



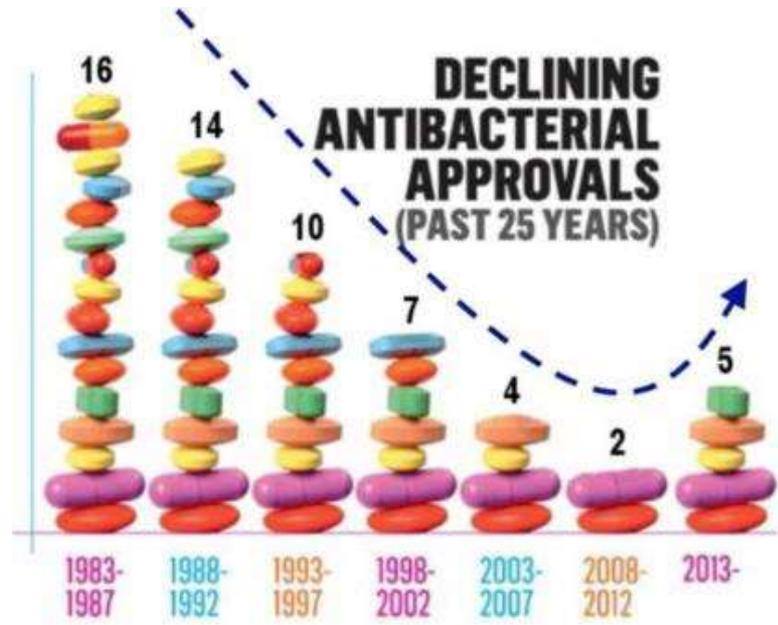
Nouveaux antibiotiques anti-BGN

**Première rencontre des référents en Antibiothérapie du Grand Est
18 septembre 2017**

Dr S. HENARD

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
- Et pourtant...

1 : * **Klebsiella pneumoniae**

CMI (mg/l)

Ampicilline	Résistant	>= 32
Amoxicilline+ac.clavulanique	Résistant	>= 32
Ticarcilline	Résistant	>= 128
Pipéracilline+Tazobactam	Résistant	>= 128
Céfalotine	Résistant	>= 64
Céfoxitine	Résistant	>= 64
Céfotaxime	Résistant	>= 64
Ceftazidime	Résistant	>= 64
Imipénème	Résistant	>= 16
Ertapénème	Résistant	>= 8
Méropénème (Etest)	Résistant	12
Tobramycine	Résistant	>= 16
Gentamicine	Résistant	>= 16
Amikacine	Résistant	16
Tigécycline (Etest)	Résistant	3
Acide nalidixique	Résistant	>= 32
Ofloxacin	Résistant	>= 8
Ciprofloxacine	Résistant	>= 4
Nitrofurantoïne	Résistant	>= 512
Colistine	Résistant	
Chloramphénicol	Résistant	
Triméthoprime+sulfaméthoxazole	Résistant	>= 320

2 : * **Pseudomonas aeruginosa**

CMI (mg/l)

Ticarcilline	Résistant	
Ticarcilline+ac.clavulanique	Résistant	
Pipéracilline	Résistant	
Pipéracilline+Tazobactam	Résistant	
Céfotaxime	Résistant	
Ceftazidime	Résistant	
Céfépime	Résistant	
Aztréonam	Résistant	
Imipénème	Résistant	
Méropénème	Résistant	
Doripénème	Résistant	
Tobramycine (Etest)	Résistant	8
Gentamicine	Résistant	
Amikacine	Résistant	
Nétilmicine	Résistant	
Ciprofloxacine (Etest)	Résistant	2
Colistine (Etest)	Sensible	0,5

