

# Carbapénèmes et alternatives

15 novembre 2024

*Thierry Naas,*  
*Hôpital Bicêtre, APHP Paris-Saclay*  
*UMR1184, Université Paris-Saclay, INSERM, CEA*  
*CNR associé Résistance aux antibiotiques*  
*Faculté de Médecine, Université Paris-Saclay*  
*Unité EERA, Institut Pasteur*

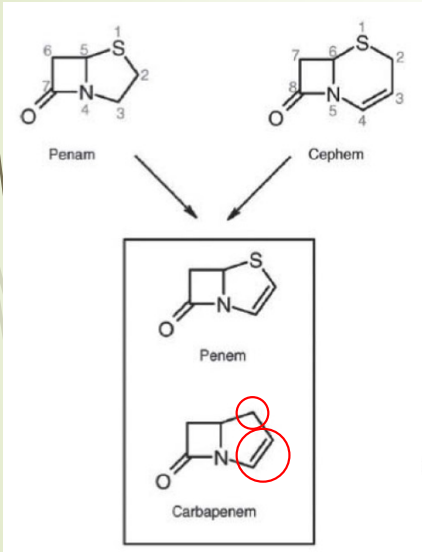
1

## Plan

- Les carbapénèmes
- Contexte:
  - Consommations des antibiotiques
  - Epidémiologie de la résistance
- Maîtrise de la diffusion et de la résistance
- Recommandations de bon usage
- Alternatives et nouvelles approches

2

# Les carbapénèmes: structures chimiques

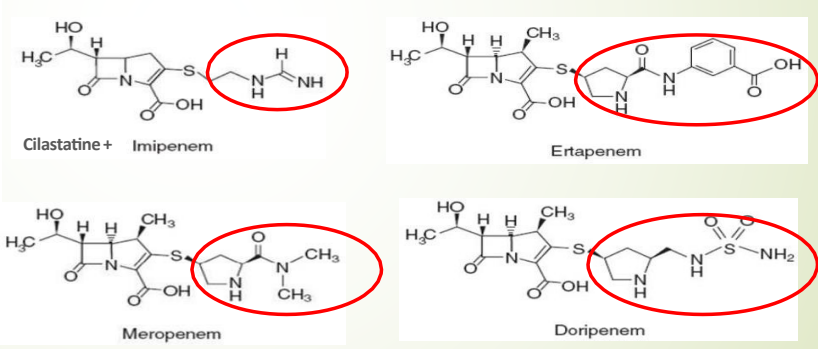


1976 : Thiénamycine (*Streptomyces cattleya*)

1980' : Imipénème

1990' : Méropénème

2000' : Ertapémène - doripénème

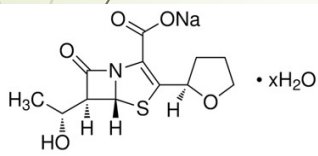


3

# Les carbapénèmes: structures chimiques, suite ... et fin?



Faropenem: pénème orale

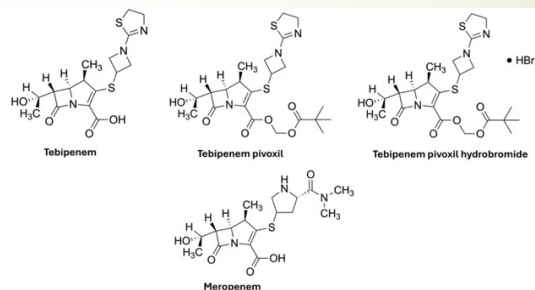


(Inde, Japon, Chine)

=> 'Over the counter en ville'

Le tébipénème, le premier antibiotique carbapénème oral

Tebipenem pivoxil HBr



Spero Therapeutics / GSK,

Pro-drogue avec activité contre bactéries résistantes aux FQ et productrices de BLSE; formulation orale; Phase 3

vs. imipenem-cilastatin, en cours

4

Entérobactéries

Carbapénems <sup>1</sup>	MIC breakpoints (mg/L)		
	S ≤	R >	ATU
Doripenem	1	2	
Ertapenem	0.5	0.5	
Imipenem, <i>Enterobacterales</i> except <i>Morganellaceae</i>	2	4	
Imipenem <sup>2</sup> , <i>Morganellaceae</i>	0.001	4	
Imipenem-relebactam, <i>Enterobacterales</i> except <i>Morganellaceae</i>	2 <sup>3</sup>	2 <sup>3</sup>	
Meropenem (indications other than meningitis)	2	8	
Meropenem (meningitis)	2	2	
Meropenem-vaborbactam	8 <sup>4</sup>	8 <sup>4</sup>	

*P. aeruginosa*

Carbapénems	MIC breakpoints (mg/L)		
	S ≤	R >	ATU
Doripenem	0.001	2	
Ertapenem	-	-	
Imipenem	0.001	4	
Imipenem-relebactam, <i>P. aeruginosa</i>	2 <sup>3</sup>	2 <sup>3</sup>	
Meropenem (indications other than meningitis), <i>P. aeruginosa</i>	2	8	
Meropenem (indications other than meningitis), <i>Pseudomonas</i> other than <i>P. aeruginosa</i>	2	8	
Meropenem (meningitis), <i>P. aeruginosa</i>	2	2	
Meropenem-vaborbactam, <i>P. aeruginosa</i>	8 <sup>4</sup>	8 <sup>4</sup>	

*A. baumannii*

Carbapénems	MIC breakpoints (mg/L)		
	S ≤	R >	ATU
Doripenem	0.001	2	
Ertapenem	-	-	
Imipenem	2	4	
Imipenem-relebactam <sup>1</sup>	Note <sup>1</sup>	Note <sup>1</sup>	
Meropenem (indications other than meningitis)	2	8	
Meropenem (meningitis)	2	2	
Meropenem-vaborbactam <sup>1</sup>	Note <sup>1</sup>	Note <sup>1</sup>	

Entérocoques

Carbapénems	MIC breakpoints (mg/L)		
	S ≤	R >	ATU
Doripenem	-	-	
Ertapenem	-	-	
Imipenem	0.001	4	
Imipenem-relebactam <sup>1</sup>	Note <sup>1</sup>	Note <sup>1</sup>	
Meropenem	-	-	
Meropenem-vaborbactam	-	-	

*S. aureus*  
=>Cefox S

5

Reanimation (2009) 18, S199-S208



ScienceDirect  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
EM|consulte  
www.em-consulte.com



Les carbapénèmes

Comparative review of carbapenems

M. Wolff<sup>a</sup>, M.-L. Joly-Guillou<sup>b</sup>, O. Pajot<sup>c</sup>

Le spectre: le plus large

L1

PLP2A

PLP5

Tableau 1 Activité in vitro des carbapénèmes sur les bactéries à Gram négatif.

Bactéries	Imipénème	Meropénème	Doripénème	Ertapénème
<i>E. coli</i>	0,12/0,25	0,016/0,03	0,03/0,06	≤ 0,015/≤ 0,015
<i>E. coli</i> BLSE	0,25/0,5	0,03/0,06	0,03/0,06	0,03/0,25
<i>K. pneumoniae</i>	< 0,06/1	0,03/0,12	0,06/0,12	≤ 0,015/0,12
<i>K. pneumoniae</i> BLSE	0,25/1	0,03/0,12	0,06/0,12	0,06/0,25
<i>Proteus mirabilis</i>	0,5/2	0,06/0,06	0,12/0,25	≤ 0,06/≤ 0,06
<i>Morganella morganii</i>	2/8	0,12/0,25	0,25/0,5	≤ 0,015/0,03
<i>E. cloacae</i>	0,5/2	0,03/0,06	0,03/0,06	≤ 0,015/0,06
<i>Citrobacter freundii</i>	1/1	0,03/0,06	0,03/0,03	≤ 0,015/0,06
<i>Serratia marcescens</i>	1/2	0,06/0,12	0,12/0,25	0,03/0,12
<i>H. influenzae</i>	0,5/1	0,12/1	0,12/1	0,06/0,25
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,06/0,12	≤ 0,015/≤ 0,015	0,12/0,25	0,06/0,25
<i>Salmonella</i> sp	≤ 0,5/≤ 0,5	0,03/0,03	0,06/0,06	≤ 0,06/≤ 0,06
<i>P. aeruginosa</i>	1/32	0,5/32	0,5/8	> 8/ > 8
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0,25/0,25	0,25/1	0,25/1	4/ > 8
<i>Stenotrophomas maltophilia</i>	> 8/ > 8	> 16/ > 16	> 16/ > 16	> 8/ > 8
<i>Bacteroides fragilis</i>	0,25/1	0,12/1	0,25/1	0,25/1
<i>Prevotella</i> spp	0,03/0,5	0,12/0,25	0,12/0,25	0,25/1
<i>Fusobacterium</i> spp	0,12/1	0,12/0,25	0,12/0,25	0,25/4

Les données sont les CMI<sub>50</sub> et CMI<sub>90</sub> exprimées en mg/l. D'après [1-3].

Tableau 2 Activité in vitro des carbapénèmes sur les bactéries à Gram positif.

Bactéries	Imipénème	Meropénème	Doripénème	Ertapénème
<i>Staphylococcus aureus</i> (MS)	0,06/0,06	0,12/0,12	0,06/0,06	0,12/0,25
<i>S. aureus</i> (MR)	R	R	R	R
<i>Streptococcus pyogenes</i>	≤ 0,008/≤ 0,008	≤ 0,008/≤ 0,008	≤ 0,008/≤ 0,008	≤ 0,008/≤ 0,008
<i>S. agalactiae</i>	0,016/0,016	0,03/0,06	0,016/0,016	0,03/0,06
<i>S. pneumoniae</i> (PéniS)	≤ 0,06/≤ 0,06	≤ 0,015/≤ 0,015	≤ 0,015/≤ 0,015	≤ 0,015/≤ 0,015
<i>S. pneumoniae</i> (PéniR)	0,5/1	0,5/1	0,5/1	1/2
<i>Enterococcus faecalis</i>	1/4	4/8	4/8	8/32
<i>E. faecium</i>	> 8/ > 8	> 16/ > 16	> 16/ > 16	> 16/ > 16
<i>Listeria monocytogenes</i>	0,03/0,12	0,12/0,12	Pas de données	0,25/0,5
<i>Peptostreptococcus</i> spp	0,03/0,06	0,12/0,25	0,12/0,25	0,25/4

Les données sont les CMI<sub>50</sub> et CMI<sub>90</sub> exprimées en mg/l. D'après [1-3].

6

## Les carbapénèmes : spectre en résumé

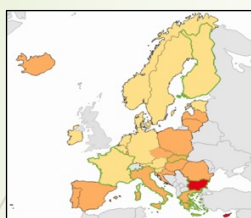
- **Bactéries à Gram négatif**
  - **Très actifs**, y compris sur les EBLSE et les entérobactéries productrices de céphalosporinases de haut niveau
  - sauf *Stenotrophomonas maltophilia* (metallo  $\beta$ -lactamase)
  - L'ertapénème n'est pas actif sur *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii*
- **Bactéries à Gram positif**
  - **Très actifs**, avec un léger avantage pour l'imipénème
  - Aucune activité sur les SARM et sur *Enterococcus faecium*.
  - L'ertapénème est inactif sur l'ensemble des Entérocoques.
- **Bactéries anaérobies**
  - **Très actifs** sur les anaérobies à Gram négatif ou à Gram positif
  - Peu ou pas actifs sur *Clostridium difficile*.
- **Bactéries intra-cellulaires**
  - **Pas actifs** sur *Chlamydia sp*, *Chlamydiophila sp*, *Mycoplasma sp*, *Ureaplasma urealyticum*, *Rickettsia*

**Traitement probabiliste des infections nosocomiales sévères, et utilisation croissante dans les infections à EBLSE**

7

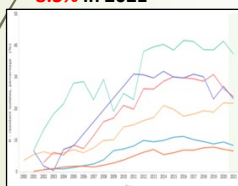


## Contexte épidémiologique: Entérobactéries résistantes aux C3G Bactériémie en Europe (ECDC)

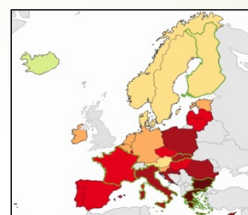


*E. coli*

- **0.8% in 2002**
- **8.3% in 2021**

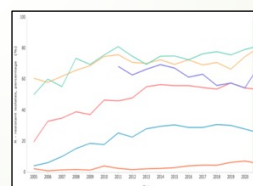


Bulgaria, 37.3 %  
Italy, 23.8%  
Slovakia 23.1 %  
Greece, 21.7 %  
**France, 8.3%**  
Finland, 6.6 %



*K. pneumoniae*

- **6.1% in 2006**
- **25.4% in 2021**

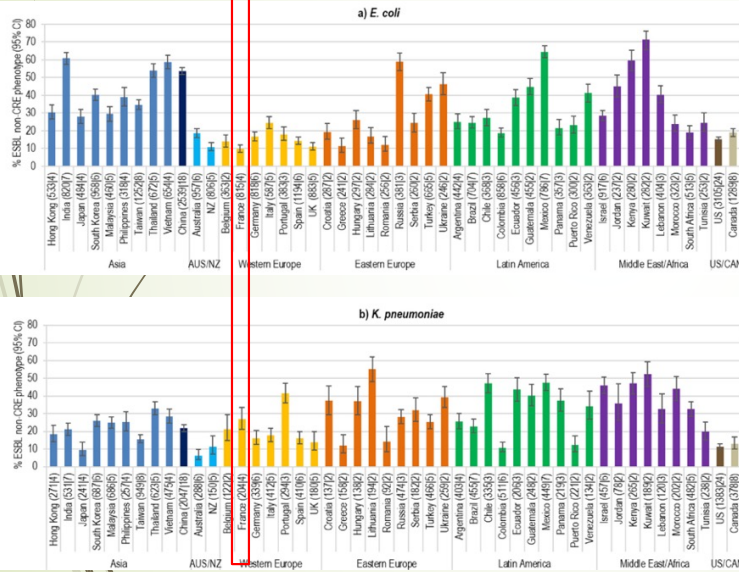


Bulgaria, 81.1 %  
Greece, 80.4 %  
Slovakia 68.4%  
Italy, 53.3%  
**France, 25.4 %**  
Finland, 5.6 %

