

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2024-2025

Thèse n°13

THÈSE D'EXERCICE

Pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

BOUILLOT--AUBIN Marion

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 28 MARS 2025

**Évaluation de l'impact des rejets d'antibiotiques dans l'environnement sur le phénomène
d'antibiorésistance**

JURY

Président : Monsieur LANOTTE Philippe, Pharmacien, Praticien Hospitalier, Professeur à la
Faculté de Pharmacie de Tours

Membres : Madame CARVALHO SCHNEIDER Claudia, co-directrice, Praticien
Hospitalier au CHRU Tours, Responsable du Centre Régional en
Antibiothérapie (CRAtb) de Tours
Madame GERMON Stéphanie, co-directrice, Pharmacien, Maître de Conférences
à la Faculté de Pharmacie de Tours
Madame BARRON Emmanuelle, membre du jury, Pharmacien, Maître de
Conférences à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques de Bordeaux

ANNEE : 2024 - 2025

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAUDEAU, Mme Claire POUPLARD, Mme Audrey OUDIN, Mme GERMON Stéphanie

ENSEIGNANTS

16 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAIE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAUDEAU	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE
THIBAUT	Gilles	IMMUNOLOGIE

33 MAITRES DE CONFÉRENCES

AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER (disponibilité)	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE & TOXICOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
DELAIE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE

DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE
JUSTE	Matthieu	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
LAJOIE	Laurie	IMMUNOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
ODIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SAHLI	Ramla	PHARMACOGNOSIE
SIEROCKI	Pierre	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

1 MAST

CAMUS GABRIEL	Mathilde	<i>Filière Officine</i>
---------------	----------	-------------------------

5 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE
POUPIN	Pierre	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
VEYRAT DUREBEX	Charlotte	BIOCHIMIE CLINIQUE

3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

BOULARD	Pierre	IMMUNOLOGIE
DOUEZ	Emmanuel	PHARMACIE GALENIQUE
TULOUP	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

1 CONTRAT D'ENSEIGNEMENT

GERBIER	Soledad	ANGLAIS
---------	---------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date : 28 mars 2025

L'étudiant



Le Doyen de la Faculté
Professeur Denys BRAND

Remerciements

À **Monsieur Philippe LANOTTE**, professeur à la Faculté de Pharmacie de Tours et président du jury de ma thèse, je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de présider le jury de cette thèse. Je suis profondément reconnaissante de l'intérêt que vous avez porté à mon travail, ainsi que des enseignements que vous m'avez transmis tout au long de ces années d'études.

À **Madame Stéphanie GERMON**, Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie de Tours et co-directrice de cette thèse, je vous remercie d'avoir accepté de co-diriger cette thèse. Votre implication dès les premières étapes de cette recherche et votre encadrement bienveillant tout au long de mon parcours à la faculté ont été précieux.

À **Madame Claudia CARVALHO SCHNEIDER**, responsable du Centre Régional en Antibiothérapie (CRAtb) de Tours et co-directrice de cette thèse, je vous remercie infiniment pour la confiance que vous m'avez accordé en acceptant de diriger cette thèse. Vos précieux conseils m'ont guidée tant dans la recherche que dans la rédaction de cette thèse.

À **Madame Emmanuelle BARRON**, Maître de Conférences à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques de Bordeaux, je vous remercie d'avoir accepté de rejoindre le jury de cette thèse. Vos enseignements, dispensés au cours de mon Master en Développement Pharmaceutique, Management de la Production et Qualité Opérationnelle, m'ont permis d'appréhender avec plus de profondeur les enjeux de mon sujet de recherche.

Aux **enseignants de la faculté de pharmacie de Tours**, je vous remercie pour la richesse de vos enseignements et pour votre accompagnement durant mes années d'étude de pharmacie.

Aux **enseignants du Laboratoire de Technologie Pharmaceutique Industrielle de Bordeaux**, je vous suis infiniment reconnaissante pour votre confiance, la qualité de vos enseignements et l'éclairage que vous avez apporté à mon projet professionnel.

À mes collègues et amis associatifs, merci pour votre soutien, votre écoute et votre confiance. Vous m'avez aidée à grandir, et ces années d'études n'auraient pas eu la même saveur sans vous.

À mes amis,

À Adèle, merci d'avoir été un pilier du premier au dernier jour de ces études. Ton amitié, ton écoute et ta présence, dans les moments joyeux comme dans les plus difficiles, ont été d'un soutien inestimable.

À Athénaïs, notre amitié s'est imposée comme une évidence dès le premier jour. Merci d'avoir été mon binôme tout au long de notre année à l'ANEPF et de continuer à l'être avec autant de bienveillance et de complicité.

À Bélinda, Hélène, Manon, Narimane et Raphaël, merci pour votre écoute et votre soutien durant la rédaction de cette thèse. Mais surtout, merci d'être là chaque jour pour grincer, rigoler, parler, manger, chanter et danser. J'ai hâte de voir où nos prochaines aventures, professionnelles et personnelles, vont nous mener.

À ma famille,

Merci pour votre soutien et vos encouragements indéfectibles tout au long de ces (longues) années d'études.

Je souhaite remercier tout particulièrement mes parents. Merci d'avoir cru en moi depuis le premier jour, de m'avoir soutenue dans chacun de mes choix, de m'avoir guidée dans les moments de doute et aidée à me relever lorsque cela était nécessaire.

Merci à vous tous.

Table des matières

ABREVIATIONS	9
LISTE DES FIGURES.....	10
LISTE DES TABLEAUX	11
INTRODUCTION.....	12
I. DEFINITIONS ET CONCEPTS FONDAMENTAUX.....	15
I.1. LA BACTERIE	15
<i>I.1.1 Historique de la découverte des bactéries</i>	<i>15</i>
<i>I.1.2. Définition d'une bactérie.....</i>	<i>16</i>
<i>I.1.3. Structure d'une bactérie</i>	<i>16</i>
<i>I.1.4. Classement des bactéries</i>	<i>21</i>
I.2. LES ANTIBIOTIQUES	25
<i>I.2.1 Historique de la découverte des antibiotiques</i>	<i>25</i>
<i>I.2.2. Définition d'un antibiotique</i>	<i>28</i>
<i>I.2.3. Les différents mécanismes d'action des antibiotiques</i>	<i>29</i>
I.3. L'ANTIBIORESISTANCE	32
<i>I.3.1. L'historique de la découverte de l'antibiorésistance.....</i>	<i>32</i>
<i>I.3.2. Définition de l'antibiorésistance</i>	<i>35</i>
<i>I.3.3. Les mécanismes de résistance aux antibiotiques</i>	<i>36</i>
<i>I.3.4. La transmission de la résistance.....</i>	<i>38</i>
II. UNE SEULE SANTE	40
II.1. CAUSES.....	42
II.2. CONSEQUENCES.....	42
II.3. ENJEUX.....	44
III. LA CONTAMINATION DE L'ENVIRONNEMENT PAR LES ANTIBIOTIQUES	45
III.1. LE CYCLE DE CONTAMINATION DES ANTIBIOTIQUES DANS L'ENVIRONNEMENT	46
<i>III.1.1. La collecte des eaux usées.....</i>	<i>48</i>
<i>III.1.1.1. L'impact de la consommation d'antibiotique sur les effluents.....</i>	<i>48</i>
<i>III.1.1.2. Les rejets d'antibiotiques dans l'environnement</i>	<i>49</i>
<i>III.1.2. Le traitement des eaux usées</i>	<i>50</i>
<i>III.1.3. La contamination des eaux.....</i>	<i>53</i>
<i>III.1.4. La contamination des épandages.....</i>	<i>55</i>
III.2. LES DIFFERENTES SOURCES DE REJET D'ANTIBIOTIQUES DANS L'ENVIRONNEMENT.....	56
<i>III.2.1. Les rejets urbains</i>	<i>57</i>
<i>III.2.2. Les rejets hospitaliers</i>	<i>57</i>

III.2.3. Les rejets industriels.....	58
IV. L'IMPACT DE CES CONTAMINATIONS SUR LE PHENOMENE D'ANTIBIORESISTANCE.....	61
IV.1. LES CONSEQUENCES DES ANTIBIOTIQUES	62
IV.2. DEVELOPPEMENT DE RESISTANCES AUX ANTIBIOTIQUES DANS L'ENVIRONNEMENT	65
IV.3. IMPACT DES REJETS D'ANTIBIOTIQUES SUR LES DIFFERENTS ECOSYSTEMES	67
IV.3.1. Santé des écosystèmes	67
IV.3.2. Contamination des Hommes et des animaux	69
V. SOLUTIONS	70
V.1. BON USAGE DES ANTIBIOTIQUES	71
V.2. RECYCLAGE DES ANTIBIOTIQUES	73
V.3. TRAITEMENT DES EAUX USEES	74
V.4. INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	75
CONCLUSION.....	77
PERSPECTIVES	78
BIBLIOGRAPHIE.....	80

Abréviations

ACV : Analyse de Cycle de Vie
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)
ANEMF : Association Nationale des Étudiants en Médecine de France
ANEPF : Association Nationale des Étudiants en Pharmacie de France
ATB : Antibiotique
BHRe : Bactéries Hautement Résistantes émergentes
BLSE : Bêta-Lactamases à Spectre Étendu
BMR : Bactéries Multirésistantes
BRA : Bactéries Résistantes aux Antibiotiques
CMI : Concentrations Minimales Inhibitrices
DGS : Direction Générale de la Santé
EBLSE : Entérobactéries productrices de BêtaLactamases à Spectre Étendue
ECDC : Centre Européen de Prévention et de Contrôle des Maladies
ERA : Évaluation des Risques Environnementaux
ERC : Entérobactéries Résistantes aux Carbapénèmes
ERG : Entérocoques résistants aux Glycopeptides
FAO : Organisation des nations unies pour l’agriculture et l’alimentation
GRA : Gènes de Résistance aux Antibiotiques
ICPE : Installations Classées pour la Protection de l’Environnement
OCDE : Organisation de Coopération et de Développement Économiques
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
OMSA : Organisation Mondiale de la Santé Animale
PBT : Persistance, Bioaccumulation, Toxicité
PEC : Predicted Environmental Concentration
PNEC Predicted No Effect Concentration
PNUE : Programme des Nations Unies pour l’environnement
SARM : *Staphylococcus aureus* Résistant à la Méricilline
TROD : Tests Rapides d’Orientation Diagnostique

Liste des figures

Figure 1 : Affiches de la campagne de sensibilisation contre l'antibiorésistance de l'ANEMF et l'ANEPPF publiées en juin 2021	12
Figure 2 : Schéma de la structure d'une bactérie incluant des structures universelles et facultatives	17
Figure 3 : Schéma de la paroi des bactéries à Gram positif	18
Figure 4 : Schéma de la paroi des bactéries à Gram négatif	19
Figure 5 : Schéma représentant les différentes formes de bactéries.....	22
Figure 6 : Schéma de la chronologie de l'historique de la découverte des antibiotiques.....	26
Figure 7 : Schéma des différents mécanismes d'action des antibiotiques sur les bactéries	29
Figure 8 : Schéma de la chronologie de l'historique de la découverte de l'antibiorésistance et le lien avec la l'histoire de la découverte des antibiotiques	33
Figure 9 : Schéma sur les connexions expliquant le concept de One Health	41
Figure 10 : Principales voies de contamination des sols et des eaux par les antibiotiques (ATB), les bactéries résistantes aux antibiotiques (BRA) et les gènes de résistance aux antibiotiques (GRA)	47
Figure 11 : Schéma des différentes étapes du traitement des eaux usées.....	51
Figure 12 : Évolution du nombre de dosages identifiant des antibiotiques dans les eaux de surface en France (données 2010-2023)	54
Figure 13 : Graphique des quotients de risque de sélection de l'antibiorésistance pour 5 antibiotiques dans les eaux traitées et les eaux de surface en France, d'après Haenni et al. Environnement International 2022	64
Figure 14 : Consommation globale de quinolones et secteur de ville et en établissements de santé (données de ventes d'antibiotiques de 2013 à 2023).....	72
Figure 15 : Concentration moyenne de fluoroquinolones dans les eaux de surface en France (données de 2015 à 2022).....	72

Liste des tableaux

Tableau I : Classement des principales espèces de bactéries	23
---	----

Introduction

Depuis leur découverte, les antibiotiques ont révolutionné la prise en charge médicale en proposant un traitement efficace contre des infections bactériennes autrefois mortelles. Cependant, leur usage massif, et parfois inapproprié, a donné naissance à un phénomène préoccupant : l'antibiorésistance. Aujourd'hui, ce phénomène représente un enjeu majeur de santé publique à l'échelle mondiale, menaçant l'efficacité des traitements antibiotiques et rendant certaines infections de plus en plus difficiles à traiter.

L'antibiorésistance est actuellement au cœur des politiques de santé et des organisations internationales. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)⁽¹⁾, si aucune mesure efficace n'est mise en place, les infections causées par des bactéries résistantes pourraient entraîner jusqu'à 10 millions de décès par an d'ici 2050, faisant de l'antibiorésistance une menace sanitaire majeure qui pourrait engendrer une pandémie mondiale.



Figure 1 : Affiches de la campagne de sensibilisation contre l'antibiorésistance de l'ANEMF⁽²⁾ et l'ANEPF⁽³⁾ publiées en juin 2021

Ce phénomène n'impact pas seulement la santé humaine, mais il affecte également les santés animales et environnementales. La lutte contre la résistance aux antibiotiques doit s'inscrire dans une démarche globale, dite « One Health » ou « une seule santé », afin d'en comprendre tous les aspects et mettre en œuvre des stratégies de lutte efficaces.

L'environnement joue un rôle central dans le développement, la transmission et de la dissémination de l'antibiorésistance. En effet, les résidus d'antibiotiques issus de l'usage médical, vétérinaire et industriel sont rejetés dans les eaux usées et les sols exerçant ainsi une pression sélective favorisant le développement de bactéries résistantes. Ces contaminants persistent dans ces écosystèmes et favorisent la propagation des gènes de résistance dans les populations bactériennes environnementales, avec des répercussions potentielles sur la santé humaine et animale. Jacqueline Alvarez, cheffe de la branche Produits chimiques et santé de la Division de l'industrie et de l'économie du Programme des Nations Unies pour l'Environnement (PNUE), souligne⁽⁴⁾ que « Le rôle de l'environnement dans le développement, la transmission et la propagation de la résistance aux antimicrobiens doit être examiné attentivement, car les preuves s'accumulent. Il existe un large consensus sur le fait que l'action en faveur de l'environnement doit, en tant que solution, occuper une place plus importante. »

Afin d'agir efficacement contre l'antibiorésistance, il est essentiel de comprendre comment les antibiotiques contaminent l'environnement et quels impacts ces rejets ont sur le phénomène d'antibiorésistance. Cette compréhension est primordiale afin de limiter les effets de l'antibiorésistance sur la santé humaine, animale et environnementale.

Dans cette thèse, notre objectif sera de répondre à deux problématiques majeures :

- Quels sont les mécanismes de contamination de l'environnement par les antibiotiques ?
- Quel est l'impact de ces rejets d'antibiotiques dans l'environnement sur le phénomène d'antibiorésistance ?

L'objectif de cette thèse est d'évaluer comment les rejets d'antibiotiques dans l'environnement ont un impact sur le développement et la propagation du phénomène d'antibiorésistance. Afin de répondre à ces problématiques, cette thèse s'appuie sur des études scientifiques et des travaux de recherche réalisés à l'échelle mondiale.

Afin d'élaborer cette thèse, il a tout d'abord été essentiel d'identifier et de définir les concepts fondamentaux qui y sont associés. Ce travail préliminaire a nécessité une analyse approfondie des notions liées aux bactéries, aux antibiotiques et à l'antibiorésistance dans le but d'établir un cadre théorique solide. Par ailleurs, dans le but d'intégrer ce travail au concept « One Health », il a été crucial d'examiner cette approche qui prend en compte l'interconnexion entre la santé humaine, animale et environnementale, ainsi que d'en analyser les divers enjeux associés.

Ensuite, une analyse approfondie de la littérature a été réalisée à partir d'articles scientifiques issus de revues spécialisées et de bases de données académiques reconnues. Cette recherche bibliographique a permis d'identifier les enjeux majeurs liés à l'impact des rejets d'antibiotiques dans l'environnement et d'apporter des éléments de réponse fondés sur des recherches existantes. L'analyse de ces données a permis d'en extraire les résultats les plus pertinents et de construire un raisonnement structuré en lien avec les objectifs de cette thèse.

Enfin, une réflexion sur les solutions envisageables a été développée afin de souligner des stratégies de gestion et d'atténuation des risques associés à la pollution par les antibiotiques. Cette analyse est suivie d'une synthèse sur les principaux apports de cette recherche et propose des perspectives, notamment en matière de réglementation, d'innovation technologique et de prévention dans une approche intégrée de la santé publique et environnementale.

Devant l'urgence de cette situation, ce travail adopte une démarche pluridisciplinaire en se basant sur le concept de « One Health ». L'objectif de ce travail est d'approfondir notre connaissance et compréhension des interactions entre les rejets d'antibiotiques et l'antibiorésistance, afin de mieux orienter les stratégies de prévention et de gestion de ce risque majeur.

I. Définitions et concepts fondamentaux

I.1. La bactérie

I.1.1 Historique de la découverte des bactéries

Les premières bactéries ont été observées en 1675 sous le microscope d'Antoni van Leeuwenhoek⁽⁵⁾, un scientifique hollandais. Il les a désignées sous le nom de "animacules". Ses découvertes ont présenté un grand intérêt lorsqu'elles furent communiquées à la Royal Society de Londres.

C'est au XIXe siècle que la bactériologie a connu une révolution. En effet, c'est seulement en 1828 que le terme "bactérie" a été introduit par Christian Gottfried Ehrenberg.⁽⁶⁾

C'est en 1859 que Louis Pasteur a démontré que la fermentation et la décomposition sont causées par des micro-organismes, réfutant ainsi la théorie de la génération spontanée. Il a également démontré l'implication de germes spécifiques dans les maladies infectieuses. Louis Pasteur a travaillé sur le procédé d'autoclave et il est également à l'origine de la pasteurisation, deux procédés essentiels pour la destruction des micro-organismes.

Par la suite, Robert Koch a complété le travail de Louis Pasteur en démontrant le lien entre les bactéries et les maladies infectieuses. Dans les années 1870 et 1880, Robert Koch, médecin et biologiste, a établi des critères dans le but de prouver qu'un micro-organisme spécifique était la cause d'une maladie donnée, connue sous le nom de postulats de Koch. En 1882, il identifie la bactérie *Mycobacterium tuberculosis* comme l'agent responsable de la tuberculose, ce qui lui vaut le prix Nobel de médecine et de physiologie en 1905. Robert Koch et ses collaborateurs ont également développé des techniques de culture sur milieu solide pour identifier les bactéries.

Paul Ehrlich a étudié l'utilisation de colorants pour détecter et identifier les bactéries. Hans Christian Joachim Gram, Franz Ziehl et Friedrich Neelsen se sont appuyés sur ces méthodes pour mettre au point respectivement les colorations de Gram⁽⁷⁾ et de Ziehl-Neelsen⁽⁸⁾.

Au XXe siècle, la découverte de l'ADN et le développement de la biologie moléculaire ont eu un impact majeur sur l'étude des bactéries. La première séquence complète d'un organisme vivant est celle du génome bactérien de *Haemophilus influenzae* qui a été publiée en 1995.

I.1.2. Définition d'une bactérie

Les bactéries sont des micro-organismes unicellulaires procaryotes dont la taille est de l'ordre du micromètre. Elles se distinguent par l'absence de noyau mais possèdent un ADN chromosomique circulaire qui se trouve dans le nucléoïde. Les bactéries sont capables de se reproduire de manière autonome, ce qui la distingue des virus.

Les bactéries présentent une diversité morphologique, écologique et physiologique considérable. Nous les observons dans presque tous les milieux, qu'ils soient terrestres, aquatiques et aériens.

Chez l'Homme, certaines bactéries sont responsables des maladies infectieuses. Cependant, certaines bactéries peuvent également apporter des bénéfices significatifs en intégrant le microbiote de l'organisme.

De nombreuses maladies infectieuses sont causées par des bactéries pathogènes. Ces micro-organismes colonisent le corps humain, se reproduisent puis produisent des toxines ou altèrent les tissus de différentes manières. Ces infections peuvent présenter divers degrés de gravité, allant de légères à potentiellement mortelles. Ces infections nécessitent généralement une prise en charge médicale, incluant l'administration d'un traitement antibiotiques.

En revanche, de nombreuses bactéries jouent un rôle essentiel dans la santé humaine. Ces bactéries bénéfiques sont fréquemment retrouvées dans les différentes flores du corps humain, telles que la flore intestinale, la flore buccale, et la flore cutanée. Elles peuvent avoir divers rôles bénéfiques tels que la prévention d'infection en protégeant les muqueuses, la digestion d'aliments, la synthèse de vitamines ou encore la régulation du pH.

La compréhension de cette dualité est primordiale pour le développement de stratégies préventives et thérapeutique efficaces, tout en protégeant les avantages microbiens afin d'améliorer la santé humaine et animale.

I.1.3. Structure d'une bactérie

Les bactéries présentent une grande diversité morphologique. Certaines structures sont universelles chez toutes les bactéries, tandis que d'autres sont facultatives. Ces structures facultatives permettent de classer les bactéries en différents groupes, facilitant ainsi leur

identification et leur étude.⁽⁹⁻¹¹⁾ La figure 2 ci-dessous est un schéma représentant la composition d'une bactérie, incluant ces structures universelles et également facultatives.

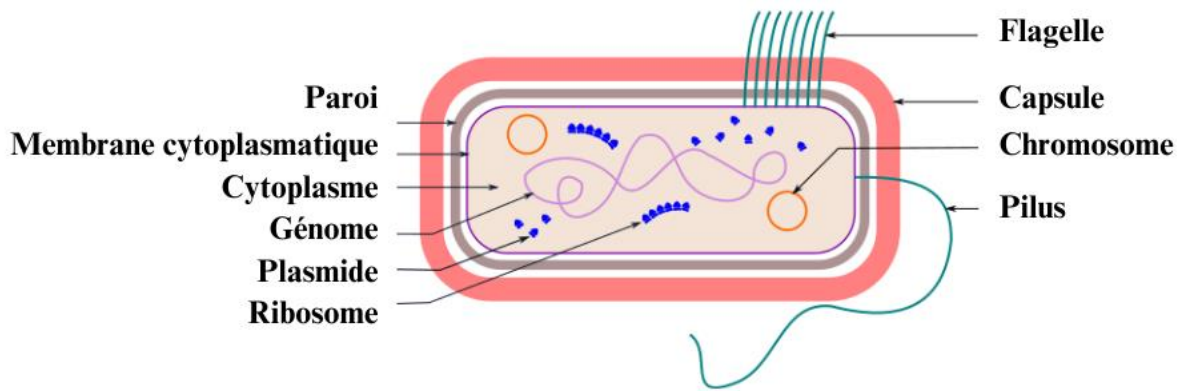


Figure 2 : Schéma de la structure d'une bactérie incluant des structures universelles et facultatives⁽¹²⁾

Tout d'abord, toutes les bactéries sont composées d'une paroi cellulaire qui est située sous la capsule (lorsqu'elle est présente) et qui entoure la membrane cellulaire. Cette structure permet de protéger les bactéries et est aussi responsable de leur forme en constituant le squelette externe de la bactérie. L'un des constituants essentiels caractéristiques des parois bactériennes est la muréine, qui est un peptoglycane. Il existe deux grands types de paroi qui ont des différences de structures et des différences chimiques. La coloration Gram, mise en place par Hans Christian Gram en 1884, permet de distinguer ces deux types de parois :

- La paroi des bactéries à Gram positif (+) est schématisée ci-dessous sur la figure 3. Ces bactéries ont une paroi plus épaisse (entre 20 et 80 nm) constituée essentiellement de muréine, à laquelle sont associées des acides téichoïques. Les polysides conférant la spécificité antigénique des bactéries, sont attachés à la paroi cellulaire.

