



Nouveaux antibiotiques

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

Les petites phrases....

- **1969** : William Stewart, (US general surgeon), déclarait
« ... *qu'il était temps de fermer le livre des maladies infectieuses...* ».
- **1992** : Stuart B Levy (The antibiotic paradox)
« ... *cette situation (l'augmentation des résistances) fait naître l'hypothèse stupéfiante que le temps viendra où les antibiotiques ne seront plus qu'un fait d'intérêt historique...».*

Problème de santé publique

Sepsis is one of the most common diseases ¹

Cases per 100,000 population (US / *Europe)



Sepsis

Stroke*

Cancer

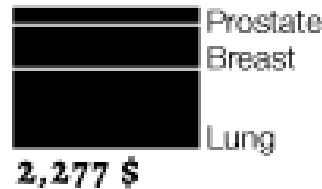
Heart

HIV

Million US-Dollars spent for state-funded research 2011

91 \$

317 \$



Sepsis research receives the lowest funding ²

ATB nouvelles AMM

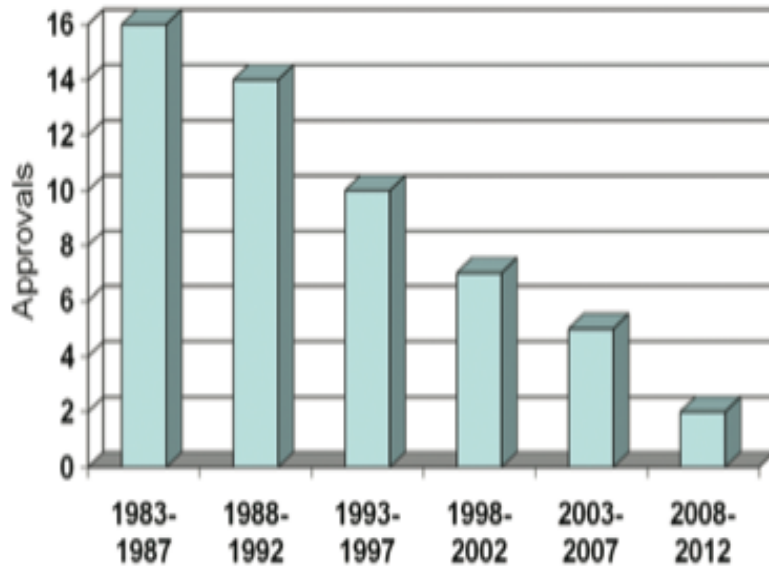


Figure 1. New systemic antibacterial agents approved by the US Food and Drug Administration per 5-year period, through 2012. Modified from Spellberg 2004 [23].

Recherche & développement

- ≥ 10 ans
- 800 M à 1.7 milliards \$

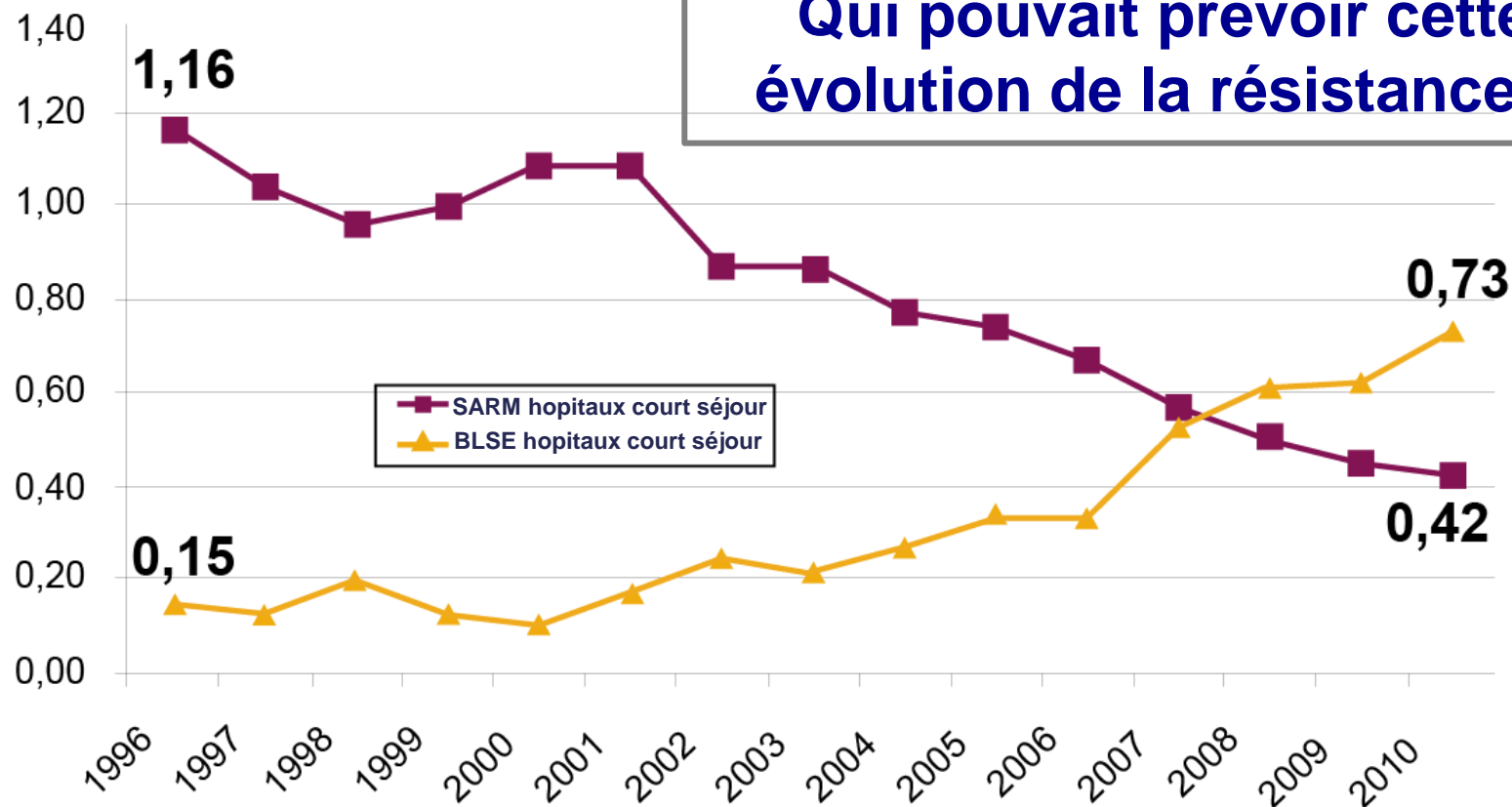
Depuis 20 ans : augmentation +++ du taux d'échec des essais cliniques

	Taux d'abandon		Raisons communes d'échec
	1990	2010	
Phase I	33 %	46 %	
Phase II	43 %	66 %	Efficacité insuffisante (51 %) Problèmes de sécurité (19 %) Problèmes stratégiques (29 %)
Phase III	20 %	30 %	Efficacité insuffisante (66 %) Problèmes de sécurité (21 %)

Sources : Fabio Pammoli et al., « The productivity crisis in pharmaceutical R & D » ; Steven M. Paul et al., « How to improve R & D productivity » ; et John Arrowsmith, « Trial watch : Phase II failures : 2008-2010 » ; « Trial watch : Phase III and submission failures : 2007-2010 » ; et « A decade of change ».

Développer un antibiotique : un pari sur l'avenir

Qui pouvait prévoir cette évolution de la résistance ?



ATB nouvelles AMM

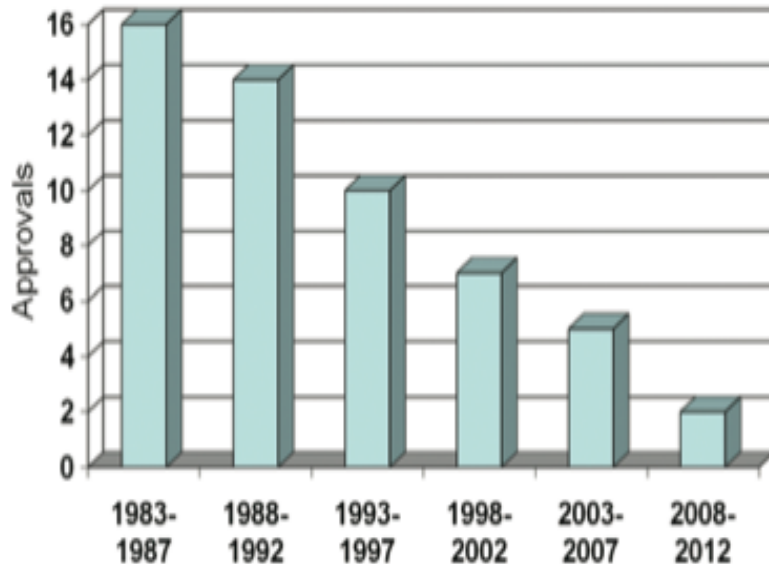


Figure 1. New systemic antibacterial agents approved by the US Food and Drug Administration per 5-year period, through 2012. Modified from Spellberg 2004 [23].

Boucher HW CID 2013; 56 : 1685

Recherche & développement

- ≥ 10 ans
- 800 M à 1.7 milliards \$
- Plus de blockbusters en ATB
- Mode de développement, d'évaluation, de validation, d'adéquation à des besoins en plein changement



Inadaptés à la réalité actuelle

Problème du retour
sur investissement



Développement à minima par
les firmes

Why “Big Pharma” Exited ATB Research

- Potential for return on investment
Acute vs. chronic (esp. with older population)
- New agents are often reserved for niche indications
- Perception of high development costs, e.g., Ketek’s 24,000 patient trial: \$500-800 million
- Regulatory uncertainty, e.g., issues relating to “drug effect”
- Failure of research to discover new molecules

A musculoskeletal drug is worth about \$1.150 billion,
a neuroscience treatment ...\$720 million,
and a medicine for resistant Gram-positive cocci
... only \$100 million.”

Sellers Pharmaceutical Executive 2003

Quelle démarche ?

INDUSTRIEL

USAGERS

- « Profil produit »
- Développement
- Besoin médical



ou



?

