

Session #balance et dogme

Les nouveaux antibiotiques doivent-ils être utilisés en dernier recours?

Solen Kernéis

Equipe Mobile d'Infectiologie

HUPC Site Cochin - Université Paris Descartes – Institut Pasteur

RICAI

18 décembre 2018

Liens d'intérêt

Subvention / soutien à la recherche	bioMérieux
Frais de consultant / Honoraires	bioMérieux, MSD, Accelerate Diagnostics
Prise en charge de frais de participation à des congrès	Bumedica, Astellas, Pfizer
Actionnaire majeur / Capitaux propres Revenu de redevances Propriété / Fondateur Droits de propriété intellectuelle	Aucun

Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.
© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

1920

2016

1920:
Découverte de
la pénicilline

1960:
Découverte de
la méticilline

1990:
Découverte des
carbapénèmes

1950:
Découverte des
céphalosporines

1980:
Découverte des
fluoroquinolones

1940 : 1ères
résistances à
la pénicilline

1984 : 1ères
résistances
aux C3G

2000' : ERV, EPC

1960 : 1ères
résistances à la
méticilline (SARM)

1990' : Diffusion
des EBLSE

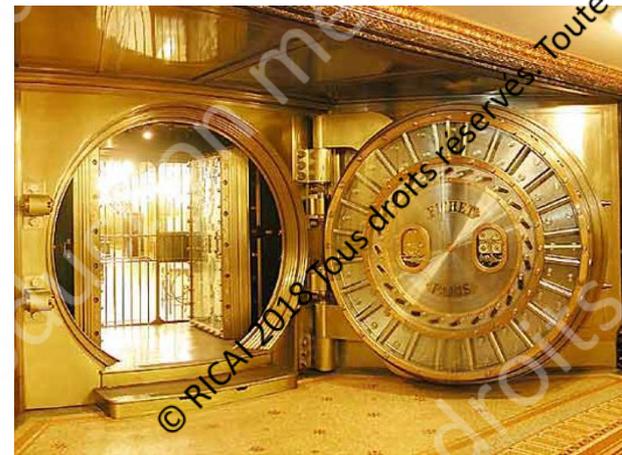
2016: Résistance
transférable à la
colistine

Dès qu'un nouvel antibiotique est mis sur le marché, l'apparition de souches résistantes semble inéluctable

Conclusion:

Il faut limiter l'utilisation des nouvelles molécules pour éviter l'émergence de résistance

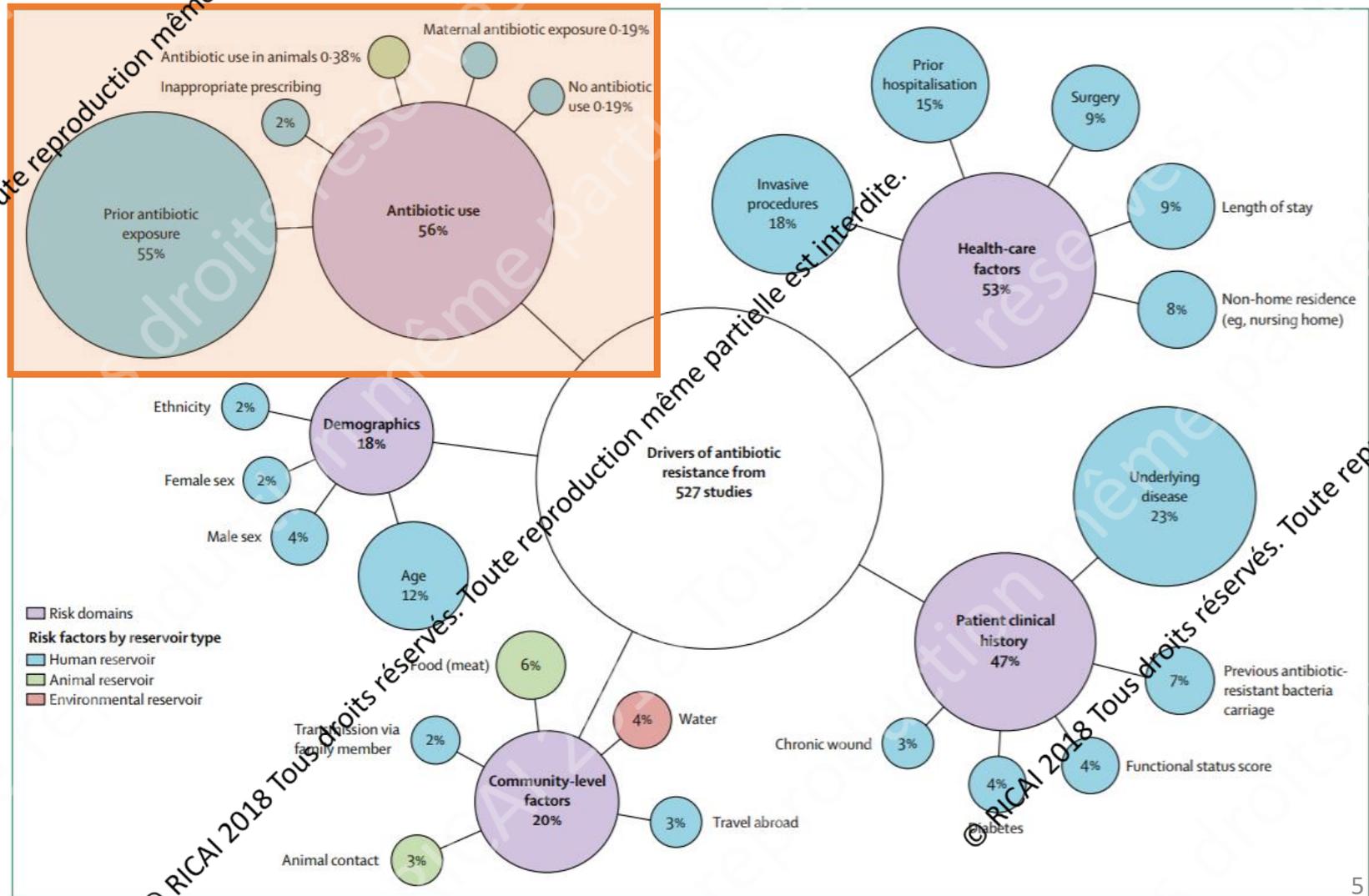
Mais...

