



QUEL(S) TRAITEMENT(S) CONTRE LES BHRE EN 2019 ?

Docteur Sophie PANAGET
Service de Maladies Infectieuses
CHRU Lille

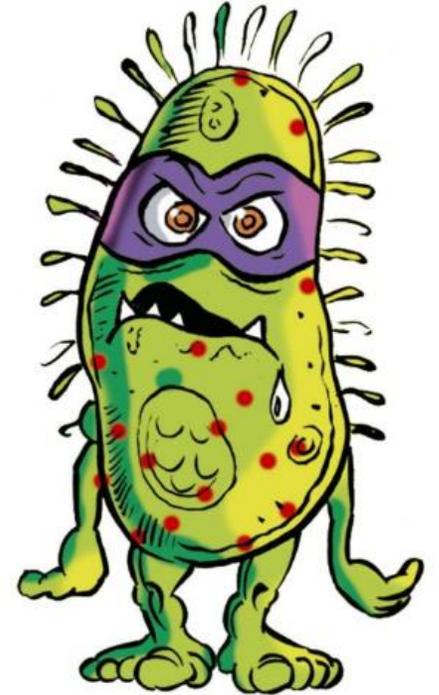


CONFLITS D'INTÉRÊTS

Aucun

PLAN

- Généralités
- Définition BHRE en 2019
- Traiter ou ne pas traiter
- Deux ATB récents : Ceftolozane-tazobactam et Ceftazidime-avibactam
- Nouveautés anti-BHRE à venir
- Anciens antibiotiques
- Combinaison, nouveau mode d'administration





GÉNÉRALITÉS

Antibiotiques et mécanismes de résistance

Betalactamines	Pénicillines	Pénicilline V	
		Pénicilline G	
		Pénicilline A	Ampicilline
			Amoxicilline
	Pénicilline M	Oxacilline	
		Cloxacilline	
	Carboxypénicilline		Ticarciline
	Uréidopénicilline		Pipéraciline
	Céphalosporines	C1G	Céfazoline
		C2G	Céfoxitine
		C3G	Cefotaxime
			Ceftazidime
	Monobactame		Aztréonam
	Carbapénèmes		Imipénem
		Ertapénem	
		Doripénem	
		Méropénem	

