



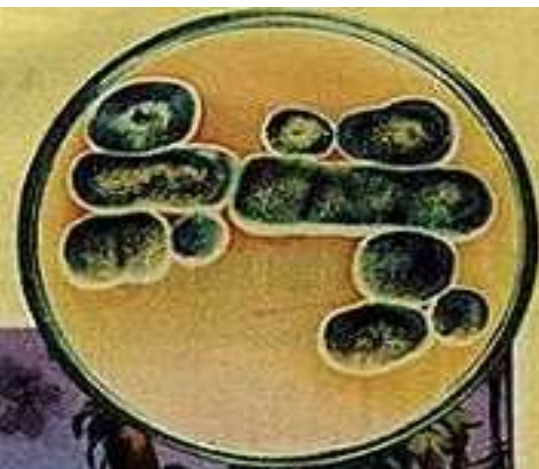
World Alliance Against Antibiotic
Resistance

Résistance aux antibiotiques: un problème majeur de santé publique

Jean Carlet, consultant, président de
l'Alliance Contre le développement des
Bactéries Multi-Résistantes
(ACdeBMR)/(WAAAR)

Président du groupe de travail spécial sur
la préservation des antibiotiques

Thanks to PENICILLIN
...He Will Come Home!



Enquête nationale de prévalence 2012 1950 hôpitaux

- 16.6 % des malades sous antibiotiques
- Court séjour: 25%
- Réanimation: 48.8%
- MRSA: 38.1 %
- Entérobactéries Coli BLSE: 13.6 %. Klebsielles: 31.6%
- Carbapénémases: 1.5%

Resistance in european ICUs CARE ICU programme

Hansberger H et al ICM 2009

- 34 ICUs all over Europe
- Median antibiotic consumption 1254 (348-4992) DDDs for 1000 days
- MRSA: 11.6 (0 to 100%)
- ESBL E coli: 3.9 (0 to 80%)
- ESBL K pneumoniae: 14.3 (0% to 80%)
- P aeruginosa imipenem R 22.5% (0 to 100%)

Cost of antibiotic resistance

25000 deaths in Europe per year (ECDC)

23.000 deaths in the USA (CDC)

MRSA USA: 90000 infections. 19000 deaths.

700 000 deaths per year worldwide (WHO)

Rand corporation: 10 millions deaths per year in
2050, if the present trends persist

1.5 billions euros in Europe

■ 20 billions USD in the US

■ 37 billions USD in the US as social cost

Nouvelles études françaises: morbidity, mortality

- Etude BURDEN INVS 2015 : évaluation de la morbidité et de la mortalité de la résistance. Utilisation des ratios de la littérature
- 158 000 cas d'infections liées à des bactéries multirésistantes
- 12 500 décès
- Chiffres très importants confirmant que la résistance est un problème grave de santé publique en France

Nouvelles études françaises: cout

- Etude ANSM 2015 : surconsommation antibiotique en France par rapport aux pays européens
 - moyenne Europe: 71 millions E
 - 12 pays avec PIB élevé: 178 millions E
 - 4 pays les plus vertueux: 442 millions E

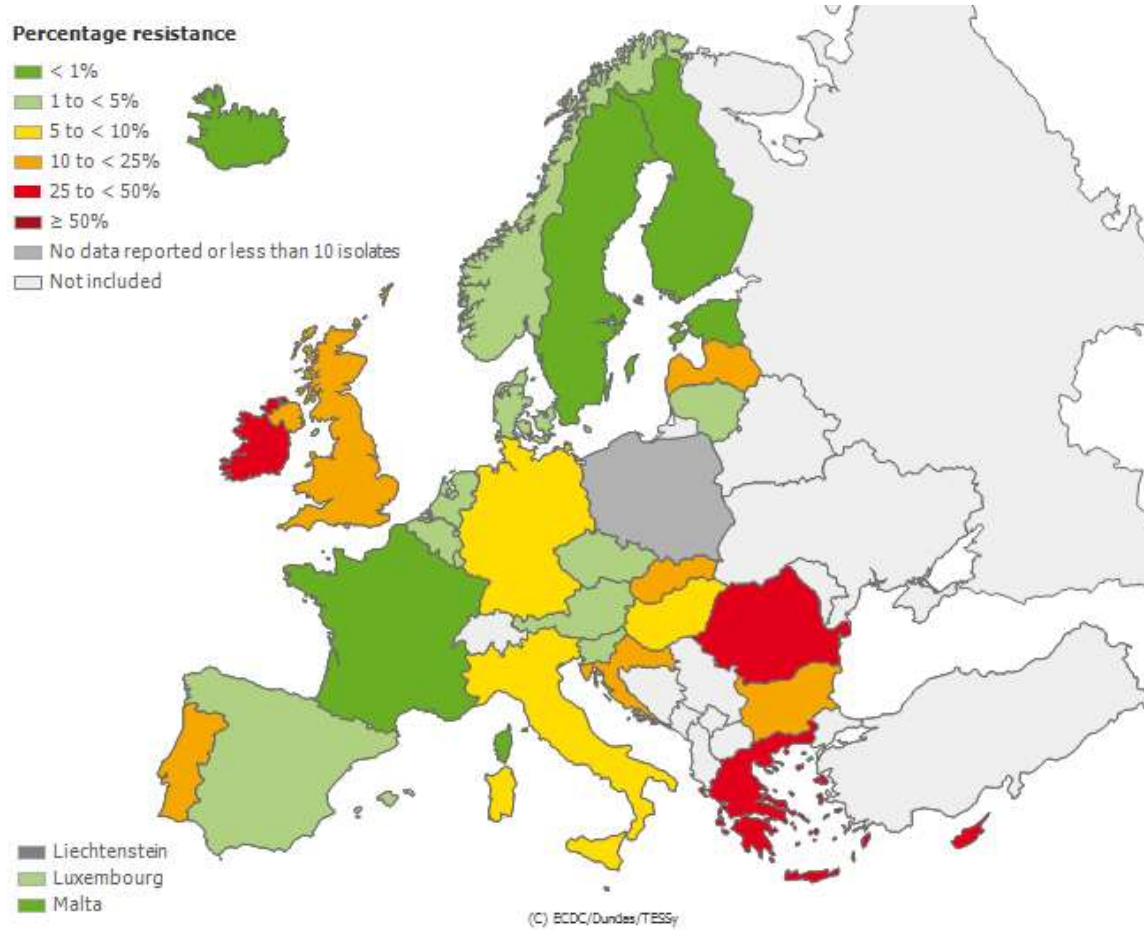
Possibilité de financer beaucoup d'actions, par exemple la présence de référents dans tous les hopitaux (80 millions euros)

Cocci à Gram positif

- Pour les CGP, la situation, à part le gonocoque n'est pas mauvaise
- Diminution de résistance des pneumocoques (liée à la baisse de consommation des AB et à la vaccination)
- Entérocoques: très calme en France
- Baisse importante de la résistance des staphylocoques à la méti (Hygiène) 33% à 17% et à d'autres AB (aminosides..)

