

# Cinquante ans d'antibiorésistance

Antoine Andremont

Professeur émérite Faculté de Médecine  
Paris-Diderot, Université de Paris  
antoine.andremont@gmail.com

# Déclaration de Liens d'Intérêt

Co-Fondateur de



(LIR)

**Le Canard  
enchainé**

Fev 2019

Lecture non recommandée



# Un topo pas trop cacochyme !

- **Surtout ne pas faire « de l'histoire »**
- **Raconter « quelques histoires » vues de ma fenêtre actuelle.**

# Mes 3 outils « tout neufs » pour vous en parler



- Chargé de Mission au MESRI
- Facilitateur d'initiatives « périphériques »
  - D'enseignement
  - De recherche
  - D'organisations internationales
- Innovateur dans un contexte financier très compliqué

Tout ça dans un certain désordre....

# Mes 3 outils « tout neufs » pour vous en parler



- **Chargé de Mission au MESRI**
- Facilitateur d'initiatives « périphériques »
  - D'enseignement
  - De recherche
  - D'organisations internationales
- Innovateur dans un contexte financier très compliqué

Tout ça dans un certain désordre....

# A quoi peut bien servir un CM au MESRI/DGRI/SSRI/Secteur A4 ????



- Apporter une compétence technique très spécialisée :
  - A « l'administration » (Anne Paoletti)
  - Aux « politiques du Cabinet » (Isabelle Richard)
- Faire le lien avec les organismes:
  - Nationaux : INSER, ANR, IP, INRA, ANSES , etc...
  - Internationaux : OMS, JPIAMR, HUB G20,



Ambiance très favorable à l'AMR

# Au total, pas mal d'argent !

- En plus de la programmation prioritaire lors de l'appel générique de l'**ANR**....
- Et des appels d'offres annuels du **JPIAMR**
- 7 millions pour les laboratoires français dans le cadre d'un Programme **FR-GE de recherche sur l'AMR**
- 40 millions pour un **Programme Prioritaire de Recherche** sur l'AMR autour de 4 défis et de champs de rupture (environnement, IA Big Data, SHS....) et des recrutements spécifiques

MP Kieny



Au total, pas mal d'argent !

- Le vrai **risque** est que les **équipes** actuelles sur l'AMR qui sont **peu nombreuses** aient du mal à répondre à tout.

- **L'objectif** est de **structurer** et d'amener **plus de monde** dans ce champ !

et des recrutements spécifiques





## Networks awarded funding within the 7th JPIAMR Joint Call

Ten networks have been awarded funding within the JPIAMR 7th transnational call: "2018 Network Call on Surveillance". Each funded network will receive €50,000 to enhance resource alignment and efforts in the field of AMR surveillance.

The call was launched in May 2018 and supported by ten research-funding organisations from JPIAMR member countries. In this network call JPIAMR is supporting networks of leading experts that are expected to provide white papers, prospective views, guidelines and/or best practice/roadmap/systematic reviews and frameworks to identify key questions to be addressed or identify potential solutions to overcome barriers for AMR surveillance and the implementation of surveillance research studies.

Sixteen applications were received, involving 364 partners from 63 different countries. The evaluation process included international experts that performed remote evaluation and constituted the peer review panel. In total ten transnational networks were granted funding.

For any questions concerning the call results, please contact the Joint Call Secretariat:

Swedish Research Council  
Email: [call7.jpiamr@vr.se](mailto:call7.jpiamr@vr.se)

Network title	Coordinator	Affiliation	Funding countries	No. of partner countries
Network for Enhancing Tricycle ESBL Surveillance Efficiency (NETESE)	Etienne Ruppe	INSERM, University Paris-Diderot Medical School	France**	12
Bridging the gap between human and animal surveillance data, antibiotic policy, and stewardship (ARCH)	Evelina Tacconelli	Tübingen University Hospital	Germany	17
Visit the ARCH website				
Surveillance Of mobile mediated Antibiotic Resistance Spread (SOLIDNESS)	John W. Rossen	University of Groningen, University Medical Center Groningen	Netherlands	14

The screenshot shows the JPIAMR website with a navigation menu (About JPIAMR, Activities, JPIAMR-VRI, Supported Projects, Resources, News) and a main banner for "Global Coordination of Antimicrobial Resistance Research". Below the banner are several featured sections: Research Calls, Supported Projects, News and Events (highlighting "Hacking AMR 2019"), AMR Mapping, Virtual Research Institute, Newsletter, Resources, and Twitter @JPIAMR.

The image shows an antibiotic awareness poster titled "LES ANTIBIOTIQUES C'EST LA PANIQUE !" (Antibiotics are panic!) featuring a cartoon bacterium. Below the poster is a portrait of Etienne Ruppe, a man with glasses, smiling. The text at the bottom of the poster reads "Les solutions pour lutter contre la résistance des bactéries..." (Solutions to fight bacterial resistance...).

# Le « Franco-Allemand » Résultat du premier appel d'offre « Médecine Humaine »



## **AReST**

Antifungal Resistance: From Surveillance to Treatment

Christophe D'ENFERT Axel BRAKHAGE

## **CO-PROTECT**

Rational beta-lactam/beta-lactamase-inhibitor-based combination therapies of last-resort antibiotics to maximise efficacy and protect against emergence of resistance

William COUET Sebastian WICHA

## **EcN-ReduceESBLEcoli**

Exploitation of antagonistic traits of E. coli Nissle 1917 to reduce carriage and spread of ESBL plasmids in intestinal enterobacteria

Eric OSWALD Ulrich DOBRINDT

## **EFFORT**

EFFlux pump inhibitors to Overcome antibiotic ResisTance

Ruben C. HARTKOORN Klaas Martinus POS

## **MAPVAP**

Pre-clinical mechanistic assessment of two bacteriophage cocktails targeting multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa and Escherichia coli for the treatment of ventilator-associated pneumonia

Jean-Damien RICARD Martin WITZENRATH

## **NATURAL-ARSENAL**

New Antibiotics Tackling mUlti-Resistance by acting on Alternative bacterial tARgets in Synergy with mEmbrane-disruptiNg AntimicrobiaL peptides

Nicola D'AMELIO Klaas Martinus POS

## **SIAM**

Specific Inhibitors of Aminoglycoside Modifying enzymes

Jean-François GUICHOU Felix HAUSCH

## **TARGET-Biofilms**

Transmission of Antimicrobial Resistance by GENE

Christian LESTERLIN Knut DRESCHER



# Le « Franco-Allemand »

## Annnonce du 2<sup>ème</sup> appel d'offre

### « Fin 2019 »



#### **1. Recherche innovante sur la résistance antimicrobienne dans les réservoirs environnementaux (eau, sol, animaux sauvages, plantes, biofilms sur déchets plastiques, etc.)**

- > a) Pertinence biologique et épidémiologique (évaluation des risques) des réservoirs environnementaux pour l'homme ou les animaux en ce qui concerne l'émergence, la transmission et la dissémination de la résistance antimicrobienne
- > b) Impact des antibiotiques, résidus d'antibiotiques et autres polluants liés aux mesures d'hygiène en santé humaine et animale sur la résistance aux antimicrobiens
- > c) De nouvelles méthodes ou des méthodes améliorées pour quantifier et caractériser les bactéries résistantes aux antibiotiques, les gènes et les éléments génétiques mobiles, les antibiotiques et les résidus d'antibiotiques dans des matrices d'échantillons environnementaux (par exemple, les eaux usées, le sol, l'air)
- > d) Interventions innovantes pour réduire la résistance antimicrobienne dans les réservoirs environnementaux

#### **2. Recherche innovante sur les bactéries résistantes aux antibiotiques colonisant l'homme, les animaux de ferme, les animaux domestiques et les produits alimentaires**

- > a) Épidémiologie, biologie et impact des bactéries colonisatrices résistantes aux antibiotiques
- > b) Approches novatrices de prévention ou de réduction de la colonisation par des bactéries résistantes aux antibiotiques
- > c) Impact des désinfectants sur l'émergence des bactéries colonisatrices résistantes aux antibiotiques

Mais de l'argent bien employée ?  
Si comme le disent certains la  
résistance aux antibiotiques n'est  
pas un problème....

