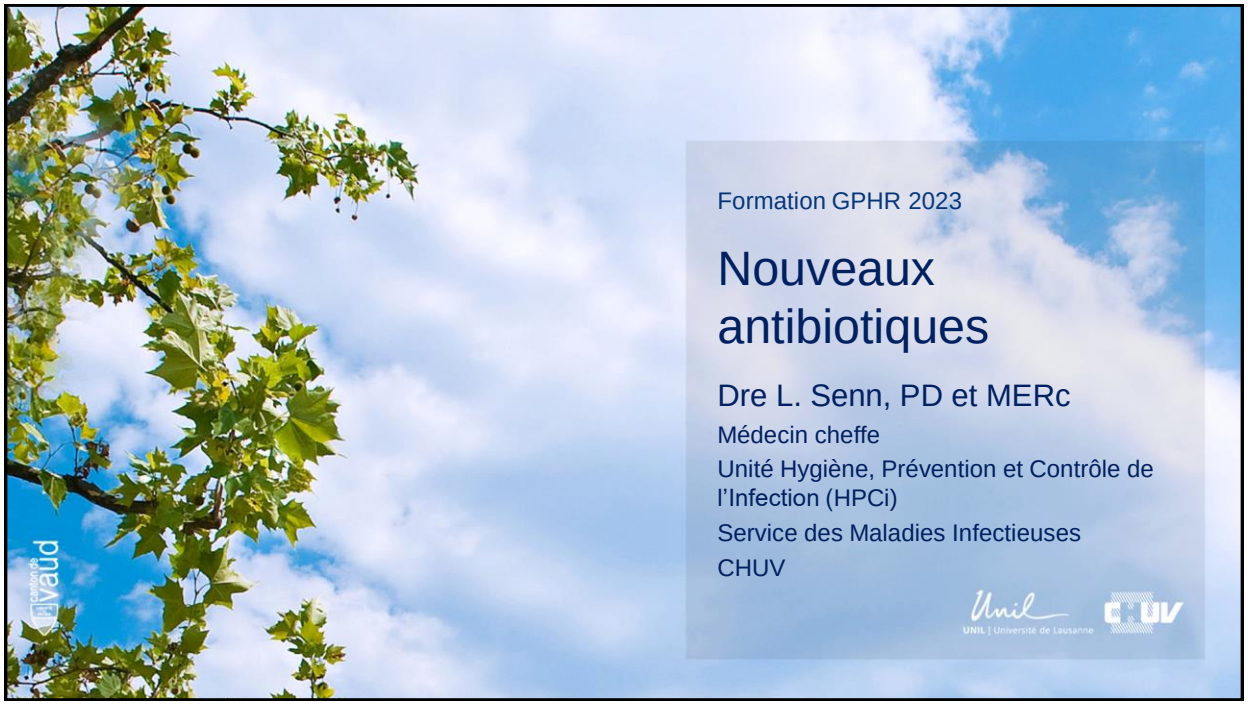
# Antibiotiques: avons-nous encore des cartes en mains ?

Formation GPHR 2023

1




2

# Plan

- Bref historique et généralités
- Quels sont les besoins ? La menace de l'antibiorésistance
- Antibiotiques récemment mis sur le marché et développements en cours
- Alternatives: prévention, bactériophages

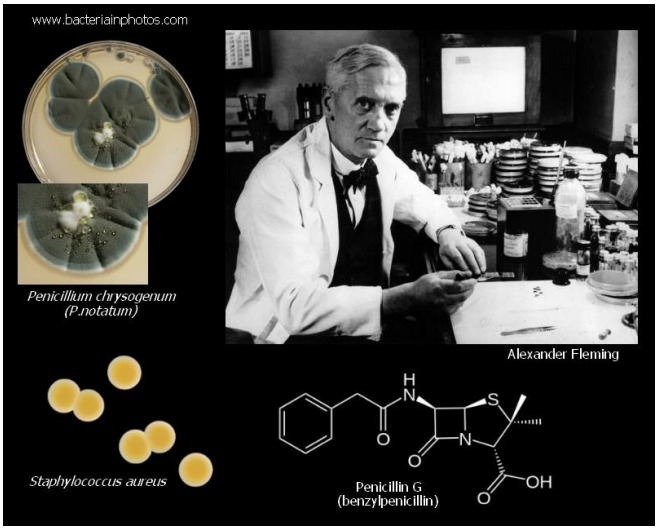
3

# Plan

- Bref historique et généralités
- Quels sont les besoins ? La menace de l'antibiorésistance
- Antibiotiques récemment mis sur le marché et développements en cours
- Alternatives: prévention, bactériophages

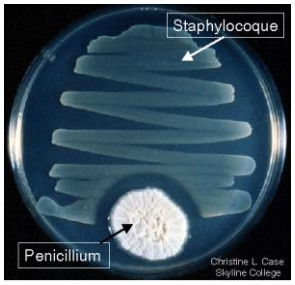
4

# 1928



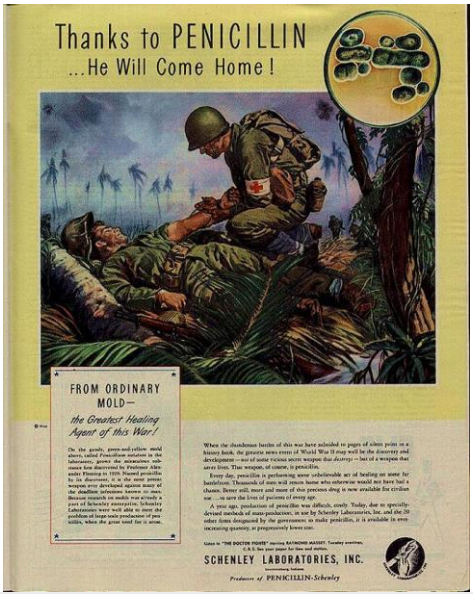

Alexander Fleming
Médecin, biologiste et pharmacologue britannique

Découverte accidentelle de la pénicilline isolée à partir du champignon Penicillium




5

# 1944



PENICILLIN,
New Wonder Drug from Mold

By IRMIS JOHNSON

A GREENISH BLUE mold like the one that grows on stale bread, or lends aroma and flavor to Roquefort cheese, now promises to be an important ally in helping wounded soldiers fight their way back to health.