Le Dictionnaire VIDAL 2014

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

Caractéristiques communes

- Développement assez ancien...plus de 25 ans pour certaines
Molécules poussées par l'émergence des CA-SAMR (USA)
- Développement à minima :
 - SSTI +++
 - Pneumopathie +
 - Pas infections ostéo-articulaires
- Antibiotiques de “niche”

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
- Pas d'activité : E BLSE, AmpC dérégulée, *P.aeruginosa*, *B. fragilis*, intra cellulaires
- Breakpoint EUCAST 2014
Entérobactéries : 0,5 mg/l Staphylocoques: 1 mg/l
- Activité bactéricide

Sader JAC 2013; 57 : 3178

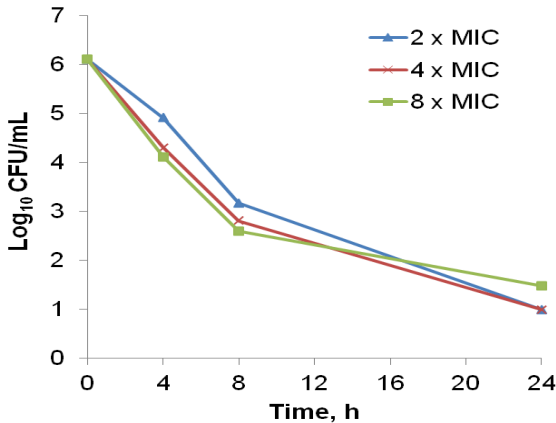
Laudano JB JAC 2011; 66 (Suppl 3) : 11

Saravolatz LD CID 2011; 52 : 1156

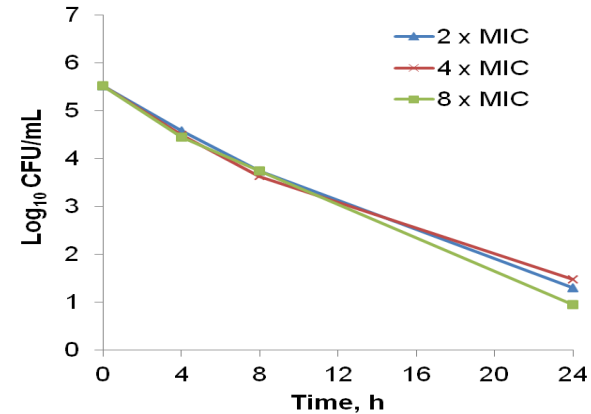
File TM CID 2010; 51 : 1395

A 2 x CMI, l'activité est maximale

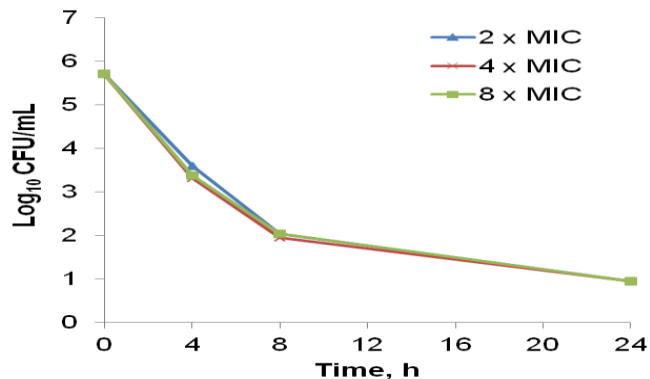
Staphylococcus aureus (MRSA)
(ceftaroline MIC 0.5 mg/L)



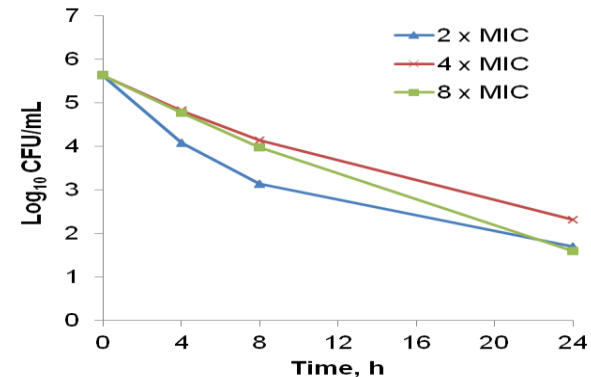
Streptococcus pneumoniae
(ceftaroline MIC 0.12 mg/L)



Klebsiella pneumoniae
(ceftaroline MIC 0.25 mg/L)



Enterobacter cloacae
(ceftaroline MIC 0.25 mg/L)



Activité de la ceftaroline : *S.aureus*

Table 2. Ceftaroline Activity Against *Staphylococcus aureus* Isolates, by Antimicrobial Resistance Phenotype

Phenotype	Isolates Tested, No.	Isolates Inhibited, No. (Cumulative %), by Ceftaroline MIC in µg/mL							MIC ₅₀	MIC ₉₀
		≤0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2		
All isolates	8469	6 (0.1)	19 (0.3)	283 (3.6)	3500 (45.0)	2367 (72.9)	2121 (98.0)	173 (100.0)	0.5	1
Methicillin										
Susceptible	4016	6 (0.1)	19 (0.6)	280 (7.6)	3432 (93.1)	276 (99.9)	3 (100.0)	...	0.25	0.25
Resistant	4453	3 (0.07)	68 (1.6)	2091 (48.6)	2118 (96.1)	173 (100.0)	1	1
Erythromycin										
Susceptible	360	14 (3.9)	244 (71.7)	100 (99.4)	2 (100.0)	0.5	1
Nonsusceptible	4093	3 (0.07)	54 (1.4)	1847 (46.5)	2018 (95.8)	171 (100.0)	1	1
Multidrug resistant ^a	21	6 (28.6)	12 (85.7)	3 (100.0)	1	2

Abbreviations: MIC, minimum inhibitory concentration; MIC₅₀, MIC of 50% of isolates tested; MIC₉₀, MIC of 90% of isolates tested.

^a Defined as resistant to oxacillin, erythromycin, clindamycin, levofloxacin, tetracycline, and trimethoprim/sulfamethoxazole.

Activité in vitro de la céftaroline

Species or group and phenotype (n ^a) ^b	MIC (µg/ml) of indicated drug											
	Ceftaroline			Ceftriaxone			Levofloxacin			Imipenem		
	Range	50%	90%	Range	50%	90%	Range	50%	90%	Range	50%	90%
Gram-negative species												
All <i>Enterobacteriaceae</i> (368)	0.015->32	0.25	>32	0.015->32	0.12	>32	0.015->32	0.06	2	0.06-8	0.25	2
<i>Enterobacter aerogenes</i> , ESBL ⁻ (42)	0.03->32	0.12	>32	0.03->32	0.12	>32	0.03-8	0.06	0.5	0.06-4	1	1
<i>E. cloacae</i> , ESBL ⁻ (41)	0.06-2	0.12	0.5	0.06-8	0.25	0.5	0.015-0.5	0.03	0.06	0.12-1	0.25	0.5
<i>E. coli</i> , ESBL ⁻ (51)	0.015-16	0.06	1	0.015-32	0.06	0.25	0.015-32	0.03	0.25	0.06-2	0.12	0.25
<i>E. coli</i> , ESBL ⁺ (26)	0.06->32	>32	>32	0.015->32	>32	>32	0.015-32	0.25	32	0.06-4	0.12	0.25
<i>K. pneumoniae</i> , ESBL ⁻ (50)	0.03-1	0.06	0.25	0.015-0.5	0.06	0.12	0.015-1	0.06	0.5	0.06-1	0.25	0.5
<i>K. pneumoniae</i> , ESBL ⁺ (43)	0.5->32	32	>32	0.03->32	32	>32	0.03->32	0.5	8	0.06-0.5	0.12	0.25
<i>Morganella morganii</i> (21)	0.06->32	>32	>32	0.015-32	0.5	32	0.015-32	0.06	8	2-4	4	4
<i>P. mirabilis</i> (16)	0.03-32	0.06	4	0.015->32	0.015	0.015	0.03-2	0.03	0.25	0.25-8	2	4
<i>P. rettgeri</i> (6), <i>P. stuartii</i> (9)	0.06->32	1	4	0.015-1	0.06	0.25	0.06->32	0.12	>32	0.5-8	2	4
<i>Proteus vulgaris</i> (16)	0.03->32	16	>32	0.015->32	1	>32	0.015-0.06	0.03	0.06	1-4	2	4
<i>S. marcescens</i> (16)	0.5-16	0.5	8	0.06-4	0.25	2	0.06-1	0.12	0.25	0.25-2	0.5	1
<i>Shigella</i> spp. (15)	0.015-0.25	0.03	0.12	0.03-0.06	0.03	0.06	0.015-0.06	0.03	0.06	0.12-0.25	0.12	0.25
<i>Salmonella</i> spp. (16)	0.06->32	0.12	>32	0.03->32	0.06	>32	0.03-0.25	0.03	0.06	0.12-0.25	0.25	0.25
Non- <i>Enterobacteriaceae</i> (108)	0.03->32	16	>32	0.03->32	>32	>32	0.015->32	1	32	0.12->32	4	>32
<i>Burkholderia cepacia</i> (28)	0.03->32	>32	>32	0.03->32	>32	>32	0.015-32	1	32	0.12->32	8	32
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (25)	0.5->32	16	>32	1->32	>32	>32	0.25->32	2	>32	1-32	1	16
<i>P. aeruginosa</i> , multidrug R (10)	4->32	16	>32	16->32	>32	>32	0.5->32	32	>32	1-32	8	16
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (27)	0.12->32	>32	>32	0.5->32	>32	>32	0.06-32	1	16	8->32	>32	>32

Brown SD AAC 2009

- Moins efficace sur entérobactéries que les autres C3G
- Totalement hydrolysée par certaines β-lactamases (TEM+++)