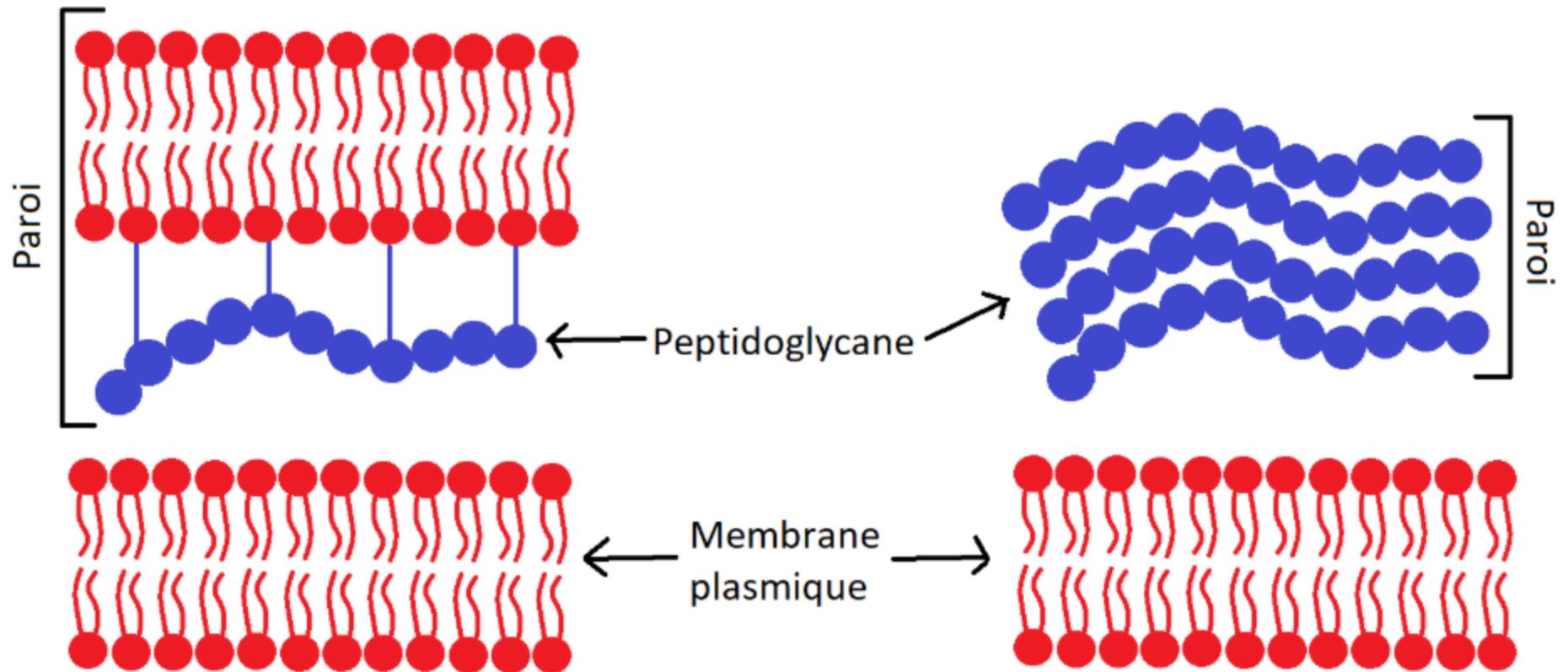


MECANISME D'ACTION DES B -LACTAMINES

- Liaison de l'antibiotique aux enzymes qui synthétisent le peptidoglycane

Gram -

Gram +



MECANISME D'ACTION DES B -LACTAMINES

- Liaison de l'antibiotique aux enzymes qui synthétisent le peptidoglycane
- = protéines de liaison des pénicillines = PLP
- = penicillin-binding-protein = PBP

TROIS MÉCANISMES DE RÉSISTANCE

- Modification des protéines cibles :
 - Surtout chez les CG+
 - Apparition de la PLP2a chez les staphylocoques : Résistance à l'oxacilline
- Production d'enzymes (β lactamases)
 - Surtout chez les BGN
 - Lyse de nombreuses β lactamines y compris C3G (β LSE)
- Diminution de la perméabilité de la membrane externe : BGN seulement

BETALACTAMASES

Enzyme qui hydrolyse le noyau β -lactame

-Pénicillinase : action sur les pénicillines

-Céphalosporinase : action sur les céphalosporinases

-BLSE = β lactamase à spectre étendu : action sur les pénicillines et les céphalosporinases

-Carbapénémase : action sur les carbapénèmes

Classification d'Ambler

CLASSE	ENZYME
Classe A	Pénicillinase : TEM, SHV BLSE : TEM, SHV, CTX-M Sérine carbapénémase : KPC, GES
Classe B	Metallo- β -lactamases : IMP, NDM, VIM
Classe C	Céphalosporinases : Amp C
Classe D	Oxacillinases : OXA BLSE de type oxa Oxa-carbapénémases : OXA-48

INHIBITEURS DE BETALACTAMASES

Acide clavulanique
Sulbactam
Tazobactam

- β -lactamines avec activité intrinsèque très faible
- Servent de cible à l'hydrolyse des betalactamases
- Restaurent ainsi l'activité des β -lactamines associées

Exemple : Amoxicilline et acide clavulanique sur *Staphylococcus aureus*

Autres classes d'Antibiotiques

Macrolides	Erythromycine
	Spiramycine
Lincosamides	Clindamycine
Synergistines	Pristinamycine
Cyclines	Tigécycline
	Doxycycline
Aminosides	Amikacine
	Gentamicine
Quinolones	Norfloxacin
	Ofloxacin
	Lévofoxacin
Polypeptides	Polymyxine E : colistine
Fosfomycine	Fosfomycine
Glycopeptides	Vancomycine
	Teicoplanine
Lipopeptide	Daptomycine
Oxazolidinone	Linézolide