6

# Le miracle des antibiotiques

| Type d'infection | Mortalité AVANT les antibiotiques | Mortalité à l'ère des antibiotiques | Réduction de la mortalité |
|---|---|---|---|
| Pneumonie | 23 % | 7 % | - 16 % |
| Endocardite | 100 % | 25 % | - 75 % |
| Méningite | > 80 % | < 20 % | - 60 % |
| Infection cutanée | 11 % | < 0.5 % | - 10 % |

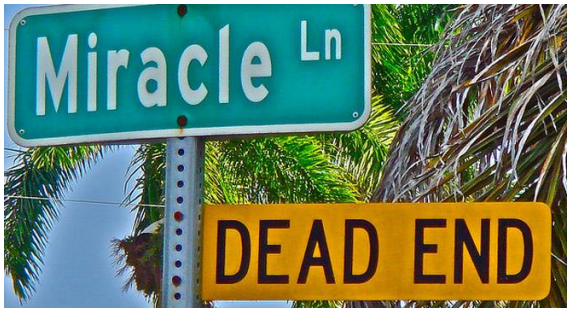
Combating Antimicrobial Resistance (IDSA), CID 2011

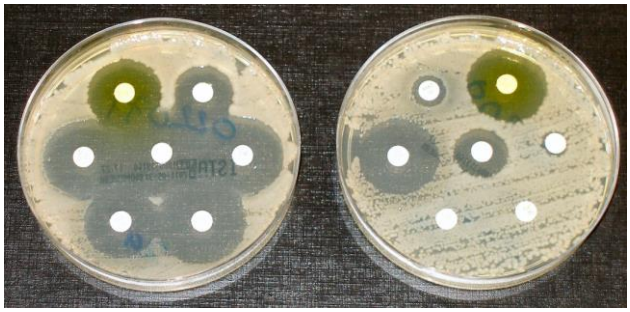
7

## Qui parmi vous a déjà pris au moins une fois des antibiotiques dans sa vie ?

8

# 2023: La fin du miracle des antibiotiques ?



9

# Les antibiotiques

Principales familles:

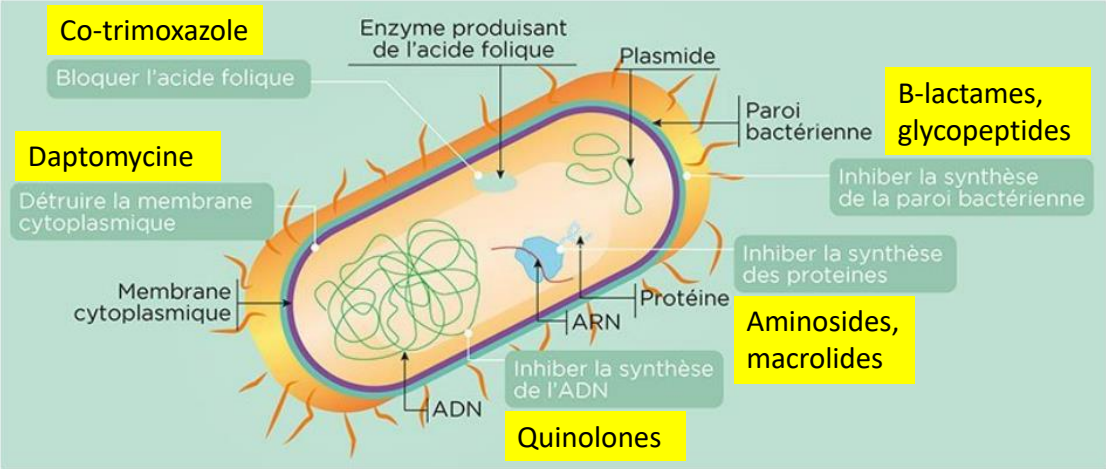
- les bêta-lactamines (pénicillines, céphalosporines et carbapénèmes)
- les macrolides
- les aminosides
- les quinolones
- les glycopeptides

Ce qui les différencient:

- Mode d'action
- Spectre d'activité et donc leur indication
- Diffusion dans les différents organes : par exemple, certains antibiotiques se concentrent dans les urines, d'autres passent bien la barrière hémato-encéphalique
- Contre-indications, interactions médicamenteuses
- Effets indésirables : réaction allergique, diarrhée, photosensibilisation, tendinite, toxicité rénale ...

10

# Les modes d'actions




Les modes d'action des antibiotiques © Inserm/Koulikoff, Frédérique

11

# Chronologie de la mise sur le marché des antibiotiques (étoiles) et de la détection d'une résistance (X)

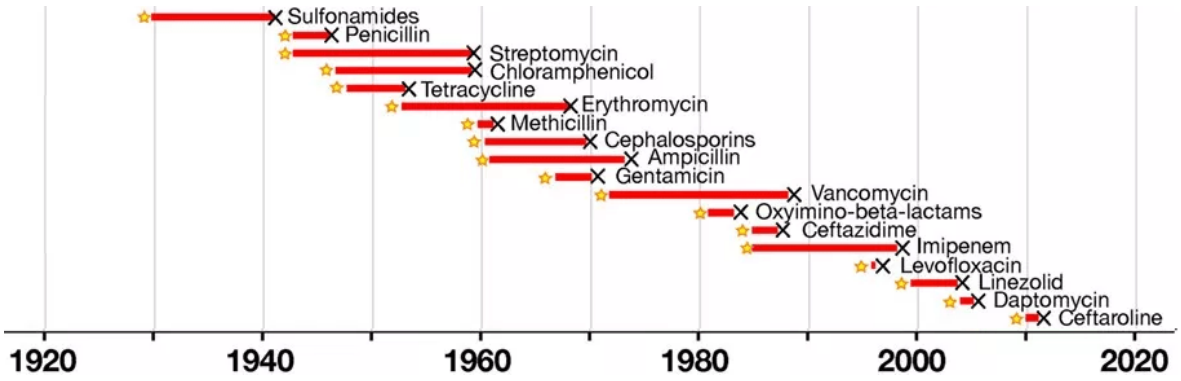


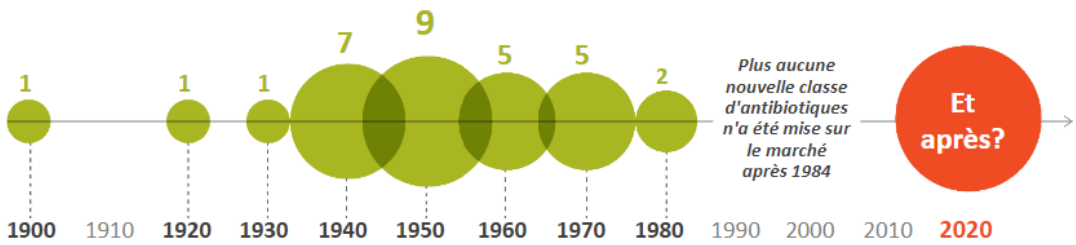

Fig. 1 issue de https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01068

12

# Découverte de nouveaux antibiotiques

**Aucun nouveau type d'antibiotique découvert en plus de trois décennies**

(Nombre de classes d'antibiotiques découvertes ou brevetées)




*Source:* Cour des comptes européenne, sur la base de l'article «*A sustained and robust pipeline of new antibacterial drugs and therapies is critical to preserve public health*», *Pew Charitable Trusts*, mai 2016.

