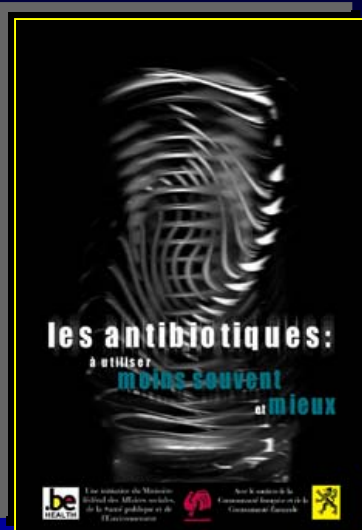


Alerte aux antibiotiques ...

Que penser,
Que dire,
Que faire...



Paul M. Tulkens * & Françoise Van Bambeke

*Unité de Pharmacologie Cellulaire et Moléculaire,
Université catholique de Louvain, Bruxelles*

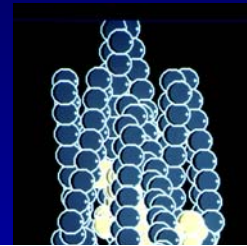


** Commission de Coordination de la Politique Antibiotique
Service Public Fédéral Santé Publique, Sécurité de la Chaîne alimentaire et Environnement et*

** Commissie voor de Coördinatie van het Antibioticabeleid
Federale Overheids Dienst Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu*

Mensa - Liège
16 - 01 - 2004

De la science à l'action ?



Etude des antibiotiques ...



Bruxelles, le 20 novembre 2000.

.be
HEALTH

Aux médecins et aux pharmaciens

Objet: Campagne de sensibilisation de la population sur les problèmes de l'utilisation rationnelle des antibiotiques et l'antibiorésistance

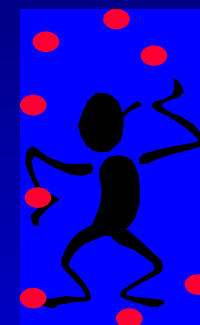
Cher Docteur, Madame, Monsieur ,

La Commission de coordination de la politique antibiotique a été créée suite à une conférence européenne sur le problème de l'antibiorésistance à Copenhague en septembre 1998 ("The Microbial Threat"). Un des principaux objectifs de cette commission scientifique est d'obtenir une utilisation rationnelle des antibiotiques dans les différents domaines : en agriculture (utilisation d'antibiotiques comme promoteurs de croissance), en médecine vétérinaire et bien sûr en médecine humaine, ceci afin d'enrayer l'augmentation inquiétante de l'antibiorésistance.

Faut-il les craindre ?

Plan de l'exposé

- Que sont les antibiotiques ?
 - découverte et importance clinique
 - qui les emploie et pourquoi ?
- Qu'est-ce que la résistance ?
 - mécanismes (le génie bactérien...)
 - relation consommation - résistance
- Les actions entreprises
 - découverte de nouveaux antibiotiques
 - restrictions de consommation
 - les actions au niveau médical
 - les campagnes publiques



Que sont les antibiotiques ?

Les antibiotiques se définissent comme

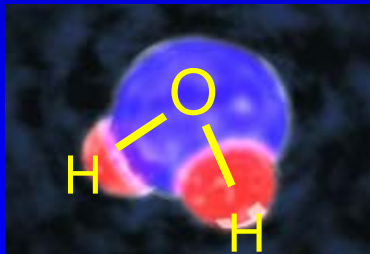
- des molécules
- capables d'inhiber la croissance ou même de tuer des bactéries,
- sans affecter l'hôte (cellules eucaryotes).

Les sources principales d'antibiotiques sont les champignons, mais parfois aussi les bactéries, mais certains sont totalement artificiels

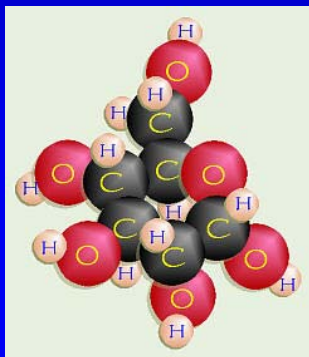
Des molécules ...

Une entité chimique formée d'atomes ...

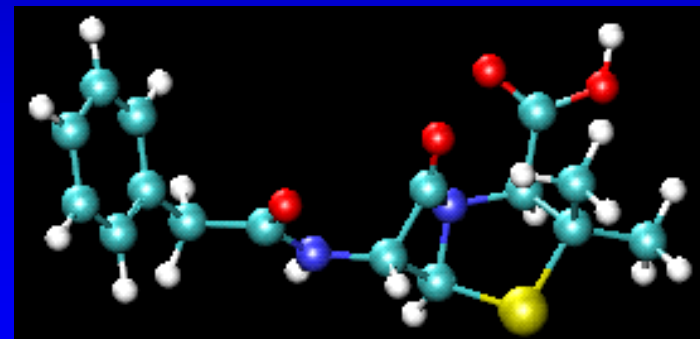
- atomes: oxygène, carbone, hydrogène
- molécules:
 - eau (hydrogène et oxygène ...)
 - sucre (hydrogène, oxygène, carbone...)
 - la pénicilline (hydrogène, oxygène, carbone, azote, soufre)



eau



glucose

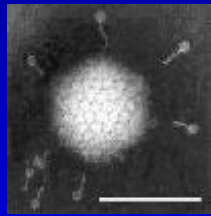


pénicilline

Des bactéries ...

Le monde vivant comprend ...

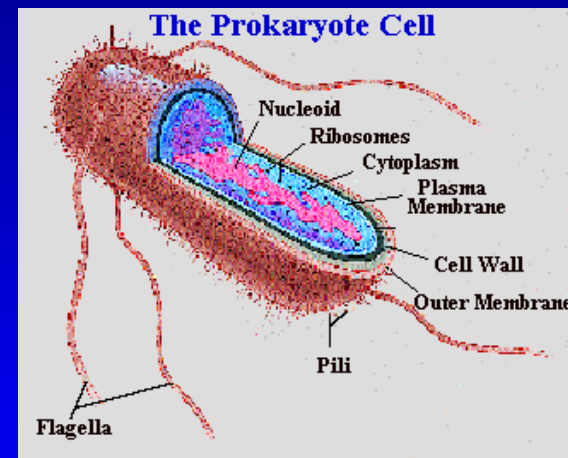
- des virus
- des procaryotes (dont font partie les bactéries)
- des eucaryotes



VIRUS:

- patrimoine génétique (ADN / ARN)
- pas de vie indépendante
- très petite taille (< 100 nm)

<http://www.ictvdb.iacr.ac.uk/>



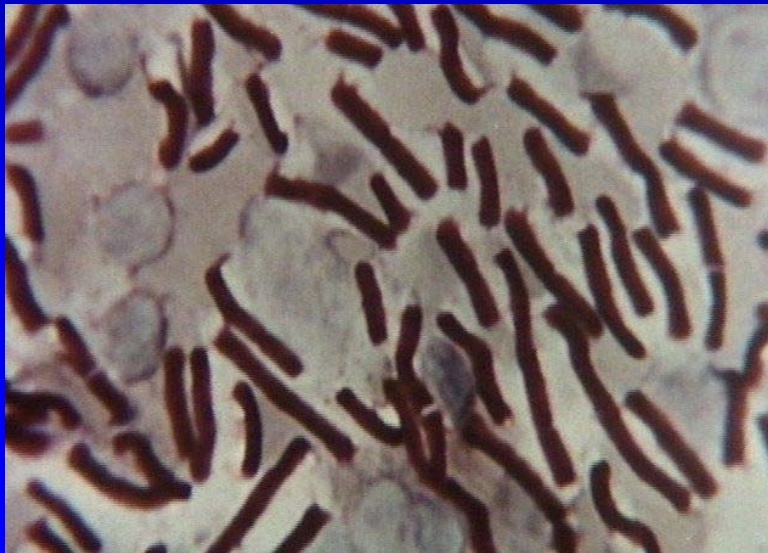
BACTERIE

- patrimoine génétique (ADN)
- capable de vie indépendante
- mais pas de noyau

Exemples de bactéries ...

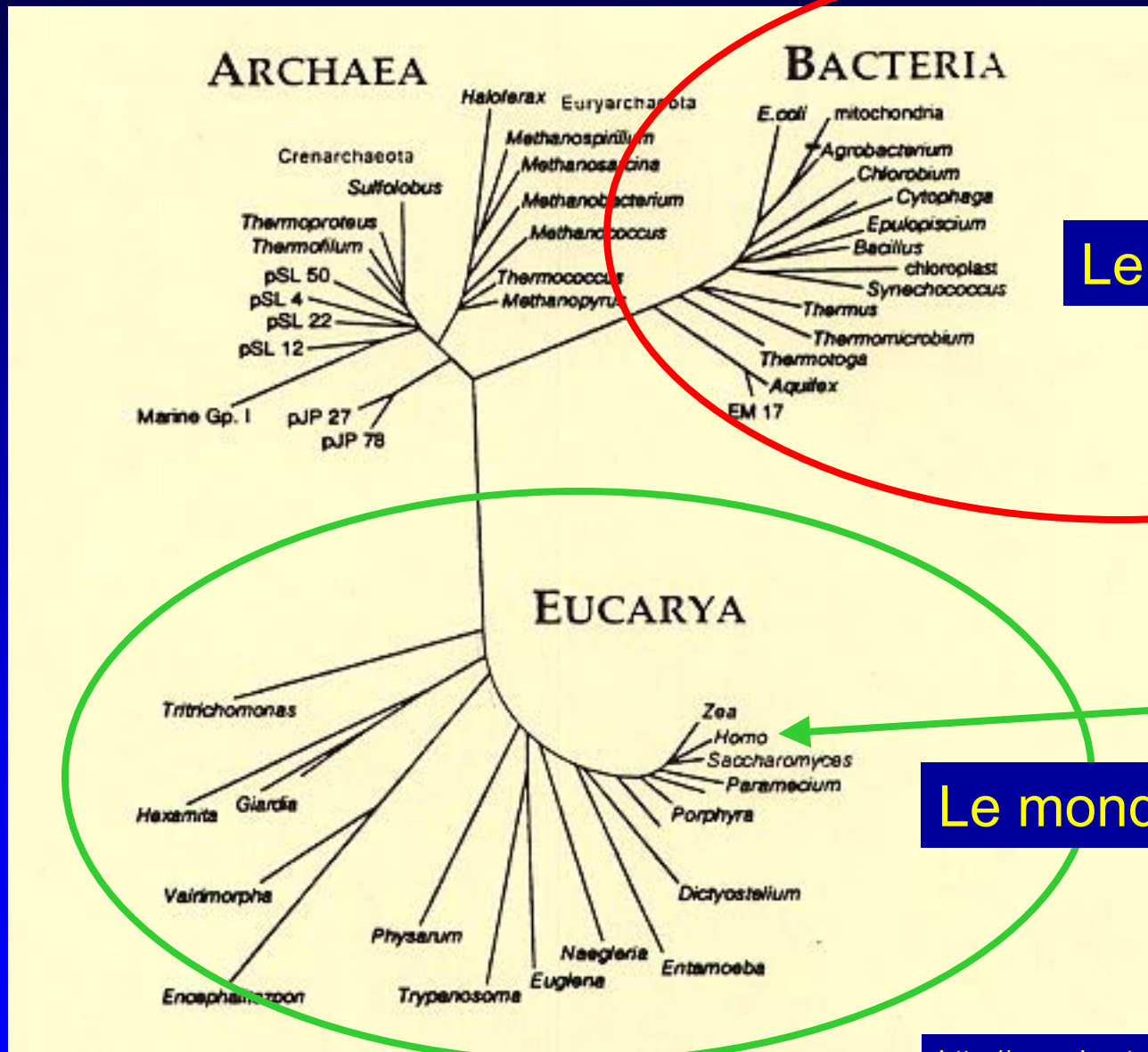


Vues au microscope à
contraste de phase



Après coloration de Gram

Procaryotes et eucaryotes ...

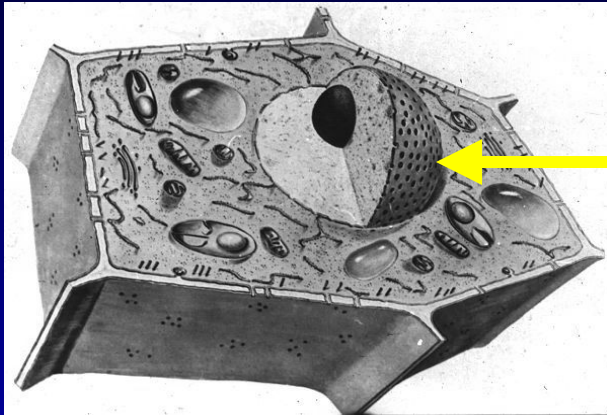


Le monde bactérien

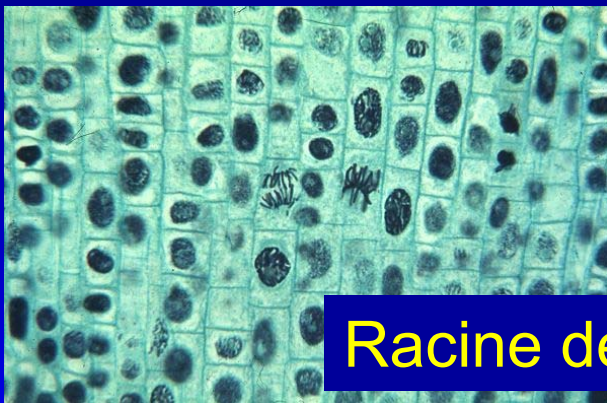
homme !!
Le monde des eucaryotes

<http://www.bact.wisc.edu/Bact303/TheProcaryotes>

Eucaryotes ...



Cellules possédant un noyau où se concentre le matériel génétique (ADN)



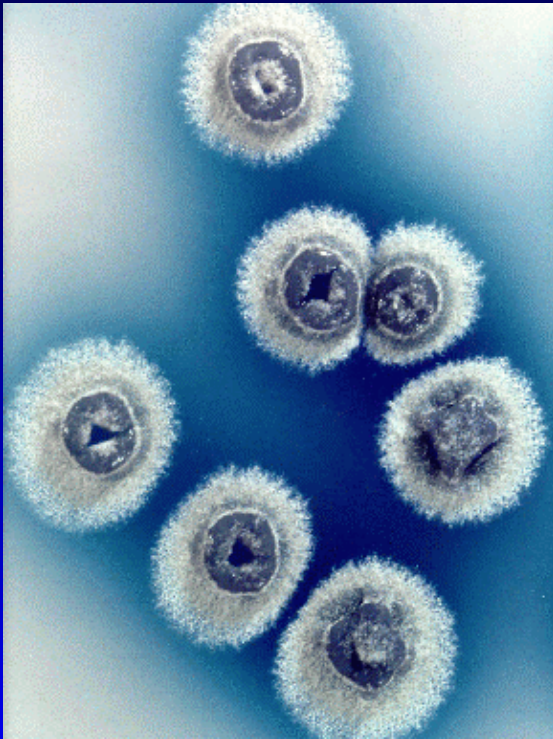
Racine de plante



Peau humaine

Organisées en tissus dans les eucaryotes supérieurs ou organismes pluricellulaires

Mais les eucaryotes comprennent aussi les champignons ...