MENU **Le Point**

Actualité > Les invités du Point > Didier Raoult

## Raoult - Cessons de nous alarmer sur l'antibiorésistance !

Pas de menace à l'horizon : l'augmentation de la résistance des bactéries est un mythe. Certaines résistances apparaissent, d'autres disparaissent.  
Par Didier Raoult

Publié le 20/10/2015 à 13:26 | Le Point


## Résistance aux antibiotiques – De nouveaux résultats qui réfutent les prédictions catastrophistes



4 février 2019

European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases  
<https://doi.org/10.1007/s10096-018-3439-8>

ORIGINAL ARTICLE



## No global increase in resistance to antibiotics: a snapshot of resistance from 2001 to 2016 in Marseille, France

Stéphanie Le Page<sup>1</sup> · Gregory Dubourg<sup>1</sup> · Sophie Alexandra Baron<sup>1</sup> · Jean-Marc Rolain<sup>1</sup> · Didier Raoult<sup>1</sup>

Received: 8 August 2018 / Accepted: 21 November 2018  
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018



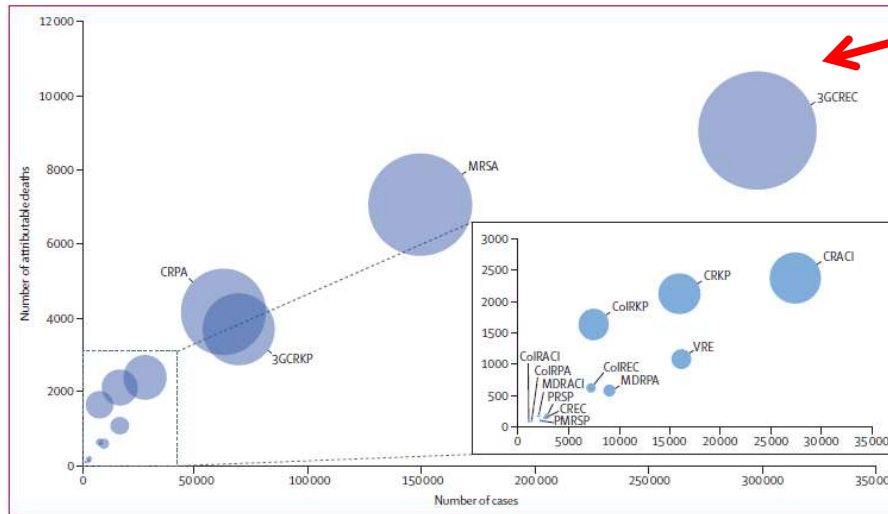
## IHU : 74 M€ supplémentaires pour Imagine, ICM, Liryc, Méditerranée Infection et Strasbourg. Ican n'est pas prolongé

Domaine : Recherche et Innovation

# Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis



Alessandro Cassini, Liselotte Diaz Högberg, Diamantis Plachouras, Annalisa Quattrocchi, Ana Hoxha, Gunnar Skov Simonsen, Mélanie Colomb-Cotinat, Mirjam E Kretzschmar, Brecht Devleeschauwer, Michele Cecchini, Driss Ait Ouakrim, Tiaqo Cravo Oliveira, Marc J Struelens, Carl Suetens, Dominique L Monnet, and the Burden of Disease Collaborators



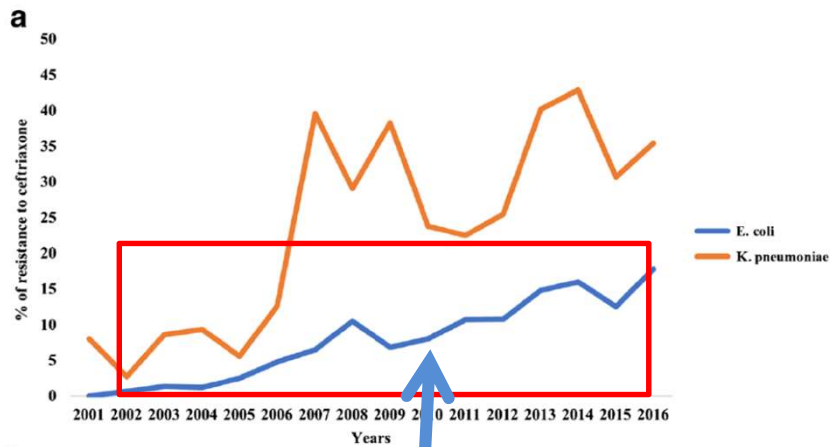
**Figure 1: Infections with antibiotic-resistant bacteria, EU and European Economic Area, 2015**  
 Diameter of bubbles represents the number of disability-adjusted life-years. ColRACI=colistin-resistant *Acinetobacter* spp. CRACI=carbapenem-resistant *Acinetobacter* spp. MDRACI=multidrug-resistant *Acinetobacter* spp. VRE=vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium*. ColREC=colistin-resistant *Escherichia coli*. CREC=carbapenem-resistant *E. coli*. 3GCREC=third-generation cephalosporin-resistant *E. coli*. ColRKP=colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae*. CRKP=carbapenem-resistant *K. pneumoniae*. 3GCRKP=third-generation cephalosporin-resistant *K. pneumoniae*. ColRPA=colistin-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. CRPA=carbapenem-resistant *P. aeruginosa*. MDRPA=multidrug-resistant *P. aeruginosa*. MRSA=meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*. PRSP=penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. PMRSP=penicillin-resistant and macrolide-resistant *S. pneumoniae*.

	Median number of infections		Median number of attributable deaths		Factor increase in attributable deaths between 2007 and 2015
	2007	2015	2007	2015	
Third-generation cephalosporin-resistant <i>Escherichia coli</i> *†	70 276 (63 113–77 778)	285 758 (246 318–328 828)	2139 (1901–2420)	8750 (7505–10 262)	4.12 (3.29–5.13)



Eur J Clin Microbiol Infect Dis

**Fig. 8** Main multi-resistance markers in positive blood cultures between 2001 and 2016

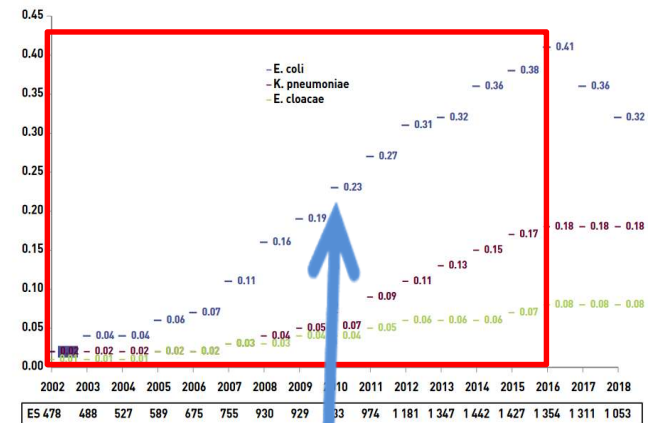


2% à 15% → X7



**BACTÉRIES MULTIRÉSISTANTES  
DANS LES ÉTABLISSEMENTS DE SANTÉ EN 2018**

**FIGURE 5** | Densités d'incidence globale pour 1 000 JH des EBLSE par espèce. Données 2002 à 2018 (478 ES participant en 2002 et 1053 en 2018), [source BMR-Raisin 2018, analyse Spares]



0,03 à 0,35 → X 10

- Des résultats pas si différents même si les unités ne sont pas exactement les mêmes....
- Alors pourquoi certains (beaucoup ?) ne voient pas l'antibiorésistance ?
- L'exemple de IU à BLSE

a

% of resistance to ceftriaxone

.



## Facteurs de risque d'infections urinaires à *E. coli* ESBL

- ✓ antécédents d'hospitalisation,
- ✓ prise antérieure d'antibiotiques,
- ✓ cathétérisme vésical,
- ✓ cystites récidivantes,
- ✓ âge croissant,
- ✓ sexe masculin,
- ✓ diabète,
- ✓ **Voyages (les voyages ???)**

# Les voyages sont un facteur de risque majeur d'IU à *E. coli* multirésistant : une réalité incontestable au conséquences directes sur la pratique de la MG

- L'augmentation du risque peut être de plus de **plusieurs multiples de 10**
- Il doit être modulé par le pays dans lequel le voyage s'est effectué
- Le risque diminue à distance du retour.

## ESBL-producing Enterobacteriaceae in travellers: doctors beware

In *The Lancet Infectious Diseases*, Maris Arcilla and colleagues<sup>1</sup> from the Netherlands report the results of a study that found that international travel was noted to be a major risk factor for ESBL-E infection in the

AMR because of transport between regions is now an important concept for community care. Primary care physicians will have important parts to play in the control of antimicrobial resistance among increasing numbers of travellers.

chronic bowel disease. 65 (11.3%) of 577 travellers with The proportion of patients reported by Arcilla and



*Lancet Infect Dis* 2016  
Published Online  
October 14, 2016  
[http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30417-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30417-0)  
See Online/Articles  
[http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30319-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30319-X)

# Pourquoi les voyages sont-ils un facteur de risque d'IU à Bactéries résistantes ?

- **Fréquence de colonisation au Sud par des bactéries résistantes**
- Dynamique d'augmentation récente et rapide de cette colonisation
- **Multiplication des voyages**
- Transports aériens qui favorisent la déshydratation partielle.

