

# Les nouveaux antibiotiques d'intérêts en Nouvelle-Calédonie et Polynésie Française



Docteur Emilie Follenfant  
Médecine interne et Maladies infectieuses  
CHT de Nouvelle-Calédonie

## INTRODUCTION

I- Antibiotiques ciblant les Coccis Gram Positif (CGP)

II- Antibiotiques ciblant les CGP/BGN

III- Antibiotiques ciblant les Bacilles Gram Négatif (BGN)

## CONCLUSION

Absence de conflit d'intérêt sur le sujet

## INTRODUCTION

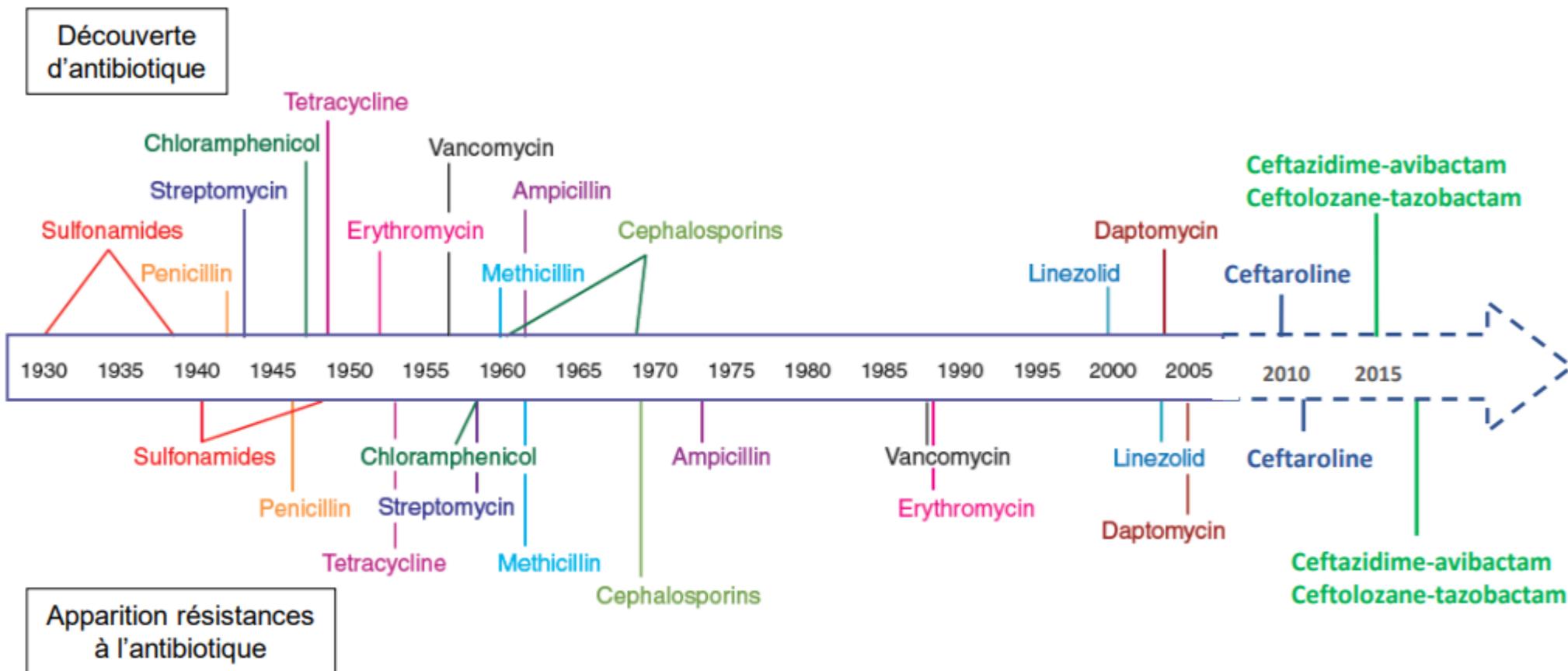
I- Antibiotiques ciblant les Coccis Gram Positif (CGP)

II- Antibiotiques ciblant les CGP/BGN

III- Antibiotiques ciblant les Bacilles Gram Négatif (BGN)

## CONCLUSION

# Emergence de résistances après mise sur le marché des antibiotiques



1. Pollution atmosphérique et changement climatique
2. Maladies non transmissibles
3. Pandémie grippale
4. Guerres & conflits

## 5. Antibiorésistance

6. Ebola
7. Soins de santé primaire insuffisants
8. Hésitation vaccinale
9. Dengue
10. VIH



## Ten threats to global health in 2019

Un phénomène naturel,  
accéléré par  
l'usage massif  
de ces  
médicaments.



En Europe,

**800 000 personnes / an  
sont infectées par des  
bactéries résistantes.**

36 500 en sont  
décédées en 2020.

Un objectif mondial :

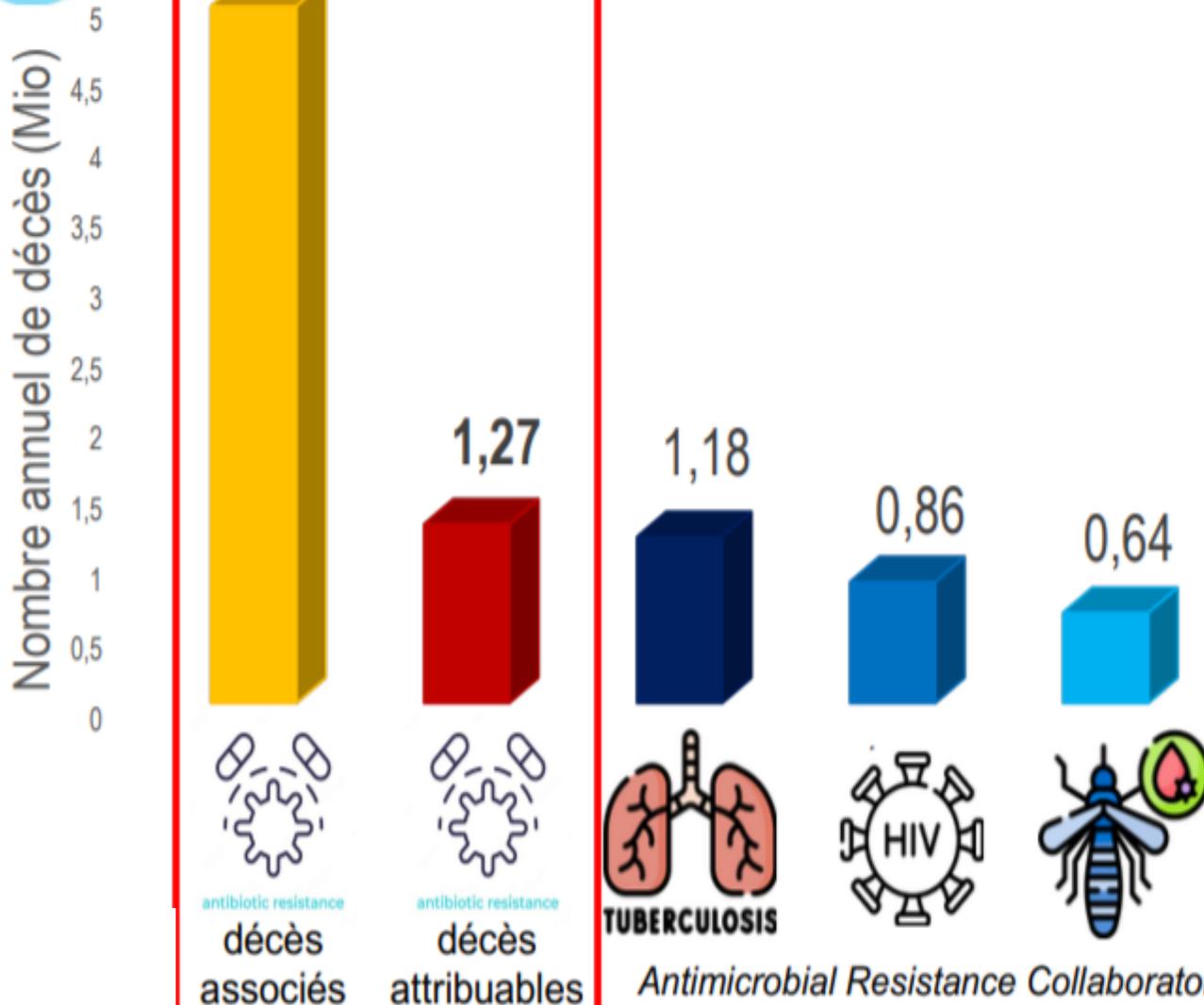
**préserver l'efficacité des  
antibiotiques le plus  
longtemps possible**



# Antibio résistance un problème de santé publique majeur



## Mortalité par cause dans le monde, 2019



Assessing the health burden of infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU/EEA, 2016-2020