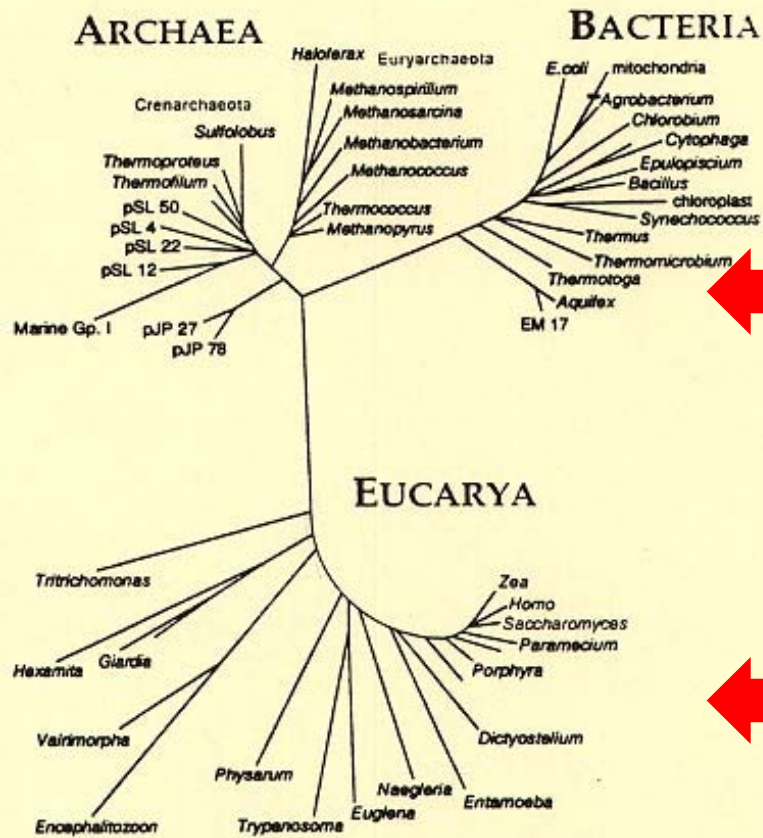


Streptomyces, ...
un grand producteur d'antibiotiques

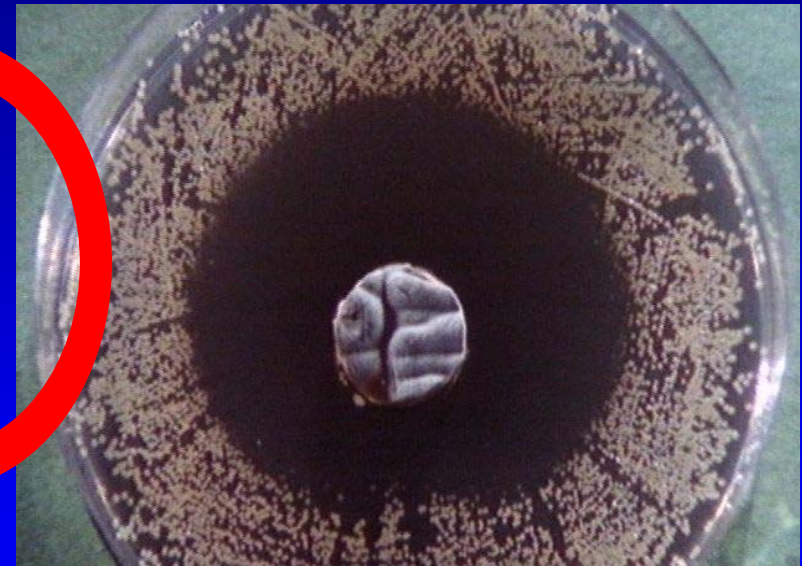
Streptomycetes are used to produce the majority of antibiotics applied in human and veterinary medicine and agriculture, as well as anti-parasitic agents, herbicides, pharmacologically active metabolites (e.g. immunosuppressants) and several enzymes important in the food and other industries.

Source: Molecular Microbiology Department
John Innes Centre, Norwich Research Park, Colney, Norwich, NR4
7UH UK. <http://www.jic.bbsrc.ac.uk/SCIENCE/molmicro/Index.htm>

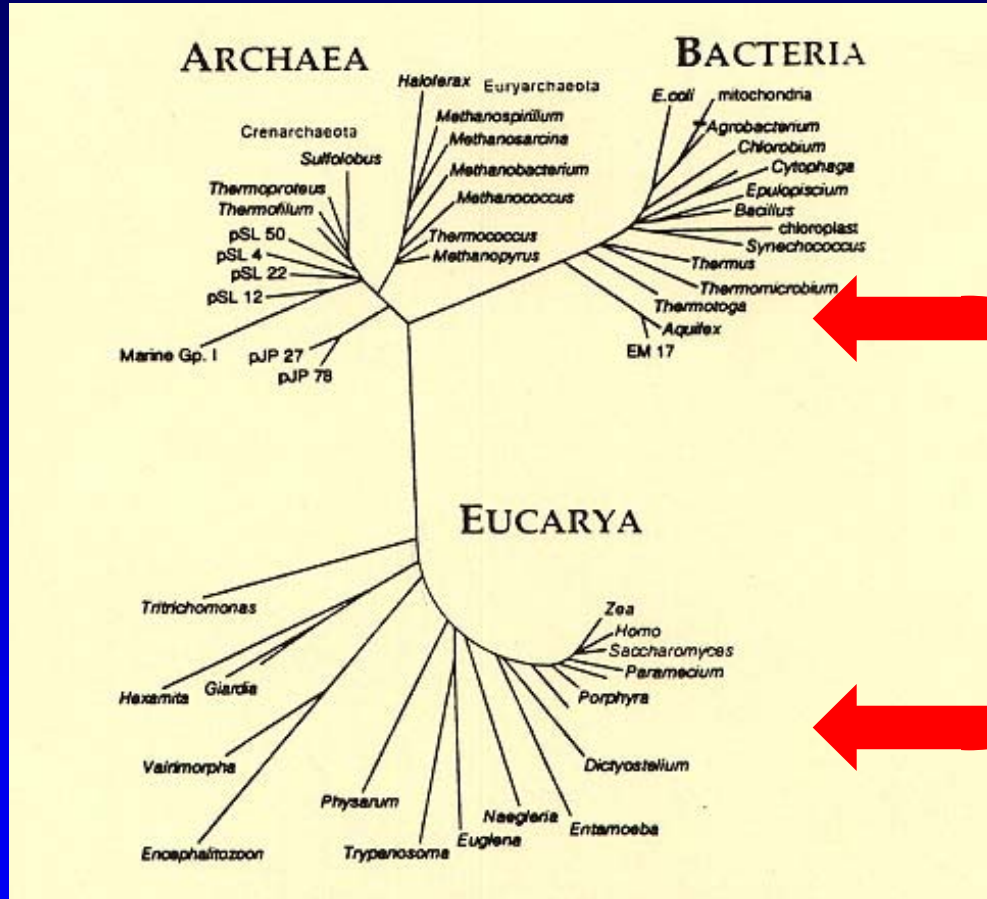
Découverte des antibiotiques ...



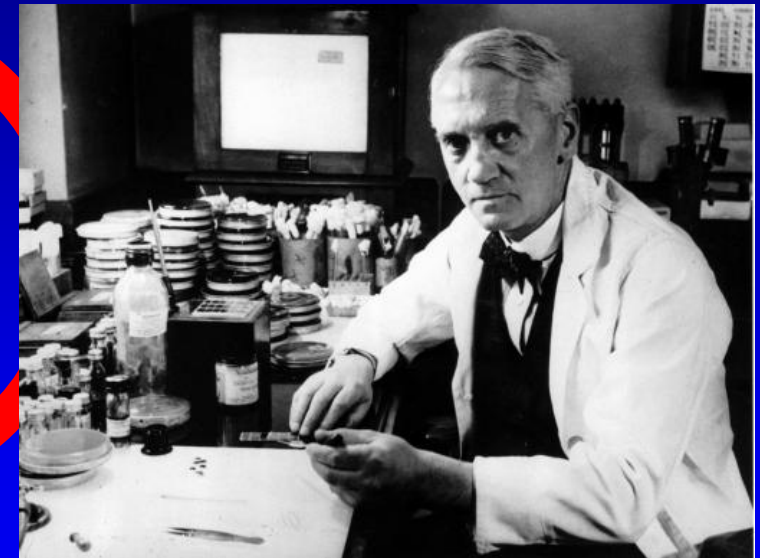
Lutte entre les mondes eucaryotes et procaryotes



Découverte des antibiotiques ...



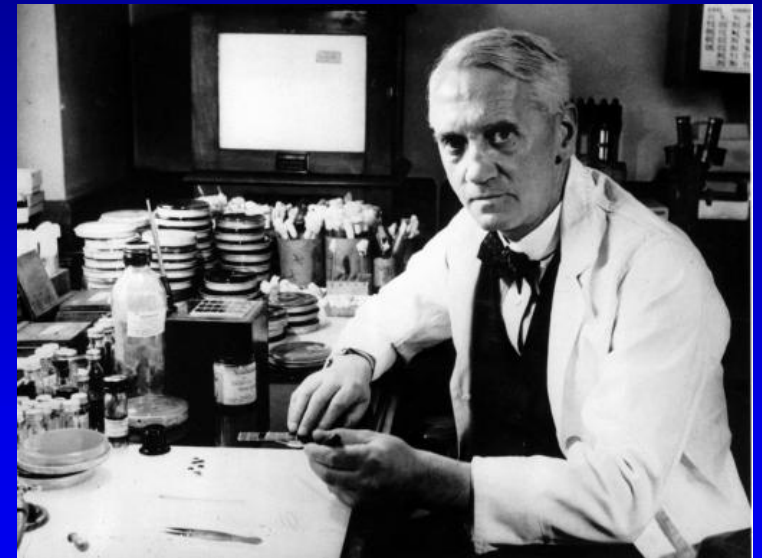
Lutte entre les mondes eucaryotes et procaryotes



Découverte des antibiotiques ...

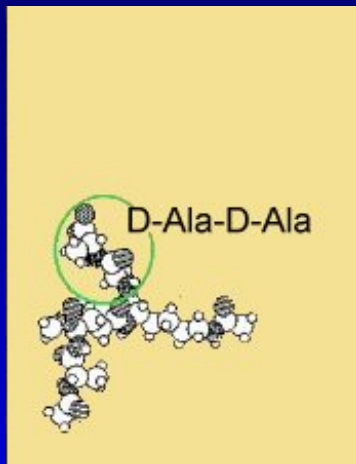


Lutte entre les mondes eucaryotes et procaryotes

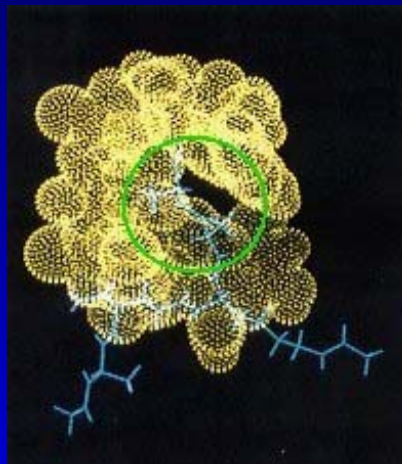


Comment agissent les antibiotiques ...

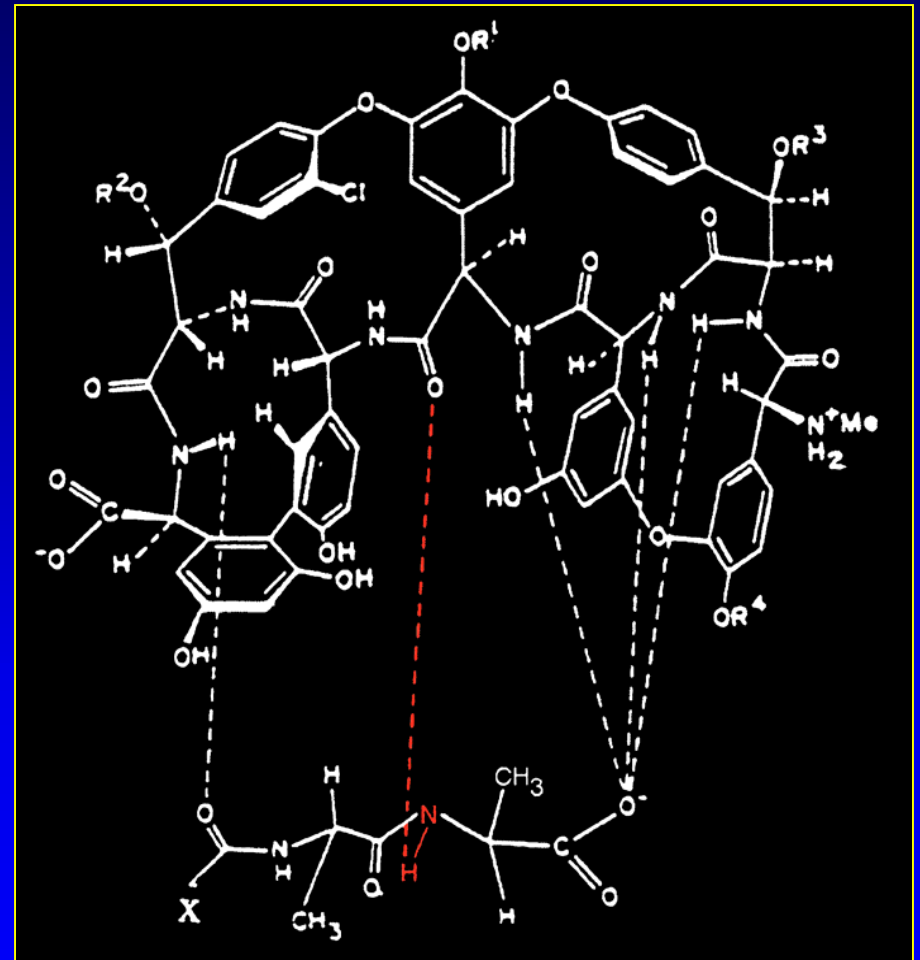
Reconnaissance et interaction avec une cible moléculaire



Molécule propre aux bactéries et indispensable à leur croissance



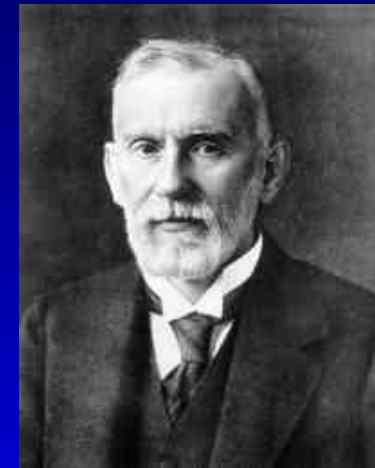
L'antibiotique se lie spécifiquement à cette cible et empêche la croissance de la bactérie



Comment agissent les antibiotiques ...

Reconnaissance et interaction avec une cible moléculaire

- pénicilline → "DD-peptidase"
- streptomycine → "ribosome 30s"
- tétracycline → "ribosome 80s"
- érythromycine → "ribosome 50s"
- ciprofloxacine → "DNA gyrase"
- vancomycine → "D-Ala-D-Ala"
- rifampicine → "RNA polymerase"
- métronidazole → "hydrogenase"
- ...