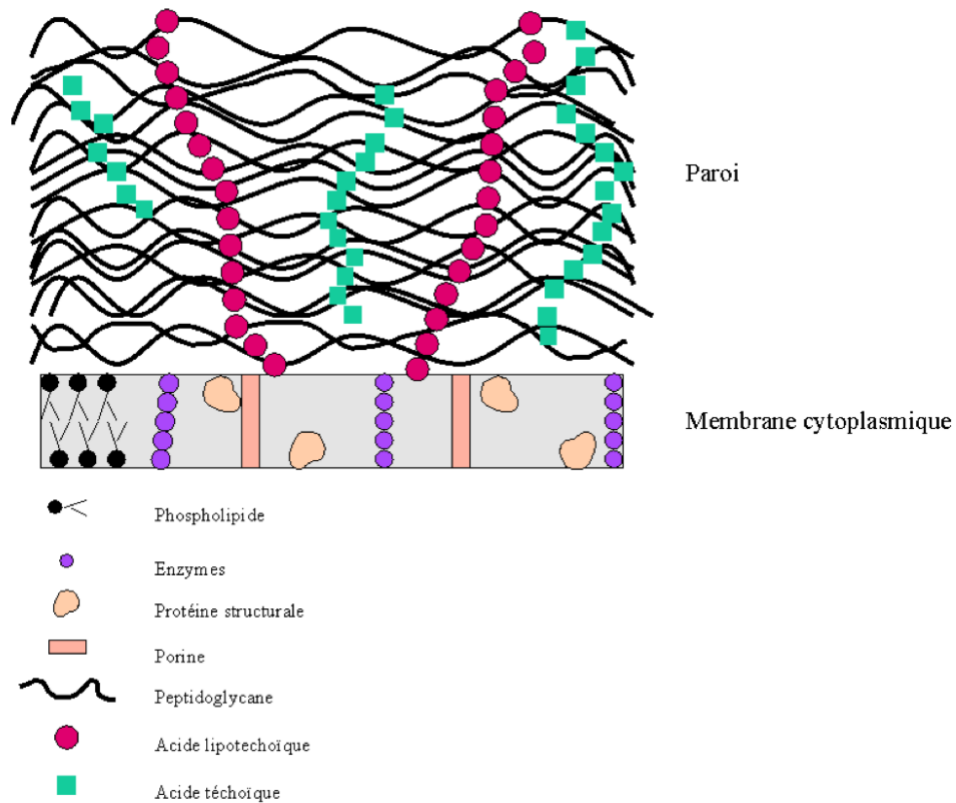


Figure 3 : Schéma de la paroi des bactéries à Gram positif⁽⁹⁾

- La paroi des bactéries à Gram négatif (-) est schématisée ci-dessous sur la figure 4. Ces bactéries ont une paroi plus fine composée de deux couches séparées par un espace périplasmique. Cette paroi est constituée d'une fine couche de muréine à structure lâche qui est recouverte à l'extérieur par une membrane externe constituée de lipides organisés en deux couches hydrophiles séparées par une couche hydrophobe.

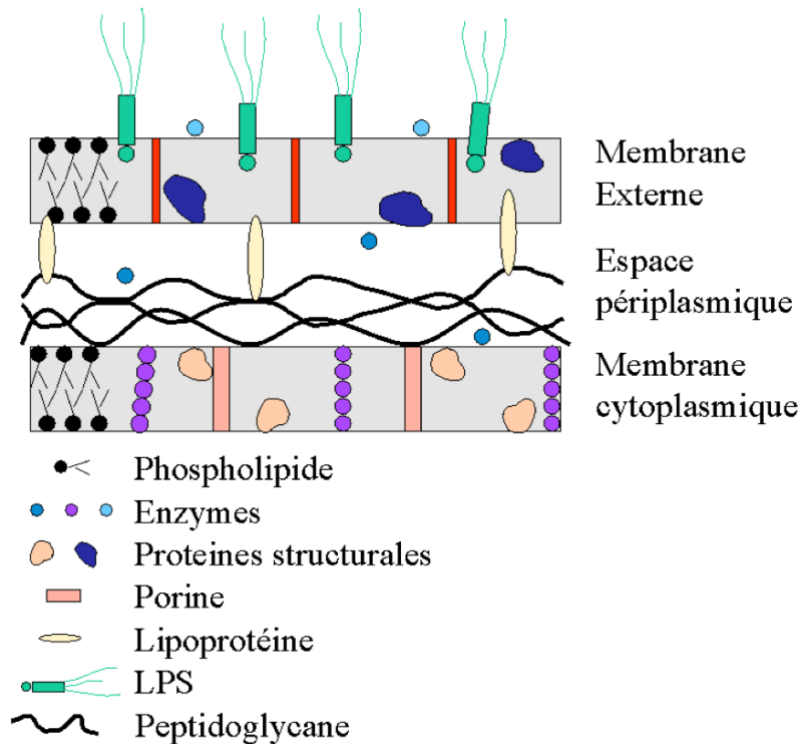


Figure 4 : Schéma de la paroi des bactéries à Gram négatif⁽⁹⁾

Sous cette paroi, il y a la membrane cytoplasmique. C'est une bicouche lipidique semi-perméable contenant des protéines, qui a pour rôle de contrôler les échanges de substances entre la bactérie et son environnement. Elle joue un rôle primordial dans le maintien de l'équilibre interne de la cellule.

Les mésosomes sont des invaginations de la membrane cytoplasmique des bactéries. Ils forment des replis ou des vésicules internes qui augmentent la surface membranaire. Ces structures jouent un rôle dans la respiration cellulaire, la division cellulaire et la distribution des chromosomes lors de la réplication.

A l'intérieur de cette membrane plasmatique se trouve le cytoplasme, composé de hyaloplasme, qui contient divers éléments essentiels tels que le nucléoïde, les ribosomes, les plasmides, le corpuscule basal et les inclusions.

Le nucléoïde est une région du cytoplasme dans laquelle est situé le matériel génétique de la bactérie. Ce matériel génétique est généralement sous la forme d'un chromosome circulaire d'ADN.

Les ribosomes bactériens sont composés d'une grande sous-unité (50S) et d'une petite sous-unité (30S). Ils permettent de lire les séquences d'ARN messager afin de les traduire en chaînes polypeptidique formant des protéines.

Certaines bactéries possèdent un ou plusieurs des éléments mentionnés ci-dessous leur permettant d'acquérir des caractéristiques supplémentaires ou pour survivre dans des environnements spécifiques.

Plusieurs types de bactéries sont entourées par une capsule. Cette couche extérieure à la paroi cellulaire est composée principalement de polysaccharides et plus rarement de polypeptides. Cette structure protège les bactéries de la phagocytose par le système immunitaire et elle favorise également à l'adhésion aux surfaces. Les bactéries non capsulées sont définies comme avirulentes.

Divers groupes de bactéries ont besoin d'avoir des structures facultatives pour se déplacer ou adhérer à des surfaces. Les flagelles sont des filaments longs et fins composés de flagellines, qui permettent à la bactérie d'être mobile. Ils ont une longueur d'environ une dizaine de micromètres et leur diamètre peut varier entre 12 et 30 nanomètres. Certaines bactéries possèdent un ou plusieurs flagelles, ce qui leur permet de se déplacer dans des environnements variés. Les flagelles sont ancrés dans le cytoplasme bactérien par une structure complexe composée de trois parties : un filament hélicoïdal, un crochet et un corpuscule basal.

Les pili sont des structures filiformes présentes à la surface des bactéries. Il en existe deux types : les pili communs, aussi appelés fimbriae, et les pili sexuels. Les fimbriae sont courts et disposés régulièrement à la surface de la bactérie. Ils permettent l'adhésion des bactéries à des surfaces, comme des muqueuses, ou dans certains cas la conjugaison entre bactéries. Les pili sexuels sont plus longs et moins nombreux que les pili communs. Ils existent uniquement chez les bactéries F+ « mâles » et jouent un rôle dans la conjugaison des bactéries entre elles.

Les plasmides sont des petits fragments d'ADN circulaire pouvant contenir des gènes supplémentaires qui peuvent être transmis entre bactéries. Les plasmides peuvent être transférés entre bactéries par conjugaison. Ces plasmides jouent notamment un rôle dans la résistance aux antibiotiques.

Les inclusions bactériennes sont retrouvées à l'intérieur du cytoplasme et permettent de stocker diverses substances tels que du phosphate, des lipides ou du sucre. Ces inclusions

permettent aux cellules bactériennes de survivre dans des environnements où ces sources sont plus rares.

Enfin, lorsque certaines bactéries sont placées dans des environnements défavorables de survie, elles forment des endospores. C'est une forme qui est résistante aux conditions défavorables de vie. Ce phénomène de sporulation est caractérisé par une déshydratation du cytoplasme, l'apparition de dipicolinate de calcium, une densification des structures nucléaires et la synthèse d'une paroi sporale épaisse. Ces changements confèrent une haute résistance à la bactérie qui lui permet de résister à la chaleur, à la dessiccation, aux radiations et à plusieurs agents chimiques. Une endospore peut résister des années voir des milliers d'années. Une fois replacée dans un environnement favorable, la spore rétablit une cellule végétative identique à celle d'origine.

I.1.4. *Classement des bactéries*

Les bactéries peuvent être classifiées de différentes manières selon leur morphologie, leur métabolisme, leur réaction aux colorations, leur habitat, etc.^(11,13)

La forme des bactéries est conférée par leur paroi. Les bactéries ont principalement une forme sphérique (coques, cocci) ou une forme de bâton (bacilles). Les cocci peuvent avoir une forme d'amas, de chaînes ou de paires. Les bacilles peuvent être des bacilles droits, corynéformes ou encore des coccobacilles. Mais les bactéries peuvent également être sous la forme de spirilles (de type borrelia, tréponème ou encore leptospire), de vibrions, de pléomorphes ou filamenteuses. La figure 5 ci-dessous illustre différentes formes de bactéries.

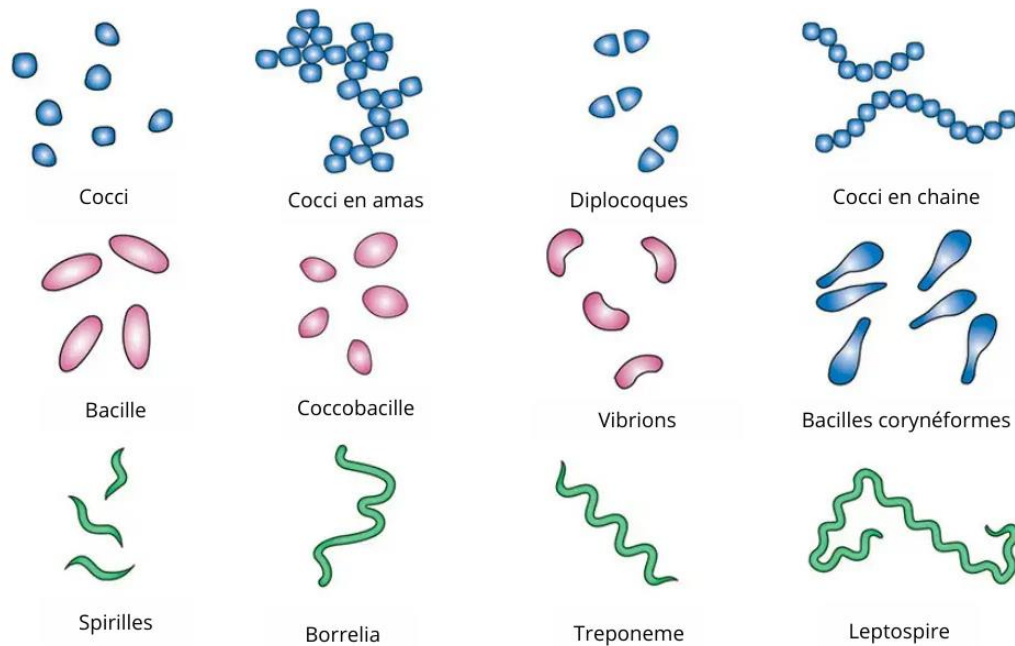


Figure 5 : Schéma représentant les différentes formes de bactéries⁽¹⁴⁾

Pour l'identification des bactéries, plusieurs colorations peuvent être utilisées. La coloration la plus utilisée est la coloration de Gram. Le principe de cette coloration est basé sur la différence de perméabilité entre les deux grands types de parois. Les bactéries dites Gram +, qui ont une paroi cellulaire épaisse composée principalement de muréine, prennent une coloration violette. Les bactéries Gram -, qui ont une paroi cellulaire mince avec une membrane externe supplémentaire, prennent une coloration rouge. Les autres colorations qui peuvent être utilisées pour l'identification des bactéries sont par exemple la coloration de Ziehl-Neelsen, la coloration négative, la coloration de flagelle ou encore la coloration de Schaeffer-Fulton.

Les bactéries peuvent également avoir différents types respiratoires. Les bactéries aérobies strictes ont besoin d'oxygène pour survivre, les bactéries aérobies facultatives peuvent utiliser l'oxygène mais peuvent également vivre sans, les bactéries anaérobies aérotolérantes tolèrent l'oxygène mais ne l'utilisent pas et enfin les bactéries anaérobies strictes ne peuvent pas survivre en présence d'oxygène.

Les bactéries peuvent être identifiées en utilisant de nombreux autres critères tels que les caractéristiques de culture, physiologiques, leur profil de sensibilité aux antibiotiques, leur analyse génétique ou encore des tests biochimiques ou de biologie moléculaire.

Le tableau I ci-dessous propose un classement non exhaustif des principales espèces de bactéries selon leur structure, leur morphologie, leur respiration, leur genre et leur espèce.

Tableau I : Classement des principales espèces de bactéries

Structure	Morphologie		Respiration	Genre	Espèce
Gram +	Cocci	Amas	Aérobie	Staphylococcus	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Staphylococcus saprophyticus</i>
		Chainettes		Streptococcus	<i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus viridans</i> <i>Streptococcus bovis</i> <i>Streptococcus anginosus</i>
		Diplocoques		Streptococcus	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
		Courtes chainettes		Enterococcus	<i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>
	Bacilles	Petits		Listeria	<i>Listeria monocytogènes</i>
				Erysipelothryx	<i>Erysipelothryx rhusiopathiae</i>
		Grands		Corynebacterium	<i>Corynebacterium diphteria</i>
				Bacillus	<i>Bacillus anthracis</i>
			Norcadia		
			Anaérobie stricte	Clostridium	<i>Clostridium tetani</i> , <i>Clostridium perfringens</i> , <i>Clostridium botuli</i> , <i>Clostridium difficile</i>
				Actinomyces	
				Peptococcus	<i>Peptostreptococcus. spp</i>
	Propionibacterium	<i>Propionibacterium acnes</i>			
Gram -	Cocci	Diplocoques	Aérobie	Neisseria	<i>N. meningitidis</i> <i>N. gonorrhoeae</i>
				Branhamella	<i>Branhamella catarrhalis</i>
			Anaérobie		<i>Veillonela sp</i>
	Bacilles	Coccobacilles	Aérobie	Brucella	<i>Brucella melitensis</i>
				Haemophilus	<i>Haemophilus influenzae</i>
				Moraxella	<i>Moraxella catarrhalis</i>
			Pasteurella	<i>Pasteurella multocida</i>	
			Bordetella	<i>Bordetella pertussis</i>	
			Legionella	<i>Legionella pneumoniae</i>	
			Kingella	<i>Kingella kingae</i>	

Gram -	Bacilles	Bacilles à coloration bipolaire		Enterobactéries	<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Providencia rettgeri</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Salmonella typhimurium</i> <i>Shigella sonnei</i> <i>Yersinia enterocolitica</i>
			Aérobic stricte		<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Acinetobacter baumannii</i>
			Anaérobic stricte	Bactéroïde Prevotella Fusobacterium Porphyromonas Eubacterium	<i>Bacteroides fragilis</i> <i>Prevotella intermedia</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Porphyromonas gingivalis</i> <i>Eubacterium lentum</i>
		Vibrions			<i>Vibrio cholerae</i> <i>Campylobacter jejuni</i> <i>Helicobacter pylori</i>
Autres bactéries	Formes spiralées			Treponema	<i>Treponema pallidum</i>
				Leptospira	<i>Leptospira icterohémorragiae</i>
				Borrelia	<i>Borrelia recurrentis</i> / <i>burgdorferi</i>
				Spirillum	<i>Spirillum minus</i>
	Mycoplasme	Sans paroi		Mycoplasma	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Mycoplasma hominis</i>
				Ureaplasma	<i>Ureaplasma urealyticum</i>
	Bactéries intra-cellulaire	Très petite taille		Chlamydia	<i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Chlamydia psittaci</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i>
				Rickettsia	<i>Rickettsia conorii</i>
	Mycobactéries	Bacilles	Aérobies strictes	Mycobacterium	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Mycobacterium leprae</i> <i>Mycobacterium avium</i>
				Coxiella	

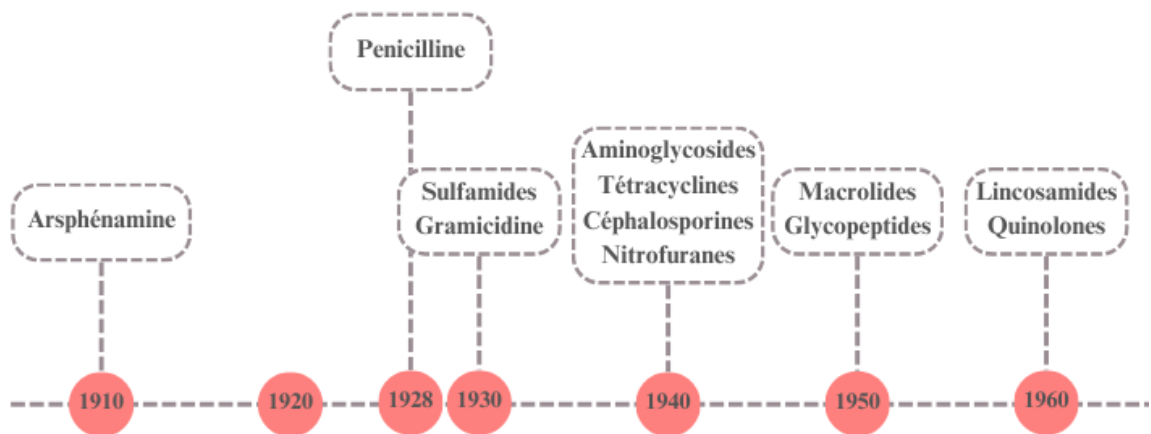
I.2. Les antibiotiques

I.2.1 *Historique de la découverte des antibiotiques*

Les premières applications identifiées de substances destinées à soigner des infections remonteraient à plus de 2 500 ans en Chine, où ils utilisaient les propriétés thérapeutiques de la moisissure de soja. Dans l'Égypte et la Grèce antique les populations utilisaient respectivement de la moisissure et de la myrte, produisant, des substances antibiotiques pour soigner certaines infections.⁽¹⁵⁾

Le terme « antibiose » a été introduit en 1889 par Paul Vuillemin⁽¹⁶⁾. Ce terme définit un principe actif produit par un organisme vivant qui détruit ou inhibe la croissance d'autres organismes afin de protéger la sienne. Ces substances antibiotiques peuvent être d'origine naturelle, hémi-synthétique ou synthétique.

La figure 6 est une frise chronologique résumant les principales étapes de l'histoire de la découverte des antibiotiques.⁽¹⁵⁾



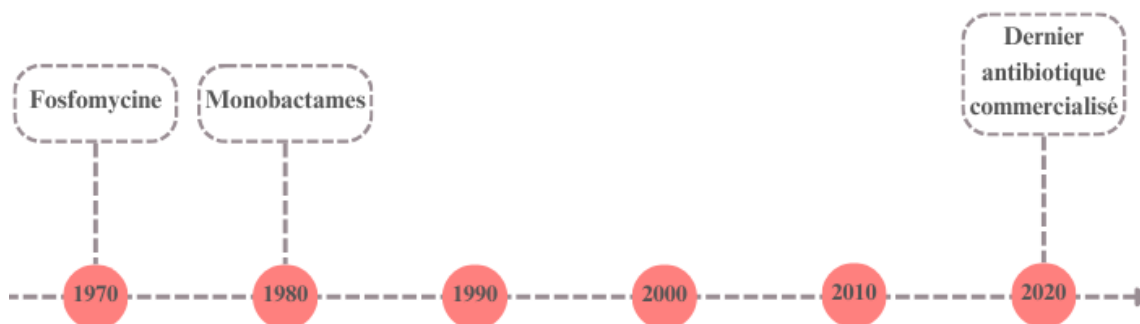


Figure 6 : Schéma de la chronologie de l'historique de la découverte des antibiotiques

Après les nombreuses découvertes sur les bactéries réalisées au cours du XIX^{ème} siècle, les scientifiques du XX^{ème} siècle ont commencé à chercher des traitements contre les maladies infectieuses. A cette époque, les maladies infectieuses telles que la syphilis, la typhoïde et la tuberculose étaient un fléau majeur sans qu'il n'y ait de traitement efficace. Les progrès réalisés en microbiologie, en médecine et en chimie organique permettent d'enchaîner les découvertes dans ce secteur.

En 1910, Paul Ehrlich synthétise le premier antibiotique à partir de composés arsenicaux (arsphénamine) capable de traiter la syphilis, ce qui a révolutionné la prise en charge de cette maladie mortelle.⁽¹⁷⁾ Ensuite, le scientifique allemand Gerhard Domagk s'appuie sur les travaux de Paul Ehrlich sur les composés arsenicaux et observe des propriétés antibactériennes dans certains colorants. L'efficacité antibactérienne des sulfanilamides sur les streptocoques est démontrée en 1935. Ce premier antibiotique de la famille des sulfamides va permettre à Gerhard Domagk d'obtenir le prix Nobel de physiologie et de médecine en 1939.

Ensuite, Ernest Fourneau de l'institut Pasteur va développer plusieurs molécules appartenant à cette famille. La famille d'antibiotique des sulfamides est la plus importante, jusqu'aux années 1940.

En 1928, le microbiologiste franco-américain René Dubos découvre une substance, la tyrothricine, produite par des bactéries vivant dans le sol qui est capable d'inhiber le pneumocoque. En 1939, il isole la gramicidine de la tyrothricine, qui est une substance qui permet d'inhiber un large spectre de bactéries à Gram positif. Il s'agit d'un des premiers antibiotiques d'origine naturelle.⁽¹⁸⁾

Une des grandes avancées scientifiques dans le domaine fût la découverte de la pénicilline. Tout d'abord, Ernest Duchesne, un médecin français, a travaillé sur des champignons du genre *Penicillium* à la fin du XIX^{ème} siècle. Il a notamment pu observer l'effet antibactérien de certaines souches de *Pénicillium*.⁽¹⁹⁾

La découverte de la pénicilline a eu lieu en 1928 par Alexander Fleming. Après une contamination accidentelle de ses cultures de staphylocoques, ce bactériologiste britannique découvre que le champignon *Penicillium notatum* inhibe la croissance de ces bactéries.

Cependant, ce n'est qu'en 1940 que les chercheurs britanniques Howard Florey et Ernst Chain réussissent à extraire et purifier la molécule responsable de l'inhibition de la croissance bactérienne à partir de cultures de *Penicillium notatum*. Il s'agit de la pénicilline, qui démontre une grande efficacité pour traiter le pneumocoque chez les souris puis chez l'Homme.

La production en grande quantité de la pénicilline n'est possible qu'en 1941 grâce à la technique de fermentation en cuve de la levure *Penicillium chrysogenum* par les laboratoires Pfizer, aux Etats-Unis. Les chercheurs Alexander Fleming, Howard Florey et Ernst Chain ont reçu le prix Nobel de médecine en 1945 à la suite de leurs travaux sur la pénicilline.

La pénicilline devient un médicament essentiel pour soigner les milliers de soldats blessés lors de la seconde guerre mondiale et arrive massivement en Europe à la suite du débarquement en Normandie.⁽²⁰⁾ Il s'agit du « miracle antibiotique ».

L'âge d'or des antibiotiques, qui a débuté dans les années 1940, s'est poursuivi par la découverte de nouvelles familles d'antibiotique.⁽²¹⁾ Les aminoglycosides, les tétracyclines, les céphalosporines et les nitrofuranes ont été découverts dans les années 1940. Puis les macrolides et les glycopeptides ont été découverts dans les années 1950 et les lincosamides, et les quinolones dans les années 1960. Ensuite, nous pouvons citer la fosfomycine qui a été découverte dans les années 1970 ou encore les monobactames dans les années 1980. Cette liste de nombreux antibiotiques majeurs qui ont été découverts durant cette période est non exhaustive.