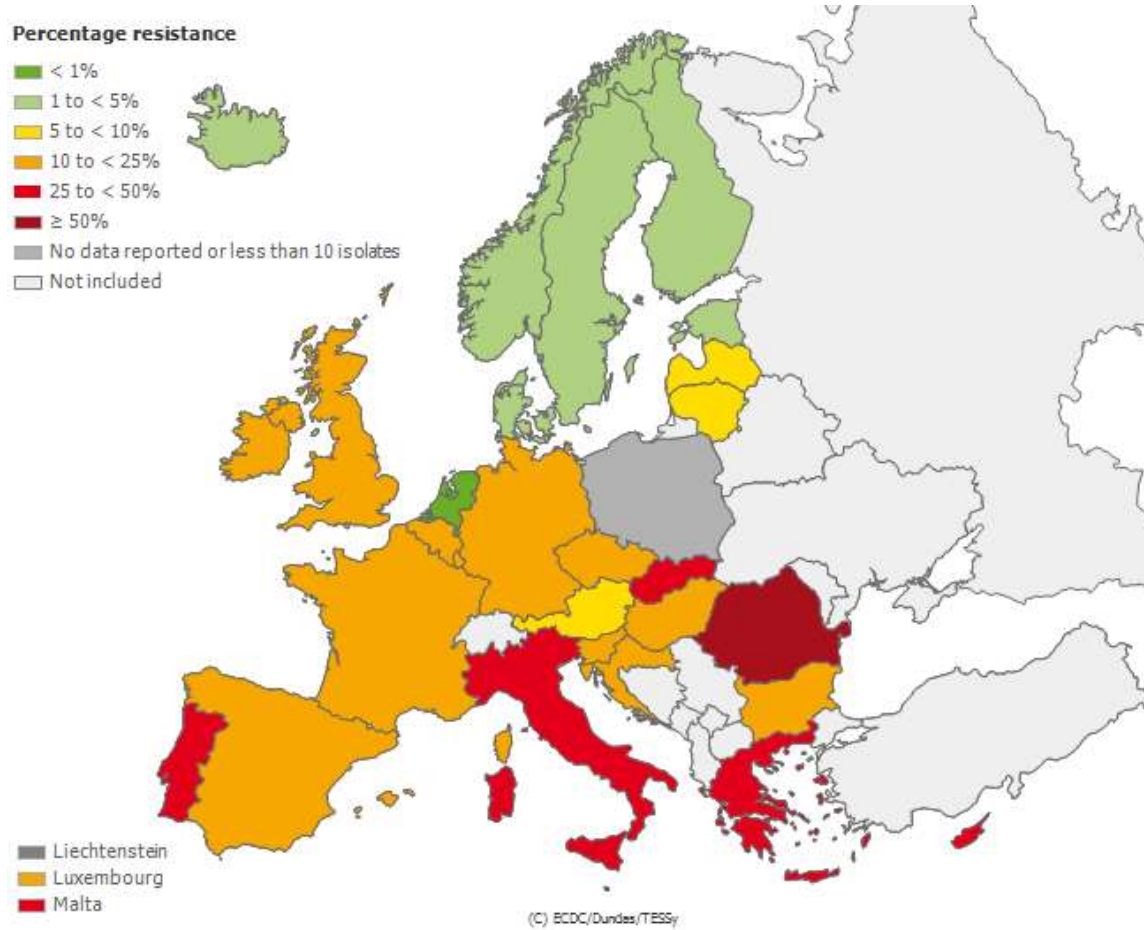
EARS/ECDC 2014

Enterococcus vanco R



EARS/ECDC 2014

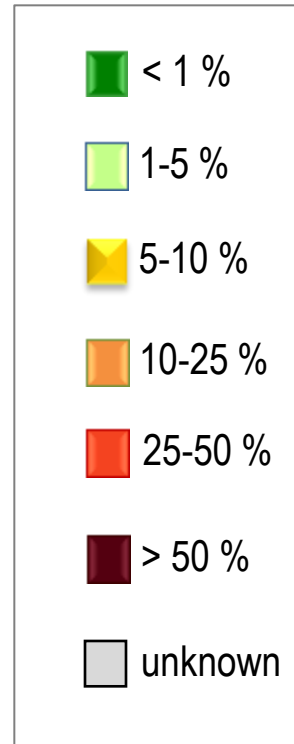
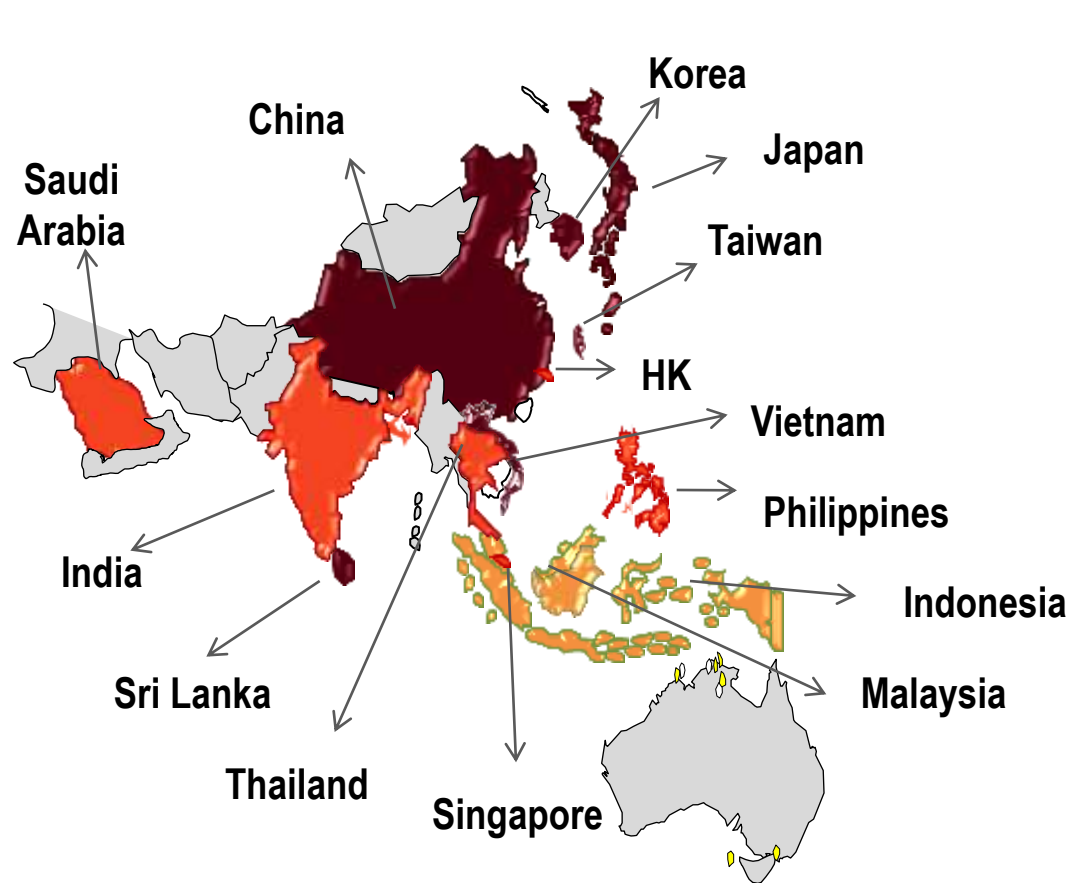
Staphylococcus Meti R



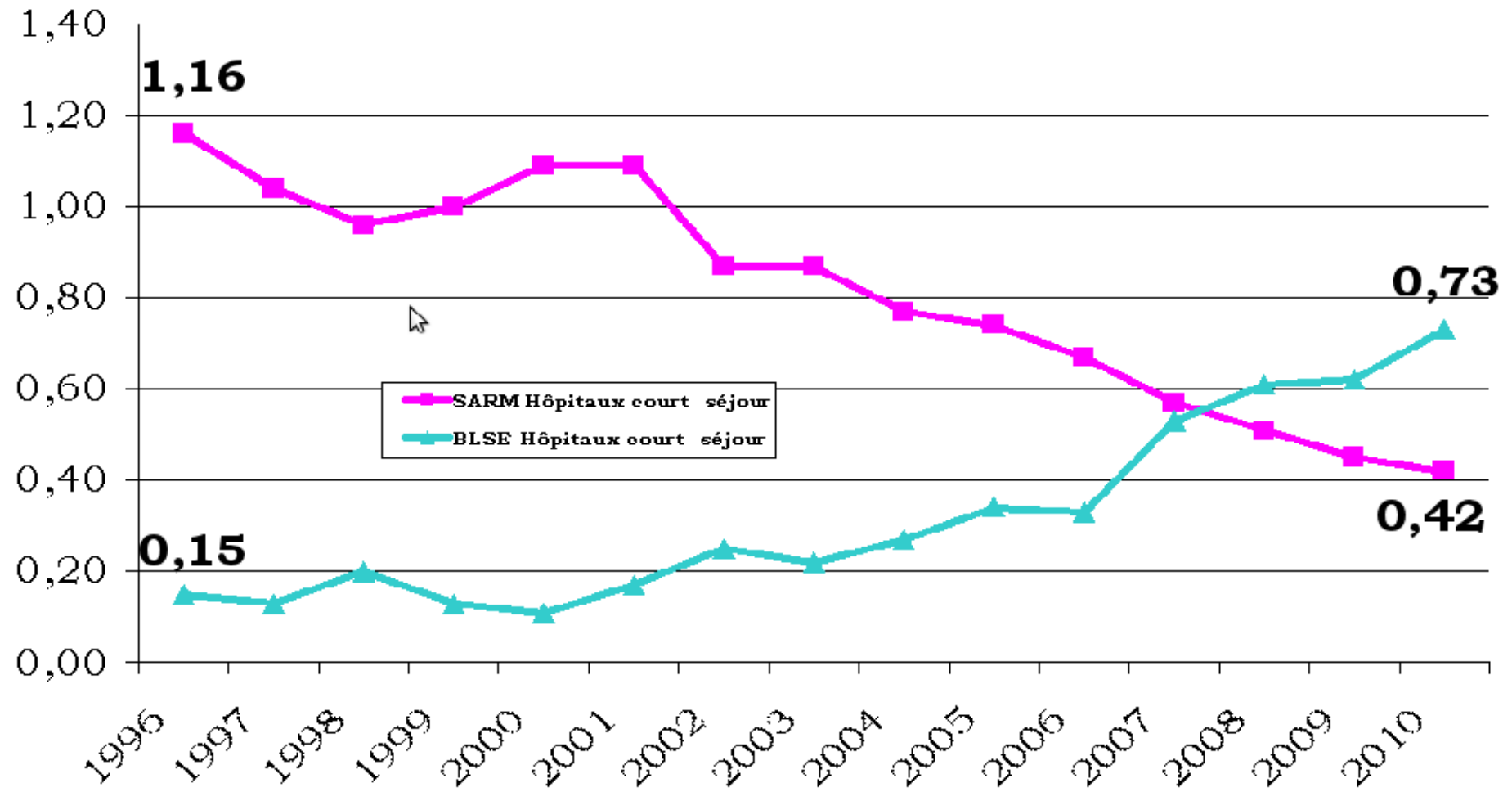
Current Status of Antimicrobial Resistance in Asia

MRSA

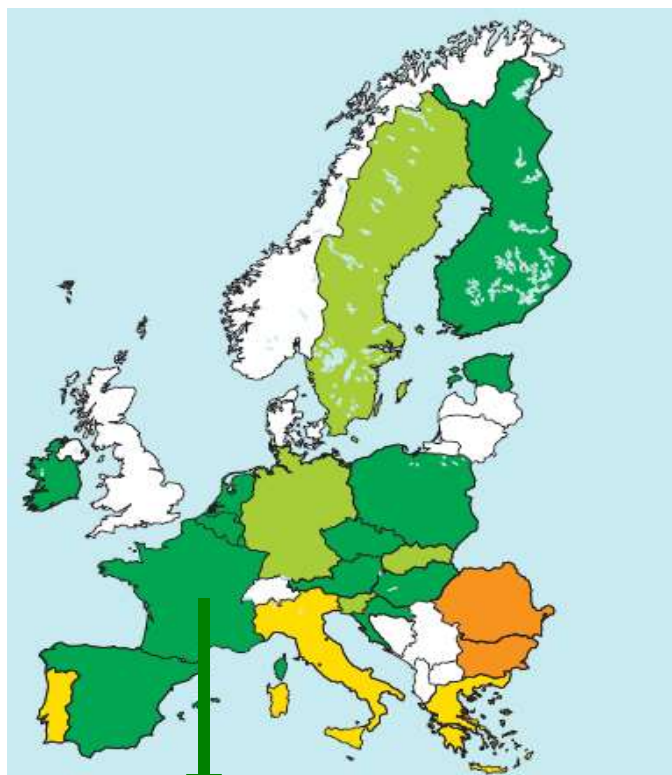
	Resistance %
Korea	>50%
Japan	>50%
China	>50%
Hong Kong	25-50%
Taiwan	>50%
Philippines	25-50%
Thailand	25-50%
Vietnam	>50%
Malaysia	10-25%
Singapore	25-50%
Indonesia	10-25%
India	25-50%
Sri Lanka	>50%
Saudi Arabia	25-50%



Assistance publique Paris. Incidence of MRSA (Pink) and ESBL (green)



Résistance de *E coli* aux céphalosporines de 3^{ème} génération (85 à 100 % de BLSE)



