

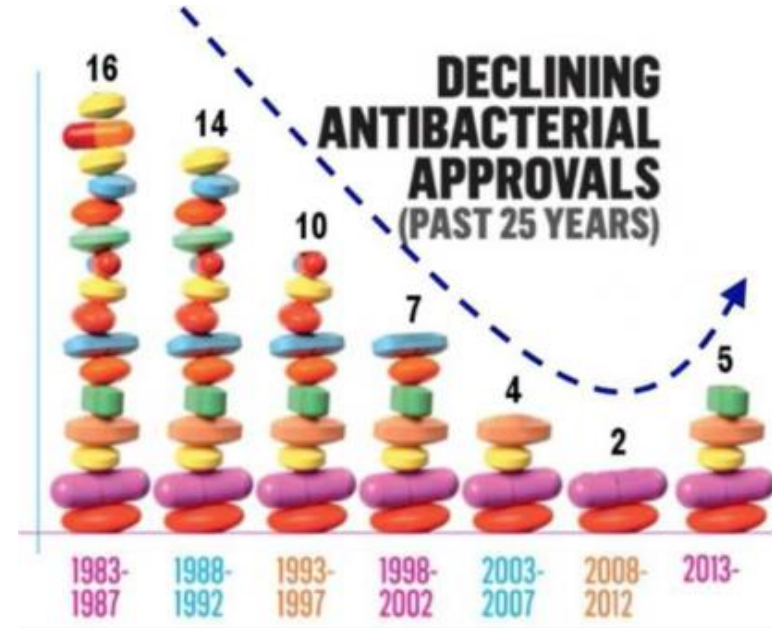
Quelques Nouveaux Antibiotiques

13 Mars 2018

Dr F.GOEHRINGER

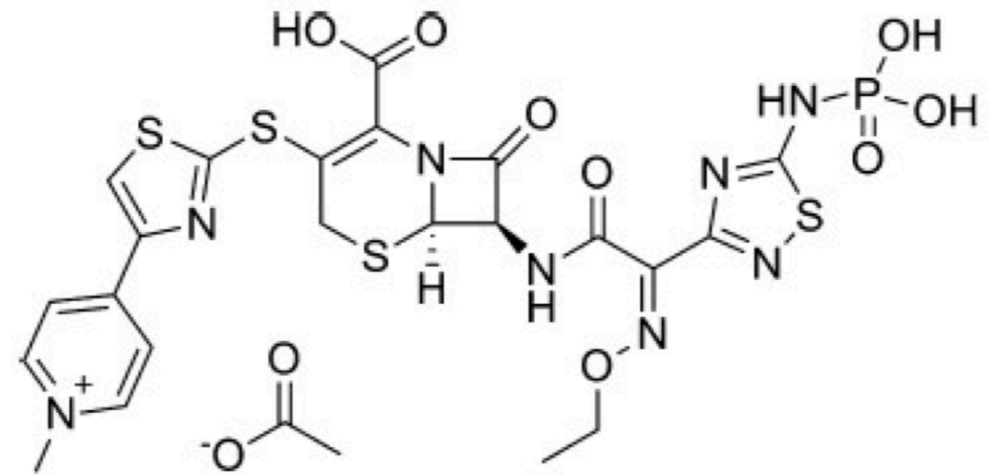
Contexte

- Très peu de nouveaux antibiotiques au cours des dernières années, pour diverses raisons :
 - Peu rentable pour les firmes pharmaceutiques
 - Nouvelles résistances inéluctables
 - Limitations des prescriptions
 - Durées de traitement de plus en plus courtes
- Depuis quelques années... des efforts
- Portés initialement sur les cocci G+ (SARM et ERV) du fait de la forte incidence aux USA
 - Linézolide, daptomycine, ceftaroline, ceftobiprole, tedizolide, dalbavancine, telavancine



Ceftaroline

- Céphalosporine de 5^{ème} génération
- Affinité pour la PLP2a de SARM
- 600 mg / 12h
- IV exclusif
- Demi-vie 2h30
- Faible fixation protéines (20%)
- Ceftaroline non inférieure à aztreonam vanco dans cSSSI
- Ceftoroline non inférieure à ceftriaxone dans PAC



Quel avenir ?

- Pas les infections à BGN

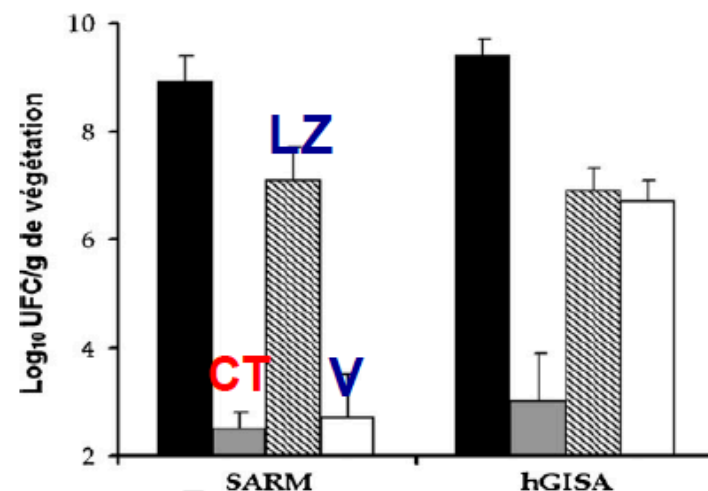
- Infections à SARM
 - ✓ Endocardites
 - ✓ Infection ostéo-articulaire
 - ✓ Echec traitement par vancomycine
 - ✓ CMI vanco $\geq 1,5$ mg/l