Cet âge d'or des antibiotiques s'acheva dans les années 90 à la suite de la prise de conscience de la résistance de nombreuses bactéries aux antibiotiques.⁽²²⁾

Depuis le début du XXIème siècle, la découverte et la mise sur le marché de nouveaux antibiotiques se font de plus en plus rares. Cette diminution s'explique par la complication et le coût élevé de la recherche et du développement de nouveaux antibiotiques ainsi que par le manque d'encouragements économiques pour les entreprises pharmaceutiques.

Le dernier antibiotique mis sur le marché est la céfidérocol qui a obtenu son autorisation de mise sur le marché en juin 2020.⁽²³⁾ Cet antibiotique, appartenant à la famille des céphalosporines est utilisé pour traiter les infections bactériennes résistantes à d'autres antibiotiques.

Aucun nouvel antibiotique avec un nouveau mécanisme d'action été développé depuis 20 ans.⁽²⁴⁾

1.2.2. Définition d'un antibiotique

Le terme antibiotique vient du grec *anti* qui signifie « contre » et *biôtikos* « qui concerne la vie ». Les antibiotiques sont des substances qui ont une action spécifique contre les bactéries. Ils peuvent avoir une action bactériostatique en inhibant la croissance des bactéries ou une action bactéricide en les détruisant.⁽²⁵⁾

Ce sont des composés chimiques qui peuvent avoir plusieurs origines. Tout d'abord, ils peuvent être d'origine naturelle, c'est-à-dire qu'ils sont produits par un microorganisme tel que les bactéries ou les levures. Ces produits naturels peuvent également être modifiés chimiquement pour donner des antibiotiques semi-synthétiques. Enfin, les antibiotiques peuvent être totalement produits par des moyens chimiques pour donner des composés synthétiques.

Les antibiotiques peuvent avoir une activité plus ou moins spécifique de certaines bactéries. Certaines familles d'antibiotiques agissent spécifiquement sur un petit groupe de bactéries, on les qualifie d'antibiotiques à spectre étroit. D'autres familles d'antibiotiques agissent sur un grand nombre de genre et d'espèces bactériennes, on dit alors qu'ils ont une activité à large spectre.

I.2.3. Les différents mécanismes d'action des antibiotiques

Aujourd'hui, il existe plus d'une quinzaine de familles d'antibiotiques qui diffèrent par leur structure et leur mécanisme d'action. Les antibiotiques s'opposent à la prolifération bactérienne en se fixant sur des cibles spécifiques.⁽²²⁾

La figure 7 ci-dessus schématise les différents mécanismes d'action des antibiotiques sur les bactéries.

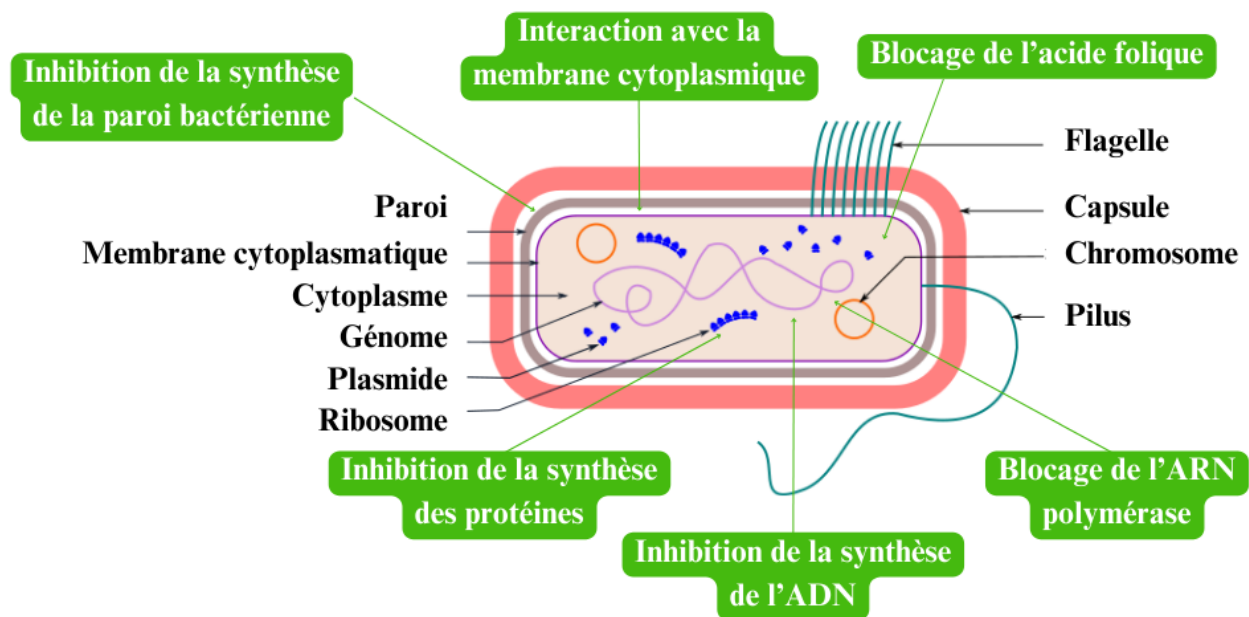


Figure 7 : Schéma des différents mécanismes d'action des antibiotiques sur les bactéries⁽¹²⁾

I.2.3.1. Les antibiotiques inhibant la synthèse de la paroi bactérienne

Tout d'abord, certains antibiotiques interfèrent avec les enzymes intervenant dans la synthèse de la paroi bactérienne.⁽²⁶⁾ Dans cette catégorie nous pouvons citer le groupe des β -lactamines auquel appartiennent les familles des pénicillines, des carbapénèmes, des céphalosporines et des monobactames. Ces antibiotiques vont inhiber l'enzyme transpeptidase, ce qui va arrêter la synthèse du peptidoglycane et empêcher la formation d'une paroi bactérienne solide et la rendre plus sensible aux ruptures osmotiques. Dans cette famille, on retrouve notamment la pénicilline G, l'amoxicilline et la ceftriaxone.

Les antibiotiques des familles des glycopeptides interfèrent également avec les enzymes de la paroi. Ils vont se lier à un acide aminé essentiel dans la structure de la paroi bactérienne, ce qui va bloquer la croissance de la bactérie. La vancomycine et la teicoplanine sont des glycopeptides.

Enfin, la fosfomycine va se lier à une autre enzyme qui est le transporteur spécifique du phosphate dans la membrane. Ceci va empêcher l'absorption de cet élément indispensable pour la synthèse de certains composants de la paroi.

I.2.3.2. Les antibiotiques interférant avec la membrane cytoplasmique

Ensuite, d'autres antibiotiques jouent leur rôle en interférant avec la membrane plasmique.⁽²⁶⁾ C'est le cas des antibiotiques des familles de polymyxines qui vont se lier aux phospholipides de la membrane plasmique. Cette liaison va provoquer des perturbations de la structure membranaire provoquant la fuite de composants cellulaires. Il s'agit du mécanisme d'action de la colistine.

La gramicidine et la tyrocidines vont former des canaux transmembranaires dans la membrane plasmique, perturbant ainsi l'équilibre osmotique bactérie et entraînant sa mort.

La partie lipidique des lipopeptides se lie à la membrane de la bactérie et la partie peptidique va perturber sa structure et sa fonction. Ces antibiotiques peuvent également former des pores dans la membrane plasmique de la bactérie. La daptomycine et la nisine agissent par ce mécanisme d'action.

I.2.3.3. Les antibiotiques inhibant la synthèse protéique

Les antibiotiques qui inhibent la synthèse des protéines ont différents mécanismes d'action.⁽²⁶⁾ Premièrement, les aminosides et les aminocyclitol vont se fixer sur la petite sous-unité 30S du ribosome. Cela va engendrer une perturbation de la lecture du code génétique conduisant à la synthèse de protéines non fonctionnelles. Dans cette catégorie, il y a la tobramycine, l'amikacine ou encore la gentamicine.

Les tétracyclines vont également se fixer de manière réversible à la sous-unité 30S, ce qui va entraîner un arrêt de l'élongation du peptide avec un arrêt de l'incorporation d'acides aminés. La doxycycline et la minocycline agissent avec ce mécanisme d'action.

Ensuite, les antibiotiques des familles des macrolides (ex : érythromycine, josamycine), des lincosamides (ex : clindamycine), des streptogramines (ex : pristinamycine), des kétolides (ex : télithromycine) ainsi que les phénicoles (ex : thiophénicol) vont se fixer sur la grande sous-unité 50S du ribosome. Avec ce mécanisme, la translocation peptidique va être bloquée, ce qui arrête la synthèse protéique.

L'acide fusidique va se fixer sur un facteur d'élongation essentiel à la synthèse protéique. Ce mécanisme va inhiber la synthèse des protéines.

Enfin, les antibiotiques de la famille des oxazolidinones vont empêcher la formation du complexe 70S, qui est indispensable pour la synthèse protéique. Ce complexe est formé par la liaison des sous-unités 30S et 50S avec l'ARN messager et l'ARN ribosomal. L'un des antibiotiques de cette famille est le linézolide.

I.2.3.4. Les antibiotiques inhibant la synthèse de l'ADN

Ensuite, certaines familles d'antibiotiques vont agir en inhibant la synthèse de l'ADN bactérien.⁽²⁶⁾ Les quinolones vont empêcher le démêlage et le superenroulement de l'ADN bactérien pendant la réplication en se fixant sur la topoisomérase IV. L'acide pipémidique, l'ofloxacine ou encore la lévofloxacine peuvent entraîner la mort de la cellule.

Ensuite, les nitrofuranes et les nitro-imidazoles vont être convertis en radicaux libres toxiques par des enzymes bactériennes. Ces derniers vont endommager l'ADN de la bactérie en engendrant des substitutions de bases ou des cassures de la double hélice. Avec ce phénomène, les antibiotiques nitrofurantoïne ou métronidazole peuvent tuer la bactérie.

I.2.3.5. Les antibiotiques bloquant l'ARN polymérase

Les antibiotiques des familles de rifamycine ou des macrocycliques vont bloquer l'ARN polymérase en se fixant sur des régions différentes. Ces deux mécanismes vont bloquer la progression de la transcription et empêchent également la synthèse de l'ARN messager.⁽²⁶⁾

I.2.3.6. Les antibiotiques bloquant la synthèse de l'acide folique

Enfin, une dernière catégorie d'antibiotiques va bloquer la synthèse de l'acide folique.⁽²⁶⁾ L'acide folique est une vitamine essentielle à la synthèse des acides nucléiques de l'ADN et de l'ARN. Les sulfamides, analogues d'un élément essentiel à la synthèse d'acide folique vont empêcher la synthèse de celui-ci.

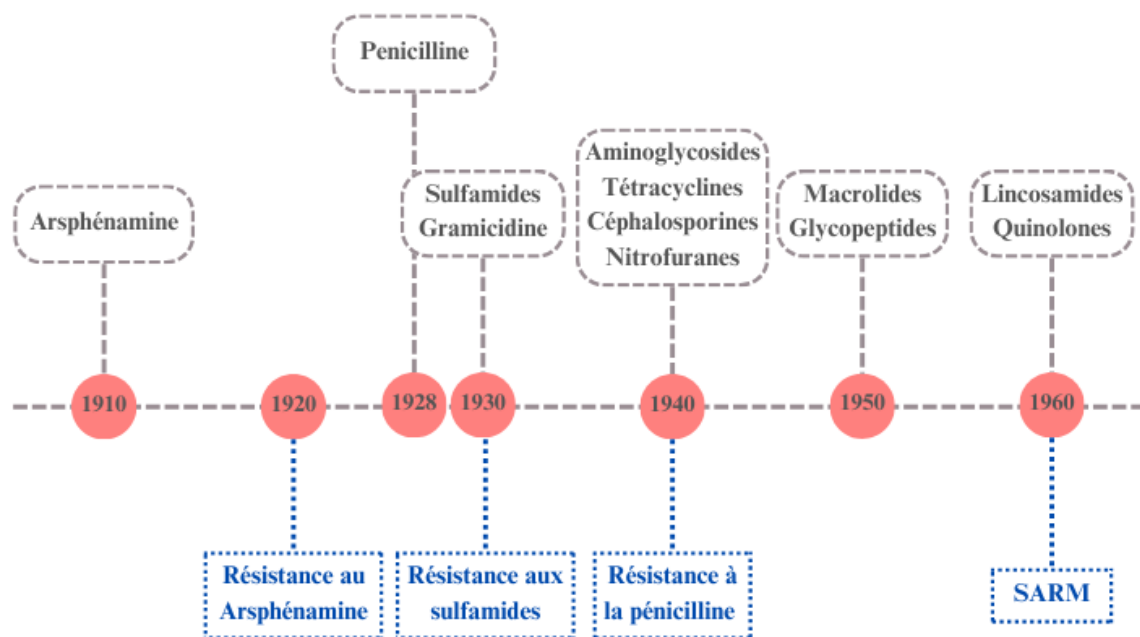
Le triméthoprine se lie à une enzyme impliquée dans la synthèse d'acide folique, l'empêchant de se convertir dans sa forme active.

Enfin, le cotrimoxazole est une association de triméthoprine et de sulfamides. Son mécanisme d'action est donc une mutualisation de ces deux premiers.

I.3. L'antibiorésistance

I.3.1. L'historique de la découverte de l'antibiorésistance

L'histoire de la découverte des antibiotiques est indissociable de celle de l'apparition du phénomène de résistance aux antibiotiques. La figure 8 illustre les événements clés liés à l'émergence de la résistance, parallèlement à la découverte et à l'utilisation des différents antibiotiques.⁽¹⁵⁾



Légende :

SARM : Staphylococcus Aureus Résistant à la Méricilline

BMR : Bactéries multirésistances

EBLSE : Entérobactéries productrices de bêtalactamases à spectre étendue

ERG : Entérocoques résistants aux glycopeptides

ERC : Entérobactéries résistantes aux carbapénèmes

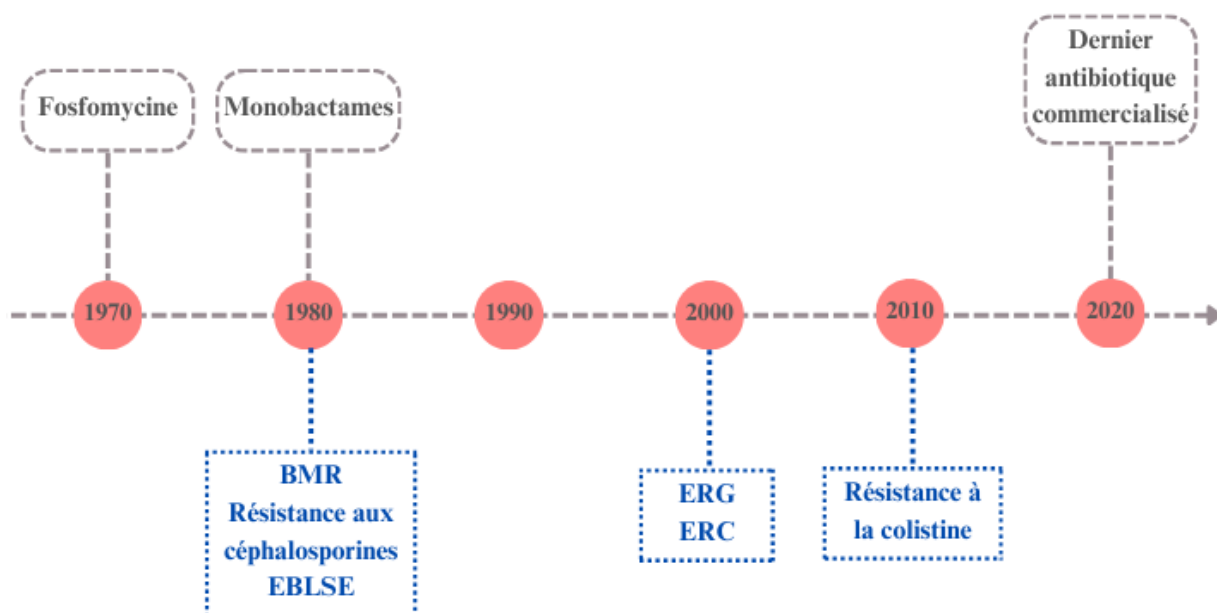


Figure 8 : Schéma de la chronologie de l'historique de la découverte de l'antibiorésistance et le lien avec la l'histoire de la découverte des antibiotiques

En 1942, soit un an après la première administration de la pénicilline à des patients, les premières bactéries résistantes à cet antibiotique ont été détectées.⁽²⁷⁾ Cette année-là, une épidémie de *Staphylococcus aureus* résistants à la pénicilline a éclaté dans un hôpital britannique.⁽²⁰⁾

Au niveau du domaine médical, une réponse à la résistance aux antibiotiques serait de rechercher un autre antibiotique pour prévenir les mutations. Par exemple, en 1945, la pénicilline a été employée dans le traitement des pneumonies qui résistaient aux sulfamides.

La méticilline, découverte en 1959 et introduite en 1960, a rapidement rencontré des résistances découvertes en 1961 avec l'apparition des *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM). Ces SARM diffusent largement pendant les années 1970.

C'est également à cette époque (années 1970-1980) que les premières bactéries multirésistances (BMR) ont été identifiées.

Ensuite, quatre ans après la découverte des céphalosporines de 3^{ème} génération en 1980, les premières résistances à ces antibiotiques ont été mises en évidence.

En 1987, la première épidémie hospitalière à entérobactéries productrices de bêtalactamases à spectre étendue (EBLSE) s'est produite, et ces bactéries se sont propagées durant les années 1990.

Dans les années 2000, des épidémies à entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG) et d'autres causées par des entérobactéries résistantes aux carbapénèmes (ERC) ont été signalées. Ensuite, en 2016, les premiers cas d'entérobactéries résistantes à la colistine ont été détectés.

Dans les années 1950 et 1960, les scientifiques ont commencé à découvrir les mécanismes de la résistance. Initialement, dans les années 1940, on pensait que l'antibiorésistance était transmise génétiquement, verticalement, à la descendance des individus porteurs d'une mutation.

Dans les années 1950, Joshua Lederberg démontre un mode de transmission génétique entre les bactéries en mettant en évidence le phénomène de transduction ainsi que les plasmides et les transposons, qui sera abordé dans cette thèse.

Une épidémie de dysenterie bactérienne résistante aux antibiotiques a éclaté en 1969 en Amérique centrale, ce qui a révélé que les plasmides pouvaient accumuler plusieurs gènes de résistances.

Dès 1998, l'OMS⁽²⁸⁾ a alerté à propos de l'impact de l'utilisation d'antibiotiques en médecine vétérinaire sur le phénomène d'antibiorésistance. En 2001, l'OMS⁽²⁹⁾ a officiellement reconnu que l'antibiorésistance représente une menace qui nécessite une action coordonnée à l'échelle mondiale. Le premier rapport global⁽³⁰⁾ sur la surveillance de la résistance microbienne, publiée en 2014, a mis en évidence la gravité de cette menace. En 2015, un plan d'action mondial a été publié⁽³¹⁾, suivi en 2019 par la publication d'un second rapport⁽³²⁾ soulignant les avancées réalisées ainsi que les objectifs qui n'ont pas encore atteints.

Pour conclure, l'évolution de l'antibiorésistance représente aujourd'hui une problématique majeure de santé publique. Selon l'OMS, si aucune intervention efficace n'est mise en place, les infections causées par des bactéries résistantes pourraient être la cause de jusqu'à 10 millions de décès par an d'ici 2050⁽¹⁾. Cette situation met en évidence l'urgence d'élaborer de nouvelles stratégies afin de contrôler l'utilisation des antibiotiques, améliorer la recherche et la surveillance, ainsi que promouvoir une collaboration internationale afin de prévenir une crise sanitaire à l'échelle mondiale.

1.3.2. Définition de l'antibiorésistance

L'antibiorésistance est associée à l'inefficacité d'un traitement antibiotique à lutter contre une infection bactérienne spécifique. Ce phénomène biologique conduit au développement de bactéries qui sont capables de résister aux effets des antibiotiques par divers mécanismes.⁽²⁷⁾

L'utilisation excessive et inappropriée d'antibiotiques en médecine humaine, vétérinaire, notamment dans les élevages, est responsable de l'augmentation de ce phénomène et de sa propagation.⁽³³⁾ Le traitement par antibiotiques permet d'éliminer les bactéries responsables de l'infection mais les bactéries résistantes vont survivre et peuvent alors proliférer pour devenir prédominantes et compromettre la guérison. Ce processus engendre une pression de sélection qui favorise l'acquisition de souches résistantes aux antibiotiques par les bactéries, ainsi que de leur diffusion. Ces résistances peuvent se développer naturellement, par des mutations génétiques ou encore par des échanges de matériel génétique entre les bactéries.

Ensuite, les bactéries résistantes ont la capacité de se propager entre les individus, notamment dans les environnements médicaux, ce qui impacte les traitements par antibiotiques en les rendant moins efficaces chez les patients.

Certaines bactéries, appelées bactéries multirésistantes (BMR) ont la capacité de résister à plusieurs familles d'antibiotiques, compliquant ainsi le traitement de ces infections et conduisant parfois à des impasses thérapeutiques. D'autres bactéries, qualifiées de bactéries hautement résistantes émergentes (BHRe), sont des bactéries commensales du tube digestif qui deviennent résistantes à de nombreux antibiotiques, ce qui limite leur élimination.⁽³⁴⁾

La résistance aux antibiotiques représente un enjeu de santé publique majeur car elle menace l'efficacité des traitements antibiotiques, augmentant ainsi les risques d'impasses thérapeutiques, de prolongement et de complication des maladies, voire de mortalité. En 2019, plus de 120 000 ont contractés une infection causée par une bactérie résistante aux antibiotiques en France, provoquant 5 500 décès.⁽³⁵⁾

De plus, la complication des traitements des infections courantes a également un impact économique important lié à la prolongation des hospitalisations et de l'utilisation d'antibiotiques plus puissants et plus coûteux. Ce phénomène est aggravé par le ralentissement du développement de nouvelles classes d'antibiotiques, tandis que les bactéries s'adaptent plus rapidement que les progrès thérapeutiques.

1.3.3. Les mécanismes de résistance aux antibiotiques

Les bactéries ont la capacité de contourner l'effet des antibiotiques en développant divers mécanismes de survie. Pour qu'un antibiotique puisse agir, il doit à la fois avoir une cible moléculaire présente et un accès à cette cible. Les bactéries ont plusieurs stratégies afin de s'y opposer.

La multirésistance aux antibiotiques est la capacité qu'ont certaines bactéries à devenir insensibles à plusieurs antibiotiques, voire à différentes familles d'antibiotiques. Une seule souche bactérienne peut posséder plusieurs mécanismes de résistance.

Deux types de résistances se distinguent : les résistances naturelles et les résistances acquises.⁽³⁶⁾

- Les **résistances naturelles** sont présentes chez toutes les souches d'une même espèce bactérienne. Ces informations sont stockées dans le chromosome bactérien et se transmettent de génération en génération lors de la division cellulaire (transmission verticale). Ces résistances sont stables dans le temps et font partie du patrimoine génétique de la bactérie.
- Les **résistances acquises** apparaissent au cours du temps chez certaines souches de l'espèce bactérienne qui étaient initialement sensibles à un antibiotique. Ces résistances

sont causées par des mutations de gènes situés dans le chromosome ou au niveau des plasmides. Ces mutations donnent aux bactéries la capacité d'inactiver l'antibiotique, de modifier sa cible ou d'empêcher son entrée dans la cellule. Ces phénotypes anormaux sont transmis horizontalement entre les bactéries par l'intermédiaire de mécanismes de transfert génétique, et moins fréquemment de manière verticale d'une bactérie mère à une fille.

I.3.3.1. Inactivation de l'antibiotique

Les bactéries ont développé divers mécanismes pour inactiver les antibiotiques, les rendant ainsi inefficaces. Premièrement, la production d'enzymes leur permet de dégrader les molécules d'antibiotiques dans le but de modifier et de réduire leur efficacité ou encore de les inactiver.^(36,37)

Cette dégradation de l'antibiotique par production d'enzymes inactivatrices est le mécanisme le plus fréquent de résistance aux β -lactamines. La production de β -lactamase par les bactéries permettent d'hydrolyser certaines liaisons ce qui permet d'ouvrir le noyau des β -lactames, inactivant ainsi l'antibiotique. La capacité à produire des β -lactamases peut être soit naturelle, propre à certaines espèces bactériennes, soit acquise par transfert de gènes.

