



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

**UNIVERSITE CLAUDE BERNARD-LYON I
U.F.R. D'ODONTOLOGIE**

Année 2019

THESE N° 2019 LYO 1D 082

**T H E S E
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE**

Présentée et soutenue publiquement le :

par

BALAS Marc-Antoine

Né le 30 mars 1993, à Lyon (69))

**RESISTANCES AUX ANTIBIOTIQUES :
PRISE EN CHARGE PAR L'UNION EUROPEENNE**

JURY

M. MAURIN Jean-Christophe, Professeur des Universités	Président
Mme. GRITSCH Kerstin, Professeure des Universités	Assesseur
<u>Mme. CHAUX Anne-Gaëlle, Maître de Conférences</u>	Assesseur
Mme. RIOU Margot, Assistante (Paris VII)	Assesseur

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I

Président de l'Université	M. le Professeur F. FLEURY
Président du Conseil Académique	M. le Professeur H. BEN HADID
Vice-Président du Conseil d'Administration	M. le Professeur D. REVEL
Vice-Président de la Commission Recherche du Conseil Académique	M. F. VALLEE
Vice-Président de la Commission Formation Vie Universitaire du Conseil Académique	M. le Professeur P. CHEVALIER

SECTEUR SANTE

Faculté de Médecine Lyon Est	Directeur : M. le Professeur G. RODE
Faculté de Médecine et Maïeutique Lyon-Sud Charles Mérieux	Directeur : Mme la Professeure C. BURILLON
Faculté d'Odontologie	Directrice : Mme. la Professeure D. SEUX
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques	Directrice : Mme la Professeure C. VINCIGUERRA
Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation	Directeur : M. X. PERROT, Maître de Conférences
Département de Formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine	Directrice : Mme la Professeure A.M. SCHOTT

SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIES

Faculté des Sciences et Technologies	Directeur : M. F. DE MARCHI, Maître de Conférences
UFR des Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives	Directeur : M. Y. VANPOULLE, Professeur Agrégé
Institut Universitaire de Technologie Lyon 1	Directeur : M. le Professeur C. VITON
Ecole Polytechnique Universitaire de l'Université Lyon 1	Directeur : M. E. PERRIN
Institut de Science Financière et d'Assurances	Directeur : M. N. LEBOISNE, Maître de Conférences
Ecole Supérieure du Professorat et de l'Education (ESPE)	Directeur : M. le Professeur A. MOUGNIOTTE
Observatoire de Lyon	Directrice : Mme la Professeure I. DANIEL
Ecole Supérieure de Chimie Physique Electronique	Directeur : M. G. PIGNAULT

FACULTE D'ODONTOLOGIE DE LYON

Doyenne : Mme Dominique SEUX, Professeure des Universités
Vices-Doyens : M. Jean-Christophe MAURIN, Professeur des Universités
Mme Béatrice THIVICHON-PRINCE

SOUS-SECTION 56-01 : **ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE ET ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE**

Professeur des Universités : M. Jean-Jacques MORRIER
Maître de Conférences : Mme Sarah GEBEILE-CHAUTY, Mme Claire PERNIER,
Maître de Conférences Associée Mme Christine KHOURY

SOUS-SECTION 56-02 : **PREVENTION - EPIDEMIOLOGIE
ECONOMIE DE LA SANTE - ODONTOLOGIE LEGALE**

Professeur des Universités M. Denis BOURGEOIS
Maître de Conférences M. Bruno COMTE
Maître de Conférences Associé M. Laurent LAFOREST

SOUS-SECTION 57-01 : **CHIRURGIE ORALE – PARODONTOLOGIE – BIOLOGIE ORALE**

Professeur des Universités : M. J. Christophe FARGES, Mme Kerstin GRITSCH
Maîtres de Conférences : Mme Anne-Gaëlle CHAUX-BODARD, M. Thomas FORTIN,
M. Arnaud LAFON
Maître de Conférences Associé Mme Béatrice THIVICHON-PRINCE, M. François VIRARD
M. BEKHOUCHE Mourad

SOUS-SECTION 58-01 : **DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE, PROTHESE,
FONCTION-DYSFONCTION, IMAGERIE, BIOMATERIAUX**

Professeurs des Universités : M. Pierre FARGE, Mme Brigitte GROSGOGÉAT,
M. Jean-Christophe MAURIN, Mme Catherine MILLET, M. Olivier ROBIN,
Mme Dominique SEUX, M. Cyril VILLAT
Maîtres de Conférences : M. Maxime DUCRET, M. Patrick EXBRAYAT, M. Christophe JEANNIN,
M. Renaud NOHARET, M. Thierry SELLI, Mme Sophie VEYRE-GOULET,
M. Stéphane VIENNOT, M. Gilbert VIGUIE
Maîtres de Conférences Associés M. Hazem ABOUELLEIL,

SECTION 87 : **SCIENCES BIOLOGIQUES FONDAMENTALES ET CLINIQUES**
Maître de Conférences Mme Florence CARROUEL

A Monsieur le Professeur Jean-Christophe MAURIN

Professeur des Universités à l'UFR d'Odontologie de Lyon

Praticien-Hospitalier

Docteur en Chirurgie Dentaire

Maîtrise en Sciences Biologiques et Médicales

Diplôme d'Etudes Approfondies

Docteur de l'Université Claude Bernard Lyon 1

Habilité à Diriger des Recherches

Responsable de la sous-section Odontologie Conservatrice - Endodontie

Vice-Doyen à l'UFR d'Odontologie de Lyon

Nous vous remercions pour la bienveillance avec laquelle vous avez accepté la présidence du jury de cette thèse. Nous vous remercions pour vos précieux conseils de rédaction. Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de mon estime et de mon profond respect.

A Madame le Docteur Anne-Gaëlle CHAUX

Maître de Conférences à l'UFR d'Odontologie de Lyon

Praticien-Hospitalier

Docteur en Chirurgie Dentaire

Ancien Interne en Odontologie

Docteur de l'Université Grenoble 1

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de diriger cette thèse parmi les nombreuses demandes que vous recevez..

Nous vous remercions pour votre disponibilité, votre réactivité au long de sa rédaction, et vos qualités humaines.

A Madame la Professeure Kerstin GRITSCH

Professeure des Universités à l'UFR d'Odontologie de Lyon

Praticien-Hospitalier

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur de l'Université Lyon I

Responsable de la sous-section Parodontologie

Que ce travail soit l'occasion pour nous de vous témoigner notre gratitude pour l'enseignement que vous nous avez prodigué au cours de notre cursus universitaire.

A Madame le Docteur Margot RIOU

Docteur en Chirurgie Dentaire
Assistant hospitalo-universitaire à l'hôpital Rothschild (AP-HP)

*Nous vous remercions d'avoir accepté de participer au jury de cette thèse lyonnaise.
Veuillez trouver en ce travail l'expression de mon estime et de mes sentiments les plus
amicaux*

TABLE DES MATIERES

I	INTRODUCTION.....	13
II	PRESCRIPTION D'ANTIBIOTIQUES EN ODONTOLOGIE.....	14
II.A	Données épidémiologiques.....	15
II.B	Prescription d'antibiotiques en odontologie.....	17
II.B.1	Les antibiotiques inhibiteurs de la synthèse de la paroi bactérienne	18
II.B.1.a	Les bêta-lactamines.....	18
II.B.2	Les antibiotiques inhibiteurs de la synthèse protéique	21
II.B.2.a	Les tétracyclines	21
II.B.2.b	Les macrolides.....	22
II.B.2.c	Les lincosamides	23
II.B.2.d	Les streptogramines	25
II.B.3	Les antibiotiques spécifiques des anaérobies.....	26
II.B.3.a	Les nitro-imidazolés	26
III	APPARITION DES RESISTANCES AUX ANTIBIOTIQUES.....	28
III.A	Résistances génétiques aux antibiotiques.....	28
III.A.1	Résistances chromosomiques	28
III.A.2	Résistances extra-chromosomiques	29
III.A.2.a	La transformation	29
III.A.2.b	La transduction.....	30
III.A.2.c	La conjugaison	30
III.A.2.d	La transposition	31
III.A.3	Multi-résistances et intégrons.....	31
III.B	Résistances cellulaires aux antibiotiques.....	32
III.B.1	Modification de la molécule antibiotique.....	33
III.B.2	Modification de la perméabilité à l'antibiotique.....	33
III.B.3	Modification du site d'action.....	33
III.B.4	Évitement du site d'action.....	34
III.C	Causes et conséquences cliniques	34
IV	PRISE EN CHARGE DES RESISTANCES AUX ANTIBIOTIQUES PAR L'UNION EUROPEENNE.....	37
IV.A	Historique des principales actions.....	37
IV.A.1	À échelle nationale.....	37
IV.A.2	À échelle européenne.....	38
IV.B	Les plans d'action européens.....	43
IV.C	Avancées récentes	47
V	CONCLUSION	48

TABLE DES FIGURES

Figure 1: Évolution de la consommation d'antibiotiques en France, exprimée en Dose Définie Journalière (DDJ) pour 1000 habitants par jour (1000H/J) (Source (7)).....	15
Figure 2: Répartition des prescriptions d'antibiotiques par prescripteur en France (Source (7))	15
Figure 3: Part des différentes classes d'antibiotiques dans la consommation de ville en 2000 et 2015 (Source (7)).....	16
Figure 4: Consommation d'antibiotiques systémiques par classe dans l'UE en 2017 (Source (9))..	17
Figure 5 : Transformation par un ADN nu (Source (22)).....	29
Figure 6 : Transduction par un phage transducteur (Source : (22))	30
Figure 7 : Conjugaison et passage d'un plasmide (Source : (22))	31
Figure 8 : La réponse SOS (Source : (33))	32
Figure 9 : Mécanismes de résistance cellulaire. Nous retrouvons des mécanismes évoqués plus haut comme la modification et la destruction de l'antibiotique (g. et h.), la modification de la perméabilité membranaire (a. et b.), la modification et l'évitement du site d'action (c., d., e. et f.) (Source (40)).....	34
Figure 10: De la découverte de nouveaux antibiotiques aux impasses thérapeutiques (Source :(56))	36
Figure 11: Décideurs de l'Union européenne, Conseil scientifique, Organisations internationales (source: (75))	40
Figure 12: Exemple de campagne de prévention réalisée dans le cadre de la Journée européenne de sensibilisation aux antibiotiques (Source : UNECD.com)	41
Figure 13 : Résumé du plan d'action de 2011 (Source:(75))	44
Figure 14 : Schéma résumant le lien entre l'environnement et la diffusion des bactéries résistantes (Source : Bloomberg).....	46

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Antibiotiques prescrits en odontologie (Source (6))	18
--	----

LISTE DES ABREVIATIONS, SIGLES ET ACRONYMES

Afssaps : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

AMM : Autorisation de mise sur le marché

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

AVK : Anti-Vitamine K

CED : Conseil des dentistes européens

CEE : Communauté économique européenne

CNR : Centres nationaux de référence

CPME : Comité permanent des médecins européens

CVMP : Committee for Medicinal Products for Veterinary Use

DANMAP : Danish Integrated Antimicrobial Resistance Monitoring and Research Programme

DDJ : Dose Définie Journalière

EARSS : European Antimicrobial Resistance Surveillance System

ECDC : Centre Européen de Prévention et de Contrôle des maladies

EDSA : European Dental Students' Association

EFSA : Autorité européenne de sécurité des aliments

EHPAD : Établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes

EMA : Agence européenne des médicaments

ESAC : European Statistical Advisory Committee

ESVAC : European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption

FAO : Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture

INR : International Normalized Ratio

InVS : Institut de veille sanitaire

LCR : Liquide céphalo-rachidien

OIE : Organisation mondiale de la santé animale (ex Office international des épizooties)

OMS : Organisation mondiale de la santé

ONERBA : Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques

RAISIN : Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales

SCENIHR : Comité scientifique des risques sanitaires émergents et nouveaux

UE : Union européenne

UNECD : Union Nationale des Étudiants en Chirurgie Dentaire

I INTRODUCTION

La naissance de la microbiologie moderne et les prémices de la découverte des antibiotiques commencent le 3 aout 1957 en France. Louis Pasteur, membre de l'Académie des sciences, présente son « Mémoire sur la fermentation appelée lactique ». Il y pressent l'idée de concurrence vitale entre les micro-organismes, appelée antagonisme bactérien, en constatant l'effet inhibiteur des bactéries saprophytes sur la croissance de *Bacillus anthracis*. **(1)**

Depuis le milieu du 20^{ème} siècle, l'utilisation et la commercialisation des antibiotiques est l'un des facteurs ayant permis de considérablement augmenter l'espérance de vie humaine **(2)**. Des maladies d'origine bactérienne, autrefois mortelles, sont désormais curables, comme la tuberculose, la syphilis, les pneumonies, etc. Cependant, l'utilisation de nouvelles substances antibiotiques entraîne l'apparition de phénomènes de résistance de la part des micro-organismes. Ces mécanismes sont naturels et apparaissent quelques années après la mise sur le marché de ces molécules.

Ces résistances sont un vrai défi de santé publique pour l'ensemble des pays, à l'échelle planétaire. En Europe, « ce qui avait commencé comme une union purement économique s'est transformé en une organisation englobant de nombreux domaines politiques, tels que le climat, l'environnement, la santé, les relations extérieures et la sécurité, la justice et les migrations. Pour refléter cette évolution, la Communauté économique européenne (CEE) a changé de nom pour devenir l'Union européenne (UE), en 1993 » **(3)**. A ce titre, la lutte contre les résistances aux antibiotiques est devenue un thème de santé majeur et global pour l'UE et il est nécessaire de prendre des mesures et recommandations appropriées.

Quelles sont les mesures mises en place par l'Union européenne pour lutter contre les résistances aux antibiotiques ?

Dans la première partie de ce travail de thèse, nous aborderons les antibiotiques prescrits en odontostomatologie et leurs caractéristiques. Ensuite, nous évoquerons les mécanismes de résistance à ces substances. Enfin, nous ferons une synthèse des différents travaux et avancées de l'Union européenne en matière de résistance aux antibiotiques depuis 1998.