Jacqueline C JAC 2010
Lin JC J Infect Chemother 2013
Jongsma K JAC 2013
Gatin L AAC 2014
Tattevin P JAC 2014

- Risque neutropénie en utilisation prolongée

Jain R Chemotherapy 2014

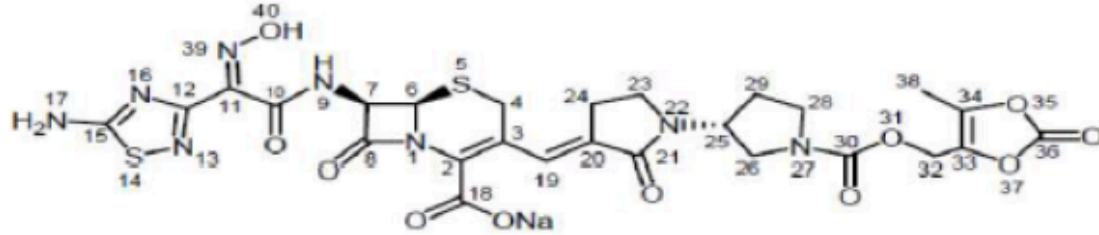
Bactéricide dans endocardite expérimentale à SAMR



Stérilisation (%)		SARM
Ceftaroline		90
Linézolide		0
Vancomycine		67

Jacqueline C AAC 2007, AAC2011

Ceftobiprole medocaril (Mabelio[®])



Céphalosporine de « 5^{ème} » génération :
activité sur les SARM

Activité anti-Gram - > Ceftaroline

Couvre > 90% des SARM

- 65 % des *P. aeruginosa* (80% si CAZ-S)
- Spectre anti-anaérobie proche de celui de l'amoxicilline-acide clavulanique (sauf *B. fragilis*)
- Efficace sur *E. faecalis*

Posologie: 500mg sur 2h/8h

Affinité pour :

PBP2a de *S. aureus*

PBP2x de *S. pneumoniae*

PBP5 de *E. faecalis*

PBP 1,2,3 et 4

d' *E. coli* et de *P. aeruginosa*

Cout journalier: 190 €

Spectres antibactériens

CEFTAROLINE

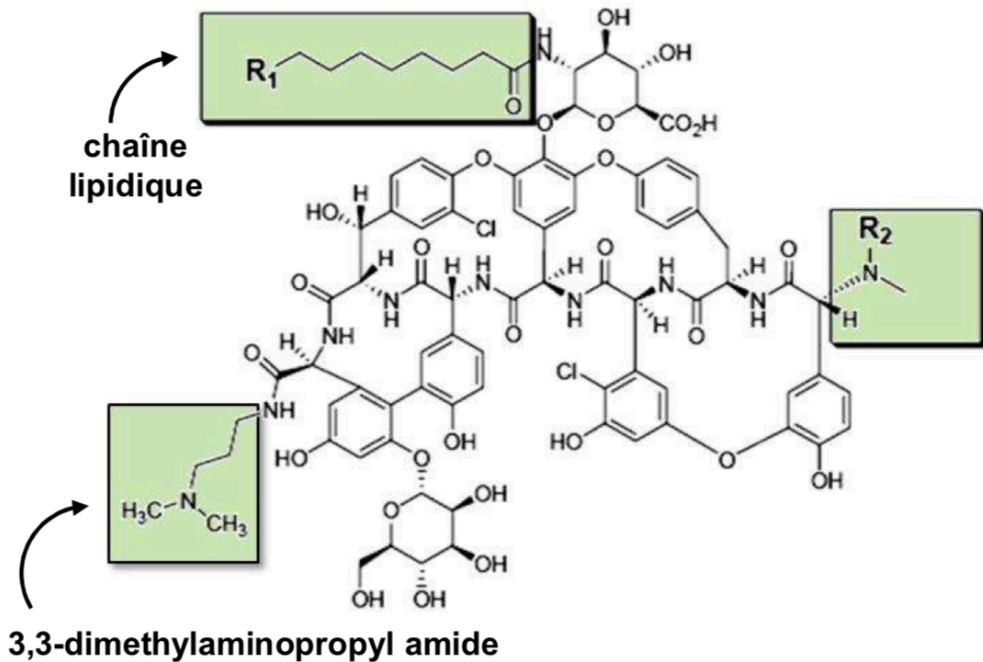
CEFTOBIPROLE

Staphylocoques (<i>S. aureus</i> , SARM, VISA, VRSA, SCN vanco-R)	Staphylocoques (<i>S. aureus</i> , SARM, VISA, VRSA, SCN vanco-R)
<i>S. pneumoniae</i>	<i>S. pneumoniae</i>
Streptocoques β -hémolytiques	Streptocoques β -hémolytiques
<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecalis</i>
<i>E. faecium</i>	<i>E. faecium</i>
Entérobactéries	Entérobactéries
Sauf : Classe A (E-BLSE, KPC) Classe B (métallo- β -lactamases) Classe C (céphalosporinases) Classe D (oxacillinases)	Sauf : Classe A (E-BLSE, KPC) Classe B (métallo- β -lactamases) Classe C (céphalosporinases si élevée) Classe D (oxacillinases)
<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>
	Sauf : Classe B (métallo- β -lactamases)
<i>H. influenzae</i>	<i>H. influenzae</i>
Idem amoxicilline-acide clavulanique	Idem amoxicilline-acide clavulanique
Sauf <i>Bacteroides fragilis</i>	Sauf <i>Bacteroides fragilis</i>