Un autre mécanisme de résistance implique la modification chimique des antibiotiques. En effet, les aminosides peuvent être modifiés par des enzymes bactériennes produites par les entérobactéries. Ces enzymes permettent d'ajouter des groupements chimiques (phosphorylation, adénylation ou acétylation). Ces modifications diminuent l'affinité de l'aminoside pour sa cible l'empêchant d'inhiber la synthèse protéique de la bactérie.

I.3.3.2. Modification de la cible

Ensuite, la résistance par modification de la cible de l'antibiotique peut se manifester de diverses manières.^(36,37) Elle peut se présenter par une absence totale de la cible, ce qui est une résistance naturelle à l'antibiotique. Par exemple, certaines espèces de bactéries ne possèdent pas les protéines de paroi cellulaire ciblées par les β -lactamines.

La modification de la cible peut également être partielle ou totale, ce qui est généralement dû à une résistance acquise. Par exemple, les pneumocoques peuvent développer une résistance à

la pénicilline en modifiant une ou plusieurs protéines de liaison à la pénicilline, qui ne reconnaissent alors plus les β -lactamines. Les staphylocoques peuvent quant à eux modifier leurs protéines liant la méticilline. Cette protéine anormale va fixer l'antibiotique mais ce dernier ne pourra pas exercer son effet.

Ensuite, l'altération de la cible des macrolides, de la lincosamine et des streptogramines est causée par une méthylation au niveau de la fraction 23S du ribosome. Cette modification empêche l'antibiotique de se lier à sa cible et donc d'inhiber la synthèse protéique.

I.3.3.3. Limiter l'accès à la cible

L'imperméabilité de la membrane externe est un mécanisme de résistance qui est observé principalement chez les bactéries à Gram négatif.^(36,37) En effet, leur membrane externe est hydrophobe, les molécules hydrophiles peuvent alors la traverser uniquement au niveau des porines, qui sont des canaux protéiques remplis d'eau. Si ces porines sont obstruées ou absentes, la cible est inaccessible et la concentration en antibiotique est insuffisante pour avoir un effet sur la bactérie.

Des mutations des gènes codant pour ces porines peuvent réduire leur nombre ou modifier leur structure, ayant un impact sur le passage des antibiotiques. Par exemple, une mutation du gène codant pour les porines (OprD) chez *Pseudomonas aeruginosa* entraîne une diminution de leur perméabilité par les carbapénèmes. De même, une mutation des gènes codants pour les porines (OmpF ou OmpC) d'*Enterobacter cloacae* affecte la pénétration des β -lactamines.

Certaines bactéries ont également la capacité d'expulser activement les antibiotiques de leur cytoplasme grâce à des protéines membranaires nommées pompes d'efflux, qui permettent de réduire la concentration d'antibiotiques présente à l'intérieur de la bactérie.

De plus, certaines bactéries ont la capacité de générer un environnement imperméable aux antibiotiques en formant par exemple un biofilm qui empêche alors les antibiotiques d'atteindre leurs cibles.

I.3.4. La transmission de la résistance

La mise en place de la résistance bactérienne comprend trois niveaux : l'individu isolé, plusieurs individus puis toute une population. Les mutations touchent les bactéries

individuellement au hasard, puis une sélection des gènes d'intérêt s'effectue au moment des échanges entre les bactéries pour survivre. Les bactéries ayant les gènes de résistance survivent face aux antibiotiques et peuvent transmettre alors ces mutations de résistance à un plus grand nombre de bactéries.

Les résistances acquises sont transmises par des éléments génétiques mobiles, tels que les plasmides, les transposons et les intégrons.⁽³⁸⁾

- Les plasmides sont des petits fragments d'ADN circulaires à double brin qui sont capables de se répliquer de manière indépendante du chromosome bactérien. Ils peuvent porter de nombreux gènes, dont les gènes de résistance aux antibiotiques.
- Les transposons sont des séquences d'ADN qui sont capables de se déplacer et de s'insérer à un autre génome bactérien (chromosome ou plasmide), grâce à des séquences d'insertion placées au niveau des deux extrémités. Ces morceaux d'ADN sont appelés des « gènes sauteurs ».
- Les intégrons sont des éléments génétiques plus petits qui collectent facilement des gènes étrangers au niveau de sites d'expression, formant ainsi des cassettes de gènes qui peuvent être facilement transférées entre les bactéries.

Ces éléments génétiques mobiles peuvent se transmettre horizontalement entre les bactéries grâce à différents modes de transmission.

Le mécanisme de transmission le plus fréquent est la conjugaison. Il y a un transfert d'ADN direct entre la bactérie donneuse et la receveuse par le biais du pilus sexuel. Ce mécanisme permet la transmission de grands fragments d'ADN entre espèces bactériennes relativement éloignées, et même avec des levures.

Ensuite, le mécanisme de transduction permet des transferts de fragment d'ADN entre bactéries par le moyen de bactériophages. Ces virus infectant des bactéries vont accidentellement intégrer des fragments d'ADN bactérien à leur génome et les transférer à d'autres bactéries lors de nouvelles infections. C'est un mécanisme qui est notamment utilisé pour la diffusion des gènes de la pénicillinase chez les *Staphylococcus aureus*.

Enfin, certaines bactéries sont capables d'intégrer directement des fragments d'ADN par le mécanisme de transformation. Ce phénomène permet des échanges de fragments d'ADN nu entre une bactérie donneuse et une bactérie compétente (receveuse). Ce dispositif est notamment utilisé pour la transmission de gènes de résistance à la pénicilline chez les pneumocoques et méningocoques.

Ces mécanismes de transfert horizontal des gènes de résistance contribuent à la propagation rapide de la résistance aux antibiotiques au sein des populations bactériennes et entre différentes espèces bactériennes.

II. Une seule santé

Le concept d'« une seule santé », ou de « One Health », est fondé sur le principe d'une approche intégrée de la santé qui relie la santé humaine, la santé animale et la santé environnementale.⁽³⁹⁻⁴¹⁾ Ce concept repose sur le fait que la santé des êtres humains, celle des animaux et de l'environnement sont interconnectées.

Selon ce principe, la protection de la santé humaine passe par une surveillance de la santé des animaux, qu'ils soient domestiques ou sauvages, ainsi que de la préservation des écosystèmes environnementaux. L'enjeu de cette approche est de comprendre le lien entre ces trois dimensions afin d'avoir une coordination globale.

L'approche One Health a pour but d'améliorer les collaborations entre les différents acteurs des secteurs concernés. Cette collaboration pluridisciplinaire permet d'aborder les différentes problématiques sous les angles des sciences humaines, sociales et économiques afin d'en analyser les enjeux de santé publique. Cela permet de mieux comprendre les causes des problématiques de santé, de mettre en place des politiques de prévention plus efficaces et de coordonner les réponses aux crises sanitaires.

Le concept d'une seule santé est amplifié depuis le début des années 2000, à la suite de la recrudescence et de l'émergence de nouvelles maladies infectieuses. Cette approche a été encadrée en 2010 par un accord tripartite⁽⁴²⁾ signé entre l'OMS, l'Organisation Mondiale de la Santé Animale (OMSA) et l'organisation des nations unies pour l'agriculture et l'alimentation (FAO). Cet accord a pour but de renforcer la coordination internationale afin de prévenir et maîtriser les maladies qui se situent à l'intersection de la santé humaine, animale et environnementale.

L'approche One Health constitue aujourd'hui un cadre central pour la gestion des risques sanitaires globaux, tout en promouvant une meilleure gestion des écosystèmes et une cohabitation durable entre l'Homme et son environnement. La figure 9 ci-dessous illustre cette connexion entre les différents écosystèmes.

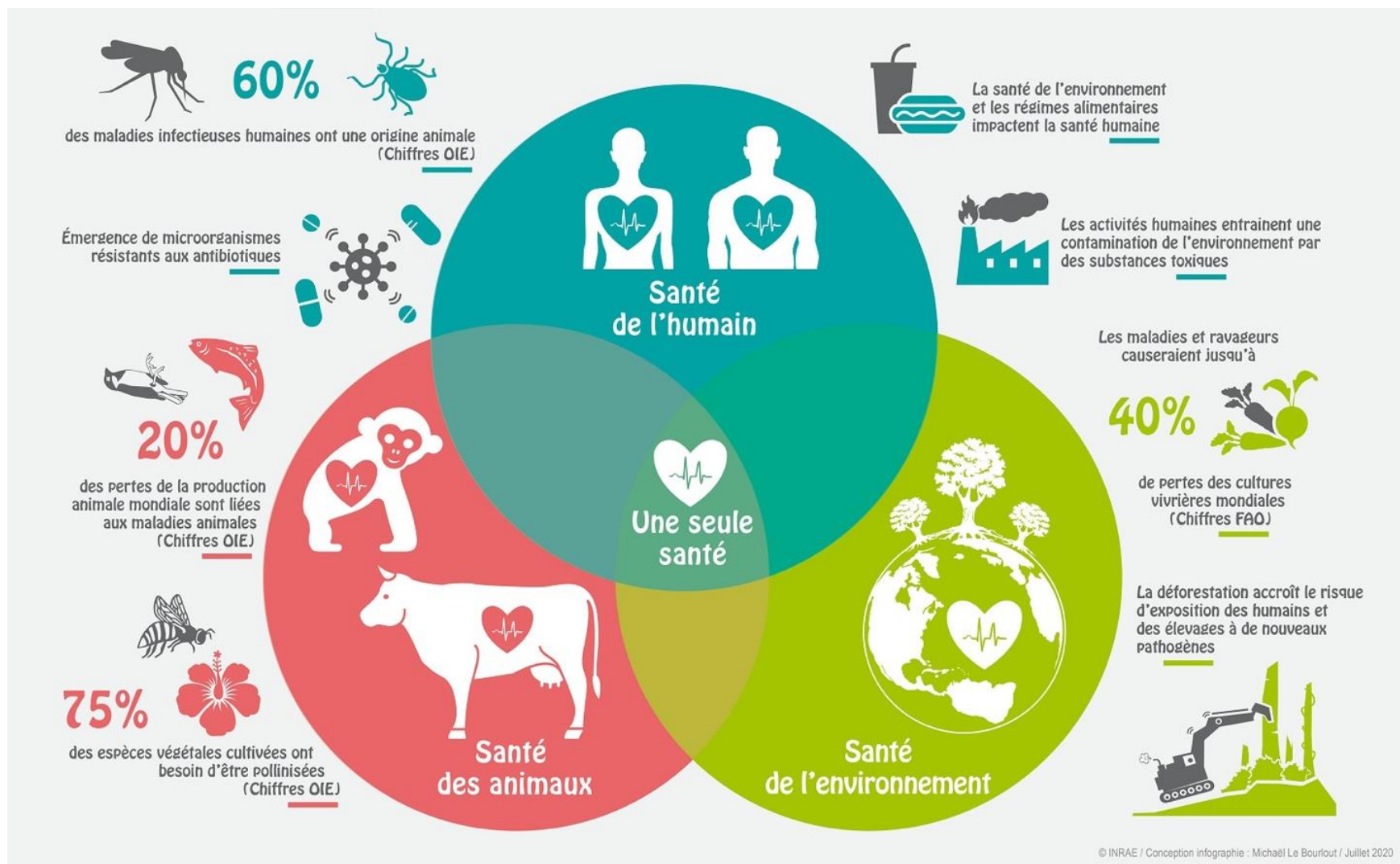


Figure 9 : Schéma sur les connexions expliquant le concept de One Health⁽⁴⁰⁾

II.1. Causes

La transmission des agents pathogènes et la propagation de ces maladies infectieuses, qu'elles soient d'origine humaines ou animales, sont fortement influencées par l'activité humaine. En effet, l'augmentation des risques d'émergence de ces maladies est favorisée par la mondialisation des échanges, les dérèglements climatiques ainsi que la dégradation de l'environnement. Ces perturbations dues à l'activité humaine ont un impact sur l'équilibre des interactions entre les êtres humains et les animaux domestiques ou sauvages, ce qui intensifie la diffusion des agents pathogènes.

Ce phénomène est également amplifié par l'accroissement rapide de la population humaine, ainsi que par l'augmentation des élevages à grande échelle. En parallèle, le commerce mondial d'animaux sauvages expose les populations à de nouveaux agents pathogènes entraînant l'apparition de maladies émergentes.

L'intensification des pratiques agricoles, combinée à l'augmentation des transports fragilise davantage la santé des écosystèmes. La dégradation de l'environnement, principalement causé par la déforestation et l'extension des zones urbaines à l'échelle mondiale, ont également intensifié le contact entre les animaux sauvages, ceux d'élevage et les êtres humains, augmentant ainsi le risque de maladies zoonotiques.

Par ailleurs, l'activité humaine représente une source majeure de la pollution des eaux et de l'air, ce qui perturbe les écosystèmes aquatiques et terrestres. Le dérèglement climatique est un indicateur d'une dégradation constante de l'environnement.

Ce phénomène ne se limite pas à la modification des conditions climatiques locales, mais il influence également la distribution géographique de nombreuses espèces, y compris les vecteurs ou porteurs de maladies infectieuses. Ces espèces s'adaptent désormais à de nouvelles régions géographiques, augmentant ainsi les risques sanitaires pour les populations humaines et animales.

II.2. Conséquences

Les perturbations de ces trois écosystèmes interconnectés ont de multiples conséquences, visibles à différents niveaux, et jouent un rôle essentiel dans l'émergence et la propagation des maladies infectieuses.

Les modifications environnementales causées par l'activité humaine ont un impact sur la santé humaine et animale.^(41,43)

Par exemple, l'usage des terres peut exercer une influence sur la dynamique de certaines maladies. En effet, le drainage de zones humides pour l'agriculture ou l'urbanisation peut entraîner une augmentation des cas de paludisme. Par exemple, la mise en place de l'irrigation dans des zones de culture du coton en Afrique ou de culture du riz à Madagascar a été corrélée à une progression du paludisme. De plus, des aménagements agricoles tels que des lacs de barrage ou des canaux multiplient les lieux d'habitat et de reproduction des moustiques vecteurs du paludisme.⁽⁴⁴⁾

De plus, les conditions météorologiques, impactées par le dérèglement climatique, ont également un impact sur la propagation des maladies. En effet, le dérèglement et les systèmes de gestion de l'eau, tels que les réservoirs d'eau et les barrages créés par l'Homme, peuvent avoir une incidence sur les épidémies de dengue ou autres maladies vectorisées.

En outre, la manière dont les produits agricoles sont cultivés peut entraîner des contaminations alimentaires. Les facteurs de risque peuvent être l'irrigation avec des eaux contaminées, l'utilisation excessive d'engrais ou de pesticides, ou encore des pratiques d'hygiène inadaptées lors de la récolte ou de la transformation des aliments. Par exemple, les contaminations par la bactérie *Escherichia coli* dans certains légumes-feuilles sont généralement liées à l'irrigation avec de l'eau insalubre. Les contaminations infectieuses peuvent également être d'origine alimentaire et peuvent survenir à n'importe quelle étape de la chaîne de production : lors de la production, la transformation des aliments, la livraison, la conservation ou encore leur consommation. De plus, la contamination de produits laitiers ou de charcuteries par *Listeria monocytogenes* est généralement due à une mauvaise conservation ou une transformation dans des conditions non hygiéniques.

Le concept de One Health se concentre particulièrement sur la transmission zoonique, qui est la transmission de maladies infectieuses entre les animaux et les Hommes.⁽³⁹⁾ Aujourd'hui, environ 60% des maladies infectieuses humaines ont une origine zoonique, tandis que 75% des maladies infectieuses humaines émergentes proviennent des animaux, domestiques ou sauvages.⁽⁴¹⁾ Ces zoonoses sont provoquées par des pathogènes tels que le virus Ebola, la grippe aviaire, la rage, le virus Zika, etc.⁽⁴⁵⁾

L'émergence de ces zoonoses est souvent favorisée par des facteurs humains tels que le commerce d'animaux sauvages, la destruction des habitats naturels, le contact intensifié entre les humains et les animaux sauvages. Le commerce illégal d'animaux exotiques expose les humains à de nouveaux pathogènes ce qui augmente le risque d'épidémies. Par exemple, l'épidémie Ebola aurait été causée à la suite d'un contact étroit entre les humains et les chauves-souris, réservoirs naturels de ce virus.

Certaines zoonoses peuvent également se transmettre de l'Homme à l'animal. Par exemple, le virus de la grippe ou la bactérie responsable de la tuberculose peuvent être transmis de l'humain à l'animal et entraîner des conséquences, qui sont encore mal comprises sur la santé des animaux et sur les réservoirs de ces pathogènes.

Enfin, certaines pathologies infectieuses sont transmises par des vecteurs. Ces vecteurs sont des organismes vivants tels que les moustiques, les tiques, les poux ou les puces, qui véhiculent des agents pathogènes à différentes espèces. Ces vecteurs transmettent des pathologies vectorielles telles que la dengue, le virus du Nil occidental, le paludisme ou encore la maladie de Lyme. Les changements climatiques influencent la répartition géographique de ces vecteurs, ce qui augmente le risque d'épidémies. Par exemple, le moustique tigre, le vecteur de la dengue et du chikungunya, a commencé à coloniser des zones méditerranéennes en Europe ce qui expose une population non immunisée à ces virus.

II.3. Enjeux

Le concept de One Health repose sur l'interdépendance entre la santé humaine, animale et environnementale. La dégradation de l'un de ces trois piliers peut entraîner des répercussions en chaîne sur les autres. L'enjeu du One Health est de travailler simultanément sur ces trois aspects afin de protéger la santé à tous les niveaux et de prévenir les crises sanitaires. Comme l'a souligné le Dr Monique Eloit, directrice générale de l'OMSA de 2015 à 2024⁽⁴⁵⁾, « C'est la santé de tous. Ensemble, nous pouvons trouver des solutions concrètes pour un monde plus sain et plus durable. »

Les conséquences d'une mauvaise gestion des écosystèmes sont déjà visibles. En Europe, l'émergence de nouveaux pathogènes tels que la fièvre catarrhale ovine ou le virus Schmallenberg

ainsi que la multiplication par 30 des cas de dengue chez l'Homme, témoignent que les risques liés à la transmission de zoonoses augmentent en fréquence et en intensité. La modification par les activités humaines d'environ 75% de l'environnement et d'environ 66% de l'environnement marin fragilisant encore davantage cette interconnexion vitale.⁽⁴⁶⁾

Depuis 2003, ces menaces ont entraîné plus de 15 millions de décès, des pertes économiques de plus de 4 000 milliards USD et également une diminution de la sécurité sanitaire des aliments et de l'eau.⁽⁴¹⁾

Les tentatives visant à faire des économies en négligeant la protection de l'environnement, les systèmes de santé et les infrastructures d'approvisionnement en eau et d'assainissement ont montré leurs limites. Aujourd'hui, les coûts humains et économiques sont plus élevés que jamais, révélant l'urgence d'adopter une approche One Health pour construire un avenir plus sain et durable.

III. La contamination de l'environnement par les antibiotiques

Afin d'aborder la première problématique de cette thèse, à savoir « Quels sont les mécanismes de contamination de l'environnement par les antibiotiques ? », nous examinerons différentes sources de rejets d'antibiotiques.

Divers facteurs peuvent contribuer à la libération de ces résidus d'antibiotiques associée aux activités humaines telles que la production pharmaceutique, l'usage médical en milieu urbain et à l'hôpital ou encore la gestion inappropriée des médicaments non utilisés. Les usages vétérinaires et agricoles représentent également des voies importantes de dissémination d'antibiotiques dans l'environnement, en particulier par les excréments d'animaux traités et les effluents issus des exploitations agricoles et sont au cœur du concept de One Health, mais ils ne seront pas détaillés dans cette thèse.

La consommation mondiale d'antibiotiques est estimée entre 100 000 à 200 000 tonnes par an, dont environ 50% sont utilisés pour l'usage vétérinaire et en tant qu'agent de croissance dans l'élevage⁽⁴⁷⁾ (pratique interdite en Europe). Entre les années 2000 et 2010, la consommation par

l'Homme au niveau mondial a augmenté de 35%⁽⁴⁸⁾, ce qui amplifie le risque de rejet dans l'environnement.

L'environnement est principalement contaminé par des antibiotiques issus de l'usage humain à cause des rejets d'eaux usées et de l'épandage des boues issues des stations de traitement des eaux usées.

III.1. Le cycle de contamination des antibiotiques dans l'environnement

Dans le cadre des usages médicaux humains, les résidus d'antibiotiques peuvent se disperser dans l'environnement par le biais de différents vecteurs. La figure 10 ci-dessous illustre les principales sources de contamination des sols et des eaux par les antibiotiques, les bactéries résistantes ainsi que les gènes de résistance associés.

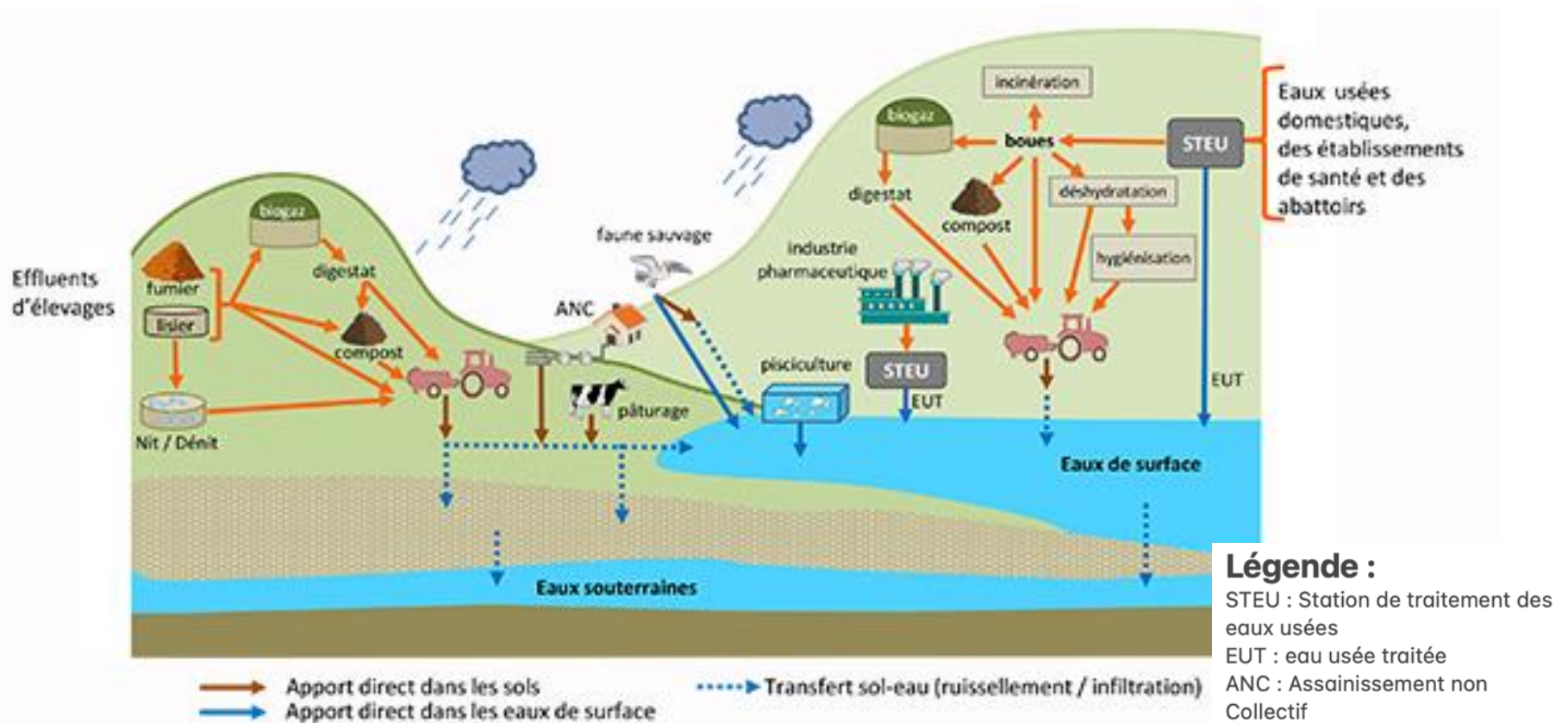


Figure 10 : Principales voies de contamination des sols et des eaux par les antibiotiques (ATB), les bactéries résistantes aux antibiotiques (BRA) et les gènes de résistance aux antibiotiques (GRA)⁽⁴⁹⁾

Les résidus d'antibiotiques ont principalement comme origine les rejets d'eaux usées issues des établissements de soins (hôpitaux, cliniques), des industries pharmaceutiques, ainsi que des effluents urbains et agricoles. En persistant dans l'environnement, ces contaminants peuvent favoriser la dissémination de résistances aux antibiotiques ainsi que constituer un enjeu de santé publique majeur.⁽⁴⁹⁾

III.1.1. La collecte des eaux usées

Généralement, les eaux brutes sont prélevées de leur milieu naturel, que ce soient des rivières, des lacs ou des nappes phréatiques, avant d'être transportées vers les usines de potabilisation de l'eau. Ces structures permettent de traiter l'eau brute afin qu'elle respecte les normes de qualité, permettant ainsi sa consommation par la population. Après traitement, ces eaux sont stockées dans des réservoirs tels que les châteaux d'eau. L'eau potable est ensuite distribuée aux utilisateurs pour des usages domestiques, industriels ou agricoles.

