



SOCIÉTÉ DE PHARMACIE DE LYON

Acteur de communication sur la santé et le médicament



Soirée scientifique

14 novembre 2019

Faculté de Médecine Laennec

Objet social statutaire de la Société de Pharmacie de Lyon



**Contribuer à l'avancement des sciences
pharmaceutiques et à la réflexion
sur la pharmacie
dans ses divers modes d'exercice**



**Participer aux actions de formation
et de développement professionnel continu
des pharmaciens et de tous autres professionnels
de santé ainsi que des étudiants en santé**



**Contribuer à la présentation de travaux
scientifiques et professionnels**

UELC



Unité d'Enseignement Librement Choisie par l'étudiant Unité dite Société de Pharmacie de Lyon

Parmi vous, dans l'auditoire, sont présents les étudiants, membres associés de la Société, qui, dans le cadre de leur UELC, participent aux séances statutaires de la Société et, ce soir, à la Soirée Scientifique annuelle.

Ils auront, par groupe de 3, à rédiger un rapport commun de 4 à 6 pages et une note de synthèse personnelle établie sur la base des données bibliographiques liées au sujet.

Les rapports et notes
seront soumis à une évaluation et une notation.

UELC



Unité d'Enseignement Librement Choisie par l'étudiant Unité dite Société de Pharmacie de Lyon

Participation d'étudiants membres associés de la Société aux séances statutaires de la Société et, ce soir, à la Soirée Scientifique annuelle.

Rédaction d'un mémoire sur la base des données bibliographiques liées au sujet.

Antibiorésistance

Du bon usage des antibiotiques

« Histoire de la résistance aux antibiotiques »

Jean FRENEY, Professeur émérite Université Claude Bernard , Lyon 1

« Le Bon usage des antibiotiques »

Jean Philippe RASIGADE, MD-PHD, Institut des Agents Infectieux, Hôpital de la Croix-Rousse, Hospices civils de Lyon

« Usage des antibiotiques et antibiorésistance chez les animaux : où en est-on ? »

Jean Yves MADEC, Docteur vétérinaire ANSES (Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'Environnement et du travail), Lyon



SOCIÉTÉ DE PHARMACIE DE LYON

Acteur de communication sur la santé et le médicament



Histoire de la résistance des bactéries aux antibiotiques

14 novembre 2019

Jean Freney



ANTIBIOTICS

THE END OF MIRACLE DRUGS?

WARNING
NO LONGER
EFFECTIVE
AGAINST
KILLER
BUGS

#BXCHMDG*****CAR-RT-SORT CROB
 #00513921830012#DE94 CO-R 1
 MR DAVID L. CLARK P00194Z
 4584 ST ANTHONY LN #015975
 COLUMBUS OH 43213-1926

SOCIETY

NOTHING WORKED. FOR NINE MONTHS DR. CYNTHIA Gibert desperately tried one antibiotic after another on her 57-year-old kidney patient, but no matter which tablets, capsules or even IVs she gave him—from plain-vanilla ampicillin to fancy experimental teicoplanin—the man's blood was still flooded with enterococcus bacteria, which were slowly poisoning his red blood cells. "We tried six or seven different medications. Some alone. Some in combination. Some we didn't think would work. But we had nothing else to try," says Gibert, an infectious-disease specialist at the Veterans Affairs Medical Center in Washington. Sometimes her patient's blood tested clean, but within days the infection came roaring back: a few rogue bacteria, no more threatened by the antibiotics than an urban gang by a pop gun,

pneumonia, septicemia (blood poisoning), syphilis, gonorrhea and other bacterial infections that hark back to a time of high-button shoes were vanquished. Yes, people died—and still die—from these ills, but not so many, and not those who began antibiotics before the microbes wrecked some vital system. "The perception [in the 1980s] was that we had conquered almost every infectious disease," says Dr. Thomas Beam of the Buffalo, N.Y., VA Medical Center. Science was sure the real challenges would lie in the conquest of cancer, heart disease and other chronic ailments. Instead, "medicine's purported triumph over infectious disease has become an illusion," writes Dr. Sherwin Nuland in his best-selling "How We Die."

Indeed, it looks like medicine declared victory and went home too soon. Every disease-causing bacterium now has versions that resist at least one of medicine's 100-plus antibiotics. Some resist all but one (chart, page 48). Drug-resistant tuberculosis now ac-

The End of Antibiotics

SCIENCE THOUGHT IT HAD VANQUISHED INFECTIOUS DISEASES. BUT NOW THE BUGS ARE FIGHTING BACK.

BY SHARON BEGLEY

bidden their time until their more vulnerable cousins had been killed. Then they multiplied by the billions. So one morning last year, Gibert gathered her courage and walked softly into the man's room. "I guess you're coming to tell me I'm dying," he said. Nothing had worked, she explained; they had run out of options. Antibiotics, the miracle drugs of the 20th century, had been bested by bacteria, the most primitive organisms on earth. Several days later the man died of a massive bacterial infection of the blood and heart.

Ever since 1928, when Alexander Fleming serendipitously discovered penicillin oozing out of mold in a laboratory dish, "man and microbe have been in a footrace," says Dr. Richard Wenzel of the University of Iowa. It's a race in which the lead keeps changing. In 1946, just five years after penicillin came into wide use with World War II, doctors discovered staphylococcus that was invulnerable to the drug. No problem: smart pharmacologists invented or discovered (often in samples of soil they collected like souvenirs whenever they visited exotic locales) new antibiotics. The drugs pounded the microbes into submission once again. But the bacteria regrouped, and mutants capable of fending off the latest drugs appeared. New drugs, newer mutants. And so it went. Overall the drugs retained a slight lead and, slowly, scourges such as tuberculosis, bacterial

counts for one in seven new cases; 5 percent of those patients are dying.

Several resistant strains of pneumococcus, the microbe responsible for infected surgical wounds and some children's ear infections and meningitis, appeared in South Africa in the 1970s, spread to Europe and now are turning up in the United States. In January the federal Centers for Disease Control and Prevention (CDC) reported an epidemic of resistant pneumococcus in rural Kentucky and in Memphis. The bugs had spread through day-care centers like a chain letter, leaving toddlers with ear infections, pneumonia and, in six cases, meningitis. In 1992, 13,300 hospital patients died of bacterial infections that resisted the antibiotics doctors fired at them, says the CDC. It was not that they had infections immune to every single drug but rather that, by the time doctors found an antibiotic that worked, the rampaging bacteria had poisoned the patient's blood, scarred the lungs or crippled some other vital organ.

The financial toll is steep, too. Because the first antibiotic prescribed often fails, the patient has to try several; this adds some \$100 million to \$200 million to the nation's health-care tab. "Right now the microorganisms are winning," says Iowa's Wenzel. "They're so much older than we are . . . and wiser."

They are indeed wise, especially in the ways of evolution. Bacteria

La fin des antibiotiques ?

« ... le monde s'achemine vers une ère post-antibiotiques, où des infections courantes et des blessures mineures qui ont été soignées depuis des décennies pourraient à nouveau tuer. »



Dr Keiji FUKUDA, sous-directeur de l'OMS, 30 avril 2014

Comment en est-on arrivé là ?



Alexander Fleming (1928)

– la pénicilline



- Howard Florey & Ernst Chain (1939)





Constable Albert Alexander (1941)



OCRD « Office of Scientific and Research Development »

- 28 juin 1941
 - Projet « Manahattan » (19 octobre 1942)



Franklin D Roosevelt

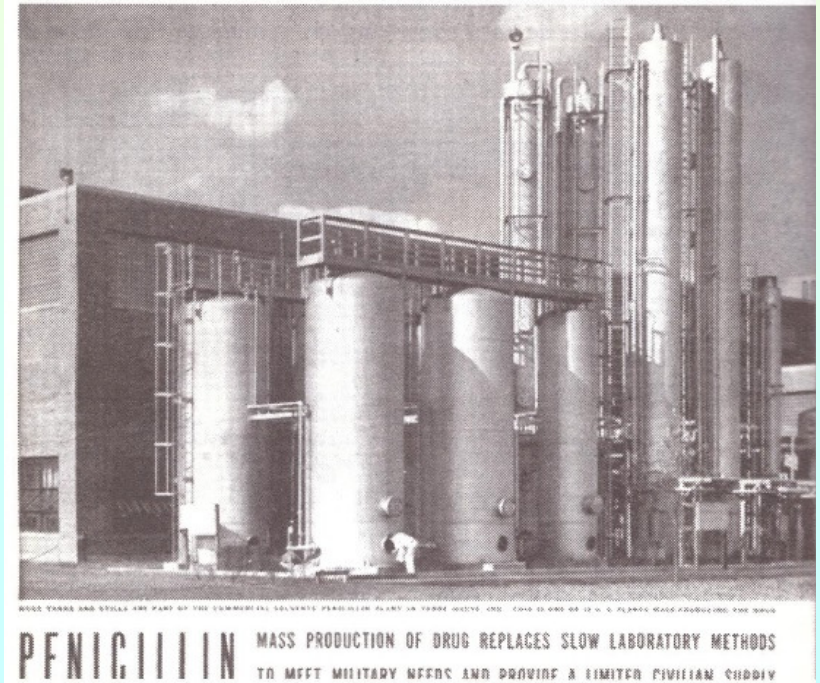


OCRD « Office of Scientific and Research Development »

- Production en masse de pénicilline : Merck, Lederle, Squibb,... 35 firmes pharmaceutiques



Franklin D Roosevelt





Thanks to PENICILLIN
...He Will Come Home!



The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1945



EXTRA THE STARS AND STRIPES EXTRA
VICTORY
1945: THE END OF
WORLD WAR II

MORE STORIES

Victory 1945:
Western Allied Troops
in Northwest Europe





Docteur **HENRI-RENÉ OLIVIER**
Ex - Professeur de clinique médicale de Dijon
Ex-chargé de cours à la Faculté de Médecine de Paris

MICROBES *en dérouté*

La science est bienfaisante. L'ère pastoriennne a infligé aux microbes, instruments de mort, une terrible défaite ; le génie de A. Fleming, en ouvrant la voie à une thérapeutique nouvelle, celle des antibiotiques, transforme cette défaite en une véritable dérouté.

Bonne Presse

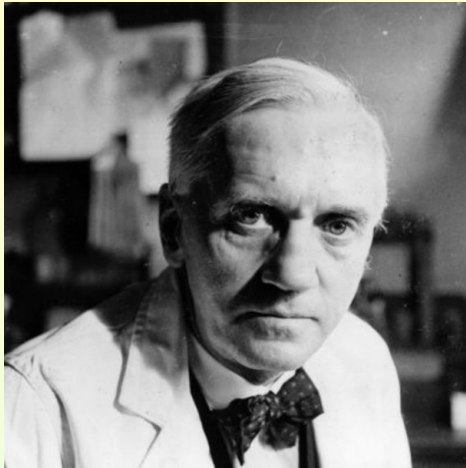
1946



Antibiotiques

Talon d'Achille

Résistance



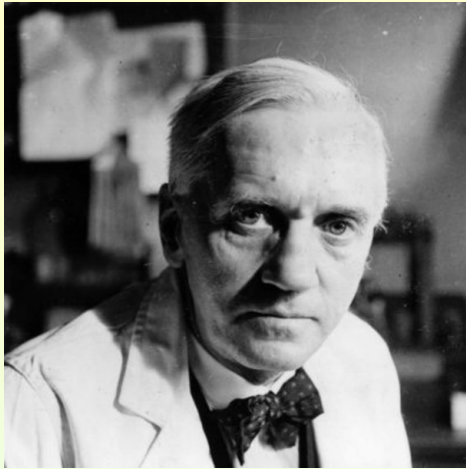
PENICILLIN'S FINDER ASSAYS ITS FUTURE

Sir Alexander Fleming Says
Improved Dosage Method Is
Needed to Extend Use

Sir Alexander Fleming, discoverer of penicillin, said last night that a better method of administering the drug than by injection every two or three hours as at present was needed to extend its use. The British scientist warned, however, in speaking at a dinner in his honor in the Hotel Waldorf-Astoria, that administration by mouth would lead to "self-medication and all its abuses."

He gave full credit to the American Pharmaceutical Manufacturers Association for the "phenomenal increase in production" of penicillin to the point where it was obtainable by all persons who needed it. He spoke with regret of attempts in England and America to patent penicillin.

New York Times du 26 juin 1945



Self-Medication Decried

"But the public will demand a preparation which can be taken by mouth, and doubtless they will get it. Then will begin an era of self-medication with penicillin, with all its abuses. The wrong source of infection will be treated, but this does not matter so much so long as large doses are not taken. It will only mean disappointment to one individual.

"The greatest possibility of evil in self-medication is the use of too-small doses, so that, instead of clearing up the infection, the microbes are educated to resist penicillin and a host of penicillin-fast organisms is bred out which can be passed on to other individuals and perhaps from there to others until they reach someone who gets a septicemia or a pneumonia which penicillin cannot save.

"In such a case the thoughtless person playing with penicillin treatment is morally responsible for the death of the man who finally succumbs to infection with the penicillin-resistant organism. I hope this evil can be averted."

L'utilisation de quantités trop faibles de pénicilline lors de l'automédication peut conduire à un effet inverse car au lieu de guérir l'infection, les microbes deviennent programmés pour résister à la pénicilline et un grand nombre de germes pénicillorésistants se multiplient, ceux-ci pouvant se transmettre à d'autres individus et... atteindre un patient souffrant d'une septicémie ou pneumonie qui ne pourront plus être guéries par la pénicilline.

New York Times du 26 juin 1945

Infections à bactéries résistantes



Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2013 & ENVI 2013-04-10



David Cameron

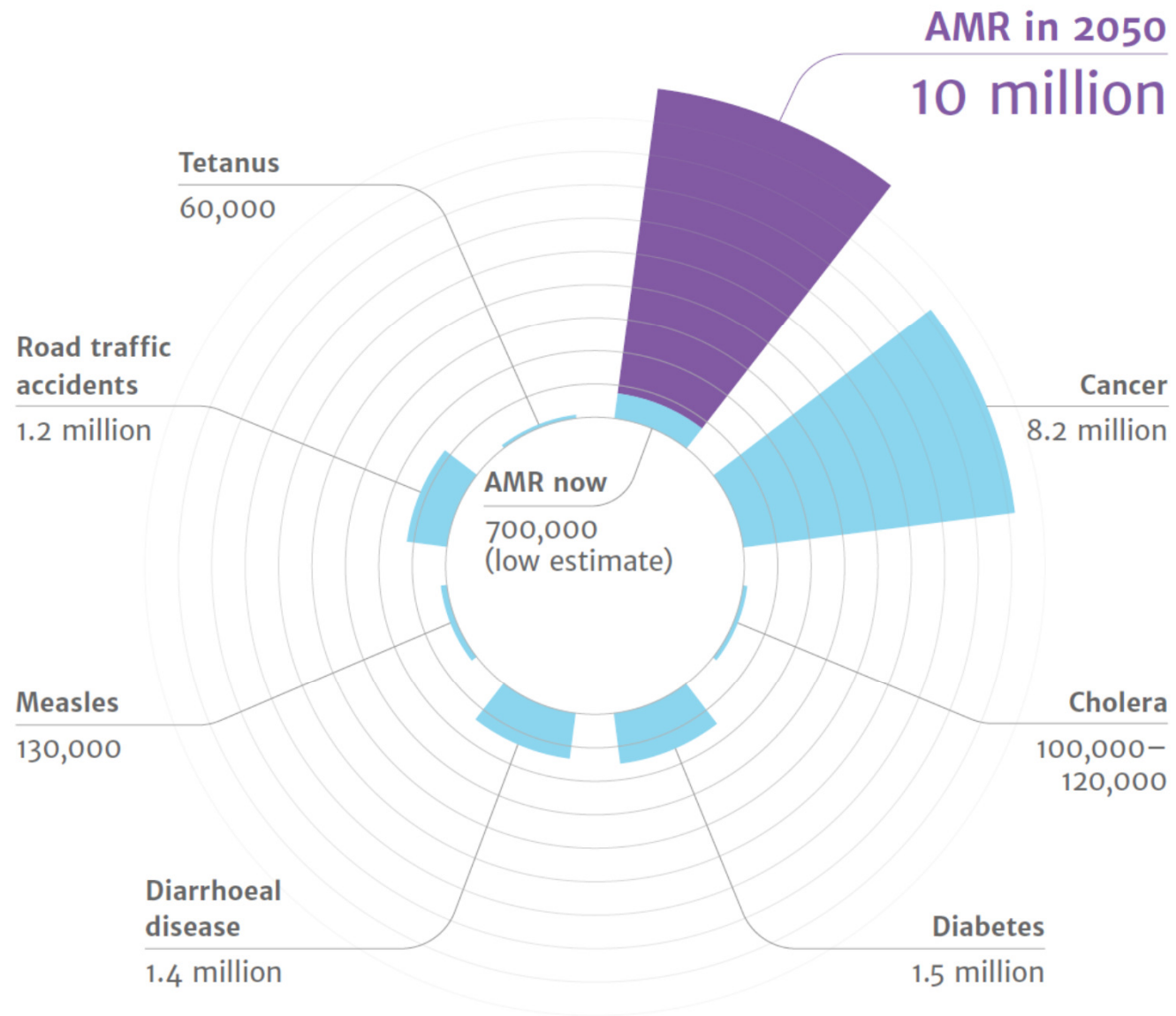


TACKLING DRUG-RESISTANT INFECTIONS GLOBALLY: FINAL REPORT AND RECOMMENDATIONS

THE REVIEW ON
ANTIMICROBIAL RESISTANCE

CHAired BY JIM O'NEILL
(ancien économiste en chef de Goldman Sachs)

MAY 2016



Annual Antibiotic Resistance Deaths by 2050



Europe

25 000 morts/an

Infections hospitalières :

- *Staphylococcus aureus* (MRSA)
- Entérocoques (vancomycin-R)
- *Escherichia coli* (C3G R)
- *Klebsiella pneumoniae* (carbapenem R)
- *Pseudomonas aeruginosa*

25 000 morts/an



Mortalité bactéries résistantes

25 000/500 millions d'habitants



38 000/70 millions d'habitants



ARCHIVES of INTERNAL MEDICINE

VOLUME 68

NOVEMBER 1941

NUMBER 5

COPYRIGHT, 1941, BY THE AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION

SIGNIFICANCE OF BACTEREMIA CAUSED BY STAPHYLOCOCCUS AUREUS

A STUDY OF ONE HUNDRED AND TWENTY-TWO CASES AND A REVIEW
OF THE LITERATURE CONCERNED WITH EXPERIMENTAL
INFECTION IN ANIMALS

DAVID SKINNER, M.D.

AND

CHESTER S. KEEFER, M.D.

BOSTON



Mortalité de 82 %

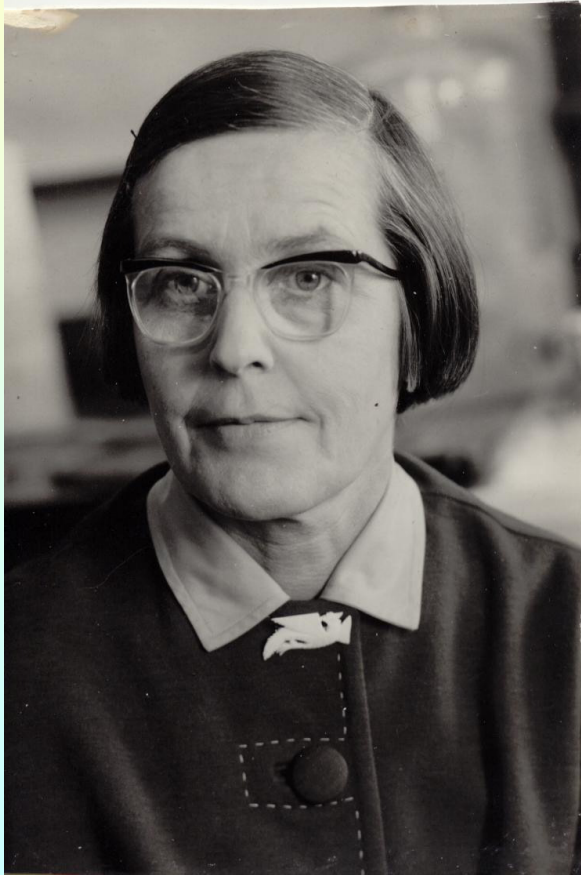
Septicémies à *S. aureus*

1941 : mortalité de 82 %

1947 : mortalité de 18-22 %



mais, ... 1961 : 50 % !