Tedizolid: The First Once-Daily Oxazolidinone Class Antibiotic

- AMM 23 mars 2015 ([Sivextro](#))
- Infect peau et tissus mous
Tédizolide 6 j vs linézolide 10 j
- Développement en cours pneumopathie (PAVM ++)
- 200 mg x 1/j (IV ou per os)
Ins rénale et hépatique : pas adaptation posologie
- Actif sur staphylocoques linézolide-R (à l'instant T...)
- Probable $\blacktriangledown$ interaction avec le système sérotoninergique
- Moins d'EI gastro-intestinaux et de probable $\blacktriangledown$ toxicité hémato (Attention pas expérience si > 6 j)

DALBAVANCINE (Xydalba*, Cardiome-Correvio)



Lipoglycopeptide

La dalbavancine inhibe la transglycosylation en se liant au **substrat D-ala-D-ala** de *S. aureus* et d'autres bactéries sensibles cocci Gram positif.

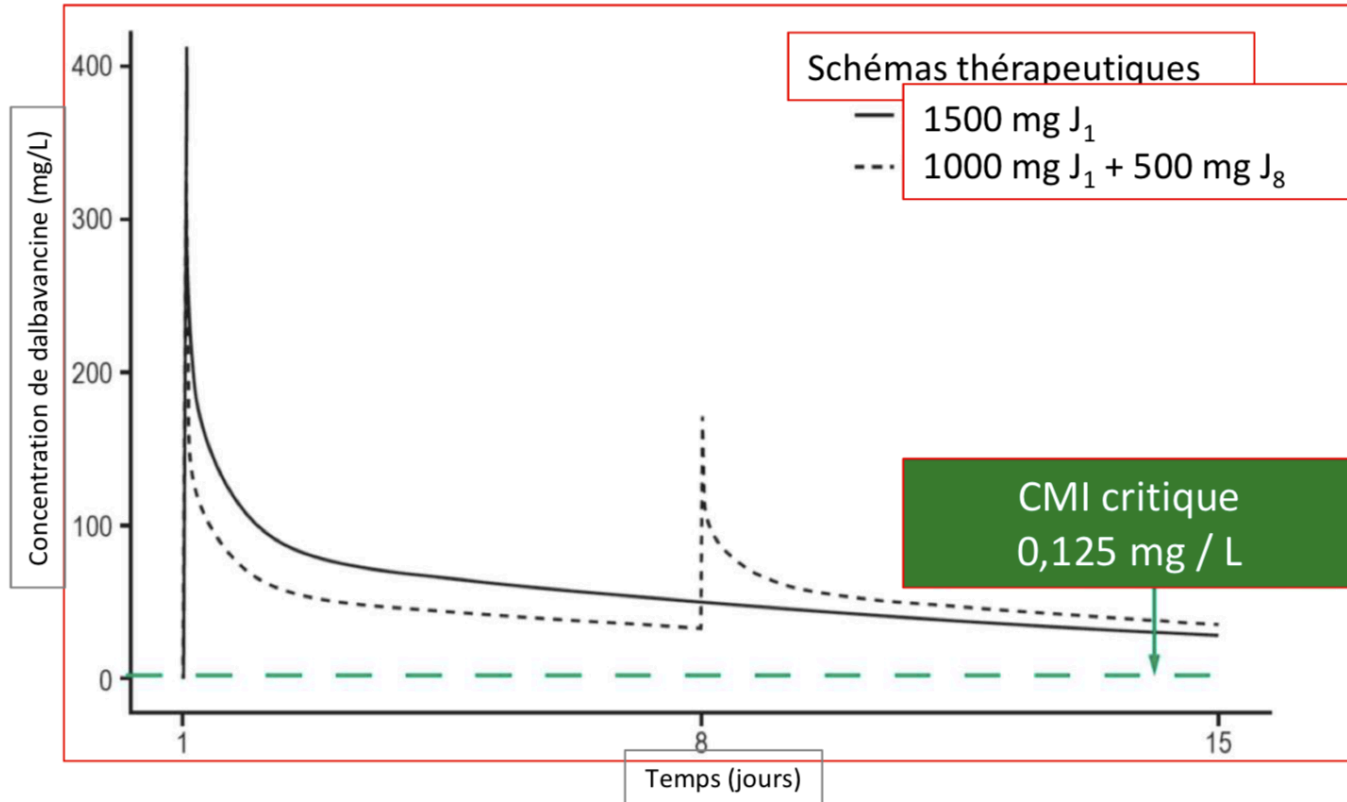


Résistance croisée avec la vancomycine en cas de gène *VanA*

AMM décembre 2016: infection peau et tissus mou!!

