

Nouveaux antibiotiques

Journée nationale de formation des paramédicaux



Dr Anne CONRAD

Service des Maladies Infectieuses et Tropicales – Hôpital de la Croix-Rousse – Lyon

Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

Intervenant : CONRAD Anne

Titre : Atelier « Nouveaux Antibiotiques »

 L'orateur ne souhaite pas répondre 

-  Consultant ou membre d'un conseil scientifique
-  Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents
-  Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations
-  Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique

OUI NON

OUI NON

OUI NON

OUI NON

L'antibiorésistance – une menace pour la santé dans le monde

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



De nos jours, au niveau mondial, les infections dues à des bactéries résistantes aux antibiotiques...

1. ...tuent plus de patients que la tuberculose, le VIH et le paludisme réunis
2. ...tuent moins de patients que la tuberculose, le VIH et le paludisme réunis

Question

De nos jours, au niveau mondial, les infections dues à des bactéries résistantes aux antibiotiques...

1. ...tuent plus de patients que la tuberculose, le VIH et le paludisme réunis
2. ...tuent moins de patients que la tuberculose, le VIH et le paludisme réunis

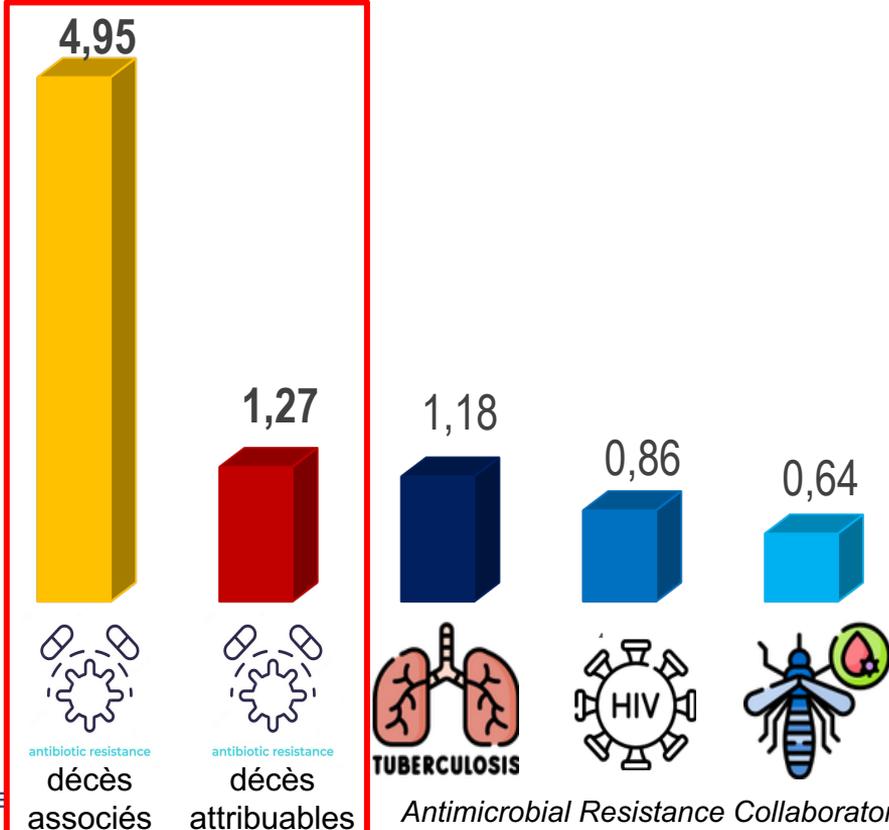
Mortalité due à la résistance aux antibiotiques – de nos jours

Mortalité par cause dans le monde, 2019



Nombre annuel de décès (Mio)