DÉFINITION BHRE EN 2019

Définition BHRE en 2019



Juillet 2013

Définition BHRE en 2019



Haut Conseil de la santé publique

AVIS

relatif aux mesures à prendre en lien avec l'émergence d'une résistance plasmidique à la colistine (*mcr-1*) chez les entérobactéries

Septembre 2016

Définition BHRE en 2019

- Bactéries commensales du Tube Digestif
- Bactéries hautement résistantes = résistances à de nombreux ATB avec mécanisme de Résistance transférable entre bactéries

EPC = Entérobactéries productrices de carbapénémases

ERG = *Enterococcus faecium* résistant aux glycopeptides

EPC résistantes à la colistine porteuse du gène mcr-1

Définition BHRE en 2019

Ne sont pas des BHRE :

- *Acinetobacter baumannii* ou *Pseudomonas aeruginosa* car saprophytes
- Autres BGN résistants aux carbapénèmes sans production de carbapénémase
- *Enterococcus faecalis* résistant aux glycopeptides

- BMR comme
 - SARM
 - E-BLSE

TRAITER OU NE PAS TRAITER?



TRAITER OU NE PAS TRAITER ?

Une BHRE peut être responsable de :

- **INFECTION** = présence d'une symptomatologie clinique = **ATB**
- **COLONISATION** = présence de bactéries sur un prélèvement à visée diagnostique (ECBC, ECBU) = en l'absence de signes cliniques = **pas d'ATB**
- **PORTAGE SAIN** = présence de bactéries sur un prélèvement de dépistage (écouvillon anal ou nasal...) = en l'absence de signes cliniques = **pas d'ATB**



DEUX ANTIBIOTIQUES RÉCENTS

Ceftolozane-tazobactam et Ceftazidime-avibactam



CEFTOLOZANE- TAZOBACTAM



CEFTOLOZANE-TAZOBACTAM

AMM 2016

Nouvelle céphalosporine de 3^e génération et inhibiteur de BL

CEFTOLOZANE-TAZOBACTAM

Mode d'action :

CEFTOLOZANE

- C3G qui se lie aux PLP = inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire et mort cellulaire
- Spectre d'activité de la ceftazidime
- Vitesse bactéricidie meilleure
- Activité majeure sur *Pseudomonas aeruginosa*

TAZOBACTAM

- Inhibiteur de β lactamase par liaison irréversible

CEFTOLOZANE-TAZOBACTAM

Spectre :

BGN :

- Entérobactérie dont BLSE
- *Pseudomonas aeruginosa*

CG+

- Streptocoques

Anaérobies

- Action modeste
- Fusobacterium spp*
- Propionibacterium spp*

Trou du Spectre :

- Staphylococcus aureus*
- les entérocoques
- certains anaérobies : *Bacteroides* et *Clostridium*
- entérobactéries Amp C plasmidiques
- Stenotrophomonas*, *Acinetobacter*
- **Carbapénémases : de classe A, B et D**

CEFTOLOZANE-TAZOBACTAM

Spectre :

CLASSE	ENZYME
Classe A	Pénicillinase : TEM, SHV BLSE : TEM, SHV, CTX-M Sérine carbapénémase : KPC, GES
Classe B	Métallo-β-lactamases : IMP, NDM, VIM
Classe C	Céphalosporinases : Amp C plasmidique Amp C chromosomique
Classe D	Oxacillinases : OXA BLSE de type oxa Oxa-carbapénémases : OXA-48

CEFTOLOZANE-TAZOBACTAM

En pratique :

Disponible en IV

Action temps dépendant et bactéricide

Posologie usuelle chez le patient normorénal

1g ceftolozane/0,5 g tazobactam toutes les 8 heures en perfusion IV d'une heure.

Des posologies deux fois supérieures peuvent être proposées en cas d'infections graves, de CMI limites ou de sites difficiles à atteindre. Un case report rapporte une stabilité en perfusion étendue sur 4 heures.