Après utilisation, l'eau potable se transforme en eaux usées, qui vont ensuite être collectées à travers des réseaux d'assainissement. Ces eaux usées proviennent de diverses sources telles que les établissements de soin, les industries pharmaceutiques, les effluents urbains ainsi que des eaux de ruissellement pluviales. Ces effluents vont être acheminés vers des stations de traitement des eaux usées afin d'être traités avant de pouvoir être restituées dans l'environnement. Cependant, les procédés de traitements de ces eaux ne sont pas conçus pour éliminer efficacement tous les contaminants, notamment les résidus d'antibiotiques.

III.1.1.1. L'impact de la consommation d'antibiotique sur les effluents

Lorsqu'un individu consomme des antibiotiques, les substances ingérées sont distribuées aux différents organes après leur passage dans la circulation sanguine. Au niveau du foie, les antibiotiques subissent des modifications chimiques, appelées biotransformations. L'objectif de cette biotransformation est d'augmenter la solubilité des antibiotiques afin de faciliter leur élimination par les reins. Cependant, ces biotransformations n'entraînent pas systématiquement une inactivation complète des molécules. En effet, il est possible que certains métabolites perdent partiellement ou complètement leur activité biologique, tandis que d'autres peuvent présenter une activité supérieure à celle de la molécule d'origine.

Une portion importante des antibiotiques ingérés est éliminée sous forme active, principalement à travers les urines, mais également par les selles. Selon de la famille d'antibiotiques, la portion éliminée sous forme biologiquement active peut varier.⁽⁵⁰⁾ Par exemple :

- La ciprofloxacine : 50 à 80% sont éliminés sous forme active.
- La tétracycline : 80 à 90% sont éliminés sous forme active.
- L'érythromycine : 5 à 10% seulement sont éliminés sous forme active.
- Le sulfaméthoxazole : 15 à 30% sont éliminés sous forme active.

De manière générale, entre 50 à 80% des antibiotiques consommés sont éliminés sans avoir été métabolisés, ce qui explique qu'ils puissent être retrouvés dans les rejets hospitaliers et urbains⁽⁵⁰⁾.

III.1.1.2. Les rejets d'antibiotiques dans l'environnement

Après leur élimination, ces résidus d'antibiotiques et leurs métabolites se retrouvent dans les réseaux d'assainissement, puis dans les stations de traitement des eaux usées.

Les rejets industriels provenant des usines pharmaceutiques représentent une autre source importante de pollution. Ces rejets peuvent contenir des concentrations particulièrement élevées d'antibiotiques inutilisés ou résiduels, augmentant le risque de sélection de bactéries résistantes dans les milieux aquatiques.⁽⁵¹⁾

Selon la source et le type d'antibiotique, les concentrations mesurées dans les rejets d'eaux usées peuvent fluctuer. Par exemple, une étude⁽⁵²⁾ mesurant les concentrations d'antibiotiques au niveau de rivières situées en aval des stations d'épuration en Italie a détecté des concentrations jusqu'à 31 µg/L d'ofloxacine et 21 µg/L de sulfaméthoxazole.

En France, les β -lactames sont les antibiotiques les plus utilisés en médecine humaine. Cependant, leur présence dans l'environnement est rare du fait de leur dégradabilité rapide. En revanche, on retrouve plus fréquemment dans le sol, les déchets organiques, y compris les boues d'épandage et les déchets fécaux animaux, et dans l'eau des antibiotiques appartenant aux familles des quinolones, fluoroquinolones, macrolides et sulfonamides. Ces derniers sont persistants dans l'environnement, notamment à cause de leur dégradation plus lente.⁽⁵³⁾

Ces concentrations, même si elles sont inférieures aux doses thérapeutiques, sont suffisantes pour exercer une pression sélective sur les bactéries présentes dans l'environnement, favorisant ainsi l'émergence et la propagation de la résistance aux antibiotiques. Cela représente un risque significatif pour la santé humaine et animale, rendant le traitement des infections plus difficiles.⁽⁵¹⁾

III.1.2. Le traitement des eaux usées

Les eaux collectées par les réseaux d'assainissement, provenant des usages domestiques, hospitaliers, industriels ainsi que des eaux de ruissellement, sont acheminées vers les stations de traitement des eaux usées pour subir plusieurs traitements avant de pouvoir être rejetées dans l'environnement. L'objectif de ce traitement est d'éliminer les polluants, les micro-organismes pathogènes ainsi que certains contaminants chimiques.⁽⁵⁴⁾

Dans un premier temps, les eaux collectées sont stockées dans des bassins de sédimentation afin de séparer les résidus solides de l'eau. Par processus de décantation, les particules suspendues dans l'eau se déposent au fond du bassin afin de former des boues. Ces sédiments peuvent être partiellement dégradés par auto-épuration, ou peuvent nécessiter un curage régulier afin de retirer l'excès de boues et ainsi limiter leur accumulation.

Afin d'obtenir une eau suffisamment propre pour être rejetée dans l'environnement, plusieurs étapes de traitement sont mises en œuvre, illustrées par la Figure 11 ci-dessous.

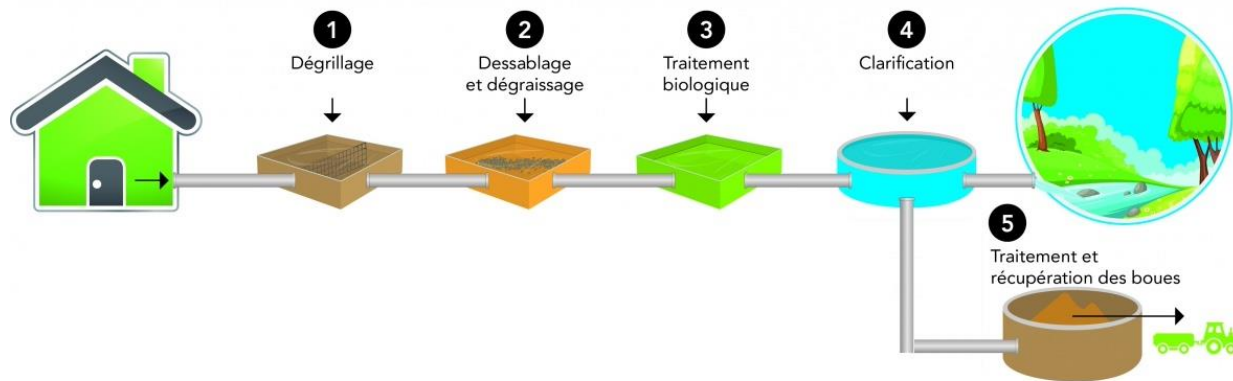


Figure 11 : Schéma des différentes étapes du traitement des eaux usées⁽⁵⁵⁾

Tout d'abord, un prétraitement va permettre d'éliminer des matières en suspension et des graisses.⁽⁵⁵⁾ Ce traitement primaire implique des opérations telles que le dégrillage, qui consiste à filtrer les eaux à travers une grille afin de retenir les substances grossières et inertes. L'extraction des particules de sables se fait par dessablage, tandis que le déshuilage permet d'éliminer les graisses. La décantation primaire, quant à elle, contribue à la séparation des particules plus fines et des boues qui sédimentent au fond du bassin.

Après ce prétraitement, les eaux subissent un traitement secondaire qui vise à éliminer les substances dissoutes telles que les nitrates, l'ammoniac, ainsi que divers polluants biodégradables. L'eau prétraitée va alors subir, le plus souvent, un traitement biologique ou physico-chimique. Le traitement biologique repose sur l'utilisation de micro-organismes fixés sur un support adapté, comme du sable, pour décomposer les substances organiques dissoutes. Ces micro-organismes décomposent les polluants et les transforment en boues stabilisées. De plus, des procédés physico-chimiques, tels que la coagulation ou la floculation, peuvent être appliqués pour une élimination plus efficace des polluants. La coagulation est un processus qui consiste à ajouter des produits chimiques ayant une charge positive afin de neutraliser les particules dissoutes dans l'eau chargées négativement, et lorsqu'elles se lient ensemble on parle de processus de floculation.⁽⁵⁶⁾

Dans la majorité des cas, les eaux traitées sont rejetées dans l'environnement après ces deux premières étapes. Cependant, pour atteindre une qualité d'eau encore plus élevée, un traitement tertiaire peut être mis en œuvre.⁽⁵⁴⁾ Celui-ci est destiné à éliminer les nutriments résiduels comme les composés azotés ou phosphorés. Ce traitement peut inclure des techniques avancées telles que la filtration sur membranes, l'ozonation ou l'oxydation par rayonnement ultraviolet pour cibler les micropolluants restants.

Malgré ces procédés, il reste des limites importantes. Bien que les stations de traitement des eaux usées soient conçues pour réduire la charge polluante, elles ne parviennent pas toujours à éliminer efficacement certains composés pharmaceutiques, tels que les antibiotiques par exemple.

Une étude réalisée en Allemagne en 2003⁽⁵⁷⁾ a démontré que jusqu'à 70% des antibiotiques consommés sont excrétés sous une forme biologiquement active, ce qui les amène à se retrouver dans les stations de traitement des eaux usées. En conséquence, ces installations concentrent des niveaux significatifs de bactéries résistantes aux antibiotiques ainsi que leurs gènes de résistance. La présence de ces résidus dans les effluents traités exerce une pression sélective sur les micro-organismes, favorisant ainsi la dissémination des résistances.

Une étude menée en Espagne en 2011⁽⁵⁸⁾ a mis en évidence que des concentrations d'antibiotiques comme l'ofloxacine pouvaient encore être détectées à hauteur de 131 ng/L dans les eaux rejetées par certaines stations de traitement des eaux usées. Des substances telles que l'azithromycine, le triméthoprim et le métronidazole ont également été retrouvées dans ces effluents finaux. En ce qui concerne la ciprofloxacine et le sulfaméthoxazole, leurs concentrations étaient jusqu'à dix fois plus élevées en aval des stations par rapport aux niveaux mesurés en amont. Cette constatation souligne que les traitements actuels ne permettent pas une dégradation complète de ces substances.

D'autre part, l'efficacité d'élimination des antibiotiques par les stations de traitement des eaux usées varie considérablement selon leur classe. Les fluoroquinolones, par exemple, sont éliminées à environ 70%, tandis que d'autres groupes comme les macrolides affichent des taux d'élimination bien inférieurs, ne dépassant pas les 19%. En revanche, le triméthoprim n'est pas éliminé du tout.⁽⁵⁹⁾ Ces résidus subsistants contribuent à la dissémination des bactéries résistantes

dans l'environnement, en particulier lorsque les effluents sont rejetés dans les rivières ou d'autres plans d'eau.

Par conséquent, les stations de traitement des eaux usées actuelles ne sont pas encore optimisées pour faire face à la complexité des résidus pharmaceutiques. La métabolisation des antibiotiques dans ces stations génère des produits dont les impacts environnementaux et sanitaires sont encore mal compris, en raison de la méconnaissance des métabolites formés et de leurs effets à long terme⁽⁶⁰⁾.

Ainsi, bien que les stations de traitement des eaux usées contribuent largement à la réduction des contaminants dans les eaux usées, elles ne parviennent pas encore à éliminer complètement les résidus d'antibiotiques et les gènes de résistance bactérienne, laissant une empreinte durable sur les écosystèmes aquatiques et posant un défi croissant pour la santé humaine.

III.1.3. La contamination des eaux

Les eaux traitées, après avoir subi des traitements en station de traitement des eaux usées, peuvent être rejetées dans les milieux aquatiques tels que les fleuves, les rivières, les lacs ou encore les nappes phréatiques. Bien que les procédés de traitement des eaux usées permettent de réduire les concentrations de polluants, des résidus d'antibiotiques peuvent persister dans les effluents. Lors de leur rejet dans l'environnement, ces résidus peuvent contaminer non seulement les eaux de surface mais également les sols, les microorganismes, la faune et la flore aquatique.

Pour les dispositifs d'assainissement non-collectifs, les eaux traitées sont éliminées par infiltration dans le sol, ce qui constitue un autre vecteur de la dissémination des antibiotiques.

Au fur et à mesure que l'on s'éloigne des sources de contamination, les concentrations en antibiotiques et en bactéries résistantes diminuent, mais ces derniers restent présents à des concentrations de l'ordre du nanogramme au microgramme par litre d'eau ou par gramme de sol. De plus, des concentrations résiduelles d'antibiotiques sont parfois retrouvées dans l'eau potable.⁽⁶¹⁾

Au niveau des eaux douces, les concentrations de résidus d'antibiotiques retrouvées ne sont généralement pas considérées comme nocives pour la santé humaine. Cependant, les organismes aquatiques, tels que les bactéries, les algues et les invertébrés, peuvent être affectés par ces faibles concentrations. En effet, des biotests ont démontré que certains antibiotiques présents dans les eaux de surface affectent les microorganismes aquatiques à des concentrations inférieures à 10 µg/L⁽⁵⁰⁾. Par exemple, la ciprofloxacine est l'un des antibiotiques les plus couramment détectés dans les ruisseaux et les rivières. Bien que les niveaux retrouvés ne soient pas suffisants pour éradiquer entièrement des populations bactériennes, ils peuvent exercer une pression sélective, favorisant le développement de résistances et modifiant la composition des communautés bactériennes⁽⁵⁰⁾. Cela entraîne des répercussions sur la santé globale des écosystèmes aquatiques.

Le graphique ci-dessous (figure 12) a été réalisé à partir de données de mesures de concentration d'antibiotiques dans l'environnement réalisées par différents organismes de surveillance, et sont collectées et stockées au sein de la base de données Naïade⁽⁶²⁾. Ce graphique illustre le nombre de prélèvements pour lesquels la présence de certains antibiotiques dans les eaux de surface a été mise en évidence.

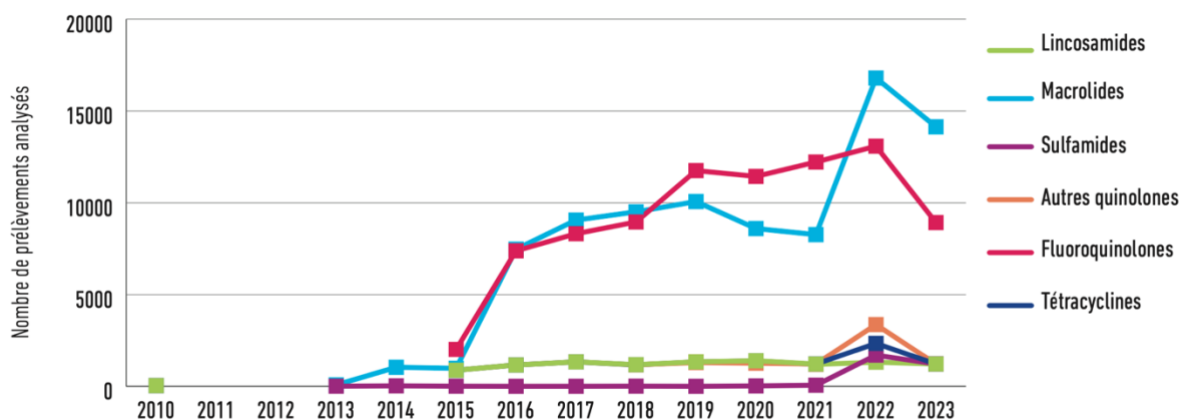


Figure 12 : Évolution du nombre de dosages identifiant des antibiotiques dans les eaux de surface en France (données 2010-2023)⁽⁶³⁾

Ces données montrent une forte prédominance des fluoroquinolones et des macrolides dans les prélèvements analysés provenant des eaux de surface en France. Les autres familles d'antibiotiques, comme les lincosamides et les tétracyclines, présentent des niveaux plus faibles mais stables.

Les résidus d'antibiotiques persistent dans l'environnement durant des périodes variables, dépendant de la famille d'antibiotiques. Par exemple, les β -lactamines, comme la pénicilline, se dégradent généralement en quelques jours, tandis que d'autres familles comme les fluoroquinolones ou les tétracyclines peuvent résister pendant plusieurs mois.⁽⁵³⁾ Cette persistance accrue favorise leur diffusion à travers différents compartiments environnementaux, tels que les sédiments, où ils peuvent s'accumuler à des concentrations significatives.

Dans les sols, l'activité microbienne joue un rôle essentiel dans la dégradation des antibiotiques, mais cette capacité varie en fonction des conditions locales (température, pH, etc.). Notamment, les composés les plus fréquemment retrouvés dans l'environnement ne sont pas nécessairement les plus consommés, mais ceux qui possèdent une résistance accrue à la dégradation. Ainsi, les antibiotiques persistent dans les sédiments et les eaux souterraines, parfois même après plusieurs cycles d'épuration.

La dissémination de résidus antibiotiques et de bactéries résistantes constitue une menace continue pour la biodiversité et renforce le phénomène de résistance aux antimicrobiens. Les systèmes actuels de traitement des eaux ne parviennent pas toujours à éliminer totalement les substances pharmaceutiques.

III.1.4. La contamination des épandages

Les stations de traitement des eaux usées produisent, au cours des différents traitements appliqués aux eaux usées, des boues composées de matières organiques. Ces boues sont ensuite récupérées et déshydratées afin d'être réutilisées, notamment dans l'agriculture⁽⁵¹⁾. En effet, l'épandage agricole est souvent utilisé pour épandre ces boues directement sur les parcelles afin de valoriser leur richesse en nutriments. Cette méthode permet de recycler les éléments nutritifs présents dans les boues tout en améliorant la fertilité des sols. De plus, certaines boues sont utilisées pour être transformées en compost, généralement en les mélangeant avec des matériaux comme de la paille ou des déchets verts, afin d'enrichir les sols de manière durable. Cependant, toutes les boues ne sont pas destinées à l'épandage ; une partie peut être incinérée ou stockée en décharge selon leur composition et de leur degré de toxicité.

Avant leur réutilisation, ces boues subissent divers traitements pour réduire leur toxicité, limiter les nuisances olfactives, ainsi que diminuer leur volume. En 2016, près d'un million de

tonnes de boues ont été produites en France, dont une grande partie a été valorisée via l'épandage agricole, le compostage ou encore l'incinération.⁽⁵⁴⁾ Toutefois, bien que ces procédés permettent de recycler efficacement les nutriments, ils comportent des risques écologiques.

Les boues issues des stations de traitement des eaux usées peuvent contenir des résidus d'antibiotiques, des agents antimicrobiens, ainsi que des bactéries résistantes⁽⁵³⁾. Ces contaminants proviennent en grande partie des eaux usées traitées dans les stations et se retrouvent concentrés dans les boues. Lorsque ces boues sont épandues sur des terres agricoles, elles peuvent introduire des résidus d'antibiotiques dans les sols, influençant potentiellement la microflore tellurique et favorisant la résistance aux antibiotiques dans l'environnement. De plus, les eaux de ruissellement contaminées provenant de la décomposition des déchets, peuvent s'infiltrer dans les sols, contaminant ainsi les eaux souterraines.

Les types et les concentrations d'antibiotiques présents dans les boues varient en fonction des méthodes de traitement appliquées et du type de boues produites. Par exemple, les concentrations détectées dans le fumier ou les sols traités avec des amendements organiques sont souvent bien plus élevées que celles observées dans les milieux aquatiques. Les boues d'épuration, en particulier, contiennent des quantités significatives d'antibiotiques résiduels. Bien que certaines de ces substances puissent être partiellement dégradées au cours des processus d'épuration, une proportion non négligeable subsiste dans les boues finales.⁽⁵³⁾

L'utilisation de ces boues en agriculture est encadrée par la Directive européenne 1999/31/CE⁽⁶⁴⁾ sur la mise en décharge des déchets, qui vise à réduire les risques de pollution associés à ces pratiques. Néanmoins, les préoccupations concernant la dissémination de contaminants, notamment les antibiotiques, dans les sols agricoles et les systèmes aquifères continuent d'alimenter le débat sur la sécurité environnementale de ces méthodes de valorisation.

III.2. Les différentes sources de rejet d'antibiotiques dans l'environnement

Les antibiotiques retrouvés dans l'environnement proviennent de sources multiples. Ils peuvent être rejetés à différentes étapes de leur cycle de vie, notamment lors de leur production industrielle, de leur consommation ainsi que de leur élimination inappropriée.

III.2.1. Les rejets urbains

Les systèmes de traitement des eaux usées urbains jouent un rôle essentiel dans la dispersion des antibiotiques dans l'environnement. Ces molécules proviennent principalement des excréta humains (urines et fèces) après consommation de médicaments. Une fraction des antibiotiques est excrétée sous forme active ou de métabolites, tandis qu'une autre part peut provenir du déversement direct de médicaments non utilisés dans les éviers ou toilettes, échappant ainsi aux circuits de recyclage prévus.

L'analyse des prélèvements met en évidence une saisonnalité marquée, particulièrement en hiver, lorsque les pathologies infectieuses, comme les infections respiratoires, ont pour conséquence une consommation accrue d'antibiotiques. Par exemple, les concentrations de Clarithromycine dans les effluents hospitaliers passent de 0,17 µg/L en novembre 2011 à 0,94 µg/L en décembre 2011⁽⁵⁸⁾, ce qui serait lié à une épidémie de pneumonie ou de bronchite, qui sont généralement traités avec cet antibiotique. Cela conduit à une saturation des stations de traitement des eaux usées entraînant un traitement des effluents moins efficace, et ainsi des concentrations accrues d'antibiotiques rejetées dans l'environnement.

Cette situation souligne la nécessité d'une gestion rigoureuse des rejets d'antibiotiques en milieu urbain où l'augmentation de la consommation hivernale exacerbe les risques de contamination environnementale et de résistance antimicrobienne.

III.2.2. Les rejets hospitaliers

Les hôpitaux constituent des sources majeures de contamination d'antibiotiques dans l'environnement car leur usage est plus intensif dans le traitement des infections. Après administration aux patients, les antibiotiques sont plus ou moins métabolisés et rejetés sous forme active ou métabolisés dans les effluents hospitaliers, à la fois via l'urine et les fèces. Ces déchets sont ensuite rejetés dans les eaux usées hospitalière qui sont reliées aux stations de traitement des eaux usées municipales.

Plusieurs études ont démontré la présence significative d'antibiotiques et de leurs résidus dans les eaux usées hospitalières.

Par exemple, des concentrations d'Ofloxacine et de Ciprofloxacine supérieures à 13 µg/L⁽⁵⁸⁾ ont été détectées dans les effluents d'un hôpital situé près de la rivière de Ter en Espagne. A

Coimbra, au Portugal, des concentrations de 38,7 µg/L⁽⁵⁹⁾ de Ciprofloxacine ont été relevées dans les effluents hospitaliers, tandis qu'en Suède, des concentrations atteignant 101 µg/L⁽⁵⁹⁾ ont été observées. En comparaison, les concentrations d'antibiotiques retrouvées dans les eaux usées urbaines sont significativement moins importantes que celles retrouvées dans les effluents hospitaliers, ce qui reflète l'utilisation accrue de certains antibiotiques, notamment les fluoroquinolones, dans les environnements hospitaliers où ils sont utilisés pour traiter des infections graves.