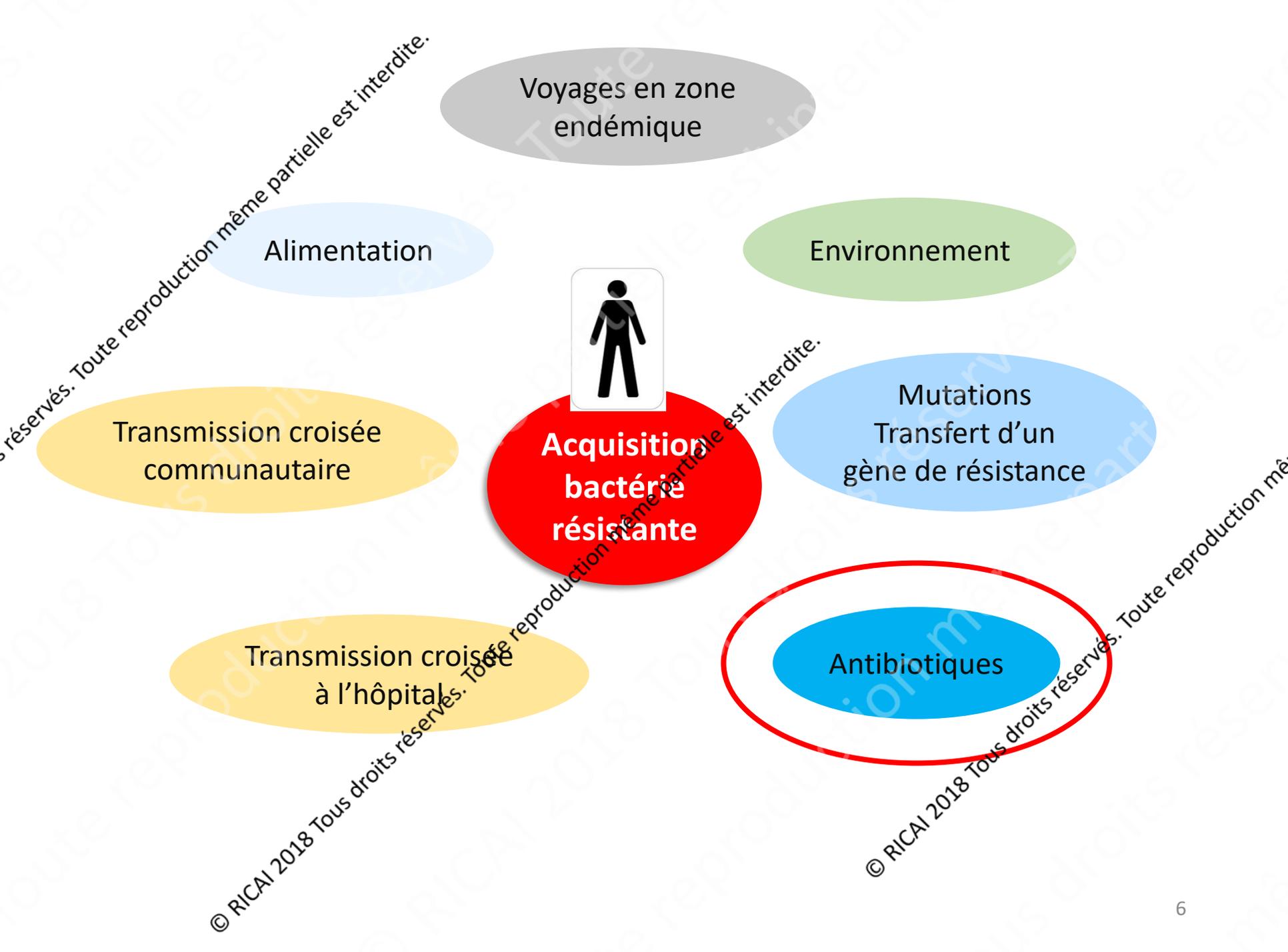


Quantifying drivers of antibiotic resistance in humans: a systematic review

Lancet Infect Dis 2018

Anuja Chatterjee, Maryam Modarai, Nichola R Naylor, Sara E Boyd, Rifat Atun, James Barlow, Alison H Holmes, Alan Johnson, Julie V Robotham