—was able to
the rest of his
haemorrhage.
ctocaine. The
ac' secondaries
tions of 40 ml.
fortified with
her first visit
ree injections
months; in all
our developed
e of them had

erful physique
ll by a cancer
haustion and
given before
er way could
his side. This
ed, so that oil
diate cause of
injection was

STAPHYLOCOCCAL INFECTION DUE TO PENICILLIN-RESISTANT STRAINS

BY

MARY BARBER, M.D.

(From the Department of Bacteriology, British Postgraduate
Medical School, Hammersmith Hospital)

The incidence of strains of *Staphylococcus pyogenes* that are grossly resistant to penicillin is clearly increasing rapidly. The rate of increase in this hospital at present is so rapid as to be somewhat alarming. In a previous study (Barber, 1947) all cultures of *Staph. pyogenes* occurring in the routine bacteriological laboratory were tested for penicillin sensitivity; out of a series of 200 patients yielding cultures of *Staph. pyogenes* penicillin-resistant strains were isolated from 25 (12.5%). Since then cultures have been tested for their reaction to penicillin only if they came from an infected lesion. In analysing a series of 100 patients with staphylococcal infection between February and June, 1947, it was found that as many as 38 yielded penicillin-resistant strains. Table I gives a comparison of the two series. In



Staphylocoques

1947



« Age d'or des antibiotiques »





the eyes show it*

YOUR EYES are an outward sign of inner health. Bright eyes mean a pure bloodstream, a regular system.

When you are out-of-sorts your eyes show it. Then is the time to take Beecham's Pills.

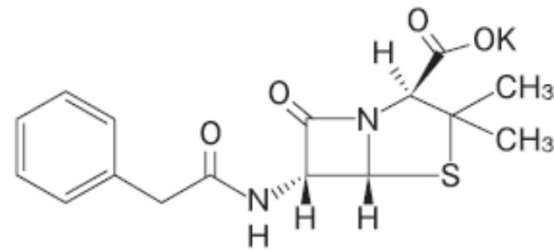
Beecham's Pills remove those impurities from your system which may be the cause of biliousness, stomach upsets and sick headaches. Take them at night. Next day, look at your eyes—bright and sparkling—just how you feel.

*** the HEALTH that comes with
BEECHAM'S PILLS**

In boxes: 1/7 & 3/10. 3 Twists for 3½d.

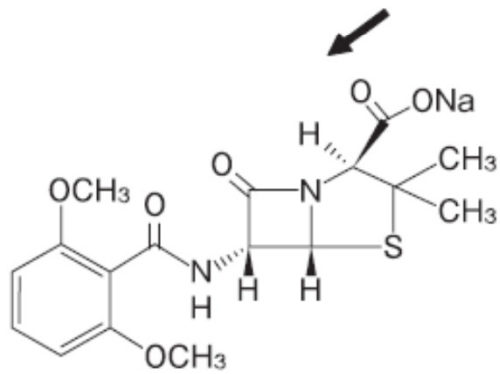


Ernst Chain



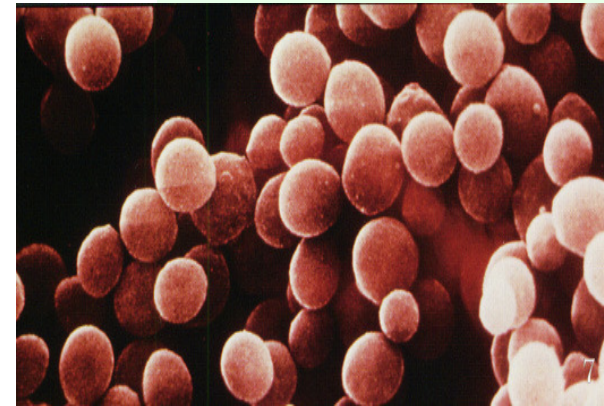
Penicillin G

Antibiotique naturel

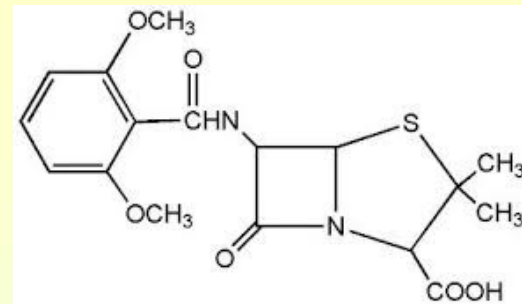


Methicillin

Antibiotique semi-synthétique



Celbenin



Physicians Hail Medical Discovery:

British Scientists Develop 'Super Penicillin'

LONDON (AP) — British doctors today hailed the "outstanding achievement" of medical research in developing a new drug, celbenin, described as a super - penicillin soon to be available all over the world.

THE BRITISH Medical Journal cautioned that much more experimentation will be necessary before the full capabilities of the drug can be assessed, but it has already proved

capable of killing germs that are resistant to ordinary penicillin.

"Celbenin is completely absorbed into the bloodstream when injected and its use is entirely free from toxic side-effects," said a spokesman for Beecham Research Laboratories, developers of the drug.

The medical journal describes in detail clinical results of tests.

One hospital found that only

A CASE OF OSTEOMYELITIS OF MAXILLA TREATED WITH
CELBENIN

By H. M. PARSONS (London)



FIG. 1.
Monday



FIG. 3.
Thursday

J Laryngol Otol, 1961 Jul; 75: 696-8.

To-day's Drugs

With the help of expert contributors we publish below notes on a selection of drugs in current use.

Penicillinase

"Neutrapen" (Burroughs Wellcome).

Penicillin is still the most extensively used antibiotic, and it is now uncommon to encounter a person who has not received it at some time. Though remarkably free from other side-effects, it does produce more severe (and occasionally fatal) anaphylactoid reactions than other antibiotics.¹ Most of these occur when the drug is given intramuscularly, especially to patients with a history of previous allergies; but they also result from oral administration,^{2,3} and with the more widespread use of the latter the number of such reactions may be expected to increase. The latest figures from the Registrar-General show that in the two years 1957-8 there were eight deaths in England and Wales due to sensitivity to penicillin.⁴

Pharmacology.—Penicillinase was discovered in 1940 by E. P. Abraham and E. Chain.⁵ It is produced by many strains of bacteria. The commercial product "neutrapen" is obtained from cultures of *Bacillus cereus*. By hydrolysing penicillin to penicilloic acid, which is non-antigenic, it rapidly reduces the concentration of penicillin in the blood. In

Correspondence

Because of heavy pressure on our space, correspondents are asked to keep their letters short.

"Celbenin"-resistant Staphylococci

SIR,—The Staphylococcus Reference Laboratory receives for phage-typing large numbers of strains of staphylococci, and it seemed that this material might usefully be examined to see whether any strains resistant to the new penicillinase-resistant penicillin (BRL 1241, "celbenin") were in circulation at about the time of introduction of the new antibiotic.

Between the beginning of October and the end of November, 1960, 5,440 strains have been tested. 4,340 of these strains were from routine material from hospitals, largely from South-eastern England; some were from other parts of the country and from abroad. Not all the 4,340 are truly independent strains. The great majority were penicillin-resistant and many were resistant to several antibiotics. The remaining 1,100 strains were isolated during October and November, 1959, from nasal swabs of healthy R.A.F. personnel.



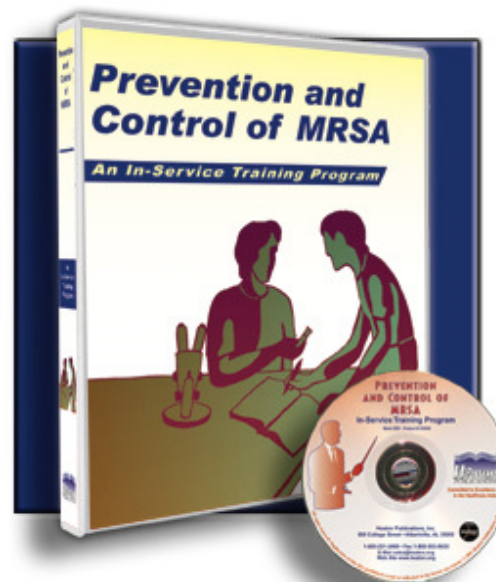
Staphylocoques

1947

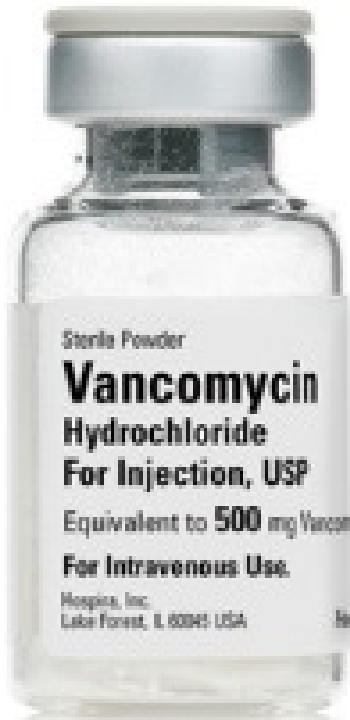
1961

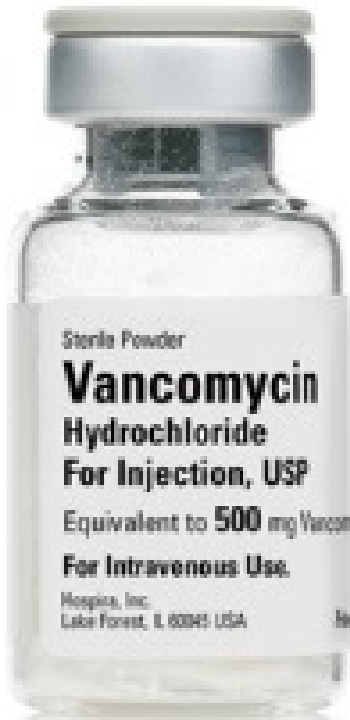
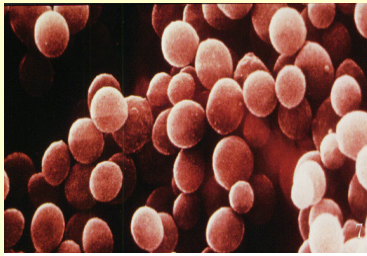


MRSA in Metropolitan Toronto/Peel Region Hospitals, Ontario, 1992-8



SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la métiline





Correspondence

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility

J Antimicrob Chemother 1997; 40: 135–136

K. Hiramatsu^{a*}, H. Hanaki^a, T. Ino^b, K. Yabuta^b, T. Oguri^c and F. C. Tenover^d

^aDepartment of Bacteriology; ^bDepartment of Pedit -

The MRSA strain (Mu50), which was isolated from the purulent discharge at the sternal incision site and from the debridement sample, had a vancomycin MIC of 8 mg/L by the broth microdilution method.² Vancomycin has the most reliable antimicrobial activity against MRSA. The emergence of resistance to vancomycin in *S. aureus* has been predicted^{3,4} based on the high levels of resistance to vancomycin in enterococci and because transfer of the *vanA*-containing plasmid from enterococci into *S. aureus* has been demonstrated.⁵ *S. aureus* strain Mu50 did not



The New England
Journal of Medicine

© Copyright, 1999, by the Massachusetts Medical Society

VOLUME 340

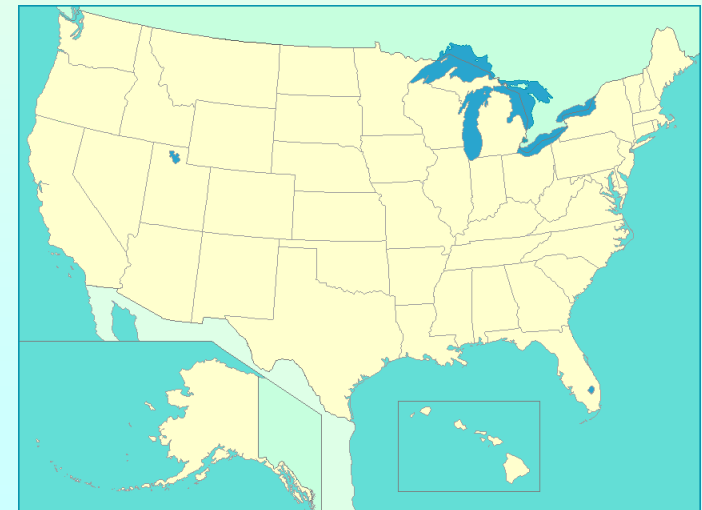
FEBRUARY 18, 1999

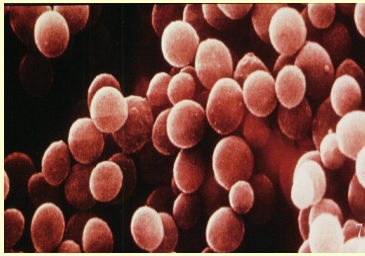
NUMBER 7



EMERGENCE OF VANCOMYCIN RESISTANCE IN *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

THERESA L. SMITH, M.D., MICHELE L. PEARSON, M.D., KENNETH R. WILCOX, M.D., DR.P.H., COSME CRUZ, M.D.,
MICHAEL V. LANCASTER, PH.D., BARBARA ROBINSON-DUNN, PH.D., FRED C. TENOVER, PH.D., MARCUS J. ZERVOS, M.D.,
JEFFREY D. BAND, M.D., ELIZABETH WHITE, M.S., AND WILLIAM R. JARVIS, M.D.,
FOR THE GLYCOPEPTIDE-INTERMEDIATE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* WORKING GROUP*





Staphylocoques

1947

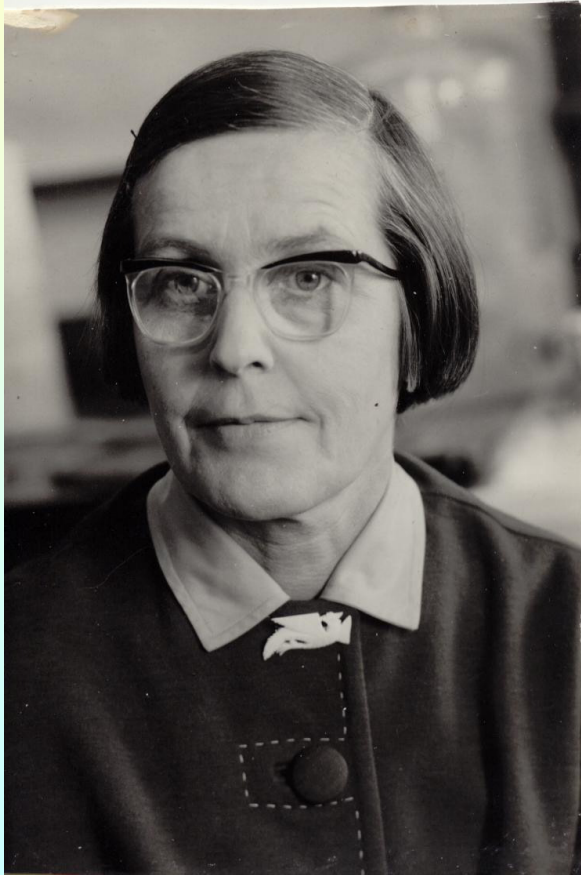


1963



1997





—was able to
the rest of his
haemorrhage.
ctocaine. The
ac' secondaries
tions of 40 ml.
fortified with
her first visit
ree injections
months; in all
our developed
e of them had

erful physique
ll by a cancer
haustion and
given before
er way could
his side. This
ed, so that oil
diate cause of
injection was

STAPHYLOCOCCAL INFECTION DUE TO PENICILLIN-RESISTANT STRAINS

BY

MARY BARBER, M.D.

(From the Department of Bacteriology, British Postgraduate
Medical School, Hammersmith Hospital)

The incidence of strains of *Staphylococcus pyogenes* that are grossly resistant to penicillin is clearly increasing rapidly. The rate of increase in this hospital at present is so rapid as to be somewhat alarming. In a previous study (Barber, 1947) all cultures of *Staph. pyogenes* occurring in the routine bacteriological laboratory were tested for penicillin sensitivity; out of a series of 200 patients yielding cultures of *Staph. pyogenes* penicillin-resistant strains were isolated from 25 (12.5%). Since then cultures have been tested for their reaction to penicillin only if they came from an infected lesion. In analysing a series of 100 patients with staphylococcal infection between February and June, 1947, it was found that as many as 38 yielded penicillin-resistant strains. Table I gives a comparison of the two series. In



Pénicillinase

Edward Abraham

No. 3713, DEC. 28, 1940

NATURE

837

LETTERS TO THE EDITORS

The Editors do not hold themselves responsible for opinions expressed by their correspondents. They cannot undertake to return, or to correspond with the writers of, rejected manuscripts intended for this or any other part of NATURE. No notice is taken of anonymous communications.

IN THE PRESENT CIRCUMSTANCES, PROOFS OF "LETTERS" WILL NOT BE SUBMITTED TO CORRESPONDENTS OUTSIDE GREAT BRITAIN.

An Enzyme from Bacteria able to Destroy Penicillin

FLEMING¹ noted that the growth of *B. coli* and a number of other bacteria belonging to the colityphoid group was not inhibited by penicillin. This observation has been confirmed. Further work has been done to find the cause of the resistance of these organisms to the action of penicillin.

B. coli, it was not necessary to crush the organism in the bacterial mill in order to obtain the enzyme from it; the latter appeared in the culture fluid. The enzyme was also found in *M. lysodeikticus*, an organism sensitive to the action of penicillin, though less so than *Staphylococcus aureus*. Thus, the presence or absence of the enzyme in a bacterium may not be the sole factor determining its insensitivity or sensitivity to penicillin.

