



Jordan Midway

UFR de
Médecine



UNIVERSITÉ
Grenoble
Alpes



Une introduction aux antibiotiques

O. Epaulard

Infectiologie, CHU Grenoble Alpes

25 janvier 2025

*Diplôme Universitaire de Thérapeutiques Anti-Infectieuses
Université Grenoble Alpes
1^{ère} session – Janvier 2025*

- Les 4 âges de l'antibiologie
- Et pourquoi
- Nous en sommes là
- (et comment grâce à vous on va s'en sortir)

Les 4 âges de l'antibiologie

- La préhistoire
 - Sérendipité et tâtonnements
- L'euphorie : les 30 glorieuses de l'antibiologie
 - (in)Géni(osit)es et désinvolture
- On récolte ce que l'on a semé
 - *Winter is coming*
- Un âge de raison ?







À l'aube des antibiotiques



Travaux de Vincenzo Tiberio, publiés en 1895 :

1^{ère} extraction d'un composé fongique microbicide

À l'aube des antibiotiques



Travaux de Vincenzo Tiberio, publiés en 1895 :

1^{ère} extraction d'un composé fongique microbicide

- « L'auteur a observé l'action d'extraits aqueux du *Mucor mucedo*, du *Penicillium glaucum* et de l'*Aspergillus flavescens* sur ...

À l'aube des antibiotiques



Mucor mucedo,
sur ...

À l'aube des antibiotiques



Travaux de Vincenzo Tiberio, publiés en 1895 :

1^{ère} extraction d'un composé fongique microbicide

- « L'auteur a observé l'action d'extraits aqueux du *Mucor mucedo*, du *Penicillium glaucum* et de l'*Aspergillus flavescens* sur quelques schizomycètes pathogènes et sur quelques saprophytes, les constatant doués, en particulier celui tiré de l'*Aspergillus*, d'un notable pouvoir **bactéricide**. »

Sugli estratti di alcune muffe. Ann Ig Sperim 1895;1:91-102

À l'aube des antibiotiques

- 1897 : thèse d'Ernest Duchesne (Lyon) :
 - Les moisissures éliminent les bactéries d'une culture
 - Guérison d'animaux infectés



FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1897-98. — N° 59.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE LA

CONCURRENCE VITALE

CHEZ LES MICROORGANISMES

Antagonisme entre les Moisissures et les Microbes

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 17 Décembre 1897

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Ernest DUCHESNE

Né le 30 mai 1874, à Paris (Seine),

Elève de l'École du Service de Santé Militaire.



LYON

ALEXANDRE REY, IMPRIMEUR DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

4, RUE GENTIL, 4

Décembre 1897

*« Il semble, d'autre part, résulter de quelques-unes de nos expériences, malheureusement trop peu nombreuses et qu'il importera de répéter à nouveau et de contrôler, que certaines moisissures (*Penicillium glaucum*), inoculées à un animal en même temps que des cultures très virulentes de quelques microbes pathogènes (*B. coli* et *B. thyphosus* d'Eberth), sont capables d'atténuer dans de très notables proportions la virulence de ces cultures bactériennes. »*

*« On peut donc espérer qu'en poursuivant l'étude des faits de **concurrency biologique** entre moisissures et microbes, étude seulement ébauchée par nous et à laquelle nous n'avons d'autre prétention que d'avoir apporté ici une très modeste contribution, on arrivera, peut-être, à la découverte d'autres faits directement utiles et applicables à l'hygiène prophylactique et à la thérapeutique. »*

À l'aube des antibiotiques

- 1928 : expériences de Fleming (Londres)
 - Contamination accidentelle d'une culture bactérienne



Original culture plate on which Penicillin
was obtained



A large penicillium colony at the top and
the staphylococcal colonies around showing
typical arrangement

À l'aube des antibiotiques

1928 : expériences de Fleming (Londres)

- Contamination accidentelle d'une culture bactérienne
- Par un champignon, *Penicillium notatum*
- Isolement d'une substance : baptisée pénicilline
- Ni lui ni l'époque ne s'intéressent beaucoup à ce thème



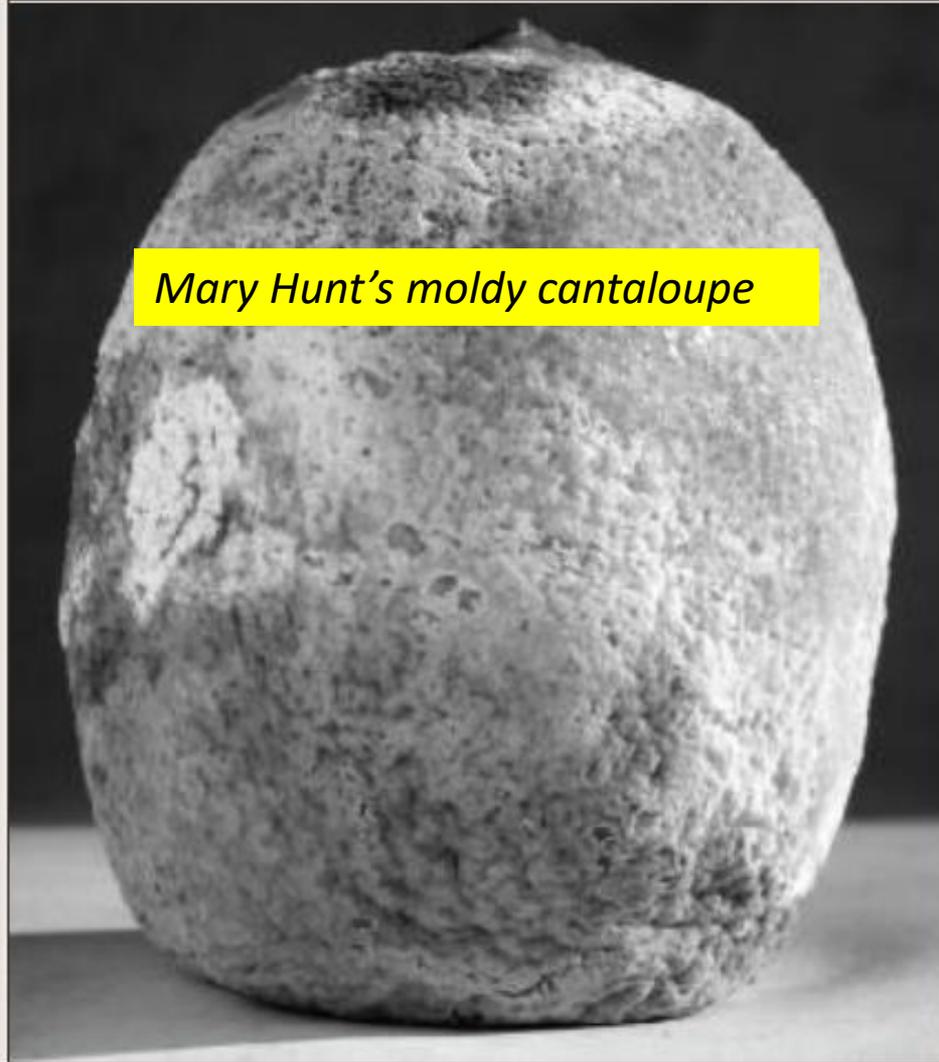
Howard Florey



Ernst Chain

- 1940 : conflit mondial
- Florey, Chain & Heathley parviennent à purifier la pénicilline et à traiter des souris
 - Mais il faut 2000 litres de culture fongique pour traiter un humain ...
- 1943 : production d'assez de pénicilline pour traiter les humains
 - Grace à une souche de *Penicillium chrysogenum*

- 1940 : con
- Florey, Cha
pénicilline
– Mais il fa
humain ..
- 1943 : proc
les humain



Mary Hunt's moldy cantaloupe



Ernst Chain

rifier la
ur traiter un
our traiter



Howard Florey



Ernst Chain

- 1940 : conflit mondial
- Florey, Chain & Heathley parviennent à purifier la pénicilline et à traiter des souris
 - Mais il faut 2000 litres de culture fongique pour traiter un humain ...
- 1943 : production d'assez de pénicilline pour traiter les humains
 - Grace à une souche de *Penicillium chrysogenum*
 - Constatée sur un melon amené au laboratoire par Mary Hunt
 - Utilisation à grande échelle chez les blessés britanniques et américains (1000 en 1943, 1 million en 1945)

Production de pénicilline



= 1000 Unités / mL

P. notatum



Enrichissement du milieu nutritionnel

Changement de champignon

P. chrysogenum



Mutation / sélection

1940

1942

2000

Date

4

40

80

250

900

2 500

60 000

Unités / mL



Penicillin manufacture at Oxford University, early 1940s

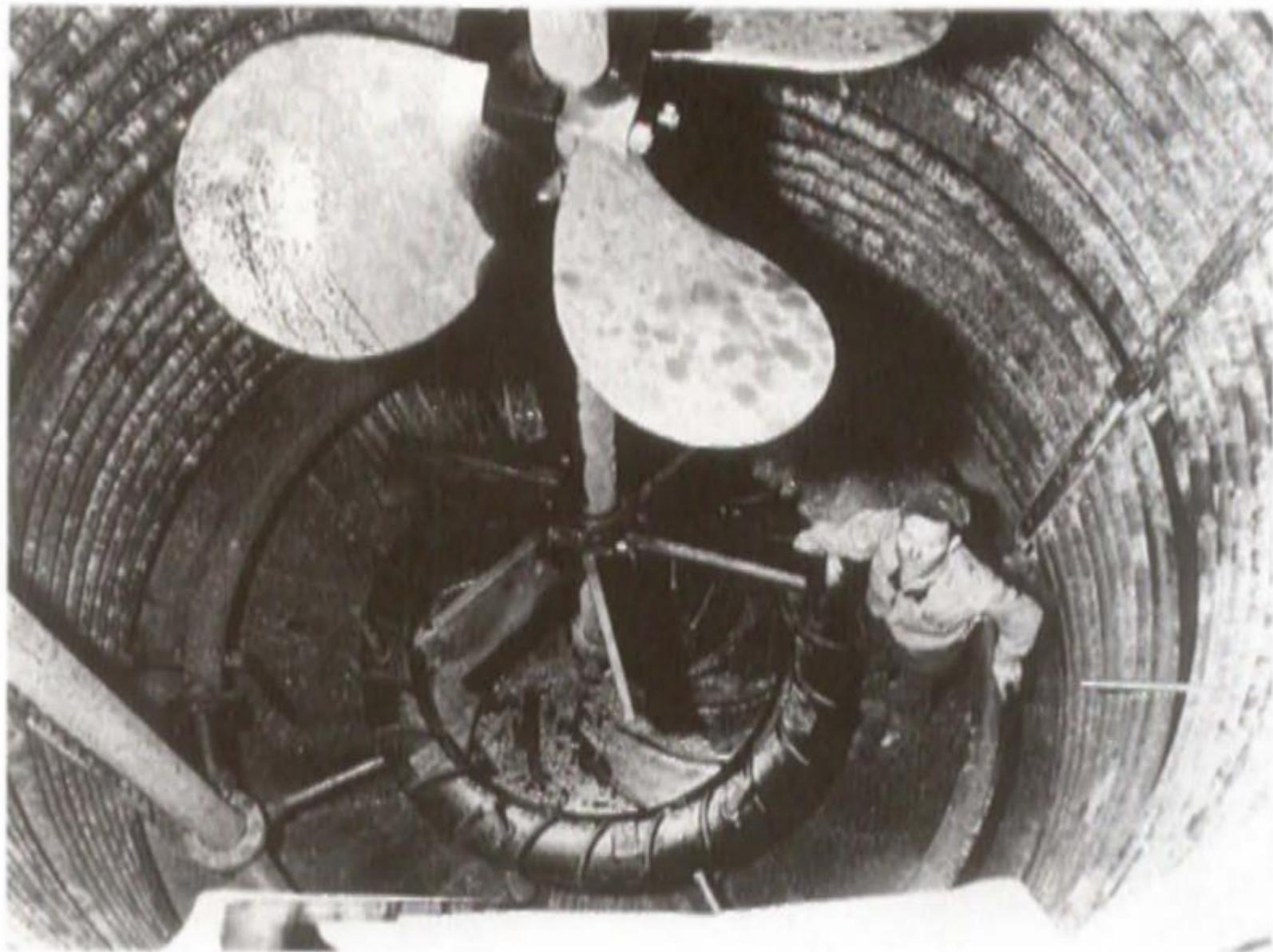






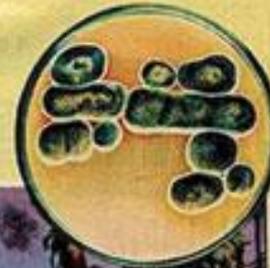






Fermentation vat at Merck c.1945 (courtesy of Merck Inc.)

Thanks to PENICILLIN ...He Will Come Home!



FROM ORDINARY MOLD—

*the Greatest Healing
Agent of this War!*

On the green, green and yellow mold above, called *Penicillium notatum* in the laboratory, grows the miraculous substance first discovered by Professor Alexander Fleming in 1928. Named penicillin by its discoverer, it is the most potent weapon ever developed against many of the deadliest infections known to man. Because research on molds was already a part of Schenley's investigation, Schenley Laboratories were well able to meet the problem of large scale production of penicillin, when the great need for it arose.

When the dust-demon battles of this war have subsided its pages of white print in a history book, the greatest news event of World War II may well be the discovery and development — not of some vicious secret weapon that destroys — but of a weapon that saves lives. That weapon, of course, is penicillin.

Every day, penicillin is performing some unbelievable act of healing on some far battlefield. Thousands of men will return home who otherwise would not have had a chance. Better still, more and more of this precious drug is now available for civilian use — to save the lives of patients of every age.

A year ago, production of penicillin was difficult, costly. Today, due to specially devised methods of mass-production, in use by Schenley Laboratories, Inc., and the 20 other firms designated by the government to make penicillin, it is available in ever increasing quantity, at progressively lower cost.

Made in "THE DOCTOR FIGHTS" starring RAYMOND HANSEN. Tuesday evenings.
C. S. S. See your paper for time and station.

SCHENLEY LABORATORIES, INC.

Producers of PENICILLIN-Schenley



Penicillin

THE NEW LIFE-SAVING DRUG

Saves Soldiers' Lives!



Men who might have died
will live... if YOU

Give this job Everything You've got!

This poster appeared on the walls of fermentation plants producing penicillin during World War II.

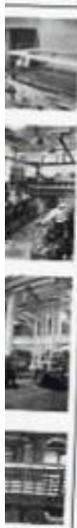
A RACE AGAINST DEATH!



The Faster this building
is completed...the quicker
our wounded men get

Penicillin
THE NEW LIFE-SAVING DRUG

Give this job EVERYTHING You've got!





ABOUT PENICILLIN

From Algiers comes this report by the Allied Medical Congress: "There never has been a therapeutic agent to compare with penicillin in its usefulness against a wide variety of diseases, including pneumonia, bone infections, syphilis, and a host of other infectious 'ills'."

More than one hundred times as much penicillin is being made today as there was a year ago—and the cost has been reduced 84 per cent. Remarkable changes have occurred in the method of manufacture since penicillin was first made at the Squibb Laboratories in 1940. Bottles once used for growing the mold have been replaced by huge tanks several stories high. Production time has been cut from two weeks to three days.

Military needs come first, but production is now great enough to provide limited amounts of penicillin for civilian use. The House of Squibb is proud to have shared in the development of this new medicinal agent that now is man's greatest defender against bacterial enemies.



Through a microscope the fibres and spores of *Penicillium notatum* look like this. Growing in a liquid medium, this mold gives out golden droplets rich in penicillin—but the liquid must be concentrated over 30,000 times to obtain pure penicillin. The Squibb Laboratories were the first to obtain crystals of Penicillin Sodium from the natural product.



Unusual care maintains purity. Workers package penicillin in air-conditioned rooms, with ultraviolet lights to sterilize the air. For over two years, Squibb has been producing penicillin for the National Research Council and for the armed forces. Today, through designated hospitals, physicians can apply for the quantity of penicillin they need to treat infections.



New Squibb Penicillin Building. Giant tanks have replaced the glass bottles in which penicillin once grew so slowly. Instead of a few pounds, now over a ton of mold is grown each day, making possible a great increase in the production of penicillin.

SQUIBB
A name you can trust

THRASH THE GUN
BUY BONDS

**PENICILLIN
CURES
GONORRHEA**

THE GREAT COUPLER-STERILIZER

IN 4 HOURS

SEE YOUR DOCTOR TODAY

WE NOW HAS PENICILLIN
FOR YOUR TREATMENT

THE GREAT COUPLER-STERILIZER IS AVAILABLE THROUGH APRIL 30th
AT YOUR STORE AND CITY BOARD OF HEALTH



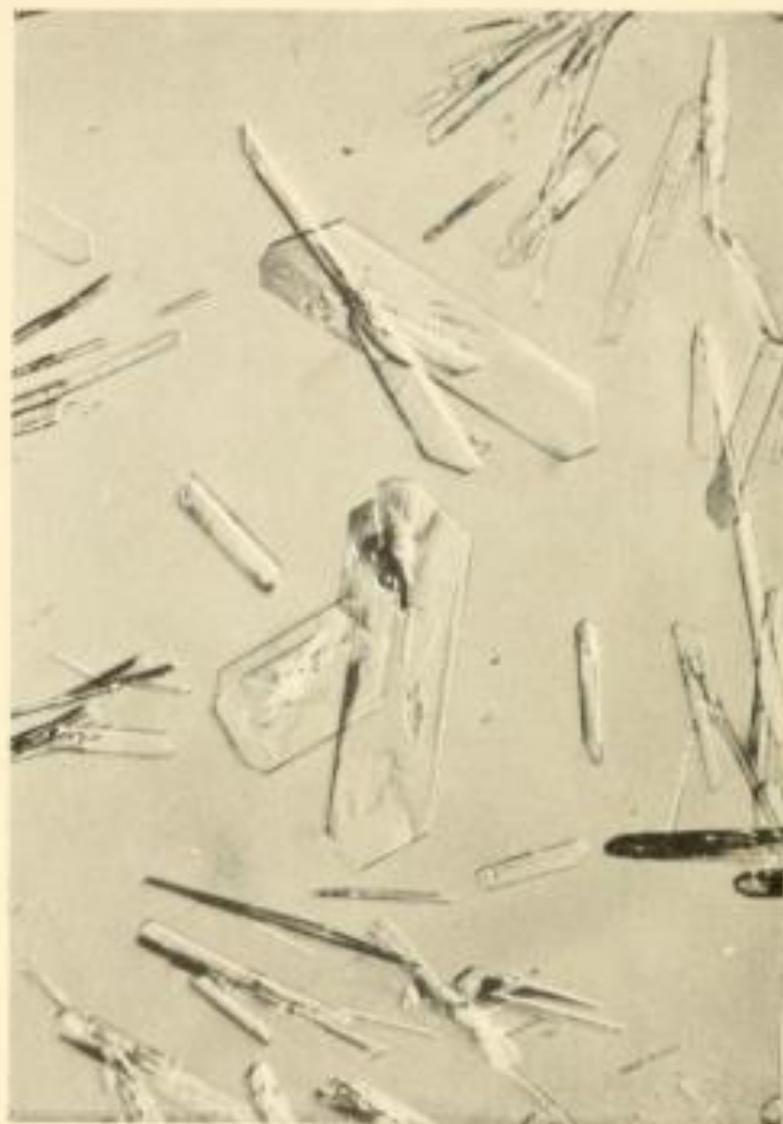
Le 2^{ème} âge : boom(s) !

Nouvelles familles

Nouvelles molécules dans les familles



The golden age of antibiotic discovery began with systematic testing of soil microbes by Selman Waksman (pictured centre).



Penicillin crystals

Microbial Antagonisms
AND
Antibiotic Substances

SELMAN A. WAKSMAN

PROFESSOR OF MICROBIOLOGY, RUTGERS
UNIVERSITY, MICROBIOLOGIST, NEW JERSEY
AGRICULTURAL EXPERIMENT STATION

"La vie empêche la vie"—Pasteur

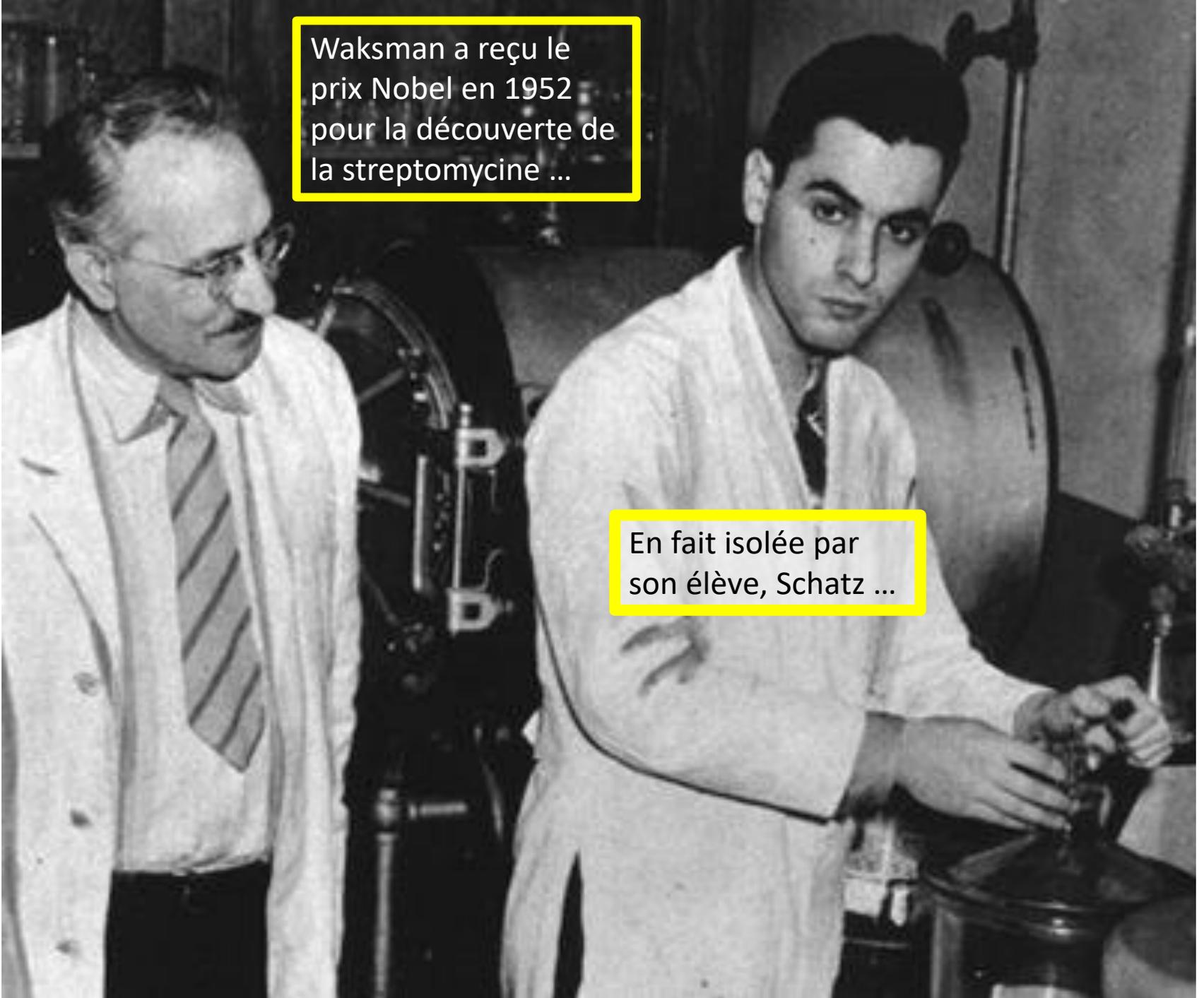
NEW YORK
THE COMMONWEALTH FUND

1945

Waksman ... et Schatz

Waksman a reçu le prix Nobel en 1952 pour la découverte de la streptomycine ...

En fait isolée par son élève, Schatz ...



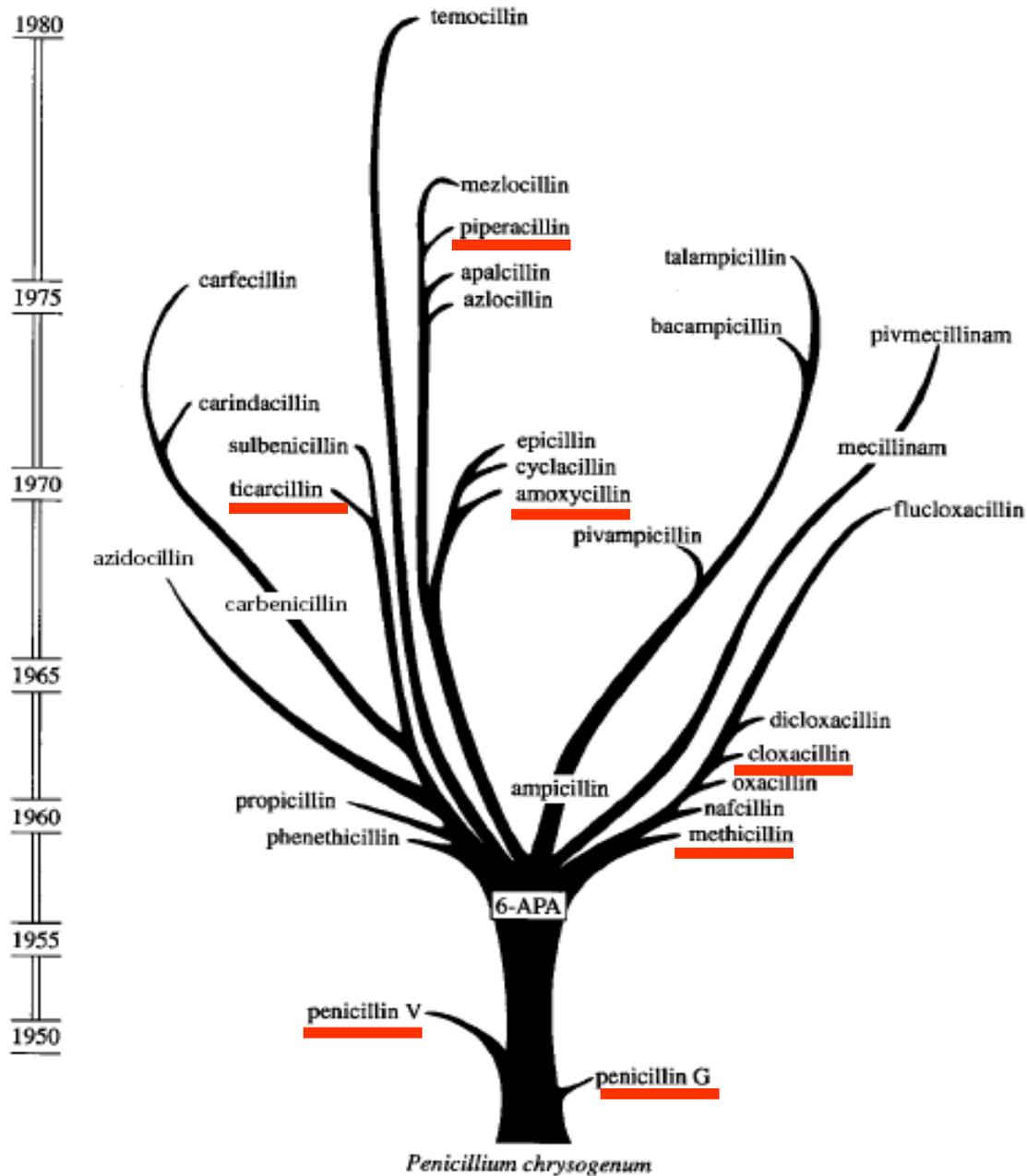
Origine **fungique** des antibiotiques ...

- *Penicillium chrysogenum* : **pénicilline**
- *Cephalosporum acremonium* : **céphalosporine**
- *Micromonospora purpurea* : **gentamicine**

Mais aussi des actinomycètes ...

- *Streptomyces cattleya* : **thiénamycine** puis **imipénème**
- *Streptomyces erythreus* : **érythromycine**
- *Streptomyces orientalis* : **vancomycine**
- *Streptomyces griseus* : **streptomycine**
- *Streptomyces rimosus* : **tétracycline**
- *Streptomyces mediterranei* : **rifamycines**
- *Streptomyces lincolnensis* : **lincomycine**

G. N. Rolinson



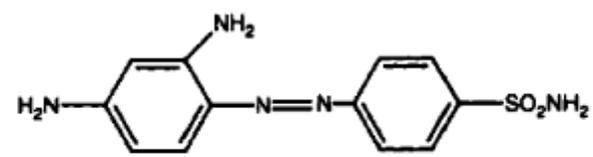
Les sulfamides

Découverts par les chimistes
d'une entreprise de teinture
allemande, I.G. Farben

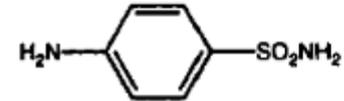


Fig. 1. Gerhard Johannes Paul Domagk examining microscopic preparations in the laboratory of I. G. Farben, Wuppertal-Elberfeld, Germany.

Les sulfamides



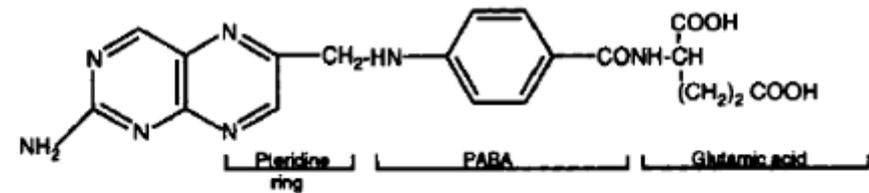
Prontosil rubrum



Sulfanilamide (Prontosil album)



p-Aminobenzoic acid (PABA)



Folic acid

Fig. 2. Structural formulas of protosil rubrum, sulfanilamide, para-aminobenzoic acid and folic acid.

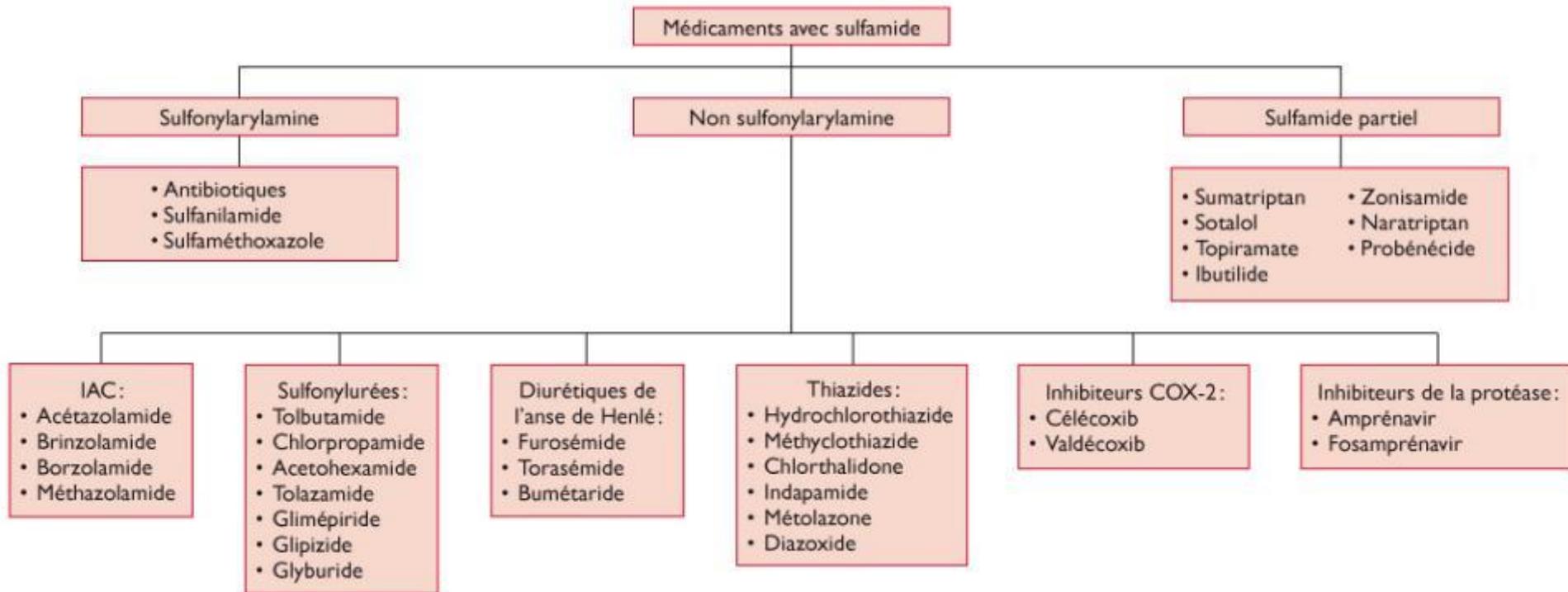
- Effet antibactérien en modèle murin
 - Démonstré par GJP Domagk (1895-1964), Nobel 1939



MENINGOCOCCAL MENINGITIS TREATED WITH SULPHANILAMIDE

SULPHANILAMIDE, as *p*-aminobenzenesulphonamide is conveniently called, has been proved lethal to meningococci,¹ and accounts on its use in cerebro-spinal fever are eagerly awaited. A small series of cases now reported from Baltimore is encouraging so far as its goes. Schwentker, Gelman, and Long² have treated 10 patients with meningitis and 1 with meningococcal septicæmia—the series being to all intents and purposes consecutive—and are able to record recovery in all but 1 of them. They used a physiological solution of sodium chloride containing 0.8 per cent. of sulphanilamide, and they gave it by intraspinal and subcutaneous injection. They began by withdrawing cerebro-spinal fluid and replacing it with the sulphanilamide solution, the amount injected varying from 10 to 30 c.cm. and usually being 5 to 10 c.cm. less than the amount of fluid withdrawn. A larger quantity of the solution was then given subcutaneously; they injected about 100 c.cm. for each 40 lb. (18 kg.) of body-weight. Both intraspinal and subcutaneous injections were repeated every twelve hours for the first two days, and once daily thereafter until definite improvement was evident. Sometimes the cell count of the cerebro-spinal fluid

Développement ultérieur des sulfamides



COMMUNICATION TO THE EDITOR

1,8-Naphthyridine Derivatives.

A New Class of Chemotherapeutic Agents

GEORGE Y. LESHER, ERNEST J. FROELICH, MONTE D. GRUETT, JOHN HAYS BAILEY
AND R. PAULINE BRUNDAGE

*Sterling-Winthrop Research Institute, Division of Sterling Drug Inc., Rensselaer,
New York*

Received June 15, 1962

As part of a general investigation of new antibacterial agents,¹ we have prepared a series of 1-alkyl-1,8-naphthyridin-4-one-3-carboxylic acid derivatives. Several members of the series, listed in Table I, were found to be highly effective antibacterial agents both *in vitro* and *in vivo*.