Priority 1: CRITICAL#

Acinetobacter baumannii, carbapenem-resistant

Pseudomonas aeruginosa, carbapenem-resistant

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

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

Témocilline

Ceftolozane/tazobactam

Ceftazidime/avibactam

Tigécycline



Un petit rappel de bactériologie

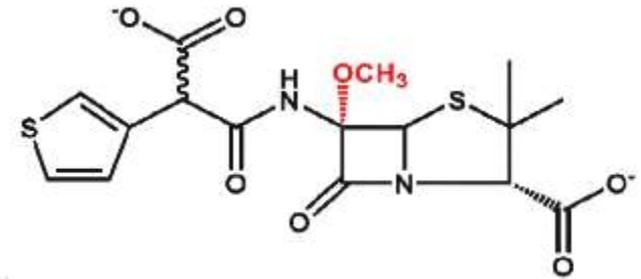
Mécanismes de résistance

	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

Classification d'Ambler

Temocilline

- Dérivé de la ticarcilline
- Enregistré en 1984
- Molécule orpheline
- Peu d'impact sur le microbiote, faible incidence des colites à *C.difficile*
- Effet inoculum



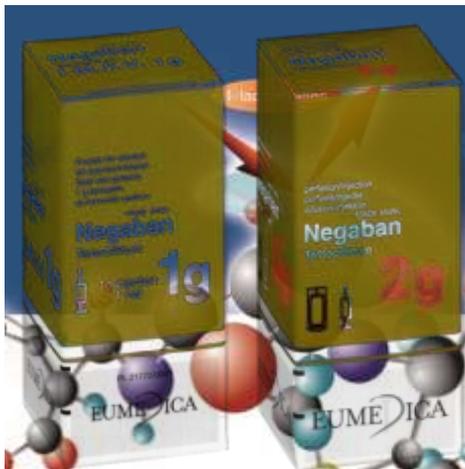
Réflexion et demande de plusieurs sociétés savantes et associations



Accès à la témocilline : une véritable urgence thérapeutique

Les antibiotiques sont dans une situation de grand danger.

La résistance des bactéries aux molécules disponibles ne cesse d'augmenter et très peu de nouveaux antibiotiques sont attendus dans les prochaines années.



Dr Ch RABAUD
Président de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française



EAN CARLEY Président de l'Alliance contre le développement des bactéries multirésistantes (ACdBR)



ROBERT COHEN Président du groupe de pathologie infectieuse de la Société Française de Pédiatrie



Pr. Christian MICHELET, Président du Collège des enseignants de maladies infectieuses Tropicales (CMIT)



NEGABAN®

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

Aspects microbiologiques

- CMI des entérobactéries « élevées » mais stable dans le temps
- Break-point de sensibilité : CMI ≤ 8 mg/L (CA-SFM 2017) mais pas pour l'EUCAST, probablement 16 pour les urines

Référence	Pays	CMI (mg/L)	
		S	R
Fuchs 1985	Belgique	≤ 16	≥ 32
BSAC 2007 systémique	UK	≤ 8	> 8
BSAC 2007 urinaire	UK	≤ 32	> 32
CRG 2000	Pays-Bas	≤ 8	> 32
CA-SFM 2014	France	≤ 8	> 8

- Difficulté pratique pour les microbiologistes pour rendre la sensibilité de la témocilline en routine (pas dans la carte Vitek[®], dilution différente des autres antibiotiques pour les disques)

Spectre d'activité étroit

Bactéries Gram négatif

- *Entérobactéries*
- *B. cepacia*
- *Neisseria*
- *Haemophilus*
- *Pasteurella*
- *Legionella*

**Inactif sur les bactéries
Gram +**

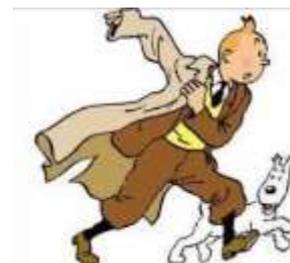
!!!! Inactif sur :

- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Acinetobacter*
- *Stenotrophomonas*

**Inactif sur les
Anaérobies**

Indications

- AMM par reconnaissance mutuelle avec la Belgique en déc 2014
- Basée sur des études enregistrées dans les années 80 (51 études sur 936 patients)
- Données récentes rares
- Pas de données sur les infections graves



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 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

