

Préservation des antibiotiques et nouvelles molécules

Rozenn Le Berre, CHRU de Brest

Journée d'infectiologie du Littoral Breton, Pont-Aven le 17 mai 2019

Pourquoi avons-nous besoin de nouvelles molécules?

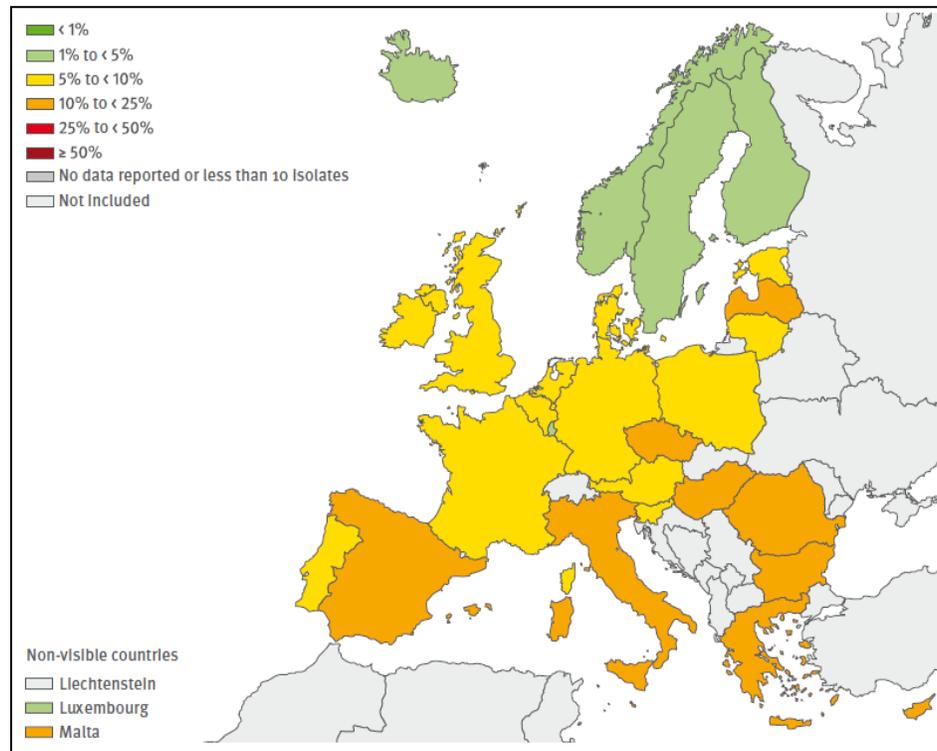


Evolution de la résistance bactérienne en Europe

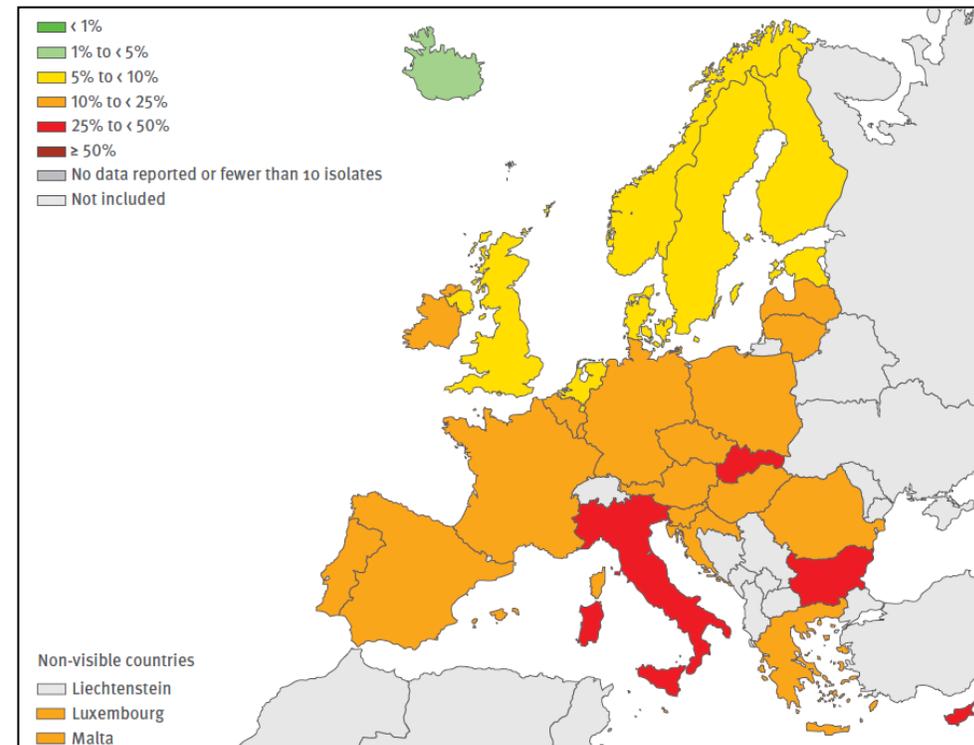
E. Coli résistants aux céphalosporines de 3^{ème} génération