Pharmacocinétique de la dalbavancine

- Concentrations plasmatiques dose-dépendantes, pharmacocinétique linéaire.
- Demi-vie d'élimination plasmatique moyenne ($T_{1/2}$): **14 jours** !



Soit une seule injection de 1500 mg J1

Soit 1000 mg J1, puis 500 mg J8

IV périphérique sur 30 min

Coût:
2330 € pour 1500 mg

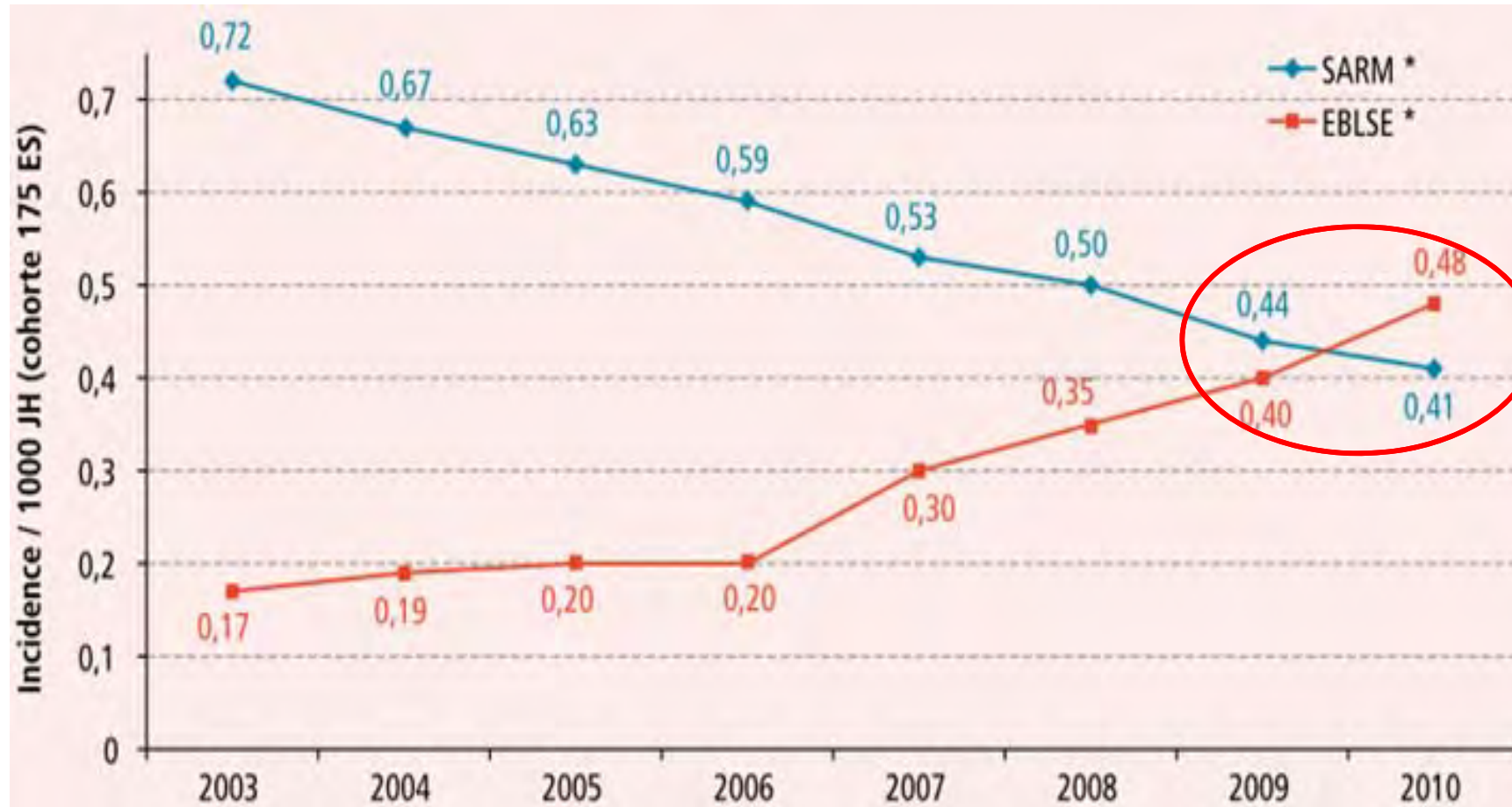
Comparaison anti-SARM récents

Antibiotic	Spectrum	Potency	IV/oral switch	Toxicity	Early Discharge	OPAT – IV or oral
Linezolid	Gm+	+++	+++	++	++	+++
Tedizolid	Gm+	++++	+++	+	+++	+++
Daptomycin	Gm+	++++	-	++	++	++
Oritavancin	Gm+	+++	-	++	+++	++
Dalbavancin	Gm+	+++	-	++	++	+++
Ceftaroline Ceftobiprole,	Gm+ & Gm-	++	-	+/-	-	-
Tigecycline	Gm+ & Gm-	++	-	+	-	-
Vancomycin	Gm+	++	-	++	+/-	+/-

Conclusions

- Peau et tissus mous, poumon : **oxazolidinones**
- Bactériémies (et endocardites): **daptomycine**
(ceftaroline, ceftobiprole?)
- Infection sur matériel : **daptomycine**
- Patients fragiles, intolérants, polymicrobien BMR: **tigécycline**
- Pied diabétique: ceftaroline, **ceftobiprole?**
- Arsenal anti-Gram positif hospitalier très complet

Evolution de la prévalence et des densités d'incidence. SARM et EBLSE. France. Données RAISIN.