TABLE I

1-ALKYL-1,8-NAPHTHYRIDIN-4-ONE-3-CARBOXYLIC ACID DERIVATIVES

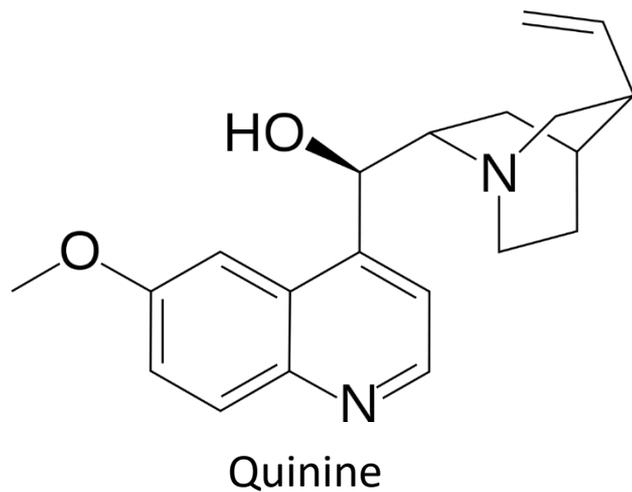
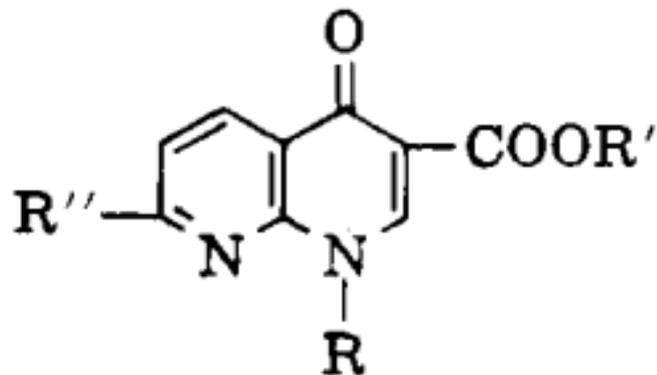
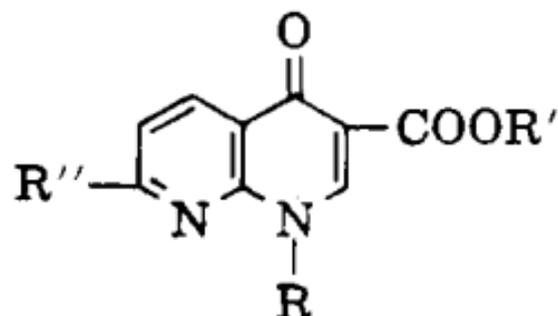


TABLE I

1-ALKYL-1,8-NAPHTHYRIDIN-4-ONE-3-CARBOXYLIC ACID DERIVATIVES

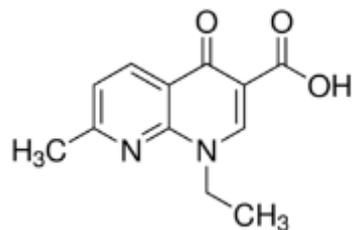


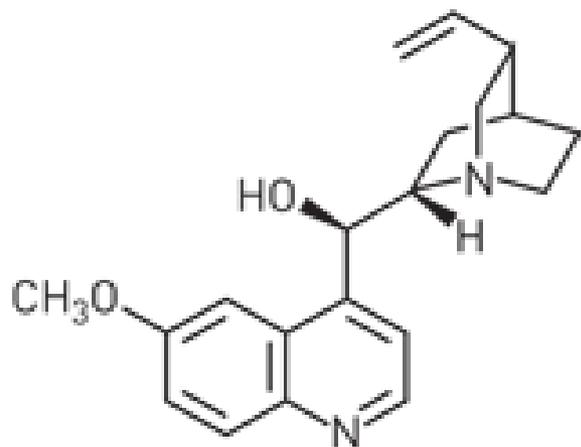
R	R'	R''	M.p., °C. (corr.)
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	120.8–121.6
C ₂ H ₅	H	CH ₃	226.8–230.2
C ₃ H ₇	H	CH ₃	209.4–210.2
CH ₂ CH=CH ₂	H	CH ₃	207.6–208.2
C ₂ H ₅	H	CH ₂ OH	253.2–256.2
C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	174.2–176.0

TABLE II
ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF NALIDIXIC ACID

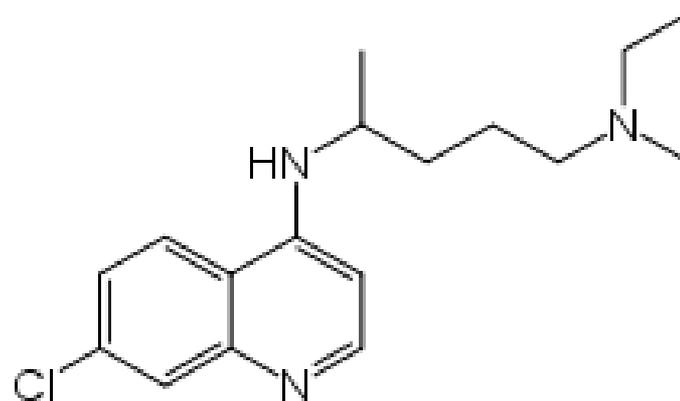
Microorganism	Minimal bacteriostatic concentration, meg./ml.	ED ₅₀ (mg./kg.) in mice, p.o.
<i>Escherichia coli</i>	5.0 - 12.5	<25
<i>Pasteurella spp.</i>	0.5 - 2.5	<25
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0.8 - 25.0	60
<i>Aerobacter aerogenes</i>	1.6 - 25.0	35
<i>Proteus spp.</i>	1.25- 30.0	50
<i>Salmonella spp.</i>	3.2 - 50.0	62
<i>Shigella spp.</i>	0.8 - 3.2	<25
<i>Brucella spp.</i>	7.5 - 10.0	>400
<i>Staphylococcus aureus</i>	50.0 -100.0	>400
<i>Diplococcus pneumoniae</i> I	250	>400

(3) This compound was initially investigated clinically under the code number Win 18,320;
Generic name, nalidixic acid.

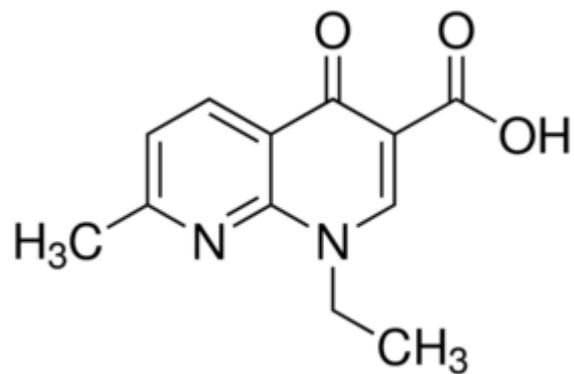




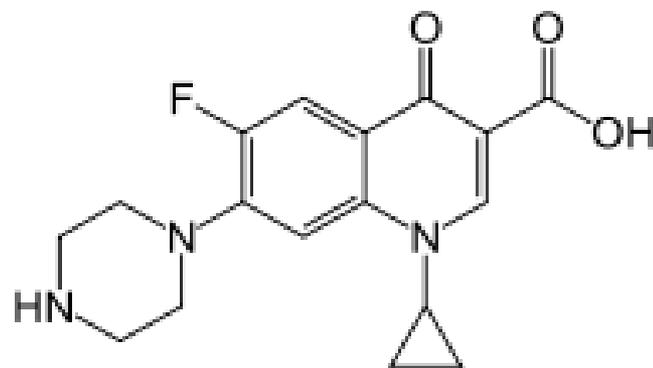
Quinine



Chloroquine



Acide nalidixique



Ciprofloxacin

Table 1. Classification of quinolone antimicrobials: selected examples.

First generation

Nalidixic acid

Cinoxacin

Second generation (1978 : adjonction d'un radical fluorine)

Norfloxacin

Ciprofloxacin^a



Lomefloxacin

Ofloxacin

Levofloxacin

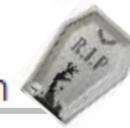
Third generation^b

Sparfloxacin



Gatifloxacin

Grepafoxacin

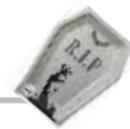


Fourth generation^c

Trovafoxacin

Moxifloxacin

Gemifloxacin

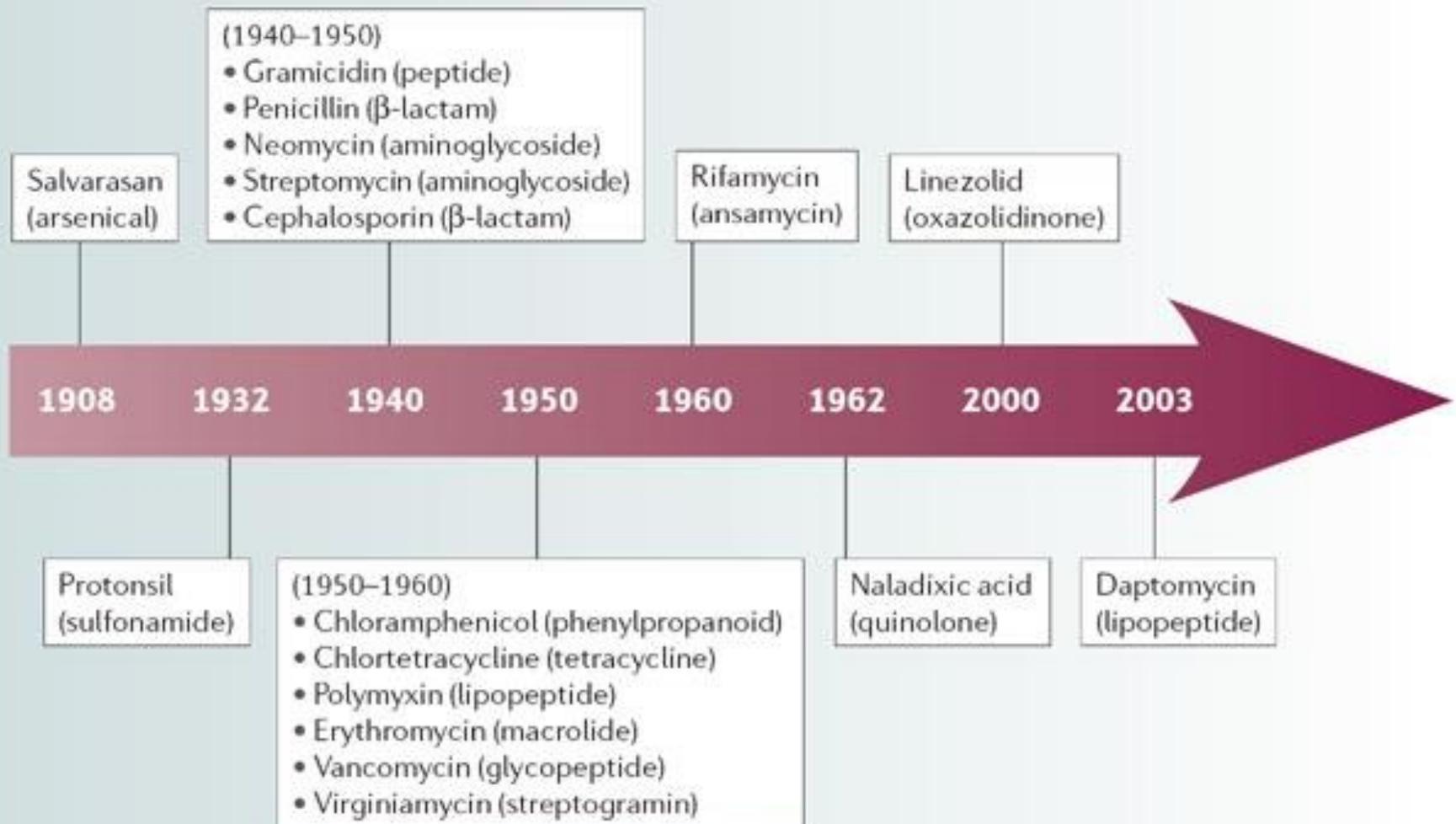


^a Most potent agent against *Pseudomonas aeruginosa*.

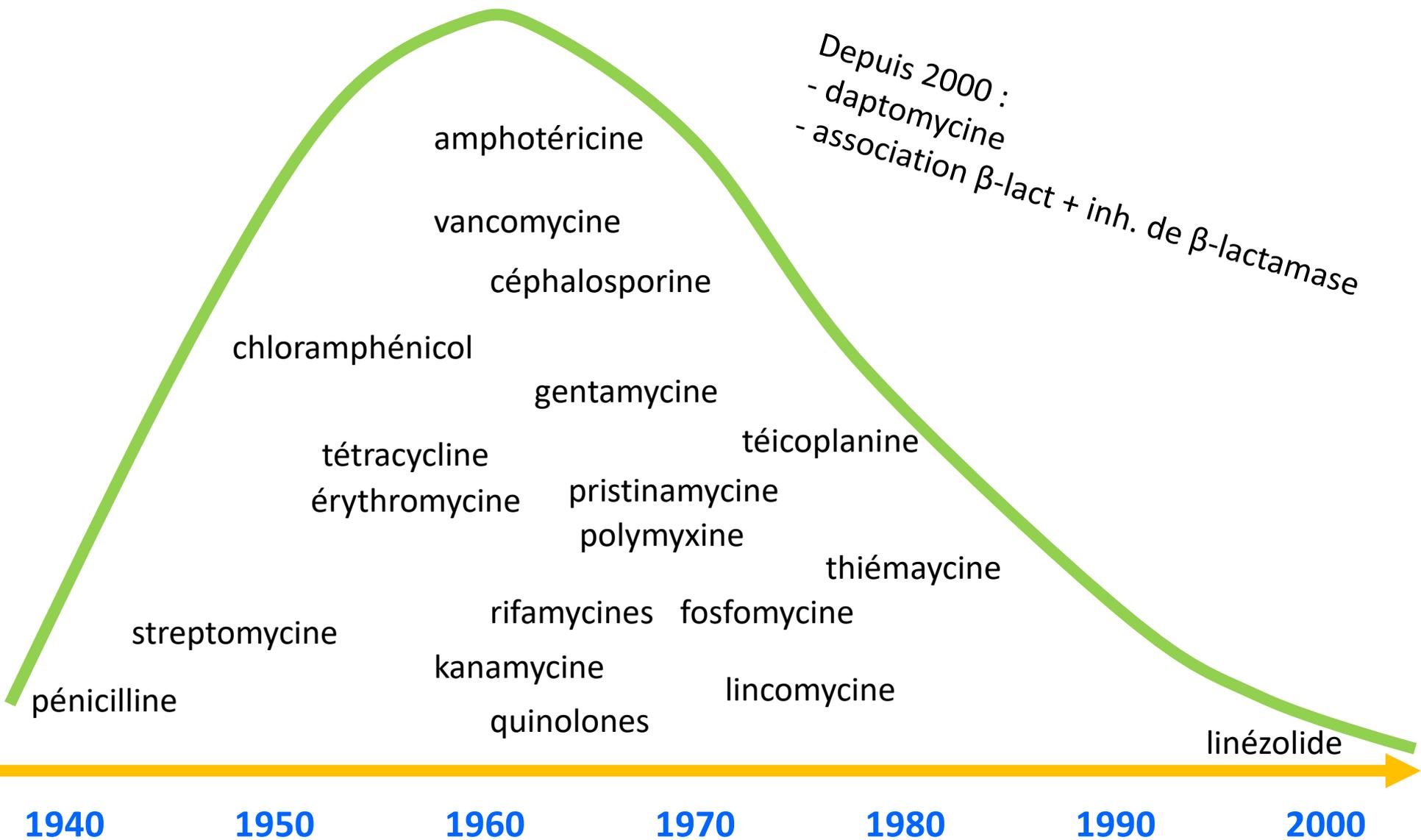
^b More potent against *Streptococcus pneumoniae* and anaerobes, compared with earlier agents.

^c Most potent against *S. pneumoniae* and anaerobes.

Timeline | Antibiotic drug discovery



The class of the antibiotic is shown in brackets.



1940

1950

1960

1970

1980

1990

2000

Le 3^{ème} âge : tout se complique

BRITISH MEDICAL JOURNAL

LONDON SATURDAY OCTOBER 30 1948

STREPTOMYCIN TREATMENT OF PULMONARY TUBERCULOSIS

A MEDICAL RESEARCH COUNCIL INVESTIGATION

Streptomycine ou Contrôle

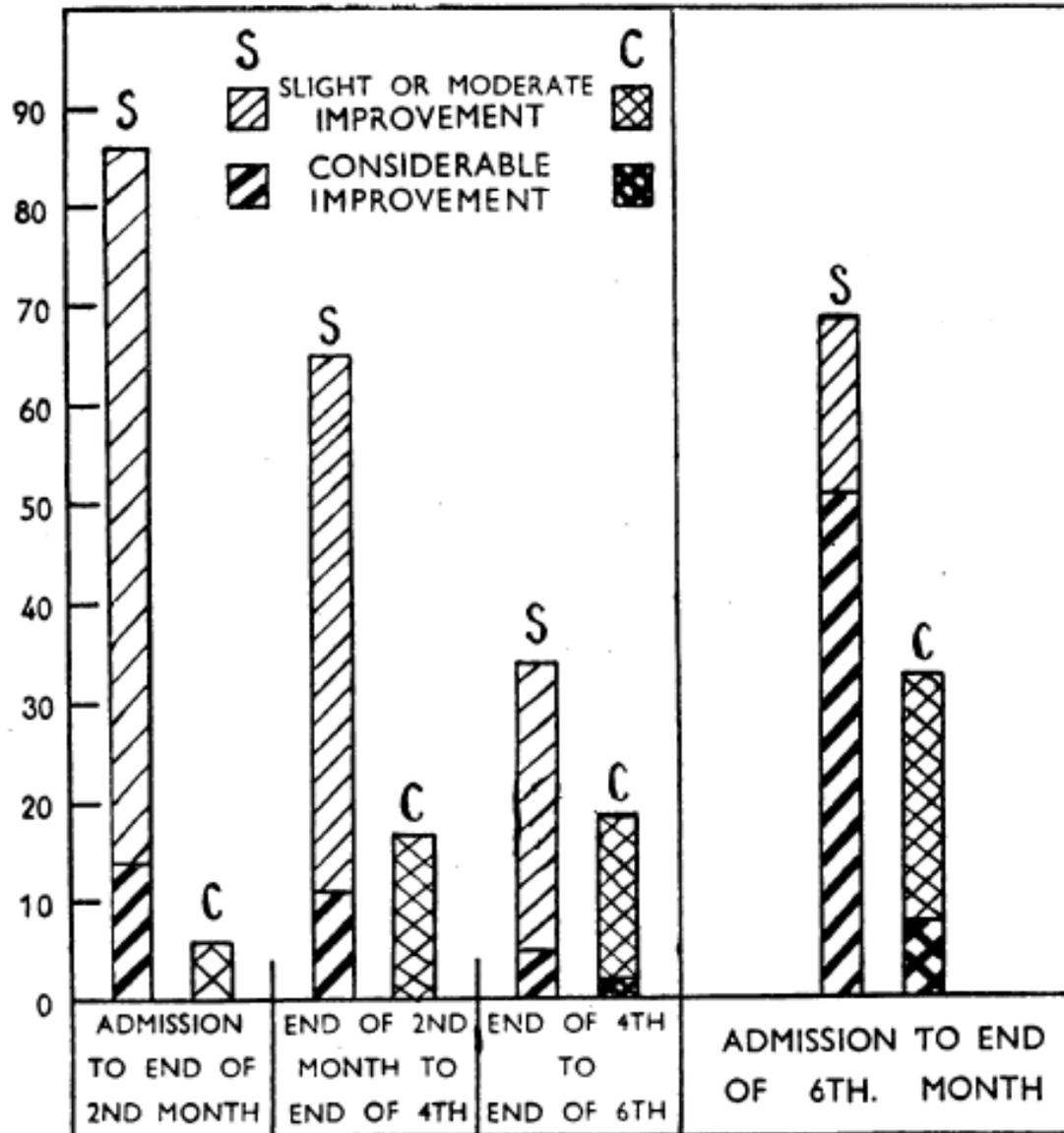


CHART IV.—Percentage of total patients admitted (*not* of survivors at beginning of each period) showing improvement in radiological picture in succeeding two-monthly periods and in six months.

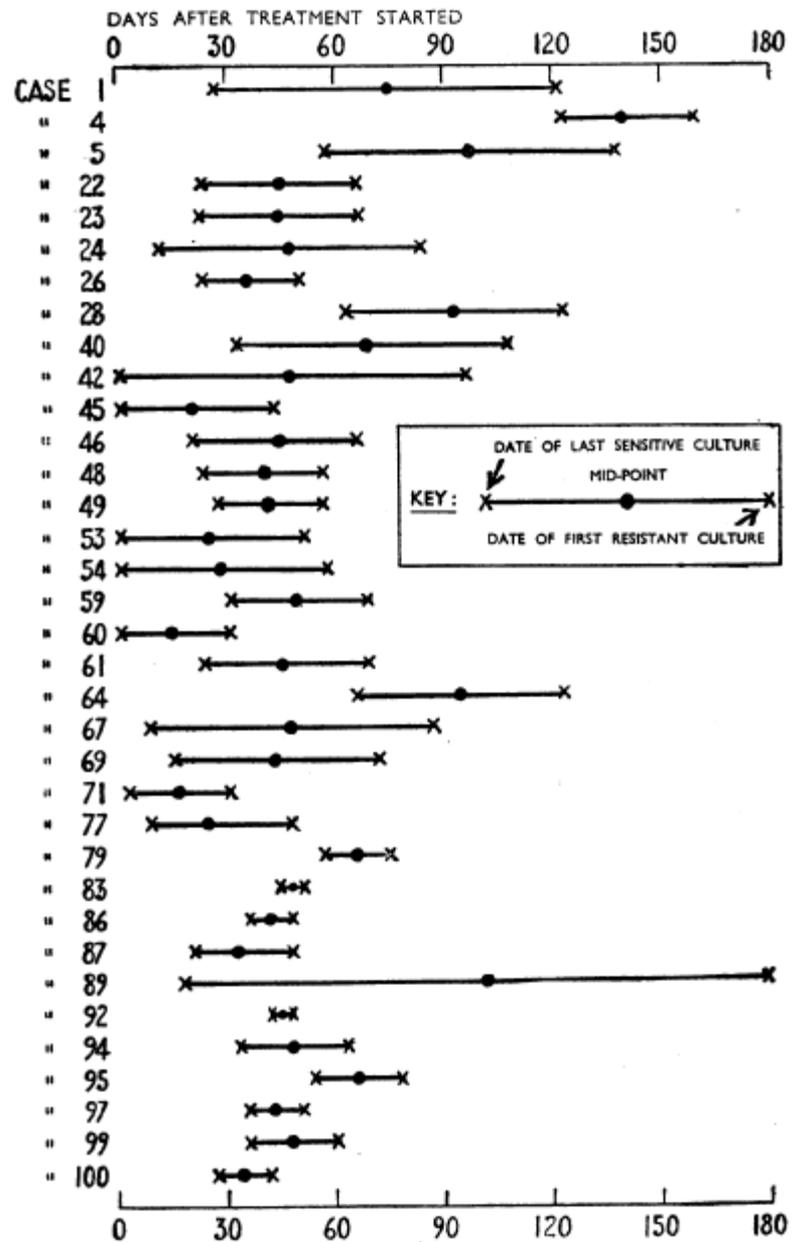


CHART V.—Showing date of emergence of streptomycin resistance (over 10 times that of H37Rv)

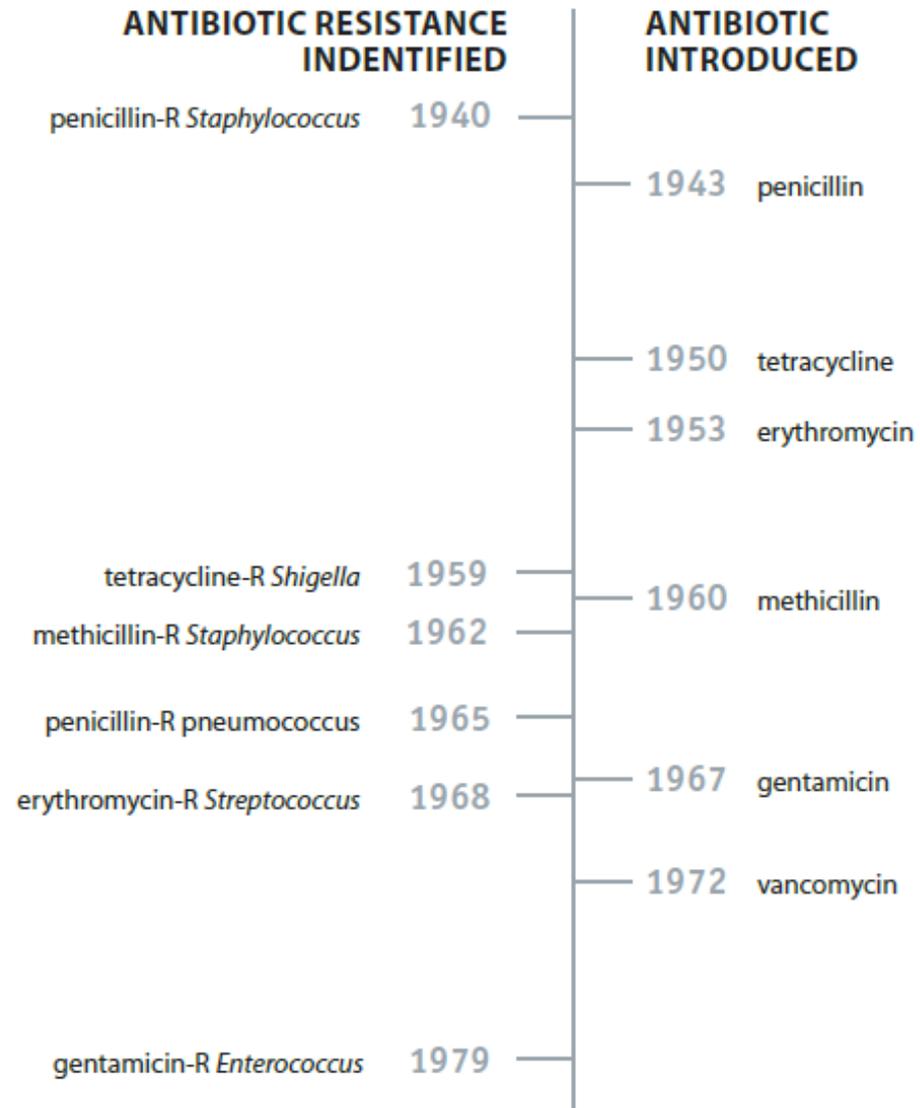
Paradigme

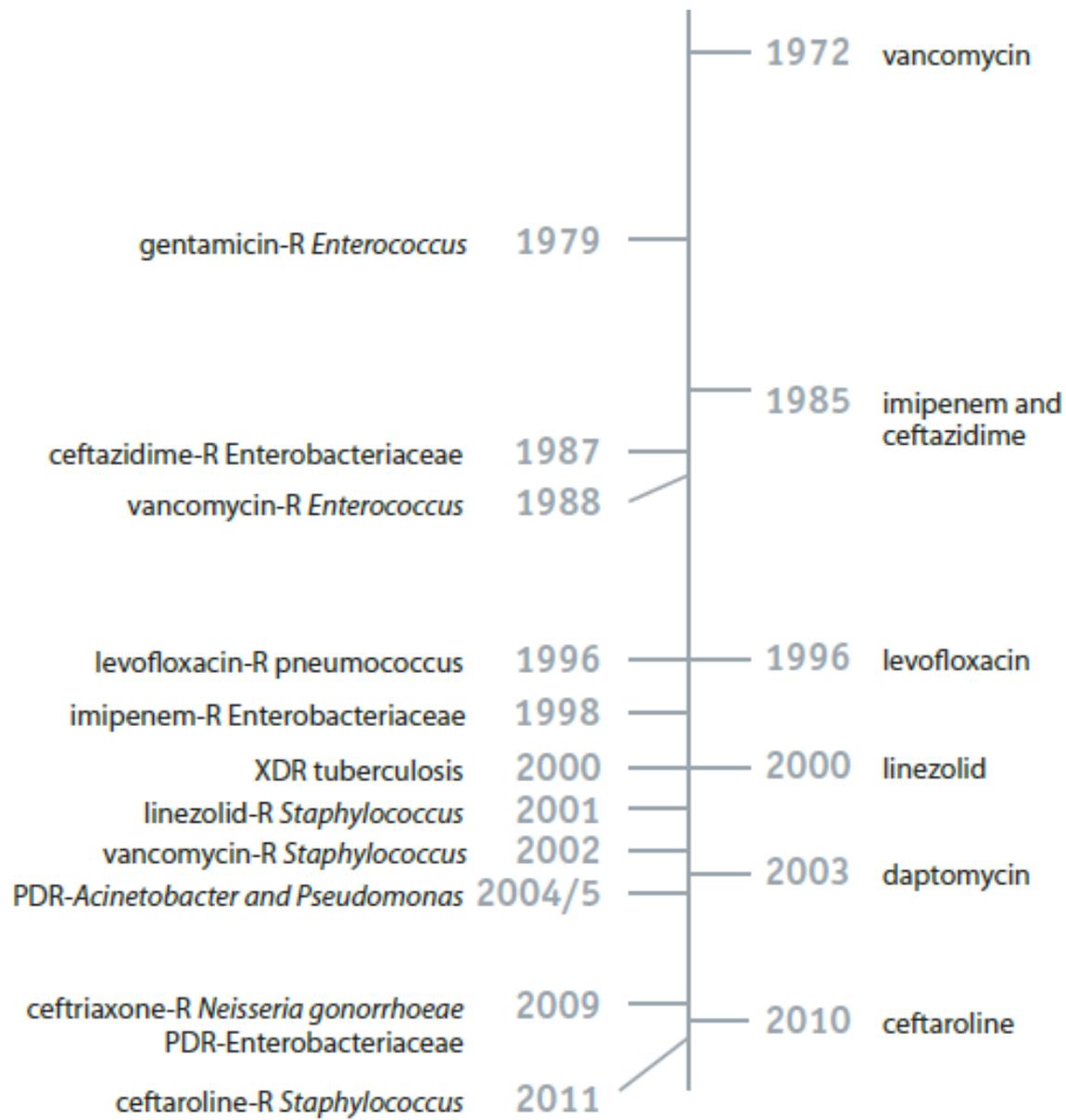
- Haute virulence, réservoir humain, faible résistance initiale
 - *Salmonella typhi*
 - *Neisseria meningitidis*
 - *Treponema pallidum*
 - *Streptococcus pneumoniae*
- Faible virulence, réservoir environnemental, haute résistance initiale
 - *Pseudomonas aeruginosa*
 - *Acinetobacter baumannii*
 - *Stenotrophomonas maltophilia*
- Les exceptions: réservoir environnemental, faible résistance, virulence importante
 - *Clostridium/Clostridioides* toxinogènes
 - *Listeria monocytogenes*

Developing Resistance

Timeline of Key Antibiotic Resistance Events

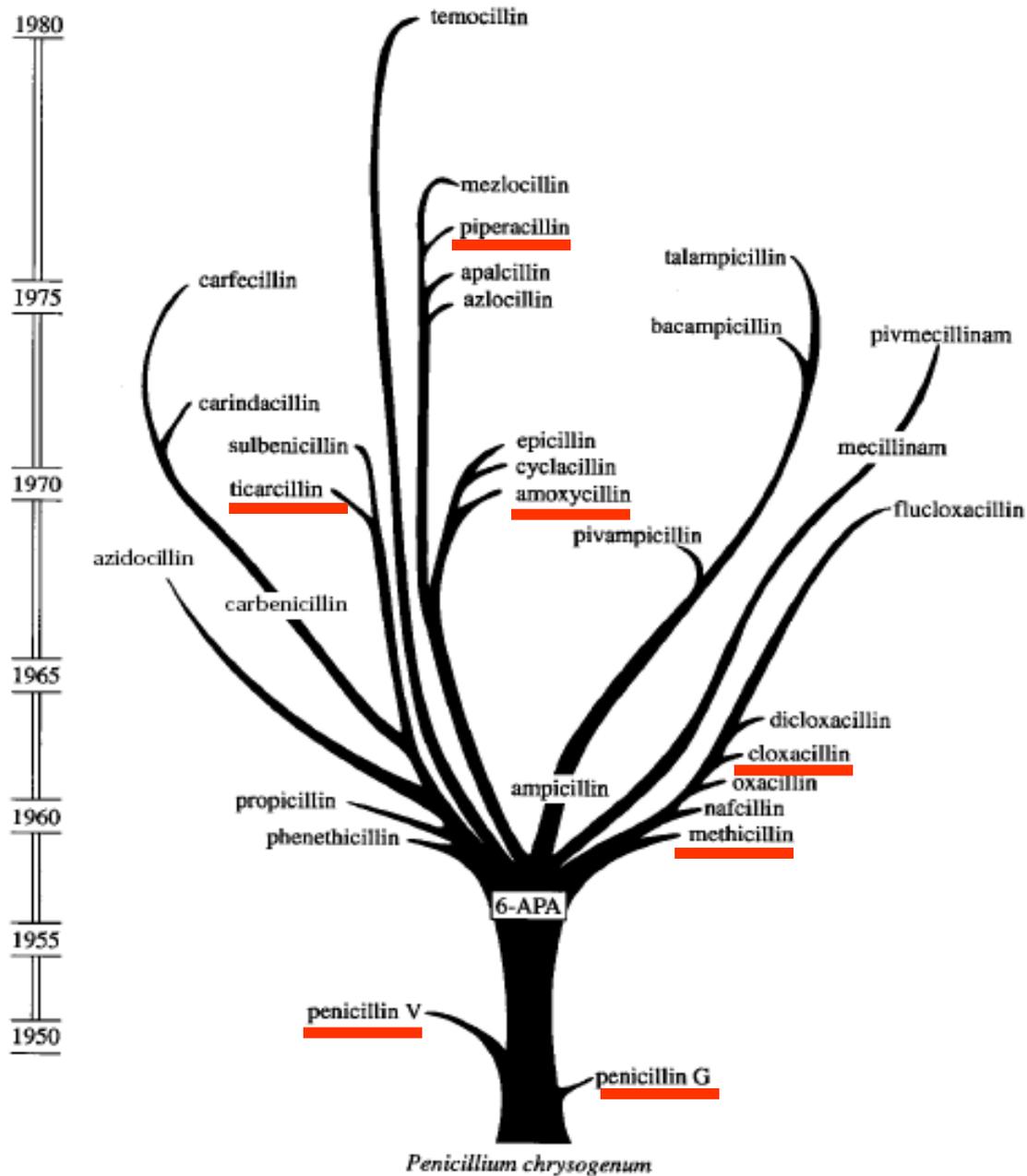
Dates are based upon early reports of resistance in the literature. In the case of pan drug-resistant (PDR)-*Acinetobacter* and *Pseudomonas*, the date is based upon reports of healthcare transmission or outbreaks. Note: penicillin was in limited use prior to widespread population usage in 1943.