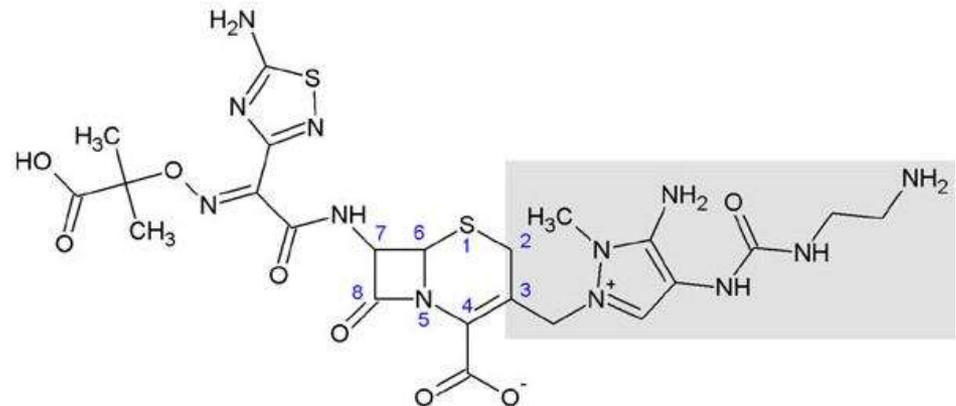
Temocillin (6 g daily) in critically ill patients: continuous infusion versus three times daily administration

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}

Ceftolozane/tazobactam – ZERBAXA®

Ceftolozane : « super » ceftazidime

- Affinité plus grande pour les PLP
- Meilleure stabilité vis-à-vis des AmpC
- Faible potentiel d'induction d'AmpC



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

Spectre d'activité

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 \leq 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 imperméabilité 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	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

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 levofloxacine)
- Étude sur l'utilisation dans l'indication PAVM : ASPECT-NP en cours (dose x 2)
- Infection documentée ++
- Coût journalier : 274 euros

En pratique...

- Bactéricide, pas d'interaction (cf cefta), bonne tolérance
- Demi-vie plasmatique : 2h
- Durée de la perfusion : 60 min
- Pas d'adaptation si insuffisance hépatique
- Adaptation si insuffisance rénale :

	IIAc	IUc	PN/PAVM
CrCL >50 mL/min	1.5 g q8h	1.5 g q8h	3 g q8h
CrCL 30-50 mL/min	750 mg q8h	750 mg q8h	1.5 g q8h
CrCL 15-30 mL/min	375 mg q8h	375 mg q8h	750 mg q8h
Hemodialysés	Dose de charge de 750 mg puis 150 mg q8h	Dose de charge de 750 mg puis 150 mg q8h	Non déterminé

- Intérêt sur *Pseudomonas aeruginosa*

Commission Spécialisée
des Anti-Infectieux

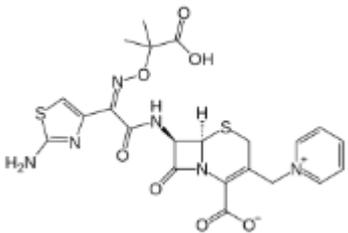
Nancy, le 07 novembre 2016

**AVIS DE LA COMMISSION SPECIALISEE DES ANTI-INFECTIEUX
SUR LE REFERENCEMENT DE ZERBAXA® (ceftolozane/tazobactam)**

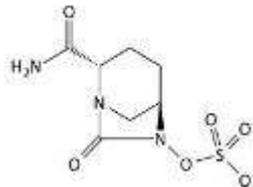
la Commission Spécialisée des Anti-Infectieux **propose de référencer ZERBAXA®** dans ses indications d'AMM, en cas d'infections documentées à bacilles gram négatif résistant, en alternative à une carbapénème dans le cadre d'une stratégie d'épargne des carbapénèmes, si aucune autre molécule alternative ne peut être utilisée. Chaque prescription devra être validée par un infectiologue.