**Dissemination of CTX-M-type ESBLs**

8

# The CTX-M story: a global problem



International Journal of Antimicrobial Agents 59 (2022) 106355

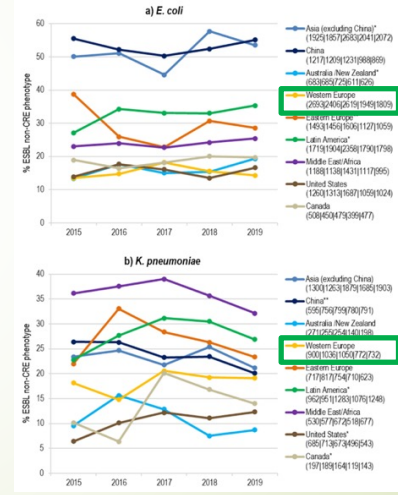
Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Antimicrobial Agents

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jantimicag

Prevalence of ESBL non-CRE *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* among clinical isolates collected by the SMART global surveillance programme from 2015 to 2019

James A. Karlowicz<sup>1</sup>, Sibylle H. Lab<sup>1</sup>, C. Andrew DeRyke<sup>1</sup>, Fakhar Siddiqui<sup>1</sup>, Katherine Young<sup>2</sup>, Mary R. Moyle<sup>1</sup>, Daniel F. Sahm<sup>1</sup>



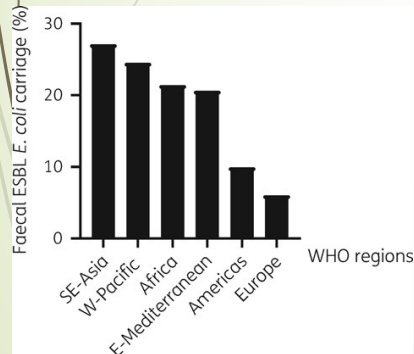
9

## The global prevalence and trend of human intestinal carriage of ESBL-producing *Escherichia coli* in the community

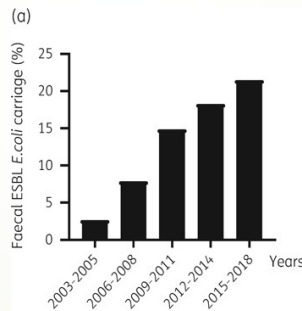
Yihienew M. Bezabih<sup>1\*</sup>, Wilber Sabiti<sup>2</sup>, Endalkachew Alameh<sup>3</sup>, Alameh Bezabih<sup>4</sup>, Gregory M. Peterson<sup>3</sup>, Wolde Sellassie M. Bezabeh<sup>3</sup> and Anna Roujeinikova<sup>5</sup>

Global trend in faecal ESBL *E. coli* carriage among healthy individuals.

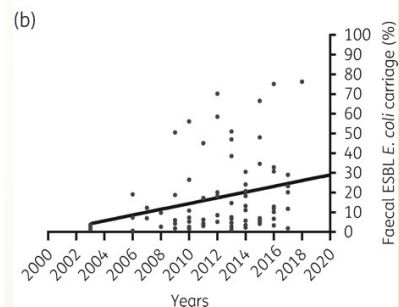
Pooled prevalence of intestinal ESBL *E. coli* carriage among healthy individuals in six WHO regions



Pooled prevalence showing a clear increase from one 3 year interval to another.



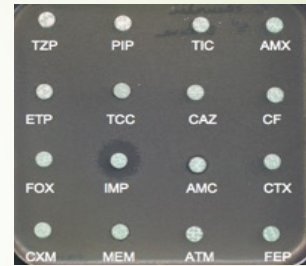
A simple linear regression plot depicting the trend of carriage (1.5% rise per year, P=0.021).



2000-2020

10

## Globalisation et AMR



**2008:** 826 millions de voyageurs dans le monde

**2022:** 1,46 milliards de voyageurs dans le monde  
80 millions de visiteurs en France  
19,4 millions de Français voyageant à l'étranger

11

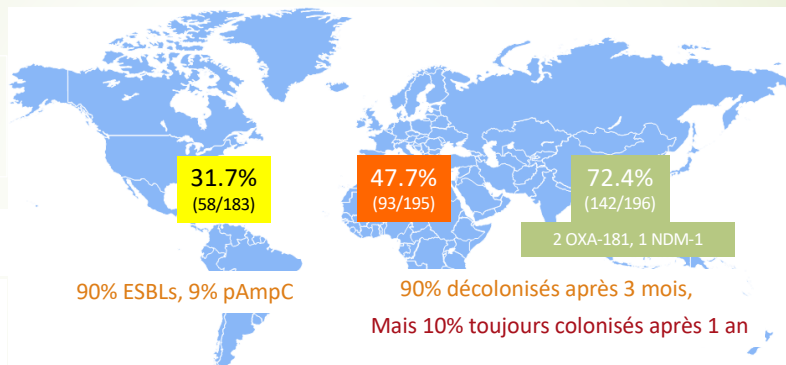
## Epidemiology des ESBLs: L'étude VOYAG-R : tourisme et BMR

(E. Ruppé, Clin Infect Dis 2015)

574 voyageurs en zone intertropicale : dépistage négatif avant départ

Tous ont passé d'excellentes vacances!

Mais: 51% ont rapporté un souvenir (n=293)



Carriage before trip: 154/2001 = 7.7%  
Acquisition rate after trip: 633/1847 = 34.2%  
Transmission of ESBL-E to a non-travelling family member = 12%

Arcilla MS, et al. *Lancet Infect Dis* 2017;17:78-85



Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae colonisation in long-term overseas business travellers

Yasutaka Mizuno <sup>a,\*</sup>, Yuri Miura <sup>b</sup>, Tetsuo Yamaguchi <sup>c</sup>, Tetsuya Matsumoto <sup>d</sup>

*Travel Medicine and Infectious Disease* (2016) 14, 561-567

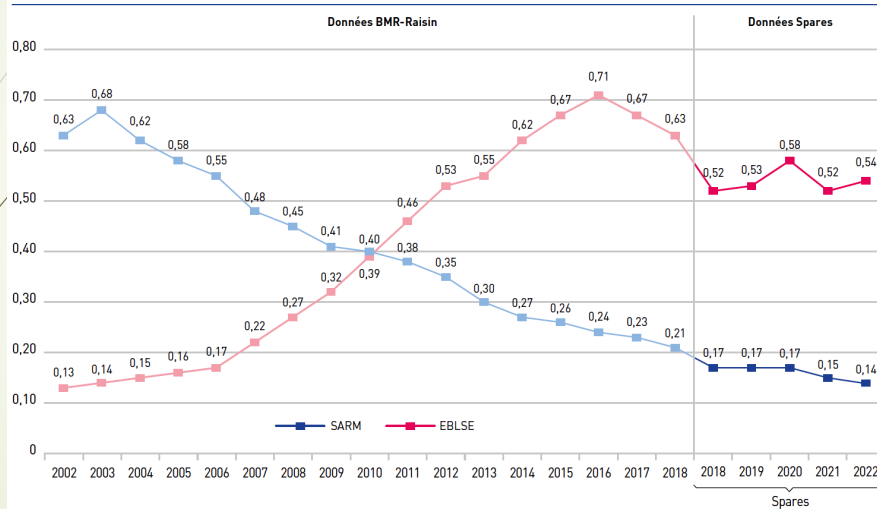
45% acquisition during travel (South-East Asia+)



12

## Epidemiologie des ESBLs en France

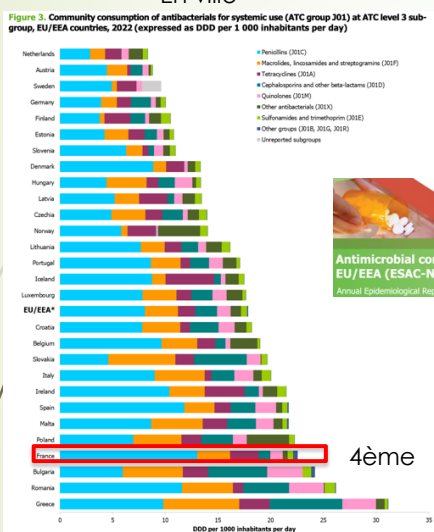
**FIGURE 2 |** Évolution entre 2002 et 2022 de l'incidence (nombre de souches pour 1 000 JH) des SARM et des EBLSE. France, mission nationale Spares, données 2022  
*Nombre d'établissements participants variable chaque année, changement de méthode de surveillance en 2018*



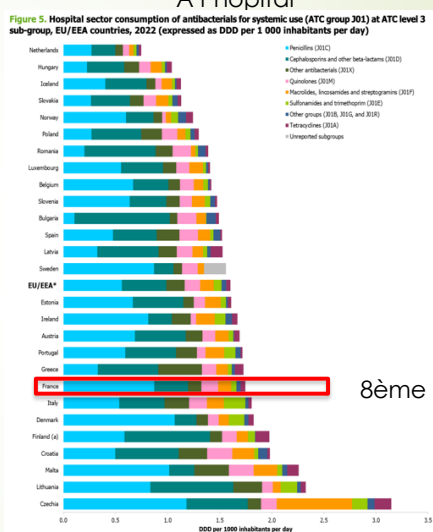
13

## Consommations d'antibiotiques dans les pays de l'UE, 2022

En ville



A l'hôpital



14

# Consommation en antibiotiques ATB-RAISIN

## Résultats 2012-2017

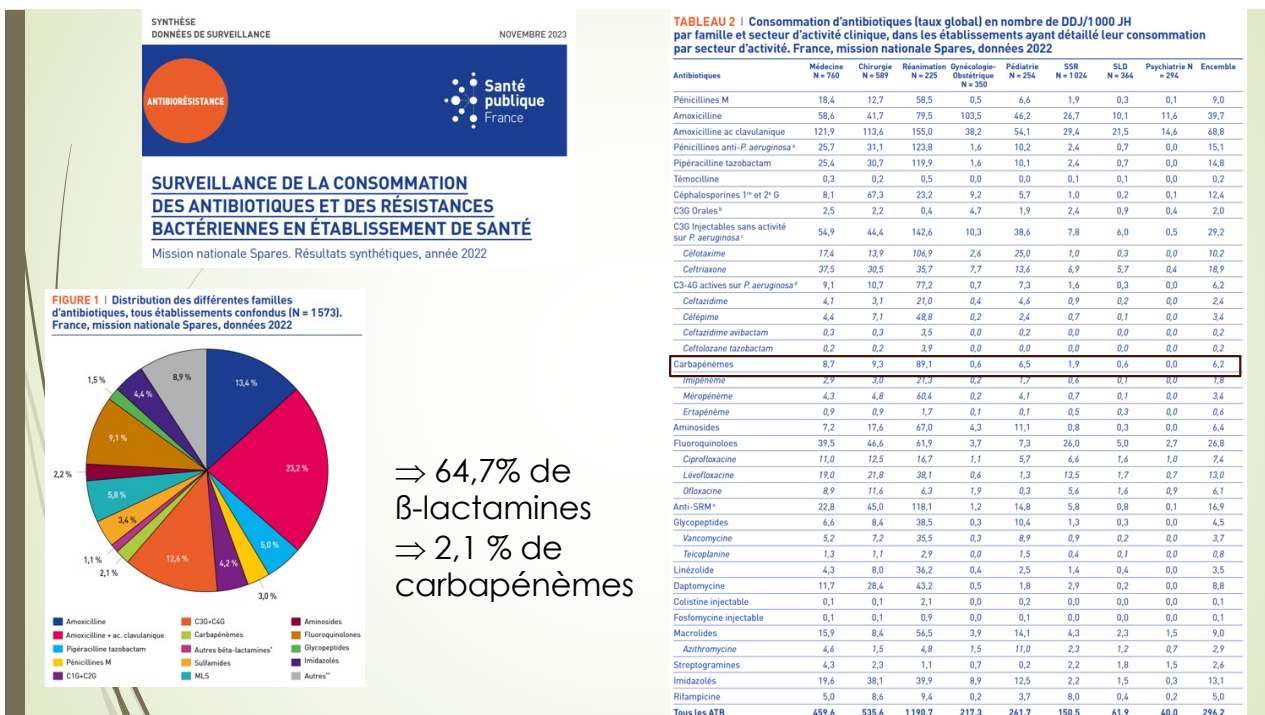
Evolution des consommations d'antibiotiques en DDJ/1 000 JH (taux globaux)

Famille d'antibiotiques	2012	2013	2014	2015	2016	2017	Evolution 2012-2017
Amoxicilline-ac.clavulanique	118,3	117,9	113,7	116,2	114,2	108,7	-8,1%
Orale	95,4	95,1	91,5	93,5	92,2	88,5	-7,2%
Injectable	22,9	22,8	22,2	22,7	22,0	20,2	-11,8%
C3G	31,5	33,1	34,6	36,2	35,5	36,9	17,1%
Ceftriaxone	19,7	21,6	21,3	21,2	20,5	20,4	3,4%
Carbapénèmes	4,9	5,2	5,7	6,2	6,1	6,2	26,5%
Fluoroquinolones	46,1	44,4	41,6	39,6	36,7	34,8	-24,5%
Ciprofloxacine	13,4	13,6	12,8	12,2	11,2	10,4	-22,6%
Lévofloxacine	10,0	9,6	9,6	10,1	10,2	10,3	2,9%
Ofloxacine	17,6	17,0	15,8	14,8	13,5	12,4	-29,3%
Vancomycine	5,4	5,5	5,8	5,9	5,6	5,5	1,8%
Teicoplanine	1,0	1,0	1,2	1,1	1,1	1,0	-0,1%
Anti-SRM*	8,1	8,7	9,5	9,9	10,1	10,5	29,9%
<b>Total</b>	<b>373,8</b>	<b>376,6</b>	<b>374,6</b>	<b>382,7</b>	<b>370,8</b>	<b>362,4</b>	<b>-3,1%</b>

\* Anti-SRM (anti-staphylocoque résistant à la méticilline) : glycopeptides, linézolide, daptomycine, tédizolide

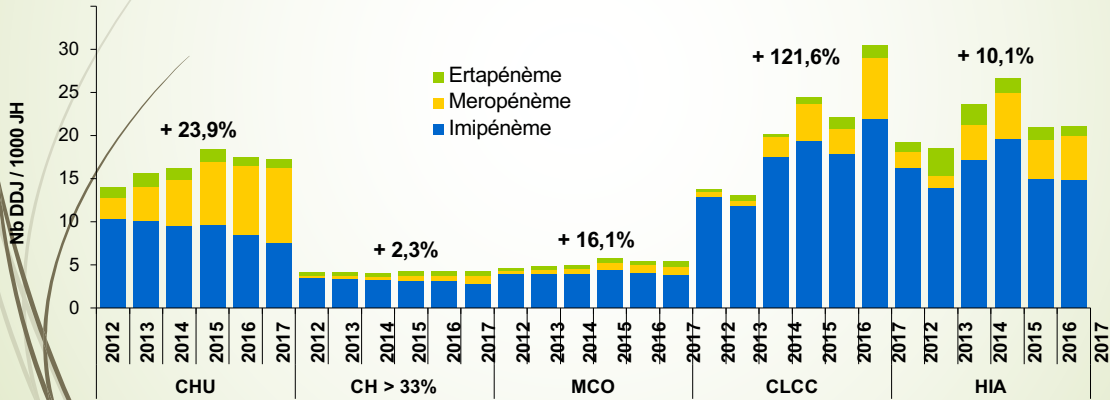
La progression de la consommation de carbapénèmes jusqu'en 2015 est probablement liée à l'incidence croissante des infections à EBLSE malgré les incitations à réduire l'usage de ces antibiotiques.