3,5 milliards d'années

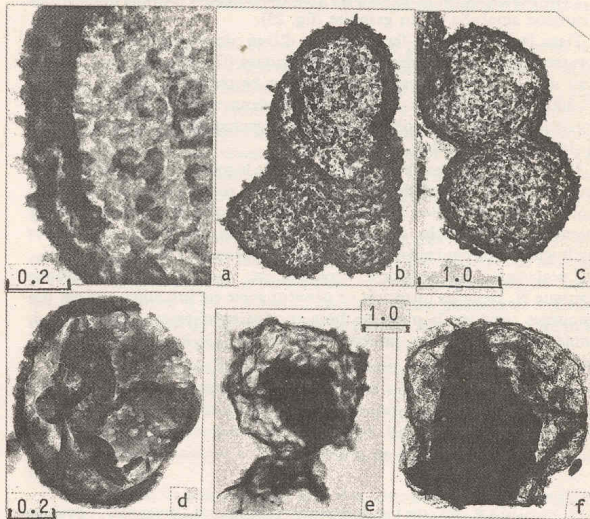
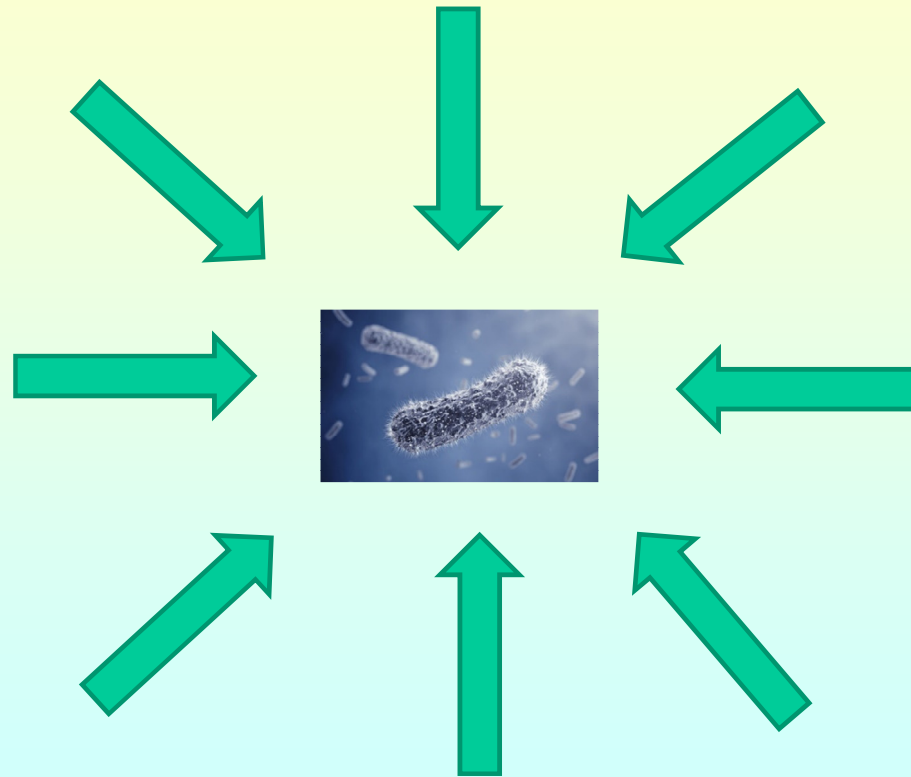


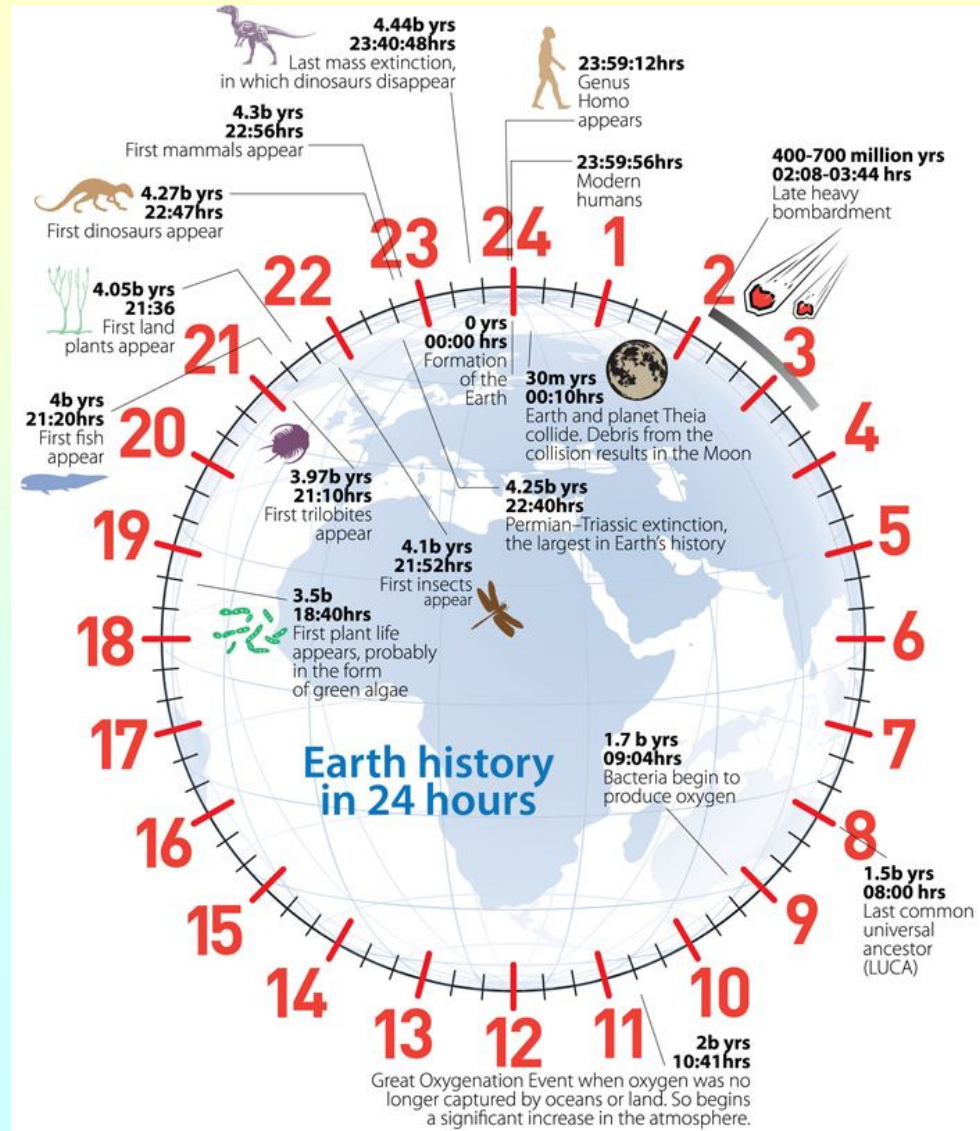
FIGURE 21. Microstructures fossiles sous le microscope électronique ; (a-c) cyanophycées du type *Bavlinella* du stromatolithe de Bulawaya (environ 2 700 millions d'années). La fig. a montre la paroi cellulaire sous un plus fort grossissement ; (d-f) microstructures de la silexite de Swartkoppie (environ 3 400 millions d'années). Les parois cellulaires des fig. e, f avec une croûte de carbonate (en noir). Echelle en μ .





Agressions





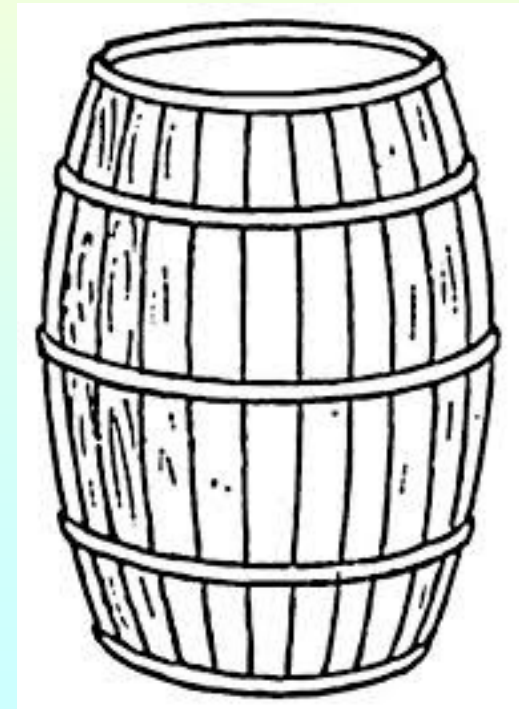
Antibiotiques

- 3,5 milliards d'années



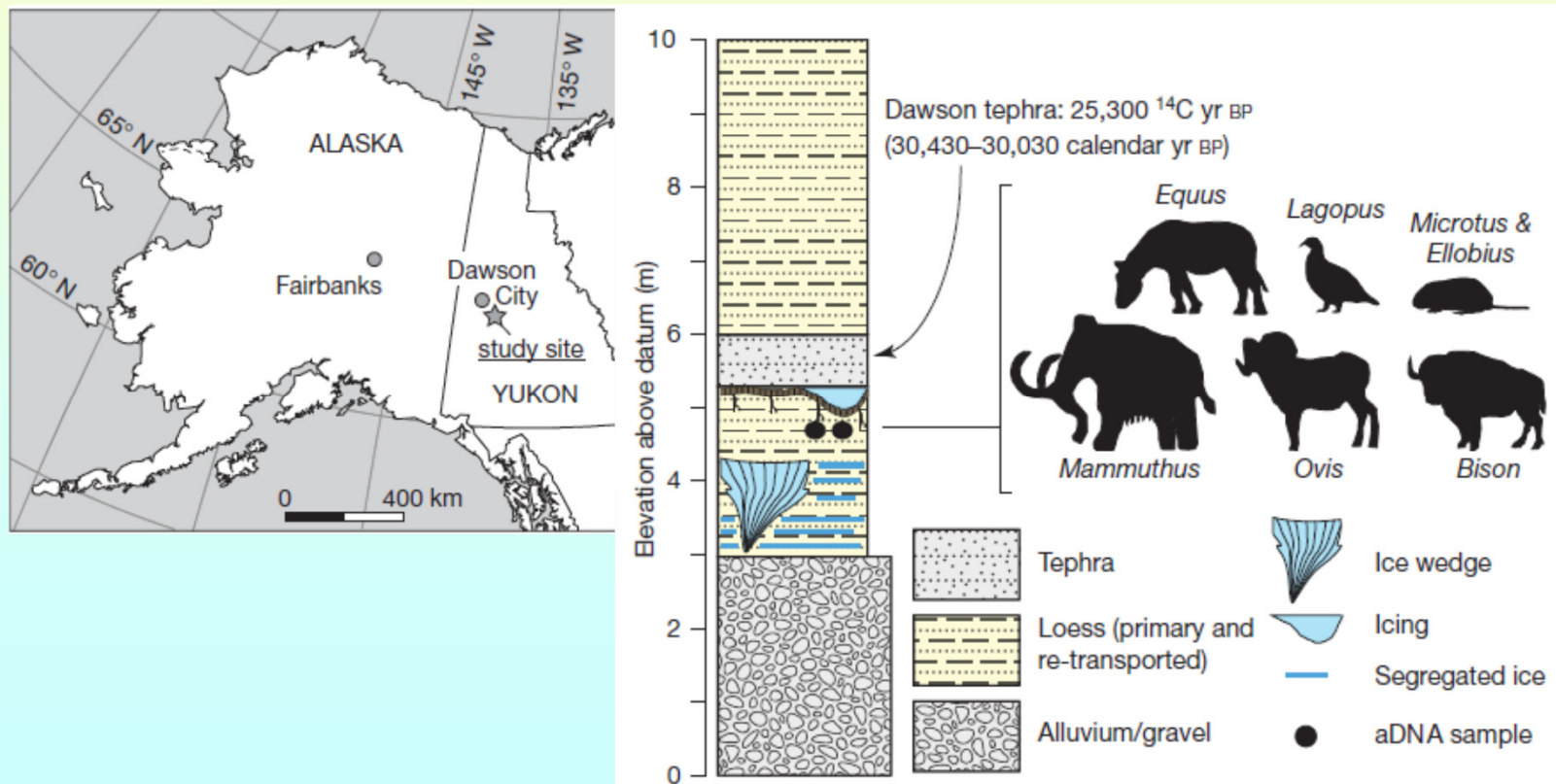
Mécanismes moléculaires de résistance aux antibiotiques

60-70 ans !



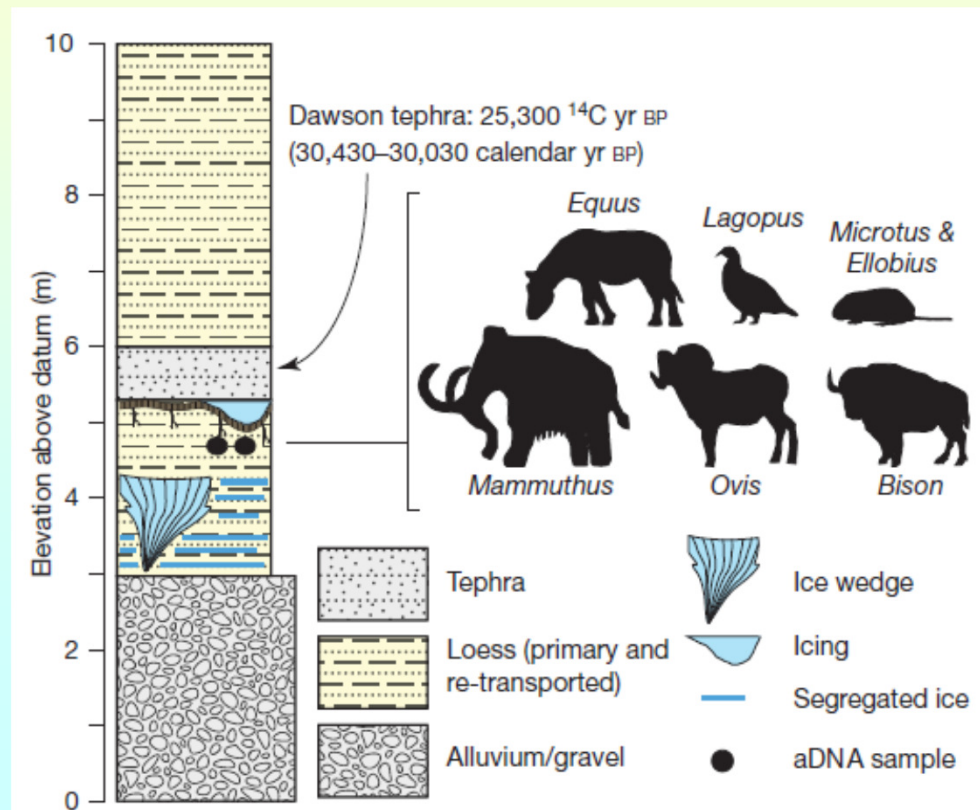
Antibiotic resistance is ancient

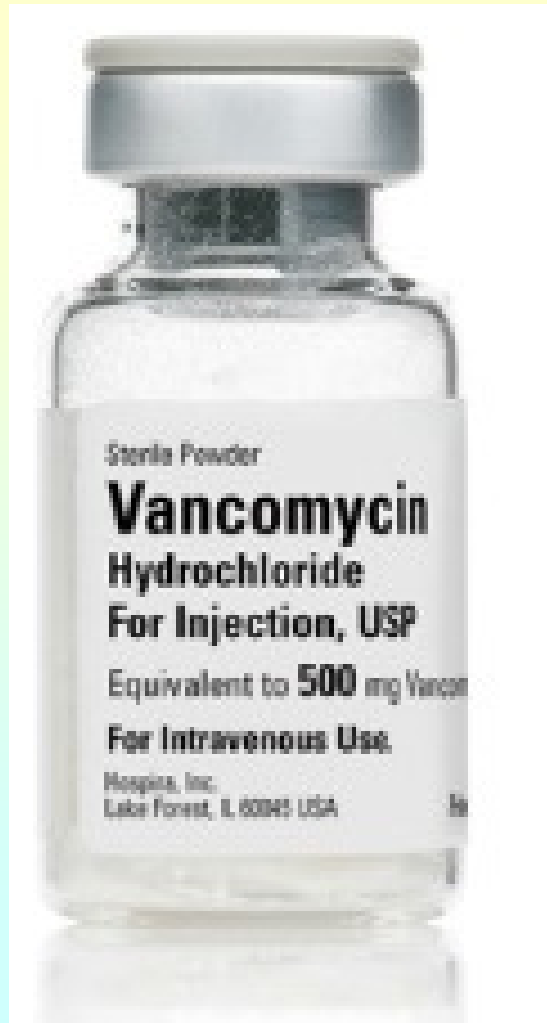
Vanessa M. D'Costa^{1,2*}, Christine E. King^{3,4*}, Lindsay Kalan^{1,2}, Mariya Morar^{1,2}, Wilson W. L. Sung⁴, Carsten Schwarz³, Duane Froese⁵, Grant Zazula⁶, Fabrice Calmels⁵, Regis Debruyne⁷, G. Brian Golding⁴, Hendrik N. Poinar^{1,3,4} & Gerard D. Wright^{1,2}



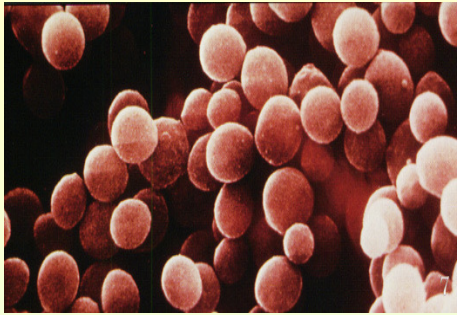
Antibiotic resistance is ancient

Vanessa M. D'Costa^{1,2*}, Christine E. King^{3,4*}, Lindsay Kalan^{1,2}, Mariya Morar^{1,2}, Wilson W. L. Sung⁴, Carsten Schwarz³, Duane Froese⁵, Grant Zazula⁶, Fabrice Calmels⁵, Regis Debruyne⁷, G. Brian Golding⁴, Hendrik N. Poinar^{1,3,4} & Gerard D. Wright^{1,2}

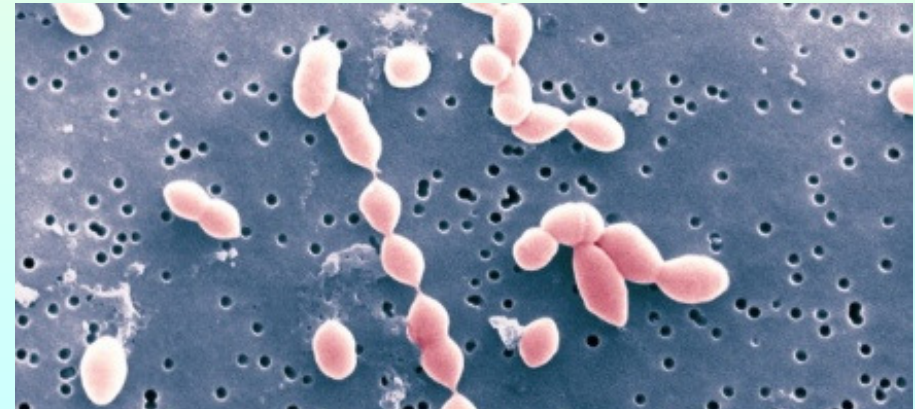
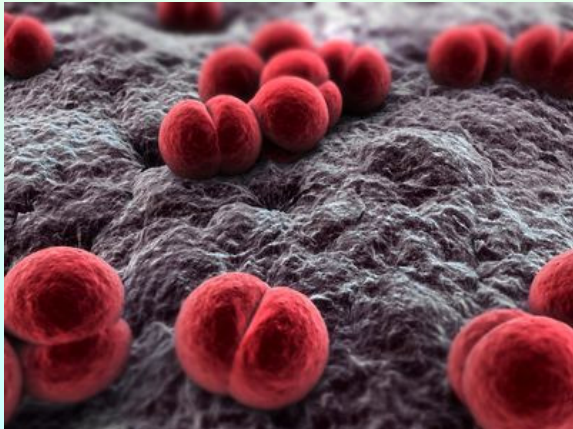