# Fréquence de colonisation des voyageurs par des *E. coli* résistants en fonction des pays visités

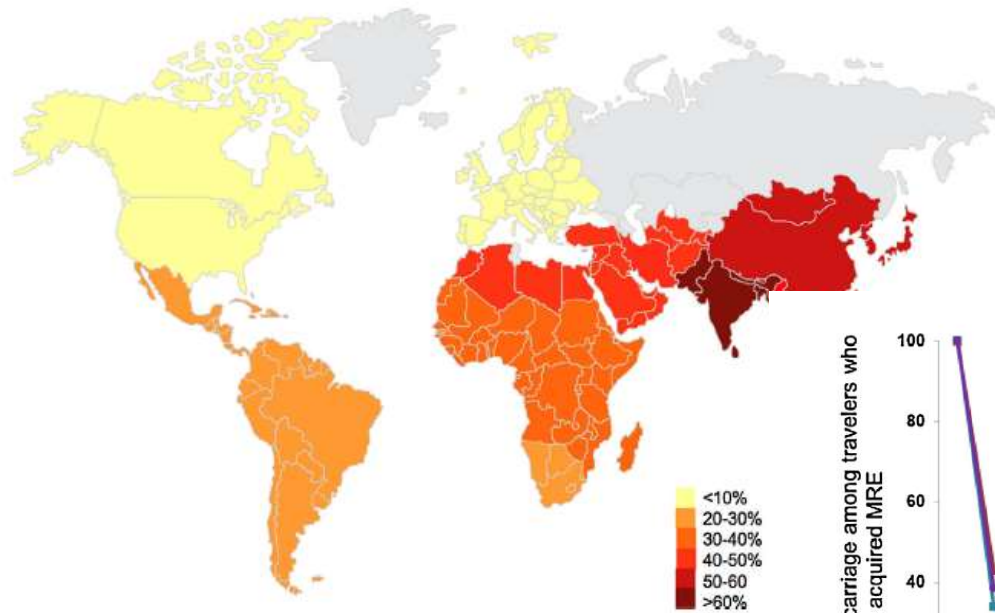


Fig. 1. Acquisition rates of multidrug-resistant Enterobacteriaceae (MRE) depending on the destination of travel (b Taux d'acquisitions d'entérobactéries multi-résistantes (EMR) en fonction des régions de voyage (fondé sur les étu nombre de patients inclus).

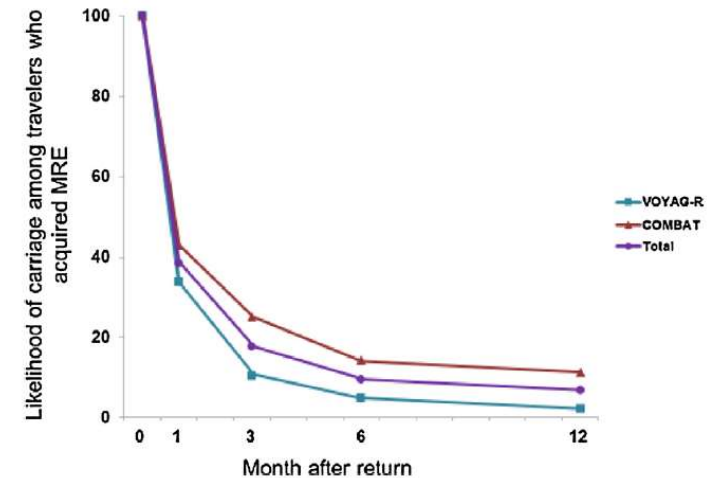


Fig. 3. Dynamic of clearance of intestinal carriage of multidrug-resistant Enterobacteriaceae (MRE) after traveling abroad [30,32]. Cinétique de négativation du portage intestinal des entérobactéries multirésistantes (EMR) acquises après un voyage à l'étranger [30,32].

# Impressionnante augmentation des voyages internationaux

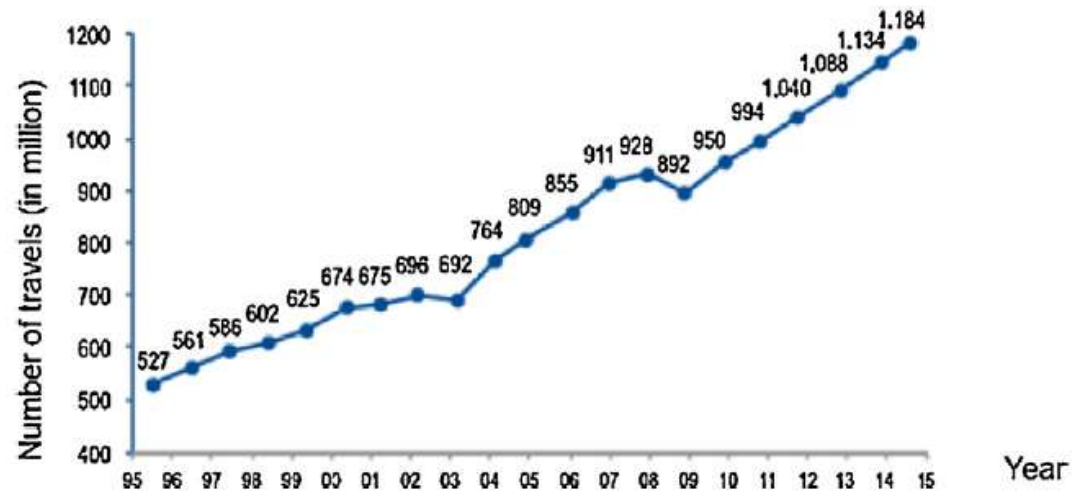


Fig. 2. Progression of international travels per year, in million (source UNWTO) [20].

*Évolution du nombre de voyages internationaux dans le monde en millions par année (source UNWTO) [20].*

## Les déplacements touristiques des Français - 5

**Voyages pour motifs personnels : nombre de voyages et de nuitées, durée moyenne de voyage**  
Par grande zone et par pays de destination à l'étranger

Destination	Nombre de voyages (en milliers)			Nombre de nuitées (en milliers)			Durée moyenne de voyage (en nuitées)		
	2014	2015	2016	2014	2015	2016	2014	2015	2016
<b>Amérique</b>	<b>1 811</b>	<b>1 692</b>	<b>1 904</b>	<b>28 000</b>	<b>25 272</b>	<b>26 476</b>	<b>15,5</b>	<b>14,9</b>	<b>13,9</b>
dont États-Unis	841	709	843	12 341	9 128	11 670	14,7	12,9	13,8
Canada	278	258	295	5 731	4 117	4 668	20,6	15,9	15,8
Mexique	126	134	110	1 995	1 903	1 573	15,8	14,2	14,2
République dominicaine	115	118	140	1 374	1 717	1 421	11,9	14,6	10,1
Cuba	75	108	172	1 079	1 552	2 218	14,4	14,3	12,9
Brésil	56	65	63	763	1 133	933	13,6	17,5	14,7
Autres pays d'Amérique	320	300	280	4 716	5 721	3 991	14,7	19,1	14,3
<b>Asie et Océanie</b>	<b>1 379</b>	<b>1 321</b>	<b>1 357</b>	<b>22 320</b>	<b>22 098</b>	<b>24 813</b>	<b>16,2</b>	<b>16,7</b>	<b>18,3</b>
dont Thaïlande	150	135	219	2 284	2 625	3 151	15,3	19,4	14,4
Chine	93	135	87	1 577	2 370	1 394	17,0	17,5	15,9
Inde	104	131	129	1 607	2 124	2 699	15,5	16,2	20,9
Moyen-Orient <sup>2</sup>	249	181	226	2 720	2 031	3 919	10,9	11,2	17,3
Vietnam	133	113	100	2 353	1 917	1 835	17,6	16,9	18,3
Japon	99	79	90	1 931	1 198	1 208	19,6	15,2	13,4
Australie	41	36	14	873	944	298	21,3	26,3	21,1
Autres pays d'Asie et Océanie	511	510	490	8 975	8 890	10 308	17,6	17,4	21,1
<b>Total étranger<sup>3</sup> (hors DOM)</b>	<b>23 929</b>	<b>23 190</b>	<b>22 824</b>	<b>216 295</b>	<b>204 553</b>	<b>204 709</b>	<b>9,0</b>	<b>8,8</b>	<b>9,0</b>

<sup>2</sup> Le Moyen-Orient comprend l'Arabie saoudite, Bahreïn, les Émirats arabes unis, le Koweït, Oman, le Qatar, le Yémen, l'Afghanistan, l'Irak, l'Iran, Israël, la Jordanie, le Liban, la Syrie, Gaza et Jéricho.

<sup>3</sup> Le total est légèrement supérieur à la somme des grandes zones de destination. L'écart correspond aux voyages dont la destination n'est pas renseignée.

Source : DGE, enquête SDT.



## Les déplacements touristiques des Français - 5

Par motifs personnels : nombre de voyages et de nuitées, durée moyenne de voyage

Par grande zone et par pays de destination à l'étranger

Au total 1.300.000 voyageurs français en Asie et Océanie.

- ✓ Si 50% de femmes et un taux de colonisation de 70% : ~500.000 femmes colonisées au retour en France, chaque année.
- ✓ Si 90.000 MG en France : ~5 femmes sont soumises à ce risque dans la patientelle de chaque MG, chaque année.
- ✓ Si 1% d'entre elles fait une IU à bactérie résistante au retour, c'est une tous les 10ans. C'est impossible à « voir » !

Si c'est bien difficile de « voir » la  
résistance, ce qu'on peut « voir »  
aujourd'hui ce sont les antibiotiques !



Si c'est bien difficile de « voir » la résistance, ce qu'on peut « voir » aujourd'hui ce sont les antibiotiques !