5
4,5
4
3,5
3
2,5
2
1,5
1
0,5
0



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

24^{es} JN1 2023 Grenoble
24^{es} JN1, GRENOBLE

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

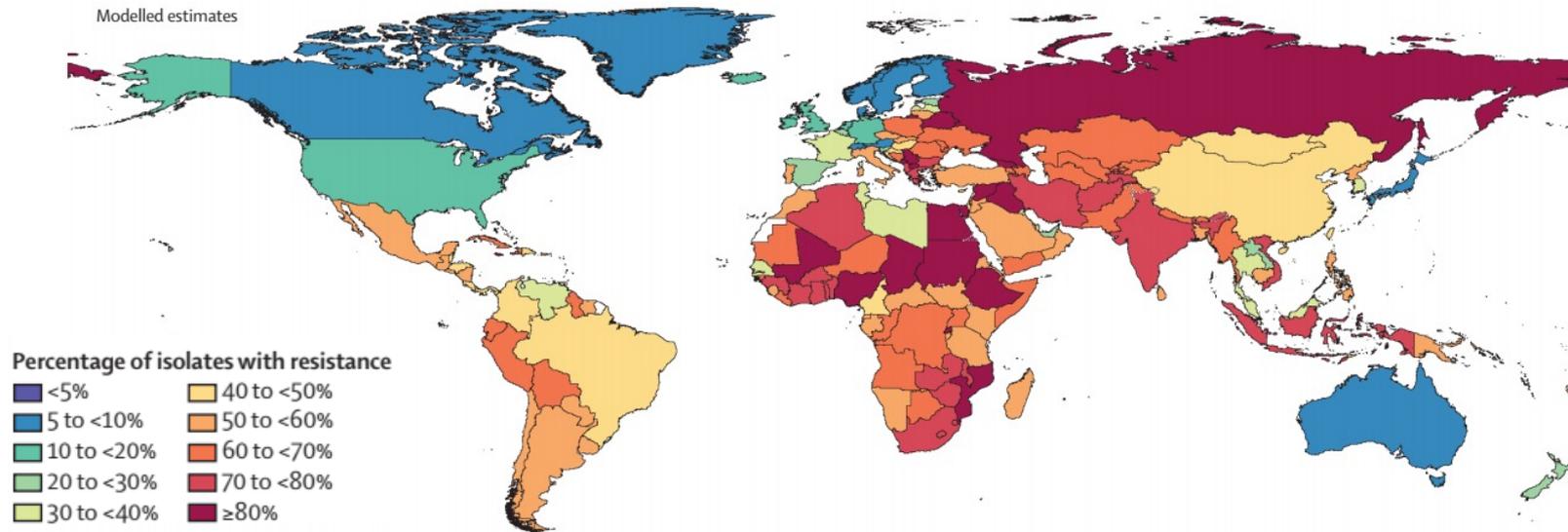


Colomb-Cotinat, Antimicrobial Resistance and Infection Control 2016

Résistance aux antibiotiques – de nos jours

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

Third-generation cephalosporin-resistant *Klebsiella pneumoniae*



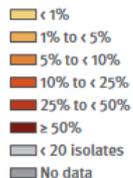
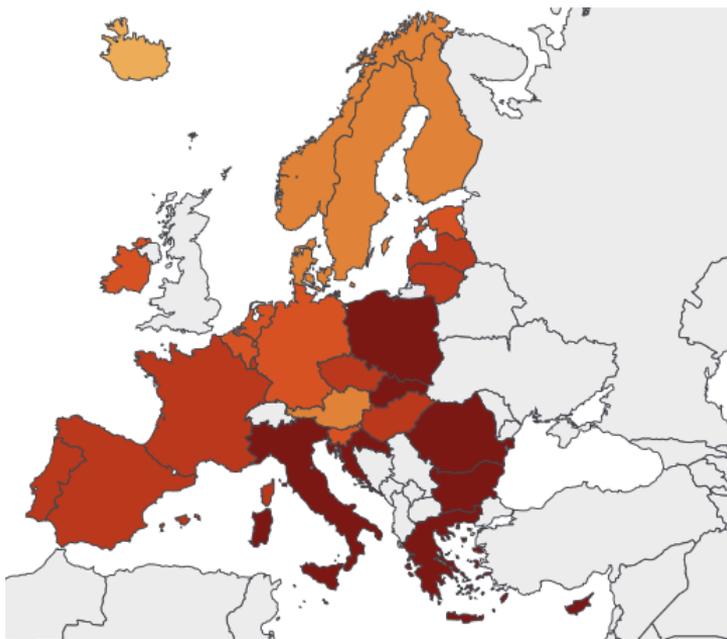
Résistance aux antibiotiques – de nos jours



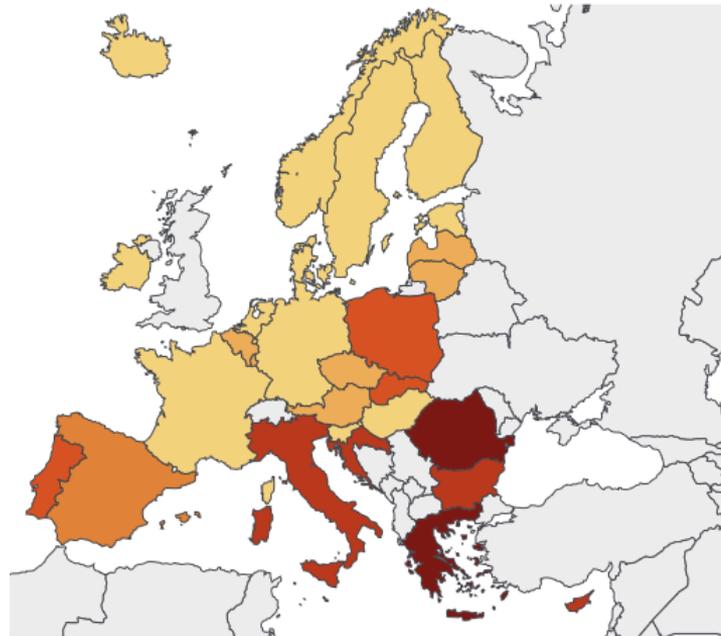
- Exemple : résistance de *K. pneumoniae* (infections invasives)



aux C3G



aux carbapénèmes



Résistance aux antibiotiques – les projections

LA RESISTANCE DES BACTERIES AUX ANTIBIOTIQUES

AVANT
1940 LES MALADIES INFECTIEUSES SONT
LA PREMIÈRE CAUSE DE MORTALITÉ

UTILISATION DES ANTIBIOTIQUES

(et des vaccins...)