2019 : ≈38,700 décès  
attribuables à des  
infections par BMR



2012 : ≈12,500 décès  
associés à des  
infections par BMR

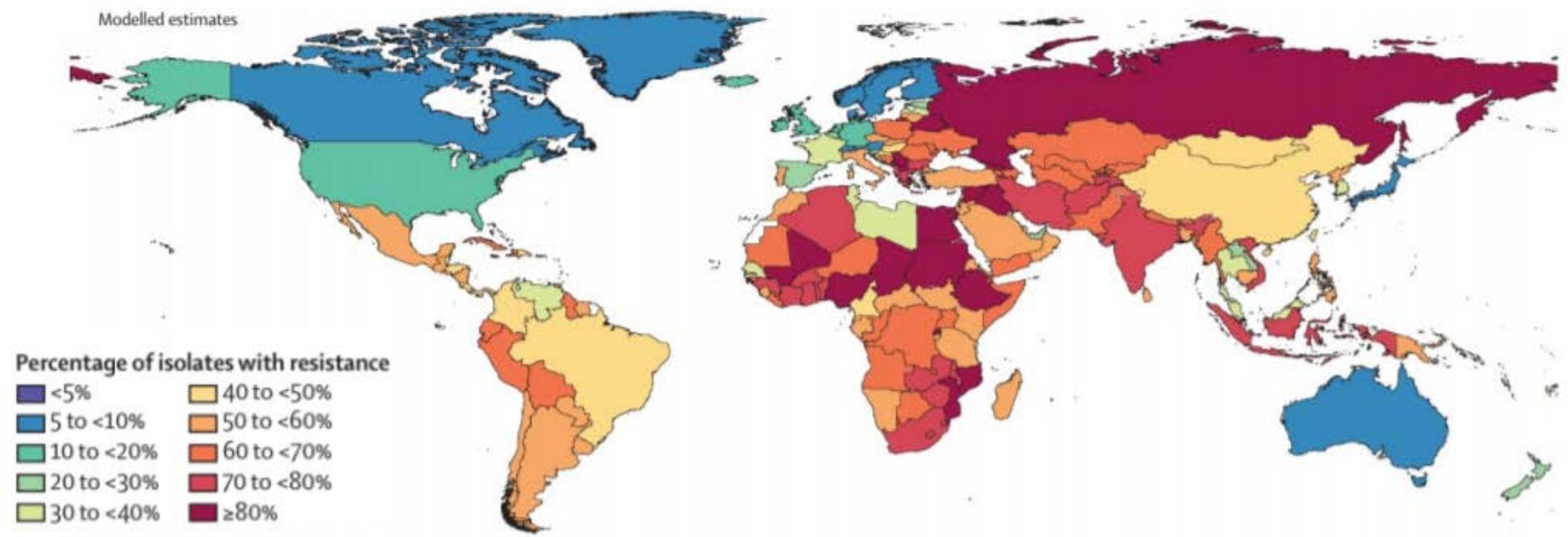


Colomb-Cotinat, Antimicrobial  
Resistance and Infection Control 2016

Antimicrobial Resistance Collaborators, Lancet 2022 – ourworldindata.org

Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019:  
a systematic analysis

Third-generation cephalosporin-resistant *Klebsiella pneumoniae*



En PF 2022  
4%-21% R Cefotaxime  
4%- 21% R Ceftazidime

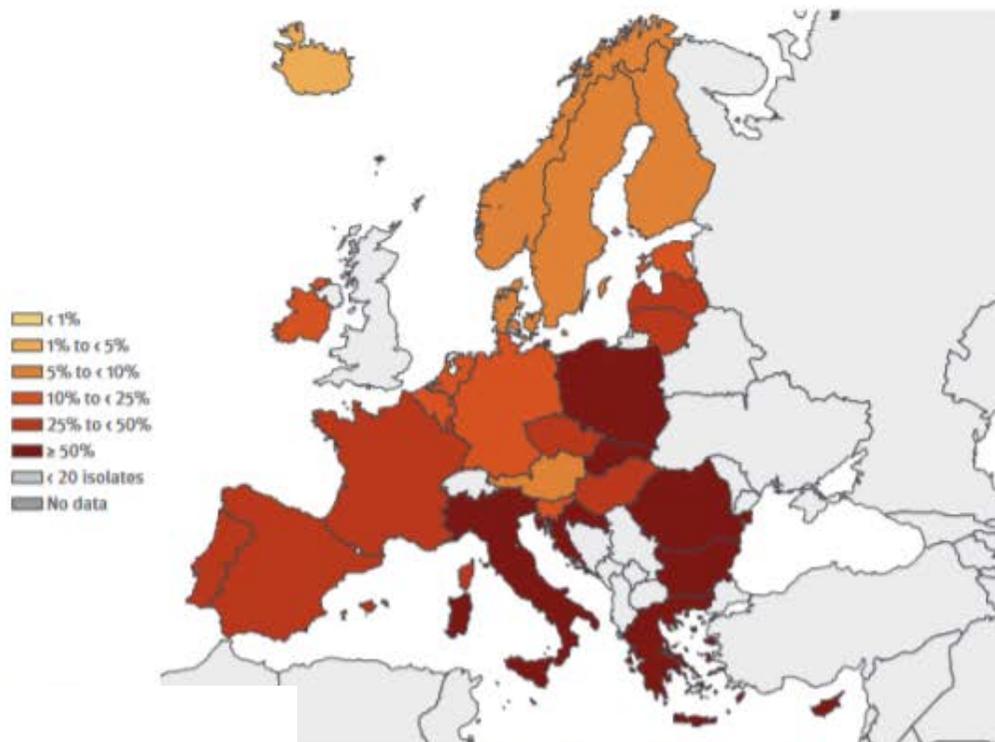
Antimicrobial Resistance Collaborators, Lancet 2022

En NC 2022 KP  
12.9% R Cefotaxime  
11,2% R Ceftazidime

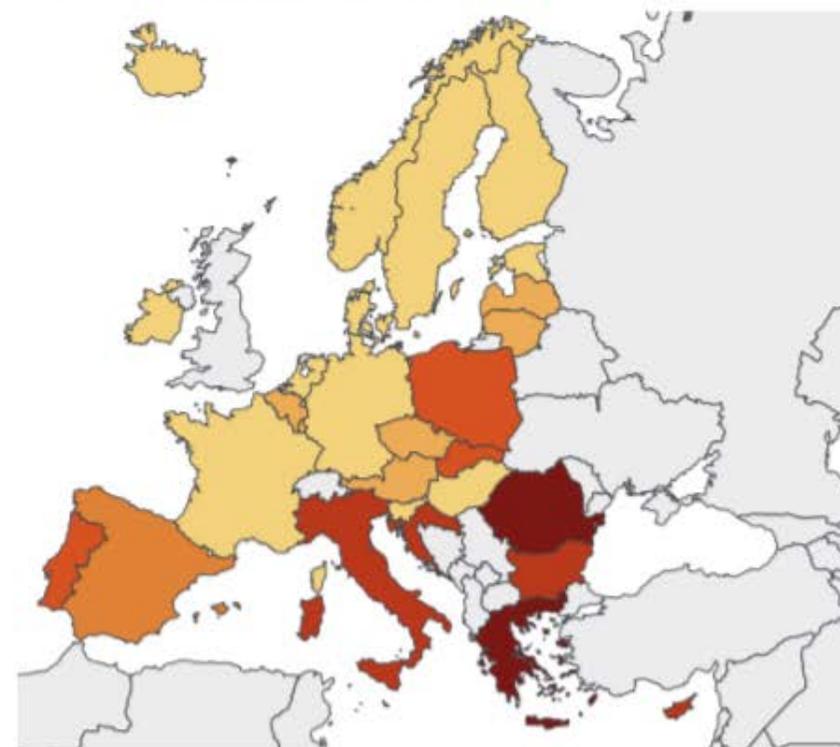
# Exemple Européen



aux C3G



aux carbapénèmes

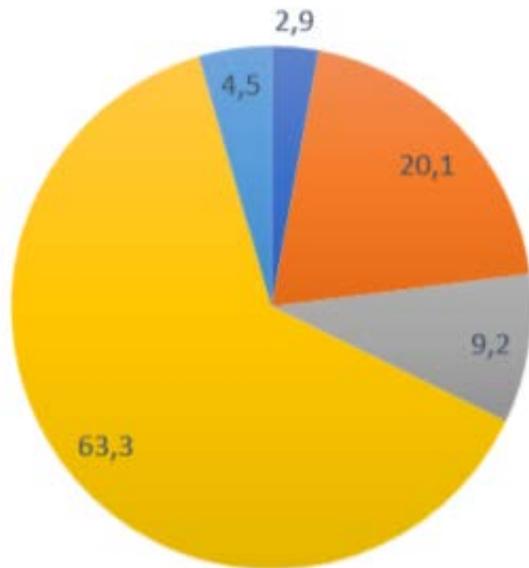
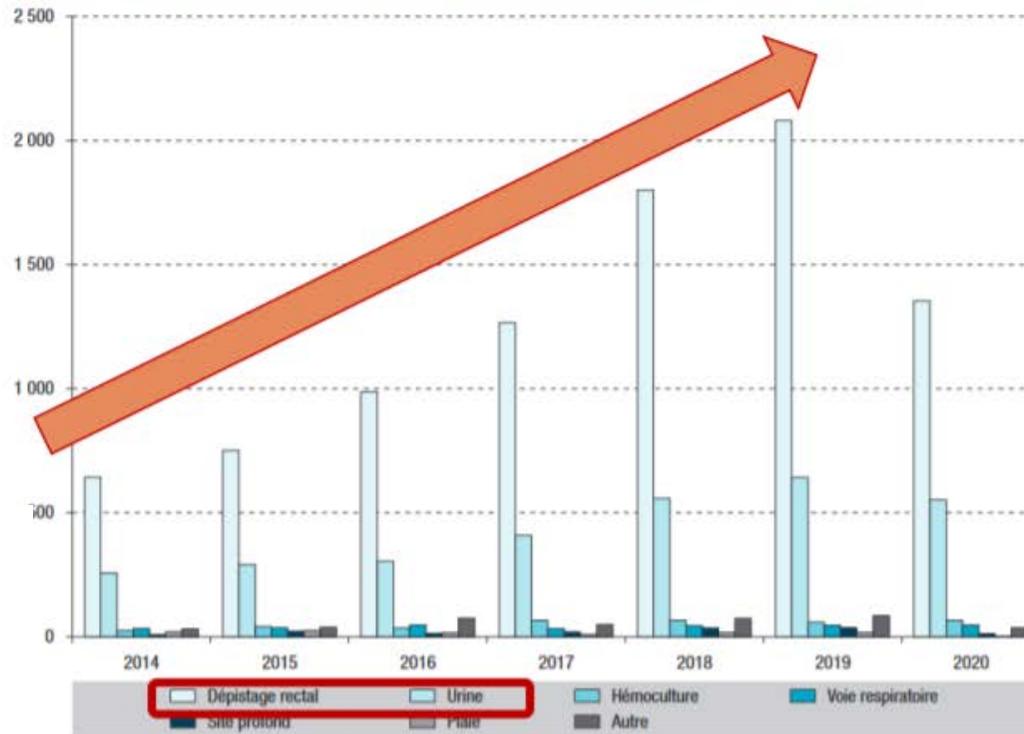


adapté de *Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023, 2021 data*

# CARACTÉRISTIQUES ET ÉVOLUTION DES SOUCHES D'ENTÉROBACTÉRIES PRODUCTRICES DE CARBAPÉNÉMASÉS (EPC) ISOLÉES EN FRANCE, 2012-2020