Concept de balle magique
proposé par
Ehrlich
(début 20ème
siècle)

Que peuvent soigner les antibiotiques ?

Des infections bactériennes comme

- la pneumonie
- la méningite bactérienne
- les infections abdominales
- les infections cutanées
- plusieurs maladies oculaires

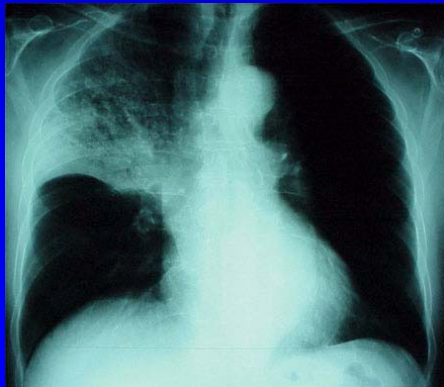
Pneumocoque ...

Méningocoque ...

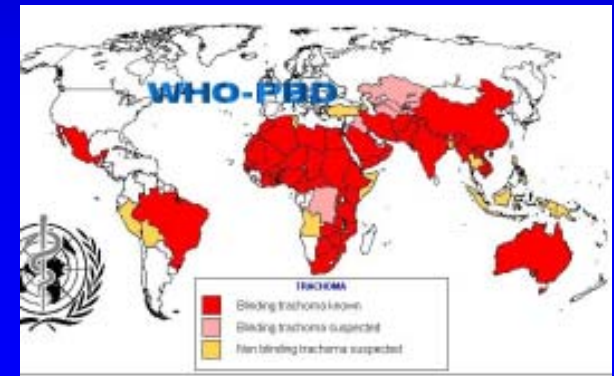
Bactéries Gram (-) ...

Staphylocoque ...

Chlamydia, ...



Wagner grade 3 ulcer Foot from a diabetic patient with a Wagner grade 3 ulcer that extends to the deep layers with obvious signs of local infection and cellulitis. This lesion healed completely after an extensive hospital stay involving excision of necrotic tissue but no amputation. Courtesy of David McCulloch, MD.



Qu'ont permis les antibiotiques ?

- traiter des infections graves
- diminuer la mortalité générale
- réaliser des interventions (greffes, traitements anticancéreux) qui entraînent une perte des défenses de l'hôte et qui seraient impossibles sans eux

Mais ces succès ont entraîné une forte augmentation de la consommation d'antibiotiques !!!

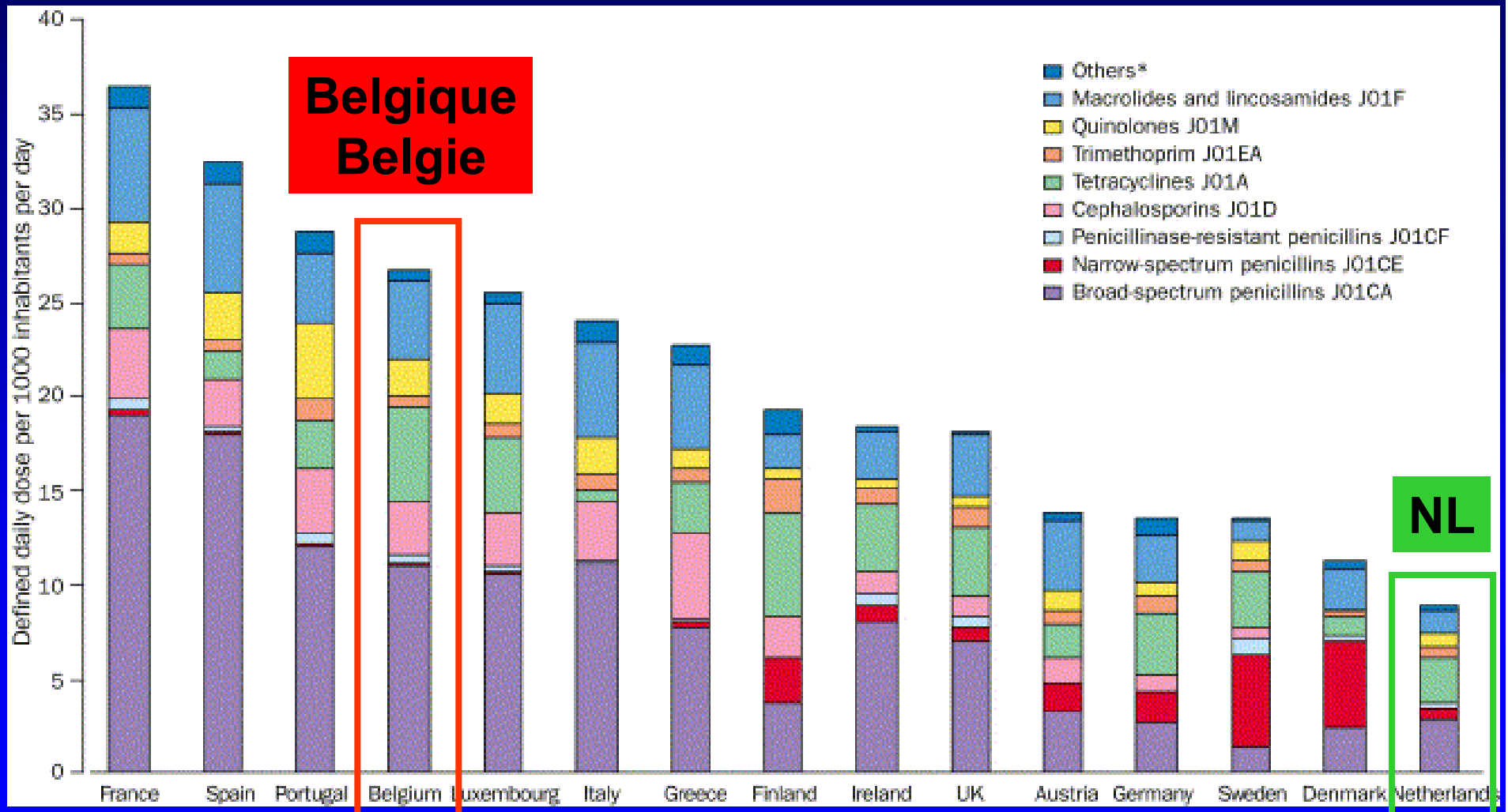
Tableau 1: Evolution de la consommation des antibiotiques

France

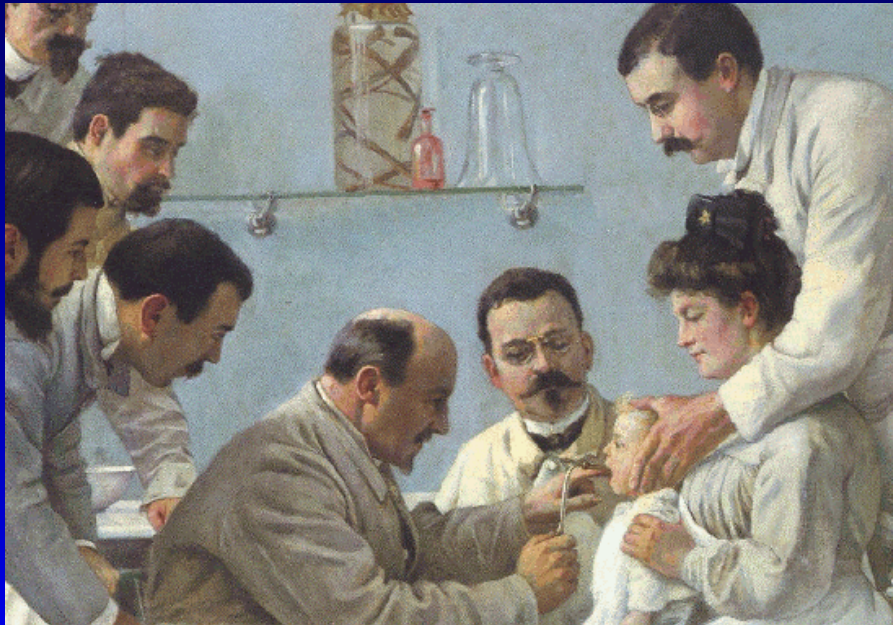
	Pourcentage de sujets traités*		Taux d'accroissement moyen annuel (IC à 95%)
	1980-81 (N = 20 702)	1991-92 (N = 21 441)	
TOUS LES ANTIBIOTIQUES	17,1	25,4	3,7 (3,3 à 4)
β-LACTAMINES	5,9	16,0	9,3 (8,7 à 10)

Constatacion:

Il existe une TRES grande différence de consommation d'antibiotiques entre les pays de l'U.E!!



Explications:



- beaucoup d'antibiotiques sont probablement utilisés en Belgique dans des situations où ils ne sont peut pas agir ...
- il existe une fausse impression que les antibiotiques donnés de façon large permettraient de guérir plus rapidement ...
- ceci crée une demande exagérée d'antibiotiques qui est renforcée par la pression commerciale

Que ne peuvent pas soigner les antibiotiques ?

Les infections virales !!

comme par exemple:

- la grippe
- la majorité des pharyngites (mal de gorge)
- les bronchites aiguës
- les entérites sans complications

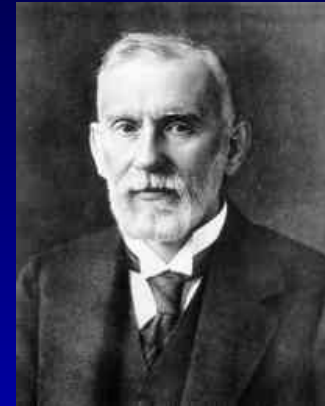
Les infections dues à des champignons, comme

- le muguet (candidose)
- les onchomycoses (atteinte des ongles),
- les teignes (atteintes du cuir chevelu)

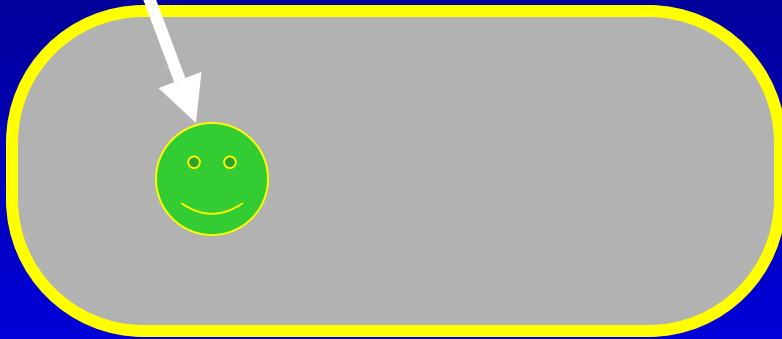
Y-a-t-il un risque à une utilisation exagérée
d'antibiotiques ?

**L'utilisation des antibiotiques
entraîne un risque d'émergence de
résistance aux antibiotiques !!**

Résistance bactérienne: la science



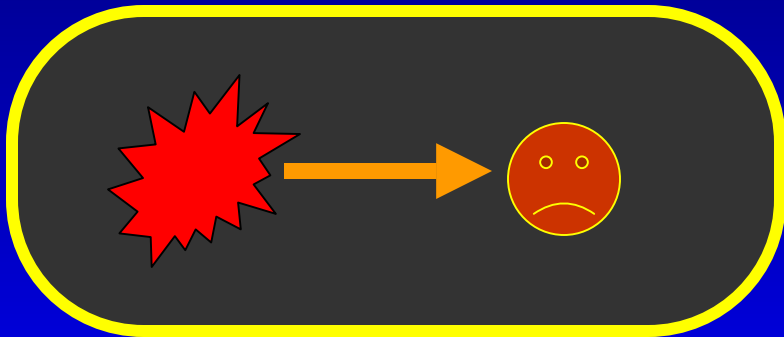
mais vint un jour
la balle magique de Ehrlich*



Il était une fois
une bactérie
insouciance...

Résistance bactérienne: la science

Et la balle magique a atteint sa cible !



et Ehrlich a gagné ...
pour un temps...

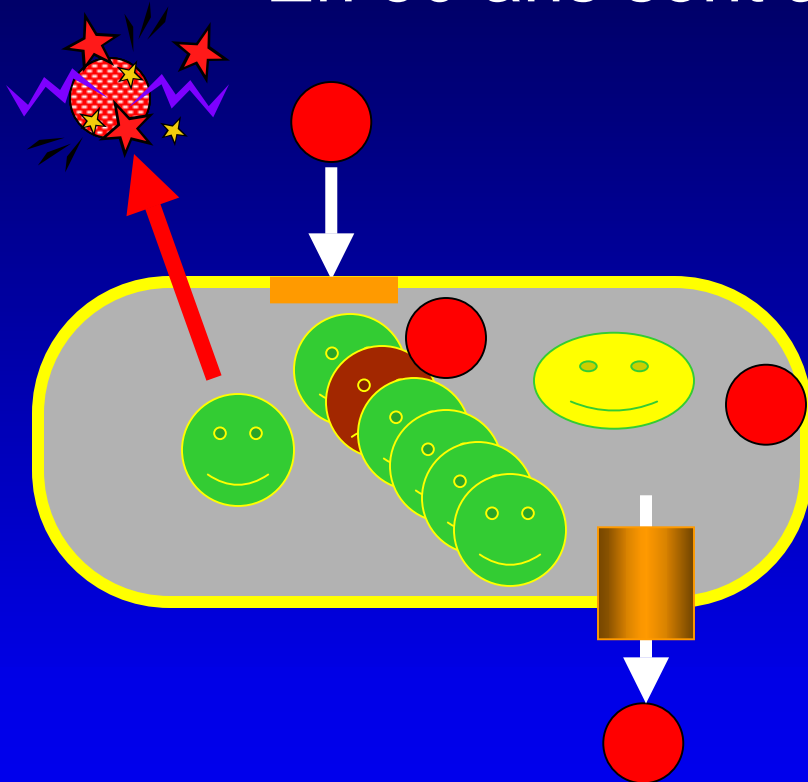
Résistance bactérienne: la science

mais seulement pour un temps...