II PRESCRIPTION D'ANTIBIOTIQUES EN ODONTOLOGIE

Les antimicrobiens sont des substance capables, à certaines concentrations, de tuer ou inhiber la croissance des micro-organismes *in vivo*, en interagissant avec une cible. **(4)** Dans ce travail de thèse, nous nous intéresserons plus spécifiquement à une classe d'antimicrobiens : les antibiotiques. Ils font partie des médicaments les plus fréquemment prescrits en pratique odontologique. Indispensables à cette dernière, nul ne saurait remettre leur nécessité en question. Cependant, ils font parfois l'objet de mésusages. Le traitement de maladies supposées bactériennes « par peur de ... », « au cas où ... », « pour prévenir ... », « par sécurité ... », « pour accélérer la guérison ... » ou encore « pour le confort du patient ... » a conduit à une banalisation clinique de l'utilisation des antibiotiques dans des circonstances cliniques qui, souvent, ne le justifient pas. **(5)**

En pratique odontologique, six familles d'antibiotiques sont couramment utilisées : les bêtalactamines, les lincosamides, les macrolides, les nitro-imidazolés, les cyclines et les synergistines. **(6)**

Il existe plusieurs classifications des antibiotiques : selon leur structure chimique (molécules), selon leur spectre d'activité bactérienne (les antibiotiques à large spectre ou à spectre étroit), selon leur mécanismes d'action (inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne, modification de la perméabilité de la paroi bactérienne, inhibition de la synthèse protéique par action sur les ribosomes, inhibition des acides nucléiques, inhibition de la synthèse de folates, indispensables à la synthèse d'ADN, etc.). **(5)**

Les critères de choix lors de la prescription d'un antibiotique seront les suivants :

- Bactériologique : l'antibiotique choisi devra avoir une action sur la flore bactérienne responsable de l'infection à combattre ;
- Pharmacocinétique : l'antibiotique doit être capable de diffuser rapidement jusqu'au site infecté, à concentration suffisante pour être efficace, et ce le plus longtemps possible. Il est donc important de connaître les propriétés pharmacocinétiques des antibiotiques avant leur prescription ;
- Écologique : plus le spectre de l'antibiotique est large, plus il aura d'effet sur l'écosystème bactérien, y compris la flore commensale, et créera des résistances bactériennes par pression de sélection ;
- Toxicologique : pour une efficacité équivalente, il faudra toujours préférer l'antibiotique le mieux toléré par l'organisme selon un ratio coût/bénéfice/sécurité ;
- Individuel : toute prescription se fait selon l'état général du patient, son âge, ses antécédents, ses traitements en cours afin d'éviter les interactions, les surdosages et les mésusages ;

- Économique : la prescription de génériques est recommandée lorsqu'ils sont disponibles. (5)

II.A Données épidémiologiques

En France, leur consommation a évolué en dents de scie depuis les années 2000. Elle a été marquée par une nette baisse en 2001 suite à la sortie de la campagne « Les antibiotiques, c'est pas automatique » et tend à augmenter de façon modérée et discontinue depuis.

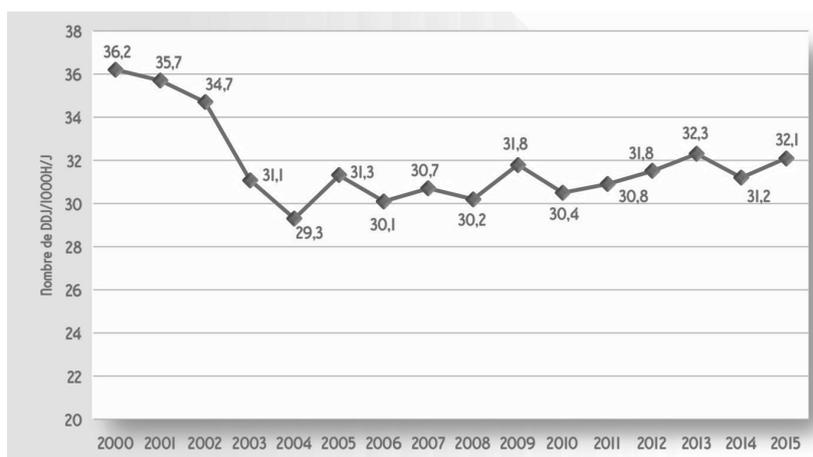
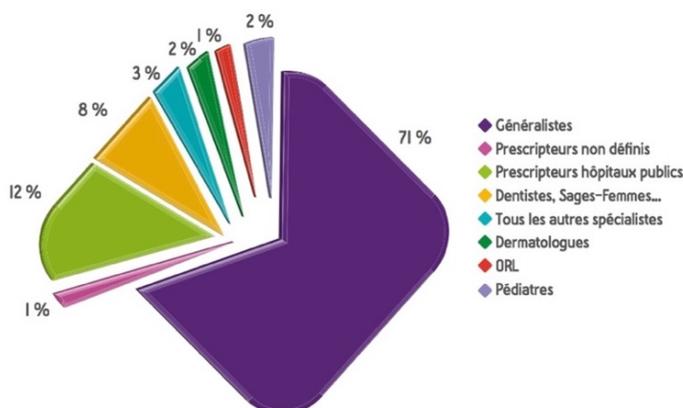


Figure 1: Évolution de la consommation d'antibiotiques en France, exprimée en Dose Définie Journalière (DDJ) pour 1000 habitants par jour (1000H/J) (Source (7))

Le rapport de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) sur l'évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2015 montre que leur consommation a diminué de 11,4%. (7). Il indique également que les chirurgiens-dentistes et les sages-femmes sont les troisièmes prescripteurs d'antibiotiques (8%) dans notre pays, derrière les médecins généralistes (71%) et les hôpitaux publics (12%). (7)

Enfin, il nous montre que les antibiotiques les plus utilisés sont de loin les bêtalactamines, les pénicillines et les céphalosporines. Ils représentent à eux seuls 70% des prescriptions en ambulatoire.



Source: Open Medic (Traitement ANSM)

Figure 2: Répartition des prescriptions d'antibiotiques par prescripteur en France (Source (7))

La comparaison entre la part des différentes classes d'antibiotiques dans la consommation en ville, en 2000 et 2015, montre que « la part des associations de pénicillines a fortement progressé, passant de 13,9 % à 24,1 %. Une telle progression est d'autant plus préoccupante que l'amoxicilline associée à l'acide clavulanique fait partie des antibiotiques particulièrement générateurs de résistances bactériennes. » (7)

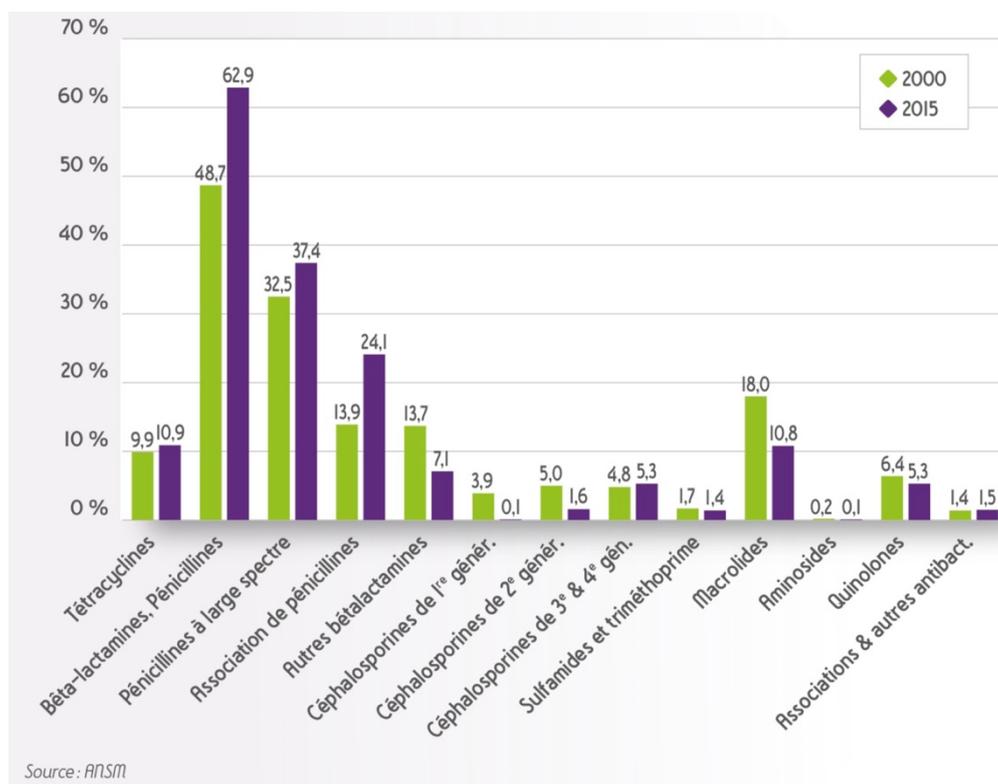


Figure 3: Part des différentes classes d'antibiotiques dans la consommation de ville en 2000 et 2015 (Source (7))

Au sein de l'Union européenne, le Centre Européen de Prévention et de Contrôle des maladies (ECDC) surveille la consommation d'antibiotiques des pays membres. Selon ce dernier, en 2017, la consommation moyenne en ambulatoire et en hospitalier dans les pays de l'Union européenne était de 23,4 DDJ/1000H/J. Avec une consommation de 29,2 DDJ/1000H/J, la France reste très au-dessus de la moyenne européenne et se classe dans les pays à forte consommation. Elle se situe au troisième rang, derrière Chypre (33,6) et l'Espagne (32,0) (8). Notons que la cartographie de consommation des antibiotiques n'a que très peu évolué entre 2000 et 2015 ; ce sont globalement les mêmes pays qui arrivent en tête de classement.

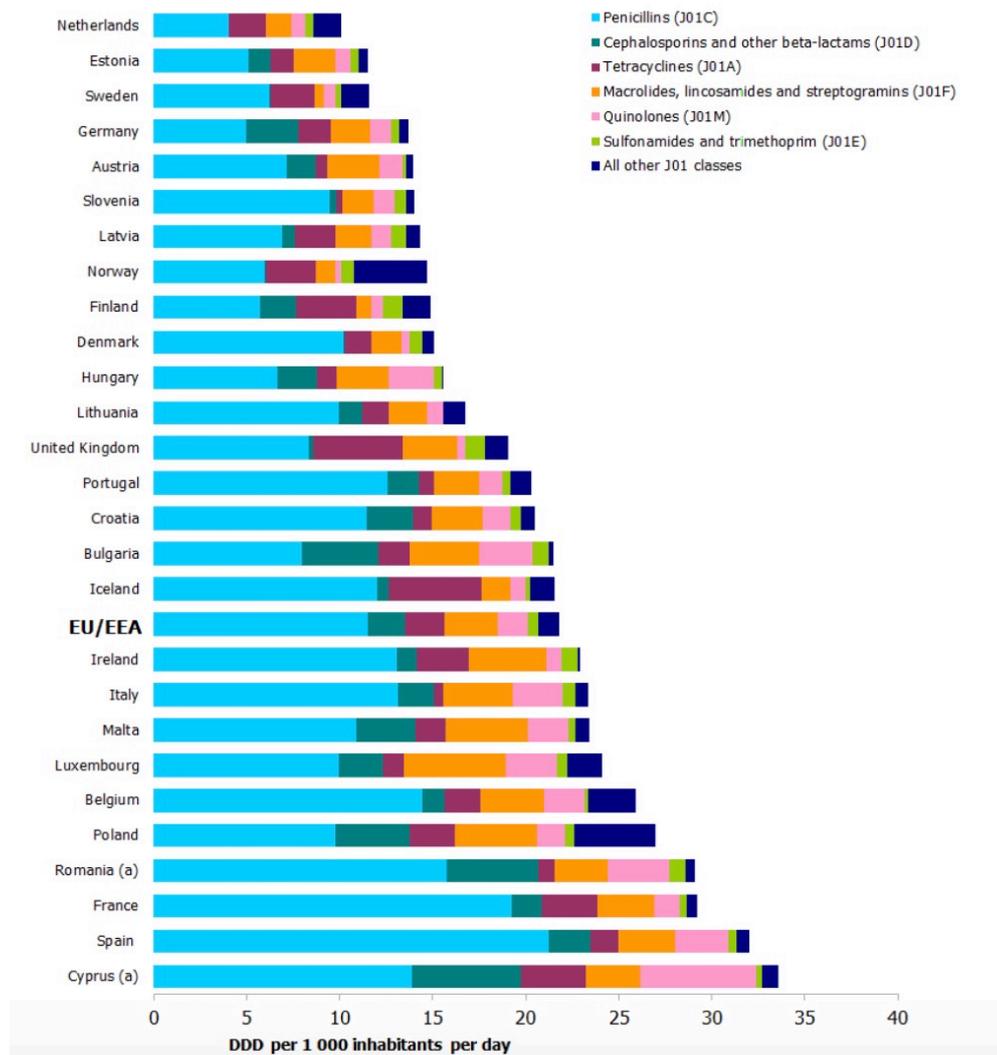


Figure 4: Consommation d'antibiotiques systémiques par classe dans l'UE en 2017 (Source (9))

Au niveau européen également, les pénicillines restent les antibiotiques les plus consommés, avec des écarts importants selon les pays. En Allemagne, elles ne représentent que 36% de la consommation d'antibiotiques, alors qu'en Slovénie leur pourcentage est de 71%.

Concernant les autres antibiotiques, on observe de grandes disparités entre les pays. Pour les céphalosporines, la consommation varie entre 0,2% au Danemark et 21% en Allemagne, les macrolides, lincosamides et streptogramines entre 5% en Suède et 23% au Luxembourg, etc. (9)

II.B Prescription d'antibiotiques en odontologie

L'ensemble des recommandations de prescription de ce travail de thèse est basé sur les dernières recommandations de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afsaps) en 2011. Elles correspondent à celles de 2001 qui ont été mises à jour « en raison d'une part, de l'évolution préoccupante de la résistance aux antibiotiques qui doit conduire à réserver la prescription

d'antibiotiques aux situations pour lesquelles ils sont nécessaires et, d'autre part, de nouveaux arguments scientifiques ». (6)

De plus, l'Afssaps rappelle qu'« en médecine bucco-dentaire, les antibiotiques sont réservés à des situations peu fréquentes. Le traitement étiologique d'un foyer infectieux est le plus souvent non médicamenteux ». (6)

Neuf molécules sont retrouvées parmi les six familles d'antibiotiques prescrites en odontologie.

Familles d'antibiotiques	Principe actif
Bêtalactamines	Amoxicilline
	Amoxicilline-acide clavulanique
Lincosamides	Clindamycine
Macrolides	Azithromycine
	Clarithromycine
	Spiramycine
Nitro-imidazolés	Métronidazole
Cycline	Doxycycline
Synergistine	Pristinamycine

Tableau 1: Antibiotiques prescrits en odontologie (Source (6))

II.B.1 Les antibiotiques inhibiteurs de la synthèse de la paroi bactérienne

II.B.1.a Les bêtalactamines

Les bêtalactamines se composent de cinq groupes de molécules. Les pénicillines, comme l'amoxicilline, contiennent un cycle péname, et les inhibiteurs de la bêta-lactamase, comme l'acide clavulanique, contiennent un cycle clavame.

- *Les pénicillines*

L'amoxicilline inhibe une ou plusieurs enzymes appelées protéines liant la pénicilline, ou PLP, de la voie de synthèse du peptidoglycane, qui constitue le polymère majeur spécifique de la paroi des bactéries Gram positif et Gram négatif, entraînant la lyse cellulaire. (5)

Le spectre d'action de l'amoxicilline est large car il est efficace contre les cocci à Gram positif et à Gram négatif, les bacilles à Gram négatif, et les anaérobies à Gram négatif de façon variable.

L'absorption des pénicillines par voie orale est rapide et complète. Leur biodisponibilité sera de l'ordre de 80%. Ce sont des antibiotiques temps-dépendants dont la demi-vie plasmatique est relativement courte, ce qui demande une administration au minimum deux fois par jour. **(10)**

La distribution dans les tissus infectés et les liquides est bonne, elles ne franchissent pas la barrière hémato-encéphalique chez le sujet sain. **(10)**

L'élimination se fera par les urines, ce qui permet de les employer chez les patients insuffisants hépatiques. Elles sont excrétées en faibles quantités dans le lait maternel. **(10)**

Les interactions avec les bêta-lactamines sont rares, il est cependant déconseillé de les associer avec le méthotrexate au risque d'entraîner un surdosage de ce dernier. **(10)**

Les allergies aux pénicillines restent rares mais très graves. Les antécédents du patient sont à vérifier lors de l'interrogatoire médical et de la prescription. **(10)**

De fait de son large spectre, sa pharmacocinétique et sa faible toxicité, l'amoxicilline est un antibiotique de première intention de choix en pratique odontostomatologique curative et prophylactique.

