

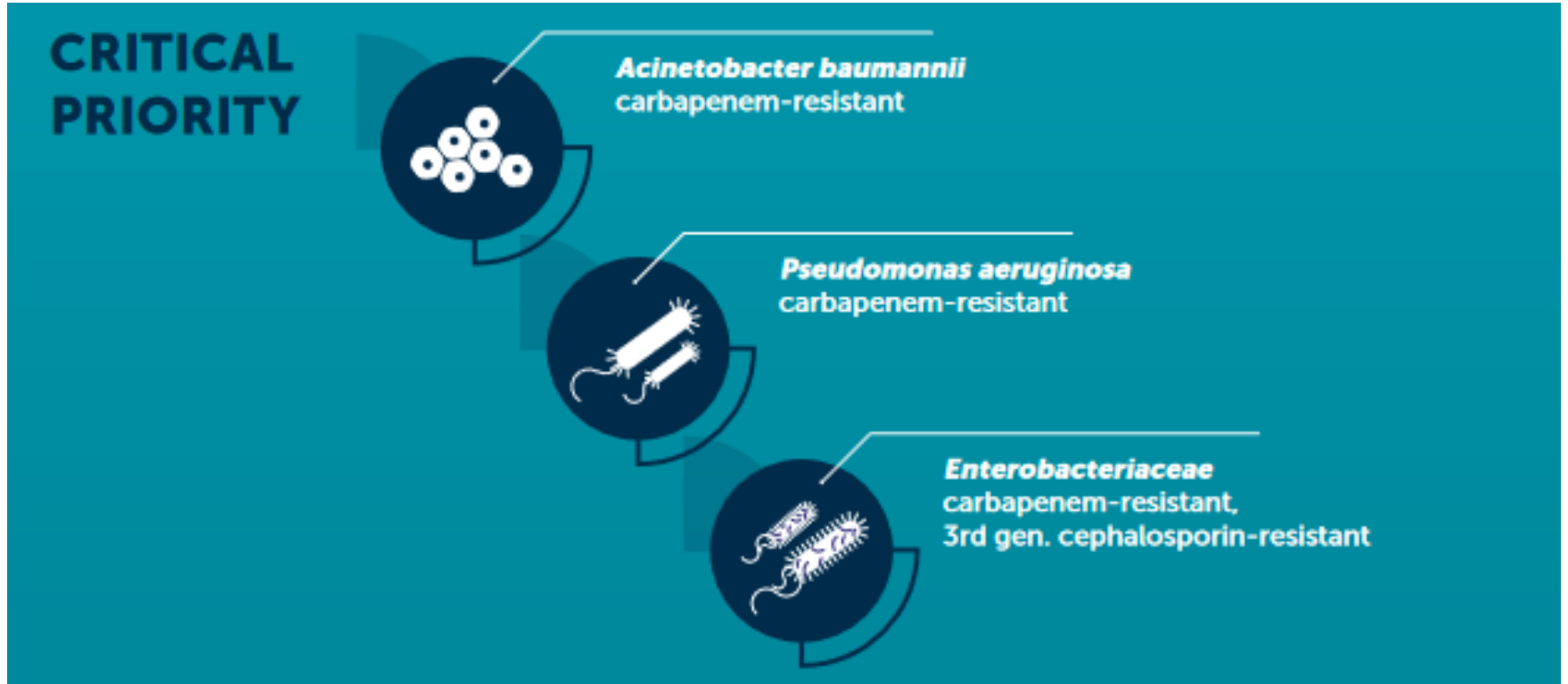
Quelle réponse aux résistances ? La recherche en anti-infectieux et le pipeline

David Boutoille

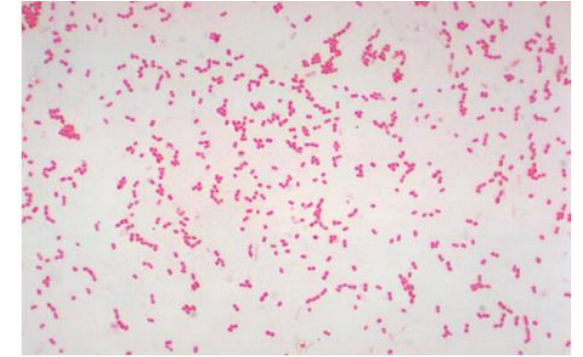
Maladies Infectieuses et Tropicales – CHU de Nantes