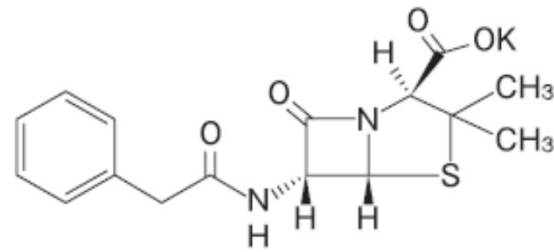


1960



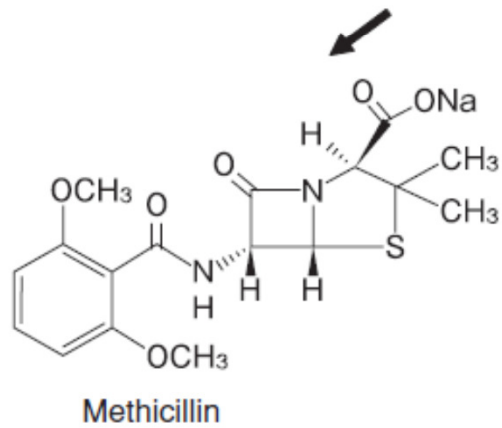
Elargir le spectre d'action





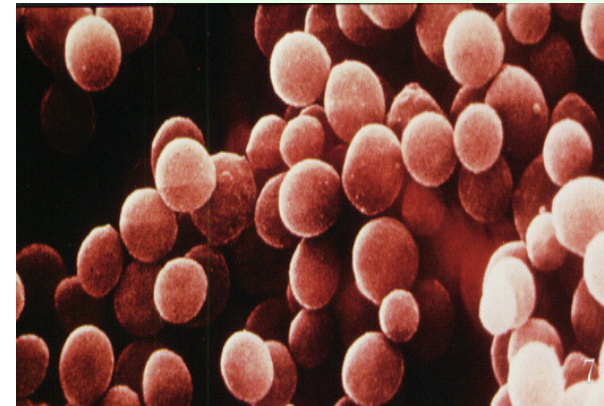
Penicillin G

Antibiotique naturel

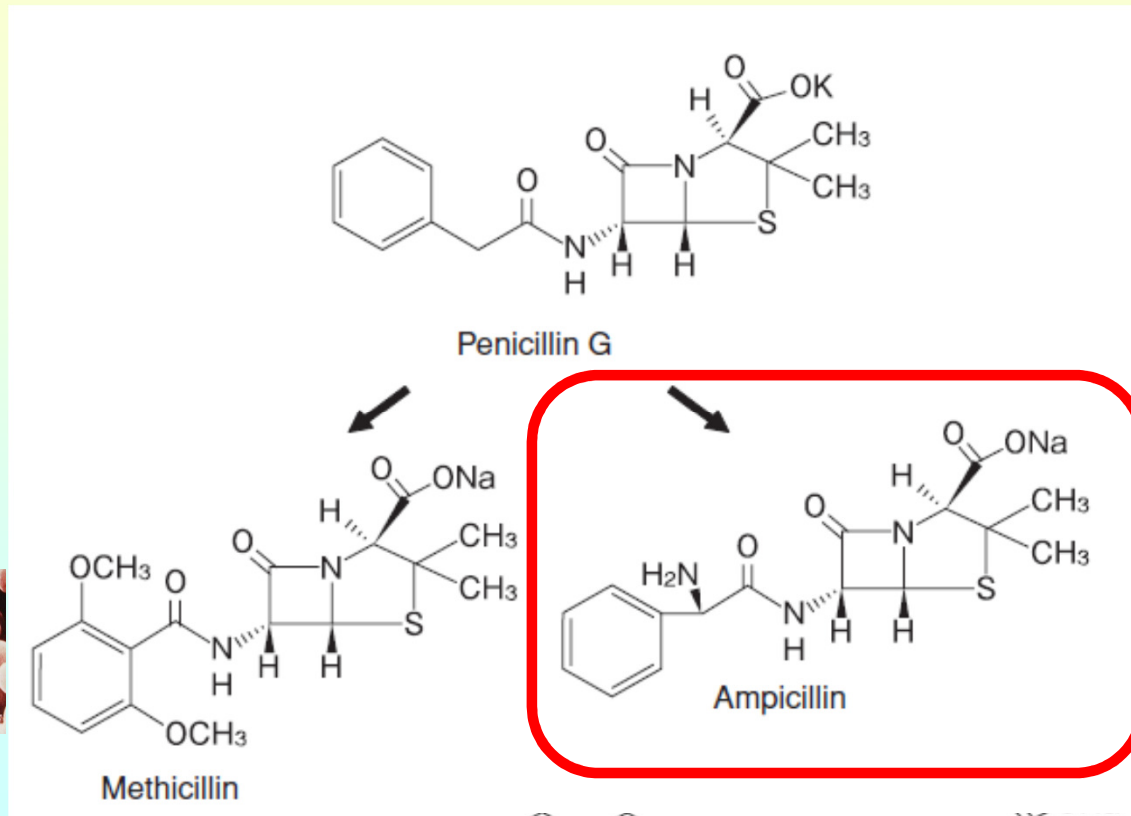


Methicillin

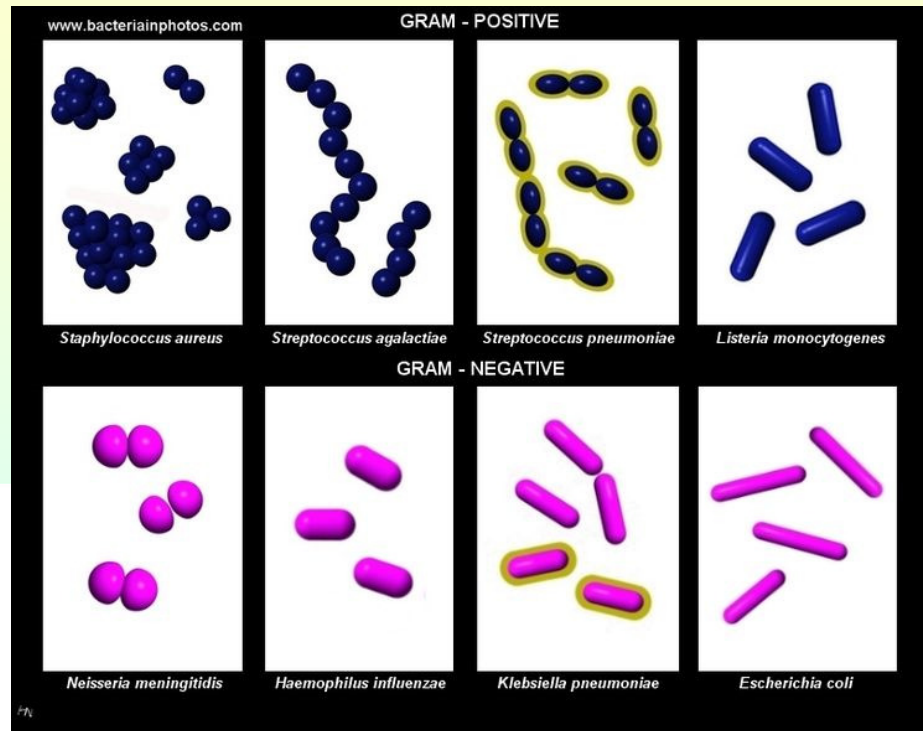
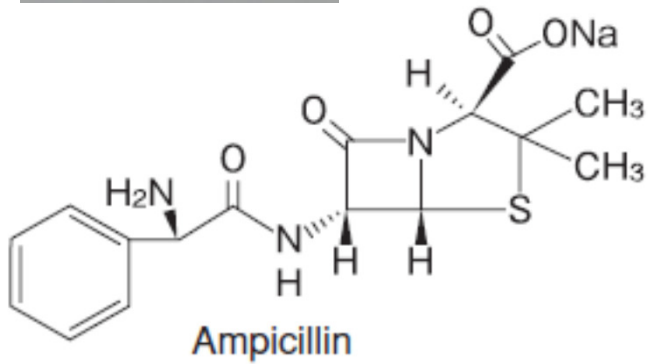
Antibiotique semi-synthétique

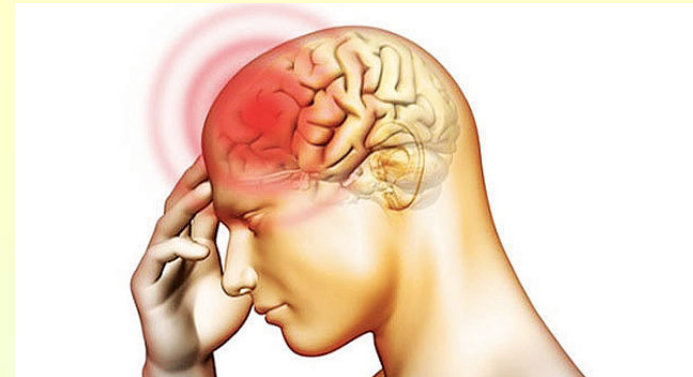


Some Novel Acid-stable Penicillins

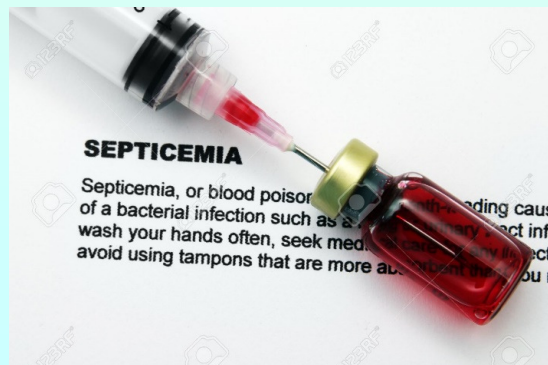


Doyle FP *et al*





Escherichia coli
Salmonella
Shigella
Haemophilus
Pneumocoques
Streptocoques
Gonocoques, ...



malheureusement

TEM-1 (1963)



Polyxeni Kontomichalou



Temoniera



Entérobactéries

1963



TEM-1

PENICILLINASE SYNTHESIS CONTROLLED BY INFECTIOUS R FACTORS IN ENTEROBACTERIACEAE

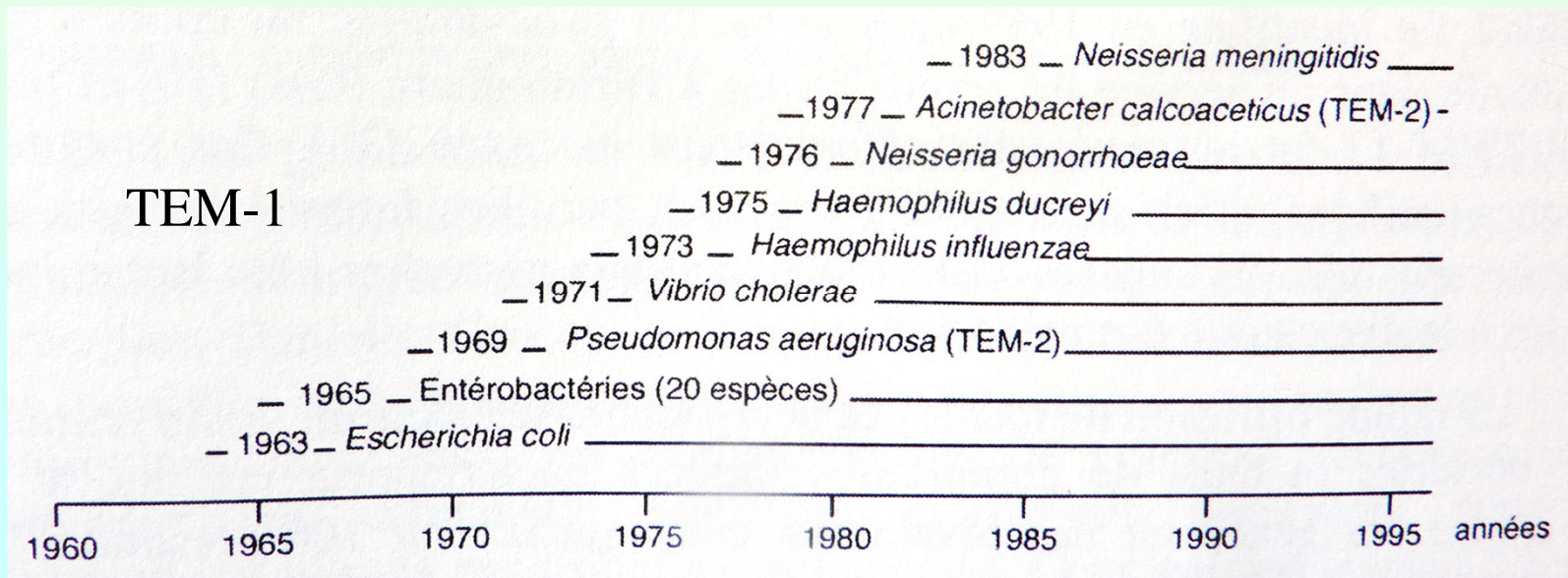
By DR. NAOMI DATTA

Department of Bacteriology, Postgraduate Medical School, London

AND

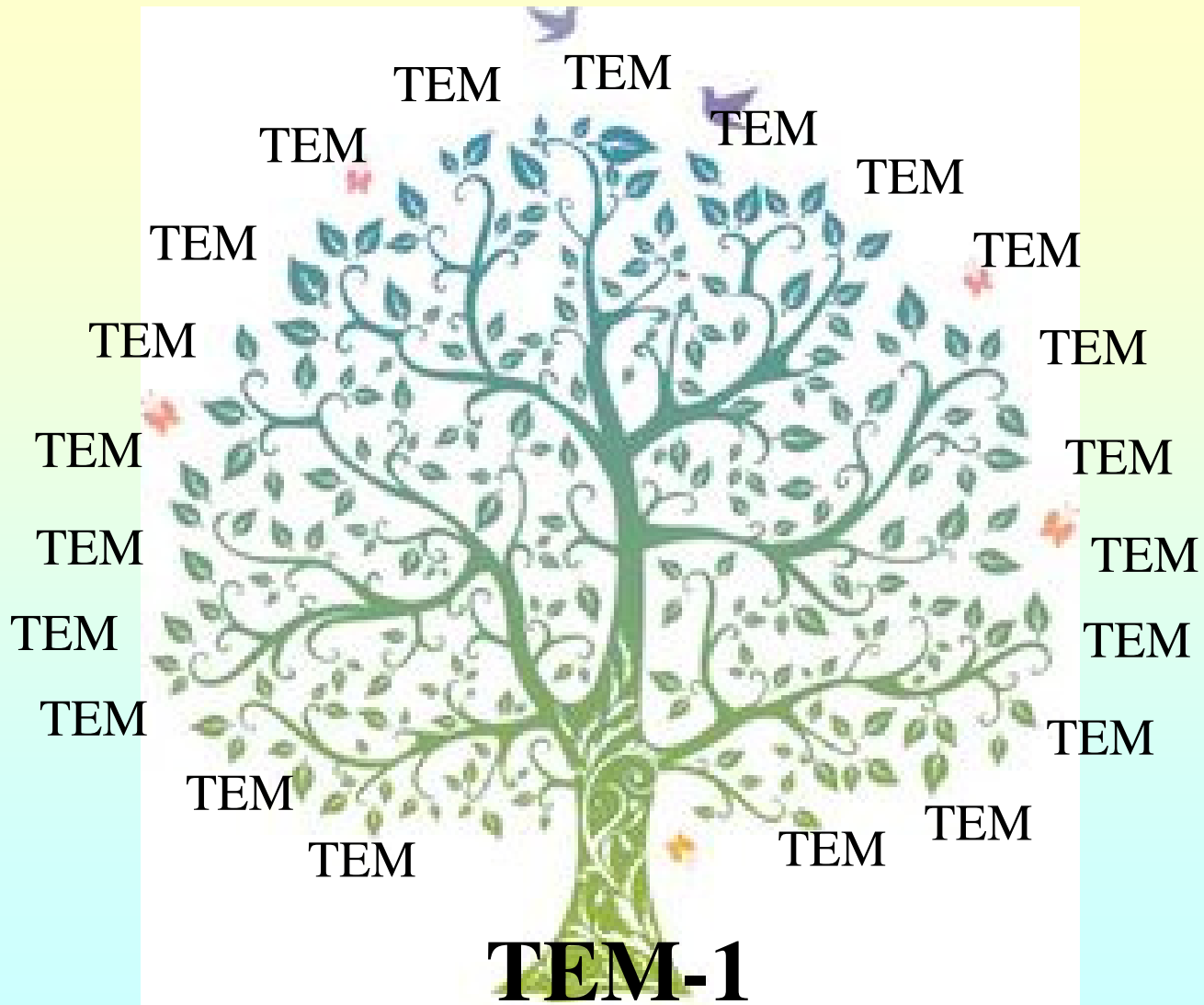
DR. POLYXENI KONTOMICHALOU

Department of Bacteriology, Clinic of Therapeutics, University of Athens





TEM-1



Céphalosporines 3^e génération



Transferable resistance to third-generation cephalosporins in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*: identification of CTX-1, a novel β -lactamase

**D. Sirot^{a,*}, J. Sirot^a, R. Labia^b, A. Morand^b, P. Courvalin^c,
A. Darfeuille-Michaud^a, R. Perroux^a and R. Cluzel^a**



89 patients infectés par souches résistantes
de *Klebsiella pneumoniae*

Journal of Antimicrobial Chemotherapy (1987) **20**, 323–334



Entérobactéries

1963

1985



TEM-1

TEM-3 (BLSE)

Infections à entérobactéries BLSE

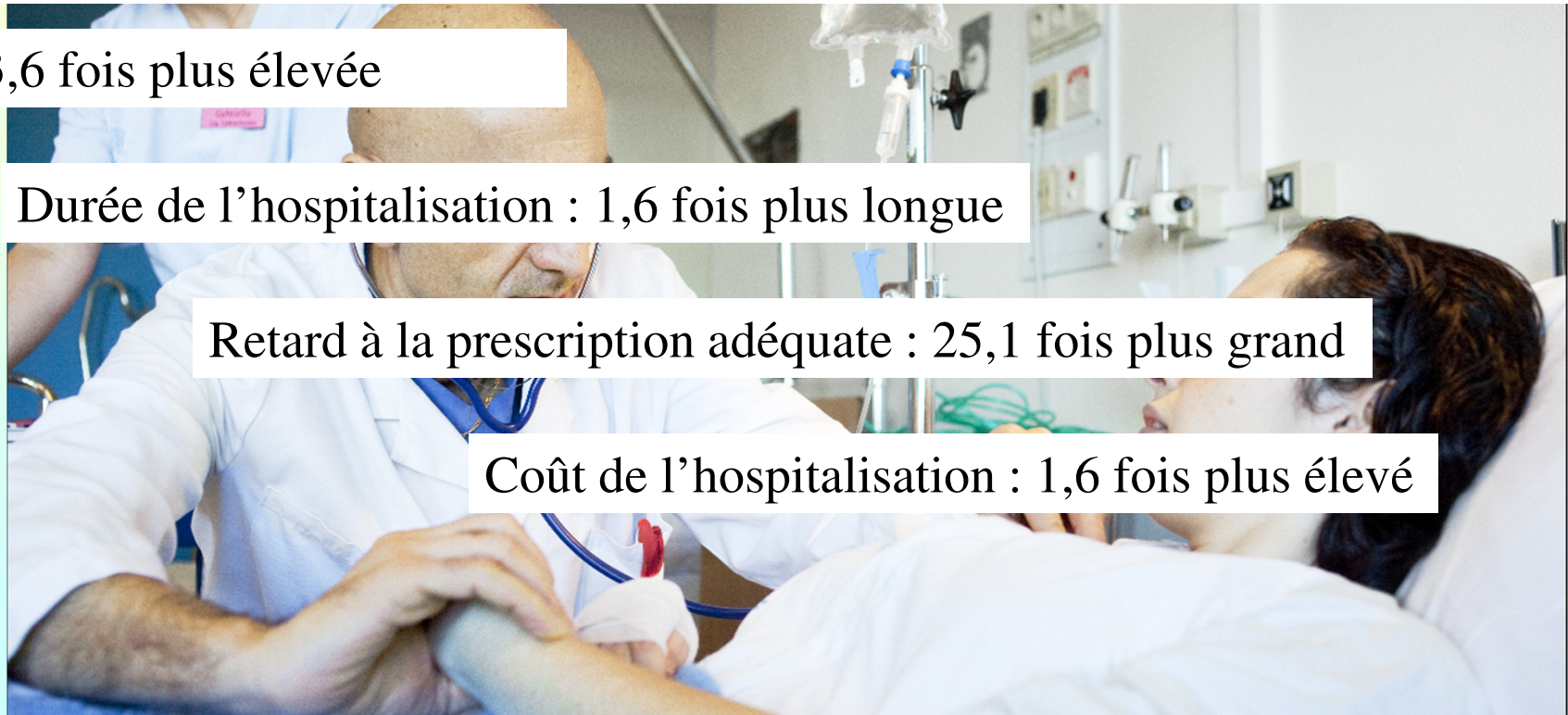
99 septicémies à entérobactéries productrices BLSE vs 99 non productrices