1960 ESPOIR : LES MALADIES
INFECTIEUSES VONT DISPARAITRE...

APPARITION DE RESISTANCES AUX ANTIBIOTIQUES

2015 DES INFECTIONS SIMPLES DE PLUS
EN PLUS DIFFICILES À TRAITER

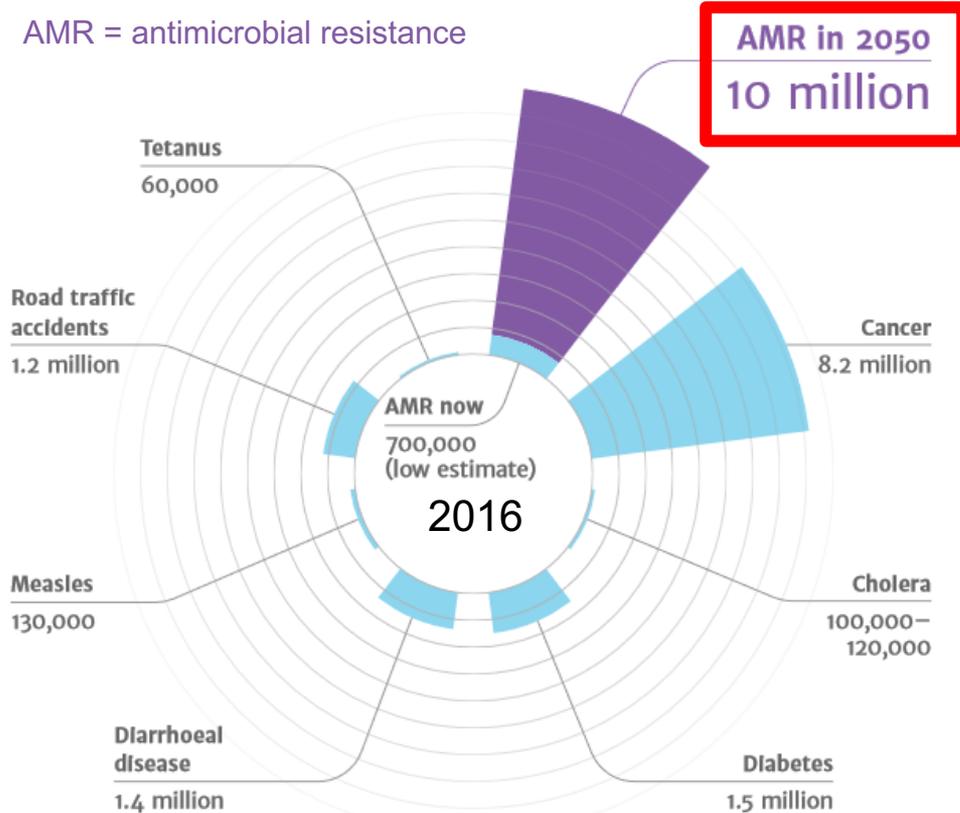
SI ÇA CONTINUE...

2050 LES MALADIES INFECTIEUSES À NOUVEAU
PREMIÈRE CAUSE DE MORTALITÉ

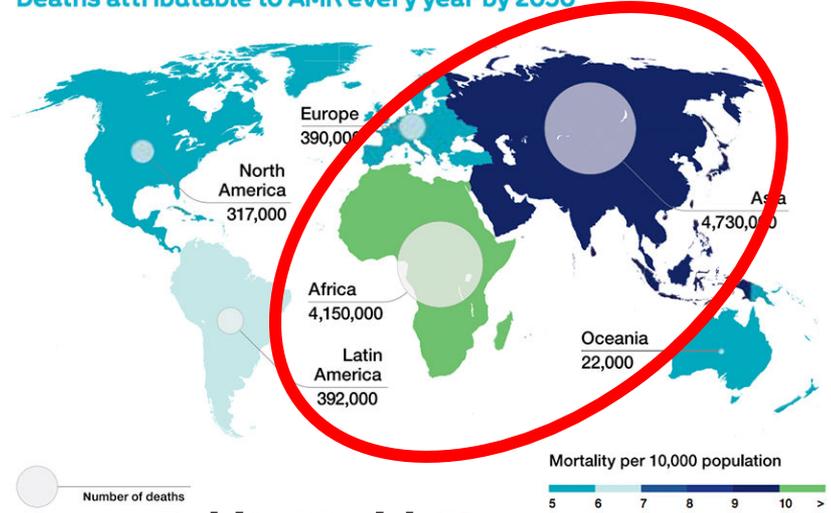


Résistance aux antibiotiques – les projections

AMR = antimicrobial resistance



Deaths attributable to AMR every year by 2050



Public Health Post

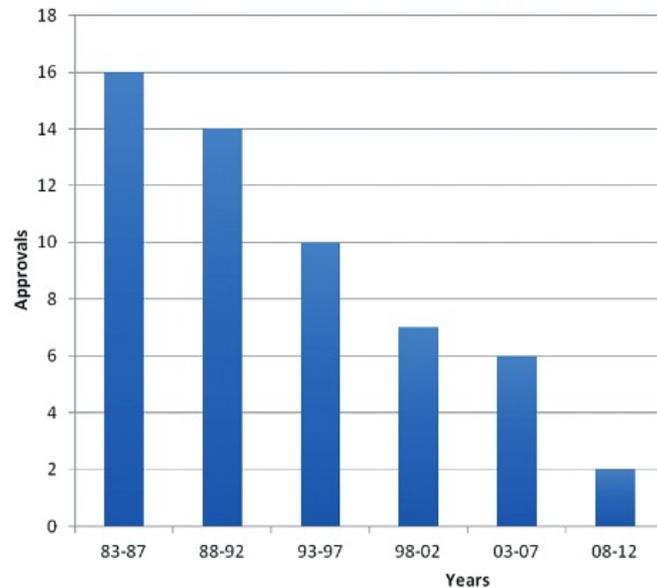
Source: Review on Antimicrobial Resistance