Rapport spécial: Résistance aux antimicrobiens (europa.eu)

13

# Campagne de l'OMS

Axes de lutte:
1. Antibiotic stewardship
2. Mesures de prévention, HPCI

14

# Plan

- Bref historique et généralités
- Quels sont les besoins ? La menace de l'antibiorésistance
- Antibiotiques récemment mis sur le marché et développements en cours
- Alternatives: prévention, bactériophages

15

**Résistances bactériennes**

- **A quelles espèces bactériennes pensez-vous ?**
- **A quels types de résistance pensez-vous ?**

16

# Les bactéries multi-résistantes (BMR) d'importance clinique

| | Pathogènes | Résistances |
|---|---|---|
| E | | |
| S | | |
| K | | |
| A | | |
| P | | |
| E | | |

Clinical Infectious Diseases 2009; 48:1-12

17

# Les bactéries multi-résistantes (BMR) d'importance clinique

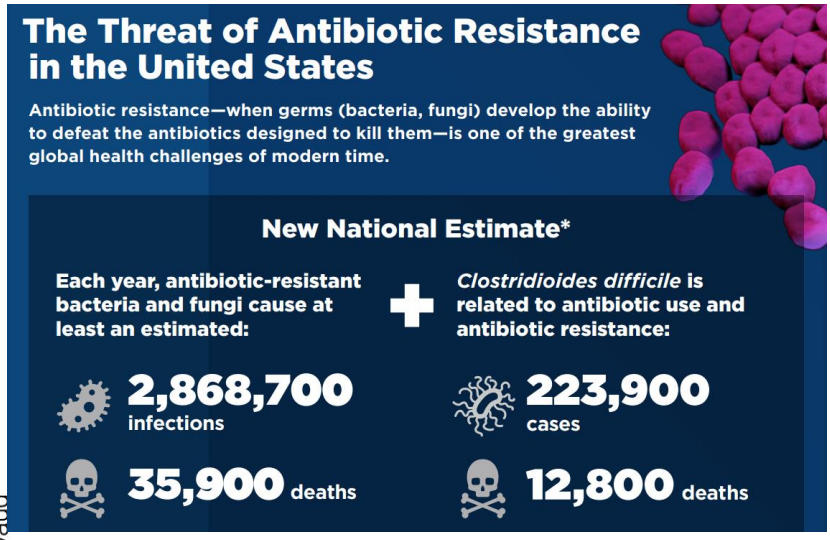
| | Pathogènes | Résistances |
|---|---|---|
| E | *Enterococcus faecium* | Vanco R (VRE) |
| S | *Staphylococcus aureus* | Meticilline R (MRSA) |
| K | *K. pneumoniae, E. coli* | Béta-lactamase à spectre élargi (ESBL), carbapénèmase |
| A | *Acinetobacter baumannii* | MDR, carbapénèmase |
| P | *Pseudomonas aeruginosa* | MDR, carbapénèmase |
| E | *Enterobacter species* | AmpC, ESBL, MDR |

**M**ulti **D**rug **R**esistance: non-susceptible to ≥ 1 agent in ≥ 3 antimicrobial categories
*Magiorakos at al, ESCMID; CMI 2011*

Clinical Infectious Diseases 2009; 48:1-12

18

# Impact de l'antibiorésistance




**En Europe:**
35'000 décès/an

35 000 annual deaths from antimicrobial resistance in the EU/EEA (europa.eu)

Antibiotic / Antimicrobial Resistance | CDC

19

# Impact de l'antibiorésistance aux USA

**Coût annuel des BMR:**
**4.6 milliards !**

Antibiotic / Antimicrobial Resistance | CDC

20

# BMR: liste OMS des agents pathogènes prioritaires pour la recherche et le développement de nouveaux antibiotiques

3 niveaux de priorité :
1. Critique
2. Elevée
3. Moyenne

**Liste OMS des agents pathogènes prioritaires pour la recherche-développement de nouveaux antibiotiques**

**Priorité 1: CRITIQUE**

1. *Acinetobacter baumannii*, résistance aux carbapénèmes
2. *Pseudomonas aeruginosa*, résistance aux carbapénèmes
3. Enterobacteriaceae, résistance aux carbapénèmes, production de BLSE

**Priorité 2: ÉLEVÉE**

1. *Enterococcus faecium*, résistance à la vancomycine
2. *Staphylococcus aureus*, résistance à la méthicylline, résistance intermédiaire ou complète à la vancomycine
3. *Helicobacter pylori*, résistance à la clarithromycine
4. *Campylobacter* spp., résistance aux fluoroquinolones
5. *Salmonellae*, résistance aux fluoroquinolones
6. *Neisseria gonorrhoeae*, résistance aux céphalosporines, résistance aux fluoroquinolones

**Priorité 3: MOYENNE**

1. *Streptococcus pneumoniae*, insensible à la pénicilline
2. *Haemophilus influenzae*, résistance à l'ampicilline
3. *Shigella* spp., résistance aux fluoroquinolones

Germes hospitaliers

Germes communautaires

OMS 2017

21

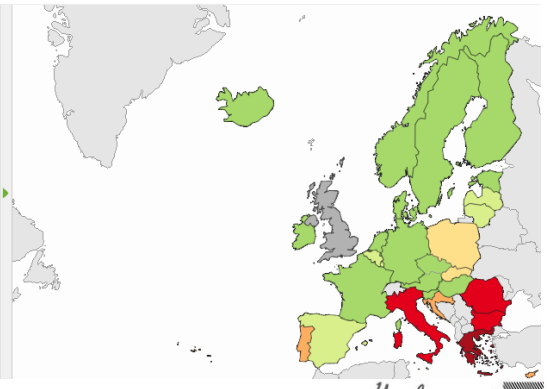
# Surveillance de l'antibiorésistance en Europe: réseau EARS-net

**Surveillance Atlas of Infectious Diseases**

Antimicrobial resistance | Klebsiella pneumoniae | Carbapenems | R - resistant isolates, percentage | 2020

- Subpopulation -
Klebsiella pneumoniae
Acinetobacter spp.
Escherichia coli
Enterococcus faecalis
Enterococcus faecium
Staphylococcus aureus
Streptococcus pneumoniae
Pseudomonas aeruginosa