2003 : < 1%



Non-visible countries
■ Liechtenstein
■ Luxembourg
■ Malta

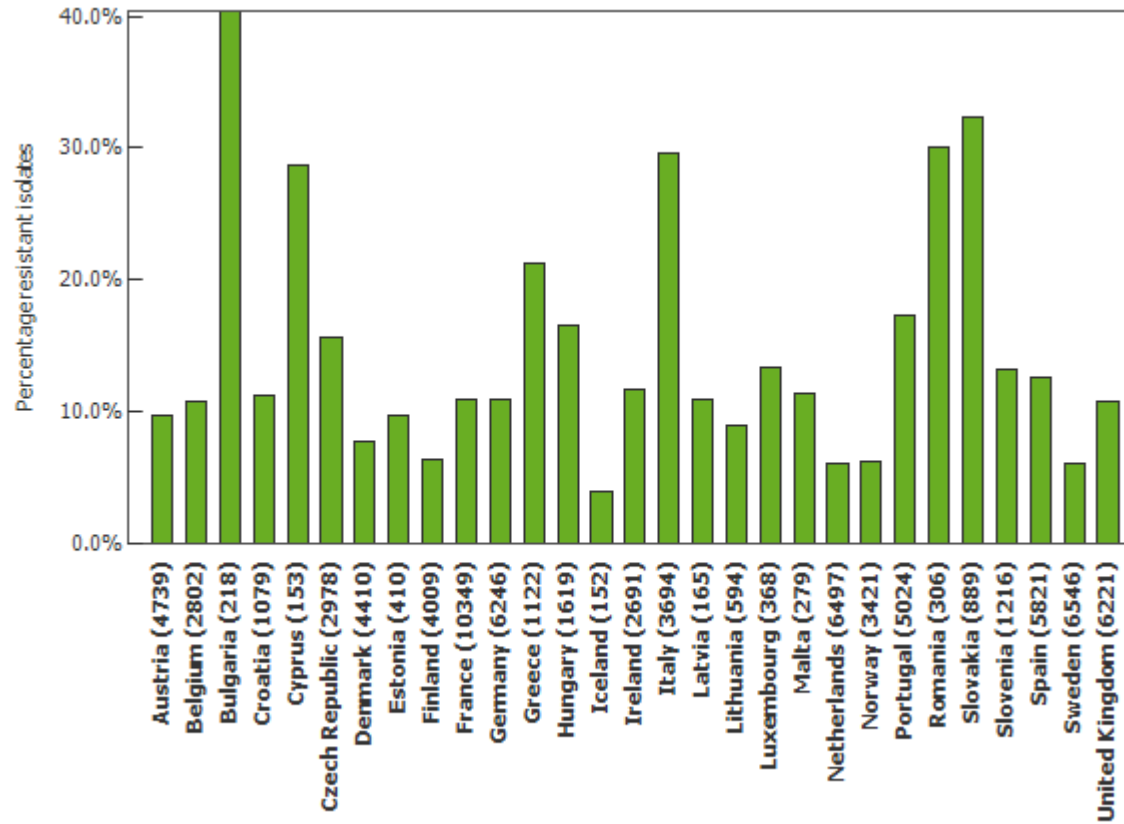


2011 : 9,1%

2010 : 7,2%

EARSS/ECDC 2014

E coli CIII R



E. coli BLSE

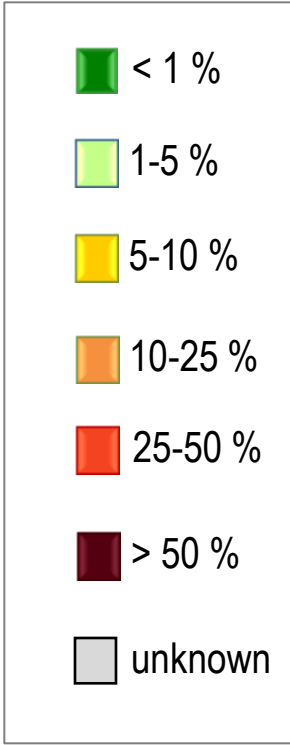
En communautaire : multiplication de la prévalence par 10
entre 2006 et 2011 chez des personnes en bonne santé à Paris :
0,6 % à 6,1 %

(Nicolas-Chanoine. C2-1233.ICAAC. 2011)

Current Status of Antimicrobial Resistance in Asia

ESBL-producing *E. coli*

	Resistance %
Korea	10-25%
Japan	10-25%
China	>50%
Hong Kong	25-50%
Taiwan	10-25%
Philippines	10-25%
Thailand	25-50%
Vietnam	>50%
Malaysia	10-25%
Singapore	25-50%
Indonesia	25-50%
India	>50%
Sri Lanka	?
Saudi Arabia	25-50%



EARS/ECDC 2014

K pneumoniae CII R

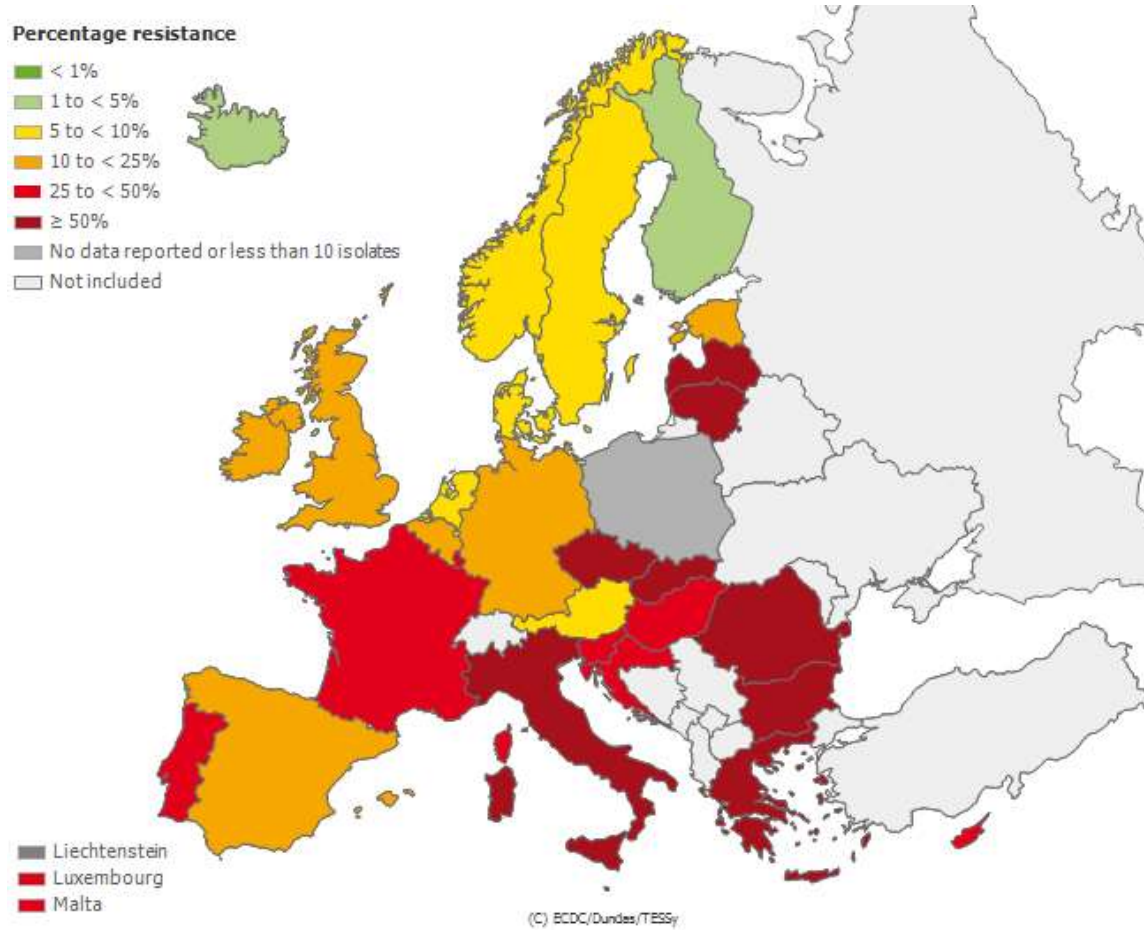


Figure 1. KPC producers

- Unknown distribution of KPC producers
- Sporadic spread of KPC producers
- Outbreaks due to KPC producers
- Endemicity of KPC producers

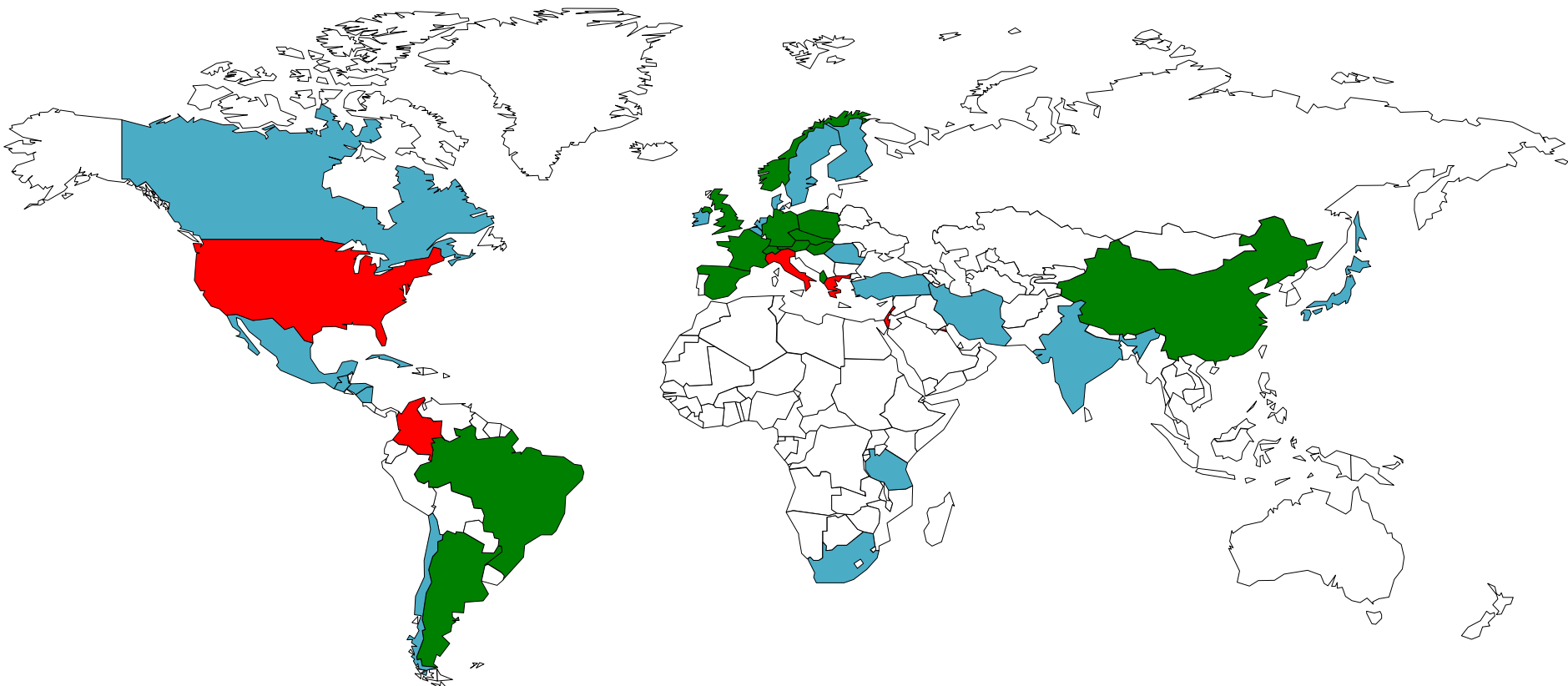


Figure 2. NDM producers

- Unknown distribution of NDM producers
- Sporadic spread of NDM producers
- Outbreaks due to NDM producers
- Endemicity of NDM producers