2010



2016

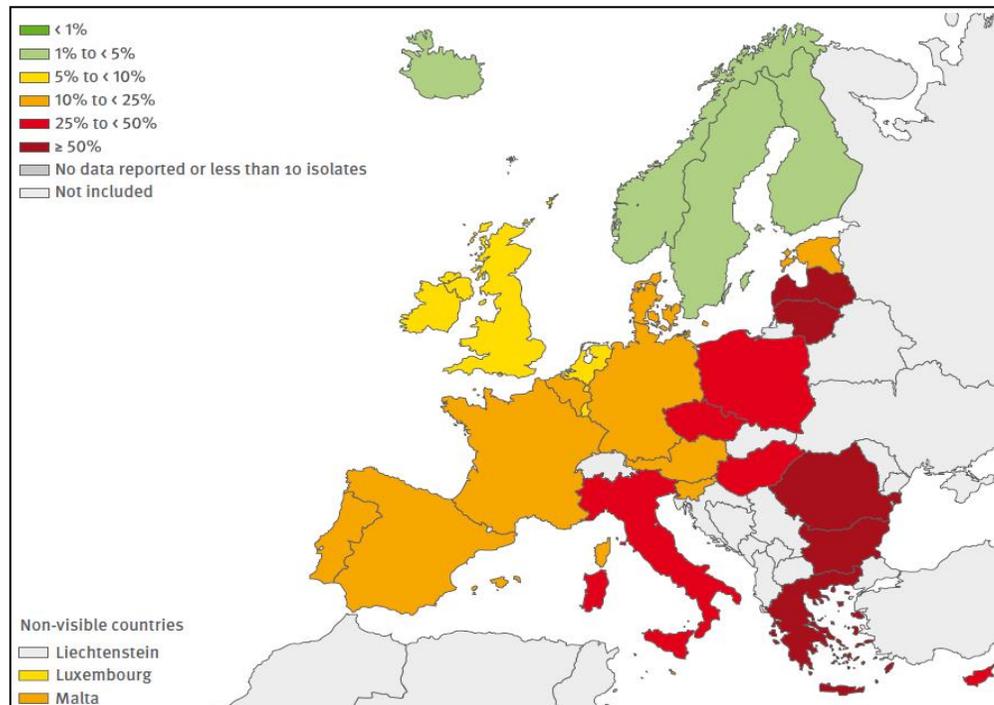


Evolution de la résistance bactérienne en Europe

K. pneumoniae résistant aux céphalosporines de 3^{ème} génération

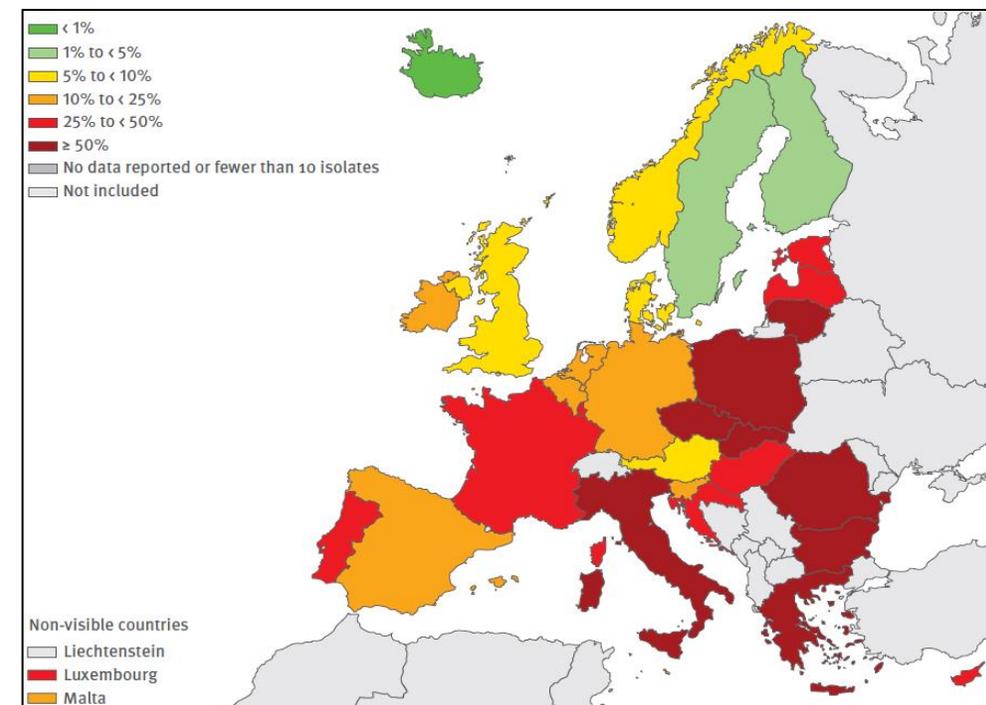


2010



France : 17,8%
Italie : 46,5%
Grèce : 74,6%

2016



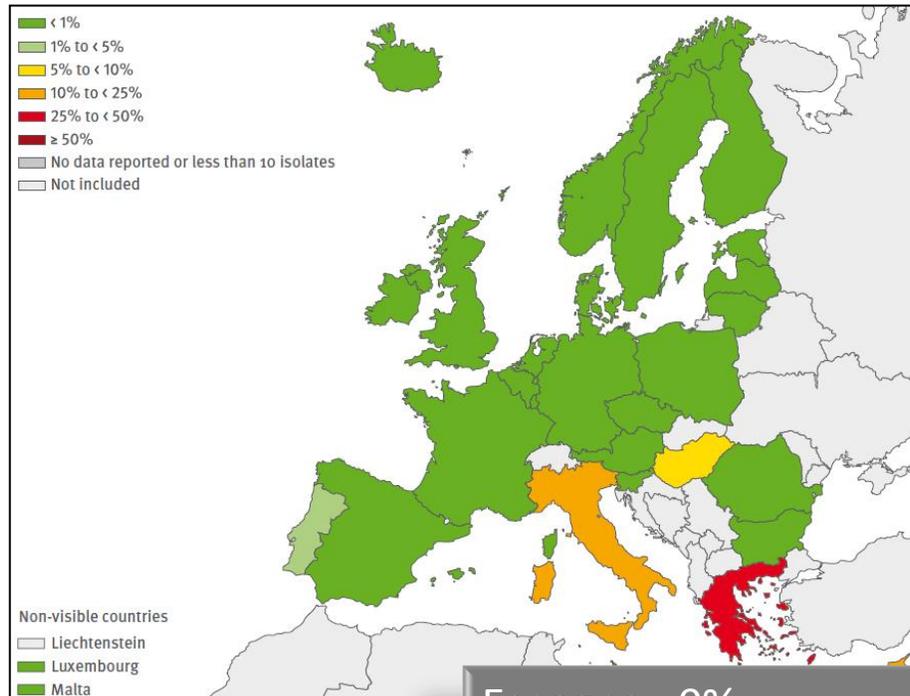
France : 28,9%
Italie : 55,8%
Grèce : 72,5%

Evolution de la résistance bactérienne en Europe

K. pneumoniae résistant aux carbapénèmes

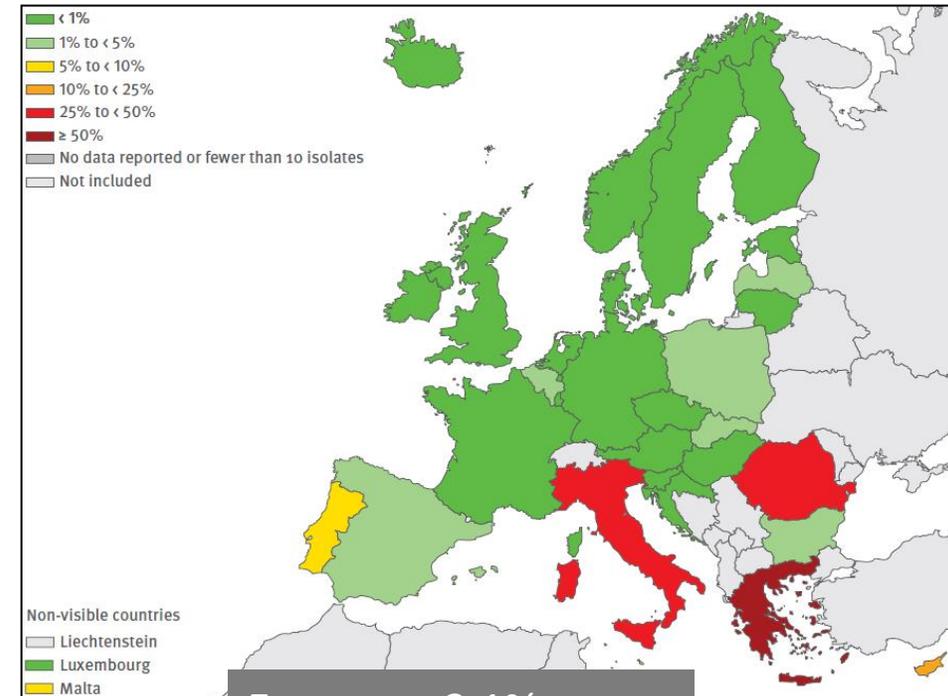
bactéries hautement résistantes émergentes: bactéries sécrétrices de carbapénémases (KPC)

2010



Espagne : 0%
France : 0,1%
Italie : 15,2%
Grèce : 49,1%

2016

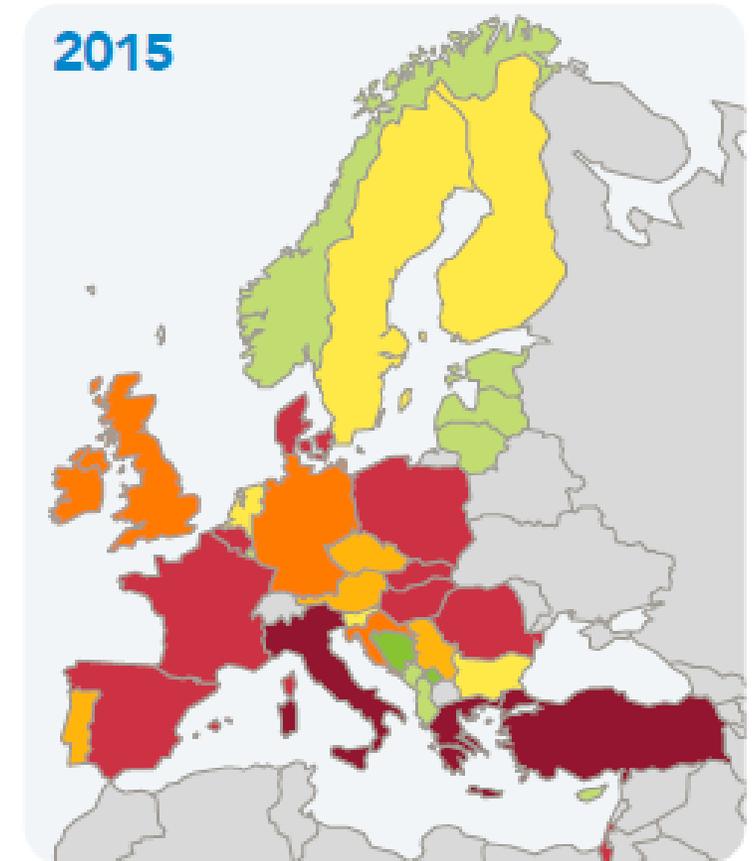
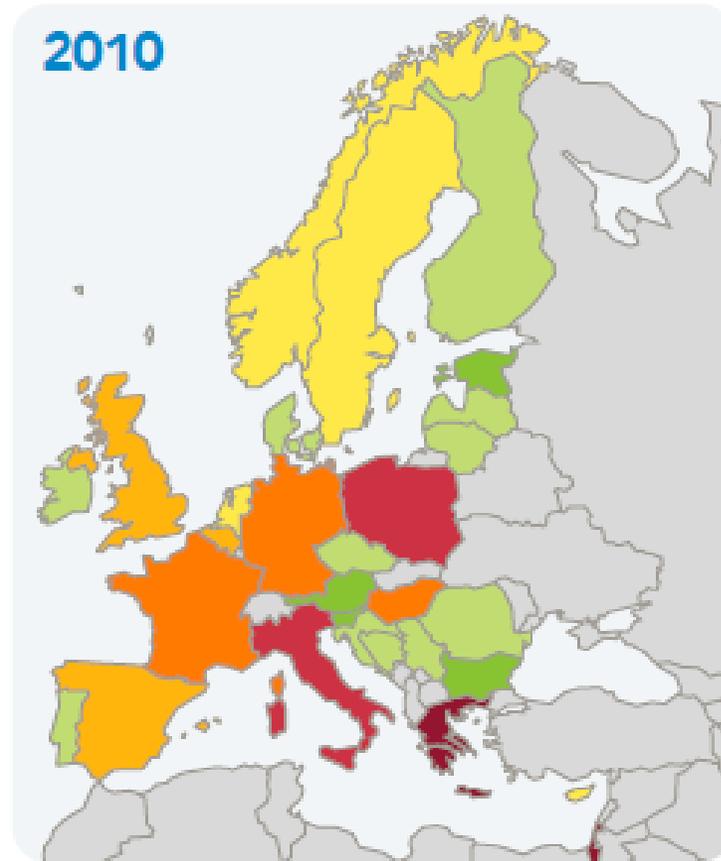