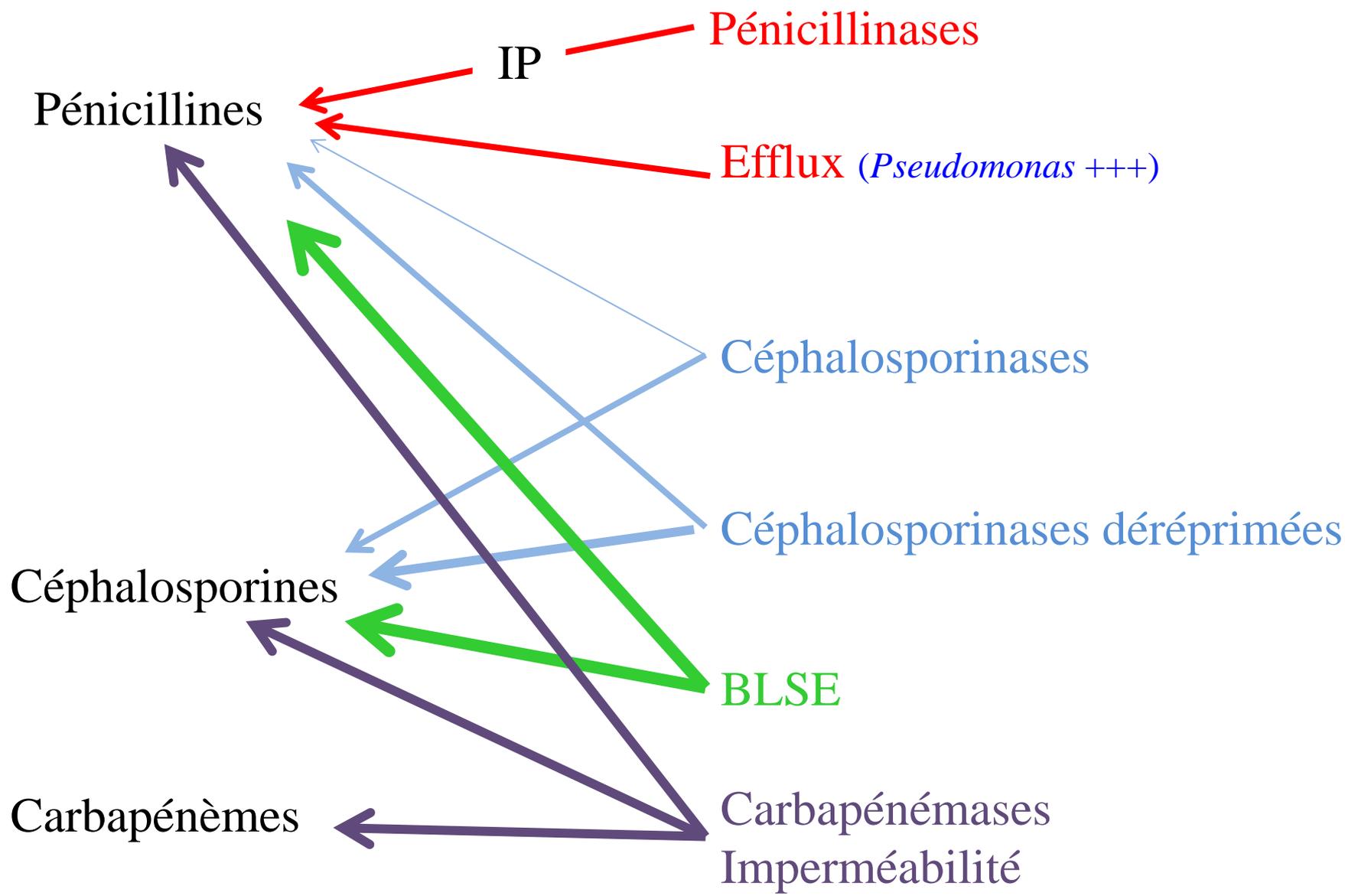




Timeline taken from the CDC report: 'Antimicrobial Resistance Threats in the United States', 2013

G. N. Rolinson





D'où vient la résistance ?

- D'une **pression thérapeutique**
 - Principal lieu d'exercice : le tube digestif
- De conditions d'opportunisme
 - Favorisant l'**émergence de pathogènes de l'environnement**
 - Faiblement pathogène hors terrain particulier
 - Mais naturellement multirésistant
 - Exemple : *Pseudomonas aeruginosa*
- De transfert de gènes de résistance
 - Venant de bactéries non pathogènes mais résistantes

The CTX-M β -lactamase pandemic

2006

Rafael Cantón and Teresa M Coque

Table 1

Different CTX-M clusters and origin of *bla*_{CTX-M}

	CTX-M cluster				
	CTX-M-1	CTX-M-2	CTX-M-8	CTX-M-9	CTX-M-25
Year (enzyme, country)^a	1989 (CTX-M-1, Germany)	1986 (FEC-1, Japan)	1996 (CTX-M-8, Brazil)	1994 (CTX-M-9, Spain)	2000 (CTX-M-25, Canada)
Enzymes	CTX-M-1, -3, -10, -11, -12, -15, -22, -23, -29, -30, -32, -33, -28, -36, -54, UOE-1	CTX-M-2, -4, -6, -7, -20, -31, -44 (previously TOHO-1), FEC-1	CTX-M-40	CTX-M-9, -13, -14, -16, -17, -18, -19, -24, -27, -45 (previously TOHO-2), -46, -47, -48, -49, -50,	CTX-M, -26, -25, -39, -41
Origin	<i>K. ascorbata</i>	<i>K. ascorbata</i>	<i>K. georgiana</i>	<i>K. georgiana</i>	ND

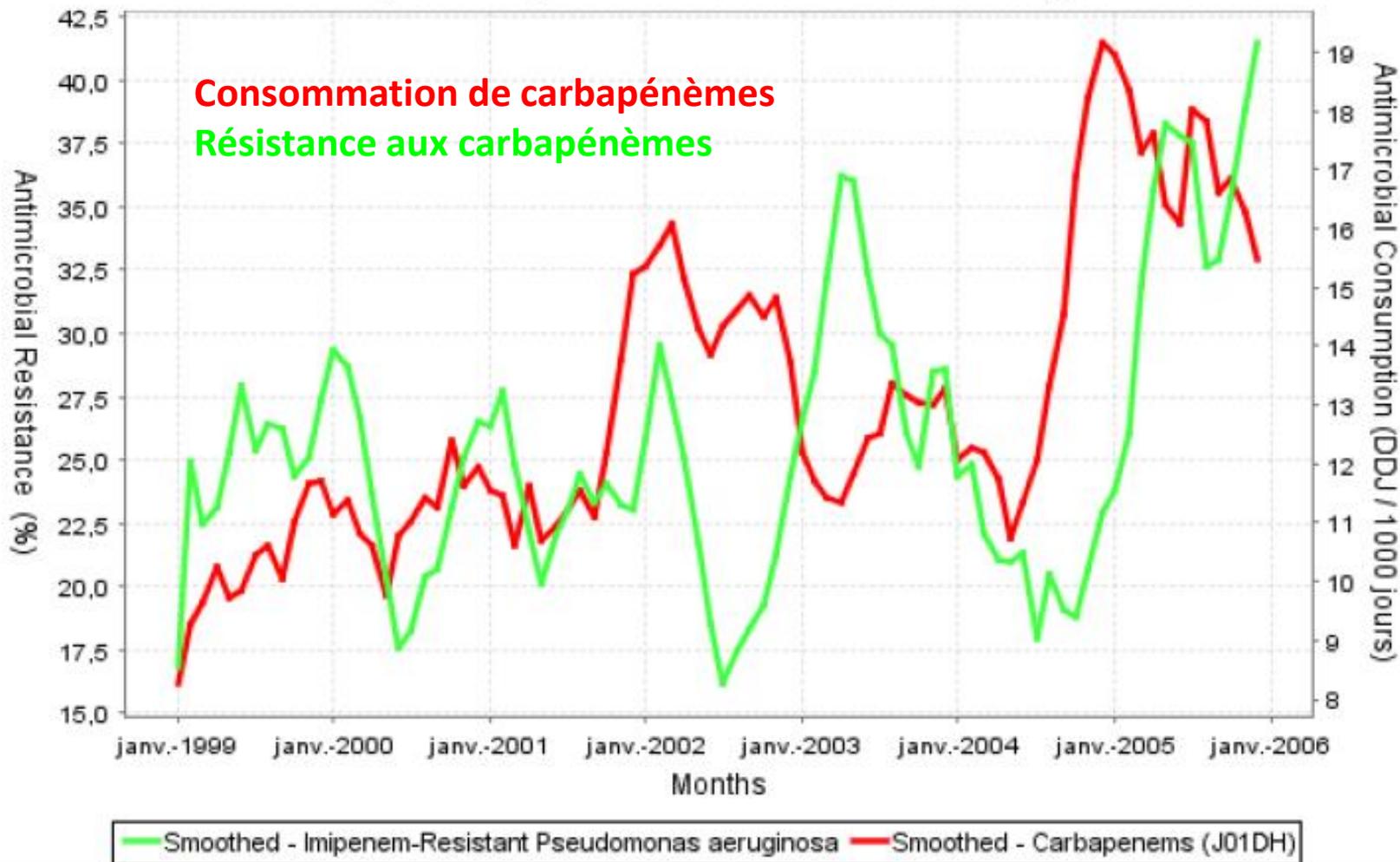
^a Year of first isolation or description (first enzyme described and country of isolation); CTX-M-14 and CTX-M-18 are identical; ND: not defined.

In Vitro Analysis of ISE_{*cp1B*}-Mediated Mobilization of Naturally Occurring β -Lactamase Gene *bla*_{CTX-M} of *Kluyvera ascorbata*

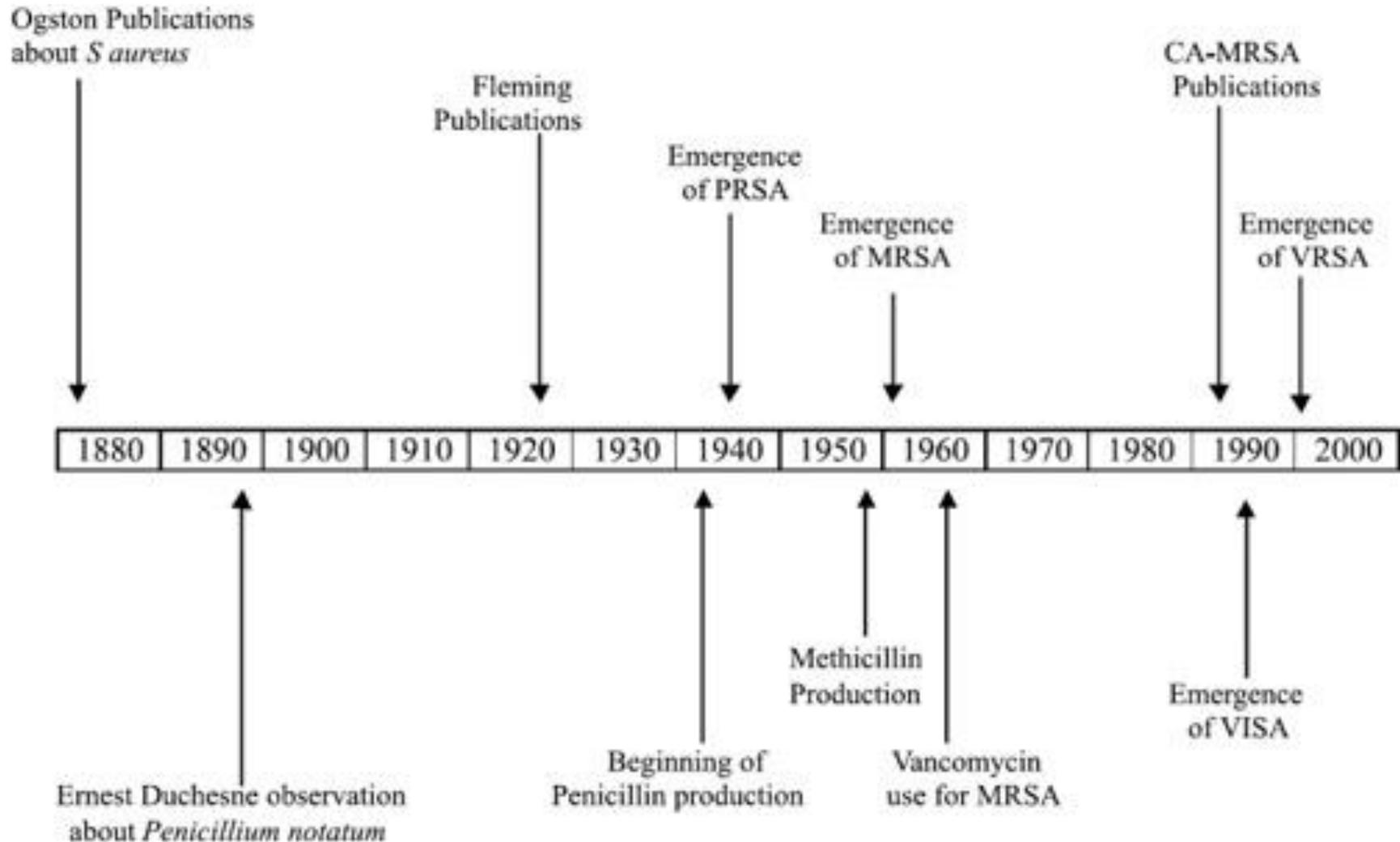
Marie-Frédérique Lartigue, Laurent Poirel, Daniel Aubert, and Patrice Nordmann*

Service de Bactériologie-Virologie, Hôpital de Bicêtre, Assistance Publique/Hôpitaux de Paris, Faculté de Médecine Paris-Sud, Université Paris XI, 94275 K-Bicêtre, France

Consumption: Carbapenems (J01DH)
Microorganism: Imipenem-Resistant Pseudomonas aeruginosa

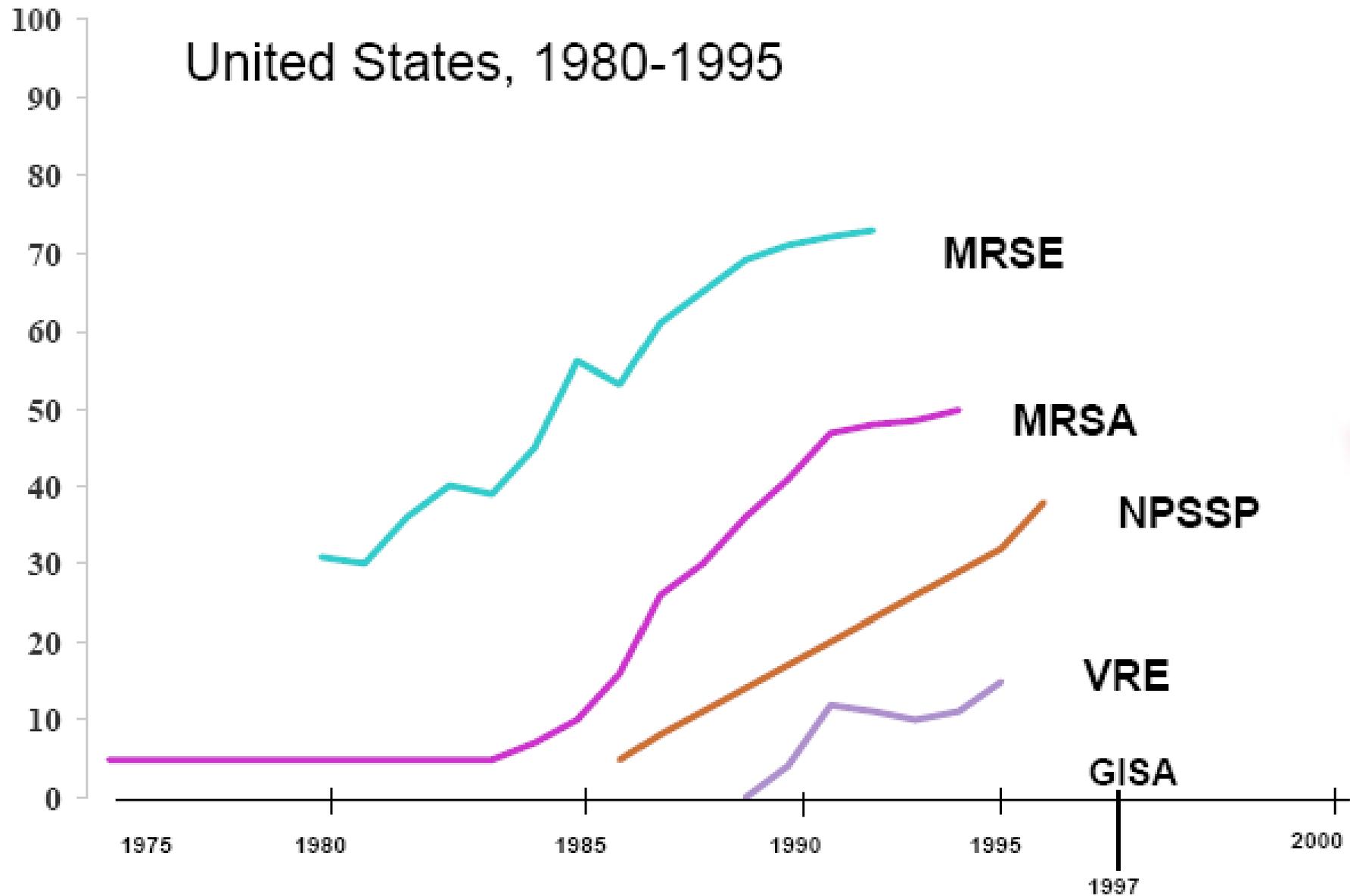


Historique du SAMR



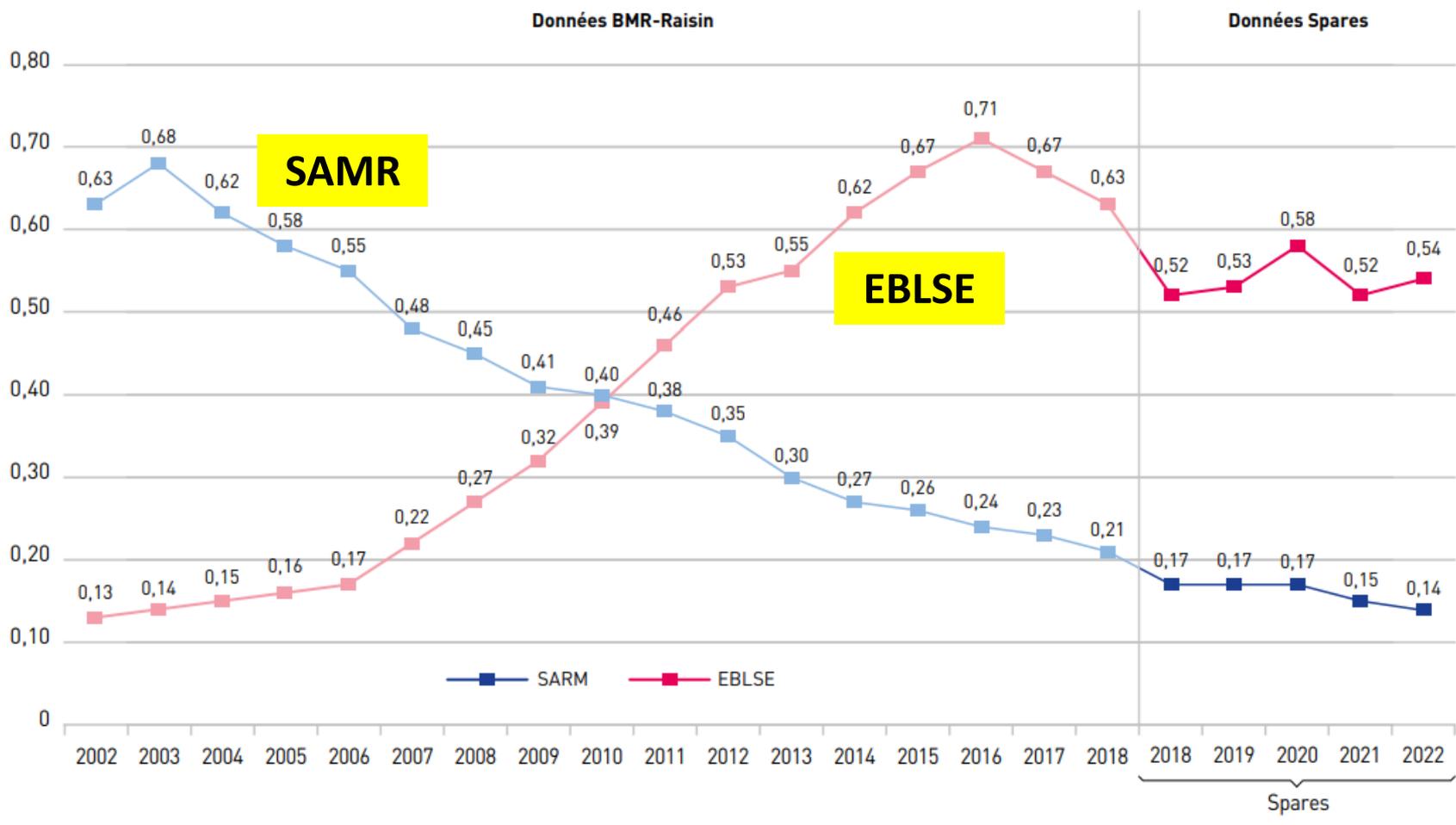
United States, 1980-1995

(%) Pathogens Resistant



Hiramatsu K, *MMWR*, July 11, 1997; 46(7):624-636.
Thornsberry C NNIS 38th ICAAC 1998; San Diego, CA; Abstract E22.

FIGURE 2 | Évolution entre 2002 et 2022 de l'incidence (nombre de souches pour 1 000 JH) des SARM et des EBLSE. France, mission nationale Spares, données 2022
Nombre d'établissements participants variable chaque année, changement de méthode de surveillance en 2018



Évolution des cocci Gram +

SAMR 2008

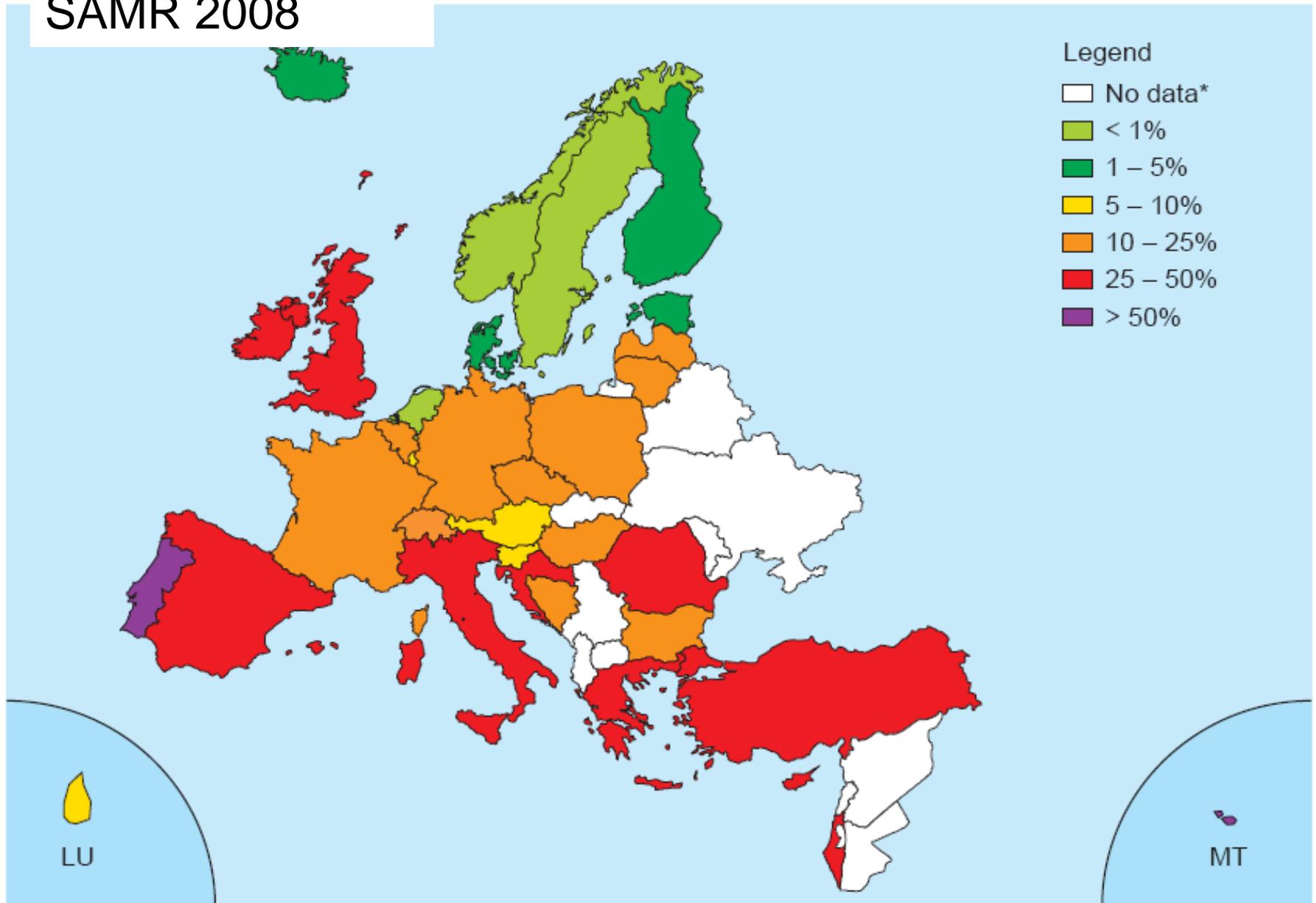
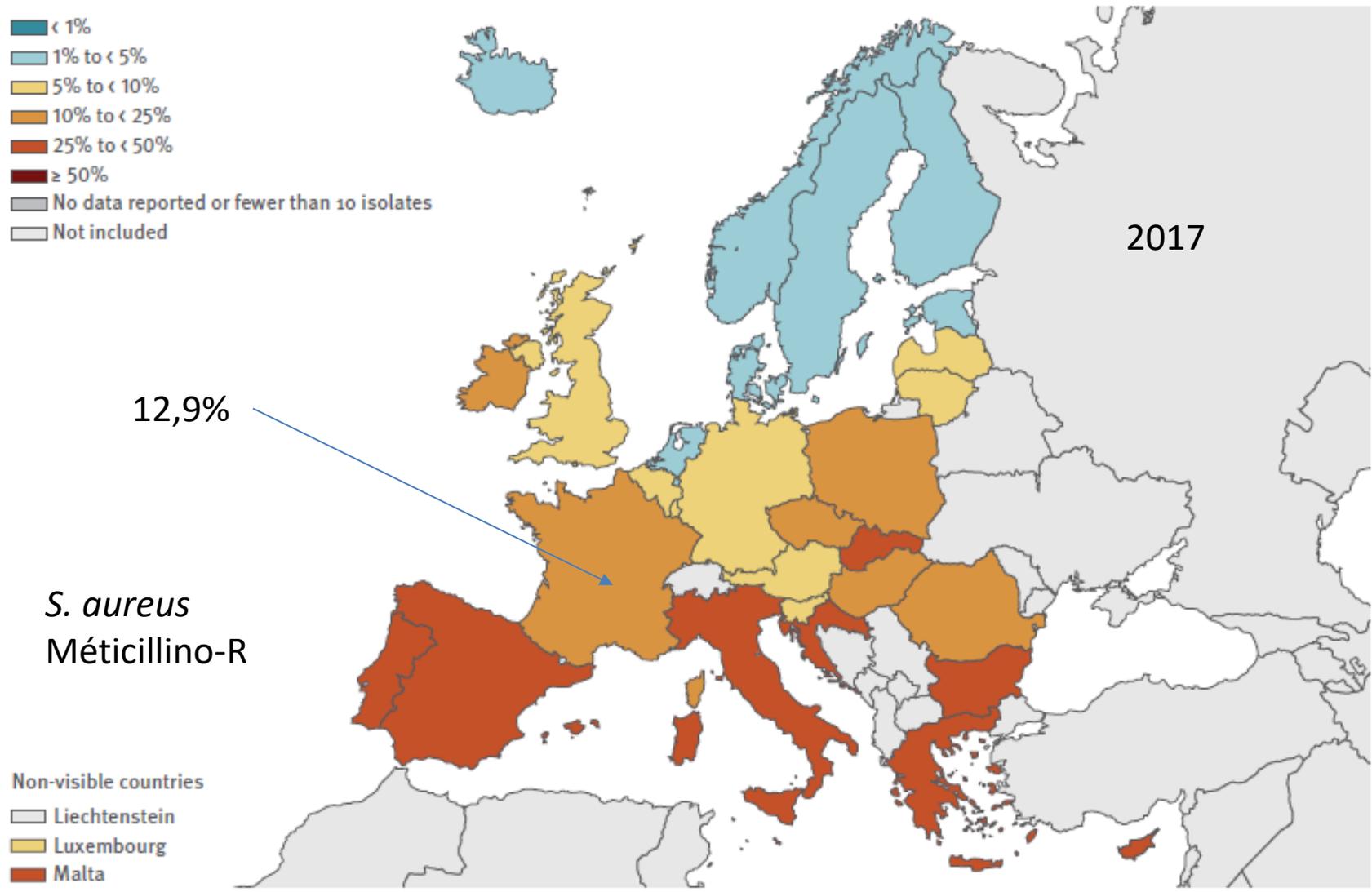
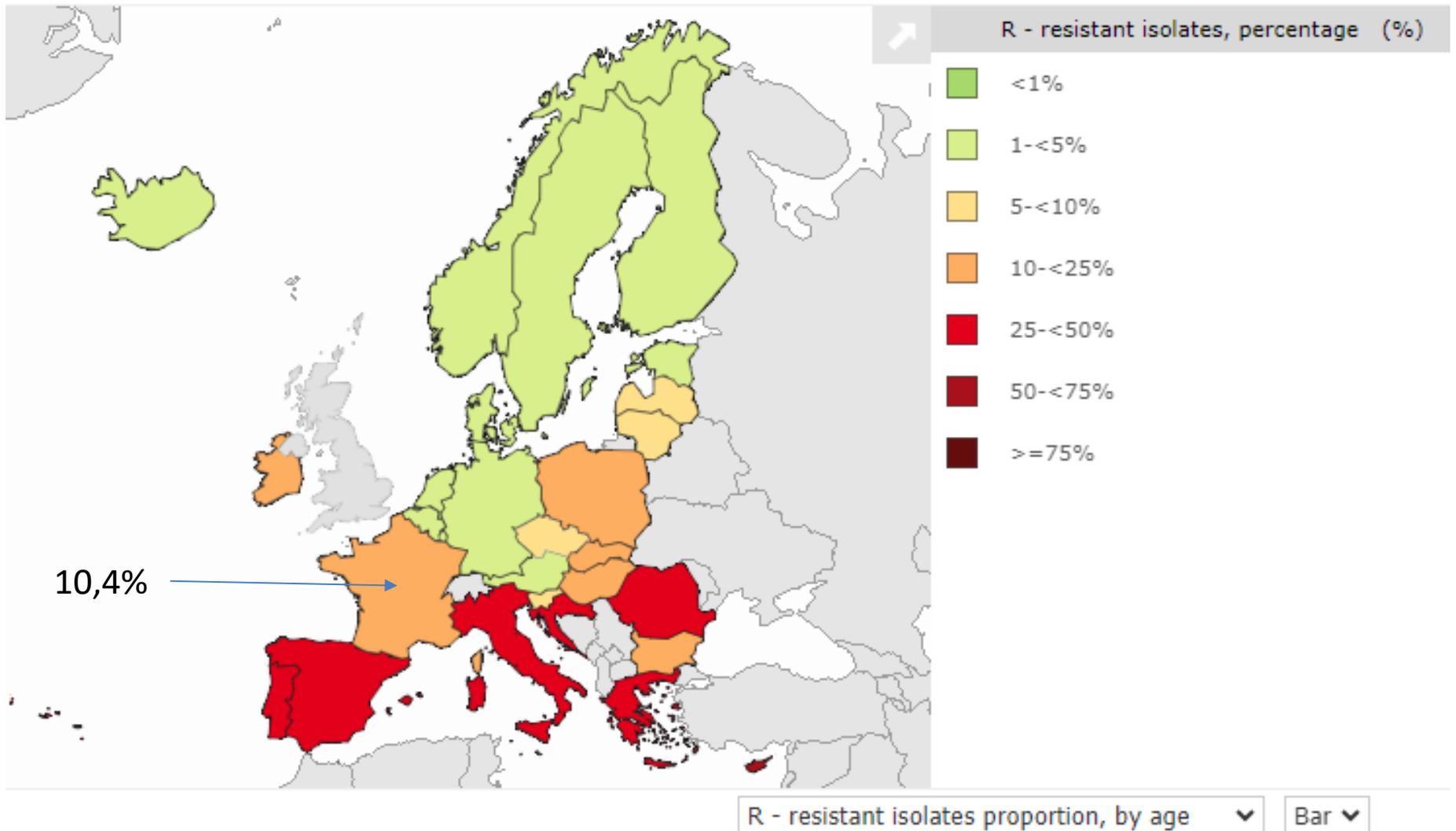


Figure 5.8. *Staphylococcus aureus*: proportion of invasive isolates resistant to oxacillin (MRSA) in 2008.