Chez l'adulte, la posologie curative recommandée dans le cas général est de 2g par jour en deux prises pendant une durée de 7 jours.

Chez l'adulte, la posologie prophylactique recommandée est de 2g en une prise, par voie orale, une heure avant l'intervention. **(6)**

Chez l'enfant, la posologie curative recommandée dans le cas général est de 50 à 100 mg/kg/jour en deux prises pendant une durée de 7 jours.

Chez l'enfant, la posologie prophylactique recommandée dans le cas général est de 50 mg/kg, par voie orale, en une prise, une heure avant l'intervention. **(6)**

- *Les inhibiteurs des bêta-lactamases*

Les amino-pénicillines, comme l'amoxicilline, entraînent une sélection des bactéries productrices de bêta-lactamase. Or, lorsqu'elle est administrée seule, l'amoxicilline est dégradée par les bêta-lactamases de ces bactéries, d'où son intérêt en association avec un inhibiteur des bêta-lactamases comme l'acide clavulanique.

Les inhibiteurs empêchent la destruction des bêtalactamines et les rendent plus efficaces. On utilisera ainsi l'acide clavulanique en association avec les bêtalactamines en seconde intention pour le traitement des infections, suite à l'échec d'une monothérapie, ou en cas d'infection sévère. Le rapport de concentration entre les deux molécules est de l'ordre de 8/1. **(5)**

Les amino-pénicillines comme l'amoxicilline entraînent une sélection des bactéries productrices de bêtalactamase. Or l'amoxicilline est dégradée par les bêtalactamases de ces bactéries lorsqu'elle est administrée seule, d'où son intérêt en association avec l'acide clavulanique.

Les inhibiteurs vont donc empêcher la destruction des bêtalactamines et les rendre plus efficaces. On utilisera ainsi l'acide clavulanique en association avec les bêtalactamines en seconde intention pour le traitement des infections, suite à l'échec d'une monothérapie, ou en cas d'infection sévère. Le rapport de concentration entre les deux molécules sera de l'ordre de 8/1. **(5)**

L'acide clavulanique ne possède pas d'action bactéricide propre, il agit comme un inhibiteur suicide des bêtalactamases. Il sera reconnu comme substrat et va se lier de façon irréversible à ces dernières, entraînant leur inactivation.

L'absorption et la distribution de l'amoxicilline et de l'acide clavulanique sont semblables. Elle sera améliorée par une prise en début de repas. **(11)**

La principale voie d'élimination de l'amoxicilline est rénale, tandis que l'acide clavulanique est éliminé à la fois par des mécanismes rénaux et non rénaux. **(11)**

Les contre-indications des deux molécules sont les mêmes. **(11)**

On peut noter une probabilité d'effets secondaires intestinaux augmentés lors de l'association des deux molécules.

Chez l'adulte, la posologie d'amoxicilline-acide clavulanique recommandée dans le cas général est de 2g par jour en deux prises, à 3g par jour en trois prises, pendant 7 jours (dose exprimée en amoxicilline). **(6)**

Chez l'enfant, la posologie recommandée dans le cas général est de 80 mg/kg/jour en trois prises, pendant 7 jours (dose exprimée en amoxicilline). **(6)**

II.B.2 Les antibiotiques inhibiteurs de la synthèse protéique

Les tétracyclines, les macrolides, les lincosamides et les synergistines appartiennent à ce groupe. Les trois dernières familles appartiennent au groupe des macrolides et apparentés, car ils agissent sur le même site. Ils vont entraîner une inhibition de la synthèse protéique, notamment lors de la traduction des ARN messagers en protéines. Ils sont bactériostatiques car ils empêchent la croissance bactérienne mais n'entraînent pas la mort de la souche.

II.B.2.a Les tétracyclines

La première génération de tétracyclines était utilisée pour son large spectre, mais a rapidement vu des résistances apparaître. La seconde génération est conçue par hémisynthèse comme la doxycycline, recommandée en pratique odontostomatologique.

Les tétracyclines inhibent la synthèse bactérienne en se fixant sur les unités 30S des ribosomes bactériens en empêchant la liaison entre l'aminocyl-ARNt synthétase et le site accepteur du ribosome. Elles diffusent à travers la paroi bactérienne par un mécanisme de diffusion passif à travers les porines de la paroi bactérienne et au sein des bactéries Gram+ par un système de transport actif énergie dépendant.

A cause des résistances, leur spectre d'action diminue. Les bactéries anaérobies strictes sont aujourd'hui résistantes entre 60 et 80%, les cocci Gram+ sont résistantes à 70%. Les bactéries à localisation intracellulaire restent très sensibles. **(5)**

L'absorption par voie orale est rapide et pratiquement complète dans la partie haute du tube digestif. Elle n'est pas modifiée par l'administration en cours de repas. **(12)**

La distribution extra-cellulaire et intracellulaire est bonne et faible dans le liquide céphalo-rachidien. Les tétracyclines diffusent à travers la barrière placentaire et sont présentes en faible concentration dans le lait maternel. **(12)**

L'élimination se fait par voie biliaire et rénale. **(12)**

Les interactions avec les rétinoïdes sont importantes et entraînent un risque d'hypertension intracrânienne important. Leur coprescription avec des anticoagulants oraux entraînent un risque hémorragique. **(12)**

Il est contre-indiqué de prescrire les tétracyclines chez l'enfant et la femme enceinte à partir du deuxième mois de grossesse en raison d'hypersensibilité allergique et de risque de coloration dentaire. **(5)**

Chez l'adulte, la posologie recommandée dans le cas général est de 200mg par jour en une prise à midi ou le soir, pendant le repas, au plus tard une heure avant le coucher. En-dessous de 60 kg, elle sera de 200mg le premier jour puis 100mg les jours suivants. La durée du traitement est de 14 jours.

Chez l'enfant, la posologie recommandée est de 4 mg/kg/jour en une prise, pendant le repas, au plus tard une heure avant le coucher. En-dessous de 60kg, elle sera de 200mg le premier jour puis 100mg les jours suivants. La durée du traitement est de 14 jours.

L'emploi de ce médicament doit être évité chez l'enfant de moins de huit ans en raison du risque de coloration permanente des dents et d'hypoplasie de l'émail dentaire. **(6)**

II.B.2.b Les macrolides

Les macrolides ont une structure chimique commune contenant un noyau macrocyclique à structure lactonique contenant 14 à 16 atomes auxquels sont fixés des radicaux osidiques. On peut ainsi classer les quarante membres de cette famille selon leur nombre d'atomes de carbone ; nous n'en retiendrons que trois en pratique odontostomatologique : **(5)**

- la clarithromycine (érythromycine, roxithromycine) qui a 14 atomes ;
- l'azithromycine, qui a 15 atomes ;
- la spiramycine (josamycine, midécamycine) qui a 16 atomes.

Ils ont un effet bactériostatique par inhibition de la synthèse des protéines bactériennes ARN-dépendantes en se liant à la sous unité 50S des ribosomes bactériens et en inhibant la peptidyl-transférase. **(5)**

Leur spectre d'action inclut les bactéries à Gram positif, les cocci à Gram négatif, certains bacilles à Gram négatif, les bactéries à développement anaérobie, les bactéries à développement intracellulaire, les mycoplasmes et apparentés, les spirochètes, les bactéries responsables d'infections gastro-intestinales. Ils présentent une efficacité variable sur les bactéries anaérobies strictes souvent rencontrées dans les maladies parodontales. **(13)**

L'absorption varie selon la molécule administrée. Il faudra donc adapter la posologie et le rythme d'administration du traitement selon celle choisie. « Le pic sérique est variable, atteint après une période comprise entre 0,6 et 4 heures, et dépend de la dose unitaire absorbée. La biodisponibilité

absolue des différentes molécules préconisées en pratique bucco-dentaire est de 36% pour la Spiramycine, 37% pour l’Azithromycine et d’environ 50% pour la clindamycine. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est faible pour la spiramycine (10%), modéré pour l’azithromycine (20%) et plus élevé pour la Clarithromycine (50 à 70%). » (5)

La diffusion des macrolides dans les tissus est importante et leur haute concentration dans les sécrétions comme la salive est élevée. Ils ne diffusent pas dans les liquides céphalo-rachidiens. (14)

La sécrétion de la Clarithromycine et de la Spiramycine dans le lait maternel est connue, mais celle de l’Azithromycine manque de preuves. (15) (16) (17)

Leur élimination se fait pour voie hépatobiliaire, rénale et fécale. « La demi-vie plasmatique varie de 7-8 heures pour la Clarithromycine et la Spiramycine à plus de 20 heures pour l’Azithromycine » (5). La période d’administration de cette dernière sera donc plus courte.

Les macrolides présentent de nombreuses interactions. Par exemple, ils ne doivent pas être prescrits avec les vasoconstricteurs alcaloïdes de l’ergot de seigle et les dopaminergiques afin d’éviter les surdosages.

Ils sont contre-indiqués pour les patients présentant une hypersensibilité allergique aux macrolides et les patients présentant des troubles hépatiques et rénaux sévères. (15) (16) (17)

Chez l’adulte, la posologie recommandée dans le cas général est :

- Azithromycine : 500 mg/j en 1 prise pendant 3 jours
- Clarithromycine : 1 000 mg/j en 2 prises pendant 7 jours
- Spiramycine : 9 MUI/j en 3 prises pendant 7 jours

Chez l’enfant, la posologie recommandée dans le cas général est :

- Azithromycine : 20 mg/kg/jour en une prise pendant 3 jours
- Clarithromycine : 15 mg/kg/jour en deux prises pendant 7 jours
- Spiramycine : 300 000 UI/kg/jour en trois prises pendant 7 jours

II.B.2.c Les lincosamides

Leur chef de file utilisé en pratique odonto-stomatologique est la Clindamycine, qui est l’alternative la plus utilisée en cas d’allergie aux bêtalactamines.

La clindamycine agit au niveau de l'unité 50S des ribosomes bactériens. Elle inhibe la peptide transférase et empêche l'étape de transpeptidation lors de la synthèse de la chaîne peptidique.

Le spectre d'action des lincosamides est large mais ne comprend pas les bacilles aérobies à gram négatif. Ils représentent donc une bonne alternative aux bêtalactamines en cas d'allergie. **(5)**

Après son administration par voie orale, l'absorption de la clindamycine est rapide et presque complète. Elle peut être prise pendant les repas ou en dehors.

Elle diffuse dans les liquides extra- et intracellulaire à une très forte concentration tissulaire, dans la salive et les tissus osseux. La diffusion dans les liquides céphalo-rachidiens est très faible. En revanche, elle traverse la barrière fœto-placentaire. Compte tenu de sa légère excrétion dans le lait maternel et des troubles digestifs qu'elle peut causer, son utilisation est déconseillée en cas d'allaitement, par mesure de précaution. **(18)**

L'élimination se fait par voie urinaire et fécale. **(18)**

Des interactions sont signalées avec les Anti-Vitamine K (AVK), de par son caractère antagoniste de la vitamine K, qui peut augmenter l'effet des AVK. Un suivi plus régulier de l'INR, voire une adaptation de la posologie des AVK sont recommandés. La coprescription avec les ciclosporines entraîne une diminution de l'effet immunosuppresseur en diminuant leur concentration plasmatique. Enfin, on peut noter une diminution de l'effet de la Clindamycine en cas de coprescription avec les topiques gastro-intestinaux et les antiacides. **(5) (18)**

Ils sont contre-indiqués en cas d'hypersensibilité allergique au principe actif, chez l'enfant de moins de 6 ans du fait de sa forme galénique et en cas d'allaitement. **(18)**

Chez l'adulte, la posologie curative recommandée dans le cas général est de 1 200 mg par jour en deux prises, pendant une durée de 7 jours.

Chez l'adulte, la posologie prophylactique recommandée dans le cas général est 600 mg, par voie orale, une heure avant l'intervention. **(6)**

Chez l'enfant, la posologie curative recommandée dans le cas général est de 25 mg/kg/jour en trois ou quatre prises. Du fait de leur présentation pharmaceutique et pour éviter le risque de fausse route, leur usage est réservé à l'enfant de 6 ans et plus pour une administration par voie orale.

Chez l'enfant, la posologie prophylactique recommandée dans le cas général est de 20 mg/kg une heure avant l'intervention, par voie orale, à partir de 6 ans. **(6)**

II.B.2.d Les streptogramines

Les streptogramines, ou synergistines, sont composées d'un mélange de deux molécules ayant un effet synergique : les streptogramines A et les streptogramines B. La pristinamycine est le seul composé recommandé en pratique odonto-stomatologique. Elles se composent d'un complexe de deux molécules d'origine naturelle : la pristinamycine I et la pristinamycine II. **(5)**

Les streptogramines inhibent la synthèse protéique en se fixant sur la sous-unité 50S des ribosomes, inhibant ainsi la multiplication bactérienne. Elles sont particulièrement actives sur les bactéries cocci à Gram positif et les bactéries anaérobies. **(13)**

Leur absorption est bonne et rapide. La demi-vie plasmatique est de 6 heures. La diffusion tissulaire est bonne et elles ne passent pas dans le Liquide céphalo-rachidien (LCR). **(5) (19)**

L'élimination se faire par voie hépatique, rectale et urinaire. **(19)**

Il est formellement contre-indiqué d'utiliser les streptogramines avec de la colchicine car elles augmentent les risques d'effets indésirables de cette dernière, qui peuvent être fatal. Des précautions d'emploi sont recommandées en présence d'AVK en raison du risque hémorragique. De même, l'association avec les immunosuppresseurs tels que les ciclosporines et tacrolimus augmente l'effet de ces derniers par inhibition de leur métabolisme hépatique. **(19)**

Elles sont contre-indiquées en cas d'hypersensibilité allergique à la molécule ou à l'un des excipients, en cas d'allergie au blé, d'antécédents d'éruptions graves ou d'allaitement. **(5)**

Leur utilisation se limite au traitement des sinusites maxillaires aiguës d'origine dentaire, en deuxième intention ou en cas d'allergie aux bêtalactamines.

Chez l'adulte, la posologie recommandée dans le cas général est de 2g par jour pendant 7 jours.

Chez l'enfant, la posologie recommandée dans le cas général est de 50 mg/kg/jour en deux prises pendant 7 jours.

Comme pour les lincosamides, du fait de leur présentation pharmaceutique et pour éviter le risque de fausse route, leur usage est réservé à l'enfant de 6 ans et plus pour une administration par voie orale. **(6)**

II.B.3 Les antibiotiques spécifiques des anaérobies

II.B.3.a Les nitro-imidazolés

Le métronidazole est la seule molécule de cette famille à avoir une indication en pratique odontostomatologique ; il a également une activité antiparasitaire. Son action est bactéricide sur les germes anaérobies strictes.

Il pénètre par diffusion et est activé grâce à une réduction de son groupement nitrogéné par les anaérobies stricts. Il devra donc être prescrit en association avec une molécule ayant un effet sur les germes aérobies en cas d'infection concomitante. **(5)**

Son absorption par voie orale est rapide, complète et n'est pas modifiée par la prise alimentaire.