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

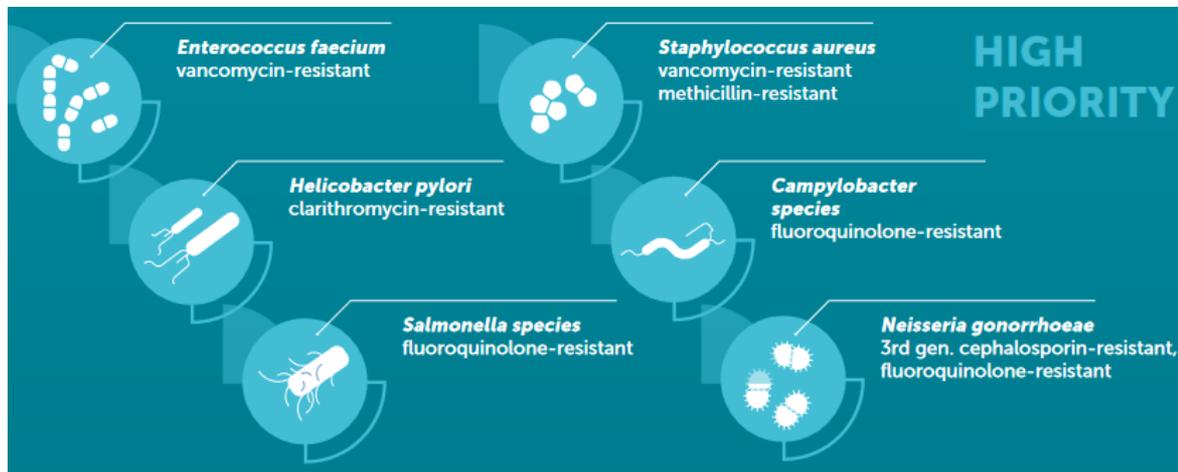
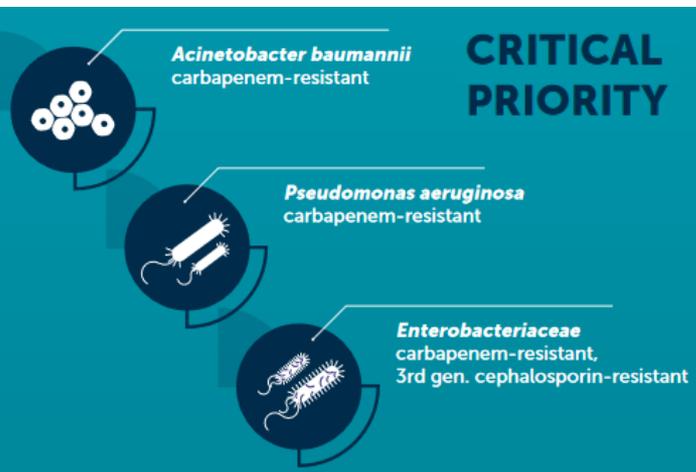
Enterococcus faecium
Staphylococcus aureus
Klebsiella pneumoniae
Acinetobacter baumannii
Pseudomonas aeruginosa
Enterobacteriaceae



FDA Antibiotic Approvals



WHO List of priority pathogens



Bacilles à Gram négatif
émergence et diffusion +++

Vous avez dit BMR ? BHRe ?



- Pas de facteur de virulence particulier
- Enjeux = traitement et transmission

BMR = bactéries multirésistantes

- résistance acquise à plusieurs ATB

Entérobactérie productrice de Béta-lactamase à spectre étendu (EBLSE)

Staphylococcus aureus résistant à la méticilline (SARM)

Acinetobacter baumannii résistant à l'imipénème (ABRI)

Pseudomonas aeruginosa résistant à l'imipénème et à d'autres antibiotiques

BHRe = bactéries hautement résistantes émergentes

- résistantes à de nombreux ATB (dont ceux de recours) et dont les mécanismes de résistance sont **transférables**,
- **commensales** du tube digestif,
- émergentes selon épidémiologie actuelle

Entérobactérie productrice de carbapénémase (EPC)

Enterococcus faecium résistant à la vancomycine (ERG)

Vous avez dit BMR ? BHRé ?



- Pas de facteur de virulence particulier
- Enjeux = traitement et transmission

BMR = bactéries multirésistantes

- résistance acquise à plusieurs ATB

Entérobactérie productrice de Béta-lactamase à spectre étendu (EBLSE)

Staphylococcus aureus résistant à la méticilline (SARM)

Acinetobacter baumannii résistant à l'imipénème (ABRI)