15



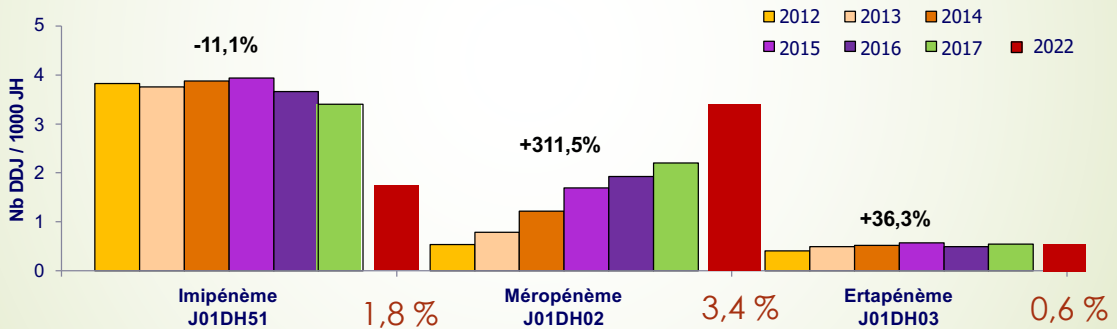
16

Evolution de la consommation de **carbapénèmes** en DDJ/1 000 JH (taux global) par type d'ES  
 (% d'évolution de la consommation de l'ensemble des carbapénèmes)  
**ATB-RAISIN Résultats 2012-2017**



17

Evolution des consommations de **carbapénèmes** en DDJ / 1000 JH  
 (taux globaux)  
**ATB-RAISIN Résultats 2012-2017 - 2022**



18

## Evolution de la consommation des antibiotiques 2012 - 2022

**TABLEAU 3 | Consommation globale des antibiotiques depuis 2012 dans l'ensemble des établissements ayant participé chaque année. France, mission nationale Spares, données 2022**

	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Nombre d'établissements	1 411	1 488	1 484	1 447	1 470	1 622	1 630	1 734	1 752	1 717	1 573
Pourcentage de lits de court séjour*	56,5	56,8	57,7	57,4	57,4	57,3	54,9	55,0	54,6	54,5	55,3
Consommation globale (DDJ/1 000 JH)	309	311	309	315	303	295	288	285	286	282	296
Évolution par rapport à l'année précédente (%)	-	+ 0,8	- 0,7	+ 1,8	- 3,6	- 2,8	- 2,3	- 1,3	+ 0,4	- 1,2	+ 4,9

19

## Indicateurs d'antibiorésistance 2019 - 2022

**TABLEAU 10 | Indicateurs d'antibiorésistance : évolution entre 2019 et 2022 et cibles fixées par la stratégie nationale de prévention des infections et de l'antibiorésistance. France, mission nationale Spares, données 2022**

Indicateur	Cible	Valeur 2019	Valeur 2022
<b>Bon usage des antibiotiques</b>			
Consommation d'antibiotiques en ES, en nombre de DDJ / 1 000 journées d'hospitalisation	Réduction d'au moins 10 % entre 2019 et 2025	284,5	296,2 (+ 4,1 %)
Indicateur ECDC : part d'antibiotiques à large spectre au sein de la classe ATC J01	Réduction d'au moins 10 % entre 2019 et 2025	33,5 %	35,8 % (+ 6,9 %)
<b>Résistances des bactéries aux antibiotiques</b>			
Proportion de SARM chez <i>Staphylococcus aureus</i> isolées d'hémocultures	< 10 %	13,9 %	10,6 %
Densité d'incidence SARM / 1 000 journées d'hospitalisation (JH)	Réduction d'au moins 10 % entre 2019 et 2025	0,17	0,14 (- 18 %)
Proportion de souches résistantes à la vancomycine chez <i>Enterococcus faecium</i> isolé d'hémocultures	< 1 %	0,6 %	0,6 %
Densité d'incidence <i>K. pneumoniae</i> résistantes aux C3G (BLSE) / 1 000 JH	Réduction d'au moins 10 % entre 2019 et 2025	0,17	0,18 (+ 5,9 %)
Proportion de souches résistantes aux carbapénèmes* chez <i>K. pneumoniae</i> isolée d'hémocultures	< 1 %	1 %	1 %
Densité d'incidence <i>Enterobacterales</i> productrices de carbapénémase / 1 000 JH**		0,010	0,023

\* Résistance à l'imipénème / méropénème, données adressées à l'ECDC pour la surveillance européenne EARS-Net.  
\*\* Indicateur d'intérêt au niveau national, en complément des indicateurs de suivi de la stratégie nationale.

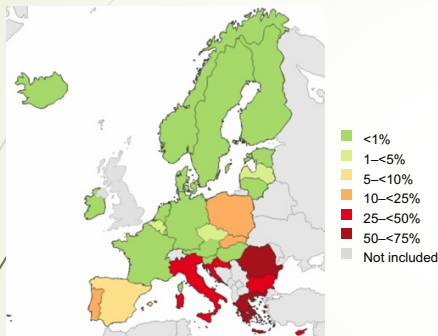
G+

20

# Résistance aux carbapénèmes en Europe

Bactériémie à *K. pneumoniae* résistantes aux carbapénèmes en Europe 2021 (ECDC)

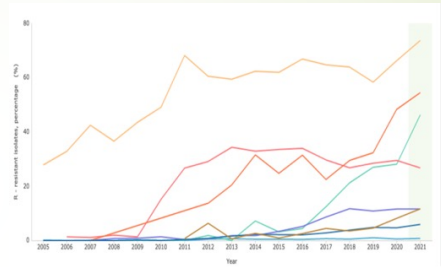
*E. coli*  
France: 0.1%  
Greece: 1.1%



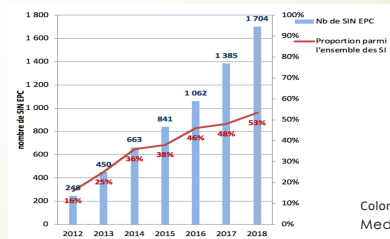
0.8 %	5.9 %	11.6 %	11.7 %	26.7 %	46.3 %	54.5 %	73.7 %
France	Espagne	Portugal	Slovaquie	Italie	Bulgarie	Roumanie	Grèce

CRE restent sensibles à peu d'ATB (colistine)  
Mais résistance décrites en Italie et Grèce (15 à 25 %)  
=> pan-résistance, impasses thérapeutiques  
=> Taux de mortalité élevés (30-70%)

Evolution des Kp CRE, Bactériémies



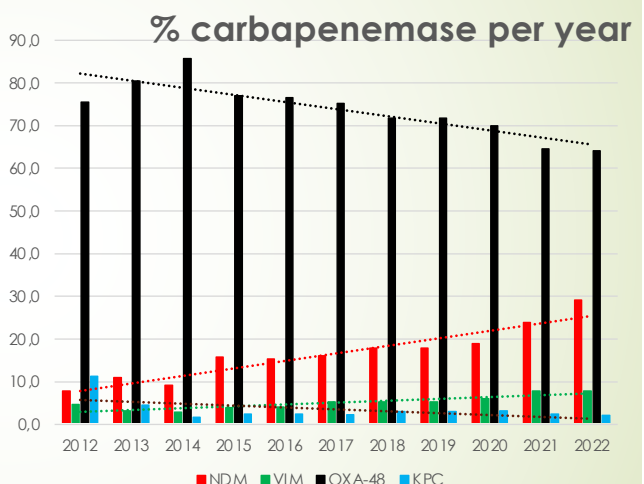
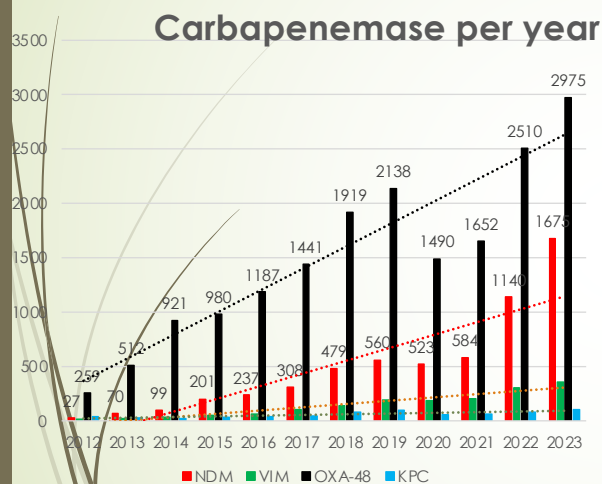
Grèce  
Roumanie  
Bulgarie  
Italie  
Slovaquie  
Portugal  
Espagne  
France



CPE  
Notification,  
France

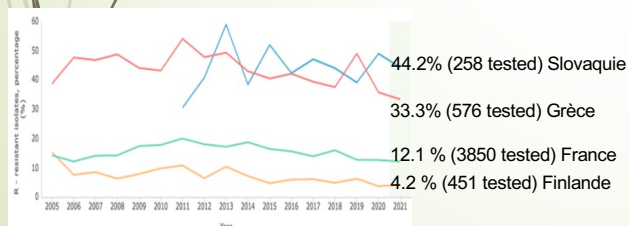
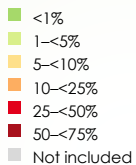
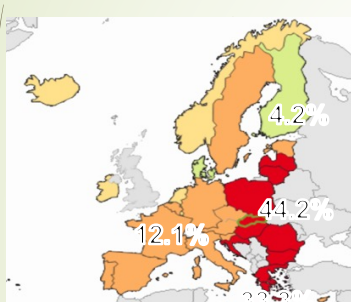
Colomb-Cotinat M,  
Med Mal Infect. 2020

## Evolution of the CPE epidemiology (France 2012–2023)

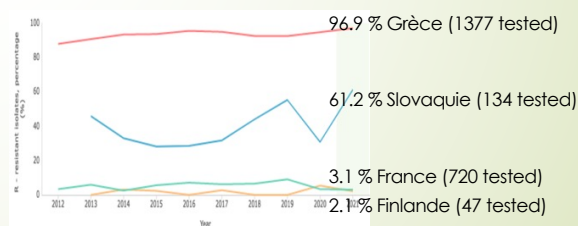
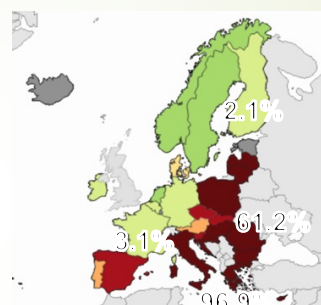


## Non fermentants: resistance aux carbapénèmes

Carbapenem resistance *P. aeruginosa* bacteriemia in 2021 (ECDC)



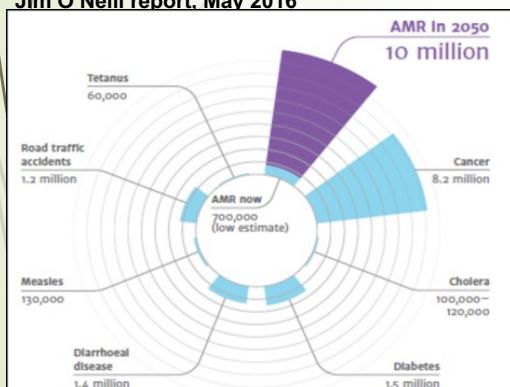
Carbapenem resistance *A. baumannii* bacteriemia in 2021 (ECDC)



23

## Le fardeau des bactéries multi-résistantes (BMR)

“Si rien n’est fait, le fardeau lié aux BMR pourrait représenter **10 millions de morts /an d’ici 2050 & un coût de 100 mille milliards de dollars US**”  
**Jim O’Neill report, May 2016**



THE LANCET

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

Antimicrobial Resistance Collaborators\*

Summary

Background Antimicrobial resistance (AMR) poses a major threat to human health around the world. Previous publications have estimated the effect of AMR on incidence, deaths, hospital length of stay, and health-care costs for specific pathogen–drug combinations in select locations. To our knowledge, this study presents the most comprehensive estimates of AMR burden to date.