Espagne : 2,1%
France : 0,4%
Italie : 33,9%
Grèce : 66,9%

Comparaison des stades épidémiologiques des Entérobactéries résistantes aux carbapénèmes dans 38 pays en 2010 et 2015

Pourcentage de résistance

- Pays non participants
- Aucun cas signalé (Stade 0)
- Présence sporadique (Stade 1)
- Epidémie hospitalière isolée (Stade 2a)
- Epidémies hospitalières sporadiques (Stade 2b)
- Propagation régionale (Stade 3)
- Propagation interrégionale (Stade 4)
- Situation endémique (Stade 5)



causes de la résistance aux antibiotiques



En France en 2016

786 tonnes d'antibiotiques

90% en ville; 7% en établissement de santé

En Europe : France est au 4^{ème} rang des pays les plus consommateurs d'antibiotique

Consommation > 30% de la moyenne européenne



En France en 2016

514 tonnes d'antibiotiques

96% animaux d'élevage

4% animaux de compagnie

Quelles solutions face à ces bactéries résistantes ?

- Maîtriser la consommation d'antibiotiques
 - Rationaliser les durées de traitement
 - Adapter l'antibiotique aux résistances
 - **Ne pas traiter les colonisations bactériennes, ni les virus**
 - Utiliser des antibiotiques à spectre plus étroit
- Maîtriser la diffusion des bactéries résistantes
 - Surveillance épidémiologique
 - Détection des patients à risque
 - Mise en place de mesures de contrôle des diffusions
- Trouver de nouvelles molécules



Solutions : Ne pas traiter les colonisations bactériennes ni les virus par des antibiotiques

Colonisation urinaire

Pas de traitement sauf :

- geste urologique invasif,
- grossesse (dépistage à partir du 4ème mois)

Pas d'ECBU de contrôle si évolution clinique satisfaisante



Colonisation cutanée

Pas de traitement

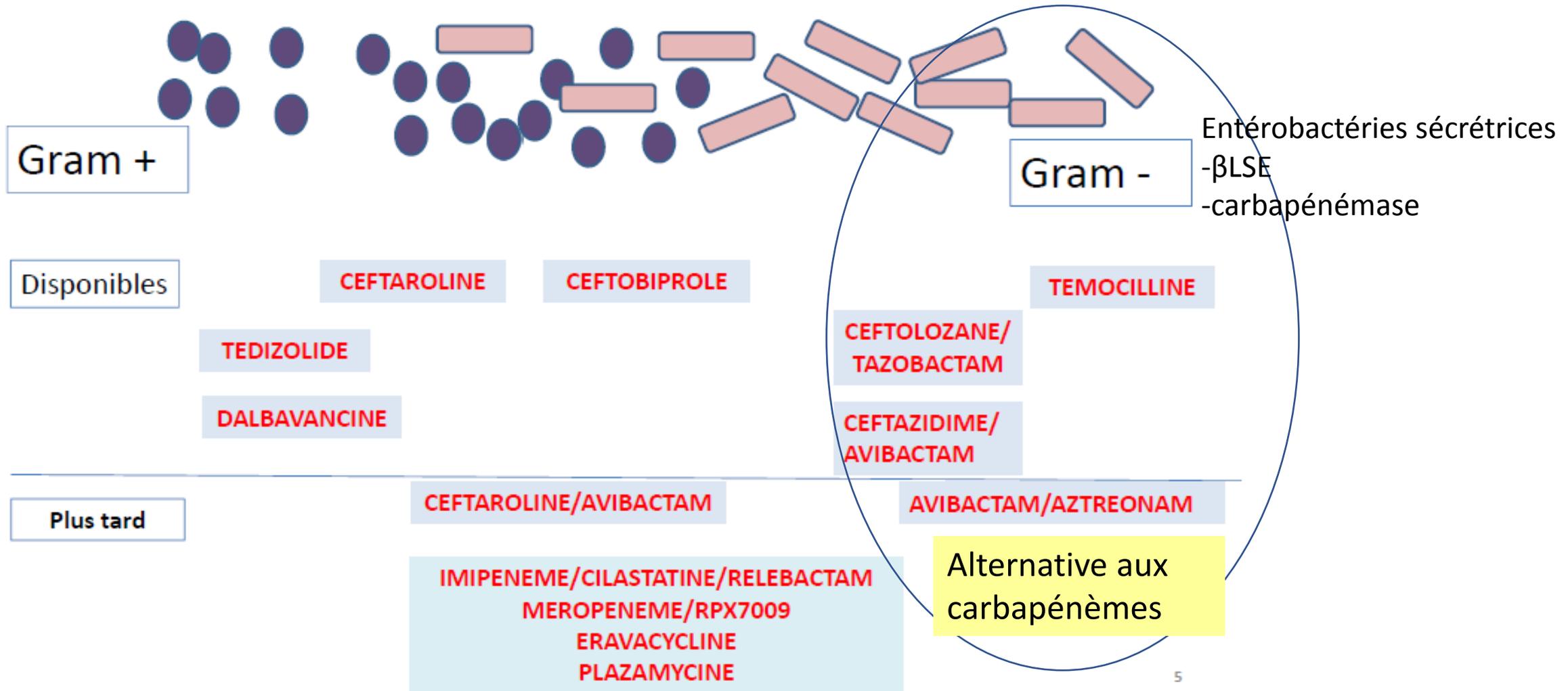


Quelles solutions face à ces bactéries résistantes ?

- Maîtriser la consommation d'antibiotiques
 - Rationaliser les durées de traitement
 - Adapter l'antibiotique aux résistances
 - Ne pas traiter les colonisations bactériennes, ni les virus
 - Utiliser des antibiotiques à spectre plus étroit
- Maîtriser la diffusion des bactéries résistantes
 - Surveillance épidémiologique
 - Détection des patients à risque
 - Mise en place de mesures de contrôle des diffusions
- Trouver de nouvelles molécules



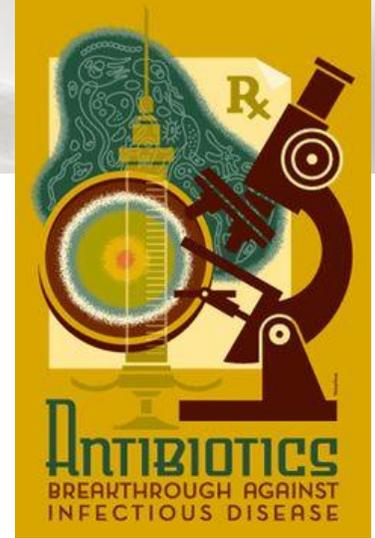
Les nouveaux antibiotiques



Temocilline, Negaban®

- Pénicilline **dérivé de la ticarcilline**, des années 80
 - **Activité ciblé sur les bactéries à Gram négatif**
 - Burkholderia cepacia complex
 - **Enterobacteriaceae, stable vis-à-vis de la plupart des β lactamases** : BLSE, AmpC \pm KPC (sauf oxa-48 et métallo- β -lactamases).
 - pas d'activité sur Pseudomonas aeruginosa, anaérobies, Acinetobacter, Gram positif

 - Indications :
 - Infections des voies urinaires compliquées (incluant les pyélonéphrites)
 - Infections des voies respiratoires basses
 - Bactériémies
 - Infections des plaies
- Où des bacilles à Gram négatif sensibles sont fortement suspectés ou confirmés



