



Nouveaux antibiotiques

Rémy Gauzit
Unité de réanimation thoracique
Equipe mobile d'infectiologie
CHU Cochin - Paris V



Déclaration des liens d'intérêts 2012 – 2016

- **Vice-président de la Spilf**
- **Intervenant au titre d'orateur**
Janssen-Cilag, MSD, Sanofi-Aventis, Bayer,
Astra-Zeneca, Novartis, Eumédica
- **Participation à des groupes de travail**
Janssen-Cilag, MSD, Sanofi-Aventis, Astellas,
Astra- Zeneca, Eumédica, Pfizer
- **Invitation congrès/journées scientifiques**
Janssen-Cilag, MSD, Sanofi-Aventis, Astellas,
Pfizer, Astra-Zeneca, Eumédica

Le Dictionnaire VIDAL

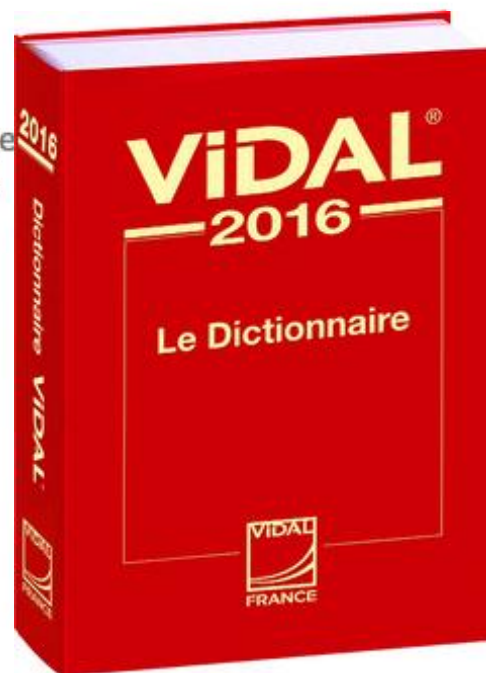
La référence en matière d'information sur le médicament

La référence en matière de désinformation sur les antibiotiques

Avec plus de **4600 spécialités** et **4000 produits de parapharmacie** pour cette 88^e édition, le Dictionnaire VIDAL constitue l'ouvrage indispensable des professionnels de Santé dans le cadre de leur pratique quotidienne.

Les monographies VIDAL sont rédigées d'après les données publiées par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) et l'Agence européenne du médicament (EMA), en particulier les Résumés des caractéristiques du produit (RCP), et les informations économiques publiées au Journal officiel. Toutes structurées de la même façon, les monographies permettent une lecture rapide et pratique.

Elles sont le **reflet de l'information officielle** disponible au moment de la publication du Dictionnaire.



Gram +

	Dalbavancine (Xydalba®)	Oritovancine (Orbactiv®)	Tidezolide (Sivextro®)
Famille	Lipopeptide	Lipopeptide	Oxalidinone
Statut	AMM 2015	AMM 2015	AMM 2015
Intérêt principal	$\frac{1}{2}$ vie 321 h 1 Injection/sem Activité \approx vanco	$\frac{1}{2}$ vie 245 h 1 Injection/sem Activité sur VISA et VRSA	IV et PO Meilleure tolérance que linézolide ??
Défaut principal	$\frac{1}{2}$ vie 321 h Resistance croisée avec vanco Non dialysable Toxicité ?	$\frac{1}{2}$ vie 245 h Pas activité sur VRE Dialysable ? Interférence avec INR +++ CI : héparine non- fractionnée pdt 48 h Association avec warfarin : risque de saignement	Pk/Pd limite
Indication AMM	SSTI	SSTI	SSTI

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 ↘ interaction avec le système sérotoninergique
- Moins d'EI gastro-intestinaux et de probable ↘ toxicité hémato (Attention pas expérience si > 6 j)

Large spectre

Ceftaroline (ZINFORO®)

- C3G à spectre large active sur les SARM
- USA 2008-2011 : > 90 % des souches linézolide-R, daptomycine-R et avec CMI vancomycine \geq 2mg/l restent ceftaroline-S
- Moins efficace sur entérobactéries que les autres C3G
- Pas d'activité : E BLSE, AmpC dérégulée, *P.aeruginosa*, *B. fragilis*, intra cellulaires
- Beakpoint EUCAST 2014
 - Entérobactéries : 0,5 mg/l
 - Staphylocoques: 1 mg/l
- Activité bactéricide

Sader JAC 2013; 57 : 3178

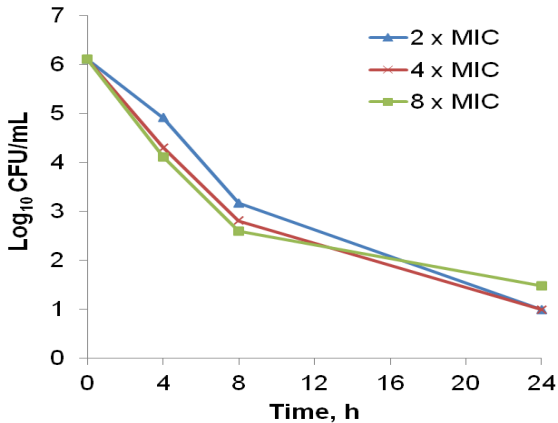
Laudano JB JAC 2011; 66 (Suppl 3) : 11

Saravolatz LD CID 2011; 52 : 1156

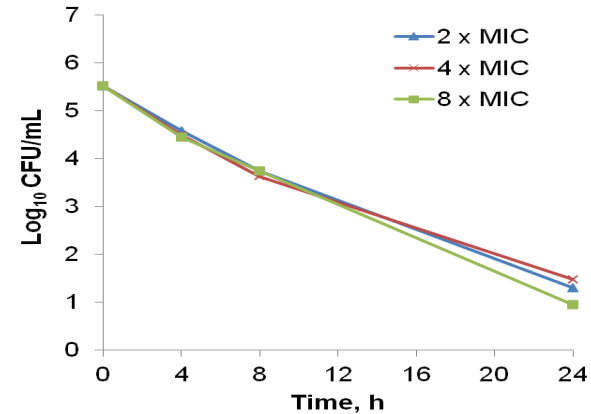
File TM CID 2010; 51 : 1395

A 2 x CMI, l'activité est maximale

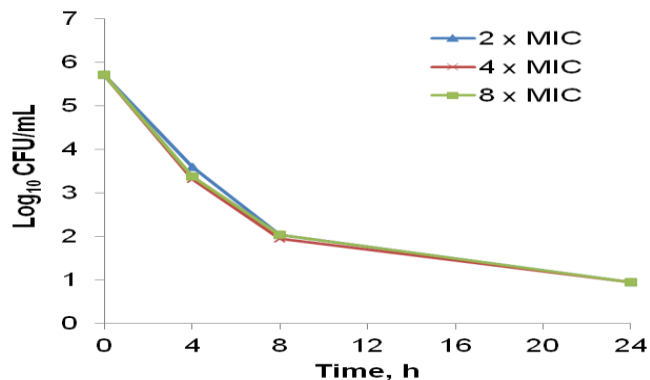
Staphylococcus aureus (MRSA)
(ceftaroline MIC 0.5 mg/L)



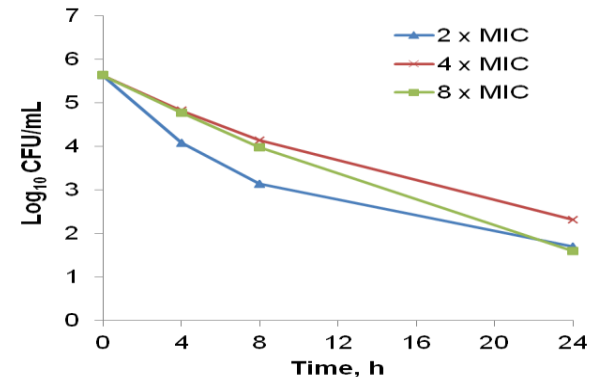
Streptococcus pneumoniae
(ceftaroline MIC 0.12 mg/L)