4.95 million deaths associated with bacterial AMR, 1.27 million deaths attributable to bacterial AMR

*E. coli*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*: 929 000 deaths attributable to bacterial AMR

MRSA, ESBL- *E. coli*, Fluoroquinolone R, *E. coli*, CR *A. baumannii*, CR *K. pneumoniae*, and ESBL- *K. pneumoniae*

January 2022

THE LANCET

Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990–2021: a systematic analysis with forecasts to 2050

GBD 2021 Antimicrobial Resistance Collaborators\*

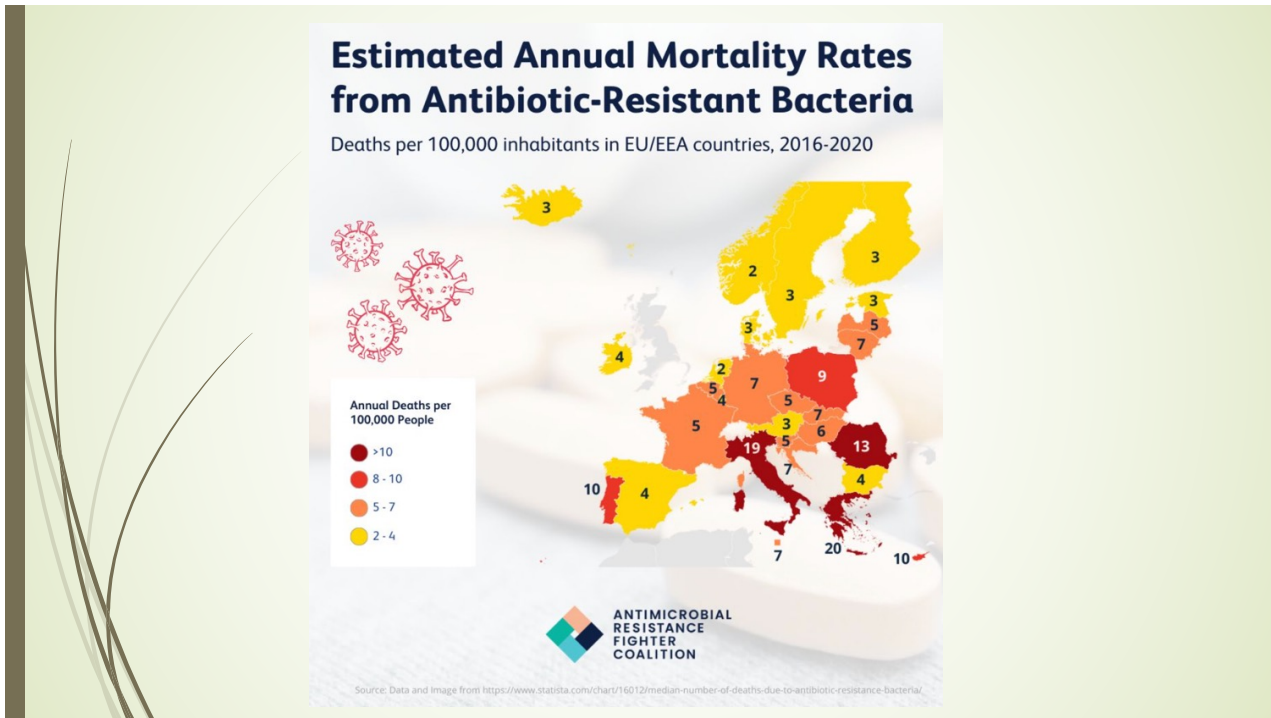


Septembre 2024

4.71 million deaths associated with AMR  
 1.14 million deaths attributable to AMR

8.22 } En  
 1.91 } 2050

24




25

## Que peut on faire pour prévenir le scénario de 2050 ?

=> Maîtrise des consommations et des résistances

**SHORT-TERM IDENTIFICATION OF XDR**



**SHORT-TERM LIMIT ANTIBIOTIC RESISTANCE**

- Reducing consumption
- Using the right Atb, combinations?

**MID-TERM NOVEL TREATMENTS OF INFECTIONS**

- Alternatives to antibiotics?
  - Numerous approaches
  - Almost no clinical phase studies
  - Still in proof of concept
- Novel antibiotics


**Rapid identification of carriers/infection**

- As a source of infections
- As a source of gastro-intestinal colonisation

**Why, How and who?**

Slow down hospital diffusion through reinforced hygiene measures

**Rapid identification of resistance mechanism for proper treatment**



**LONG-TERM LIMIT THE EXPANSION AND DISSEMINATION OF ANTIBIOTIC RESISTANCE**

- Characterisation of the evolution and dynamic of antibiotic resistance
- Better understand the emergence and spread of resistance.

26



## Enquête SPA-CARB - 2011 : 251 établissements



- 2 219 patients inclus
- Hospitalisation dans les 3 mois : 63 % des cas
- ATB dans les 3 mois : 32 % des cas
- 51 % des patients ont reçu ATB entre admission et début du traitement par carbapénème

### Prescriptions de carbapénèmes :

#### - 52% probabiliste

- 17 % sans documentation microbiologique
- 34 % prescrits pour infection communautaire
- 21 % des motifs de prescription : BLSE identifiée
  - mais... alternative possible 2/3 des cas...
- Après résultats microbiologiques désescalade non optimale
- Durée de traitement
  - > 7 j dans 50 % des cas
  - > 10 j dans 30 % des cas

- Imipénème 88,1 %
- Méropénème 3,3 %
- Doripénème 0,9 %
- Ertapénème 7,7 %

<https://www.infectiologie.com/fr/spa3-spa-carb.html>

27



### Recommandations relatives aux mesures à mettre en œuvre pour prévenir l'émergence des entérobactéries BLSE et lutter contre leur dissémination



Février 2010

- Carbapénèmes traitement de référence des BLSE
- MAIS « fausse bonne solution » avec risque " des résistances, si utilisation non contrôlée
- Les réserver aux infections sévères
- Infections « moins » sévères (IU basses +++)  
→ recherche alternatives
- Infections ambulatoires : pb pratiques +++

#### 4 « règles » d'utilisation

- BGN multirésistants
- Si absence d'alternative
- Traitement probabiliste : réévaluation à 48 h
- Ertapénème plutôt réservé aux IU à EBLSE

28

## Recommandations d'experts. 2014.

**Traitement probabiliste** d'une infection bactérienne **communautaire**, il ne faut **pas prescrire de carbapénème** ([Accord fort](#)).

Un carbapénème peut être éventuellement considéré chez les patients qui présentent ([Accord faible](#)) :

✓ un sepsis sévère ou choc septique

ET

✓ un antécédent connu de colonisation/infection à entérobactérie- BLSE, ou à *P. aeruginosa* résistant à la ceftazidime, sur un prélèvement de moins de 3 mois, quel que soit le site.

<http://www.infectiologie.com/site/medias/Recos/2014-RFE-ATB-Rea.pdf>

29

## Recommandations formalisées d'experts. 2014.

✓ **Traitement** des infections bactériennes **sevères nosocomiales** si le patient présente au moins deux des facteurs suivants

o Traitement antérieur par C3G, fluoroquinolones (dont monodose) ou pipéracilline-tazobactam dans les 3 mois.

o Portage d'une EBLSE, ou d'un *P. aeruginosa* résistant à la ceftazidime, sur un prélèvement de moins de trois mois, quel que soit le site.

o Hospitalisation à l'étranger dans les douze mois (en fonction de l'épidémiologie locale).

o Vie dans un EHPAD ou dans un service de SLD, et d'être porteur d'une sonde à demeure et/ou d'une gastrostomie.

o Une épidémie en cours dans le secteur de soins à BMR sans alternative\*

✓ **Après documentation bactériologique**, il faut **rechercher une alternative** aux carbapénèmes en fonction du site infecté et après discussion entre microbiologistes et cliniciens ([Accord fort](#)).

Recommandations formalisées d'experts. 2014.

Disponible à partir de l'URL : <http://www.infectiologie.com/site/medias/Recos/2014-RFE-ATB-Rea.pdf>

30

**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
- tétracycline\*

*\* 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\*
- phéniols
- tigécycline


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

- fosfomycine injectable


*\*\*Particulièrement générateurs de résistances bactériennes*

31





HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ



SYNTHÈSE DE LA RECOMMANDATION DE BONNE PRATIQUE

**Antibiothérapie des infections à entérobactéries et à *Pseudomonas aeruginosa* chez l'adulte : place des carbapénèmes et de leurs alternatives**

Mai 2019

- Meilleure utilisation des carbapénèmes,
- Réduction de leur consommation, principalement à l'hôpital,
- Limiter au strict nécessaire leur utilisation en probabiliste ou documenté
- Préserver leur efficacité

[https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2968915/fr/antibiotherapie-des-infections-a-enterobacteries-et-a-pseudomonas-aeruginosa-chez-l-adulte-place-des-carbapenemes-et-de-leurs-alternatives](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2968915/fr/antibiotherapie-des-infections-a-enterobacteries-et-a-pseudomonas-aeruginosa-chez-l-adulte-place-des-carbapenemes-et-de-leurs-alternatives)

32



**Antibiothérapie des infections à entérobactéries et à *Pseudomonas aeruginosa* chez l'adulte : place des carbapénèmes et de leurs alternatives**  
Mai 2019

Mise à jour le 13 mars 2023

- la notion de cystite simple de l'homme est maintenant individualisée. De ce fait, cette infection est retirée de la recommandation ;
- **l'ANSM alerte sur les effets indésirables des fluoroquinolones** : <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/fluoroquinolones>

33

**Place des carbapénèmes dans l'antibiothérapie probabiliste d'une infection suspectée à entérobactérie résistante aux C3G**

=> Pas de place pour les carbapénèmes, en l'absence de signes de gravité

34

## Infections urinaires

Pyélonéphrite aiguë (PNA) ou infection urinaire (IU) masculine (hors cystite) communautaires			
Antibiothérapie probabiliste			
Infection sans signes de gravité		Infection avec signes de gravité * ou geste de drainage de l'appareil urinaire (hors sondage vésical simple)	
Infection simple	Infection à risque de complication †	Pas de choc septique	Choc septique
Ciprofloxacine ou lévofloxacine ‡ (sauf si FQ < 6 mois)  ou céfotaxime (de préférence) ou ceftriaxone	Céfotaxime (de préférence) ou ceftriaxone  ou ciprofloxacine ou lévofloxacine (sauf si FQ < 6 mois)	Céfotaxime (de préférence) ou ceftriaxone + amikacine  Si allergie : aztréonam + amikacine  Sauf si ATCD d'IU/colonisation urinaire à EBLSE < 3 mois : - choix selon la documentation microbiologique antérieure : pipéracilline-tazobactam + amikacine si souche sensible  - à défaut carbapénème (imipénème ou méropénème)	Céfotaxime (de préférence) ou ceftriaxone + amikacine  Si allergie : aztréonam + amikacine  Sauf si ATCD d'IU/colonisation urinaire à EBLSE < 3 mois, ou amoxi-clav/C2G-C3G/FQ < 3 mois, ou voyage en zone d'endémie < 3 mois :  carbapénème (imipénème ou méropénème) + amikacine
Si contre-indication : aminoside (amikacine, gentamicine ou tobramycine) ou aztréonam			
amoxi-clav : amoxicilline-acide clavulanique ; C2G : céphalosporine de 2 <sup>e</sup> génération ; C3G : céphalosporine de 3 <sup>e</sup> génération ; FQ : fluoroquinolone * : choc septique ou infection avec dysfonction d'organe menaçant le pronostic vital † : toute anomalie de l'arbre urinaire (résidu vésical, reflux, lithiase, tumeur, acte urologique récent, etc.), grossesse, sujet âgé fragile, clairance créatinine < 30 ml/min, immunodépression grave. L'attention est attirée sur les conditions d'utilisation des antibiotiques prévues par l'AMM notamment chez la femme enceinte et le patient présentant une insuffisance rénale. ‡ : une actualisation du profil de risque et du cadre d'utilisation de ces antibiotiques a été effectuée selon des travaux menés en 2018 au niveau de l'Agence européenne du médicament (voir le site de l'ANSM : www.ansm.sante.fr).			

35

PNA ou IU masculine (hors cystite) associée aux soins*					
Antibiothérapie probabiliste					
Infection sans signes de gravité			Infection avec signes de gravité		
Absence d'autre FDR d'EBLSE † que l'infection associée aux soins et d'ATCD d'IU ou colonisation urinaire à <i>P. aeruginosa</i> < 3 mois	Présence d'un autre FDR d'EBLSE † excepté l'IU ou la colonisation urinaire à EBLSE < 3 mois	ATCD d'IU ou colonisation urinaire à EBLSE ou à <i>P. aeruginosa</i> < 3 mois	Absence de FDR d'EBLSE † et d'ATCD d'IU/colonisation urinaire à <i>P. aeruginosa</i> < 3 mois	Antécédent d'IU/colonisation urinaire à <i>P. aeruginosa</i> < 3 mois	ATCD d'IU/colonisation urinaire à EBLSE < 3 mois ou autre FDR d'EBLSE †
Céfotaxime de préférence, ou ceftriaxone	Pipéracilline-tazobactam	Choix bêta-lactamine selon la documentation microbiologique antérieure	Céfotaxime de préférence, ou ceftriaxone, ou pipéracilline-tazobactam	Choix bêta-lactamine selon la documentation microbiologique antérieure	Carbapénème (imipénème ou méropénème)
+ amikacine si drainage de l'appareil urinaire (hors sondage vésical simple)			+ amikacine systématique		
* : infection survenant au cours ou au décours d'une prise en charge (diagnostique, thérapeutique, palliative, préventive ou éducative) d'un patient, et n'étant ni présente, ni en incubation au début de la prise en charge † : antécédent d'IU/colonisation urinaire de moins de 3 mois, traitement par amoxicilline-acide clavulanique, C2G, C3G, fluoroquinolone dans les 3 mois, voyage en zone d'endémie EBLSE dans les 3 derniers mois, patient hospitalisé en long séjour et porteur d'une sonde vésicale à demeure ou d'une gastrostomie					

36

## Infections intra-abdominales

Les infections intra-abdominales comprennent les infections digestives (sigmoïdite, péritonite) ou biliaires (cholécystite, angiocholite).