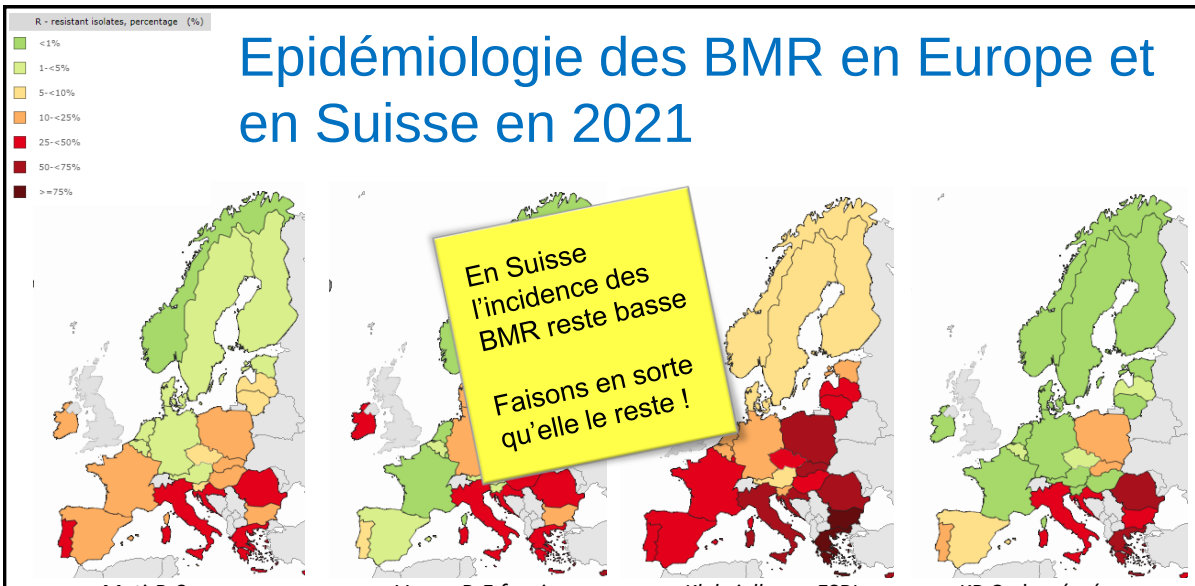
| Region | percentage |
|---|---|
| Austria | |
| Belgium | |
| Bulgaria | |
| Croatia | |
| Cyprus | |
| Czechia | |
| Denmark | |
| Estonia | |
| Finland | 0.1 |
| France | 0.5 |
| Germany | 0.5 |
| Greece | 66.3 |
| Hungary | 0.7 |
| Iceland | 0.0 |
| Ireland | 0.3 |
| Italy | 29.5 |
| Latvia | 1.1 |



Surveillance Atlas of Infectious Diseases (europa.eu)

22

# Epidémiologie des BMR en Europe et en Suisse en 2021




Meti-R *S.aureus* Suisse: 3%

Vanco-R *E.faecium* Suisse: 1%

*Klebsiella pn.* ESBL Suisse: 11%

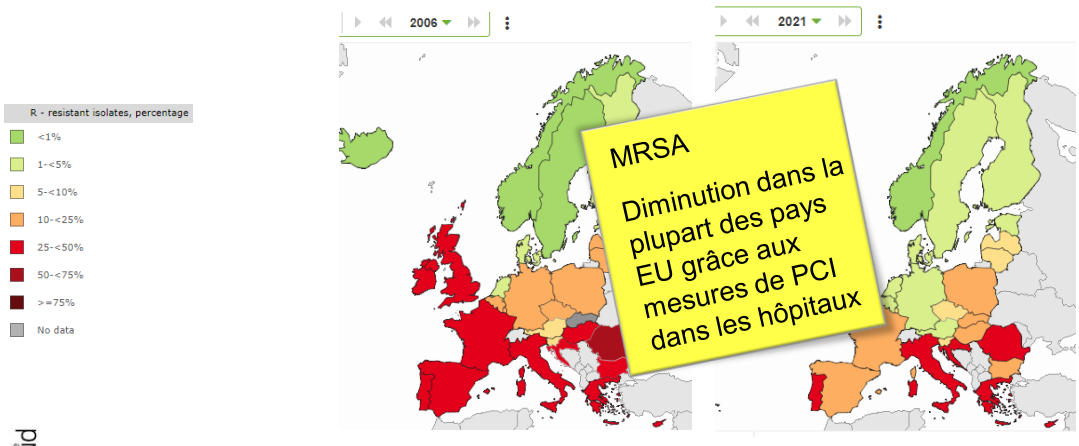
KP Carbapémémase Suisse: 0-1%

ecdc/EARS-net

23

23

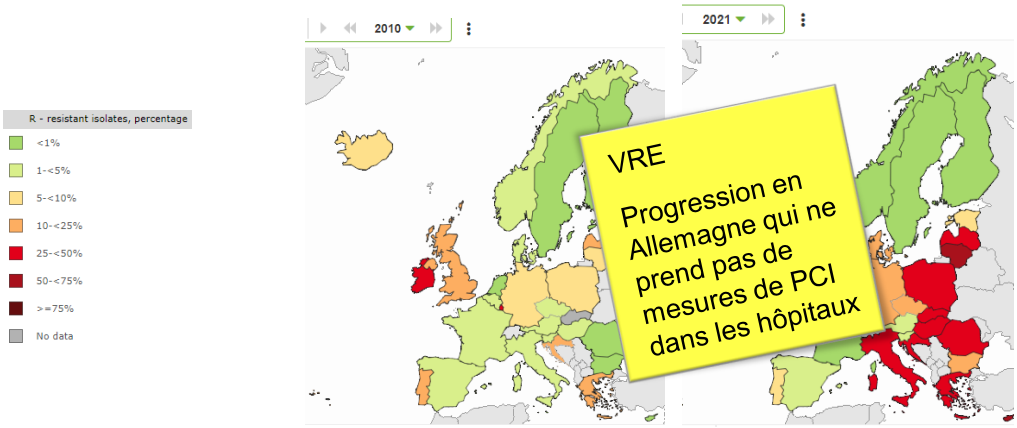
# Surveillance des résistances en Europe:
## Evolution des taux de MRSA




Surveillance Atlas of Infectious Diseases (europa.eu)

24

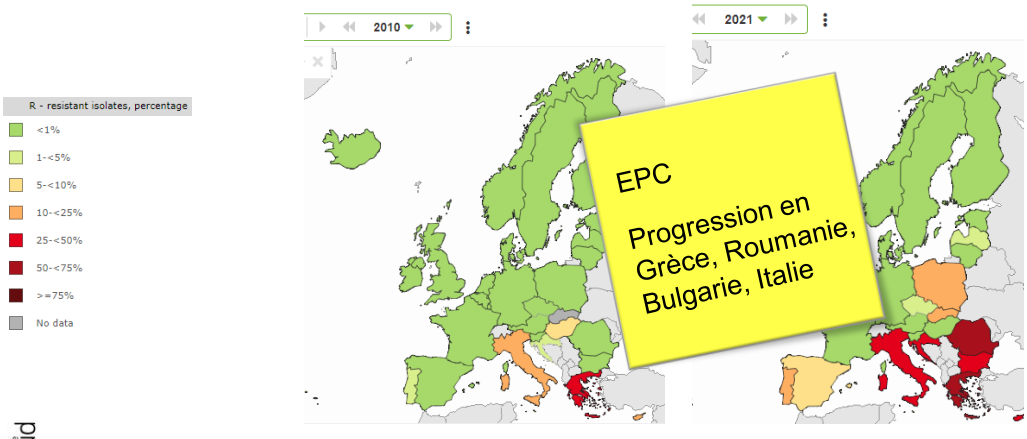
# Surveillance des résistances en Europe:
## Evolution des taux de VRE




Surveillance Atlas of Infectious Diseases (europa.eu)