Figure 3.25. *Staphylococcus aureus*. Percentage (%) of Invasive Isolates with resistance to meticillin (MRSA), by country, EU/EEA countries, 2017



SAMR 2022

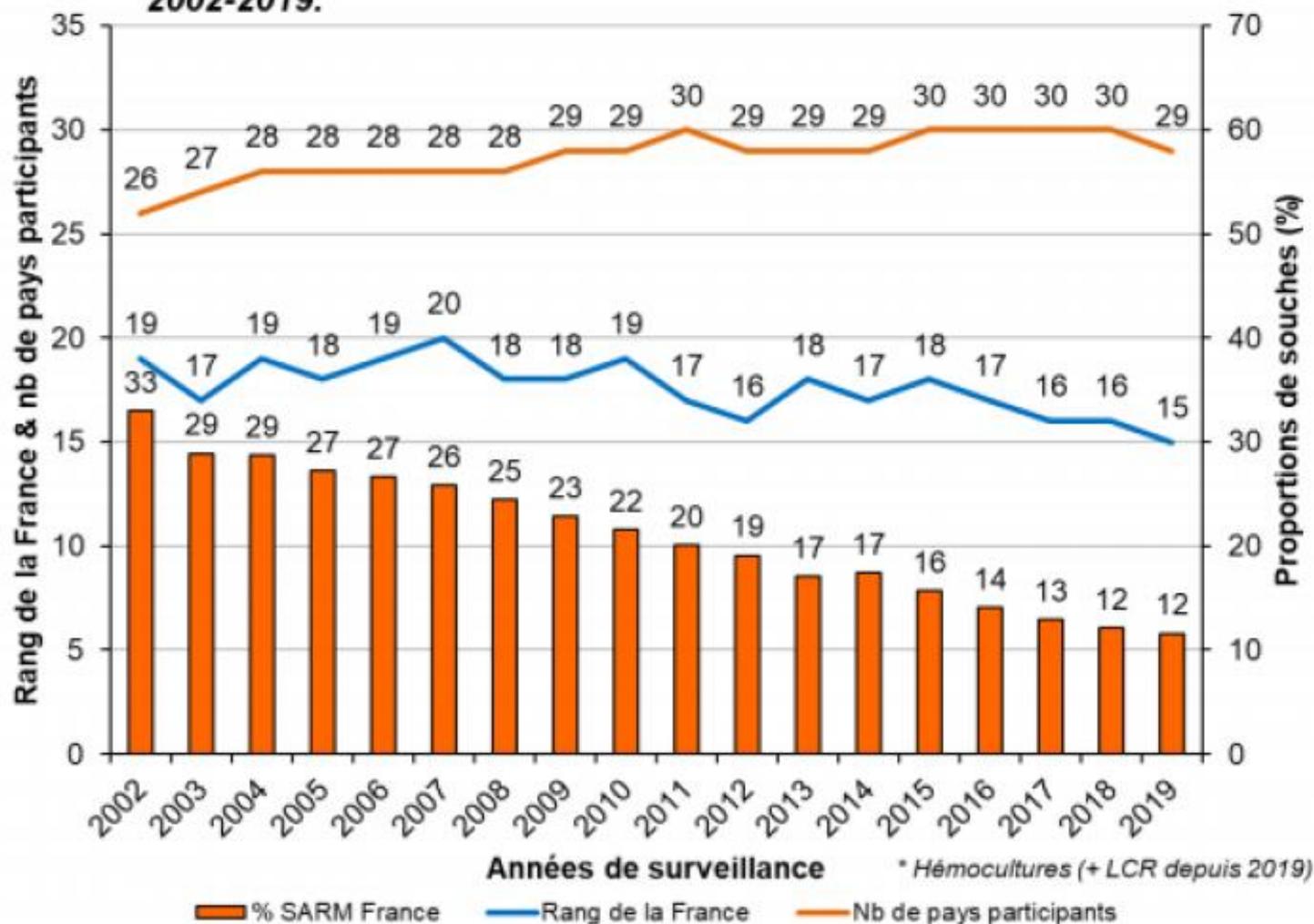


Staphylococcus aureus

4 890 souches par an en moyenne, 6 723 souches en 2019

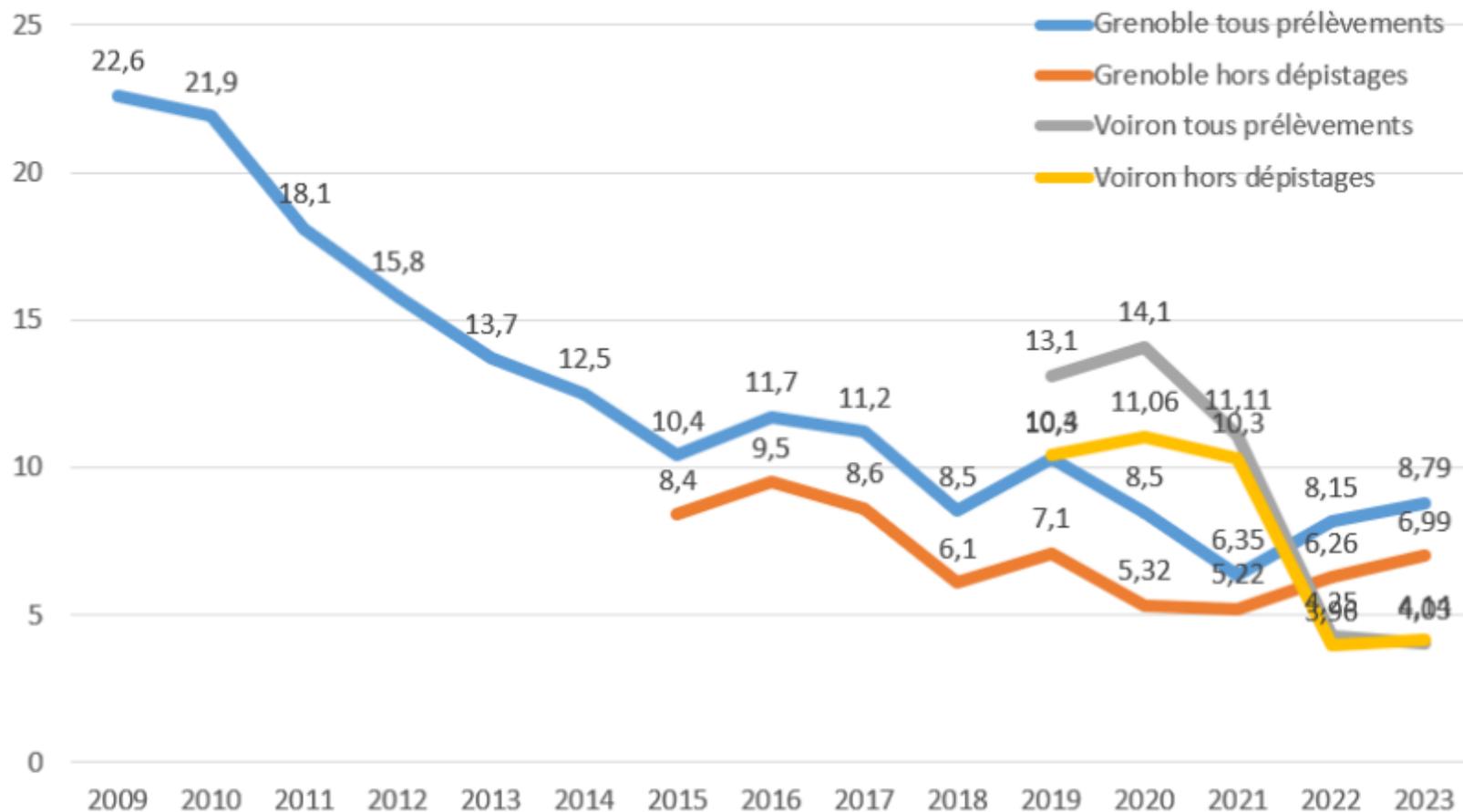
Staphylococcus aureus

Prélèvements d'infections invasives*, EARS-Net France
2002-2019.



Pourcentage de SARM 2009-2023 Grenoble/Voiron

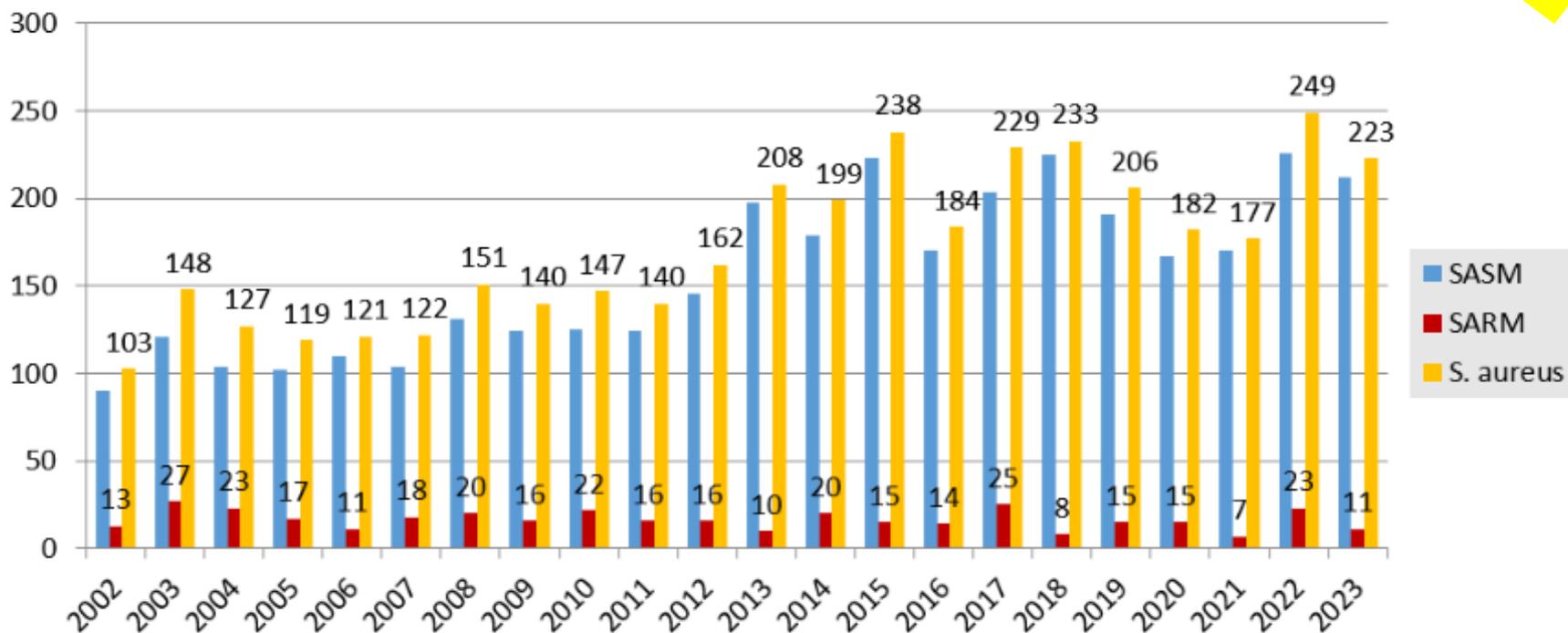
*I. Pelloux
C. Recule
S. Boisset
Y. Caspar*



Bactériémies SASM et SARM CHUGA 2002-2021

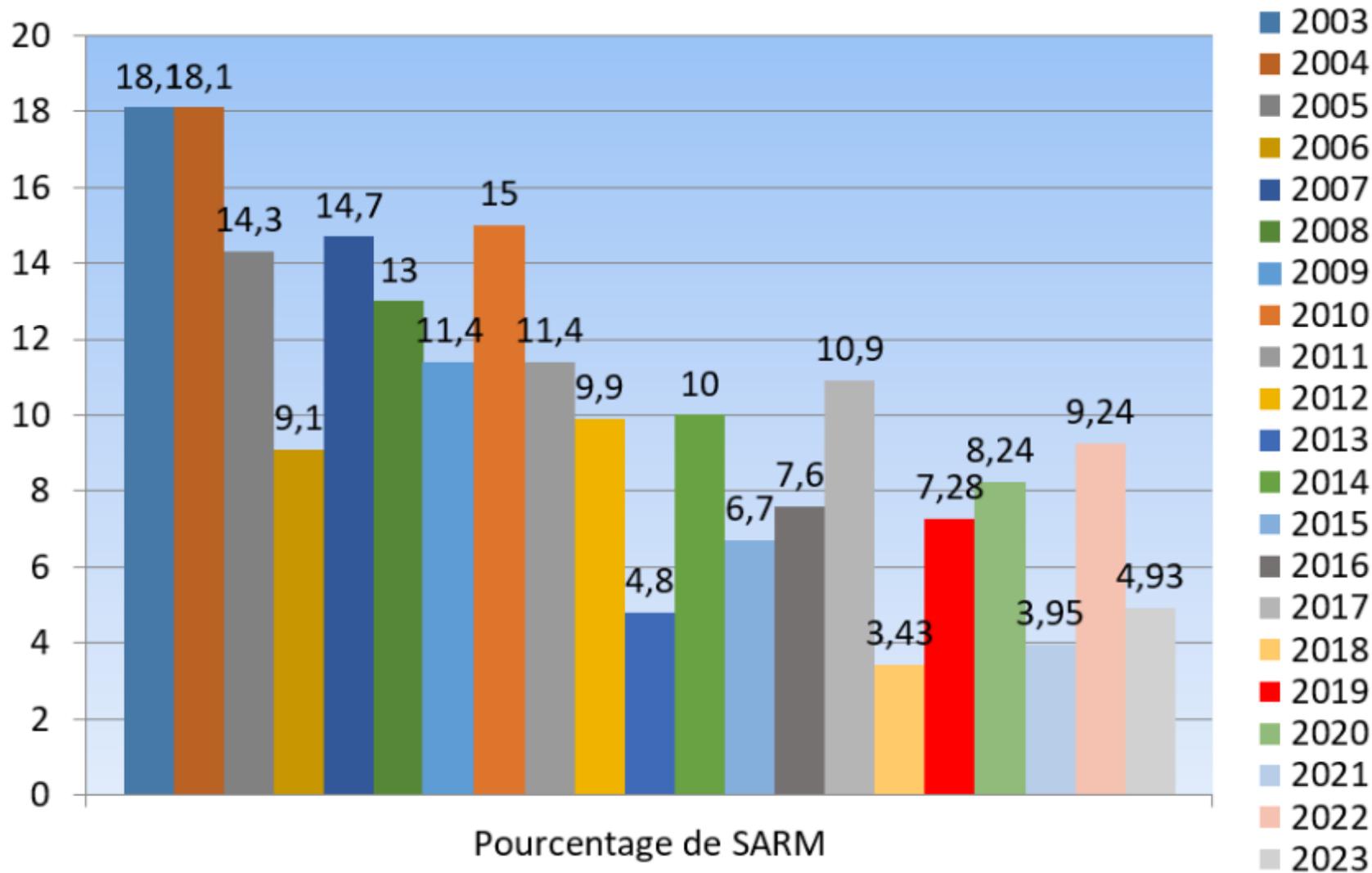
I. Pelloux
C. Recule
S. Boisset
Y. Caspar

CHUGA



Pourcentage de bactériémies à SARM Grenoble 2003 – 2023 (dédoublonnage à 5 jours)

CHUGA

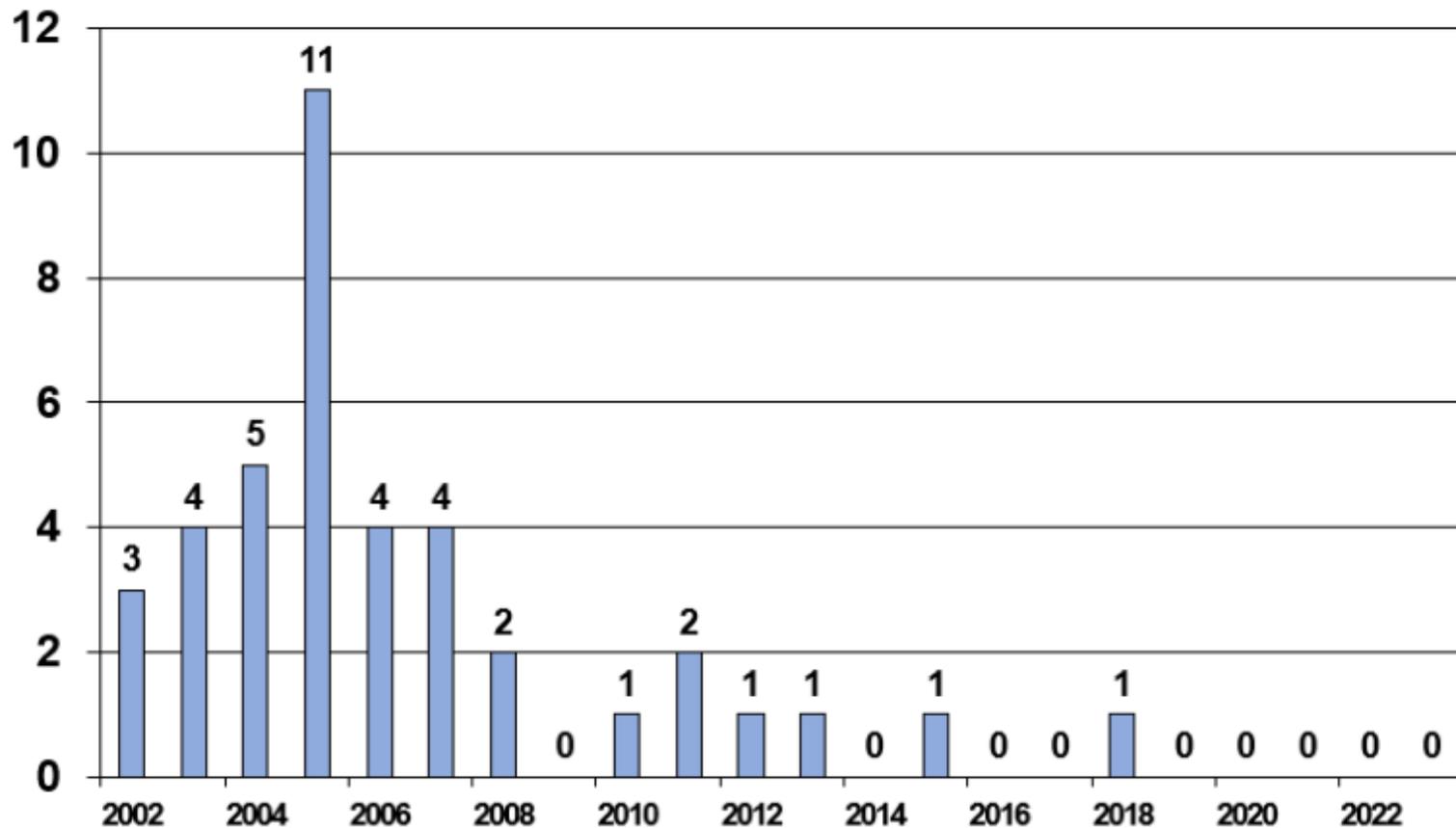


Epidémiologie du SARM type GISA Grenoble 2002-2023 Nombre de patients

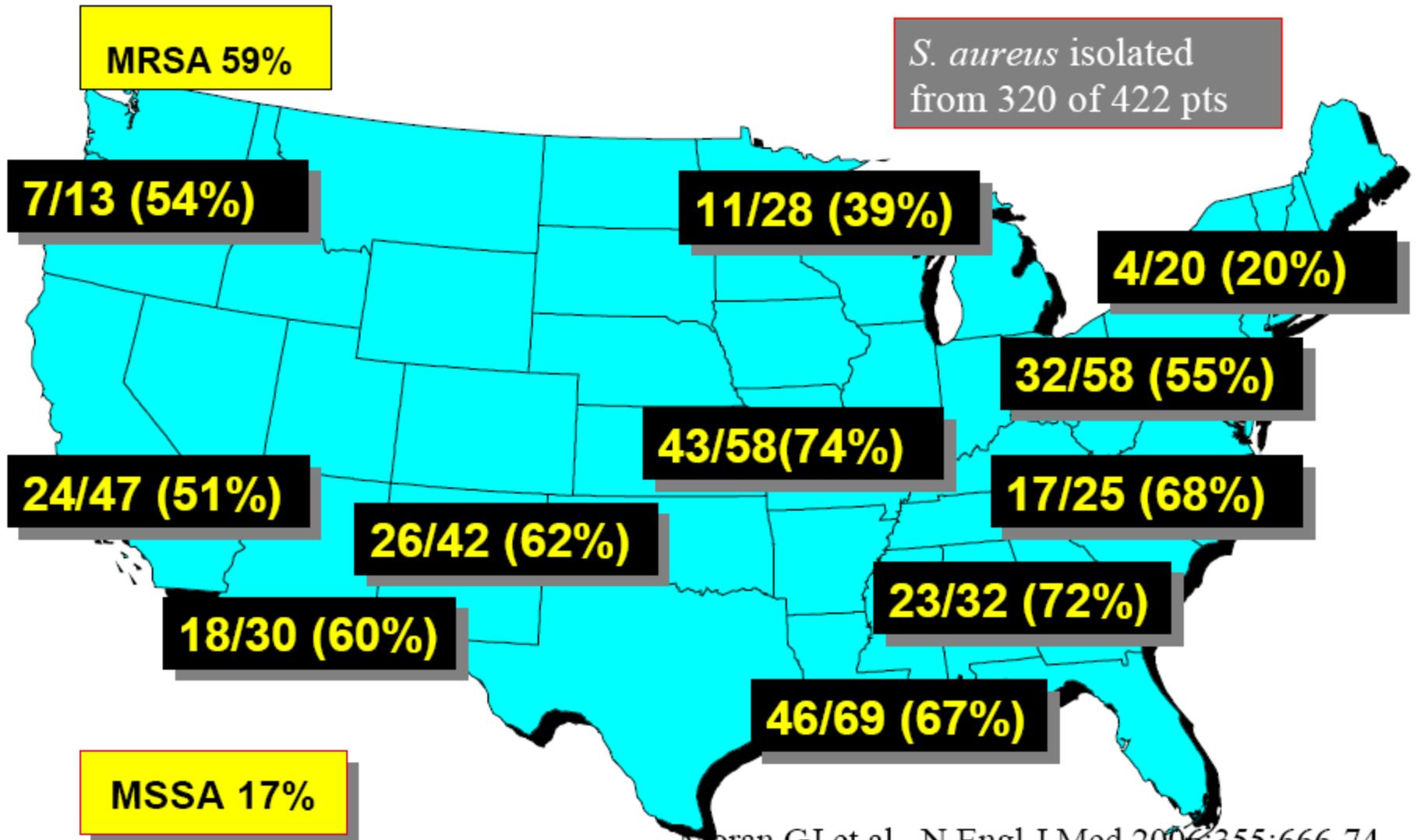
I. Pelloux
C. Recule
S. Boisset
Y. Caspar

GISA : *S. aureus* intermédiaire aux glycopeptides

CHUGA



Prevalence of MRSA among 422 Emergency Department Patients with SSTI

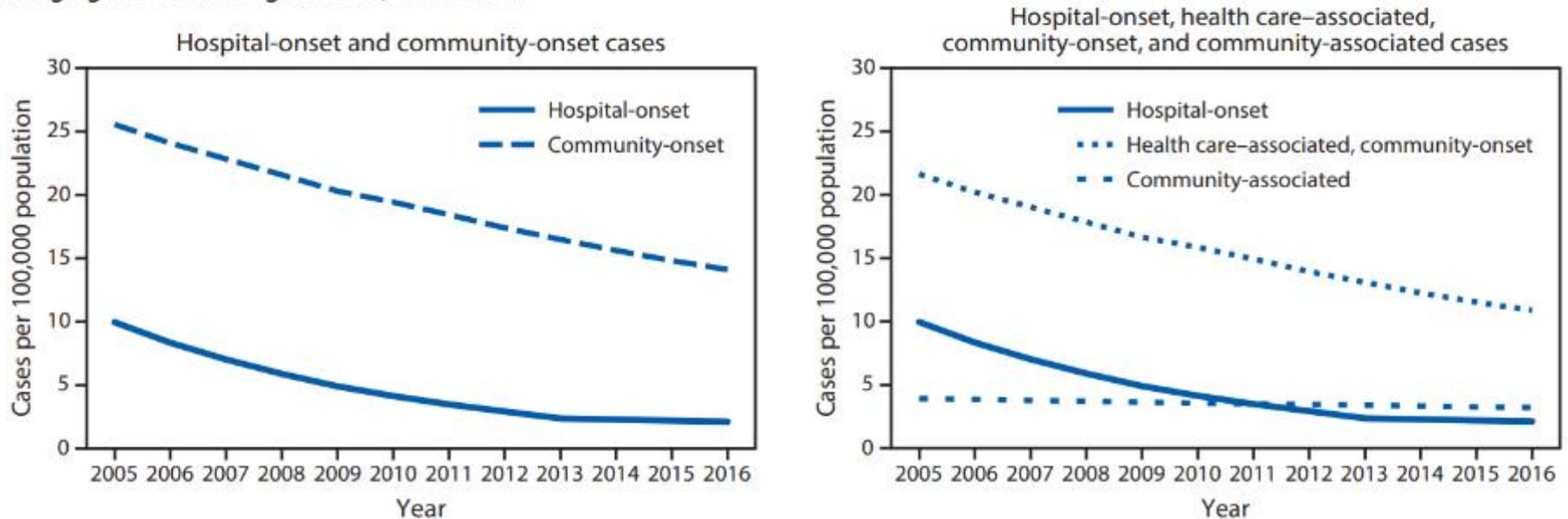


Vital Signs: Epidemiology and Recent Trends in Methicillin-Resistant and in Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections — United States

Athena P. Kourtis¹; Kelly Hatfield¹; James Baggs¹; Yi Mu¹; Isaac Sec¹; Erin Epton²; Joelle Nadle³; Marion A. Kainer⁴; Ghinwa Dumyati⁵; Susan Petit⁶; Susan M. Ray⁷; Emerging Infections Program MRSA author group: David Ham¹; Catherine Capers¹; Heather Ewing¹; Nicole Coffin¹; L. Clifford McDonald¹; John Jernigan¹; Denise Cardo¹

On March 5, 2019, this report was posted as an MMWR Early Release on the MMWR website (<https://www.cdc.gov/mmwr>).

FIGURE 1. Adjusted* methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infection rates from population based surveillance — six U.S. Emerging Infections Program sites,[†] 2005–2016



Pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline en France

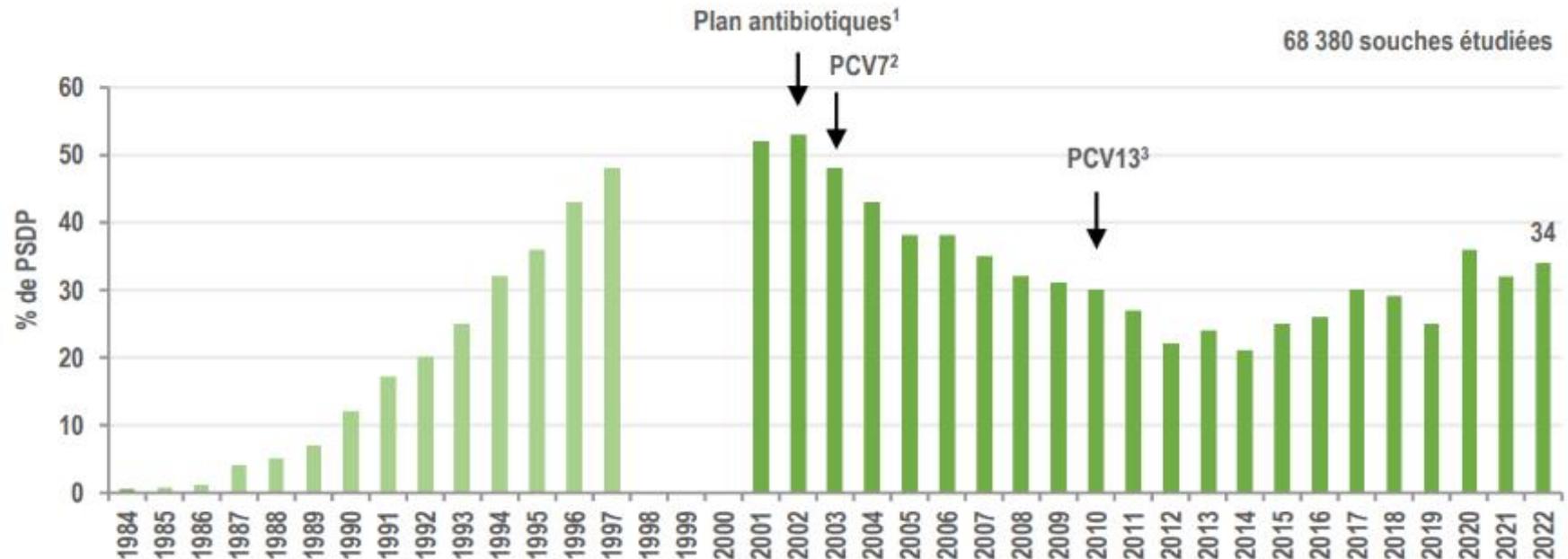


Figure 55 - *S. pneumoniae* de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) en France d'après les données du CNRP. (1984-1997 : P. Geslin). ¹Plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques, nov. 2001 http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/34_01.htm ; ²Introduction du vaccin anti-pneumococcique conjugué heptavalent (PCV7) ; ³Remplacement du PCV7 par le vaccin conjugué 13-valent (PCV13).

Prescription vs sens. diminuée : Pneumocoques et pénicilline

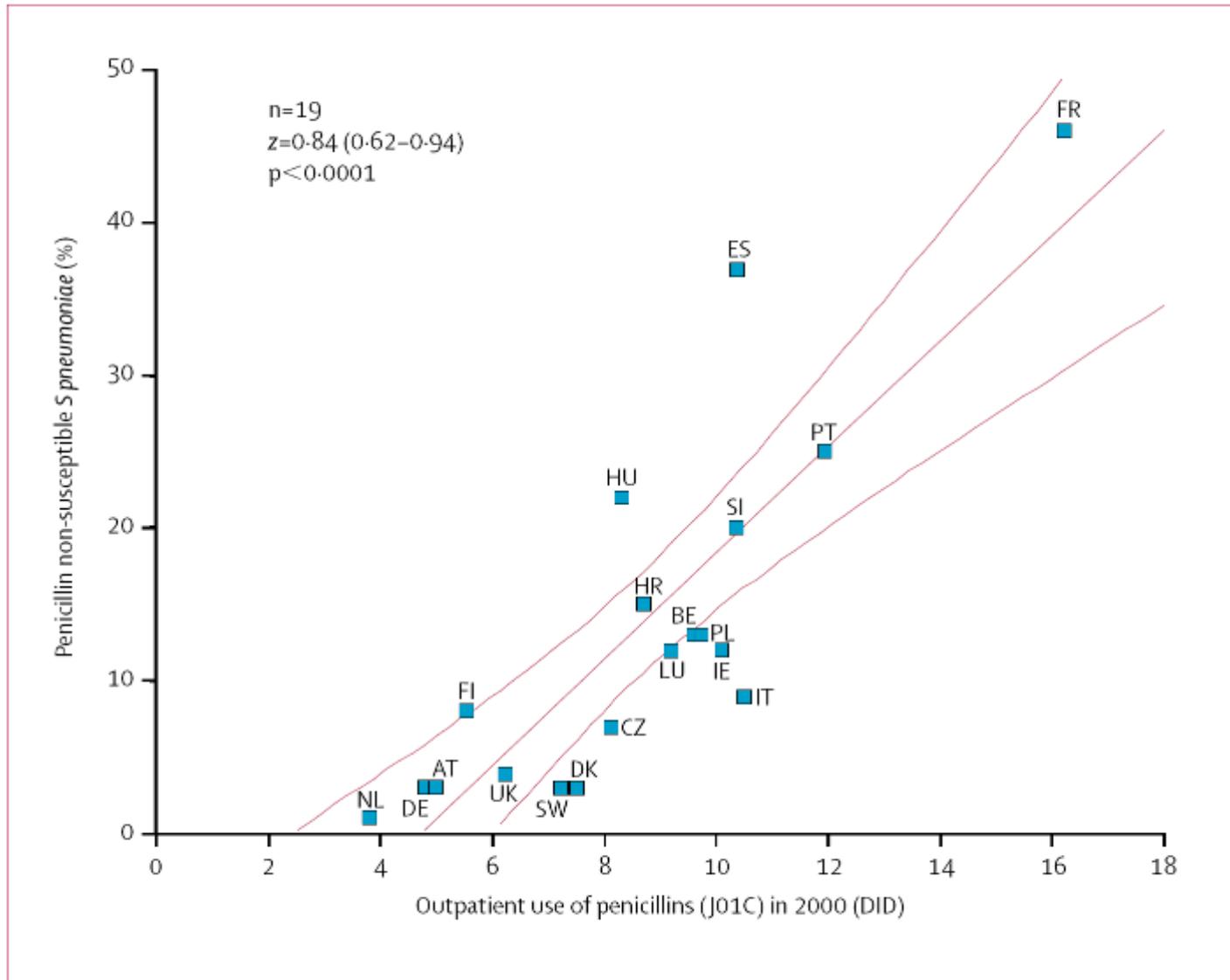


Figure 6: Correlation between penicillin use and prevalence of penicillin non-susceptible *S pneumoniae*

Prescription vs résistance : Pneumocoques et macrolides

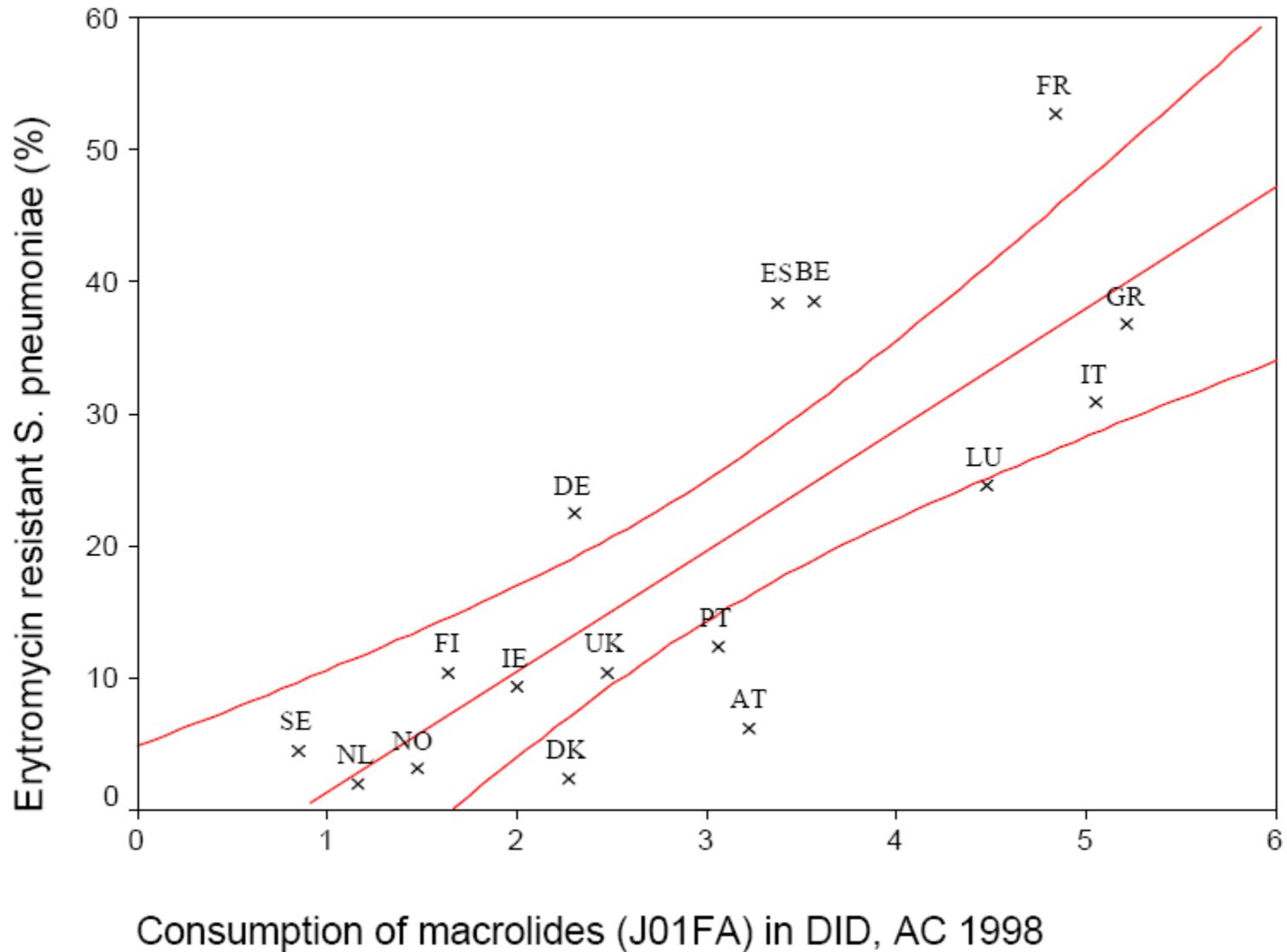


Figure 3.27. *Enterococcus faecium*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to vancomycin, by country, EU/EEA countries, 2017