Place de la témocilline dans les infections urinaires à BLSE

	Pyélonéphrite à BLSE documentée	Infection urinaire masculine à EBLSE documentée
1 ^{er} choix	Ciprofloxacine ou levofloxacine Ou cotrimoxazole	Ciprofloxacine ou levofloxacine
2 ^{ème} choix	Amoxicilline- acide clavulanique	Cotrimoxazole
3 ^{ème} choix	Cefoxitine Ou pipéracilline-Tazobactam Ou Témocilline CMI ≤ 8 mg/l	Cefotaxime, ceftriaxone
4 ^{ème} choix	Amikacine, gentamycine, tobramycine	Cefoxitine (E.coli), pipéracilline-Tazobactam Ou Témocilline CMI ≤ 8 mg/l
5 ^{ème} choix	Imipénème ou méropénème Ertapénème uniquement si testé	Imipénème ou méropénème Ertapénème uniquement si testé

Témocilline,

Posologie habituelle	Posologie élevée Infections sévères ou réa
4 g /24 heures 2 g /12 h en IV ou perfusion discontinue ou IM	6 g/24 heures 2g/8h en IV ou perfusion discontinue ou perfusion continue (précédée d'une dose de charge de 2 g)

Adaptation à la clairance rénale si < 60 ml/mn

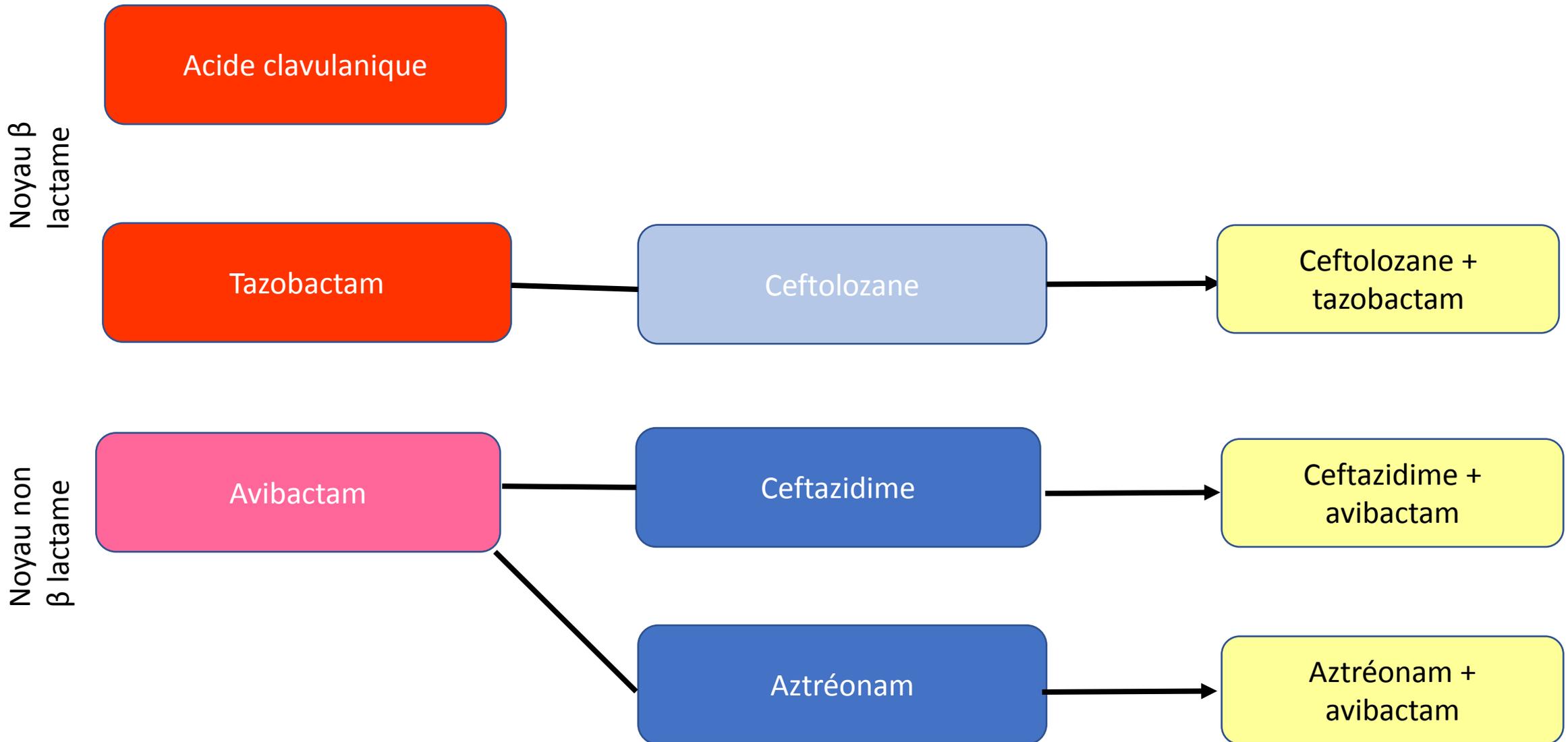
→ alternative aux carbapénèmes sur les infections documentées à BLSE

	Tps Fraction libre Témocilline $>$ CMI après injection 2g		
CMI	Par 24 h	Par 12 h	Par 8h
4	54%	100%	100%
8	37%	80%	100%
16	20%	45%	80%

β lactamases produites par les entérobactéries et inhibiteurs de β lactamases

Classe	Support	β Lactamases	Tazobactam	Avibactam
Classe A Serine β lactamases	Chrom.	Pénicillinases	✓	✓
	Plasm.	Pénicillinases (TEM, SHV)	✓	✓
	Plasm	BLSE TEM, SHV, CTX-M	✓	✓
	Plasm.	Carbapénémases KPC	✗	✓
Classe B Métallo-β- lactamases	Plasm.	Carbapénémases VIM, IMP, NDM	✗	✗
Classe C	Chrom.	Céphalosporinases AmpC (inductible ou non, dérégulé)	✗	✓
	Plasm.	Céphalosporinases AmpC	✗	✓
Classe D	Plasm.	Oxacillinases, OXA spectre étroit BLSE de type OXA (rare)	Variable	Variable ✓
	Plasm.	Carbapénémases OXA 40, 58... OXA 48	variable	Variable ✓

Nouveaux antibiotiques : inhibiteur de β lactamases + céphalosporines



	Ceftolozane -Tazobactam (Zerbaxa®)	Ceftazidime –Avibactam (Zavicefta®)
Spectre	Entérobactéries sécrétrices de BLSE <i>P. aeruginosa</i> ++ <i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> , <i>S. salivarius</i>	Entérobactéries sécrétrices de BLSE + KPC, oxa 48 <i>P. aeruginosa</i> ++
Spectre non couvert	SA, enterocoque, anaérobie Carbapénémases classe B Carbapénémases KPC	SA, entérocoque, anaérobie Carbapénémase classe B <i>Acinetobacter</i> , <i>Stenotrophomonas</i>

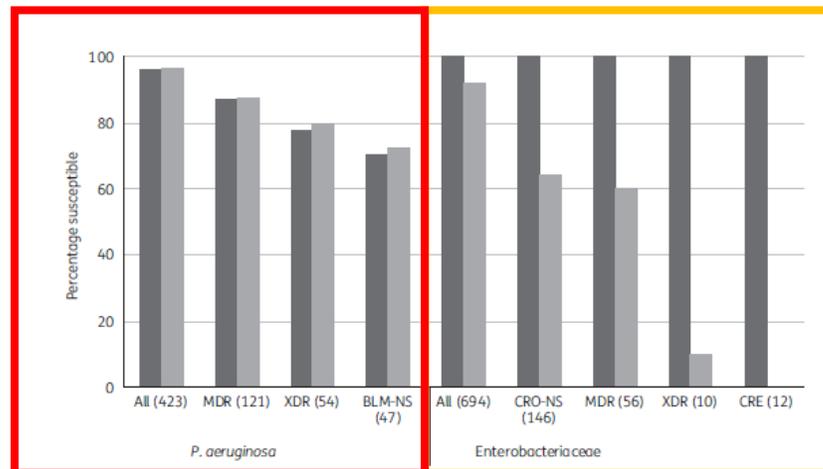
Activité *in vitro* ceftolozane/tazobactam vs Ceftazidime/avibactam sur des isolats provenant de prélèvements respiratoires

Table 2. Antimicrobial activity of broad-spectrum β -lactams when tested against *P. aeruginosa* and the most common Enterobacteriaceae species/genus isolated from patients with pneumonia hospitalized in ICUs of US medical centres in 2017

Organism (no. tested) ^a	Percentage susceptible			
	ceftazidime/avibactam	ceftolozane/tazobactam	meropenem	piperacillin/tazobactam
<i>P. aeruginosa</i> (423)	96.2	96.5	71.9	71.4
MDR (121)	86.2	87.6	18.2	31.4
XDR (54)	77.8	79.6	0.0	5.6
BLM-NS (47)	70.2	72.3	0.0	0.0
Enterobacteriaceae (694)	100.0	92.0	98.3	86.7
<i>Klebsiella</i> spp. (223)	100.0	96.0	98.7	89.7
<i>Enterobacter</i> spp. (163)	100.0	78.4	96.3	70.6
<i>E. coli</i> (144)	100.0	95.8	99.3	93.1
<i>S. marcescens</i> (85)	100.0	98.8	98.8	92.9
MDR isolates (56)	100.0	60.0	78.6	42.9

BLM-NS, β -lactam non-susceptible; i.e. non-susceptible to ceftazidime, meropenem and piperacillin/tazobactam.