Infection intra-abdominale communautaire – Antibiothérapie probabiliste	
Sans signes de gravité	Avec signes de gravité
C3G non active sur <i>P. aeruginosa</i> (céfotaxime de préférence ou ceftriaxone) et métronidazole (ou ornidazole) ou amoxicilline-acide clavulanique et amikacine	Pipéracilline-tazobactam, associée à l'amikacine
<b>Il est recommandé de ne pas utiliser de carbapénème</b>	
Infection intra-abdominale associée aux soins – Antibiothérapie probabiliste	
Sans signes de gravité	Avec signes de gravité
Pipéracilline-tazobactam ou <b>carbapénème (imipénème ou méropénème)</b> - si traitement récent (moins de 1 mois) par la pipéracilline-tazobactam ou par une céphalosporine active sur <i>P. aeruginosa</i> - ou si colonisation ou infection à EBLSE ou à <i>P. aeruginosa</i> résistant à la pipéracilline-tazobactam dans les 3 derniers mois	<b>Dans tous les cas, associer l'amikacine</b>

37

## Infections respiratoires

**Les carbapénèmes ne sont pas recommandés** en traitement probabiliste d'une pneumonie communautaire quelle que soit la gravité de l'infection (AE).

Infections respiratoires acquises à l'hôpital associées ou non à la ventilation mécanique Antibiothérapie probabiliste			
Pneumonie nosocomiale* hors réanimation (et donc sans signes de gravité)		Pneumonie nosocomiale* en réanimation associée ou non à la ventilation mécanique (PAVM)	
En l'absence d'antibiothérapie préalable dans le mois précédent (amoxi-clav ou C3G ou FQ) et de facteur de risque de <i>P. aeruginosa</i> † :	Si antibiothérapie préalable dans le mois précédent (amoxi-clav ou C3G ou FQ) ou si facteur de risque de <i>P. aeruginosa</i> † :	Si infection précoce (< 5 jours) et en l'absence de facteur de risque de <i>P. aeruginosa</i> † :	Si infection précoce avec facteur de risque de <i>P. aeruginosa</i> † ou si infection tardive (> 5 jours) et sans colonisation à EBLSE :
amoxicilline-acide clavulanique ou C3G inactive sur <i>P. aeruginosa</i> (céfotaxime de préférence à la ceftriaxone)	céfépime ou pipéracilline-tazobactam	amoxicilline-acide clavulanique ou C3G inactive sur <i>P. aeruginosa</i> (céfotaxime de préférence ou ceftriaxone)	céfépime ou ceftazidime ou pipéracilline-tazobactam
<b>Les carbapénèmes ne sont pas recommandés en dehors de la réanimation y compris chez les patients colonisés à EBLSE</b>		<b>Les carbapénèmes sont à éviter pour un premier épisode</b>	
		<b>carbapénème (imipénème ou méropénème)</b>	
		<b>possible bithérapie sans carbapénème comprenant l'amikacine</b>	
* : infection associée aux soins contractée dans un établissement de santé			
† : facteurs de risque d'infection à <i>P. aeruginosa</i> : BPCO sévère, dilatation des bronches, mucoviscidose, colonisation à <i>P. aeruginosa</i>			

38

Aplasia fébrile : **en probabiliste**

**Non recommandés** en dehors du patient en choc septique avec antécédent de colonisation ou d'infection à EBLSE dans les 3 mois

**=> Tests rapides de détection des EBLSE**

Il est recommandé d'utiliser les tests de détection rapide de résistance aux C3G chez des patients ayant des signes de gravité ou des facteurs de risque d'entérobactérie résistante aux C3G

39

**Antibiothérapie d'une infection documentée à entérobactérie résistante aux C3G**

**=> A réserver aux situations cliniques ou microbiologiques où aucune alternative n'est possible**

40

**Tableau 1. Bêta-lactamines alternatives aux carbapénèmes : indications et posologie**

Bêta-lactamine	Situation clinique	Posologie
<b>Céfépime</b>	Infections à entérobactérie résistante aux C3G par hyperproduction de céphalosporinase sans production de BLSE, quel que soit le site de l'infection	<u>Forte posologie (4 à 6 g/j chez le patient sans insuffisance rénale) sous surveillance neurologique</u>
<b>Pipéracilline-tazobactam</b>	Infections à EBLSE <u>sans signes de gravité</u> , avec ou sans bactériémie pour une infection d'origine non urinaire, une CMI est nécessaire et doit être ≤ 4 mg/L	Perfusion prolongée ou continue sur 24 heures après une <u>première dose de 4 g sur 30 minutes</u> , avec une posologie élevée (au moins 16 g/j chez le patient ayant une fonction rénale normale en cas de poids > 60 kg)
<b>Témocilline</b>	Infections urinaires à entérobactérie résistante aux C3G Utilisation dans les autres infections à envisager après avis spécialisé	Entre 4 g/j et 6 g/j chez le patient sans signes de gravité 6 g/j et en perfusion continue après une dose de charge de 2 g chez le patient avec signes de gravité
<b>Céfoxitine</b>	Infections urinaires à <i>E. coli</i> BLSE sans signes de gravité	<u>Posologie élevée (100 mg/kg/j sans dépasser 8 g/j)</u> , en perfusion prolongée ou continue après une dose de charge initiale de 2 g
<b>Amoxicilline-acide clavulanique</b>	Pyélonéphrites aiguës simples, sans signes de gravité, à <i>E. coli</i> BLSE <i>Attention : ne pas utiliser les concentrations critiques établies pour les cystites</i>	Traitement initial en perfusion à la posologie de 2 g d'amoxicilline et 200 mg d'acide clavulanique 3 fois par jour  En relais d'une antibiothérapie parentérale efficace : par voie orale, à la posologie de 1 g d'amoxicilline et 200 mg d'acide clavulanique 3 fois par jour

Il est **recommandé de ne pas utiliser** comme alternative aux carbapénèmes les associations **ceftazidime- avibactam** ou **ceftolozane-tazobactam** afin de préserver leur activité sur les bactéries résistantes aux carba- pénèmes (AE).

41

## Infections urinaires

		PNA ou IU masculine ( <u>hors cystite</u> ) documentée, avec une évolution favorable	
		Infection à EBLSE	Infection à entérobactérie résistante aux C3G par hyperproduction de céphalosporinase et sans production de BLSE
Ordre de préférence des antibiotiques	1 <sup>er</sup>	Cotrimoxazole	Cotrimoxazole
	2 <sup>e</sup>	Ciprofloxacine, lévofloxacine, ofloxacine, par voie orale (ordre alphabétique)	Ciprofloxacine, lévofloxacine, ofloxacine par voie orale (ordre alphabétique)
	3 <sup>e</sup>	Céfoxitine (pour <i>E. coli</i> ) ou témocilline	Céfépime ou témocilline
	4 <sup>e</sup>	Amoxicilline-acide clavulanique (pour PNA simple à <i>E. coli</i> ) ou pipéracilline-tazobactam	Amikacine ou gentamicine ou tobramycine (ordre alphabétique), uniquement pour les PNA simples, pour une durée de 5 jours, à éviter en cas d'insuffisance rénale (ordre de préférence)
	5 <sup>e</sup>	Amikacine ou gentamicine ou tobramycine (ordre alphabétique), uniquement pour les PNA simples, pour une durée de 5 jours, à éviter en cas d'insuffisance rénale	<u>Un carbapénème (imipénème ou méropénème ou ertapénème)</u>
	6 <sup>e</sup>	<u>Un carbapénème (imipénème ou méropénème ou ertapénème)</u>	-

42

## Pneumonies

Dans les pneumonies documentées à entérobactérie résistante aux C3G, il est recommandé une monothérapie (AE).

Pneumonie documentée		
Infection à EBLSE		Infection à entérobactérie résistante aux C3G par hyperproduction de céphalosporinase sans production de BLSE
En cas de traitement probabiliste par un carbapénème :	En cas de traitement probabiliste par pipéracilline-tazobactam :	
Relais possible par pipéracilline-tazobactam si évolution clinique favorable et souche sensible à la pipéracilline-tazobactam (CMI ≤ 4 mg/L)	Poursuite possible du traitement par pipéracilline-tazobactam si évolution clinique favorable et souche sensible à la pipéracilline-tazobactam (CMI ≤ 4 mg/L)	Utiliser de préférence le céfépime à un carbapénème
Relais possible par une fluoroquinolone (ciprofloxacine, lévofloxacine, ofloxacine – par ordre alphabétique) si évolution clinique favorable et souche sensible à toutes les quinolones		
Utilisation possible de la témocilline et du cotrimoxazole sous réserve d'un avis spécialisé en antibiothérapie		

## Infections intra-abdominales

Infection intra-abdominale		
Infection à EBLSE		Infection à entérobactérie résistante aux C3G par hyperproduction de céphalosporinase sans production de BLSE
Patient sans signe de gravité et dont la source de l'infection est contrôlée : poursuivre ou faire un relais par la pipéracilline-tazobactam	Patient en choc septique ou dont la source de l'infection n'est pas contrôlée : poursuivre ou faire un relais par un carbapénème (imipénème ou méropénème)	Céfépime associé à un antibiotique actif sur les anaérobies (métronidazole ou ornidazole)

43

### Rôle de la gravité et modalités d'administration des antibiotiques

1. En cas d'infection par une entérobactérie résistante aux C3G avec signes de gravité et traitée par une bêta-lactamine, il est recommandé d'optimiser l'antibiothérapie (grade A) par :

- l'utilisation de posologies élevées (grade B) ;
- l'administration par voie intraveineuse prolongée ou continue<sup>2,3</sup> après dose de charge (grade A) pour les molécules suivantes : témocilline, pipéracilline-tazobactam, céfépime, ceftazidime, méropénème ;
- l'ajustement posologique en fonction des résultats des dosages plasmatiques (mesure de la résiduelle si perfusion prolongée, ou à l'équilibre si perfusion continue) et de la CMI estimée ou mesurée (Grade B).

•<sup>2</sup> Lorsqu'il est envisagé une administration d'antibiotiques en perfusion continue ou prolongée, il convient de vérifier que ces modes d'administration sont compatibles selon l'AMM en vigueur avec les données de pharmacocinétique-pharmacodynamie et de stabilité de la solution à injecter.

3 Les modalités d'administration des antibiotiques en perfusion prolongée ou continue (à l'hôpital et en ambulatoire) sont proposées en annexe 4 de l'argumentaire scientifique.

#### •Durée d'antibiothérapie totale

•En cas d'infection à entérobactérie résistante aux C3G, il est **recommandé de suivre les durées de traitement habituellement préconisées (AE)**. Raccourcir la durée de traitement au maximum est une des mesures de bon usage des antibiotiques (AE).

44

### •Place de la désescalade

- Il est recommandé de mettre en place une désescalade de l'antibiothérapie pour le traitement des infections à entérobactérie résistante aux C3G (grade B).
- Cette stratégie doit privilégier un antibiotique ayant le spectre le plus étroit possible et un impact écologique supposé moindre sur le microbiote digestif des patients (AE).
- Cette stratégie doit également privilégier le relais oral de l'antibiothérapie quand celui-ci est possible (AE).

**Tableau 2. Proposition de classement des molécules antibiotiques pouvant être utilisées en désescalade thérapeutique des infections à entérobactérie résistante aux C3G, en fonction de leur impact potentiel sur le microbiote digestif**

Impact écologique potentiellement croissant	Molécules
Rang 1	Aminosides (mais risque de toxicité)*
Rang 2	Témocilline, cotrimoxazole †
Rang 3	Céfoxitine, amoxicilline-clavulanate
Rang 4	Pipéracilline-tazobactam, céfépime, fluoroquinolones †
Rang 5	Carbapénèmes (incluant l'ertapénème), ceftazidime-avibactam, ceftolozane-tazobactam

45

## ANTIBIOTHÉRAPIE D'UNE INFECTION À *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

### Antibiothérapie avant réception de l'antibiogramme

- **Choix  $\beta$ -lactamine** : patient et épidémiologie locale
- Antibiotique **non prescrit** le mois précédent et éviter carbapénèmes si possible
- Si infection + signes de gravité : **bithérapie** jusque réception antibiogramme

### Antibiothérapie après réception de l'antibiogramme

- **Monothérapie** sauf exception
- Durée totale = **durée habituelle**
- Signes de gravité = **optimiser antibiothérapie** (posologies élevées, IV prolongée ou continue, ajustement au dosage plasmatique)

Ne pas utiliser  
ceftolozane/tazobactam ou  
ceftazidime/avibactam

46

## ANTIBIOTHÉRAPIE D'UNE INFECTION À *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

### Choix d'un carbapénème en l'absence d'alternative

- Utilisation envisageable après avis spécialisé, sur des souches avec un profil de résistance particulier (souches sensible uniquement aux carbapénèmes et au ceftolozane-tazobactam)
- Pas de préférence entre le méropénème ou l'imipénème en termes d'efficacité
- Le méropénème doit être préféré dans les infections nécessitant des posologies élevées ou chez des patients à risque de toxicité neurologique

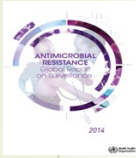
47

## En conclusion: les carbapénèmes

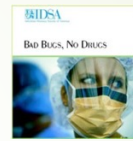
- Dernier rempart face aux BMR
- **Consommations** : une tendance à la réduction est observée depuis 2016 en ES
- **Résistances** : la résistance aux céphalosporines de 3e génération chez *E. coli* diminue depuis 2016. Progression des EPC.
- Les efforts de maîtrise de la transmission croisée et de meilleur usage des antibiotiques sont donc à poursuivre
- A réserver aux situations cliniques ou microbiologiques où aucune alternative n'est possible - Envisager des alternatives
- Réserver les dernières associations en cas de résistance aux carbapénèmes

48

## Multi-résistances et impasses thérapeutiques



“Antimicrobial resistance within a wide range of infectious agents is a growing public health threat of broad concern to countries and multiple sectors. **The problem is so serious that it threatens the achievements of modern medicine**” (WHO global report, 2014). « **post-antibiotic era** »



2014



49

### Recyclage des vieux ATB

- Fosfomycin
- Colistine
- Temocillin
- Sulbactam
- Chloramphenicol

### Nouvelles modalités d'administration

- AMK 50mg/kg/j + hémodiafiltr.
- Colistine, amikacin aérosols
- Daptomycine, figecycline forte dose
- Témocillin IV, perfusion continue