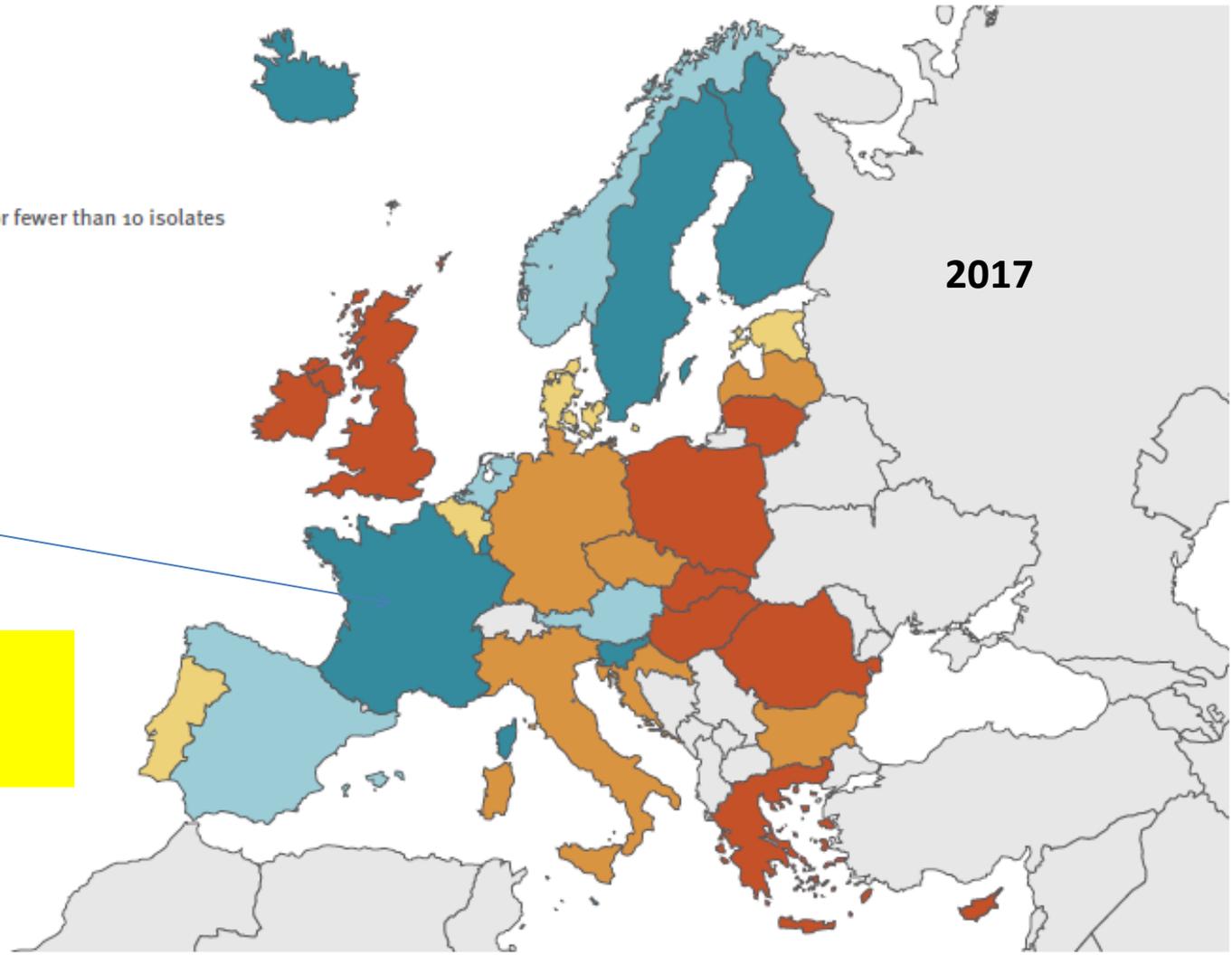
- < 1%
- 1% to < 5%
- 5% to < 10%
- 10% to < 25%
- 25% to < 50%
- ≥ 50%
- No data reported or fewer than 10 isolates
- Not included

2017

0,8%

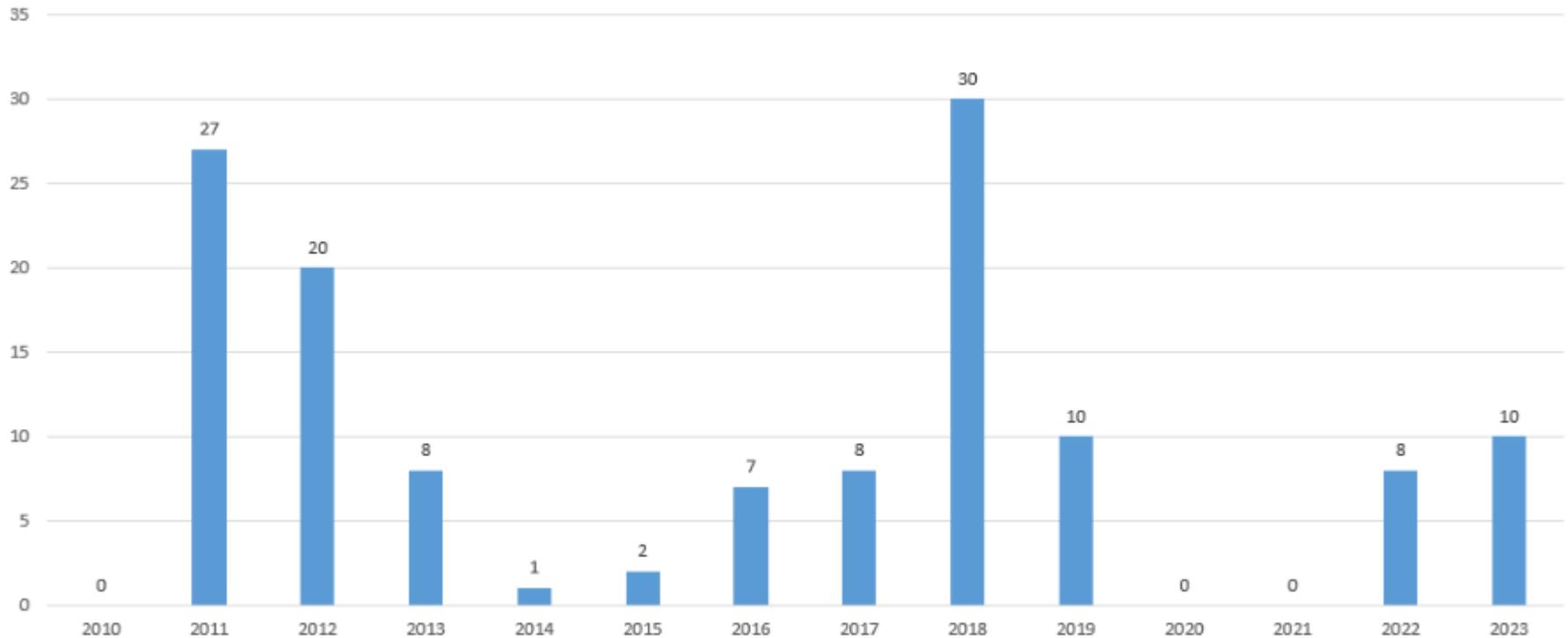
E. faecium
Vanco-R

- Non-visible countries
- Liechtenstein
 - Luxembourg
 - Malta



I. Pelloux
C. Recule
S. Boisset
Y. Caspar

Nombre de patients porteurs ou infectés par ERG Grenoble 2010-2022

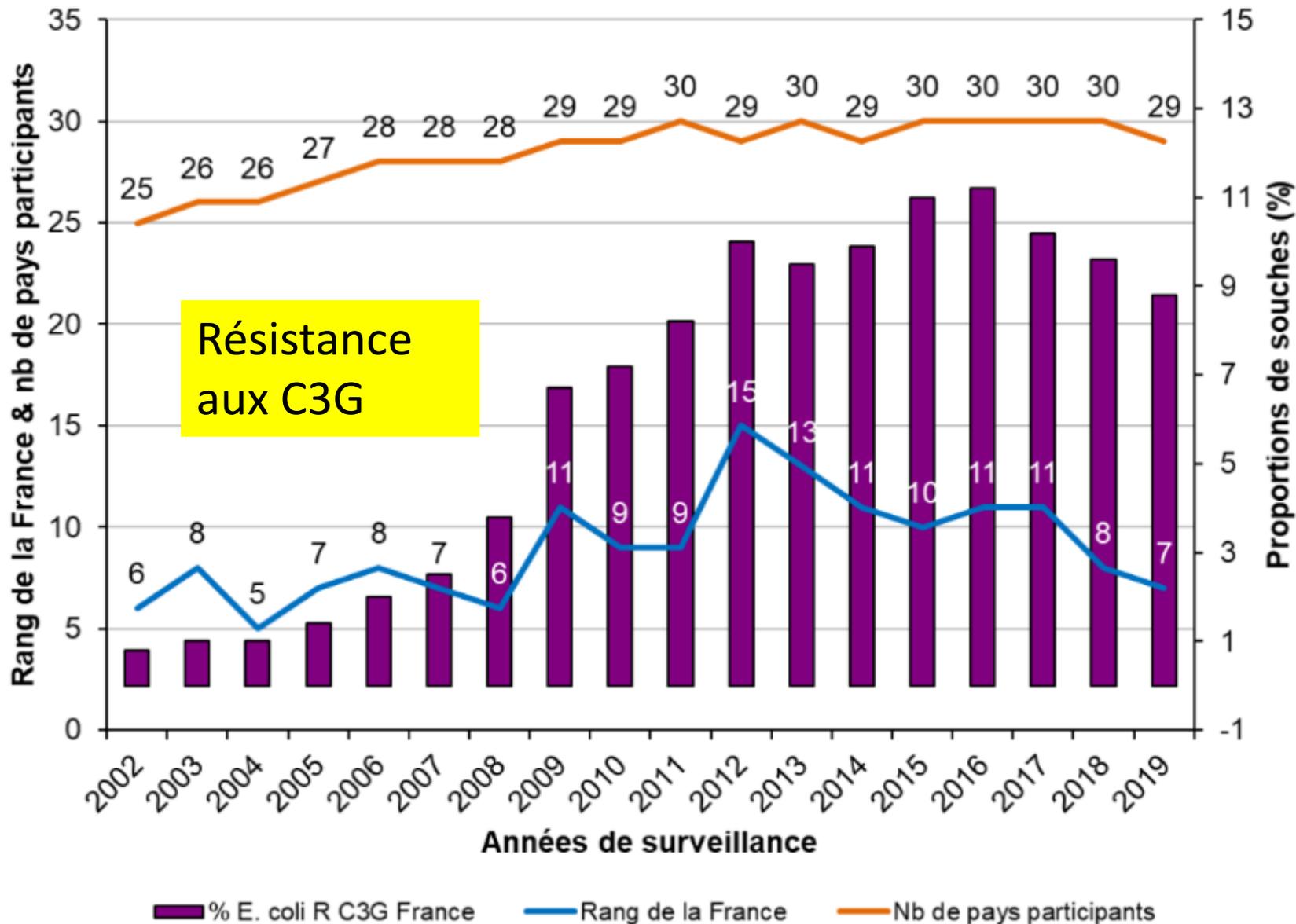


ERG : entérocoque résistant aux glycopeptides

Évolution des bacilles Gram négatif

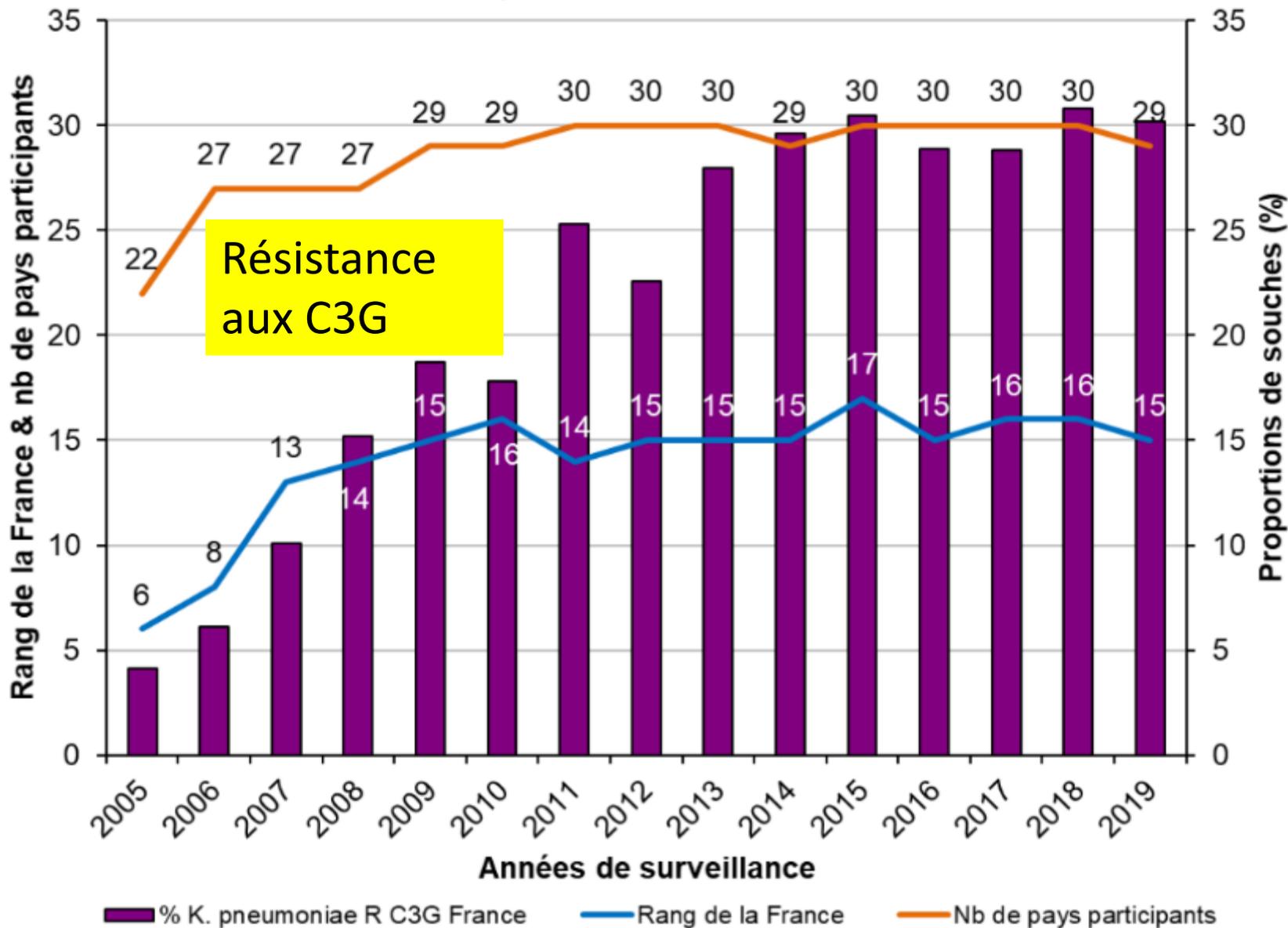
Escherichia coli

Prélèvements invasifs*, EARS-Net France 2002-2019.



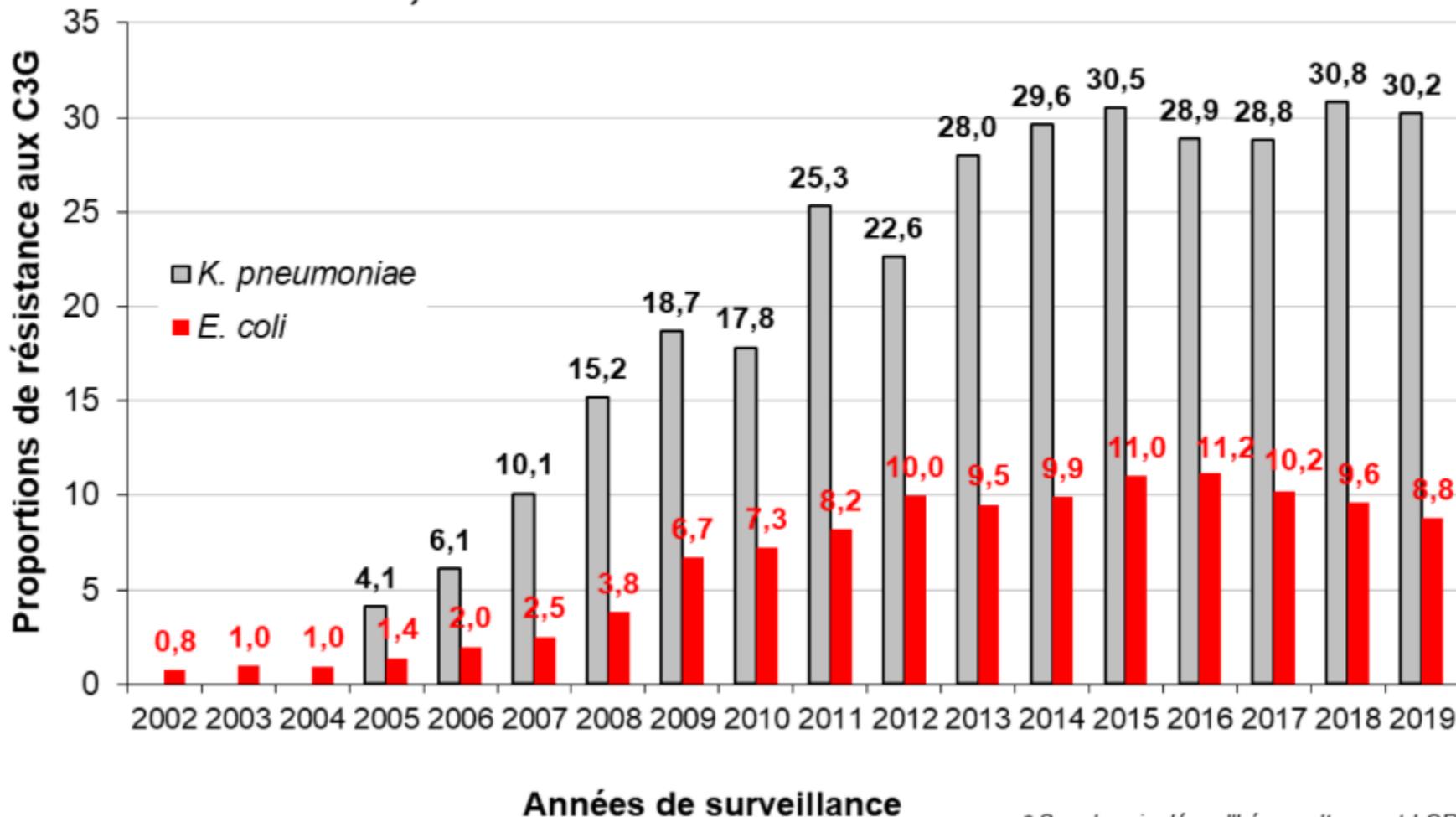
Klebsiella pneumoniae

Prélèvements invasifs*, EARS-Net France 2005-2019.



Résistance aux céphalosporines de 3^{ème} génération et production de BLSE

Infections invasives*, EARS-Net France 2002-2019.



* Souches isolées d'hémocultures et LCR

Pourcentage *E. coli* BLSE au CHUGA

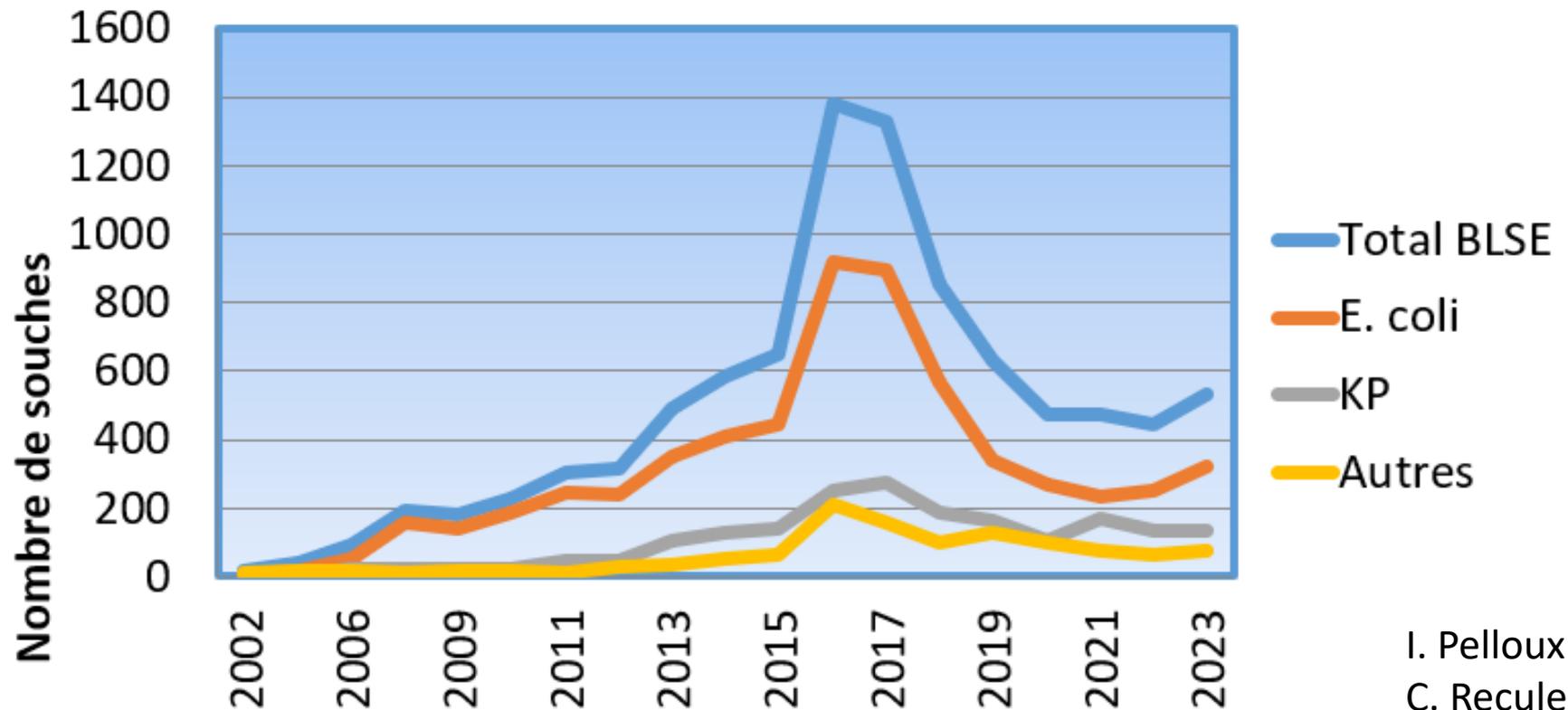
CHUGA



I. Pelloux
C. Recule
S. Boisset
Y. Caspar

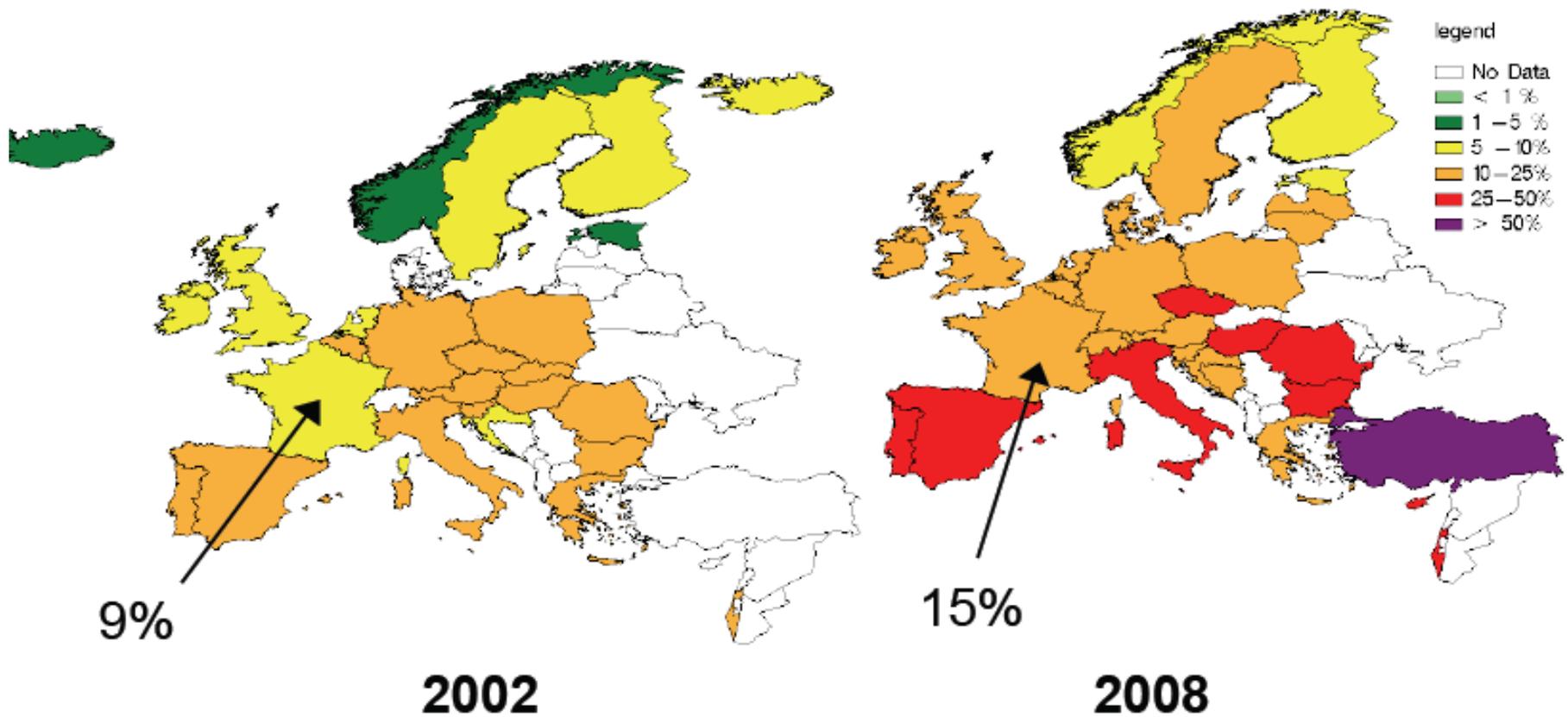
Nombre de souches d'Entérobactéries BLSE Grenoble 2002 - 2022

CHUGA



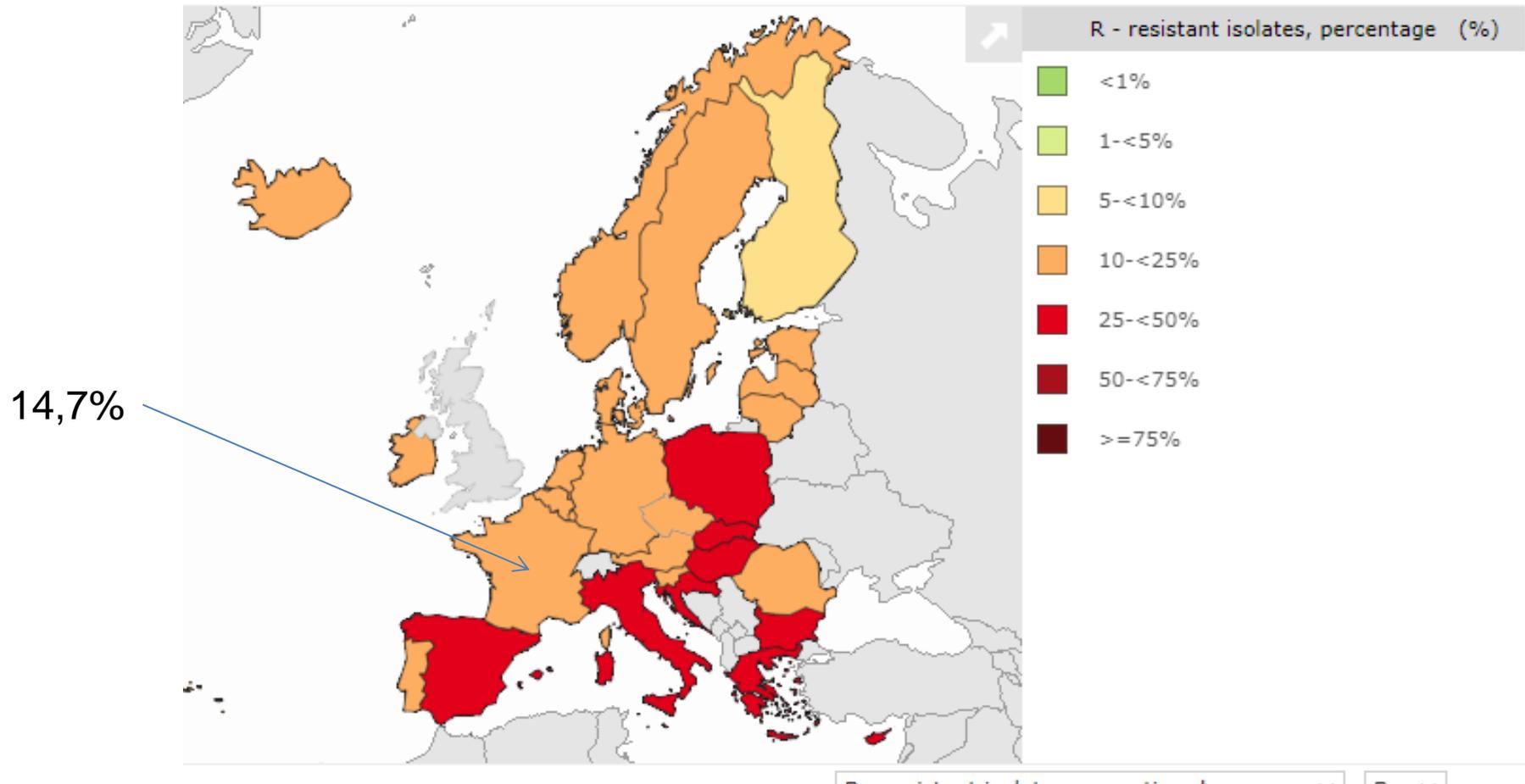
I. Pelloux
C. Recule
S. Boisset
Y. Caspar

Résistance aux FQ des isolats invasifs d'*E. coli* (EARS)



E. coli / Rce FQ

2022



2019

E. coli / Rce C3G

8,4%

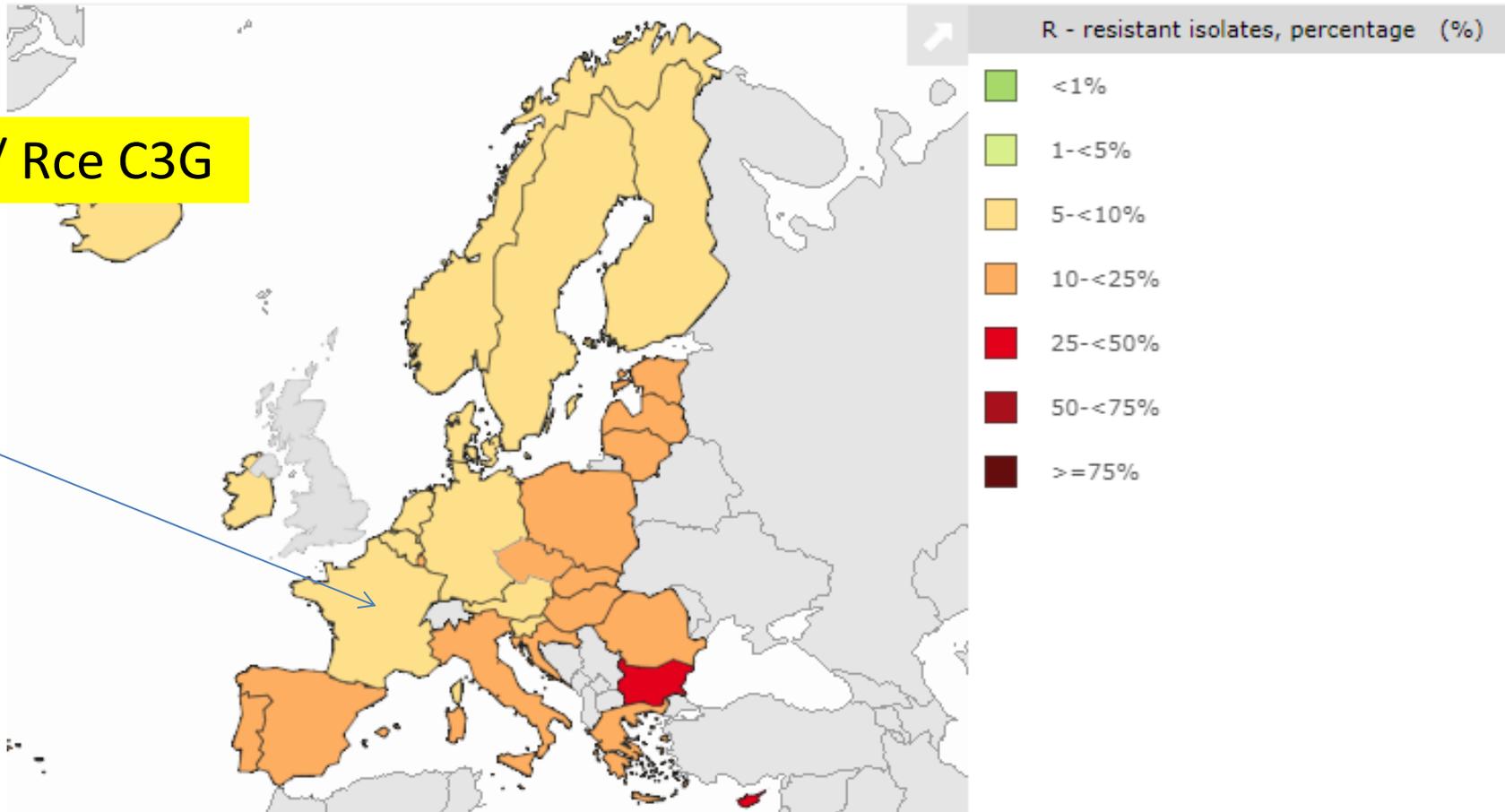
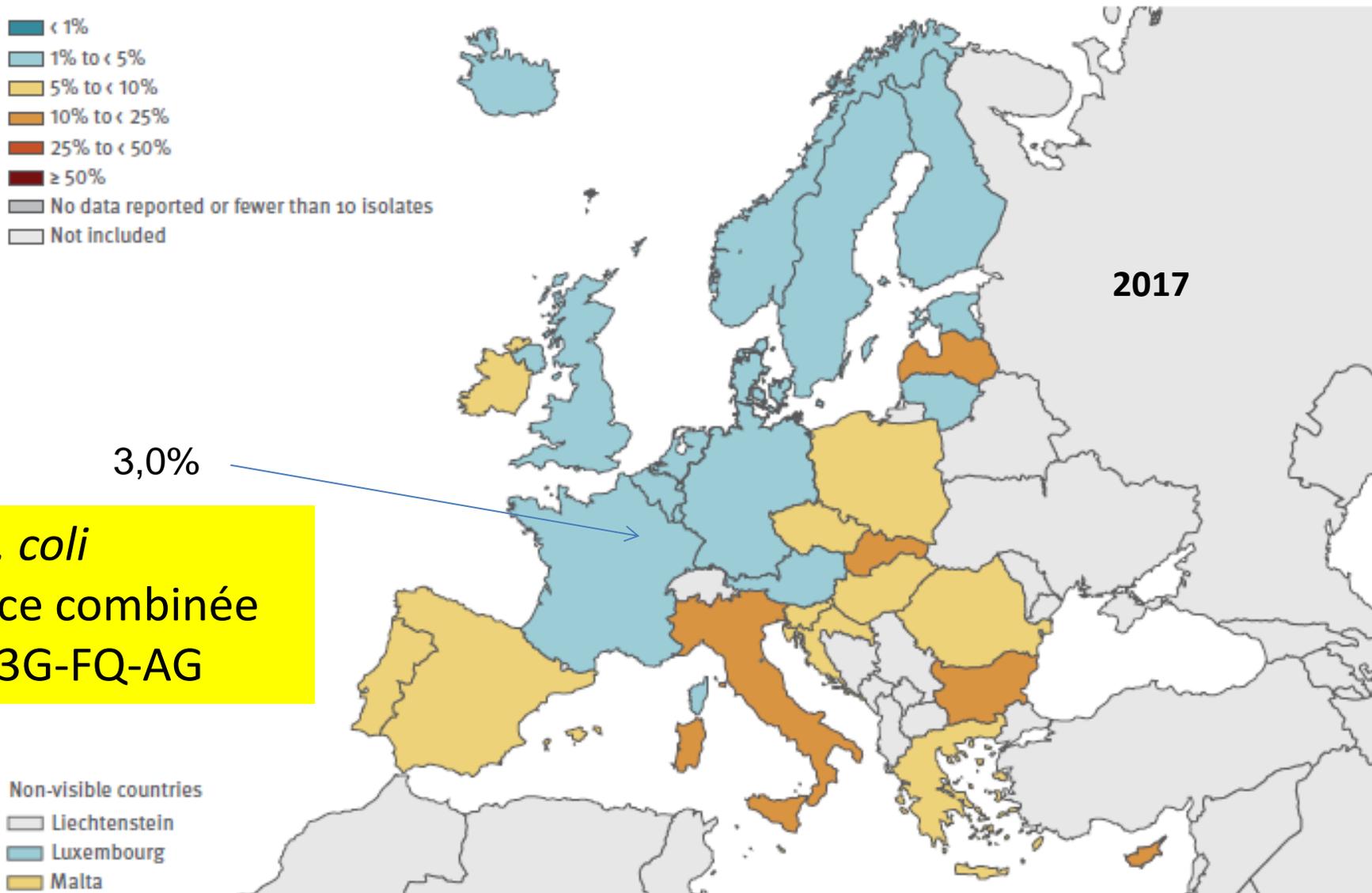