Résistance bactérienne: la science

En 50 ans sont apparus ...



destruction de l'AB

prévention de l'entrée de l'AB

surexpression de la cible

modification de la cible

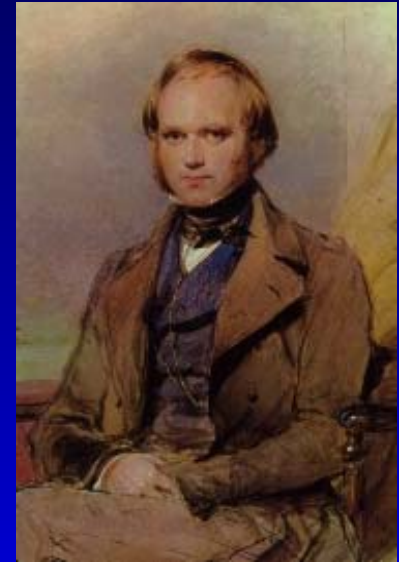
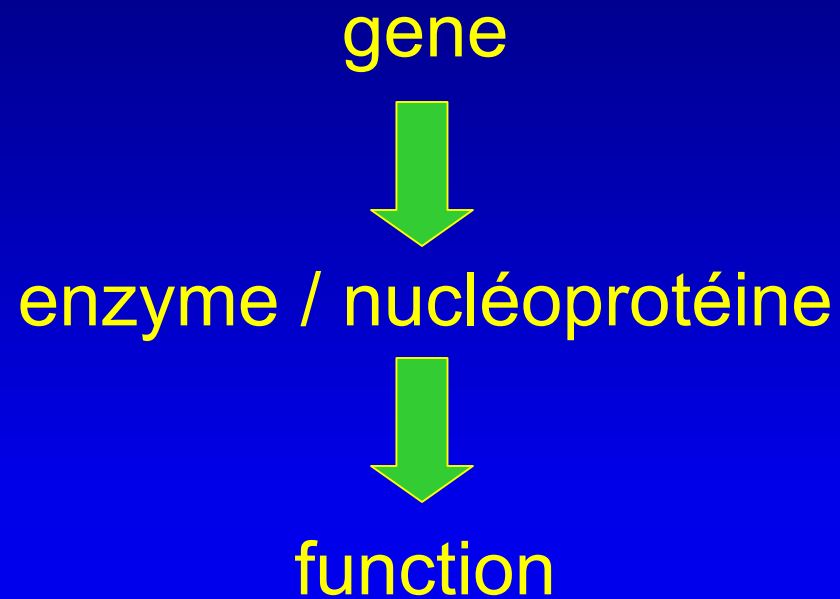
efflux

Résistance bactérienne: la science

- En 50 ans sont apparus des mécanismes (variés) de résistance contre quasi TOUS les antibiotiques connus ...
- Certaines bactéries ont acquis plusieurs de ces mécanismes et sont donc devenues résistantes à quasi toutes les classes d'antibiotiques ...

Résistance bactérienne: pourquoi ?

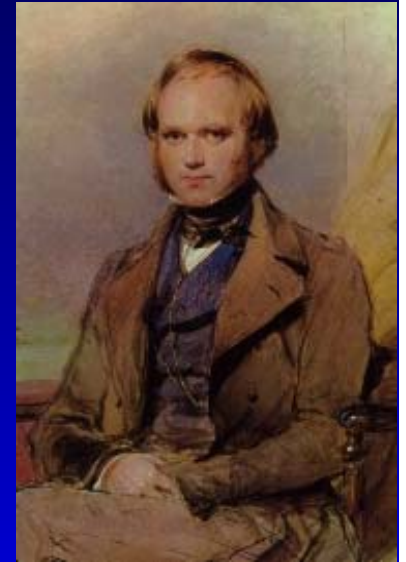
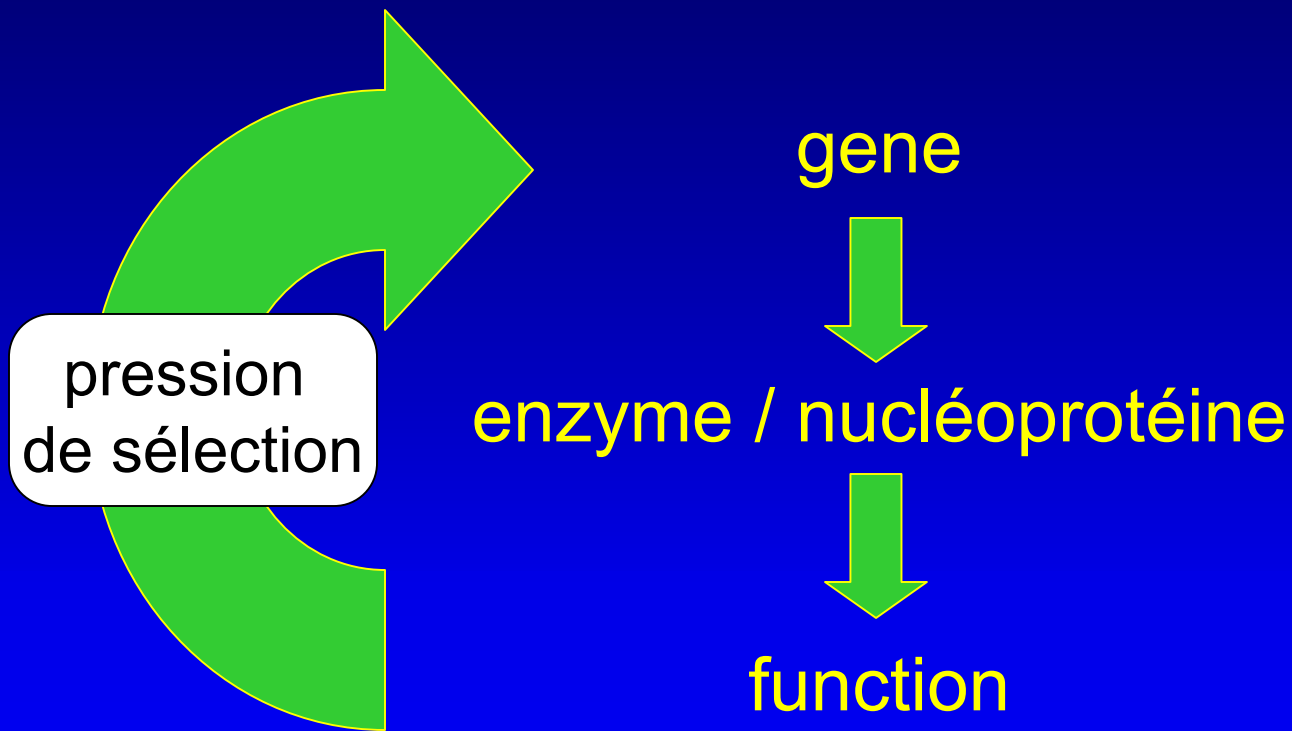
Une simple application des concepts de Darwin ...



Detail of watercolor by George Richmond, 1840. Darwin Museum at Down House

Résistance bactérienne: pourquoi ?

Une simple application des concepts de Darwin ...



Detail of watercolor by George Richmond, 1840. Darwin Museum at Down House

Resistance bactérienne: pourquoi ?

Une simple application des concepts de Darwin ...
à un matériel hautement modulable

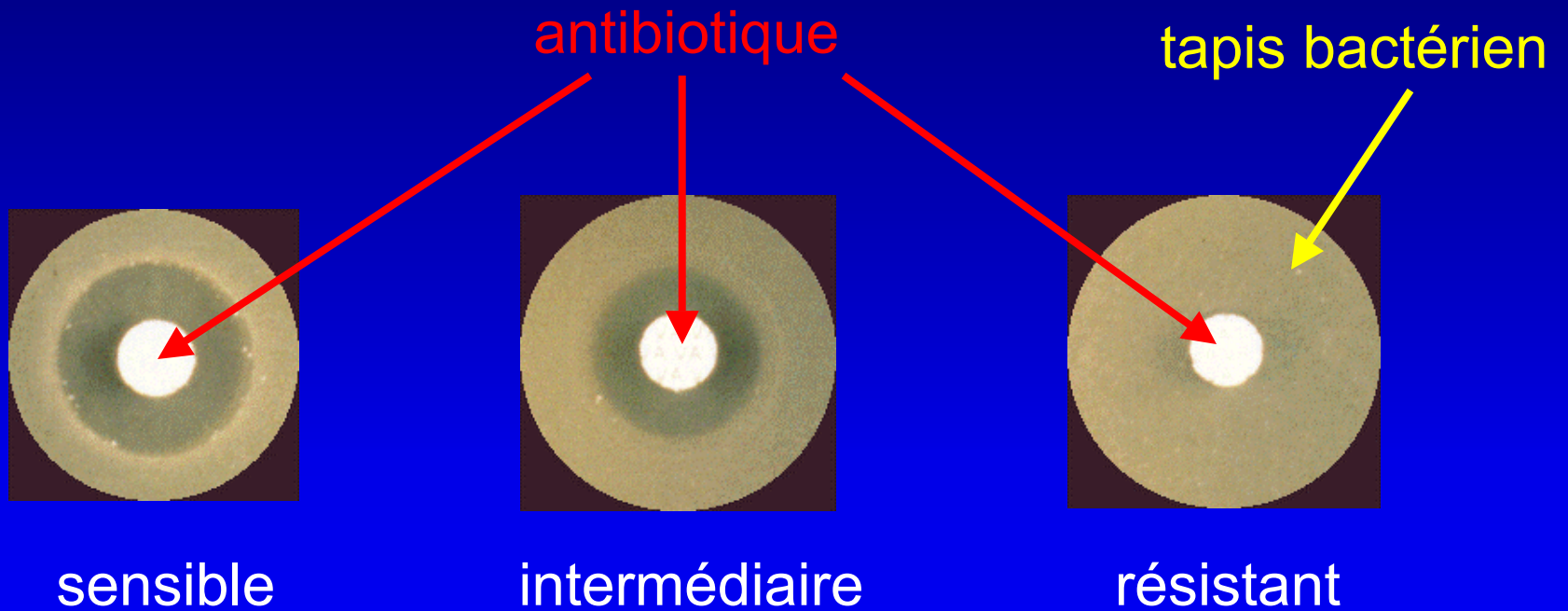


pression
de sélection

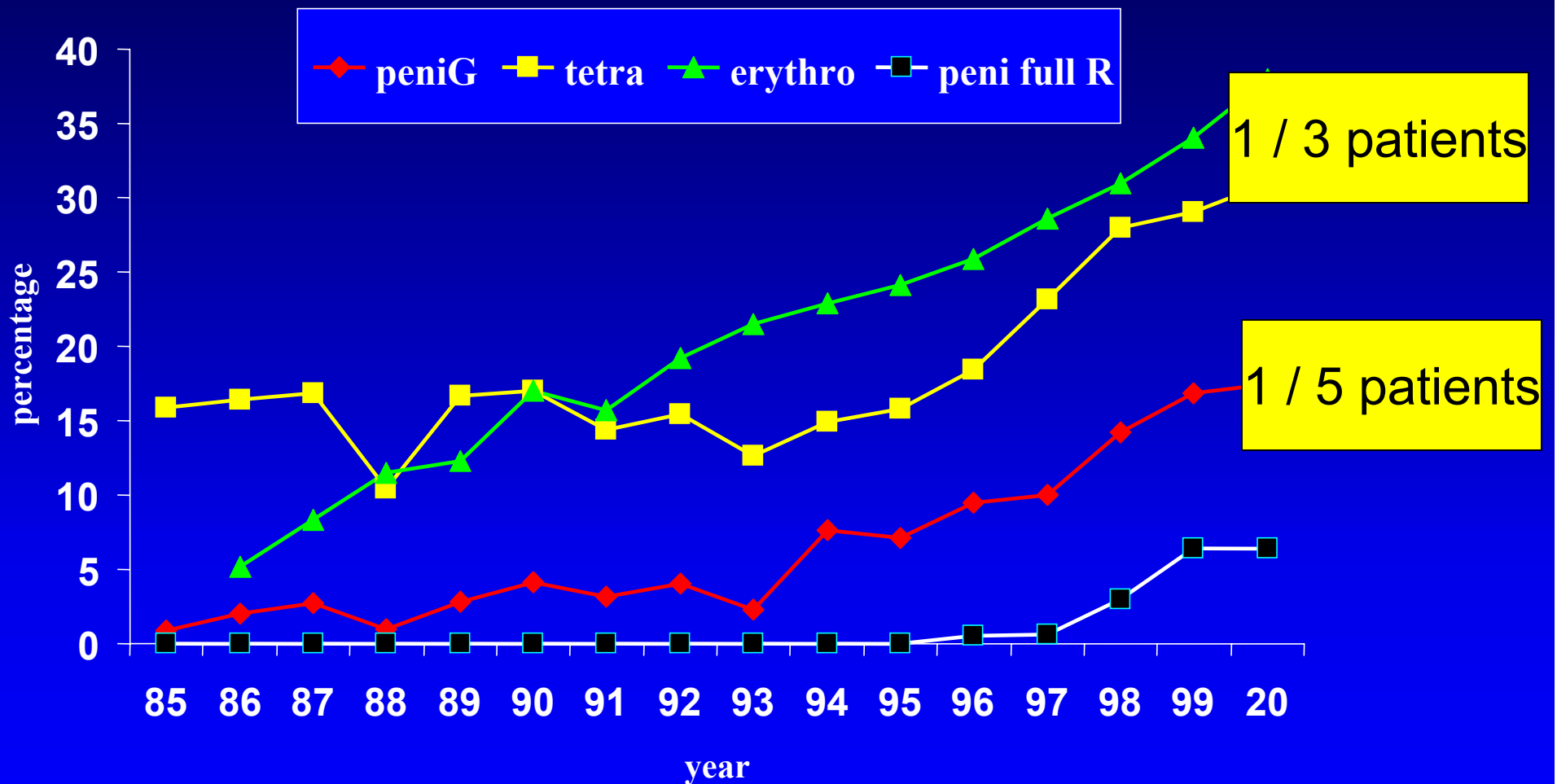
- un foyer infectieux typique contient plus de 10^6 - 10^9 organismes
- la plupart des bactéries se divisent TRES vite (20 min...)et se répandent
- les bactéries pathogènes échangent facilement du matériel génétique

**acquisition et dissémination rapides
de caractères de résistance**

Résistance bactérienne: comment la détecter au laboratoire ?