Klebsiella pneumoniae
(ceftaroline MIC 0.25 mg/L)



Enterobacter cloacae
(ceftaroline MIC 0.25 mg/L)



Ceftaroline

- AMM européenne, août 2012
 - Infections compliquées peau et tissus mous (2 études phase III)
 - Pneumonies communautaires hospitalisées (2 études phase III)

Ceftaroline

- Posologie : 600 mg/12 h, perfusion de 60 min
- Elimination rénale (65 % drogue active)
- Métabolisme par hydrolyse
- Ajustement sur la fonction rénale

Creatinine clearance (ml/min)	Dosage regimen	Frequency
> 30 to ≤ 50	400 mg intravenously (over 60 minutes)	every 12 hours

Pas de donnée si clearance creat < 30 ml/min et si ins. rénale terminale

- Hémodialyse intermittente : 22 % de la dose initiale épurée en 4 h

Drusano GL JAC 2010 ; 65 (suppl 4) : 33
Saravolatz LD CID 2011; 52 : 1156
Laudano JB JAC 2011; 66 (Suppl 3) : 11

« Incertitudes » sur la ceftaroline

- **Avis de la CT du 9 janvier 2013 :**
 - IPTMc (com et noso) : ASMR IV
 - PAC : avis défavorable à l'inscription sur la liste des molécules agréées à l'usage des collectivités

Dans le traitement des PAC

La ceftaroline n'a pas démontré d'intérêt dans les pneumopathies communautaires en raison :

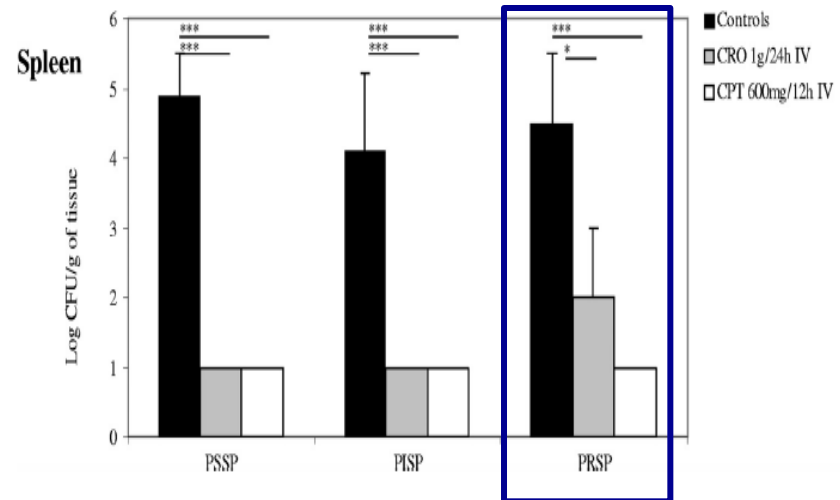
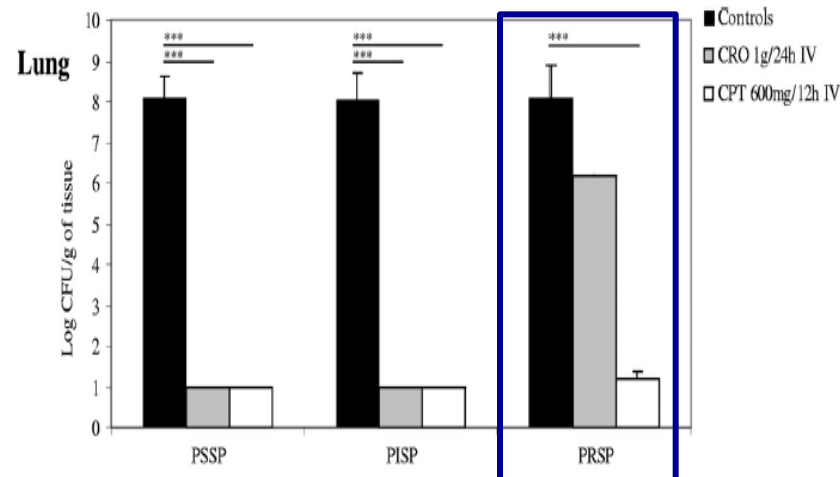
- de l'absence de données d'efficacité en cas de pneumopathies à staphylocoque et à *S. pneumoniae* non sensibles à la pénicilline,
- d'un risque de sélection de résistance du à son spectre trop large.

Ceftaroline versus Ceftriaxone in a Highly Penicillin-Resistant Pneumococcal Pneumonia Rabbit Model Using Simulated Human Dosing[∇]

Delphine Croisier-Bertin,^{1*} Lionel Piroth,¹ Pierre-Emmanuel Charles,¹ Aurélie Larribeau,¹
Donald Biek,² Yigong Ge,² and Pascal Chavanet¹

- Modèle de pneumonie lapin
- Cinétique humanisée:
Ceftaroline 600 mg x 2/j en IV
Ceftriaxone 1g IV /j

Strain	Phenotype ^a	MIC (mg/liter)		
		Penicillin	Ceftriaxone	Ceftaroline
Sp195	CRO-S PSSP	0.016	0.06	0.015
Sp16089	CRO-S PISP	4	1	0.125
Sp1308	CRO-R PRSP	8	4	0.25



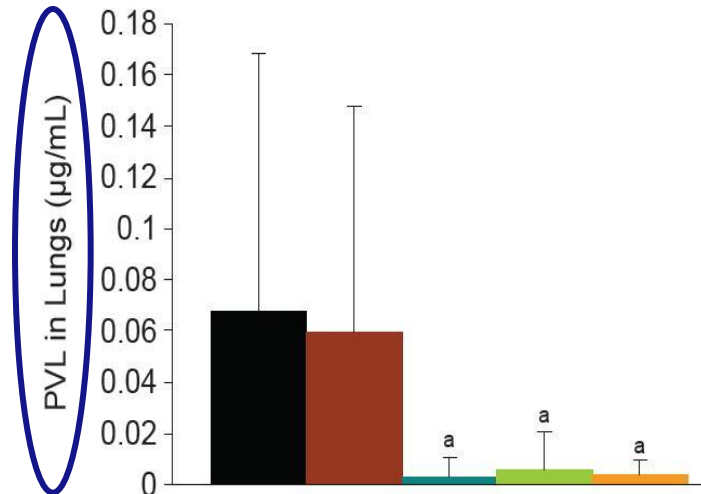
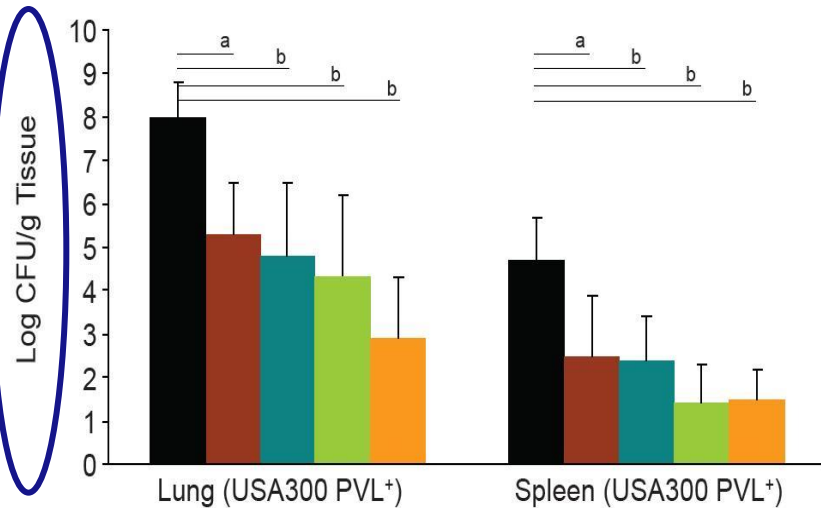
In Vivo Efficacy of Ceftaroline Fosamil in a Methicillin-Resistant and PVL-Producing *Staphylococcus aureus* Rabbit Pneumonia Model