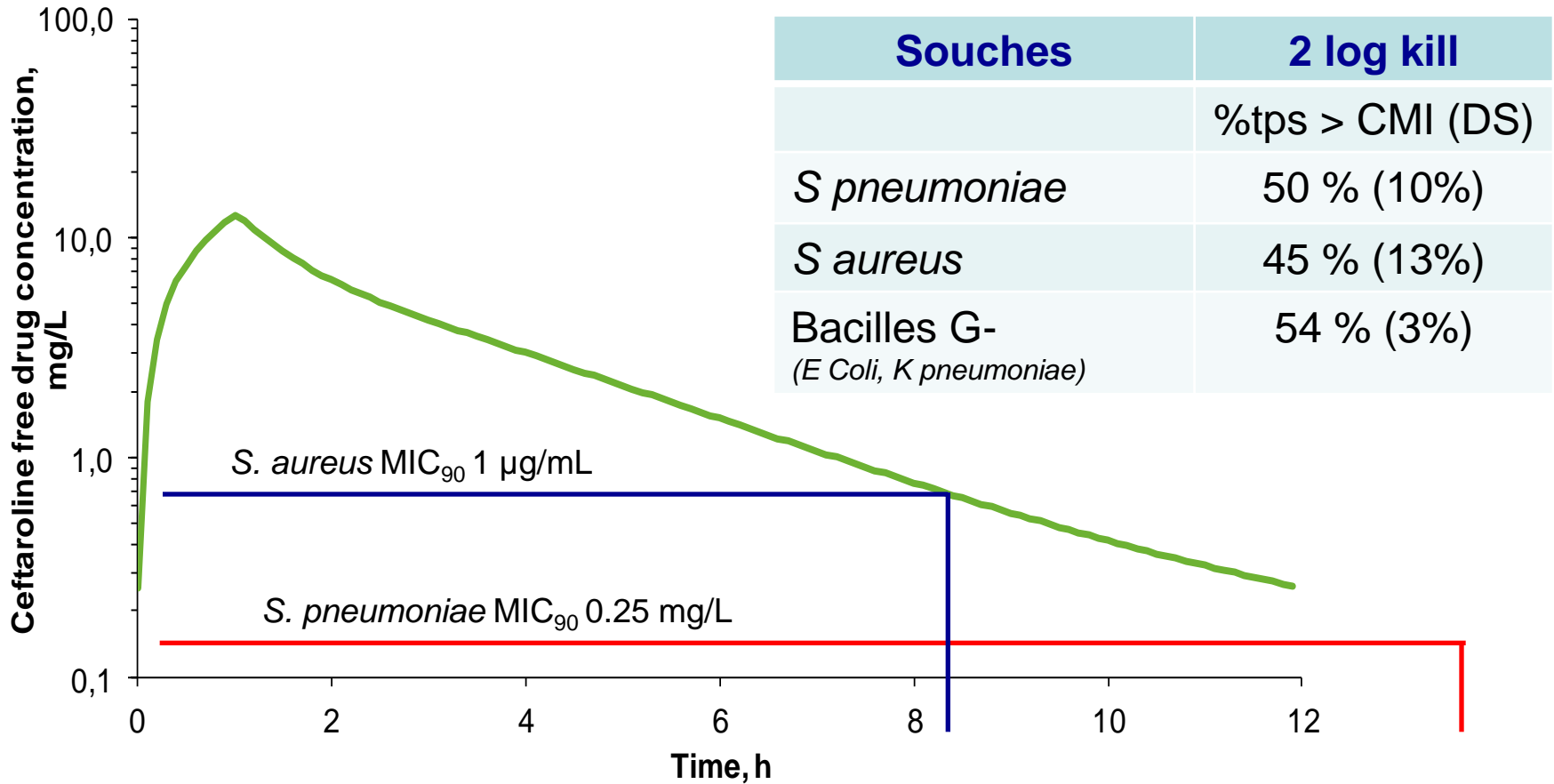
Laudano JB JAC 2011; 66 (Suppl 3) : 11

Saravolatz LD CID 2011; 52 : 1156

File TM CID 2010; 51 : 1395

Pk/Pd

Ceftaroline 600 mg x 2/j



Keel RA AAC 2011 ; 55 : 4028.
Flamm RK CMI 2012 ; 18 (suppl S3) : 419.
Farrell DJ CMI 2012 ;18(suppl S3) : 424

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

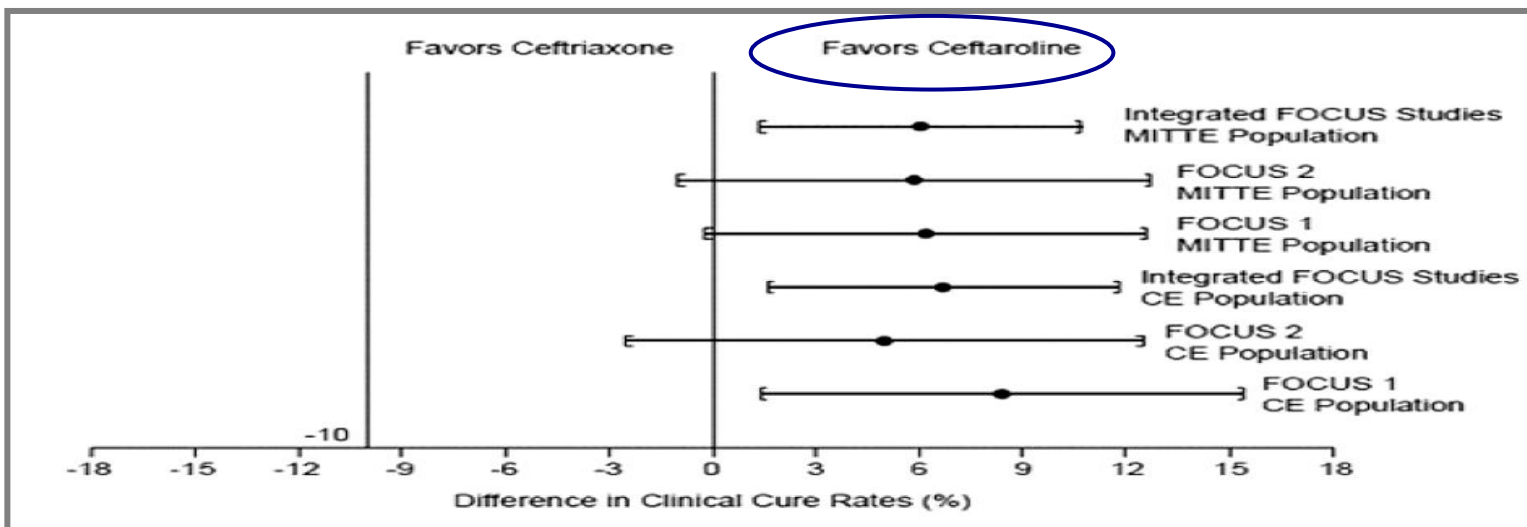
- Hémodialyse intermittente : 22 % de la dose initiale épurée en 4 h

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

Integrated Analysis of FOCUS 1 and FOCUS 2:
Randomized, Doubled-Blinded, Multicenter
Phase 3 Trials of the Efficacy and Safety
of Ceftaroline Fosamil versus Ceftriaxone
in Patients with Community-Acquired Pneumonia

File TM CID 2010; 51 : 1395

- 2 études prospectives de non infériorité, randomisées, x 2 aveugle, multicentriques, 1 240 Pts randomisés
- PAC hospitalisées (PSI III ou IV, hors réanimation)
- Ceftaroline 600 mg/12 h vs Ceftriaxone 1 g/24 h
FOCUS 1 : clarithromycine 500 mg x 2 à J1
- Durée traitement 5 à 8 j



Integrated Analysis of CANVAS 1 and 2: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind Studies to Evaluate the Safety and Efficacy of Ceftaroline versus Vancomycin plus Aztreonam in Complicated Skin and Skin-Structure Infection

Corey GR CID 2010; 51 : 641

- 2 études prospectives de non infériorité, randomisées, multicentriques
- Pts hospitalisés, nécessitant traitement IV
- Ceftaroline 600 mg/12 h

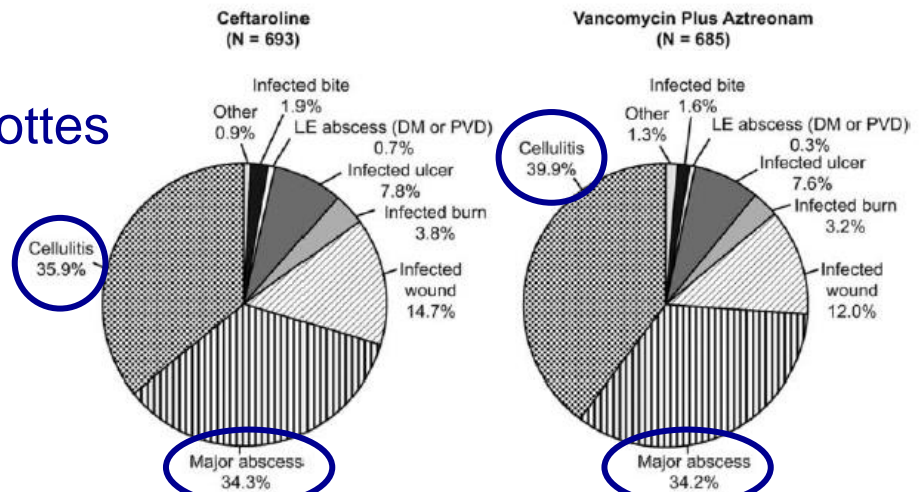
VS

Vanco 1 g/12 h + aztréonam 1 g/12 h

- Durée traitement 5 à 14 j

Mélange de choux et de carottes

Non infériorité...
bien évidemment
démontrée dans toutes les
populations de l'étude



« 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 :

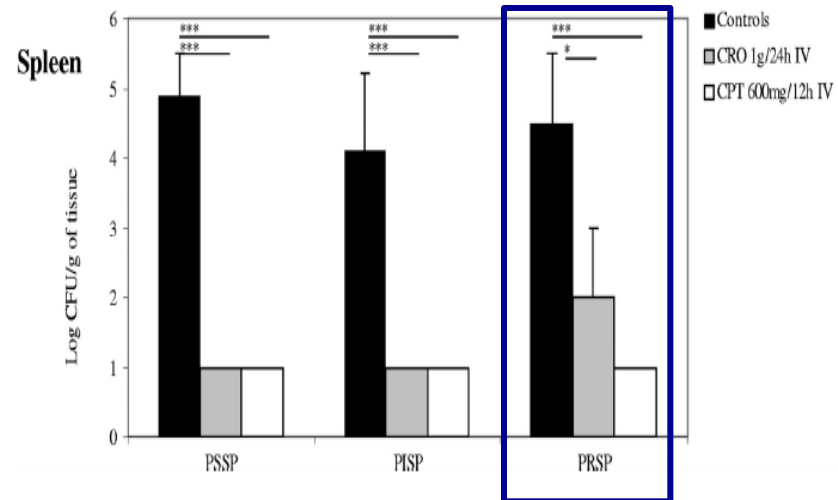
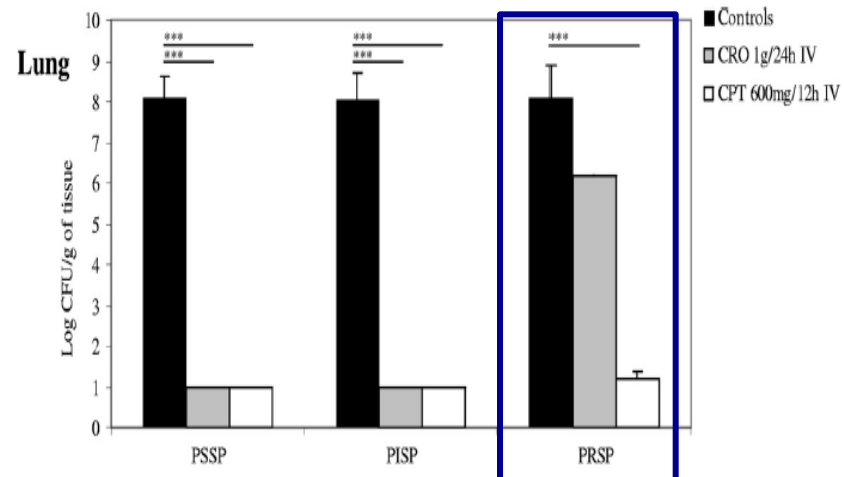
- de l'absence de données d'efficacité en cas de pneumopathies à staphylocoque et à *S. pneumoniae* non sensibles à la pénicilline,
- d'un risque de sélection de résistance du à son spectre trop large.