Priority 1: CRITICAL[#]

Acinetobacter baumannii, carbapenem-resistant

Pseudomonas aeruginosa, carbapenem-resistant

*Enterobacteriaceae**, carbapenem-resistant, 3rd generation cephalosporin-resistant

Témocilline

Ceftolozane/tazobactam

Ceftazidime/avibactam

Priority 2: HIGH

Enterococcus faecium, vancomycin-resistant

Staphylococcus aureus, methicillin-resistant, vancomycin intermediate and resistant

Helicobacter pylori, clarithromycin-resistant

Campylobacter, fluoroquinolone-resistant

Salmonella spp., fluoroquinolone-resistant

Neisseria gonorrhoeae, 3rd generation cephalosporin-resistant, fluoroquinolone-resistant

Priority 3: MEDIUM

Streptococcus pneumoniae, penicillin-non-susceptible

Haemophilus influenzae, ampicillin-resistant

Shigella spp., fluoroquinolone-resistant



World Health
Organization

Un petit rappel de bactériologie

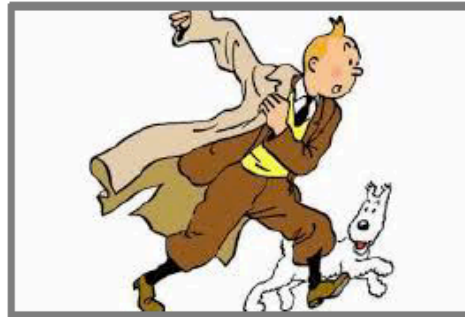
Mécanismes de résistance des BGN

	Classe A	Classe B	Classe C	Classe D
	Sérine β -lactamases	Metallo- β -lactamases	Céphalosporinases	Oxacillinasés
Chromosomiques				
	Pénicillinasés (<i>C. koseri</i> , <i>Klebsiella</i>)		AmpC non inductible (<i>E. coli</i>)	
			AmpC inductible	
			AmpC dérégulée	
Plasmidiques	TEM, SHV		AmpC plasmidique	OXA spectre étroit
	BLSE TEM, SHV, CTX-M			BLSE de type OXA
	Carbapénémases KPC	Carbapénémases VIP, IMP, NDM-1		Carbapénémases Ex. OXA-48

Classification d'Ambler

Témocilline (NEGABAN®)

Molécule « orpheline »



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 antibiotiques.

23 décembre 2014

Aspects microbiologiques

	Classe A	Classe B	Classe C	Classe D
	Sérine β -lactamases	Métallo- β -lactamases	Céphalosporinases	Oxacillinases
Chromosomiques				
	Pénicillinases (<i>C. koseri</i> , <i>Klebsiella</i>)		AmpC non inductible (<i>E. coli</i>)	
			AmpC inductible	
			AmpC dérégulée	
Plasmidiques				
	TEM, SHV		AmpC plasmidique	OXA spectre étroit
	BLSE TEM, SHV, CTX-M			BLSE de type OXA
	Carbapénémases KPC	Carbapénémases VIP, IMP, NDM-1		Carbapénémases Ex. OXA-48

En pratique...

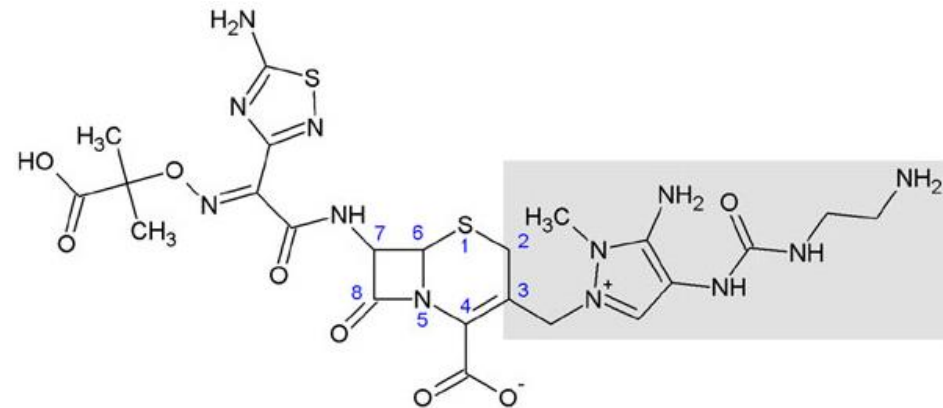
- Posologie : minimum 2g x 2, voire x3 notamment si infection grave ou hors urines.
- Ne permet pas d'atteindre les souches de CMI à 32 mg/L hors urines
- Prix : 118 euros/j (pour 4g) et 177 euros/j (pour 6g)
- Demi-vie : 4,5h
- Adaptation à la fonction rénale
- Probablement mieux en IVSE

Tableau 7 Durée de vie de la témocilline dans différents solvants à température ambiante.