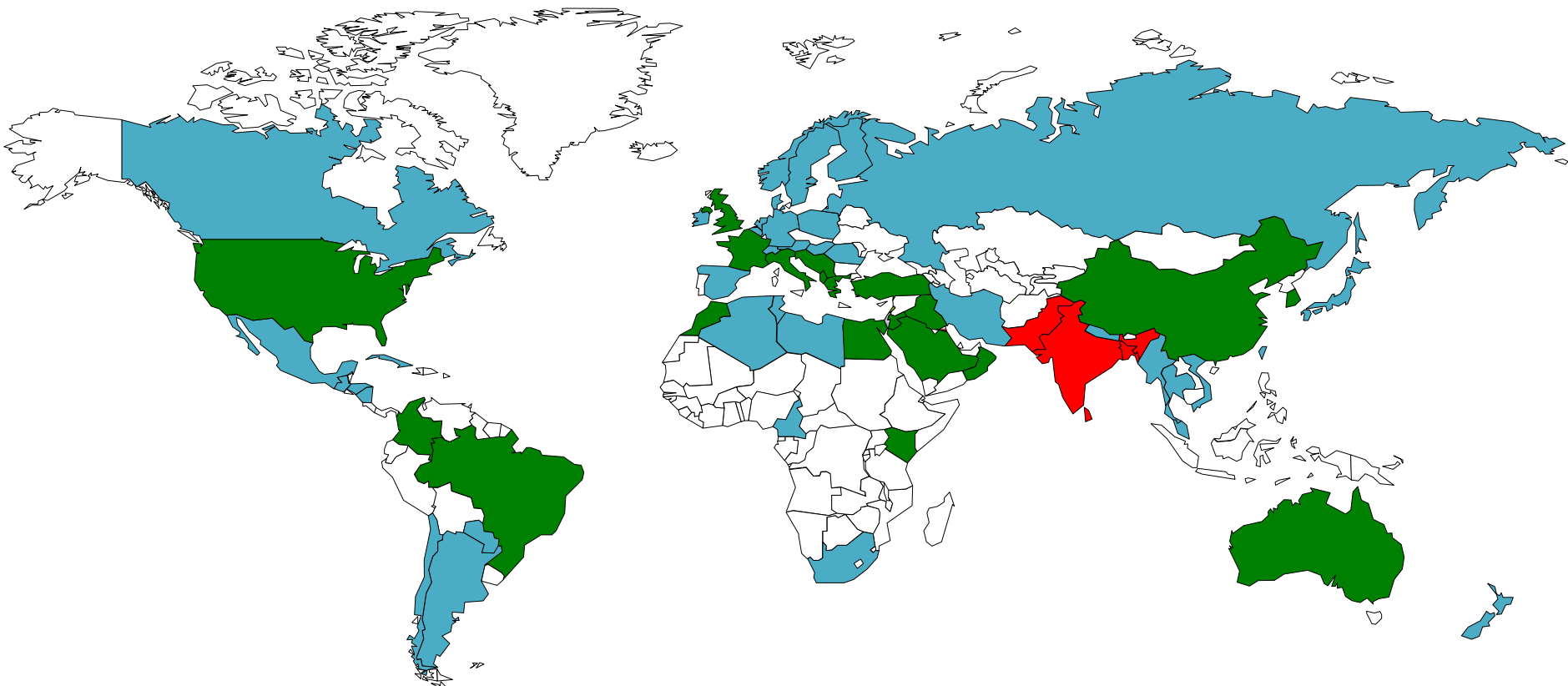
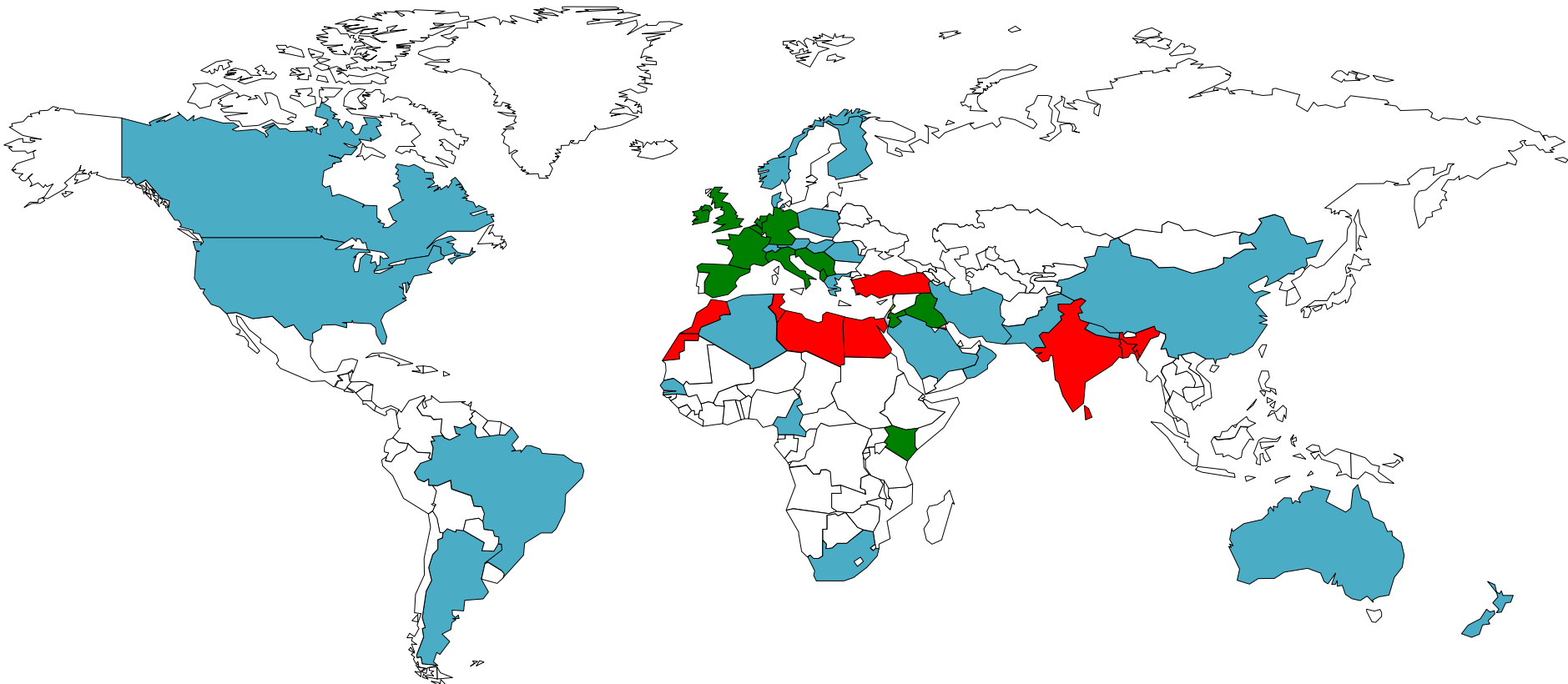


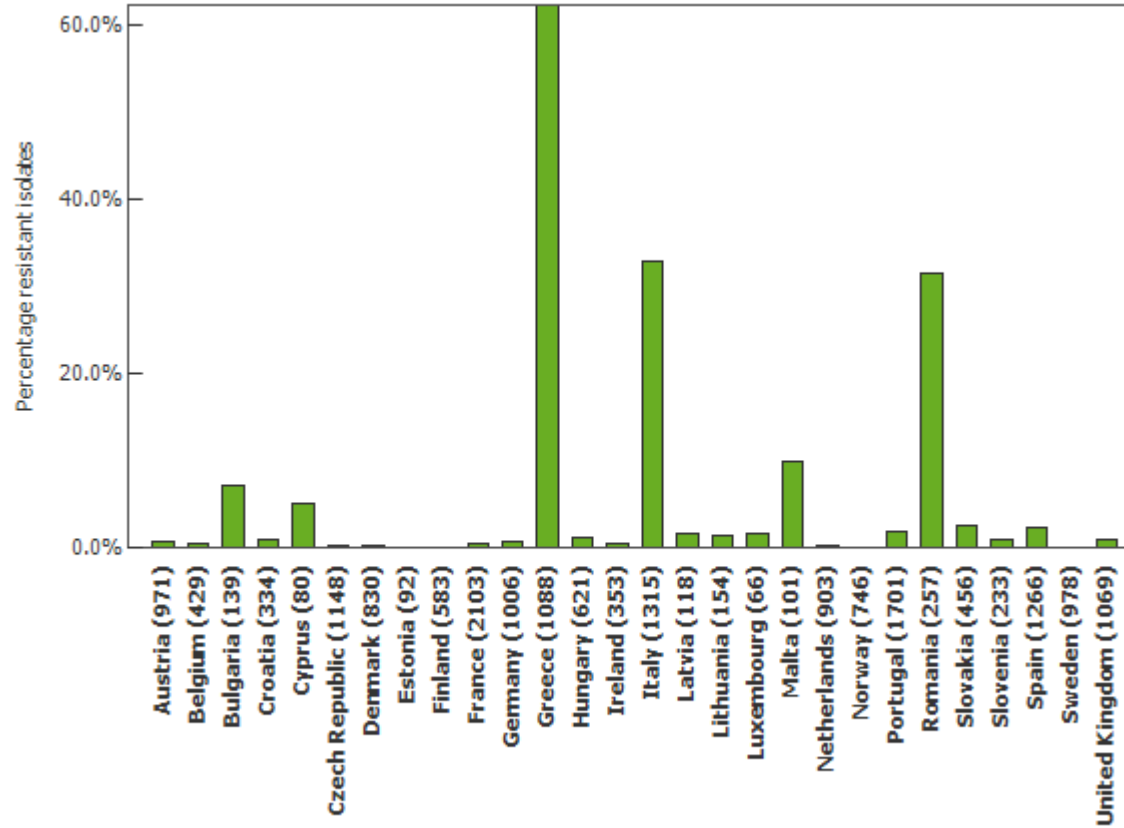
Figure 3. OXA-48- like producers

- Unknown distribution of OXA-48-like producers
- Sporadic spread of OXA-48-like producers
- Outbreaks due to OXA-48-like producers
- Endemicity of OXA-48-like producers