D. Croisier-Bertin, D. Biek, D. Hayez, S. Rousseau, D. Labrousse, C. Badiou, M. Dumitrescu, F. Vandenesch, G. Lina, J. Etienne, P.E. Charles, L. Piroth, P. Chavanet

AAC 2014

- Control
- VAN continuous infusion 30 mg/L
- LZO 600 mg q12h
- CLI 600 mg q8h
- CPT fosamil 600 mg q12h

- Control
- VAN continuous infusion 30 mg/L
- LZO 600 mg q12h
- CLI 600 mg q8h
- CPT fosamil 600 mg q12h



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

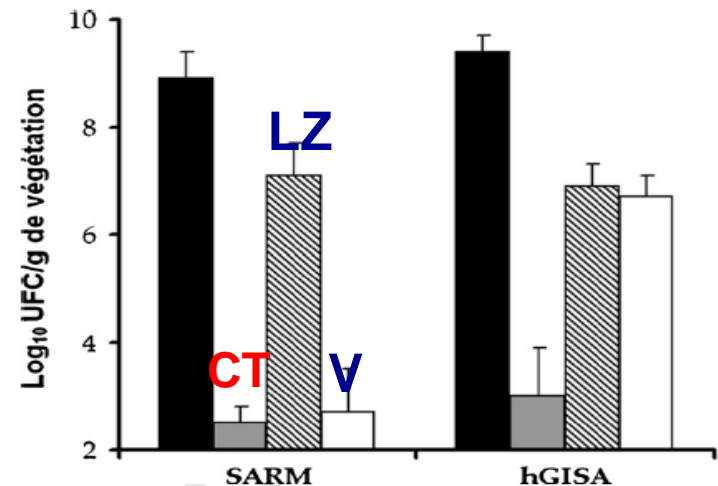
Gatin L AAC 2014

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 (MABELIO[®]) : le retour

- ≈ de la ceftaroline... plutôt un peu plus actif sur les entérobactéries et un peu moins sur les SARM
Hydrolysée par les BLSE, pas activité sur *P. aeruginosa*

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

28 mai 2014



- ASMR V (inexistante) dans les pneumonies noso
- ASMR sans objet dans les PAC

Place dans la stratégie thérapeutique ???
(PAVM et aucune activité sur *P. aeruginosa*...)
Même avenir que la ceftaroline ???

BGN

Témocilline (NEGABAN®)

- **Dérivé de la ticarcilline : 6- α - méthoxy ticarcilline**
- **Spectre étroit :**
 - ✓ entérobactéries
 - ✓ *Burkholderia cepacia*
 - ✓ *H. influenzae*
 - ✓ *M. catarrhalis*
 - ✓ *N. gonorrhoeae*
- **Pas d'activité sur :**
 - ✓ *Pseudomonas spp, Acinetobacter spp, S.maltophilia*
 - ✓ Gram +
 - ✓ Anaérobies

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 antibactériens.

23 décembre 2014

Activité microbiologique

- CMI des entérobactéries « élevées » (CMI₉₀ : 16 mg/l)
Mais stables dans le temps
Non hydrolysée par β -lactamases (BLSE, AmpC) et céphalosporinases
Effet inoculum

Activity of temocillin in a murine model of urinary tract infection due to *Escherichia coli* producing or not producing the ESBL CTX-M-15

Effet inoculum

Table 1. MICs of temocillin for *E. coli* strains according to reference methods, inoculum size and the presence of albumin in the medium

<i>E. coli</i> strains	MIC (mg/L)					
	agar dilution method	microdilution broth method	macrodilution broth method ^a			
			10 ³ cfu/mL	10 ⁵ cfu/mL	10 ⁵ cfu/mL+albumin	10 ⁷ cfu/mL
CFT073-RR	4	8	8	32	128	32
CFT073-RR CTX-M-15	8	8	8	32	128	64

^aMICs were determined by the macrodilution method in MH broth with or without 4% human albumin.

Activité microbiologique

- CMI des entérobactéries « élevées » (CMI₉₀ : 16 mg/l)
Mais stables dans le temps
Non hydrolysée par β -lactamases (BLSE, AmpC) et céphalosporinases
Effet inoculum
- Pas de breakpoint « officiels » de l'EUCAST
UK : breakpoint systémique 8 mg/l, urinaire 32 mg/l
En fonction des breakpoints choisis (8 mg/l ou 32 mg/l)
70 à 96 % des BLSE sont S