13, rue de la poulallerie  
69002, Lyon

20 | 1er  
Nov. | Mars  
19 | 20

13, rue de la Poulallerie  
Lyon 2<sup>e</sup>

Métro Cordeliers

Mer, au dim.,  
10h-13h  
-15h

www.imprimerie.lyon.fr

Gentiline

**Voir les antibiotiques  
1945 - 2004**

Une exposition de publicités médicales au musée  
de l'imprimerie et de la Communication graphique, Lyon

**musée de l'imprimerie  
et de la  
communication  
graphique**

**Communiqué de presse**

Musée de l'imprimerie et de la Communication graphique  
13, rue de la Poulallerie  
69002 Lyon  
Tél : 04 78 37 47 48  
www.imprimerie.lyon.fr

Le musée de l'imprimerie et de la Communication graphique présentera quelques 60 images de publicités pour les antibiotiques, dans son Petit Salon annuel.

Ces images nous plongent dans des univers graphiques instantanés, proches de l'affiche de cinéma. Différents dessins ne sont pas les réponses publicitaires aux évolutions des relations des soignants jusqu'aux antibiotiques. Benoît, sans passé, un Espace de soignée-de ans, de solutions mirifiques à médicament en petit.

Ces documents, qui couvrent une large période de 1945 aux années 2000, reflètent l'évolution des usages des antibiotiques qui ont révolutionné le domaine sans être toujours en danger, mais par leur succès et leur surconsommation. Ces archives proviennent de la collection du Professeur Antoine Aronson, spécialiste international de l'histoire de la naissance des bactéries aux antibiotiques.

Le Dictionnaire de la Littérature  
Claforan

FRANCE-ON

VILLE DE LYON  
GRAND LYON

La visualisation de ces **images inconnues du grand public** est **éclairante** sur bien des aspects de la crise actuelle des antibiotiques....

Quelques exemples de publicités qui ont pu nous (**les docteurs**) « inciter » à **trop prescrire...**

« Les enfants sont fragiles.... ». Le néoréalisme d'après  
guerre  
Terramycine 1960



# « ...mais les adultes aussi ! » (Gentalline 1973)

**L'infection semblait banale...**

**F**aut-il, pour prescrire Gentalline, attendre que l'infection s'aggrave après l'échec d'un premier traitement antibiotique ? Pourquoi ne pas commencer par Gentalline, qui a fait ses preuves non seulement dans le traitement des infections urinaires et broncho-pulmonaires, mais aussi dans celui des infections O.R.L., hépatobiliaires, gynéco-obstétricales, pédiatriques et gériatriques. Gentalline est dans tous les cas parfaitement bien tolérée, à la seule condition de respecter la posologie.

**Posologie :** toutes infections  
Gentalline 80 mg - Adulte :  
à 3 ampoules de 80 mg par jour, en 2 ou 3 injections I.M. selon le poids du malade, soit 3 mg/kg/jour.  
Gentalline 40 mg - Grand enfant (25 à 40 kg) :  
à 3 ampoules de 40 mg par jour, en 2 ou 3 injections I.M. selon le poids du malade, soit 3 mg/kg/jour.  
Gentalline 10 mg - Pédiatrie :  
mg par kg et par jour en 2 ou 3 injections I.M.

**Indications :** infections à germes Gram-négatif - infections à germes Gram-positif (principalement staphylocoques) - poly-infections.  
**Présentations :** Boîtes de 1 ampoule dosée à 80 mg/40 mg/10 mg de gentamicine-base (sous forme de sulfates).  
Prix public : F 16,90 - 10,40 - 4,05 - Remboursé S.S. 90 % - Collectivités et A.P. - Tableau C - Visas NL 5721 - 4111 - 6132.  
**Chez les insuffisants rénaux :** précautions habituelles lors de l'emploi des antibiotiques à excrétion urinaire : 1 mg/kg par voie I.M. à renouveler toutes les 12, 24 ou 48 heures, selon la gravité de l'atteinte rénale.

En cas d'administration prolongée de Gentalline surveiller régulièrement les fonctions rénale et auditive et éviter dans la mesure du possible d'associer à d'autres produits dont la néphrotoxicité et l'ototoxicité sont reconnues.

**UNILABO** SCHERING CORPORATION U.S.A. - 92, RUE BAUDIN - 92307 LEVALLOIS - TEL. : 759.94.80  
XIX

La Nouvelle Presse médicale  
354

# « ...mais les adultes aussi ! » (Gentalline 1973)

**L'infection**

**F**aut-il, pour prescrire Gentalline, attendre que l'infection s'aggrave après l'échec d'un premier traitement antibiotique ? Pourquoi ne pas commencer par Gentalline, qui a fait ses preuves non seulement dans le traitement des infections urinaires et broncho-pulmonaires, mais aussi dans celui des infections O.R.L., hépatobiliaires, gynéco-obstétricales, pédiatriques et gériatriques. Gentalline est dans tous les cas parfaitement bien tolérée, à la seule condition de respecter la posologie:

**F**aut-il, pour prescrire Gentalline, attendre que l'infection s'aggrave après l'échec d'un premier traitement antibiotique ? Pourquoi ne pas commencer par Gentalline, qui a fait ses preuves non seulement dans le traitement des infections urinaires et broncho-pulmonaires, mais aussi dans celui des infections O.R.L., hépatobiliaires, gynéco-obstétricales, pédiatriques et gériatriques. Gentalline est dans tous les cas parfaitement bien tolérée, à la seule condition de respecter la posologie.

**Posologie :** toutes infections  
Gentalline 80 mg - Adulte : 3 mg/kg/jour.  
Gentalline 10 mg - Pédiatrie : 3 mg par kg et par jour en 2 ou 3 injections I.M.

**Indications :** infections à germes Gram-négatif - infections à germes Gram-positif (staphylocoques) - poly-infections de 1 ampoule g de gentamicine-  
(40 - 4,05 - Rem. - convalescences et A.P. -  
Tableau C - Visas NL 5721 - 4111 - 6132.  
Chez les insuffisants rénaux : précautions habituelles lors de l'emploi des anti-

biotiques à excretion urinaire : 1 mg/kg par voie I.M. à renouveler toutes les 12, 24 ou 48 heures, selon la gravité de l'atteinte rénale.

En cas d'administration prolongée de Gentalline surveiller régulièrement les fonctions rénale et auditive et éviter dans la mesure du possible d'associer à d'autres produits dont la néphrotoxicité et l'ototoxicité sont reconnues.

**UNILABO** SCHERING CORPORATION U.S.A. - 92, RUE BAUDIN - 92307 LEVALLOIS - TEL. : 759.94.80  
XIX

**Gentalline®**

« Et allez donc....! »

XVIII

La Nouvelle Presse médicale

354

« Finalement les antibiotiques c'est  
(presque) des friandises »

# « Finalement les antibiotiques c'est (presque) des friandises » (Pénicilline G 1965)



**Cherry or Custard?**

With this pediatric penicillin, you have a choice of two delicious flavors that will appeal even to taste-fnick children. There is no bitter or other unpleasant quality to blunt the clear, bright cherry and custard flavors because the penicillin salt itself is virtually tasteless.

precis. INDICATIONS: Treatment of infections due to pathogens susceptible to oral penicillin, and for prophylaxis of streptococcal infections in patients with rheumatic fever

or congenital heart disease. These pathogens include susceptible staphylococci, streptococci (alpha and beta strains), pneumococci and gonococci.

CAUTIONS: Penicillin may produce allergic reactions, such as skin rash, in previously sensitized or hypersensitive individuals. In rare instances, penicillin may produce acute anaphylaxis, which demands prompt and vigorous treatment. Use of antibiotics may result in overgrowth of non-susceptible organisms—particularly monilia.

COMPOSITION: Oral Suspension—each teaspoonful (5 cc.) contains 150,000 (custard flavor) or 300,000 (cherry flavor) units benzathine penicillin G in aqueous syrup base.

Wyeth Laboratories Philadelphia, Pa.

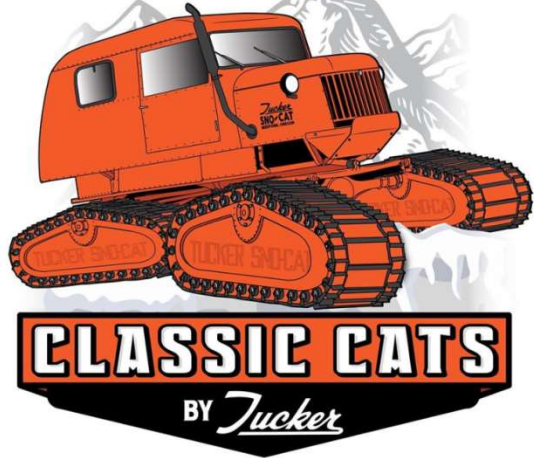
Oral **Bicillin**<sup>®</sup> Suspension  
benzathine penicillin G, Wyeth

60





VINTAGE  
•EST. 1942•



*Tucker Sno-Cat*

## A \$125,000 Snow Machine Is the Latest Toy of the Superrich

After 75 years, the market for Tucker Sno-Cat is hitting its peak.

By [Kyle Stock](#)

29 décembre 2017 à 16:09 UTC+1

SHARE THIS ARTICLE

share

Tweet

Post

Email

In this article

0001010  
TUCKER SNO-CAT CORP  
Private Company

Oil  
WTICrude  
57.77 USD/Barrel  
▼ -0.81 -1.38%

Way back in the snow-choked mountains, miles from any road, curb appeal is still a thing.