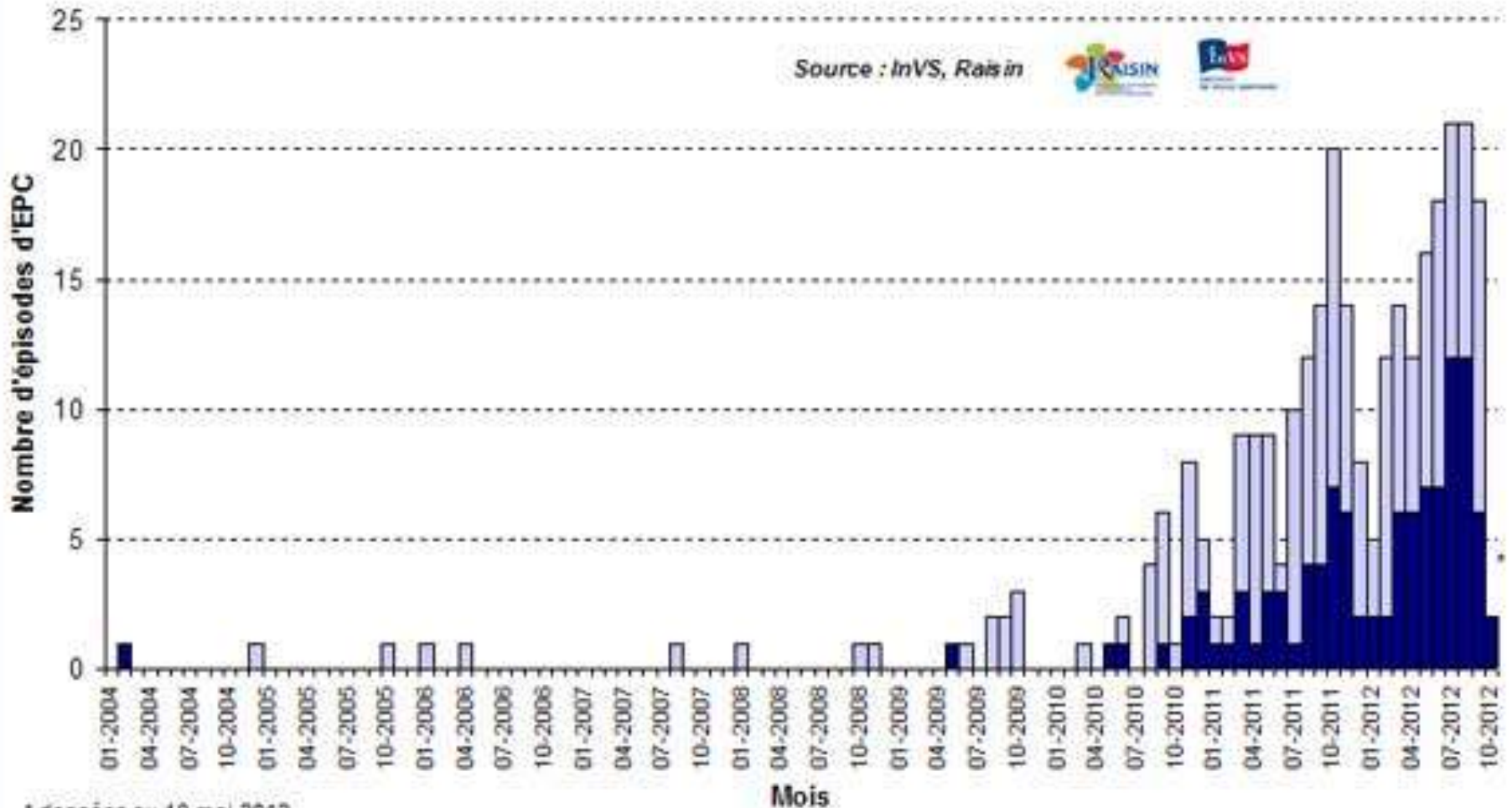


EARSS/ECDC 2014

Klebsiella pneumoniae Carba R



SIGNALING CARBAPENEMASES

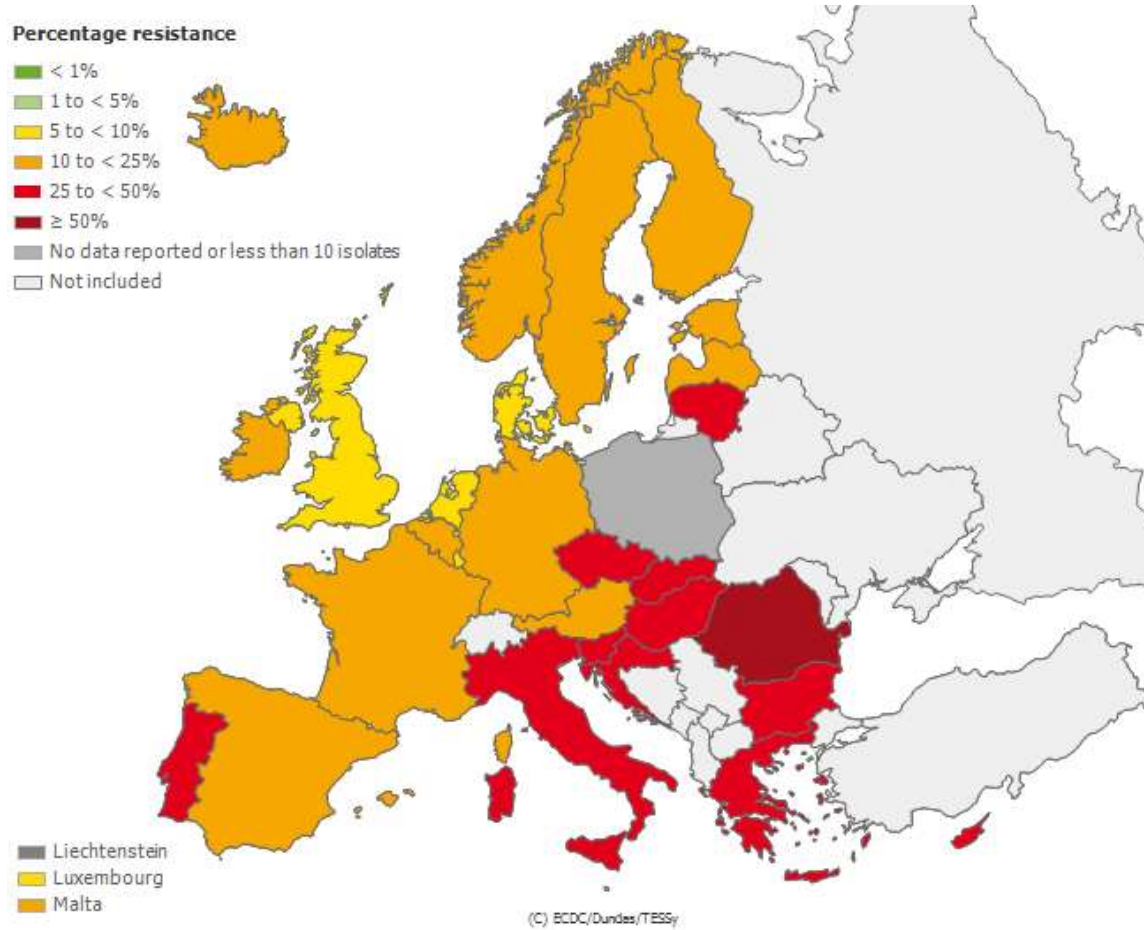


* données au 18 mai 2012

■ Episodes sans lien identifié avec l'étranger □ Episodes avec lien avec un pays étranger

EARS/ECDC 2014

Pseudomonas aeruginosa Carba R

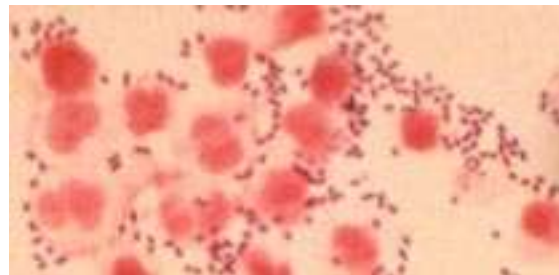


A. baumannii

1980'

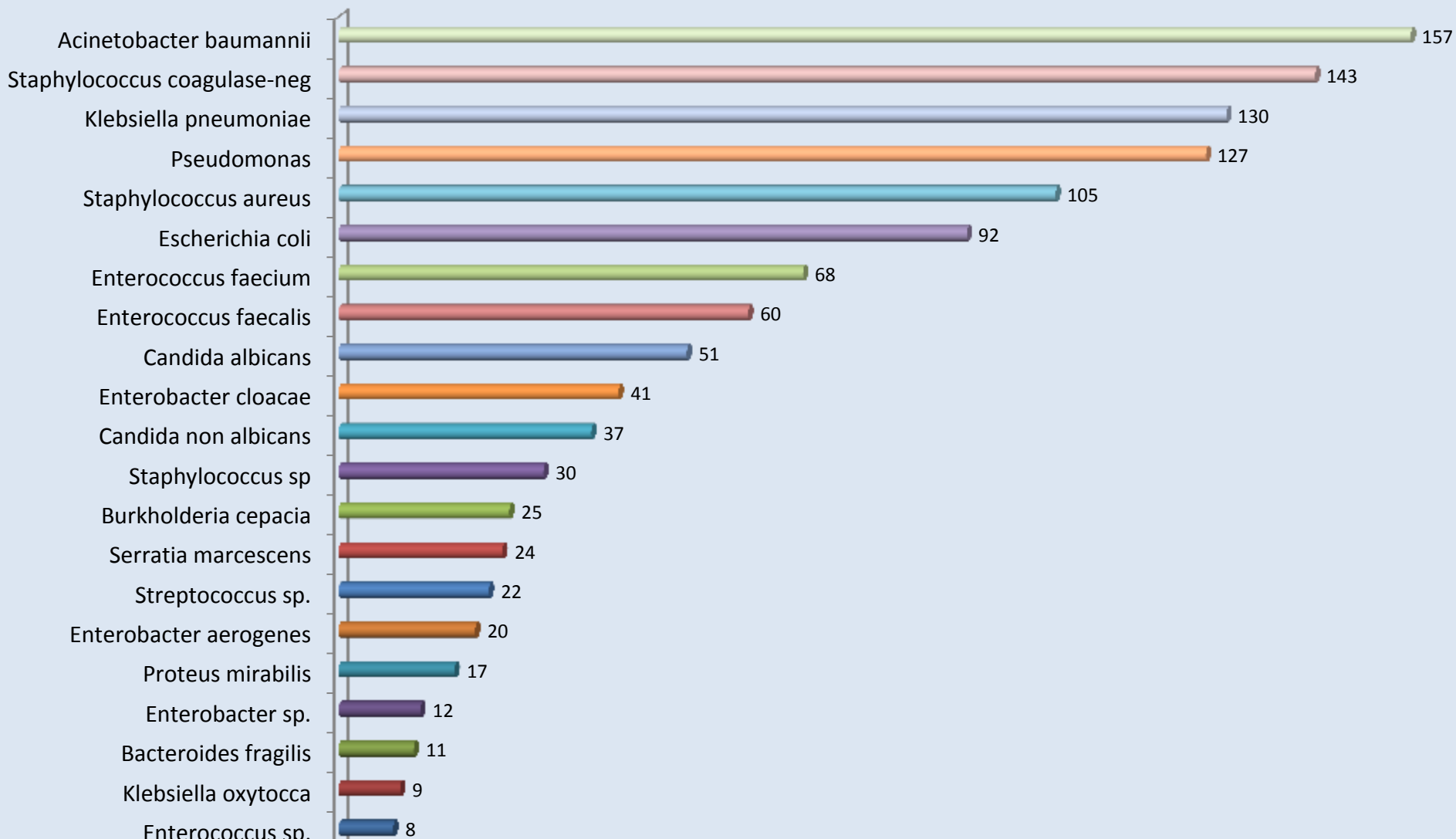


2000'



Eurobact study

20 most frequent pathogens during bacteremia Tabah A et al ICM 2012

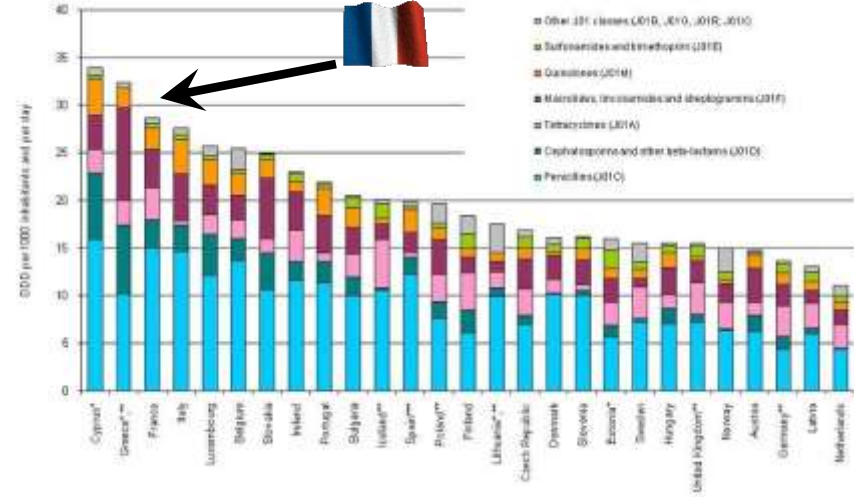


Bloodstream infections in ICU with increased resistance:epidemiology and outcome

Dimopoulos G Minerva Anesthesiol 2015

- 29 Greek ICUs. Eurobact study
- Hospital acquired blood stream infections
- Acinetobacter sp, Klebsiella sp, Pseudomonas sp represent 73.3% of monobacterial infections. Gram + cocci:18.3 %
- 73.3% were MDR, 47.1% were XDR, 1.2% were pan-drug resistant
- Mortality at 28 days: 33.3%
- Adequate empirical treatment had a protective effect upon mortality (OR:0.48;CI 0.24-0.95,p:0.03)