25

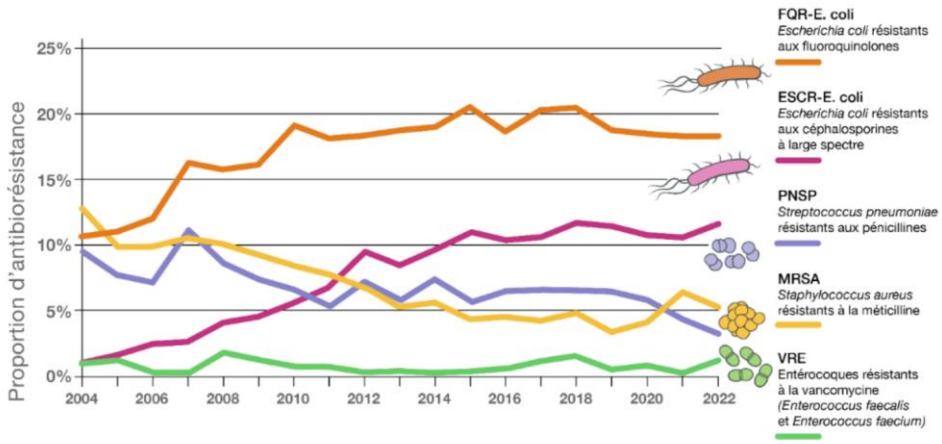
# Surveillance des résistances en Europe:
## Evolution des *K. pneumoniae* carbapénèmes-R




Surveillance Atlas of Infectious Diseases (europa.eu)

26

# Evolution des résistances en Suisse




Augmentation

Augmentation

Diminution

Diminution

Stable 1%

Source : anresis.ch

www.anresis.ch - Bulletin OFSP 09.01.2023

27

# Classification AWaRe de l'OMS

???

28

# Classification AWaRe de l'OMS

Classification en 3 groupes en tenant compte de l'impact des différents antibiotiques sur la résistance aux antimicrobiens:

1. **ACCESS**
2. **WATCH**
3. **RESERVE**

**Access**

*Which indicates the antibiotic of choice for each of the 25 most common infections. These antibiotics should be available at all times, affordable and quality-assured.*

**Antibiotiques de 1ère ligne pour les infections courantes**

Quelques exemples:

- Pénicilline
- Amoxicilline
- Co-Amoxicilline
- Céfazoline (C1)
- Co-trimoxazole (Trimethoprime/sulf.)
- Nitrofurantoine
- Clindamycine
- Doxycycline
- Métronidazole
- Amikacine, gentamicine

**Watch**

*Which includes most of the "highest-priority critically important antimicrobials" for human medicine and veterinary use. These antibiotics are recommended only for specific, limited indications*

**Antibiotiques pour des indications spécifiques**

Quelques exemples:

- Céfuroxime (C2)
- Ceftriaxone (C3)
- Céfépime (C4)
- Piperacilline/tazobactam
- Carbapénèmes
- Quinolones
- Macrolides
- Fosfomycine po
- Vancomycine
- Tobramycine

**Reserve**

*Antibiotics that should only be used as a last resort when all other antibiotics have failed.*

**Antibiotiques de réserve, dernier recours**

Quelques exemples:

- Cefiderocol
- Ceftolozane/tazobactam
- Ceftazidime/avibactam
- Imipénème/relebactam
- Méropénème/vaborbactam
- Colistine
- Dalbavancine, oritavancine
- Daptomycine
- Fosfomycine iv

**Coût 10-40x supérieur**

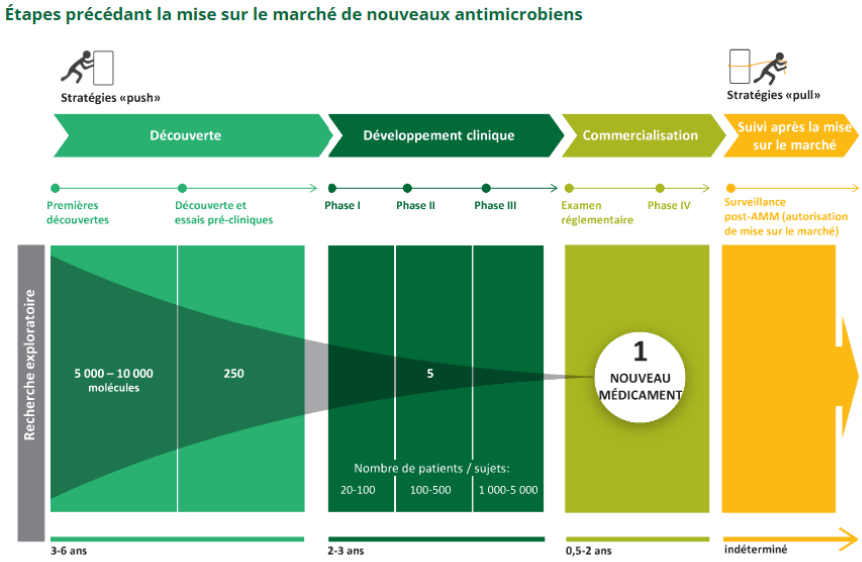
29

# Plan

- Bref historique et généralités
- Quels sont les besoins ? La menace de l'antibiorésistance
- Antibiotiques récemment mis sur le marché et développements en cours
- Alternatives: prévention, bactériophages

30

# Etapes avant la mise sur le marché de nouveaux antibiotiques




*Source:* Cour des comptes européenne, adapté de données provenant de l'entité responsable de la gestion du projet COMBACTE (Centre hospitalier universitaire d'Utrecht).

Rapport spécial: Résistance aux antimicrobiens (europa.eu)

31

# Obstacles au développement de nouveaux AB

- Longueur du processus : 10-15 ans
- Coût élevé
- Faibles taux de réussite: 1/15-30 en développement préclinique atteindra les patients
- Résistance 2-3 ans après la mise sur le marché

Rapport spécial: Résistance aux antimicrobiens (europa.eu)

32

# Obstacles au développement de nouveaux AB

- L'innovation se fait dans les petites et moyennes entreprises, **difficultés à trouver des investisseurs**
- La **pandémie Covid-19** a entravé les progrès, retardé les essais cliniques et détourné l'attention des investisseurs déjà limités
- Il est urgent que **les gouvernements** et le secteur privé investissent de manière concertée dans la recherche et le développement

Rapport spécial: Résistance aux antimicrobiens (europa.eu)

33

# 12 nouveaux antibiotiques approuvés par la FDA entre 2017 et 2021

- Fluoroquinolones
  1. Delafloxacine iv et po: inf. cutanées et pneumonie comm.
  2. Lascufloxacin iv et po: pneumonie comm. et inf ORL
  3. Levonadifloxacin iv et po: inf. cutanées
- Béta-lactames + inhibiteur
  4. Vaborbactam+meropenem iv : inf. urinaires, inf. abdominales et pneumonies
  5. Relebactam+imipenem iv: inf. urinaires, inf. abdominales et pneumonies
- Aminogylcoside
  6. Plazomicin : inf. urinaires
- Tetracycline
  7. Eravacycline iv: inf. abdominales
  8. Omadacycline iv et po: pneumonie comm. et inf. cutanées
- Nitroimidazole
  9. Pretomanid po: tuberculose XDR
- Céphalosporin (sidérophore)
  10. Cefiderocol iv: inf. urinaires, pneumonies
- Oxazolidinone
  11. Contezolid iv et po
- Pleuromutilin
  12. Lefamulin iv et po: pneumonie comm.