Hormis les fluoroquinolones, d'autres antibiotiques sont couramment retrouvés dans les effluents hospitaliers tels que le sulfaméthoxazole et l'azithromycine, ce qui illustre la diversité des résidus pharmaceutiques contribuant à la contamination environnementale.

Les effluents hospitaliers, bien que représentant un débit plus faible par rapport au volume total traité dans les stations de traitement des eaux usées municipales, contribuent de manière disproportionnée à la charge en antibiotiques. En effet, environ 49% des fluoroquinolones, 54% des macrolides et 26% des autres médicaments présents dans les eaux usées proviennent des hôpitaux. En moyenne, les hôpitaux sont responsables de 41% des rejets d'antibiotiques dans les stations de traitements des eaux usées.⁽⁵⁹⁾

Parmi les antibiotiques présents, la ciprofloxacine et l'ofloxacine se distinguent par leur quotient de dangerosité élevé pour les organismes aquatiques, notamment les algues, les daphnies (petits crustacés) et les poissons. Leur présence persistante dans l'environnement soulève des préoccupations écologiques majeures, telles que la toxicité directe pour la faune aquatique et l'émergence de résistances antimicrobiennes dans les écosystèmes.

En conclusion, les effluents hospitaliers constituent une source concentrée et préoccupante de contamination par les antibiotiques, nécessitant des stratégies de traitement adaptées pour limiter leur impact sur les écosystèmes aquatiques et sur la propagation de la résistance antimicrobienne.

III.2.3. Les rejets industriels

Les industries pharmaceutiques contribuent significativement à la contamination environnementale. En effet, l'augmentation de la capacité de production d'antibiotiques s'est

traduite par une hausse importante des effluents pharmaceutiques issus des unités de fabrication.⁽⁶⁵⁾ Ces effluents, qu'ils proviennent des usines fabricants de principes actifs ou de produits finaux, contiennent des résidus d'antibiotiques. Cependant, ces concentrations sont généralement plus élevées dans les effluents des usines qui produisent les matières premières. D'après une étude publiée dans le magazine *Le Monde*⁽⁶⁶⁾ en 2018, près de 90 % des ingrédients actifs des antibiotiques sont aujourd'hui fabriqués dans des usines situées en Chine et en Inde. Seulement quatre usines fabriquent encore ces matières premières en France.

Les antibiotiques sont commercialisés sous différentes formes telles que des comprimés, des gélules, des poudres, des suspensions buvables ou encore des solutions injectables. Les rejets dans l'environnement peuvent se produire à chaque étape du processus de fabrication, y compris la synthèse des principes actifs, la formulation et la production finale des médicaments. Actuellement, les critères d'assurance qualité ne tiennent généralement pas compte des émissions dans l'environnement.

Les effluents pharmaceutiques présentent des concentrations variables de résidus d'antibiotiques, allant de quelques nanogrammes par litre à plusieurs milligrammes par litre. Ces concentrations peuvent dans certains cas atteindre des niveaux toxiques pour divers organismes aquatiques et favoriser l'émergence de bactéries résistantes.⁽⁶¹⁾

Par exemple, une étude menée à Patencheru,⁽⁶⁷⁾ en Inde, a mis en évidence des concentrations en ciprofloxacine allant jusqu'à 31 mg/L dans une station de traitement des eaux usées recevant des effluents d'industries produisant des médicaments. Cette zone géographique près d'Hyderabad regroupe plus de 90 industries pharmaceutiques, dont les effluents rejoignent la même usine de traitement des eaux. Pour comparaison, lors de l'administration de doses uniques de 100 à 750 mg de ciprofloxacine, les concentrations sériques maximales (C_{max}) obtenues sont comprises entre 0,56 et 3,7 mg/l.⁽⁶⁸⁾ De plus, comme dit précédemment, des concentrations en ciprofloxacine dans les effluents hospitaliers atteignent 38,7 µg/L au Portugal et 101 µg/L en Suède.⁽⁵⁹⁾

De plus, une étude a été réalisée en Espagne sur des échantillons prélevés dans une usine municipale de traitement des eaux usées municipale qui reçoit des eaux d'effluents d'industries pharmaceutiques produisant divers médicaments. Ces industries pharmaceutiques ont leur propre processus de traitements des eaux, avant de les rejeter vers l'usine municipale de traitements des eaux usées étudiée. Dans cette étude⁽⁶⁹⁾, la concentration de ciprofloxacine retrouvée à l'entrée de

la station municipale de traitement des eaux usées était de 392 ng/L. De plus, d'autres antibiotiques tels que l'azithromycine, l'ofloxacine et la clarithromycine ont été retrouvés à des concentrations comprises entre 100 et 130 ng/L.

Ces concentrations sont suffisantes pour perturber les écosystèmes aquatiques et poser un risque majeur de résistance antimicrobienne.

En France, les industries pharmaceutiques doivent prétraiter leurs eaux usées avant de les rejeter dans les systèmes de collectes pour qu'elles rejoignent une usine municipale de traitement des eaux usées. Ce traitement peut être réalisé en interne grâce à des installations au sein de ces industries, ou en externe par des entreprises spécialisées dans le traitement des eaux industrielles. Les eaux usées industrielles peuvent subir des traitements par ozone, par ultraviolets, procédés physico-chimiques, de déphosphatation, par la sédimentation, etc.⁽⁷⁰⁾ Lorsque ces eaux ont été traitées, elles peuvent être collectées par les usines municipales de traitement des eaux usées.

Malgré la gravité des rejets, les réglementations sur les émissions d'antibiotiques par les industries pharmaceutiques restent limitées. Actuellement, en France aucune législation ne fixe un taux limite d'antibiotique à rejeter dans l'environnement. Cependant, certaines directives et réglementations permettent d'encadrer les rejets industriels de médicaments dans l'environnement :

- La réglementation des Installations Classées pour la Protection de l'Environnement (ICPE)⁽⁷¹⁾ permet d'encadrer la pollution de l'environnement par les industries selon leurs activités et leur type de rejet. Les industries pharmaceutiques sont des installations soumises à autorisation, ce qui signifie qu'elles sont soumises aux références des Meilleures Techniques Disponibles afin de respecter les conditions d'installation. Les industries doivent notamment réduire leur charge polluante d'effluents aqueux ou encore de traiter les effluents aqueux pollués. Enfin, ces industries doivent déclarer leurs émissions polluantes et leurs déchets produits tous les ans. Cependant, aucune concentration maximum rejetée acceptable n'est mentionné pour les rejets de médicaments.
- La directive-cadre sur l'eau (2000/60/CE)⁽⁷²⁾ est une directive européenne qui a pour objectif de donner un cadre pour une politique communautaire dans le domaine de l'eau afin de protéger les eaux contre la pollution, notamment des substances dangereuses. De

plus, il est mentionné que les états membres doivent veiller à ce que tous les rejets dans les eaux de surface soient contrôlés.

- En septembre 2024, l'OMS a introduit des lignes directrices⁽⁴⁾ qui permettraient de réduire la pollution induite lors des différentes étapes de la fabrication des antibiotiques pour l'utilisation humaine, animale ou végétale. Ces lignes directrices mentionnent notamment la surveillance et le contrôle des rejets d'antibiotiques, l'adoption de bonnes pratiques de fabrication, un traitement efficace des eaux usées ainsi qu'une promotion de la transparence des données industrielles sur les émissions.

Ces normes permettent d'encadrer partiellement les rejets, mais elles ne traitent pas spécifiquement l'effet des antibiotiques sur la résistance antimicrobienne dans l'environnement.

La pollution environnementale par les industries pharmaceutiques représente une source préoccupante de résidus d'antibiotiques dans les écosystèmes. Les impacts potentiels sur les organismes aquatiques et l'émergence de la résistance anti-microbienne nécessitent une prise de conscience accrue et une réglementation renforcée. La Docteure Yukiko Nakatani, Sous-Directrice générale de l'OMS chargée de la résistance aux antimicrobiens par intérim a souligné⁽⁴⁾ que « Les déchets pharmaceutiques issus de la fabrication d'antibiotiques peuvent faciliter l'émergence de nouvelles bactéries résistantes aux médicaments, qui peuvent se propager à l'échelle mondiale et être une menace pour notre santé. Lutter contre la pollution due à la production d'antibiotiques contribue à ce que ces médicaments vitaux restent efficaces pour tout le monde ».

En améliorant la gestion des effluents industriels et en développant des solutions techniques adaptées, il sera possible de réduire significativement cette source de contamination.

IV. L'impact de ces contaminations sur le phénomène d'antibiorésistance

Dans cette partie, nous allons répondre à la seconde problématique de cette thèse : « Quel est l'impact de ces rejets d'antibiotiques dans l'environnement sur le phénomène d'antibiorésistance ? ».

Cette partie explorera en détail ces trois dimensions : la dangerosité des antibiotiques en tant que médicaments lorsqu'ils se retrouvent dans l'environnement, les mécanismes de

développement et de propagation de la résistance dans les milieux naturels, et enfin, l'impact global de ces rejets sur les écosystèmes, en adoptant une perspective One Health pour mieux comprendre et combattre ce phénomène complexe et interconnecté.

IV.1. Les conséquences des antibiotiques

Les antibiotiques, bien qu'essentiels pour la santé humaine et animale, soulèvent des inquiétudes croissantes en raison de leur impact sur l'environnement.

Tout d'abord, tous les médicaments contenant une substance active peuvent être considérés comme dangereux car ils sont conçus pour avoir des effets biologiques spécifiques, ce qui les rend particulièrement préoccupants lorsqu'ils se retrouvent dans la nature. En effet, selon le rapport de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) publié en 2019⁽⁷³⁾, 10% des 2 000 composés actifs retrouvés dans les médicaments présentent potentiellement un risque pour l'environnement.⁽⁷⁴⁾ Ces composés sont considérés comme des polluants émergents, en raison de leur présence persistante et de leur difficulté à être éliminés des milieux aquatiques. Les résidus médicamenteux regroupent les molécules mères, les métabolites excrétés, ainsi que les métabolites environnementaux issus de la transformation de ces molécules une fois rejetées dans l'environnement. Comme nous l'avons vu dans la partie « III. La contamination de l'environnement par les antibiotiques », les antibiotiques sont des composés dont la vitesse de dégradation varie selon leur famille, certains pouvant persister sous forme active pendant de plus longues périodes dans l'environnement.

Afin d'évaluer la dangerosité environnementale des médicaments, un indice PBT (Persistance, Bioaccumulation, Toxicité) a été élaboré par le conseil du County de Stockholm et la corporation nationale des pharmacies suédoises. Cet indice permet de caractériser la persistance d'une molécule dans l'environnement, sa capacité à s'accumuler dans les organismes vivants, et sa toxicité. À la suite d'une saisine de la Direction Générale de la Santé (DGS)⁽⁶⁷⁾ le 1er avril 2015, un groupe d'expertise collective composé de l'Académie nationale de Médecine, de l'Académie nationale de Pharmacie et de l'Académie Vétérinaire de France a évalué la pertinence de cet indice comme outil d'analyse des risques environnementaux.

Longtemps étudiée à travers des expériences en laboratoires, basées sur des interactions entre antibiotiques isolés et espèces bactériennes uniques, la recherche a évolué vers des approches plus réalistes. Un ratio PEC/PNEC (Predicted Environmental Concentration/Predicted No Effect Concentration) a été mis au point⁽⁵⁷⁾ et est couramment utilisé pour mesurer les risques. Il est désormais possible d'estimer la concentration prédite sans effet sur la résistance (PNEC) au sein de communautés microbiennes représentatives des environnements aquatiques. La PNEC correspond à la concentration d'antibiotiques en dessous de laquelle il n'existe pas de risque de favoriser la sélection des bactéries résistantes. Un ratio PEC/PNEC inférieur à 1 indique donc qu'il n'y a pas de risque significatif associé à la présence d'un produit pharmaceutique dans l'environnement. De plus, lorsque les bactéries sensibles cohabitent avec les bactéries résistantes, ces premières se multiplient plus rapidement limitant ainsi la prolifération des souches résistantes.

En revanche, un ratio supérieur ou égale à 1 suggère qu'une évaluation approfondie et des mesures de gestion sont nécessaires pour limiter les impacts. Dans le cas de cohabitation bactérienne, les bactéries résistantes prennent le dessus sur les bactéries sensibles et prolifèrent.

Cette méthode peut offrir une base solide comme référence pour l'établissement de normes par l'industrie pharmaceutique et les organismes de réglementation.

En se basant sur les concentrations mesurées et les valeurs de PNEC, l'Anses a évalué les risques liés à la présence d'antibiotiques dans les milieux aquatiques.⁽⁷⁵⁾ Pour cela, des quotients obtenus avec des concentrations mesurées au sein des milieux aquatiques ont été divisés par la PNEC, qui est déterminée de manière expérimentale. La figure 13 est un graphique représentant les quotients de risque de sélectionner des gènes de résistance pour cinq antibiotiques retrouvés dans les eaux de surface et les eaux traitées en France.

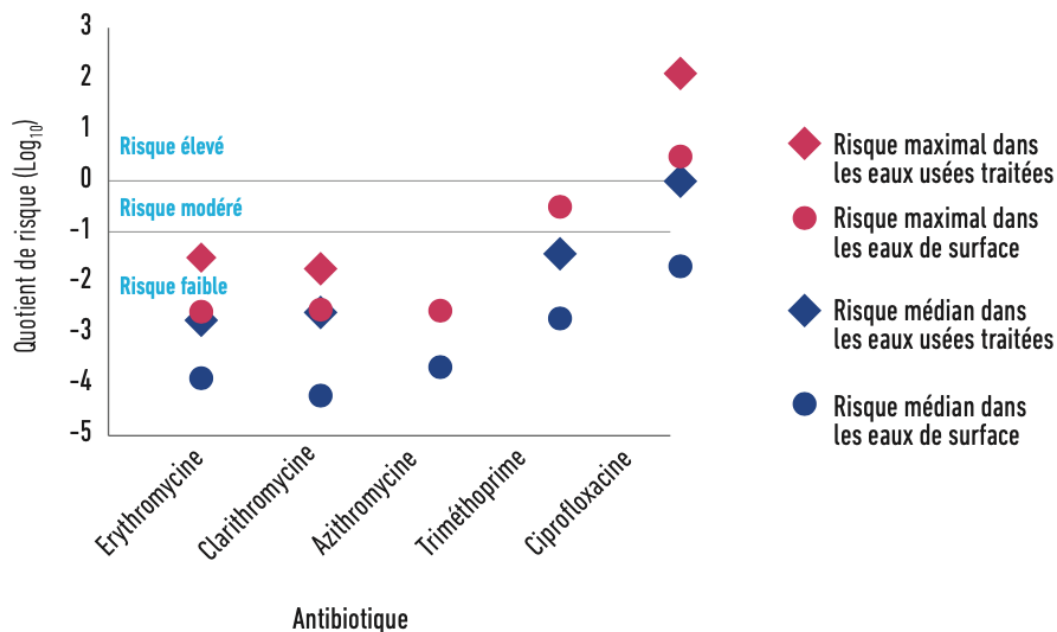


Figure 13 : Graphique des quotients de risque de sélection de l'antibiorésistance pour 5 antibiotiques dans les eaux traitées et les eaux de surface en France⁽⁶³⁾, d'après Haenni et al. Environnement International 2022⁽⁵³⁾

Les résultats de cette évaluation démontrent que certains antibiotiques présentent un risque élevé de sélectionner des bactéries résistantes. En effet, la ciprofloxacine est identifiée comme l'antibiotique le plus à risque pour l'environnement aquatique, que ce soit dans les eaux usées traitées et les eaux de surface. Ensuite, le triméthoprim constitue un risque modéré dans les eaux usées traitées et les rivières réceptrices fortement polluées. En revanche, les macrolides présentent un risque plus faible de sélectionner des résistances.

Ces évaluations permettent d'identifier les antibiotiques prioritaires à surveiller dans les milieux aquatiques et d'orienter les politiques de prescription afin de favoriser des médicaments moins susceptibles d'engendrer une antibiorésistance dans l'environnement. Elles peuvent aussi indiquer les antibiotiques pour lesquels la mise en place de mesures de dépollution sont primordiales. Elles offrent ainsi des outils stratégiques pour réduire les risques environnementaux et préserver l'efficacité des antibiotiques dans le cadre de la santé publique et environnementale.

IV.2. Développement de résistances aux antibiotiques dans l'environnement

La principale préoccupation liée aux rejets d'antibiotiques dans l'environnement concerne leur implication dans le développement et la propagation de résistance chez les agents pathogènes. Bien que les concentrations d'antibiotiques détectées dans l'environnement soient généralement trop faibles pour tuer directement les procaryotes ou provoquer des effets toxiques immédiats, elles exercent cependant une pression sélective favorisant la persistance et la propagation de bactéries résistantes. En effet, des études expérimentales^(53,76) menées en laboratoire ont mis en évidence que de faibles concentrations d'antibiotiques sont capables de modifier la composition des communautés bactériennes et d'influencer le transfert de gènes de résistance.

Les résidus antimicrobiens présents dans les eaux usées, les sols et les cours d'eau peuvent exercer des pressions sélectives, capables de favoriser la prolifération de bactéries résistantes en éliminant progressivement les microorganismes sensibles. En parallèle, ces résidus antimicrobiens facilitent le transfert horizontalement des gènes de résistance, par des mécanismes de conjugaison, transduction et transformation, entre différentes espèces bactériennes.⁽⁵³⁾ Ce phénomène accélère la dispersion des mécanismes de résistance aux antibiotiques au sein des communautés bactériennes.

Des concentrations d'antibiotiques mesurées dans les milieux aquatiques, ainsi que celles établies par les limites réglementaires pour l'évaluation des risques environnementaux, sont suffisamment élevées pour exercer une pression sélective sur les bactéries, entraînant ainsi une augmentation de la prévalence des résistances. En effet, il est estimé que les concentrations d'antibiotiques mesurées dans des échantillons environnementaux, tels que les rivières, peuvent inhiber les bactéries de type sauvage.⁽⁷⁶⁾

Par exemple, des chercheurs ont réalisé une étude⁽⁶⁵⁾ en utilisant des paires de bactéries, ne différant entre elles que par la présence d'une mutation de résistance spécifique. Ils ont démontré que des concentrations aussi basses que 100 ng/L de ciprofloxacine fournissent un avantage sélectif à la bactérie résistante. Ces ordres de grandeur de concentration correspondent ceux retrouvés fréquemment dans les stations de traitement des eaux usées.

Dans les environnements contaminés par des rejets industriels issus de la production d'antibiotiques, des concentrations supérieures aux Concentrations Minimales Inhibitrices (CMI) ont été détectées.⁽⁶⁵⁾ Cela crée un environnement propice à la sélection et à la diffusion de souches

résistantes, mais également à l'émergence de nouvelles combinaisons génétiques par recombinaison, qui n'auraient probablement pas pu apparaître dans des conditions naturelles ou dans les organismes humains.

Plusieurs études ont mis en évidence des corrélations significatives entre les concentrations d'antibiotiques retrouvées dans l'environnement et la présence de gènes de résistance.

Une étude menée sur les niveaux de pollution en antibiotiques et en gènes de résistance antimicrobienne sur des échantillons récoltés au niveau des affluents et effluents d'une station de traitement des eaux usées en Espagne⁽⁵⁸⁾ a mis en évidence une corrélation entre les concentrations absolues de gènes de résistance aux antibiotiques et les antibiotiques responsables de ces résistances. Des corrélations positives significatives ont été démontrées entre la ciprofloxacine, l'ofloxacine, la céfazoline, la céfotaxime, la clarithromycine et le sulfaméthoxazole avec leurs gènes de résistances respectifs. Ces corrélations démontrent également que les gènes de résistances augmentent avec la concentration d'antibiotiques.

Une étude publiée 2012⁽⁷⁷⁾ avait également mis en évidence une corrélation positive entre les gènes de résistance aux fluoroquinolones et les résidus de fluoroquinolones détectés dans les eaux usées et de sol agricoles provenant d'élevage de porcs.

Enfin, une étude menée sur des échantillons prélevés dans des terres agricoles à proximité de neuf fermes porcines situées dans trois villes en Chine⁽⁷⁸⁾ a également observé la corrélation entre la présence de tétracycline dans ces sols et le nombre total de copies de gènes de résistance à cet antibiotique.

Ces observations soulignent que la pression continue exercée par des concentrations persistantes d'antibiotiques dans l'environnement favorise non seulement la sélection de souches résistantes, mais contribue également à la dispersion globale des mécanismes de résistance.

IV.3. Impact des rejets d'antibiotiques sur les différents écosystèmes

Comme démontré dans les précédentes parties de cette thèse, les santés humaine, animale et environnementale sont extrêmement connectées. L'environnement est un acteur majeur dans la dispersion et la persistance des antibiotiques et des gènes de résistance, ce qui accentue le phénomène d'antibiorésistance.

Les sources de contamination par les antibiotiques dans l'environnement sont multiples.

Ces rejets ont un impact direct sur la santé environnementale en exerçant une pression de sélection sur les bactéries présentes dans l'environnement, favorisant l'émergence et la dissémination de résistances antimicrobiennes.

IV.3.1. Santé des écosystèmes

Les concentrations d'antibiotiques rejetés dans l'environnement ne sont généralement pas directement toxiques pour l'Homme. En revanche, elles ont un impact considérable sur les bactéries et les autres organismes présents dans ces écosystèmes.

Tout d'abord, les bactéries présentent naturellement dans les environnements aquatiques ou dans les sols peuvent développer des résistances en étant en contact avec des antibiotiques ou d'autres bactéries résistantes. Ils peuvent exercer une pression de sélection, participant alors à l'émergence de bactéries résistantes. Ce phénomène a des impacts sur le réseau alimentaire microbien tels que le cycle des nutriments, y compris la fixation de l'azote, les cycles du phosphore et la dégradation des polluants organiques.⁽⁷⁹⁾ Par extension, la diversité microbienne est réduite, ce qui entraîne des déséquilibres dans les écosystèmes aquatiques. Par exemple, dans différentes études il a été mis en évidence que la ciprofloxacine inhibait la cyanobactérie *Mycrocystis aeruginosa* à des concentrations de 5 µg/L⁽⁸⁰⁾ et 17 µg/L⁽⁸¹⁾.

Au niveau de ces écosystèmes, les résistances aux antibiotiques peuvent être retrouvées dans de nombreux compartiments biologiques tels que les biofilms ou les microbiomes des organismes aquatiques. Les biofilms sont omniprésents au niveau des eaux douces. La présence d'antibiotiques ou de gènes de résistance au niveau des biofilms peuvent être considérés comme des réservoirs de résistance antimicrobienne.⁽⁸²⁾

Lorsque ces résistances sont présentes dans les biofilms, elles peuvent contaminer les microbiotes des animaux aquatiques lors de leur consommation par ces derniers. Les animaux aquatiques sont alors également considérés comme des réservoirs et des vecteurs d'antibiorésistance. De plus, leurs microbiotes sont considérés comme des amplificateurs du phénomène d'antibiorésistance.

Les antibiotiques peuvent également être retrouvés au niveau des sols agricoles. Au niveau de ces sols, les micro-organismes sont essentiels pour la fixation de l'azote par exemple. La présence d'antibiotiques ou de gènes de résistance pourrait perturber ce processus et avoir un impact sur la santé des sols.

En plus d'être un réservoir important, les écosystèmes aquatiques sont directement impactés par les concentrations d'antibiotiques retrouvées dans les eaux de surface. Tout d'abord, la pollution par les antibiotiques peut alors affecter les réseaux alimentaires naturels.

Ensuite, il a été démontré^(50,83) que certains résidus antibiotiques ont une toxicité à très faible dose sur les algues vertes et bleues. Les tests d'une douzaine d'étude⁽⁵⁰⁾ ont mis en évidence une diminution de la croissance des algues unicellulaires après 72 heures.

Un autre exemple est la mémoire des escargots⁽⁸⁴⁾ qui serait perturbée par la consommation d'antibiotiques. En effet, la consommation d'antibiotiques perturberait leur microbiote intestinal, ce qui perturbe les bactéries responsables de la formation de leur mémoire. La perte de mémoire observée aurait un impact sur leur survie.

Si de tels effets sont observés à la suite de perturbations du microbiote des escargots causés par la consommation d'antibiotiques, il est probable que les antibiotiques aient des effets semblables sur d'autres animaux aquatiques.