Ceftazidime + avibactam

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



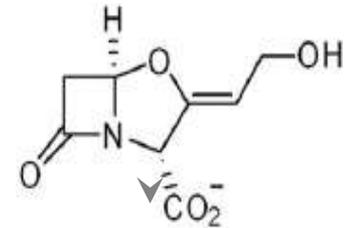
Ceftazidime
Cephalosporine
de troisième
génération



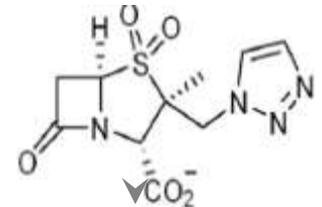
Avibactam
Premier inhibiteur
non- β -lactam
avec une inhibition
 β -lactamases
étendue (Class A,
C and certaines D)



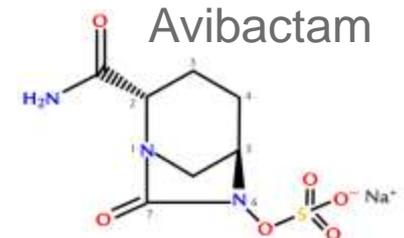
Clavulanic acid



Tazobactam



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



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*

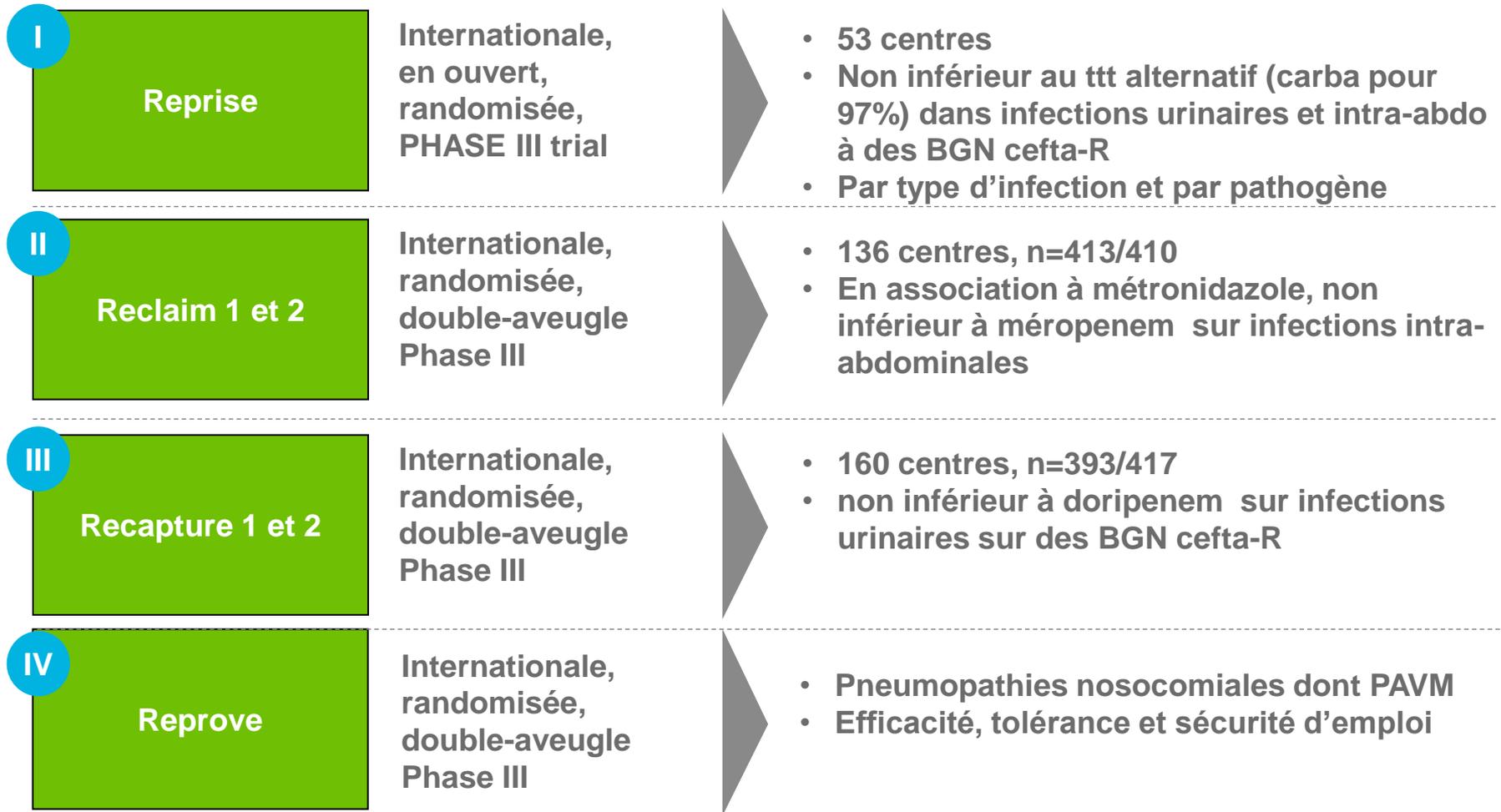
**Inactif sur les
Anaérobies**

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 ≤ 8 mg/L (CA-SFM 2017)

Les études cliniques



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 CICr estimée \leq 50 ml/min¹

CICr 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 CICr 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

ZAVICEFTA en France

HAS

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

30 novembre 2016

Date d'examen par la Commission : 9 novembre 2016

ceftazidime/avibactam

ZAVICEFTA 2 g/0,5 g

B/10 poudre pour solution à diluer pour perfusion (CIP : 34009 300 630 6 4)

Laboratoire ASTRAZENECA

Code ATC	J01DD52 (céphalosporine de 3 ^{ème} génération en association)
----------	--

Zavicefta HAS CT Du 30 nov 2016

ISP	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la fréquence et de la gravité des infections concernées, - du besoin médical de disposer de nouveaux antibiotiques pour faire face à la diffusion de la résistance aux antibiotiques actuellement recommandés dans la prise en charge de ces infections, - de la réponse au besoin identifié, en raison de son utilisation possible dans certaines situations, en alternative aux antibiotiques de la classe des carbapénèmes, en particulier dans les infections causées par les EBLSE ou par <i>P. aeruginosa</i>, afin de diminuer la pression de sélection de ces antibiotiques, favoriser leur préservation et lutter contre la sélection et la dissémination des EBLSE, <p>ZAVICEFTA est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Dans les indications de l'AMM, ZAVICEFTA peut être proposé dans les infections dues à des bactéries à Gram négatif, en alternative à l'usage des carbapénèmes, en cas de résistance documentée ou fortement suspectée aux céphalosporines de troisième génération et lorsque l'utilisation de l'association ceftazidime/avibactam est appropriée.</p>