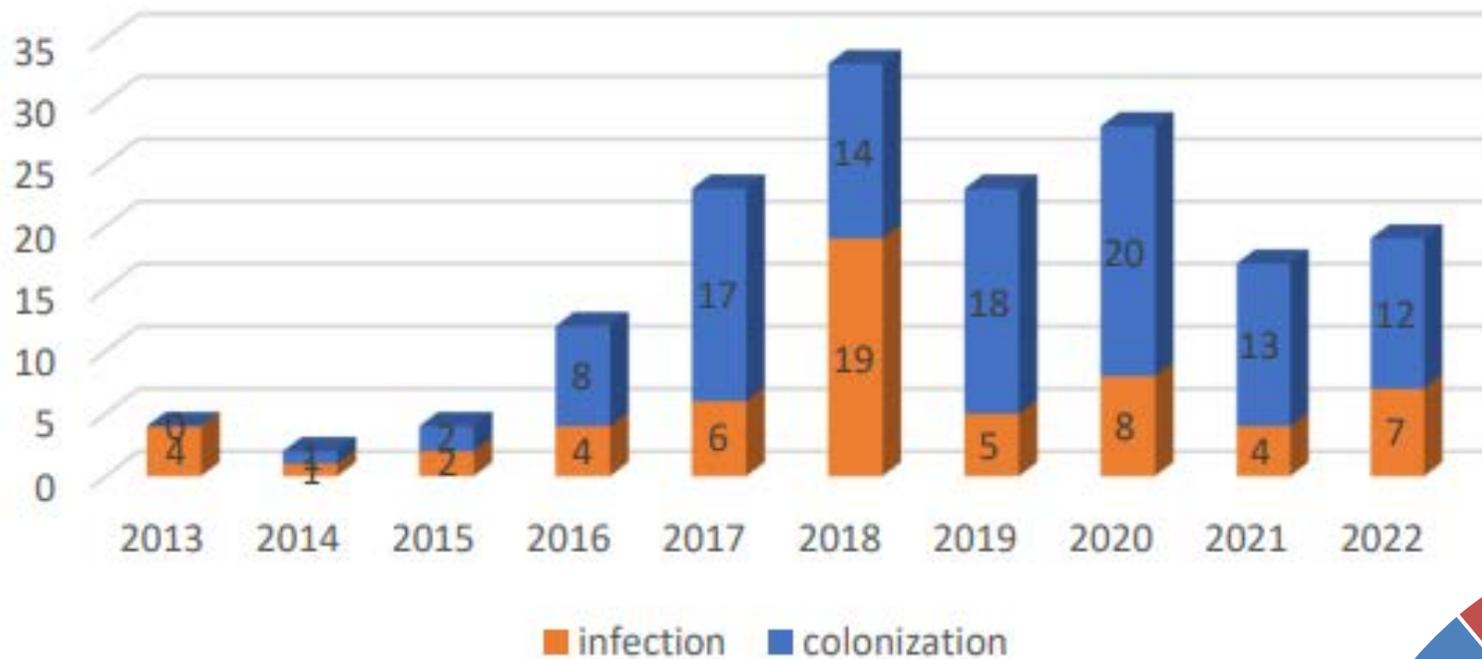
Origine des sites de prélèvements d'entérobactéries productrices de carbapénémases de 2014 à 2020, France



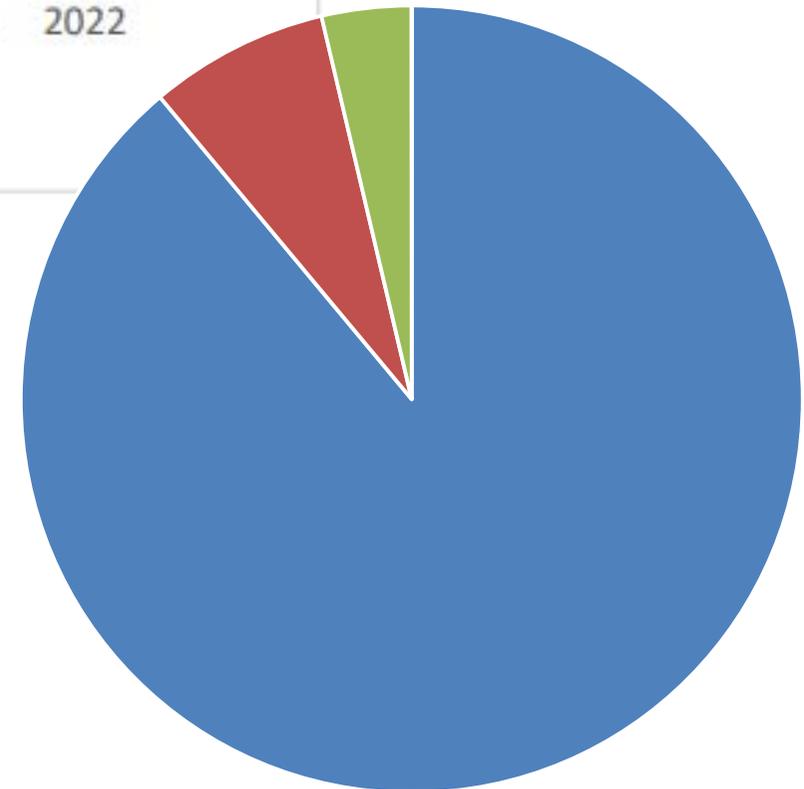
■ KPC ■ NDM ■ VIM ■ OXA-48 ■ autres et associations

adapté de Jousset, BEH 2021

## Proportion de patients infectés versus colonisés par EPC en NC de 2013 à 2022



- En 2023 25 EPC en NC: 22 IMP, 1 OXA, 1 assoc OXA-IMP, assoc IMP+NDM
- En PF: NDM ++



Proportion des types d'EPC en NC

■ IMP ■ OXA ■ NDM

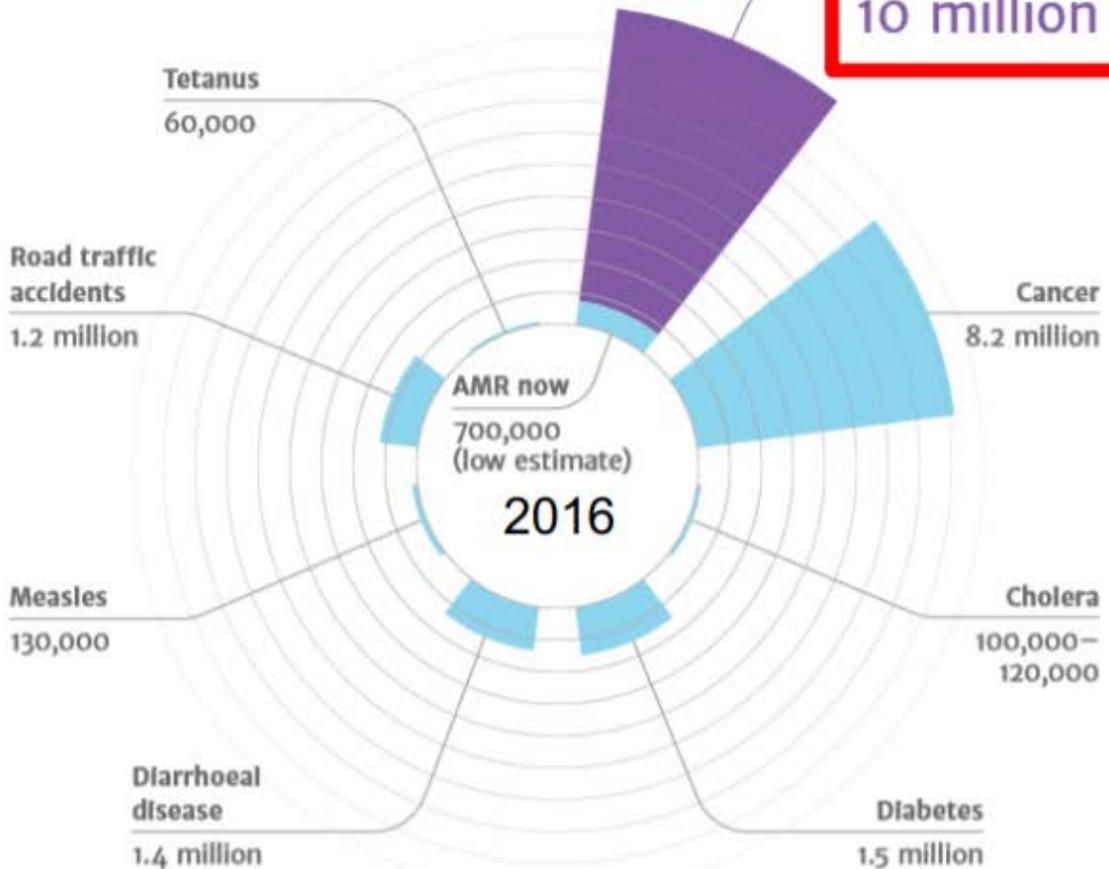
# Les projections de 2016 pour 2050

AMR = antimicrobial resistance

**AMR in 2050  
10 million**



Deaths attributable to AMR every year by 2050



[https://amr-review.org/sites/default/files/160518\\_Final%20paper\\_with%20cover.pdf](https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf)

