

Le 19 Janvier 2016

## C'est la fin des antibiotiques !?!?



» Dr Thierry Levent, Equipe mobile d'infectiologie- CH Maubeuge, polyclinique Vauban

# Partie 1. C'est pas gagné...

---

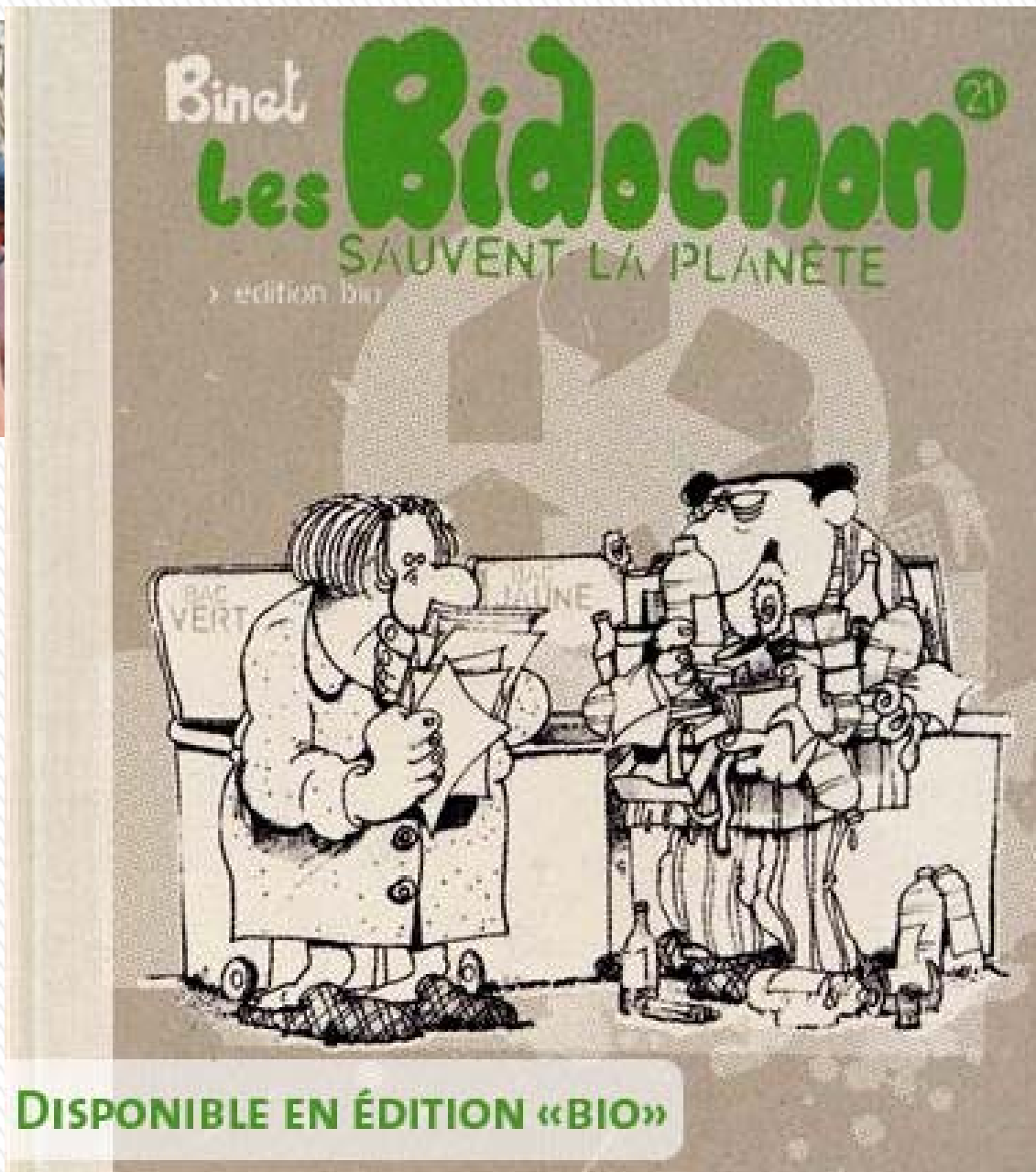


## 1.1. Question pour des champions: Qui suis-je?

- En 2050, si rien n'est fait, à l'échelle de la planète, ce phénomène sera responsable de plus de morts que le cancer (**10 millions/an**),
- Le coût cumulé estimé pour la société: **100 000 milliards de dollars** à l'horizon 2050 si rien n'est fait,
- Diminution du PIB de **2-3,5%**,
- Pour le G7, ce problème est au **6°** rang des risques systémiques,
- Dès maintenant, **60 000 décès/an** Europe-USA secondaires à ce phénomène,
- Pans entiers d'activité menacés

**Bravo, oui, oui, oui... c'est la résistance bactérienne aux antibiotiques !!!!!**

## 1.2. Apocalypse médiatiquement correcte et divergences gênantes...



### 1.3. L'apocalypse du pauvre....

La science ne fait pas le poids!



La multirésistance bactérienne n'intéresse personne.



**Problématique très complexe car interactions constantes entre:**

- ◆ La médecine humaine,
- ◆ La médecine vétérinaire et l'élevage,
- ◆ L'environnement.

**Prescrire un antibiotique génère un impact individuel ET collectif.**



## 1.4 Pourquoi tant de discrétion face un problème pourtant majeur?

Deux économistes anglais ont conclu que « *les économistes de la santé avaient été incapables de démontrer que la résistance aux antibiotiques coûte suffisamment pour être une priorité de santé publique* ».

Smith R, Coast J. BMJ, 2013

### ECDC 2009 (Europe):

- 386 000 infections à BMR/ an,
- 25 000 décès,
- Coût sociétal: 1,5 milliards d'euros:
  - ✓ 910 millions de PEC des patients,
  - ✓ 600 millions liés à la perte de productivité.
- Bactéries prises en compte (SARM, VRSA, VRE, EPC-BLSE, PARI)

### CDC 2013 (USA):

- 2 000 000 infections à BMR/ an,
- 23 000 décès,
- + 250 000 cas d'ICD (14 000 décès)

### APUA 2010 (USA):

- Coût sociétal: 55 milliards de dollars:
  - ✓ 20 milliards de PEC des patients,
  - ✓ 35 milliards liés à la perte de productivité.

## 1.5. Quelques chiffres pour la France<sup>1</sup>:

### **Coût de la surconsommation ATB en ville (ANSM):**

- En 2012, 5° rang européen en terme de consommation,
- Entre 71 et 441 millions d'euros de surconsommation d'antibiotiques/aux pays les plus vertueux.

### **Coût (morbidité, mortalité) de la résistance aux ATB (INVS):**

- ≈ 158 000 infections à BMR,
- Dont 16 000 infections invasives,
- ≈ 12 500 décès directement attribuables dont 2 800 liés à une infection invasive,
- Incidence des infections à BMR: 1,83 (1,48-2,85) cas/1000 jh,
- SARM et BGN R-C3G :responsables de 103 000 infections soit 65% du total des infections recensées.





## 1.6. Progrès médicaux et pans entiers d'activités menacés<sup>1</sup>:

**Aucune étude n'analyse la perspective d'un monde sans aucun ATB efficace :**

- Que faire face aux patients fragiles?
- Que proposer aux patients exposés à des procédures médicales invasives et complexes?

**Les cas de la chirurgie orthopédique prothétique :**

- En 2015, moins de 2% d'ISO sur PTH-PTG,
- Demain devant l'inefficacité programmée des molécules utilisées en antibioprofylaxie (C1G-C2G),
  - ✓ Explosion des ISO (40-50% des patients opérés),
  - ✓ 30% de décès secondaires aux ISO

**Toutes les spécialités chirurgicales seront potentiellement touchées**



1. [http://www.social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport\\_antibiotiques.pdf](http://www.social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_antibiotiques.pdf)

## 1.7. Au niveau mondial<sup>1</sup>:

- Phénomène global qui s'accélère, depuis l'année 2000,
- Fin des brevets pour de nombreux ATB:
  - ✓ Mise à disposition de génériques,
  - ✓ Utilisations nouvelles dans de nombreux pays,
  - ✓ En médecine humaine **ET** vétérinaire



- **OMS 26 mai 2015:** Plan mondial,
- **USA:** plan (budget de 1,2 milliards de dollars sur 5 ans,
- **GB:** The Fleming found (195 millions de livres) = réseau mondial de surveillance des épidémies et moyens d'y répondre,
- **Canada et Allemagne** en cours de réflexion



1. [http://www.social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport\\_antibiotiques.pdf](http://www.social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_antibiotiques.pdf)

## 1.8. Emergence et diffusion mondiale...

### Le cauchemar de l'été 2012

---

Emergence of metallo- $\beta$ -lactamase NDM-1-producing multidrug resistant *Escherichia coli* in Australia

AAC, Sept 2010

Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study

Karthikeyan K Kumarasamy, Mark A Toleman, Timothy R Walsh, Jay Bagaria, Fafhana Butt, Ravikumar Balakrishnan, Uma Chaudhary, Michel Doumith, Christian G Giske, Seema Irfan, Padma Krishnan, Anil V Kumar, Sunil Maharjan, Shazad Mushtaq, Tabassum Noorie, David L Paterson, Andrew Pearson, Claire Perry, Rachel Pike, Bhargavi Rao, Ujjwalyini Ray, Jayanta B Sarma, Madhu Sharma, Elizabeth Sheridan, Mandayam A Thirunavaran, Jane Turton, Supriya Upadhyay, Marina Warner, William Welfare, David M Livermore, Neil Woodford

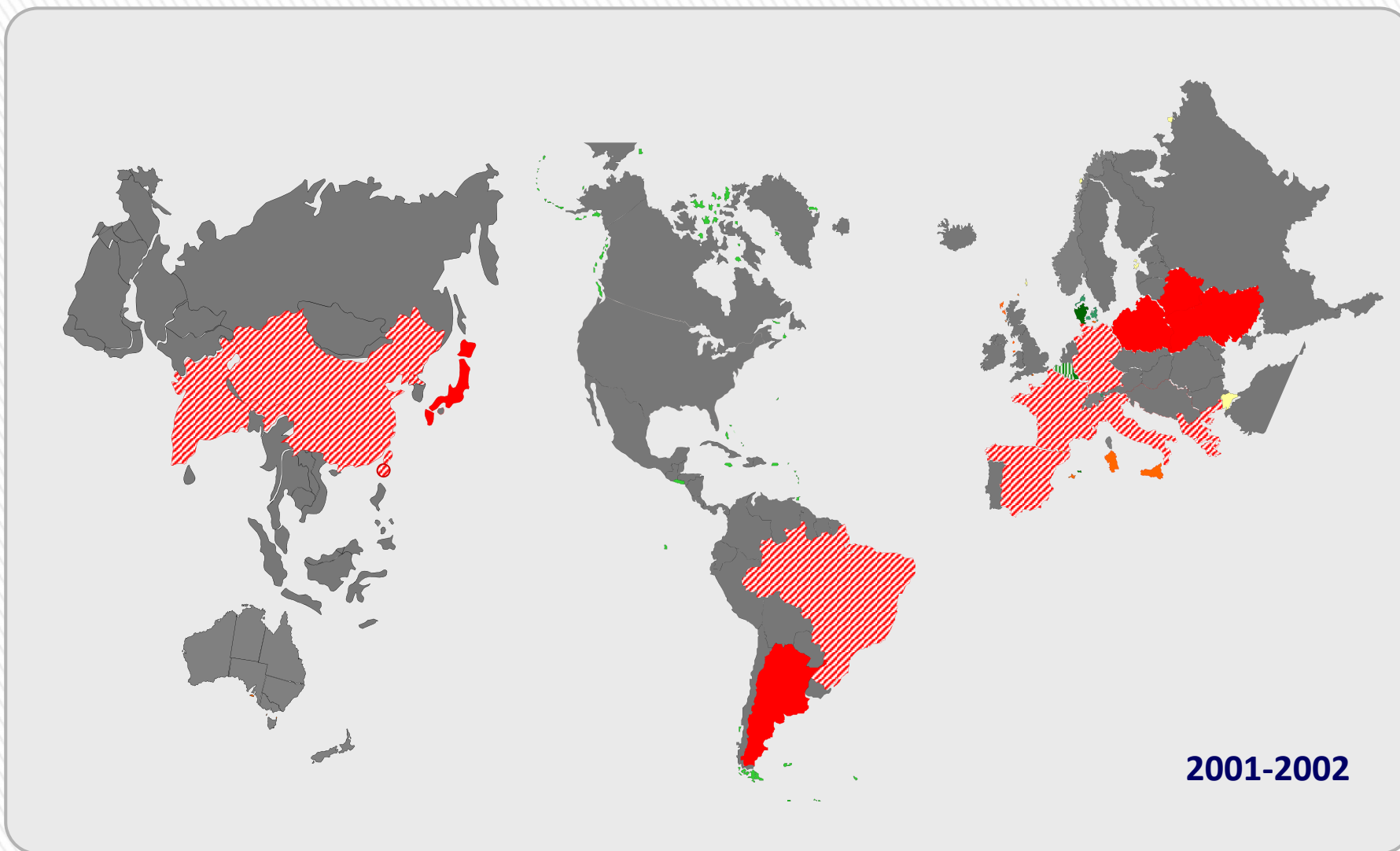
Lancet Infect Dis, Sept 2010



Detection of *Enterobacteriaceae* Isolates Carrying Metallo-Beta-Lactamase --- United States, 2010