### NOUVEAUX ATB

- BGN :
- **Avibactam**
- Ceftolozane
- Plazomicine
- Eravacycline
- ...
- CGP
- Ceftobiprole
- Ceftaroline
- Tedizolide
- Dalbavancine
- Telavancine
- Oritavancine

### Quelles stratégies face aux MDR, XDR, PDR ?

### Solutions non ATB

- -peptides antimicrobiens
- Phagothérapie
- Immunothérapie
- Vaccination
- Cannibalisme bactérien
- Photothérapie
- « ATB stewardship »

### Nouvelles associations

- Erta méro
- Coli dapto
- Coli vanco
- Coli rifam
- Dapto ceftaroline
- Dapto BL, Fosfo BL

50

## Recyclage : FOSFOMYCINE Activité *in vitro* sur KPC

**68 souches USA : 93% sensibilité\***

- CMI<sub>50</sub> = 16µg/ml, CMI<sub>90</sub> = 64µg/ml

**75 souches grecques XDR: 92% sensibilité**

- MIC<sub>50</sub> = 32µg/ml, MIC<sub>90</sub> = 128µg/ml

**Pas de résistance croisée!**

\* CLSI: S ≤64µg/ml  
EUCAST: S ≤32µg/ml

Endimiani et al. AAC 2010, Falagas et al. IJAA 2010

## Recyclage : FOSFOMYCINE L'expérience grecque en USI avec des XDR ou PDR

- 48 patients: bactériémies 52%, VAP 29%, cIAI 15%, UTI 2%, 15 pts avec infections à PDR *K. pneumoniae*
- 40% choc septique
- Fosfomycine 24g /j, co (40%), carbapénèmes
- A J14 :
  - Succès → 54.2%
  - Echec clinique → 33.3%
  - Outcome indéterminé → 6.3%
  - Eradication bactériologique → 56%
  - Développement d'une résistance → 6.3%
  - Mortalité at J28 → 37.5%

ICAAC, posologie dans XDR jusqu'à 32 g/24h

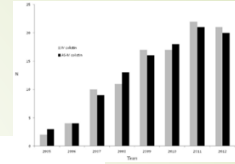
Attention à l'apport de sel

Mais aussi au risque +++ d'hypokaliémie

**Fosfo success story  
in PDR Infections:  
10/15 (62.5%)**

Pontikis et al. IJAA 2014

# Recyclage COLISTINE



Variable	Treatment Cohorts <sup>a</sup>		P Value
	AS-IV Colistin (n = 104)	IV Colistin (n = 104)	
<b>Patient characteristics on ICU admission</b>			
Male sex	74 (71.1)	58 (55.8)	.02
Age, median (IQR), y	64 (48.5-76.5)	66 (49-77)	.78
<b>Causative organisms</b>			
<i>Acinetobacter baumannii</i>	72 (69.2)	56 (53.8)	.02
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	24 (23.1)	28 (26.9)	.52
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	8 (7.7)	20 (19.2)	.01
<b>Outcomes</b>			
Clinical cure	72 (69.2)	57 (54.8)	.03
Microbiologic cure <sup>d</sup>	52 (63.4)	42 (50)	.08
Days of MV after pneumonia onset, median (IQR)	8 (6-14.5)	12 (8-21)	.001
Days in ICU after pneumonia onset, median (IQR)	12 (7-22.5)	14 (8-22)	.69
Death in ICU	45 (43.3)	48 (46.1)	.67
AKI during colistin therapy	26 (25)	23 (22)	.62

Variable	P Value	OR (95% CI)
Trauma-related ICU admission	.01	3.41 (1.27-9.14)
AS-IV colistin treatment	.009	2.58 (1.27-5.23)
SAPS II on admission	.002	0.96 (0.94-0.98)
SOFA score at VAP onset	.05	0.89 (0.80-0.99)
Septic shock at VAP onset	< .001	0.22 (0.11-0.47)
AKI onset during colistin treatment	.04	0.42 (0.19-0.95)

Analyse multivariée des facteurs associés à la guérison chez les patients VAP à BGN colistine S

Tumbarello et al. Chest 2013

# Recyclage TEMOCILLINE

## Temocillin revived

David M. Livermore<sup>1\*</sup> and Paul M. Tulkens<sup>2</sup>

- Stable face aux BLSE TEM, SHV et CTX-M, AmpC
- +/- KPC et certaines OXA (pas OXA-48)
- Bien toléré à 6g/j en 3 fois ou en IVSE

### Activity of Temocillin against KPC-Producing

TABLE 1. Susceptibilities of KPC-producing *K. pneumoniae* and *E. coli* isolates to temocillin

Inoculum (CFU)	Species (n <sup>a</sup> )	No. of isolates inhibited at temocillin MIC (µg/ml) of:								
		1	2	4	8 <sup>b</sup>	16	32 <sup>c</sup>	64	128	256
1 × 10 <sup>4</sup>	<i>K. pneumoniae</i> (30)					12	15		3	
	<i>E. coli</i> (3)				1	2				
1 × 10 <sup>5</sup>	<i>K. pneumoniae</i> (30)					12	15		3	
	<i>E. coli</i> (3)				1	2				
1 × 10 <sup>6</sup>	<i>K. pneumoniae</i> (30)				1	3	15		10	1
	<i>E. coli</i> (3)				1	1	1			

<sup>a</sup> n, no. of isolates.

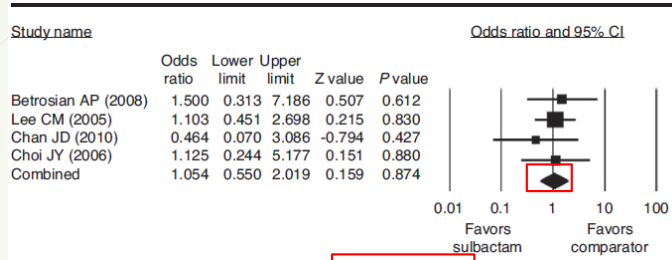
<sup>b</sup> BSAC breakpoint for systemic infections.

<sup>c</sup> BSAC breakpoint for urinary tract infections.

Livermore et al. JAC 2009

Adams-Haduch et al. AAC 2009

# Recyclage belge 2<sup>ème</sup> : SULBACTAM



Study	Study type	Type of infection	Sulbactam dose	Drugs given with sulbactam	Comparator drug(s)	Participants (sulbactam, comparator)	Age (sulbactam vs comparator)	% Male (sulbactam vs comparator)	Response rate
Betrosian et al. (2008)	Randomized prospective cohort study	Ventilator-associated pneumonia	9 g/8h (sulbactam/ampicillin) IV	Ampicillin	Colistin	13, 15	72 ± 5 vs 67 ± 9	54 vs 47%	76.8 vs 73.3%
Lee et al. (2005)	Retrospective cohort study	Nosocomial pan-drug resistant <i>A. baumannii</i> <sup>28</sup>	NS	Carbapenem (imipenem or meropenem)	2nd/3rd generation cephalosporin, anti-pseudomonas penicillin, or fluoroquinolone (all administered with aminoglycoside amikacin)	59, 30	71 ± 14 vs 71 ± 15	53 vs 57%	59 vs 60%
Chan et al. (2010)	Retrospective cohort study	Ventilator-associated pneumonia	1 g/6h IV	Ampicillin	Minocycline/doxycycline, aminoglycosides, tigecycline and polymyxin (or in combination therapy)	5, 50	40 (15-87)	72.7%	60 vs 79.1%
Choi et al. (2006)	Retrospective cohort study	Bacteremia	NS	Cefoperazone	Imipenem/cilastatin	35, 12	45 ± 28 vs 55 ± 23	69 vs 67%	77.1 vs 75%

Chu et al. Braz JID 2013

55

# Recyclage ultime CHORAMPHENICOL 2

Antibiotic/carbapenemase	No. isolates with indicated MIC (mg/L):												
	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	≥256
<b>Chloramphenicol</b>													
IMP								3	2		4		4
NDM							2	1	3	1	1	1	8
VIM							1					3	
KPC								1	1	2	4		3
SME-1											1		
OXA-48							5	3				4	7
Impermeability + ESBL							2	1		2	1		3
Impermeability + AmpC								2	3	1			
<b>Colistin</b>													
IMP				10 <sup>b</sup>	3								
NDM				13 <sup>b</sup>	2				1			1 <sup>c</sup>	
VIM				4 <sup>b</sup>	1								
KPC				9 <sup>b</sup>	1					1			
SME-1												1 <sup>c</sup>	
OXA-48				11 <sup>b</sup>	7					1			
Impermeability + ESBL				7 <sup>b</sup>	1					1			
Impermeability + AmpC				5 <sup>b</sup>	1								
<b>Temocillin</b>													
IMP									1	1	6	5	1
NDM									1	1	4	1	10
VIM												1	4
KPC										2	4	4	1
SME-1									1				
OXA-48									1				18
Impermeability + ESBL									1	1	7		
Impermeability + AmpC									5	1			

25% restent sensibles

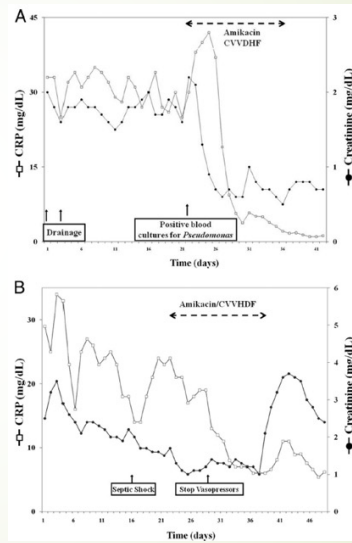
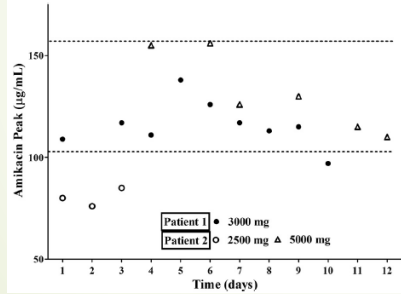
Livermore et al. IJAA 2011

56

Nouvelles modalités d'administration

# Modalités innovantes d'administration AMK 25 - 50 mg/kg/j + hémodiafiltration

- Femme de 50 ans, obèse (IMC 35), abcès intraabdominal / fistule gastrique / sleeve, prothèse endoscopique et drainage abcès, Candida + KP + PA mis sous méro + coli + fluco, HC+ secondairement à PA PDR (CMI coli 2, CMI AMK 16), PCR VIM-2. AMK mono 2,5 g/j avec créat 180, hémodiafiltration d'emblée, évo fav, RAD J22 avec DFG
- Homme de 66 ans, obèse (IMC 39), IRC, choc septique / perforation gastrique, empyème, J13 PAVM PA VIM-2 PDR CMI AMK 16, cefepime + oztreonam + coli, évo non fav., switch pour AMK 3g/j puis 6g/j, évo fav., RAD J48, retour DFG BL

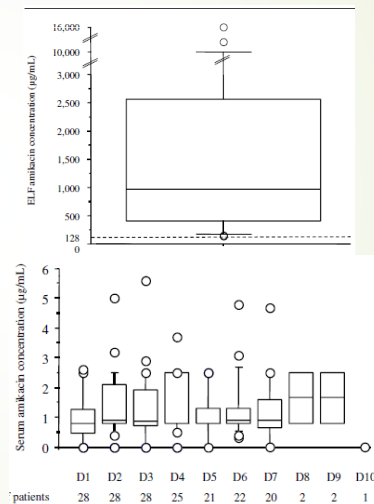
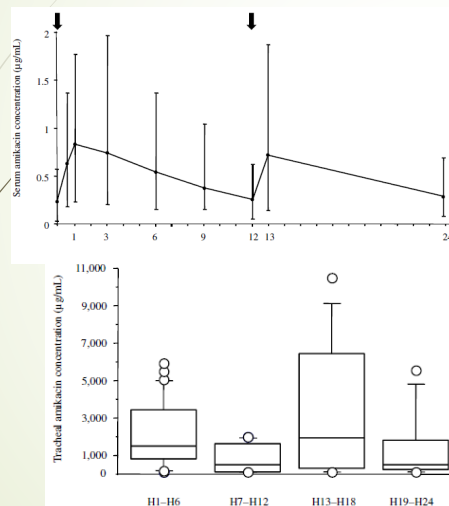


Layeux et al. AAC 2010

57

Nouvelles modalités d'administration

## Pharmacokinetics and lung delivery of PDDS-aerosolized amikacin (NKTR-061) in intubated and mechanically ventilated patients with nosocomial pneumonia