^aNumber of isolates collected in 2017.



Ceftazidime/avibactam
Ceftolozane/tazobactam

Figure 2. Antimicrobial susceptibility of *P. aeruginosa* and Enterobacteriaceae isolates from 2017 to ceftazidime/avibactam (dark grey bars) and ceftolozane/tazobactam (light grey bars). BLM-NS, β -lactam non-susceptible; i.e. non-susceptible to ceftazidime, meropenem and piperacillin/tazobactam; CRO-NS, ceftriaxone non-susceptible.

	Ceftolozane -Tazobactam (Zerbaxa®)	Ceftazidime –Avibactam (Zavicefta®)
Spectre	Entérobactéries sécrétrices de BLSE <i>P. aeruginosa</i> +++ <i>S. anginosus, S. constellatus, S. salivarius</i>	Entérobactéries sécrétrices de BLSE ++ (KPC, oxa 48) <i>P. aeruginosa</i> +
AMM	 <ul style="list-style-type: none"> - Infection intra-abdominales compliquées (4 à 14j) (+ metronidazole vs meropenem) - Pyélonéphrites aiguës et IU compliquées (7j) (versus levofloxacine)  <ul style="list-style-type: none"> - Pas d'AMM dans les pneumonies <p>Etude en cours PAVM (vs tazocilline ou vs meropenem): 2g/1g X3/j, perf 1h vs 4h</p> 	<ul style="list-style-type: none"> - Infections intra-abdominales compliquées - Infection urinaires compliquées dont pyélonéphrite aiguë - Pneumonies nosocomiales (dont PAVM) - Infection due à des BGN aérobies pour qui les options thérapeutiques sont limitées
Posologie	1 g/ 0.5 g X 3 /j (sur 1h) Adapter posologie si clairance < 50 ml/mn	2 g / 0.5 g X 3 /j (sur 2h) Adapter posologie si clairance < 50 ml/mn
Emergence résistance	Oui ++ <i>P. aeruginosa</i>	Oui ++ <i>K. Pneumoniae</i> KPC classe A

Colistiméthate sodique, Colimycine®

Indication : infection sévères dues à des bactéries à Gram négatif sensibles, chez des patients pour qui les options thérapeutiques sont limitées

Cible : membrane cellulaire

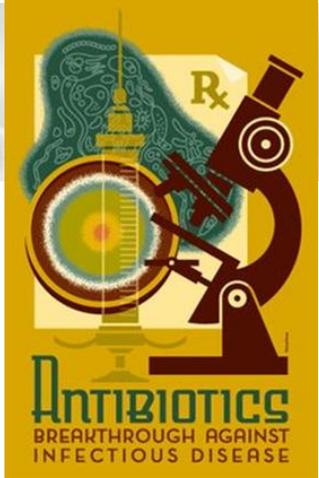
Dose de charge : 9 à 12 M UI puis dose d'entretien : 4.5 M UI X2 /j

A utiliser en association (car taux de mutation élevé: 10^{-6} à 10^{-7}):

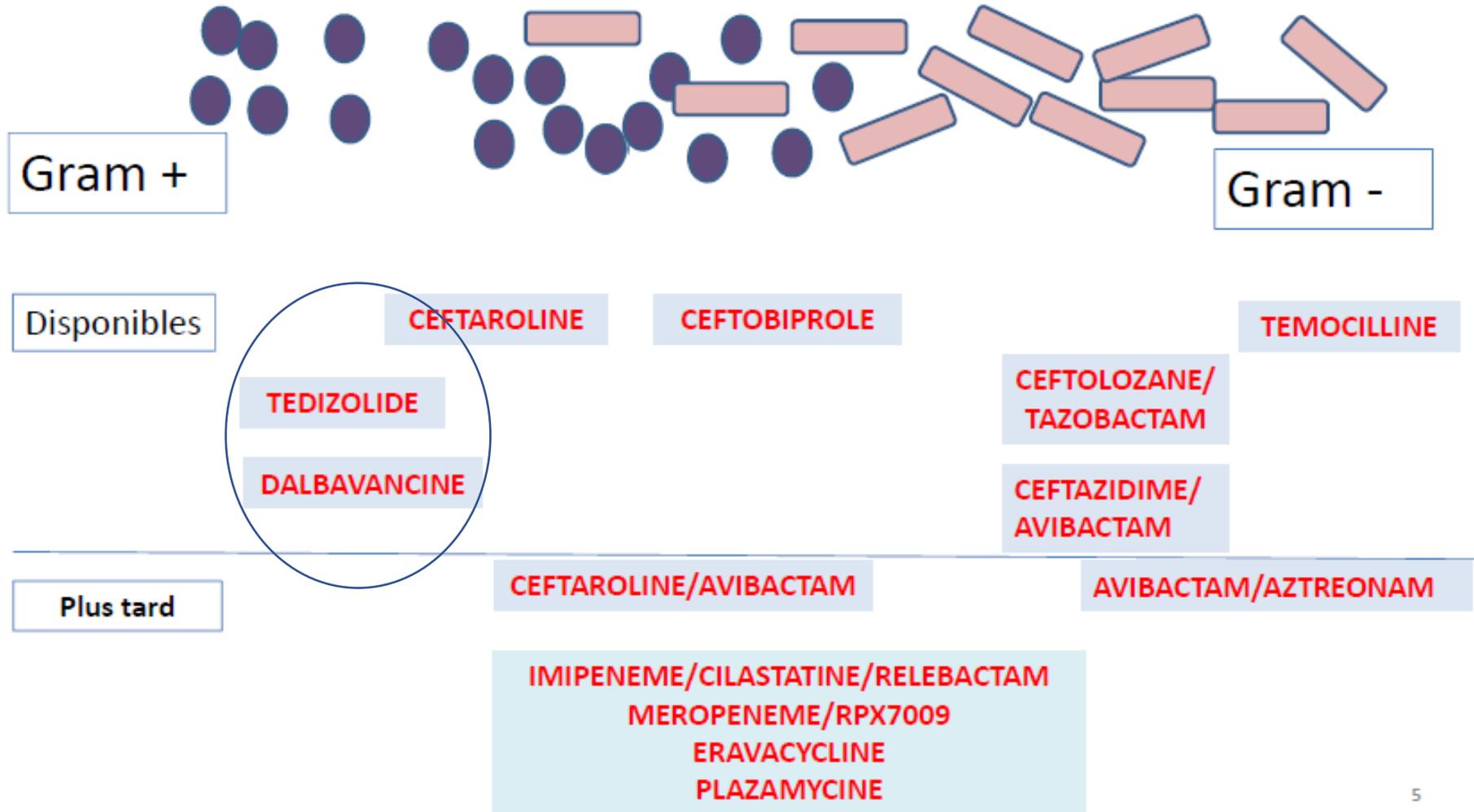
Carbapénème, ceftazidime, rifampicine, fosfomycine...

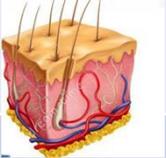
Toxicité rénale

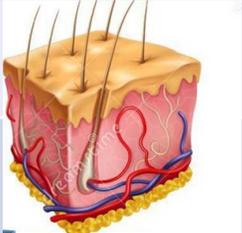
Mécanisme de résistance plasmidique (gène *mcr-1*).