Livermore DM JAC 2009; 63 : 243

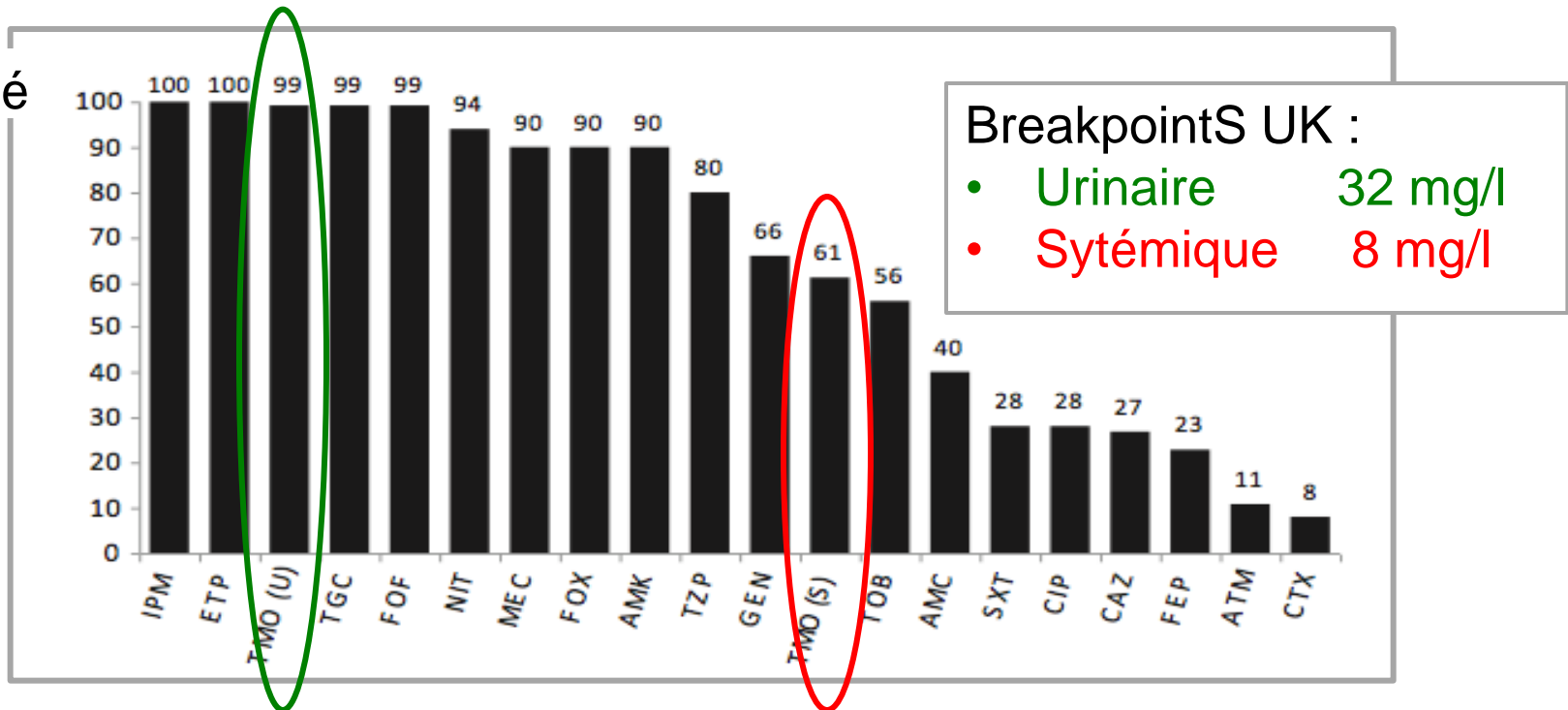
Tarnberg M ERJCMID 2011; 30 : 981

Rodriguez-Villalobos H JAC 2011 ; 66 : 37

Alternatives to carbapenems in ESBL-producing *Escherichia coli* infections

- CHU Besançon (juin 2009 - septembre 2010)
- IU ; 100 souches de *E. coli* BLSE

Sensibilité (%)



CMI₉₀ des 100 souches 16 mg/l

Activité microbiologique

- CMI des entérobactéries « élevées » (CMI₉₀ : 16 mg/l)
Mais stables dans le temps
Non hydrolysée par β -lactamases (BLSE, AmpC) et céphalosporinases
- Pas de breakpoint « officiels » de l'EUCAST
UK : breakpoint systémique 8 mg/l, urinaire 32 mg/l
En fonction des breakpoints choisis (8 mg/l ou 32 mg/l)
70 à 96 % des BLSE sont S

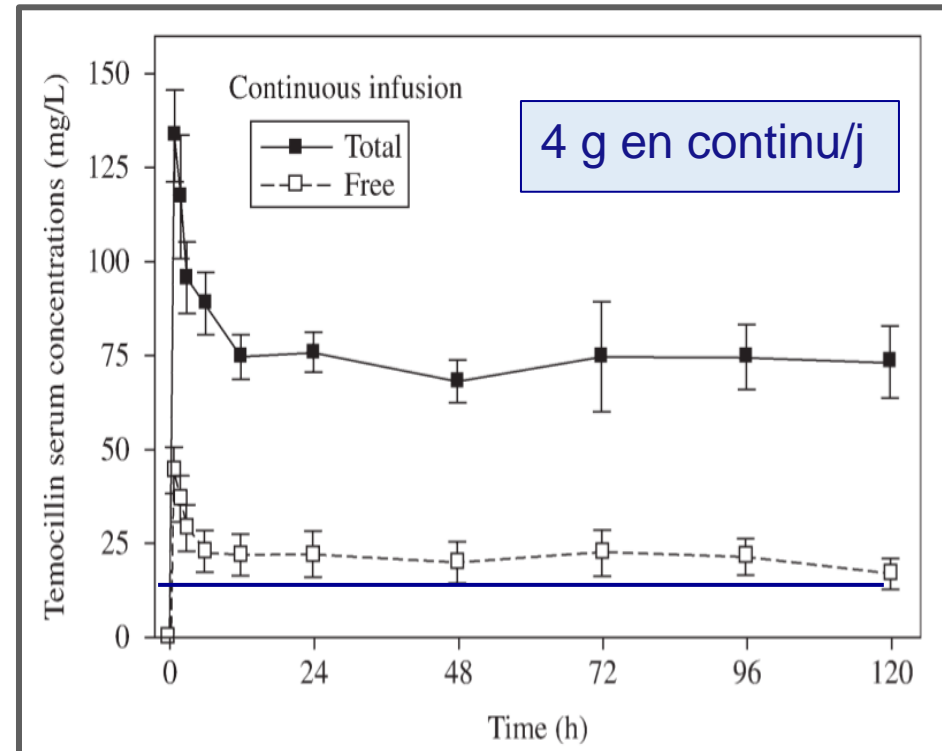
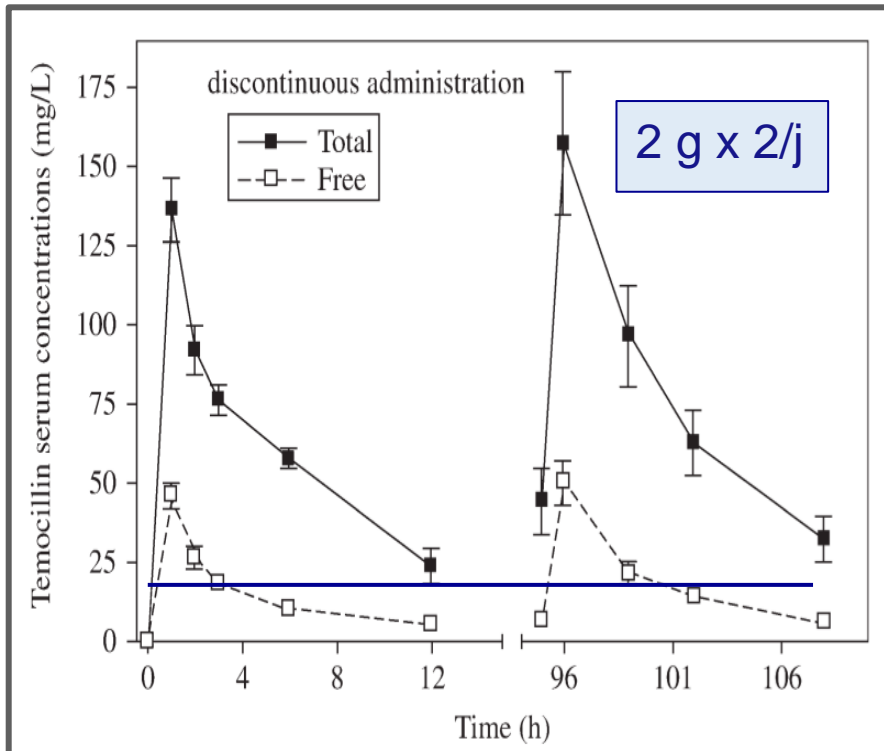
CA-SFM 2014 : 8mg/l

MAIS...

*Livermore DM JAC 2009; 63 : 243
Tarnberg M ERJCMID 2011; 30 : 981
Rodriguez-Villalobos H JAC 2011 ; 66 : 37*