**En 2050 de nouveau les maladies infectieuses redeviennent la première cause de décès dans le monde comme avant l'arrivée des antibiotiques en 1940**

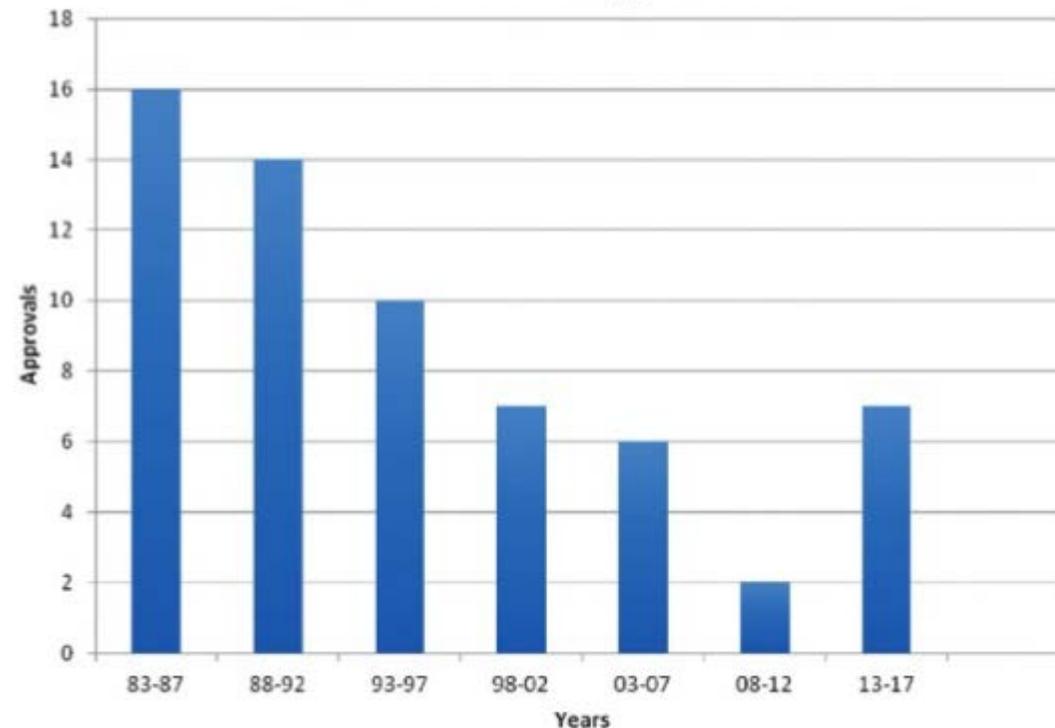
# Bad Bugs, No Drugs: No ESKAPE! An Update from the Infectious Diseases Society of America

Helen W. Boucher,<sup>1</sup> George H. Talbot,<sup>2</sup> John S. Bradley,<sup>3,4</sup> John E. Edwards, Jr.,<sup>5,6,7</sup> David Gilbert,<sup>8</sup> Louis B. Rice,<sup>9,10</sup> Michael Scheld,<sup>11</sup> Brad Spellberg,<sup>3,4,7</sup> and John Bartlett<sup>2</sup>