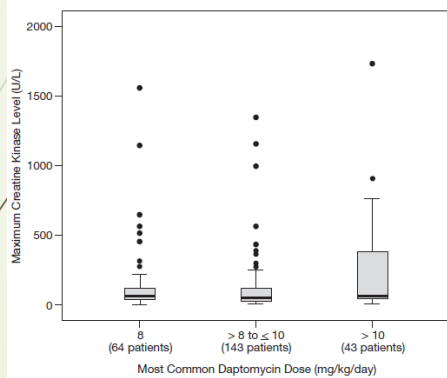


Luyt et al. Crit care 2009

58

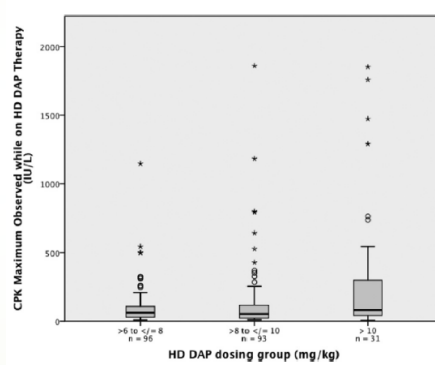
Nouvelles modalités d'administration

# Nouvelle modalité d'administration DAPTOMYCINE haute dose



N= 70 EI à 85% SARM, 8% VRE

Kullar et al. Pharmacotherapy 2011



N=245 infections à Enterocoques

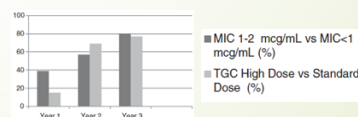
Casapao et al. AAC 2013

Nouvelles modalités d'administration

## High dose tigecycline in critically ill patients with severe infections due to multidrug-resistant bacteria

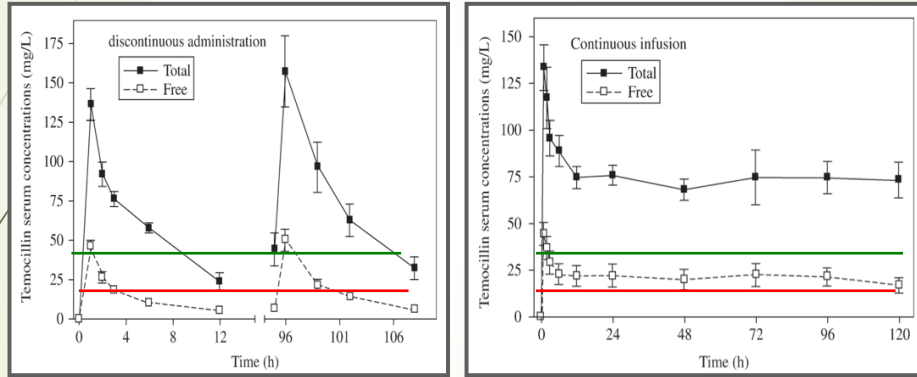
Variable	SD TGC group (n = 30)	HD TGC group (n = 33)	P-value
Age, years, mean ± standard deviation	64.5 ± 16.9	60.7 ± 12.5	0.31
Male, n (%)	17 (56.6)	24 (72.7)	0.18
SAPS II score, mean ± standard deviation	51.3 ± 14.4	48.5 ± 14.9	0.46
SOFA score at infection occurrence, mean ± standard deviation	7.8 ± 3.2	7.4 ± 2.7	0.49
Septic shock at infection occurrence, n (%)	10 (33.3)	18 (54.5)	0.09
<b>Responsible pathogens, n (%)</b>			
<i>Acinetobacter baumannii</i> XDR	13 (43.3)	15 (45.4)	0.86
<i>Klebsiella pneumoniae</i> MDR/XDR	10 (33.3)	20 (60.6)	0.03
Other bacteria	14 (46.6)	6 (18.1)	0.01
MIC value 1 to 2 mcg/mL <sup>3</sup>	8 (32)	23 (79.3)	<0.01
<b>Clinical and microbiological outcome, n (%)</b>			
ICU mortality	20 (66.6)	16 (48.4)	0.14
Clinical cure	10 (33.3)	19 (57.5)	0.05
Microbiological eradication	7 (30.4)	12 (57.1)	0.07

Variable	Multivariate analysis		
	Odds ratio	95% CI	P-value
SOFA score at infection occurrence	0.66	0.51, 0.87	0.003
Initial inadequate treatment	0.18	0.05, 0.68	0.01
High-dose tigecycline group	6.25	1.59, 24.57	0.009



De Pascale et al. Crit care 2014

**Continuous** versus intermittent infusion of **temocillin**, a directed spectrum penicillin for **intensive care** patients with nosocomial pneumonia: stability, compatibility, population pharmacokinetic studies and breakpoint selection



— Breakpoint 32 mg/l

— Breakpoint 8 mg/l

De Jongh et al. JAC 2008

**Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: (when) might we still consider treating with carbapenems?**

GL. Daikos and A Markogiannakis, CMI 2011; 17:1135-41

**TABLE 1.** Clinical studies, antimicrobial therapies and outcomes of patients infected with carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*

References	First author (year of publication)	Study design	No. of patients	Carbapenemase (no. of isolates)	Treatment (no. of patients)	Outcome (no. of successes/ no. of failures)
42	Villegas (2004)	Case reports	11	KPC (11) IMP (1)	Carbapenem (4)	5/6
22	Lomaestro (2006)				Carbapenem combined with another agent (1)	
43	Wei (2007)				Other treatment (6)	
18	Souli (2008)	Case series	17	VIM (17)	Carbapenem combined with another agent (9) Other treatment (8)	14/3
23	Weisenberg (2009)	Case series	21	KPC (21)	Carbapenem (11) Carbapenem combined with another agent (1) Other treatment (9)	8/13
56	Maltezou (2010)	Case series	22	KPC (22)	Carbapenem combined with another agent (1) Other treatment (13)	11/3
57	Endimiani (2009)	Case series	7	KPC (7)	No information on treatment (8) Carbapenem combined with another agent (1) Other treatment (1)	4/3
58	Nadkarni (2009)	Case series	6	KPC (6)	No information on treatment (5)	2/4
25	Daikos (2009)	Prospective observational	67	VIM (67)	Carbapenem (14) Carbapenem combined with another agent (12) Other treatment (41)	16/51
59	Souli (2010)	Case series	18	KPC (18)	Carbapenem (11) Carbapenem combined with another agent (11) Other treatment (6)	11/7
15	Mouloudi (2010)	Case control	37	VIM (18) KPC (19)	Carbapenem combined with another agent (37) Other treatment (37)	21/16

- Taux de survie des patients montre que les carbapénèmes gardent une bonne activité contre CP-KP avec CMI <4 mg/L.

- Meilleure efficacité thérapeutique des carbapénèmes contre CPKP avec CMI <4 mg/L si administration en combinaison avec 2ème antibiotique actif.

## Broad-Spectrum $\beta$ -Lactam Antibiotics for Treating Experimental Peritonitis in Mice Due to *Klebsiella pneumoniae* Producing the Carbapenemase OXA-48

Olivier Mimoz,<sup>a</sup> Nicolas Grégoire,<sup>a</sup> Laurent Poirel,<sup>b</sup> Manuella Marliat,<sup>a</sup> William Couet,<sup>a</sup> and Patrice Nordmann<sup>b</sup>

MICs of imipenem 0.5  $\mu$ g/ml  
ertapenem 1  $\mu$ g/ml  
cefazidime 0.25  $\mu$ g/ml  
cefotaxime 1  $\mu$ g/ml,

TABLE 1 Number of dead mice 72 h after antibiotic treatment and derived ED<sub>50</sub> estimates

Antibiotic	No. of mice dead after receiving a dose (mg/kg) <sup>a</sup> of:								ED <sub>50</sub> (mg/kg)
	0.1	1	10	20	40	60	80	100	
Ertapenem	6	6	6	6	5	6	4	3	100
Imipenem-cilastatin	6	6	6	6	5	5	5	4	>100
Ceftazidime	6	5	5	1	1	0	1	0	24
Cefotaxime	6	6	6	6	5	5	6	5	>100
Piperacillin-tazobactam	6	6	6	6	6	6	6	6	>100

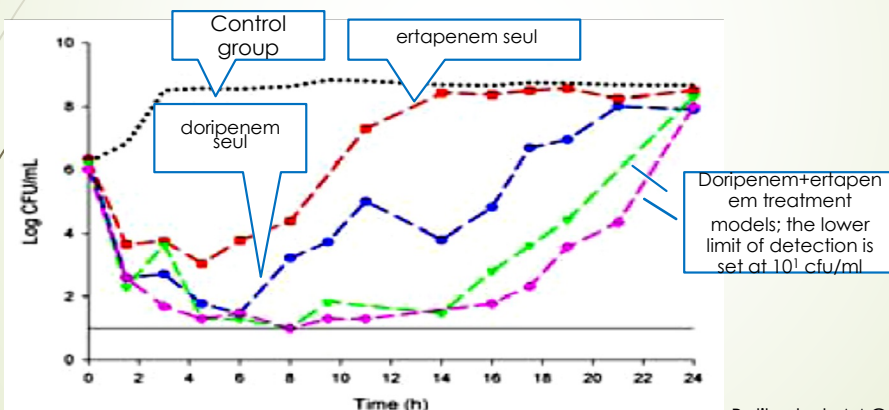
<sup>a</sup> There were six mice per dose group.

63

Nouvelles associations

## Association originale Bithérapie de pénèmes : Dori + Erta

- Rationnel : Erta est le CP le moins actif contre KPC car l'enzyme a une forte affinité pour erta permettant un contournement (substrat suicide) rendant le Dori actif sur un inoculum abaissé



Bulik et al. AAC 2011

64

Nouvelles associations

Effectiveness of a Double-Carbapenem Regimen for Infections in Humans Due to Carbapenemase-Producing Pandrug-Resistant *Klebsiella pneumoniae*

Helen Giamarellou, Lambrini Galani, Fotini Baziaka, Ilias Karaiskos  
6th Department of Internal Medicine, Hygeia General Hospital, Athens, Greece

Ertapenem plus doripenem or meropenem were given in three patients suffering from pandrug-resistant, KPC-2-positive *Klebsiella pneumoniae* bacteremia (2 patients) and urinary tract infection (1 patient), respectively. All responded successfully, without relapse at follow-up. The results obtained should probably be attributed to ertapenem's increased affinity for the carbapenemases hindering doripenem/meropenem degradation in the environment of the microorganism.

Antimicrobial	MIC <sup>2</sup> (mg/liter) for isolates from:		
	Blood and urine specimens from patient:		Urine specimen from patient 3
	1	2	
Amikacin	>64	>64	>64
Aztreonam	>64	>64	>64
Cefepime	>64	>64	>64
Chloramphenicol	>64	>64	>64
Ciprofloxacin	>4	>4	>4
Colistin	>16	>16	>16
Doripenem	>8	>8	>8
Ertapenem	>8	>8	>8
Fosfomicin	>256	>1024	128
Gentamicin	>16 (>256)	>16 (>256)	>16 (>256)
Imipenem	>16	>16	>16
Meropenem	>16 (>32)	>16 (>32)	>16 (>32)
Netilmicin	>32	>32	32
Nitrofurantoin	>512	>512	>512
Piperacillin-tazobactam	>128	>128	>128
Tigecycline	>8 (12)	>8 (12)	4 (4)
Tobramycin	>16	>16	>16
Trimethoprim-sulfamethoxazole	>320	>320	>320

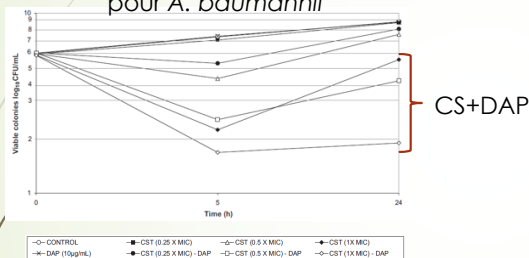


Giamarellou et al. AAC 2013

Nouvelles associations

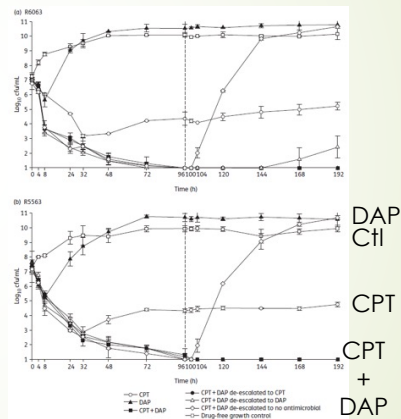
Recherche d'interactions originales Dapto

COLIMYCINE + DAPTOMYCINE pour *A. baumannii*



Galani et al. IJAA 2014

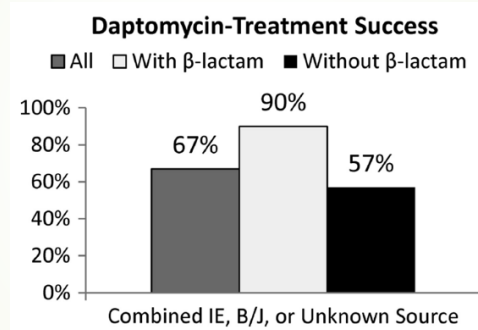
Daptomycine + ceftaroline SARM



Barber et al. JAC 2014

## Daptomycine et $\beta$ -lactamines

Etudes cliniques

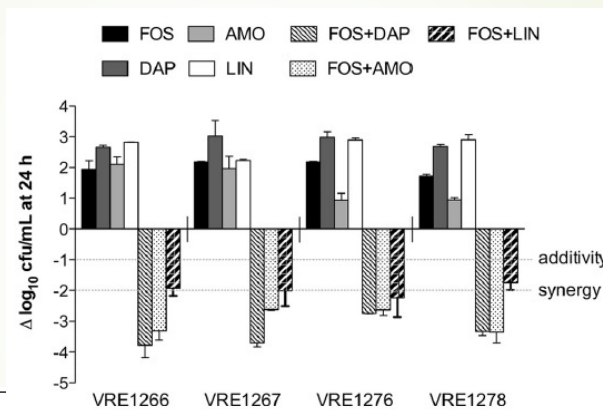


106 patients traités par Dapto +/- BL pour bactériémies à SARM

Moise et al. AAC 2012

67

## Et fosfo BL, ca marche encore et aussi sur VRE !



Antibiotic	Susceptibility ( $\mu\text{g/ml}$ ) <sup>b</sup>			Susceptibility ( $\mu\text{g/ml}$ ) <sup>b</sup>		
	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	MBC range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	MBEC range
Amoxicillin	64	128	16-1,024	64	128	64-1,024
Daptomycin	2	4	1-32	2	8	1-32
Fosfomicin	64	64	128	64	128	256-512
Linezolid	2	2	16-32	2	2	16-32
Minocycline	16	32	4-32	8	32	4-256
Nitrofurantoin	64	128	32-1,024	64	128	512-1,024

Descourouz et al. AAC 2012

68

## Vaccins pour combattre l'antibio-résistance

**But:**

- Prévenir colonisation
  - => Réduction de la colonisation
  - => Réduit exposition du micro-organismes aux antibiotiques et donc de la résistance
- Prévention des infections
  - => Réduit nécessité de traiter, réduit l'utilisation des antibiotiques
- Réduit transmission des micro-organismes dans la communauté

**Une réussite vaccin anti-pneumocoque**

- Immunisation avec vaccin anti-pneumococcique 7-valent (PCV7) a permis de réduire le cout de l'antibio-résistance des souches couvertes par le vaccin
- Diminution aux US des taux d'infections et des niveaux de résistance après début du programme de vaccination en 2000

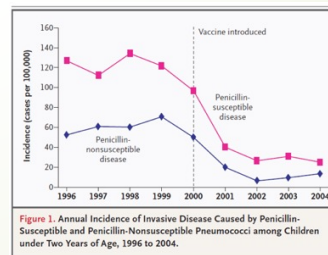


Figure 1. Annual Incidence of Invasive Disease Caused by Penicillin-Susceptible and Penicillin-Nonsusceptible Pneumococci among Children under Two Years of Age, 1996 to 2004.