Il diffuse rapidement dans les tissus et les fluides, y compris la salive. Sa demi-vie plasmatique est de 8 à 10 heures. Il traverse la barrière placentaire et est sécrété dans le lait maternel. **(20)**

Son métabolisme est hépatique et son élimination est principalement urinaire. **(13)**

Il crée des réactions antabuses lorsqu'il est associé à de l'alcool. Il est déconseillé de l'associer avec le busulfan à forte dose car il double sa concentration. Il est également déconseillé de l'associer avec le disulfirame pour éviter les risques de psychose.

Des interactions sont signalées avec les Anti-Vitamine K (AVK), elles peuvent majorer l'effet de ce dernier. Un suivi plus régulier de l'INR, voire une adaptation de la posologie des AVK, est recommandé. **(20)**

Les contre-indications sont limitées aux personnes souffrant d'hypersensibilité allergique au métronidazole ou à l'un de ses excipients. Il est déconseillé de le prescrire à une femme allaitante. **(5) (20)**

Chez l'adulte, la posologie recommandée dans le cas général est de 1 500 mg par jour en deux ou trois prises, pendant 7 jours.

Chez l'enfant, la posologie recommandée dans le cas général est de 30 mg/kg/jour en deux ou trois prises, pendant 7 jours. **(6)**

La prescription d'antibiotiques en pratique odontostomatologie est donc un acte fréquent mais pas anodin. Elle demande au prescripteur une maîtrise des connaissances en pharmacologie, en microbiologie, en pathologie buccale. Il doit connaître le spectre d'activité des antibiotiques sur la flore pathogène responsable de l'infection à traiter et doit également maîtriser la pharmacocinétique afin de choisir un antibiotique qui pourra diffuser jusqu'au site infecté, en quantité et pendant une durée suffisante pour pouvoir lutter contre les agents pathogènes. Il doit, par l'interrogatoire médical et en consultant le dossier médical du patient, connaître les antécédents et l'état général du patient, ainsi que sa capacité à prendre son traitement jusqu'à échéance. Le professionnel de santé doit également prendre en considération un rapport coût/bénéfice/sécurité pour le patient. Enfin, des informations claires et précises données au patient sur son traitement permettent une bonne observance. Le respect de toutes ces recommandations pourra ainsi limiter les risques d'apparition de résistances aux antibiotiques.

III APPARITION DES RESISTANCES AUX ANTIBIOTIQUES

A l'origine, les antibiotiques sont naturellement produits par des microorganismes ; ils servent à lutter contre les bactéries concurrentes présentes dans leur milieu naturel. Les phénomènes de résistances constituent un mécanisme de défense intrinsèque permettant aux bactéries de se défendre et de se développer dans leur milieu. On trouvera alors deux types de résistances : les résistances naturelles et les résistances acquises.

Les résistances naturelles sont propres à une espèce, stables, transmises à la descendance mais non transmissibles à d'autres espèces (transmission horizontale). Les résistances deviennent inquiétantes lorsqu'elles sont acquises. Ces dernières ne sont retrouvées que chez certaines souches de l'espèce et se transmettent dans le monde bactérien. Cette résistance acquise est le résultat d'une modification du patrimoine génétique des bactéries, qui leur permet de résister à une quantité plus importante d'antibiotiques que la bactérie *sauvage*. Ainsi, l'utilisation massive d'antibiotiques de façon préventive ou curative, chez l'homme et pour l'élevage, a entraîné une pression de sélection forte sur les bactéries, en sélectionnant les populations ayant développé une résistance à ces molécules. Les résistances acquises aux antibiotiques concernent toutes les classes d'antibiotiques et pratiquement toutes les bactéries pathogènes. **(21) (22) (23)**

III.A Résistances génétiques aux antibiotiques

Les résistances aux antibiotiques peuvent apparaître à la suite d'une mutation génétique affectant les chromosomes de la bactérie : on parle alors de résistances chromosomiques. Elles peuvent aussi être causées par l'acquisition de matériel génétique étranger : on parle de résistances extra-chromosomiques. Les résistances chromosomiques ne concernent le plus souvent qu'un antibiotique, ou une famille d'antibiotiques, alors que les résistances extra-chromosomiques concernent plusieurs familles d'antibiotiques. **(21) (23)**

III.A.1 Résistances chromosomiques

Les résistances chromosomiques sont causées par une mutation génétique rare et aléatoire. Elles peuvent être causées par une erreur de réplication, des agents chimiques, des radiations... Certains antibiotiques augmentent même le taux de mutation chez les bactéries, provoquant des résistances chez ces dernières. **(22)**

L'apparition de résistances chromosomiques à un antibiotique ne provoque habituellement pas de résistances à d'autres antibiotiques, d'où l'indication d'association d'antibiotiques afin de limiter les phénomènes de résistances. (21)

En l'absence d'éléments extérieurs, la bactérie mutante sera noyée au milieu des autres bactéries non résistantes et finira par disparaître. En revanche, en présence d'antibiotiques, cette bactérie sera sélectionnée. (22)

III.A.2 Résistances extra-chromosomiques

Ces mécanismes de résistances impliquent l'acquisition d'un gène de résistance extérieur au chromosome de la bactérie. Ce transfert, dit horizontal, est indépendant de la division de la bactérie. Le séquençage du génome de différentes bactéries nous a très vite appris que ces transferts sont fréquents et ne concernent pas seulement les gènes de résistance aux antibiotiques. On retrouve ainsi de l'ADN étranger dans le génome des bactéries. Ce transfert d'ADN a permis aux bactéries de s'adapter à leur environnement pendant des millions d'années. L'acquisition de résistances aux antibiotiques grâce à de l'ADN extra-chromosomique résulte de l'évolution naturelle des lignées bactériennes.

Ce transfert d'ADN est rendu possible par trois mécanismes :

III.A.2.a La transformation

Lors de la lyse d'une bactérie, de l'ADN nu est libéré. Cet ADN nu extracellulaire pénètre dans une bactérie physiologiquement active et sera intégré à son ADN, entraînant une recombinaison génétique. Ce processus est simple mais ne concerne qu'un nombre limité de bactéries. (24) (22)

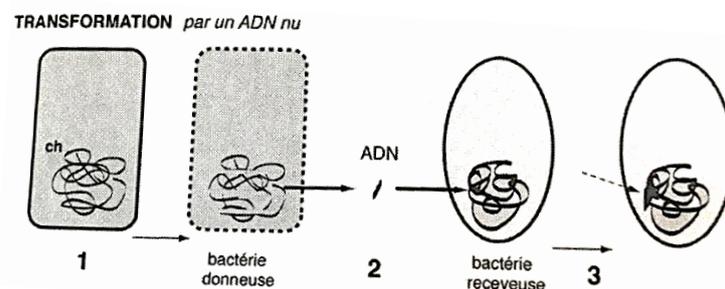


Figure 5 : Transformation par un ADN nu (Source (22))

III.A.2.b La transduction

Elle fait intervenir un bactériophage transducteur. Les bactériophages, aussi appelés phages, sont des virus ayant une spécificité bactérienne. Ils se multiplient en utilisant le matériel génétique de leur hôte. Un phage tempéré, ne lysant pas la paroi bactérienne, intègre la bactérie et aléatoirement insère son ADN à côté d'un gène de résistance présent dans l'ADN de la bactérie. Sous l'effet de conditions extérieures, il devient lytique et détruit la paroi de la bactérie pour se libérer, en emportant avec lui le gène de résistance. Il est alors prêt à attaquer une nouvelle bactérie en intégrant son ADN, dont le gène de résistance, à son génome. (22) (25) (26) (27)

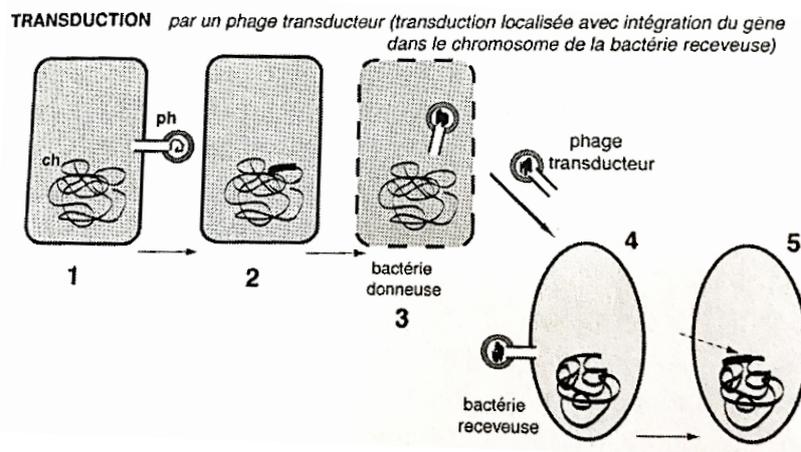


Figure 6 : Transduction par un phage transducteur (Source : (22))

III.A.2.c La conjugaison

Cette dernière fait intervenir un élément mobile comme un plasmide ou un transposon. La présence de plasmides, d'intégrons et la conjugaison est très répandue chez les bactéries.

Les plasmides bactériens sont des molécules d'ADN double brin circulaires extra-chromosomiques. Ils fonctionnent comme des unités de répllication indépendantes du chromosome bactérien. Ils sont transmis de façon verticale aux bactéries filles au cours de la croissance bactérienne, bien qu'ils ne soient pas indispensables au métabolisme normal de la bactérie hôte. Le plasmide contenant le gène de résistance passe d'une bactérie donneuse à une bactérie receveuse. (28) (29) (30)

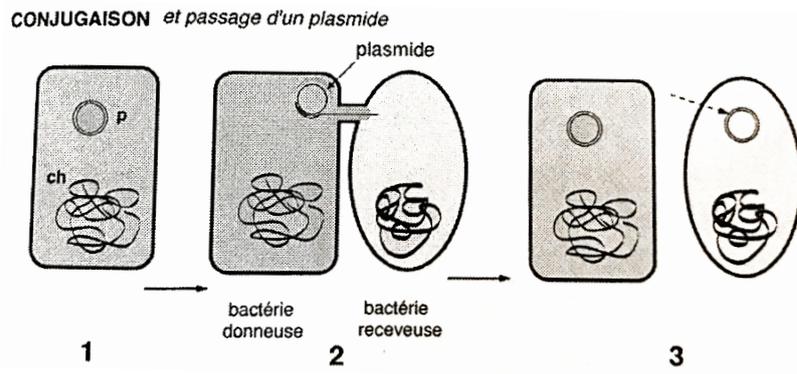


Figure 7 : Conjugaison et passage d'un plasmide (Source : (22))

III.A.2.d La transposition

Les éléments transposables sont des morceaux d'ADN chromosomique mobile qui se transloquent au sein du génome bactérien. Ainsi, des éléments transposables contenant des gènes de résistance aux antibiotiques passent du plasmide à l'ADN chromosomique bactérien. **(31) (32)**

III.A.3 Multi-résistances et intégrons

On utilise le terme de multi-résistances lorsqu'une bactérie cumule des résistances naturelles et acquises qui ne la rendent plus sensible qu'à un faible nombre d'antibiotiques habituellement efficaces.

Des études ont récemment mis en évidence l'importance des intégrons dans ces phénomènes. **(33)**

« Les intégrons constituent un système de capture et d'expression de gènes sous forme de cassettes. Celles-ci constituent des éléments mobiles capables d'être intégrés ou excisés dans un intégron par un mécanisme de recombinaison, spécifique de site, catalysé par une intégrase. » **(34)**

Ces études ont mis en évidence le rôle des intégrons dans la réponse SOS des bactéries en présence d'antibiotiques. « La réponse SOS est un mécanisme de régulation qui permet l'adaptation et l'évolution de la bactérie quand les conditions environnementales l'exigent. C'est un système conservé, induit à la suite de stress causant des dommages à l'ADN, et qui est essentiel à la réparation de celui-ci et à la reprise de la réplication. » **(33)**

Les intégrons dits de résistance contiennent dans leurs cassettes les gènes de résistances aux grandes familles d'antibiotiques. Ils sont dans la plupart des cas portés par des plasmides et peuvent diffuser facilement. Lorsque plusieurs cassettes sont présentes dans le même intégron, elles seront toutes exprimées à partir du promoteur de l'intégron. Plus les cassettes sont proches de ce dernier et plus elles sont exprimées. (35) (36) (37)

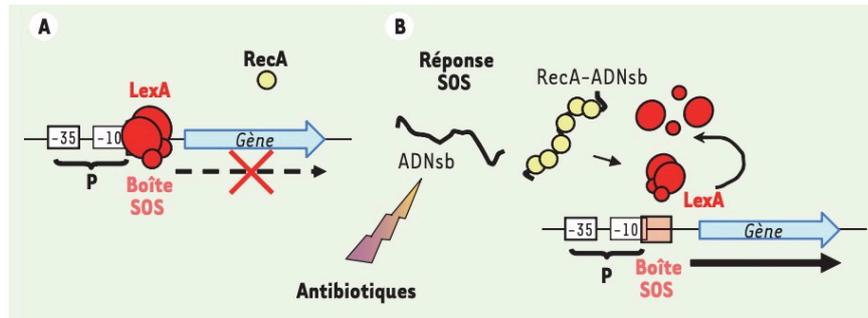


Figure 8 : La réponse SOS (Source : (33))

La réponse SOS est régulée par un activateur RecA et un répresseur LexA.

En absence de stress, LexA est fixé sur la région du gène d'expression de la réponse SOS, ou boîte SOS. Cette régulation négative permet à la cellule une économie d'énergie en cas d'absence de stress et la conservation d'un grand nombre de gènes de résistances aux antibiotiques de façon silencieuse. (33) (35)

L'endommagement du génome bactérien lors d'un stress entraîne la formation d'un ADNsb simple brin, sur lequel RecA vient se fixer. Ensemble, ils entraînent la protéolyse de LexA et permettent l'expression du gène SOS. La modification des cassettes est alors réalisée par recombinaison spécifique catalysée par une intégrase. (33) (35)

La présence d'antibiotiques favorise donc l'acquisition de nouvelles cassettes et/ou les réarrangements des cassettes existantes selon les besoins de la cellule. Ainsi, l'intégrase pourra rapprocher la cassette contenant le gène de résistance à l'antibiotique présent. (33) (35)

III.B Résistances cellulaires aux antibiotiques

Les cellules bactériennes se sont parées de nombreux mécanismes de résistance pendant les millions d'années d'évolution. Nous les classifions en 4 catégories qui sont :

- modification de la molécule de l'antibiotique ;
- modification de la perméabilité à l'antibiotique ;

- modification et/ou évitement du site d'action ;
- évitement du site d'action.

(38)

Selon le type de cellules concernées, ou le type d'antibiotiques employés, plusieurs voies sont utilisées pour se défendre.

III.B.1 Modification de la molécule antibiotique

Il s'agit d'un des mécanismes les plus simples et les plus efficaces. La composition et la structure d'une molécule sont indispensables à sa bonne activité.