Figure 3.6. *Escherichia coli*. Percentage (%) of Invasive Isolates with combined resistance to third-generation cephalosporins, fluoroquinolones and aminoglycosides, by country, EU/EEA countries, 2017



E. coli
Rce combinée
C3G-FQ-AG

2022

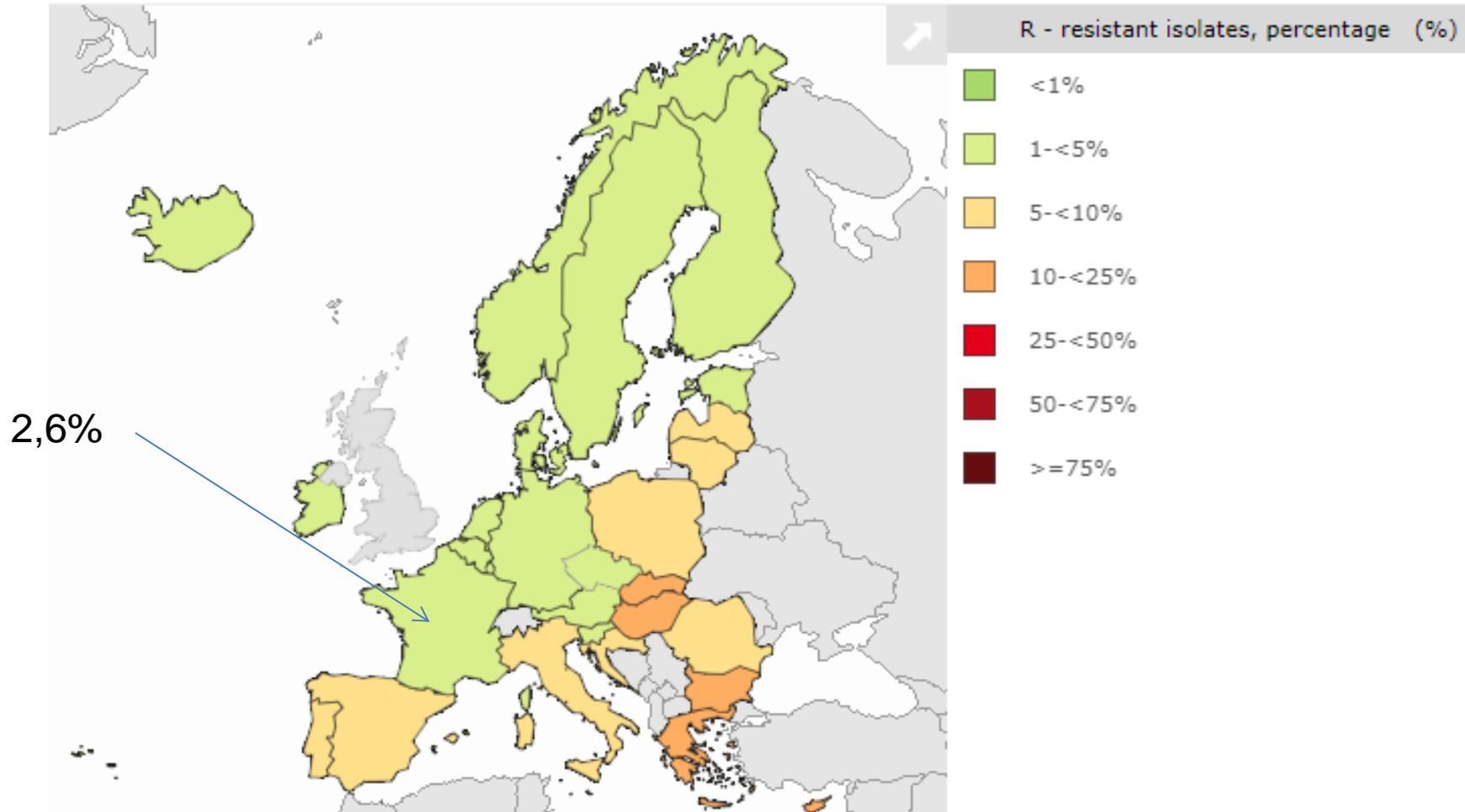


Figure 3.8. *Klebsiella pneumoniae*. Percentage (%) of Invasive Isolates with resistance to fluoroquinolones, by country, EU/EEA countries, 2017

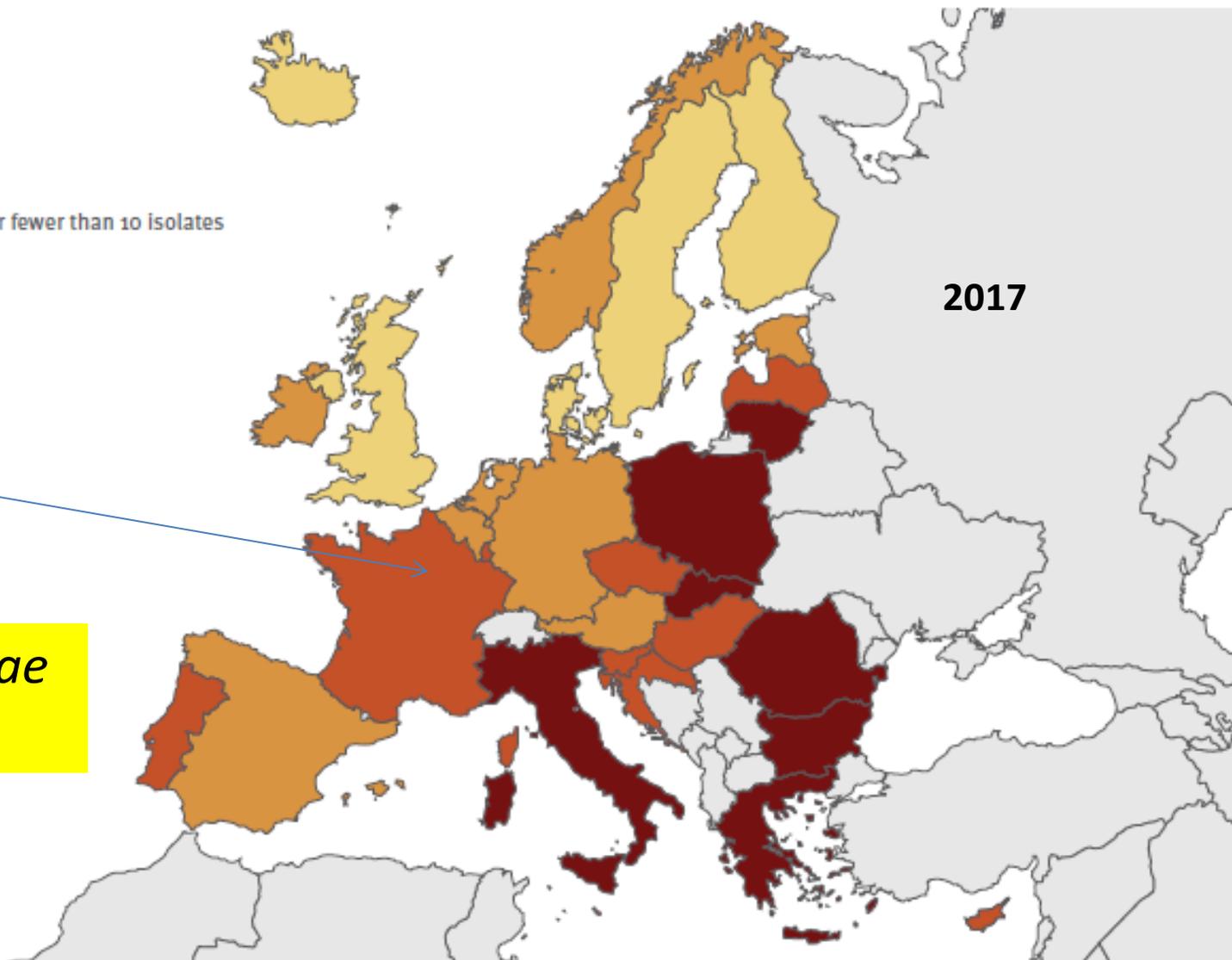
- < 1%
- 1% to < 5%
- 5% to < 10%
- 10% to < 25%
- 25% to < 50%
- ≥ 50%
- No data reported or fewer than 10 isolates
- Not included

2017

26,8%

K. pneumoniae
Rce FQ

- Non-visible countries
- Liechtenstein
 - Luxembourg
 - Malta



K. pneumoniae
FQ

2022

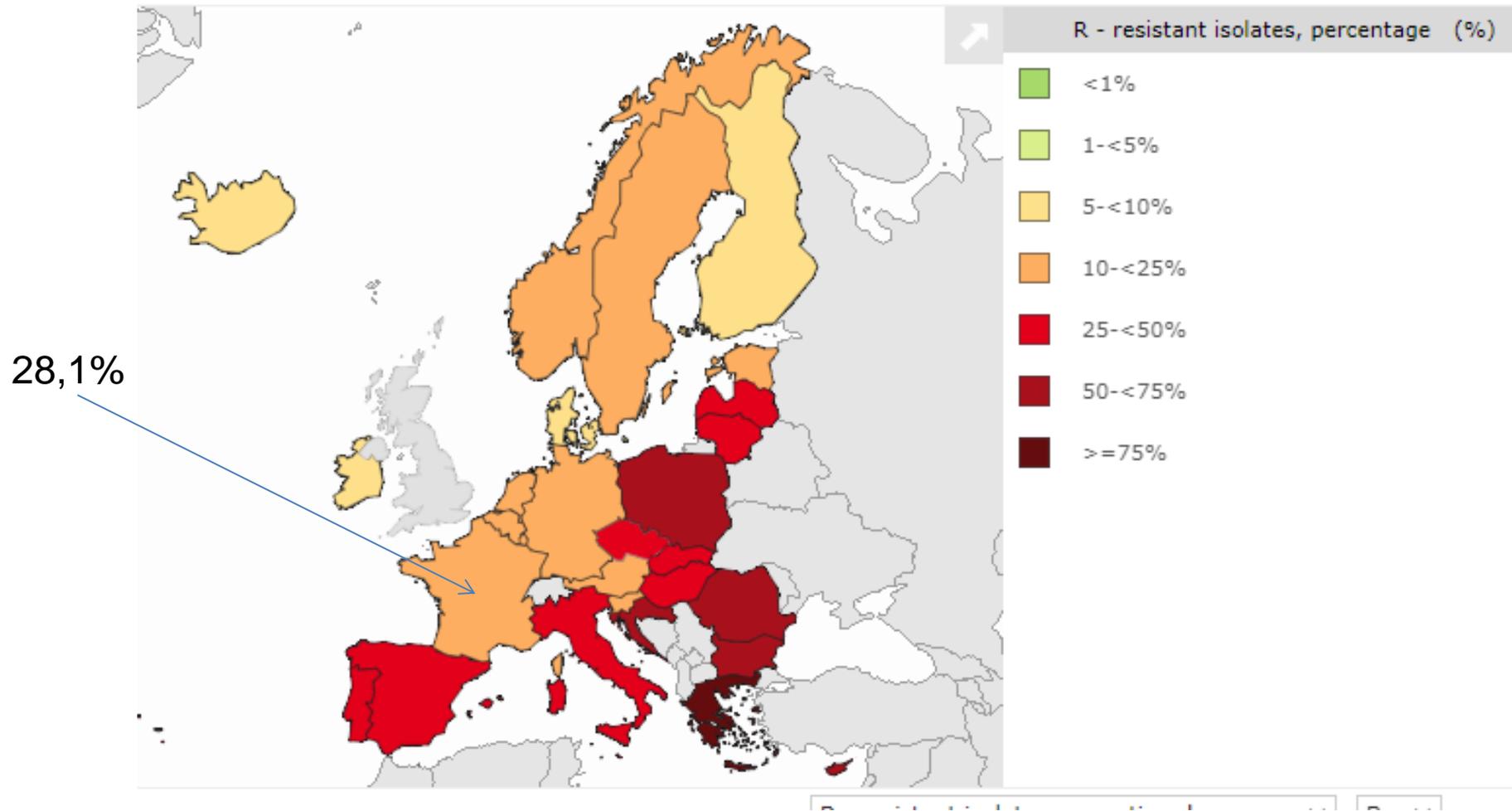
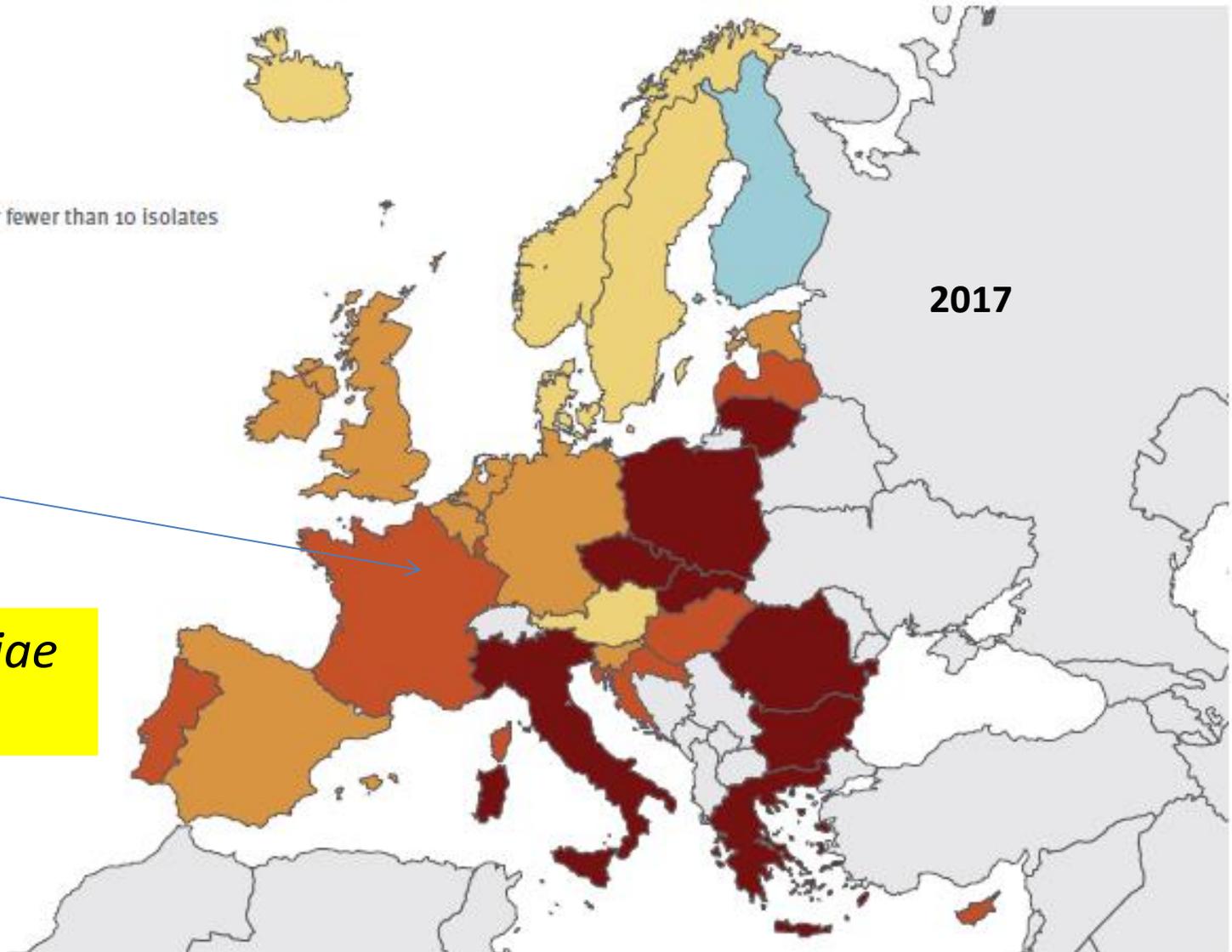
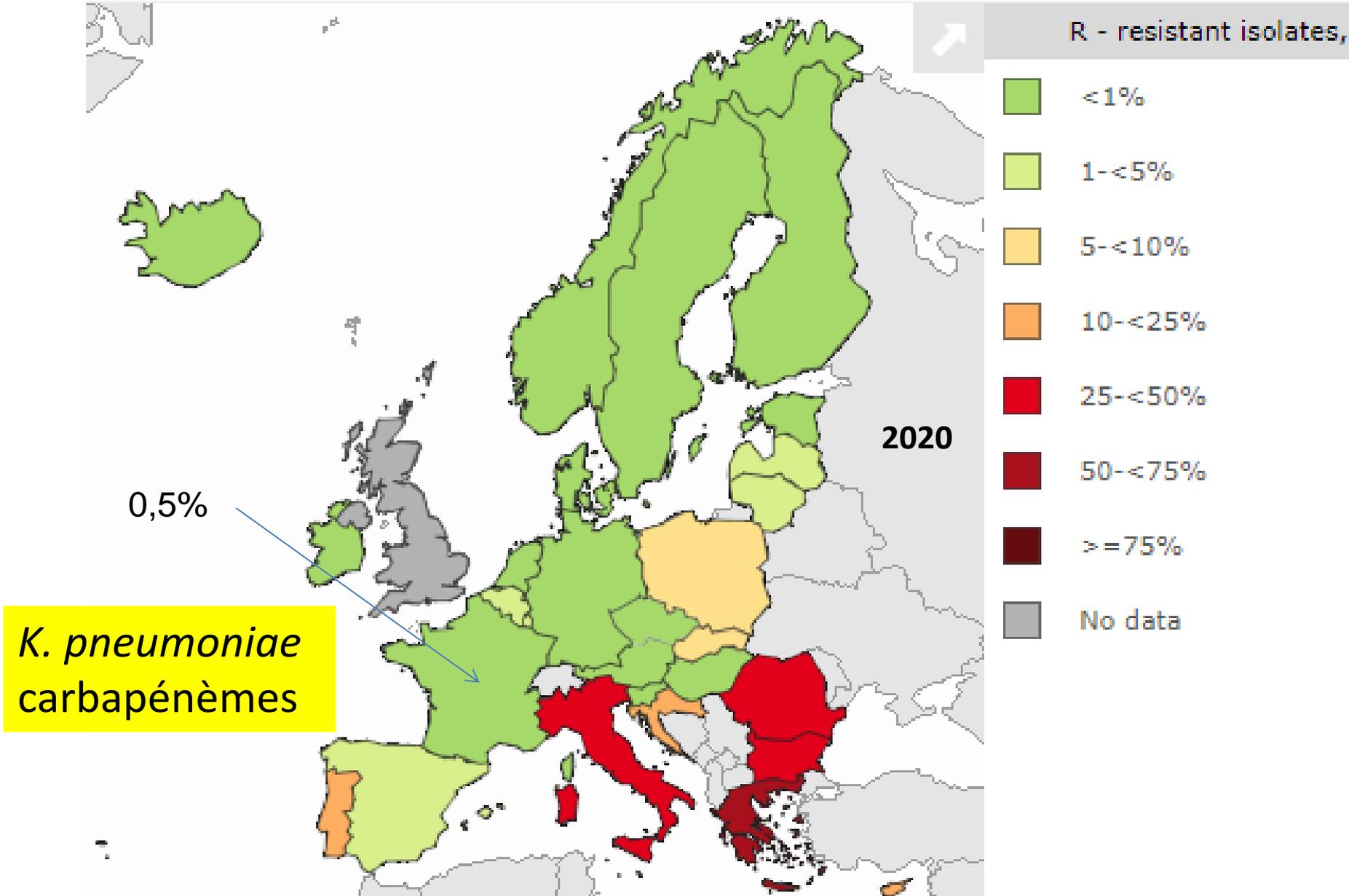


Figure 3.9. *Klebsiella pneumoniae*. Percentage (%) of Invasive Isolates with resistance to third-generation cephalosporins, by country, EU/EEA countries, 2017

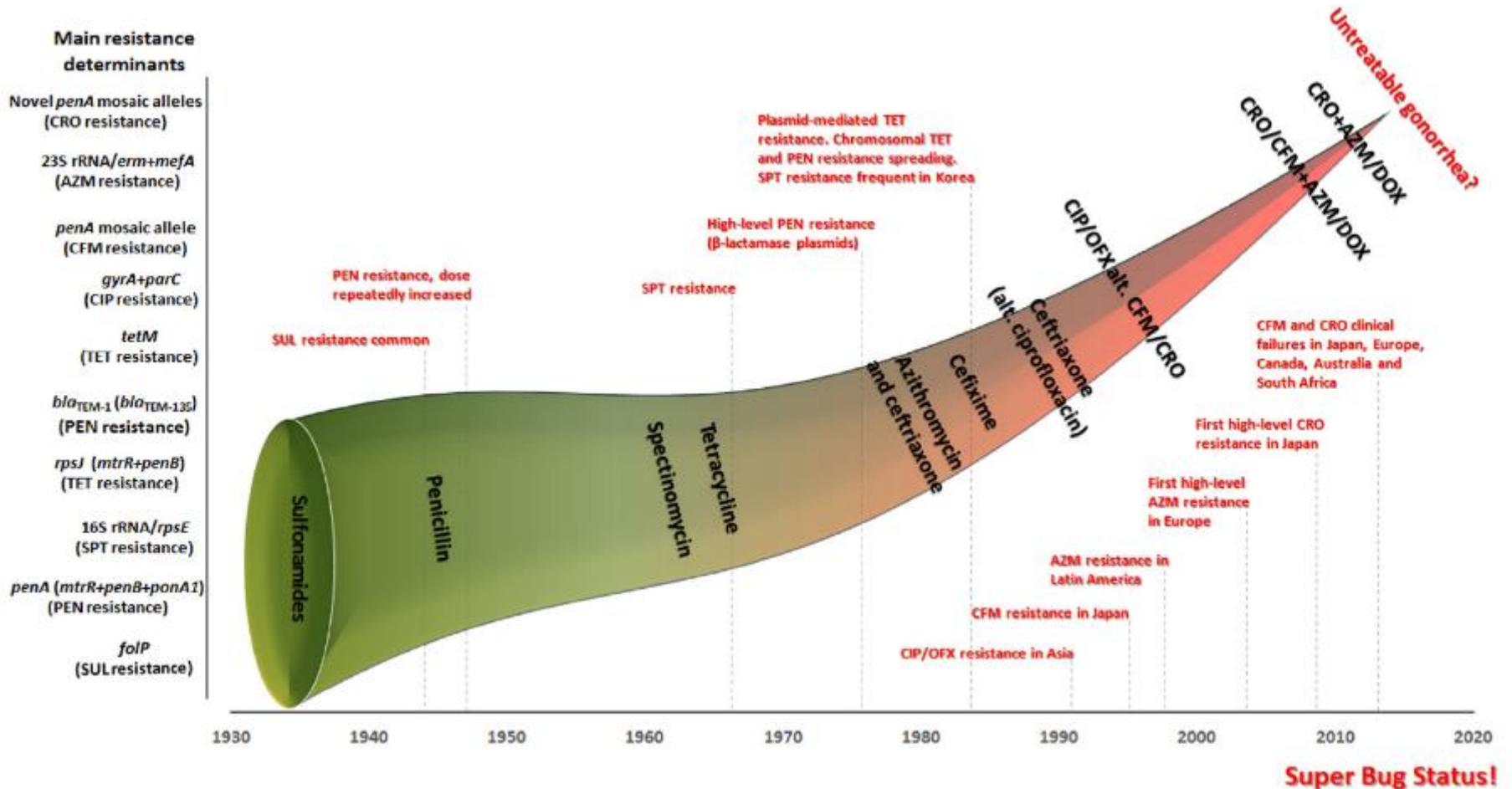


K. pneumoniae
C3G





Résistance du gonocoque



DRUG-RESISTANT NEISSERIA GONORRHOEAE



246,000

DRUG-RESISTANT
GONORRHEA INFECTIONS



188,600 RESISTANCE TO
TETRACYCLINE

11,480 REDUCED SUSCEPTIBILITY
TO CEFIXIME

3,280 REDUCED SUSCEPTIBILITY
TO CEFTRIAZONE

2,460 REDUCED SUSCEPTIBILITY
TO AZITHROMYCIN



820,000

GONOCOCCAL INFECTIONS
PER YEAR

THREAT LEVEL
URGENT



This bacteria is an immediate public health threat
that requires urgent and aggressive action.

Complexité importante

- spectre
- familles
- molécules dans une famille

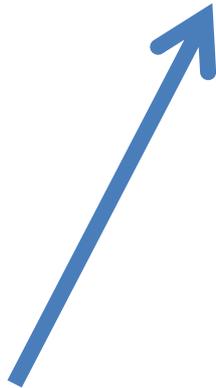


Mésusage



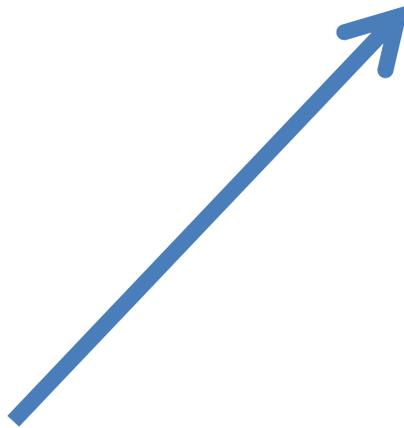
Conséquences importantes

- court terme
- **long terme**
- individuelles
- **collectives**



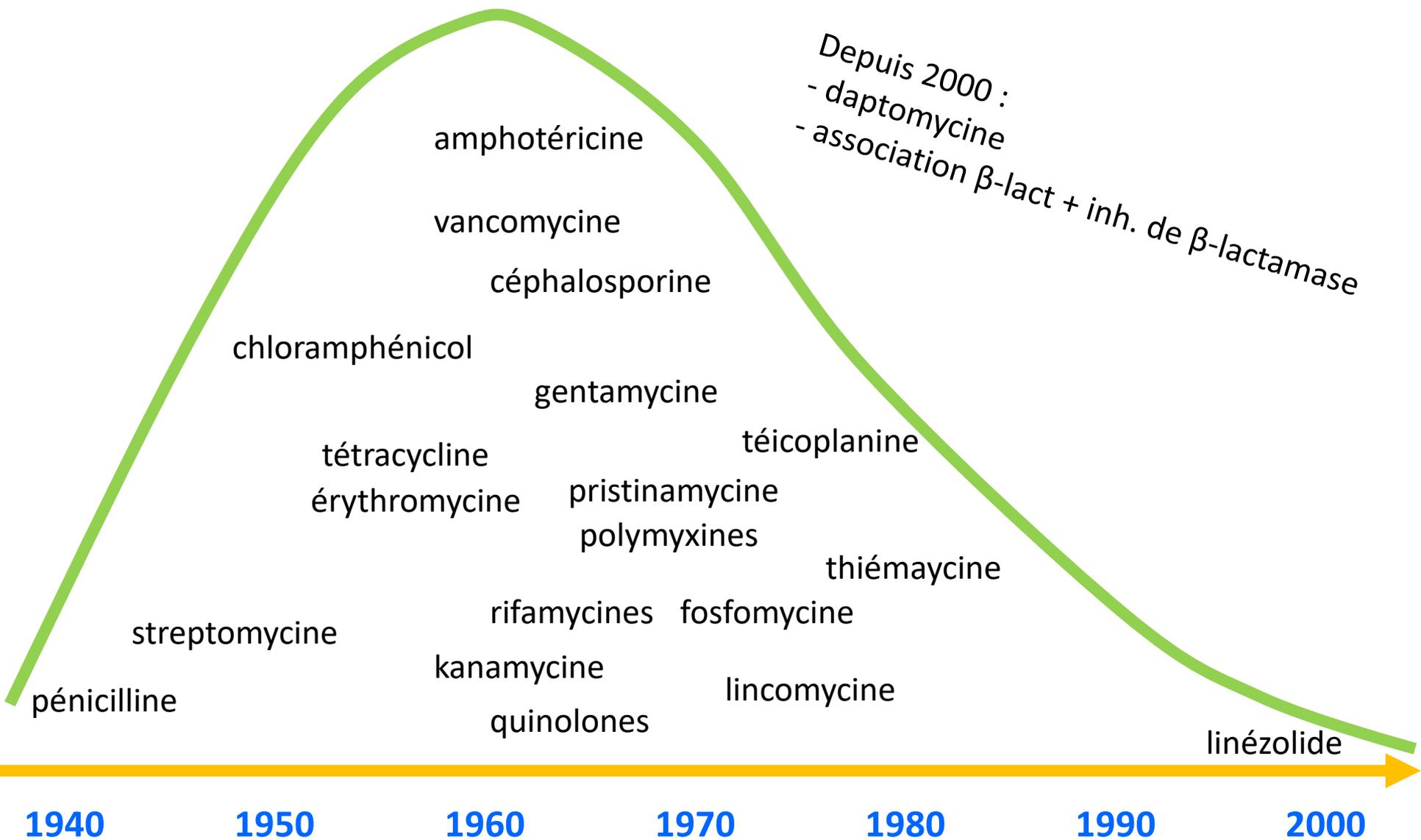
Prescription très large

- situations fréquentes
- pression sociale



Risque : **perte d'effet par résistance généralisée ...**

... Dans un monde de **raréfaction des offres nouvelles**



Depuis 2000 :
- daptomycine
- association β -lact + inh. de β -lactamase

1940 1950 1960 1970 1980 1990 2000

Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis of national pharmaceutical sales data

Thomas P Van Boeckel, Sumanth Gandra, Ashvin Ashok, Quentin Caudron, Bryan T Grenfell, Simon A Levin, Ramanan Laxminarayan