Plusieurs son actifs contre les entérobactéries multi-R
Un seul contre les *Pseudomonas* et les *Acinetobacter* multi-R

2021 antibacterial agents in clinical and preclinical development: an overview and analysis (who.int)

34

# Nouveaux antibiotiques actifs contre les bactéries à Gram-négatif

Plazomicin (Zemdri®)
Eravacycline (Xerava®)
Temocillin
* Cefiderocol (Fetroja®)
* Ceftazidime/avibactam (Zavicefta®)
* Ceftolozane/tazobactam (Zerbaxa®)
* Meropenem/vaborbactam (Vaborem®)
Imipenem/relebactam (Recarbrio®)

* Approuvés en Suisse

35

# Coûts des nouveaux antibiotiques

| Substance | Posologie | Coût journalier |
|---|---|---|
| Co-amoxicilline | 3 x 2.2g | 16.50.- |
| Ceftriaxone | 1 x 2g | 12.- |
| Imipénème | 4 x 0.5g | 38.- |
| **Ceftazidime avibactam** | **3 x 2.5g** | **396.-** |

36

# 77 nouveaux agents antibactériens en cours de développement

**Liste OMS des agents pathogènes prioritaires pour la recherche-développement de nouveaux antibiotiques**

**Priorité 1: CRITIQUE**

1. *Acinetobacter baumannii*, résistance aux carbapénèmes
2. *Pseudomonas aeruginosa*, résistance aux carbapénèmes
3. Enterobacteriaceae, résistance aux carbapénèmes, production de BLSE

**Priorité 2: ÉLEVÉE**

1. *Enterococcus faecium*, résistance à la vancomycine
2. *Staphylococcus aureus*, résistance à la méthicylline, résistance intermédiaire ou complète à la vancomycine
3. *Helicobacter pylori*, résistance à la clarithromycine
4. *Campylobacter* spp., résistance aux fluoroquinolones
5. *Salmonellae*, résistance aux fluoroquinolones
6. *Neisseria gonorrhoeae*, résistance aux céphalosporines, résistance aux fluoroquinolones

**Priorité 3: MOYENNE**

1. *Streptococcus pneumoniae*, insensible à la pénicilline
2. *Haemophilus influenzae*, résistance à l'ampicilline
3. *Shigella* spp., résistance aux fluoroquinolones

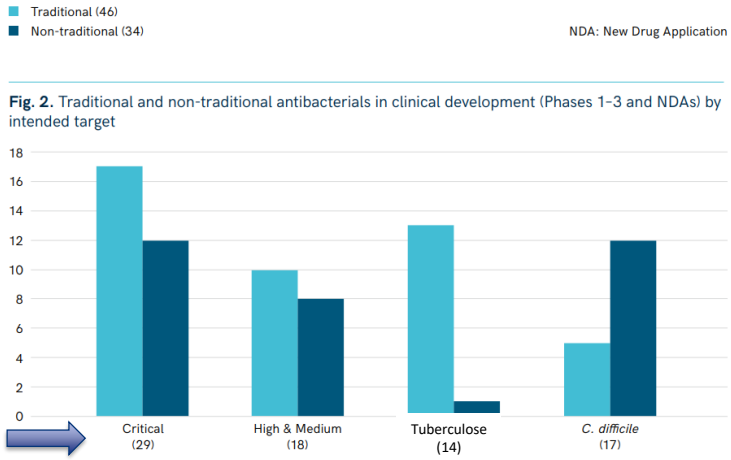



**Fig. 2.** Traditional and non-traditional antibacterials in clinical development (Phases 1-3 and NDAs) by intended target



Total counts may not equal 80 since some antibacterials have activity for several pathogens and other have not confirmed activity against the WHO BPPL for which are tested.

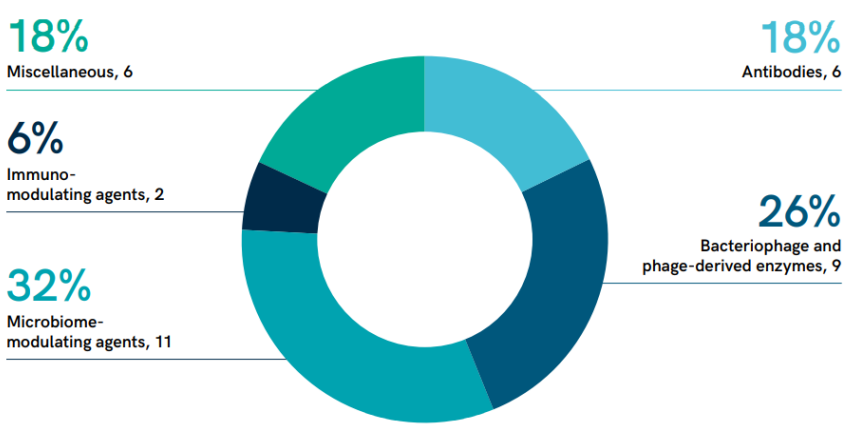
NDA: New Drug Application

2021 antibacterial agents in clinical and preclinical development: an overview and analysis (who.int)

37

# Agents antibactériens "non-antibiotiques" en cours de développement

**Fig. 8.** Summary of non-traditional antibacterials in the clinical pipeline




2021 antibacterial agents in clinical and preclinical development: an overview and analysis (who.int)

38

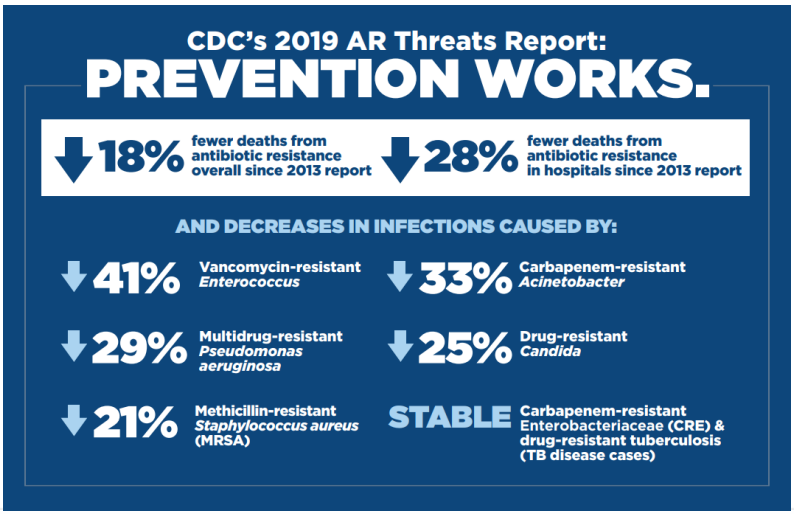
# Plan

- Bref historique et généralités
- Quels sont les besoins ? La menace de l'antibiorésistance
- Antibiotiques récemment mis sur le marché et développements en cours
- Alternatives: prévention (vaccins), bactériophages