Les bactéries peuvent produire des enzymes capables de modifier l'antibiotique grâce à une réaction chimique (acétylation, phosphorylation, etc.). **(39) (40)**

Elles peuvent aussi détruire la molécule. Cette voie intervient donc lors de la résistance aux bêtalactamines. Les bactéries résistantes produisent des enzymes bêtalactamases qui détruisent les bêtalactames. Plus de mille bêtalactamases différentes ont déjà été mises en évidence. Elles résultent d'un processus normal d'évolution. **(41)**

III.B.2 Modification de la perméabilité à l'antibiotique

La plupart des antibiotiques agissent à l'intérieur de la cellule bactérienne. Pour cela, ils doivent passer dans le cytoplasme ou le périplasme en pénétrant la membrane externe des cellules, qui joue un premier rôle de filtre, en particulier chez les bactéries à Gram négatif. Les antibiotiques hydrophiles sont également très dépendants de ce système car ils nécessitent souvent des pompes comme les porines. **(42) (43)**

Les bactéries ont également mis en place des systèmes de résistances aux antibiotiques par un mécanisme d'efflux. Il leur permet d'expulser des molécules d'antibiotiques intracellulaires. Les tétracyclines sont les premiers à avoir permis la mise en évidence de ce système de défense. **(44)**

III.B.3 Modification du site d'action

Une autre voie de résistance cellulaire aux antibiotiques consiste à l'empêcher d'intervenir au niveau de son site d'action. Pour cela, la bactérie protège le site d'action en synthétisant une enzyme qui va rompre la liaison entre l'antibiotique et son site d'action, rendant ainsi son action nulle. **(45)**

La modification du site d'action est une méthode de résistance assez commune, touchant presque toutes les familles d'antibiotiques. Une mutation peut intervenir au niveau du site d'action et le rendre inutilisable. (46) Il peut également y avoir une modification du site d'action réalisée par une enzyme, comme une méthylation, qui empêchera la liaison. (47)

III.B.4 Évitement du site d'action

Afin de limiter l'action d'un antibiotique sur son récepteur, la bactérie peut utiliser un autre site d'action ayant la même fonction biologique, et sur laquelle l'antibiotique n'aura pas d'effet. Elle peut aussi confier la fonction du site d'action à un ou plusieurs autres composants afin de continuer à remplir la fonction tout en résistant à l'antibiotique. (48)

De nombreux processus cellulaires adaptatifs sont encore en cours d'étude. (38)

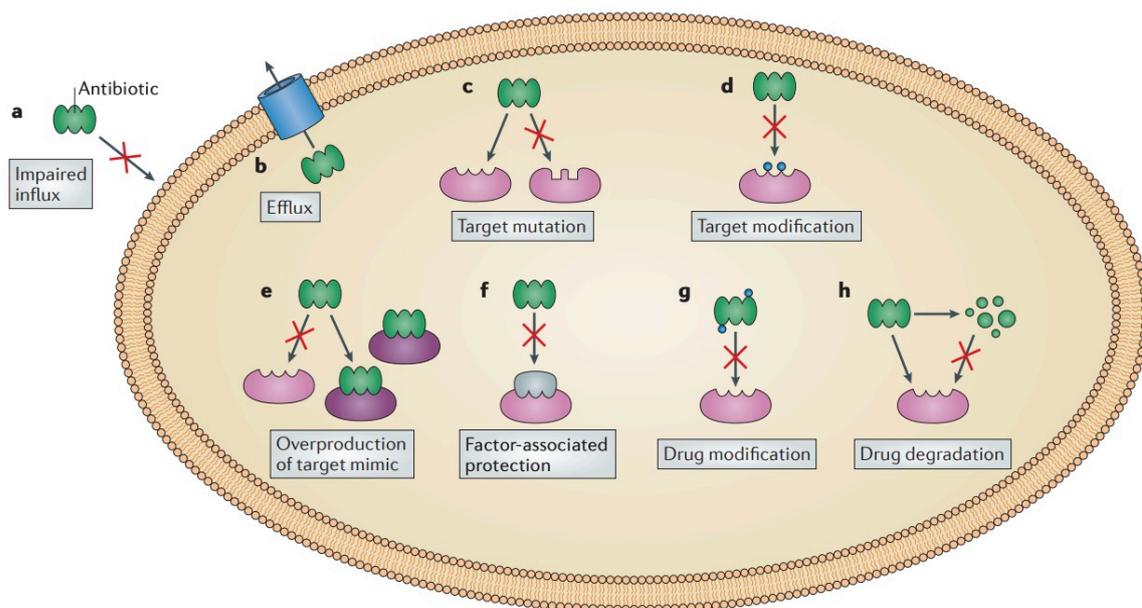


Figure 9 : Mécanismes de résistance cellulaire. Nous retrouvons des mécanismes évoqués plus haut comme la modification et la destruction de l'antibiotique (g. et h.), la modification de la perméabilité membranaire (a. et b.), la modification et l'évitement du site d'action (c., d., e. et f.) (Source (40))

III.C Causes et conséquences cliniques

L'explosion du phénomène de résistances aux antibiotiques n'est pas seulement liée aux mécanismes bactériens. Il a été facilité par plusieurs facteurs qu'il convient d'aborder.

La surprescription, la surconsommation et le mauvais usage relient directement la consommation d'antibiotiques et l'apparition de résistances. Fleming lui-même avait déjà mis en garde contre une mauvaise utilisation des antibiotiques. La surprescription consiste en une utilisation empirique des antibiotiques et un non-respect des recommandations de prescription. La surconsommation est directement liée à la perception qu'ont les patients au sujet des antibiotiques. Ce produit miracle censé guérir rapidement de nombreux maux est à double tranchant et de nombreux patients l'ignorent. **(49)**

Les hommes ont également facilité la prolifération des infections. L'urbanisation a rapproché les humains et multiplié les échanges, dont ceux de pathogènes. Plus de la moitié des habitants de la Terre vit désormais en zone urbaine **(50)**. Les nouveaux modes de transports permettent aux hommes et aux marchandises de parcourir le monde en un temps très court et de répandre les pathogènes à travers les continents. Ces échanges rapides et fréquents servent également aux microorganismes pour améliorer leur lutte contre les traitements, et augmenter leur pathogénicité. **(51)**

L'agriculture et l'élevage ont également leur part de responsabilité. Les cultures et les animaux sont traités avec des antibiotiques afin d'augmenter les rendements et de satisfaire la demande. Ceci renforce la pression de sélection sur les bactéries, augmente le risque de transmission lors de la consommation par les hommes et contamine l'environnement. L'agriculture et l'élevage biologiques ne sont pas épargnés par ces résistances, même si leur prévalence est significativement inférieure. **(52) (53)**

Ce phénomène a poussé les communautés médicales et scientifiques à chercher de nouvelles voies afin d'éviter l'impasse thérapeutique. Parmi les pistes de recherches, nous pouvons citer la découverte de nouvelles cibles, la potentialisation de molécules connues, l'hybridation de molécules déjà utilisées, la découverte d'inhibiteurs de la virulence et de la pathogenèse bactérienne, etc. **(54)**

On peut parler de crise car on assiste à un accroissement du nombre de germes résistants et ceci de façon globale, sur tous les continents. Elle est facilitée par l'incroyable évolution des moyens de transports ayant développé le tourisme et le commerce mondial. De plus, depuis le début de l'utilisation des pénicillines lors de la Seconde Guerre mondiale, il y a moins de 80 ans, le phénomène a explosé et ne touche plus seulement certaines molécules, mais toutes les molécules antibiotiques. On parle de « l'ère post-antibiotiques » pour évoquer le phénomène. **(55) (30)**

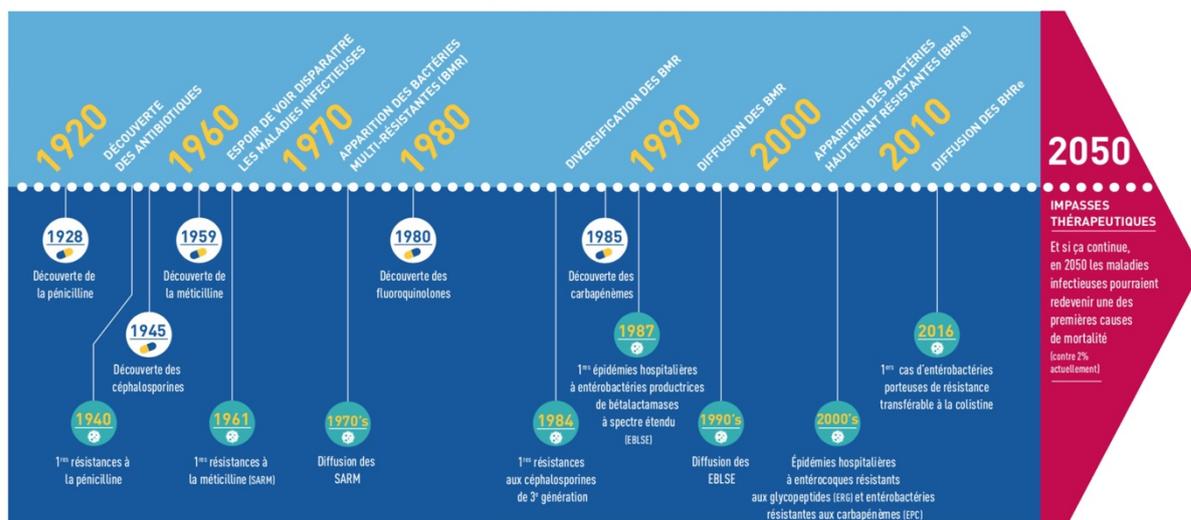


Figure 10: De la découverte de nouveaux antibiotiques aux impasses thérapeutiques (Source : (56))

Désormais, des patients meurent d'infections causées par des bactéries résistantes. Face aux échecs thérapeutiques, on voit revenir certaines anciennes méthodes de lutte contre les infections, comme l'amputation. En 2015, dans l'Union européenne, ces infections ont causé 25 000 décès, et leur coût représente plus de 1,5 milliard de dollars en dépenses de santé et en pertes de productivité. (55)

L'apparition de résistances aux antibiotiques est bien antérieure à la commercialisation de ceux-ci ; elles sont le fruit de l'évolution. Cependant, la commercialisation et l'utilisation massive des antibiotiques ont amplifié ce phénomène. Certaines souches sont même multi-résistantes, c'est-à-dire qu'elles résistent à plusieurs molécules antibiotiques, voire à toutes dans les cas les plus extrêmes. En l'absence de découverte de nouvelles molécules actives, l'impasse thérapeutique est inévitable.

Ces phénomènes sont aggravés par le mésusage des antibiotiques lorsque la molécule choisie est inadaptée, la posologie non respectée, le traitement trop lourd ou trop long. Certaines mesures doivent donc être prises afin d'endiguer le phénomène.

IV PRISE EN CHARGE DES RESISTANCES AUX ANTIBIOTIQUES PAR L'UNION EUROPEENNE

Les risques de résistances aux antibiotiques sont connus depuis longtemps ; c'est pourquoi de nombreux États ont leurs propres organismes de surveillance. Avec la création de l'Union européenne, ces organismes ont pu se regrouper afin de partager leurs avancées et réaliser un travail collégial.

IV.A Historique des principales actions

Le danger de l'antibiorésistance est connu depuis longtemps, bien avant la naissance de l'Union européenne. Cependant, la mise en place de mesures visant à lutter contre ce phénomène a coïncidé avec la création de cette dernière. Les États ayant pour certains déjà entrepris des actions nationales, ont pu coordonner leur travail afin de lutter ensemble contre ce phénomène. (57)

IV.A.1 À échelle nationale

En France, plusieurs acteurs sont en charge de cette mission.

Les **Centres nationaux de référence (CNR)** étudient diverses espèces bactériennes. Ce sont des « observatoires des maladies transmissibles qui participent à la lutte contre ces maladies » (58). Ils sont placés sous la responsabilité de l'Institut Pasteur et travaillent avec des centres collaborateurs de l'OMS.

L'**Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques (ONERBA)** a été créé en 1997. Il recueille auprès d'organismes privés et publics des informations concernant les souches bactériennes et leurs résistances et les comparent aux données des pays étrangers, notamment européens. Il participe également à l'information et à la sensibilisation auprès des autorités sanitaires, sociétés savantes et professionnels de la Santé. (59)

L'**Institut de veille sanitaire (InVS)**, créé en 1998, a une mission globale de vigilance, de surveillance et d'alerte en santé publique. La résistance aux anti-infectieux fait partie de son département de maladies infectieuses. (60)

L'**Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)** contribue également au bon usage des antibiotiques. Elle évalue les antibiotiques avant et après l'obtention de leur autorisation de mise sur le marché (AMM). De plus, elle émet des recommandations de prescription et de bon usage du médicament. (61)

Le **Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (RAISIN)** a été créé en 2001. Il participe notamment au recueil d'informations sur les résistances, leur incidence et la consommation d'antibiotiques grâce à une méthodologie commune. Il regroupe plusieurs types de réseaux comme BMR-RAISIN et ATB-RAISIN. Ces deux derniers ont été remplacés en 2019 par le réseau Surveillance et prévention de l'antibiorésistance en établissement de Santé (SPARES). **(62)**
(63)

Au niveau européen, le **Danish Integrated Antimicrobial Resistance Monitoring and Research Programme (DANMAP)** existe depuis 1995. Son but est de surveiller la consommation d'agents antimicrobiens chez l'homme et chez les animaux destinés à son alimentation, surveiller l'apparition de résistances microbiennes chez les bactéries, les humains et les animaux d'élevage, de suivre la consommation d'antibiotiques et son lien avec l'apparition de résistances. **(64)**

IV.A.2 À échelle européenne

Le DANMAP coordonnait l'**European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS)** créé en 1998. Cet organisme public était chargé de la surveillance des résistances aux antibiotiques. Ses travaux ont joué un rôle important de sensibilisation au niveau politique, auprès des responsables de santé publique, de la communauté scientifique et du grand public. Il a été remplacé en 2001 par l'European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) et placé sous l'administration de l'**European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)**. **(65)**

L'ECDC est une agence de l'Union européenne chargée de l'étude et de la défense contre les maladies infectieuses. Ses missions sont nombreuses : surveillance, épidémiologie, publications scientifiques, formation en santé publique, relations internationales, communication sanitaire. Elle est en charge de la plateforme Eurosurveillance. Cette dernière est accessible à tous et permet d'échanger des publications concernant la surveillance, la prévention et le contrôle des maladies infectieuses. Elle émet chaque semaine une publication électronique contenant des articles faisant l'objet d'un examen par les pairs (peer review). **(66) (67)**

En Septembre 1998 s'est tenue, à l'initiative du Danemark, la conférence de Copenhague sur les résistances microbiennes. Les États ont alors conscience de la menace que représente la résistance aux antibiotiques et souhaitent coordonner leurs actions afin d'endiguer le phénomène. Politiques, scientifiques, professionnels de santé et industriels se sont alors mis d'accord sur les premières mesures à mettre en place. Les recommandations émises suite à la conférence encouragent la

surveillance européenne des résistances aux antibiotiques, un suivi de la consommation par État, la promotion de bonnes pratiques d'usage des antibiotiques, une coordination de la recherche sur les antibiotiques et l'antibiorésistance. **(63)**

En juin 1999, le Conseil de l'Union européenne a adopté une première résolution visant à mettre en place « une stratégie contre la menace microbiologique ». Cette dernière fait un état des lieux des initiatives déjà entreprises, rappelle l'importance de la lutte contre les résistances et invite les États membres à prendre un certain nombre de mesures et coordonner leurs actions au niveau européen. Elle invite également la Commission à, entre autres, promouvoir la surveillance des résistances et favoriser la coopération entre États. **(68)**

En 2001, le premier bilan est très mitigé. Le phénomène continue de croître malgré les efforts entrepris. Le Conseil de l'Union européenne adopte alors des recommandations sur « l'utilisation prudente des agents antimicrobiens en médecine humaine » (2002/77/CE). Celles-ci encouragent les États à mettre en place une surveillance des résistances et de la prescription d'antibiotiques, ainsi qu'un contrôle et une prévention de leur bon usage. **(69)**