Pseudomonas aeruginosa résistant à l'imipénème et à d'autres antibiotiques

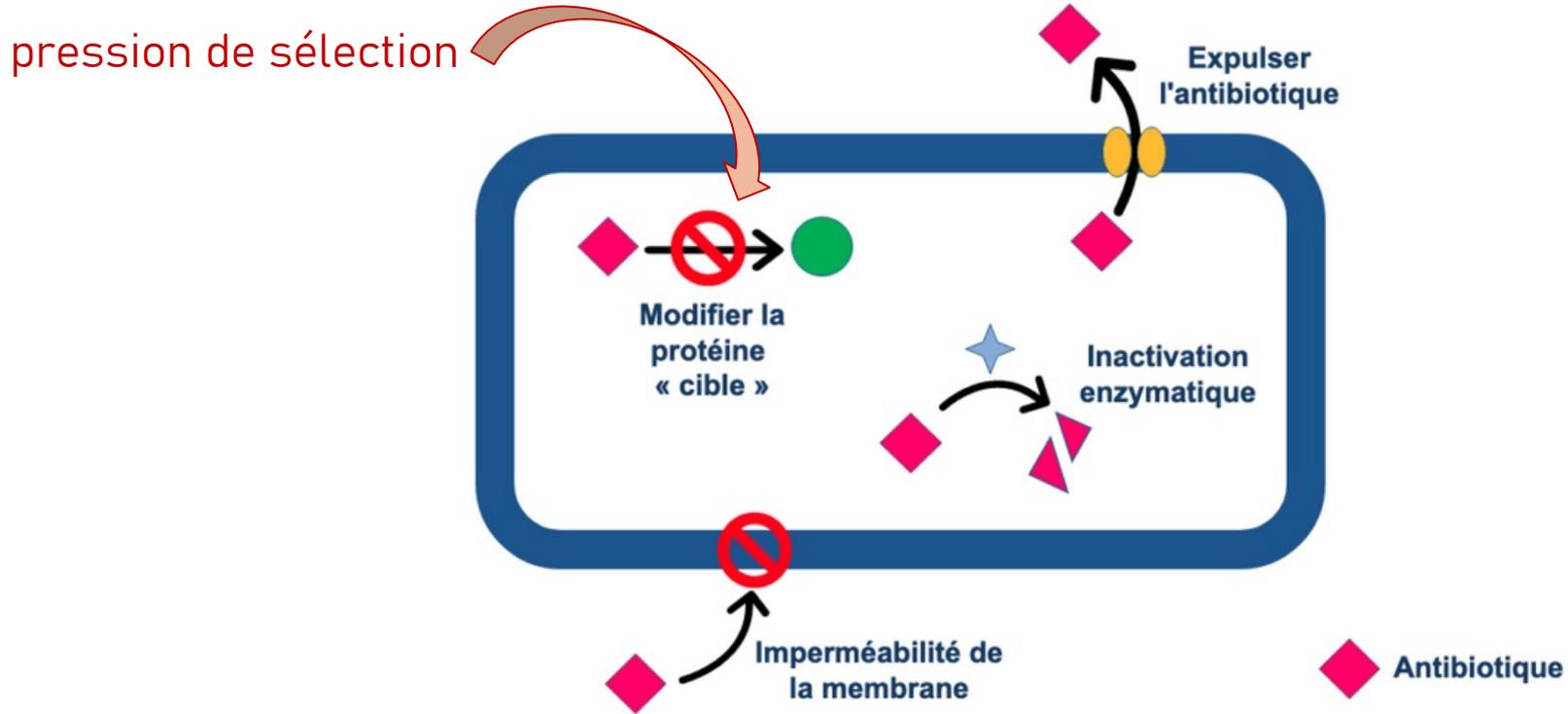
BHRé = bactéries hautement résistantes émergentes

- résistantes à de nombreux ATB (dont ceux de recours) et dont les mécanismes de résistance sont **transférables**,
- **commensales** du tube digestif,
- émergentes selon épidémiologie actuelle

Entérobactérie productrice de carbapénémase (EPC)

Enterococcus faecium résistant à la vancomycine (ERG)

Mécanismes de résistance aux antibiotiques

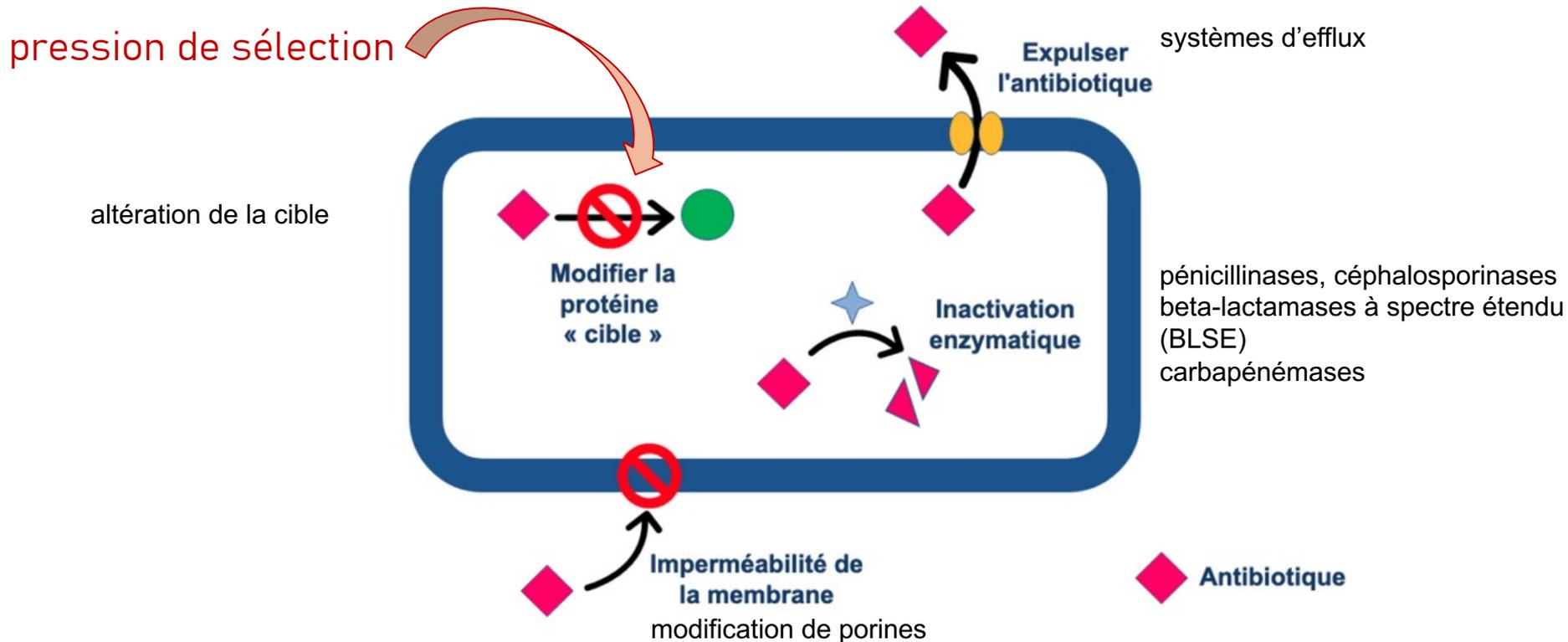


adapté de

<https://aboutsmallruminants.com/fr/resistances-bacteriennes-antibiotiques/>

d'après <https://www.sciencemuseum.org.uk/objects-and-stories/medicine/antibiotic-resistance>