Voyages en zone endémique

Alimentation

Environnement



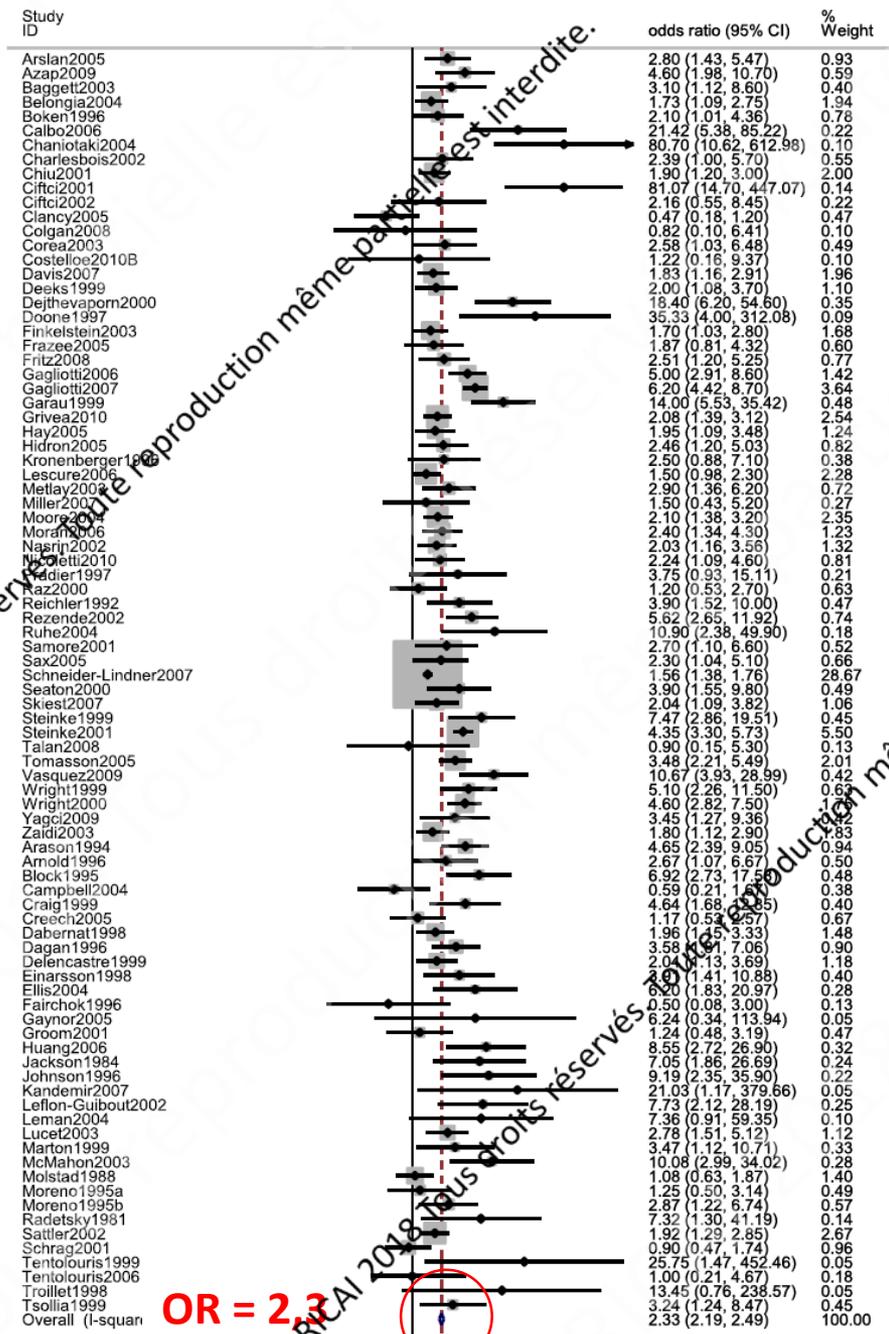
**Acquisition
bactérie
résistante**

Mutations
Transfert d'un
gène de résistance

Transmission croisée
communautaire

Antibiotiques

Transmission croisée
à l'hôpital



Lien entre antibiothérapie et résistance

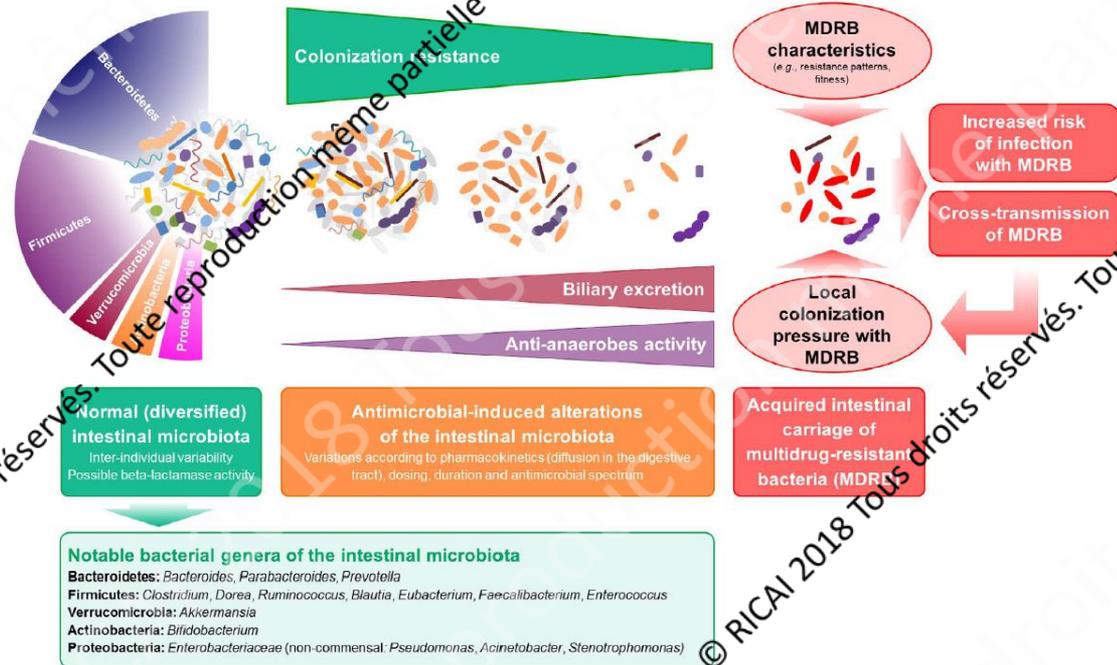
243 études
Méta-analyse

OR = 2.3

Review

Carbapenems and alternative β -lactams for the treatment of infections due to extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae: What impact on intestinal colonisation resistance?

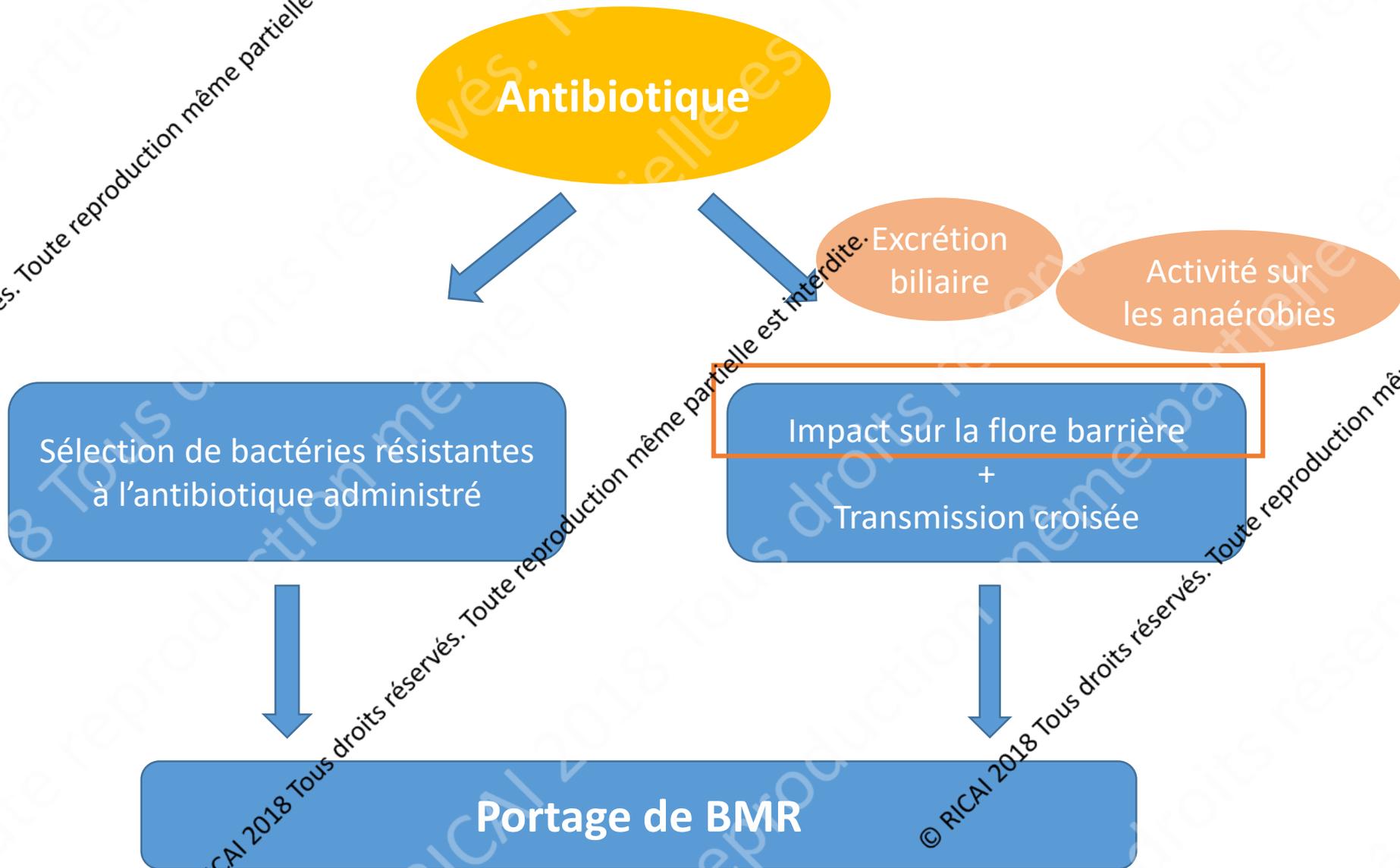
Paul-Louis Woerther^{a,b,*}, Raphaël Lepeule^{a,1}, Charles Burdet^{c,d,e,1}, Jean-Winoc Decusser^{a,b}, Étienne Ruppé^{c,d,f}, François Barbier^g



© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Comment les antibiotiques favorisent-ils le portage de bactéries résistantes?



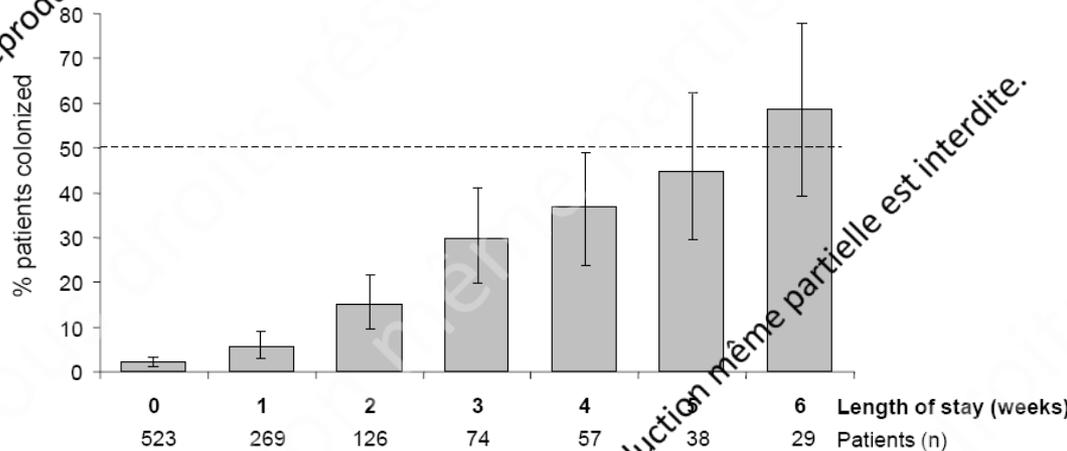
© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Sélection (1)

Emergence of Imipenem-Resistant Gram-Negative Bacilli in Intestinal Flora of Intensive Care Patients

Armand-Lefèvre L, AAC 2013



36 *Pseudomonas aeruginosa*
 12 *Stenotrophomonas maltophilia*
 6 *Enterobacteriaceae*
 2 *Acinetobacter baumannii*

No. of individuals or parameter value (% unless range is specified)

Characteristic or outcome	Carrier patients (n = 22 (%))	Controls (n = 22)	Univariate OR ^a	Univariate P ^b	Multivariate OR ^c
Days of imipenem exposure				0.09	
0	5 (22.7)	12 (54.5)	1.0		1.0
1 to 3	8 (36.4)	6 (27.3)	3.1 (0.6–18.2)		5.3 (1.0–38.4)
4 to 21	9 (40.9)	4 (18.2)	5.1 (0.9–31)		6.8 (1.2–50.2)