Mortalité : 3,6 fois plus élevée

Durée de l'hospitalisation : 1,6 fois plus longue

Retard à la prescription adéquate : 25,1 fois plus grand

Coût de l'hospitalisation : 1,6 fois plus élevé



Schwaber *et al.* Antimicrob Agents Chemoth 2006;50:1257-1262

CTX-M

Infection 1990 Sep-Oct;18(5):294-8

A. Bauernfeind, H. Grimm, S. Schweighart

A New Plasmidic Cefotaximase in a Clinical Isolate of *Escherichia coli*

Summary: *Escherichia coli* GRI was isolated from an ear exudate of a newborn. The strain was highly resistant to cefotaxime (MIC 128 mg/l). Resistance to cefotaxime and the majority of β -lactam antibiotics was readily transferred to an *Escherichia coli* recipient strain. Both the wild type and the transconjugant strains are different in their resistance phenotype from TEM-3 β -cefotaximase producers by higher MICs to the majority of β -lactams and lower MICs to ceftazidime. The

cation distinguishes between cefotaximases (such as TEM-3, [4]) and ceftazidimases (such as TEM-6 [5]) according to their relative activity against these two substrates. So far the TEM-3 cefotaximase has been the most widespread enzyme mainly in *Klebsiella* in France [6, 7]. In 1989 an *Escherichia coli* strain resistant to cefotaxime was isolated from the exudate of the ear of a newborn. The analysis of the β -lactamases of this *E. coli* strain indicates the appearance of an extended broad spectrum β -lactamase of the cefotaximase type clearly different from the TEM-3



Haute résistance au céfotaxime et faible CMI à la ceftazidime



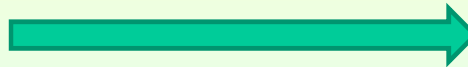
Mini review

CTX-M-type β -lactamases: A successful story of antibiotic resistance

Marco Maria D'Andrea^a, Fabio Arena^a, Lucia Pallecchi^a, Gian Maria Rossolini^{a,b,c,*}

~ 2000

TEM/SHV mutants



CTX-M types

Klebsiella pneumoniae
Enterobacter sp

Escherichia coli
Klebsiella pneumoniae (nosocomial)

Hôpital

Hôpital & Communauté

Portage à CTX-M

Country (location)	Prevalence of carriage	References
France	5.2%	Nicolas-Chanoine et al. (2012)
Spain	1.9%	Valverde et al. (2004)
Spain	5.7%	Vinue et al. (2009)
Switzerland	5.6%	Geser et al. (2012)
Bolivia	12%	Bartoloni et al. (2012)
French Guyana	7%	Woerther et al. (2010)
Japan	6%	Luvansharav et al. (2011)
Thailand	66%	Luvansharav et al. (2012)
Thailand	51%	Sasaki et al. (2010)
Lebanon	1.8%	Moubareck et al. (2005)
Tunisia	6.6%	Ben Sallem et al. (2012)
Senegal	10%	Ruppe et al. (2009)
Cameroon	6.7%	Lonchel et al. (2012)

^a Not reported.

Béta-lactamases CTX-M

- Mortalité 20-30 %
- Communauté
- Hôpital
- Infections long séjour
- Animaux



ST 131 ++



Seuls cefoxitine et carbapénèmes actifs



PCR Detection of Metallo- β -Lactamase Gene (bla_{IMP}) in Gram-Negative Rods Resistant to Broad-Spectrum β -Lactams

KAZUYOSHI SENDA,^{1,2,3} YOSHICHIKA ARAKAWA,^{4*} SATOSHI ICHIYAMA,² KAZUMITSU NAKASHIMA,³
HIDEO ITO,¹ SHINJI OHSUKA,¹ KAORU SHIMOKATA,³ NOBUO KATO,¹ AND MICHIO OHTA¹

*Department of Bacteriology,¹ Department of Clinical Laboratory Medicine,² and First Department of Internal Medicine,³
Nagoya University School of Medicine, Nagoya 466, and National Institute of Health, Tokyo 208,⁴ Japan*





Entérobactéries

1963



1985



1996



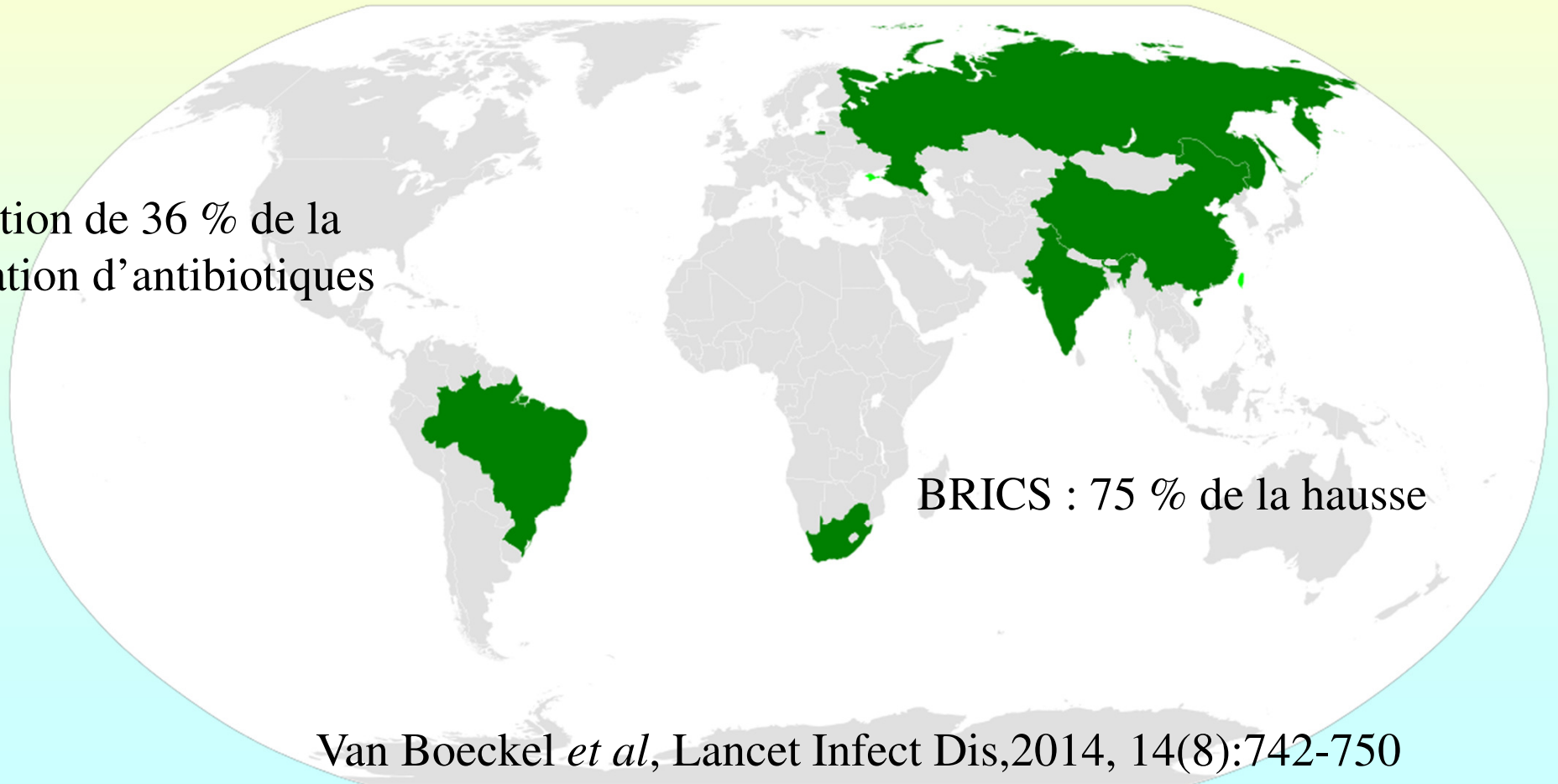
KPC
 OXA-48
 VIM
 IMP,
 NDM ...

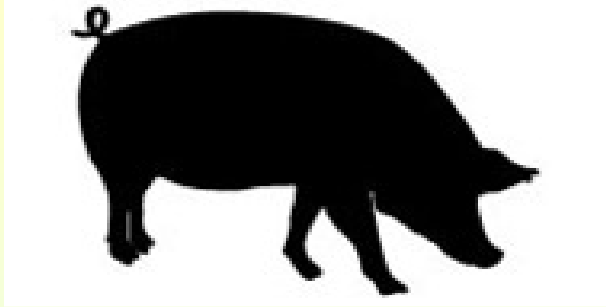
Les causes



2000-2010

Augmentation de 36 % de la
consommation d'antibiotiques





Streptomyces aureofaciens

Aureomycine (tétracycline)

Stokstad EL, Jukes TH.

American Chemical Society, Philadelphia,

9 avril 1950



Delhi dans l'enfer de la pollution de l'air

Confrontée à des niveaux gravissimes de pollution, la capitale indienne voit le nombre de cas de cancer exploser.

EMMANUEL DERVILLE
NEW DELHI

ENVIRONNEMENT Il y a d'abord cette étrange sensation lorsqu'on expire, un goût de sable qui remonte dans la gorge, comme si un tapis de poussière recouvrait les voies respiratoires. Et puis il y a la gorge qui s'irrite, une brûlure lancinante, signe d'une possible infection... Enfin ce sont les yeux qui s'enflamment au bout de quelque temps passé dehors.

Depuis une semaine, Delhi et sa région vivent une catastrophe écologique : l'arrivée de l'hiver et l'absence de vent laissent en suspension de petites particules, ces fameuses PM2,5, si fines qu'elles s'infiltrent en profondeur dans les poumons. Le voile grisâtre est si épais chaque matin qu'il est impossible d'y voir à plus de 500 mètres.

En début de semaine, la concentration de PM2,5 tutoyait les 1 000 microgrammes par mètre cube à certaines heures dans des quartiers de la capitale indienne et de la ville voisine de Gurgaon. C'est quarante fois la limite fixée par l'OMS (Organisation mondiale de la santé) qui préconise de ne pas s'exposer à plus de 25 microgrammes par mètre cube en 24 heures !

À l'institut anticancer Rajiv-Gandhi de Delhi, le docteur Darlong voit les effets sur la population depuis quelques années : « On traite de plus en plus de patients atteints d'un cancer du poumon

alors qu'ils ne fument pas. Beaucoup sont des personnes jeunes et des femmes », explique le cancérologue qui ajoute : « Quittez Delhi si vous pouvez. » Le chef de l'État de Delhi, Arvind Kejriwal, est allé jusqu'à comparer sa ville à « une chambre à gaz ».

Les chiffres sont très significatifs : entre 1996 et 2015, l'institut Rajiv-Gandhi, l'un des principaux centres de soins contre le cancer de la ville, a vu le nombre de ses patients atteints d'un cancer du poumon multiplié par dix pour atteindre plus de 700 cas par an depuis 2012. Sur les 8 862 personnes traitées

« Quittez Delhi si vous pouvez »

D^r DARLONG, DE L'INSTITUT ANTICANCER RAJIV-GANDHI DE DELHI

durant cette période, un tiers avait moins de 55 ans. « Outre les cancers, la pollution de l'air provoque une montée des maladies pulmonaires chez les enfants et les personnes âgées », précise le docteur Darlong.

Le consulat de France à Delhi a recommandé, dans un e-mail adressé à la communauté française, de limiter les sorties au strict minimum, de « proscrire tout exercice physique à l'extérieur », et de « garder les portes et fenêtres fermées en permanence, y compris dans son véhicule ». Les écoles sont closes jusqu'à dimanche.



Dans la cour de Jama Masjid, à New Delhi, le 8 novembre, un épais voile de pollution cache la façade de la plus grande mosquée du pays.

Voilà des années que chaque hiver, le niveau de particules PM2,5 dépasse le seuil critique des 300 microgrammes par mètre cube et par 24 heures dans cette ville et sa banlieue située dans le nord du pays.

Au début de l'année, les autorités locales avaient instauré la circulation alternée à deux reprises pendant deux semaines. Mais le mal est profond : l'agglomération est saturée de voitures, une centrale électrique tourne encore au charbon... Et dans l'État voisin du Pendjab, le brûlis persiste après la moisson, la fumée se propageant vers la capitale.

Plus étonnant encore, le chef de l'opposition au Pendjab, le député Sukhpal Khaira, appartient au même parti que celui au pouvoir à Delhi, l'Aam Aadmi Party (AAP). Pourtant, mi-octobre il a bravé l'interdiction du brûlis décrétée par

de la pollution, l'opinion tarde à prendre conscience du problème. En octobre, la Cour suprême avait même interdit les feux d'artifice pendant la fête de Diwali. En vain : les pétards ont retenti comme d'habitude à Gurgaon. Dans les rues et les transports en commun, rares sont les quidams qui portent un masque filtrant.

Ironie de l'histoire, alors que Delhi se débat dans la pollution, l'Inde est bien partie pour tenir ses engagements pris lors de la COP21 à Paris. En marge de la COP23 qui se tient en ce moment à Bonn, un rapport rédigé par trois centres de recherche allemand, néerlandais et américain indique que parmi les 25 pays les plus pollueurs, seulement neuf, dont l'Inde, sont dans les temps pour respecter leurs contributions d'ici à 2030. Cette dernière s'est engagée à freiner le rythme d'augmentation de ses



NIVEAU ANNUEL MOYEN DE PARTICULES FINES PM2,5 (en microgrammes par m³)

New Delhi (Inde) 122



10 novembre 2017



Charminar



Pantacheru





Effluent from drug manufactures contains extremely high levels of pharmaceuticals

D.G. Joakim Larsson^{a,*}, Cecilia de Pedro^a, Nicklas Paxeus^b

1500 m³ d'eaux de recueil/jour de 90 fabricants de produits chimiques

J Hazard Mat, 2007;148:751-755



Top 11 active pharmaceutical ingredients analysed in effluent samples from PETL, a common effluent treatment plant near Hyderabad serving about 90 bulk drug manufacturers

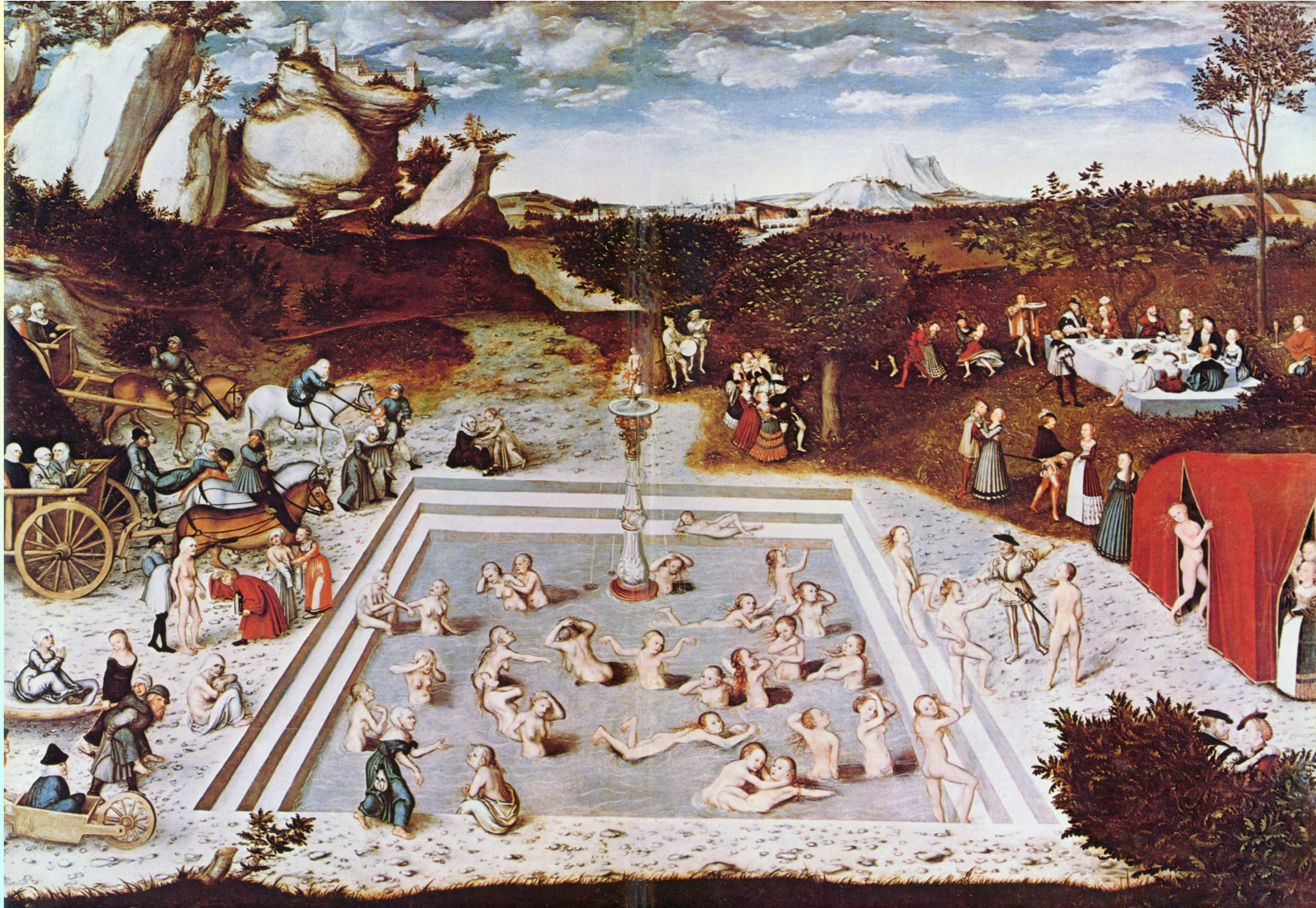
Active ingredient	Type of drug	Range ($\mu\text{g/L}$)
Ciprofloxacin	Antibiotic-fluoroquinolone	28,000–31,000
Losartan	Angiotensin II receptor antagonist	2,400–2,500
Cetirizine	H ₁ -receptor antagonist	1,300–1,400
Metoprolol	β_1 -adrenoreceptor antagonist	800–950
Enrofloxacin	Antibiotic-fluoroquinolone (veterinary use)	780–900
Citalopram	Serotonin reuptake inhibitor	770–840
Norfloxacin	Antibiotic-fluoroquinolone	390–420
Lomefloxacin	Antibiotic-fluoroquinolone	150–300
Enoxacin	Antibiotic-fluoroquinolone	150–300
Ofloxacin	Antibiotic-fluoroquinolone	150–160
Ranitidin	H ₂ -receptor antagonist	90–160



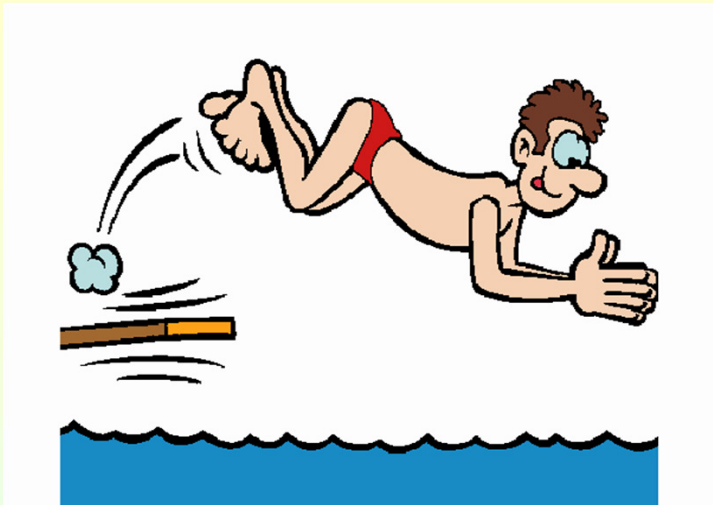
31 mg/L !
1000 fois les doses toxiques pour les bactéries !