	<p>Compte tenu des caractéristiques du produit et des incertitudes actuelles sur l'efficacité clinique et la tolérance en cas d'infections sévères et/ou dues à des bactéries multirésistantes, la décision thérapeutique doit être prise avec l'aide d'un référent antibiotique.</p>
Recommandations de la Commission	<p><u>Demande de données</u></p> <p>La Commission souhaite être destinataire des résultats de l'étude en cours dans les pneumonies nosocomiales (étude REPROVE) dès que celles-ci seront disponibles.</p> <p>La Commission envisagera la révision de son avis selon les conclusions émises.</p>

Discussion pour référencement et stratégie thérapeutique : demain...

Tigécycline

- Glycylcycline, bactériostatique
- Spectre très large : Staphylocoque (y compris SARM), entérocoques (y compris ERV), la plupart des BGN (dont 88% des EPC)
- Résistance naturelle de *P.aeruginosa*, espèces inconstamment sensibles (*Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterobacter spp*)
- Détermination de la sensibilité par mesure de la CMI (disques validés uniquement pour *E.coli*)
- Indications :
 - Infections compliquées peau et tissus mous en dehors du pied diabétique
 - Infections intra-abdominales compliquées

Tigécycline

- Utilisation controversée malgré un spectre très intéressant :
 - Alerte FDA 2011 suite à des publications discordantes sur efficacité et sécurité
 - Pb de Pk/Pd avec des Cmax proche des breakpoints de l'EUCAST
- Mais intérêt réel dans les infections à BGN multi-résistants, notamment des EPC
- Toujours en association (colimycine ou carbapénème)
- Hors AMM
- Posologies élevées (200 mg puis 100mg x 2/)
- Toujours sur une infection documentée, en l'absence d'alternative

A venir : eravacycline (meilleure activité in vitro, meilleure tolérance et meilleur profil pharmacocinétique)

Et toujours... Les valeurs sûres !