Consider the Tucker Sno-Cat. It sits on four treads, seemingly designed for a tank, that nevertheless appear to float atop fluffy snow that's swimming pools-deep. The cab is painted an industrial orange that contrasts cartoonishly against the cottony landscape. A Tucker, like all great vehicles, is a cross between a serious machine—purpose-built for a job—and a child's toy. It's difficult to look at one and not feel an urge to climb inside, crank up the heater, and drive somewhere or, rather, nowhere in particular.



Values for vintage Tucker Sno-Cats such as this one have tripled in recent years. Photographed by Jesse Cook

Live On Bloomberg  
Watch Live TV >  
Listen to Live Radio >



Invesco Times chan

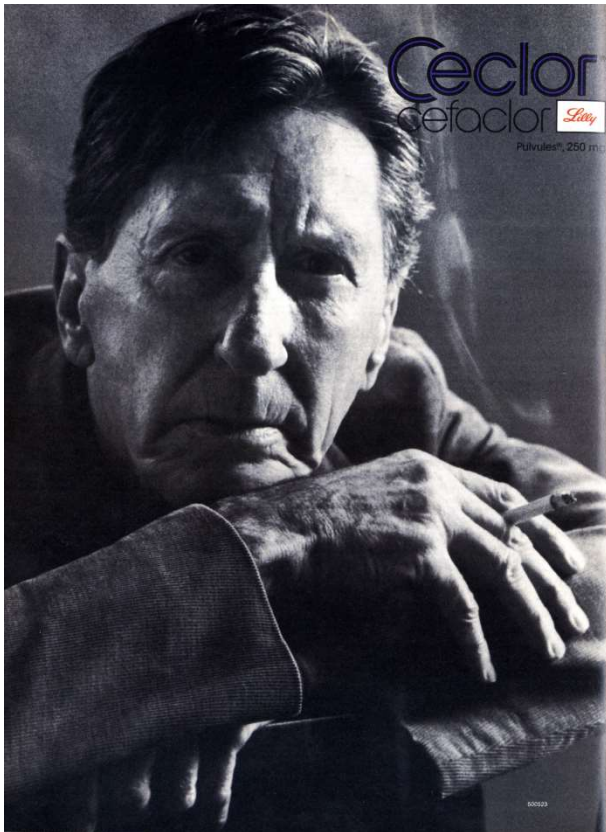
Get ahead with Invesco >





# « Ca colle au cinéma... »

## Ceclor (JAMA)1986



## R. Mitchum par X. Martin, 1984



Moi j'vous le dit  
les ptits gars :  
« Ca nous a (bien)  
aider à (bien)  
prescrire ! »

« »



Beaucoup plus grave.....

L'impérieuse nécessité de s'occuper du  
SUD

# Les dernières nouvelles du Sud ramenées d'un cours qui vient de s'achever....

Damien Roux

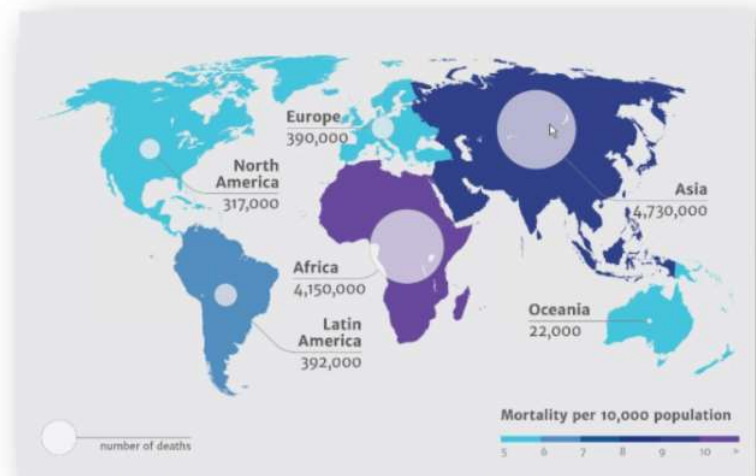
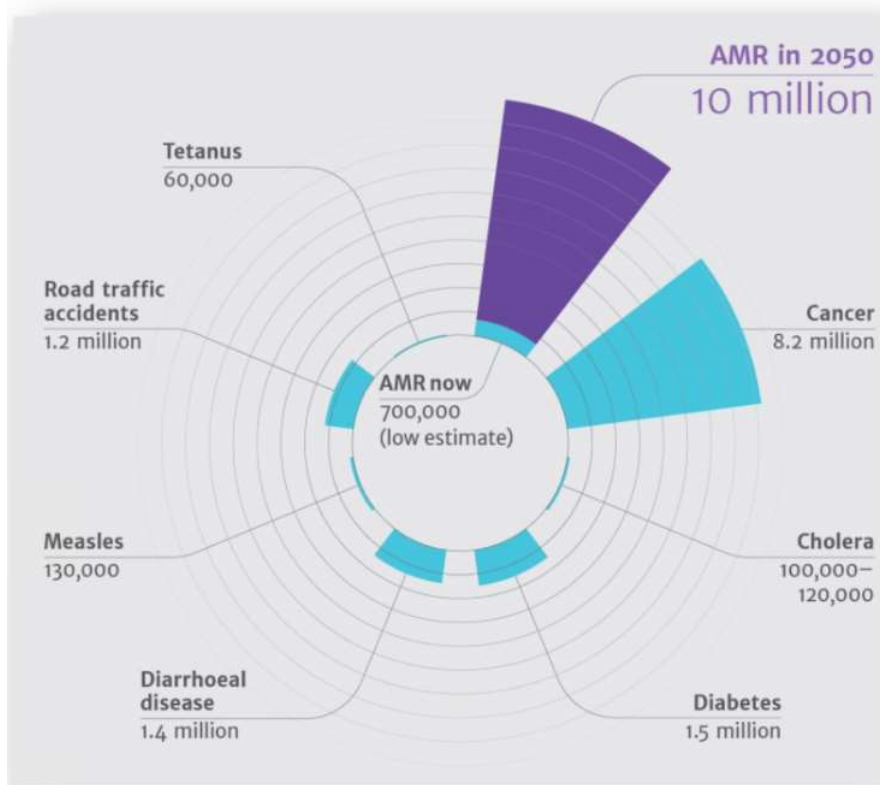
Xavier Lescure





# Review on Antimicrobial Resistance

*Tackling drug-resistant infections globally*



Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. The Review on Antimicrobial Resistance Chaired by Jim O'Neill December 2014 <http://amr-review.org/>





Discussion Draft

# DRUG-RESISTANT INFECTIONS

A Threat to Our Economic Future

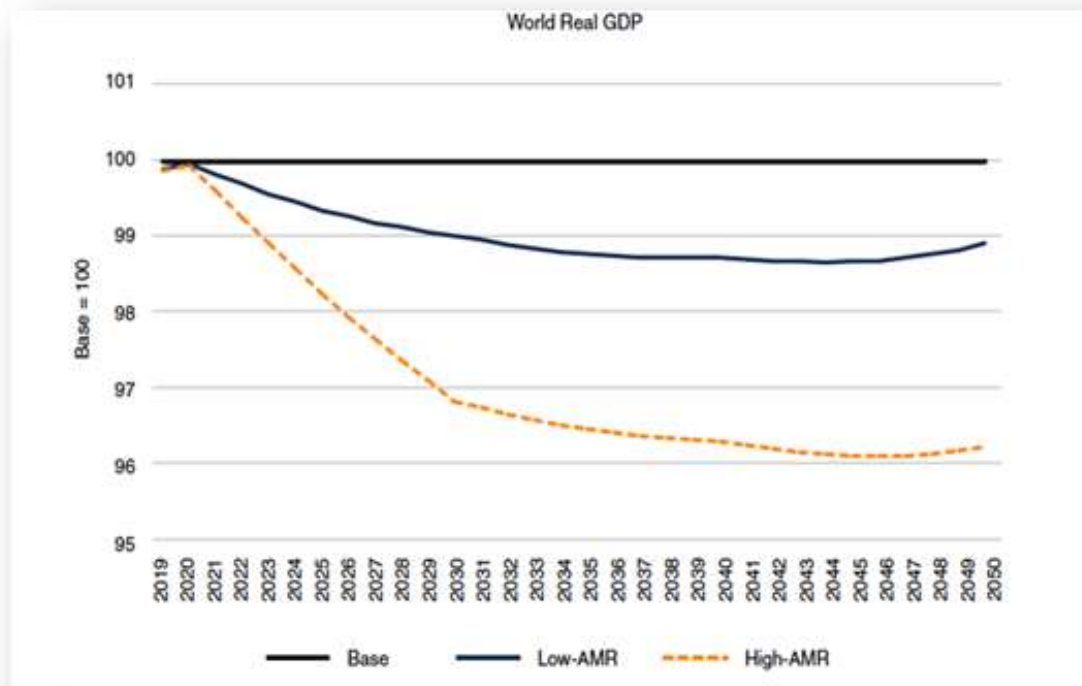
September 2016



Olga Jonas  
Harvard Global Health Institute

# Impact on world GDP \*

(deviation from baseline scenario)