Mécanismes de résistance aux antibiotiques



adapté de

<https://aboutsmallruminants.com/fr/resistances-bacteriennes-antibiotiques/>

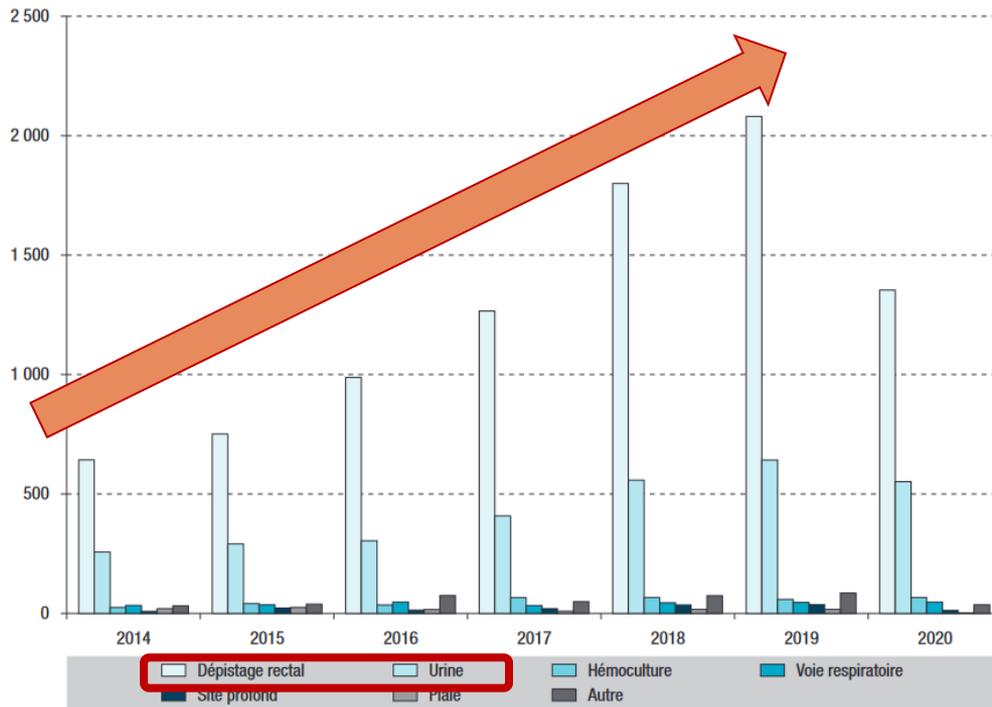
d'après <https://www.sciencemuseum.org.uk/objects-and-stories/medicine/antibiotic-resistance>

Entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC)

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



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

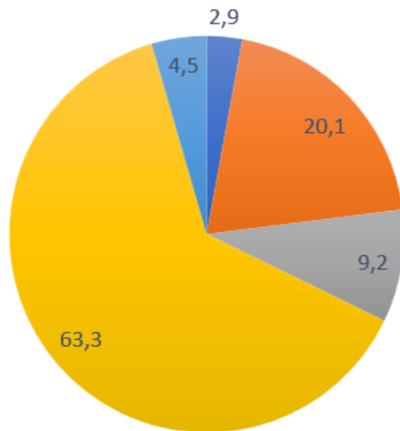


adapté de Jousset, BEH 2021

Entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC)

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

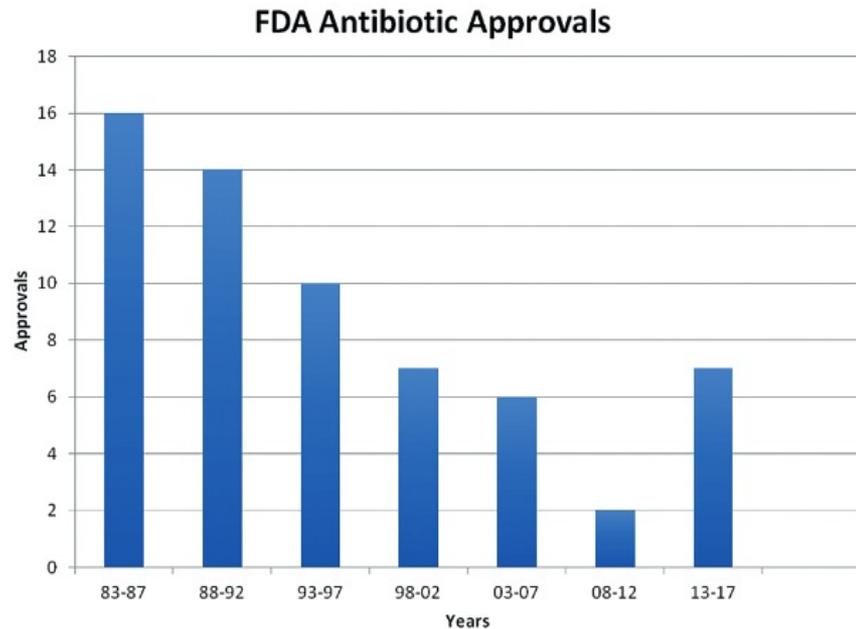
Distribution des carbapénémases identifiées au CNR* en 2020,
France n=2208 – proportions (%)



« la classification d'Ambler »