Solvant	Durée de vie
Eau pour préparation injectable	24 heures
Glucosé 5 %	24 heures
Glucosé 10 %	20 heures
Sérum salé isotonique	16 heures
Ringer lactate	20 heures

Temocillin (6 g daily) in critically ill patients: continuous infusion versus three times daily administration

Pierre-François Laterre¹, Xavier Wittebole¹, Sebastien Van de Velde^{2†}, Anouk E. Muller³, Johan W. Mouton⁴, Stéphane Carryn^{2‡}, Paul M. Tulkens^{2*} and Thierry Dugernier^{1,5}



Tazobactam : inhibiteur de B-lactamases de classe A (BLSE) et de certaines de classe C (céphalosporinase)

Spectre d'activité

ZERBAXA
Ceftolozane/tazobactame

Bactéries Gram négatif

- *E.coli*
- *E.cloacae et aerogenes*
- *Klebsiella*
- *Proteus mirabilis*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Citrobacter freundii*
- *Morganella morganii*
- *Serratia marcescens*

Anaérobies

- *Bacteroides fragilis*

Bactéries Gram +

- *Streptococcus anginosus*
- *Streptococcus constellatus*
- *Streptococcus salivarius*

!!!! Inactif sur :

- *Staphylococcus aureus*
- *Enterococcus faecalis*
- *Enterococcus faecium*
- *Clostridium*
- *Acinetobacter*
- *Stenotrophomonas*
- *Streptococcus pneumoniae, pyogenes et agalactiae*

Activité sur les entérobactéries

ZERBAXA
Ceftolozane/tazobactame

Break-point de sensibilité : CMI ceftolozane/tazobactam ≤ 1 mg/L (EUCAST)

Activité sur > 99% des souches sauvages

Activité sur les souches productrices de BLSE

(*E. coli* > 80% des souches, *K. pneumoniae* ~50% des souches)

Meilleure activité in vitro que les autres alternatives aux carbapénèmes, en particulier pipéracilline/tazobactam

Activité préservée sur certaines souches hyper-productrices de céphalosporinase AmpC, notamment *Enterobacter* sp.

Pas d'activité sur les souches productrices de carbapénémase

Activité sur *Pseudomonas*

ZERBAXA
Ceftolozane/tazobactame

Break-point de sensibilité : CMI tol/taz $\leq$ 4 mg/L (EUCAST)

Activité sur > 99% des souches sauvages

Meilleure affinité que cefta pour les PBPs de *P.aeruginosa* (CMI $\div$ par 2 à 4)

Meilleure activité que pip/taz

Activité préservée sur les souches avec AmpC dérégulée, résistance à l'imipénème par perméabilité OprD, et efflux hyper-exprimé

Moins de risque d'émergence de *P.aeruginosa* sous traitement qu'avec les autres antipyo

Activité sur > 60% des souches résistantes aux anti-pyocyaniques majeurs (cefta, imi/meropénème, pip/taz)

Activité variable sur les souches multi-résistantes

Pas d'activité sur les carbapénémases (notamment classe B (VIM))

Aspects microbiologiques

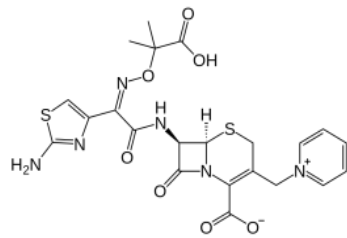
	Classe A	Classe B	Classe C	Classe D
	Sérine β -lactamases	Métallo- β -lactamases	Céphalosporinases	Oxacillinases
Chromosomiques				
	Pénicillinases (<i>C. koseri</i> , <i>Klebsiella</i>)		AmpC non inductible (<i>E. coli</i>)	
			AmpC inductible	
			AmpC dérégulée	
Plasmidiques				
	TEM, SHV		AmpC plasmidique	OXA spectre étroit
	BLSE TEM, SHV, CTX-M			BLSE de type OXA
	Carbapénémases KPC	Carbapénémases VIP, IMP, NDM-1		Carbapénémases Ex. OXA-48

Indications...

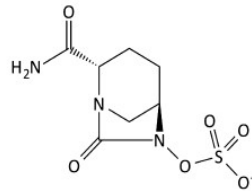
- AMM en sept 2015 pour 2 indications :
 - infections intra-abdominales compliquées (+ metronidazole)
Etude ASPECT-clAI (1) (versus méropénème)
 - infections compliquées du tractus urinaire incluant la pyélonéphrite
Etude ASPECT-cUTI (2) (versus levofloxacin)
- Étude sur l'utilisation dans l'indication PAVM : ASPECT-NP en cours (dose x 2)
- Infection documentée ++
- Coût journalier : 274 euros

Ceftazidime + avibactam

**Cephalosporine 3G + un nouveau
Inhibiteur de β -lactamase ...**



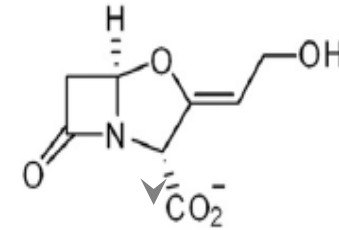
Ceftazidime
Cephalosporine
de troisième
génération