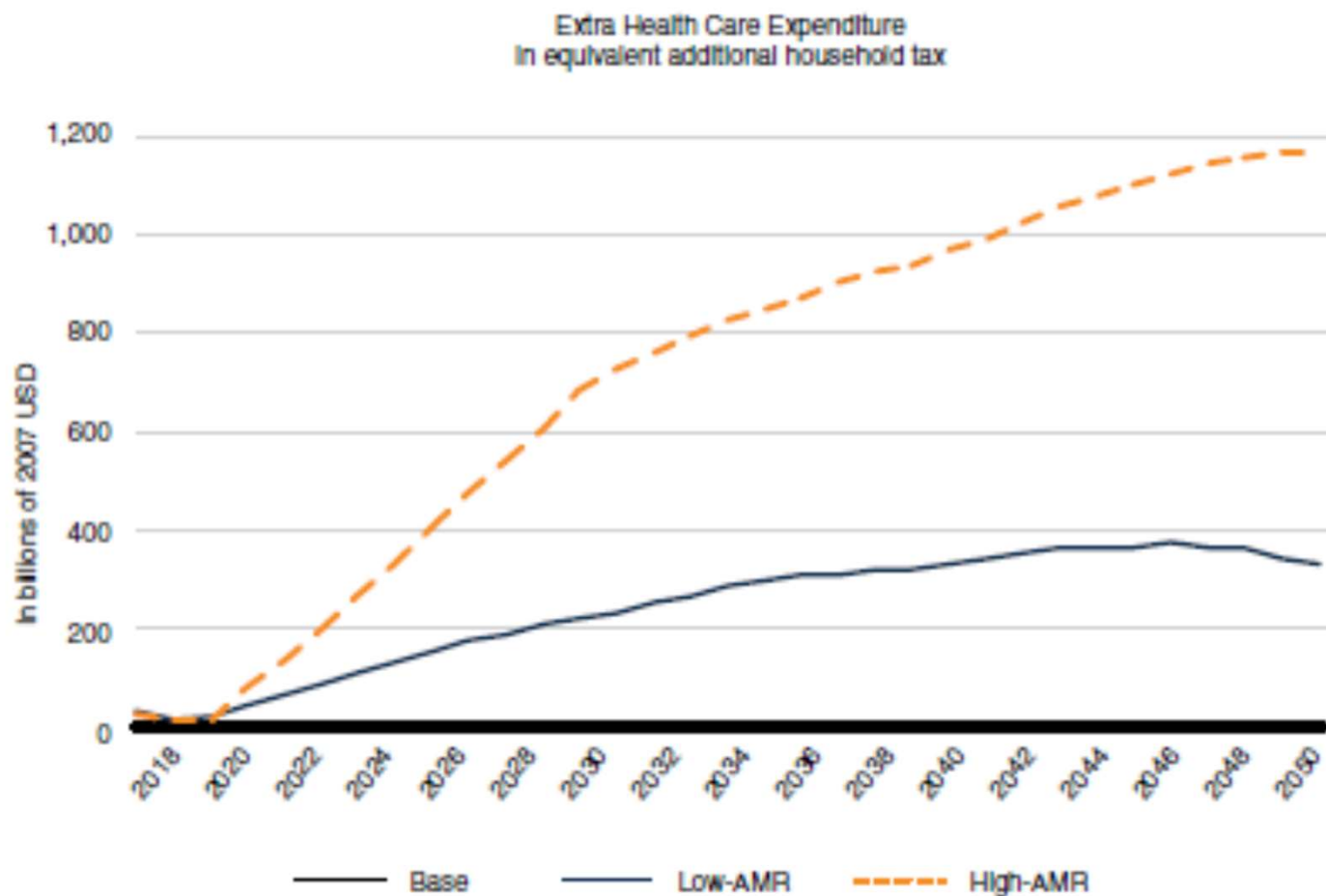


Low AMR: GDP falls short by **1.1 percent** annually by 2050, shortfall exceeds \$1 trillion annually after 2030

High AMR: GDP falls short by **3.8 percent** annually by 2050, shortfall reaches \$3.4 trillion annually after 2030

\* Excludes other costs such as impact on human welfare due to a subjective valuation of life, reduced availability of surgical procedures, cost of resorting to inferior treatment methods

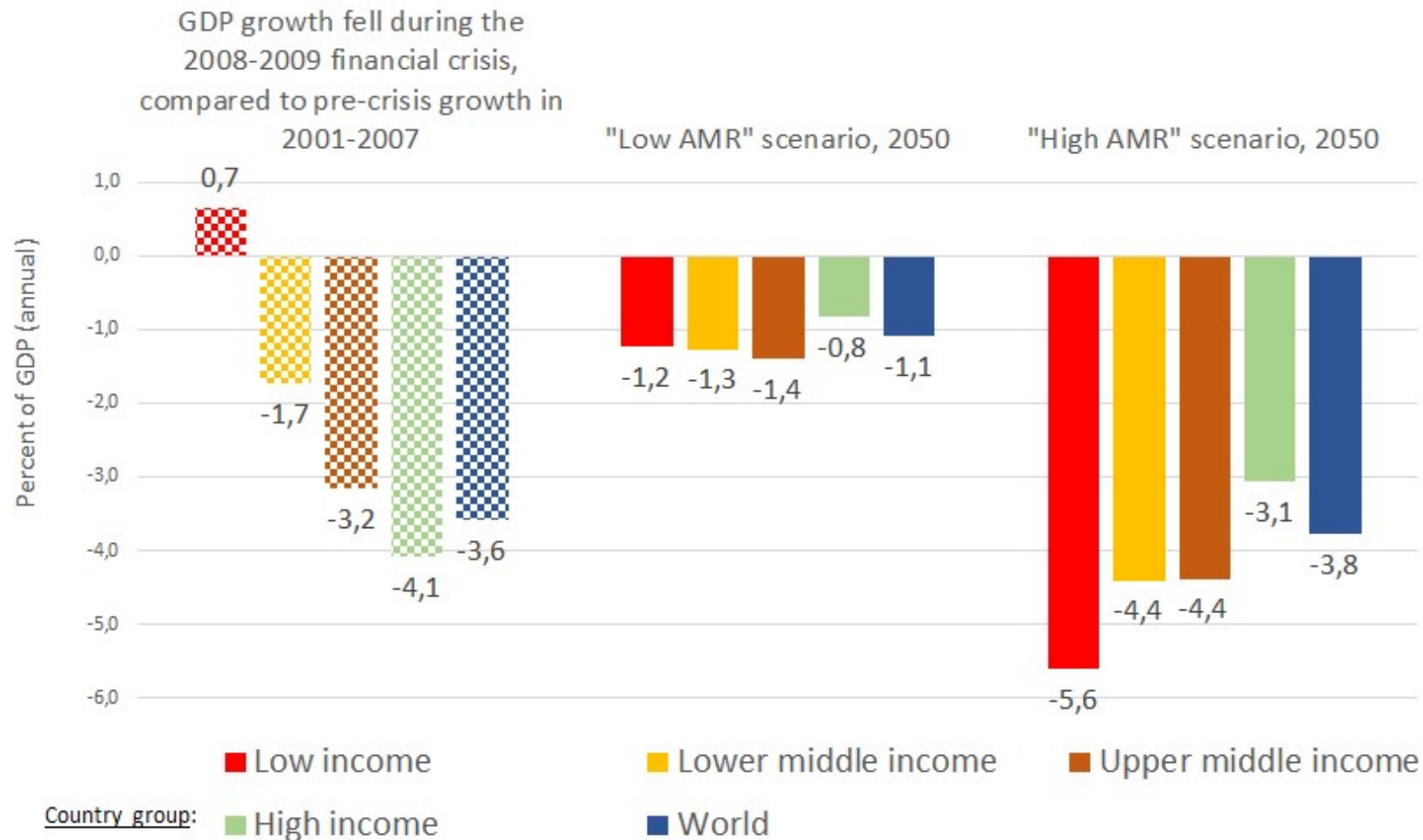
**FIGURE 6.** Health Care Costs Reach Nearly \$1.2 Trillion in the “High-AMR” Case



# AMR could reduce GDP substantially

-- but unlike in the recent global financial crisis, the damage could last longer and affect low-income countries the most

(annual costs as % of GDP)





# Pulling Together to Beat Superbugs

Knowledge and Implementation Gaps in Addressing Antimicrobial Resistance



October 2019



# Pulling Together

Two intertwined findings of this report :