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:
Ceftariloiné 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



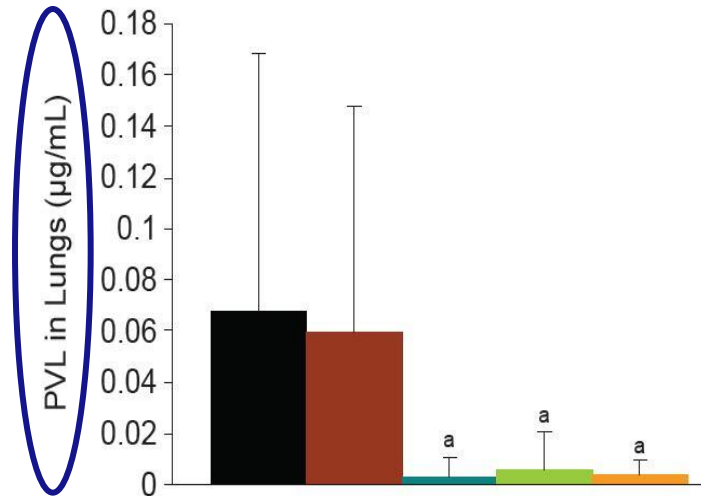
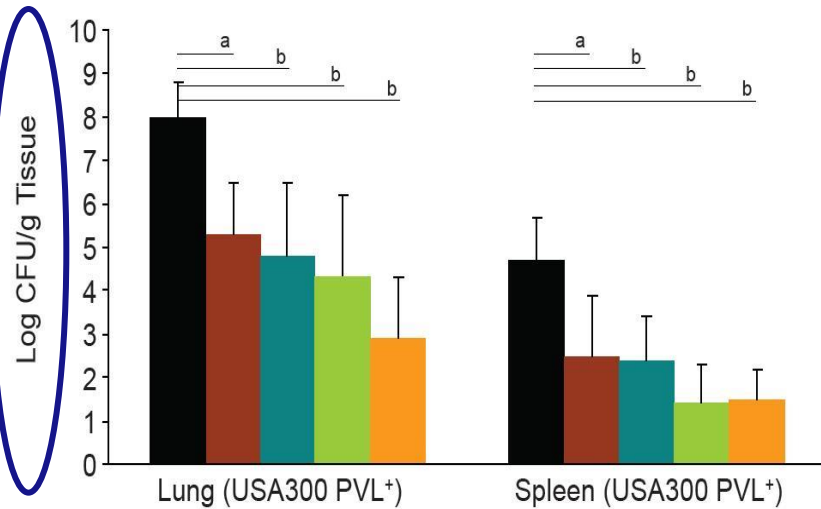
In Vivo Efficacy of Ceftaroline Fosamil in a Methicillin-Resistant and PVL-Producing *Staphylococcus aureus* Rabbit Pneumonia Model

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

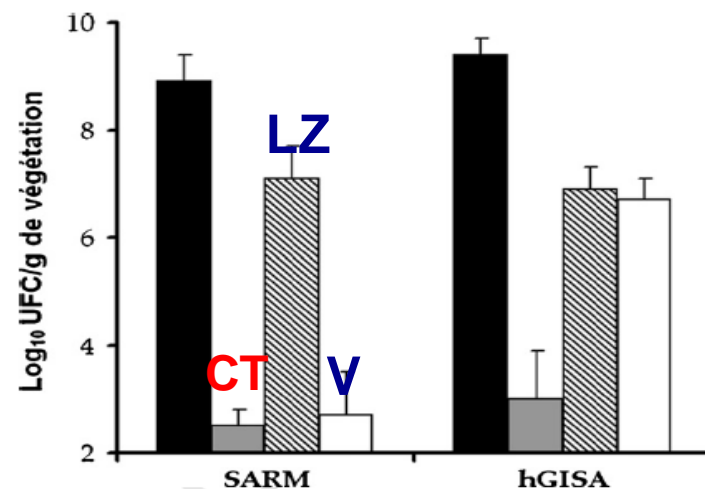
Gatin L AAC 2014

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 active sur les entérobactéries et un peu moins sur les SARM
Hydrolysée par les BLSE
*Aucune activité sur *Pseudomonas aeruginosa**
- Libelle d'AMM
 - Pneumonies nosocomiales (sauf PAVM)
 - PAC
- Posologie
 - 500 mg en 2h toutes les 8 h
 - Cl creat < 30 ml/min, hémodialyse : 250 mg/12 h
 - Ins hépatique : pas de modification

Phase III : pneumonies nosocomiales - étude BAP248/307 -

- 781 patients avec pneumonie associée aux soins, dont 210 PAVM
- Ceftobiprole vs ceftazidime + linézolide, x 2 aveugle
- Critères d'exclusion : infection à EBLSE, *Proteus*, *Pseudomonas*

Sous-analyse chez les patients avec PAVM

	% guérison clinique		Différence , IC95%
	ceftobiprole	ceftazidime+linézolide	
Pneumonie non associée à la ventilation mécanique	77,8%	76,2%,	-1,6 (6,9 ; 10,0)
PAVM	37,7%	55,9%	- 18,2 (-36,4 ; 0,0)

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
28 mai 2014



Ceftobiprole (Mabelio®)

- SMR
 - Modéré dans les pneumonies nosocomiales
 - Insuffisant dans les PAC
- ASMR V (inexistante) dans les pneumonies nosocomiales

ASMR sans objet dans les PAC

- En l'état actuel 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 »



AMM le 23 décembre 2014

AMM par reconnaissance mutuelle

« Prise » de l'AMM belge telle quelle

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.

Adultes (y compris les personnes âgées)

1 à 2 g par jour, à répartir en 2 administrations. Cette posologie peut être doublée en cas d'infections sévères.

Population pédiatrique

25 à 50 mg par kg par jour, à répartir en 2 administrations, avec un maximum de 4 g/jour.

Adaptation posologique si clearance créatinine < 60 ml/min

Témocilline

- CMI des entérobactéries « élevées » (CMI₉₀ : 16 mg/l)
Mais stables dans le temps

Livermore DM JAC 2009; 63 : 243

Tarnberg M ERJCMID 2011; 30 : 981

Rodriguez-Villalobos H JAC 2011 ; 66 : 37

CMI₉₀

BACTÉRIES	% CUMULÉ DE BACTÉRIES (CMI [mg/L])											
	≤0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	≥512
<i>E. coli</i> (n=707) ^a	0	2	9	24	67	92	98	100	100	100	100	
<i>E. coli</i> (n=1031) ^b		0	2	13	37	78	94	99	100			
<i>Klebsiella spp.</i> (n=550) ^a			16	59	85	95	98	98	99	100	100	100
<i>Klebsiella spp.</i> (n=309) ^c			3	8	20	56	83	99	100			
<i>Enterobacter spp.</i> (n=641) ^a	0	1	9	31	57	78	93	97	98	100	100	
<i>Enterobacter spp.</i> (n=247) ^d				5	20	52	86	98	100	100		
<i>Citrobacter spp.</i> (n=136) ^a			11	51	76	98	100					
<i>Citrobacter spp.</i> (n=43) ^d				9	35	74	91	98	100			
<i>Serratia spp.</i> (n=445) ^a			1	3	11	37	78	91	96	98	100	100
<i>Serratia spp.</i> (n=57) ^e					4	19	56	72	82	95	100	
<i>Morganella morganii</i> (n=163) ^a		3	20	60	93	99	99	99	99	99	100	
<i>Morganella morganii</i> (n=32) ^f				44	72	81	91	97	97	100		
<i>Proteus spp.</i> (n=436)	1	6	50	90	96	98	99	99	99	100		
<i>Salmonella spp.</i> (n=84)			1	1	4	55	94	99	100			
<i>Providencia spp.</i> (n=42)		5	38	81	95	95	100					
<i>Yersinia enterocolitica</i> (n=15)			13	47	100							
<i>Shigella spp.</i> (n=34)				6	97	100						
<i>Haemophilus spp.</i> (n=122)	21	93	99	100								
<i>Neisseria gonorrhoea</i> (n=455)	25	35	62	94	100	100						
TOTAL (n=5549)	3	6	17	37	59	81	94	98	99	100	100	100

Tableau d'après le dossier d'AMM 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

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

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

Breakpoints UK : urines 32 mg/l

 systémique 8 mg/l

Breakpoint CA-SFM 2014 : 8 mg/l

(révision possible à 16 mg/l ?)