Clinical Infectious Diseases 2009;48:1–12

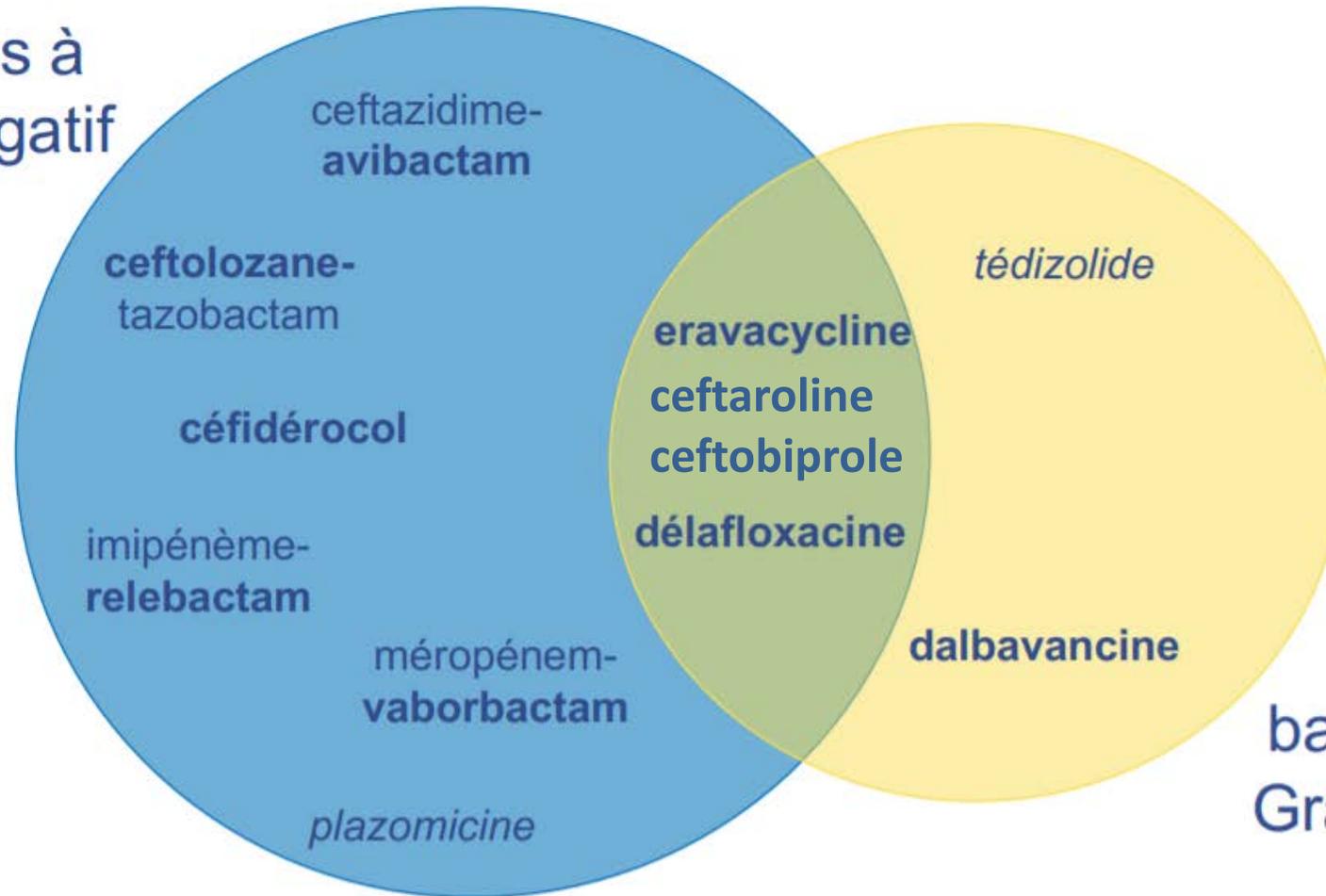


FDA Antibiotic Approvals



# Les nouveaux antibiotiques

bactéries à  
Gram négatif



bactéries à  
Gram positif

## INTRODUCTION

### **I- Antibiotiques ciblant les Coccis Gram Positif (CGP)**

### II- Antibiotiques ciblant les CGP/BGN

### III- Antibiotiques ciblant les Bacilles Gram Négatif (BGN)

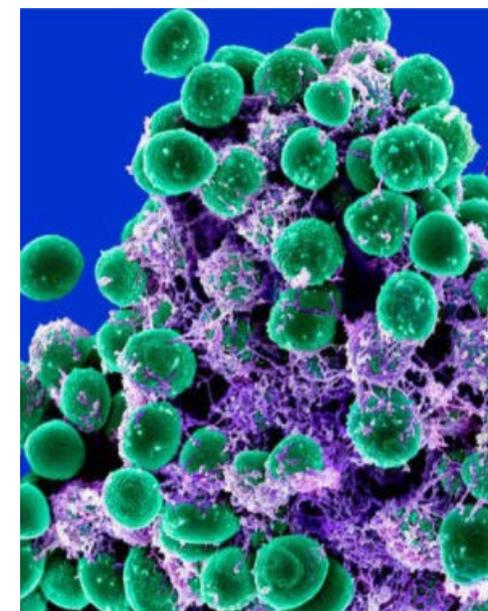
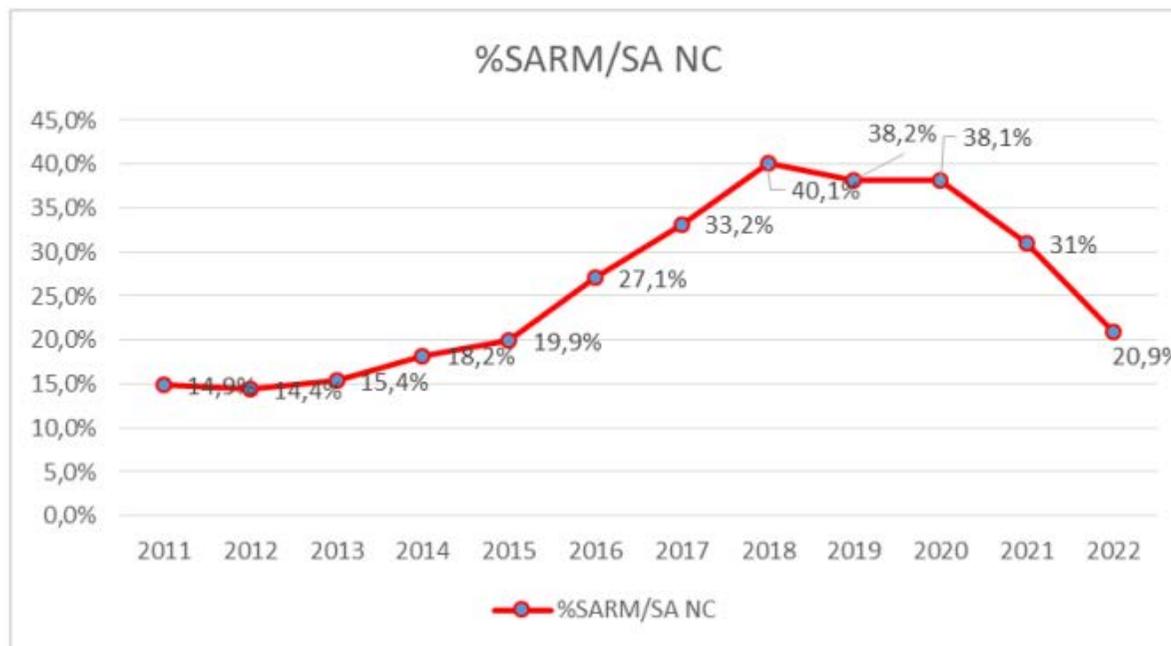
## CONCLUSION

# I- Antibiotiques ciblant les Coccis Gram Positif (CGP)

1- Tedizolide (Sivextro®)

2- Dalbavancine (Xydalba®)

En PF en 2022: 40% de  
SARM en  
communautaire



# I- Antibiotiques ciblant les Coccis Gram Positif (CGP)

## Epidémiologie des résistances CHPF 2022

Identification	Staphylococcus aureus [ SARM ] communautaire	Staphylococcus aureus [ SARM ] associé aux soins	Staphylococcus aureus [ SARM ] hospitalier
Contexte épidémiologique	Antibiogramme n = 119	Antibiogramme n = 109	Antibiogramme n = 29
amoxicilline	R = 100 %	R = 100 %	R = 100 %
amoxicilline-ac clavulanique	R = 100 %	R = 100 %	R = 100 %
pipéracilline	R = 100 %	R = 100 %	R = 100 %
pipéracilline-tazobactam	R = 100 %	R = 100 %	R = 100 %
oxacilline	R = 100 %	R = 100 %	R = 100 %
céfazoline	R = 100 %	R = 100 %	R = 100 %
céfixime	R = 100 %	R = 100 %	R = 100 %
céfotaxime, ceftriaxone	R = 100 %	R = 100 %	R = 100 %
ceftazidime	R*	R*	R*
céfépime	R = 100 %	R = 100 %	R = 100 %
imipénème	R = 100 %	R = 100 %	R = 100 %
amikacine	R = 3 %	R = 1 %	R = 0 %
gentamicine	R = 0 %	R = 0 %	R = 0 %
ofloxacine	R = 2 %	R = 7 %	R = 3 %
lévofloxacine	R = 2 %	R = 7 %	R = 3 %
ciprofloxacine	R = 2 %	R = 7 %	R = 3 %
érythromycine	R = 49 %	R = 34 %	R = 31 %
rovamycine, josamycine	R = 2 %	R = 4 %	R = 3 %
clindamycine	R = 2 %	R = 4 %	R = 3 %
pristinamycine	R = 0 %	R = 0 %	R = 0 %
vancomycine	R = 0 %	R = 0 %	R = 0 %
tétracycline	R = 38 %	R = 33 %	R = 41 %
fosfomycine	R = 0 %	R = 0 %	R = 0 %
nitrofurantoïne	R = 0 %	R = 0 %	R = 0 %
acide fusidique	R = 2 %	R = 5 %	R = 0 %
rifampicine	R = <1 %	R = 0 %	R = 3 %
cotrimoxazole	R = 0 %	R = 0 %	R = 0 %
colistine	R*	R*	R*
métronidazole	R*	R*	R*

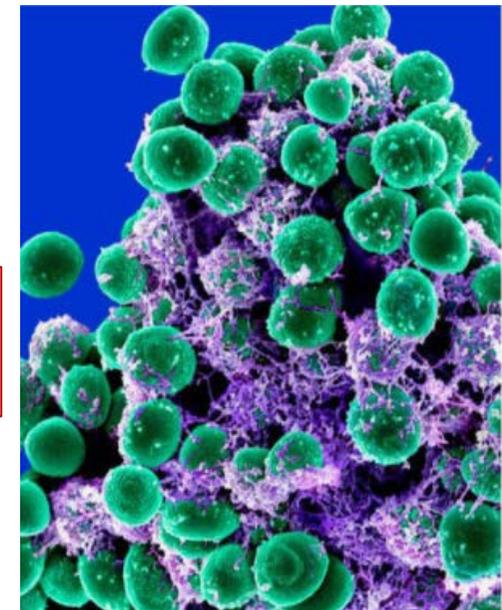
R\* : Résistance naturelle

Enterococcus faecalis	Enterococcus faecium
Antibiogramme n = 272	Antibiogramme n = 23
R = 0 %	R = 48 %
R = 0 %	R = 48 %
R = 0 %	R = 48 %
R = 0 %	R = 48 %
R*	R*
R = 0 %	R = 48 %
R*	R*
R = 4 %	R = 4 %
R*	R*
R = 63 %	R = 78 %
R*	R*
R*	R*
R = 0 %	R = 0 %
R*	R*
R*	R*
R = 0 %	R = 35 %
R = 66 %	R = 91 %
R*	R*
R*	R*

## 1- Tedizolide (Sivextro®)

## 2- Dalbavancine (Xydalba®)

- 20.9% de SARM en 2022 en NC
- 40% de SARM en 2022 en PF



# 1- Tedizolide (Sivextro®)

## **Spectre et mode d'action:**

- Même spectre que le Linezolide (famille des oxazolidinones) : actif sur CGP avec résistance: *SARM* et *E. faecium*
- Bloque la synthèse protéique

## **Indication:**

AMM pour un traitement de 6 j dans les infections de la peau et des parties molles.

## **Mode d'administration:**

200 mg: 1 seule prise par jour.  
Equivalent oral et IV.

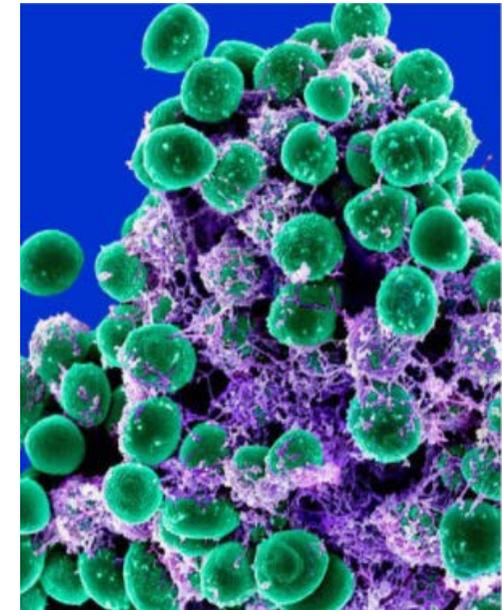
## **Effets Indésirables:**

Hématotoxicité moindre que le Linezolide

# I- Antibiotiques ciblant les Coccis Gram Positif (CGP)

1- Tedizolide (Sivextro®)

2- Dalbavancine (Xydalba®)