Sélection (2)

Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE



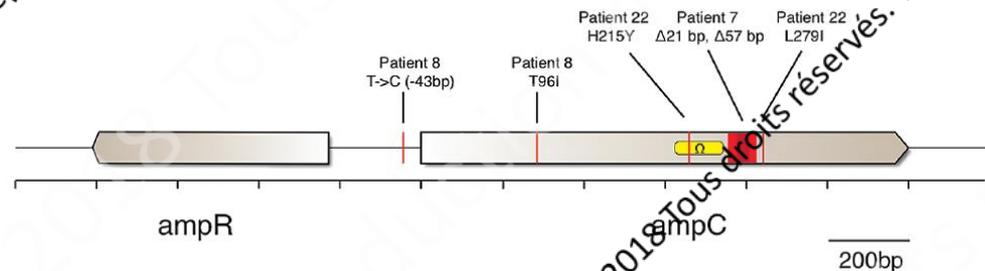
Ceftolozane-Tazobactam for the Treatment of Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Infections: Clinical Effectiveness and Evolution of Resistance

Ghady Haidar,¹ Nathan J. Philips,² Ryan K. Shields,^{1,3,4} Daniel Snyder,² Shaoji Cheng,⁴ Brian A. Potoski,^{1,3,5} Yohei Doi,¹ Binghua Hao,⁴ Ellen G. Press,¹ Vaughn S. Cooper,² Cornelius J. Clancy,^{1,4,6a} and M. Hong Nguyen^{1,3,4a}

21 patients traités par cefto-tazo
pour une infection à PA MDR
Mortalité toutes causes : 10% (2/21)

Emergence de la résistance à
ceftolozane-tazobactam chez 3
(14%) patients

Surexpression de *ampC* et
mutations



© RICAI 2018. Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

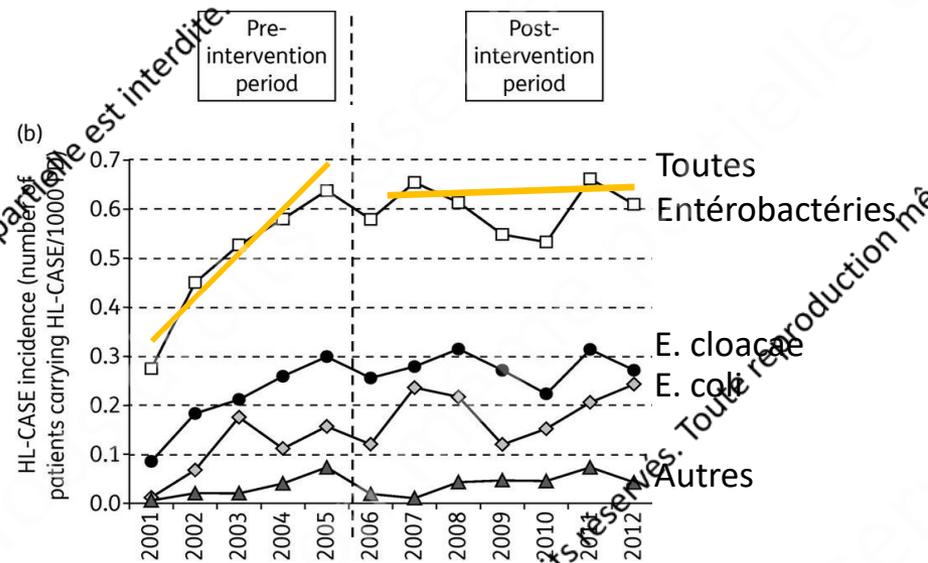
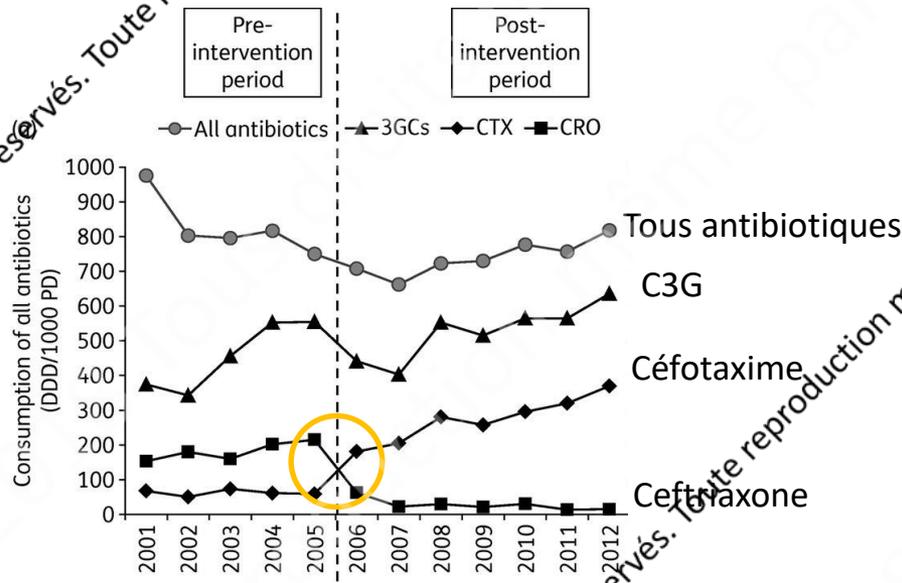
Impact de la voie d'excrétion

Fighting the spread of AmpC-hyperproducing Enterobacteriaceae: beneficial effect of replacing ceftriaxone with cefotaxime

Journal of Antimicrobial Chemotherapy

2014

P. Grohs^{1*}, S. Kernéis^{1,5}, B. Sabatier^{3,6}, M. Lavollay^{1,4}, E. Carbonnelle^{1,4}, H. Rostane¹, C. Souty⁵, G. Meyer^{3,4,7}, L. Gutmann^{1,4} and J. L. Mainardi¹⁻⁴



Consommations d'antibiotiques

HEGP 2005 : remplacement Ceftriaxone → Cefotaxime

Résistance bactérienne (Céphalosporinases hyperproduites)

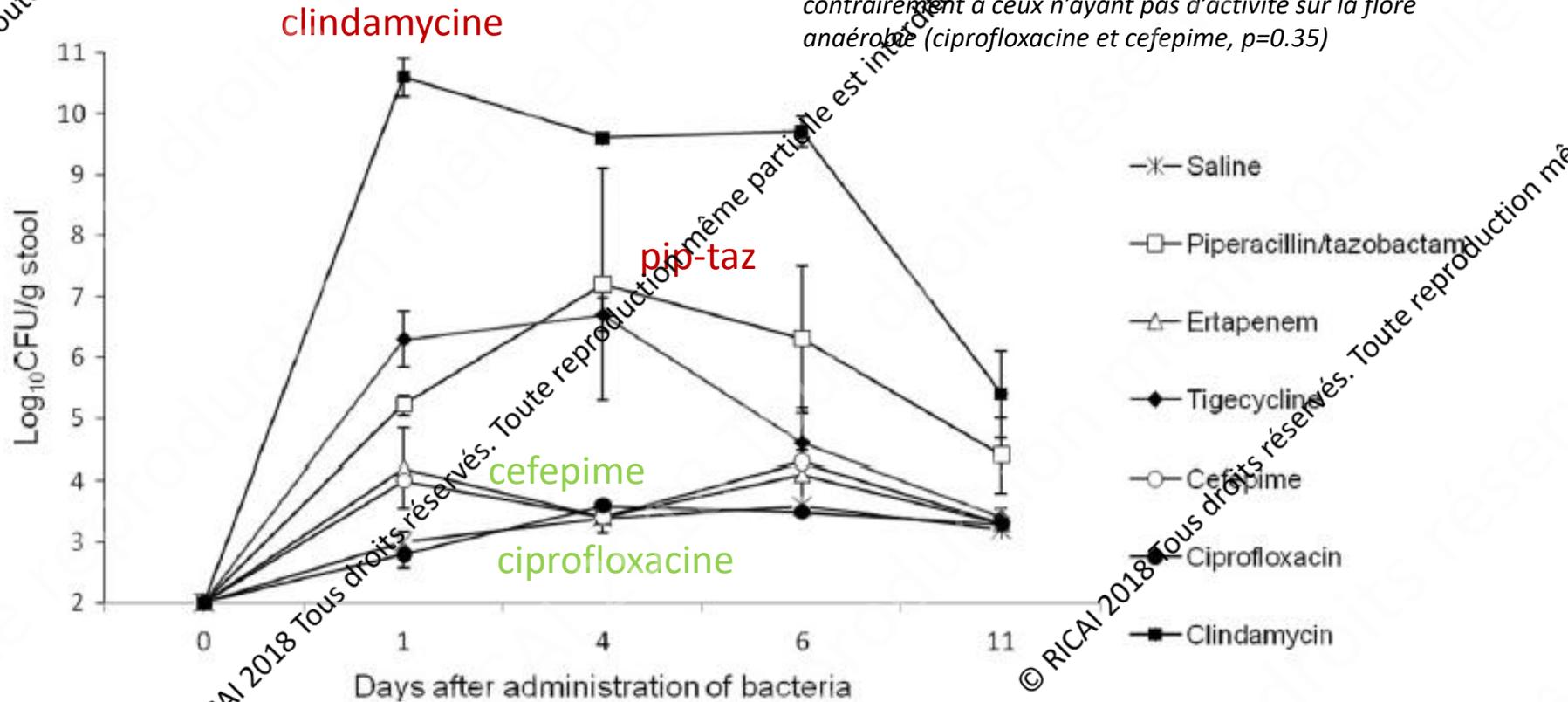
Ralentissement de la progression de l'incidence des H-Cases