39

# La prévention fonctionne !

## Expérience aux USA (CDC)




**Diminution des décès attribuables au BMR**

**Diminution des infections à BMR**

40

# La prévention fonctionne !

## Expérience aux USA (CDC)

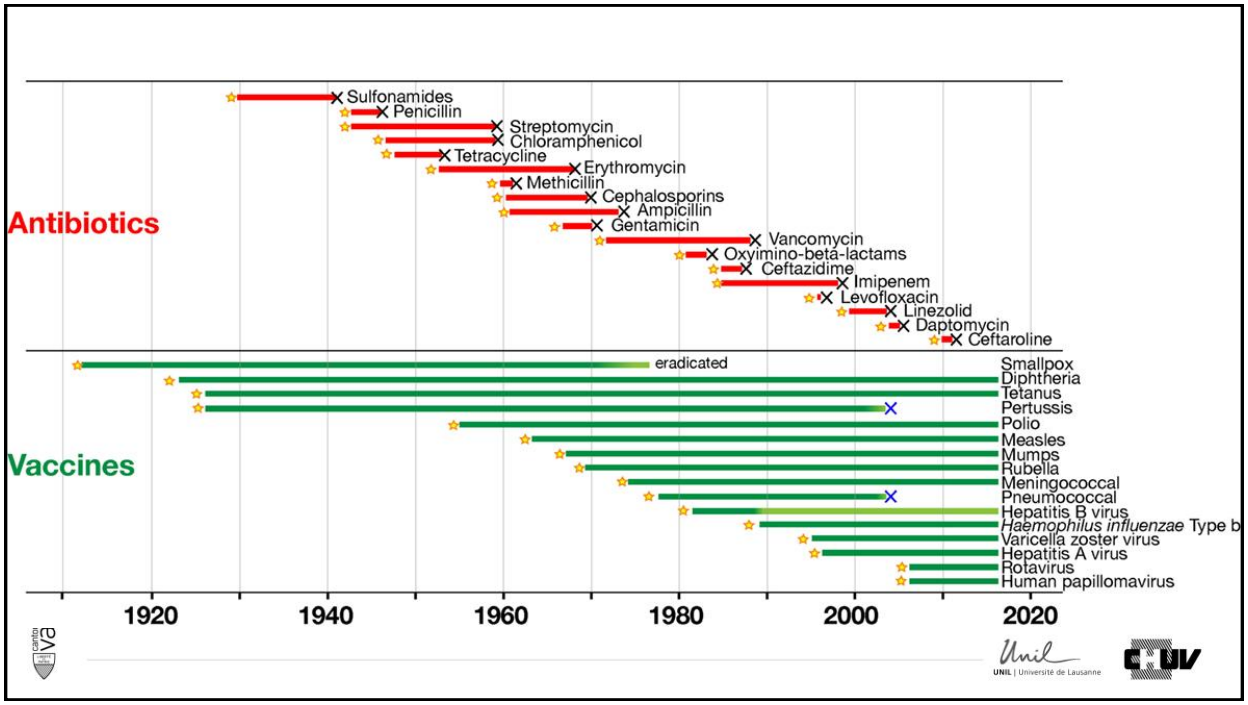
### Stratégies dans les établissements de soins

- Prévenir les infections de cathéters vasculaires et urinaires
- Stopper la propagation des germes entres les service/établissements
- Détecter et mettre en place des mesures de contrôle
- Améliorer l'utilisation des antibiotiques
- Mesures d'hygiène hospitalière dans les CTR, EMS, CMS

### Stratégies dans la communauté

- Vaccinations
- Dépistages la tuberculose et d'autres maladies transmissibles chez les groups à risque
- Pratiques de «safer sex», p.ex. préservatif
- Hygiène alimentaire
- Améliorer l'utilisation des antibiotiques

41




42

# Vaccins en développements

**Group A – vaccins approuvés**

- *S. enterica* ser. *Typhi, S. pneumoniae, Hib* and *M. tuberculosis*

**Group B – candidats vaccins en fin de développement clinique**

- *ExPEC, S. enterica* ser. *Paratyphi A, N. gonorrhoeae* and *C. difficile*

**Group C – candidats vaccin +/- prometteurs**

- *ETEC, K. pneumoniae,* NTS, *Campylobacter spp.* and *Shigella spp.*

**Group D – vaccins peu probables**

- *A. baumannii, P. aeruginosa, Enterobacter spp., E. faecium, S. aureus,* and *H. pylori*

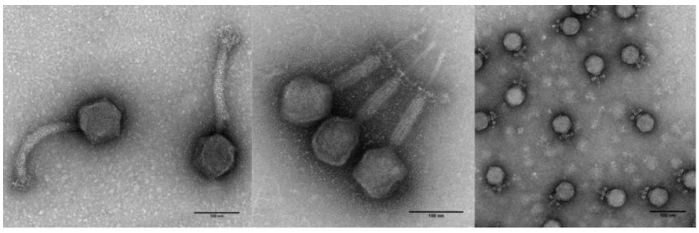
Bacterial vaccines in clinical and preclinical development 2021
An overview and analysis. WHO 2022

43

# Phagothérapie

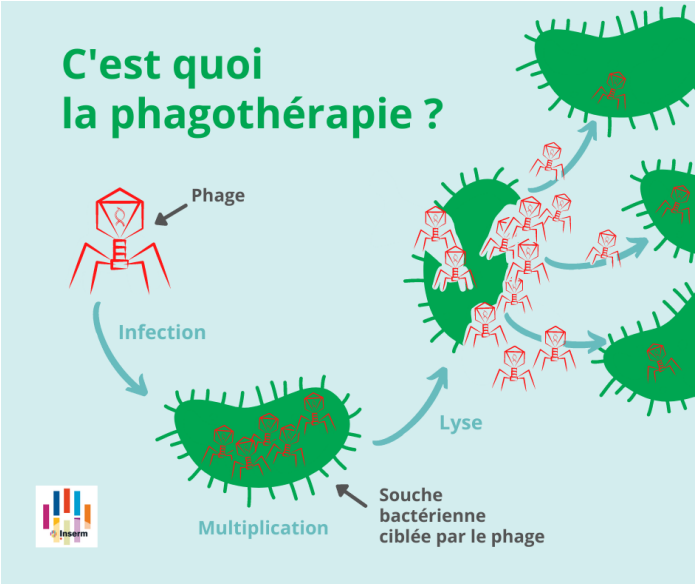
**Les bactériophages (phages)**

- prédateurs bactériens naturels omniprésents
- infectent et tuent spécifiquement les cellules bactériennes au cours de leur cycle de vie