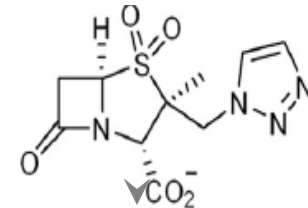
Avibactam
Premier inhibiteur
non- β -lactam
avec une inhibition
 β -lactamases
étendue (Class A,
C and certaines D)



Clavulanic acid

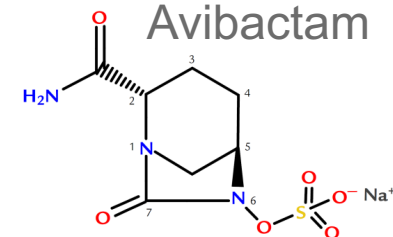


Tazobactam



Avibactam est un nouvel inhibiteur de B-lactamase sans noyau B-lactam, premier représentant d'une nouvelle classe (diazabicyclooctane DABCOs)

Avibactam



Spectre d'activité

Bactéries Gram négatif

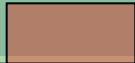
- *E.coli*
- *E.cloacae et aerogenes*
- *Klebsiella*
- *Proteus mirabilis*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Citrobacter freundii*
- *Morganella morganii*
- *Serratia marcescens*

!!!!!! Inactif sur :

- *Staphylococcus aureus*
- *Enterococcus faecalis*
- *Enterococcus faecium*
- *Acinetobacter*
- *Stenotrophomonas*

**Inactif sur les
Anaérobies**

Aspects microbiologiques

	Classe A	Classe B	Classe C	Classe D
	Sérine β -lactamases	Metallo- β -lactamases	Céphalosporinases	Oxacillinases
Chromosomiques				
	Pénicillinases (<i>C. koseri</i> , <i>Klebsiella</i>)		AmpC non inductible (<i>E. coli</i>)	
			AmpC inductible	
			AmpC dérégulée	
Plasmidiques				
	TEM, SHV		AmpC plasmidique	OXA spectre étroit
	BLSE TEM, SHV, CTX-M			BLSE de type OXA
	Carbapénémases KPC	Carbapénémases VIP, IMP, NDM-1		Carbapénémases Ex. OXA-48 

Break-point de sensibilité : CMI $\leq$ 8 mg/L (CA-SFM 2017)

Indications

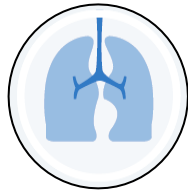
Aprouvé dans 4 indications en Europe



Infections intra-abdominales compliquées
(IIAc)



Infections des voies urinaires compliquées
(IVUc), dont les pyélonéphrites



Selon l'ANSM, l'indication «PN dont PAVM» a
été incluse dans le RCP sur la base d'une
harmonisation avec FORTUM (ceftazidime)



ZAVICEFTA est également indiqué dans le
traitement des infections dues à des bactéries
aérobies à Gram négatif chez des patients adultes
pour qui les options thérapeutiques sont limitées

En pratique

- Posologie unique quelque soit l'indication : 2g x 3/j
- Sur perfusion de 120 min
- Prix : 500 euros/j
- Adaptation si clairance < 50 ml/min

Tableau 2 : Posologies recommandées en administration intraveineuse chez les patients présentant une ClCr estimée ≤ 50 ml/min¹

ClCr estimée (ml/min)	Schéma posologique ²	Fréquence	Durée de la perfusion (heures)
31-50	1 g/0,25 g	Toutes les 8 heures	2
16-30	0,75 g/0,1875 g	Toutes les 12 heures	2
6-15	0,75 g/0,1875 g	Toutes les 24 heures	2
IRT incluant l'hémodialyse ³	0,75 g/0,1875 g	Toutes les 48 heures	2

¹ ClCr estimée en utilisant la formule de Cockcroft-Gault

² Les recommandations posologiques sont basées sur une modélisation pharmacocinétique

³ La ceftazidime et l'avibactam sont éliminés par hémodialyse (voir rubriques 4.9 et 5.2 du RCP). Les jours d'hémodialyse, Zavicefta doit être administré après la fin de l'hémodialyse.

IRT = insuffisance rénale terminale.