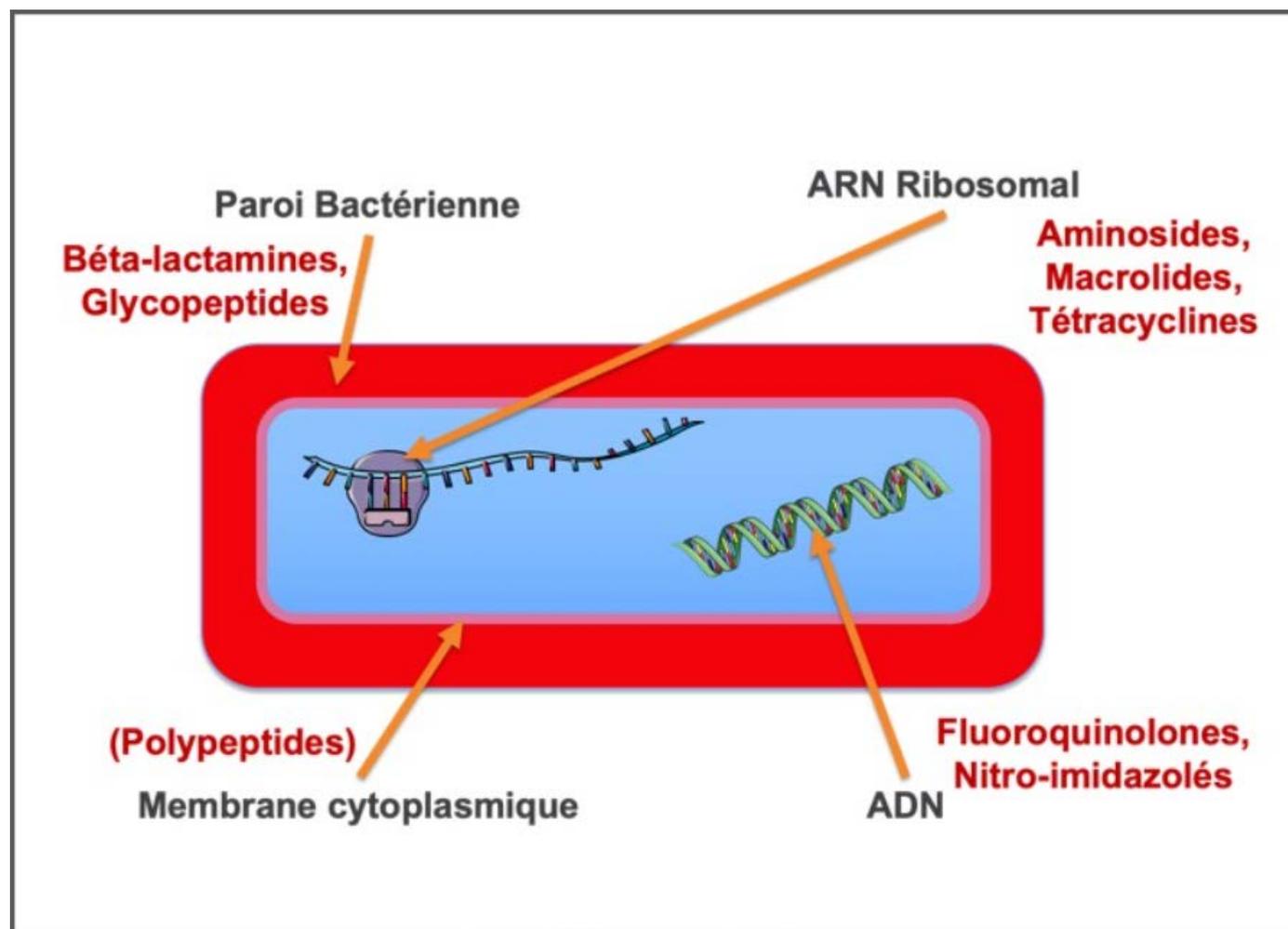


## 2- Dalbavancine (Xydalba®)

### Mode d'action:

Lipoglycopeptide bactéricide

Inhibe la synthèse de la paroi bactérienne



## 2- Dalbavancine (Xydalba®)

**Spectre antibactérien:** Principalement intéressant pour les infections à *Streptococcus spp* ou *Staphylococcus spp* ainsi que *E.fecalis*.

Summary of nine-year (2002-2010) surveillance of dalbavancin potency against 7 organism groups

Organism (No. tested)	MIC, µg/mL			% at MIC, µg/mL		
	50%	90%	Range	≤0.25	≤0.5	≤1
<i>S. aureus</i> (60,159)	0.06	0.06	≤0.03-0.5	>99.9	100.0	100.0
Methicillin resistant (MRSA)	0.06	0.06	≤0.03-0.5	>99.9	100.0	100.0
Methicillin susceptible (MSSA)	0.06	0.06	≤0.03-0.25	100.0	100.0	100.0
Coagulase negative staphylococci (14,963)	0.06	0.12	≤0.03-2	99.6	>99.9	>99.9
β-hemolytic streptococci (7,582)	≤0.03	≤0.03	≤0.03-0.25	100.0	100.0	100.0
Viridans Group Streptococci (3,836)	0.06	0.06	≤0.03-0.25	100.0	100.0	100.0
<i>S. pneumoniae</i> (17,340)	≤0.03	≤0.03	≤0.03-0.25	100.0	100.0	100.0
<i>E. faecalis</i> (13,109)	0.06	0.06	≤0.03->4	96.2	96.3	96.4
<i>E. faecium</i> (6,841)	4	>4	≤0.03->4	29.4	32.2	35.7

β-hemolytic streptococci are mainly *S. pyogenes* and *S. agalactiae*; Data from R. Jones, JMI Laboratories, SENTRY database.

## 2- Dalbavancine (Xydalba®)

### Indications:

AMM peau et tissus mou

Utilisation hors AMM pour les antibiothérapies prolongées dans les IOA, EI, infection vasculaire.

### Effets indésirables/surveillance:

- Si allergie sévère gestion complexe du fait ½ vie longue
- Cytolyse hépatique

~~Na Cl~~



## 2- Dalbavancine (Xydalba®)

### Mode d'administration

- Traitement de 6 semaines :



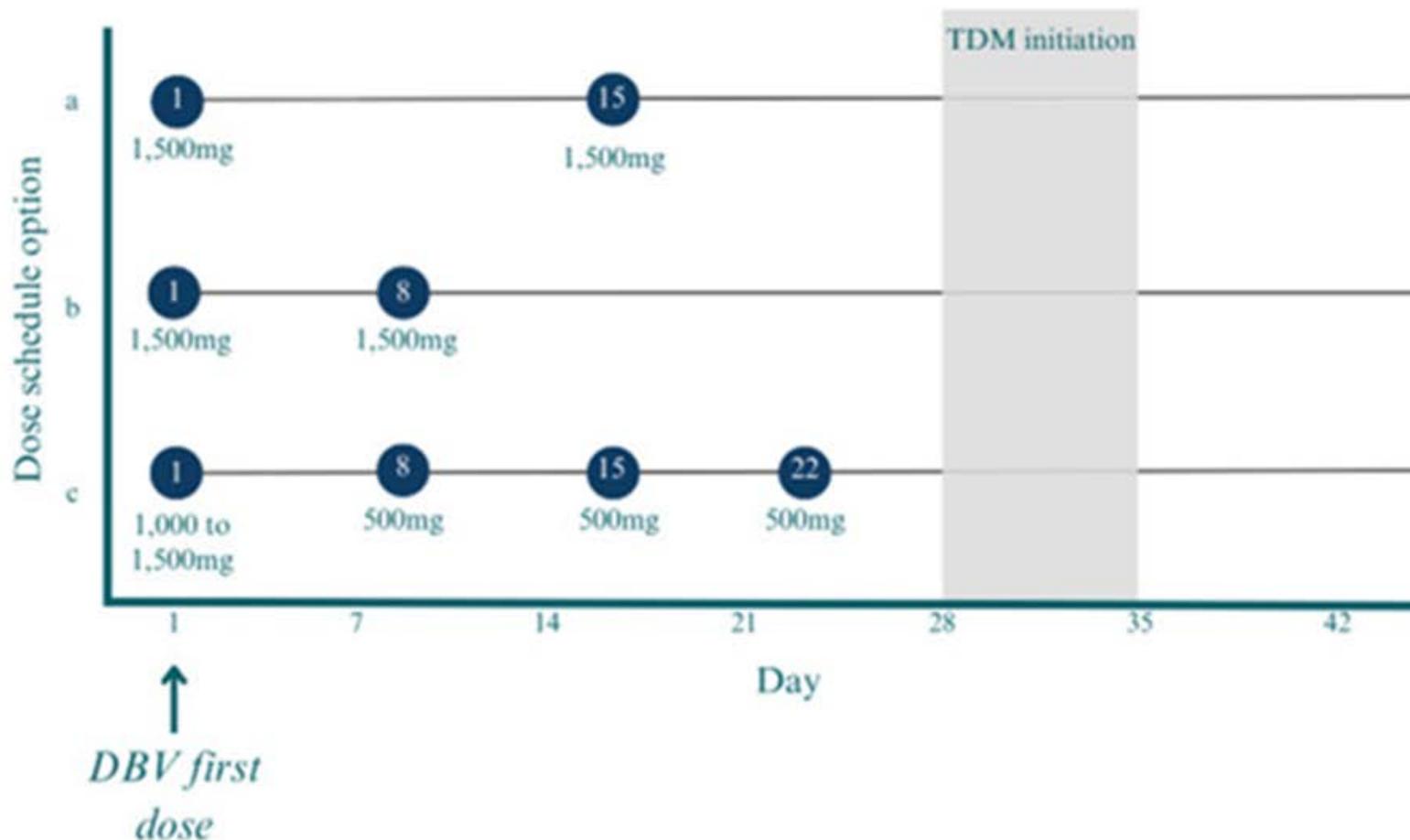
## 2- Dalbavancine (Xydalba®)

### Mode d'administration

- *Traitement > 6 semaines :*

Un dosage de concentration sérique (TDM) de dalbavancine est recommandé entre J28 et J35.

- Si C < 8mg/l réinjection de 1500mg de dalbavancine
- Si C > 8mg/l surveillance hebdomadaire des concentrations sériques



## 2- Dalbavancine (Xydalba®)

### Mode d'administration

- Si le dosage des concentrations sériques n'est pas possible :



## INTRODUCTION

I- Antibiotiques ciblant les Coccis Gram Positif (CGP)

**II- Antibiotiques ciblant les CGP/BGN**

III- Antibiotiques ciblant les Bacilles Gram Négatif (BGN)

## CONCLUSION

# I- Antibiotiques ciblant les CGP/BGN

1- Ceftaroline (Zinforo®) et Ceftobiprole (Mabélio®)

2- Eravacycline

3- Delafloxacin

# I- Antibiotiques ciblant les CGP/BGN

**1- Ceftaroline (Zinforo®) et Ceftobiprole (Mabélio®)**

2- Eravacycline

3- Delafloxacin

### 3- Ceftaroline (Zinforo®)

#### Mode d'administration (Vidal):

Dose standard: 600 mg toutes les 12h

Dose élevée (si CMI ceftaroline sup à 2 mg/L: 600 mg toutes les 8h)

#### Mode d'action:

- Classe des céphalosporines de 5<sup>ème</sup> génération
- Activité bactéricide en se liant aux protéines de liaison (PLP).