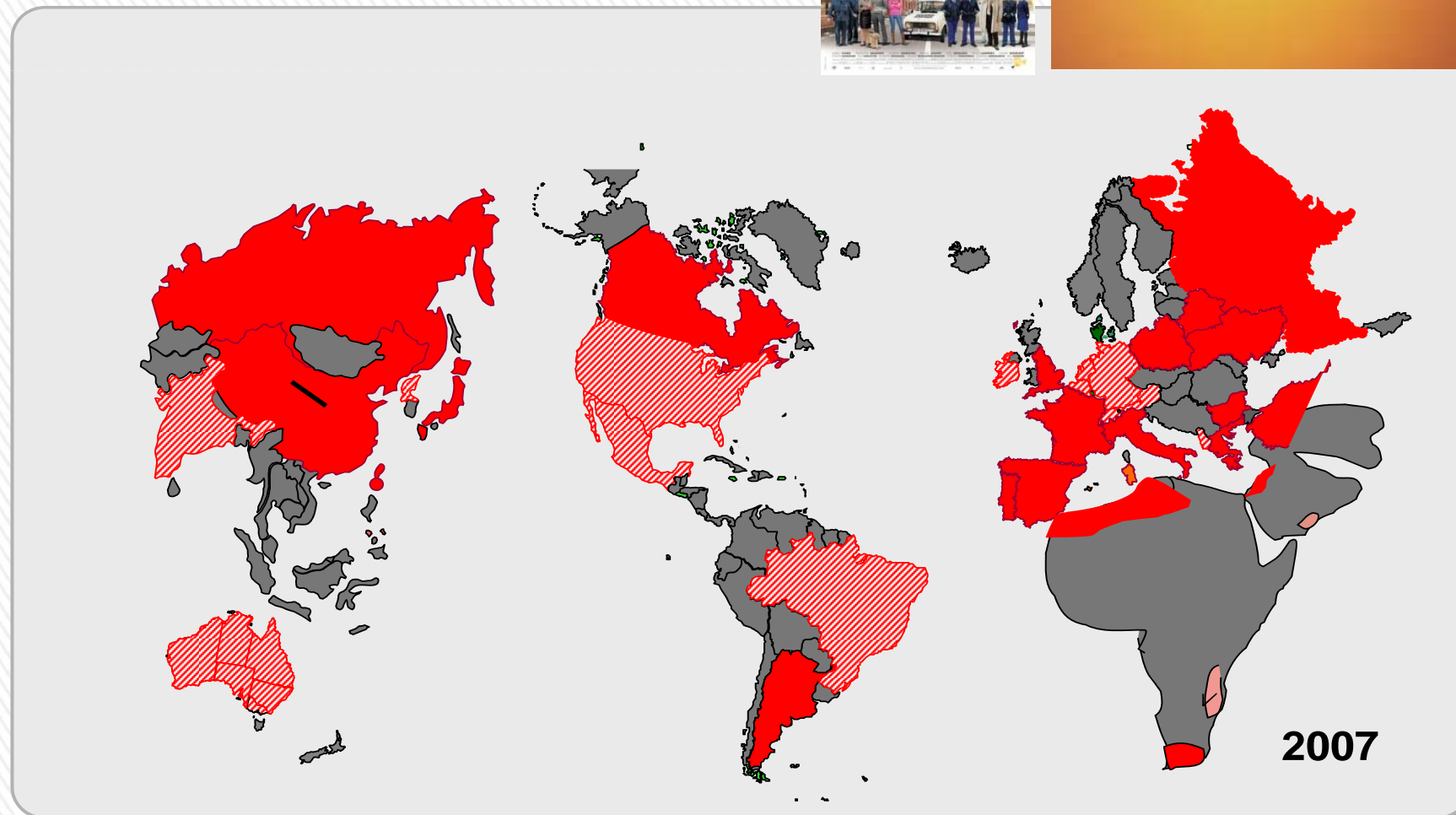
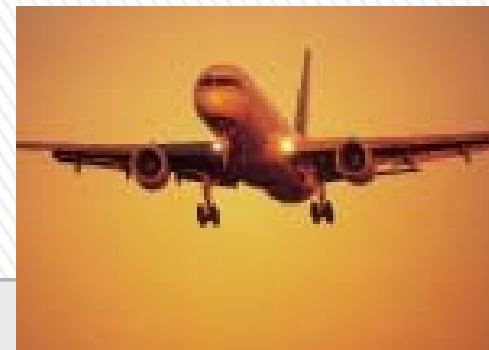


## Mondialisation de la résistance: dissémination de CTX-MS.



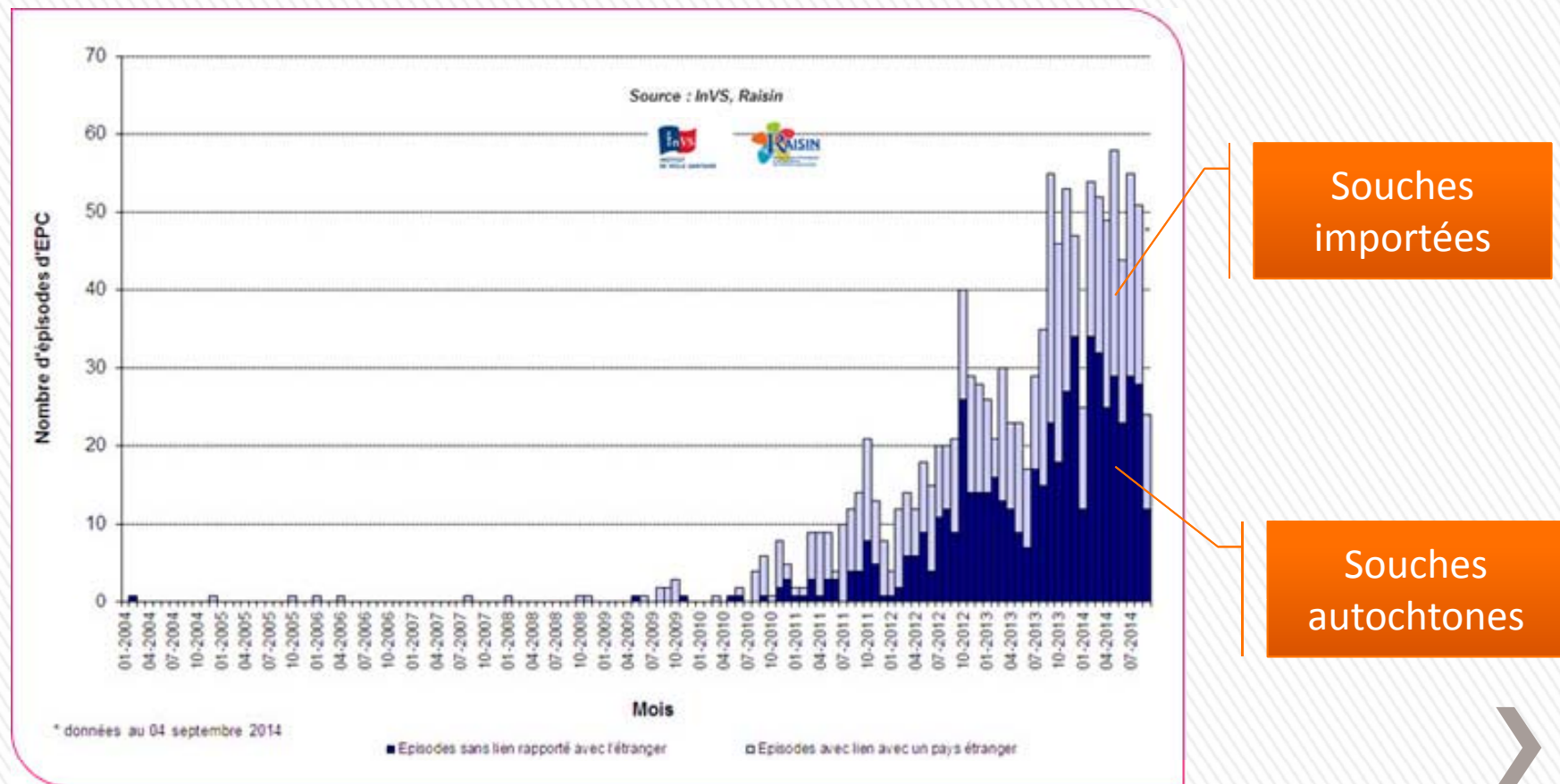
 Endémie  Sporadique

Ca diffuse sec!



■ Endémie    ▨ Sporadique

## Le cas des carbapénémases en France.



# C'est arrivé près d'chez vous, mais ça vient de loin.



Mr L. mohamed



**Le 5 septembre 2013**

**USCA: dépistage rectal à l'entrée et isolement<sup>1</sup>**



[http://nosobase.chu-lyon.fr/recommandations/hcsp/2010\\_BMR\\_MAJ\\_HCSP.pdf](http://nosobase.chu-lyon.fr/recommandations/hcsp/2010_BMR_MAJ_HCSP.pdf)

| Klebsiella pneumoniae            |          |
|----------------------------------|----------|
| .. ATB BGN FERMENTANT VITEK      |          |
| -- Ampicilline                   | R, >=32  |
| -- Amoxicilline+ Ac Clavulanique | R, >=32  |
| -- Ticarcilline                  | R, >=128 |
| -- Pipéracilline+Tazobactam      | R, >=128 |
| -- Céfotoline                    | R, >=64  |
| -- Céfoxitine                    | S, <=4   |
| -- Céfoxime                      | R, >=64  |
| -- Cefotaxime                    | R, >=64  |
| -- Imipénème                     | R        |
| -- Ertapénème                    | R        |
| -- Amikacine                     | R        |
| -- Gentamicine                   | R, >=16  |
| -- Acide nalidixique             | R, >=32  |
| -- Ciprofloxacine                | R, >=4   |
| -- Ofloxacine                    | R, >=8   |
| -- Nitrofurantoine               | R, >=512 |

**Envoi de la souche au CNR**





Madame,

Nous avons analysé la souche de *K. pneumoniae* isolée chez M. L..... M.

Le test de diagnostic rapide, Carba NP Test, nous indique que cette souche a une activité de carbapénémase.

Les résultats des PCRs nous indiquent que cette carbapénémase est de type **OXA-48**. Le séquençage du gène est en cours.

Bien cordialement.

Dr. Gaëlle CUZON

Hôpital de Bicêtre

Service de Bactériologie



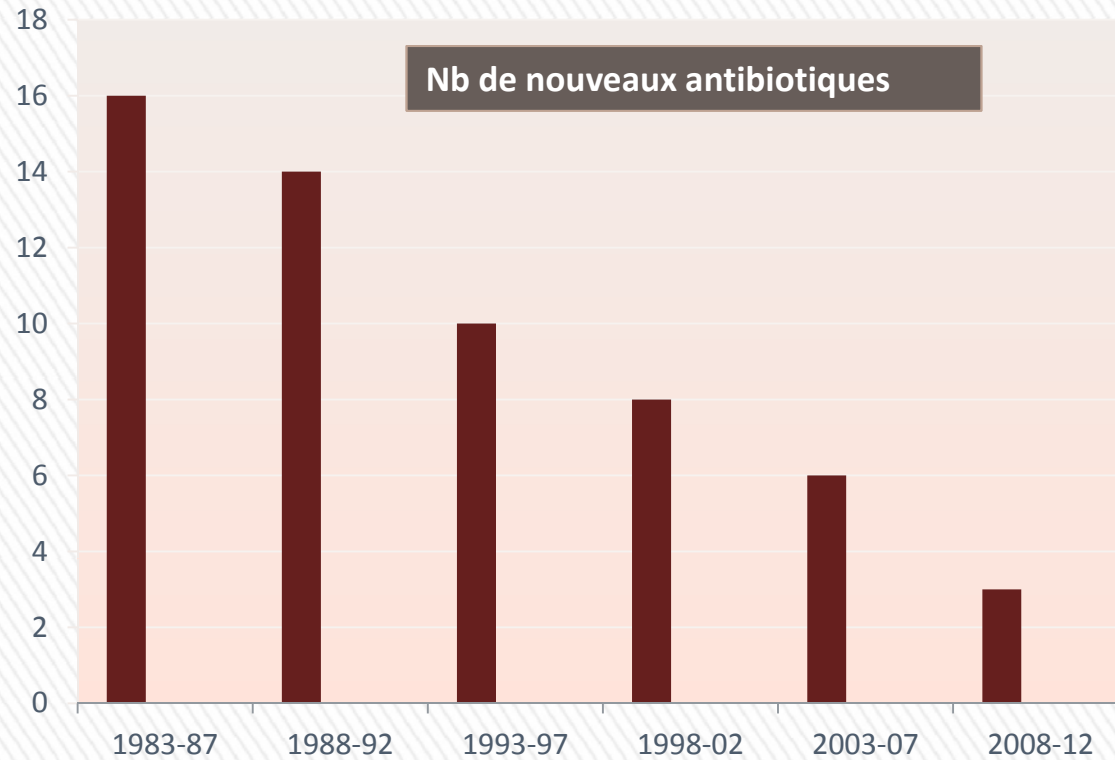


## 1.9 De moins en moins de nouveaux antibiotiques.



### 2009:

6 antibiotiques  
67 oncologie  
33 inflammation  
34 maladies chroniques



## Pourquoi cette pénurie d'innovation?

- Perspectives économiques insuffisantes pour les industriels,
- Politique de limitation des nouvelles thérapies: retour sur investissement non garanti,
- Maladies chroniques = **TT long** donc plus **rentable** qu'une guérison en 10j avec des antibiotiques,

D'ou une réflexion nécessaire sur le statut particulier des produits innovants



## 1.10. Antibiorésistance et environnement.

### Constats:

Les mécanismes qui sous-tendent l'émergence, la multiplication et la diffusion de la résistance bactérienne se produisent de plus en plus **en dehors** des circuits médicaux classiques.

### Processus de sélection des résistances-relations complexes:

- Automédication, médecine vétérinaire, métaphylaxie,
- Absence de stockage et/ou de traitement des effluents humains et agricoles,
- Pays émergents et accessibilité aux ATB,
- Commerce mondial: animaux, produits alimentaires,
- Rejets de produits chimiques et effet sur la pression de sélection,
- Utilisation immodérée des biocides,
- Circulation intense des êtres humains



# La toxine, la BLSE et le bio: faites gaffe à l'environnement!



## ***Escherichia coli:***

- Producteur d'une shiga-toxine,
- Multirésistante aux ATB,

## **En 2011** <sup>1,2</sup>:

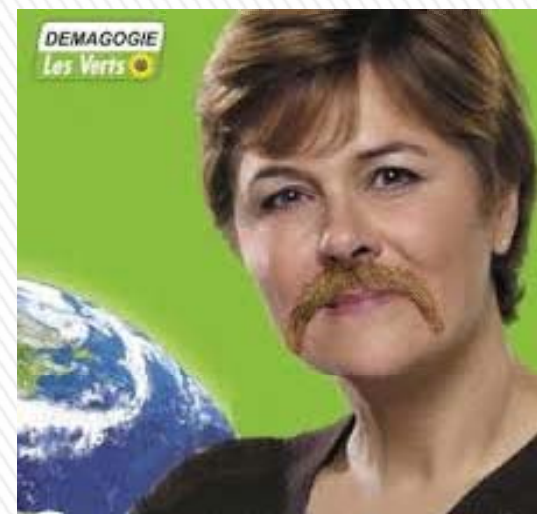
- 4 500 personnes infectées,
- 810 SHU,
- 39 décès,
- Taux de mortalité de 8,9/1000

1. M. Gouli, FX. Weil. *Les Escherichia coli entérohémorragiques: des entérobactéries d'actualité*. La Presse Médicale, 2013; 42:68-75.

2. [http://www.sciencesetavenir.fr/actualite/fondamental/20110610.OBS4913/sur\\_la\\_piste...](http://www.sciencesetavenir.fr/actualite/fondamental/20110610.OBS4913/sur_la_piste...)

## **Bilan sanitaire politiquement incorrect en 2011 pour l'Allemagne:**

**Nombre de morts (des vrais):**  
Bio 39-nucléaire 0



**Du concret.**

**Pour demain, tout va bien...**



## Cas n°1



**Patiente de 60 ans:**

- DID,
- AOMI,
- Gangrène sèche du 4<sup>e</sup> rayon + cellulite,
- Situation dermatologique calmée par de l'Augmentin,
- Ostéo-arthrite de l'IPP.



Une fois la situation infectieuse maîtrisée, une amputation est réalisée associée à 2 biopsies osseuses sur la tranche de section d'amont...