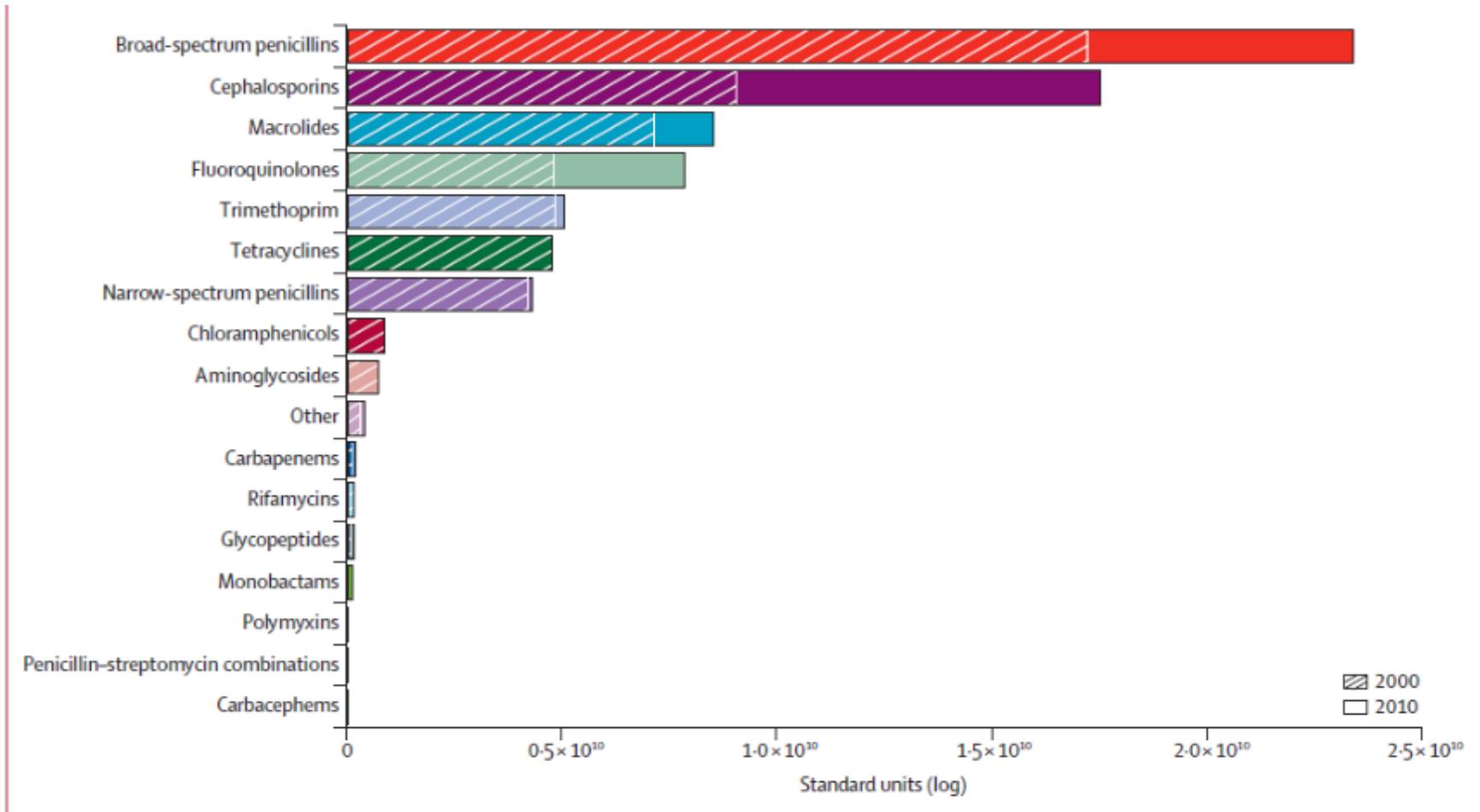
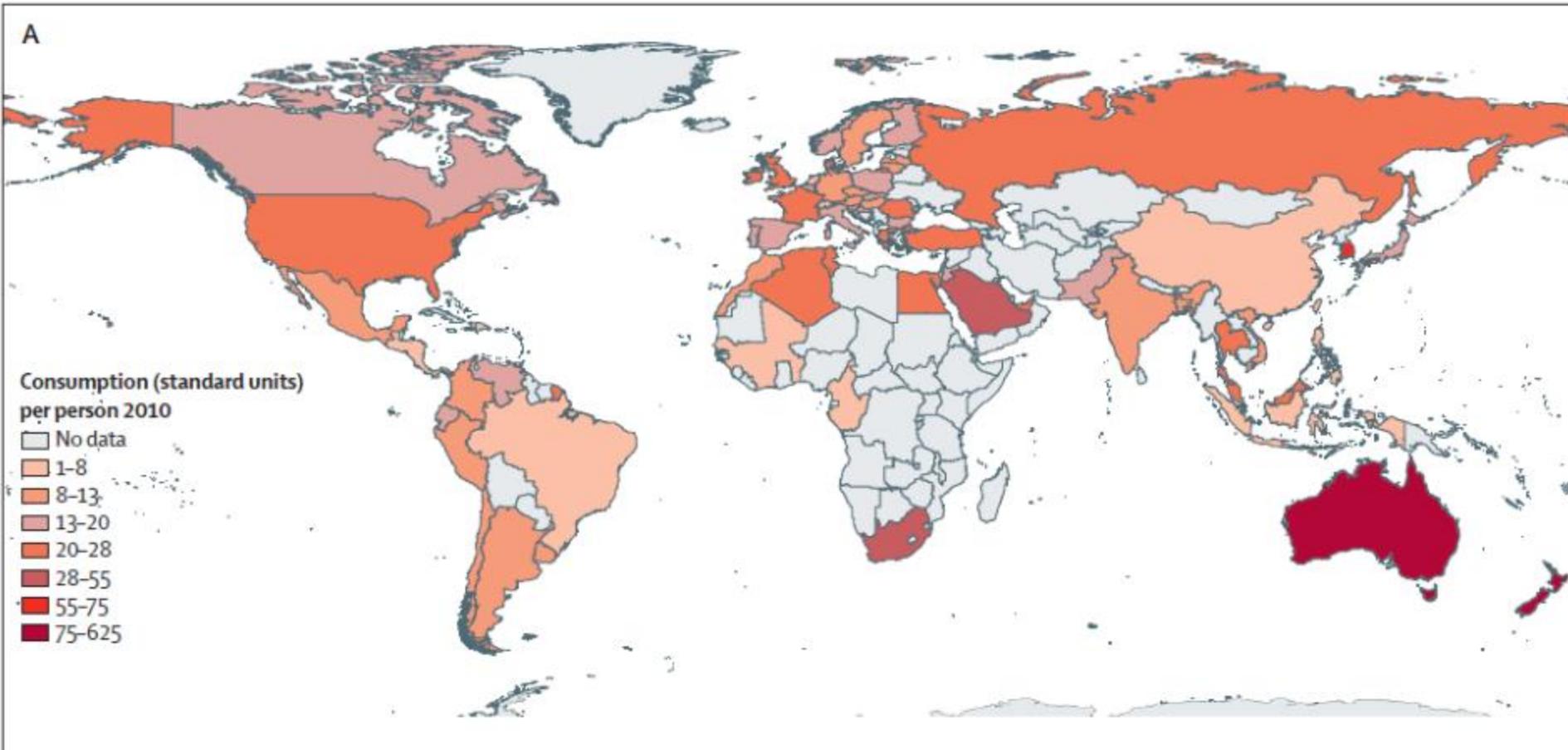
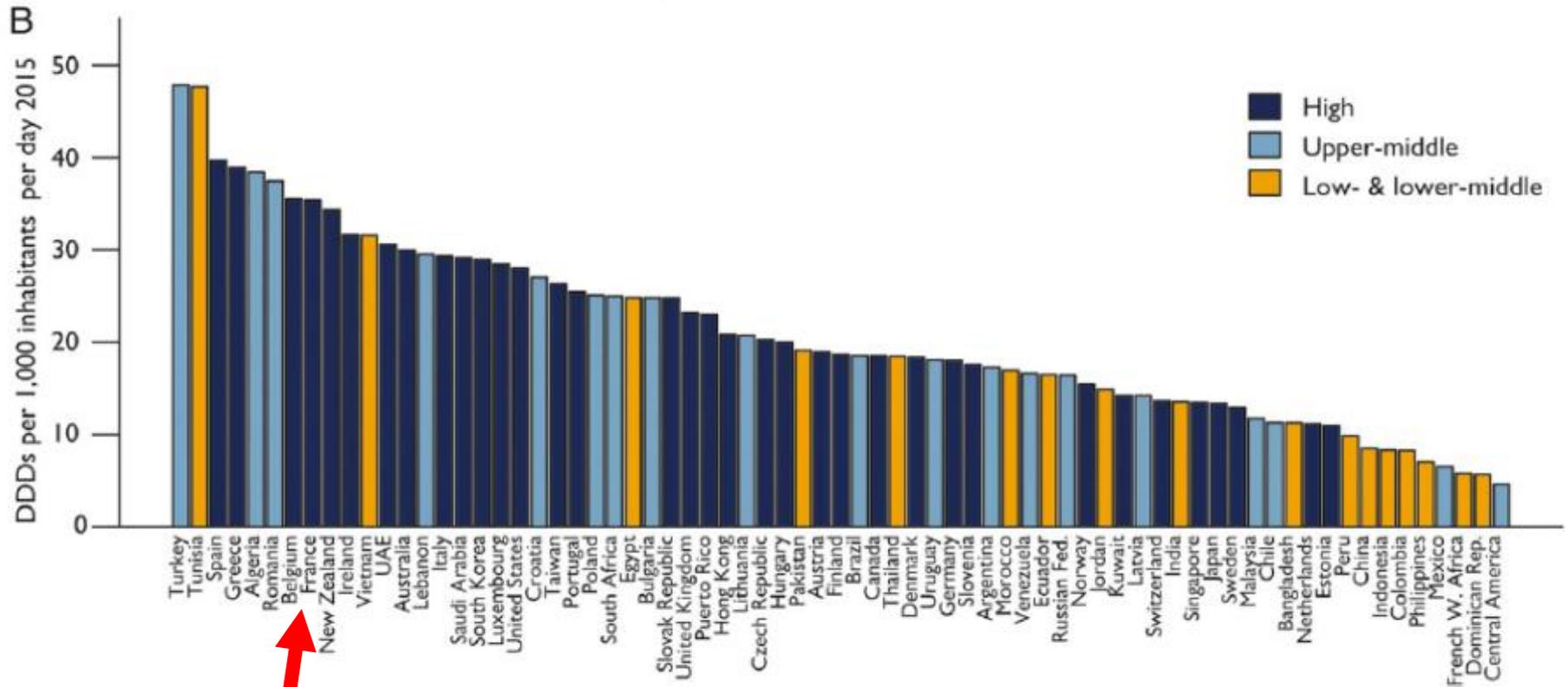


Figure 1: Global antibiotic consumption by class in 2000 and 2010
Standard units are defined as a single dose unit (ie, pill, capsule, or ampoule).

Consommation d'ATB

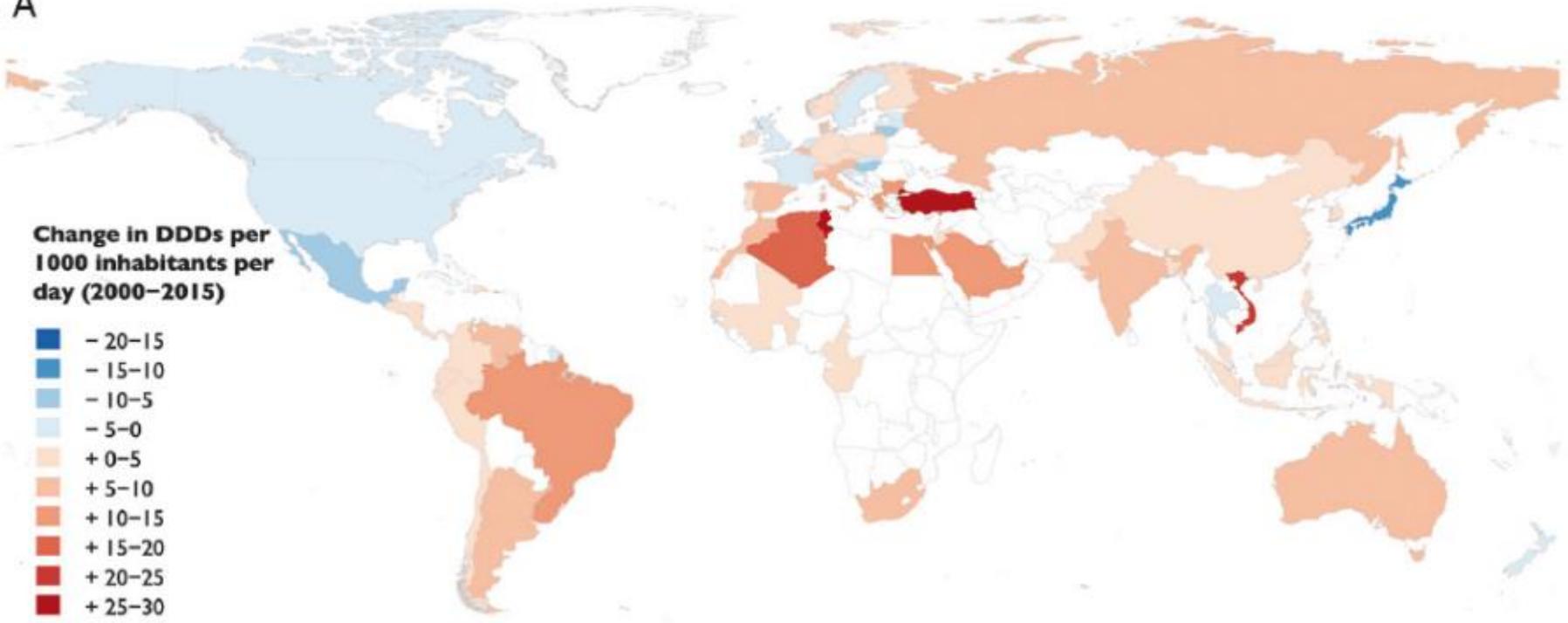


Consommation d'ATB



Évolution de la consommation

A



RESEARCH ARTICLE

Open Access

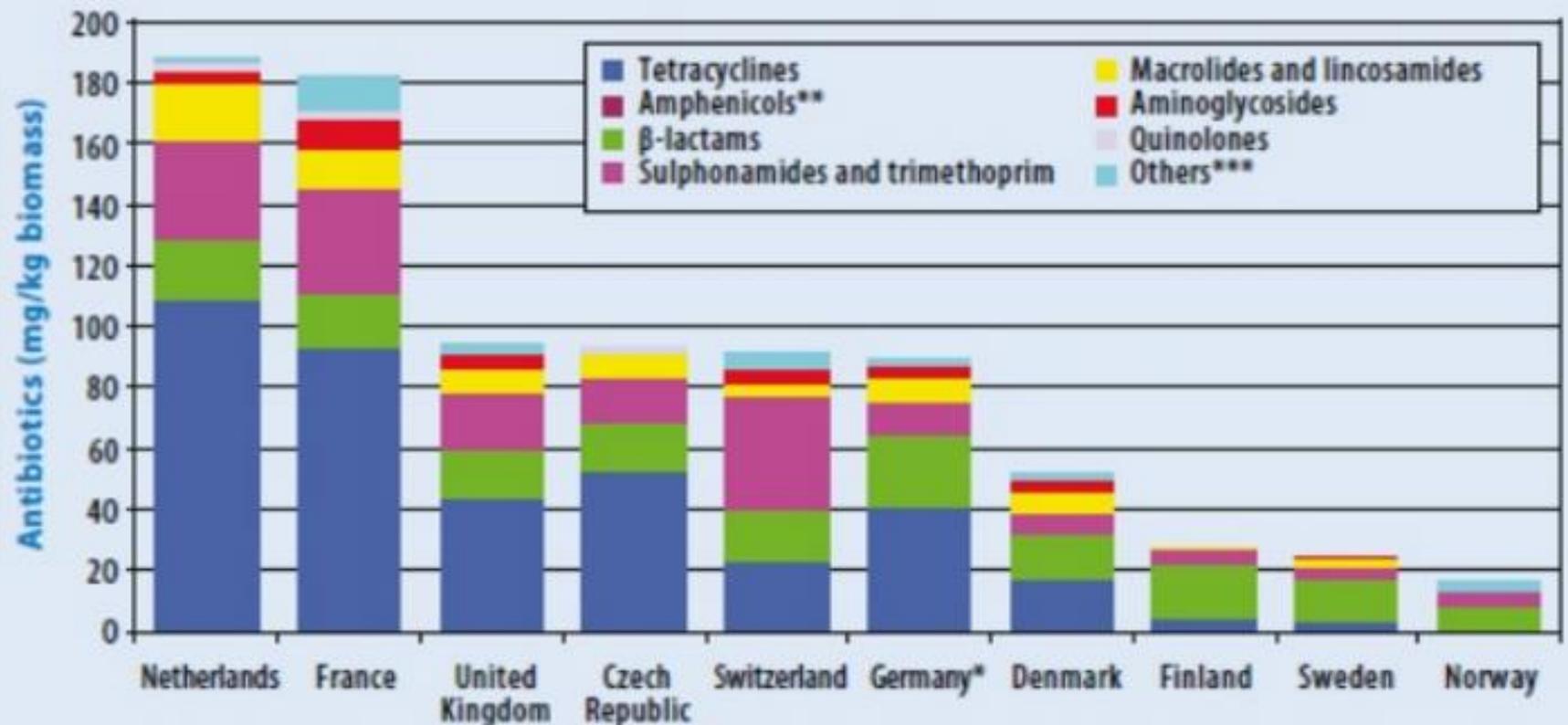
Trends in antibiotic use among outpatients in New Delhi, India

Anita Kotwani^{1*} and Kathleen Holloway²

Conclusions: A very high consumption of antibiotics was observed in both public and private sector outpatients. There was a high use of broad spectrum and newer antibiotics in the community. Suitable and sustainable interventions should be implemented to promote rational use of antibiotics that will help in decreasing the menace of antibiotic resistance.



Fig. 3. Amounts of veterinary antibiotics sold in 2007 per kg biomass of pig meat, poultry meat and cattle meat produced, plus estimated live weight of dairy cattle



* 2005 data.

** Amounts are so small as to be invisible in this figure.

*** The substances included in this category vary between countries.

Source: Grave, Torren-Edo & Mackay (19).

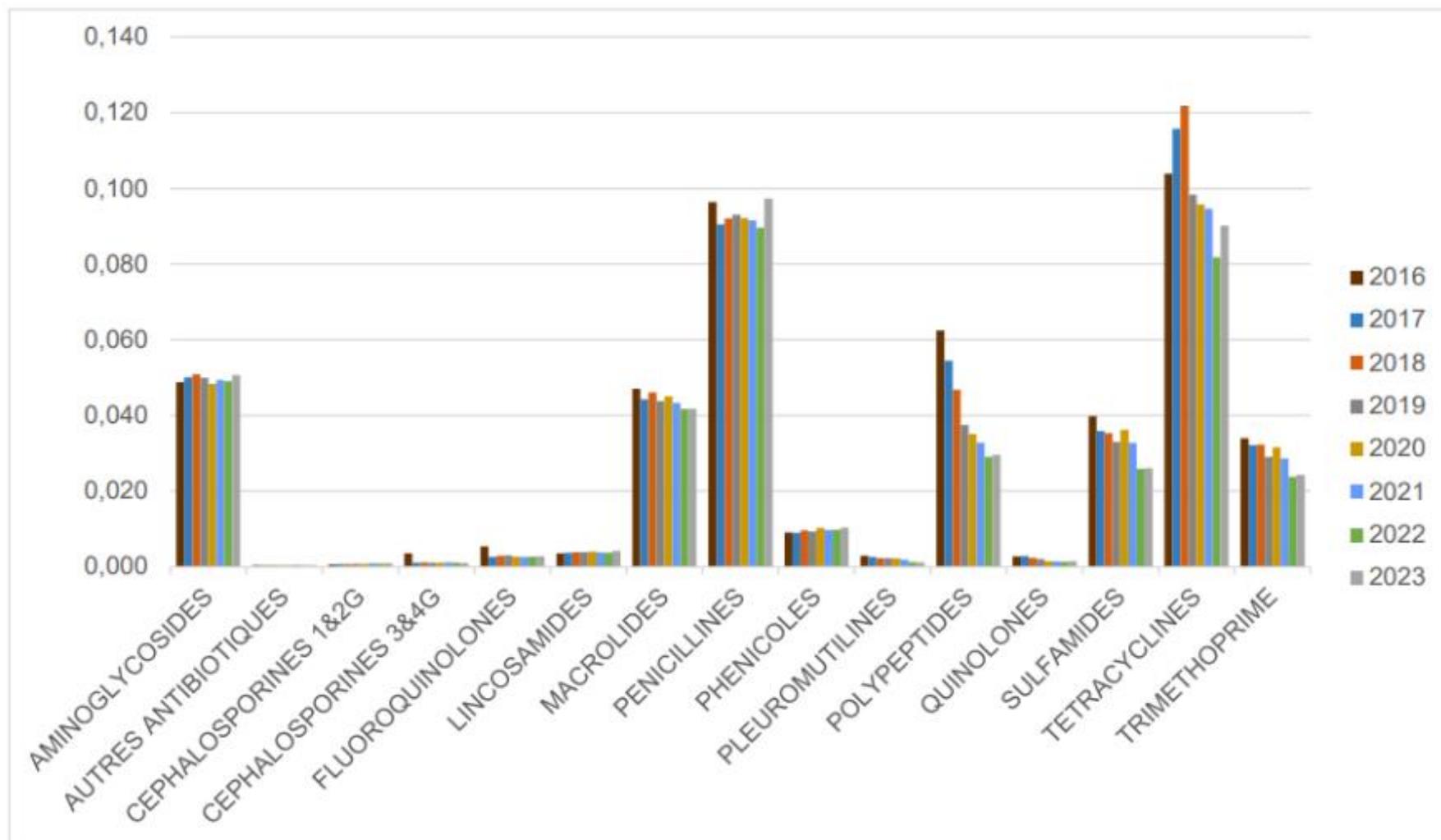
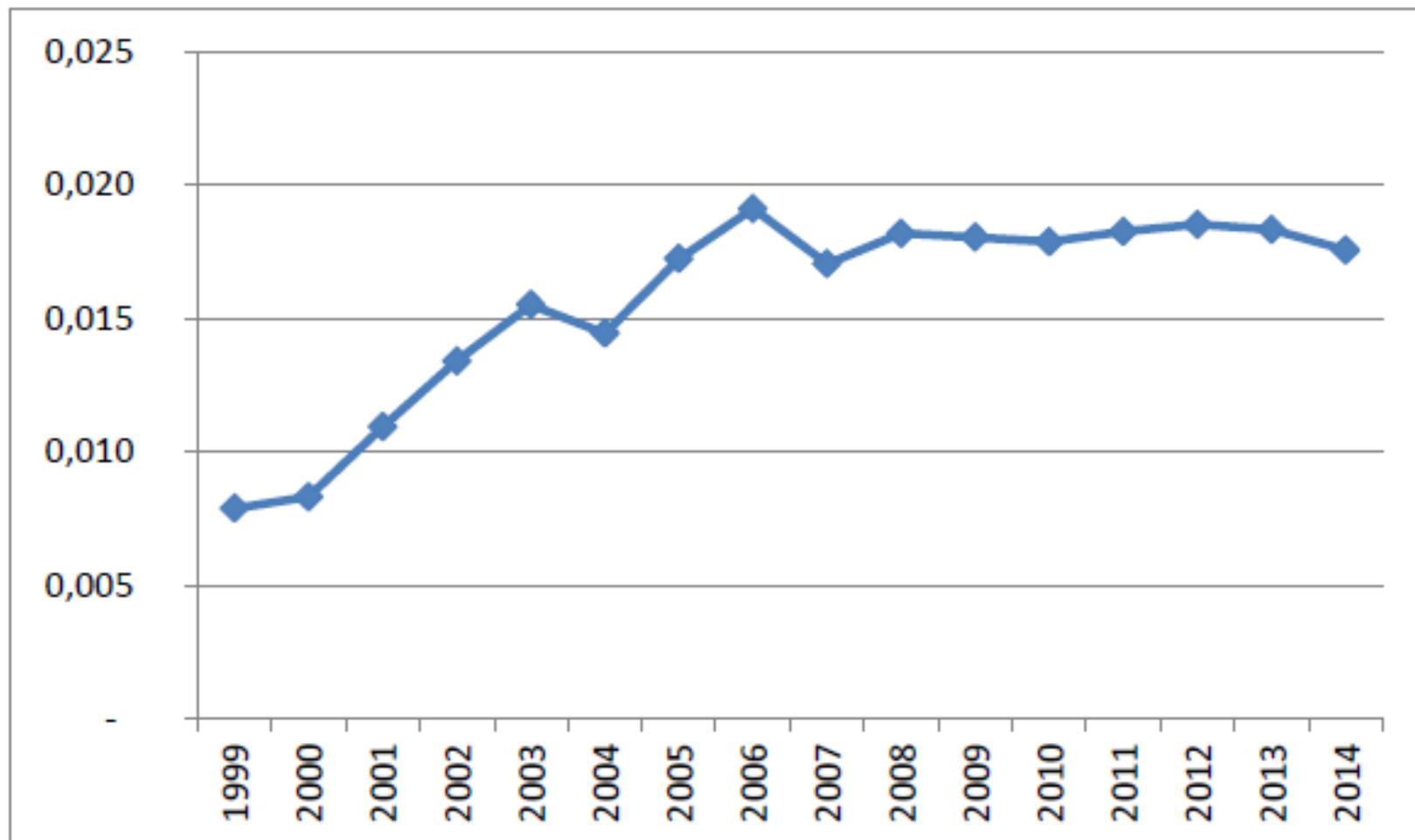


Figure 5 : Évolution de l'exposition animale en France par famille d'antibiotiques depuis 2016 (ALEA)

Consommation animale

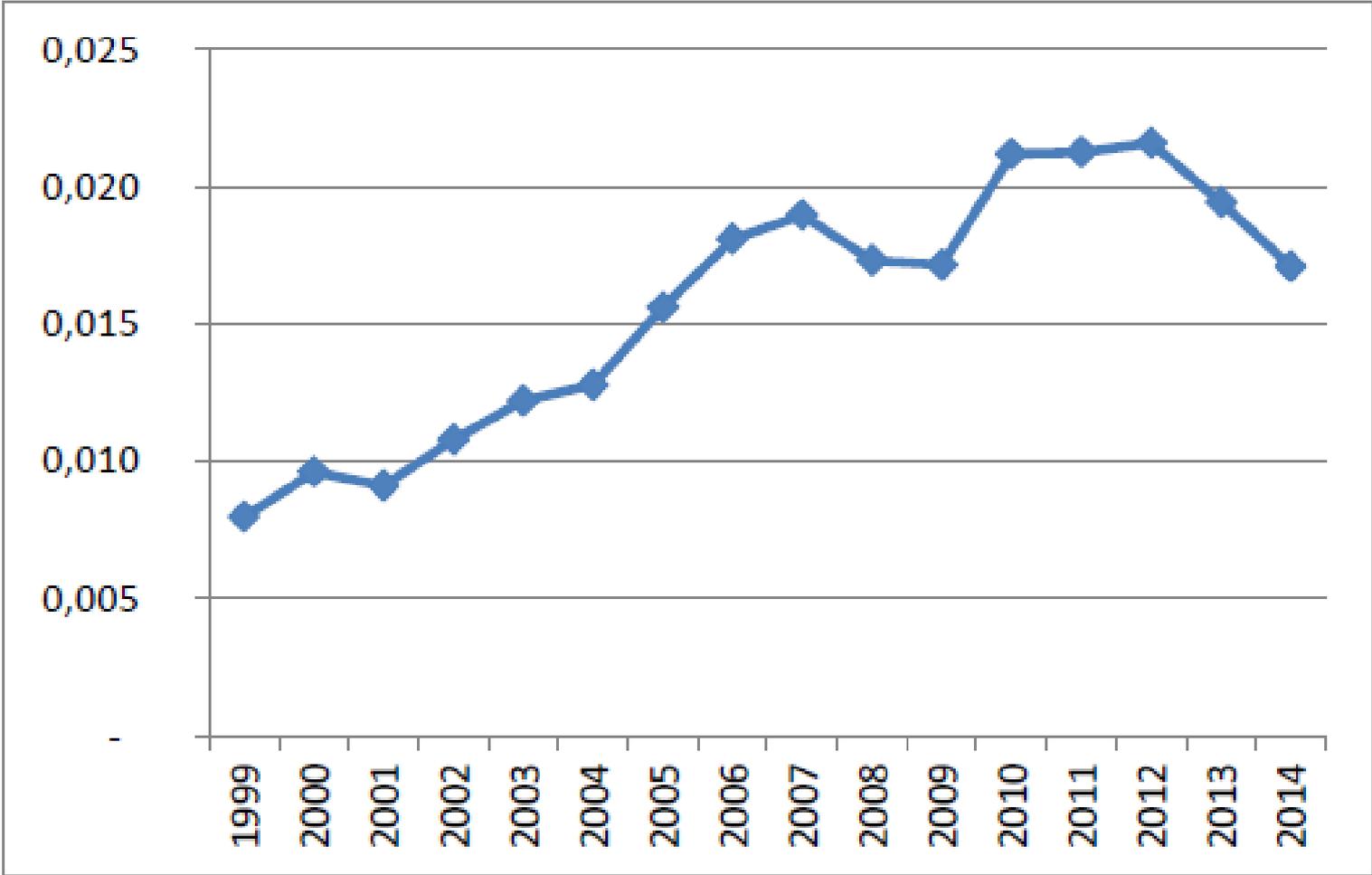
Figure 1. Evolution de l'exposition aux Fluoroquinolones (ALEA)



Consommation animale

ANMV

Figure 2. Evolution de l'exposition aux Céphalosporines par voie parentérale (ALEA)

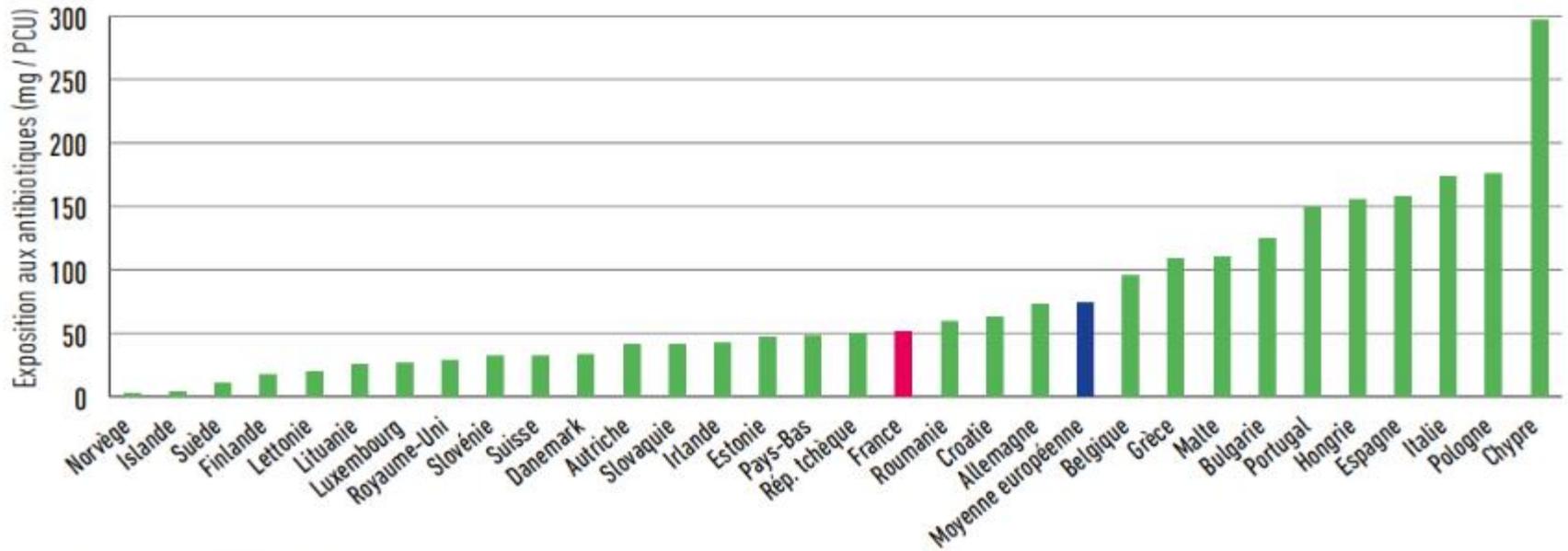


Consommation animale

ANMV

Exposition animale aux ATB

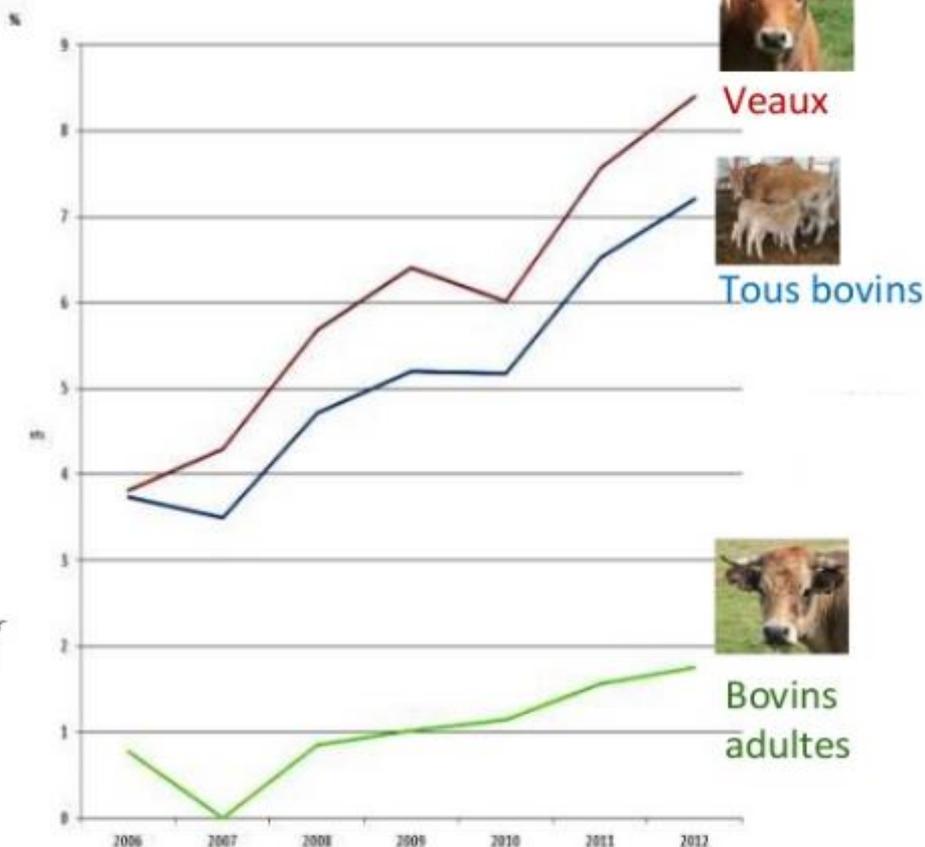
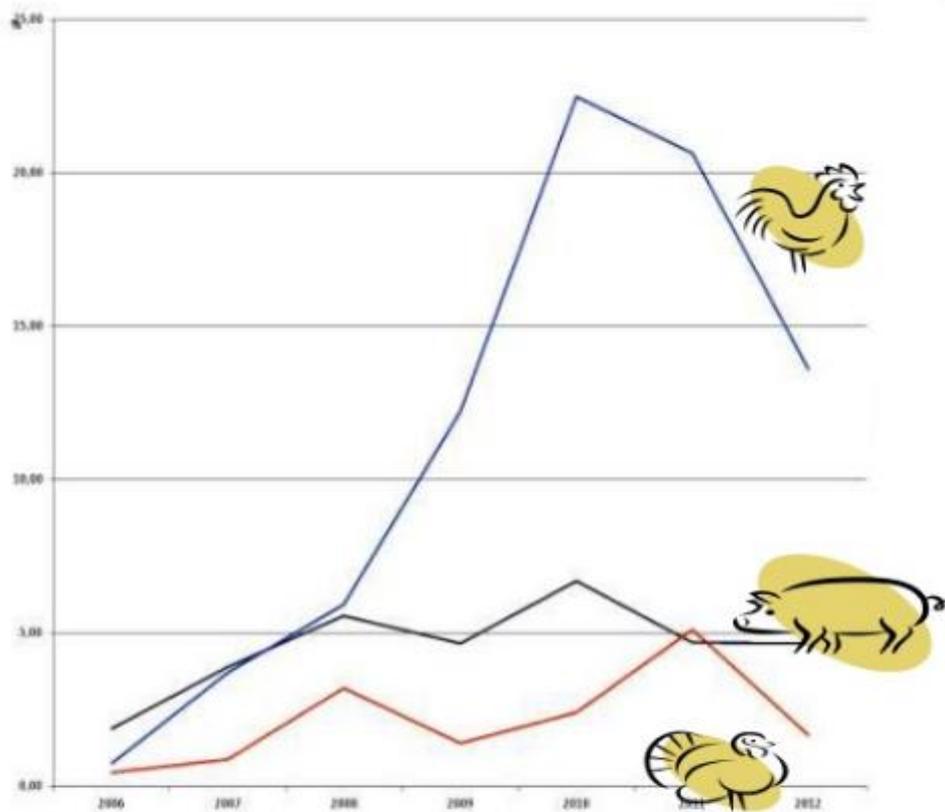
FIGURE 5. Exposition aux antibiotiques : place de la France en Europe.
Santé animale, données 2021