Impact sur les flores barrières

Perez, Antimicrob Agents Chemother 2011

K. pneumoniae KPC, colonisation digestive, modèle murin

Parmi les antibiotiques non actifs sur la KPC-Kp (CMI > 16 g/ml), ceux qui ont une activité sur la flore anaérobie (clindamycine et piperacillin-tazobactam) favorisent la colonisation ($p < 0,001$), contrairement à ceux n'ayant pas d'activité sur la flore anaérobie (ciprofloxacine et cefepime, $p = 0.35$)

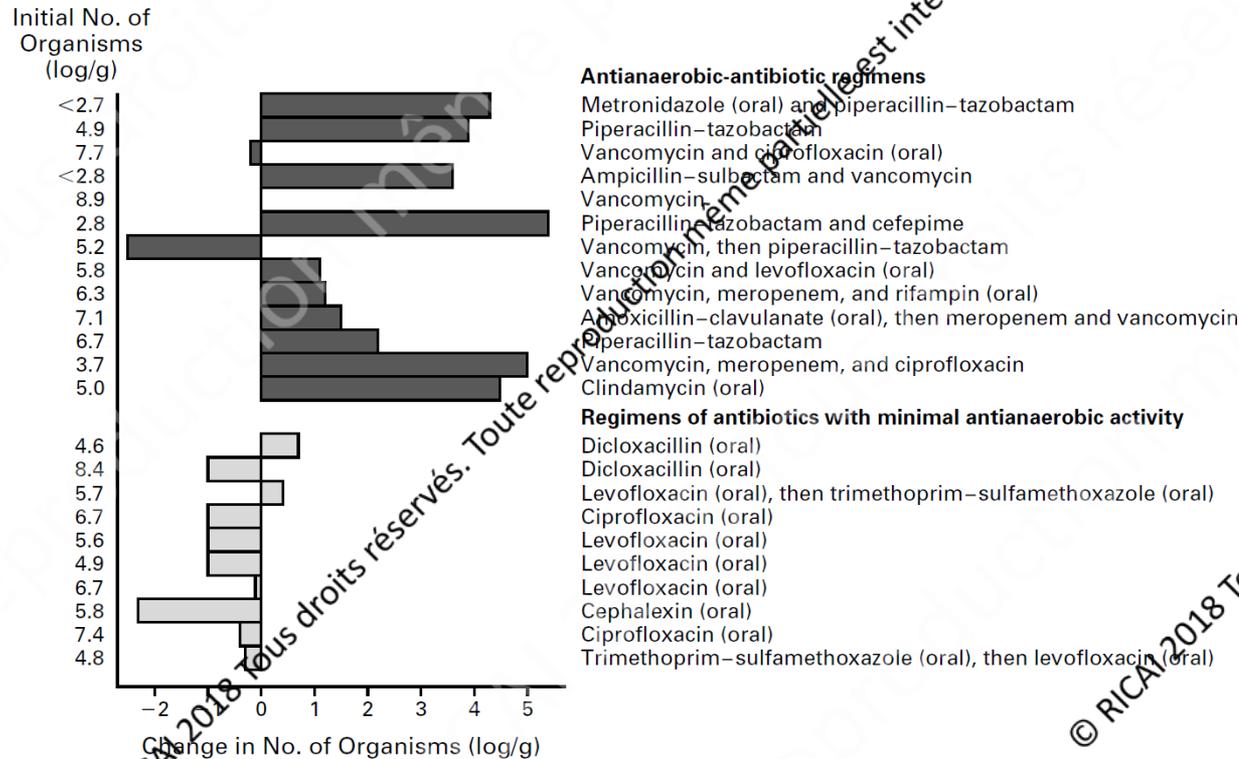


Impact sur les flores barrières

EFFECT OF ANTIBIOTIC THERAPY ON THE DENSITY OF VANCOMYCIN-RESISTANT ENTEROCOCCI IN THE STOOL OF COLONIZED PATIENTS

Densité de colonisation par ERV

Donskey, NEJM, 2000



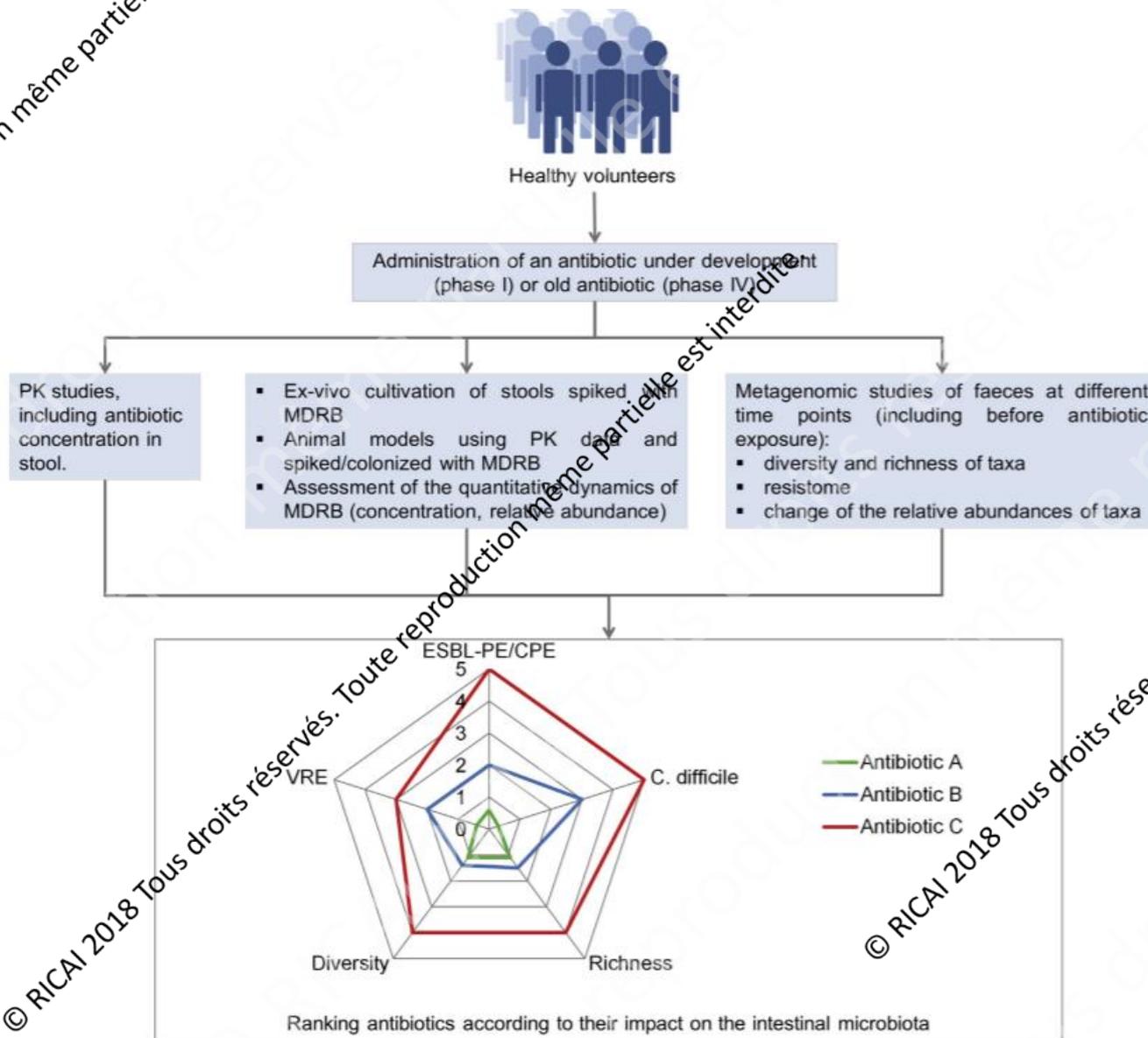
ATB avec activité anti-anaérobie (dont vanco)