## Que faites-vous?

METATARSE GAUCHE

1. Je fais semblant de ne pas savoir lire,
2. Je prends des vacances rapido (il me reste d'ailleurs 11 RTT),
3. Je fais la danse de la pluie, du ventre éventuellement,
4. Je fais amputer à mi-cuisse,
5. Je teste des molécules exotiques (colymicine, cyclines...),
6. Je supplie le CH de Tourcoing de bien vouloir me donner des conseils...

|                          |  |   |
|--------------------------|--|---|
| EN COURS                 |  |   |
| Ticarcline               |  | R |
| Ticarcline+Ac Cl         |  | R |
| Pipéracilline+Tazobactam |  | R |
| Ceftazidime              |  | R |
| Céfépime                 |  | R |
| Imipénème                |  | R |
| Méropénème               |  | R |
| Tobramycine              |  | R |
| Amikacine                |  | R |
| Gentamicine              |  | R |
| Netilmicine              |  | R |
| Cotrimoxazole            |  | R |
| Ciprofloxacine           |  | R |
| Levofloxacine            |  | R |
| Piperacilline            |  | R |

Colymicine-S  
Minocycline-I

Bacilles Gram négatif  
Acinetobacter baumannii  
Acinetobacter baumannii

*Edition partielle*

Oscar Mokono  
Praticien Hospitalier  
Réfèrent : Cytologie Hémostase

Valérie Linxe  
Praticien Hospitalier  
Réfèrent: Immunologie

Manica Vasseur  
Praticien Hospitalier  
Chef de service

Page 1/2  
Audrey Decambon François Duvezil  
Praticien contractuel Praticien Hospitalier  
Réfèrent: Biochimie Biologie délocalisée





## Cas n°2: de là à là....





**Des vacances de rêve portugaises...**

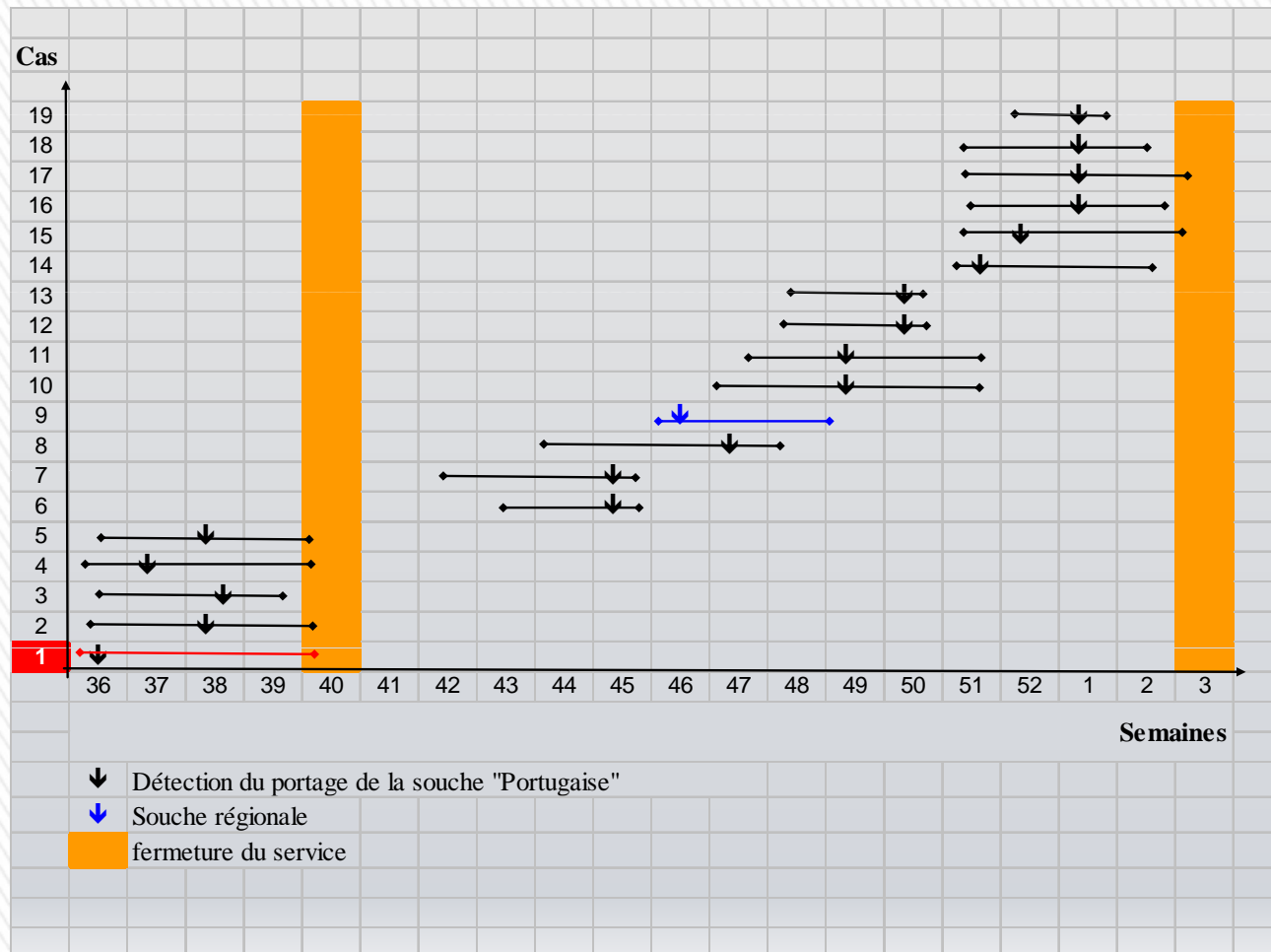
**Qui se finissent à Maubeuge (c'est moins glamour)**

- ✓ Patiente de 16 ans, sans ATCD.
- ✓ AVP avec polytraumatisme le 23 août 2010.
- ✓ Bactériémie et pneumopathie nosocomiale à *Acinetobacter baumannii* multirésistant = **ABRI (portugais)**
- ✓ Transférée en France le 09/09/2010 (rapprochement familial)

## *Acinetobacter baumannii* portugais détecté et prélevé dans les bronches

| Antibiotiques                | Sensibilité |
|------------------------------|-------------|
| Ticarcilline                 | R           |
| Ticarcilline-Ac Clavulanique | R           |
| Pipéracilline                | R           |
| Céfotaxime                   | R           |
| Ceftazidime                  | R           |
| Céfépime                     | R           |
| Imipénème                    | R           |
| Amikacine                    | R           |
| Tobramycine                  | R           |
| Ciprofloxacine               | R           |
| Triméthoprim                 | R           |
| <b>Rifadine</b>              | <b>S</b>    |
| Fosfomycine                  | R           |
| <b>Colistine</b>             | <b>S</b>    |





### 3 Cellules de crise:

- Fermeture de l'unité.
- Prélèvements d'environnement.
- Décontamination des locaux par voie aérienne.



## Bilan des courses.

### *Coût de nos fermetures répétées*

---

|                                |                      |
|--------------------------------|----------------------|
| Nb de lits                     | 10                   |
| Nb journées fermées            | 137                  |
| Nb journées lits/place fermées | 685                  |
| Perte sur CA brute             | 82 228 euros         |
| Pertes sur suppléments         | 570 140 euros        |
| <b>Perte nette</b>             | <b>653 367 euros</b> |

---



## Cas n°3: je peux le faire!



## Moi aussi je suis capable de sélectionner!

| ATB                   | Sensibilité |
|-----------------------|-------------|
| Amoxicilline          | R           |
| Amox-Ac Clav          | R           |
| Ticarcilline          | R           |
| Ticarcilline- Ac Clav | R           |
| Pipéracilline         | R           |
| Pipéracilline-        | R           |
| Tazobactam            | R           |
| Céfotaxime            | R           |
| Ceftazidime           | R           |
| Axépime               | R           |
| Imipénème             | R           |
| Ertapénème            | R           |
| Amikacine             | R           |
| Gentamicine           | R           |
| Ciprofloxacine        | R           |
| Lévofloxacine         | R           |
| Fosfomycine           | R           |
| Triméthoprime         | R           |

- Femme de 80 ans.
- ATCD: calculs rénaux, cystites répétition.
- PFNA.
- J5: pyélonéphrite.
- Ciflox en empirique.
- Puis Rocéphine en empirique
- Désescalade (Augmentin) dès réception de l'ECBU (*E.coli* Amp<sup>i</sup>-R et CTX-S).
- 2° ECBU: *K. pneumoniae* BLSE.
- Donc Invanz pendant 15j
- Résultat de l'écouvillonnage rectal en fin de TT...

***K. pneumoniae* cumulant tous les mécanismes de résistance.**

## **Partie 2. Un ennemi très costaud.**

---

**Rappels en tout genre...**





## 2.1 Quelques informations pour donner une idée...



### Bactéries 1- Humains 0.

| Variable            | Microbes           | Humains         | Facteurs        |
|---------------------|--------------------|-----------------|-----------------|
| Nb sur terre        | $5 \times 10^{31}$ | $6 \times 10^9$ | $10^{22}$       |
| Masse (tonnes)      | $5 \times 10^{16}$ | $3 \times 10^8$ | $10^8$          |
| Temps de génération | 30 mn              | 30 ans          | $5 \times 10^5$ |



## Elles résistent à tout!

### Aux pires chaleurs

*Pyrolobus fumarii* se reproduit à 113°C , survit jusqu'à 120°C.



### Aux milieux acides

*Ferroplasma acidarmanus* s'épanouit à un PH de 1,20 et survit à un PH de 0 .

### Au froid

*Methanogenium frigidum* vit à 0°C, au Groenland des bactéries ont été retrouvée vivantes à 3 kilomètres de profondeur depuis 120 000 ans.



### A la sécheresse

220 000 bactéries/gramme de sable saharien.



### Aux fortes pressions

*Pyrococcus yayanosii* survit jusqu'à 1200 atm.  
(elle meure à moins de 200 atm!)



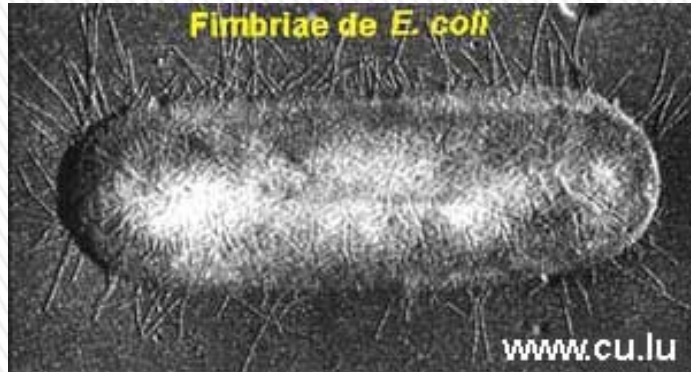
Elles jouent un rôle clé dans notre santé.

### Composition d'*Homo sapiens* :

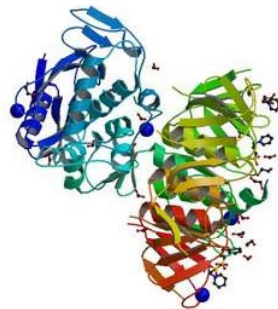
- 1 cellule/10 est réellement humaine,
- 1,5 à 2 kg de notre poids sont des bactéries,
- La proportion de gènes humains est de 0,5%!
- Le microbiote intestinal est un organe à part entière



## 2.2. Les bactéries sont armées pour nous poser des problèmes.



1. Elles peuvent être très adhérentes...  
Pour déclencher une maladie, les bactéries infectieuses doivent d'abord adhérer à un **tissu** et pénétrer dans l'organisme,



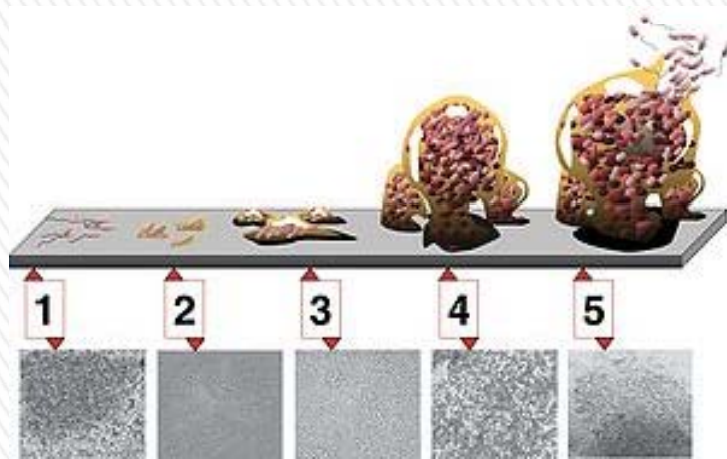
2. Ou produire des toxines,

3. Ou devenir résistantes aux antibiotiques,

4. Ou devenir épidémiques.

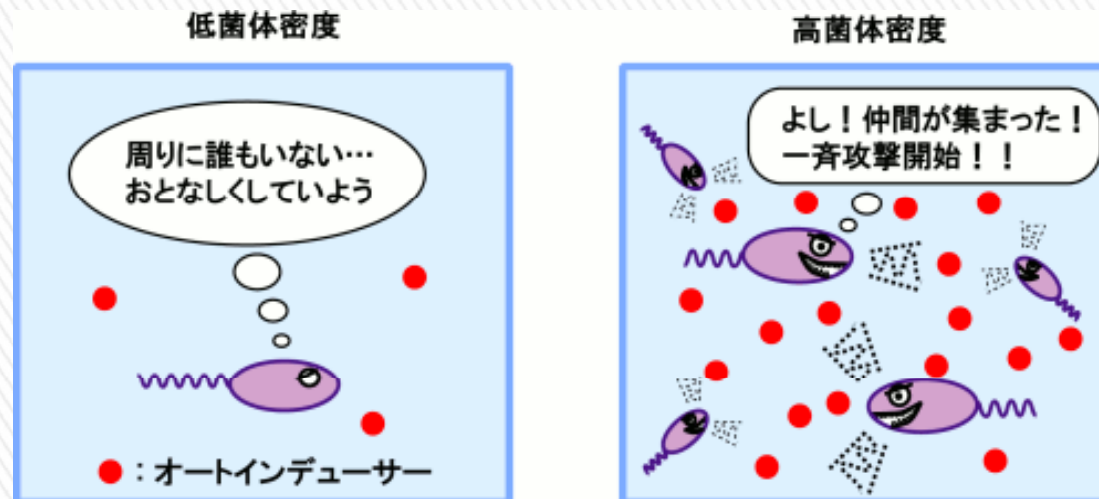


## Toujours plus fort: les bactéries se protègent et discutent entres-elles!



Sur les surfaces, les bactéries vivent dans un biofilm qui les protège.

Au sein du biofilm , s'opère un phénomène de communication entre bactéries appelé *Quorum sensing*.



## 2.3. La résistance, c'est génétique et c'est pas d'aujourd'hui!

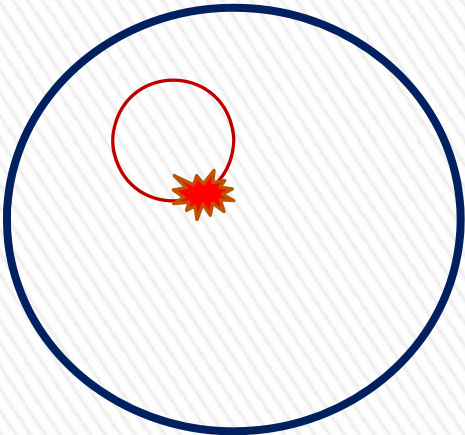
---



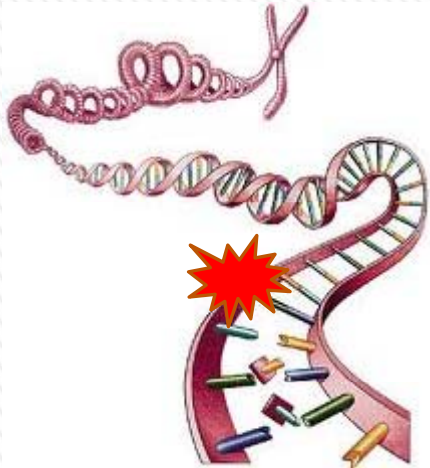
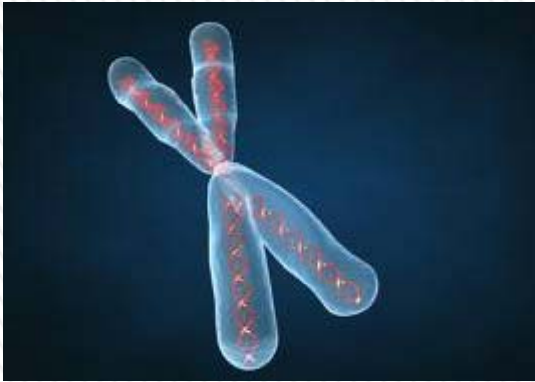
Des gènes de résistance aux antibiotiques datant de 30 000 ans ont été retrouvés dans le pergélisol du Yukon en 2011.