Source : *ESVAC via Anses – ANMV*

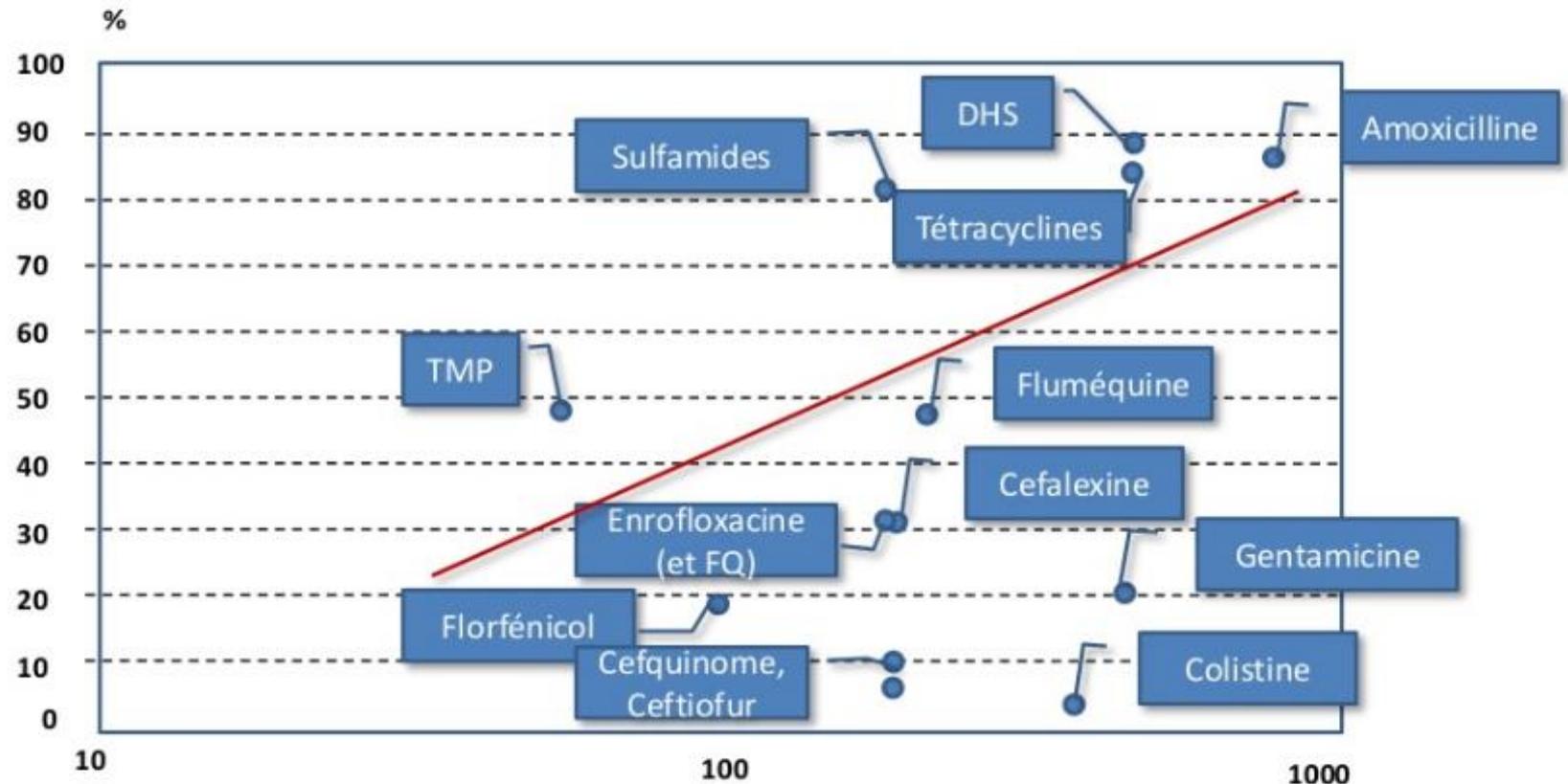
Sensibilité d'*E. coli* aux céphalosporines

*Evolution des proportions de souches d'*E. coli* non-sensibles au ceftiofur entre 2006 et 2012*



Corrélation entre niveau d'exposition et résistance

Exemple d'*E. coli* chez les bovins



Corrélation marquée entre niveau d'utilisation et antibiorésistance, sauf pour la colistine. Source: Le point vétérinaire

Le 4^{ème} âge : maintenant

Deux destins possibles

- Poursuite de l'irresponsabilité
 - Poursuite du mésusage humain
 - Indication, dose, durée, molécule ...
 - Poursuite du manuportage en soin
 - Poursuite du mésusage animal
 - Sans développement de nouveaux ATB ...
- Redressement de la situation
 - Cultiver le bon usage
 - Volonté politique à tous les niveaux



Liste des antibiotiques critiques

Actualisation 2015

Publication Février 2016

Antibiotiques particulièrement générateurs de résistances bactériennes

- association amoxicilline-acide clavulanique
- céphalosporines : plus grande préoccupation pour les spécialités administrées par voie orale que par voie injectable ; plus grande préoccupation pour les céphalosporines de troisième et quatrième générations, et pour la catégorie « autres céphalosporines » ; préoccupation pour la ceftriaxone
- fluoroquinolones
- témocilline*

** Pression de sélection en lien avec la problématique d'une dose optimale non établie*

Antibiotiques de dernier recours

Vis à vis des cocci à Gram positif

- daptomycine
- glycopeptides**
- linézolide, tédizolide

Vis à vis des bactéries à Gram négatif

- colistine injectable
- pénèmes**
- phénicolés
- tigécycline

Vis à vis des bactéries à Gram positif et à Gram négatif

- fosfomycine injectable

***Particulièrement générateurs de résistances bactériennes*

ANTIMICROBIAL RESISTANCE THREATS in the United States, 2021-2022

<https://www.cdc.gov/antimicrobial-resistance/media/pdfs/antimicrobial-resistance-threats-update-2022-508.pdf>

Threat	Change in Rates or Number of Infections***				
	2020 vs. 2019	2021 vs. 2020	2022 vs. 2021	2022 vs. 2019	
URGENT*	Hospital-onset CRE	▲ Increase	▲ Increase	▬ Stable	▲ Increase
	Hospital-onset Carbapenem-resistant <i>Acinetobacter</i>	▬ Stable	▬ Stable	▬ Stable	▲ Increase**
	Clinical Cases of <i>C. auris</i>	▲ Increase	▲ Increase	▲ Increase	▲ Increase
SERIOUS*	Hospital-onset MRSA	▲ Increase	▬ Stable	▼ Decrease	▬ Stable
	Hospital-onset VRE	▲ Increase	▲ Increase	▬ Stable	▲ Increase
	Hospital-onset ESBL-producing Enterobacterales	▲ Increase	▬ Stable	▬ Stable	▲ Increase
	Hospital-onset MDR <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	▲ Increase	▲ Increase	▬ Stable	▲ Increase

* Threat level for each pathogen, as categorized in CDC's *Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019*.

** There was no statistically significant difference in rate of hospital-onset carbapenem-resistant *Acinetobacter* in 2020, 2021, and 2022 when compared to the previous year. However, there was a statistically significant increase in rate of hospital-onset carbapenem-resistant *Acinetobacter* in 2022 when compared to 2019.

*** Hospital-onset rates were described using multivariable models for all threats except *C. auris*. Please note that in above table, stable indicates there was no statistically significant increase or decrease, decrease indicates a statistically significant decrease where $p < 0.05$, and increase indicates a statistically significant increase where $p < 0.05$, for all threats except for *C. auris*. Increases or decreases in *C. auris* were indicated by changes in the number of clinical cases reported nationally without hypothesis testing.

MESURER
& AMÉLIORER LA QUALITÉ

MANUEL

Certification des établissements de santé pour la qualité des soins

Critère 2.1-06 La pertinence des prescriptions d'antibiotiques est argumentée et réévaluée

Le respect des recommandations de bonnes pratiques d'antibiothérapie par les équipes est indispensable pour lutter contre l'antibiorésistance. La réévaluation de l'antibiothérapie entre la 24^e heure et la 72^e heure est systématique. Toute prescription d'un traitement antibiotique répond à une justification.

Tout l'établissement **Standard**

Éléments d'évaluation	
<p>Professionnels</p> <ul style="list-style-type: none">• Toute prescription d'un traitement antibiotique répond à une justification.• Les praticiens doivent pouvoir se référer à des recommandations locales pour l'antibiothérapie et pouvoir faire appel à un référent antibiothérapie pour l'établissement (externe ou interne).• Des évaluations régulières de la pertinence d'une prescription d'antibiotique entre la 24^e et la 72^e heure sont systématiques.• Les praticiens bénéficient de formations à l'utilisation des antibiotiques, notamment ceux en cours de cursus.	Traceur ciblé

IQSS

• ATBIR : indicateur de bonnes pratiques d'antibiothérapie.

Cible : antibiotique inscrit dans la liste des médicaments à risque

Rencontre	Étapes	Évaluation/Observations	Critères
Équipe	Prescription médicamenteuse	Toute prescription d'un traitement antibiotique répond à une justification.	2.1-06
		Les praticiens doivent pouvoir se référer à des recommandations locales pour l'antibiothérapie et pouvoir faire appel à un référent antibiothérapie pour l'établissement (externe ou interne).	2.1-06
		Les praticiens bénéficient de formations à l'utilisation des antibiotiques, notamment ceux en cours de cursus.	2.1-06
		Les professionnels concernés sont sensibilisés et formés aux risques spécifiques induits par l'utilisation de ces médicaments à risque.	2.3-06

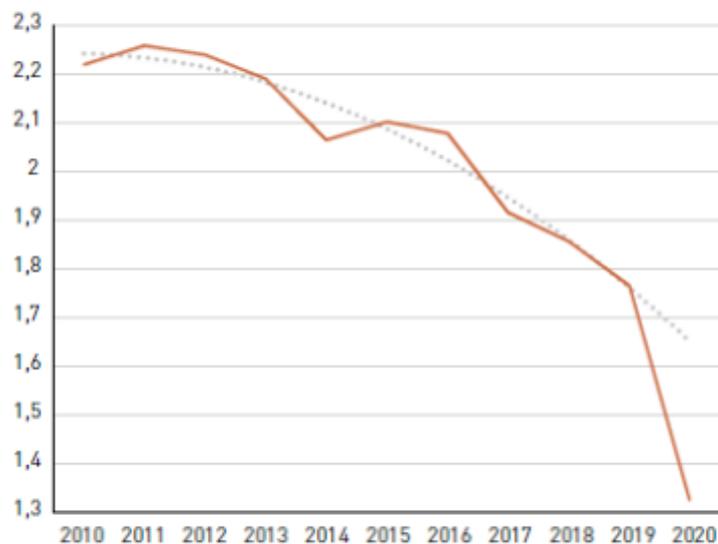
ANTIBIORÉSISTANCE



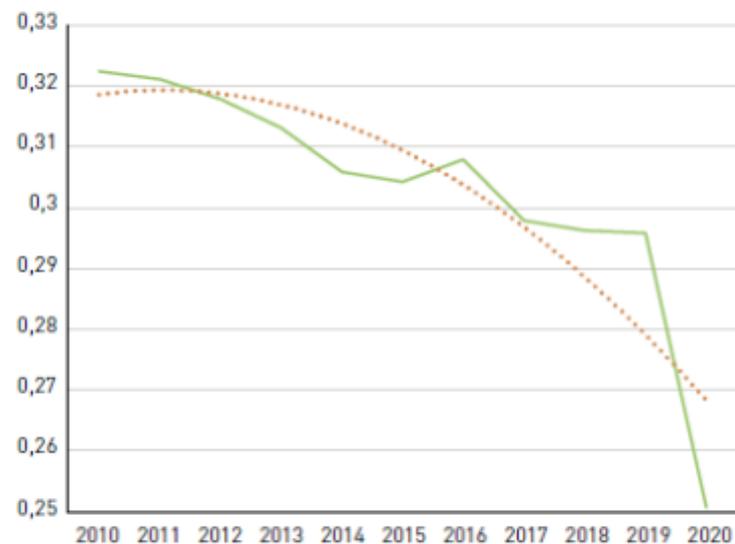
CONSOMMATION D'ANTIBIOTIQUES EN SECTEUR DE VILLE EN FRANCE 2010 – 2020

FIGURE 3 | Évolution 2010-2020 des prescriptions d'antibiotiques selon la spécialité médicale du prescripteur

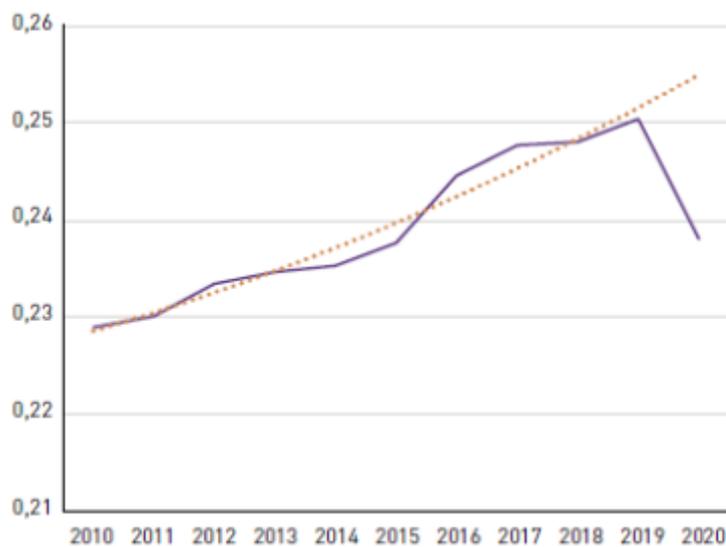
Généralistes



Médecins spécialistes



Dentistes



Autres professionnels de santé

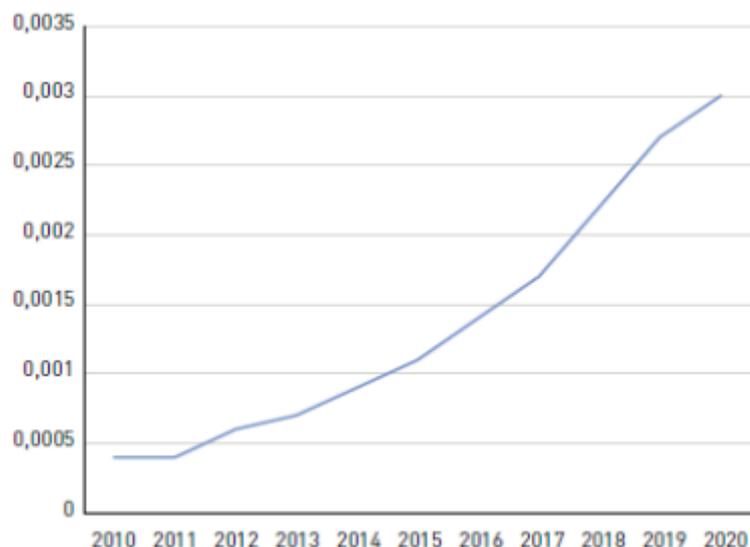


FIGURE 9 | Nombre de DDJ/1 000H/J et de nombre de prescriptions/1 000H/J par département en 2020

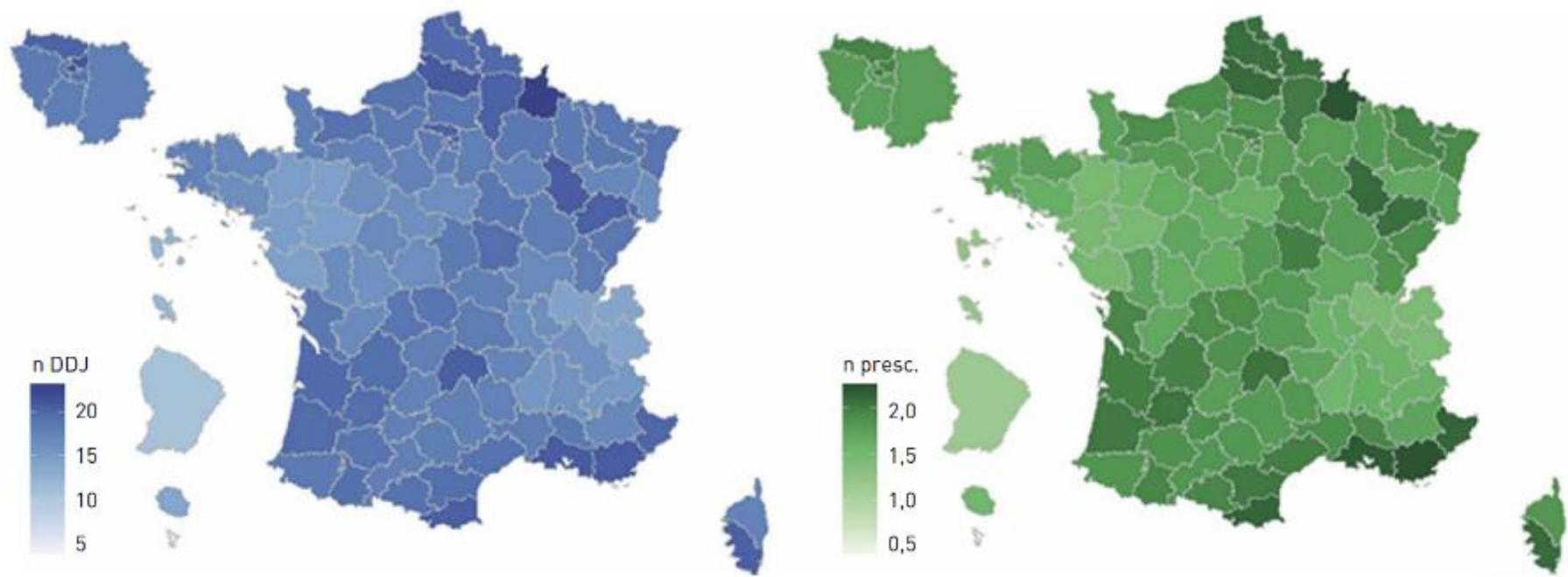
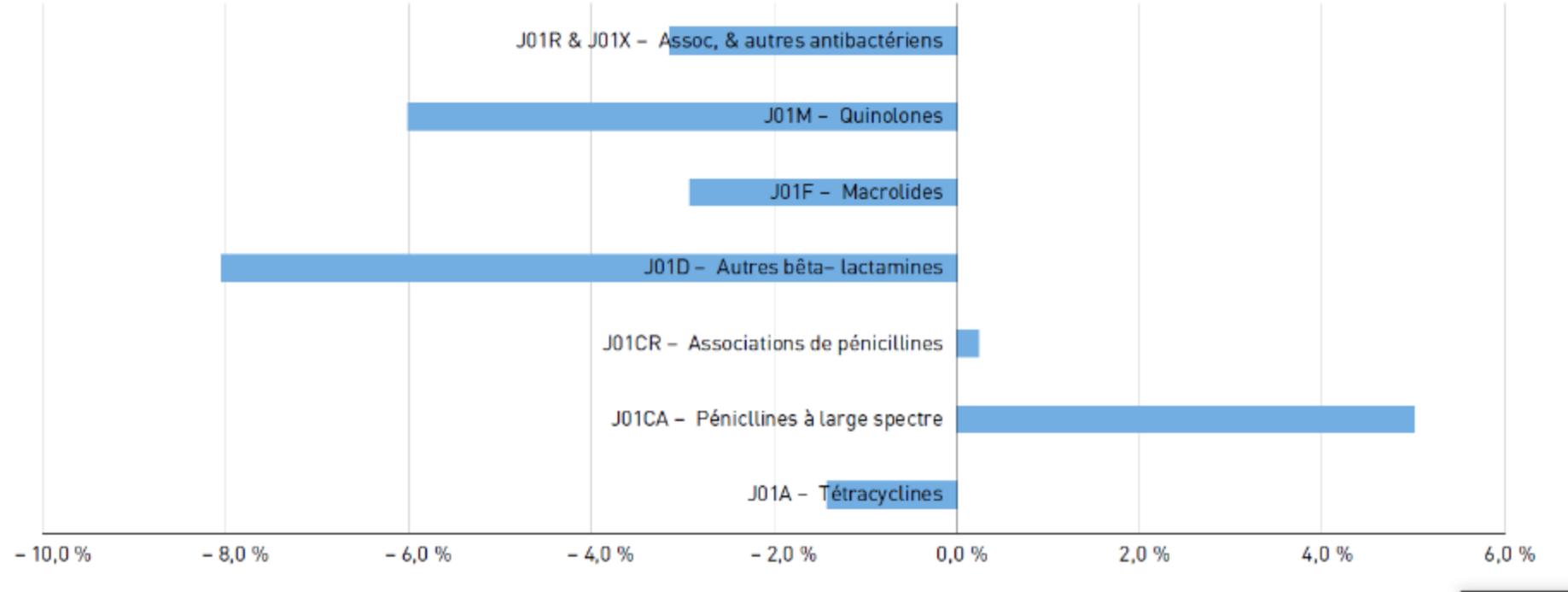


FIGURE 5 | Consommations d'antibiotiques dans les sept principales classes : variation annuelle moyenne des DDJ consommées entre 2010-2019



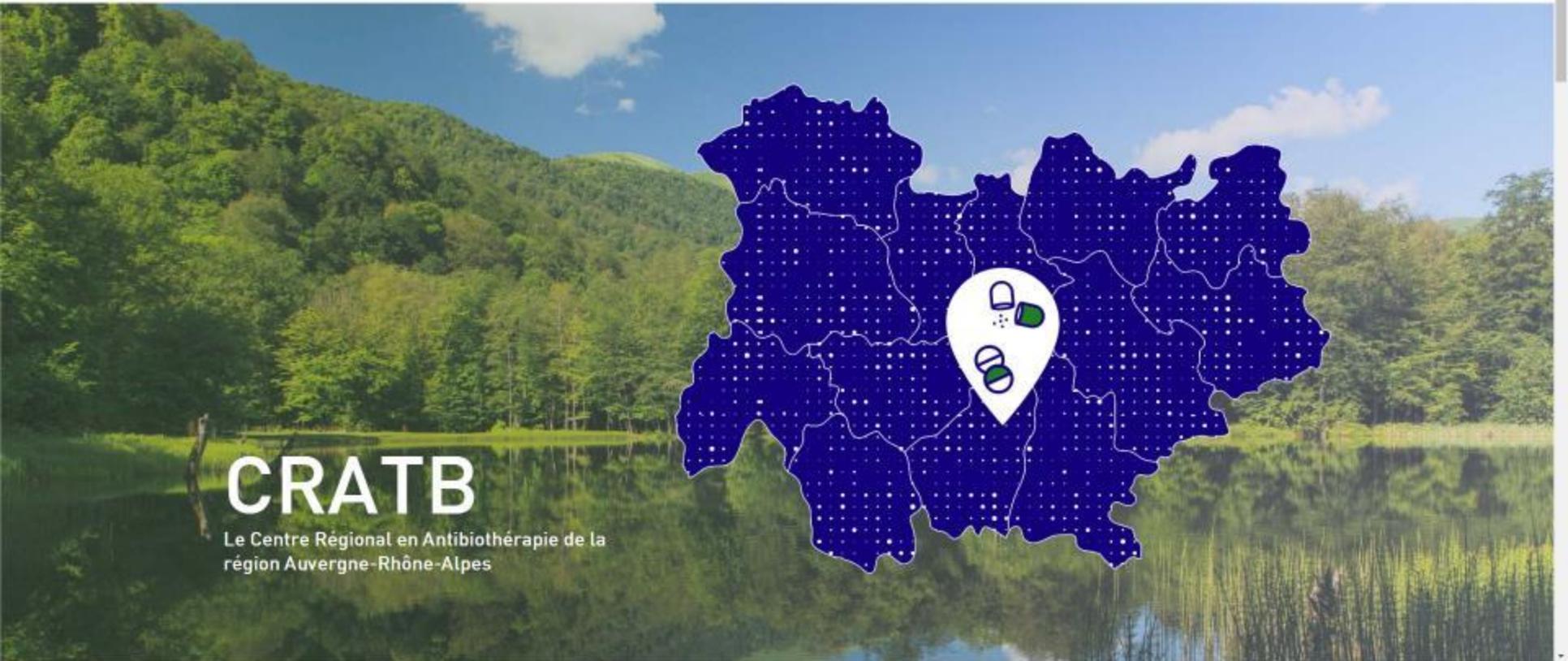


MINISTÈRE
DES SOLIDARITÉS
ET DE LA SANTÉ

*Liberté
Égalité
Fraternité*

**STRATÉGIE NATIONALE
2022-2025 DE PRÉVENTION
DES INFECTIONS ET
DE L'ANTIBIORÉSISTANCE
SANTÉ HUMAINE**





CRATB

Le Centre Régional en Antibiothérapie de la région Auvergne-Rhône-Alpes

Novembre 2023

Prévention de la résistance aux antibiotiques : **une démarche** **« Une seule santé »**



LES ANTiBiOTiQUES
bien soigner, c'est d'abord
bien les utiliser

ÉCOANTIBIO

RÉDUIRE L'UTILISATION DES ANTIBIOTIQUES VÉTÉRINAIRES



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



L'antibiorésistance est la faculté des bactéries à résister aux antibiotiques.

L'abus et le mauvais usage des antibiotiques favorisent beaucoup son développement.

Quelles conséquences ?

L'antibiorésistance rend les antibiotiques inefficaces : ils ne détruisent plus les bactéries et ne permettent plus la guérison. C'est un problème majeur en santé humaine et en santé animale.

Voilà pourquoi leur utilisation doit être réservée aux situations le nécessitant.

Éviter l'antibiorésistance

L'utilisation respectueuse des antibiotiques, en suivant bien les conseils des professionnels de santé que sont les vétérinaires et les pharmaciens, s'oppose à l'antibiorésistance.

De même, le respect de simples règles d'hygiène lutte efficacement contre les infections et le risque d'antibiorésistance.

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



LAVER L'ANIMAL SI IL EST SALE, DÉSINFECTER SES PLAIES, ASSURER SON HYGIÈNE BUCCO-DENTAIRE, NETTOYER YEUX, OREILLES... SANS OUBLIER DE SE LAVÉR LES MAINS RÉGULIÈREMENT ET MAINTENIR PROPRES LES LIEUX DE REPOS DE L'ANIMAL.

Pour que les antibiotiques soient efficaces :



RESPECTER LES DOSES PRESCRITES



RESPECTER LA DURÉE DU TRAITEMENT : IL NE DOIT PAS ÊTRE INTERROMPU SANS AVIS VÉTÉRINAIRE



NE PAS RÉUTILISER LES ANTIBIOTIQUES D'UN TRAITEMENT PRÉCÉDENT

**CHIENS
& CHATS
EN FRANCE**



7,4
MILLIONS
DE CHIENS

11,4
MILLIONS
DE CHATS

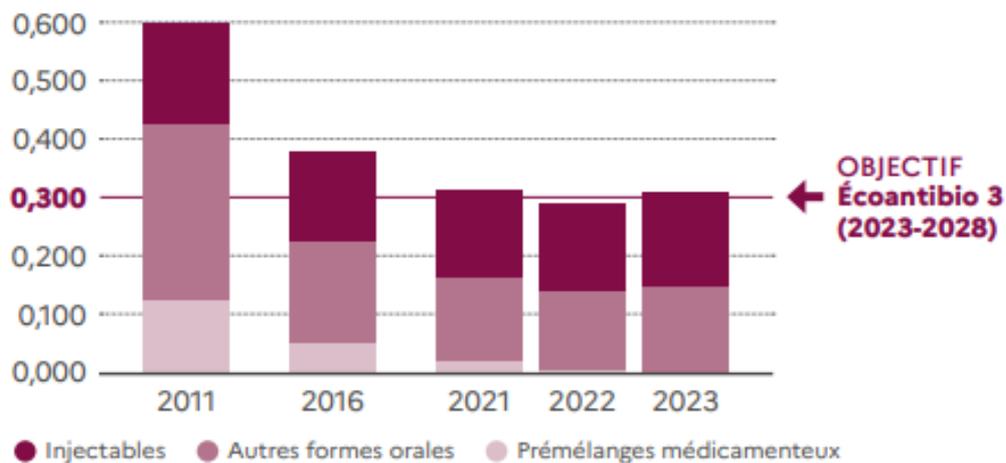
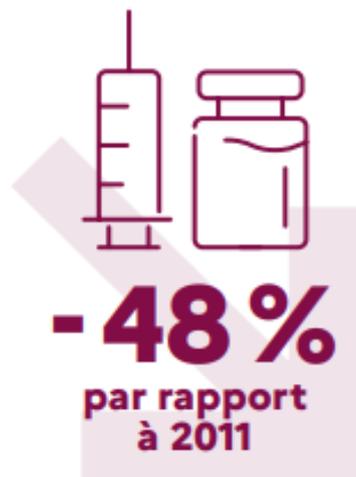
41%
DES FOYERS SONT
POSSESSEURS DE CHIEN(S)
ET/OU DE CHAT(S)

SOURCE :
ENQUÊTE FACCU/
SOFRES 2012

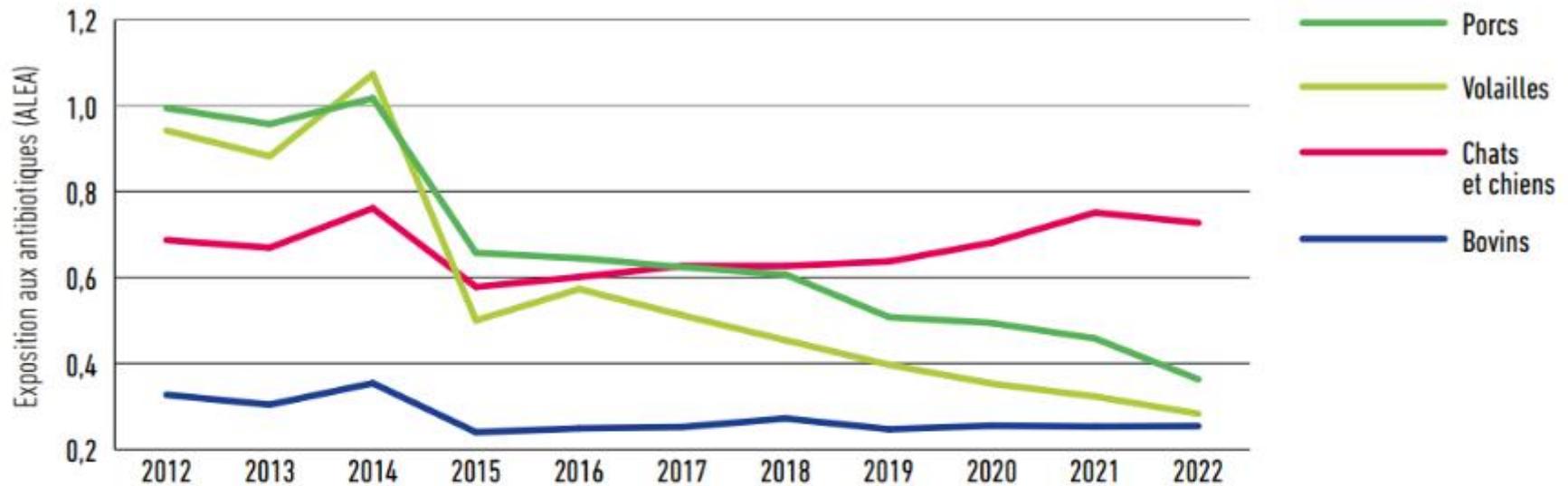
MÉDICAMENTS ANTIMICROBIENS CHEZ L'ANIMAL EN FRANCE EN 2023

SUIVI DES VENTES DE MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES

EXPOSITION DES ANIMAUX AUX ANTIBIOTIQUES

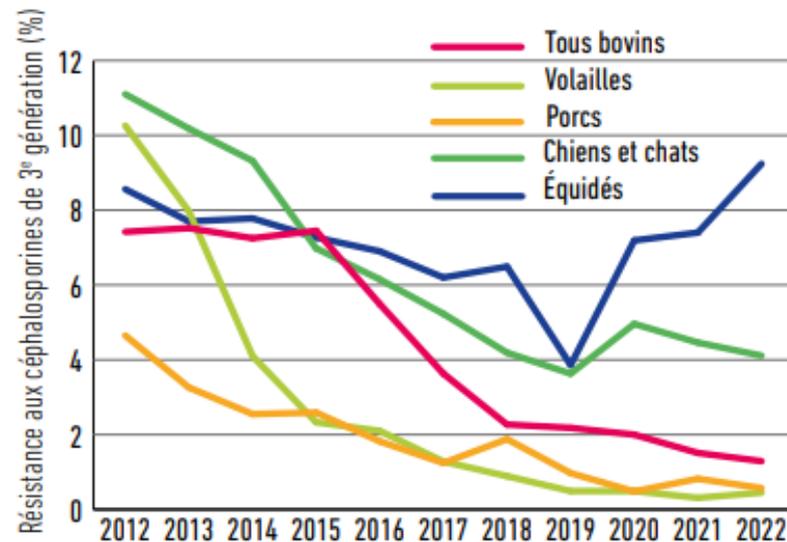


Exposition animale



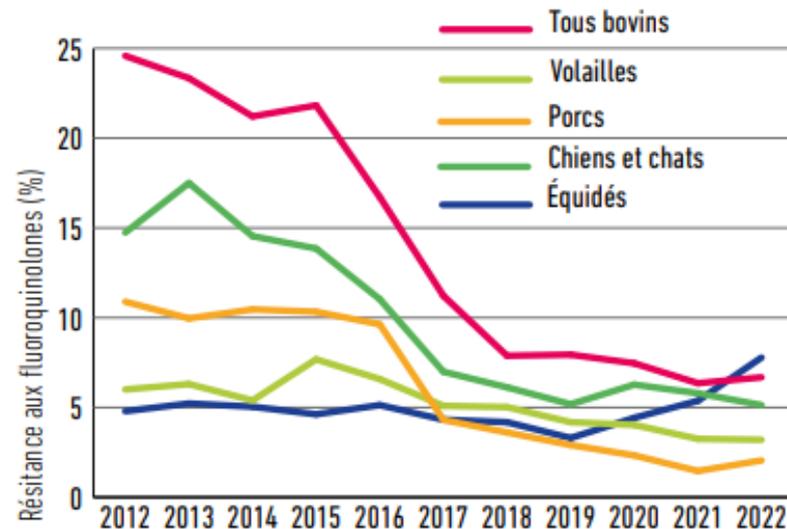
Source : Anses – ANMV

L'exposition globale des animaux aux antibiotiques a diminué de 48,6 % entre 2012 et 2022⁽¹⁾. Cette baisse de l'exposition a concerné toutes les espèces animales jusqu'en 2015. Elle se poursuit pour les espèces dont les produits sont destinés à la consommation humaine. Pour les animaux de compagnie (chats et chiens), après une période d'augmentation de 2015 à 2021, la consommation d'antibiotiques de ces espèces a diminué en 2022.



Résistance chez l'animal

E. Coli R aux C3G



E. Coli R aux FQ

https://resapath.anses.fr/resapath_uploadfiles/files/Documents/Publications/2023_SpF_Une%20d%C3%A9marque%20une%20seule%20sant%C3%A9_Plaquette.pdf



APUA[®]

September 2013
Volume 31, No. 2

NEWSLETTER

PUBLISHED CONTINUOUSLY SINCE 1983 BY THE ALLIANCE FOR THE PRUDENT USE OF ANTIBIOTICS

Nightmare bacteria and the worldwide threat to carbapenems

Vous êtes la génération d'après

- Après le *peak oil*
- Après l'apparition du continent de plastique
- Après l'établissement du réchauffement climatique
 - Et les lobbies qui le nient
- Après le trou dans la couche d'ozone
- Après l'établissement de la multirésistance bactérienne

THERE IS ALWAYS

HOPE