ATB sans activité anti-anaérobie

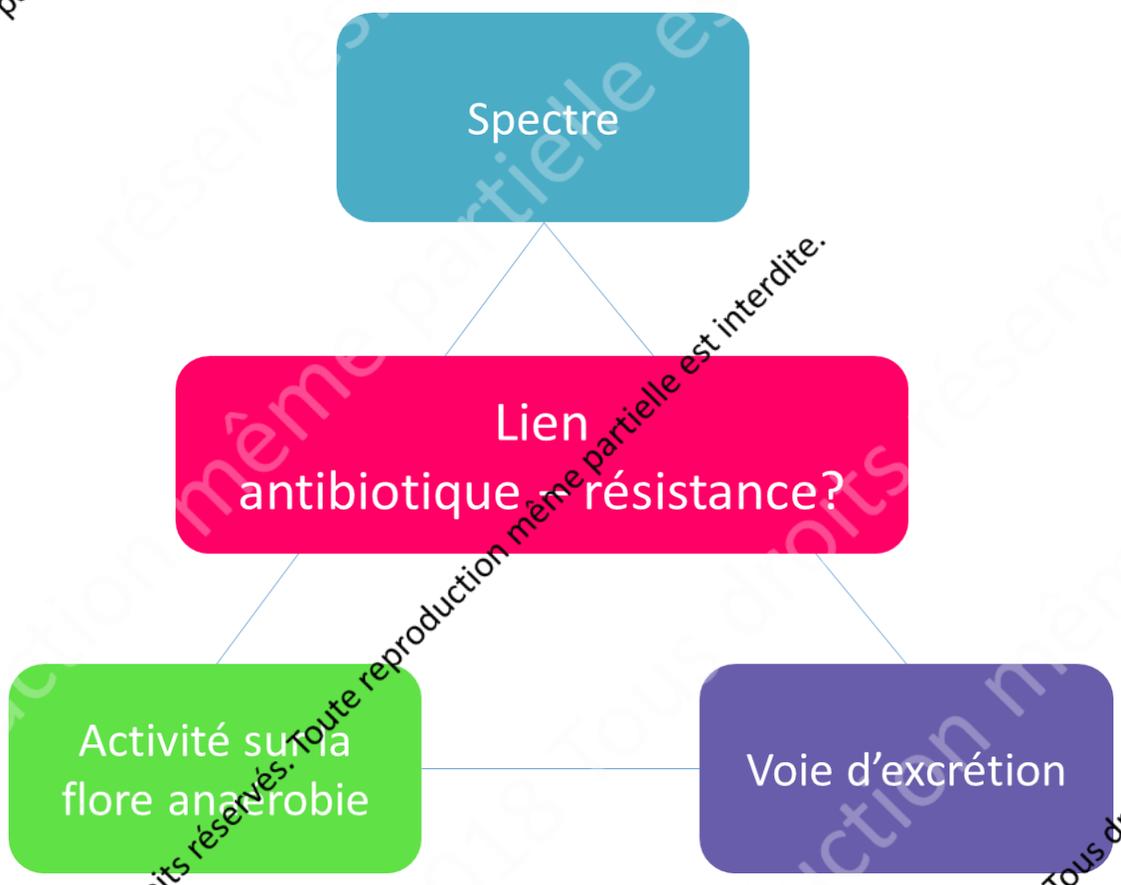
Impact of antibiotics on the intestinal microbiota needs to be re-defined to optimize antibiotic usage

CMI 2018

E. Ruppé^{1,2,3,*}, C. Burdet^{1,2,4}, N. Grall^{1,2,3}, V. de Lastours^{1,2,5}, F.-X. Lescure^{1,2,6},
A. Andremont^{1,2,3}, L. Armand-Jeffrevre^{1,2,3}



Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.



© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Quid des « nouveaux » antibiotiques?

Dérivé de la ticarcilline

Spectre étroit :

- ✓ Entérobactéries
- ✓ *Burkholderia cepacia*
- ✓ *H. influenzae*
- ✓ *M. catarrhalis*
- ✓ *N. gonorrhoeae*

Pas d'activité sur :