Enfin, les gènes de résistance peuvent persister longtemps dans l'environnement, soit en dehors des cellules, soit hébergés par d'autres bactéries. L'environnement est alors un vecteur important dans la propagation de ces résistances.⁽⁵³⁾

IV.3.2. Contamination des Hommes et des animaux

L'environnement constitue un réservoir naturel de gènes de résistance antimicrobiennes, constamment enrichi par la pollution causée par les activités humaines et animales. Ces antibiotiques et ces gènes de résistance peuvent se propager via les sols, les eaux de surface et les nappes phréatiques, augmentant ainsi les risques de contamination pour les humains et les animaux.

Les Hommes et les animaux peuvent être exposés à ces antibiotiques rejetés dans l'environnement par différents biais.

Tout d'abord, ils peuvent ingérer de l'eau contaminée par ces résidus d'antibiotiques. En effet, les stations de traitement des eaux usées ne permettent pas d'éliminer la totalité des antibiotiques rejetés. Les animaux peuvent alors boire de l'eau présente dans les cours d'eau et ingérer des résidus d'antibiotiques ou des bactéries ayant développé des résistances.

Les résidus d'antibiotiques et les résistances peuvent s'accumuler au niveau des plantes et des animaux. En effet, il a démontré⁽⁷⁴⁾ qu'à la suite de l'ingestion d'antibiotiques, le microbiote de poissons aurait été modifié. Ces résistances peuvent alors être transmises aux consommateurs finaux lors de l'ingestion de ces poissons ou de plantes contaminées.

Enfin, les résidus d'antibiotiques présents dans les eaux d'irrigation peuvent s'accumuler dans les sols agricoles et contaminer les cultures.

Ces concentrations d'antibiotiques généralement retrouvées dans l'environnement sont trop faibles pour avoir des effets aigus chez les Hommes ou les animaux. Toutefois, elles posent un risque majeur sur le long terme.

Tout d'abord, les bactéries résistances présentes dans l'environnement peuvent transmettre leurs gènes de résistance aux bactéries pathogènes humaines et animales. On peut citer, par exemple, les bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) de type CTX-M résistantes aux céphalosporines à large spectre⁽⁸⁵⁾, ou encore les protéines protectrices de la topoisomérase liées au Qnr, compromettant l'efficacité des fluoroquinolones⁽⁸⁶⁾.

De plus, l'exposition chronique aux antibiotiques pourrait perturber les microbiotes humains et animaux, entraînant une sélection de souches résistantes et facilitant le transfert

horizontal des gènes de résistance. Ces bactéries du microbiote pourraient alors à leur transmettre ces gènes de résistance aux bactéries infectantes, les rendant moins sensibles aux antibiotiques utilisés pour traiter l'infection.⁽⁵⁸⁾

Enfin, les bactéries résistantes excrétées par les humains et les animaux retournent dans l'environnement, amplifiant ainsi le cycle de propagation des gènes de résistance.

Cette dynamique crée une boucle de rétroaction dangereuse, où les résistances se diffusent et se renforcent dans tous les écosystèmes, soulignant l'urgence d'une approche intégrée One Health pour lutter contre ce phénomène mondial.

V. Solutions

Malgré ces résultats alarmants, diverses actions peuvent être mises en place pour ralentir ce phénomène. Dans cette partie, j'ai décidé de citer quelques solutions pouvant être mises en place dont j'ai pu prendre connaissance lors de mes diverses recherches. Je souhaite également mettre l'accent sur le rôle du pharmacien dans la mise en place de certaines de ces actions.

Cette partie est une liste non exhaustive d'action mises en place ou de solution à envisager afin de ralentir la dissémination de l'antibiorésistance. Ces nombreuses actions sont déployées dans le monde entier sous l'impulsion notamment de l'OMS, la commission européenne, des associations ou encore des gouvernements de divers pays.

Le transfert d'un gène de résistance d'une bactérie environnementale à une bactérie infectant les Hommes ou les animaux est un phénomène unique, mais qui a tendance à se multiplier avec l'augmentation des antibiotiques et des bactéries résistantes dans l'environnement. Il est donc essentiel de retarder ce phénomène en se coordonnant au niveau mondial.

Des solutions peuvent être mises en place à l'échelle individuelle du patient, du médecin et du pharmacien lors de la prescription et la délivrance de traitements antibiotiques. A une échelle plus grande, des actions pour maîtriser les rejets industriels et hospitaliers peuvent également être

pensés. Enfin, une meilleure compréhension des métabolites rejetés dans l'environnement permettrait une inactivation plus efficace par les stations de traitement des eaux usées.

V.1. Bon usage des antibiotiques

Les médecins et les pharmaciens jouent un rôle central dans la promotion du bon usage des antibiotiques. Ils ont pour mission de sensibiliser les patients aux risques associés à une consommation inappropriée d'antibiotiques, notamment lorsqu'ils sont pris en dehors d'une indication médicale. Ces professionnels de santé orientent les patients au fait que les antibiotiques ne constituent pas toujours le traitement le plus adapté.

Les tests rapides d'orientation diagnostique (TROD), disponibles pour les angines et les infections urinaires, permettent d'orienter la prise en charge médicamenteuse. En déterminant si l'infection est d'origine virale ou bactérienne, ces tests permettent de restreindre l'utilisation d'antibiotiques uniquement aux situations appropriées. En effet, seulement 20% des angines sont dues à des infections d'origine bactérienne, avec une prévalence plus élevée chez les enfants (30 %) que chez les adultes (10 %).⁽⁸⁷⁾ La consommation d'antibiotiques se fait uniquement lorsque c'est nécessaire afin de préserver leur efficacité en évitant l'amplification du phénomène d'antibiorésistance. Ces TROD peuvent être réalisés auprès d'un médecin, mais également auprès d'un pharmacien depuis juin 2021,⁽⁸⁸⁾ rendant ces outils plus accessibles. Il faut aussi, même si cela est fait depuis longtemps, sensibiliser le grand public au fait que les antibiotiques ne permettent pas une guérison plus rapide et sont inutiles dans une majorité des cas.

Par ailleurs, les politiques de prescription pourraient être orientées vers des antibiotiques présentant un moindre impact sur l'environnement. En effet, des études⁽⁵⁹⁾ ont pu mettre en évidence que certains antibiotiques, tels que les fluoroquinolones, se dégradent plus difficilement dans l'environnement. Cela représente un risque potentiel pour les écosystèmes. Les figures 14 et 15 ci-dessous permettent d'illustrer qu'une diminution de la consommation d'antibiotiques, que ce soit en ville ou à l'hôpital, pourrait avoir un impact positif sur leur rejet dans l'environnement.

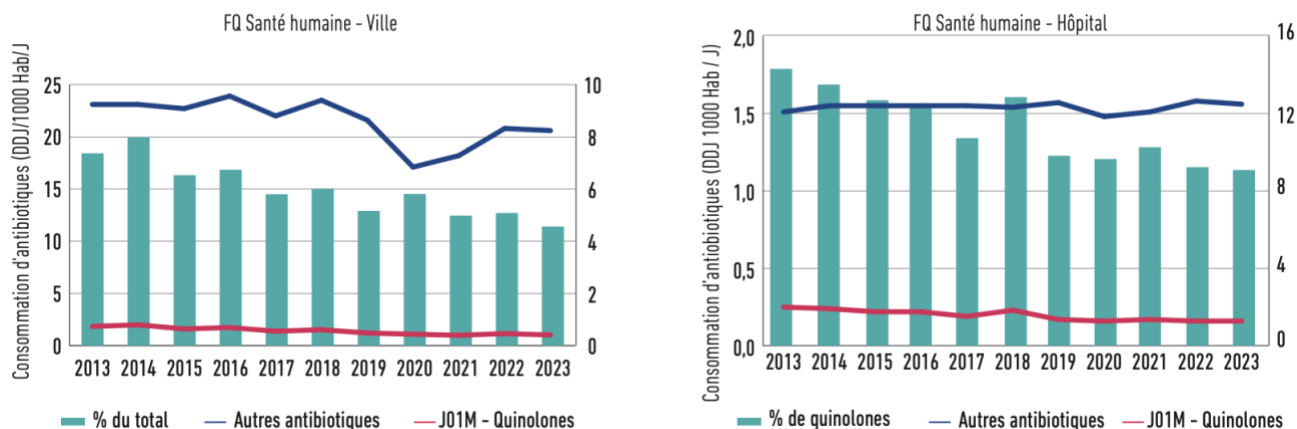


Figure 14 : Consommation globale de quinolones et secteur de ville et en établissements de santé (données de ventes d'antibiotiques de 2013 à 2023)⁽⁶³⁾

En effet, la figure 14 permet de mettre en évidence une réduction significative de la consommation de quinolones, avec une diminution de 44% en ville et de 38% dans les établissements de santé entre 2013 et 2023.⁽⁶³⁾ Cette tendance semble liée à une diminution des concentrations moyennes de fluoroquinolones retrouvées dans les eaux de surface en France, comme le montre la figure 15 ci-dessous.

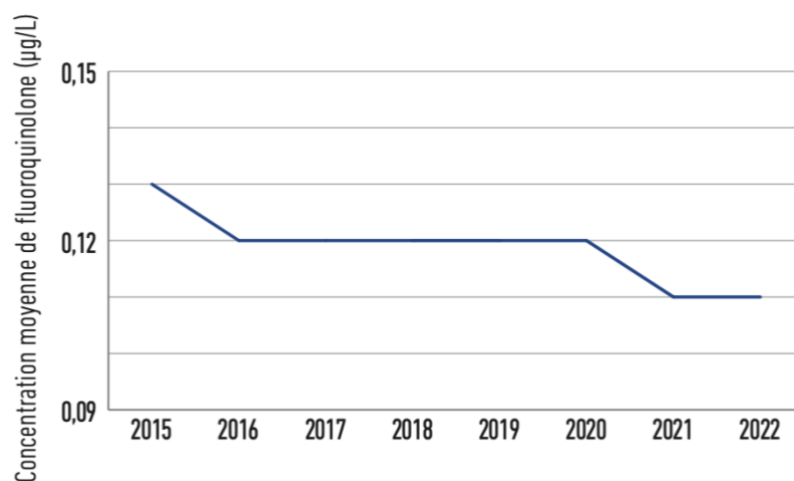


Figure 15 : Concentration moyenne de fluoroquinolones dans les eaux de surface en France (données de 2015 à 2022)⁽⁶³⁾

Selon les données disponibles dans la banque de données sur la qualité des eaux de surface en France Naïade⁽⁶²⁾, des concentrations de fluoroquinolones dans les eaux de surface de 0,12 µg/L ont été retrouvées, avec une tendance à la baisse entre 2015 et 2022. Ces résultats sont encourageants, d'autant que la ciprofloxacine fait désormais partis des substances surveillées dans le cadre de la directive-cadre européenne sur l'eau. En comparant la figure 14 et la figure 15, nous pouvons supposer que la diminution de la consommation de quinolones contribue à la diminution de leur présence dans l'environnement.

Enfin, diverses campagnes de sensibilisation portées par divers acteurs visent à informer le grand public sur l'importance d'un bon usage des antibiotiques. Par exemple, Santé Publique France porte le slogan « Les antibiotiques, bien se soigner, c'est d'abord bien les utiliser ». De même, des initiatives telles que la Semaine mondiale de sensibilisation à la résistance aux antimicrobiens, organisée par l'OMS, et la Journée européenne de sensibilisation aux antibiotiques, soutenue par le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC), renforcent cette sensibilisation.

V.2. Recyclage des antibiotiques

Afin de limiter la présence d'antibiotique dans l'environnement, une solution efficace consiste à collecter et recycler les antibiotiques non utilisés. En effet, une partie des médicaments prescrits reste souvent inutilisée par les patients et finit par être jetée. Cela peut survenir lorsque le patient ne termine pas son traitement d'antibiotique ou lorsque que la quantité de médicament contenue dans une boîte ne correspond pas exactement à la durée du traitement. Lorsqu'ils sont jetés dans les ordures ménagères ou directement dans l'environnement, ces antibiotiques peuvent persister sous leur forme active dans l'environnement.

Par ailleurs, conserver des antibiotiques non utilisés après un traitement peut entraîner des risques d'automédication en utilisant des médicaments sans avis médical. Une telle pratique favorise le développement de résistances bactériennes au sein des bactéries commensales, aggravant le phénomène d'antibiorésistance.

En France, la gestion du recyclage des médicaments non utilisés est effectuée par Cyclamed, qui organise des points de collecte dans les pharmacies. Les pharmaciens jouent un rôle

central dans la sensibilisation du public à l'importance du recyclage des médicaments non utilisés et dans la promotion des dangers liés à l'automédication.

Selon une étude menée par Cyclamed⁽⁸⁹⁾, 81% des Français déclarent rapporter leurs médicaments non utilisés en pharmacie au moins une fois par an, ce qui a permis de récupérer 8500 tonnes de médicaments en 2023. Ces médicaments sont ensuite éliminés dans le respect des normes environnementales, notamment grâce à leur valorisation énergétique dans des unités dédiées. Cette valorisation énergétique consiste à transformer l'énergie générée lors du traitement des déchets sous forme de chaleur et/ou d'électricité. Par exemple, l'énergie générée sous forme de vapeur ou d'électricité sert à chauffer et à éclairer des milliers de logements tout au long de l'année. ⁽⁸⁹⁾

Cette solution déjà existante permet de réduire la présence d'antibiotiques dans l'environnement.

Cependant, afin de limiter la production de ces déchets, la mise en place d'une dispensation à l'unité des traitements antibiotiques pourrait être bénéfique. En effet, cette mesure permettrait d'éviter le gaspillage de médicaments et de minimiser leur impact environnemental tout en diminuant les risques liés à l'automédication.

V.3. Traitement des eaux usées

L'amélioration des procédés de traitement des eaux usées joue un rôle crucial dans la réduction de l'amplification du phénomène d'antibiorésistance, en limitant la dissémination des résidus d'antibiotiques et de leurs métabolites actifs dans l'environnement. Comprendre les processus de transformation des antibiotiques au sein des stations de traitement des eaux usées, ainsi que la nature des métabolites produits, est essentiel pour évaluer leur activité résiduelle et leur potentiel à contribuer à l'antibiorésistance. En particulier, l'identification des composés rejetés en sortie de traitement permet de mieux cibler les stratégies d'élimination.

Une fois que les processus de métabolisation des antibiotiques et leurs mécanismes d'inactivation complète sont mieux compris, il devient alors possible de limiter efficacement la dissémination de ces substances dans l'environnement. Cela passe par l'amélioration des traitements des eaux usées, que ce soit au niveau des stations municipales, des installations industrielles pharmaceutiques ou des systèmes de gestion des effluents hospitaliers.

Parmi les solutions prometteuses, l'intégration de traitements tertiaires, tels que l'irradiation par rayons ultraviolets,⁽⁶⁹⁾ constitue une approche particulièrement intéressante. Ce procédé, ajouté après les étapes biologiques traditionnelles dans les usines de traitement des eaux usées, permet une dégradation ciblée des résidus d'antibiotiques, réduisant ainsi leur présence dans les effluents finaux et leur impact environnemental. Ce procédé, qui agit par photodégradation, a démontré une efficacité élevée pour certains antibiotiques. En effet, il permet une élimination forte, supérieure à 80% pour des molécules telles que la clarithromycine et le triméthoprim. Cependant, pour des composés plus persistants tels que la ciprofloxacine et l'oxofloxacine, l'élimination de l'ordre de 40 à 50% a été caractérisée de moyenne. Malgré ces limites, ces résultats soulignent l'intérêt de l'irradiation par rayons ultraviolets en tant qu'étape complémentaire, capable de réduire significativement les charges résiduelles en antibiotiques et, par conséquent, leur impact potentiel sur les écosystèmes aquatiques.

L'utilisation de ces processus complémentaires ne se limite pas à une simple réduction des concentrations résiduelles, mais contribue également à diminuer l'activité biologique des métabolites restants, qui peuvent parfois être aussi actifs que les molécules mères. En combinant des analyses plus précises des rejets avec des méthodes de traitement ciblées, il devient possible de mieux comprendre et maîtriser l'impact des stations de traitement des eaux usées sur l'environnement. Ainsi, l'optimisation des traitements des eaux usées, notamment par l'ajout de méthodes comme la dégradation par rayons ultraviolets, représente une étape essentielle dans la lutte contre l'expansion de l'antibiorésistance.

V.4. Industrie pharmaceutique

La production d'antibiotiques contribue de manière significative à la dissémination de ces substances dans l'environnement. En ciblant spécifiquement cette étape cruciale du cycle de vie des antibiotiques, il est possible de mettre en place des solutions efficaces pour réduire l'impact environnemental de leur fabrication et de leurs rejets.

Afin de réduire l'impact environnemental des effluents pharmaceutiques, il est impératif que les industries respectent et renforcent les réglementations en vigueur. Les normes devraient être actualisées pour inclure des limites strictes sur les rejets d'antibiotiques, en mettant un accent particulier sur les préoccupations liées à la résistance antimicrobienne. Bien que la Directive

2001/83/CE⁽⁹⁰⁾ exige une évaluation des risques environnementaux lors de la demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), cette évaluation ne prend pas en compte les étapes de fabrication et ne concerne pas les médicaments qui ont déjà une AMM, dont les médicaments génériques. Une amélioration notable consisterait à étendre cette évaluation pour couvrir l'ensemble du cycle de vie du médicament, depuis la production jusqu'à son métabolisme et son excrétion dans l'environnement, et pour tous les médicaments présents sur le marché.

Les industries pharmaceutiques disposent de divers outils afin d'évaluer l'impact environnemental des médicaments qu'ils produisent. Parmi ces outils d'analyse du risque environnemental, l'Évaluation des Risques Environnementaux (ERA)⁽⁹¹⁾ permet d'estimer l'impact potentiel environnemental liés à l'utilisation du médicament afin de protéger les écosystèmes terrestres et aquatiques. L'ERA permet de déterminer la concentration environnementale estimée dans les eaux de surface, ainsi qu'évaluer le risque sur ces écosystèmes en se basant notamment sur les propriétés physicochimiques et les effets écotoxicologique du produit. De plus, l'Analyse de Cycle de Vie (ACV)⁽⁹²⁾ permet d'évaluer l'impact global d'un produit tout au long de son cycle de vie sur l'environnement. Il s'agit d'une méthode qui prend en compte tout le cycle de vie du médicament, en partant par l'extraction ou la synthèse des principes actifs, le transport des matières premières ou des produits finis, la conception et le devenir des articles de conditionnement ainsi que l'élimination du produit de santé et son rejet dans l'environnement. Elle prend notamment en compte les émissions de gaz à effet de serre, la consommation d'énergie par les entreprises, le transport ainsi que les déchets émis.

Par ailleurs, l'évaluation des PEC et PNEC⁽⁵⁷⁾ permet de comparer les concentrations estimées de résidus dans l'environnement à des seuils de sécurité, qui doivent être déterminés spécifiquement pour chaque substance. L'évaluation du risque permet de mettre en place des solutions de production ou de traitement des eaux usées adaptées afin de réduire la présence de résidus médicamenteux dans l'environnement à la suite de la production de ces derniers. Ces données pourront être communiquées aux organismes publics qui s'occupent du traitement des eaux usées afin d'adapter au mieux les traitements effectués sur les eaux municipales après les rejets de médicaments par les consommateurs en ville ou à l'hôpital.

Parallèlement, les usines pharmaceutiques doivent intégrer des méthodes de traitement avancées pour gérer efficacement les effluents contenant des antibiotiques. L'utilisation de procédés adaptées aux propriétés spécifiques des composés chimiques, permettraient de limiter la pression exercée sur les écosystèmes et de freiner la propagation de la résistance antimicrobienne.

Une surveillance rigoureuse des rejets industriels est également nécessaire pour évaluer leur impact environnemental. Les industries devraient mesurer régulièrement leurs émissions et publier des données sur la composition des effluents, en identifiant notamment les métabolites actifs ou transformés. Cette transparence faciliterait la supervision par les autorités compétentes et permettrait d'adapter les stratégies de gestion en fonction des risques identifiés. En complément, des efforts de sensibilisation et des aides financières pourraient encourager les entreprises à investir dans des technologies durables et des pratiques de gestion responsables.

Enfin, la lutte contre la pollution pharmaceutique nécessite une coordination internationale. La production de substances actives et de nombreux antibiotiques sont concentrées dans des pays tels que l'Inde et la Chine, où les normes environnementales sont parfois moins strictes. Une collaboration renforcée entre les pays producteurs et importateurs permettrait de garantir un contrôle global des rejets et d'harmoniser les pratiques. De plus, la relocalisation des industries en Europe pourrait offrir un meilleur encadrement des émissions grâce à des normes environnementales strictes et des mécanismes de suivi performants.

Conclusion

L'antibiorésistance constitue l'un des enjeux de santé publique majeurs du XXI^{ème} siècle, menaçant l'efficacité des traitements antibiotiques et altérant la prise en charge des infections bactériennes.

Cette thèse, qui s'est appuyée sur des études scientifiques et des travaux de recherche réalisées à l'échelle mondiale, a mis en évidence la contamination de l'environnement par les rejets d'antibiotiques ainsi que le rôle central de l'environnement dans la propagation des résistances bactériennes et l'amplification du phénomène d'antibiorésistance.

Ces travaux ont démontré que les effluents hospitaliers, industriels et urbains, ainsi que l'épandage des boues issues des stations de traitement des eaux usées sont les principaux vecteurs de dissémination des antibiotiques dans l'environnement. L'analyse de ces sources de contamination a démontré que jusqu'à 80%⁽⁵⁰⁾ des antibiotiques consommés sont éliminés sous une forme active, et les traitements actuels des eaux usées ne permettent pas leur élimination complète.

Bien que ces concentrations en antibiotiques puissent être considérées comme faibles pour avoir des effets directs sur les Hommes, les phénomènes de pressions sélectives sont tout de mêmes présents dans ces écosystèmes et leur accumulation accélère le processus de diffusion de la résistance aux antibiotiques.

L'impact de ces contaminations sur l'antibiorésistance est particulièrement préoccupant. La présence de résidus antibiotiques dans l'environnement exerce une pression sélective favorisant le développement et la propagation de bactéries résistantes. Des recherches^(58,77,78) ont démontré que les fluoroquinolones, les macrolides et les sulfonamides retrouvés dans les milieux aquatiques et les sols sont liés à une augmentation significative des résistances bactériennes. De plus, les antibiotiques rejetés dans les milieux aquatiques interagissent avec les communautés microbiennes, provoquant une adaptation progressive des bactéries et favorisant l'émergence de souches résistantes susceptibles de se propager à travers l'ensemble des écosystèmes.

L'approche « One Health » ou « Une seule santé » souligne le lien entre la santé humaine, animale et environnementale, mettant en évidence que la contamination des milieux naturels va au-delà des impacts écologiques en ayant une influence directe la santé publique. L'émergence d'entérobactéries résistantes aux carbapénèmes ou de staphylocoques résistants à la méticilline dans des échantillons issus de l'environnement souligne l'importance d'une surveillance renforcée et d'une gestion appropriée des résidus d'antibiotiques.

Perspectives

Afin de limiter la contamination environnementale due aux antibiotiques et de réduire l'apparition de résistances, plusieurs actions doivent être mises en place.

Premièrement, l'amélioration du traitement des eaux usées est une priorité. Le développement de technologies, telles que l'oxydation avancée, la filtration membranaire, ou l'utilisation de rayons ultraviolets, permettrait de faciliter l'élimination des antibiotiques et des bactéries résistantes.

De plus, il est également essentiel de renforcer les réglementations autour des rejets médicamenteux dans l'environnement. La mise en place de normes plus sévères sur le rejet des effluents hospitaliers et industriels, accompagnée d'une surveillance systématique des concentrations d'antibiotiques dans l'environnement, contribuerait à freiner la diffusion de ces polluants.

Enfin, il est indispensable de sensibiliser et de former des différents acteurs. En effet, une meilleure information des professionnels de santé, des éleveurs et du grand public sur le bon usage des antibiotiques contribuerait à contrôler leur diffusion et à encourager des pratiques plus responsables.