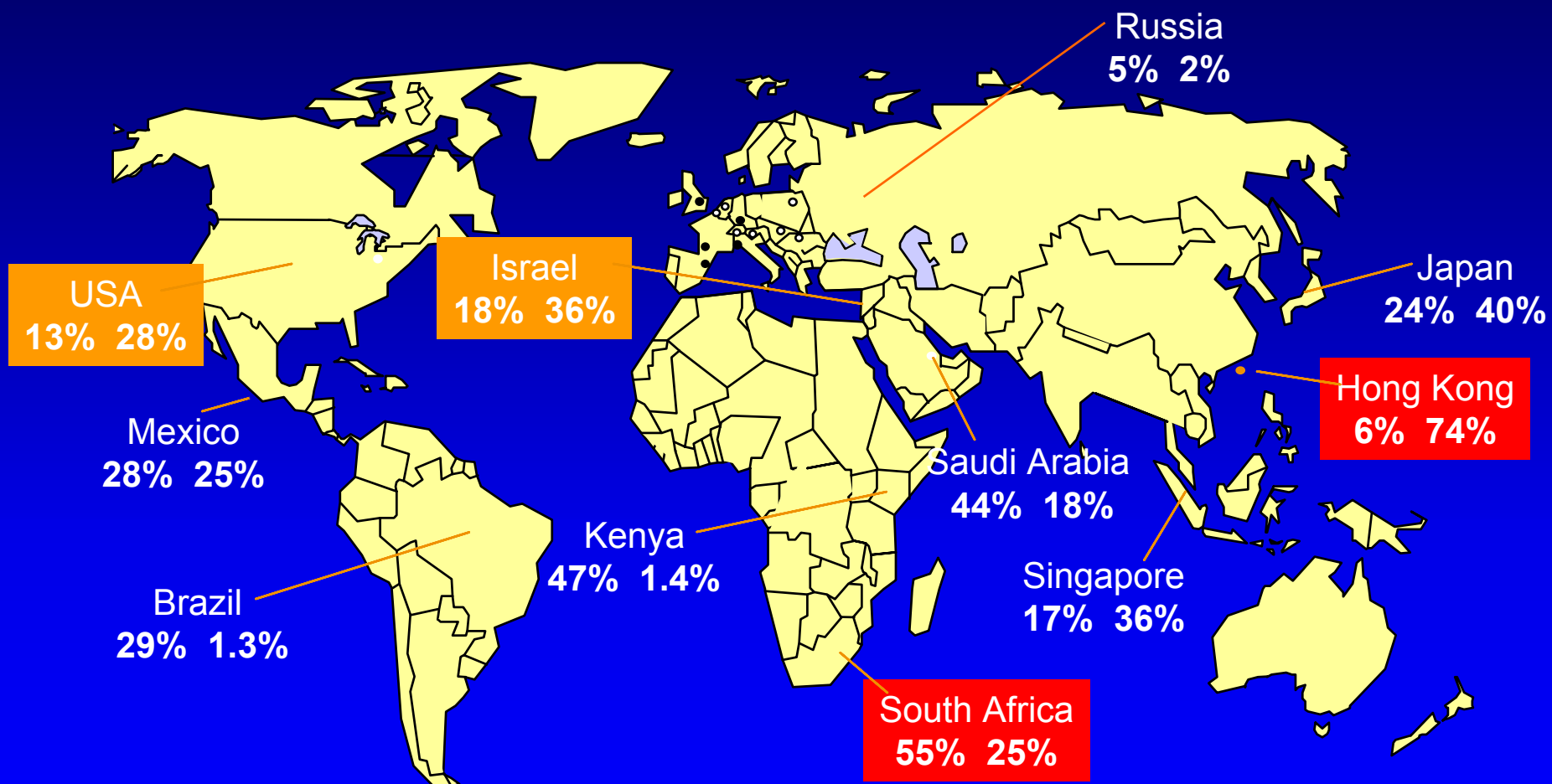
Evolution de la résistance de *S. pneumoniae* en Belgique



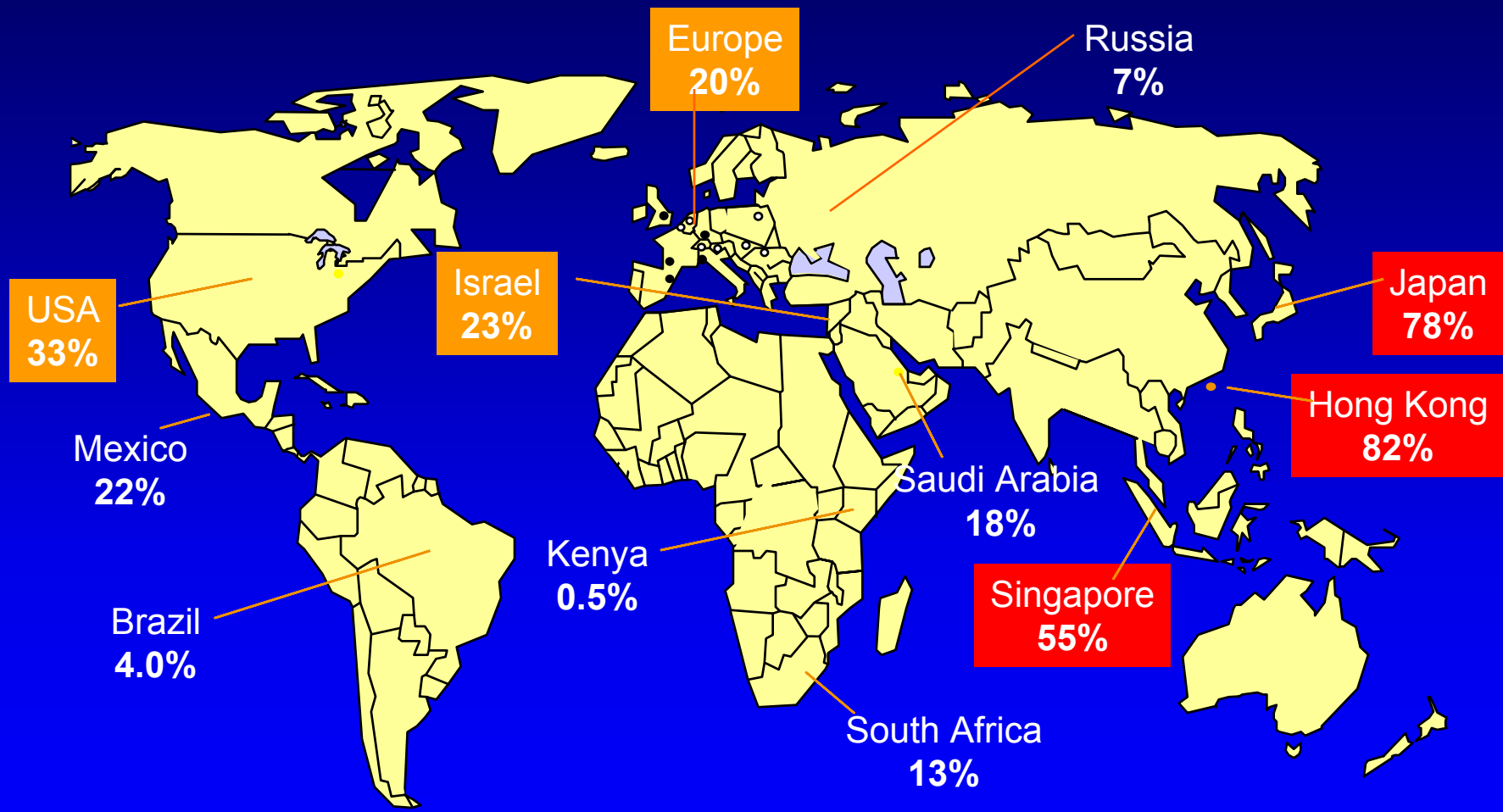
Referentielabo pneumokokken, Leuven, 2000

The Alexander Project 1999

S. pneumoniae: résistance à la pénicilline (Pen-I / Pen-R)

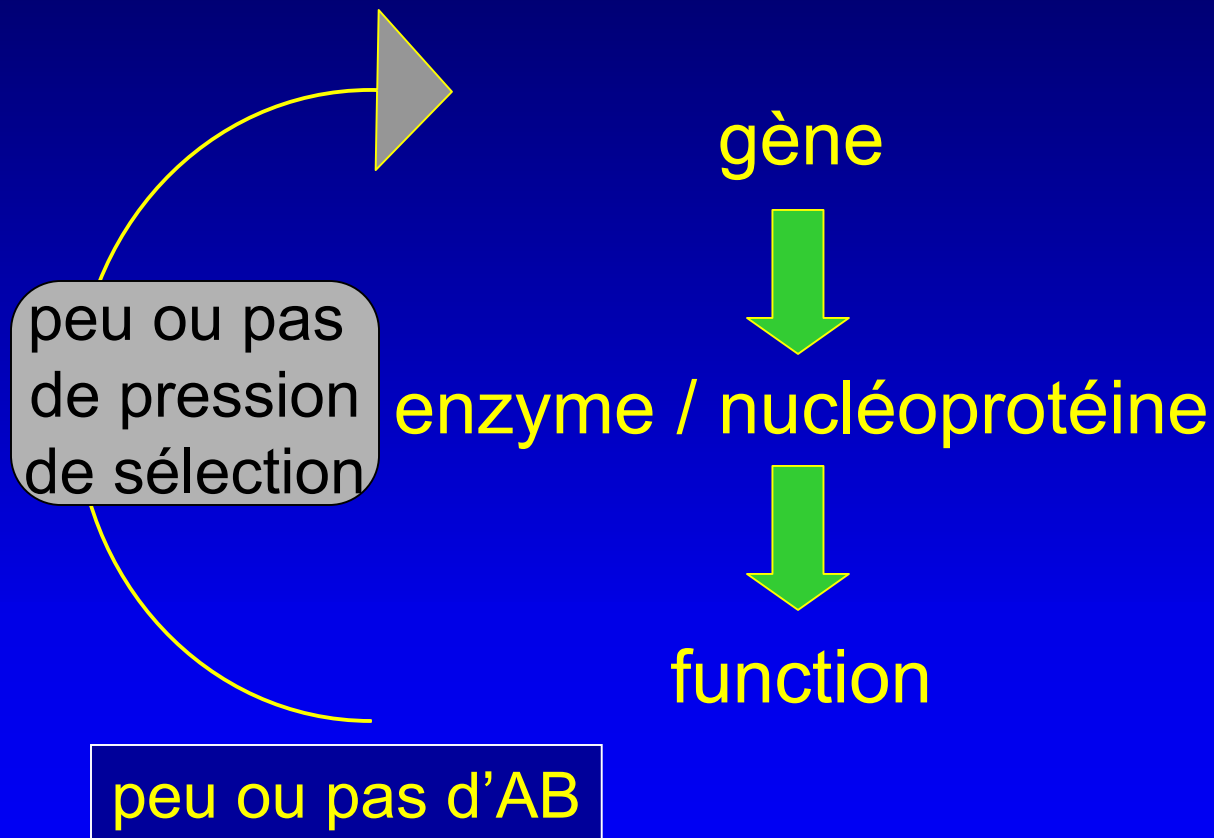


The Alexander Project 1999: *S. pneumoniae*: Résistance aux macrolides



Resistance defined as erythromycin MIC ≥ 1 mg/L

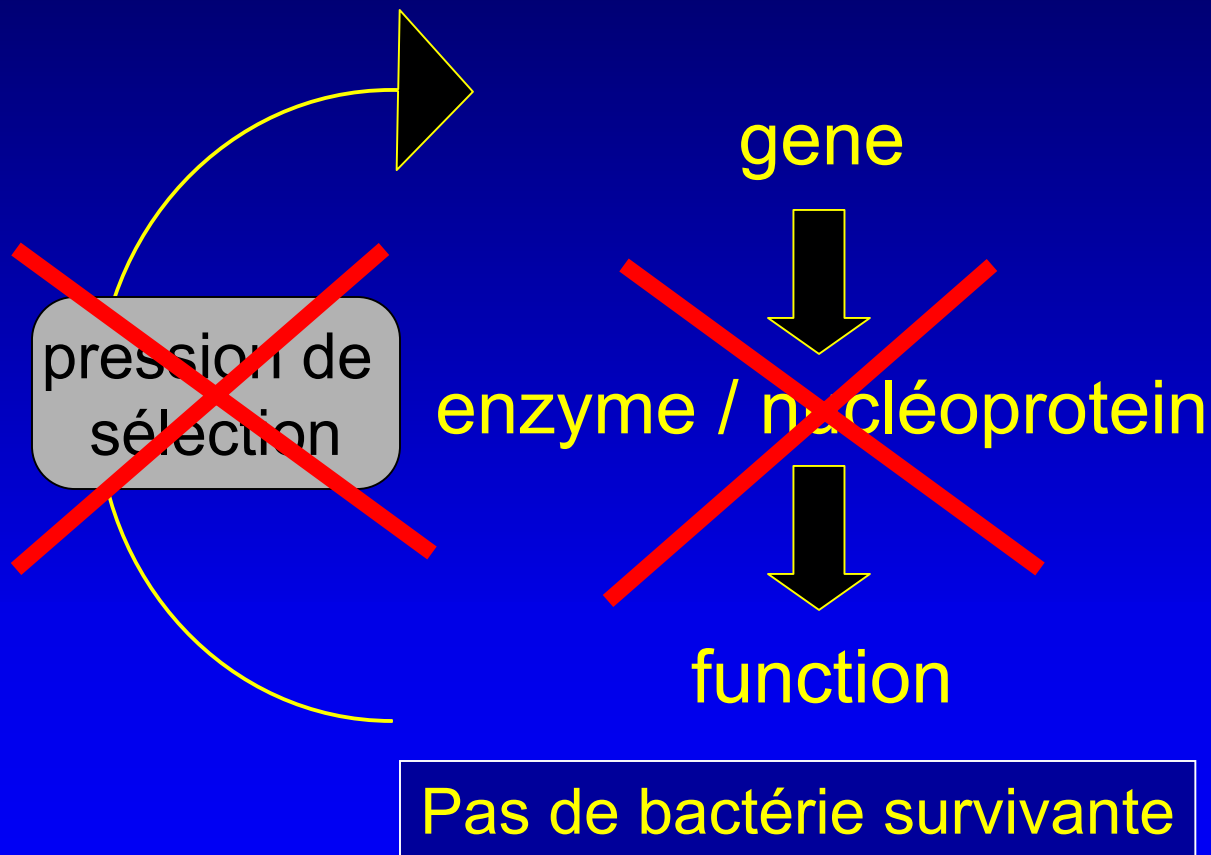
La résistance est liée à l'usage et au mauvais usage des antibiotiques



Résistance ↗ si

- consommation élevée **et**
- usage inapproprié

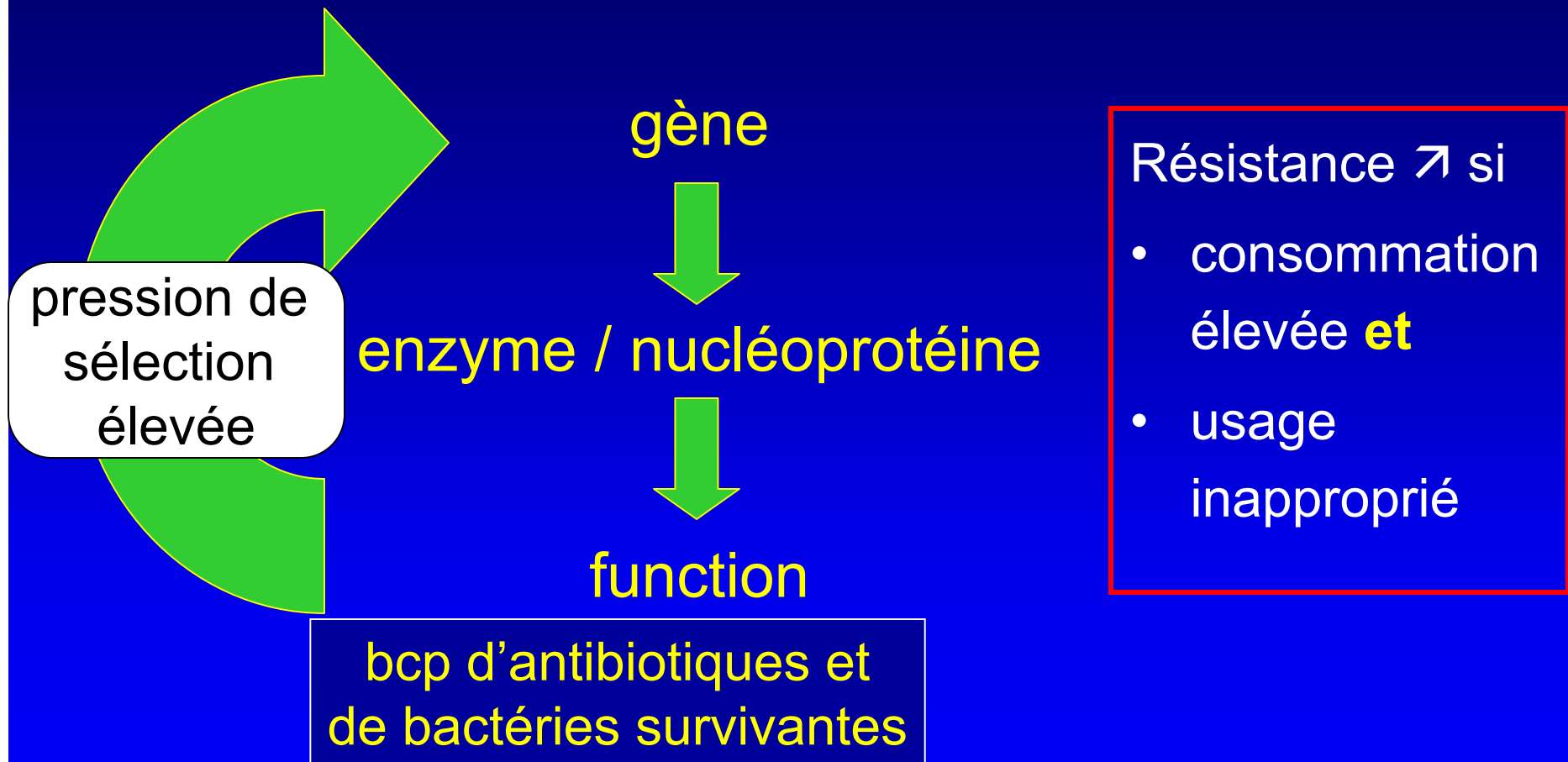
La résistance est liée à l'usage et au mauvais usage des antibiotiques