#### Spectre:

- Actif sur CGP: y compris SARM mais **pas sur les entérocoques**
- Actif sur **entérobactéries S aux C3G**, mais **pas sur *P. aeruginosa***.

#### Indications:

- AMM dans le traitement des pneumonies communautaires et nosocomiales à l'exclusion des PAVM.
- Utilisation hors AMM = Données dans les endocardites, bactériémies, IOA, médiastinites, Infection sur prothèse vasculaire (IPV)



### 3- Ceftobiprole (Mabélio®)

#### Mode d'action:

- Classe des céphalosporines de 5<sup>ème</sup> génération
- Activité bactéricide en se liant aux protéines de liaison aux pénicillines (PLP).

#### Mode d'administration:

Perfusion sur 2h: 500 mg toutes les 8 heures

#### Spectre:

- Actif sur CGP: y compris SARM et **sur *E.fecalis* mais pas *E.faecium***
- Actif sur **entérobactéries S aux C3G, et sur *P. aeruginosa*.**

#### Indications:

- AMM dans le traitement des infections cutanées et des pneumonies communautaires des enfants à partir de l'âge de 2 mois.
- Utilisation hors AMM = Données dans les endocardites, bactériémies, IOA.



# I- Antibiotiques ciblant les CGP/BGN

1- Ceftaroline (Zinforo®) et Ceftobiprole (Mabélio®)

**2- Eravacycline**

3- Delafloxacin

# Eravacycline

## Mode d'action:

Nouvelle tétracycline synthétique (proche de la tigécycline)

Inhibe la synthèse protéique

## Mode d'administration:

1 mg/kg toutes les 12 h en perfusion IV de 1 h

## Spectre:

Large spectre contre bactéries à Gram positif, Gram négatif et anaérobies



Inefficace sur *P. aeruginosa*

## Indication:

*USA AMM*: Infection intra-abdominales compliquées documentées, Pneumopathies, infection du tissu mou.

Activité in vitro: études encore limitées concernant EPC, ERV, ABRI



Inefficace dans les infections urinaires



# I- Antibiotiques ciblant les CGP/BGN

1- Ceftaroline (Zinforo®) et Ceftobiprole (Mabélio®)

2- Eravacycline

**3- Delafloxacine**

## Mode d'administration:

300 mg/12 h IV

450 mg/12 h PO

## Spectre:

large spectre contre bactéries à Gram positif, Gram négatif, anaérobies, intracellulaires, mycobactéries

## Indications:

Avis favorable de l'HAS en deuxième intention dans les infections plurimicrobienne avec du SARM. AMM pour tissu mou.

**Toxicité similaire** aux autres fluoroquinolones



Inefficace sur *P. aeruginosa* (50%), entérocoques



## INTRODUCTION

I- Antibiotiques ciblant les Coccis Gram Positif (CGP)

II- Antibiotiques ciblant les CGP/BGN

**III- Antibiotiques ciblant les Bacilles Gram Négatif (BGN)**

## CONCLUSION

# III- Antibiotiques ciblant les Bacilles Gram Négatif (BGN)

Intérêt: Traiter les patients présentant des infections à BMR (BLSE, Case) et à BHRé: EPC, *Pseudomonas aeruginosa* résistant à la ceftazidime (PARC)

Principale Carbapénémase en NC type IMP+++

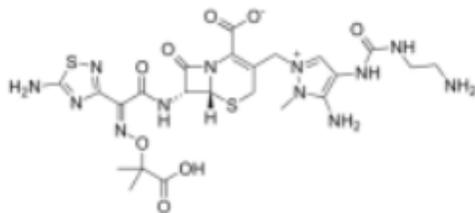
## « la classification d'Ambler »

A	KPC
B	VIM, NDM (MBL)
C	céphalosporinases « Case »
D	OXA-48



Nouvelle céphalosporine à large spectre

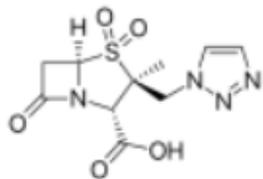
active sur *P. aeruginosa*



ceftolozane

+

Ancien Inhibiteur Blase



tazobactam

- affinité des PLP pour **TOL** > CAZ
- **TOL** :
  - peu sujet à efflux (pour l'instant...)
  - ni autres mécanismes habituels de R de *P. aeruginosa*
  - stabilité // AmpC

Ancienne céphalosporine à large spectre

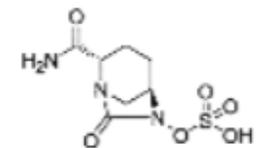
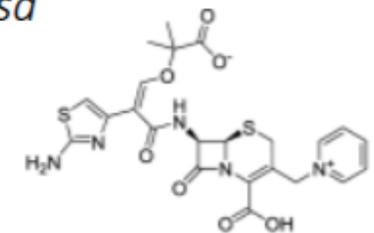
active sur *P. aeruginosa*

ceftazidime

+

Nouvel Inhibiteur Blase

avibactam



- **AVI inhibe Blases +++** (sauf metallo)
  - BLSE, AmpC, OXA-48,
  - KPC
- Entérobactéries > *P. aeruginosa*
  - car reste sujette à d'autres mécanismes R de *P. aeruginosa*



## Ceftazidime-avibactam



## Ceftolozane-tazobactam

<b>Statut</b>	<p>AMM juin 16 (<u>IIA</u>, <u>IU</u>, PN dont PAVM) (2 g/500 mg x 3/j, en 2 h)</p>	<p>AMM oct 2015 (<u>IIA</u> et <u>IU</u>) (1 g/500 mg x 3/j, en 1 h)</p>
<b>Forces</b>	<p>Activité sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• BLSE</li> <li>• AmpC</li> <li>• <b>Carbapénèmases (KPC, OXA 48)</b></li> </ul>	<p>Activité sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• BLSE (E. coli +++, Kp ±)</li> <li>• <b>P. aeruginosa - R cefta et imipénème</b></li> </ul>
<b>Faiblesses</b>	<p>Pas d'activité sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anaérobies</li> <li>• <b>Metallo-carbapénèmases</b></li> <li>• Oxacillinases d'<i>Acinetobacter</i></li> </ul>	<p>Pas d'activité sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anaérobies</li> <li>• <b>Carbapénèmases</b></li> <li>• AmpC hyperproduite</li> <li>• Oxacillinases d'<i>Acinetobacter</i></li> </ul> <p>Pk ≠ molécule et l'inhibiteur</p>

**Ceftazidime-avibactam 2 g/0,5 g toutes les 8 h** en perfusion  
ou perfusion continue 6 g/j + **2 g Aztréonam** toutes les 8 h

**Spectre:** 

Case, BLSE, KPC, OXA-48 et MBL

**Inefficace sur:**

Anaérobies, bactéries à Gram positif

**Indication:**

Infections à EPC NDM/VIM (MBL) + autres Blases



Aztréonam-avibactam en  
cours de développement  
en cours de phase III



**Meropénem-vaborbactam 1 g/1 g**

**2 g/2 g toutes les 8 h  
en perfusion IV de 3 h**



Case, BLSE, KPC

**infections à EPC KPC**  
*(rares en France)*



*Pseudomonas aeruginosa*

**Imipénème-cilastatine-relebactam**  
500 mg/500 mg/250 mg

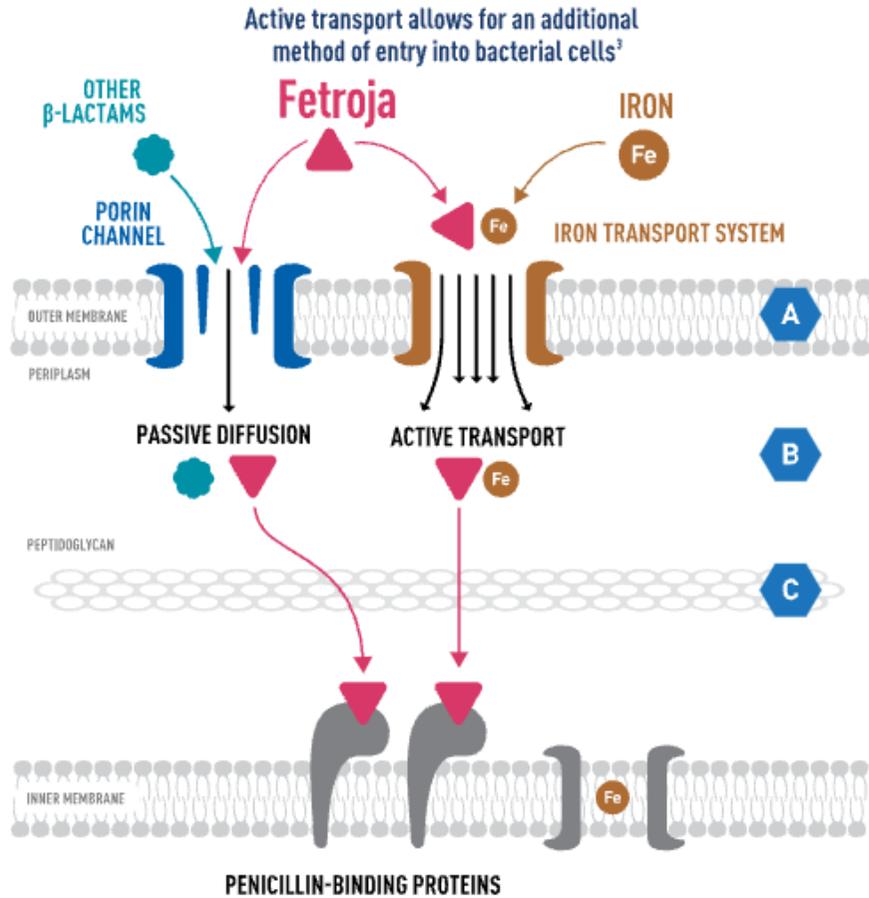
**500 mg/500 mg/250 mg toutes les 6  
h en perfusion IV de 30 min**