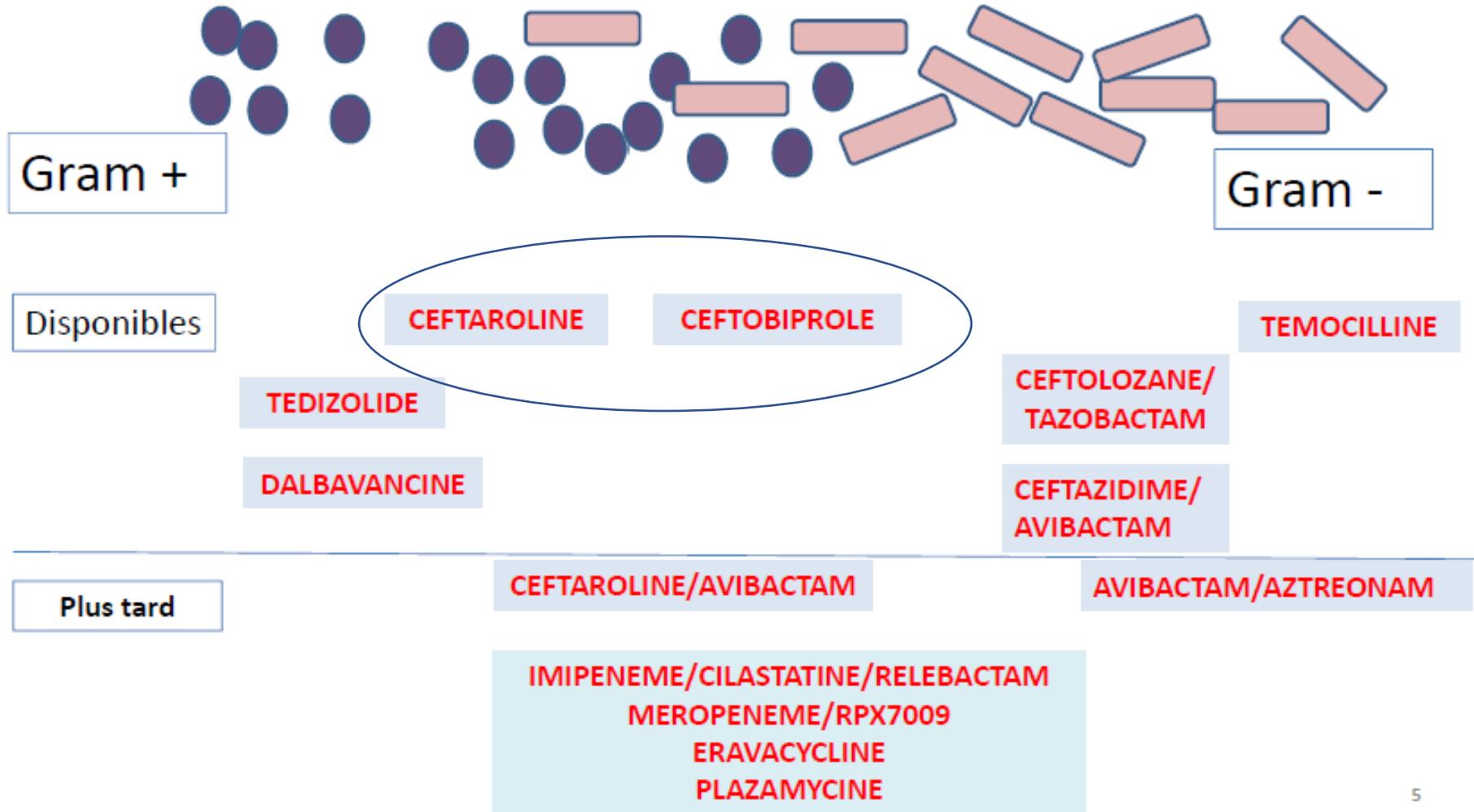
Les nouveaux antibiotiques



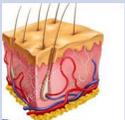
	Dalbavancine (Xydalba)	Tedizolide (Sivextro)
Famille	Lipoglycopeptide bactéricide Inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne	
Indication AMM (2015) 	Infection aiguë bactérienne de la peau et des tissus mous	
Spectre	Staphylocoque, S si CMI \leq 0,125 mg/l Streptocoque	
Intérêt	IV : 1 inj/sem (1/2 vie d'élimination : 14j) Peu d'interaction	
Perspectives	Infection ostéo-articulaire Infection de cathéter	
Défaut	Résistance croisée avec la vancomycine en cas de gène <i>vanA</i>	
Posologie Insuffisance rénale Insuffisance hépatique	1500 mg ou 1000 mg puis 500 mg, 7 j + tard Si clairance < 30 ml/mn RAS si Child A, pas de données Child B, C	

	Dalbavancine (Xydalba)	Tedizolide (Sivextro)
Famille	Lipoglycopeptide bactéricide Inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne	Oxazolidinone Inhibition de la synthèse protéique (fixation sur le ribosome)
Indication AMM (2015)	Infection aiguë bactérienne de la peau et des tissus mous	Infection aiguë bactérienne de la peau et des tissus mous
Spectre	 Staphylocoque, S si CMI \leq 0,125 mg/l Streptocoque	SA, streptocoque
Intérêt	IV : 1 inj/sem (1/2 vie d'élimination : 14j) Peu d'interaction	Meilleure tolérance que le linézolide (IV, PO) pour ↓ toxicité hématologique (durée de 6j!) Pas de neurotoxicité ni d'acidose lactique Pas d'interaction avec IMAO
Perspectives	Infection ostéo-articulaire Infection de cathéter	Infection ostéo-articulaire
Défaut	Résistance croisée avec la vancomycine en cas de gène <i>vanA</i>	PK/PD limite
Posologie Insuffisance rénale Insuffisance hépatique	1500 mg ou 1000 mg puis 500 mg, 7 j + tard Si clairance < 30 ml/mn RAS si Child A, pas de données Child B, C	200 mg/j (PO ou IV) Pas adaptation si

Les nouveaux antibiotiques



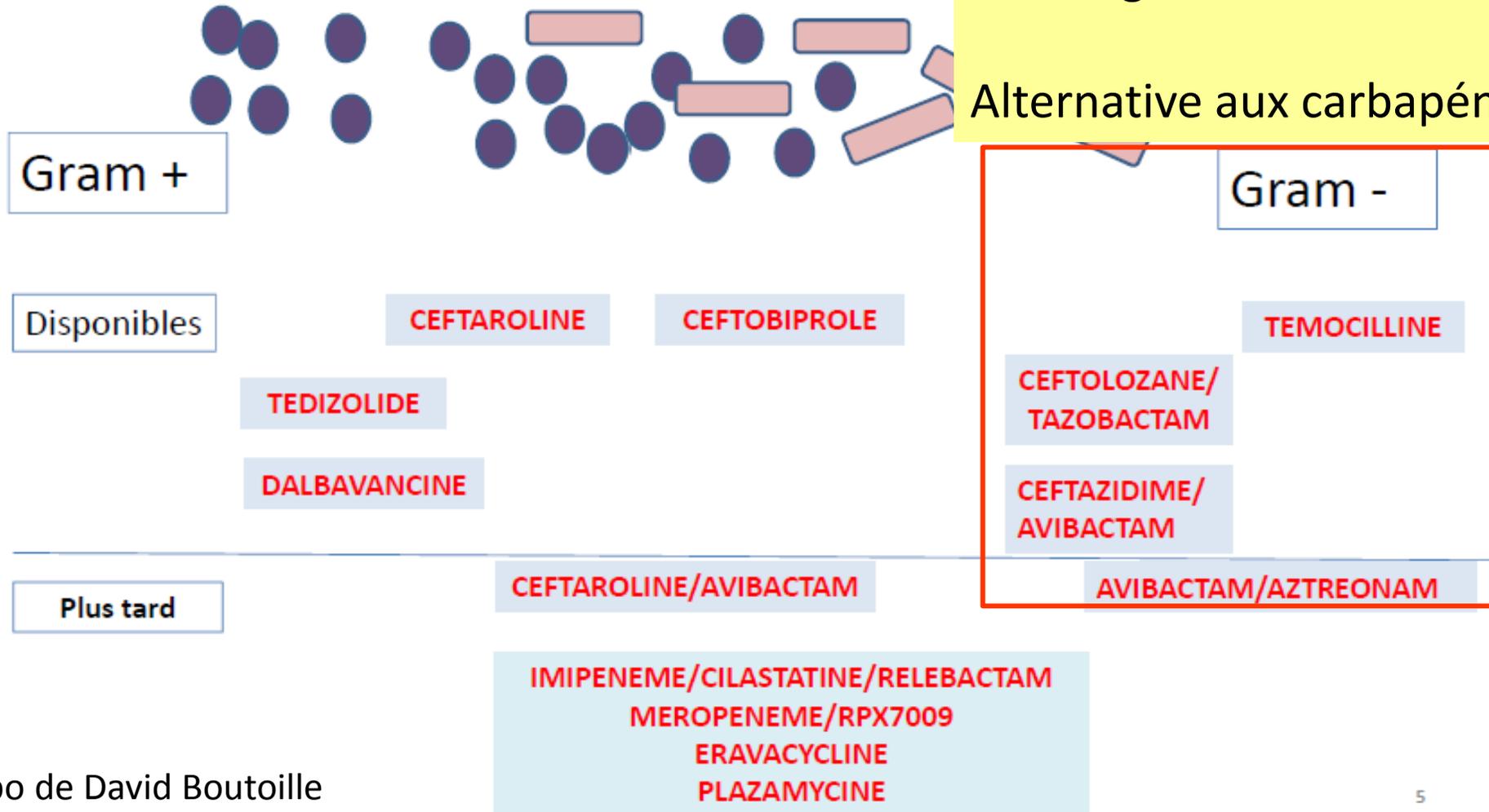
	Ceftaroline fosamil (Zinforo®)	Ceftobiprole medocaril (Mabelio®)
Spectre +	<p>SAMS, SARM</p> <p>Streptocoque résistant à la pénicilline</p> <p>Entérobactérie (variable)</p> <p>Anaérobie (sauf <i>Bacteroides fragilis</i>)</p>	<p>Idem</p> <p>+ <i>E. faecalis</i></p> <p>+ <i>P. aeruginosa</i> CAZ-S : 80% de sensibilité</p>
inactif	<p><i>E. faecalis</i></p> <p>Entérobactérie BLSE, AmpC dérégulée</p> <p><i>P. aeruginosa</i></p>	<p><i>E. faecium</i></p> <p>Entérobactéries BLSE</p> <p><i>P. aeruginosa</i> CAZ-R: 20% de sensibilité</p>