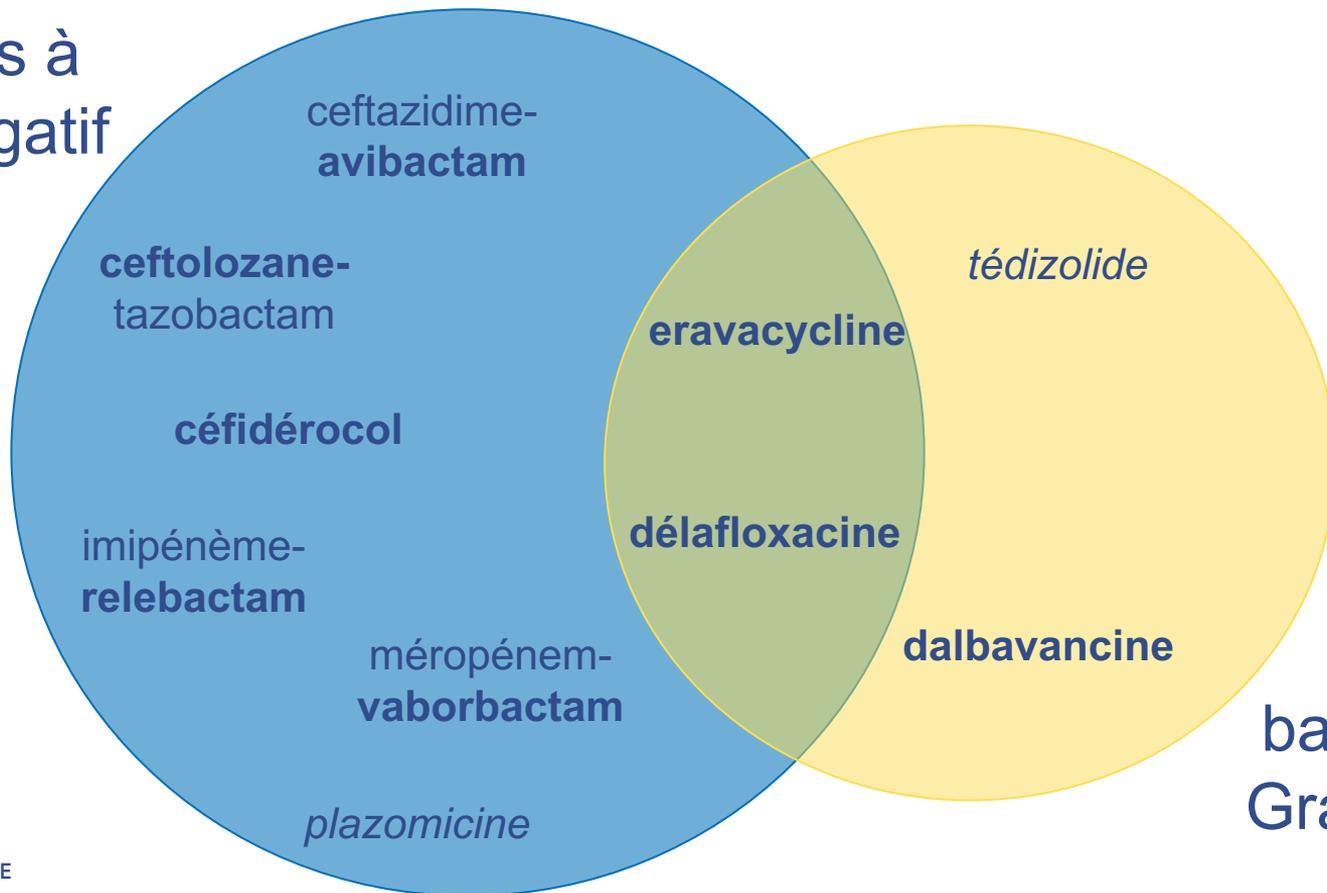
A	KPC
B	VIM, NDM (MBL)
C	céphalosporinases « Case »
D	OXA-48

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



Les nouveaux antibiotiques

bactéries à
Gram négatif



bactéries à
Gram positif

Les nouveaux antibiotiques... (question à choix multiples)

1. sont souvent prescrits « hors autorisation de mise sur le marché »
2. sont pour la plupart disponibles per os
3. sont disponibles en pharmacie d'officine
4. sont facilement accessibles dans les pays en voie de développement

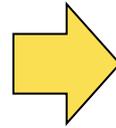
Question

Les nouveaux antibiotiques... (question à choix multiples)

1. **sont souvent prescrits « hors autorisation de mise sur le marché »**
2. sont pour la plupart disponibles per os
3. sont disponibles en pharmacie d'officine
4. sont facilement accessibles dans les pays en voie de développement

Les nouveaux antibiotiques – points communs

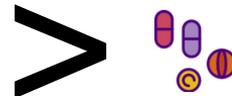
études cliniques :
IU, infections abdominales, pneumonies,
infections cutanées



utilisation en pratique :
infections complexes



prescription hospitalière
± rétrocession



IV >> PO

COÛT



Les nouveaux antibiotiques – glossaire



schéma posologique et modalités d'administration



toxicité/effets secondaires
particularités lors de la préparation/l'administration



spectre



intérêt clinique en pratique



espèces non sensibles
« pièges »

Les nouveaux antibiotiques contre les bactéries à Gram négatif

Ceftazidime-avibactam 2 g/0,5 g



2 g/0,5 g toutes les 8 h en perfusion IV de 2 h ou perfusion continue 6 g/j



tox cf. BL ; adaptation à la fonction rénale



Case, BLSE, KPC, OXA-48



infections à EPC KPC, OXA-48
infections à *P. aeruginosa* résistant



≠ anaérobies, bactéries à Gram positif



Les nouveaux antibiotiques contre les bactéries à Gram négatif

Ceftazidime-avibactam + aztréonam



2 g/0,5 g toutes les 8 h en perfusion IV de 2 h ou perfusion continue 6 g/j + 2 g toutes les 8 h



tox cf. BL ; adaptation à la fonction rénale



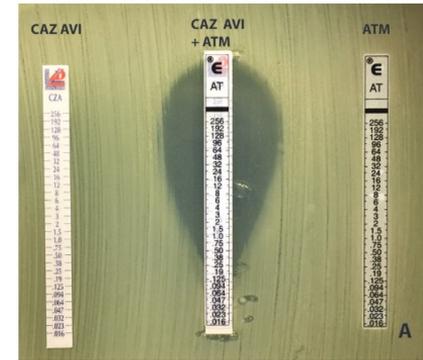
Case, BLSE, KPC, OXA-48 et **MBL**



infections à EPC NDM/VIM (MBL) + autres **Blases**



≠ anaérobies, bactéries à Gram positif



Ceftazidime-Avibactam and Aztreonam, an Interesting Strategy To Overcome β -Lactam Resistance Conferred by Metallo- β -Lactamases in *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa*