Livermore DM JAC 2009; 63 : 243

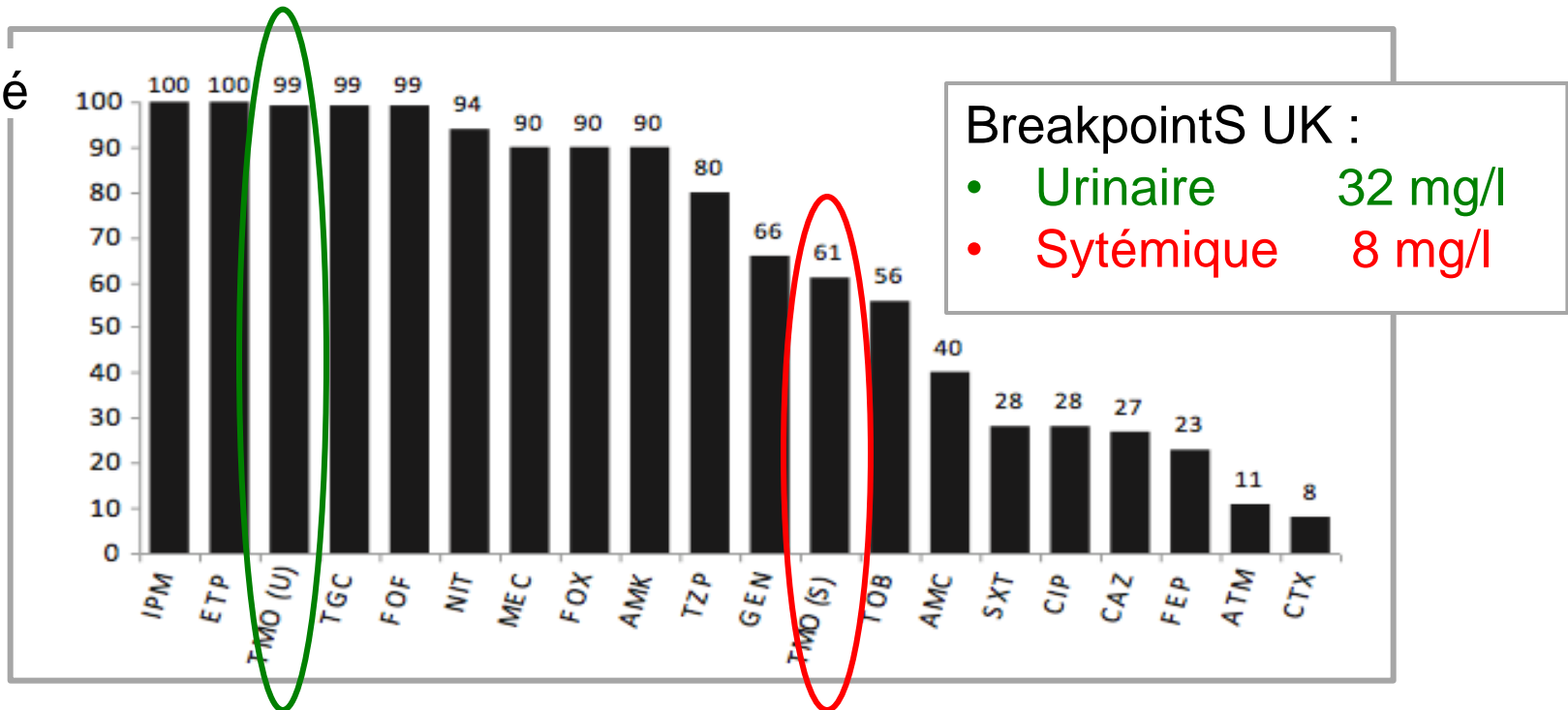
Tarnberg M ERJCMID 2011; 30 : 981

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

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

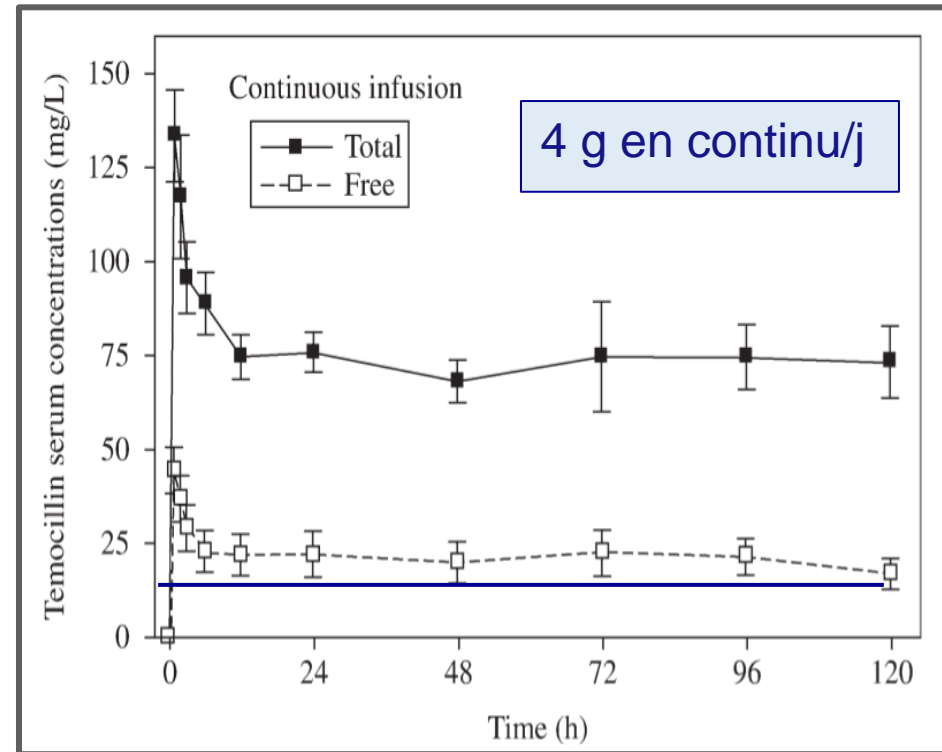
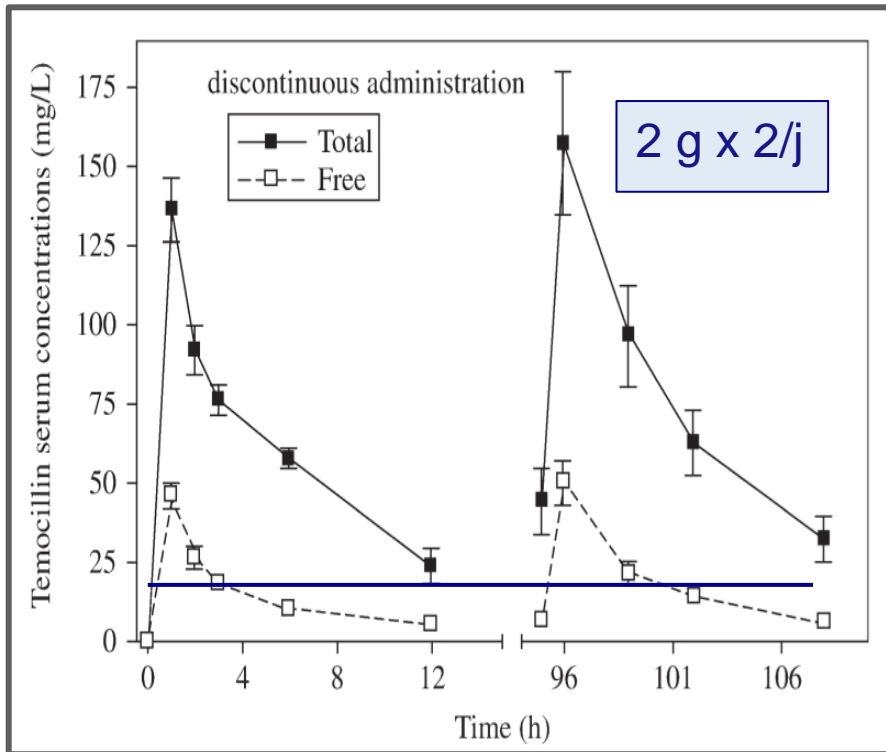
Table 1. MICs of temocillin for *E. coli* strains according to reference methods, inoculum size and the presence of albumin in the medium

<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.

Témocilline

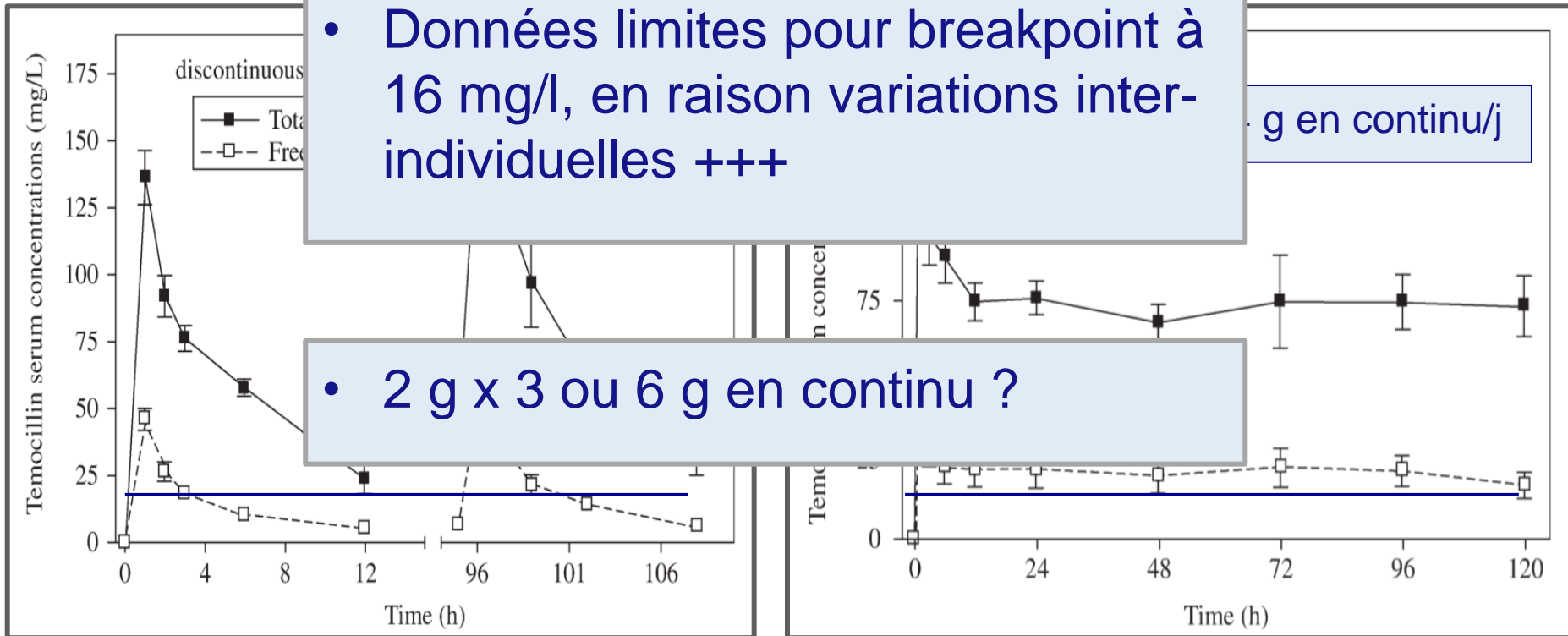
- Données Pk/Pd « limites » (forte liaison protéines et CMI « élevées »)