En 2003, le Parlement européen et le Conseil de l'Union européenne votent un règlement concernant l'utilisation des additifs destinés à l'alimentation des animaux d'élevage ainsi qu'une directive portant sur la surveillance des zoonoses et des agents zoonotiques. Cette même année, la directive 2003/99/CE, sur la surveillance des zoonoses et des agents zoonotiques, impose aux États la surveillance des résistances aux antibiotiques et la fourniture à l'Union européenne des données récoltées **(70) (71) (72)**

En 2004, à Oslo, en Norvège, un groupe de travail a réuni un groupe d'experts de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) sur l'utilisation des agents antimicrobiens chez l'homme. Leurs conclusions ont porté sur l'importance de la recherche de nouveaux antibiotiques, de la coresponsabilité des antibiotiques utilisés pour l'élevage et l'agriculture pour les résistances, d'avoir de bonnes pratiques d'élevage pour diminuer les besoins en antibiotiques. **(73)**

Cette même année sera lancée l'initiative « One Health » pour lutter contre les résistances aux antibiotiques, dans un contexte de crise majeure de la grippe H5N1. Présidé par la Commission européenne, ce projet regroupe des experts européens de la médecine humaine et animale, des agences scientifiques de l'Union européenne, comme l'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), l'European Food Safety Authority (EFSA) et l'European Medicines Agency (EMA), et des experts de la Commission. « One Health » offre aux membres une plateforme et des

réunions pour partager leurs plans d'action et leurs stratégies nationales, pour se tenir informés des progrès, partager des bonnes pratiques, renforcer leur coopération et leur coordination. (74)



Figure 11: Décideurs de l'Union européenne, Conseil scientifique, Organisations internationales (source: (75))

En 2005, la Commission européenne rédige un rapport au Conseil sur la base des rapports des États membres concernant la mise en œuvre de la recommandation du Conseil de 2001 (2002/77/CE). Il suggère :

- d'appliquer les stratégies nationales et les plans d'action nationaux tout en permettant une évaluation de leur efficacité ;
- d'améliorer la collaboration entre la médecine humaine et animale ;
- de favoriser les échanges d'informations et de bonnes pratiques auprès du public et des professionnels ;
- de renforcer les systèmes de surveillance de la résistance aux antimicrobiens et de leur utilisation ;
- de mettre en œuvre des mesures de contrôle et de prévention afin de soutenir l'utilisation prudente des agents antimicrobiens et contribuer à limiter la propagation des maladies transmissibles. (76)

Après l'adoption des recommandations du Conseil de l'Union européenne sur « l'utilisation prudente des agents antimicrobiens en médecine humaine » en 2001, incitant les États membres à informer le grand public sur cette thématique, l'ECDC a lancé en 2008 la Journée européenne de sensibilisation aux antibiotiques (EAAD). Programmée annuellement le 18 novembre, elle permet de soutenir les initiatives nationales de prévention. Cette campagne regroupe des contributions venant de scientifiques, de professionnels de santé, d'associations, d'organisations ou du grand public. De nombreuses activités de prévention, d'information et de sensibilisations sont prévues ce jour. Depuis 2015, l'OMS a lancé à cette même période une semaine mondiale de sensibilisation aux antibiotiques. (77) (78)

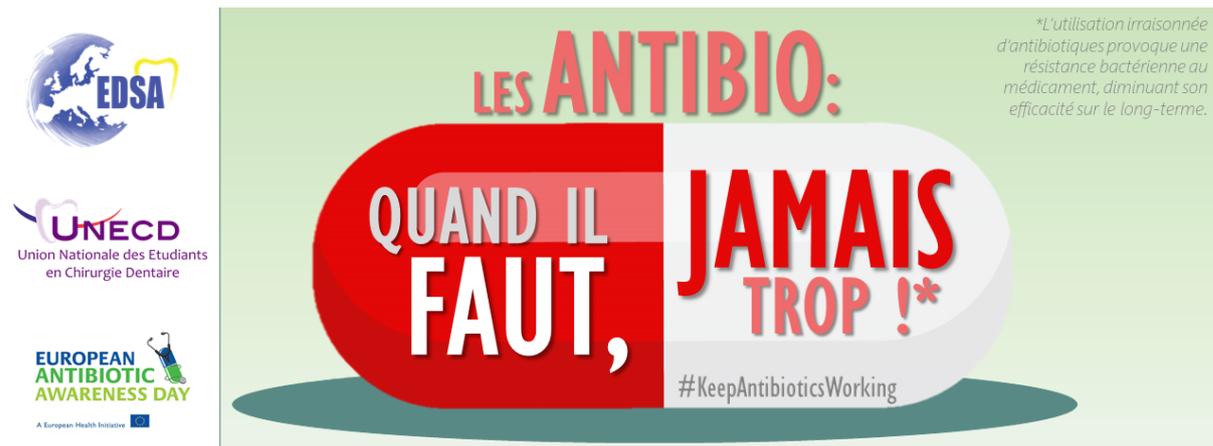


Figure 12: Exemple de campagne de prévention réalisée dans le cadre de la Journée européenne de sensibilisation aux antibiotiques (Source : UNECD.com)

En 2009, à la demande de la Commission européenne, plusieurs institutions de l'Union européenne ont fourni un rapport scientifique commun sur les résistances aux antibiotiques. Ces dernières ont formulé un certain nombre de recommandations importantes. Elles fournissent un état des lieux de la situation et apportent des données supplémentaires pour une bonne compréhension des problèmes de santé publique et de santé animale liés aux résistances aux antibiotiques. **(79)**

En 2010, la Commission publie un second rapport à l'attention du Conseil sur la base des rapports des États membres concernant la mise en œuvre de la recommandation du Conseil de 2001 (2002/77/CE). Elle propose de renforcer les actions entreprises par les États membres suite aux premières recommandations. De plus, elle suggère de réaliser une évolution externe des différents stratégies et plans nationaux. Pour cela, les indicateurs permettant de mesurer les données et de les comparer doivent être définis. Il faut ensuite promouvoir les plus efficaces auprès des États membres (ex : le rapport propose d'améliorer la formation des professionnels de santé). Enfin, l'impact écologique des antibiotiques doit être étudié. **(80)**

En 2012, le Conseil de l'Union européenne a émis des conclusions sur l'impact de la résistance aux antimicrobiens dans le secteur de la santé humaine et dans le secteur vétérinaire. Elle invite les États à renforcer la surveillance des antibiorésistances, à faire évoluer leur législation pour la lutte, développer des recommandations de prescription et de bonne utilisation des antibiotiques, limiter la prescription aux indications ayant prouvé leur utilité, partager leurs données sur les antibiotiques. Elle invite la Commission à continuer le travail déjà entrepris pour prévenir les infections et à réaliser, avec les États, une classification des antibiotiques servant à lutter contre des bactéries multi-résistantes. Elle doit aussi travailler sur un cadre législatif international concernant les antibiotiques. **(81)**

En 2015, est publié le premier rapport commun réalisé par l'ECDC, l'EFSA et l'EMA. Il étudie la consommation d'antibiotiques chez les humains et les animaux destinés à leur alimentation et la survenue de résistances antibiotiques. Elle confirme le lien existant entre la consommation d'antibiotiques et la prévalence de la résistance dans les pays étudiés. Il existe une grande hétérogénéité des données et un manque d'études sur l'antibiorésistance chez les animaux. La même année a été adoptée une nouvelle législation « sur la santé animale » et des recommandations sont publiées. **(82) (83) (84)**

En 2016, a été publié le troisième rapport de la Commission au Conseil sur la base des rapports des États membres concernant l'implémentation de la recommandation du Conseil de 2001 (2002/77/CE). Sur les 31 pays ayant répondu, 21 ont déclaré avoir mis en place un plan d'action pour lutter contre les résistances aux antibiotiques, les autres, à l'exception de trois pays, ont déclaré développer un programme. Seulement 13 pays déclaraient posséder un budget dédié à la lutte. On remarque que les plans de surveillance présentent de nombreuses différences. Certains se focalisent sur l'hôpital, d'autres incluent les Établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD), certains avaient accès aux quantités prescrites par hôpital ou par praticien libéral. De plus, 8 pays autorisent encore la vente de certains antibiotiques sans ordonnance. Des recommandations pour les professionnels ont été publiées dans 19 pays mais seulement 13 ont étudié leur impact sur les infections en milieu hospitalier. Notons enfin que la plupart des pays incluent l'étude des résistances dans les programmes de formations des médecins, mais la majorité les limitent à ces professionnels de santé.

Quatre groupes de pays se dégagent de cette étude :

- Un premier groupe (Belgique, France, Irlande, Pays-Bas, Norvège et Royaume Unis) : ils représentent les « bons élèves ». Ils mettent en œuvre une politique globale recouvrant tous les domaines des recommandations du Conseil. Ils ont une vraie stratégie nationale et un plan d'action élaboré depuis plus de 10 ans. La plupart possède un budget spécifique.
- Le second groupe (Danemark, Grèce, Croatie, Hongrie, Islande, Lituanie, Portugal, Suède, Slovaquie) contient des pays ayant déjà ou étant en train de mettre en place une stratégie et un plan d'action. L'année médiane de leur premier plan d'action était 2009. Moins de la moitié de ces pays identifie un budget dédié.
- Le troisième groupe (Autriche, Chypre, Allemagne, Luxembourg, Malte, Slovénie) : ils ont au moins mis en place des actions dans deux domaines étudiés. L'année médiane d'adoption du premier plan d'action était de 2010.
- Le dernier groupe contient 8 pays (République Tchèque, Espagne, Lettonie, Estonie, Finlande, Italie, Pologne, Roumanie) : leur application des recommandations du Conseil est jugée faible. Seulement trois pays ont entrepris un plan d'action national dont l'année

moyenne d'adoption était de 2014. Leurs actions ne couvrent au maximum qu'un domaine étudié. Enfin, dans la moitié des pays étudiés, les agents antimicrobiens vendus sans ordonnance représentaient plus de 1% de la vente globale.

Cependant, les données de cette étude sont à nuancer car elles ont été réalisées par auto-évaluation des pays répondant et les domaines évalués sont subjectifs. De plus, les données épidémiologiques et socio-économiques ne sont pas prises en compte dans l'étude. Cependant, les groupes dégagés permettent d'aider les décideurs pour l'élaboration du plan d'action. **(85)**

Cette même année, le Conseil de l'Union européenne a émis des conclusions sur les prochaines étapes de la lutte contre la résistance aux antimicrobiens dans le cadre du concept « One Health » de l'Union européenne (2016/C 269/05). Il y salue le travail et les actions déjà entrepris, rappelle un certain nombre de données et de principes concernant les résistances aux antibiotiques.

Il invite les États membres à mettre en place un plan d'action national grâce au projet « One Health » en détaillant les principales mesures, et ce d'ici mi-2017. Ils doivent présenter et partager leur plan d'action, adhérer au programme commun européen, soutenir la recherche de nouveaux traitements, promouvoir les bonnes pratiques en médecine humaine et animale.

Le Conseil invite également à élaborer, avec la Commission, un nouveau plan d'action global prenant compte des avancées dans le domaine, avec des données qui seront mesurables. L'une des mesures intéressantes proposées est la mise en place d'un système d'examen par les pairs entre les pays. Des représentants d'un ou plusieurs États évaluent alors le plan d'action national d'un autre afin de lui proposer des pistes permettant d'améliorer les mesures prises. **(86)**

IV.B Les plans d'action européens

Afin de lutter conjointement contre les résistances aux antibiotiques, la Commission a élaboré en 2011 un premier plan d'action européen contenant 12 actions à mettre en œuvre afin de limiter leurs progressions. Nous les résumerons ainsi :

- s'assurer du bon usage des antibiotiques chez les humains ;
- s'assurer du bon usage des antibiotiques chez les animaux ;
- élaborer des recommandations de bon usage en médecine vétérinaire ;
- prévenir les infections microbiennes et leur propagation ;
- promouvoir une législation sur la santé animale afin de prévenir des maladies, réduire l'utilisation des antibiotiques et en utiliser des nouveaux ;
- développer de nouveaux antibiotiques efficaces ou des thérapies de rechange ;
- étudier les besoins de nouveaux antibiotiques en médecine animale ;

- coopérer à l'international pour lutter contre la propagation des résistances ;
- améliorer la surveillance des résistances et la consommation d'antibiotiques chez les humains ;
- améliorer la surveillance des résistances et la consommation d'antibiotiques chez les animaux ;
- promouvoir la recherche et l'innovation ;
- mesurer et comparer l'efficacité des campagnes de sensibilisation.

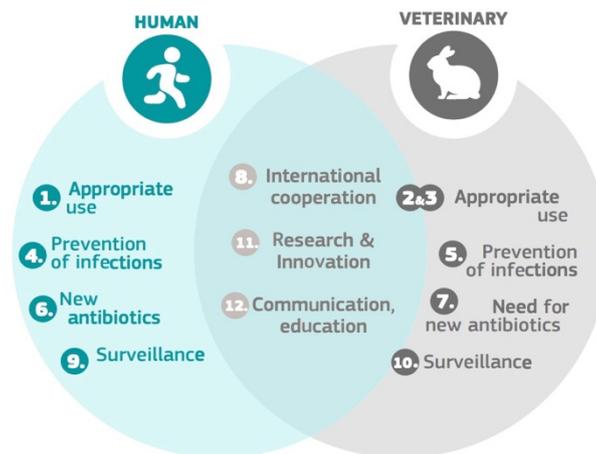


Figure 13 : Résumé du plan d'action de 2011 (Source:(75))

Ces actions se concentrent sur 7 domaines que sont la médecine humaine, la médecine animale, l'élevage, les autorisations des médicaments à usage humain, vétérinaire et autres, la recherche, les avis scientifiques et la coopération internationale.

En 2016, la Commission européenne a publié une évaluation de ce plan d'action. Elle relève la symbolique importante de ce dernier, lequel apporte une vraie valeur ajoutée. Il a sensibilisé les États membres sur ce sujet et leur a fourni un cadre cohérent pour lutter contre le phénomène de résistances aux antibiotiques, tout en leur laissant un degré de liberté concernant les actions à entreprendre. Il a lancé une dynamique de coopération européenne en matière de santé. On peut également noter que ce rapport a donné à l'Union européenne un vrai poids sur la scène internationale en matière de lutte contre les résistances aux antibiotiques.

Cependant, le rapport déplore de grandes disparités entre les États membres, aussi bien sur la consommation d'antibiotiques, et donc l'apparition de résistances, que sur les actions entreprises. Les bases du projet sont bonnes, mais l'objectif principal, qui est la lutte contre les résistances aux antibiotiques, n'est que partiellement atteint et des pathogènes comme E. coli prolifèrent encore.

Plusieurs pistes ont été évoquées pour améliorer le futur plan de l'UE, comme l'étude du lien entre l'environnement et les résistances, le soutien à la recherche sur les résistances et pour trouver de nouvelles thérapies, une étude du rapport coût-efficacité des différentes mesures proposées et l'amélioration de la communication sur ces sujets. **(87) (75)** Une feuille de route concernant les 12 actions et leurs objectifs a été publiée afin de résumer les objectifs, les moyens et les échéances.