Témocilline

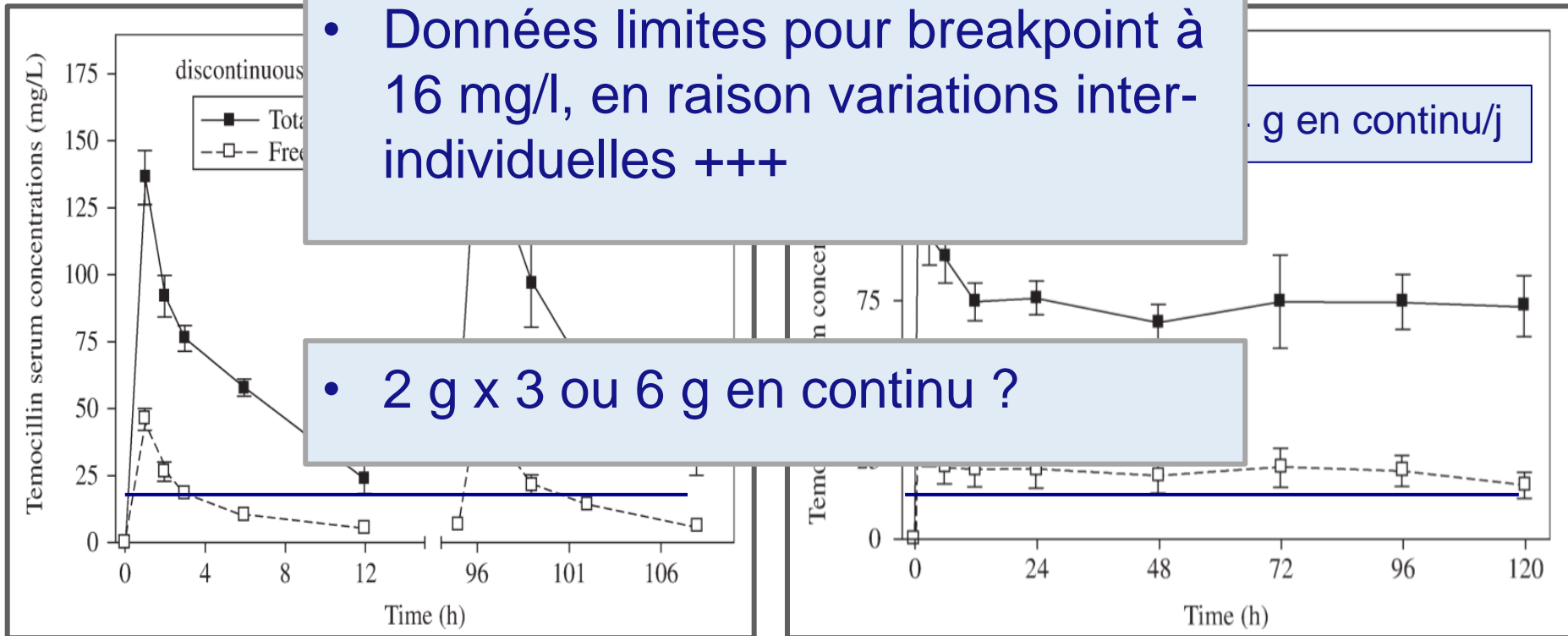
- Données Pk/Pd « limites » (forte liaison protéines et CMI « élevées »)



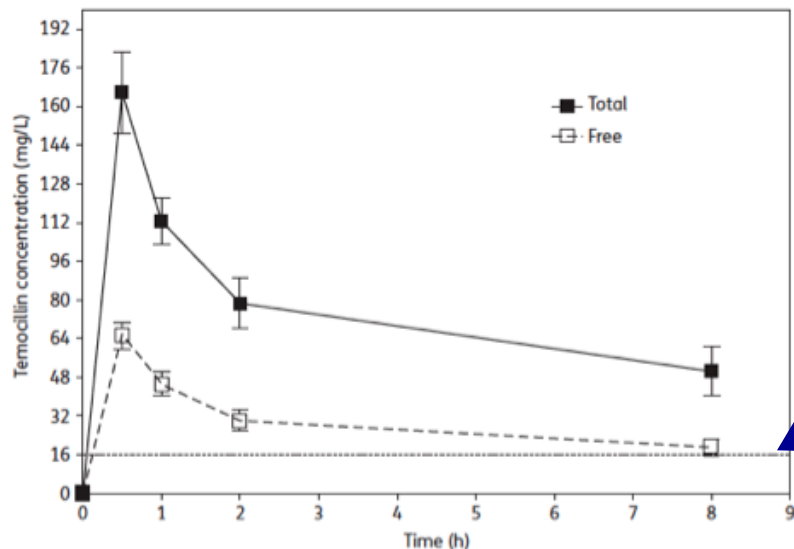
— CMI₉₀

Témocilline

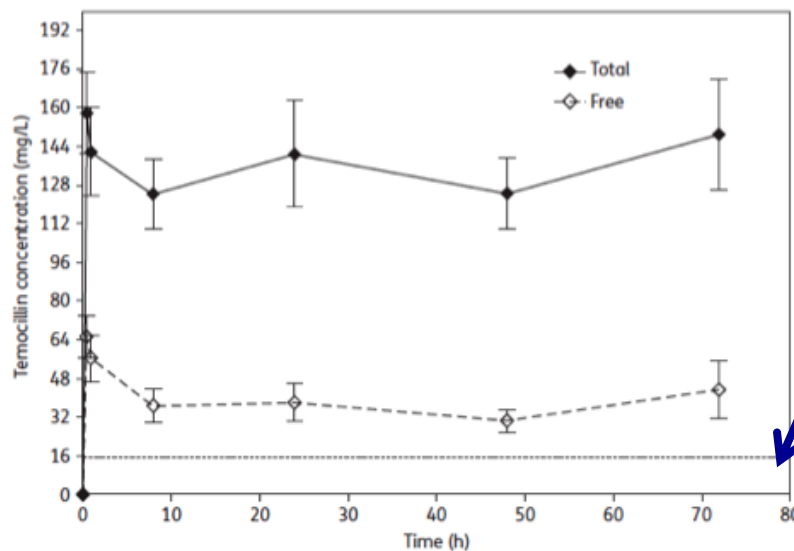
- Données PK/PD « limites » (forte liaison protéines et CMI « élevées »)



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



En faveur breakpoint
à 16 mg/l



Quelle place ?

- BLSE +++ (alternative aux carbapénèmes)
- Efficacité clinique semble acceptable
- Breakpoint à 16 mg/l ?
- Infections urinaires : certainement
Etude observationnelle dans les IU (PNA, IU à la posologie de 2 g/8h (demande de l'ANSM)
- Evolution(s) prévue(s)/prévisibles dans futur « proche » du libellé d'AMM
 - ✓ Augmentation des posologies, perfusion continue
 - ✓ Patients de réanimation ?
- Besoin urgent études contrôlées

Les carbapénèmases chez les entérobactéries

ENZYME	Pénicillines	C16, C26	C36, C46	β -lactamine / Ac. clavulanique	Carbapénèmes
A	Pénicillinases : KPC, IMI, GES ...				
B	Métallo- β -lactamases : VIM, IMP, NDM-1				
D	Oxacillinases : OXA-48, OXA-181, OXA-204				

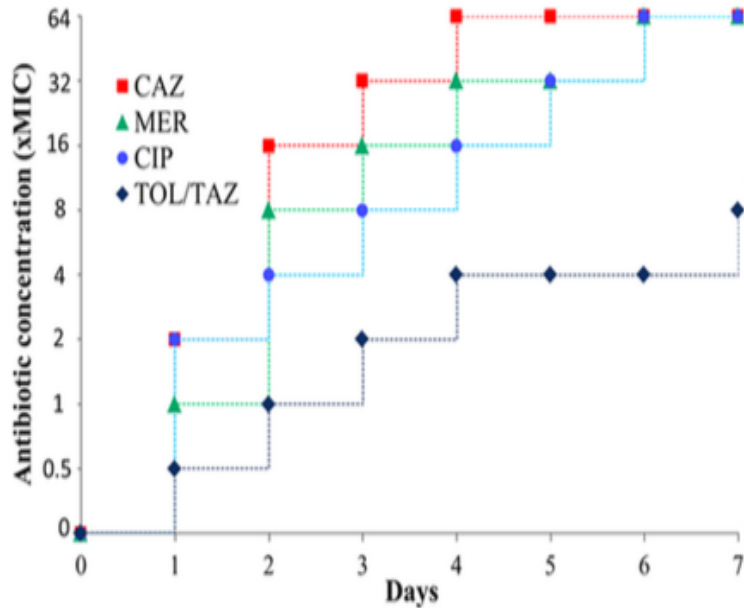
Ceftolozane + tazobactam (Zerbaxa)