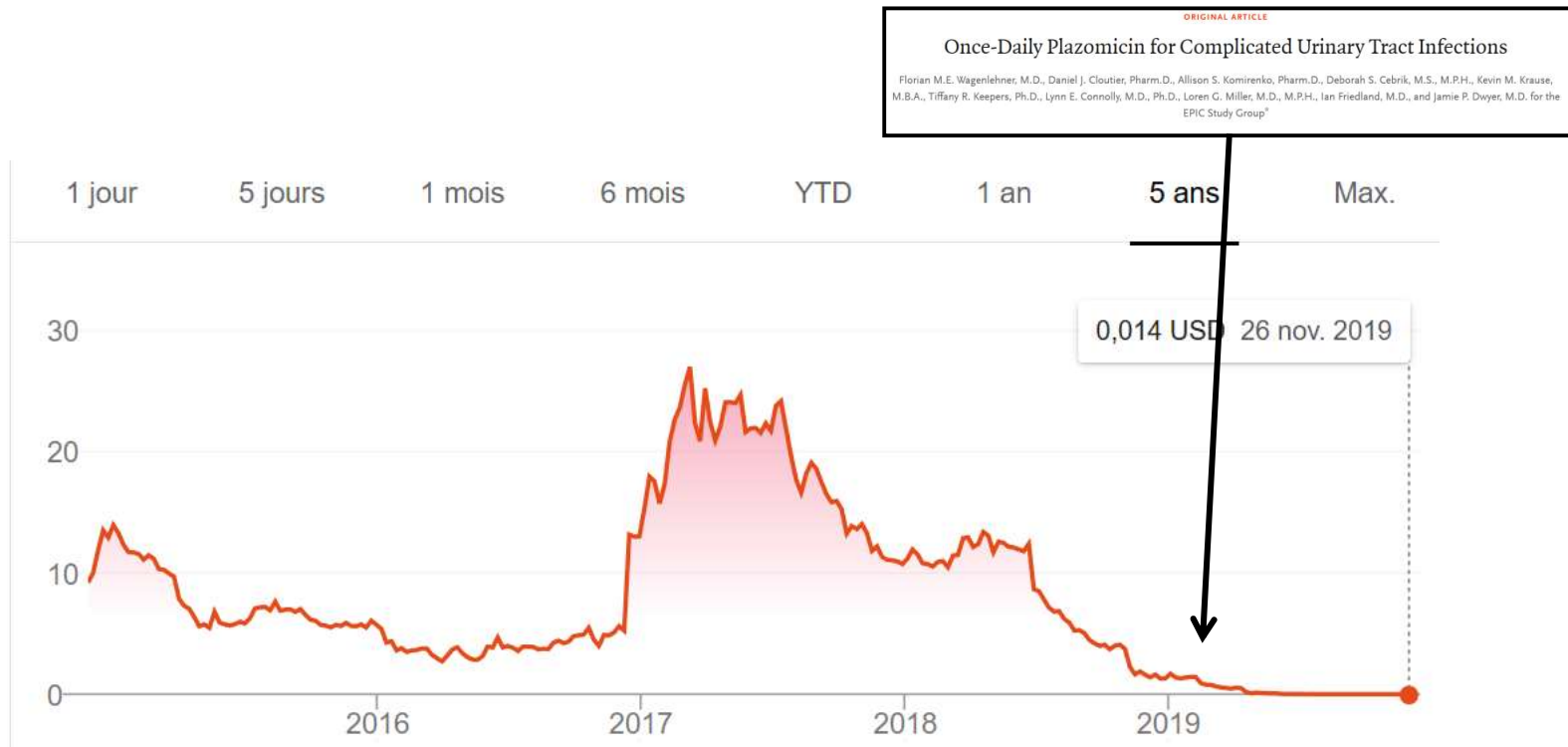
- (1) AMR needs to be reframed as a **global development issue** that cannot be solved with technical solutions alone;
- (2) **AMR-sensitive interventions** are often the most cost-effective way, especially in LMICs



- Malheureusement, les innovations ont beaucoup de mal à trouver leur place sur le marché :  
l'exemple des nouveaux antibiotiques : une série boursière catastrophique

# Nouveaux antibiotiques : Trois échecs boursiers retentissants

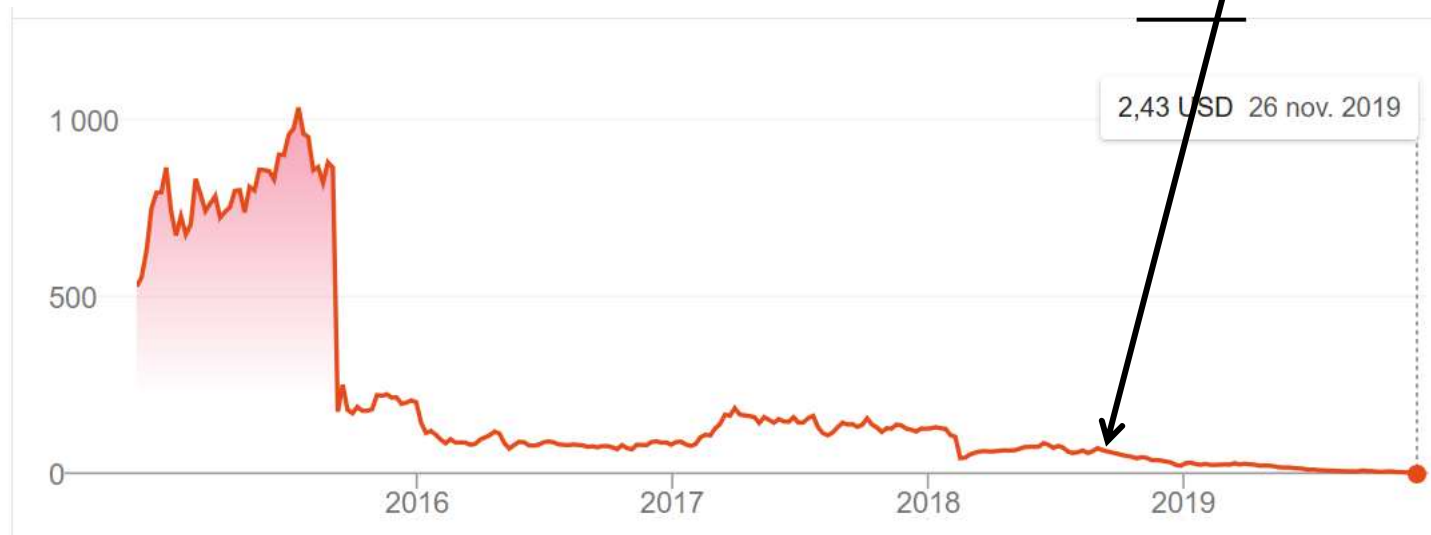
Plazomycin **ACHAOGEN**





# Nouveaux antibiotiques : Trois échecs boursiers retentissants

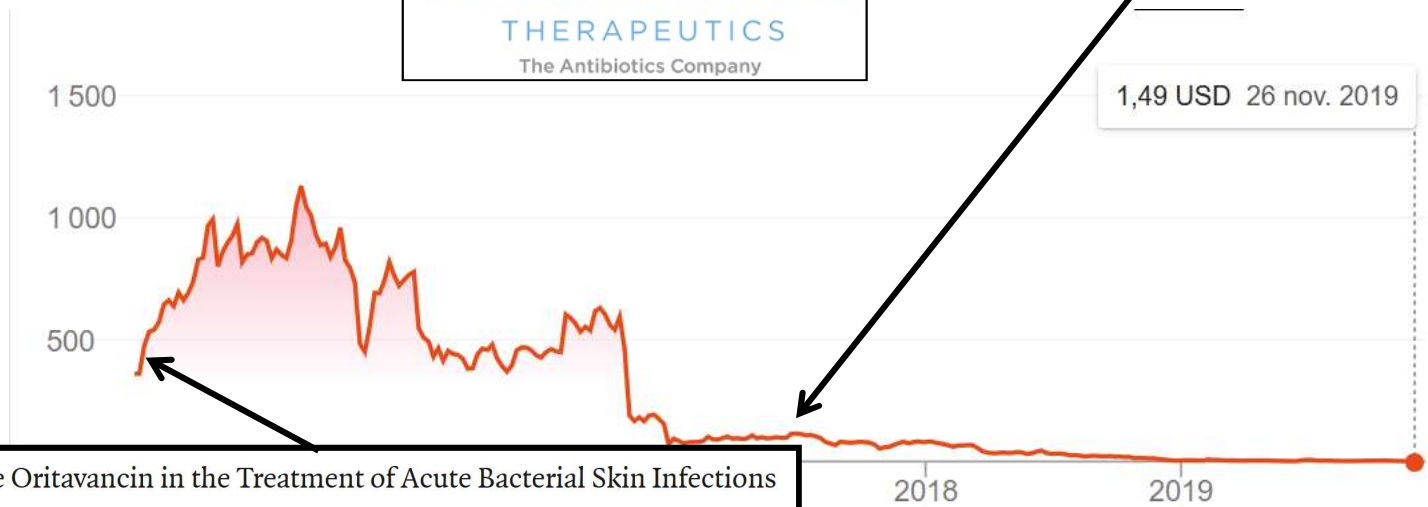
## Eravacycline



# Nouveaux antibiotiques : Trois échecs boursiers retentissants

Delafloxacin,  
meropenem/varobactam,  
Oritavancin, Minocycline IV

July 12, 2017  
**Delafloxacin Approved for Treatment of Skin Infections**



**Single-Dose Oritavancin in the Treatment of Acute Bacterial Skin Infections**  
 G. Ralph Corey, M.D., Heidi Kabler, M.D., Purvi Mehra, M.D., Sandeep Gupta, M.D., J. Scott Overcash, M.D., Ashwin Porwal, M.D., Philip Giordano, M.D., Christopher Lucasti, M.D., Antonio Perez, M.D., Samantha Good, Ph.D., Hai Jiang, Ph.D., Greg Moeck, Ph.D., et al., for the SOLO I Investigators\*

JCB 2019

# Nouveaux antibiotiques : Trois échecs boursiers retentissants

A la suite de ces catastrophes, les **investissements** de phase 3 sont quasiment **stoppés** pour tout ce qui a à voir de près ou de loi avec « les antibiotiques ».