# La résistance aux ATB est codée au niveau chromosomique



 Gène codant pour la résistance résistance aux ATB

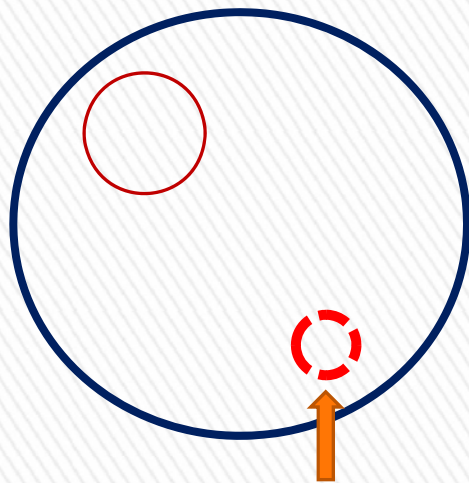


Mais les bactéries ont de la ressource...

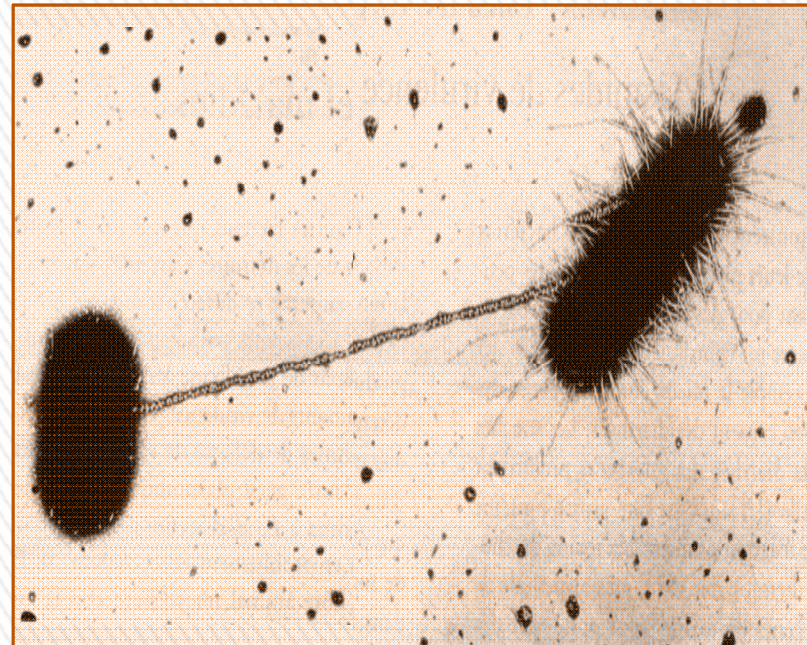
## Les plasmides, un morceau de chromosome diabolique!

Transmission « mère-fille-cousins-cousines-voisins-voisines... »

**Bref ça diffuse sec!**



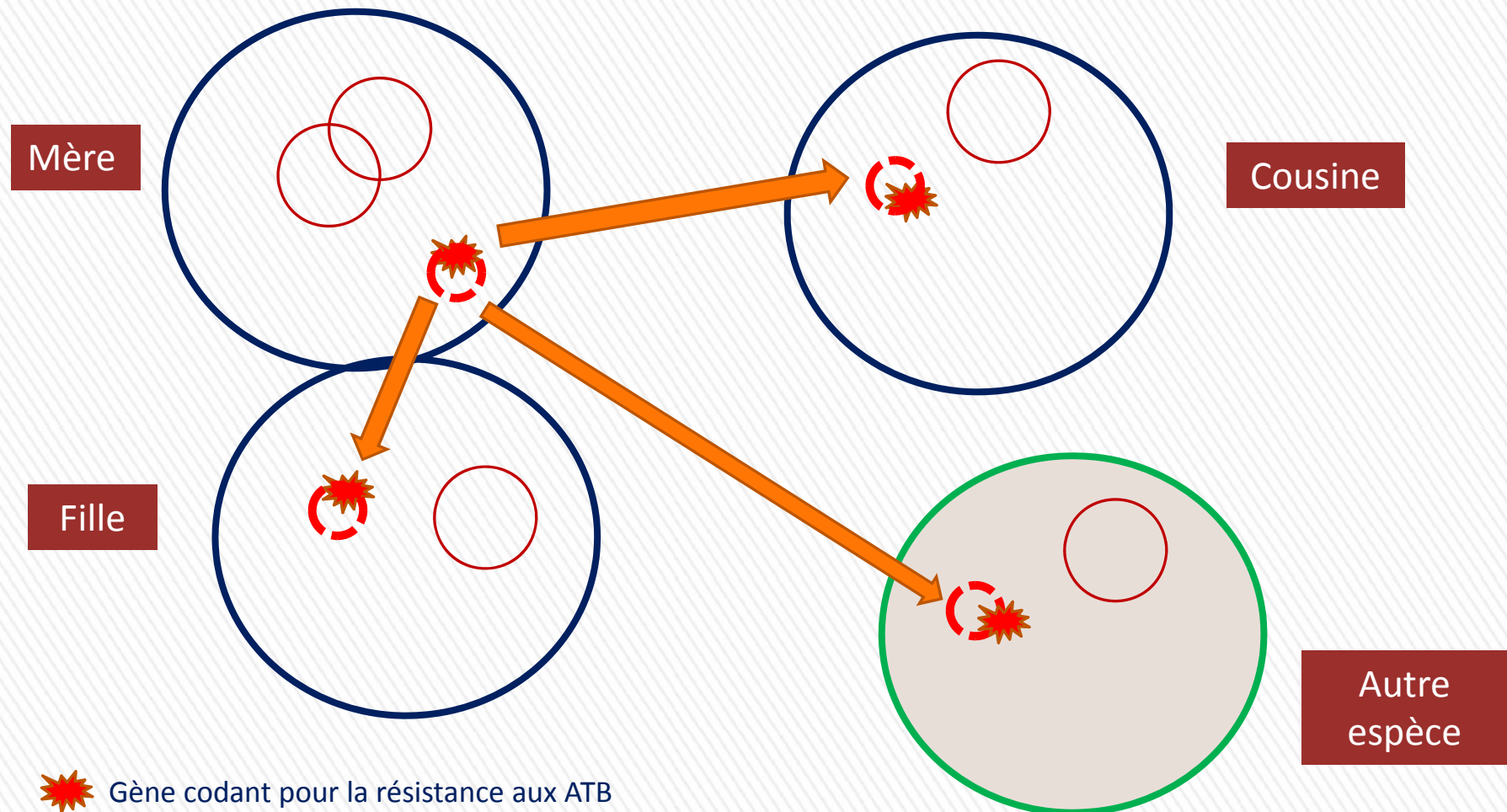
Plasmide où gènes « sauteurs »





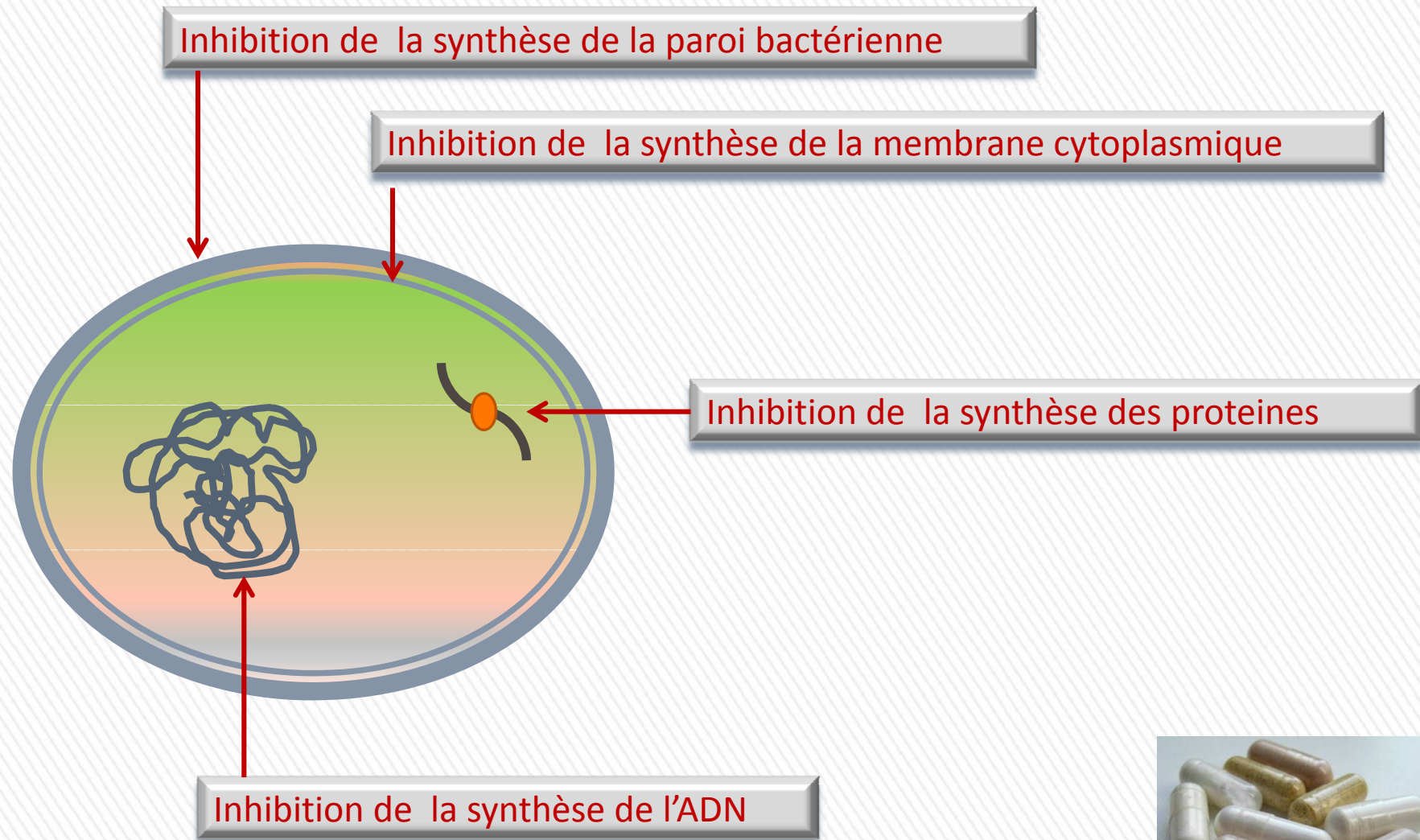
# La résistance, c'est génétique et ça se transmet

La transmission horizontale: très épidémique



## 2.4. Au fait, comment les antibiotiques agissent-ils?

---





## Quand parle t'on de BMR?

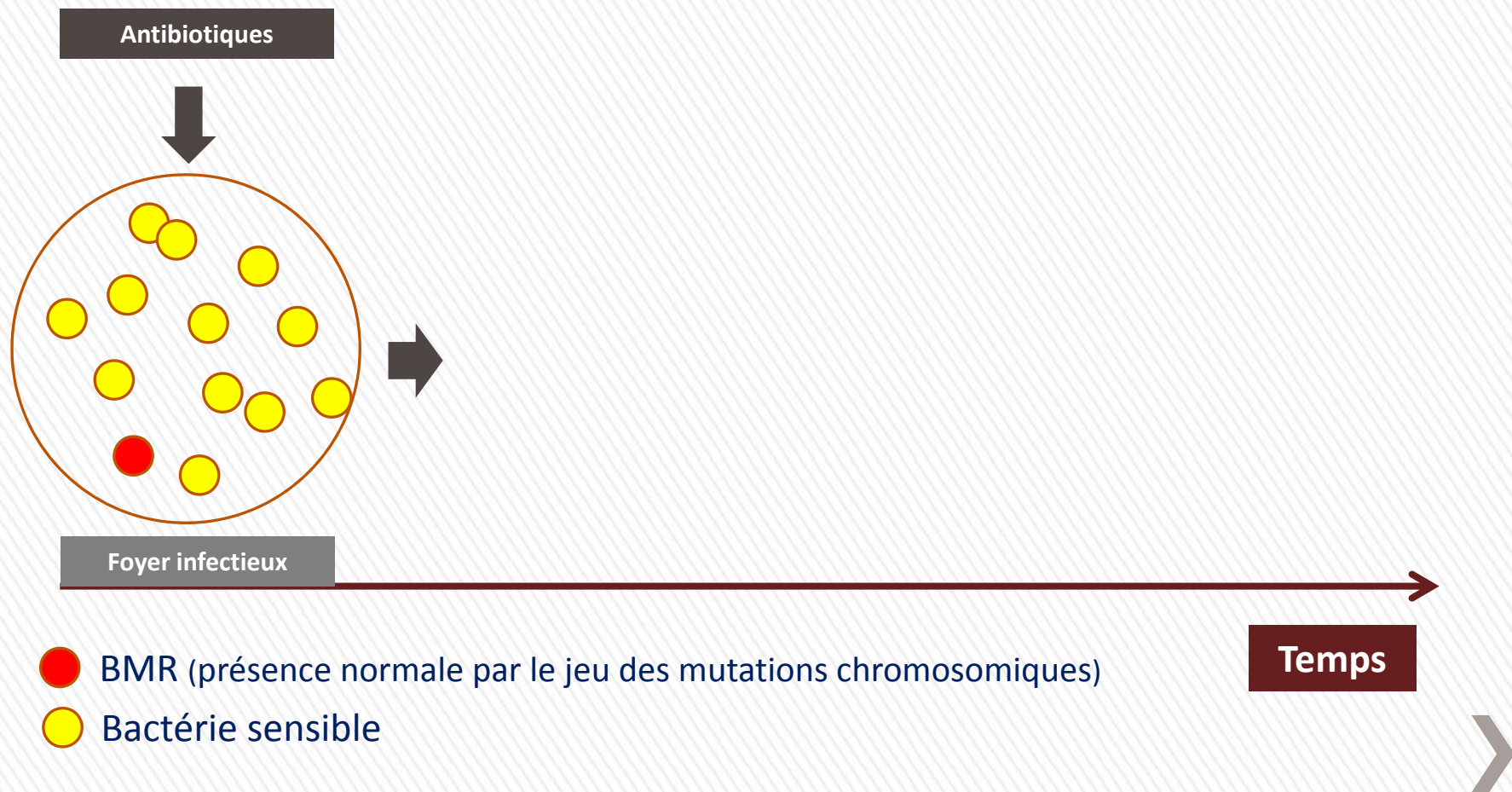
Selon l'ECDC, une BMR est une bactérie:

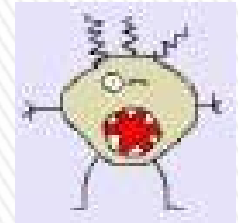
- Résistante à au moins un antibiotique,
- Dans au moins 3 classes thérapeutiques différentes (qui peuvent varier d'une espèce à l'autre).

Magiorakos AP et al. Clin Microbiol Infect. 2012.