Mise à jour effectuée par le groupe SiteGPR-SPILF

CEFTOLOZANE-TAZOBACTAM

Indications :



INFECTIOLOGIE
Nouveau médicament
Juillet 2016

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

ZERBAXA, (ceftolozane/tazobactam), céphalosporine et inhibiteur de β -lactamase

Pas d'avantage clinique démontré dans la prise en charge des infections intra-abdominales, des pyélonéphrites aiguës et des infections urinaires compliquées



Perfusion

CEFTAZIDIME- AVIBACTAM



CEFTAZIDIME-AVIBACTAM

AMM 2017

Céphalosporine de 3^e génération et **nouvel** inhibiteur de BLactamase

CEFTAZIDIME-AVIBACTAM

Mode d'action :

CEFTAZIDIME

-C3G qui se lie aux PLP = inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire et mort cellulaire

AVIBACTAM

-Inhibiteur de β lactamase par liaison **réversible**
-pas d'activité intrinsèque anti-bactérienne

CEFTAZIDIME-AVIBACTAM

Spectre :

BGN :

- Entérobactérie dont BLSE et certaines EPC
- *Pseudomonas aeruginosa*

Trou du Spectre :

- Anaérobies : pas ou peu d'activités
- Staphylococcus aureus*
- les entérocoques
- carbapénémases de classe B et la majorité de la classe D**
- Stenotrophomonas*

CEFTAZIDIME-AVIBACTAM

CLASSE	ENZYME
Classe A	Pénicillinase : TEM, SHV BLSE : TEM, SHV, CTX-M Sérine carbapénémase : KPC, GES
Classe B	Métallo-β-lactamases : IMP, NDM, VIM
Classe C	Céphalosporinases : Amp C plasmidique Amp C chromosomique
Classe D	Oxacillinases : OXA BLSE de type oxa Oxa-carbapénémases : OXA-48

CEFTAZIDIME-AVIBACTAM

En pratique :

Disponible en IV

Action temps dépendant et bactéricide

Posologie usuelle chez le patient normorénal

2 g/0,5 g toutes les 8 heures en perfusion IV de 2 heures.

Perfusion continue : faire un bolus de 2 g puis 6 g en continu.

Des posologies différentes peuvent être proposées dans les infections graves, de site difficile à atteindre ou en cas de CMI limite. Dans ces cas-là, un dosage peut être intéressant.

Mise à jour effectuée par le groupe SiteGPR-SPILF

CEFTAZIDIME-AVIBACTAM

Indications :



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

INFECTIOLOGIE
Nouveau médicament
Novembre 2016

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

ZAVICEFTA, (ceftazidime/avibactam), céphalosporine et inhibiteur de β lactamase

Progrès thérapeutique mineur dans la prise en charge des infections causées par les entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre étendu ou par *P. aeruginosa* en alternative à un traitement par carbapénème

CEFTAZIDIME-AVIBACTAM

Indications :

- Infections intra-abdominales compliquées
- Infections urinaires compliquées et PNA
- Pneumonies nosocomiales
- Infections dues à des bactéries aérobies à GN chez des patients adultes pour qui les options thérapeutiques sont limitées

Action de CEFTAZIDIME-AVIBACTAM sur certaines carbapénémases

CEFTOLOZANE-TAZOACTAM

CLASSE	ENZYME
Classe A	Pénicillinase : TEM, SHV BLSE : TEM, SHV, CTX-M Sérine carbapénémase : KPC, GES
Classe B	Métallo-β-lactamases : IMP, NDM, VIM
Classe C	Céphalosporinases : Amp C plasmidique Amp C chromosomique
Classe D	Oxacillinases : OXA BLSE de type oxa Oxa-carbapénémases : OXA-48

CEFTAZIDIME-AVIBACTAM

CLASSE	ENZYME
Classe A	Pénicillinase : TEM, SHV BLSE : TEM, SHV, CTX-M Sérine carbapénémase : KPC, GES
Classe B	Métallo-β-lactamases : IMP, NDM, VIM
Classe C	Céphalosporinases : Amp C plasmidique Amp C chromosomique
Classe D	Oxacillinases : OXA BLSE de type oxa Oxa-carbapénémases : OXA-48