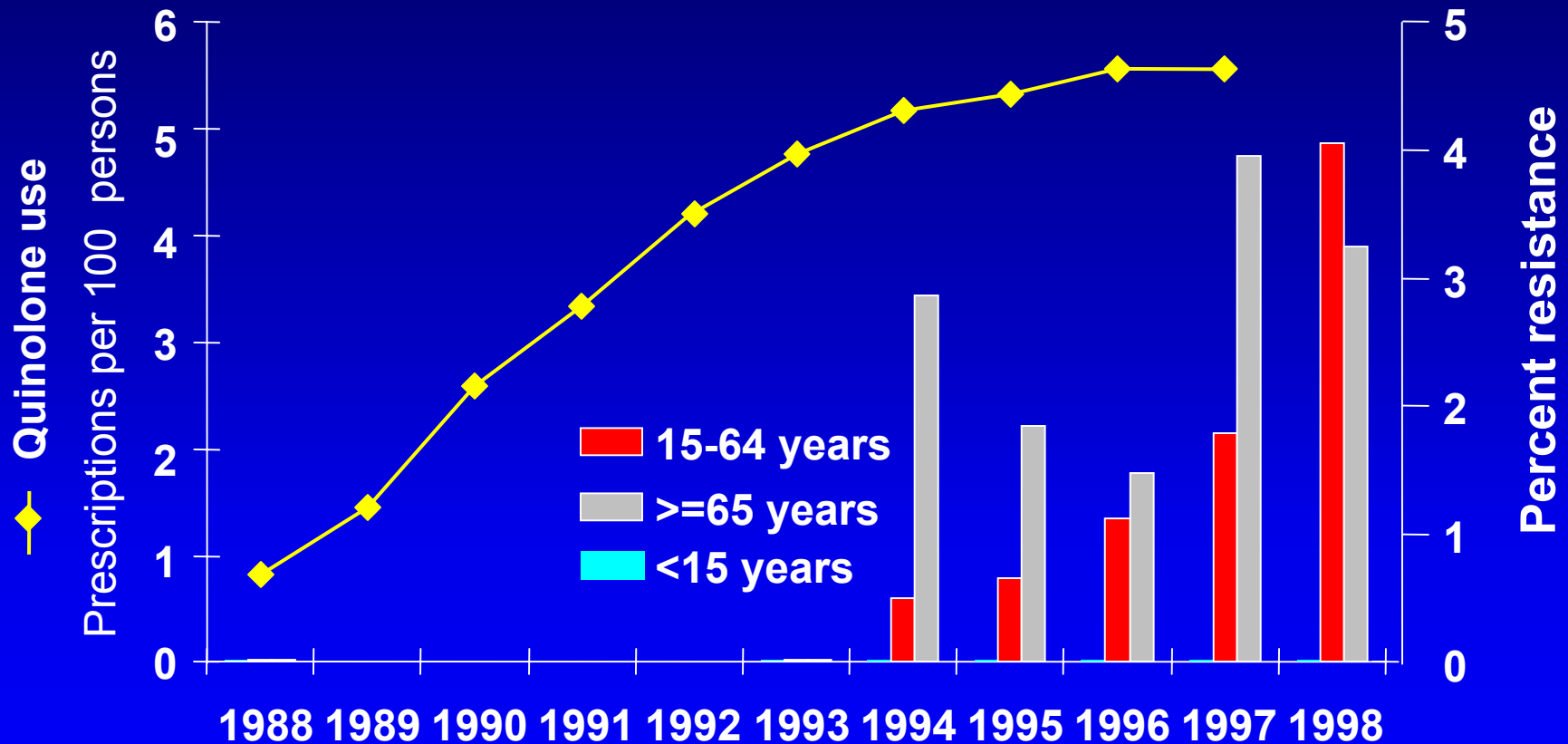
Résistance ↗ si

- consommation élevée **et**
- usage inapproprié

La résistance est liée à l'usage et au mauvais usage des antibiotiques

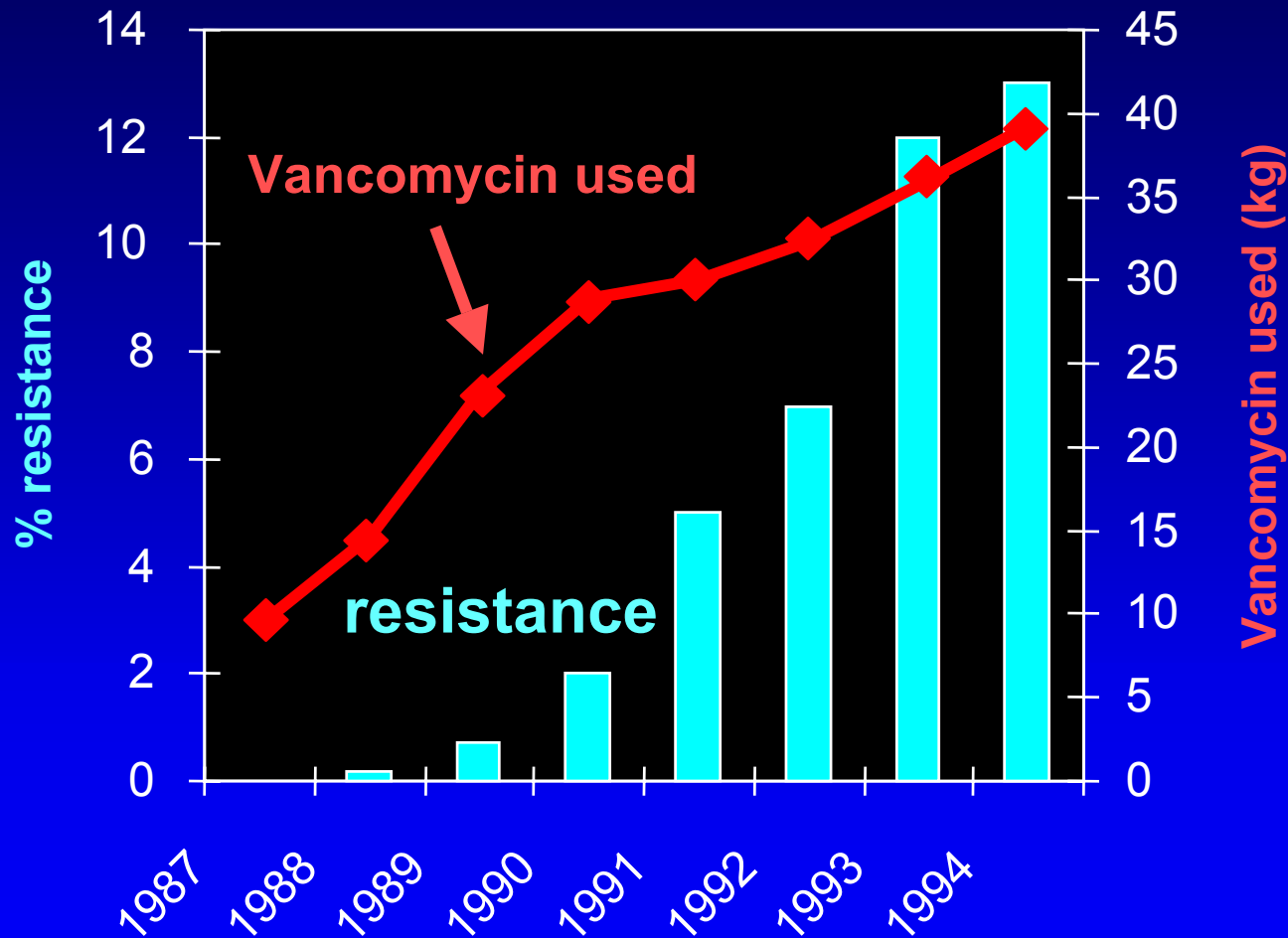


Fluoroquinolone use and emergence of *S. pneumoniae* with reduced susceptibility to fluoroquinolones: The Canadian (bad) experience (1988-1998)

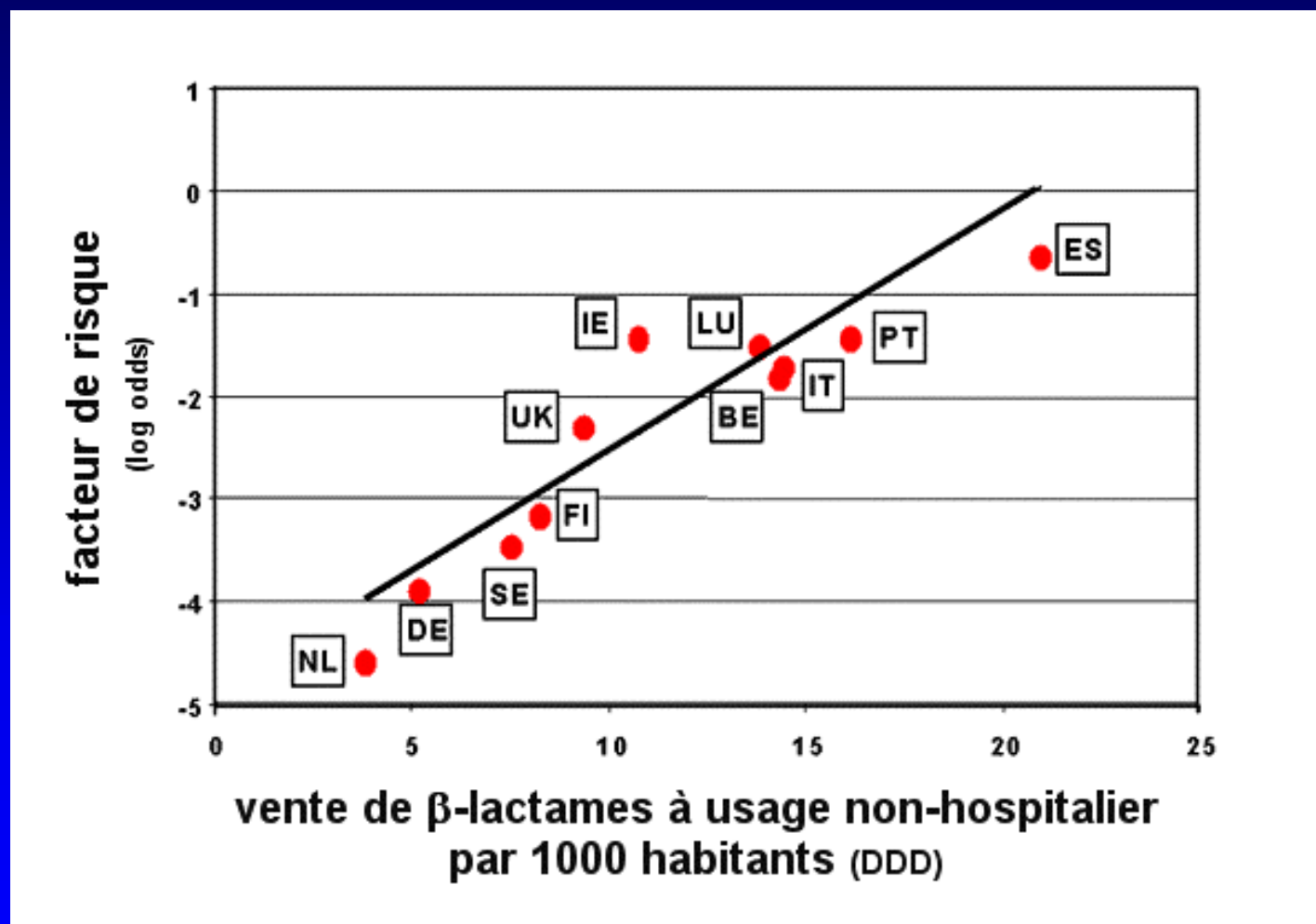


Chen et al., 1999 NEJM

Vancomycin use and emergence of vancomycin-resistance in Enterococci in the United States (1982-1990)



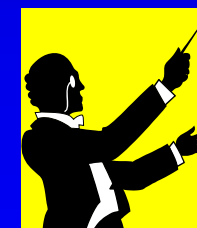
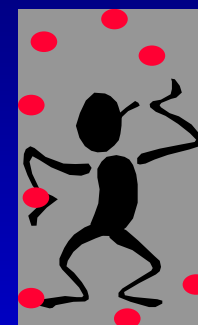
Correlation entre les niveaux de risque de résistance des pneumocoques à la pénicilline et celui des ventes de cette classe d'antibiotiques (usage non hospitalier) entre les pays de l'U.E.



Source: Bronzwaer SL et al. Emerg Infect Dis 2002 Mar;8(3):278-82

Plan de l'exposé

- Que sont les antibiotiques ?
 - découverte et importance clinique
 - qui les emploie et pourquoi ?
- Qu'est-ce que la résistance ?
 - mécanismes (le génie bactérien...)
 - relation consommation - résistance
- Les actions entreprises
 - améliorer l'usage des antibiotiques ...
 - découverte de nouveaux antibiotiques ...
 - restrictions de consommation
 - les actions au niveau médical
 - les campagnes publiques



Stratégies pour limiter l'évolution de la résistance

1. Assurer le bon usage des antibiotiques disponibles



Lorsqu'un antibiotique est prescrit :

✉ respecter

la posologie et le moment de la prise,
la durée de traitement,
le schéma d'administration

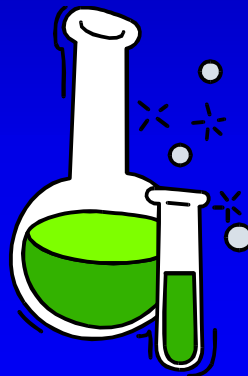
**ils dépendent des propriétés
pharmacologiques de chaque antibiotique !**
➔ Demander conseil au pharmacien / médecin

✉ signaler au pharmacien / médecin :

les effets secondaires
les signes d'aggravation

Stratégies pour limiter l'évolution de la résistance

2. Découverte de nouveaux antibiotiques



Cahier des charges d'un antibiotique 'idéal'

Un exercice difficile...