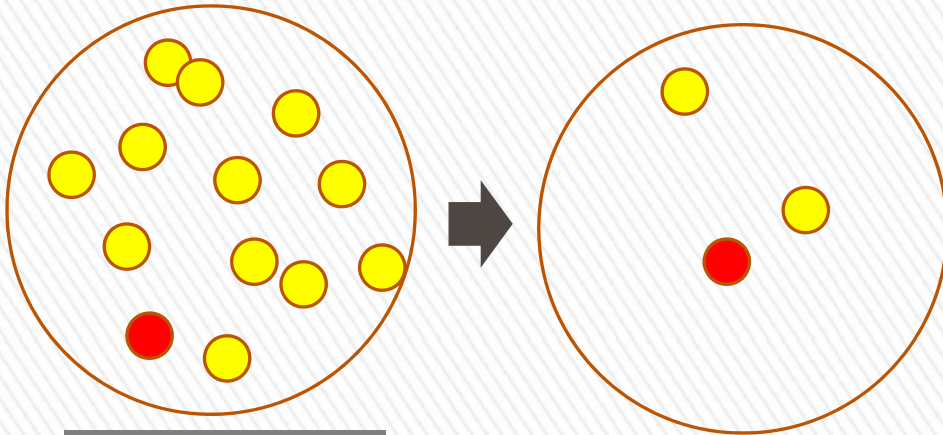


## 2.6. Comment sélectionne-t-on des bactéries résistantes?





Antibiotiques

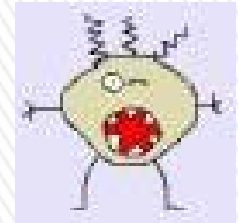


Foyer infectieux

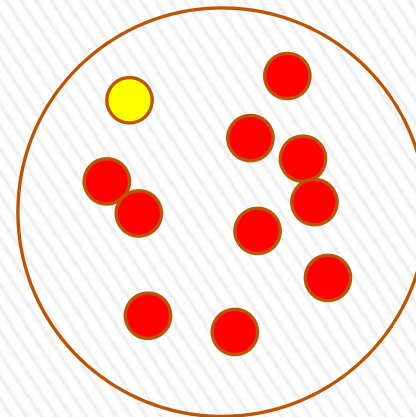
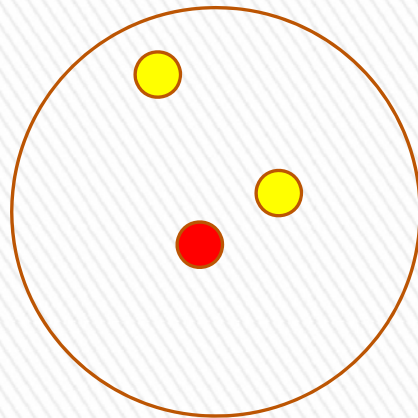
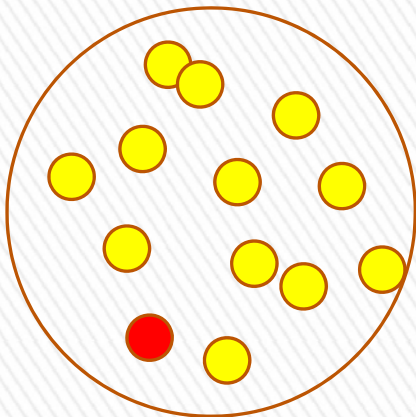
-  BMR
-  Bactérie sensible

Temps





Antibiotiques



Les problèmes thérapeutiques commencent

Foyer infectieux

● BMR

● Bactérie sensible

Temps



Bref vous avez compris: les ATB ça sélectionne mais ça ne crée pas les BMR.

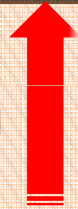
## 2.7. Mais comment les médecins font-ils pour se mettre dans l'embarras ?

**Les docteurs sont trop forts!**





- Mauvais diagnostic
- Méconnaissance des recommandations
- Promotion des labos



**Prescriptions**



- Education médicale
- Accès facile aux recommandations
- Régulation de la promotion des labo

**Le médecin**



- Mauvais diagnostic
- Méconnaissance des recommandations
- Promotion des labos



**Association à risques !!!**

- Education médicale
- Accès facile aux recommandations
- Régulation de la promotion des labo

**Le médecin**

- Sévérité perçue
- Méconnaissance de l'impact écologique

**Demande du patient**



- Education de la population
- Régulation des remboursements

**Le patient**

## 1.8. En plus les ATB c'est compliqué à prescrire....

---

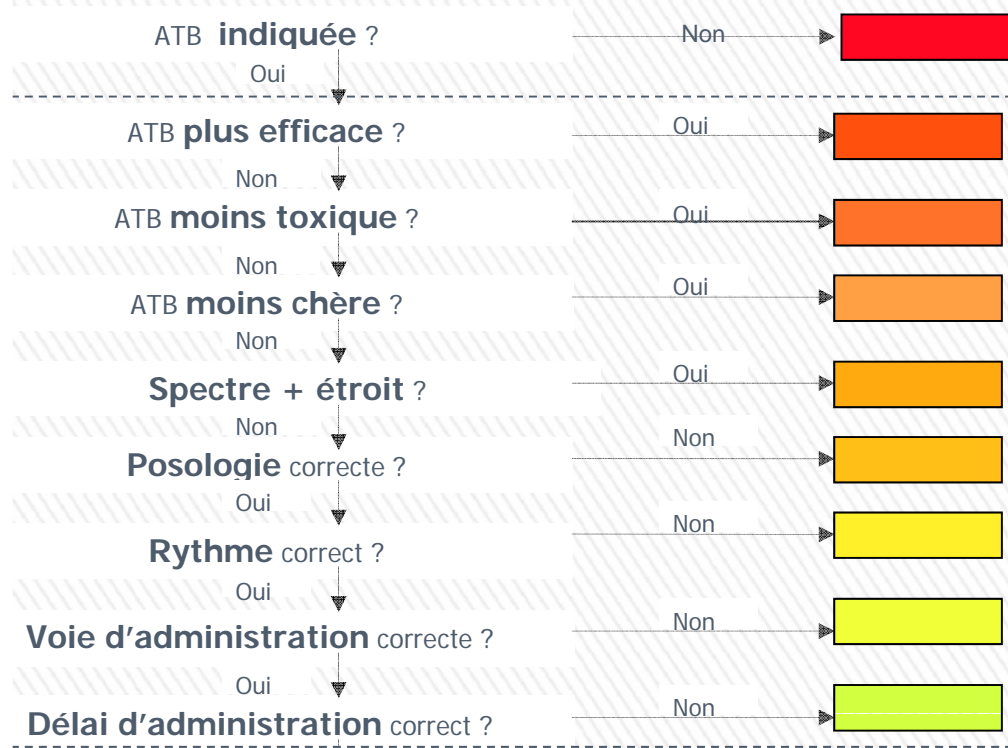
ATB indiquée ?

Oui

Non



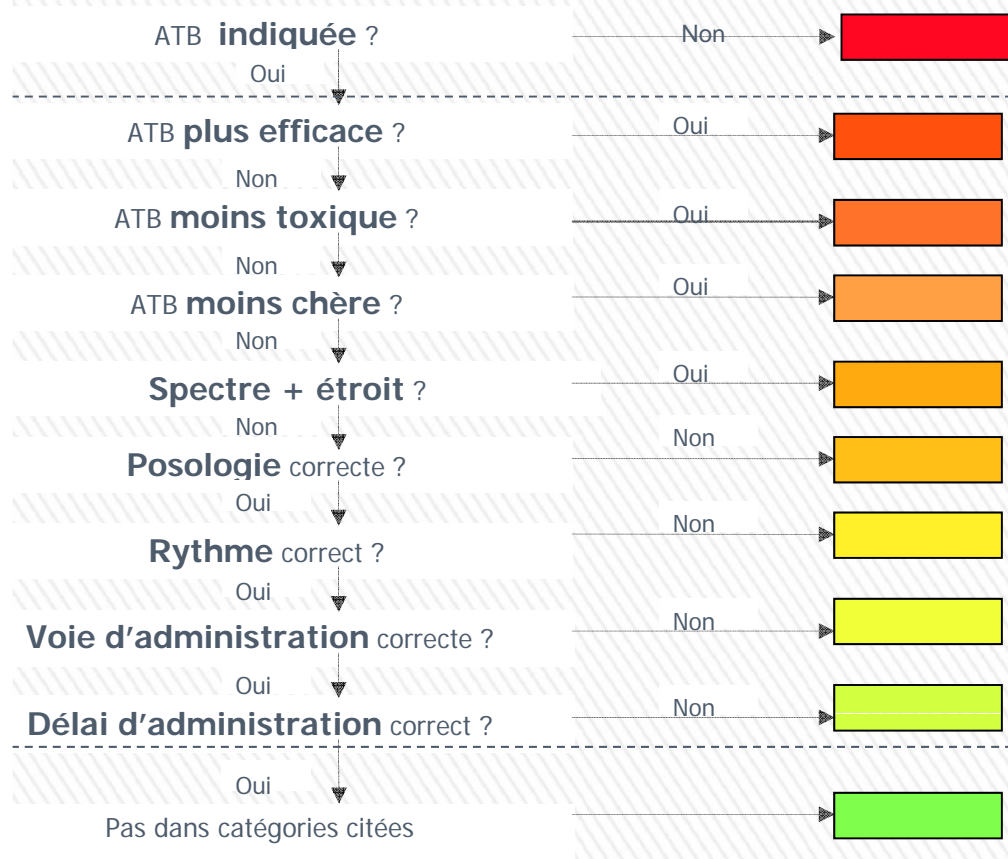
*ATB non indiquée*



***ATB non indiquée***

***ATB inadéquate***





***ATB non indiquée***

***ATB inadéquate***

***ATB optimale***



## Dans la vraie vie... les docteurs sélectionnent

Avant l'ère des ATB: que du bonheur (du moins pour les biens portants).  
Puis vint le Clamoxyl®...

| ATB          | Souche sauvage |
|--------------|----------------|
| Amoxicilline | S              |



Prescription d'amoxicilline (on n'a que celui là)...



1° niveau de sélection



| ATB          | Souche sauvage | B-lactamases Bas niveau |
|--------------|----------------|-------------------------|
| Amoxicilline | S              | R                       |
| Amox-Ac Clav | S              | S                       |
| C1G-C2G      |                |                         |



Prescription d'amox-Ac Clav



2° niveau de sélection



| ATB          | Souche sauvage | B-lactamases Bas niveau | B-lactamases Haut niveau |
|--------------|----------------|-------------------------|--------------------------|
| Amoxicilline | S              |                         | R                        |
| Amox-Ac Clav | S              | S                       | R                        |
| C1G-C2G      | S              |                         | R                        |
| C3G          | S              | S                       | S                        |
| Imipénème    | S              | S                       | S                        |
| Aminosides   | S              | S                       | S                        |
| FQ           | S              | S                       | ±                        |



Prescription de C3G ou FQ





3° niveau de sélection

| ATB          | Souche sauvage | B-lactamases Bas niveau | B-lactamases Haut niveau | BLSE |
|--------------|----------------|-------------------------|--------------------------|------|
| Amoxicilline | S              |                         |                          | R    |
| Amox-Ac Clav | S              | S                       |                          | R    |
| C1G-C2G      | S              |                         |                          | R    |
| C3G          | S              | S                       | S                        | R    |
| Imipénème    | S              | S                       | S                        | S    |
| Aminosides   | S              | S                       | S                        | ±    |
| FQ           | S              | S                       | ±                        | R    |

Prescription d'imipénème



4° niveau de sélection



| ATB          | Souche sauvage | B-lactamases Bas niveau | B-lactamases Haut niveau | BLSE | Carbapénémases         |
|--------------|----------------|-------------------------|--------------------------|------|------------------------|
| Amoxicilline | S              |                         |                          |      |                        |
| Amox-Ac Clav | S              | S                       |                          |      | <b>Pas grand chose</b> |
| C1G-C2G      | S              |                         |                          |      |                        |
| C3G          | S              | S                       | S                        |      |                        |
| Imipénème    | S              | S                       | S                        | S    |                        |
| Aminosides   | S              | S                       | S                        | ±    |                        |
| FQ           | S              | S                       | ±                        |      |                        |



Diffusion mondiale!



## **Partie 3. Les faits.**

---

**Consommation, sélection, situation épidémiologique**



### 3.1. Les urgences microbiologiques.

---



Organisation  
mondiale de la Santé



**Menaces possibles:**

- VRSA,





Organisation  
mondiale de la Santé



## BMR

### Menaces sérieuses:

- ABRI,
- EBLSE,
- PARI,
- VRE,
- SARM

### Menaces possibles:

- VRSA,





Organisation  
mondiale de la Santé



### BHRe

#### Menaces urgentes:

- Carbapénémases,
- Gonocoque résistant

### BMR

#### Menaces sérieuses:

- ABRI,
- EBLSE,
- PARI,
- VRE,
- SARM

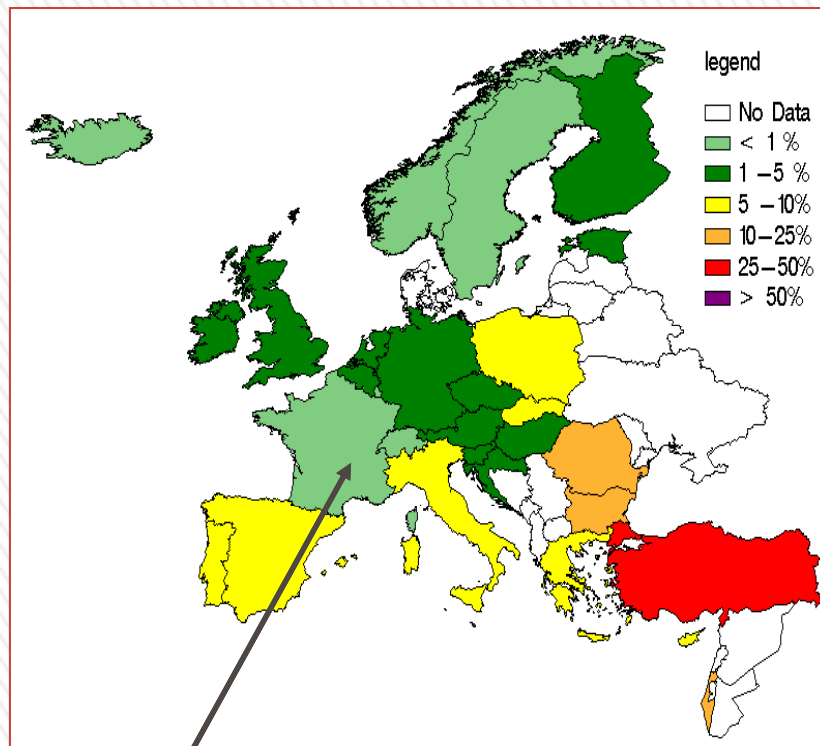
#### Menaces possibles:

- VRSA,

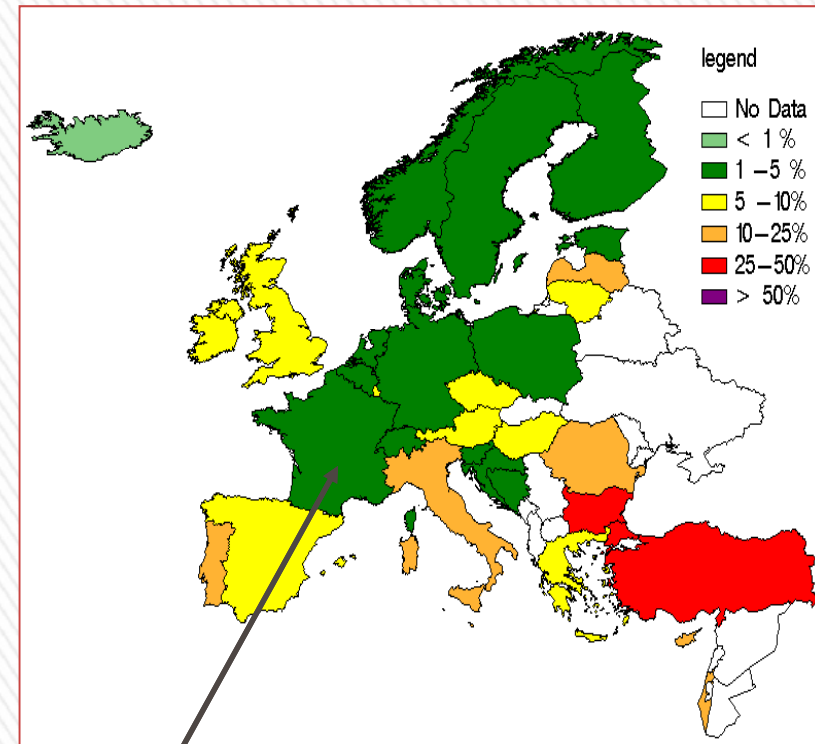
- Phénomène limité en France pour le moment,
- Progression très rapide en Grèce, Italie, Moyen-Orient, Inde, Afrique du Nord,
- Risque majeur d'importation (en cours d'ailleurs).