— CMI₉₀

Témocilline

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



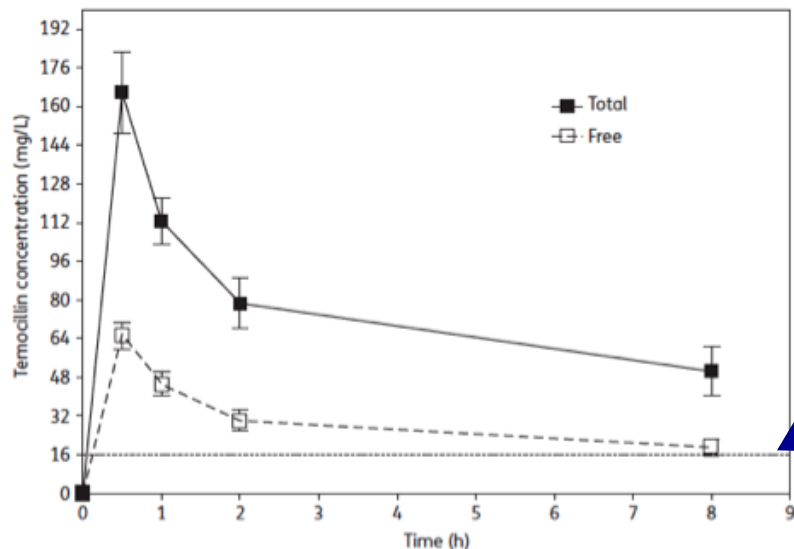
- Données limites pour breakpoint à 16 mg/l, en raison variations inter-individuelles +++

g en continu/j

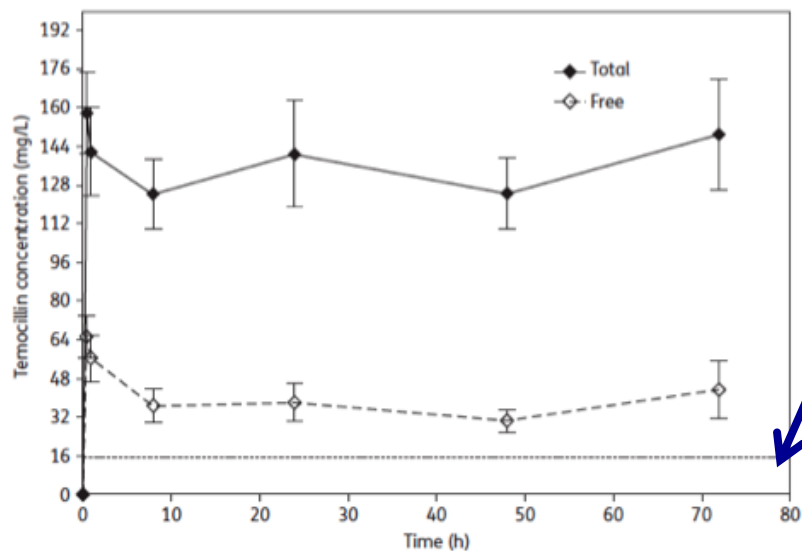
- 2 g x 3 ou 6 g en continu ?

— CMI₉₀

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



En faveur breakpoint
à 16 mg/l



Quelle efficacité?

- Majorité des données datent des années 80
- Données récentes rares
 - ✓ Séries rétrospectives
 - ✓ Quelques case-report

→ PNA, IIA, PAVM...
± bactériémie

Case series demonstrating the use of temocillin as a carbapenem-sparing agent

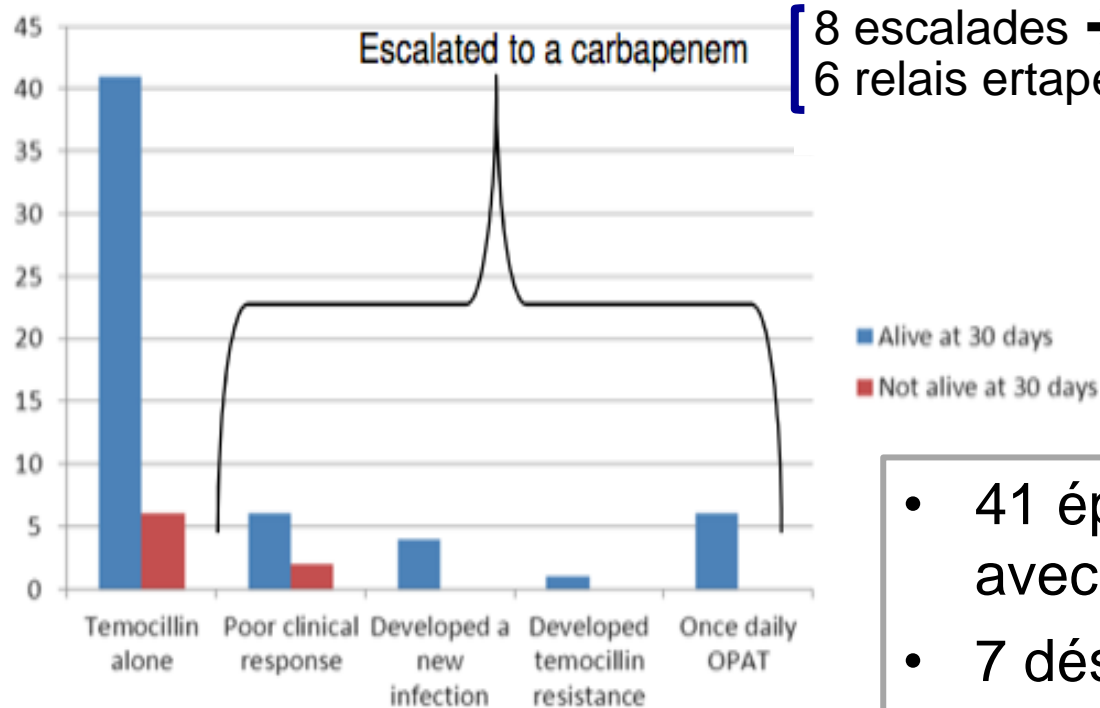
- Rétrospectif (janvier 12 - août 14)
- 67 infections (dont 13 bactériémies) à EBLSE
- Hors réanimation

Table 1: Factors influencing decision to chose temocillin as the preferred agent

Factor influencing decision	No of patients
Only alternative to carbapenem	17
To spare quinolone in patient at risk of <i>Clostridium difficile</i> infection	31
To spare aminoglycoside in patients with renal impairment	15
Poor penetration of aminoglycoside to the lung	8
To prevent prolonged aminoglycoside course	3
To avoid quinolone in breastfeeding mother	1
Patient allergic to quinolones	1

Case series demonstrating the use of temocillin as a carbapenem-sparing agent

Figure 2: Clinical outcomes of patients



8 escalades → carbapénème
6 relais ertapénème pour ambulatoire

- 41 épargnes de carbapénème avec guérison (60 % des cas)
- 7 désescalades carbapénème → témociline
- MAIS, 4 *C. difficile*

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

Quoi de neuf pour les BGN multi-R ?

- 5 associations β -lactamines + inhibiteurs
 - avibactam (ceftaroline, ceftazidime)
 - ceftolozane + tazobactam
 - imipénème + MK-7655 (inhibiteur \approx avibactam)
 - méropénème + RPX-7009 (Carbavance)
- 2 inhibiteurs de la synthèse protéique
- 1 aminoside (plazomicine)
- 1 fluorocycline (eravacycline)
- 1 peptide de défense naturel (brilacidine)
- MAIS aucune molécule n'a d'activité sur classe B (métaallo β -lactamases), ni sur *A. baumannii*...

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				

Avibactam (NLX-104)

- Inhibiteur des β -lactamases (classe A, classe C et certaines classe D)
- Pas d'activité intrinsèque antibactérienne

Table 1 Inhibition of β -lactamase activity by NXL 104 and reference inhibitors

	IC ₅₀ (nM) for inhibition of β -lactamase activity			
	NXL 104	Clavulanate	Tazobactam	Sulbactam
TEM-1	8	58	32	1500
SHV-4	1.5	5	120	ND
CTX-M-15	5	12	6	230
KPC-2	38	6500	80000	ND
P99	100	>10000	1300	21140

Ceftazidime + avibactam

Inhibition +++ des enzymes de classe A et C (AmpC) et d'OXA 48 mais **RIEN** sur les métallos β -lactamases

Mécanisme de R	Souches (n)	CAZ CMI 90	CAZ + Avib CMI 90
CTX-M	57	64	0,5
KPC	59	≥ 128	1
BLSE/AmpC + imperméab	32	≥ 128	2
OXA-48	23	≥ 128	1
MBL	48	≥ 128	≥ 128

N'apporte rien sur *Acinetobacter spp*
(CMI 90 > 16 mg/l vs 32 mg/l pour CAZ)

Pas d'activité sur les anaérobies

Evaluation of Ceftazidime and NXL104 in Two Murine Models of Infection Due to KPC-Producing *Klebsiella pneumoniae*[∇]

Andrea Endimiani,^{1,2} Kristine M. Hujer,^{1,2} Andrea M. Hujer,^{1,2} Mark E. Pulse,³
William J. Weiss,³ and Robert A. Bonomo^{1,2,4*}

Modèle de septicémie : 2 souches KPC

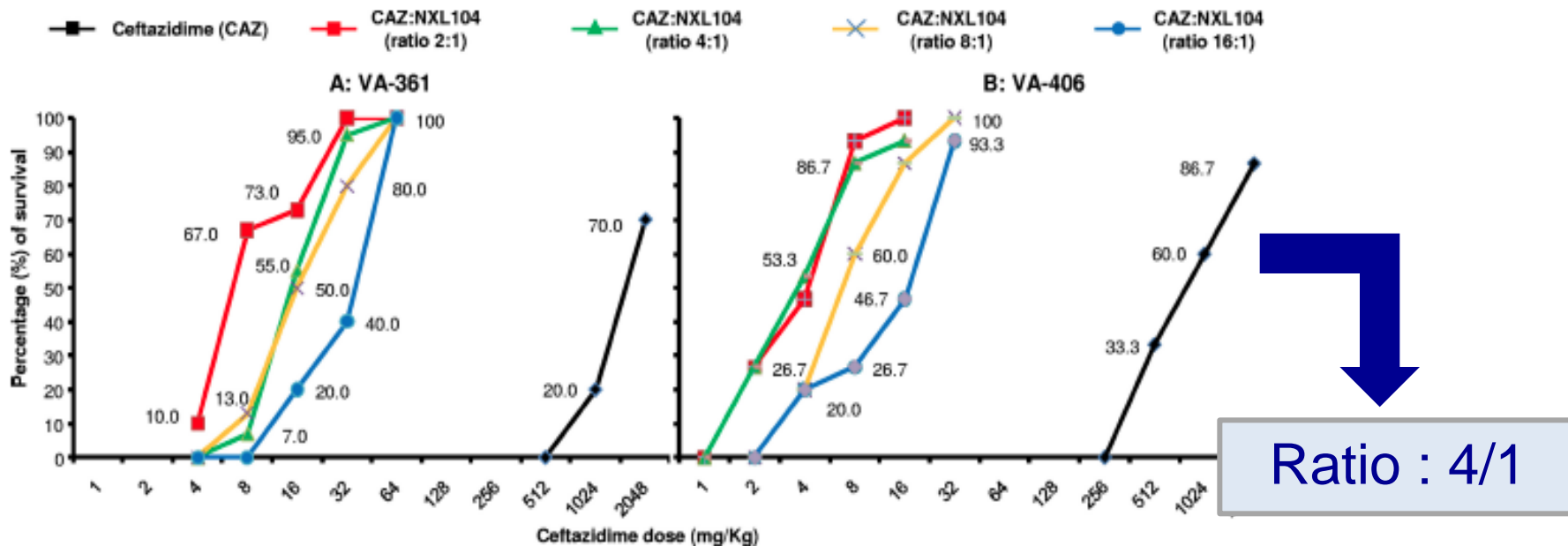


FIG. 1. Survival curves for mice treated with ceftazidime (CAZ) with and without NXL104 in the murine septicemia model due to KPC-producing *K. pneumoniae*. (A) Data regarding KPC-producing *K. pneumoniae* strain VA-361. (B) Data regarding KPC-producing *K. pneumoniae* strain VA-406.