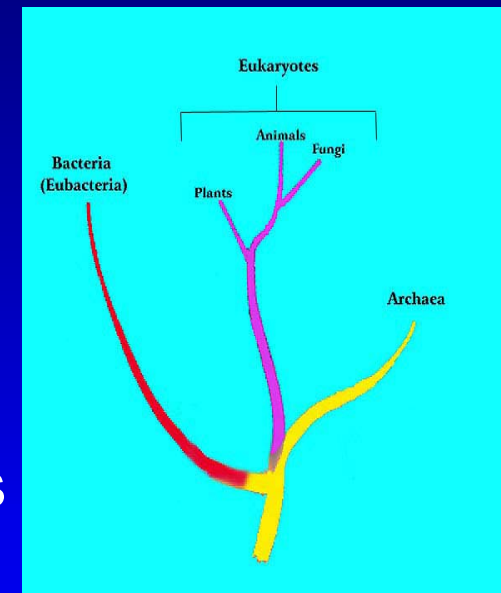
1. cible encore inexploitée ...
2. Spectre adapté ...
3. Pas de résistance croisée avec les antibiotiques actuels ...
4. Activité bactéricide intense et rapide ...
5. Sécurité d'emploi ...

Sources potentielles d'antibiotiques ...

Sources naturelles: champignons, ...

Criblage de la mycothèque de Louvain-La-Neuve:

- collection de 26,000 champignons en provenance du monde entier
- recherche de souches productrices d'antibiotiques actifs vis-à-vis de souches résistantes aux antibiotiques actuels



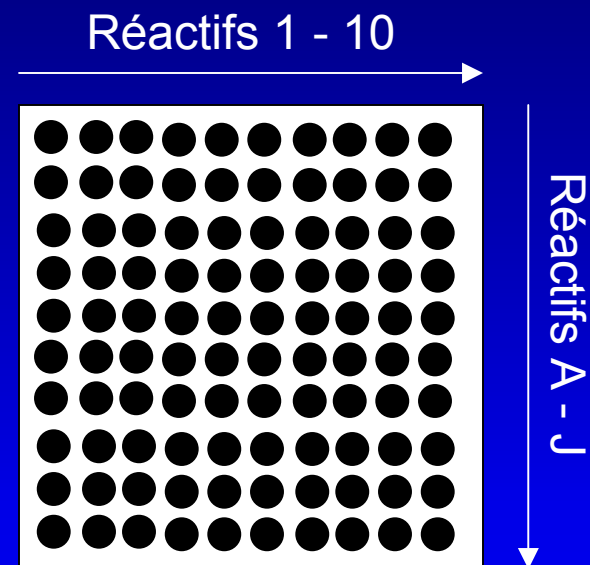
Région Wallonne
Fonds National de la Recherche Scientifique



FNRS

Sources potentielles d'antibiotiques ...

criblage de bibliothèques de molécules synthétisées par chimie combinatoire



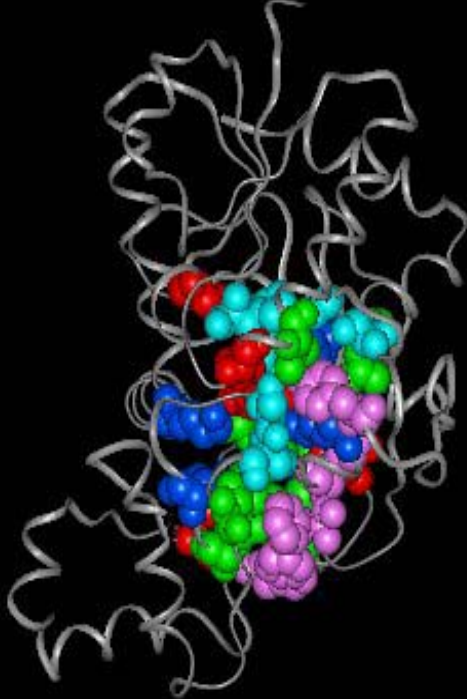
100 molécules
différentes en une
opération

Nombreux programmes industriels

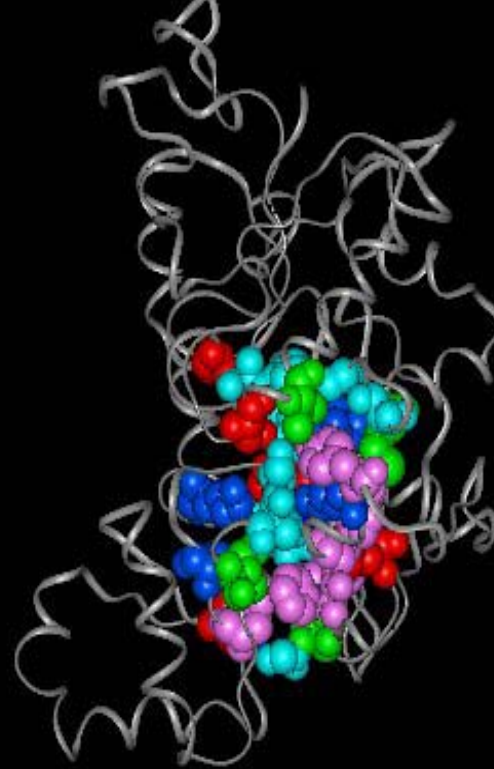
Sources potentielles d'antibiotiques ...

Drug design: synthèse d'inhibiteurs sur base de la connaissance de la cible

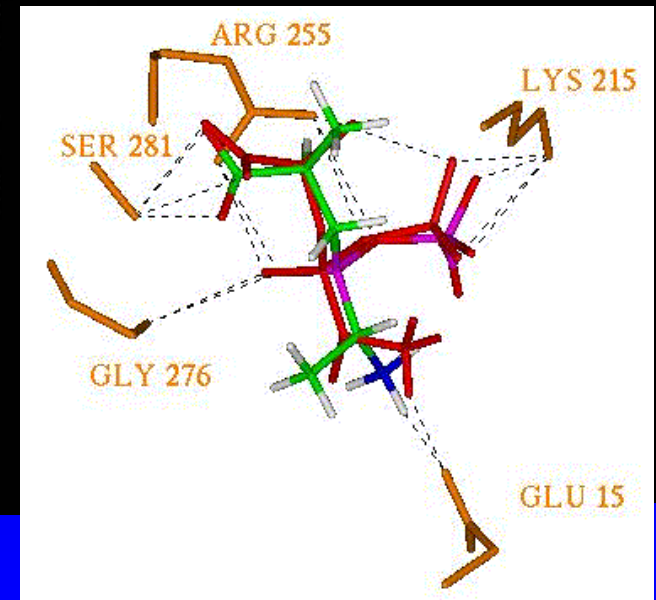
Structure Rx
d'une enzyme bactérienne



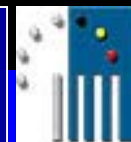
modélisation moléculaire



docking
de petites molécules
dans le site actif



Pôles d'attraction interuniversitaires (PAI)
Interuniversitaire attractiepolen (IUAP)



Stratégies pour limiter l'évolution de la résistance

3. Limiter la consommation d'antibiotiques

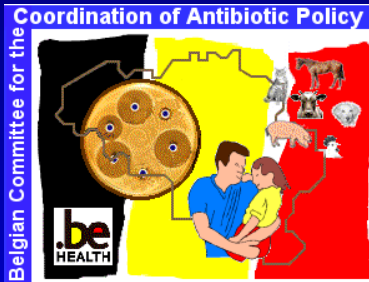


Some actions at the European Level



- **At the governmental level: Knowledge dissemination, Sensibilization and Decision making**
 - 1998 : Copenhagen Scientific Conference
“The Microbial Threat”
 - ➔ The EU governments are asked to promote a more rational use of antibiotics and to set up specific actions
 - 2001 : Brussels Conference on
“Antibiotic Use in Europe”
 - ➔ The Council of the EU adopts a Resolution on a Community Strategy against antimicrobial resistance

Actions at the Belgian level



- Commission de coordination de la politique antibiotique
- Commissie voor de coördinatie van het antibioticabeleid
- Belgian Committee for coordination of antibiotic policy

Mise en place d'une politique antibiotique ...

- **Organisation**
- Objectifs
- Réalisations

- Multidisciplinaire
- Scientifiques + Représentants institutions
- Expertise particulière dans les domaines de
 - la microbiologie,
 - la résistance aux AB,
 - la politique des antibiotiques, l'évaluation de la consommation des médicaments,
 - l'hygiène hospitalière

- 6 Groupes de travail
 - Médecine vétérinaire
 - Sensibilisation
 - Médecine ambulatoire
 - Médecine hospitalière
 - RCM/RFM
 - Conseil Technique des Spécialités Pharmaceutiques (*maintenant CRM*)
- Conférence européenne

Mise en place d'une politique antibiotique ...

- **Réalisations**

1. Projets vétérinaires

- surveillance de résistance et d'usage
- standardisation (laboratoire)
- information (Folia...) et guidance

2. Sensibilisation du public

3. Médecine ambulatoire

- éditions de recommandations thérapeutiques

4. Médecine hospitalière

- mise en place des groupes de gestion de l'antibiothérapie

5. Analyse de données

6. Conférence européenne

Sensibilisation du public ...

Belgique

- www.antibiotiques.org
- www.red-antibiotica.org

• Royaume-uni

- "Andy Biotic"
- www.buginvestigators.co.uk

• France

- www.sante.gouv.fr/htm/actu/antibio/



Pourquoi viser le public ?

- Les ventes d'antibiotiques en milieu non-hospitalier représentent > 70 % des ventes et constituent donc un élément de pression de sélection important
- L'usage le plus large des antibiotiques concernent des infections respiratoires mineures, pour lesquelles l'utilité d'un antibiotique est marginale
 - pharyngite
 - bronchite
 - grippe, ...
 - sinusite
- les médecins pensent qu'ils **doivent** prescrire, et les pharmaciens qu'ils **doivent** délivrer des antibiotiques parce que le patient en demande



Buts de la campagne publique



- donner au public une meilleure compréhension des infections et de la résilience spontanée des infections banales
- expliquer l'intérêt des antibiotiques dans les infections sévères par opposition à leur usage inapproprié dans les infections bénignes ou virale
- souligner les risques associés au développement des résistances
- stimuler les discussions entre patient et médecin ou pharmacien sur la nécessité d'utiliser les antibiotiques de façon appropriée

L'équipe

Université

- 2 microbiologistes
- 1 pharmacologue
- 1 généraliste
- 1 anthropologue

Media

- 2 spécialistes en communication



Contacts avec les sociétés scientifiques

- microbiologie clinique et infectiologie
- pédiatrie
- pneumologie
- otorhinolaryngologie
- médecine générale

Ministères

- 1 représentant des départements de la santé publique et des affaires sociales
- 2 représentants de la santé publique et de la médecine préventive

Avant la campagne ...

- ✉ mauvaise compréhension et manque d'information sur l'utilité réelle des antibiotiques dans les infections courantes
- ✉ conviction que les antibiotiques permettent de guérir plus vite les infections banales
- ✉ grande confiance du public dans les médecins et pharmaciens
- ✉ les médecins ont tendance à surestimer la demande des patients

La campagne

.be HEALTH

Bruxelles, le 20 novembre 2000.

Objet: Campagne de sensibilisation rationnelle des antibiotiques

Cher Docteur, Madame, Monsieur

La Commission de coordination conférence européenne sur le problème 1998 ("The Microbial Threat"). scientifique est d'obtenir une utilisation dans les domaines : en agriculture (utilisation en médecine vétérinaire et bien l'augmentation inquiétante de l'antibiotiques

les antibiotiques

ils ne sont pas toujours nécessaires

beaucoup d'antibiotiques auront perdu leur efficacité

une brochure vous y attend

Préservez les antibiotiques ils peuvent vous sauver !
www.antibiotiques.org

consommons nous

souvent des antibiotiques

bientôt

beaucoup d'antibiotiques

et parlez-en à votre médecin

antibio - Netscape

File Edit View Go Communicator Help

Nederland | Site optimisé pour Netscape version 4 et Internet Explorer 3 (versiones anteriores ou inferiores a estas)

.be HEALTH

les antibiotiques:
à utiliser
moins souvent
et mieux

accès brochure

pour en savoir plus

GRAPHIC DESIGN: A.S.B.L. COORDINATION SANTE
Web site operated by the Scientific Institute of Public Health and the microbiological laboratory (DSMG)

Résultats auprès du public (1 / 4)

Principaux résultats sur l' impact direct
au niveau national :




→ "vous souvenez-vous de la campagne ? ..."

oui

46 %

A horizontal bar chart with a red segment representing 46% and a grey segment representing the remaining 54%. The red segment is labeled with '46 %' in a white box.

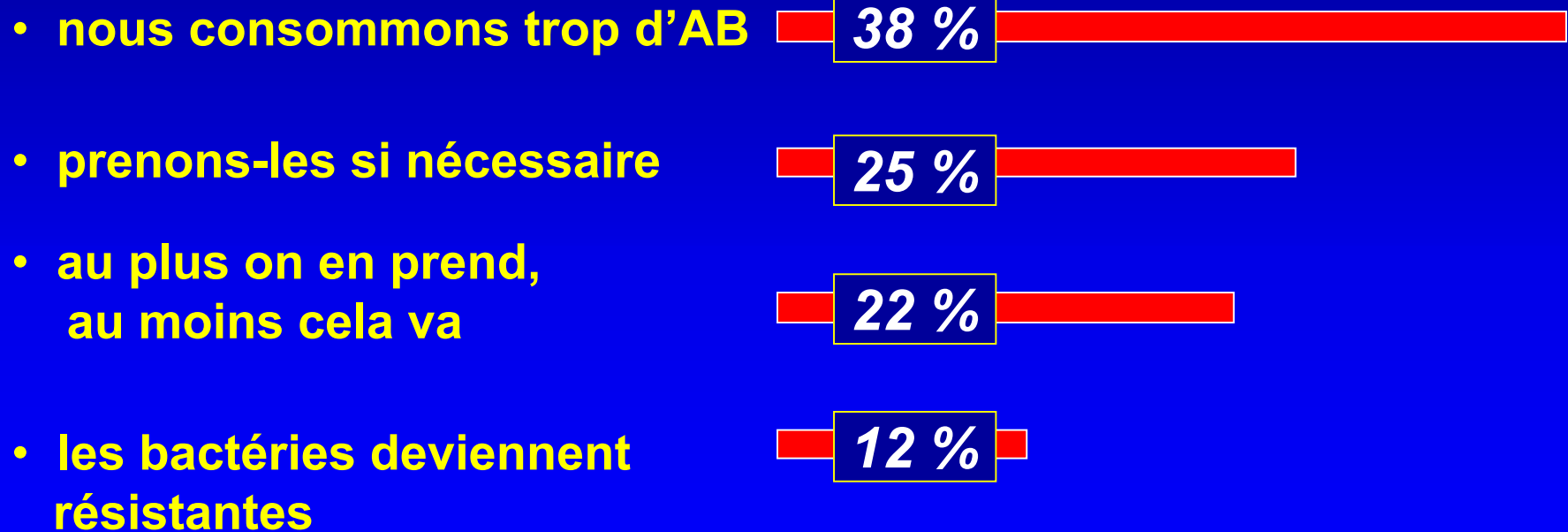
→ via

TV		79 %
presse		17 %
Radio		14 %

Résultats auprès du public (2 / 4)

Principaux résultats sur la perception du message au niveau national :

➔ Quel était le message principal ?