PAS d'activité sur les métallo-B-lactamases

CEFTOLOZANE-TAZOBACTAM

CEFTAZIDIME-AVIBACTAM

CLASSE	ENZYME
Classe A	Pénicillinase : TEM, SHV BLSE : TEM, SHV, CTX-M
Classe B	Sérine carbapénémase : KPC, GES Métallo-β-lactamases : IMP, NDM, VIM
Classe C	Céphalosporinases : Amp C plasmidique Amp C chromosomique
Classe D	Oxacillinases : OXA BLSE de type oxa Oxa-carbapénémases : OXA-48

CLASSE	ENZYME
Classe A	Pénicillinase : TEM, SHV BLSE : TEM, SHV, CTX-M
Classe B	Sérine carbapénémase : KPC, GES Métallo-β-lactamases : IMP, NDM, VIM
Classe C	Céphalosporinases : Amp C plasmidique Amp C chromosomique
Classe D	Oxacillinases : OXA BLSE de type oxa Oxa-carbapénémases : OXA-48



NOUVEAUTÉS
ANTI-BHRE
À VENIR

NOUVEAUTES

- Nouvelles molécules
- Nouvelles associations
 - Bactamines existantes avec nouveaux inhibiteurs
 - (Nouvelles β lactamines avec inhibiteur existant)
- Nouvelles bithérapies

Table 1

Current developmental status and indications of new antibiotics active against multidrug resistant Gram-negative bacilli.

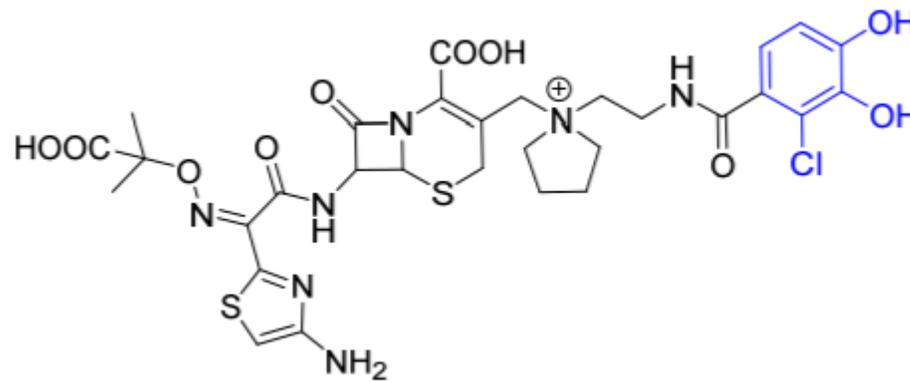
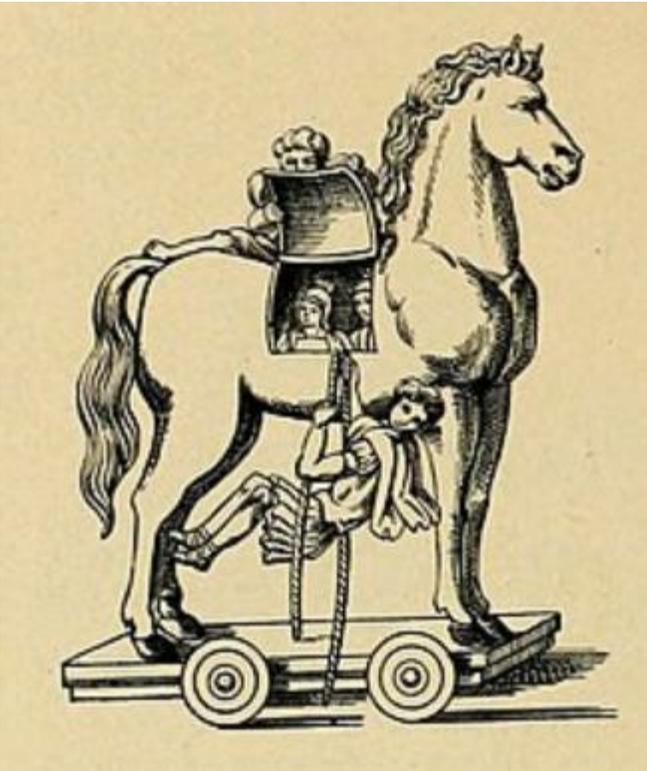
Category and Drug	Current Status	Indication
“Old” β-lactam antibiotics combined with new β-lactamase inhibitors		
Ceftazidime-avibactam	FDA-approved	cUTI, including pyelonephritis; cIAI (in combination with metronidazole); HAP / VAP due to susceptible aerobic Gram negative bacilli
Imipenem-relebactam	FDA - IDIQ “fast-track”	
Meropenem-vaborbactam	FDA-approved	cUTI, including pyelonephritis
Aztreonam-avibactam	Phase 3 trial	
New β-lactam antibiotics		
Ceftolozane-tazobactam	FDA-approved	cUTI, including pyelonephritis; cIAI (in combination with metronidazole)
Cefiderocol (S-649266)	Phase 3 trial	
Non-β-lactam antibiotics		
Plazomicin	FDA-approved	cUTI, including pyelonephritis
Eravacycline	FDA-approved	cIAI