Les nouveaux antibiotiques contre les bactéries à Gram négatif

Ceftazidime-avibactam + aztréonam



2 g/0,5 g toutes les 8 h en perfusion IV de 2 h ou perfusion continue 6 g/j + 2 g toutes les 8 h



tox cf. BL ; adaptation à la fonction rénale



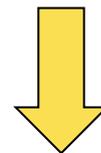
Case, BLSE, KPC, OXA-48 et **MBL**



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



≠ anaérobies, bactéries à Gram positif



Aztréonam-avibactam en cours de développement (phase III)

Les nouveaux antibiotiques contre les bactéries à Gram négatif



Meropénem-vaborbactam 1 g/1 g



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



tox cf. BL ; adaptation à la fonction rénale



Case, BLSE, KPC



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



≠Pseudomonas aeruginosa

**Impipénème-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**

Les nouveaux antibiotiques contre les bactéries à Gram négatif

Ceftolozane-tazobactam 1 g/0,5 g



1-2 g/0,5-1 g toutes les 8 h en perfusion IV de 1 h (4 h?)



tox cf. BL ; adaptation à la fonction rénale



Case, certaines BLSE, imperméabilité



infections à *P. aeruginosa* MDR



≠EPC, anaérobies, bactéries à Gram positif



Les nouveaux antibiotiques contre les bactéries à Gram négatif

Céfidérocol 1 g



**2 g toutes les 6-8 h
en perfusion IV de 3 h**



neutropénie, toxidermie
adaptation à la fonction rénale



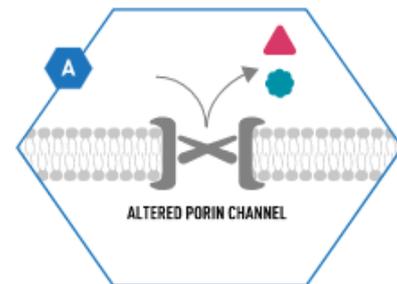
bactéries résistantes par imperméabilité
et Blases, y compris carbapénémases



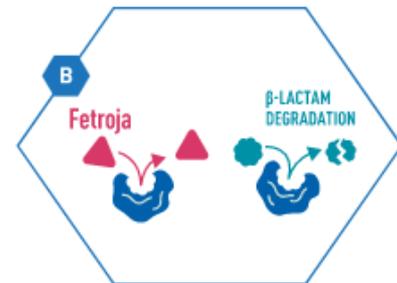
infections à EPC NDM/VIM (MBL), OXA-48, KPC
infections à *P. aeruginosa* MDR, *S. maltophilia*, ABRI



Overcomes porin channel changes by entering through the iron transport system^{1,2,4}



Stable against all classes of β -lactamases (A, B, C, and D)¹



In vitro activity does not necessarily correlate with clinical efficacy.

Les nouveaux antibiotiques contre les bactéries à Gram négatif et positif

Eravacycline 50 ou 100 mg



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



EII digestifs – cf. cyclines



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



EPC ? ERV ? ABRI ?



≠ *P. aeruginosa*



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH



AUTHORISED

This medicine is authorised for use in the European Union.

Les nouveaux antibiotiques contre les bactéries à Gram négatif et positif

Delafloxacin 450 mg cp / 300 mg pdre p sol diluer



300 mg/12 h IV → 450 mg/12 h PO



cf. fluoroquinolone ; adaptation à la fonction rénale



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



SARM ? Staphylocoques coagulase négative résistants aux autres fluoroquinolones ?



≠ *P. aeruginosa* (50%), entérocoques



Concernant la Dalbavancine...

1. ...elle doit être diluée dans du sérum physiologique
2. ...elle doit être diluée dans un soluté glucosé à 5%
3. ...le solvant n'a pas d'importance
4. ...sa demi-vie est de 350 h

Question

Concernant la Dalbavancine...

1. ...elle doit être diluée dans du sérum physiologique
2. ...**elle doit être diluée dans un soluté glucosé à 5%**
3. ...le solvant n'a pas d'importance
4. ...**sa demi-vie est de 350 h**

Les nouveaux antibiotiques contre les bactéries à Gram positif

Dalbavancine 500 mg



500 à 1500 mg/perfusion IV sur ≥ 30 min



reconstitution avec de l'eau pour préparation injectable
puis dilution dans du G5 (1 à 5 mg/mL)



Cocci Gram positif – très longue durée d'action



**antibiothérapie en cas d'accès veineux difficile ?
antibiothérapie suppressive ?**



ne pas mélanger à d'autres solutions IV
précipitation en présence de NaCl



~~NaCl~~

Conclusion

- L'antibiorésistance = une menace pour la santé dans le monde
- De nouveaux antibiotiques dans le pipeline !
- Molécules de recours : réponse aux impasses thérapeutiques
- Sur documentation microbio >>> en probabiliste
- Beta-lactamines : optimisation pharmacocinétique (temps-dépendance = perfusions prolongées voire continues)
- Coût +++