PSDP et usage des pénicillines - ESAC



FR

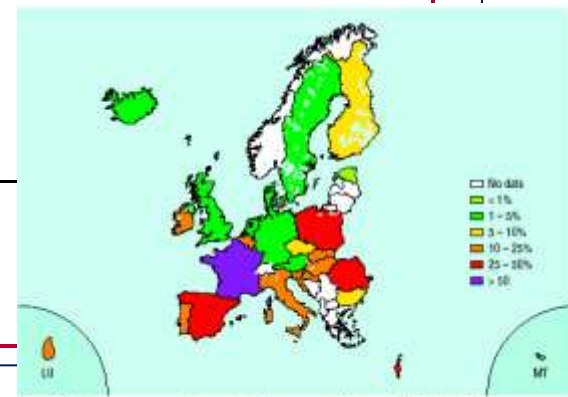
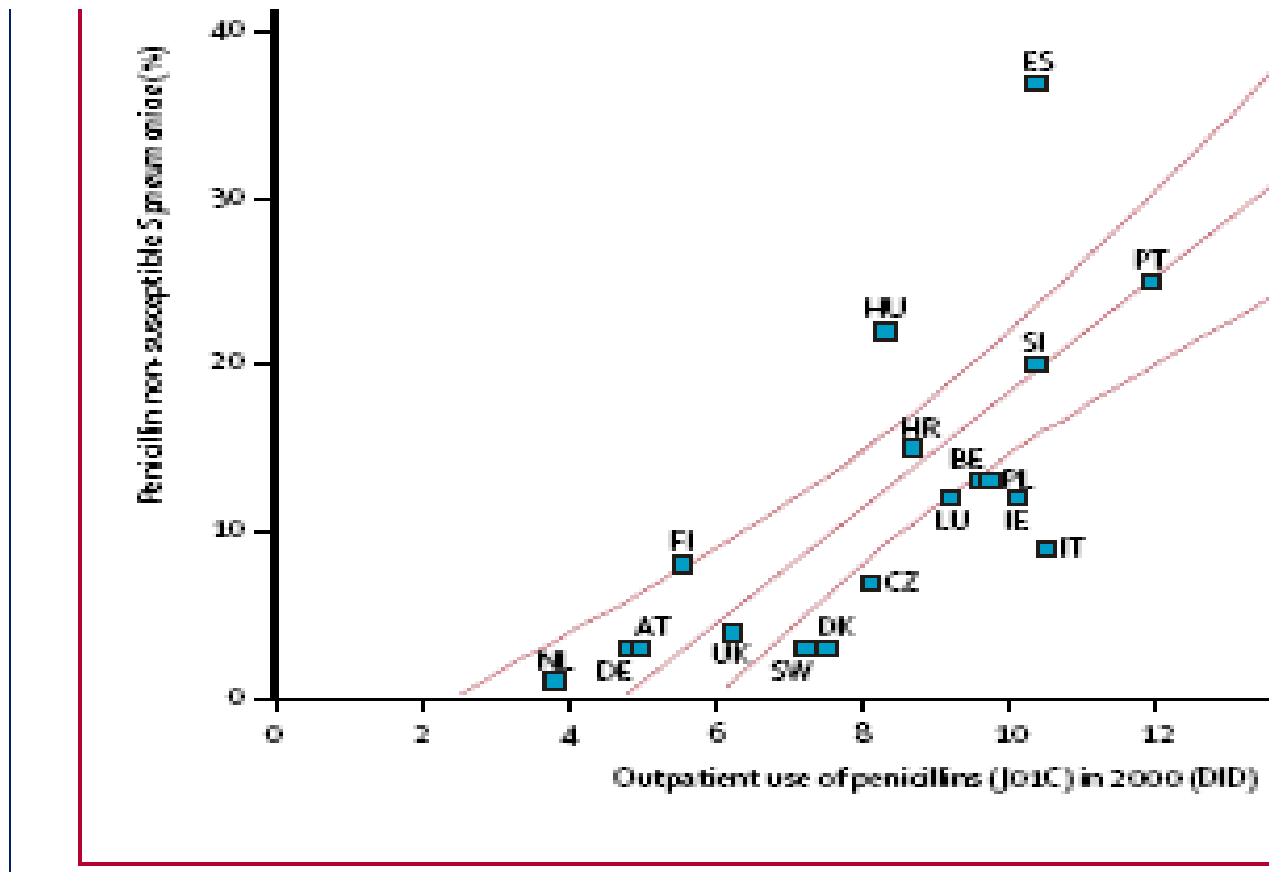
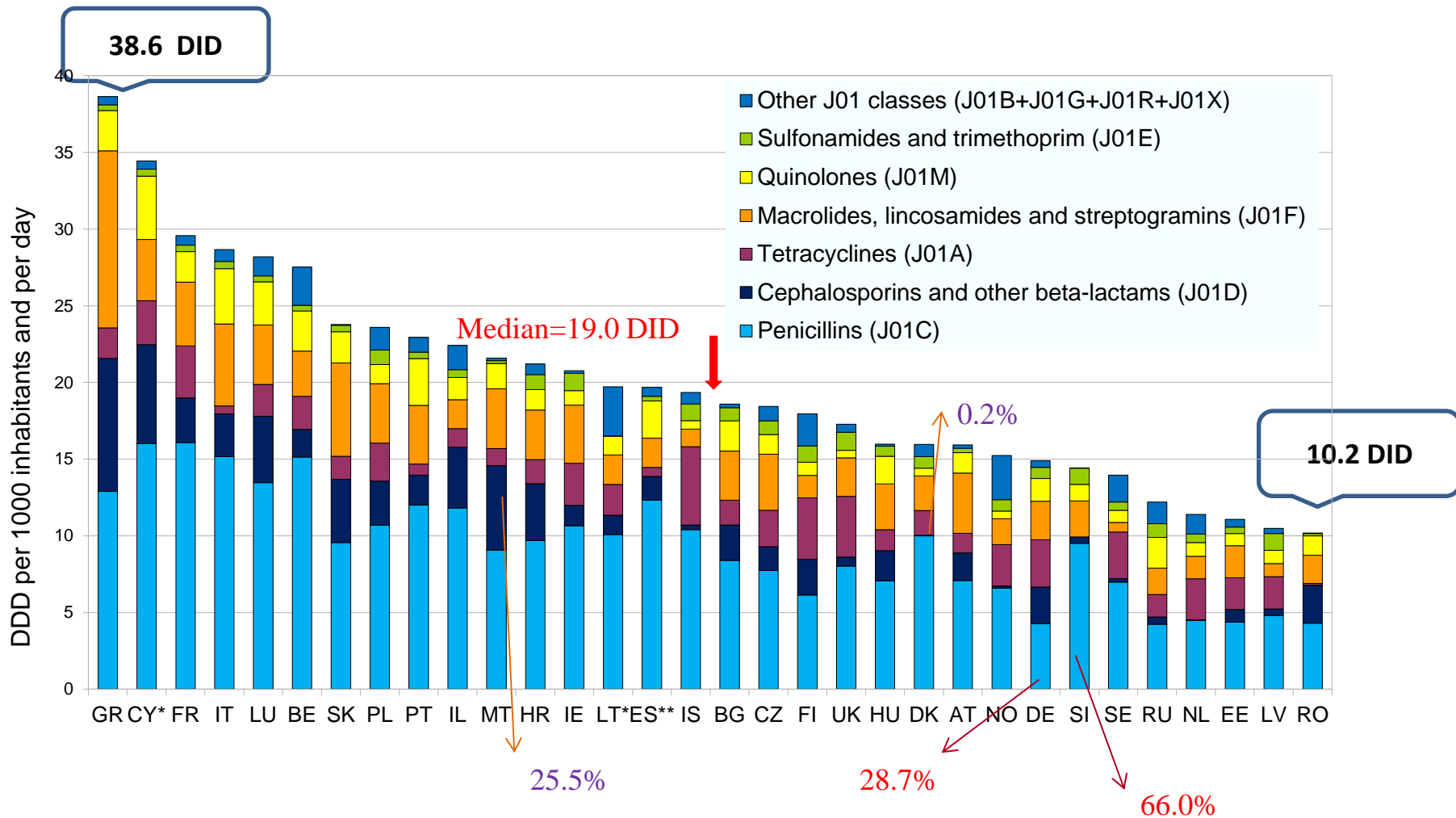


Figure S.1. Prevalence of penicillin non-susceptible *S pneumoniae* (PNSP) in 2012

Total outpatient antibiotic use (J01), 32 countries, 2009

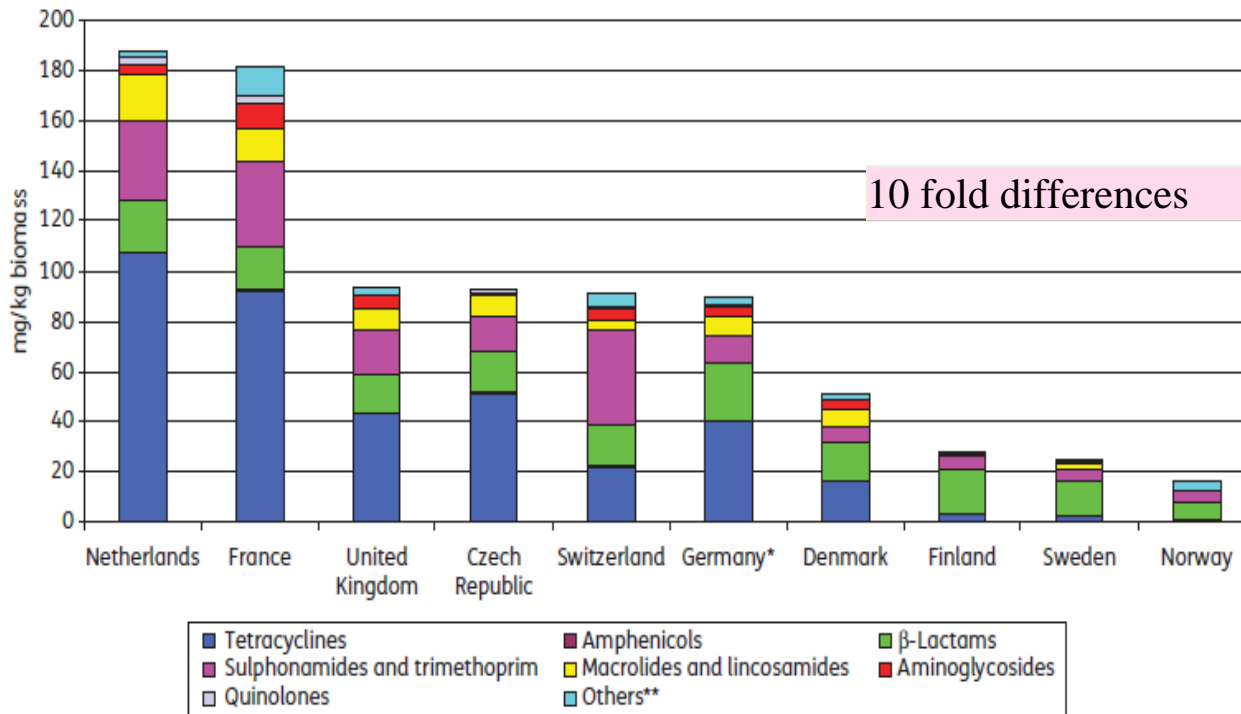
ESAC



* Cyprus, Lithuania: total use, including the hospital sector.