Colimycine

AVIS
31 mai 2006

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Voie générale

La colimycine injectable ne figure plus dans les recommandations habituelles de prise en charge des infections sévères quelle que soit l'indication retenue.

Cependant, **l'émergence de bactéries multirésistantes** principalement en milieu hospitalier **amène à reconsidérer la place de la colimycine injectable** dans la stratégie thérapeutique. En effet, elle garde un intérêt, après antibiogramme, au cours des infections sévères à bactéries à Gram négatif résistantes aux autres antibiotiques (souches de *Pseudomonas*, *Klebsiella* et *Acinetobacter* multirésistantes notamment). Son utilisation suppose une surveillance étroite de la toxicité rénale et neurologique.

IN DE LA TRANS

Fosfomycine

Aussi, nous vous rappelons de **réserver l'utilisation des unités de FOSFOCINE aux infections bactériologiquement documentées à bacilles à Gram négatif multi-résistants, en particulier non fermentants, en l'absence d'alternative thérapeutique.** En conséquence, vous êtes invités à prendre contact avec le référent en antibiothérapie de votre hôpital ou de votre région et à étudier au cas par cas en fonction des résultats de l'antibiogramme, la possibilité d'utiliser pour votre patient, les alternatives thérapeutiques les plus adaptées. Voir le communiqué commun SPILF et SFP/GPIP disponible sur le site internet www.infectiologie.com

07 octobre 2016

Rupture de stock en FOSFOCINE :

Remise à disposition d'unités de FOSFOCINE 4 g I.V., poudre pour solution pour perfusion sans nécessité de filtration à compter de mi-octobre 2016

Maintien de la distribution contingentée pour les dosages à 4 g et 1 g

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 carbapenem/DHP-1 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	Carbavane (biapenem/ RPX7009)	Combinaison	carbapenem/ Acide Boronique	A	Phase III (Fin 2016)	IV	Infection urinaire compliquée contre Piperacilin/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	ATM AVI (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
Allecra 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 Pyrrolocoytosine	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

	1 : * Klebsiella pneumoniae	CMI (mg/l)
Ampicilline	Résistant	>= 32
Amoxicilline+ac.clavulanique	Résistant	>= 32
Ticarcilline	Résistant	>= 128
Pipéracilline+Tazobactam	Résistant	>= 128
Céfalotine	Résistant	>= 64
Céfoxitine	Résistant	>= 64
Céfotaxime	Résistant	>= 64
Ceftazidime	Résistant	>= 64
Imipénème	Résistant	>= 16
Ertapénème	Résistant	>= 8
Méropénème (Etest)	Résistant	12
Tobramycine	Résistant	>= 16
Gentamicine	Résistant	>= 16
Amikacine	Résistant	16
Tigécycline (Etest)	Résistant	3
Acide nalidixique	Résistant	>= 32
Ofloxacine	Résistant	>= 8
Ciprofloxacine	Résistant	>= 4
Nitrofurantoïne	Résistant	>= 512
Colistine	Résistant	
Chloramphénicol	Résistant	
Triméthoprime+sulfaméthoxazole	Résistant	>= 320

Sensible à ceftazidime/avibactam

	2 : * <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	CMI (mg/l)
Ticarcilline	Résistant	
Ticarcilline+ac.clavulanique	Résistant	
Pipéracilline	Résistant	
Pipéracilline+Tazobactam	Résistant	
Céfotaxime	Résistant	
Ceftazidime	Résistant	
Céfépime	Résistant	
Aztréonam	Résistant	
Imipénème	Résistant	
Méropénème	Résistant	
Doripénème	Résistant	
Tobramycine (Etest)	Résistant	8
Gentamicine	Résistant	
Amikacine	Résistant	
Nétilmicine	Résistant	
Ciprofloxacine (Etest)	Résistant	2
Colistine (Etest)	Sensible	0,5

Sensible à ceftolozane/tazobactam