En 2017, la Commission européenne a adopté un second plan d'action, faisant suite au premier plan de 2011 et apportant des améliorations après son évaluation.

Il commence par un rappel sur les conséquences des résistances aux antibiotiques et leur lourd impact social et économique. Elles pourraient causer plus de décès que le cancer d'ici 2050 et devenir la première cause de mortalité dans le monde. **(88) (89)** De plus, le coût financier estimé des résistances aux antibiotiques en Europe serait de 1,5 milliard d'euros par an en terme de santé et en pertes de productivité. **(88)**

La plupart des 75 actions proposées sont des adaptations ou un renforcement des actions existantes, avec une approche plus globale et efficace dans la lutte contre les résistances. D'autres actions se focalisent sur les lacunes des précédentes initiatives. **(90)**

Ce plan d'action se divise en trois parties :

- *Faire de l'Union européenne une région de bonnes pratiques* : par ce nouveau plan, la Commission a pour ambition d'aider à réduire les disparités existantes entre pays en les aidant tous à élever leur niveau à celui des États les plus performants. Pour cela, le plan se focalisera sur les mesures ayant prouvé le plus d'efficacité pour les États membres ; par exemple, la promotion de l'utilisation prudente des antimicrobiens, le renforcement des travaux intersectoriels, l'amélioration de la prévention des infections et le renforcement de la surveillance des résistances et de la consommation des antimicrobiens. L'accent est aussi mis sur l'importance de la prévention afin de limiter l'apparition et la diffusion de résistances. Enfin, l'Union européenne va adopter une stratégie en lien avec les produits pharmaceutiques et l'environnement.
- *Stimuler la recherche, le développement et l'innovation* : l'Union européenne souhaite renforcer son soutien aux politiques scientifiques et aux mesures juridiques de lutte contre les résistances et étayer les connaissances en la matière. La recherche, le développement (R&D) et l'innovation peuvent fournir des solutions et des outils novateurs pour contrôler la

propagation de la résistance. Ils aideront à prévenir (comme la prévention par les vaccins), diagnostiquer au plus tôt et traiter les maladies infectieuses avec des thérapies innovantes.

- *Façonner l'agenda mondial* : l'objectif est de promouvoir les efforts et les initiatives de l'Union en matière de recherche sur les résistances au niveau international. (90)

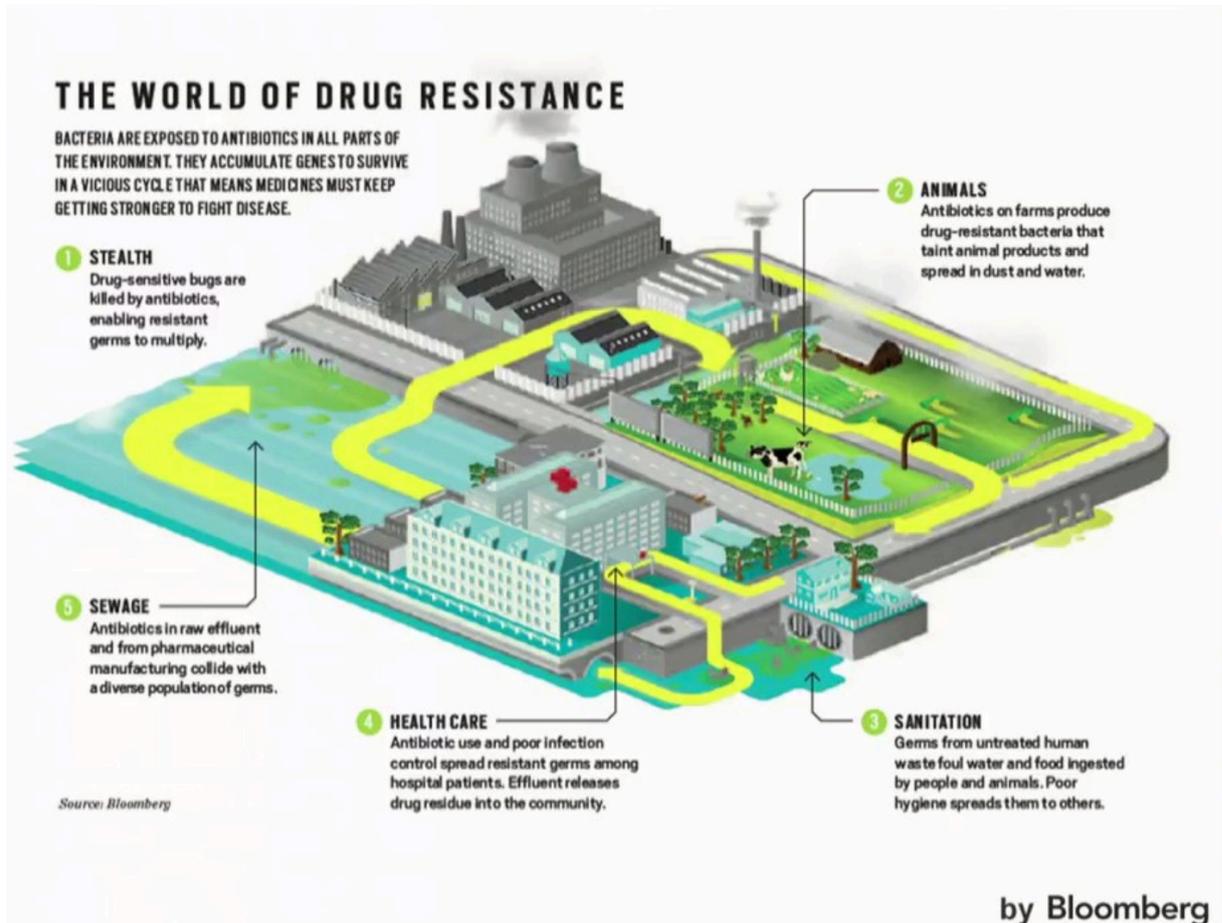


Figure 14 : Schéma résumant le lien entre l'environnement et la diffusion des bactéries résistantes (Source : Bloomberg)

Enfin, la Commission rappelle l'importance de pouvoir mesurer l'efficacité et la performance des différentes actions du plan d'action à intervalles réguliers et de les améliorer si nécessaire.

En parallèle, la Commission européenne a publié des lignes directrices (guidelines) sur l'utilisation prudente des antimicrobiens dans la santé humaine. Ces dernières ont été rédigées en collaboration avec l'ECDC et avec la participation d'experts et des États membres. Elles s'adressent à tous les acteurs concernés par les résistances aux antibiotiques : gouvernements, professionnels de santé, pharmaciens, laborantins, chercheurs, public, etc. Elles font également suite aux recommandations pour la médecine animale publiées en 2015. (4)

IV.C Avancées récentes

En 2018 et 2019 se sont tenues trois réunions du réseau « One Health ». Elles ont été l'occasion de présenter le plan d'action et les lignes directrices publiées par la Commission en 2017. Le bilan des données épidémiologiques récoltées entre 2012 et 2016 dans les différents pays a été abordé. Sans surprise, les cas de résistances aux antibiotiques sont en augmentation en Europe, notamment dans les pays du Sud et de l'Est. De plus, l'utilisation des traitements de dernier recours est en augmentation. **(91)**

En novembre 2018, l'ECDC a publié un rapport sur la surveillance des résistances aux antibiotiques en Europe en 2017. Il recommande de privilégier les traitements courts avec des agents antimicrobiens efficaces. Les pourcentages de résistances sont jugés très préoccupants et représentent une grave menace pour la sécurité des patients en Europe. **(92)**

Dans son rapport de 2018, l'EMA se félicite de la baisse de 20% de la vente d'antibiotiques vétérinaires entre 2011 et 2016 et de la recommandation de 10 nouveaux médicaments (4 nouveautés et 3 vaccins). **(93)**

De janvier à mars 2019, l'ECDC a lancé une grande étude auprès des professionnels de santé afin d'en connaître plus sur leurs connaissances et leurs pratiques concernant les antibiotiques. Les résultats sont en attente. **(94)**

Lors de la réunion de mars 2019, et ce pour la première fois, la Fédération des vétérinaires d'Europe (FVE), le Conseil des dentistes européens (CED) et le Comité permanent des médecins européens (CPME) ont été invités à présenter des initiatives qu'ils avaient mis en place dans le cadre du projet « One Health ». **(95)**

Durant cette période, des membres de l'ECDC ont également réalisé des visites dans plusieurs pays de l'Union européenne pour discuter des résistances aux antibiotiques.

V CONCLUSION

La découverte et l'utilisation des antibiotiques a bien été l'une des révolutions du XIX^{ème} siècle, mais penser qu'ils représentaient une solution magique afin de lutter contre les infections était une utopie. Trop souvent, ils ont été prescrits inutilement, en dehors de leurs indications, pris sans avis médical ou sans respecter les dosages et temps de traitement. Toutes ces erreurs et abus ont précipité un phénomène grave : l'apparition de résistances aux antibiotiques.

A l'origine anecdotique, ces résistances ont pris des proportions de plus grande ampleur à cause de la pression de sélection exercée sur les bactéries, ne conservant que les plus résistantes aux traitements. Certaines bactéries deviennent même résistantes à tous les traitements disponibles. Ces résistances ont également profité de l'essoufflement de la recherche de nouvelles thérapies curatives et préventives. Désormais, elles représentent une extrême menace sociale, mais aussi économique.

Dès les années 1990, l'Union européenne s'est alarmée de ce phénomène inquiétant en médecine humaine. Les États membres se sont alors mis d'accord sur une première série de mesures, comme la surveillance de la consommation d'antibiotiques au sein de l'Union, le suivi des bactéries résistantes aux antibiotiques et les premières recommandations de bonnes pratiques destinées aux leaders politiques, des professionnels de santé et du grand public.

Les premiers résultats furent assez décevants. Les résistances continuent de prendre de l'ampleur et il existe de grandes disparités entre les États. L'Union européenne a alors décidé d'étendre son action à la médecine vétérinaire, secteur co-responsable de la mauvaise utilisation des antibiotiques et d'apparition de résistances. La coopération entre les États en matière de lutte et de recherche reste capitale s'ils veulent endiguer le phénomène : gouvernements, instances européennes, scientifiques, professionnels de santé doivent se coordonner dans la lutte. C'est le principal but du projet « One Health ».

Afin de mener à bien cet objectif, la Commission a travaillé sur de nombreux documents détaillant les objectifs, les moyens et les échéances. Un plan d'action, des lignes directrices, des évaluations sont autant d'outils qui, s'ils sont respectés, porteront leur fruit. Cependant, il ne s'agit principalement que de mesures non coercitives et le temps presse. Cela fait bientôt trente ans que l'Union européenne est née et que nous avons connaissance de la problématique des résistances aux antibiotiques. D'autant plus que dans 30 ans, en 2050, le phénomène sera incontrôlable selon les prévisions. La lutte n'est pas perdue mais elle demandera plus d'efforts encore.

1. Privat De Garilhe M, Tieu-Cuot P, Courvalin P, Ploy M-C, Denis F. Antibiotiques. In: Encyclopædia Universalis [Internet]. [cité 8 déc 2018]. Disponible sur: <https://www.universalis.fr/encyclopedie/antibiotiques/>
2. Jacques Vallin et France Meslé. Espérance de vie: peut-on gagner trois mois par an indéfiniment ? Population et société. Numéro 473. déc 2010;4.
3. L'UE en bref [Internet]. Europa - Site web officiel de l'Union européenne. 2016 [cité 8 déc 2018]. Disponible sur: https://europa.eu/european-union/about-eu/eu-in-brief_fr
4. Commission Européenne. EU Guidelines for the prudent use of antimicrobials in human health. 2016.
5. Descroix V. Pharmacologie et thérapeutique en médecine bucco-dentaire et chirurgie orale. Malakoff, France: Éditions CdP; 2015. ix+243.
6. AFSSAPS. Recommandations de bonnes pratiques : Prescription des antibiotiques en pratique bucco-dentaire [Internet]. 2011 juill [cité 8 déc 2018]. Disponible sur: http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/adaa00a42032d7120262d3c1a8c04a60.pdf
7. ANSM. L'évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2015. 2017 janv p. 44.
8. ECDC. Tables: Antimicrobial consumption - Annual Epidemiological Report for 2017. 2018 nov.
9. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report for 2017, Antimicrobial consumption. 15/112018 p. 23.
10. VIDAL. VIDAL - Clamoxyl 500 mg gél [Internet]. [cité 10 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/clamoxyl-4004.htm>
11. VIDAL. VIDAL - Augmentin 500 mg/62,5 mg cp pelliculé [Internet]. VIDAL.fr. [cité 16 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/augmentin-1724-pharmacocinetique.htm>
12. VIDAL. VIDAL - Doxy 100 mg cp pellic [Internet]. [cité 10 mars 2019]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/Medicament/doxy_100_mg_cp_pellic-5584.htm
13. Casamajor P, Descroix V. La prescription ciblée en odontologie. Paris, France: Éditions CdP; 2009. 279 p.
14. Tomasi S. Macrolides et apparentés [Internet]. Macrolides et apparentés. [cité 11 mars 2019]. Disponible sur: http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/2014_Rennes_Tomasi_Macrolides/co/macrolides_web.html
15. VIDAL. VIDAL - Rovamycine 1 500 000 UI cp pellic [Internet]. VIDAL.fr. [cité 11 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/rovamycine-14615->

pharmacocinetique.htm

16. VIDAL. VIDAL - Zeclar 500 mg cp pellic [Internet]. VIDAL.fr. [cité 11 mars 2019]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/Medicament/zeclar_500_mg_cp_pellic-18051.htm
17. VIDAL. VIDAL - Zithromax 250 mg cp pellic [Internet]. VIDAL.fr. [cité 11 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/zithromax-18117.htm>
18. VIDAL. VIDAL - Dalacine 150 mg gél [Internet]. VIDAL.fr. [cité 23 mars 2019]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/Medicament/dalacine_150_mg_gel-4764.htm
19. VIDAL. VIDAL - Pyostacine 500 mg cp pellic [Internet]. VIDAL.fr. [cité 23 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/pyostacine-14052.htm>
20. VIDAL. VIDAL - Flagyl 500 mg cp pellic [Internet]. VIDAL.fr. [cité 23 mars 2019]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/Medicament/flagyl_500_mg_cp_pellic-6818.htm
21. Résistance bactérienne aux antibiotiques [Internet]. [cité 26 mai 2019]. Disponible sur: http://nosobase.chu-lyon.fr/recommandations/cclin_arlin/cclinSudEst/2010_ResistanceAntibiotiques_CClinSE.pdf
22. Michel-Briand Y. Une histoire de la résistance aux antibiotiques : A propos de six bactéries. HARMATTAN; 2009. 364 p.
23. INSERM. Résistance aux antibiotiques [Internet]. Inserm - La science pour la santé. 2018 [cité 25 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/resistance-antibiotiques>
24. Lorenz MG, Wackernagel W. Bacterial gene transfer by natural genetic transformation in the environment. *Microbiol Rev.* sept 1994;58(3):563-602.
25. Griffiths AJ, Miller JH, Suzuki DT, Lewontin RC, Gelbart WM. Transduction. *Introduct Genet Anal 7th Ed* [Internet]. 2000 [cité 28 mai 2019]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21760/>
26. M. Ra, S. An. Les phages, des prédateurs naturels des bactéries. 14 juin 2012 [cité 28 mai 2019]; Disponible sur: https://www.lemonde.fr/sciences/article/2012/06/14/des-predateurs-naturels-des-bacteries_1718746_1650684.html
27. Radier V, Rocfort-Giovanni B. Les « phages », des virus naturels pour remplacer les antibiotiques. *L'Obs* [Internet]. 30 janv 2016 [cité 28 mai 2019]; Disponible sur: <https://www.nouvelobs.com/societe/20160128.OBS3567/les-phages-des-virus-naturels-pour-remplacer-les-antibiotiques.html>
28. Guérineau M, Buu Hoï A. Plasmides. In: *Encyclopædia Universalis* [Internet]. [cité 28 mai 2019]. Disponible sur: <http://www.universalis.fr/encyclopedie/plasmides/>
29. Griffiths AJ, Miller JH, Suzuki DT, Lewontin RC, Gelbart WM. Bacterial conjugation. *Introduct Genet Anal 7th Ed* [Internet]. 2000 [cité 28 mai 2019]; Disponible sur:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21942/>