** Spain: reimbursement data, does not include over-the-counter sales without prescription.

Pre ESVAC data. Published sales data retrieved from national reports for 2007 (Germany 2005) and normalized for biomass at risk



Grave *et al.*,
J Antimicrobial
Chemotherapy,
2010,
65, 2037-2040.

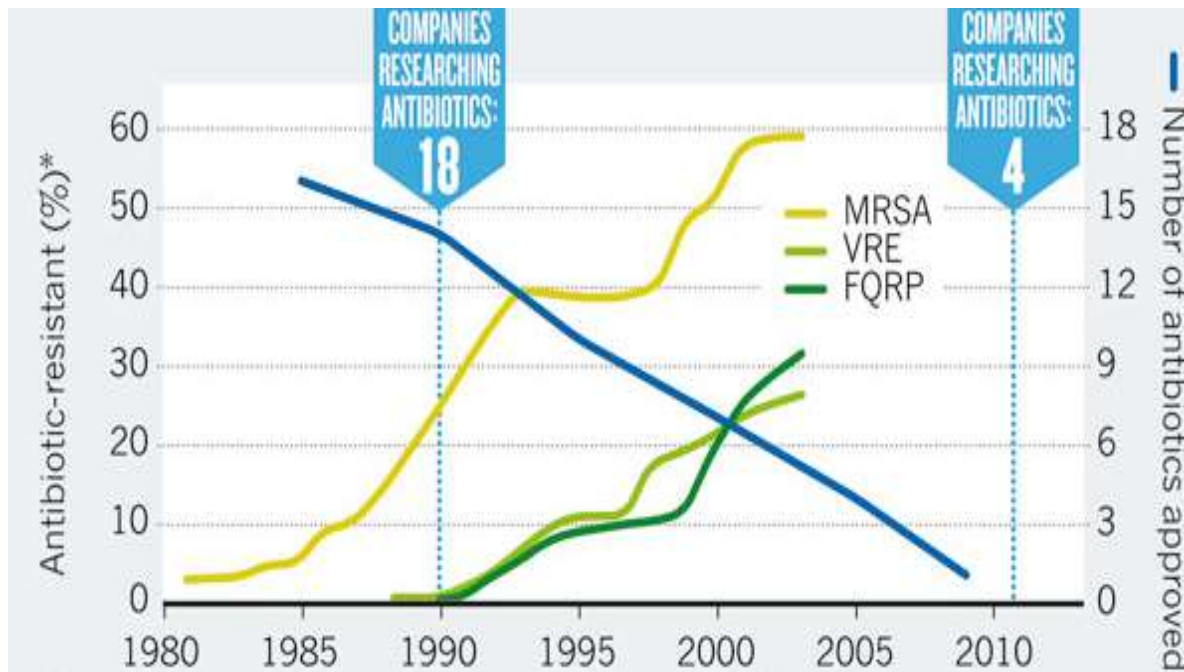
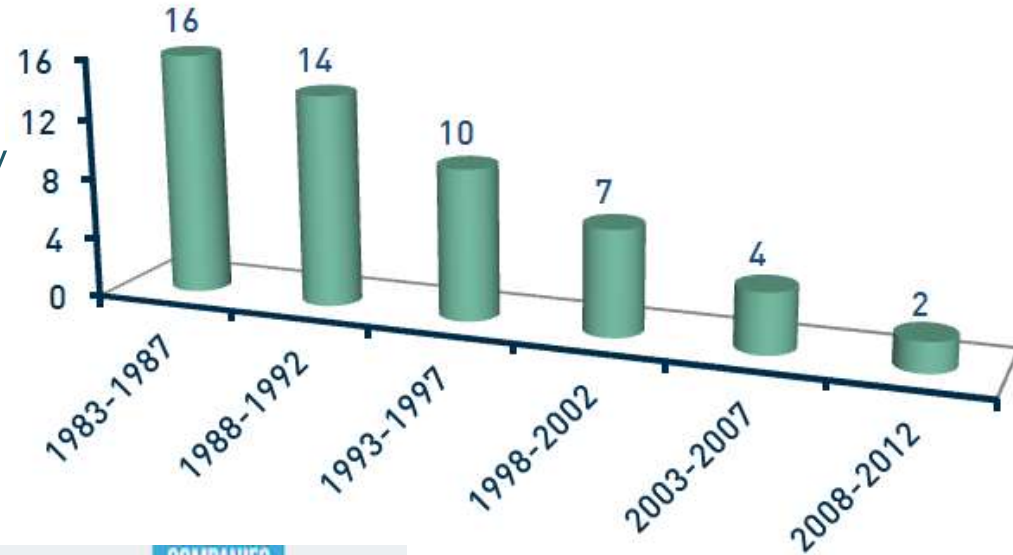
Figure 1. Amounts, in mg, of veterinary antibacterial agents sold in 2007 per kg biomass of pig meat, poultry meat and cattle meat produced plus estimated live weight of dairy cattle. *2005 data. **The substances included vary from country to country.

Criticised for not taking into account

- Differences in dosing between the various substances
- All animals species at risk of being treated (e.g. horses, sheep and goat)
- Biomass animals transported to other countries for fattening or slaughter

THE DECREASE OF ANTIBACTERIAL INNOVATION

Worrying decline in new antibacterial agents approved by the FDA and EMA



A Perfect Storm

- Bacterial infections grow more resistant to antibiotics
- Fewer new antibiotics are being approved

Carbapenemases et antibiotiques

- Carbapenèmes
- Tigécycline

- Cephalosporines+inhibiteurs B lactamases
- Carbapenems+inhibiteurs B lactamases

- Colistine
- Rifampicine
- Fosfomycine

Strong recent statements

- **Margret Chan, director of WHO** « the post antibiotic era is almost upon us »
- **David Cameron, UK prime minister,** « We need a global action to tackle the growing threat of resistance to antibiotics »
- **Recent escalation in the US program,** announced on september 18th, by Barack Obama

ANTIMICROBIAL RESISTANCE: A WORLDWIDE MOBILIZATION



Plan d'alerte sur les
antibiotiques,
2011-2016

« **Juste utilisation des
antibiotiques** »

Réduction de 25% en 5 ans

Plan
national
d'alerte sur les
antibiotiques
2011-2016

Alliance contre le développement des bactéries multi-résistantes (ACdeBMR/WAAAR)

- Association loi 1901, créée en décembre 2011
- Président: Jean Carlet. CA de 16 membres
- 720 membres, dont 320 médecins étrangers
- Multidisciplinaire, multi-professionnelle
(Médecins, vétérinaires, pharmaciens, infirmier(e)s, spécialistes environnement, députés...)
- Forte participation des usagers (LIEN, CISS, Patients for patient safety-OMS, ADVIN-Quebec)
- Soutenu par 145 sociétés savantes, ou groupes professionnels divers

Groupe de travail spécial sur la préservation des antibiotiques

- Mission:** proposer un petit nombre d'actions originales, innovantes, pragmatiques et réalistes dans un délai de 6 mois
- Groupe de travail plénier, multidisciplinaire de 45 personnes. Présence de représentants de l'administration
 - Mis en place par la ministre
 - **5 groupes de travail:** 1) cout de la résistance, 2) bon usage des antibiotiques 3) communication, information, éducation 4) Recherche et innovation 5) Résistance et environnement
 - Au total: 120 personnes de tous les horizons, de toutes les spécialités, avec des représentants des administrations concernées

Quatre outils pour dérouler le programme avec succès

- Mettre en place un **comité interministériel** en charge de coordonner les actions de lutte contre l'antibiorésistance, piloté par un **délégué interministériel**
- Créer un **plan national interdisciplinaire de recherche** sur l'antibiorésistance, en lui affectant les ressources nécessaires pendant 5 ans, copiloté par les alliances de recherche et le délégué interministériel
- Soutenir le développement des produits innovants par la création d'un **statut particulier** autorisant la prise de mesures incitatives
- Reconnaître, en 2016, la lutte contre l'antibiorésistance comme « **Grande Cause Nationale** »

PROPIAS 2015

- Mis en place par la DGOS
- Elaboré par la COSPIN,
- Complémentaire du plan national d'alerte
- Consacré à l'hygiène et la prévention de l'infection associée aux soins, et la lutte contre l'antibiorésistance, par lutte contre la transmission croisée et antibiotic stewardship

Plan Ecoantibio

- Pratique vétérinaire. DGAL
- 2012-2017
- 5 axes. 40 actions
- Objectif: Diminution de 25% de la consommation en 5 ans
- Diminution de 12.4 % sur les deux premières années. Beaucoup mieux que chez l'homme
- Tendence à la baisse de la résistance dans certains secteurs

Rôle de l'environnement

- Certainement majeur
- Encore assez mal étudié
- Rôle des épandages dans les champs
- Rôle des effluents, en particulier hospitaliers
- Résistance et faune sauvage
- Rôle de la chaîne alimentaire (Poulets...)
- Proposition de la task force de mettre en place un observatoire national de la résistance dans l'environnement

Conclusions

- Beaucoup d'infections à bactéries hautement et pan-résistantes dans certains pays, encore assez rares en France
- E coli avec BLSE est un grave problème
- Mortalité importante en France
- Cout important
- Il y a quand même des points positifs: pneumocoques, entérocoques, staphylocoques
- Très peu de nouveaux antibiotiques
- Prise de conscience très nette en France et internationale....mais est-il encore temps ?

Le Point 12 janvier 2006

**PLUS LES FRANÇAIS CONSOMMENT
D'ANTIBIOTIQUES, PLUS LES VIRUS RÉSISTENT**



Source : Lancet 2005.