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

Avibactam (NLX-104)

- Association avec ceftazidime (ratio 4/1)
 - 2 g/500 mg, perfusion de 2 h
- phase III vs carbapénème [IIA (+ métronidazole)
IU, PAVM
- AMM USA (mars 2015)
AMM Europe courant 2016
- Association avec ceftaroline
- début phase III vs doripénème : IU et IIA

Lucasti C JAC 2013

Vasquez JA Curr Med Res Opin 2012

Atkas Z Int J Antimicrob Agents 2012

Curcio D Expert Anti Infect Ther 2011

Walktyl A AAC 2011

Louie A AAC 2011

Ceftolozane

- Spectre de la ceftazidime
- Vitesse de bactéricidie > à celle de la ceftazidime
- Stabilité meilleure sur Case hyperproduites +++
- *P.aeruginosa* :
 - 8 à 16 fois > (CMI₅₀ 0,5 à 4 mg/l)
 - Pas d'activité si MBL , variable si classe D (OXA)
- Activité moindre sur Entérobactéries BLSE
 - ➔ Intérêt de l'association avec le tazobactam

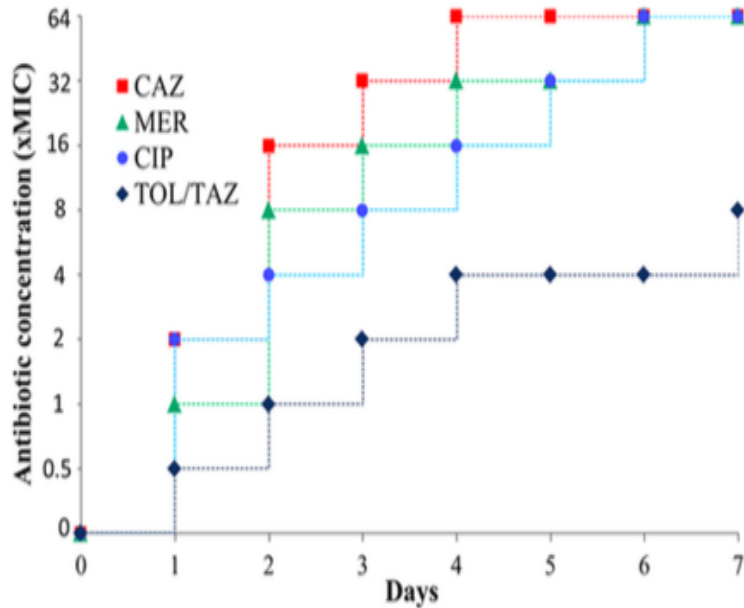
Ceftolozane + tazobactam

- Activité sur EBLSE >>> pipéracilline/tazobactam
CMI₅₀ : 1 mg/L pour *E.coli* CTX-M
4 mg/L pour *K.pneumoniae* CTX-M
- Activité sur entérobactéries ceftazidime-R >> pipéracilline/tazobactam
- Activité limitée sur *Acinetobacter spp*
- Pas d'activité sur MBL

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**

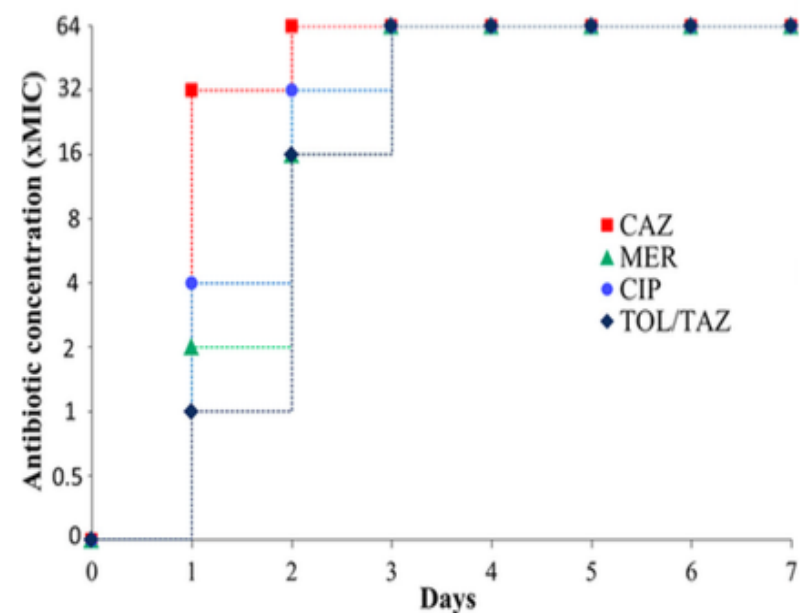
A. In vitro dynamics of resistance development in PAO1



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

- ceftazidime
- meropénème
- ciprofloxacine

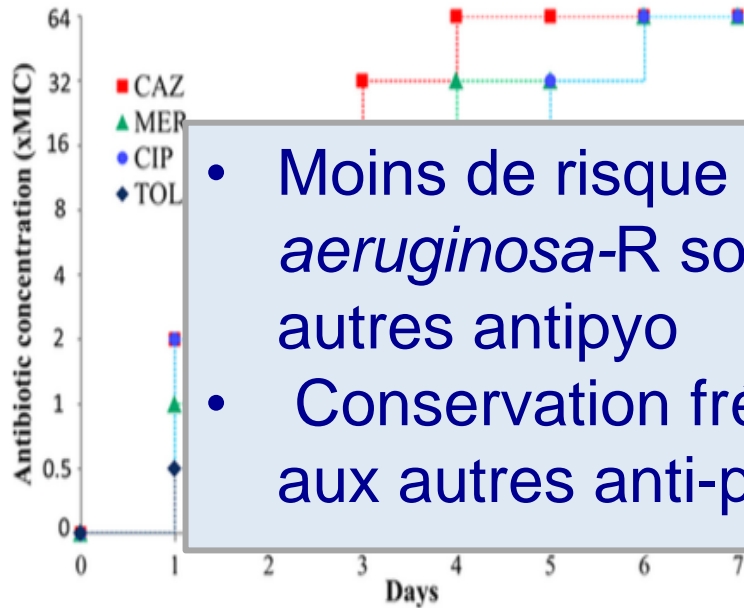
B. In vitro dynamics of resistance development in PAOMS



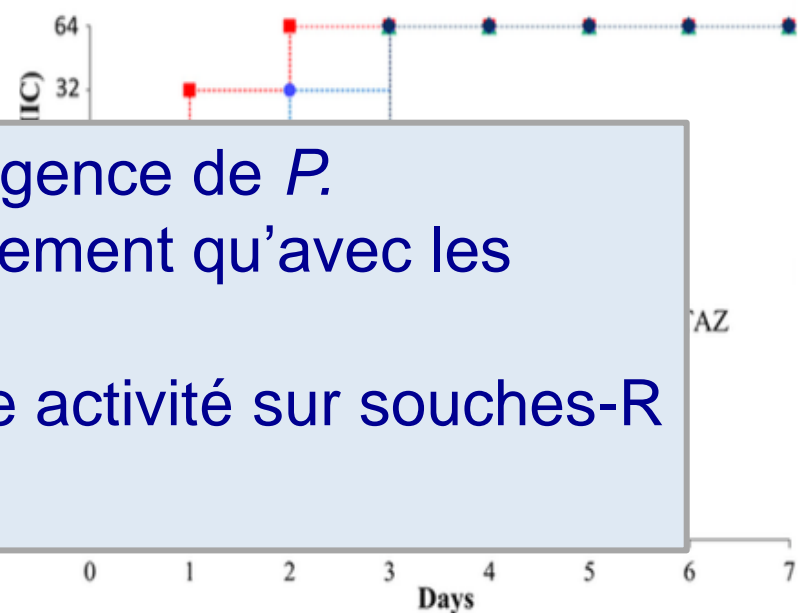
Apparition d'un haut niveau résistance nécessite plusieurs mutations conduisant à une surexpression et à des modifications structurales de AmpC

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

A. In vitro dynamics of resistance development in PAO1



B. In vitro dynamics of resistance development in PAOMS



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

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

Ceftolozane/Tazobactam Plus Metronidazole for Complicated Intra-abdominal Infections in an Era of Multidrug Resistance: Results From a Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial (ASPECT-cIAI)

IIA (vs méropénème)

Joseph Solomkin,¹ Ellie Hershberger,² Benjamin Miller,² Myra Popejoy,² Ian Friedland,^{2,a} Judith Steenbergen,² Minjung Yoon,² Sylva Collins,² Guojun Yuan,² Philip S. Barie,³ and Christian Eckmann⁴

CID 2015 ; 60 : 1462

Ceftolozane-tazobactam compared with levofloxacin in the treatment of complicated urinary-tract infections, including pyelonephritis: a randomised, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cUTI)

Lancet 2015 ; 385 : 1949

Florian M Wagenlehner, Obiamiwe Umeh, Judith Steenbergen, Guojun Yuan, Rabih O Darouiche