- Laboratoire des bactériophages et de phagothérapie - Centre de recherche et d'innovation en sciences pharmaceutiques cliniques - CHUV
- Bataille de microbes : C'est quoi la phagothérapie ? ⚔🛡 · Inserm, La science pour la santé
- Phagothérapie : une alternative à l'antibiothérapie ? (revmed.ch)
- Infectiologie sur mesure - 2. Phagothérapie : de la théorie à l'évidence clinique (revmed.ch)

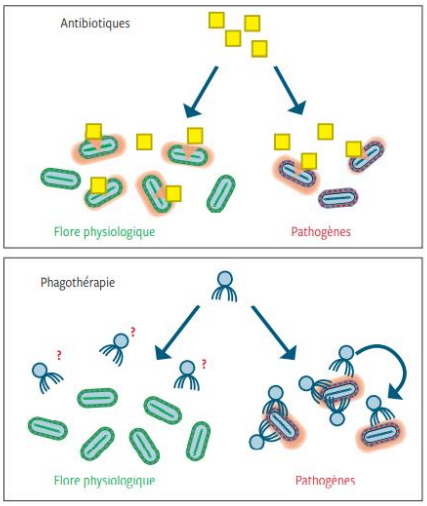
44




45

# Comparaison phagothérapie et antibiotiques

**A.** L'antibiotique à large spectre élimine à la fois le pathogène et la flore commensale. **B.** Le bactériophage se réplique à l'intérieur de la bactérie cible et, du fait de sa grande spécificité, épargne la flore physiologique du patient.




Avantages
- Prêts à l'emploi
- Stables
- Cadre réglementaire défini
- Production industrielle

Désavantages
- toxicités
- allergies
- Interactions

- Action rapide
- Pas d'allergie, toxicité, interactions connues

- Production individualisée
- Cadre encore mal défini
- Stabilité? Contrôles qualité?

Infectiologie sur mesure - 2. Phagothérapie : de la théorie à l'évidence clinique (revmed.ch)

46

# Phagothérapie: études cliniques

Ces études utilisent des phages homologués par la Food and Drug Administration (FDA) ou l'European Medicines Agency (EMA).
Pays impliqués dans les publications (B: Belgique; CH: Suisse; F: France; UK: Angleterre; USA: Etats-Unis).
*A. baumannii*: *Acinetobacter baumannii*; *E. coli*: *Escherichia coli*; *P. aeruginosa*: *Pseudomonas aeruginosa*; *S. aureus*: *Staphylococcus aureus*; EI: effets secondaires indésirables; F, B, CH: France, Belgique et Suisse.

| Réf. | Pays | Phase | Infections | Bactéries | Traitement | Cas/Témoins | Comparaison | Résultats | Limites |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 17 | USA | I | Ulcères veineux chroniques | *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *E. coli* | Topique | 20/22 | Placebo | • Pas de différence dans les EI | • Possible activité antivirale d'un composé (lactoferrine) |
| 5 | F, B, CH | I/II | Infections de brûlures | *P. aeruginosa* | Topique | 12/13 | Standard | • Diminution de la charge bactérienne moins rapide<br>• Pas de différence dans les EI | • Pas de phagogramme préalable<br>• Instabilité du cocktail<br>• Résultats semi-quantitatifs |
| 18 | UK | I/II | Otites chroniques | *P. aeruginosa* | Topique | 12/12 | Placebo | • Amélioration clinique et de la charge bactérienne après dose unique<br>• Pas de différence dans les EI | • Charge bactérienne encore importante après traitement<br>• Mesures cliniques subjectives |



47

# Phagothérapie: rapports de cas

Pays impliqués dans les publications (B: Belgique; CH: Suisse; F: France; USA: Etats-Unis).
*A. baumannii*: *Acinetobacter baumannii*; *E. coli*: *Escherichia coli*; *P. aeruginosa*: *Pseudomonas aeruginosa*; *S. aureus*: *Staphylococcus aureus*; IV: intraveineux; ATB: antibiotiques; PTH: prothèse totale de hanche.

| Réf. | Pays | Infection | Bactéries | Traitement | Résultats |
|---|---|---|---|---|---|
| 7 | USA | Pancréatite nécrosante | *A. baumannii* | Percutané et IV | • Guérison<br>• Titres sanguins des phages indétectables après 60 min<br>• Restauration de la sensibilité aux ATB |
| 9 | USA | Infection chronique de greffe aortique | *P. aeruginosa* | Percutané | Après dose unique de phages OMKO1:<br>• Stérilisation de la greffe<br>• Pas de réinfection à 18 mois |
| 11 | F | Infection tardive de PTH | *S. aureus* | Intra-articulaire | Après dose unique:<br>• Conservation de la prothèse<br>• Pas de récidive à 12 mois |
| 13 | B | Sepsis avec bactériémie sur escarres | *P. aeruginosa* | Topique et IV | • Stérilisation des hémocultures, mais pas des collections<br>• Résolution du sepsis |
| 19 | F | Ostéomyélite | *P. aeruginosa* | Intracavitaire | • Négativation des cultures<br>• Cicatrisation rapide |
| 20 | USA | Bactériémie réfractaire sur abcès para-aortiques | *P. aeruginosa* | IV | Stérilisation des hémocultures mais pas des collections |
| 21 | USA | Infection de crâniectomie | *A. baumannii* | IV | Guérison de la plaie mais persistance de signes d'inflammation systémique |



48

# Phagothérapie: implications pratiques

- Virus spécifiques à une espèce bactérienne **qui épargnent la flore commensale** et les cellules du patient
- Pourrait apporter, en synergie avec l'antibiothérapie, une **solution pour traiter les infections à germes multirésistants aux antibiotiques ou impliquant le biofilm**
- L'efficacité et la tolérance doivent être documentées par des **études cliniques répondant aux standards actuels** de bonnes pratiques
- Les processus de fabrication et d'assemblage des cocktails doivent être développés et nécessitent de créer des **bibliothèques locales de phages**
- Les **aspects pratiques** (posologie, voies d'administration, types d'infections), ainsi que le **cadre réglementaire doivent encore être précisés**



49

# Phagothérapie: implications pratiques

- Virus spécifiques à une espèce bactérienne **qui épargnent la flore commensale** et les cellules du patient
- Pourrait apporter, en synergie avec l'antibiothérapie, une **solution pour traiter les infections à germes multirésistants aux antibiotiques ou impliquant le biofilm**
- L'efficacité et la tolérance doivent être documentées par des **études cliniques répondant aux standards actuels** de bonnes pratiques
- Les processus de fabrication et d'assemblage des cocktails doivent être développés et nécessitent de créer des **bibliothèques locales de phages**
- Les **aspects pratiques** (posologie, voies d'administration, types d'infections), ainsi que le **cadre réglementaire doivent encore être précisés**

Infectiologie sur mesure - 2. Phagothérapie : de la théorie à l'évidence clinique (revmed.ch)

50

# Antibiotiques: avons-nous encore des cartes en mains ?

Formation GPHR 2023

51

**MERCI DE VOTRE ATTENTION**

laurence.senn@chuv.ch

52