Le pharmacien joue un rôle central dans la lutte contre l'antibiorésistance. À l'officine, il joue un rôle essentiel dans l'éducation des patients à l'utilisation appropriée des antibiotiques, contribuant ainsi à limiter leur surconsommation et leur mauvaise utilisation, ainsi qu'à la nécessité de leur recyclage. Dans l'environnement hospitalier, il contribue à la surveillance des prescriptions et à l'optimisation des traitements antibiotiques dans le but de diminuer la pression sélective exercée sur les bactéries. Enfin, dans le secteur de l'industrie pharmaceutique, il participe notamment à l'optimisation des procédés de production et de nettoyage visant à réduire l'impact environnemental des résidus d'antibiotiques. Son expertise et son action coordonnée à ces différentes échelles sont essentielles pour préserver l'efficacité des traitements et réduire la propagation des résistances.

L'antibiorésistance étant une menace croissante, seule une démarche collective et pluridisciplinaire permettra de ralentir ce phénomène. Il est essentiel d'adopter des actions combinant innovations scientifiques, réglementations adaptées et sensibilisation à grande échelle afin de préserver l'efficacité des antibiotiques et protéger la santé humaine, animale et environnementale.

Bibliographie

1. Un nouveau rapport appelle à agir d'urgence pour éviter une crise due à la résistance aux antimicrobiens [Internet]. [cité 1 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/29-04-2019-new-report-calls-for-urgent-action-to-avert-antimicrobial-resistance-crisis>
2. ANEMF – Association Nationale des Etudiants de Médecine en France [Internet]. [cité 1 mars 2025]. Disponible sur: <https://anemf.org/>
3. Accueil - Anepf [Internet]. 2021 [cité 1 mars 2025]. Disponible sur: <https://anepf.org/>
4. De nouvelles orientations mondiales visent à réduire la pollution issue de la fabrication des antibiotiques [Internet]. [cité 8 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/03-09-2024-new-global-guidance-aims-to-curb-antibiotic-pollution-from-manufacturing>
5. van Leeuwenhoek A. BIOLOGIE & HISTOIRE A. van Leeuwenhoek. 2020;
6. Techno-Science.net [Internet]. [cité 6 juill 2024].  Bacteria - Histoire. Disponible sur: <https://www.techno-science.net/glossaire-definition/Bacteria-page-2.html>
7. Hans Christian Joach GRAM (1853 - 1938)im [Internet]. [cité 10 mars 2025]. Disponible sur: https://www.medarus.org/Medecins/MedecinsTextes/gram_hans.htm
8. Bishop PJ, Neumann G. The history of the Ziehl-Neelsen stain. Tubercle [Internet]. 1 juin 1970 [cité 10 mars 2025];51(2):196-206. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0041387970900735>
9. STRUCTURE BACTERIENNE.pdf [Internet]. [cité 7 juill 2024]. Disponible sur: http://www.ucam.ac.ma/fssm/biologie/cours_td/microbiosv3/COURS%20SV3/STRUCTURE%20BACTERIENNE.pdf
10. Le C. CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DR.BENBADIS CONSTANTINE SERVICE DE MICROBIOLOGIE DR.LEZZAR ABDESSELAM -----.
11. Meddour R, Amine M, Abdelmadjid L, Abdennour B. La classification bactérienne. 2020 oct 11.
12. Musibiol-Agents infectieux [Internet]. [cité 21 juill 2024]. Disponible sur: https://musibiol.net/biologie/exercice/immuno/bact_virus.htm
13. MedG) T (admin. MedG. 2019 [cité 26 mai 2024]. Classification des bactéries. Disponible sur: <https://www.medg.fr/classification-des-bacteries/>
14. Tankeshwar A. Microbe Online. 2013 [cité 9 mars 2025]. Shapes of Bacteria: Cocci, Bacilli, and Spirochetes • Microbe Online. Disponible sur: <https://microbeonline.com/characteristics-shape-of-pathogenic-bacteria/>
15. Histoire des antibiotiques et de leur évolution [Internet]. Small Ruminants. 2021 [cité 20 juill 2024]. Disponible sur: <https://aboutsmallruminants.com/fr/histoire-antibiotiques-evolution-chronologie/>
16. Les Antibiotiques [Internet]. [cité 20 juill 2024]. Définition et Histoire des Antibiotiques.

Disponible sur: <http://www.antibiotique.eu/deacutefinition--histoire.html>

17. [cité 21 juill 2024]. Disponible sur: <https://productions-animales.org/article/download/7284/26363?inline=1>
18. VIDAL [Internet]. [cité 20 juill 2024]. L'histoire des antibiotiques. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/antibiotiques/antibiotiques-c-est-quoi/histoire.html>
19. Editorial E, Editorial E. Muy Salud. 2023 [cité 20 juill 2024]. Antibiotiques: histoire, classification et résistance. Disponible sur: <https://muysalud.com/fr/medicaments/antibiotiques-histoire-classification-et-resistance/>
20. Landecker H. La résistance aux antibiotiques et la biologie de l'Histoire. Rev D'anthropologie Connaiss [Internet]. 1 sept 2021 [cité 21 juill 2024];15(3). Disponible sur: <https://journals.openedition.org/rac/22123>
21. Institut Pasteur [Internet]. 2018 [cité 21 juill 2024]. Antibiotiques : quand les bactéries font de la résistance. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/journal-recherche/dossiers/antibiotiques-quand-bacteries-font-resistance>
22. lip85-resistance_aux_antibiotiques-institut-pasteur.pdf [Internet]. [cité 21 juill 2024]. Disponible sur: https://www.pasteur.fr/sites/default/files/rubrique_nous_soutenir/lip/lip85-resistance_aux_antibiotiques-institut-pasteur.pdf
23. VIDAL [Internet]. [cité 9 mars 2025]. Les nouveaux antibiotiques ciblant les bactéries multirésistantes. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/27387-les-nouveaux-antibiotiques-ciblant-les-bacteries-multiresistantes.html>
24. DGS_Céline.M, DGS_Céline.M. Ministère du travail, de la santé et des solidarités. 2024 [cité 21 juill 2024]. Les antibiotiques sauvent des vies. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/prevention-en-sante/les-antibiotiques-des-medicaments-essentiels-a-preserver/des-antibiotiques-a-l-antibioresistance/article/les-antibiotiques-sauvent-des-vies>
25. VIDAL [Internet]. [cité 21 juill 2024]. Qu'est-ce qu'un antibiotique ? Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/antibiotiques/antibiotiques-c-est-quoi.html>
26. Mainardi JL. Mécanismes d'action et de résistance aux antibiotiques/ Session interactive autour de l'antibiogramme.
27. Résistance aux antibiotiques [Internet]. [cité 4 août 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques>
28. WHO EMC_ZOO_97.4.pdf [Internet]. [cité 6 août 2024]. Disponible sur: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/64439/WHO EMC_ZOO_97.4.pdf?se%20who%20report
29. WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance.
30. World Health Organization - 2014 - Antimicrobial resistance global report on surveil.pdf [Internet]. [cité 6 août 2024]. Disponible sur: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/112642/9789241564748_eng.pdf?sequence=1
31. World Health Organization - 2015 - Global action plan on antimicrobial resistance.pdf

- [Internet]. [cité 6 août 2024]. Disponible sur: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/193736/9789241509763_eng.pdf?sequence=1
32. iacg-final-report-fr.pdf [Internet]. [cité 6 août 2024]. Disponible sur: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/antimicrobial-resistance/amr-gcp-tjs/iacg-final-report-fr.pdf?sfvrsn=14e8012_8
33. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), European Food Safety Authority (EFSA), European Medicines Agency (EMA). Antimicrobial consumption and resistance in bacteria from humans and food-producing animals. EFSA J [Internet]. févr 2024 [cité 17 mai 2024];22(2). Disponible sur: <https://data.europa.eu/doi/10.2903/j.efsa.2024.8589>
34. Meunier et al. - des BMR à l'émergence des BHRe.pdf [Internet]. [cité 10 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/groupe-atb/livret-bmr-bhre-bis.pdf>
35. L'antibiorésistance : tout savoir sur la résistance des bactéries aux antibiotiques – Antibio'Malin [Internet]. [cité 9 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.sante.fr/antibiomalin-pour-savoir-comment-bien-utiliser-les-antibiotiques/lantibioresistance>
36. FH. Mécanismes de résistance aux agents anti-infectieux antibiotiques [Internet]. 2022 [cité 9 août 2024]. Disponible sur: https://aemip.fr/?page_id=3765
37. Masson E. EM-Consulte. [cité 9 mars 2025]. Résistance bactérienne : définitions, mécanismes, évolution. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/181570/resistance-bacterienne-definitions-mecanismes-evol>
38. Pechère JC. Présentation : Comment les bactéries résistent aux antibiotiques : une première forme d'intelligence collective ? Bull Académie Natl Médecine [Internet]. 1 nov 2004 [cité 9 mars 2025];188(8):1249-56. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001407919336490>
39. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2023 [cité 25 août 2024]. One Health : une seule santé pour les êtres vivants et les écosystèmes. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/one-health-une-seule-sant%C3%A9-pour-les-%C3%AAtres-vivants-et-les-%C3%A9cosyst%C3%A8mes>
40. One Health, une seule santé | INRAE [Internet]. [cité 25 août 2024]. Disponible sur: <https://www.inrae.fr/alimentation-sante-globale/one-health-seule-sante>
41. Une seule santé [Internet]. [cité 25 août 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/one-health>
42. The FAO-OIE-WHO Collaboration. A Tripartite Concept Note [Internet]. [cité 9 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications/m/item/the-fao-oie-who-collaboration>
43. DGS_Céline.M, DGS_Céline.M. Ministère du travail, de la santé et des solidarités. [cité 12 sept 2024]. Une seule santé : l'antibiorésistance concerne les hommes mais aussi les animaux et l'environnement. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/prevention-en-sante/les-antibiotiques-des-medicaments-essentiels-a-preserver/des-antibiotiques-a-l-antibioresistance/article/une-seule-sante-l-antibioresistance-concerne-les-hommes-mais-aussi-les-animaux>
44. Loïzzo C, Tabarly S. Géoconfluences. École normale supérieure de Lyon; 2012 [cité 10 mars 2025]. Espaces et territoires du paludisme. Disponible sur: <https://geoconfluences.ens->

lyon.fr/doc/transv/sante/SanteDoc.htm

45. OMSA - Organisation mondiale de la santé animale [Internet]. [cité 25 août 2024]. Une seule santé. Disponible sur: <https://www.woah.org/fr/ce-que-nous-faisons/initiatives-mondiales/une-seule-sante/>
46. arghamanyan. Communiqué de presse: Le dangereux déclin de la nature : Un taux d'extinction des espèces « sans précédent » et qui s'accélère | IPBES secretariat [Internet]. 2019 [cité 9 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.ipbes.net/node/35236>
47. Coulomb P. Fondation pour la recherche sur la biodiversité. 2019 [cité 9 mars 2025]. La pollution antibiotique des eaux de surface: occurrence et effets. Disponible sur: <https://www.fondationbiodiversite.fr/la-pollution-antibiotique-sur-les-eaux-de-surface-occurrence-et-effets/>
48. Boeckel TPV, Gandra S, Ashok A, Caudron Q, Grenfell BT, Levin SA, et al. Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis of national pharmaceutical sales data. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 1 août 2014 [cité 18 sept 2024];14(8):742-50. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(14\)70780-7/abstract](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(14)70780-7/abstract)
49. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2020 [cité 6 août 2024]. Un premier état des connaissances sur l'antibiorésistance et les antibiotiques dans l'environnement. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/un-premier-%C3%A9tat-des-connaissances-sur-l%E2%80%99antibior%C3%A9sistance-et-les-antibiotiques-dans-l>
50. Danner MC, Robertson A, Behrends V, Reiss J. Antibiotic pollution in surface fresh waters: Occurrence and effects. *Sci Total Environ* [Internet]. 10 mai 2019 [cité 18 sept 2024];664:793-804. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S004896971930453X>
51. Max M. Antibiotiques, antibiorésistance et environnement [Internet]. Encyclopédie de l'environnement. 2018 [cité 9 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.encyclopedie-environnement.org/sante/antibiotique-antibioresistance-environnement/>
52. Verlicchi P, Al Aukidy M, Galletti A, Petrovic M, Barceló D. Hospital effluent: Investigation of the concentrations and distribution of pharmaceuticals and environmental risk assessment. *Sci Total Environ* [Internet]. 15 juill 2012 [cité 17 nov 2024];430:109-18. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048969712005876>
53. Haenni M, Dagot C, Chesneau O, Bibbal D, Labanowski J, Vialette M, et al. Environmental contamination in a high-income country (France) by antibiotics, antibiotic-resistant bacteria, and antibiotic resistance genes: Status and possible causes. *Environ Int* [Internet]. 15 janv 2022 [cité 17 déc 2024];159:107047. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0160412021006723>
54. notre-environnement. notre-environnement. 2024 [cité 20 oct 2024]. L'assainissement collectif des eaux usées. Disponible sur: <https://www.notre-environnement.gouv.fr/>
55. La station d'épuration | Agence de l'Eau Artois-Picardie [Internet]. [cité 16 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.eau-artois-picardie.fr/education-leau-dossiers-thematiques/les-stations-depuration>
56. Safe Drinking Water Foundation [Internet]. 2017 [cité 10 mars 2025]. Traitement des eaux

conventionnel : Coagulation et filtration. Disponible sur: <https://www.safewater.org/french-fact-sheets/2017/2/8/traitements-eaux-conventionnel>

57. Kümmerer K, Henninger A. Promoting resistance by the emission of antibiotics from hospitals and households into effluent. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 1 déc 2003 [cité 19 sept 2024];9(12):1203-14. Disponible sur:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1198743X14632274>

58. Rodriguez-Mozaz S, Chamorro S, Marti E, Huerta B, Gros M, Sánchez-Melsió A, et al. Occurrence of antibiotics and antibiotic resistance genes in hospital and urban wastewaters and their impact on the receiving river. *Water Res* [Internet]. 1 févr 2015 [cité 19 sept 2024];69:234-42. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S004313541400791X>

59. Santos LHMLM, Gros M, Rodriguez-Mozaz S, Delerue-Matos C, Pena A, Barceló D, et al. Contribution of hospital effluents to the load of pharmaceuticals in urban wastewaters: Identification of ecologically relevant pharmaceuticals. *Sci Total Environ* [Internet]. 1 sept 2013 [cité 9 mars 2025];461-462:302-16. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048969713005111>

60. Kümmerer K. Antibiotics in the aquatic environment – A review – Part I. *Chemosphere* [Internet]. 1 avr 2009 [cité 9 mars 2025];75(4):417-34. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0045653508015105>

61. Article complet : Les antibiotiques dans l'environnement [Internet]. [cité 16 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/03009734.2014.896438#abstract>

62. Bienvenue sur Naïades | Naïades [Internet]. [cité 9 mars 2025]. Disponible sur: <https://naiades.eaufrance.fr/>

63. Prévention de la résistance aux antibiotiques : une démarche « Une seule santé ». Novembre 2024. 2024;

64. Directive 1999/31/CE du Conseil du 26 avril 1999 concernant la mise en décharge des déchets.

65. Larsson DGJ. Pollution from drug manufacturing: review and perspectives. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 19 nov 2014;369(1656):20130571.

66. Enquête sur les usines d'antibiotiques indiennes, fabriques d'antibiorésistance. 10 déc 2018 [cité 17 déc 2024]; Disponible sur: https://www.lemonde.fr/sciences/article/2018/12/10/les-usines-d-antibiotiques-indiennes-sont-des-fabriques-d-antibioresistance_5395476_1650684.html

67. Larsson DGJ, de Pedro C, Paxeus N. Effluent from drug manufactures contains extremely high levels of pharmaceuticals. *J Hazard Mater* [Internet]. 30 sept 2007 [cité 18 sept 2024];148(3):751-5. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304389407009909>

68. Résumé des caractéristiques du produit - CIPROFLOXACINE ACCORD 500 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 25 nov 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63431715&typedoc=R>

69. Collado N, Rodriguez-Mozaz S, Gros M, Rubirola A, Barceló D, Comas J, et al.

Pharmaceuticals occurrence in a WWTP with significant industrial contribution and its input into the river system. *Environ Pollut* [Internet]. 1 févr 2014 [cité 30 nov 2024];185:202-12. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S026974911300568X>

70. FranceEnvironnement [Internet]. [cité 9 mars 2025]. Traitement des eaux industrielles. Disponible sur: <https://www.franceenvironnement.com/sous-rubrique/traitement-des-eaux-industrielles>

71. Installations classées pour la protection de l'environnement (ICPE) [Internet]. [cité 9 mars 2025]. Disponible sur: <https://entreprendre.service-public.fr/vosdroits/F33414>

72. Directive 2000/60/CE du Parlement européen et du Conseil du 23 octobre 2000 établissant un cadre pour une politique communautaire dans le domaine de l'eau.

73. OECD [Internet]. 2019 [cité 15 déc 2024]. Full Report. Disponible sur: https://www.oecd.org/en/publications/pharmaceutical-residues-in-freshwater_c936f42d-en/full-report.html

74. Küster A, Adler N. Pharmaceuticals in the environment: scientific evidence of risks and its regulation. *Philos Trans R Soc B Biol Sci* [Internet]. 19 nov 2014 [cité 9 mars 2025];369(1656):20130587. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4213597/>

75. REACH2018SA0241Ra.pdf [Internet]. [cité 9 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/REACH2018SA0241Ra.pdf>

76. Tello A, Austin B, Telfer TC. Selective Pressure of Antibiotic Pollution on Bacteria of Importance to Public Health. *Environ Health Perspect* [Internet]. août 2012 [cité 2 nov 2024];120(8):1100-6. Disponible sur: <https://ehp.niehs.nih.gov/doi/10.1289/ehp.1104650>

77. Li J, Wang T, Shao B, Shen J, Wang S, Wu Y. Plasmid-Mediated Quinolone Resistance Genes and Antibiotic Residues in Wastewater and Soil Adjacent to Swine Feedlots: Potential Transfer to Agricultural Lands. *Environ Health Perspect* [Internet]. août 2012 [cité 10 mars 2025];120(8):1144-9. Disponible sur: <https://ehp.niehs.nih.gov/doi/10.1289/ehp.1104776>

78. Wu N, Qiao M, Zhang B, Cheng WD, Zhu YG. Abundance and Diversity of Tetracycline Resistance Genes in Soils Adjacent to Representative Swine Feedlots in China. *Environ Sci Technol* [Internet]. 15 sept 2010 [cité 10 mars 2025];44(18):6933-9. Disponible sur: <https://doi.org/10.1021/es1007802>

79. Baral D, Bhattarai A, Chaudhary NK. Aquifer pollution by metal-antibiotic complexes: Origins, transport dynamics, and ecological impacts. *Ecotoxicol Environ Saf* [Internet]. 1 déc 2024 [cité 22 déc 2024];288:117390. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0147651324014660>

80. Halling-Sørensen B, Lützhøft HCH, Andersen HR, Ingerslev F. Environmental risk assessment of antibiotics: comparison of mecillinam, trimethoprim and ciprofloxacin. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 1 août 2000 [cité 10 mars 2025];46(suppl_1):53-8. Disponible sur: https://doi.org/10.1093/jac/46.suppl_1.53

81. Robinson AA, Belden JB, Lydy MJ. Toxicity of fluoroquinolone antibiotics to aquatic organisms. *Environ Toxicol Chem* [Internet]. 2005 [cité 10 mars 2025];24(2):423-30. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1897/04-210R.1>

82. Flemming HC, Wingender J, Szewzyk U, Steinberg P, Rice SA, Kjelleberg S. Biofilms: an emergent form of bacterial life. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. sept 2016 [cité 10 mars 2025];14(9):563-75. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/nrmicro.2016.94>
83. 007058-01_rapport.pdf [Internet]. [cité 3 déc 2024]. Disponible sur: https://igedd.documentation.developpement-durable.gouv.fr/documents/Affaires-0006157/007058-01_rapport.pdf;jsessionid=876F90AD8FD4E3A1027ACB592DE45E0D
84. EurekaAlert! [Internet]. [cité 10 mars 2025]. Antibiotic pollution disrupts the gut microbiome and blocks memory in aquatic snails. Disponible sur: <https://www.eurekaalert.org/news-releases/1046341>
85. Cantón R, Coque TM. The CTX-M β -lactamase pandemic. *Curr Opin Microbiol* [Internet]. 1 oct 2006 [cité 22 déc 2024];9(5):466-75. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1369527406001342>
86. Robicsek A, Jacoby GA, Hooper DC. The worldwide emergence of plasmid-mediated quinolone resistance. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 1 oct 2006 [cité 22 déc 2024];6(10):629-40. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(06\)70599-0/abstract](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(06)70599-0/abstract)
87. pilly-2023-item-149.pdf [Internet]. [cité 12 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/pilly-etudiant/items-edition-2023/pilly-2023-item-149.pdf>
88. DGS_Céline.M, DGS_Céline.M. Ministère du Travail, de la Santé, des Solidarités et des Familles. [cité 10 mars 2025]. Tests rapides d'orientation diagnostiques (TROD). Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/prevention-en-sante/les-antibiotiques-des-medicaments-essentiels-a-preserver/des-politiques-publiques-pour-preserver-l-efficacite-des-antibiotiques/article/tests-rapides-d-orientation-diagnostiques-trod>
89. Médicaments Périmés, non utilisés à rapporter en pharmacie | Cyclamed [Internet]. 2018 [cité 17 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.cyclamed.org/>
90. Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.
91. Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use.
92. L'Analyse de Cycle de Vie : Évaluer les Émissions Carbone des Médicaments et des Dispositifs Médicaux [Internet]. [cité 11 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.shadow.eco/articles/lanalyse-de-cycle-de-vie-evaluer-les-emissions-carbone-des-medicaments-et-des-dispositifs-medicaux>

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) Marion BOUILLOT—AUBIN

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21500149

N° Thèse : 13

Nom et Prénom : Marion BOUILLOT-AUBIN

Sujet : Evaluation de l'impact des rejets d'antibiotiques dans l'environnement
sur le phénomène d'antibiorésistance

Tours, le : 28 mars 2025

Le(s) Directeur(s) de Thèse :
Nom(s) et signature(s)

Dr Claudia CARVALHO SCHNEIDER



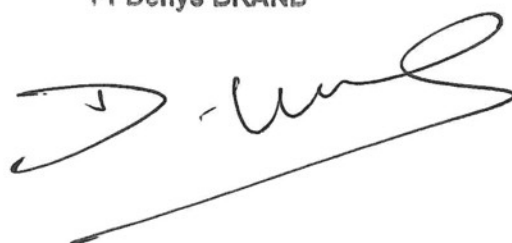
Stéphanie GERMON



Vu et Transmis :
Le Doyen

Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND



NOM, PRÉNOM de l'étudiant	Marion BOUILLOT-AUBIN	N° 13
TITRE DE LA THÈSE		
Évaluation de l'impact des rejets d'antibiotiques dans l'environnement sur le phénomène d'antibiorésistance		
RÉSUMÉ DE LA THÈSE		
L'augmentation de l'antibiorésistance constitue une menace majeure pour la santé publique mondiale. Cette thèse analyse l'impact des rejets d'antibiotiques dans l'environnement sur l'amplification du phénomène d'antibiorésistance. A travers une approche s'inscrivant dans le concept « One Health », ce travail analyse différentes sources de contamination ainsi que les mécanismes de dissémination dans les écosystèmes. Ce travail met en évidence les interactions entre santé humaine, animale et environnementale ainsi que les conséquences de la dispersion des antibiotiques et des gènes de résistance sur ces écosystèmes. Enfin, cette étude propose des stratégies pour limiter ces contaminations et mieux encadrer l'usage des antibiotiques afin de préserver leur efficacité à long terme.		
MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY		
Antibiorésistance, Bactérie, Antibiotique, One Health, Environnement		
JURY		
PRÉSIDENT : Mr Lanotte Philippe, Professeur à la faculté de Pharmacie de Tours MEMBRES : Mme Germon Stéphanie, Maitre de Conférences à la faculté de Pharmacie de Tours Mme Carvalho Schneider Claudia, Responsable du Centre Régional en Antibiothérapie de Tours Mme Emmanuelle Barron, Maitre de Conférences à l'UFR Sciences Pharmaceutique de Bordeaux		
DATE ET LIEU DE SOUTENANCE Le 28 Mars 2025 – Université de Tours, Faculté de Pharmacie		