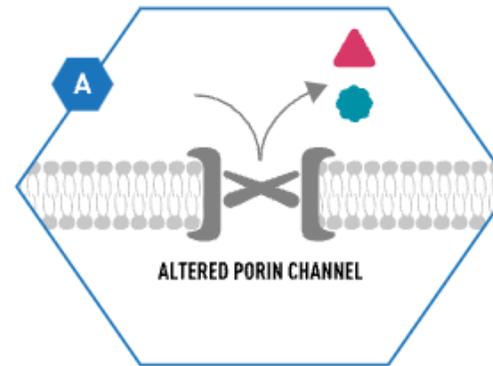
Case, BLSE, KPC

**infections à EPC KPC**  
**infections à *P. aeruginosa* MDR**

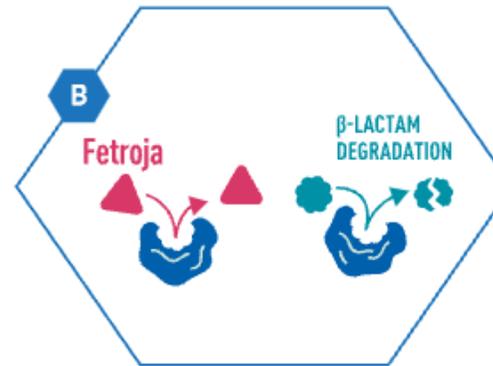
# Céfiderocol: Couple céphalosporine+sidérophage



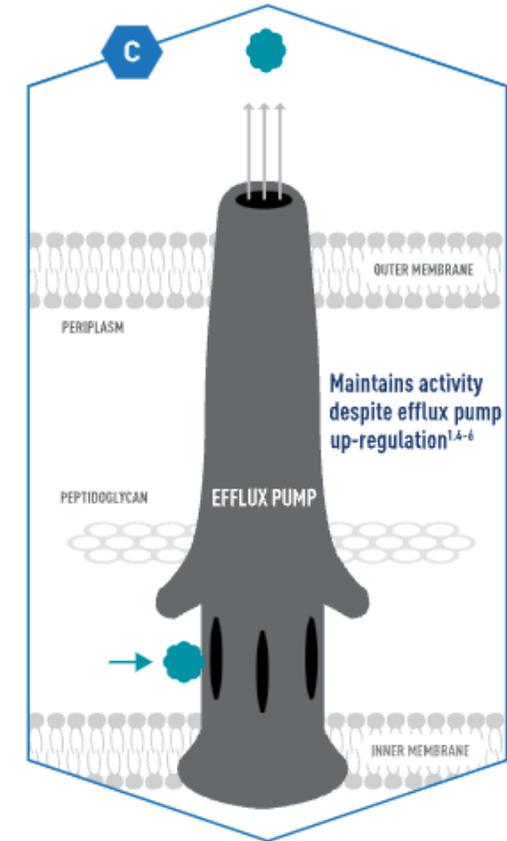
Overcomes porin channel changes by entering through the iron transport system<sup>1,2,4</sup>



Stable against all classes of  $\beta$ -lactamases (A, B, C, and D)<sup>1</sup>



Overcomes efflux pump up-regulation<sup>1,4-6</sup>



Adapté de Zhanel et al.



## Mode d'administration:

2 g toutes les 6-8 h en perfusion IV de 3 h  
Adaptation à la fonction rénale



## Spectre:

Bactéries résistantes par imperméabilité et Blases, y compris carbapénémases

## Indications:

**Infections à EPC de classe B: NDM/VIM/IMP (MBL), OXA-48, KPC**

Infections à *P. aeruginosa* MDR, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter baumannii* (ABRI)

## Effets indésirables:

Neutropénie, toxidermie

## Spectre et mode d'action:

Nouvel aminoside semi synthétique.

Activité sur les *enterobacteries* sécrétrices de BLSE et de certaines carbapénémases.

Activité inférieure à celle des aminosides plus anciens vis-à-vis de *Pseudomonas aeruginosa* ou *Acinetobacter spp.*

## Indication:

Infections urinaires compliqués et pyélonéphrite

*Wagenlehner FME, Cloutier DJ, Komirenko AS, Cebrik DS, Krause KM, Keepers TR, Connolly LE, Miller LG, Friedland I, Dwyer JP; EPIC Study Group. Once-Daily Plazomicin for Complicated Urinary Tract Infections. N Engl J Med. 2019 Feb 21;380(8):729-740. doi: 10.1056/NEJMoa1801467. PMID: 30786187.ées (IUc) et Pyélonéphrite Aiguës (PNA).*

## INTRODUCTION

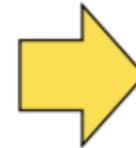
I- Antibiotiques ciblant les Coccis Gram Positif (CGP)

II- Antibiotiques ciblant les CGP/BGN

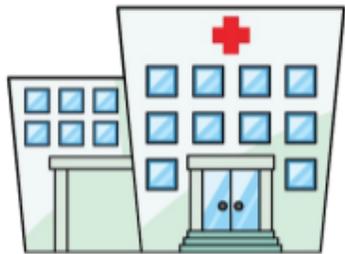
III- Antibiotiques ciblant les Bacilles Gram Négatif (BGN)

## CONCLUSION

études cliniques :  
IU, infections abdominales, pneumonies,  
infections cutanées



utilisation en pratique :  
infections complexes



prescription hospitalière  
± rétrocession



>  
IV >> PO



## Le coût des antibiotiques (données APHP)

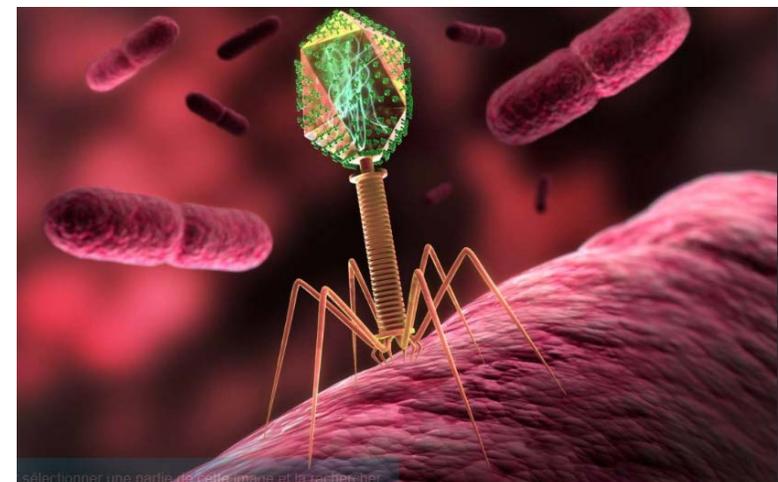
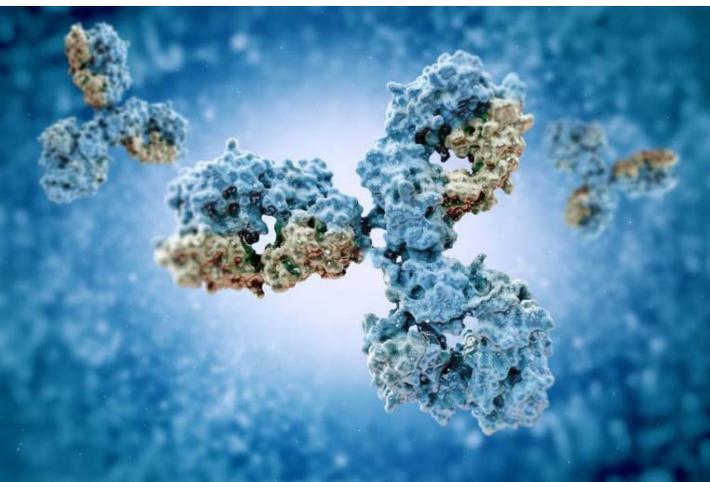
Molécule	Prix par jour
Ceftazidime/Avibactam	510 euros
Ceftaroline/Tazobactam	279 euros
Ceftaroline	160 euros
Ceftobiprole	190 euros
Tidezolide	168 euros
Linezolide	6 euros IV / 1,6 euros PO
Dalbavancine	152 euros
Daptomycine	150 euros
Teicoplanine	100 euros
Vancomycine	6 euros
Cefiderocol	435 euros





## Conclusion

- Les souches multirésistantes: **Problème de santé publique majeur**
- De nouveaux antibiotiques mais pour qui?
- Molécules de recours : **réponse aux impasses thérapeutiques**
- Sur **documentation microbiologique uniquement**
- **Y'a t il une alternative aux antibiotiques:**  
Phagothérapie  
Les anticorps monoclonaux



# Les nouveaux antibiotiques d'intérêts en Nouvelle-Calédonie et Polynésie Française

## I AORANA



Docteur Emilie Follenfant  
Médecine interne et Maladies infectieuses  
CHT de Nouvelle-Calédonie