	Ceftaroline fosamil (Zinforo®)	Ceftobiprole medocaril (Mabelio®)
Spectre +	SAMS, SARM Streptocoque résistant à la pénicilline Entérobactérie (variable) Anaérobie (sauf <i>Bacteroides fragilis</i>)	Idem + <i>E. faecalis</i> + <i>P. aeruginosa</i> CAZ-S : 80% de sensibilité
inactif	<i>E. faecalis</i> Entérobactérie BLSE, AmpC déréprimée <i>P. aeruginosa</i>	<i>E. faecium</i> Entérobactéries BLSE <i>P. aeruginosa</i> CAZ-R: 20% de sensibilité
Indication, AMM	- Infection compliquée de la peau et tissus mous (versus Vancomycine + aztreonam); SMR important  -Pneumonie communautaire (vs ceftriaxone)	Pneumonie nosocomiale (sauf PAVM) (vs Ceftazidime + linezolid); SMR modéré  Pneumonie communautaire; SMR insuffisant
Autres développement	SARM +++ /Bactériémie, endocardite avec poso ↑ (600 mg X3/j) Infection ostéo-articulaire	Traitement probabiliste?
Posologie	600 mg X2/j	500 mg /8 h (perfusion de 2h)
Effets II	Troubles digestifs, rash Toxicité hématologique si durée prolongée	Troubles digestifs

Conclusion : Les nouveaux antibiotiques

- entérobactéries sécrétrices de BLSE et de carbapénémases
- P aeruginosa multi-résistant

Alternative aux carbapénèmes



Autres messages importants



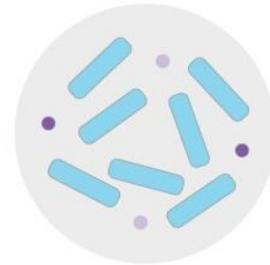
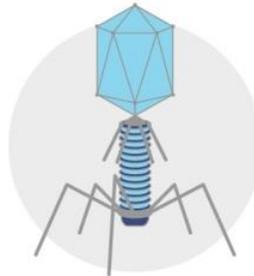
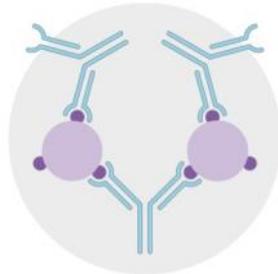
- Respecter les règles d'hygiène
- Prescrire un traitement adapté et pertinent
- Utiliser des tests diagnostiques



- Vacciner les patients



- Des alternatives aux ATB sont/seront possibles



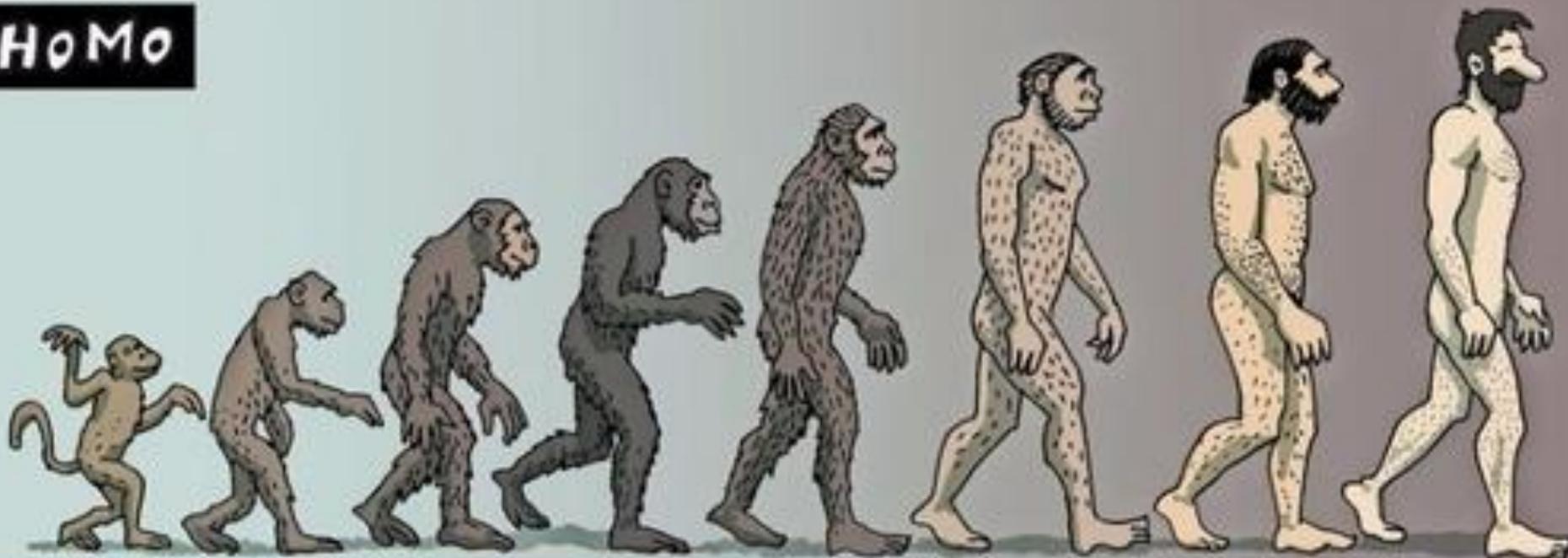
L'homme est responsable d'un nouveau désordre écologique