## De plus en plus de bactéries résistantes en France et dans le monde.

### Inégalités géographiques de la résistance : ex *E. coli* et C3G



< 1% en 2004



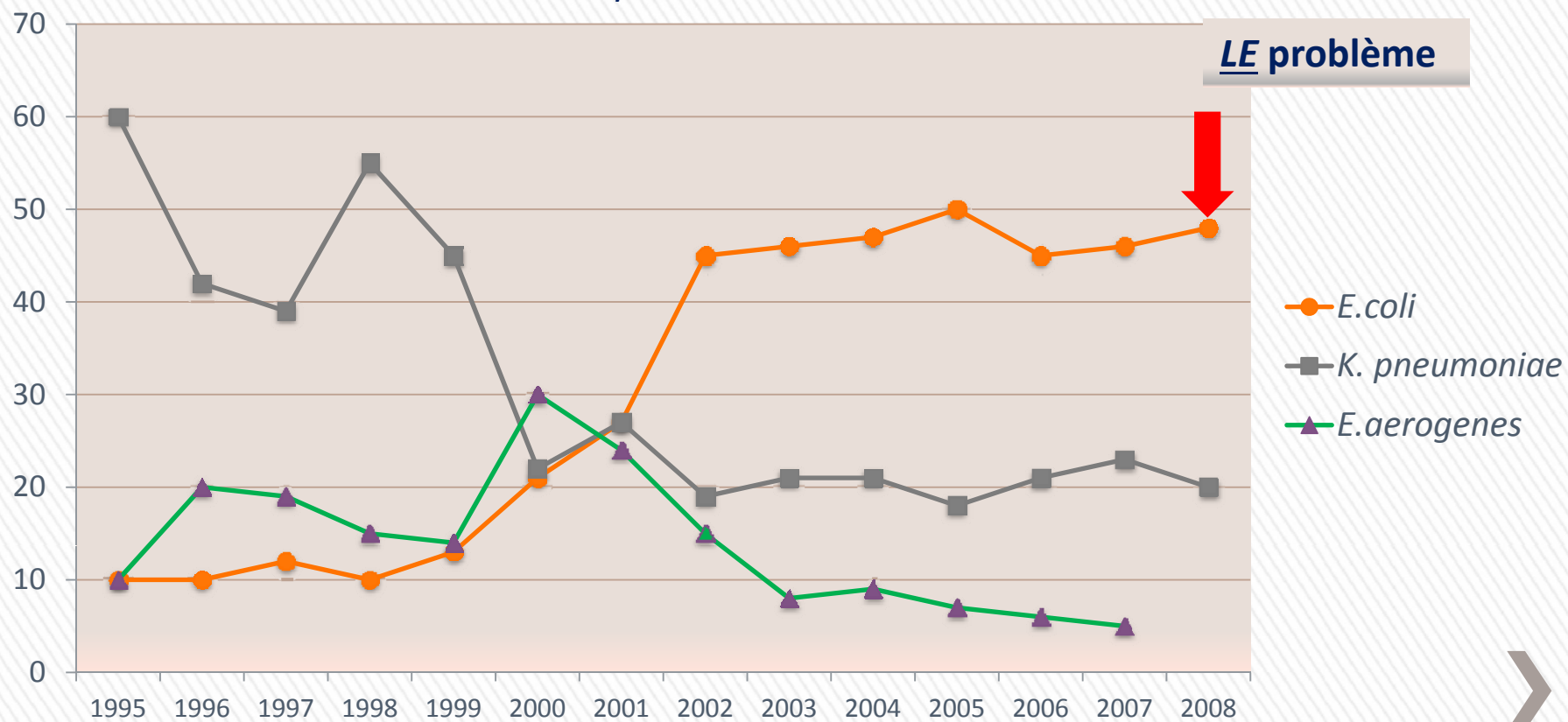
4 % en 2008



# En France, ça chauffe!



Prévalence des entérobactéries productrices de BLSE, données AP-HP.





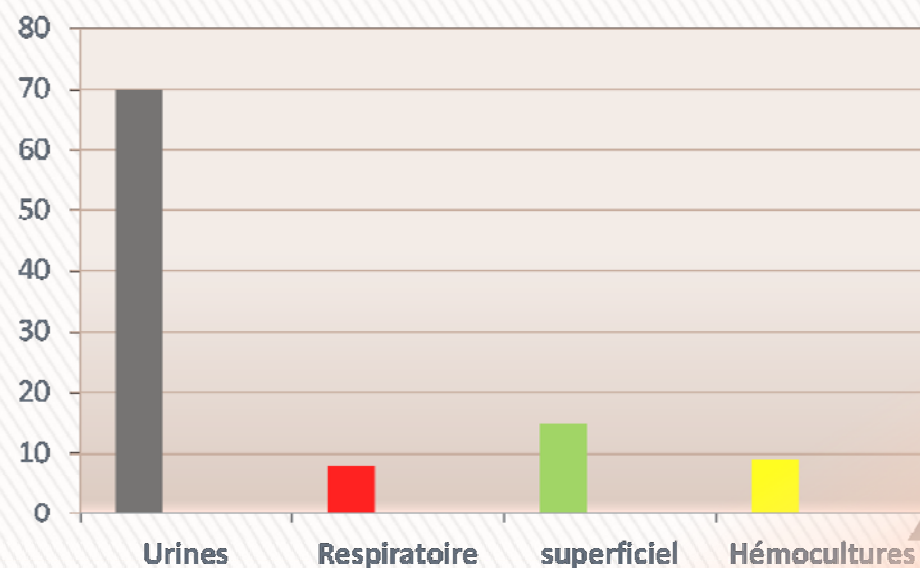
# Din ch'Nord ché pâreil... y'n da plein, in nage eu'din.



Données régionales: *E.coli* BLSE (306 patients).

| Taux de BLSE/ <i>E.coli</i> |      |
|-----------------------------|------|
| 2005                        | 1,4% |
| 2006                        | 1,7% |
| 2007                        | 2,3% |
| 2008                        | 2,8% |
| 2009                        | 3,8% |
| 2010                        | 5,2% |

| Facteurs de risque de portage de BLSE |            |
|---------------------------------------|------------|
| Hospitalisation/6 mois                | 63%        |
| EHPAD                                 | 18%        |
| Aucune hospitalisation/6 mois         | <b>24%</b> |
| ATB/6 mois                            | 56%        |



## *E. coli* devient de moins en moins sympathique

### *E. coli*: % de résistance

|                 | [1] | [2] | [3] | [4] |
|-----------------|-----|-----|-----|-----|
| Amoxicilline    | 45  | 55  | 50  | 62  |
| Amox-Ac Clav    | 30  | 39  | 34  | 52  |
| C3G             | 2   | 7   | 4   | 8   |
| Cotrimoxazole   | 20  | 21  | 14  | 23  |
| FQ              | 10  | -   | -   | 19  |
| Ciprofloxacin   | -   | 12  | 6   | 16  |
| Fosfomycine     | 3   | 0,6 | -   | -   |
| Nitrofurantoïne | 5   | 2   | -   | -   |
| Aminosides      | 3   | 6   | 1   | 5   |

[1]. Aforcopi-bio 2007

[2] Polyclinique Vauban 2011

[3] Polyclinique du Parc Saint-Saulve 2010

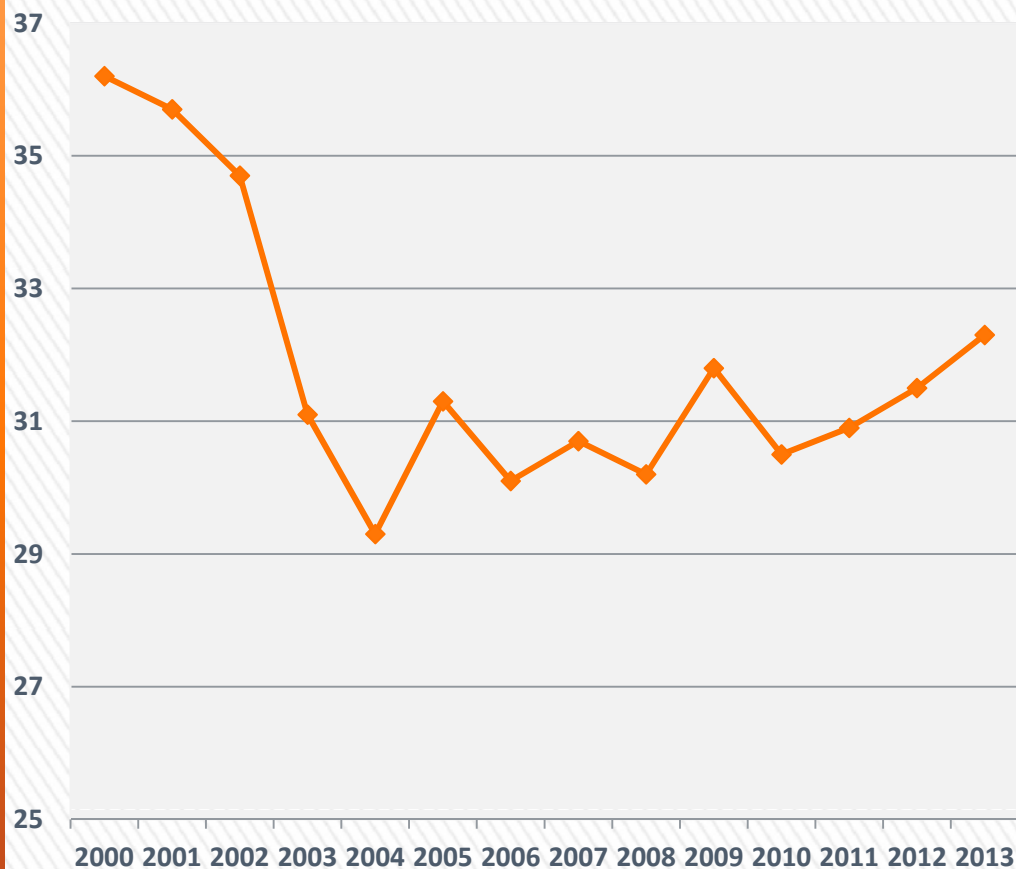
[4] CHSA 2011

### *E. Coli* BLSE

| ATB                      | Sensibilité |
|--------------------------|-------------|
| Amoxicilline             | R           |
| Amox-Ac Clav             | R           |
| Ticarcilline             | R           |
| Ticarcilline- Ac Clav    | R           |
| Pipéracilline            | R           |
| Pipéracilline-Tazobactam | V           |
| Céfotaxime               | R           |
| Ceftazidime              | R           |
| Axépim                   | R           |
| Imipénème                | S           |
| Ertapénème               | S           |
| Amikacine                | V           |
| Gentamicine              | V           |
| Ciprofloxacin            | R           |
| Lévofloxacine            | R           |
| Fosfomycine              | V           |
| Triméthoprime            | R           |

**Problèmes thérapeutiques évidents**

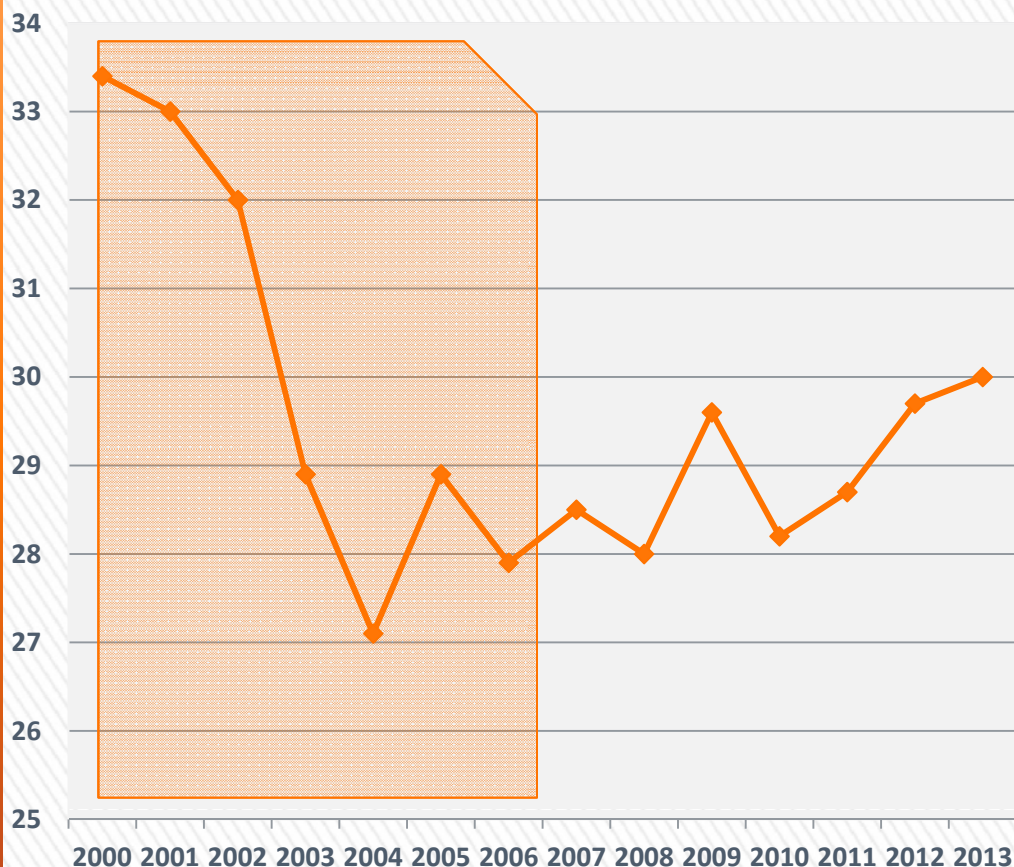
### 3.2. Evolution de la consommation des ATB en France (DDJ/1000 H/J)



- Diminution de 10,7% de 2000 à 2013,
- Mais augmentation depuis 2010 (+ 6%),
- Essoufflement de la dynamique « les ATB c'est pas automatique »...