FDA = Food and Drug Administration; IDIQ = indefinite delivery/indefinite quantity; cUTI = complicated urinary tract infections; cIAI = complicated intra-abdominal Infections; HAP / VAP = hospital-acquired pneumonia / ventilator-associated pneumonia.

PERI *et al*, DMID, 2019

NOUVELLES MOLÉCULES

- Céphalosporine-sidérophore



S-649266
Cefiderocol 57

A Paulen, Thèse de chimie organique, 2018

NOUVELLES MOLÉCULES

- **Céphalosporine-sidérophore**

Spectre :

EBLSE

Carbapénémases : classes A, B et D

NOUVELLES MOLÉCULES

- **Plazomicine**

nouvel aminoglycoside

Spectre =

BGN

BLSE

EPC

Bactérie avec enzymes modifiant aminoglycosides

SARM

NOUVELLES MOLÉCULES

- **Plazomicine**

- 81 % des EPC testées CMI basse (≤ 4 mg/L), Brésil 2013-2015, 499 souches

Martins et al, DMID, 2017

- Effets indésirables notables : néphrotoxicité, ototoxicité, diarrhées, HTA, céphalées, nausées.

Sheer et al, Pharmacotherapy, 2019

NOUVELLES MOLÉCULES

- **Eravacycline**

- Fluorocycline

- **Spectre =**

- Bactéries aérobies et anaérobies GN et GP

- ERV
- Carbapénémases de classe A (KPC) et B (MBL)

- Stable par rapport aux mécanismes de Résistance habituels des cyclines dont la tigécycline

Sutcliffe et al, AAC, 2013

NOUVELLES ASSOCIATIONS

- **Nouveaux inhibiteurs de β lactamases**

- Avibactam
- Relebactam
- Vaborbactam

- Liaison réversible avec leur cible

NOUVELLES ASSOCIATIONS

- **Nouveaux inhibiteurs de β lactamases**

- Avibactam

Haute affinité pour enzyme de classe A et C
Quelques enzymes de la classe D

NOUVELLES ASSOCIATIONS

- **Nouveaux inhibiteurs de β lactamases**
 - Avibactam
 - Aztreonam-avibactam : classes A, B et C
 - Aztreonam n'est pas hydrolysé par les MBL !
 - Aztreonam seul : hydrolysé par de nombreuses BLSE et KPC

NOUVELLES ASSOCIATIONS

- **Nouveaux inhibiteurs de β lactamases**

- Relebactam

- Activité sur classes A et C
- Permet de baisser les CMI de *K Pneumoniae* KPC de 64 fois
- Pas d'action sur MBL ni oxa 48

NOUVELLES ASSOCIATIONS

- **Nouveaux inhibiteurs de β lactamases**

- Vaborbactam

- Activité sur classes A et C et quelques enzymes de classe D

- En association avec Méropénème : Permet de baisser les CMI de KPC : *E coli*, *K Pneumoniae* et *Enterobacter* de 16 fois

Lapuebla *et al* , AAC, 2015



ANCIENS ANTIBIOTIQUES

- TIGECYCLINE
 - Activité bactéricide insuffisante si seule
 - Souvent utilisée en association sur Kp KPC
 - Certaines études suggèrent double dose
- AMINOGLYCOSIDES
 - Diminution des sensibilités émerge ++
- POLYMYXINE
 - Limites : néphrotoxicité, difficulté PK
- FOSFOMYCINE
 - Combinaison avec colistine ou tigécycline