**PLAN NATIONAL
2011-2016**

**POUR UNE JUSTE
UTILISATION
DES
ANTIBIOTIQUES**

Axe stratégique I

**Renforcer
l'efficacité
de la prise en
charge
des patients**

Axe stratégique II

**Préserver
l'efficacité
des antibiotiques
existants**

Axe stratégique III

**Promouvoir la
recherche**

Axe stratégique I
**Renforcer l'efficacité
de la prise en charge
des patients**

Mesure I.1. Améliorer
les règles de prise en
charge
par les antibiotiques

Mesure I.2.
Informer et former
les professionnels de
santé

Mesure I.3. Sensibiliser
la population aux enjeux
d'une bonne prise en
charge

Axe stratégique II
**Préserver l'efficacité
des antibiotiques
existants**

Mesure II.1. Renforcer
la surveillance
des consommations
et des résistances

Mesure II.2. Réduire
la pression de sélection
des agents antimicrobiens et
prévenir la diffusion des
bactéries multi-résistantes

Mesure II.3. Encadrer
les modalités de
dispensation
des antibiotiques

Pourquoi une alliance ?

- La résistance aux antibiotiques menace la santé publique dans un avenir immédiat
- Très peu de nouveaux antibiotiques
- Structure mise en place en urgence pour faire réaliser aux politiques, aux professionnels, et aux usagers l'importance du problème: **Rôle majeur dans la création du groupe de travail spécial sur la préservation des antibiotiques**
- Les antibiotiques sont des médicaments « à part », car leur cible est VIVANTE. Ils doivent être protégés activement (espèce en voie de disparition, développement durable)
- Mode de prescription spécifique, professionnalisé, et contrôlé

Axe 1 : Adopter une stratégie nationale en faveur de la recherche sur l'antibiorésistance et du développement de produits innovants luttant contre la résistance bactérienne aux antibiotiques

- Mettre en place un programme national de recherche sur l'antibiorésistance sur 5 ans, copiloté par les alliances de recherche et le délégué interministériel
- Sanctuariser un financement dédié du programme de recherche pendant 5 ans
- Améliorer l'efficacité du développement de produits innovants pour lever les freins et accélérer les étapes vers la mise sur le marché
- Revaloriser l'équation du modèle médico-économique des produits de lutte contre la résistance bactérienne en réduisant leur coût de Recherche et Développement (R&D), en mettant en place une extension de l'exclusivité d'exploitation de ces produits en Europe, et en révisant les systèmes de fixation de leurs prix

Structurer et coordonner les efforts de recherche

- Améliorer la visibilité des acteurs de recherche publics et privés, en France et dans des collaborations internationales (JPI-AMR)
- Organiser et mobiliser l'ensemble des moyens disponibles de la recherche jusqu'aux soins, faciliter les synergies, y compris avec le privé, stimuler la compétition et augmenter l'efficacité, en limitant les redondances entre les projets de recherche, créer une porte d'entrée unique pour l'accès à des modèles spécifiques, et au réseau clinique pour les industriels

Renforcer les efforts de recherche et d'innovation

- Suivre un plan stratégique de recherche et d'innovation en antibiorésistance et renforcer la coordination des financements en France, en lien avec les autres actions existantes au niveau européen
- Etablir un plan stratégique sur les 5 ans à venir (2016-2020), en s'appuyant sur un programme cadre de recherche

Actions

- Adopter 9 priorités de recherche permettant de réduire l'utilisation des antibiotiques et minimiser l'apparition et la propagation des BMR tout comme leurs gènes de résistances
- Soutenir l'engagement des acteurs français dans les programmes/consortiums internationaux, particulièrement dans le cadre des priorités européennes HORIZON 2020
- Garantir la participation financière de la France aux actions européennes, en particulier JPIAMR
- Placer la résistance à l'ordre d'une priorité dans les appels d'offre financés par les différents ministères durant les 5 prochaines années
- Mettre en place une politique proactive de co-financements publics-privés qui soutiennent le développement de nouveaux produits ou solutions techniques
- Stimuler l'innovation et l'émergence de sociétés de biotechnologiques par la constitution d'un fonds «antibiorésistance » et un accompagnement stratégique de projets à haut risque

Concept de médicament innovant

- On désigne par « produit qualifié destiné à lutter contre l'antibiorésistance tout produit ou technologie à usage humain ou vétérinaire qui seul ou en association avec un antibiotique permet
 - de diagnostiquer, prévenir, traiter toute infection contre laquelle les antibiotiques existants ont une efficacité limitée, sont naturellement inefficaces ou le sont devenus, ou
 - de réduire ou limiter la diffusion humaine, animale ou environnementale des bactéries résistantes aux antibiotiques ou des gènes de résistance, ou
 - de constituer une solution thérapeutique ou préventive efficace permettant de réduire voire se substituer à l'utilisation d'un antibiotique

Renforcer le financement

- **Encourager les investissements et efforts de recherche en développement**
 - Co-financements publics privés soutenant le développement de nouveaux produits vers des preuves de concept
 - Fonds pour accompagner les développements cliniques
- **Réduire le coût de la R/D par une fiscalité avantageuse**
 - Renforcement di CIR
 - Augmentation de la durée du statut JEI

Améliorer l'efficacité d'accès au marché

- **Accélérer l'accès des patients aux produits en développement**
 - Entrer dans le champ d'application des ATU
 - Prendre en compte la valeur écologique des produits
- **Accélérer les étapes du développement**
 - Fast track
 - Eligibilité à l'AMM conditionnelle
 - Améliorer la lisibilité réglementaire
 - Réduction du coût d'enregistrement à l'EMA

Revaloriser l'équation économique

- Intégrer la spécificité de l'antibiorésistance dans la fixation des prix
 - Garantie de prix européens
 - Exclusion de antibiotiques des baisses de prix
- Améliorer l'environnement fiscal des produits qualifiés
- Prolonger la durée de protection des produits qualifiés
- Encourager la recherche autour des vieux antibiotiques

Axe 2 : Proposer un ensemble d'indicateurs permettant de mesurer et d'observer dans le temps l'antibiorésistance ainsi que son coût, dans les différents secteurs (humain, animal et environnemental)

- Mettre en place des indicateurs médico-économiques sur l'antibiorésistance dans l'ensemble du système de santé
- Favoriser l'émergence d'indicateurs sur le coût de la résistance bactérienne dans le monde animal en mettant en place un groupe multidisciplinaire vétérinaire
- Renforcer et coordonner les réseaux de surveillance de la résistance bactérienne et de la consommation d'antibiotiques
- Favoriser la mise en place de sites ateliers, coordonnés par un observatoire national de la résistance bactérienne dans l'environnement, afin de normaliser des marqueurs permettant de mesurer le niveau d'antibiorésistance dans les différents réservoirs de vie en relation avec les diverses utilisations des antibiotiques

Axe 3 : Améliorer le bon usage des antibiotiques en finançant des structures d'appui à la prescription, en mettant à la disposition des prescripteurs un ensemble d'outils pédagogiques, et en renforçant la responsabilité professionnelle individuelle et collective

- Financer les équipes multidisciplinaires (incluant les référents en infectiologie) dans les établissements de santé et les Centres Régionaux de Conseil en Antibiothérapie (CRCA) en médecine ambulatoire
- Limiter la durée de la première prescription d'antibiotiques à 7 jours
- Augmenter la place du bon usage des antibiotiques dans la Rémunération sur Objectifs de Santé Publique
- Renforcer les actions d'accompagnement envers les « gros prescripteurs » au moyen de plans d'actions ciblés (y compris vétérinaires)
- Profil de prescriptions antibiotiques à tous les médecins

Bon usage AB (suite)

- ICTB 3, pratiques exigibles prioritaires par la HAS
- Editer et harmoniser des recommandations nationales sur l'antibiothérapie
- Mettre à la disposition des prescripteurs un « pack communication » composé d'une charte d'engagement publique sur le bon usage des antibiotiques (y compris vétérinaires), d'ordonnances spécifiques et de non-prescriptions d'une antibiothérapie, et de fiches synthétiques d'information sur l'antibiorésistance
- Améliorer la formation initiale et continue des professionnels de santé (y compris vétérinaires et éleveurs) .Evaluation des pratiques (groupes de pair)
- Produire de nouveaux indicateurs de suivi de bon usage dans les établissements de santé et dans les EHPAD

Autres mesures en cours de réalisation (Axe 3)

- Utilisation extensive des TROD (indiqué dans la charte d'engagement publique)
- Distribuer largement le » »guide pratique des maladies infectieuses (document CNAMTS)
- Antibiogramme ciblé
- Avis du référent pour les antibiotiques critiques
- Ordonnance de non prescription (en cours DGS/CNAMTS)
- Dispensation de l'antibiogramme à l'unité

Axe 4 : Accroître la sensibilisation des publics à l'antibiorésistance au moyen d'actions nationales et locales ciblées, inscrites dans la durée

- Confier à la CNAMTS, en partenariat avec d'autres acteurs, l'organisation d'une vaste campagne d'information
- Mettre en place sur internet un portail institutionnel sur l'antibiorésistance permettant à chaque public de trouver la bonne information
- Soutenir les actions citoyennes et professionnelles en faveur de la préservation des antibiotiques
- Sensibiliser les publics sur l'usage raisonné des désinfectants et des biocides
- Inclure l'antibiorésistance dans l'ensemble des programmes éducatifs et créer de nouvelles formations universitaires transdisciplinaires sur l'antibiorésistance
- Financer des outils éducatifs interactifs pédagogiques, notamment E-Bug, et de partage des connaissances

Quatre outils pour dérouler le programme avec succès

- Mettre en place un **comité interministériel** en charge de coordonner les actions de lutte contre l'antibiorésistance, piloté par un **délégué interministériel**
- Créer un **plan national interdisciplinaire de recherche** sur l'antibiorésistance, en lui affectant les ressources nécessaires pendant 5 ans, copiloté par les alliances de recherche et le délégué interministériel
- Soutenir le développement des produits innovants par la création d'un **statut particulier** autorisant la prise de mesures incitatives
- Reconnaître, en 2016, la lutte contre l'antibiorésistance comme « **Grande Cause Nationale** »

Le Point 12 janvier 2006

**PLUS LES FRANÇAIS CONSOMMENT
D'ANTIBIOTIQUES, PLUS LES VIRUS RÉSISTENT**



Source : Lancet 2005.

Prévenir la transmission croisée



Semmelweis : le lavage antiseptique des mains diminue la mortalité



RECOMMANDATIONS

HYGIENES

Recommandations nationales

Prévention de la transmission croisée : précautions complémentaires contact

Consensus formalisé de
Avril 2009

RECOMMANDATIONS

HYGIENES

Surveiller et prévenir
les infections associées aux soins

Septembre 2010

Coût de la surconsommation antibiotique (ANSM 2015)

- Consommation française comparée à la moyenne européenne: 71 millions d'euros
- Par rapport aux 12 pays ayant le PBI le plus élevé: 178 millions d'euros
- Par rapport aux 4 pays les plus vertueux: 442 millions d'euros

Prévalence et mortalité des infections à BMR

- Etude BURDEN InVS 2015
- Utilisation des données de la littérature
- 158 000 cas d'infections à bactéries multi-résistantes par an
- 12 500 décès

Cout de l'antibiothérapie

- Nouvelles études françaises
 - Etude ANSM
 - Etude INVS
- Etudes manquantes et programme à mettre en place en médecine vétérinaire