### 3.3. Evolution de la consommation des ATB en ville (DDJ/1000 H/J)

Plan ATB et « les ATB c'est pas automatique »



#### En ville (2013):

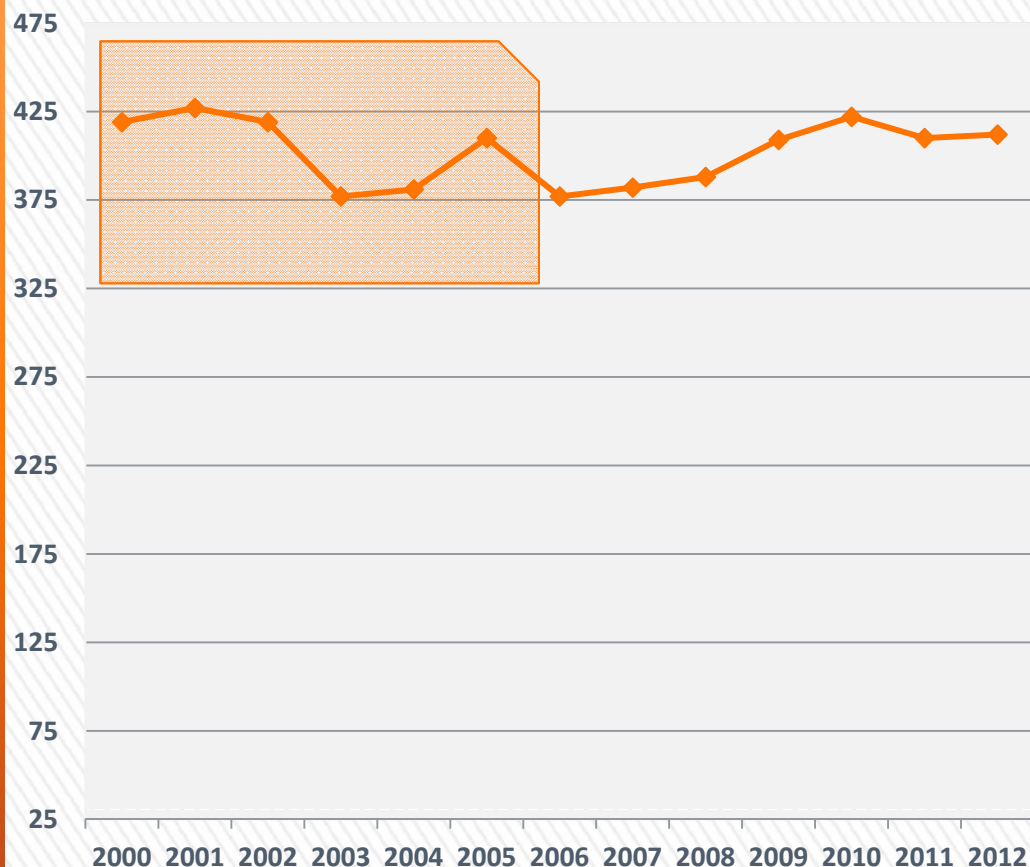
- 125 millions d'unités vendues,
- DDJ/1000 H/J = 30,1

- Diminution de toutes les classes,
- Sauf Amox et association,
- Légère diminution des quinolones,
- 70% pour Infections respiratoires,
- Durée moyenne des tt = 9j

#### Warning:

- Le Nord surconsomme/ aux autres régions
- L'Avesnois sur-surconsomme/Nord!!!!

### 3.4. Evolution de la consommation des ATB à l'hôpital (DDJ/1000 jh)

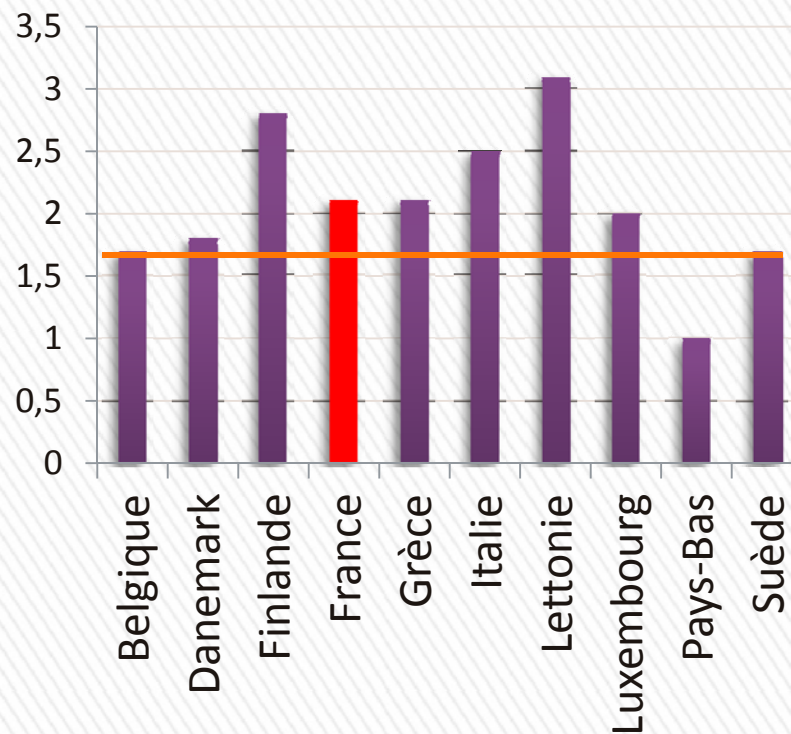


#### A l'hôpital (2012):

- 17,9 millions d'unités vendues,
- DDJ/1000 H/J = 2,2

- 4 patients/10 exposés à une dose d'ATB,
- Augmentation depuis 2006, interprétation difficile,
- Les carbapénèmes augmentent,
- Idem pour les C3G injectables et la Tazocilline®

### 3.5. Evolution de la consommation des ATB à l'hôpital (DDJ/1000 jh) en Europe.



Consommation moyenne européenne:

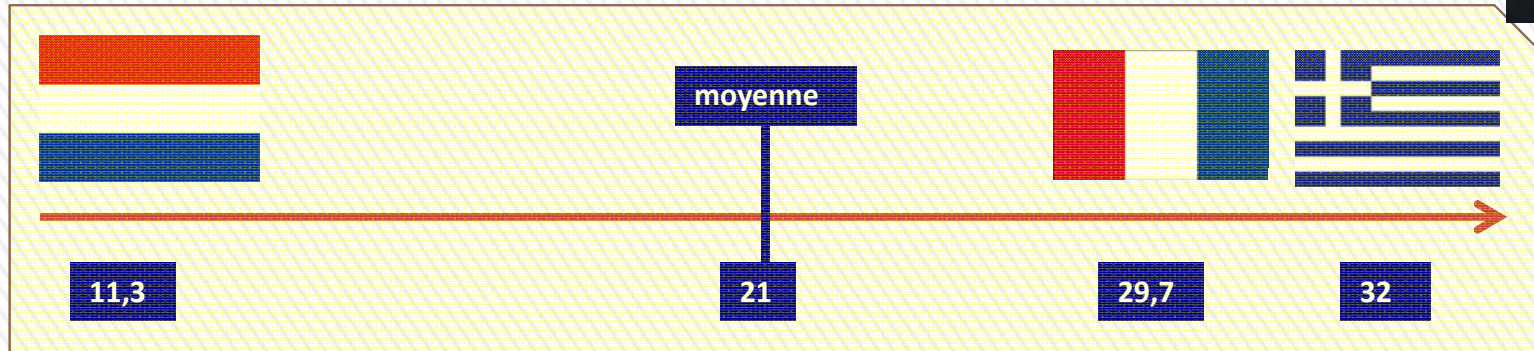
- 21,5 DDJ/1000 J/H,
- France= 29,7 DDJ/1000 J/H (4° rang)
- Surconsommation de 30%: moyenne,
- Dépense supplémentaire: 71-441 millions d'euros

# La situation en 2012 en Europe (réseau Européen ESAC)

Consommation en DDJ/1000 habitants



En ville

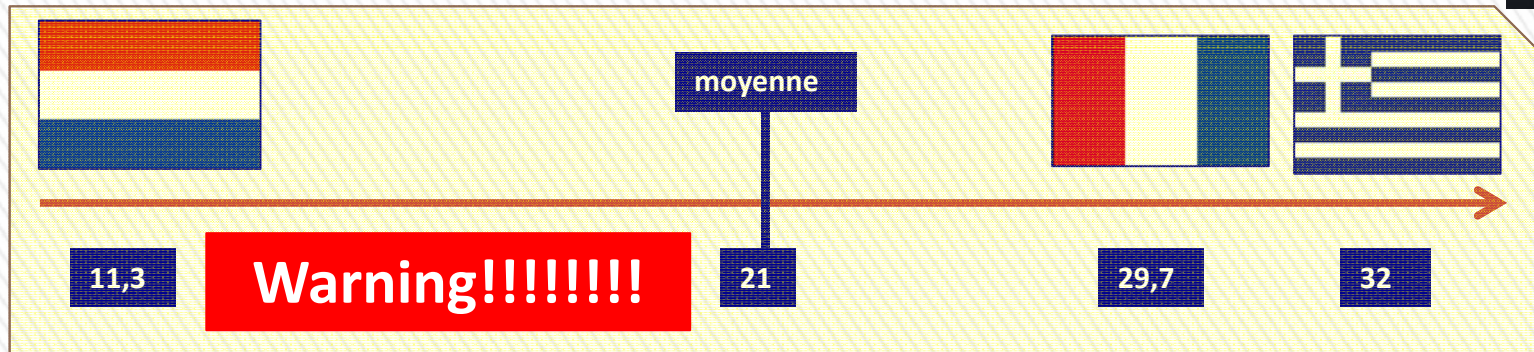


# La situation en 2012 en Europe (réseau Européen ESAC)

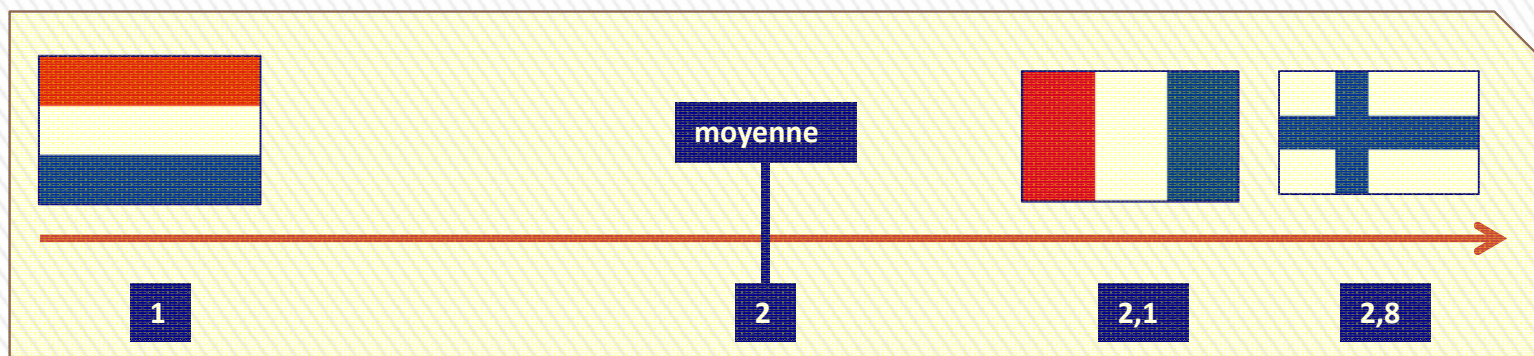
Consommation en DDJ/1000 habitants



## En ville



## A l'hôpital





## La France reste surconsommatrice d'antibiotiques

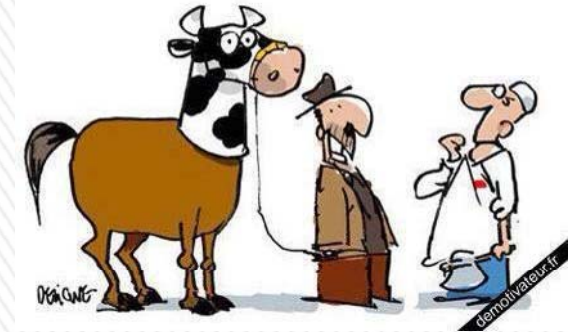
### En 2013:

- 30%-50% des traitements ATB sont inutiles (ville, EHPAD, Hôpital) essentiellement pour:
  - ✓ Les infections respiratoires virales,
  - ✓ les colonisations urinaires avec ou sans matériel.
- Seuls 30% des médecins généralistes utilisent les TROD dans l'angine
- 28,3% des français ont été traités par ATB,
- Les traitement sont souvent prolongés sans réévaluation,
- Phénomène culturel français de consommation de la santé (les ATB plus particulièrement),



## La situation en 2013 en France en médecine vétérinaire

MARDI GRAS CHEZ FINDUS



*Plan national EcoAntibio 2017 (- 25% en 5 ans).*

*Résapath (surveillance des résistances bactériennes)*

|                                  | Evolution                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tonnage de principe actif</b> | ✓ 699 tonnes en 2013,<br>✓ En diminution: - 47% depuis 1999 !                                                                                                                                                                                   |
| <b>Exposition aux ATB*</b>       | ✓ - 7% par rapport à 2012 toutes espèces<br>✓ - 15,7% sur 5 ans, <ul style="list-style-type: none"><li>▪ - 6,6% pour les bovins,</li><li>▪ - 5,4% pour les volailles,</li><li>▪ - 4% pour les porcs,</li><li>▪ + 3,6% pour les lapins</li></ul> |
| <b>Données Résapath</b>          | ✓ <i>E. coli</i> = principale espèce<br>✓ Souches résistantes: Poulets, chiens , chats                                                                                                                                                          |

\* % animaux traités/ nb total d'animaux



1. <https://www.anses.fr/sites/default/files/documents/ANMV-Ra-Antibiotiques2013.pdf>

2. <https://www.anses.fr/sites/default/files/documents/LABO-Ra-Resapath2013.pdf>

### 3.7. Relation causale entre ATB et résistance

---

#### **Relation complexe**

- » Parallélisme entre consommation d'antibiotiques et fréquence des infections à BMR,
- » Lors d'épidémies d'infections à BMR, les cas ont reçu habituellement significativement plus d'antibiotiques,
- » Les services qui consomment le plus d'antibiotiques ont la plus forte prévalence d'isolement de BMR,
- » Relation entre la durée d'administration d'antibiotique et le risque de colonisation et/ou d'infection par des BMR

IDSA/SHEA Antimicrobial Stewardship Guideline 2007 CID



## Donc: Sauvons les antibiotiques!

### Les antibiotiques font parties d'une classe thérapeutique qui à:

- Le plus grand nombre de prescripteurs,
- Le plus grand nombre de prescriptions,
- Le plus grand nombre de patients traités.

- Les ATB ont **sauvé** des millions de vies,
- Pour les ATB, le risque est individuel **ET** collectif,
- La résistance bactériennes aux ATB **explose**,
- Les échecs **menacent** la vie des patients,
- **Pénurie** de nouveaux ATB pour la prochaine décennie,
- Le France reste un pays **très fortement** consommateur d'ATB,
- Les ATB doivent être **protégés** comme les paysages ou la gastronomie!