- ✓ *Pseudomonas, Acinetobacter, S. maltophilia*
- ✓ Gram +
- ✓ Anaérobies



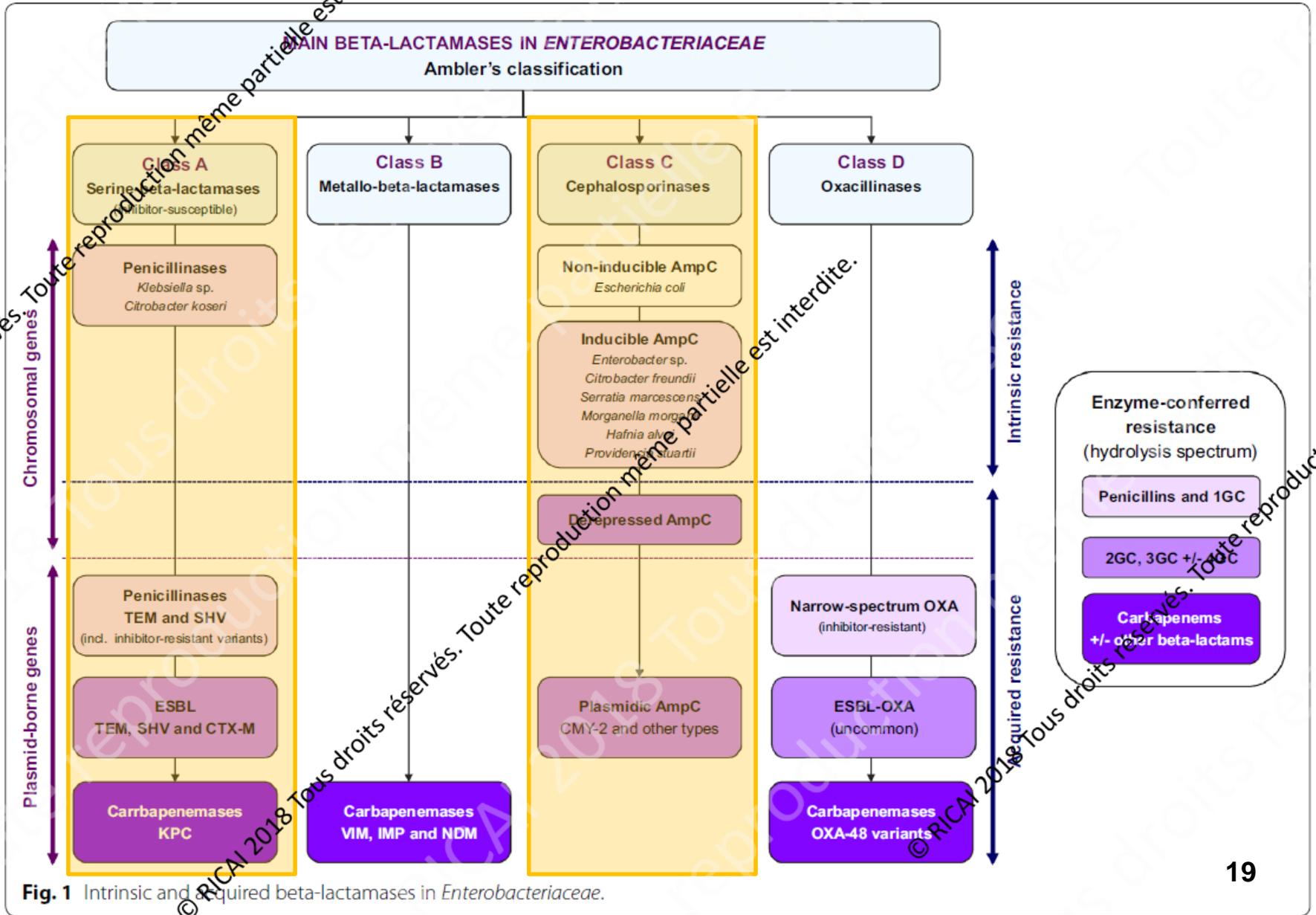
4.1. Indications thérapeutiques

NEGABAN 2 g poudre pour solution injectable ou pour perfusion est indiqué, chez les adultes et chez les enfants, pour le traitement des infections suivantes (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1):

- des voies urinaires compliquées (incluant les pyélonéphrites);
- des voies respiratoires basses, des bactériémies et des infections des plaies.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

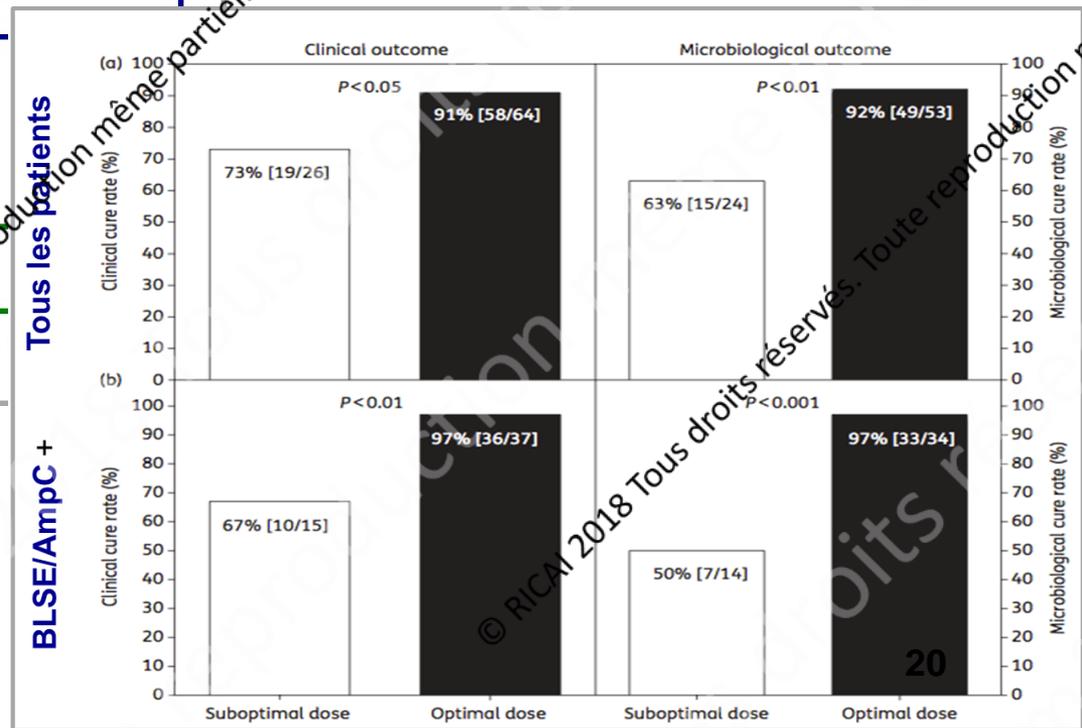
En fonction des breakpoints choisis (8 mg/l ou 32 mg/l) : 70 à 96 % des BLSE sont S



Temocillin use in England: clinical and microbiological efficacies in infections caused by extended-spectrum and/or derepressed AmpC β -lactamase-producing Enterobacteriaceae

Etude retrospective, 92 infections à entérobactéries dont 58 % BLSE

Variable	UTI	BSI	HAP	Total
Clinical cure^a				
ESBL/dAmpC negative	6/7 (86%)	15/18 (83%)	4/5 (80%)	25/30 (83%)
ESBL/dAmpC positive	26/28 (93%)	19/23 (83%)	2/2 (100%)	47/53 (89%)
Total^b	38/42 (90%)	35/42 (83%)	6/8 (75%)	
Microbiological cure^a				
ESBL/dAmpC negative	6/7 (86%)	9/11 (82%)	4/5 (80%)	
ESBL/dAmpC positive	23/27 (85%)	18/22 (82%)	no data	
Total^b	34/39 (87%)	28/34 (82%)	4/6 (67%)	



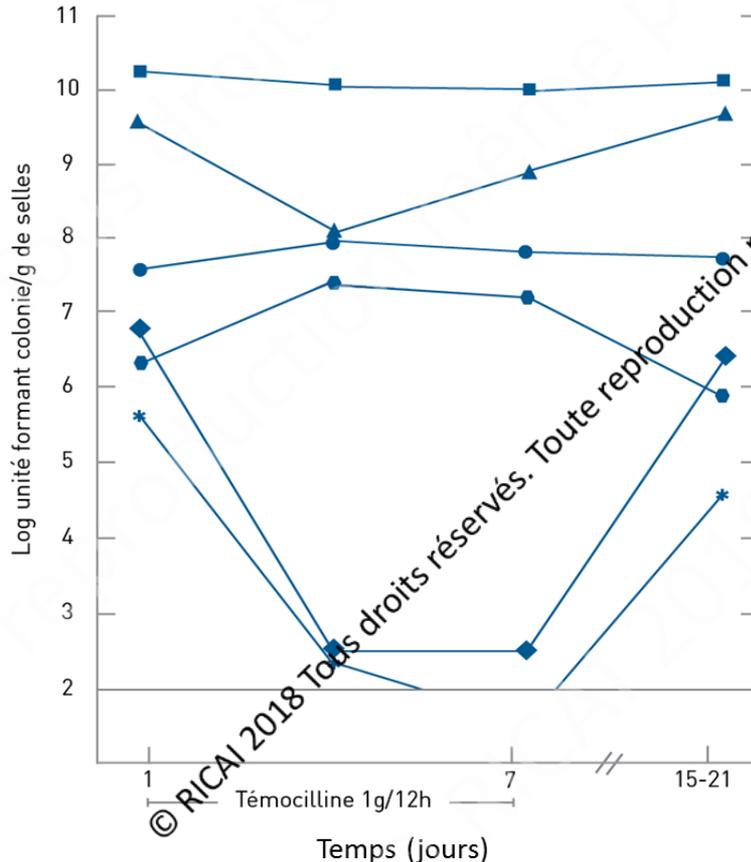
Témocilline et flore barrière

Excrétion essentiellement tubulaire rénale

Livermore JAC 2009

Influence of Temocillin on Human Bowel Flora

Mittermayer Drugs 1985



Anaérobies stricts
B. fragilis group

Aérobies et anaérobies facultatifs

Entérocoques
Entérobactéries

Entérobactéries ampicilline-R

Studies with Temocillin in a Hamster Model of Antibiotic-Associated Colitis

Incidence des infections à *C. difficile*

- Modèle animal, témocilline à posologie variable
- Comparateur : céfoxitime et clindamycine
- 5 hamsters/groupe