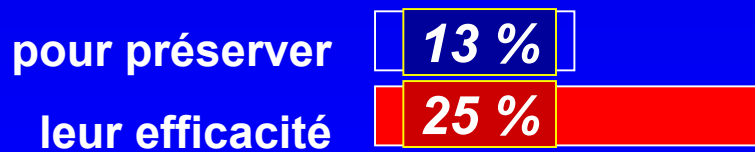
Résultats auprès du public (4 / 4)

Principaux résultats sur l'usage individuel vis-à-vis des AB au niveau national :

➔ Utiliseriez-vous moins d'AB (en accord avec le médecin) :



pourquoi ?



pre-campagne
post-campagne

S = $p < 0.05$

Résultats auprès des médecins (1 / 4)

impact direct :

combien se rappellent la campagne ?



Résultats auprès des médecins (3 / 4)

La perception du message ...

“ De quel message vous souvenez-vous ? “

Il est urgent d'utiliser moins d'AB

39 %



Les médecins devraient prescrire
moins d'AB

36 %



Les bactéries deviennent
résistantes

12 %



Résultats auprès des médecins (4 / 4)

Le **contact** avec vos patients et vos **pratiques** ont-ils changé ?

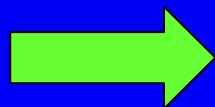
Les patients acceptent mieux une prescription sans AB



J'ai prescrit moins d' AB



Les patients parlent eux-mêmes de la résistance



30 % des médecins disent avoir changé leur pratique ...

Appreciation by the General Practitioners (6 of 6)

Would you buy this car again ?

Should the campaign be repeated next year ? ...

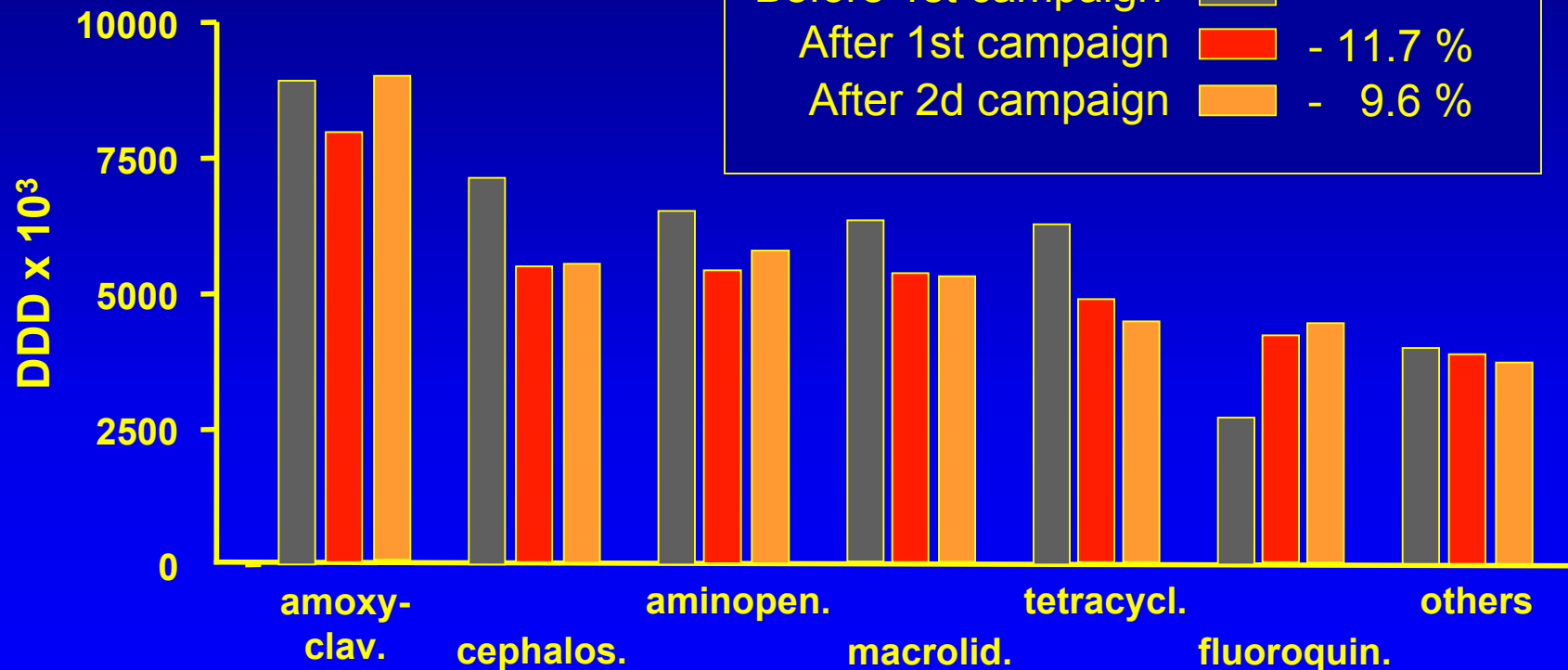


Changes of AB sales in the community (1 of 3)

1st method (descriptive approach) :

- record of AB sales (DDD; class ATC J01) in retail pharmacies* from Dec. 1999 through Mar. 2000 (baseline)
- comparison with the same periods in 2000-2001 (1st campaign) and 2001-2002 (2d campaign)

Results :



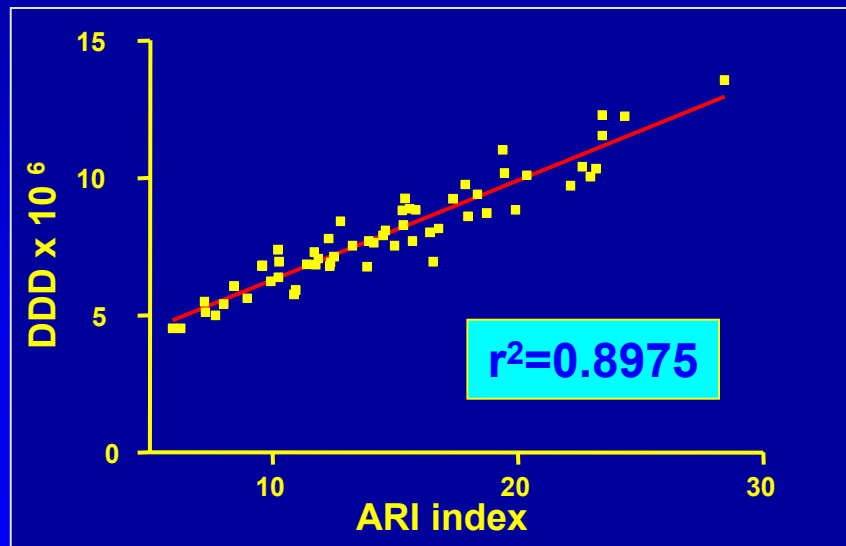
* data from a population of 8,950,476 to 9,107,039 insured persons; exhaustivity: 76.7 to 77.5 %

Changes of AB sales in the community (2 of 3)

2d method : AutoRegressive Integrated Moving Average model (ARIMA)

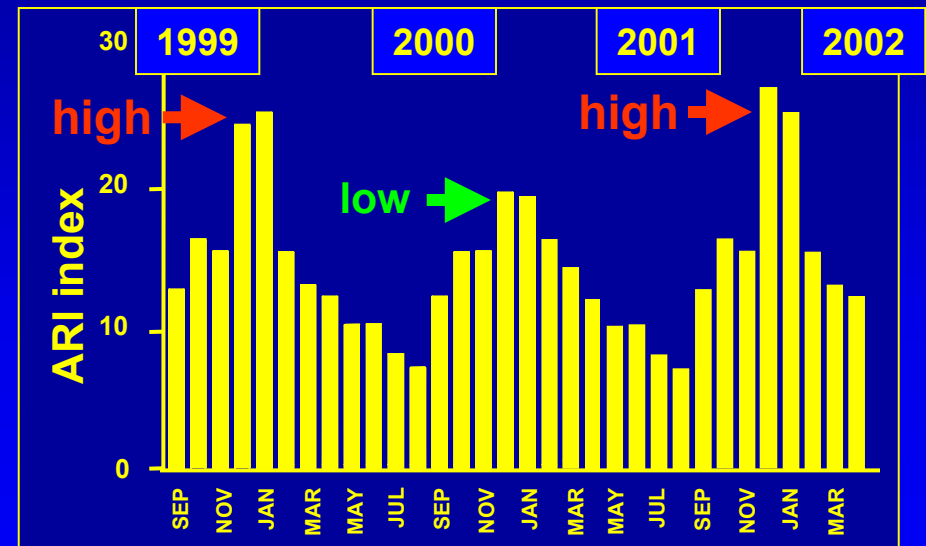
- pre-campaign data (1996 - Nov 2000) to examine the influence of seasonal variations of Acute Respiratory Infections (ARI) incidence on antibiotic use
- establishment of predictions for the campaign periods
- ➔ Deviations from predicted values will assess the effectiveness of the campaign

Correlation between monthly DDD and ARI index (1996- nov. 2000)



Each variation of 1 ARI unit causes an increase of 342,035 DDD [280,083-405,807]

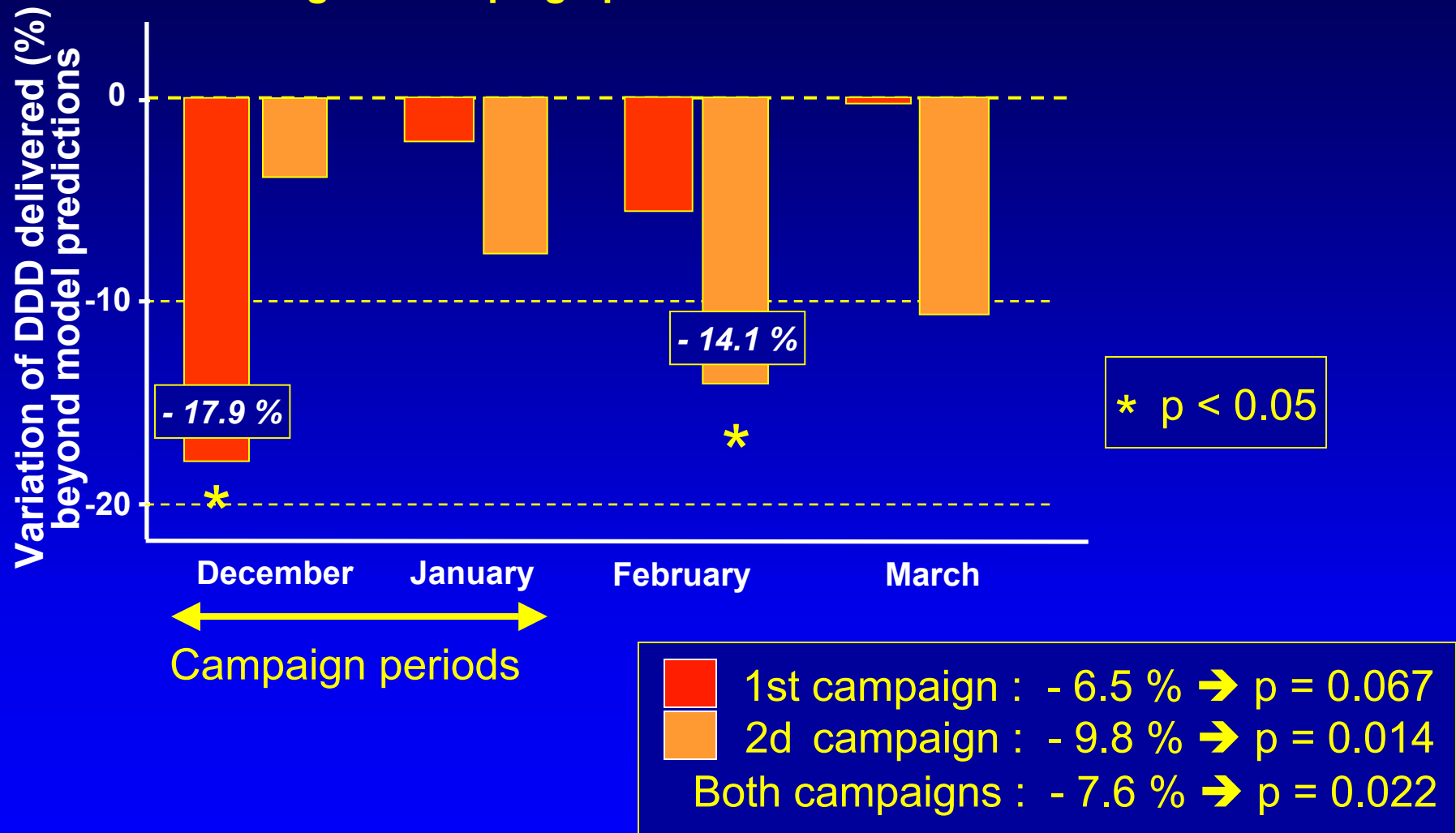
Variation of ARI index during the Sep 1999 - Apr 2001 period



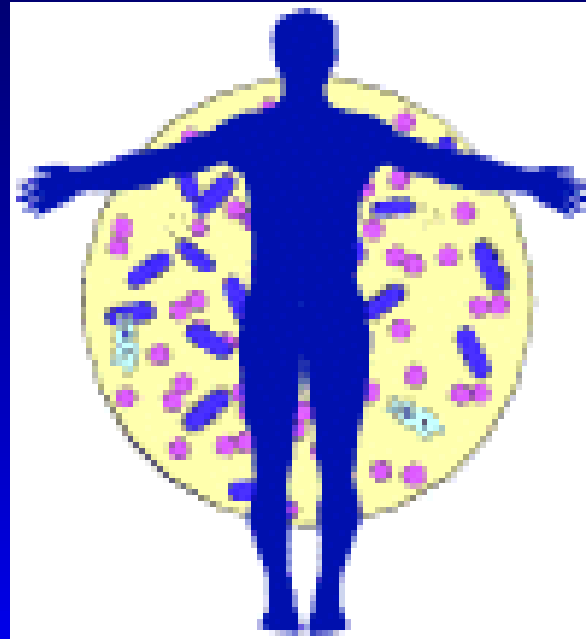
Changes in ARI during the campaign periods will modulate AB consumption

Changes of AB sales in the community (3 of 3)

Results : monthly deviations of AB sales from predicted values during the campaign periods and the next two months



Aurons-nous un futur sans résistance ?



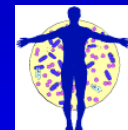
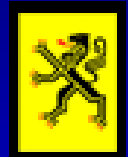
Ne nous voilons pas les difficultés, car
sinon notre futur est incertain ...



Acknowledgments

All the authors of the publications, and

- Mr F. Vandenbroucke and Mrs M. Aelvoet (Federal Ministers of Social Affairs, Public Health and Environment) and their cabinet members
- Mr C. Decoster, Chief Medical Officer, Federal Ministry of Health
- The French-speaking Community of Belgium*
- The Flemish-speaking Community of Belgium*
- Scientific Institute of Public Health “Louis Pasteur”
- *Société Belge d’Infectiologie et de Microbiologie Clinique / Belgische Vereniging voor Infectiologie en Klinische Microbiologie*
- *Université catholique de Louvain* (for WEB facilities)



* responsible for preventive medicine activities at the community level

All campaign materials, this set of slides, and additional information is available for download at
<http://www.antibiotiques.org> or <http://www.red-antibiotica.org/>