### 3.8. Mais alors, c'est foutu?

---

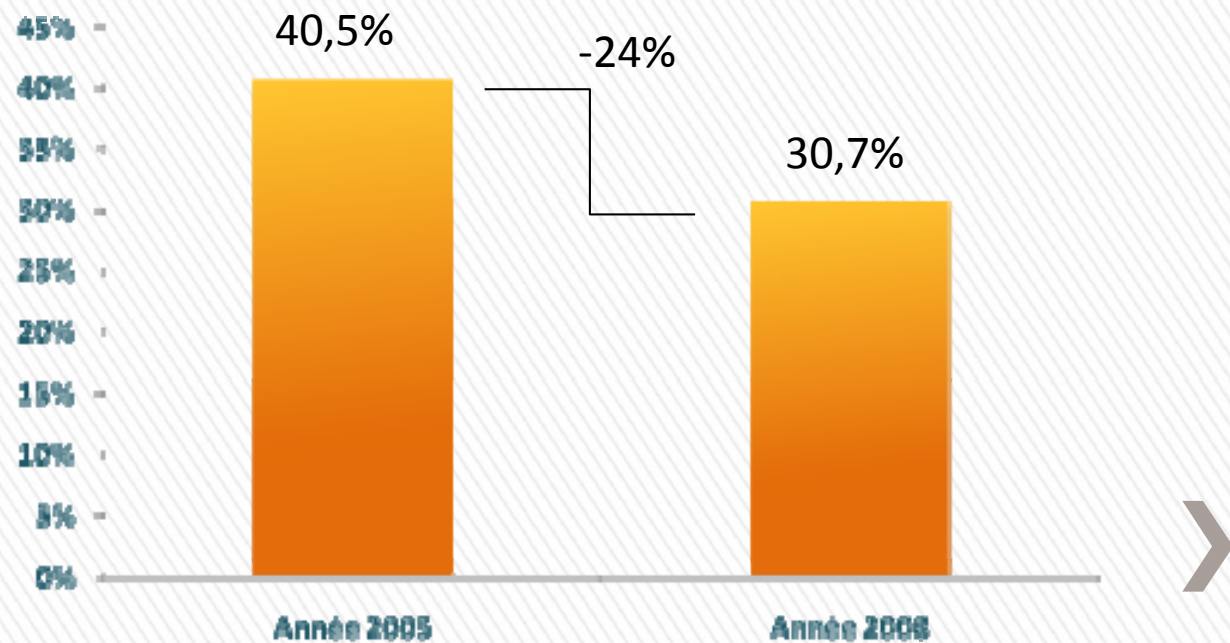
**Non, il existe des pistes d'action et d'amélioration**



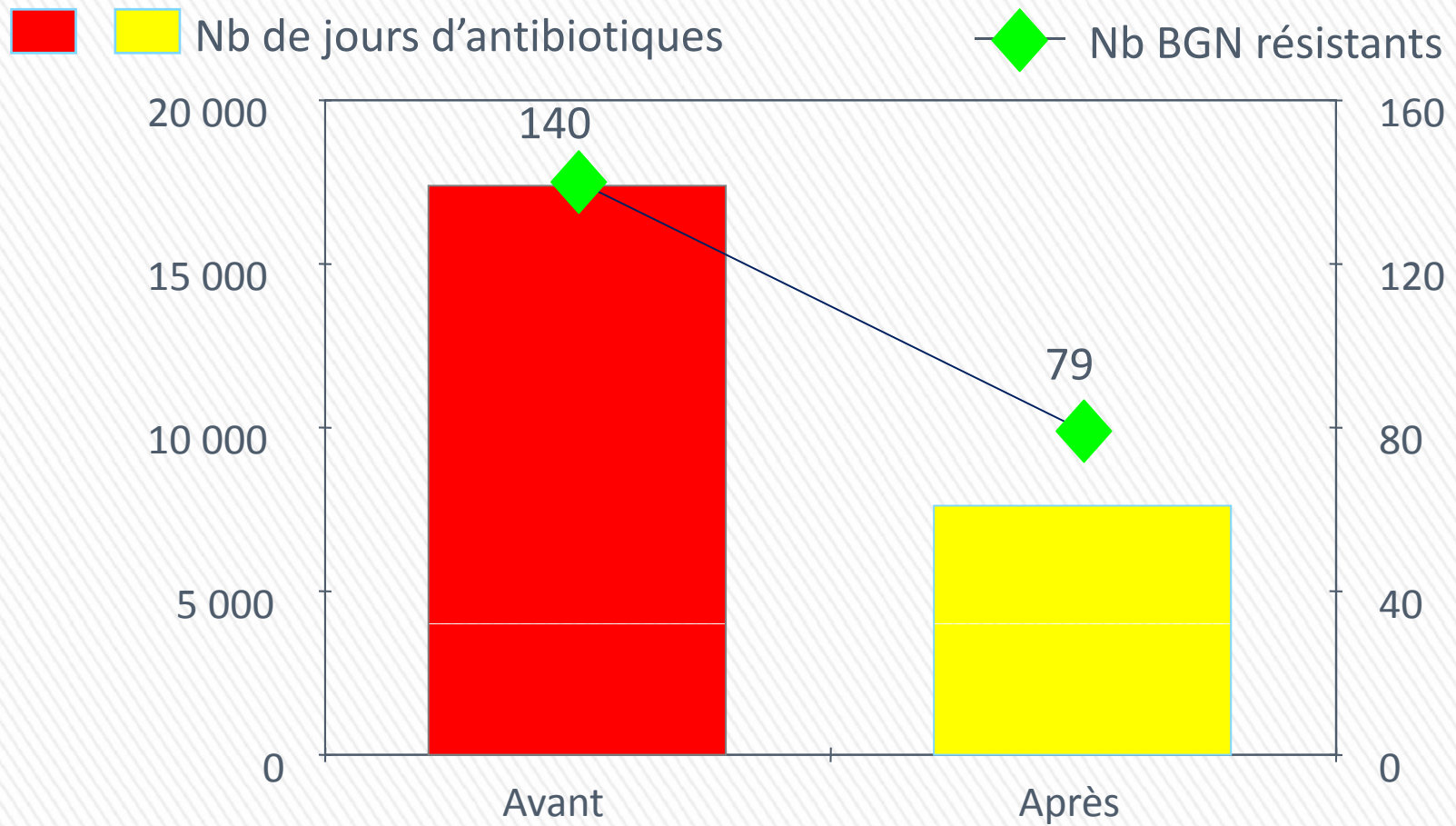
## Les antibiotiques, c'est pas automatique....

Quel impact espérer de la réduction du nombre de prescriptions en ville...?

- Le taux de résistance de *S. pneumoniae* à l'érythromycine a baissé de **24%**
- Le taux de résistance de *S. pneumoniae* à la pénicilline a baissé de **17%**



## Quel impact espérer de la réduction du nombre de prescriptions à l'hôpital?



Gruson et al. Am J Respir Crit Care Med 2000;162:837-43)

Plan  
national  
d'alerte sur les  
antibiotiques  
2011-2016

- ▶ Rationaliser et améliorer application des protocoles et référentiels de prescription des ATB
- ▶ Développer et généraliser les TDR
- ▶ Organiser le conseil auprès des prescripteurs
- ▶ Développer FMC/EPP
- ▶ Développer l'auto-évaluation des prescriptions d'antibiotiques
- ▶ Surveiller la consommation d'antibiotiques
- ▶ Surveiller la résistance aux antibiotiques
- ▶ Réduire la pression de sélection globale
- ▶ Réduire la pression des classes d'antibiotiques les plus génératrices de résistances
- ▶ Contrôler la diffusion des résistances
- ▶ Prescription nominative et dispensation contrôlée



## **L'hygiène, c'est toujours d'actualité !**

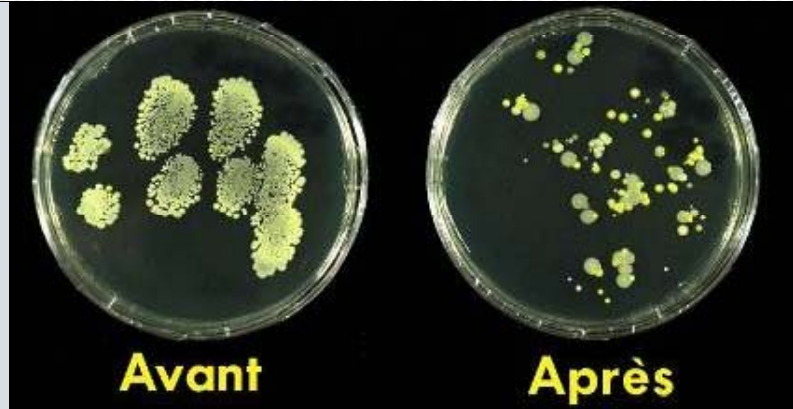
---

**L'hygiène des mains: on n'a jamais fait mieux!**

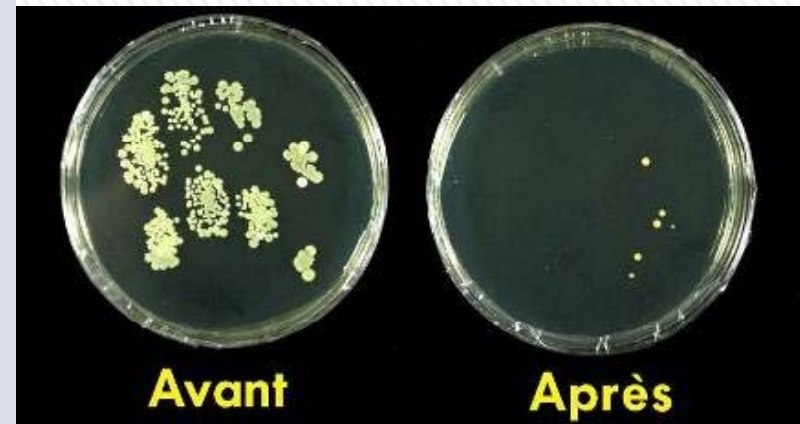


## Pour qu'elle efficacité?

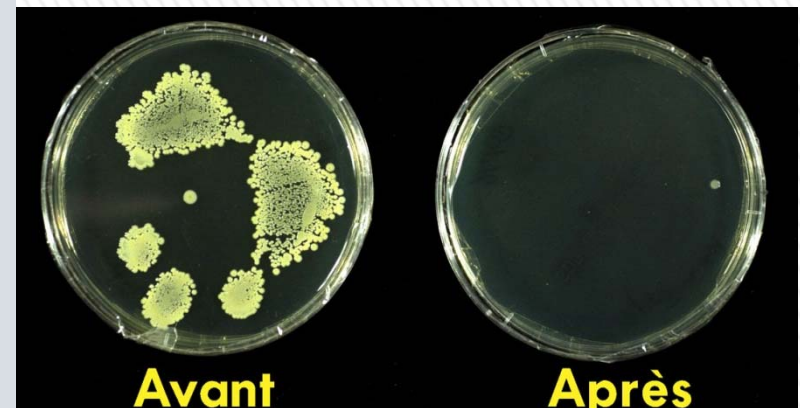
Lavage au savon simple



Lavage antiseptique

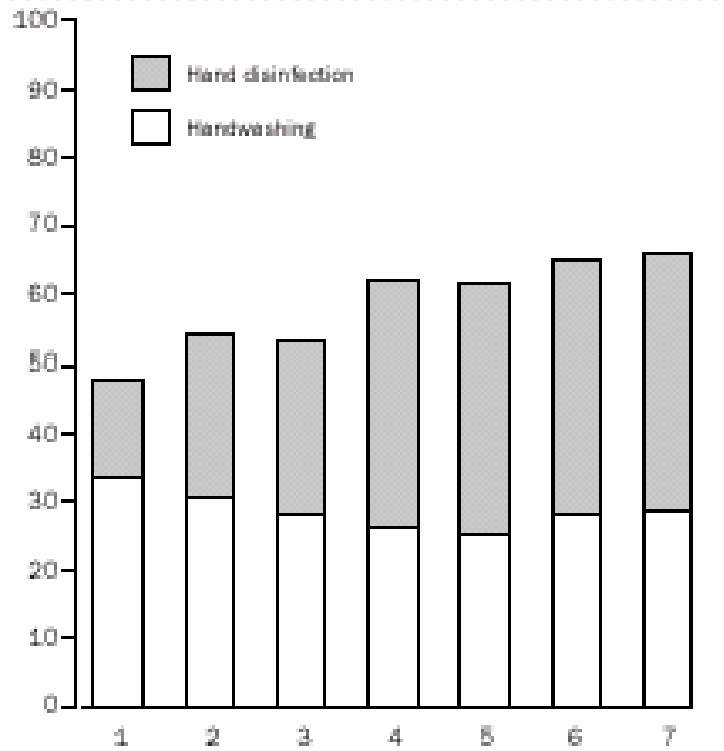


Solution hydro-alcoolique

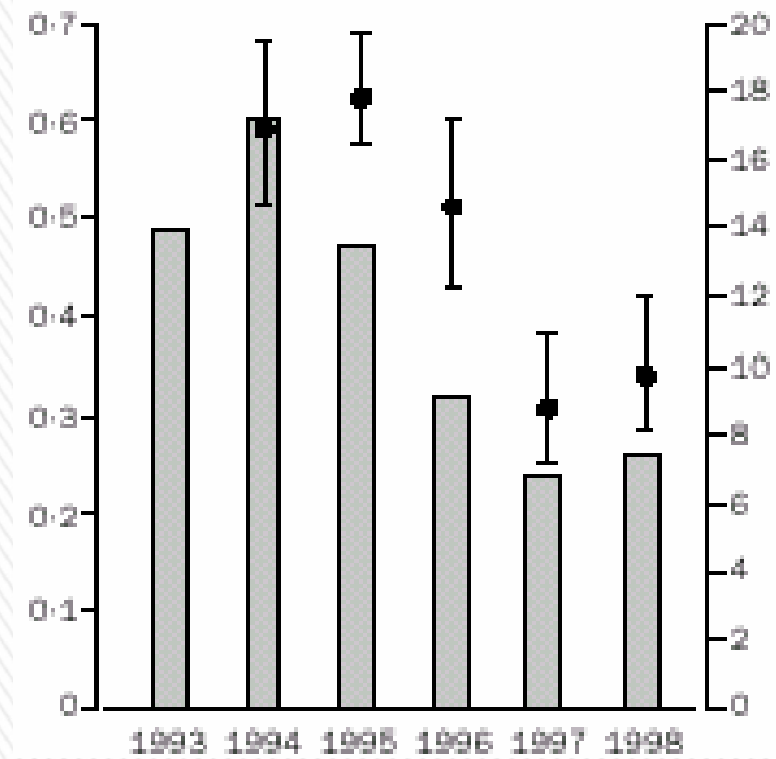


# Pour quel impact?

## Augmentation de l'utilisation des SHA



## Diminution des IN



Pittet et al. Lancet 2000

## Conclusion (*don't worry, be happy!*)

---

### Le Point



### Terminons sur une note optimiste

[http://www.lepoint.fr/invites-du-point/didier\\_raoult/raoult-cessons-de-nous-alarmer-sur-l-antibioresistance-20-10-2015-1975216\\_445.php](http://www.lepoint.fr/invites-du-point/didier_raoult/raoult-cessons-de-nous-alarmer-sur-l-antibioresistance-20-10-2015-1975216_445.php)

[http://www.lepoint.fr/invites-du-point/didier\\_raoult/raoult-les-generalistes-pas-responsables-de-la-resistance-aux-antibiotiques-30-10-2015-1978007\\_445.php](http://www.lepoint.fr/invites-du-point/didier_raoult/raoult-les-generalistes-pas-responsables-de-la-resistance-aux-antibiotiques-30-10-2015-1978007_445.php)

<http://www.atlantico.fr/decryptage/campagne-anti-antibiotiques-ministere-sante-chercheurs-contestent-fondements-scientifiques-resistance-grandissante-bacteries-2377506.html>



## Conclusion (*don't worry, be happy!*)

---

- Tout n'est pas perdu, mais....
- Tout le monde doit s'y mettre rapidement,  
**C'est toute la difficulté!**