Compound	Dosage regimen		No. of fatalities/ no. treated (%)	TD ₅₀ in days (range)	% Hamsters with:	
	Dose (mg/kg) × frequency	Route			Diarrhea and/or hemorrhage and cecal distension	Toxin-positive filtrates
Temocillin	1 × 1	s.c.	0/5 (0)	>10	0	0
	10 × 1	s.c.	0/5 (0)	>10	0	0
	100 × 1	s.c.	0/5 (0)	>10	0	0
	1 × 3 ^{4a}	s.c.	0/5 (0)	>10	0	0
	10 × 3 ⁴	s.c.	0/5 (0)	>20	0	0
Cefoxitin	1 × 1	s.c.	2/5 (40)	>10 (2→10)	40	40
	10 × 1	s.c.	5/5 (100)	3 (2-4)	100	100
	100 × 1	s.c.	5/5 (100)	6 (3-7)	80	100
	1 × 3 ⁴	s.c.	5/5 (100)	6 (5-13)	100	100
Clindamycin	10 × 3 ⁴	s.c.	4/5 (80)	13 (7→20)	80	80
	1 × 1	s.c.	5/5 (100)	5 (4-6)	100	100
Saline		s.c.	0/5 (0)	>10	0	0
Temocillin	10 × 1	p.o.	0/5 (0)	>20	0	0
Cefoxitin	10 × 1	p.o.	5/5 (100)	4 (4-5)	100	100
Clindamycin	1 × 1	p.o.	4/5 (80)	6 (5→20)	80	80
Saline		p.o.	0/5 (0)	>20	0	0

^a Compounds given three times a day for 4 consecutive days.

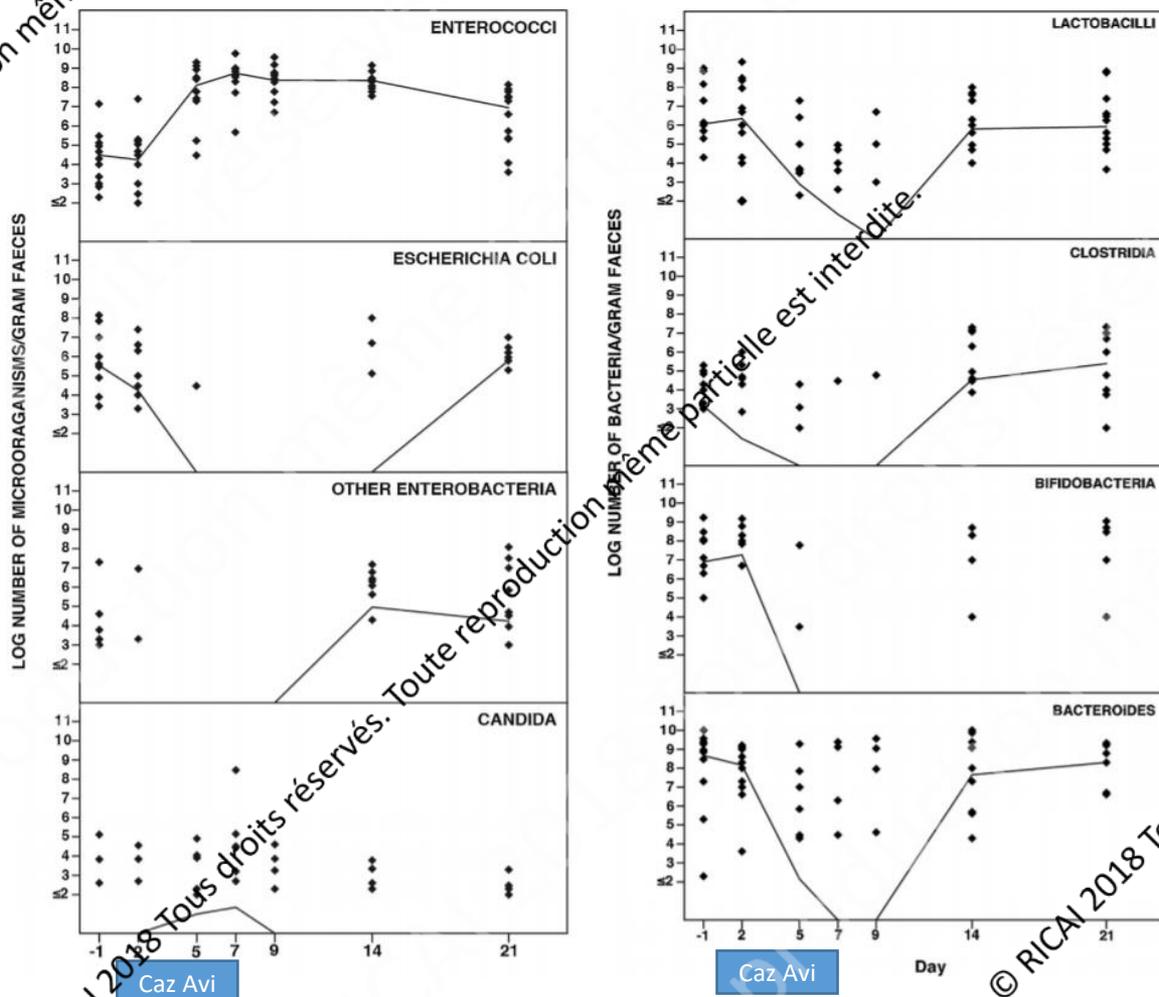
Nouvelles céphalosporines/inhibiteurs

Céftolone Tazobactam	Ceftazidime Avibactam
Activité sur <i>Pseudomonas sp</i> ++ Certaines BLSE (E. coli +/- Kp)	Activité sur <i>Pseudomonas sp</i> Classe A : BLSE, KPC Classe C: AmpC Certaines classes D: Oxa48
Peu d'activité sur les anaérobies Pas d'activité sur <i>Enterococcus sp</i>	Peu d'activité sur les anaérobies Pas d'activité sur <i>Enterococcus sp</i>
Elimination principalement rénale (>95%) Demi-vie : 3 heures (cefto) 1 heure (tazo)	Excrétion principalement rénale (99%) Demi-vie: 2 heures

Ecological effect of ceftazidime/avibactam on the normal human intestinal microbiota

Mamun-Ur Rashid^a, Stefan Rosenborg^{b,c}, Georgios Panagiotidis^{b,c}, Karin Söderberg Löfdahl^{a,c}, Andrej Weintraub^a, Carl Erik Nord^{a,*}

Int J Antimicrob Agents 2015



Souche toxigène de *C. difficile* isolée chez 5 volontaires /12 sous traitement

Quelques repères au milieu de l'incertitude



- Au-delà de la question des nouveaux antibiotiques, commençons par respecter les règles de bon usage pour tous les antibiotiques:
 - **Ne pas traiter par antibiotiques les infections non bactériennes**
 - **Contrôler la source de l'infection**
 - **Utiliser des posologies adéquates**
 - **Tenir compte de l'effet inoculum voire envisager une bithérapie**
 - **Utiliser les antibiotiques les plus actifs**
 - **Respecter les durées courtes**
- Maintenir la vigilance sur la lutte contre la transmission croisée++
- A choisir, privilégier les antibiotiques ayant le moins d'impact sur les flores barrières, en tenant compte de :
 - Spectre
 - Excrétion
 - Impact potentiel sur la flore anaérobie
- Encore beaucoup à découvrir pour guider les pratiques