0,5 à 3,7 mg par litre

Larsson *et al.*, J Hazard Mat, 2007;148:751-755

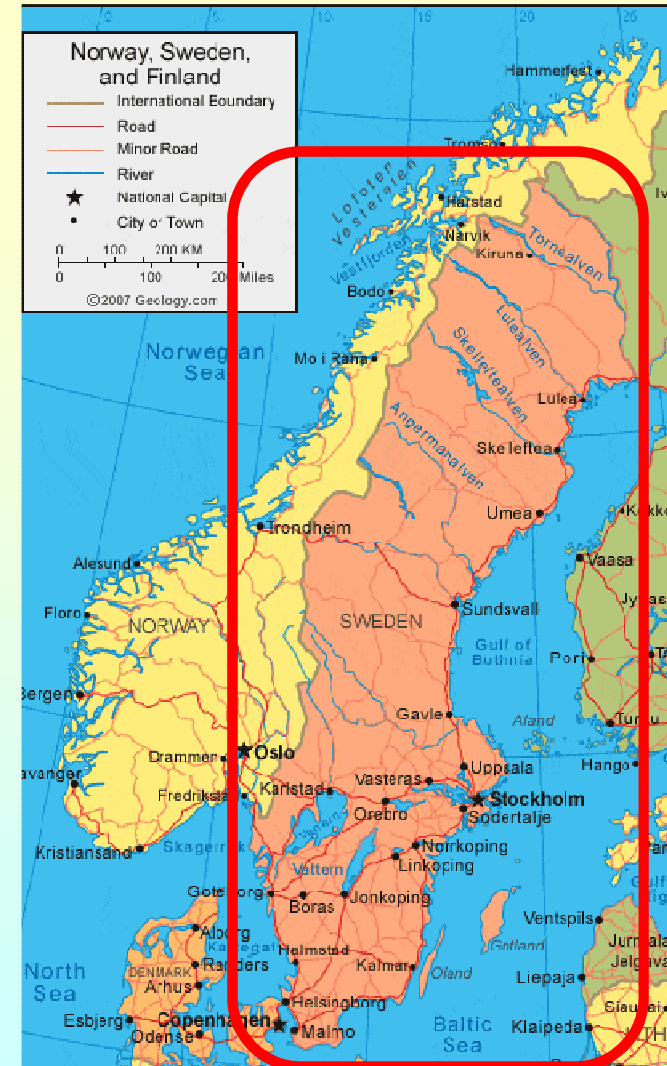


Lucas Cranach, 1546





45 kg/jour



9 millions d'habitants en 5 jours

Counterfeit drug trade



A world map with a light blue background and dark blue landmasses. The map is centered on the Atlantic Ocean and shows the outlines of all major continents.

Médicaments contrefaits

30 % sont des antibiotiques

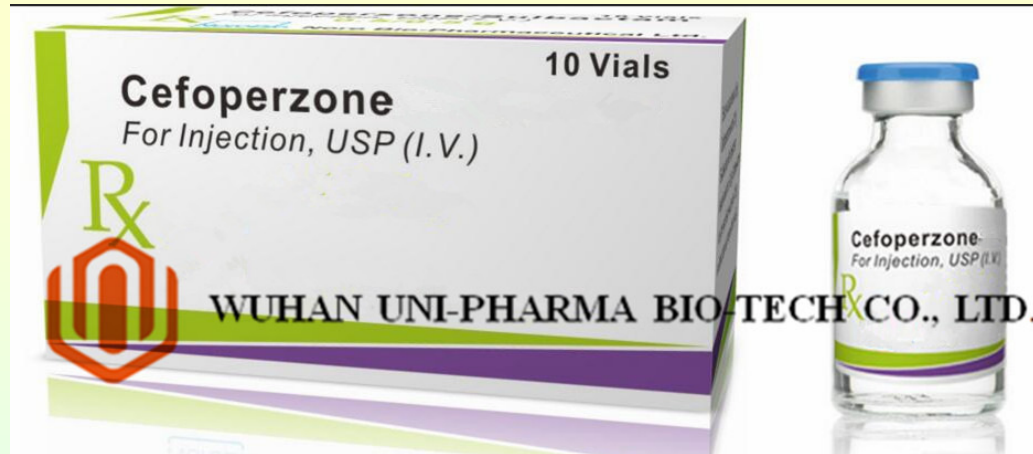
700 000 morts : traitement tuberculose et paludisme

International Policy Network



1 milliard d'individus
hébergent des bactéries
C3G R

Ces bactéries n'existaient pas il y a 30 ou 40 ans !



1990 → 2000

Fin des brevets : production d'antibiotiques bon marché

Faropenem

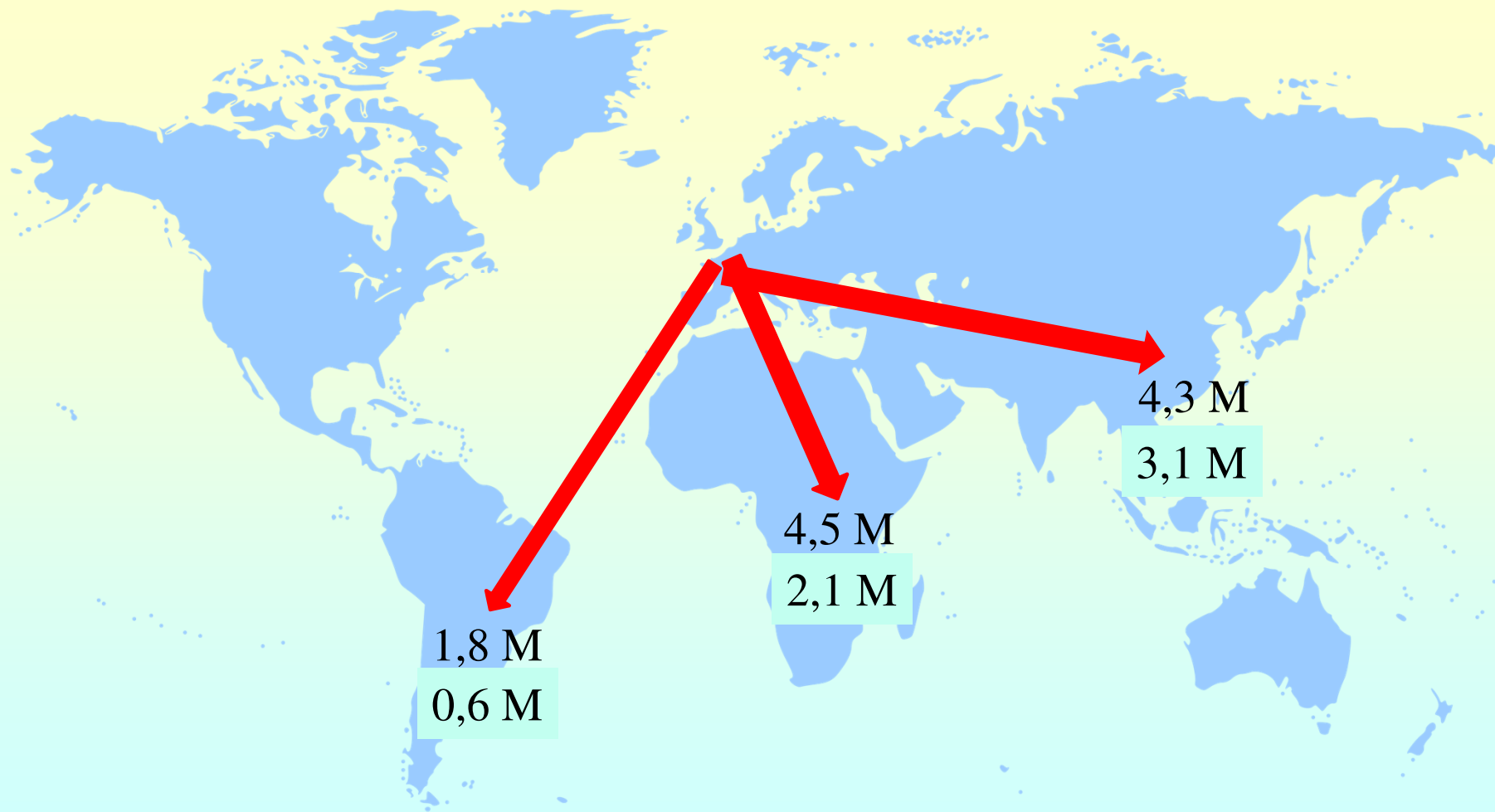


Antibiotic resistance after travel

50,9 % des passagers :
1,8 entérobactérie résistante



Ruppé *et al.*, CID 2015;61:593

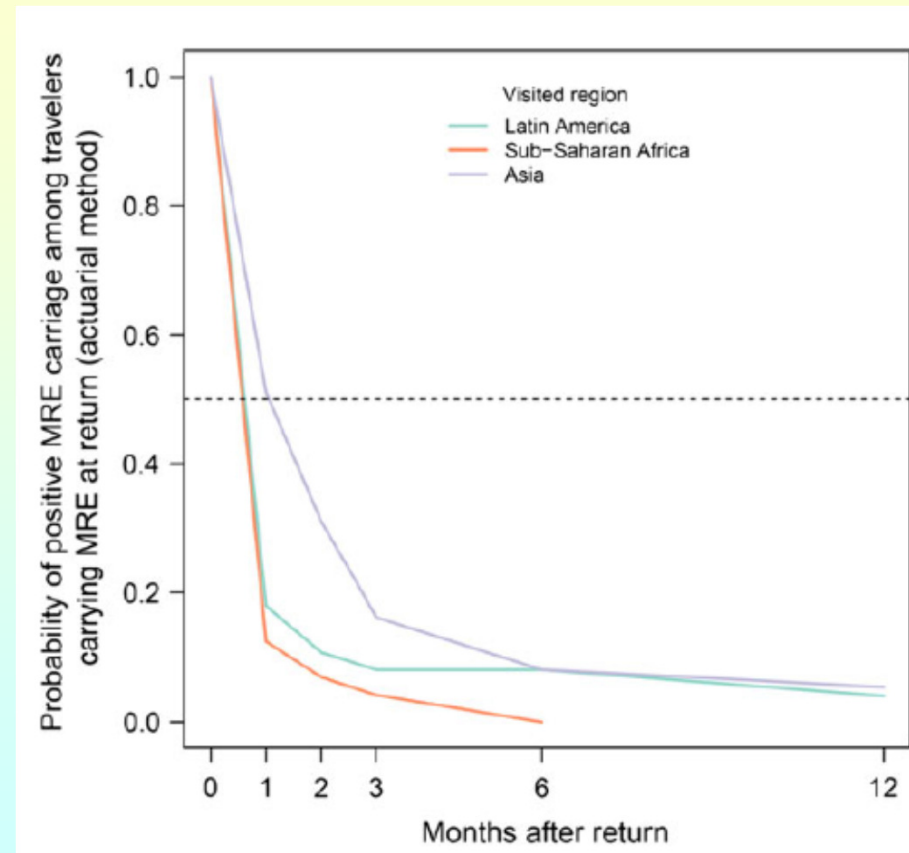


2013 : 10,6 millions passagers vers région tropicale

Ruppé *et al.*, CID 2015;61:593

Antibiotic resistance after travel

Après 3 mois > 95 % des passagers
n'étaient plus porteurs
d'entérobactéries résistantes



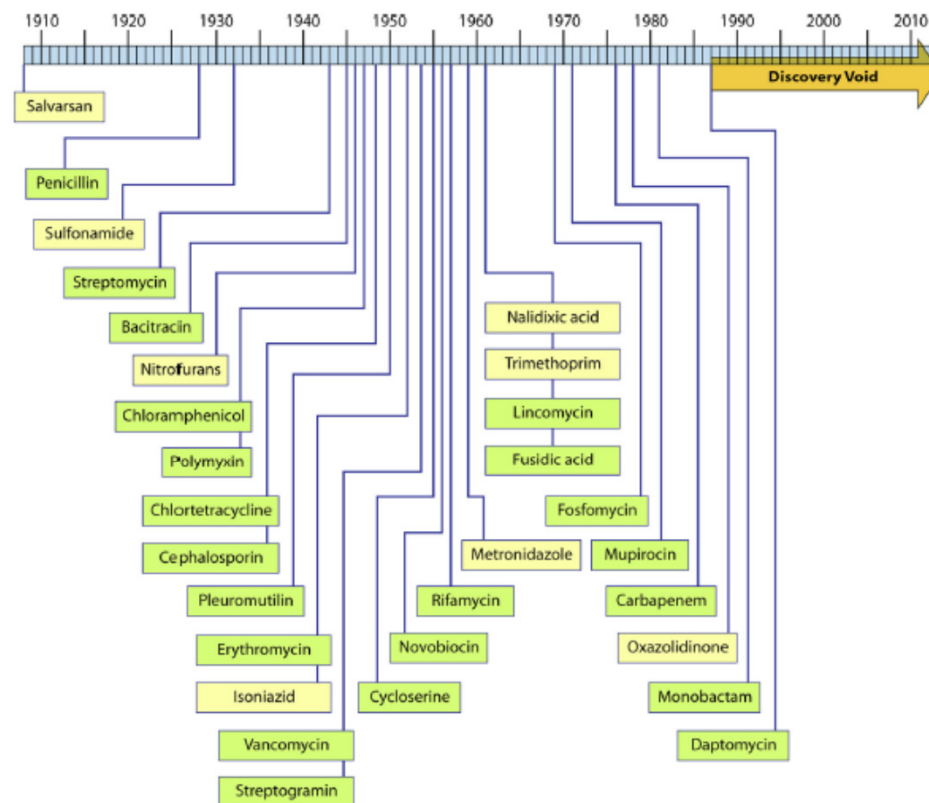


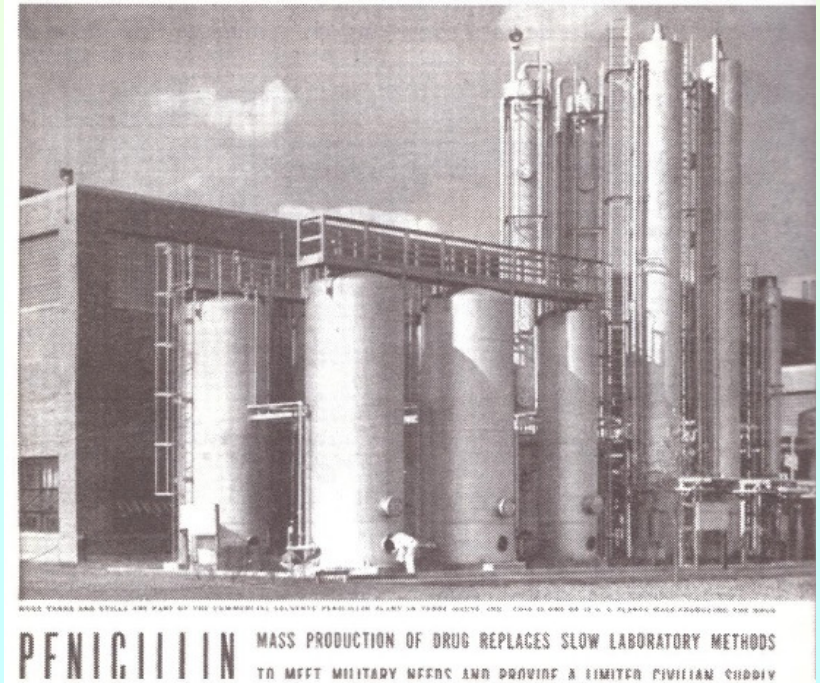
FIG. 1. Illustration of the “discovery void.” Dates indicated are those of reported initial discovery or patent.

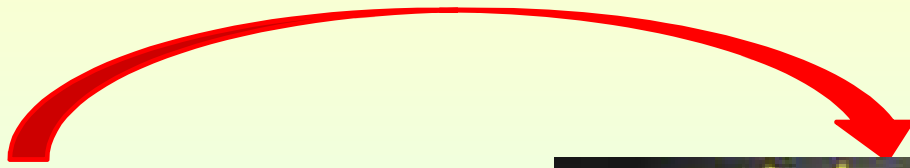
OCRD « Office of Scientific and Research Development »

- Production en masse de pénicilline : Merck, Lederle, Squibb,... 35 firmes pharmaceutiques



Franklin D Roosevelt

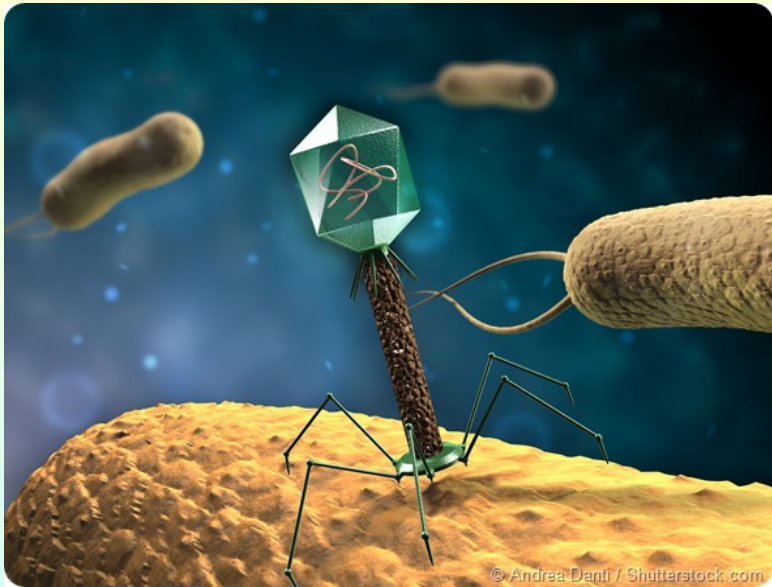




Big Pharma



Phagothérapie



DIMANCHE 6 NOVEMBRE 2016 | LE PROGRÈS

ACTU LYON ET RÉGION 15

RHÔNE SANTÉ

Infecté par un staphylocoque, il part en Géorgie pour éviter l'amputation

La phagothérapie a permis à Christophe Novou Dit Picot de se débarrasser de bactéries multirésistantes.

Quand Christophe Novou Dit Picot s'avance sur la terrasse de sa maison de Mions, il traîne la jambe gauche. Elle est inerte... mais toujours là ! Infecté par un staphylocoque doré résistant aux antibiotiques, cette jambe avait été condamnée par la médecine française il y a trois ans. « La seule chose que l'on me proposait, c'était une désarticulation au niveau de la hanche : je n'aurais même pas pu poser une prothèse, contrairement à une amputation », se souvient amèrement Christophe Novou Dit Picot.