- Activité sur le pyo >>> pipéracilline/tazobactam
- Activité sur EBLSE >> pipéracilline/tazobactam
- Activité sur entérobactéries ceftazidime-R >> pipéracilline/tazobactam
- Activité limitée sur *Acinetobacter spp*
- Pas d'activité sur anaérobie, carbapénémases, AmpC hyperproduites

Breakpoints EUCAST		
	CMI (mg/l)	
	Sensible	Résistant
<i>Entérobactriaceae</i>	≤ 1	>1
<i>P. aeruginosa</i>	≤ 4	> 4

***Pseudomonas aeruginosa* Ceftolozane-Tazobactam Resistance Development Requires Multiple Mutations Leading to Overexpression and Structural Modification of AmpC**

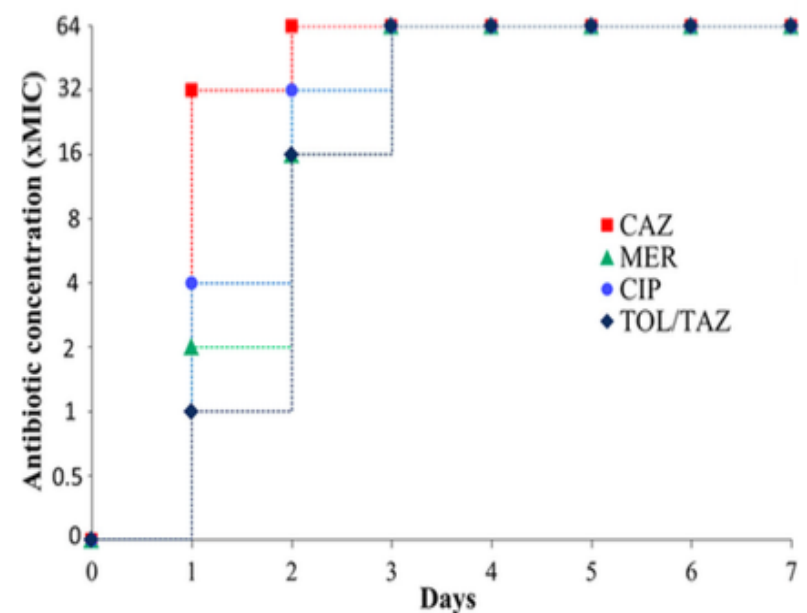
A. In vitro dynamics of resistance development in PAO1



Après 7 j d'exposition, développement d'un haut niveau de résistance <<<

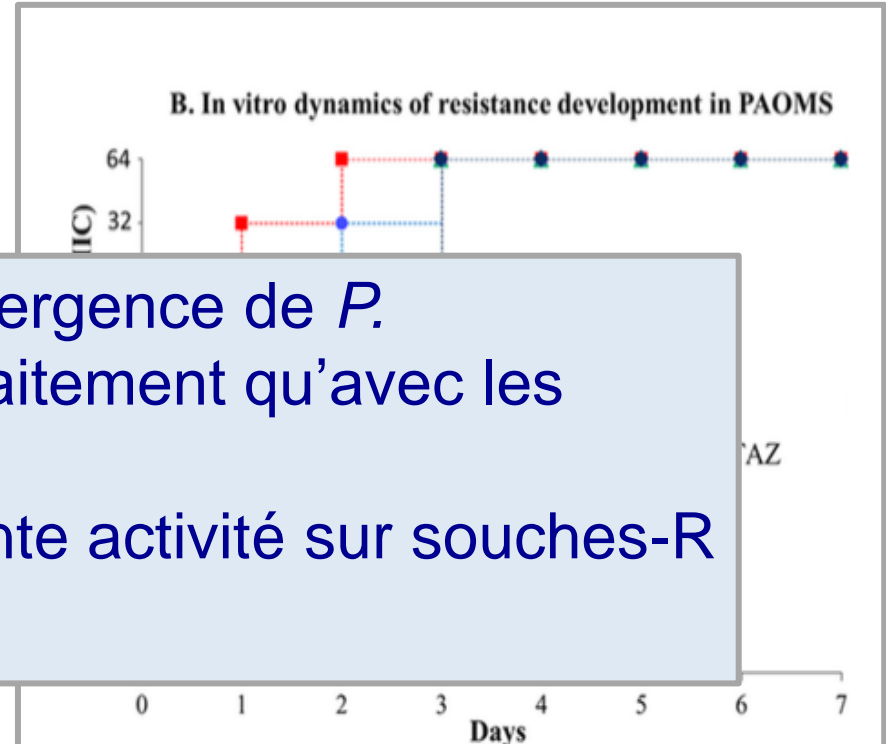
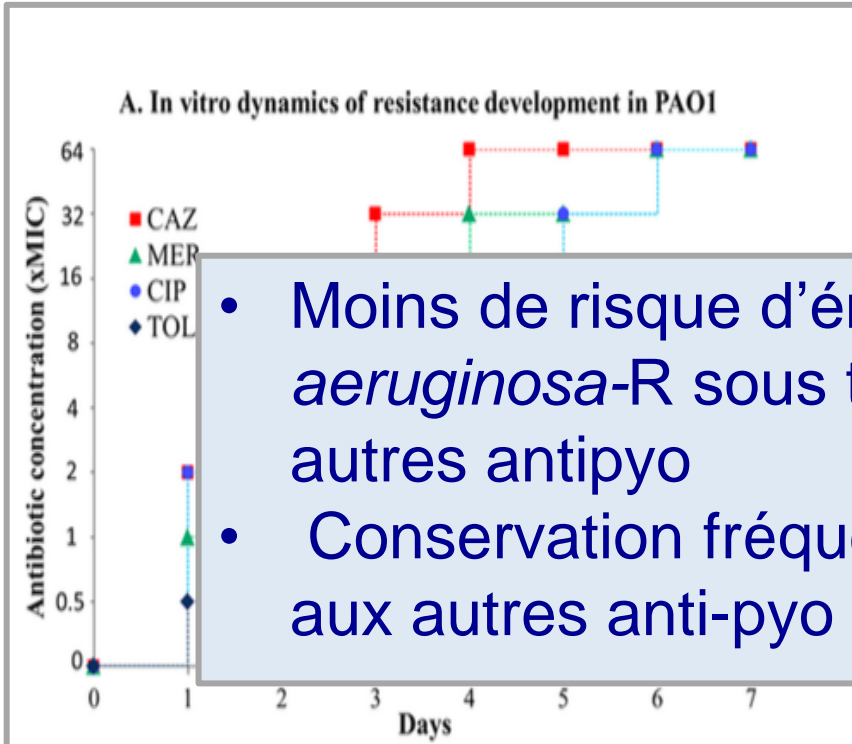
- ceftazidime
- meropénème
- ciprofloxacine

B. In vitro dynamics of resistance development in PAOMS



Apparition d'un haut niveau résistance nécessite plusieurs mutations conduisant à une surexpression et à des modifications structurales de AmpC

***Pseudomonas aeruginosa* Ceftolozane-Tazobactam Resistance Development Requires Multiple Mutations Leading to Overexpression and Structural Modification of AmpC**



- Moins de risque d'émergence de *P. aeruginosa*-R sous traitement qu'avec les autres antipyo
- Conservation fréquente activité sur souches-R aux autres anti-pyo

Après 7 j d'exposition, développement d'un haut niveau de résistance <<<

- ceftazidime
- meropénème
- ciprofloxacine

Nécessité de plusieurs mutations (aboutissant à une surexpression et à des modifications structurales de AmpC) pour acquisition haut niveau-R