Les antibiotiques sont des biens précieux pour l'humanité

Merci de votre attention

HOMO



BACTÉRIE

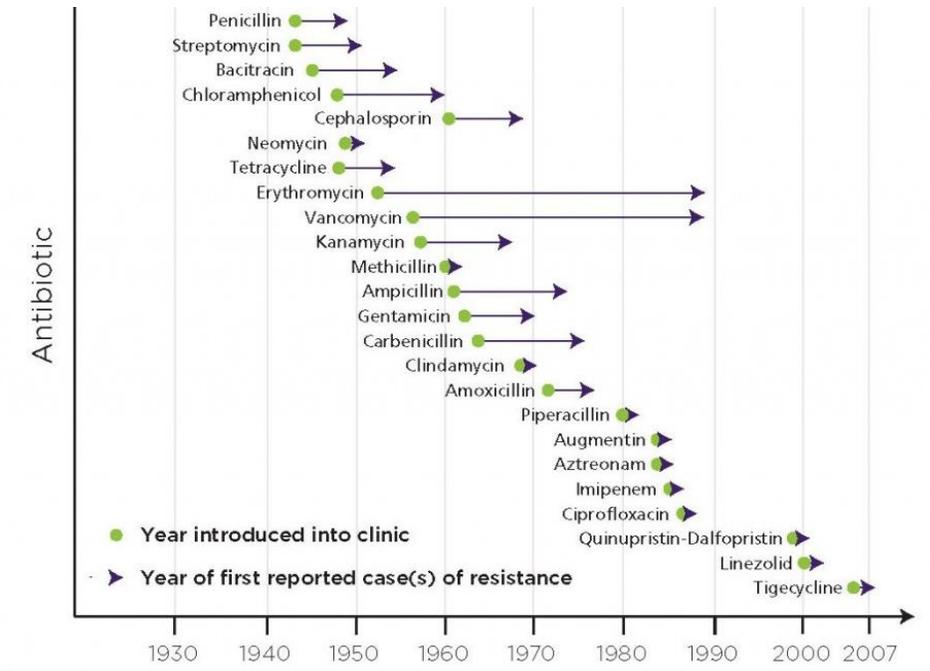
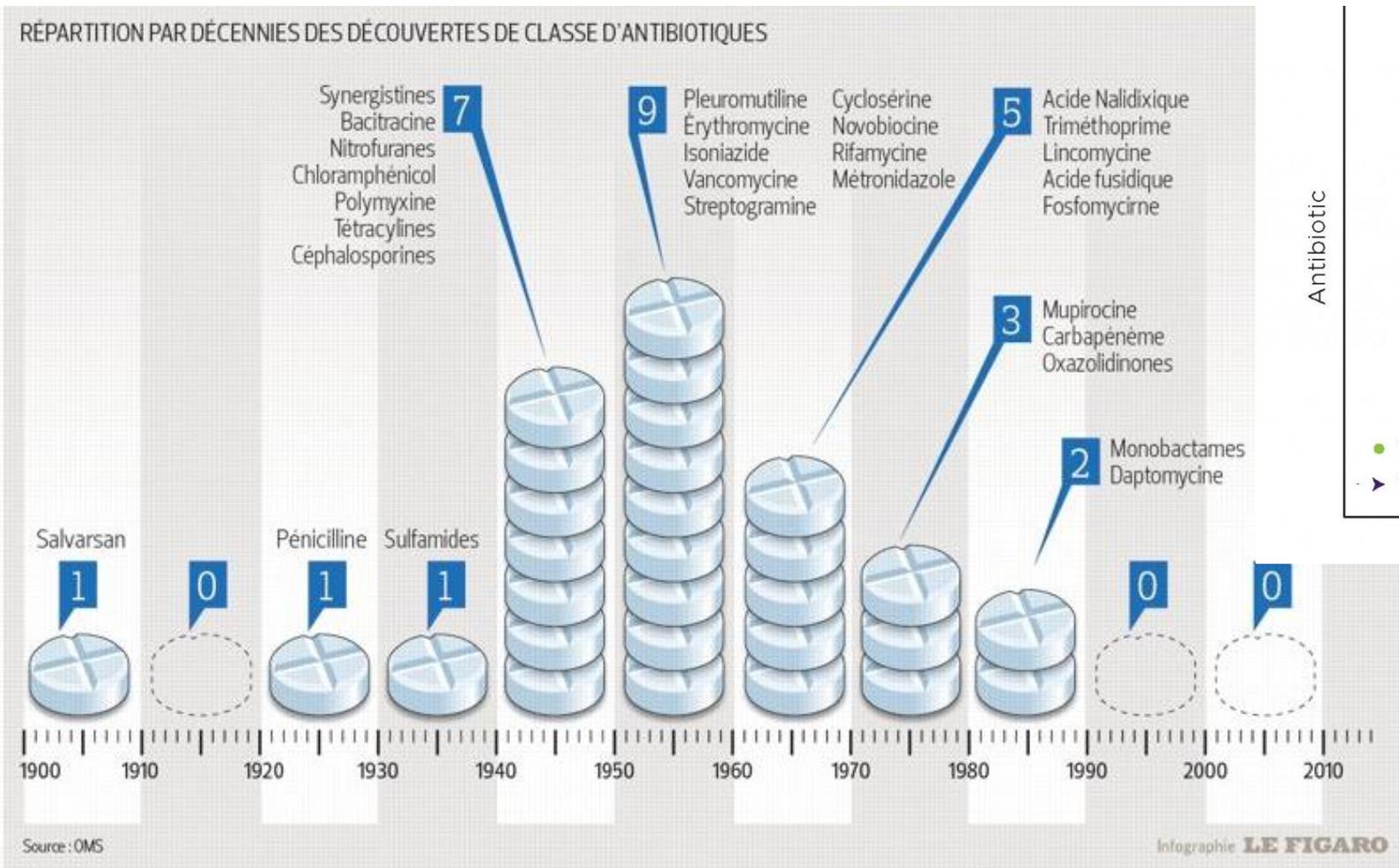


EH OUI, L'IMPORTANT,
DANS L'ÉVOLUTION,
C'EST LA RAPIDITÉ,
PAS LA COMPLEXITÉ!

H.N
H.N
H.N

De nouvelles familles d'antibiotiques ?

Aucune nouvelle famille d'antibiotique découverte de depuis 25 ans



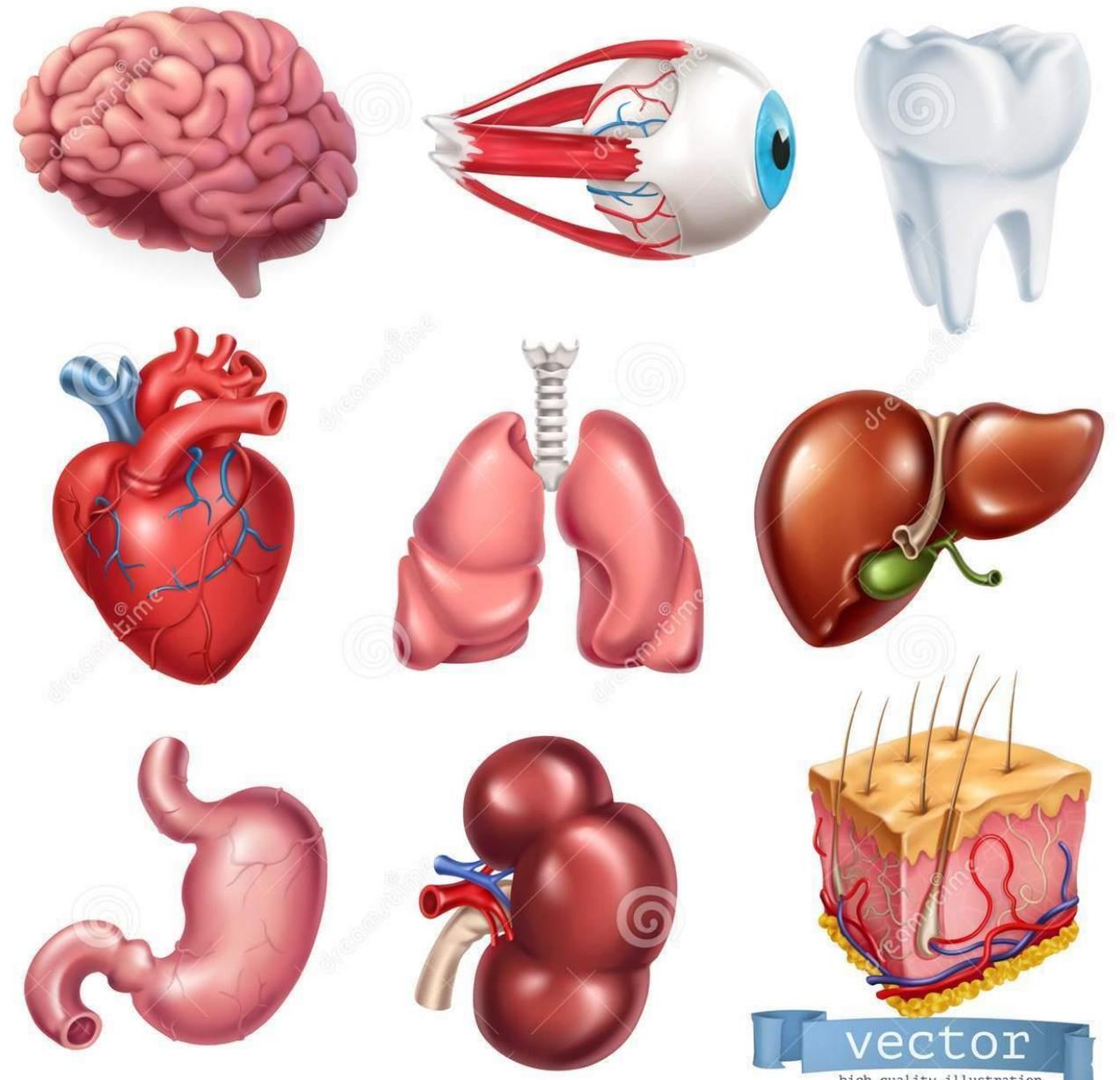
From: Pray L (Antibiotic R&D, Cambridge Healthtech Institute, Needham, MA, 2008).

β lactamases produites par les entérobactéries

Classe	Support	β Lactamases	Tazobactam	Avibactam	Aztréonam
Classe A Serine β lactamases	Chrom.	Pénicillinases	✓	✓	✓
	Plasm.	Pénicillinases (TEM, SHV)	✓	✓	✓
	Plasm	BLSE TEM, SHV, CTX-M		✓	✓
	Plasm.	Carbapénémases KPC	✗	✓	✓
Classe B Métallo-β- lactamases	Plasm.	Carbapénémases VIM, IMP, NDM	✗	✗	✓
Classe C	Chrom.	Céphalosporinases AmpC (inductible ou non, dérégulé)	✗	✓	✓
	Plasm.	Céphalosporinases AmpC	✗	✓	✓
Classe D	Plasm.	Oxacillinases, OXA spectre étroit BLSE de type OXA (rare)	Variable	Variable ✓	✓
	Plasm.	Carbapénémases OXA 48	variable	Variable ✓	Variable ✓



© Can Stock Photo - csp21504945



vector
high quality illustration