À l'annonce du verdict, en mars 2013, dans un couloir d'hôpital lyonnais, cet amateur de sports de combat s'effondre en pleurs, avant de se relever et de dire "non". Malgré le risque de succomber à l'infection. Il découvre alors un reportage sur la phagothérapie et l'histoire de Serge Fortuna, dont la jambe a été sauvée en Géorgie par des phages mangeurs de bactéries. En un mois, Christophe récolte auprès d'amis, de collègues et d'associations, l'argent pour le voyage, l'hébergement, les frais médicaux, etc. Le 21 juin, il atterrit à Tbilissi à bout de forces, dans un fauteuil roulant, en

murs roses et les fauteuils aux cousins fleuris invitent davantage à déguster un thé qu'un cocktail de virus. Dans les salles de soins, les flacons d'antiseptiques sont ouverts. « Je me suis dit "qu'est-ce que je fais là ?" Mais je n'avais plus rien à perdre ! Il faut tirer un rideau sur les normes de l'Occident et se dire : "je leur fais confiance !" », raconte le patient aventurier. Les examens identifient finalement quatre types de BMR dans son organisme : staphylocoque doré, bacille pyocyanique, streptocoque et escherichia coli.

L'interprète partie, il ignore tout des premiers traitements que lui administre l'infirmière pour booster son système immunitaire. Au 3^e jour, il avale ses premiers phages, un cocktail "à large spectre" : « C'est très mauvais, mais surtout, ça vous couche ! Le médecin me répétait "wait, wait" (attendez, ndlr), et je me disais : "Il se fout de

12 500

C'est le nombre de personnes qui meurent chaque année en France des suites d'une infection à bactérie multirésistante sur 158 000 contaminées.



0, il est toujours là mais inactif ; idem pour le pseudomonas. Je ne réalise pas... », se souvient Christophe. Il reprend l'avion avec une soixantaine de flacons de phages planqués dans sa valise. Car passée la Turquie, l'ordonnance et ces traitements sont illégaux. En France, Christophe tente de refaire des analyses, mais découvre « qu'aucun laboratoire ne fait plus de recherche de toxines ». Sa jambe est finalement sauvée après deux ultimes opérations. La biopsie révèle alors que le staphylocoque doré a disparu.

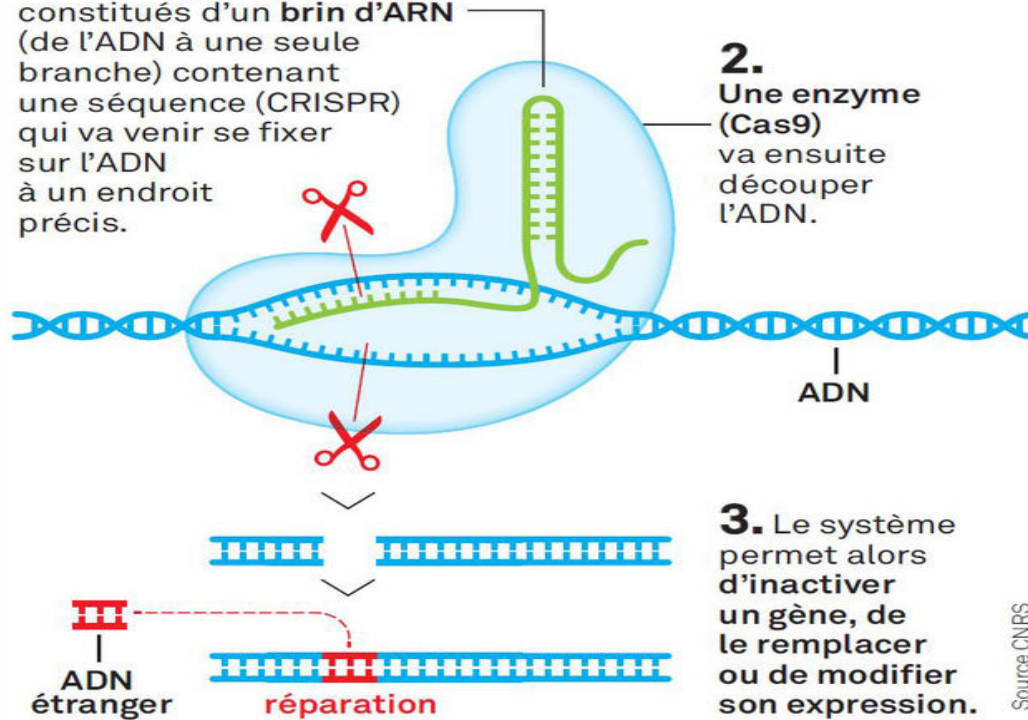
Aujourd'hui, cela fait plus d'un an que Christophe a lâché sa dernière béquille. Il utilise encore une canne pour les longues balades. La douleur reste permanente, « d'une intensité de 3-4 sur une échelle de 10 parce que l'os a été "matraqué" ». Elle peut monter jusqu'à 8 s'il marche longtemps. Il a aussi dû faire une croix sur la moto et les sports de combat et doit conduire une voiture automatique, mais il a repris le bricolage, la photo, les sorties courantes de la vie au cinéma et au supermarché alors qu'il y a trois ans, en « fauteuil roulant, avec les poches d'antibiotiques et les poussettes seringue, c'était impossible ». Depuis son retour de Géorgie, Christophe milite pour que la phagothéra-

Ciseaux moléculaires

Une technique qui découpe l'ADN pour mieux la réparer

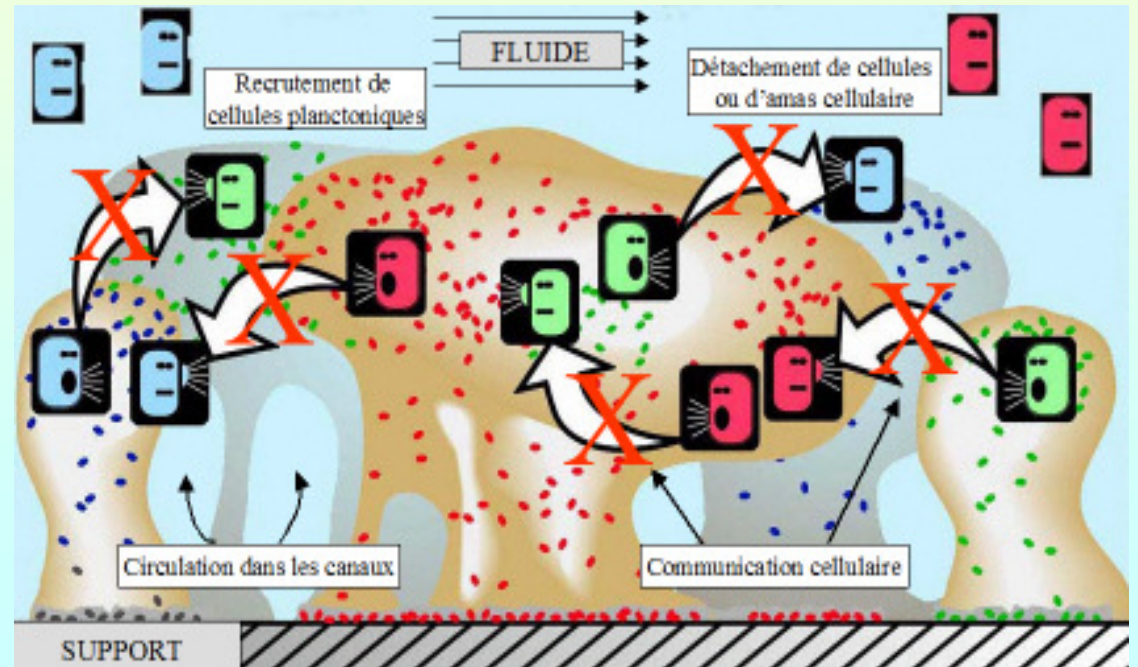
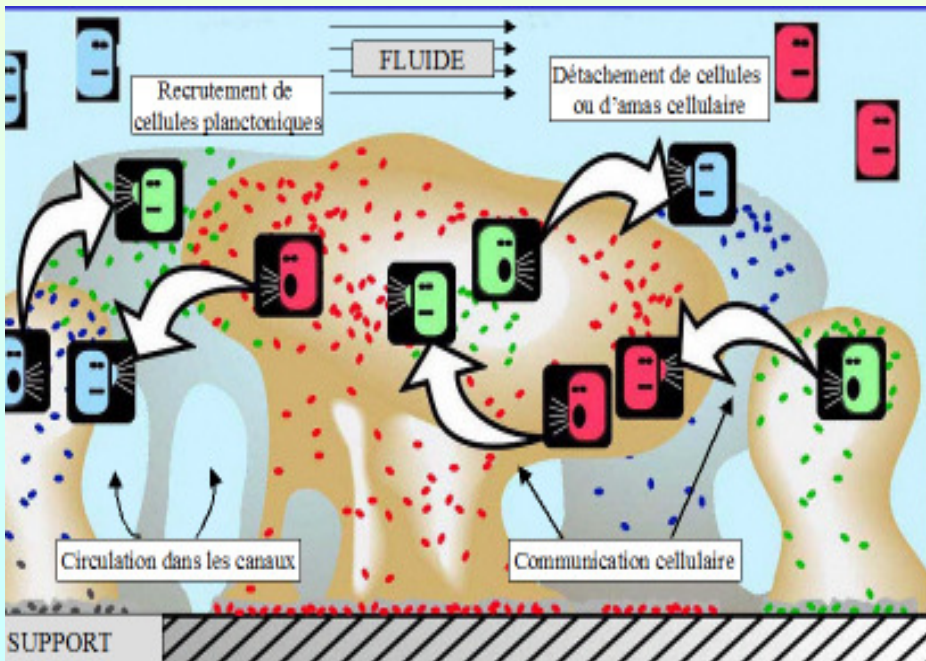
1. Les « ciseaux » sont constitués d'un **brin d'ARN** (de l'ADN à une seule branche) contenant une séquence (CRISPR) qui va venir se fixer sur l'ADN à un endroit précis.

2. Une enzyme (Cas9) va ensuite découper l'ADN.



Biofilm

Perturbation du quorum-sensing



Vacciner

contre les infections
bactériennes



↘ prescriptions
d'antibiotiques



↘ pression de sélection sur
les souches résistantes



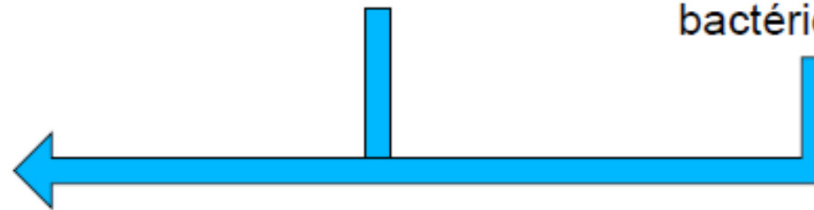
contre les infections
virales



↘ prescriptions
d'antibiotiques
inappropriées



↘ prescriptions
d'antibiotiques
pour surinfections
bactériennes





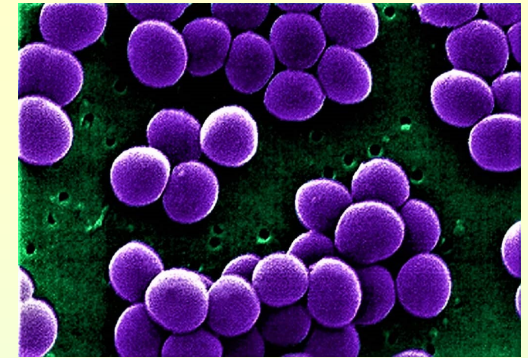
Vaccin anti-pneumocoques
11 millions prescriptions
antibiotiques



Vaccin anti-pneumocoques
~~11 millions prescriptions~~
antibiotiques



400 000/an cas tuberculose résistants



MRSA



Klebsiella C3G R



Pseudomonas aeruginosa

Impact de la vaccination contre la grippe sur la consommation d'antibiotiques

The Effect of Universal Influenza Immunization on Antibiotic Prescriptions: An Ecologic Study
Kwong JC, *CID* 2009 : 49

Couverture vaccin grippe	Ontario		Autres provinces		
	avant 2000	après 2000	avant 2000	après 2000	
globale	18%	38%	13%	14%	
< 65 ans	12%	32%	8%	22%	
≥ 65 ans	60%	75%	46%	64%	
Prescriptions ATB en rapport avec la grippe p. 1000 habitants	17,9	→ 6,4	8,3	→ 8,2	P<0,001

Yves Buisson, Académie de Médecine, 2018

Il faut sauver les antibiotiques

SANTÉ. 25 000 personnes meurent chaque année en Europe d'infections impossibles à soigner. La surconsommation d'antibiotiques est en cause. Le Centre d'analyse stratégique présente ce matin ses pistes pour encadrer leur prescription.

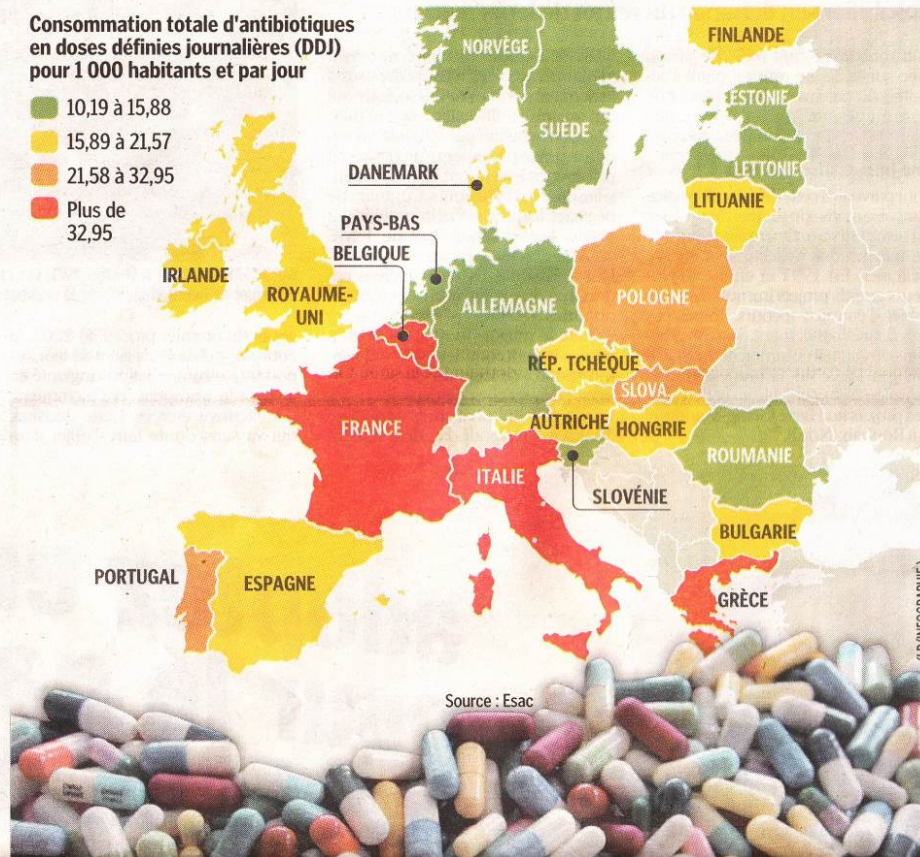
Alerter sur les antibiotiques. Ces médicaments miracles, qui ont révolutionné la lutte contre les maladies infectieuses depuis leur découverte au siècle dernier, sont en danger. Si des mesures drastiques ne sont pas rapidement prises pour les sauver, les conséquences, en France notamment, pourraient être désastreuses. En vue de préserver leur efficacité, le Centre d'analyse stratégique, boîte à idées dépendante de Matignon, présente ce matin une série de propositions dont nous avons pu prendre connaissance en avant-première. Il y a urgence, car déjà des bactéries ont muté et sont devenues multirésistantes (BMR) aux traitements antibiotiques classiques. Leurs effets impactent directement la vie des patients, à des degrés différents, pouvant aller jusqu'au décès : en Europe, 25 000 personnes meurent chaque année d'une infection due à l'une des cinq BMR les plus fréquentes. En cause, la surconsommation inquiétante d'antibiotiques, et surtout leur administration, encore trop souvent prescrite à mauvais escient : en croisant trop fréquemment leur route, les bactéries qu'ils combattent sont parvenues à s'adapter et à les neutraliser...

Consommation en hausse

La France, troisième plus gros prescripteur européen, fait toujours figure de mauvais élève, malgré des campagnes de sensibilisation grand

Consommation totale d'antibiotiques en doses définies journalières (DDJ) pour 1 000 habitants et par jour

- 10,19 à 15,88
- 15,89 à 21,57
- 21,58 à 32,95
- Plus de 32,95



années pour leur offrir une durée de vie plus importante. Première piste étudiée par le CAS : l'amélioration de la prescription de ces médicaments en généralisant une initiative intéressante. En Pays de la Loire et en Lorraine, deux centres de conseil expérimentaux ont vu le jour, adossés à des CHU. Des pharmaciens, médecins antibioréférents tiennent une hotline à destination des médecins hospitaliers ou libéraux, pour les aider à « mieux prescrire ».

Chez les animaux aussi

Dans le domaine vétérinaire aussi, la France est un gros consommateur d'antibiotiques. La filière porcine nationale a prononcé en 2011 un moratoire sur l'utilisation de certains antibiotiques, et son effet semble déjà positif. Le CAS aimerait que les autres filières productrices de viande lui emboîtent le pas.

Encourager la recherche

Les nouveaux antibiotiques mis sur le marché sont rares, faute d'investissement des leaders pharmaceutiques dans ce domaine. En effet, le développement de ces médicaments — dont la consommation est censée demeurer très ponctuelle — est devenu moins rentable que ceux ciblant des pathologies chroniques. « Produire un antibiotique, c'est très long, c'est risqué et cela se vend peu cher », résume le professeur Jean Carlet, médecin réanimateur et infectiologue, président

Ère post-antibiotique



La médecine moderne n'est pas possible sans antibiotiques efficaces



Greffe de genou/hanche

Greffe d'organe

Chimiothérapie des cancers

Réanimation

Surveillance des bébés
prématurés



lundi 6 août 2012 LE FIGARO

2

LA FABULEUSE HISTOIRE
DE LA MÉDECINE



#7/18

Semmelweis, l'apôtre du lavage des mains

Ce médecin hongrois a été le premier à remarquer que les femmes ne mouraient plus en couches quand l'accoucheur se lavait les mains. Il a fini dans un asile, ses théories ayant été considérées comme insensées.



SÉBASTIEN LAPAQUE
slapaque@lefigaro.fr

Il est difficile de croire aujourd'hui qu'au milieu du XIX^e siècle en Europe, un médecin ait été ostracisé par ses confrères, banni des hôpitaux et des maternités, considéré comme demi-fou, parce qu'il prônait au personnel de se laver les mains avant toute intervention et de nettoyer soigneusement les instruments utilisés. Aujourd'hui, celui qui ne respecterait pas de telles règles serait passible de prison. Philippe Ignace Semmelweis, médecin hongrois, a énoncé les principes élémentaires de l'asepsie - la lutte contre l'introduction de microbes dans l'organisme -, après avoir eu l'intuition expérimentale du caractère infectieux de la fièvre puerpérale, cette façon de septicémie à l'origine d'une véritable hécatombe de parturientes dans les maternités européennes aux XVIII^e et XIX^e siècles.