Ceftolozane + tazobactam

AMM Europe 1 octobre 2015 (Zerbaxa)

- IIA (+ métronidazole) et IU →
- 1,5 g (1g/0,5 g) x 3/j en 60 min
- Ins. hépatique : pas adaptation de posologie
- Ins. rénale :

*Solomkin J CID 2015
Wagentehner FM Lancet 2015*

Tableau 2 : Dose pour administration intraveineuse du ceftolozane/tazobactam chez les patients ayant une clairance de la créatinine ≤ 50 mL/min

ClCr estimée (mL/min)*	Schéma posologique recommandé de Zerbaxa (ceftolozane/tazobactam)**
30 à 50	500 mg ceftolozane/250 mg tazobactam par voie intraveineuse toutes les 8 heures
15 à 29	250 mg ceftolozane/125 mg tazobactam par voie intraveineuse toutes les 8 heures
Insuffisance rénale terminale, sous hémodialyse	Dose de charge unique de 500 mg ceftolozane/250 mg tazobactam suivie 8 heures plus tard d'une dose d'entretien de 100 mg ceftolozane/50 mg tazobactam administrée toutes les 8 heures pour le reste du traitement (les jours d'hémodialyse, la dose doit être administrée le plus tôt possible après la fin de l'hémodialyse)

* ClCr estimée selon la formule de Cockcroft-Gault

EER continu : $\frac{1}{2}$ posologie/8 h ?

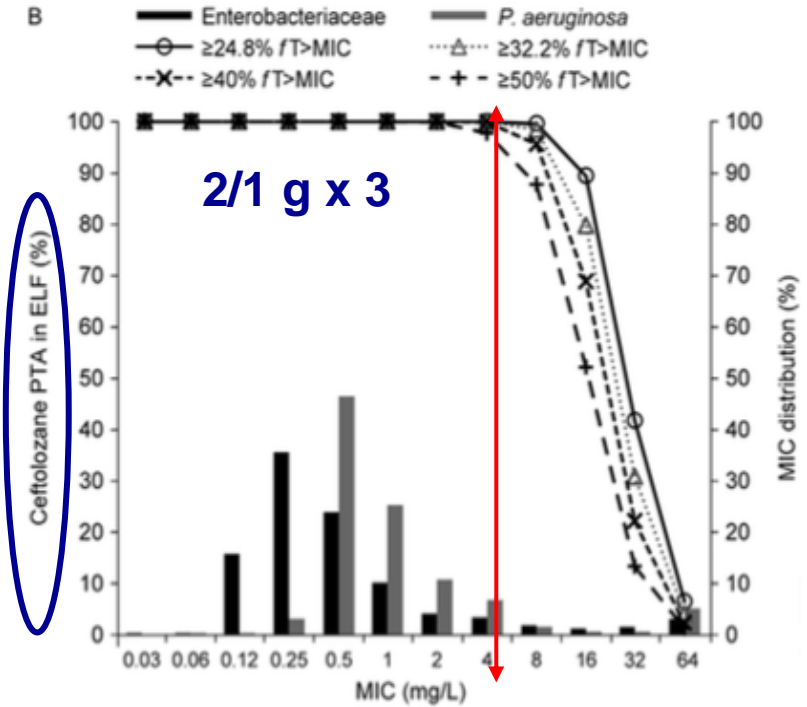
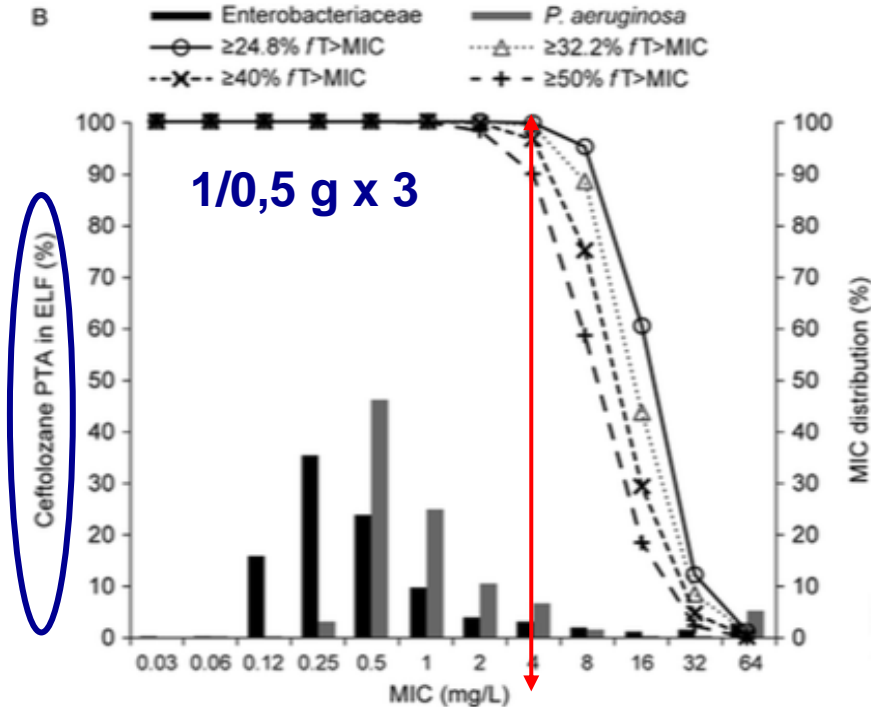
*Oliver WD AAC 2016
Bremner DN Pharmacothérapie 2016*

**Ceftolozane/Tazobactam Pharmacokinetic/
Pharmacodynamic-Derived Dose Justification
for Phase 3 Studies in Patients With
Nosocomial Pneumonia**

- Rapport concentration plasma/alvéole : 2/1
- *P. aeruginosa* dans plus de 30 % des PAVM
- *P. aeruginosa* R si CMI > 4 MG/L

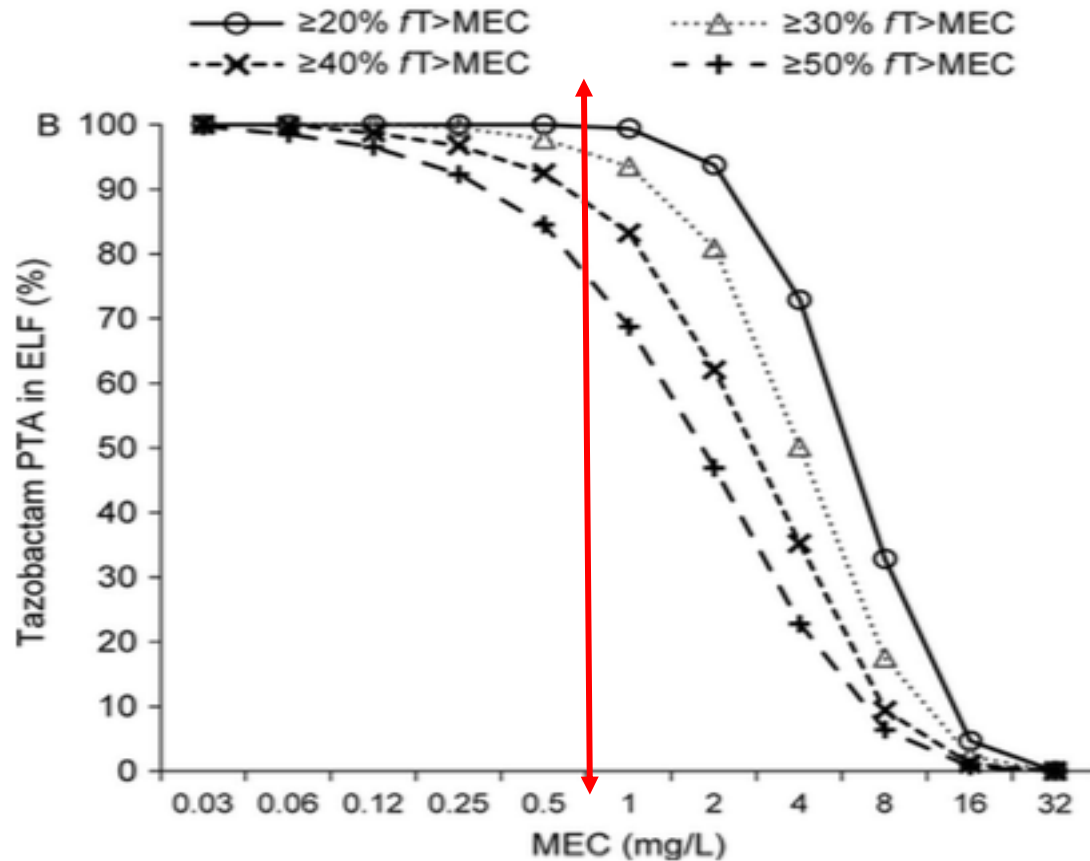
Ceftolozane/Tazobactam Pharmacokinetic/ Pharmacodynamic-Derived Dose Justification for Phase 3 Studies in Patients With Nosocomial Pneumonia