30. Sykes R. The 2009 Garrod lecture: the evolution of antimicrobial resistance: a Darwinian perspective. *J Antimicrob Chemother.* sept 2010;65(9):1842-52.
31. Bourque G, Burns KH, Gehring M, Gorbunova V, Seluanov A, Hammell M, et al. Ten things you should know about transposable elements. *Genome Biol* [Internet]. 2018 [cité 6 sept 2019];19. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6240941/>
32. pubmeddev, al DM et. Transposon-mediated multiple antibiotic resistance in *Acinetobacter* strains. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 6 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6100428>
33. Da Re S, Ploy M-C. Antibiotiques et réponse SOS bactérienne: Une voie efficace d'acquisition des résistances aux antibiotiques. *médecine/sciences.* févr 2012;28(2):179-84.
34. Denis F, Ploy M-C. Intégron. In: *Encyclopædia Universalis* [Internet]. [cité 28 mai 2019]. Disponible sur: <http://www.universalis.fr/encyclopedie/integron/>
35. Guerin E, Cambray G, Da Re S, Mazel D, Ploy M-C. Les antibiotiques induisent la capture de gènes de résistance par les bactéries. *médecine/sciences.* janv 2010;26(1):28-30.
36. Ploy M, Denis F, Lambert T. Les intégrons : un système original de capture de gènes chez les bactéries. *médecine/sciences.* 2000;16(2):255.
37. Guerin É, Cambray G, Sanchez-Alberola N, Campoy S, Erill I, Re SD, et al. The SOS Response Controls Integron Recombination. *Science.* 22 mai 2009;324(5930):1034-1034.
38. Munita JM, Arias CA. Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiol Spectr* [Internet]. avr 2016 [cité 10 juin 2019];4(2). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4888801/>
39. Ramirez MS, Tolmasky ME. Aminoglycoside modifying enzymes. *Drug Resist Updat.* déc 2010;13(6):151-71.
40. Wilson DN. Ribosome-targeting antibiotics and mechanisms of bacterial resistance. *Nat Rev Microbiol.* janv 2014;12(1):35-48.
41. Bush K. Proliferation and significance of clinically relevant β -lactamases: β -lactamase overview. *Ann N Y Acad Sci.* janv 2013;1277(1):84-90.
42. Johnson JW, Fisher JF, Mobashery S. Bacterial cell-wall recycling: Bacterial cell-wall recycling. *Ann N Y Acad Sci.* janv 2013;1277(1):54-75.
43. Pagès J-M, James CE, Winterhalter M. The porin and the permeating antibiotic: a selective diffusion barrier in Gram-negative bacteria. *Nat Rev Microbiol.* déc 2008;6(12):893-903.
44. Poole K. Efflux-mediated antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother.* juill

2005;56(1):20-51.

45. Connell SR, Tracz DM, Nierhaus KH, Taylor DE. Ribosomal Protection Proteins and Their Mechanism of Tetracycline Resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* déc 2003;47(12):3675-81.
46. Li W, Atkinson GC, Thakor NS, Allas Ü, Lu C, Chan K-Y, et al. Mechanism of Tetracycline Resistance by Ribosomal Protection Protein Tet(O). *Nat Commun.* 2013;4:1477.
47. Weisblum B. Erythromycin resistance by ribosome modification. *Antimicrob Agents Chemother.* 1 mars 1995;39(3):577-85.
48. Mainardi J-L, Legrand R, Arthur M, Schoot B, van Heijenoort J, Gutmann L. Novel Mechanism of β -Lactam Resistance Due to Bypass of DD-Transpeptidation in *Enterococcus faecium*. *J Biol Chem.* 2 juin 2000;275(22):16490-6.
49. Spellberg B, Gilbert DN. The Future of Antibiotics and Resistance: A Tribute to a Career of Leadership by John Bartlett. *Clin Infect Dis.* 15 sept 2014;59(suppl_2):S71-5.
50. United Nations Human Settlements Programme. State of the world's cities, 2012-2013: prosperity of cities [Internet]. UN-Habitat. 2013 [cité 15 juin 2019]. 207 p. (State of the World's Cities Reports). Disponible sur: <https://unhabitat.org/books/prosperity-of-cities-state-of-the-worlds-cities-20122013/>
51. Michael CA, Dominey-Howes D, Labbate M. The Antimicrobial Resistance Crisis: Causes, Consequences, and Management. *Front Public Health* [Internet]. 16 sept 2014 [cité 15 juin 2019];2. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4165128/>
52. Wright GD. Antibiotic resistance in the environment: a link to the clinic? *Curr Opin Microbiol.* 1 oct 2010;13(5):589-94.
53. Young I, Rajić A, Wilhelm BJ, Waddell L, Parker S, McEWEN SA. Comparison of the prevalence of bacterial enteropathogens, potentially zoonotic bacteria and bacterial resistance to antimicrobials in organic and conventional poultry, swine and beef production: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiol Infect.* sept 2009;137(9):1217-32.
54. Moellering RC. Discovering new antimicrobial agents. *Int J Antimicrob Agents.* janv 2011;37(1):2-9.
55. Fukuda K. OMS | Le monde risque de sombrer dans une ère post-antibiotiques: le moment est venu de prendre des mesures énergiques [Internet]. WHO. [cité 15 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.who.int/mediacentre/commentaries/antibiotic-resistance/fr/>
56. Santé publique France, ANSM, ANSES, DGS. Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France : nécessité d'une mobilisation déterminée et durable [Internet]. 2016. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/153521/2186727>
57. Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling

analysis. Lancet Infect Dis. janv 2019;19(1):56-66.

58. Les CNR [Internet]. Institut Pasteur. 2016 [cité 14 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/CNR/les-cnr>

59. Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques. Missions – Onerba [Internet]. [cité 14 juin 2019]. Disponible sur: <http://onerba.org/onerba1/missions/>

60. INVS. Résistance aux anti-infectieux / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. Invs.santepubliquefrance.fr. [cité 14 juin 2019]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Resistance-aux-anti-infectieux>

61. ANSM. Bien utiliser les antibiotiques - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. ANSM.sante.fr. 2018 [cité 14 juin 2019]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/Dossiers/Antibiotiques/Bien-utiliser-les-antibiotiques/%28offset%29/0>

62. Surveillance et Prévention de l'AntibioRésistance en Etablissement de Santé (SPARES) [Internet]. CPIAS Pays de la Loire. [cité 14 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.cpias-pdl.com/accompagnement/missions-nationales-3/>

63. Michel-Briand Y. Aspects de la résistance bactérienne aux antibiotiques. Paris, France: L'Harmattan; 2012. 315 p.

64. DANMAP. About DANMAP [Internet]. DANMAP.org. [cité 14 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.danmap.org/about-danmap>

65. European Centre for Disease Prevention and Control. About the network [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. [cité 14 juin 2019]. Disponible sur: <http://ecdc.europa.eu/en/about-us/networks/disease-networks-and-laboratory-networks/ears-net-about>

66. European Centre for Disease Prevention and Control [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. [cité 15 juin 2019]. Disponible sur: <http://ecdc.europa.eu/en/home>

67. Home - Eurosurveillance.org [Internet]. Eurosurveillance.org. [cité 15 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.eurosurveillance.org/>

68. Conseil de l'Union Européenne. Journal officiel des Communautés européennes, C 195, 13 juillet 1999 [Internet]. [cité 24 juin 2019]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=OJ:C:1999:195:TOC>

69. Conseil de l'Union Européenne. Council Recommendation of 15 November 2001 on the prudent use of antimicrobial agents in human medicine (Text with EEA relevance) [Internet]. 2002 févr [cité 24 juin 2019]. Report No.: 32002H0077. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reco/2002/77/oj/eng>

70. Parlement Européen C of EU. Regulation (EC) No 1831/2003 of the European Parliament and of the Council of 22 September 2003 on additives for use in animal nutrition (Text with EEA relevance) [Internet]. OJ L, 32003R1831 oct 18, 2003. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2003/1831/oj/eng>
71. Parlement Européen C de l'Union E. Directive 2003/99/EC of the European Parliament and of the Council of 17 November 2003 on the monitoring of zoonoses and zoonotic agents, amending Council Decision 90/424/EEC and repealing Council Directive 92/117/EEC [Internet]. 325, 32003L0099 déc 12, 2003. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2003/99/oj/eng>
72. Parlement Européen. Directive 2003/99/CE du Parlement européen et du Conseil sur la surveillance des zoonoses et des agents zoonotiques, modifiant la décision 90/424/CEE du Conseil et abrogeant la directive 92/117/CEE du Conseil. déc 12, 2003.
73. World Health Organisation. WHO | Second joint FAO/OIE/WHO expert workshop on non-human antimicrobial usage and antimicrobial resistance: management options [Internet]. WHO. 2004 [cité 26 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.who.int/foodsafety/publications/amr-management/en/>
74. Gibbs EPJ. The evolution of One Health: a decade of progress and challenges for the future. Vet Rec. 25 janv 2014;174(4):85-91.
75. Commission Européenne. Antimicrobial resistance (AMR) - Evaluation of the 2011-2016 action plan (factsheet). 2016 oct p. 4.
76. Commission Européenne. Report from the Commission to the Council on the basis of member states' reports on the implementation of the Council recommendation (2002/77/EC) on the prudent use of antimicrobial agents in human medicine [Internet]. 2005 [cité 26 juin 2019]. Report No.: 52005DC0684. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:52005DC0684>
77. European Centre for Disease Prevention and Control. ECDC's role [Internet]. EUROPEAN ANTIBIOTIC AWARENESS DAY. [cité 26 juin 2019]. Disponible sur: <http://antibiotic.ecdc.europa.eu/en/about/ecdc-role>
78. World Antibiotic Awareness Week [Internet]. [cité 26 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.who.int/campaigns/world-antibiotic-awareness-week>
79. EFSA Panel on Biological Hazards. Joint Opinion on antimicrobial resistance (AMR) focused on zoonotic infections: Joint Opinion on antimicrobial resistance (AMR) focused on zoonotic infections. EFSA J. nov 2009;7(11):1372.
80. Commission Européenne. Second Report from the EC to the Council on the implementation of the Council Recommendation (2002/77/EC) on the prudent use of antimicrobial agents in human medicine. 2010 avr p. 10.
81. Conseil de l'Union Européenne. Council conclusions on the impact of antimicrobial resistance in the human health sector and in the veterinary sector – a “One Health” perspective. 2012 juin p. 6.

82. Parlement Européen C de l'Union E. Règlement relatif aux maladies animales transmissibles et modifiant et abrogeant certains actes dans le domaine de la santé animale («législation sur la santé animale») [Internet]. mars 31, 2016 p. 212. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=OJ:L:2016:084:TOC>
83. European Food Safety Authority. Joint Interagency Antimicrobial Consumption and Resistance Analysis (JIACRA) Report [Internet]. European Food Safety Authority. 2015 [cité 28 juin 2019]. Disponible sur: <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/4006>
84. Commission Européenne. Lignes directrices pour une utilisation prudente des antimicrobiens en médecine vétérinaire [Internet]. 2015/C 299/04) sept 11, 2015 p. 36. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=OJ:C:2015:299:TOC>
85. European Commission, Directorate-General for Health and Food Safety. Prudent use of antimicrobial agents in human medicine 3rd report on implementation of the Council: analysis of countries' reports on the implementation of the Council recommendation of 15 November 2001 (2002/77/EC) on the prudent use of antimicrobial agents in human medicine. Luxembourg: Publications Office; 2016.
86. Conseil de l'Union Européenne. Conclusions du Conseil sur les prochaines étapes de la lutte contre la résistance aux antimicrobiens dans le cadre du concept «Une seule santé» [Internet]. 2016 juill [cité 30 juin 2019]. Disponible sur: <https://publications.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/963104ce-5096-11e6-89bd-01aa75ed71a1/language-fr>
87. Commission Européenne. Antimicrobial resistance (AMR) - Evaluation of the 2011-2016 action plan [Internet]. Bruxelles; 2016 oct. Report No.: SWD(2016) 347 final. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/amr/sites/amr/files/amr_evaluation_2011-16_evaluation-action-plan.pdf
88. Europäisches Zentrum für die Prävention und die Kontrolle von Krankheiten, éditeur. The bacterial challenge, time to react: a call to narrow the gap between multidrug-resistant bacteria in the EU and the development of new antibacterial agents. Stockholm: ECDC; 2009. 42 p. (ECDC/ EMEA joint technical report).
89. O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. 2016 mai p. 84.
90. Commission Européenne. A European One Health Action Plan against Antimicrobial Resistance (AMR) [Internet]. 2017 juin. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/amr/sites/amr/files/amr_action_plan_2017_en.pdf
91. Commission Européenne. Antimicrobial Resistance [Internet]. Antimicrobial Resistance - European Commission. [cité 1 juill 2019]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/amr/antimicrobial-resistance_en
92. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2017. 2018 p. 108.
93. European Medicines Agency. Annual Report 2018 [Internet]. 2018 p. 100. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/annual-report/2018-annual-report-european-medicines-agency_en.pdf

94. Survey of healthcare workers' knowledge and attitudes about antibiotics and antibiotic resistance [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. 2019 [cité 1 juill 2019]. Disponible sur: <http://ecdc.europa.eu/en/news-events/survey-healthcare-workers-knowledge-and-attitudes-about-antibiotics-and-antibiotic>

95. Commission Européenne. Minutes from the meeting of the Antimicrobial Resistance (AMR) One-Health Network of March, 12th 2019. 2019 avr p. 4.

N° 2019 LYO 1D 082

BALAS Marc-Antoine - Résistances aux antibiotiques : prise en charge par l'Union européenne

Résumé :

Quelles sont les mesures mises en place par l'Union européenne pour lutter contre les résistances aux antibiotiques ?

Dans la première partie de ce travail de thèse, nous aborderons les antibiotiques prescrits en odontostomatologie et leurs caractéristiques. Ensuite, nous évoquerons les mécanismes de résistance à ces substances. Enfin, nous ferons une synthèse des différents travaux et avancées de l'Union européenne en matière de résistance aux antibiotiques depuis 1998.

Mots clés :

- résistances
- antibiotiques
- Union-européenne

Jury :

Président :

Assesseurs :

Monsieur le Professeur MAURIN Jean-Christophe

Madame la Professeure Kerstin GRITSCH

Madame le Docteur Anne-Gaëlle CHAUX

Madame le Docteur Margot RIOU

Adresse de l'auteur :

Marc-Antoine Balas
97 rue de Charonne
75011 Paris