- Intérêt surtout pour les entérobactéries

Sociétés	Pays	Produit	NCE	Classe	Classe de Beta lactamase	Stade de développement	Formulation	Indication
Merck	US	relebactam (MK-7655) / imipenem/cilastatin	Combinaison	Beta lactamase inhibiteur avec carapenem/ DHP-I inhibitor	A, C	Phase III	IV	Infection urinaire et abdominale compliquée avec imipenem/cilastatin en résistance au imipenem/cilastatin
						Phase III	IV	Infection à pneumocoque résistante
The Medicines (origine : Rempex)	US	Carbavance (biapenem/ RPX7009)	Combinaison	carbapenem/ Acide Boronique	A	Phase III (Fin 2016)	IV	Infection urinaire compliquée contre Piperacillin/Tazobactam Résistance au Carbapenem
Achaogen	US	Plazomicin (ACHN-490)	Oui	Aminoglycosides	-	Phase III	IV	Infection urinaire compliquée contre Levofloxacin Enterobacteriaceae résistante aux carbapenems (Escherichia coli et Klebsiella pneumoniae)
Tetraphase Pharmaceuticals	US	Eravacycline	Oui	Tetracycline	-	Phase III	IV	Infection abdominale compliquée contre Ertapenem
						Entrée en Phase III	Oral	Infection urinaire compliquée
MerLion Pharmaceuticals	Singapour	Finafloxacin	Fluoroquinolone	Fluoroquinolone	-	Phase II finalisée	IV	Infection urinaire compliquée à Helicobacter pylori
Actavis / AstraZeneca	UK	Ceftaroline fosamil/ avibactam		céphalosporines de 5e génération + Inhibiteur de	A, C et D	Phase II		Infection urinaire compliquée
Sequella	US	SQ 109	Oui (First in class)	Analogues de capuramycin	-	Phase II	Oral	Infection gastrointestinale à Helicobacter pylori
Polyphor / Roche	Suisse	POL7080	Oui (First in class)	LptD inhibiteur	-	Phase II	Inhalée	Infection pulmonaire à Pseudomonas Aeruginosa multirésistant (Mucoviscidose)
Bellus Health	Canada	ShigamAbs	Oui (First in class)	Ac Monoclonale ciblant anti-shiga toxine	-	Phase I finalisée	IV	Infections alimentaires par Escherichia coli shiga toxigénique
AstraZeneca	UK	ATMAVI (Aztreonam-Avibactam)	Combinaison	monobactame + Beta lactamase	B + A, C, D	Phase I finalisée	Oral	Infection Gram - Metallo beta Lactamase
Meiji Seika Pharma Co. Ltd.	Japon	OP0595 (RG 6080)	Oui	Inhibiteur de β -lactamase	A, C	Phase I finalisée	IV	Infection Gram - multirésistance
Allegra Therapeutics	France	Cefepime / AAI 101	Combinaison	céphalosporines de 3e génération + Inhibiteur de	A, D	Phase I finalisée	-	Infection Gram - multirésistance dont carbapenemase
Shionogi/GSK	UK	S-649266 / GSK-2696266	Combinaison	Cephalosporine à large spectre	B (NDM-1) + A, C, D	Phase I	IV	Infection urinaire compliquée contre imipenem/Cilastatin
AstraZeneca	UK	Ac anti-Psi/PcrV	Oui (First in class)	Psi/PcrV	-	Phase I	IV	Infection hospitalière à pseudomonas
Basilea Pharmaceutica	Suisse	BAL30072	Oui	monobactame	C, B (Stable)	Phase I	Inhalée	Infection Gram - multirésistance
Fedora Pharmaceutical	US	FPI-1465 (diazabicyclooctane)	Oui	Inhibiteur de β -lactamase	A, B, C, D	Phase I	IV	Infection Gram - multirésistance
Therabor Pharmaceuticals	Italie	Acide boronique	Oui	Inhibiteur de β -lactamase	A, C	Préclinique	-	Infection Gram - multirésistance
Mirati Therapeutics (Origine : MethylGene)	US	MG96077	Oui	Inhibiteur de β -lactamase	A, C	Préclinique	-	Infection Gram - multirésistance
Antabio	France	MBLI	Oui	Inhibiteur de β -lactamase	B	Préclinique	-	Infection Gram - multirésistance
FOB Synthesis / AstraZeneca	US	FSI-1671	Combinaison	carbapenem / Inhibiteur de β -lactamase	?	Préclinique	-	Infection Gram - multirésistance
Achaogen	US	ACHN-975	Oui (First in class)	Inhibiteur LPxC	-	Préclinique	-	Résistance des Pseudomonas aeruginosa et Acinetobacter baumannii
Meiji Seika Pharma Co. Ltd.	Japon	ME1071	Oui	Inhibiteur de β -lactamase	B	Préclinique	-	Infection Gram - multirésistance
Lek Pharmaceuticals	Slovenie	LK-157	Oui	Carbapenem tricyclique	A, C	Préclinique	-	Recherche licencieur ?
Amura Holdings Ltd.	UK	Oxapenems (AM-112-115)	Oui	Carbapenem	A, C, D	Préclinique	-	Recherche licencieur pour développement de combinaison
The Medicines Company (origine : Rempex)	US	Serie chimique	Combinaison	Inhibiteur de β -lactamase	A, B, C, D	Préclinique	-	Infection Gram - multirésistance
MicRx Pharmaceuticals	US/Chine	MRX-V	Oui	?	-	Préclinique	-	Infection Gram - multirésistance
Melinta (Rib-X Pharmaceuticals)	US	RX-P873 Pyrroloctyosine	Oui	?		Préclinique		Infection Gram - multirésistance
VenatoRx Pharmaceuticals	US	-	Oui	Inhibiteur de β -lactamase	-	Préclinique		Infection Gram - multirésistance



L'avenir proche

16 inhibiteurs
dont 4 actifs sur
classe B

Conclusion



- Le pipeline des antibiotiques n'est plus à sec !
- Mais les bactéries hautement résistantes sont et seront longtemps un défi majeur
- Problème de la classe B (VIM et NDM)
- Avibactam : déjà des résistances décrites !
- Un usage raisonné des nouvelles molécules contribuera à les préserver le plus longtemps possible au bénéfice de patients très souvent atteints de multiples comorbidités ou immunodéprimés