- Rapport concentration plasma/alvéole : 2/1
- *P. aeruginosa* dans plus de 30 % des PAVM
- *P. aeruginosa* R si CMI > 4 MG/L



Alors que objectifs fT > CMI modeste (max 50 % > CMI)...

MEC (concentration minimale efficace) du tazobactam : 07 mg/l



Il faut sans doute x 2 la posologie dans les PAVM
Etude actuellement en cours

Ceftazidime + avibactam (Zavicefta)

- Activité sur BLSE |>>> pipéracilline/tazobactam
- Activité sur AmpC
- Carbapénémases (KPC et Oxa-48...)
- Activité limitée sur *Acinetobacter spp*
- Pas d'activité sur anaérobie, métallo- carbapénémases

Breakpoints EUCAST		
	CMI (mg/l)	
	Sensible	Résistant
<i>Entérobactriaceae</i>	≤ 8	> 8
<i>P. aeruginosa</i>	≤ 8	> 8

Ceftazidime + avibactam

AMM européenne 24 juin 2016

- IIA (+ métronidazole) et IU →
- 2 g/500 mg, perfusion de 2 h
- Ins. hépatique : pas adaptation de posologie
- Ins. rénale :

Wagenlehner FM CID 2016
Carmeli Y LID 2016
Mazuski JA CID 2016

Table 2 Recommended intravenous doses for patients with estimated CrCL \leq 50 mL/min¹

Estimated CrCL (mL/min)	Dose regimen ²	Frequency	Infusion time
31-50	1 g/0.25 g	Every 8 hours	2 hours
16-30	0.75 g/0.1875 g	Every 12 hours	2 hours
6-15	0.75 g/0.1875 g	Every 24 hours	2 hours
ESRD including on haemodialysis ³	0.75 g/0.1875 g	Every 48 hours	2 hours

¹ CrCL estimated using the Cockcroft-Gault formula

² Dose recommendations are based on pharmacokinetic modelling

³ Ceftazidime and avibactam are removed by haemodialysis (see sections 4.9 and 5.2). Dosing of Zavicefta on haemodialysis days should occur after completion of haemodialysis.

Pas de données si EER continue

Ceftazidime + avibactam

- Modèle animaux :
 - Probable intérêt dans les PAVM (respect du ratio 4/1 dans liquide alvéolaire)
 - Discordance CMI *in vitro* et *in vivo* avec efficacité clinique sur certaines entérobactéries NDM1
- Première souche *K. pneumoniae* KPC-R décrite...
- Risque ++ de colonisation à *C. difficile*

Berkhout J AAC 2015; 59 : 2299

Housman ST AAC 2014; 58 : 1365

MacVane SH AAC 2014; 58 : 7007

Humphries RH AAC 2015; 59 : 6605

Rashid MU IJAA 2015; 46 : 60

Aitken SM CID 2016; 63 : 954

	Ceftazidime-avibactam	Ceftolozane-tazobactam
Statut	AMM juin 16	AMM oct 2015
Forces	Activité sur : <ul style="list-style-type: none"> • BLSE • AmpC • Carbapénèmases (KPC, OXA 48) 	Activité sur : <ul style="list-style-type: none"> • <i>P. aeruginosa</i> - R cefta et imipénème • BLSE
Faiblesses	Pas d'activité sur : <ul style="list-style-type: none"> • Anaérobies • Metallo-carbapénèmases • Oxacillinases d'<i>Acinetobacter</i> 	Pas d'activité sur : <ul style="list-style-type: none"> • Anaérobies • Carbapénèmases • AmpC hyperproduite • Oxacillinases d'<i>Acinetobacter</i> Pk ≠ molécule et l'inhibiteur

Activité in vitro de l'association ceftolozane-tazobactam (TOL-TAZ) sur *P. aeruginosa*

- Evaluation de l'activité de TOL-TAZ sur *P. aeruginosa* chez des patients de réanimation, 20 pays Europe + Israël (2013-2014)
- TOL-TAZ testé avec une concentration de 4 mg/l de TAZ

Activité de TOL-TAZ sur *P. aeruginosa*

	CMI ₅₀ (mg/l)	CMI ₉₀ (mg/l)	% sensible (critère EUCAST 2015 : ≤ 4 mg/l)
Toutes les souches (n = 502)	1	4	90,2 %
CAZ-R (n = 147)	4	> 32	68 %
PIP-TAZ-R (n = 163)	4	> 32	70,6 %
FEP-R (n = 125)	4	> 32	64,8 %
MER-R (n = 70)	8	> 32	45,7 %
Lévoﬂoxacine-R (n = 175)	2	> 32	73,7 %
Gentamicine-R (n = 104)	2	> 32	64,4 %
MDR (n = 197)	2	> 32	75,1 %
XDR (n = 88)	4	> 32	52,3 %

- TOL-TAZ : taux de sensibilité > PIP-TAZ, CAZ, FEP, MER, LEV, GEN sur *P. aeruginosa*

In Vitro Susceptibility of Global Surveillance Isolates of *Pseudomonas aeruginosa* to Ceftazidime-Avibactam (INFORM 2012 to 2014)

Wright W. Nichols,^{a*} Boudewijn L. M. de Jonge,^a Krystyna M. Kazmierczak,^b James A. Karlowsky,^b Daniel F. Sahn^b

Region (no. of isolates)	Antimicrobial agent ^a	MIC ₉₀ (μg/ml)	% Susceptible ^b
All (1,627)	Ceftazidime-avibactam	64	65.4
	Ceftazidime	>128	0
	Cefepime	>16	19.7
	Piperacillin-tazobactam	>128	5.4
	Doripenem	>4	32.4
	Meropenem	>8	31.8
	Imipenem	>8	26.1
	Colistin	1	99.1
	Amikacin	>32	65.7
	Levofloxacin	>4	32.3

Souches résistantes
à la ceftazidime



Dans le futur ± proche ?

- 3 associations β -lactamines + inhibiteurs
 - ceftaroline + avibactam
 - imipénème + MK-7655 (inhibiteur \approx avibactam)
 - méropénème + RPX-7009 (carbavance)
- 2 inhibiteurs de la synthèse protéique
- 1 aminoside (plazomicine)
- 1 fluorocycline (éravacycline)
- 1 peptide de défense naturel (brilacidine)
- **MAIS aucune molécule n'a d'activité sur métallo β -lactamases (sauf éravacycline ?), ni sur *A. baumannii*...**