IU vs lévofloxacine

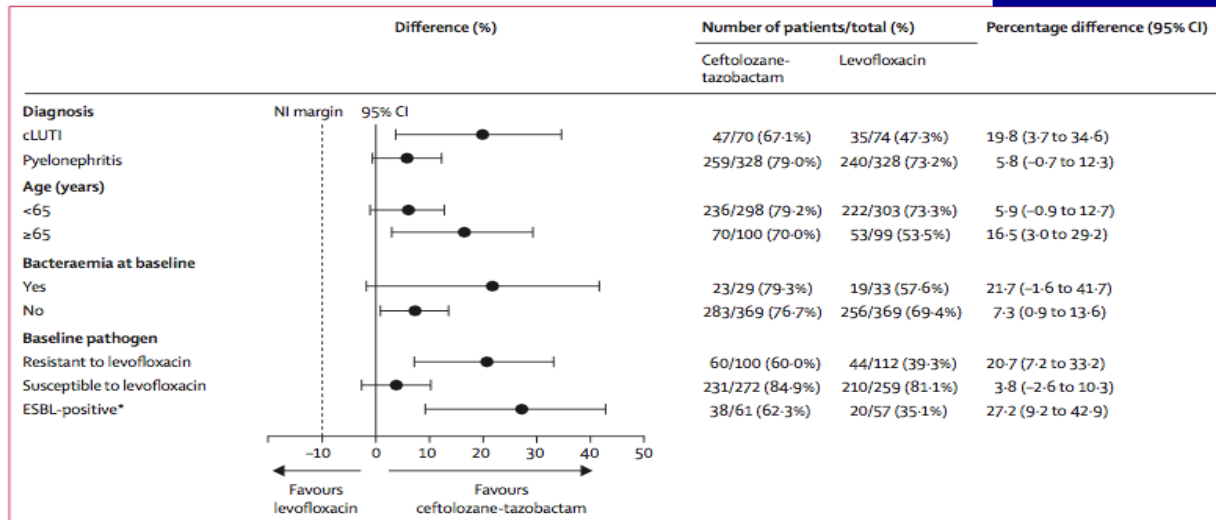


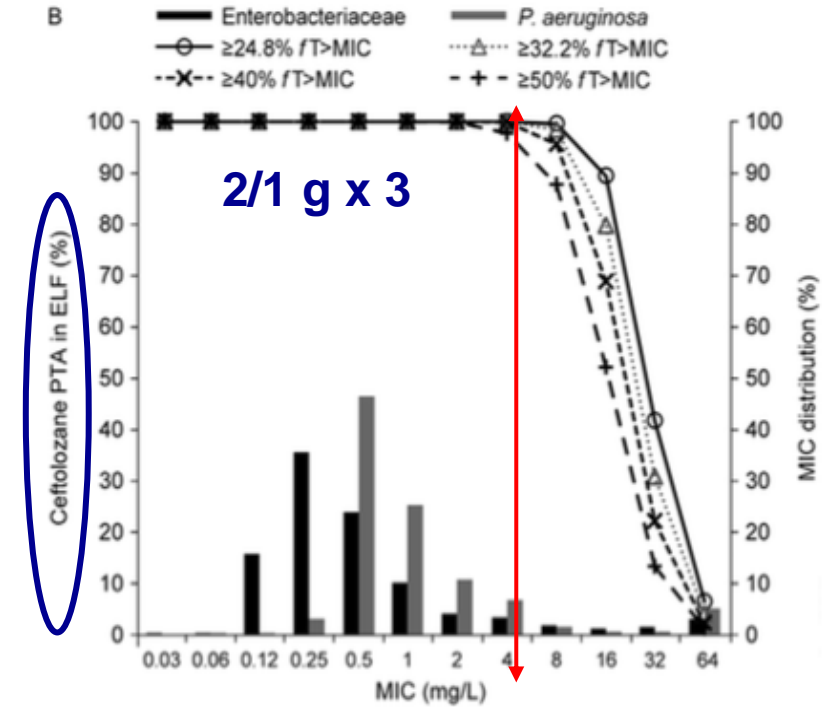
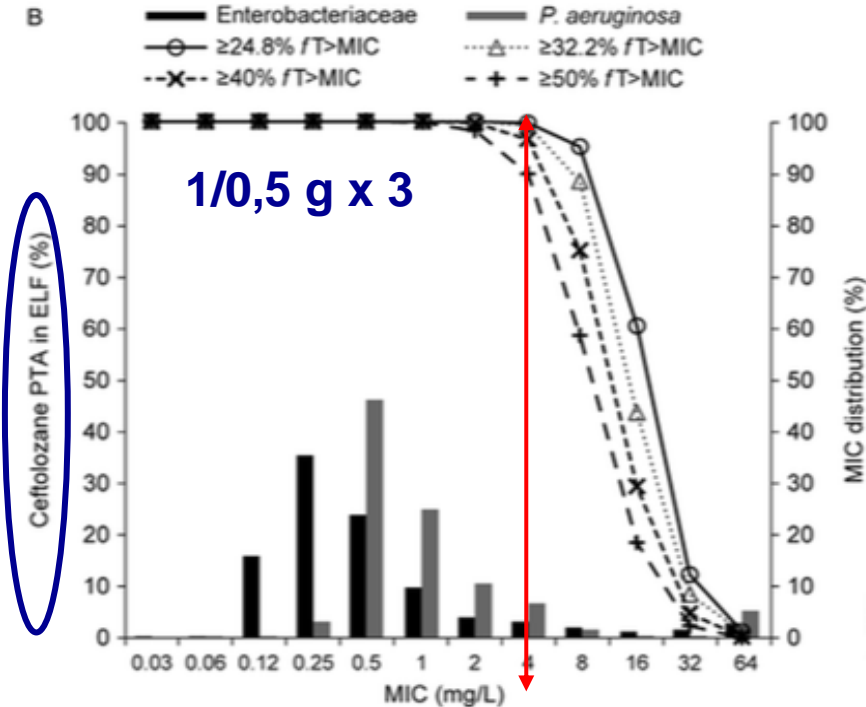
Figure 3: Composite cure at test-of-cure visit, by subgroup, in the microbiological modified intention-to-treat population
 NI=non-inferiority. cLUTI=complicated lower-urinary-tract infection. ESBL=extended-spectrum β -lactamase. *Includes isolates of *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, and *Serratia marcescens*.

**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

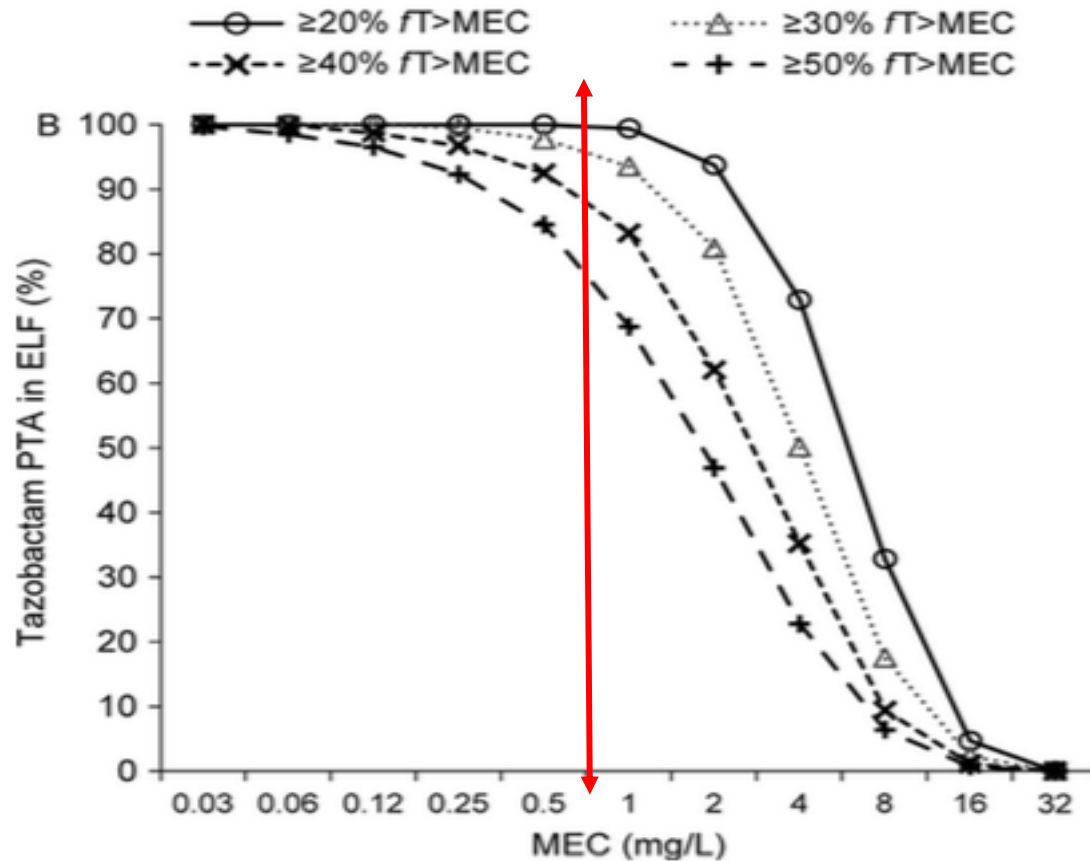
Ceftolozane/Tazobactam Pharmacokinetic/ Pharmacodynamic-Derived Dose Justification for Phase 3 Studies in Patients With Nosocomial Pneumonia

- 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

	Témocilline	Ceftazidime-avibactam	Ceftolozane-tazobactam
Statut	AMM dec 2014	AMM en approche	AMM oct 2015
Forces	Epargneur de carbapénèmes	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-imipénème • Anaérobies • BLSE
Faiblesses	Pk/Pd « limites »	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"> • Carbapénèmases • AmpC hyperproduite • Oxacillinases d'<i>Acinetobacter</i> Pk ≠ molécule et l'inhibiteur

Imipénème + MK-7655 (Relebactam)

- MK-7655 = inhibiteur de bêta-lactamase proche de l'avibactam
- Donc: inhibiteur des enzymes de classe A et C ...**mais PAS des MBL !!! et pas terrible sur OXA-48**
- Phase II (125 et 250 mg) IUc et IIAc vs IMIP seul
- Activité limitée sur *A. baumannii* *S.maltophilia*

Espèce	CMI IMIP	CMI IMIP +MK-7655
Entérobactéries		
KPC	2->64	0,12-1
AmpC/BLSE + imperméabilité	2-16	0,25-1
OXA-48	4->64	0,5-> 64
MBL	4->64	4->64
<i>P.aeruginosa</i>		
Sauvage	0,25-2	0,12-0,5
IMIP-R OprD	16->64	1-4
Case +++	2-32	0,5-4
MDR	8-64	2-16

Méropénème + RPX-7009 (Carbavance)

- Activité sur les KPC: diminution d'un facteur 512 en présence de 4 mg/L de RPX7009
- Peu d'activité sur les souches de *P. aeruginosa* résistantes aux carbapénèmes
- Pas d'activité sur OXA-23 (*Acinetobacter*)
- Phase III en cours: infections IU et infections dues à des entérobactéries résistantes aux carbapénèmes

- Et si l'avenir était ailleurs que dans les ATB :
 - peptides
 - Ac monoclonaux, vaccins
 - inhibition du Quorum sensing
 - bactériophages.....

- ICD et greffe fécale

- Asticothérapie (Maggot)
 - Ambroise Paré en 1557... des essais randomisés !
 - disponibilité ATU depuis 2006 en France
- Apithérapie (miel)
 - pas celui du commerce (irradiation préalable)
 - raccourcit la cicatrisation

Bourlioux P Ann Pharm Fr 2013

Cochrane database Syst Review 2008