COMBINAISON, NOUVEAU MODE D'ADMINISTRATION

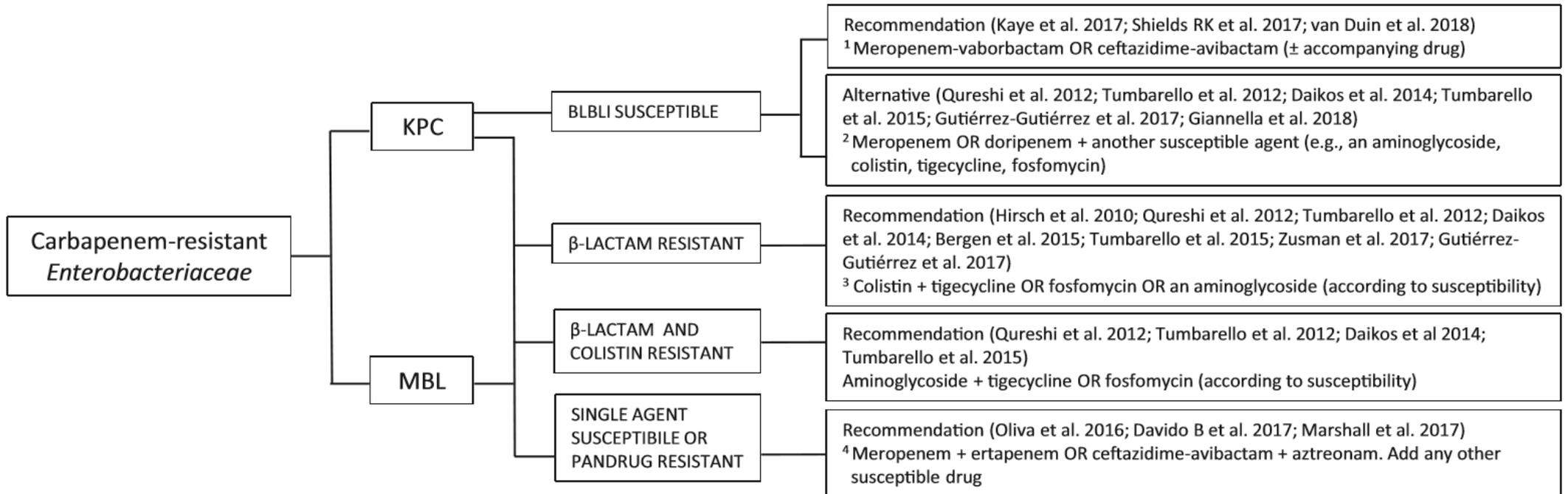
Ou comment recycler les anciennes molécules !

- 
- Combinaison versus monothérapie ?
 - Nature souvent observationnelle des études
 - Hétérogénéité des sites infectés
 - Hétérogénéité des pathogènes
 - Breakpoints différents
 - Des données en faveur...
 - Diffusion étendue et plus forte dose de méropénème



NOUVELLES PROPOSITIONS

Ou comment réunir les anciennes et nouvelles molécules ...



The background features several flowing, wavy bands of color. At the top, a thick band of red and orange flows from left to right. At the bottom, there are more complex, layered waves in shades of red, orange, and yellow, creating a sense of movement and depth. The central area is a plain white background where the text is located.

CONCLUSION

TAKE HOME MESSAGES

- Peu de nouvelles familles
- Peu de nouveaux mécanismes d'action
- Des nouvelles associations avec d'anciennes molécules !
- D'où la nécessité du bon usage
- Et De la bonne PEC des patients BHRE au quotidien



Prise en charge des BHRE

=

Faire appel à un ami !

=

30 238



The End

The image features the text "The End" in a white, cursive script font. The text is centered within a dark blue circle. This blue circle is surrounded by several concentric red circles of varying shades, creating a tunnel-like or target-like effect. The overall background is a gradient of red, transitioning from a darker shade at the edges to a lighter shade towards the center.