**Un changement des modes d'évaluation et de remboursement est indispensable**

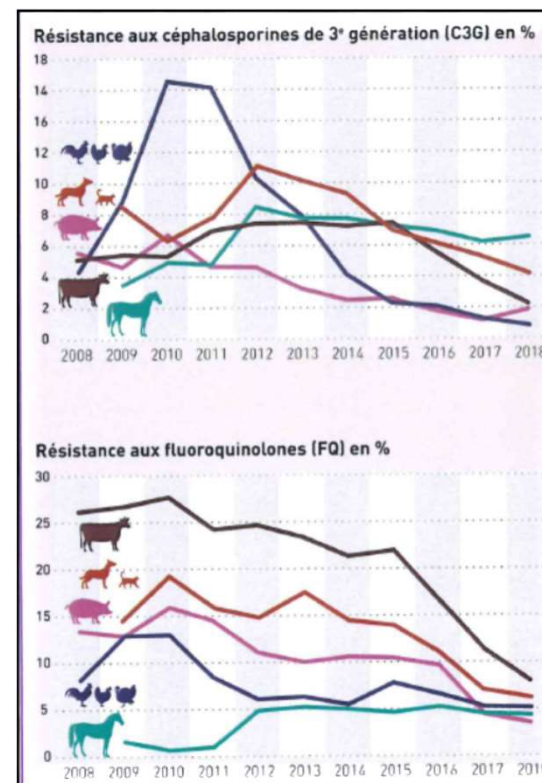
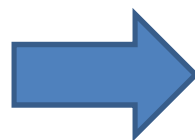
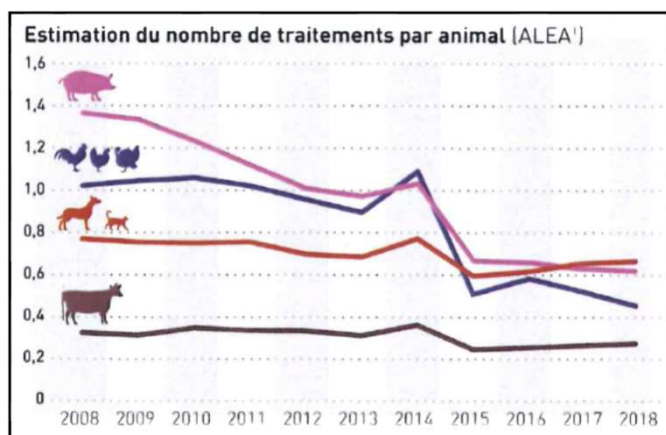


Single-Dose Oritavancin in the Treatment of Acute Bacterial Skin Infections

G. Ralph Corey, M.D., Heidi Kabler, M.D., Purvi Mehra, M.D., Sandeep Gupta, M.D., J. Scott Overcash, M.D., Ashwin Porwal, M.D., Philip Giordano, M.D., Christopher Lucasti, M.D., Antonio Perez, M.D., Samantha Good, Ph.D., Hai Jiang, Ph.D., Greg Moeck, Ph.D., et al., for the SOLO I Investigators\*

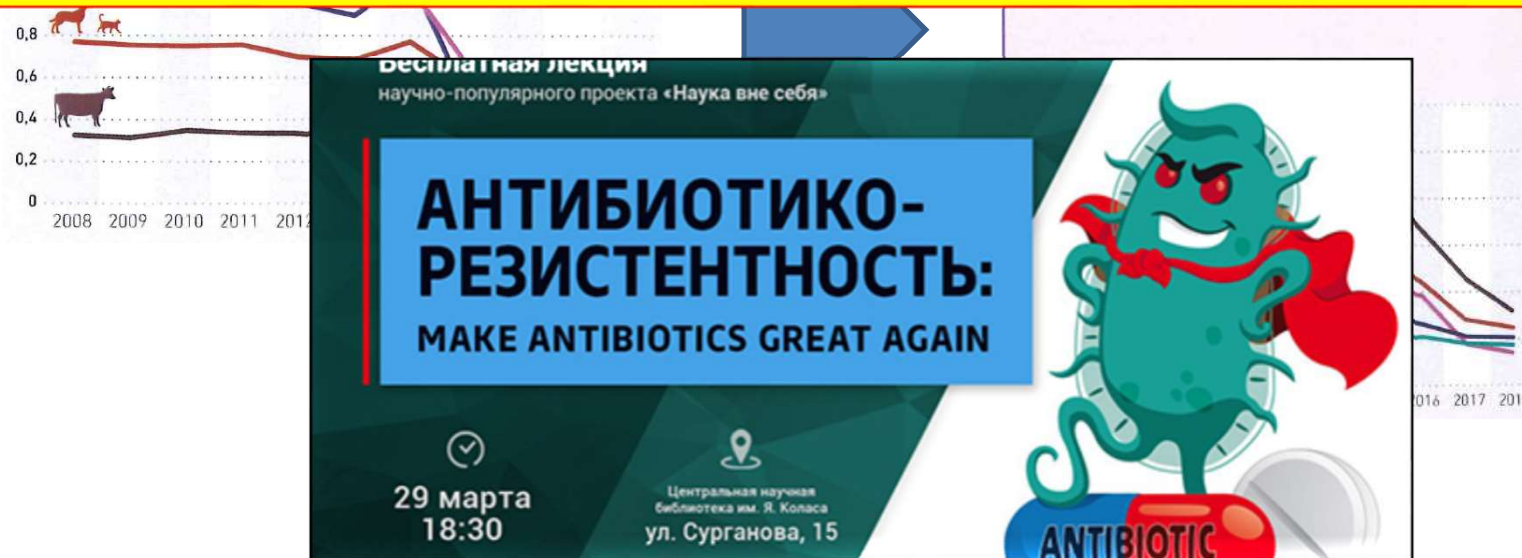
JCB 2019

Alors pour finir : une **note TRES optimiste** :  
les superbes résultats des vétérinaires et  
du plan Ecoantibio !



Et pour finir sur une note optimiste : les

Faire diminuer massivement la surconsommation pour ne pas avoir besoin de nouveaux antibiotiques !



# Et Voilà....

- Merci pour votre attention et toutes ces années d'interactions.
- Vivement la retraite...!



# Chez DaVolterra, ça va... Les publications avec IAME s'accumulent!



The Journal of Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE



## Protection of the Human Gut Microbiome From Antibiotics

Jean de Gunzburg,<sup>1,a</sup> Amine Ghazlane,<sup>2,a</sup> Annie Ducher,<sup>1,a</sup> Emmanuelle Le Chatelier,<sup>2,a</sup> Xavier Duval,<sup>3,4,5</sup> Etienne Ruppé,<sup>2,b</sup> Laurence Armand-Lefevre,<sup>3,4,5</sup> Frédérique Sablier-Gallis,<sup>1</sup> Charles Burdet,<sup>4,5</sup> Loubna Alavoine,<sup>3</sup> Elisabeth Chachaty,<sup>3</sup> Violaine Augustin,<sup>1</sup> Marina Varastet,<sup>1</sup> Florence Levenez,<sup>2</sup> Sean Kennedy,<sup>2,b</sup> Nicolas Pons,<sup>2</sup> France Mentré,<sup>4,5,c</sup> and Antoine Andremont<sup>3,4,5,c</sup>



MECHANISMS OF ACTION:  
PHYSIOLOGICAL EFFECTS



## Antibiotic-Induced Dysbiosis Predicts Mortality in an Animal Model of *Clostridium difficile* Infection

Charles Burdet,<sup>a,b</sup> Sakina Sayah-Jeanne,<sup>c</sup> Thu Thuy Nguyen,<sup>a</sup> Perrine Hugon,<sup>c</sup> Frédérique Sablier-Gallis,<sup>c</sup> Nathalie Saint-Lu,<sup>c</sup> Tanguy Corbel,<sup>c</sup> Stéphanie Ferreira,<sup>d</sup> Mark Pulse,<sup>e</sup> William Weiss,<sup>e</sup> Antoine Andremont,<sup>a</sup> France Mentré,<sup>a,b</sup> Jean de Gunzburg<sup>c</sup>



## Oral DAV131, a Charcoal-Based Adsorbent, Inhibits Intestinal Colonization by $\beta$ -Lactam-Resistant *Klebsiella pneumoniae* in Cefotaxime-Treated Mice

Nathalie Grall,<sup>a,b</sup> Laurent Massias,<sup>c</sup> Thu Thuy Nguyen,<sup>d</sup> Sakina Sayah-Jeanne,<sup>e</sup> Nicolas Ducrot,<sup>b</sup> Elisabeth Chachaty,<sup>f</sup> Jean de Gunzburg,<sup>e</sup> Antoine Andremont<sup>a,b</sup>

## Résultats de phase 2 à l'été 2020