## 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 Scheid,<sup>11</sup> Brad Spellberg,<sup>12,7</sup> and John Bartlett<sup>5</sup>

- *Enterococcus faecium*
- *Staphylococcus aureus*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Acinetobacter baumannii*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Enterobacter sp*

Model animal. Protection des souris par Ab inactivé par chaleur.

**Clostridium difficile**

Product	Antigen	Formulation	Clinical Status
Sanoofi Pasteur ACAM-CDIFF Vaccine	Formalin inactivated toxins A and B from VPI 10463	+/- Alum adjuvant, IM injection days 0, 7, and 28-30	Phase II for primary CDI prevention
Intercell IC84 Vaccine	Recombinant fusion protein of toxin A and B binding regions	+/- Aluminum salt adjuvant, IM injection days 0, 7, and 21	Phase I volunteer safety and immune response
Merck Monoclonal Antibodies	Monoclonals target toxin binding epitopes	Human Monoclonal Antibody	Two Phase III clinical trials

A clinical trial of another staphylococcal vaccine (V710) was abandoned in 2011 after it failed to show any benefit.

- Nombreuses études pour développer un vaccin contre *Pseudomonas aeruginosa*.
  - Bactéries entières
  - Salmonelles atténuée exprimant des antigènes de *Pseudomonas*
  - Vaccin flagellaire
  - Vaccin Pili
  - Anti exo Exotoxin A
  - Vaccin basé sur des Adenovirus
- Nombreuses études pré-cliniques, mais peu d'études cliniques
- Pas de vaccin anti *Pseudomonas aeruginosa* en utilisation clinique

## Nouvelles approches « Immunothérapeutique »

- ▶ Antigène de surface
  - ▶ Ac polyclonal et monoclonal anti flagelline
    - ▶ Modèle murin (*Pseudomonas aeruginosa*)  
**Barneget al, Burns 2008**
  - ▶ Ac anti LPS
    - ▶ Reconnaît les antigènes O
    - ▶ Phase 2, Ag humain spécifique du sérotype O11 de *Pseudomonas aeruginosa*  
**Lai et al, Vaccine 2005**
  - ▶ Ac anti alginate
    - ▶ Glycoprotéine composante majeure de la capsule (souches mucoides)
    - ▶ Donnée animale (kératite à *Pseudomonas aeruginosa*)

**Zaidi et al, Infect Immun 2008**

## Nouvelles approches « Immunothérapeutiques »

- ▶ Ac dirigée contre les facteurs de virulence
  - ▶ Ac anti toxines
    - ▶ Ac anti Shiga toxine
    - ▶ Efficacité sur des modèles animaux
    - ▶ Phase I  
Dowling et al, *Antimicrob Agents Chemother* 2005
  - ▶ Ac Anti système de sécrétion Type III
    - ▶ Ac monoclonal
    - ▶ Etudes animales convaincantes
    - ▶ Mucoviscidose, PAVM  
Baer et al, *Infect Immun* 2009

- ▶ Activité anti Quorum-sensing

- ▶ Maintenir la bactérie à l'état de non virulence
- ▶ Nécessite des molécules avec une bonne affinité et spécificité
- ▶ Nécessite des concentrations élevées permettant de se lier au plus grand nombre de molécules Kaufmann et al, *Mol Immunol* 2008

- Limites des « futurs » traitements

- Activité limité aux antigènes de surface et molécules extracellulaires
- Absence de biodisponibilité orale
- Le fragment Fc est clivable par les protéases
- **Maïs** marche pour traiter de nombreux cancers

### Peptides cationiques antimicrobiens



- => Effecteurs du système immunitaire inné
- ✓ 1<sup>ère</sup> ligne de défense des organismes multicellulaires (animaux plantes)
  - ✓ Insectes : réponse systémique inductible
  - ✓ Autres: réponses locales
  - ✓ Humain: cathelicidines, defensines, histatine.....

- Spectre d'activité très large  
Bactérie, levure, (virus enveloppés, protozoaires...)

Peptides cationiques, amphiphiles de 20 à 50 AA, grande diversité structurale

Actions multiples concentration dépendantes,  
perméabilisation membranes microbiennes  
interactions protéines bactériennes  
Immunomodulateurs (chimiokines)

Peu d'action sur cellules animales ++

## Infections à *P. aeruginosa* dans les modèles animaux

- Peptide D2 A1  
Modèle murin brûlure 23%  
Inoculum  $10^7$  à  $10^8$  *P. aeruginosa*  
D2A21 gel versus excipient à J14

### Résultats

- = >Prévient la colonisation et l'infection
- => Prévient la perte de poids
- => Améliore la survie : 87% versus 0%

*Chalekson CP et al. Plast Reconstr Surg 2002; 109: 1338-43*

## Peptides cationiques antimicrobiens Développement clinique

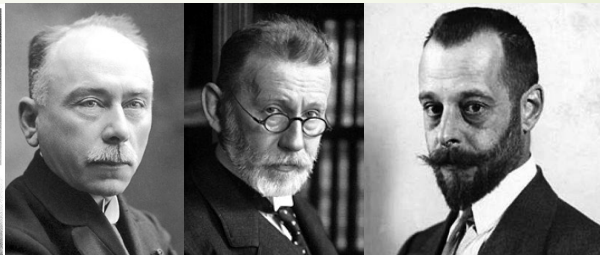
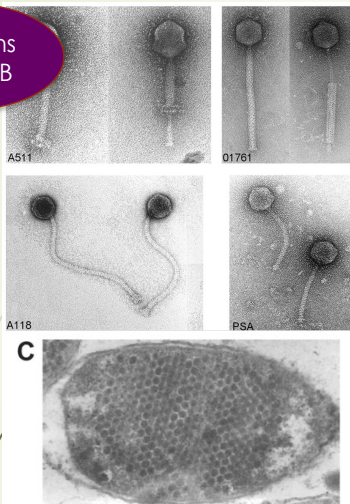
- **Topiques**
  - ✓ Traitement
    - ulcérations cutanées chez le diabétique (phase III)  
Analogue de la magainine, Crème LOCILEX™, échec  
(now Genaera Corporation )
    - brûlures et infections cutanées à *P. aeruginosa* (I)
  - ✓ Prévention
    - mucites chimio-induites (III) (analogue Protegrin)
    - infections cutanées et sur cathéter (III)
  - ✓ Prévention / traitement
    - gingivites et infections périodontales (II, III)

Andres E et Dimarcq LJ *Med Mal Infect* 2007; 37: 194-9  
Chalekson CP et al. *J Trauma* 2003; 54: 770-4  
Chalekson CP et al. *Plast Reconstr Surg* 2002; 109: 1338-43

## Peptides antimicrobiens: problèmes?

- ▀ Protéolyse, Sels, Propriétés de transport
- ▀ Fabrication
  - ▀ Synthèse chimique très chère ; \$100's/gram!
    - ▀ Synthèse modulaire
    - ▀ Possibilité de produire dans les bactéries
      - ▀ Problème de protection de la bactérie
      - ▀ Production par le Virus de la mosaïque du Tabac et des plants de Tabac (GENEWARE®)

77



Bordet (Nobel 1919) Ehrlich (Nobel 1908) Félix d'Hérelle

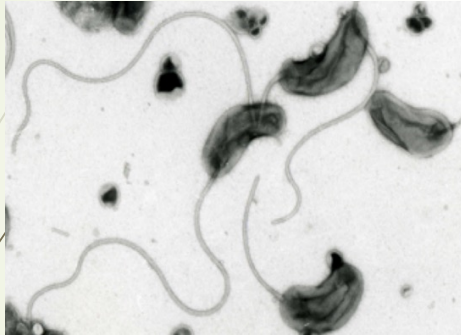
## Phagothérapie

De l'histoire ancienne  
revisitée par la  
préoccupation de la  
résistance



78

## *Bdellovibrio bacteriovorus*



- Bactérie Gram négative
- Bacille incurvé
- Long flagelle
- une delta protéobactérie
- Existe de manière autonome

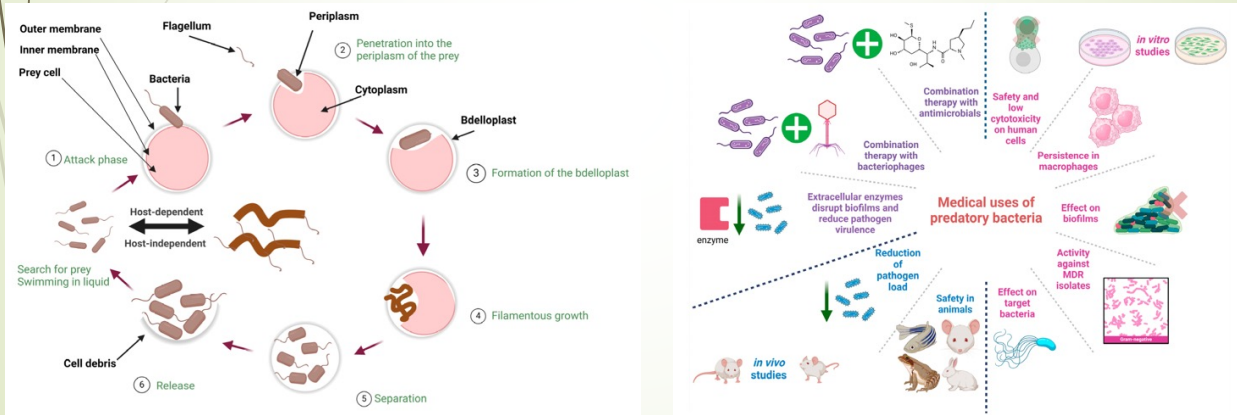
## Habitat / Métabolisme

- Trouvé dans les océans et eau douce
- 6°C to 37°C
- Chémohétérotrophe
- Egalement isolé dans l'environnement et dans l'intestin des mammifères
- Mange des bactéries à Gram négatif qui causent des maladies chez les plantes, animaux et humains
- Bactérie aéro-anaérobie facultative, mais préfère l'aérobiose

Review

# Predatory Bacteria in the Treatment of Infectious Diseases and Beyond

Konstantinos Alexakis <sup>1</sup>, Stella Baliou <sup>2</sup> and Petros Ioannou <sup>2,\*</sup>



81

Solutions non ATB

## Photoinactivation des bactéries

Traitement local  
- ions polycationiques ciblant la bactérie  
(couplés à des anti-corps)

Lumière  
Action oxydante en présence d'oxygène

Destruction des bactéries

82

## Probiotics

“Micro-organismes, qui administrée dans des proportions adéquates confèrent un bénéfice à l'hôte

Bactérie doivent être capables d'adhérer et coloniser, et exister dans un biofilm

- Indications contre l'halitose (mauvaise haleine) et peut être les caries

- Forte évidence dans le traitement des **maladies inflammatoires du tube digestif** : Plusieurs essais ont démontré le bienfait des probiotiques dans diverses maladies inflammatoires du tube digestif, telles que la colite chronique, la rectocolite hémorragique ou des problèmes occasionnés par un traitement antibiotique

## Transplantation fécale : Colites à *Clostridium difficile*

- ▶ 5% des colites à *C. difficile* colitis ne répondent pas aux traitements : métronidazole, vancomycine et fidaxomicine (dificlir) et développent des rechutes
- ▶ Transplantation fécale avec des selles de donneur dépourvue de *C. difficile* ont montré une excellente efficacité.
  - ▶ **Qui est un bon donneur?**

Décolonisation par des BMR, (BLSE, carbapénèmases, VRE, ....) à l'étude: premiers résultats moins concluants

## De nouveaux concepts de Prise en charge des infections bactériennes par les antibiotiques

- ▶ **Délivrer l'antibiotique au niveau du site infectieux**
  - ▶ Utilisation de Nanoparticules chargées d'antibiotiques dirigée contre une bactérie infectante
  - ▶ Utilisation d'anticorps dirigés contre une bactérie infectante et chargé d'antibiotiques
- ▶ **Éliminer les antibiotiques se retrouvant dans le tube digestif** après traitement IV, éviter effet collatéraux sur flore digestive et sélection de résistance.
  - ▶ Utilisation de nanoparticules chargées de charbon actif, qui va capter les ATBs

85

## Conclusions: Nouvelles alternatives à l'antibiothérapie?

De nombreuses approches à l'étude (certaines intéressantes, d'autres originales)

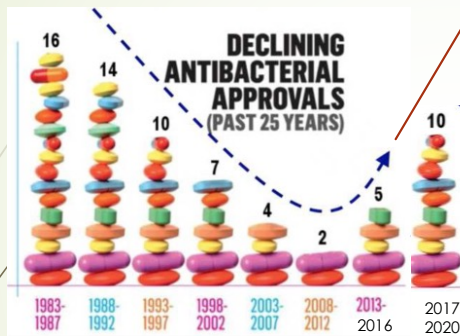
Peu en phase clinique, ou validées par les autorités de mise sur le marché

Beaucoup au stade très précoce du développement (proof of concept, besoin d'études cliniques sérieuses)

=> Besoin toujours d'antibiotiques

86

## Conclusions



10 nouvelles molécules d'ici 2020

### De nouveaux antibiotiques sont annoncés

Cyclines, aminosides, céphalosporines, des carbapénèmes, des quinolones, ...

De nouveaux inhibiteurs au spectre large  
Capable d'inhiber plusieurs classes de  $\beta$ -lactamase (avibactam, relebactam)

de nombreux Anti Gram +  
Cycline: spectre très large  
Plazomicine: résistance lié à méthylase

Avibactam = résistance déjà décrite  
Besoin d'inhibiteurs de MBLs (NDM)

**Mais**