En 1846, à l'hospice général de Vienne où officiait Semmelweis, la maternité avait été dédoublée en raison du nombre important d'inscrits. Les étu-



ET AUJOURD'HUI

GEL HYDROALCOOLIQUE POUR L'HYGIÈNE

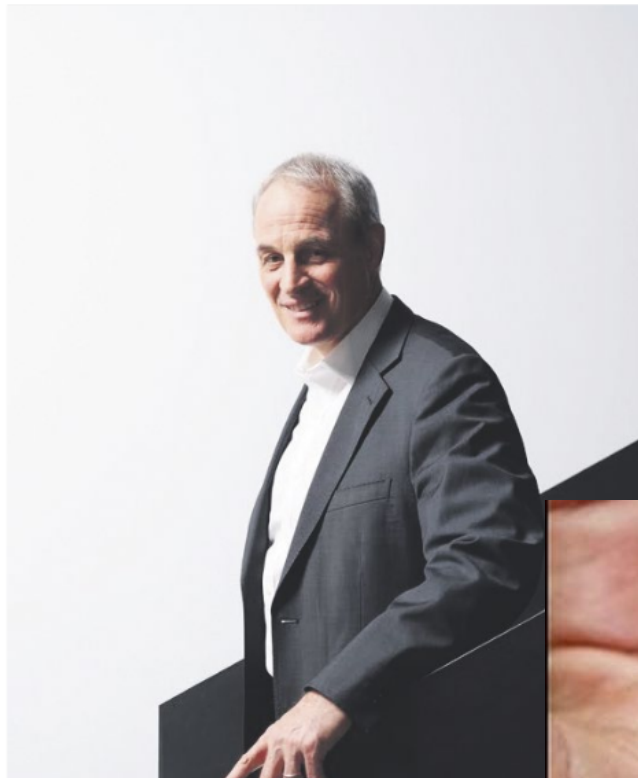
Les infections nosocomiales, c'est-à-dire contractées à l'hôpital, sont la hantise des médecins et des patients. Certes, les pratiques en matière d'hygiène n'ont fait que progresser au cours des cinquante dernières années, mais les patients opérés et hospitalisés sont aussi de plus en plus âgés et fragiles, donc plus à risque. Les hôpitaux se sont dotés de Clin, comités de lutte contre les infections nosocomiales qui surveillent le respect des règles d'hygiène. Pour ce qui est du lavage des mains, les soignants disposent désormais de gel hydroalcoolique pour se désinfecter les mains systématiquement avant chaque examen médical. Il s'agit d'une procédure recommandée par l'OMS car elle est plus rapide et plus efficace qu'un lavage

«Seule la simplicité change le monde»

Son action en faveur de l'hygiène des mains a permis de sauver des millions de vies. Un ouvrage retrace l'aventure scientifique et humaine hors du commun du professeur Didier Pittet

À la fin des années 1840, un obstétricien d'origine hongroise impose le lavage des mains systématique à tout le personnel médical de son service, contre l'avis de la plupart de ses collègues. Ignace Semmelweis est en effet persuadé que ce sont les médecins qui sont respon-

paliés idéalement le manque d'eau. Aussi peu coûteuse qu'efficace, cette mesure a déjà permis de sauver des millions de vies. Cette incroyable aventure scientifique et humaine fait aujourd'hui l'objet d'un livre, signé du blogueur et essayiste Thierry Crouzet, et d'emblée traduit en six langues.



Solutions hydro-alcooliques : 8 millions de vies sauvées

Streptocoque du Groupe A





Bernard Kouchner

**Les antibiotiques,
c'est pas
automatique.**



l'Assurance Maladie

PLUS EN FAIT POUR LA SANTÉ, MEUX VOUS VOUS PORTER.

PREMIER
COMMISSAIRE
GÉNÉRAL

Antibiotiques: la France a réduit de 23 % sa consommation

SANTÉ PUBLIQUE

La campagne de sensibilisation menée par le ministère de la Santé depuis 2002 a permis de faire chuter la proportion de microbes résistants à ces médicaments.

DEPUIS le lancement, en 2002, de ses campagnes de sensibilisation sur l'usage prudent des antibiotiques, la France est devenue le bon élève de l'Union européenne. Lors d'un colloque organisé la semaine dernière à la Direction générale de la santé à Paris, Geneviève Chappuis, de la Caisse nationale d'Assurance-maladie (Cnam), a pu annoncer que la France avait atteint son objectif de réduction de la consommation d'antibiotiques avec une baisse de 23 % en cinq ans, soit le meilleur résultat à l'intérieur de l'Union.

Ce succès, dans le pays européen qui consommait le plus de substances antibiotiques et possédait l'un des taux les plus élevés de résistance bactérienne, tant en ville qu'à l'hôpital, a plusieurs causes. Il y a tout d'abord l'efficacité

du plan national lancé par le ministère de la Santé en 2001 et qui était articulé autour de trois axes : la sensibilisation du grand public, avec le fameux slogan « *les antibiotiques, c'est pas automatique* », la mise à disposition de tests de diagnostic rapide des angines pour vérifier leur origine virale ou bactérienne et, enfin, une action ciblée vers les médecins « gros » prescripteurs d'antibiotiques.

Surtout, la Cnam est parvenue à identifier les freins et les leviers de décision accompagnant les changements de comportement. Ainsi, avant 2001, les médecins « *ressentaient* » une forte pression de la part de leurs patients pour obtenir une ordonnance d'antibiotiques. Mais la diffusion des spots TV et des messages radios ont « *déconditionné* » le public de ses croyances et attitudes vis-à-vis des petites maladies hivernales, souvent virales.

Non seulement les médecins ont pu faire passer plus facilement le message mais, dans bien des cas, le test d'angine leur a permis de démontrer « *en direct* » au malade que cette dernière était

virale et que les antibiotiques étaient donc inutiles car inefficaces. Véritable « *objet transactionnel* », le test a permis d'expliquer à de nombreux patients pourquoi ils n'avaient pas besoin d'ordonnance.

Résultat : les Français qui, avant les campagnes de sensibilisation, étaient 37 % à attendre une prescription d'antibiotiques ne sont plus aujourd'hui que 23 % à le faire. Plus spectaculaire encore, la proportion de parents espérant une ordonnance pour leur enfant malade est passée de 45 % avant 2001 à seulement 25 % actuellement.

Tests rapides d'angines

Autre objectif de la Cnam : le dialogue avec les médecins « gros » prescripteurs d'antibiotiques a commencé dès 2002, avec l'organisation de tables rondes régionales (échange de cas cliniques, comparaison des pratiques), puis de sessions de formation à l'utilisation des tests rapides d'angines, sans oublier l'envoi de 60 000 « *mailings* » aux généralistes. Enfin, entre septembre et décem-

bre 2007, des délégués de l'Assurance-maladie ont visité une ou deux fois les médecins ciblés pour leur rappeler les recommandations du plan national.

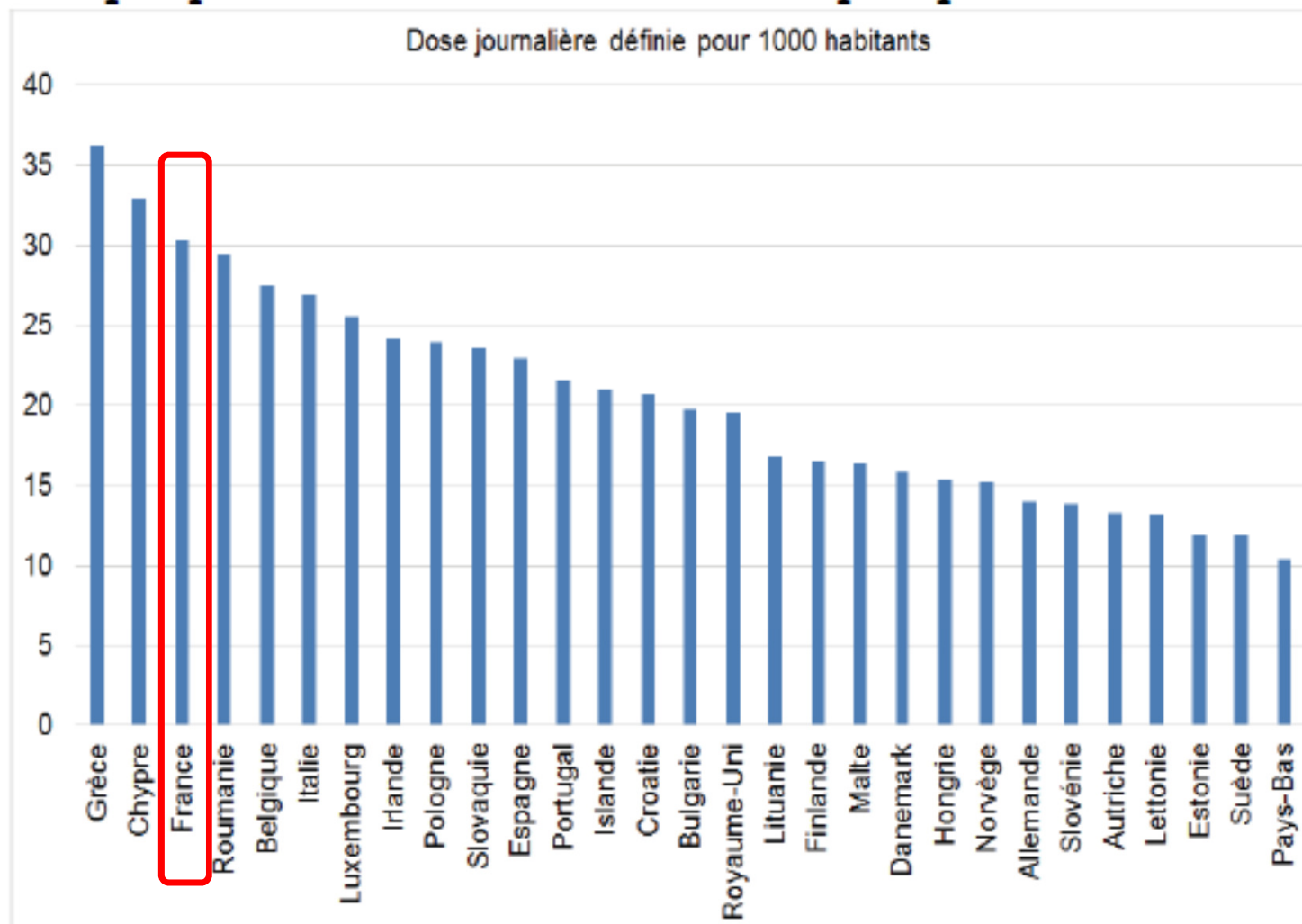
Le résultat de cette campagne, dont le coût est évalué à 500 millions d'euros, ne s'est pas fait attendre : la résistance des microbes aux antibiotiques a notablement baissé. La proportion de pneumocoques résistants à la pénicilline est passée de 47 % en 2001 à 34,5 % en 2005. Dans les hôpitaux, en partie aussi grâce aux mesures d'hygiène, le taux de staphylocoque doré résistant à la méthicilline est passé de 33,4 % en 2001 à 26,7 % en 2006.

D'autres pays européens ont mené des actions semblables mais avec une efficacité moindre. L'Islande a réduit de 35 % sa consommation pédiatrique d'antibiotiques entre 1991 et 1997, mais ce fut sans lendemain. Quant au Royaume-Uni, qui a mené deux campagnes hivernales en 2004 et 2005, il n'a baissé sa consommation d'antibiotiques que de 5,8 %.

JEAN-MICHEL BADER

10 novembre 2008

Graphique 1 : Volume total d'antibiotiques prescrits en 2016



Sources : *European Centre for Disease Prevention and Control.*

EcoAntibio 1 (2011-2016)

PLAN NATIONAL **DE RÉDUCTION**
DES RISQUES **D'ANTIBIORÉSISTANCE**
EN MÉDECINE **VÉTÉINAIRE**

MINISTÈRE
DE L'AGRICULTURE
DE LA PÊCHE
DE LA FORÊT
ET DU DÉVELOPPEMENT
DU TERRITOIRE

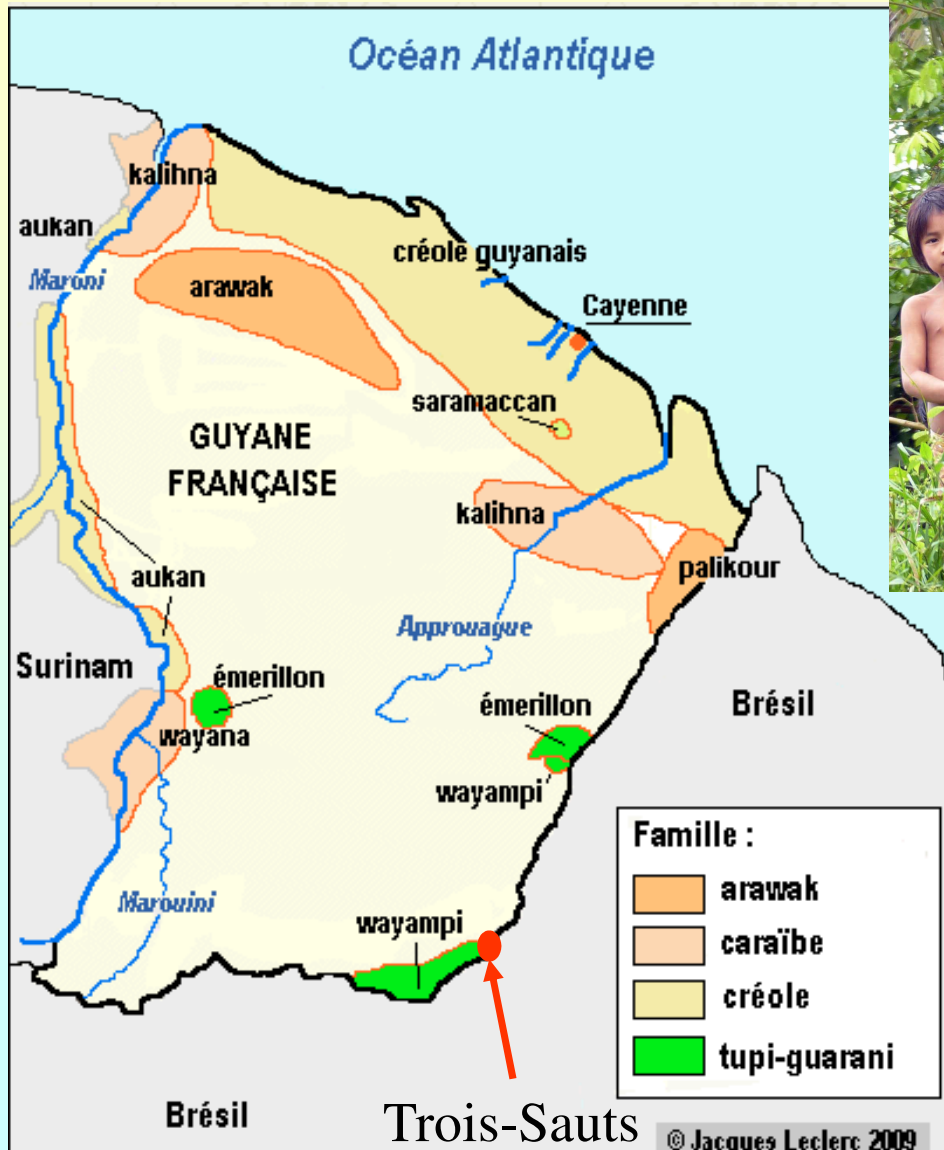
agrioufure.gouv.fr'."/>

LES ANTIBIOTIQUES
POUR NOUS NON PLUS
— C'EST PAS —
AUTOMATIQUE

Des gestes simples d'hygiène permettent
d'éviter les infections et le recours aux antibiotiques

ÉCOANTIBIO
RÉDUIRE L'UTILISATION DES
ANTIBIOTIQUES VÉTÉINAIRES

Pour plus d'informations : agrioufure.gouv.fr



Woerther *et al.* Antimicrob Agents Chemother, 2013; 57:5060.

TABLE 2 Comparison of antibiotic exposure among volunteers and villagers in 2001, 2006, and 2010

Antibiotic name or class	Antimicrobial exposure by population group (no. of treatments/subject/yr)				
	Villagers			Volunteers	
	2001 (n = 388) ^a	2006 (n = 512)	2010 (n = 552)	2006 (n = 151)	2010 (n = 151)
Penicillin	0.19	0.58	0.43	0.40	0.31
Cephalosporin	0	0.04	0.03	0.03	0.01
Macrolide	0.09	0.13	0.09	0.15	0.12
Metronidazole	0.29	0.22	0.09	0.23	0.17
Ofloxacin	0	0.01	0.01	0.03	0.03
Other ^b	0.08	0.10	0.02	0.09	0.02
Total^c	0.64	1.09	0.67	0.89	0.65

Portage BLSE

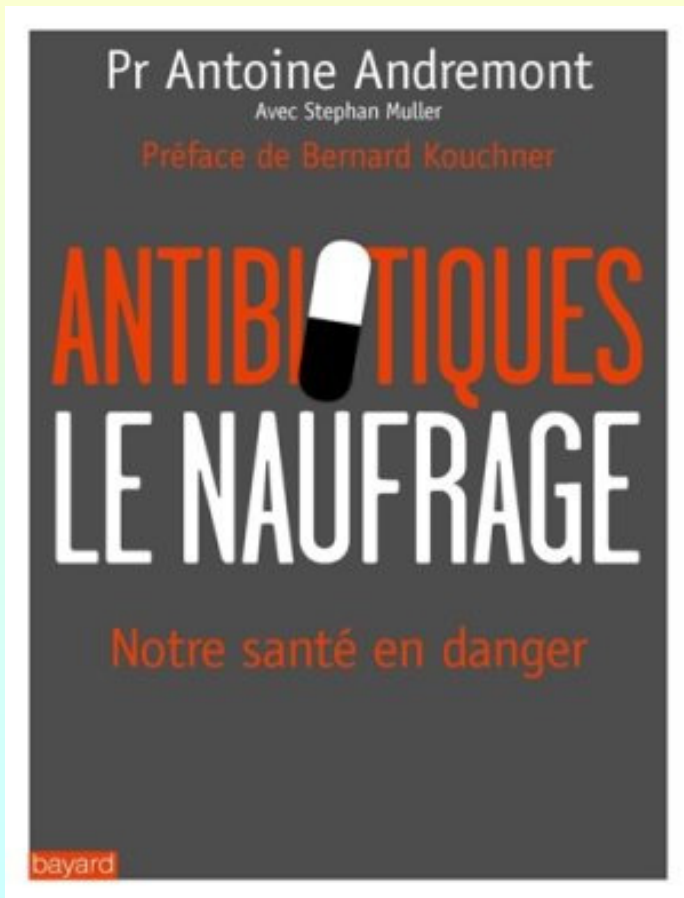
2001	3,2 %
2006	8,0 %

TABLE 2 Comparison of antibiotic exposure among volunteers and villagers in 2001, 2006, and 2010

Antibiotic name or class	Antimicrobial exposure by population group (no. of treatments/subject/yr)				
	Villagers			Volunteers	
	2001 (<i>n</i> = 388) ^a	2006 (<i>n</i> = 512)	2010 (<i>n</i> = 552)	2006 (<i>n</i> = 151)	2010 (<i>n</i> = 151)
Penicillin	0.19	0.58	0.43	0.40	0.31
Cephalosporin	0	0.04	0.03	0.03	0.01
Macrolide	0.09	0.13	0.09	0.15	0.12
Metronidazole	0.29	0.22	0.09	0.23	0.17
Ofloxacin	0	0.01	0.01	0.03	0.03
Other ^b	0.08	0.10	0.02	0.09	0.02
Total^c	0.64	1.09	0.67	0.89	0.65

Portage BLSE

2001	3,2 %
2006	8,0 %
2010	5,3 %



«Plaider pour une utilisation beaucoup plus parcimonieuse, « écologique » en quelque sorte des antibiotiques »