<https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240047655>

**2021 ANTIBACTERIAL
AGENTS IN CLINICAL AND
PRECLINICAL DEVELOPMENT:**
an overview and analysis

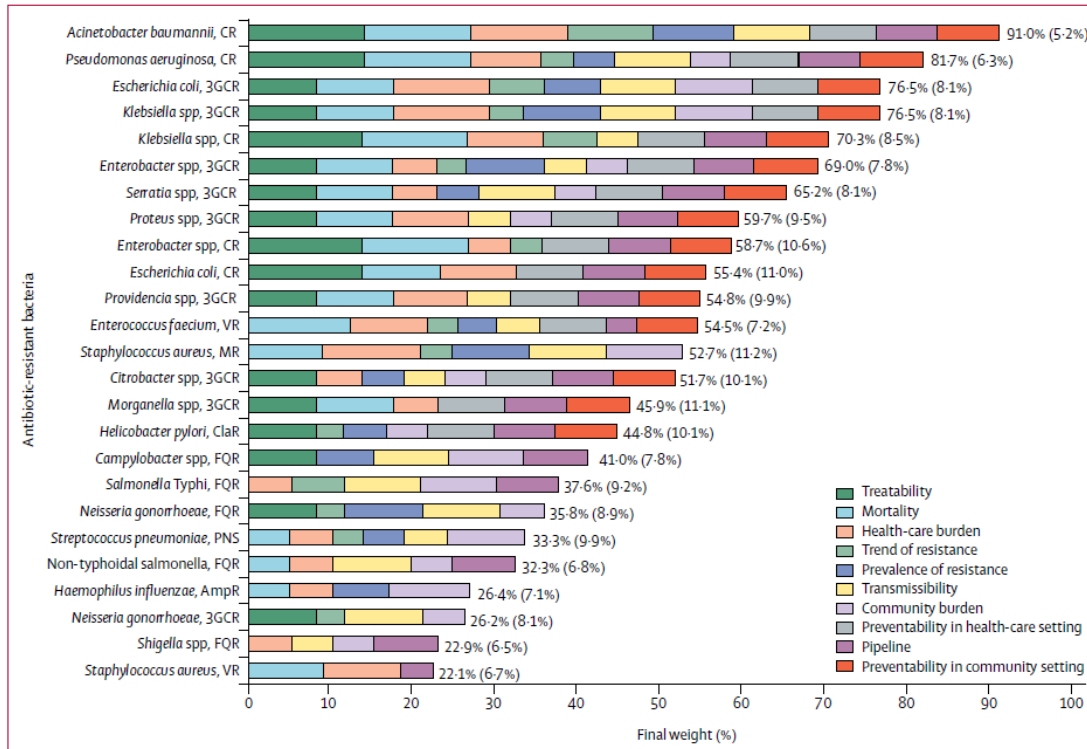


Acinetobacter baumannii



Classé par l'OMS au sommet des priorités en terme de besoin de nouveaux antibiotiques

Lancet Infect Dis 2018



Carbapénémases de types OXA (classe D)

Carbapénémases de type MBL

Efflux

Imperméabilité

Figure 2: Final ranking of antibiotic-resistant bacteria

Mean (SD) pathogen weights were derived by the software from the survey participants' preferences. The segments represent the contribution of each criterion to each pathogen's final weight. CR=carbapenem resistant. 3GCR=third-generation cephalosporin resistant. VR=vancomycin resistant. MR=meticcillin resistant. ClAR=clarithromycin resistant. FQR=fluoroquinolone resistant. PNS=penicillin non-susceptible. AmpR=ampicillin resistant.

Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of AmpC β -lactamase-Producing Enterobacterales, Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*, and *Stenotrophomonas maltophilia* Infections

Authors

Pranita D. Tamma,¹ Samuel L. Aitken,² Robert A. Bonomo,³ Amy J. Mathers,⁴ David van Duin,⁵ & Cornelius J. Clancy⁶

- **Infections modérées : urines, peau**
 - Monothérapie ampi-sulbactam 3g toutes les 4 h
 - Alternatives : minocycline, tigécycline, colistine, céfidérocol
- **Autres :**
 - **Au moins bithérapie avec ampi-sulbactam fortes doses (9g/8h), même si souche non sensible**
 - + tigécycline, minocycline, colistine
- Pas de fosfomycine, pas de rifampicine
- Pas de nébulisation.



Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial

Matteo Bassetti, Roger Echols, Yuko Matsunaga, Mari Ariyasu, Yohei Doi, Ricard Ferrer, Thomas P Lodise, Thierry Naas, Yoshihito Niki, David L Paterson, Simon Portsmouth, Julian Torre-Cisneros, Kiichiro Toyozumi, Richard G Wunderink, Tsutae D Nagata

Etude de phase 3, randomisée ouverte

Infections à BGN carba-R :

- Pneumonies nosocomiales (45 %)
- Bactériémies et Sepsis (31 %)
- Infections urinaires compliquées (24 %)

Critères principaux :

- Guérison clinique pour pneumonies et sepsis
- Éradication microbiologique pour les urines

Parmi les critères secondaires :

- Mortalité J14 et J28

- **Céfidérol** (2 g /8H sur 3h) : n=101 (85 % monothérapie)
- BAT : n=51 (61 % combinaisons)

Mortalité à J28 :

50 % Céfidérol vs 18 % BAT

Malgré guérison clinique et éradication similaires
Liée à *Acinetobacter baumannii*

	Cefiderocol (n=101)	Best available therapy (n=49)
<i>Acinetobacter</i> spp*	21/42 (50%)	3/17 (18%)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	19/39 (49%)	3/17 (18%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	8/34 (24%)	4/16 (25%)
Without <i>Acinetobacter</i> spp	6/28 (21%)	4/15 (27%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6/17 (35%)	2/12 (17%)
Without <i>Acinetobacter</i> spp	2/11 (18%)	2/11 (18%)
<i>Escherichia coli</i>	1/6 (17%)	0/3
Without <i>Acinetobacter</i> spp	0/3	0/1
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	4/5 (80%)	NA
Without <i>Acinetobacter</i> spp	2/3 (67%)	NA

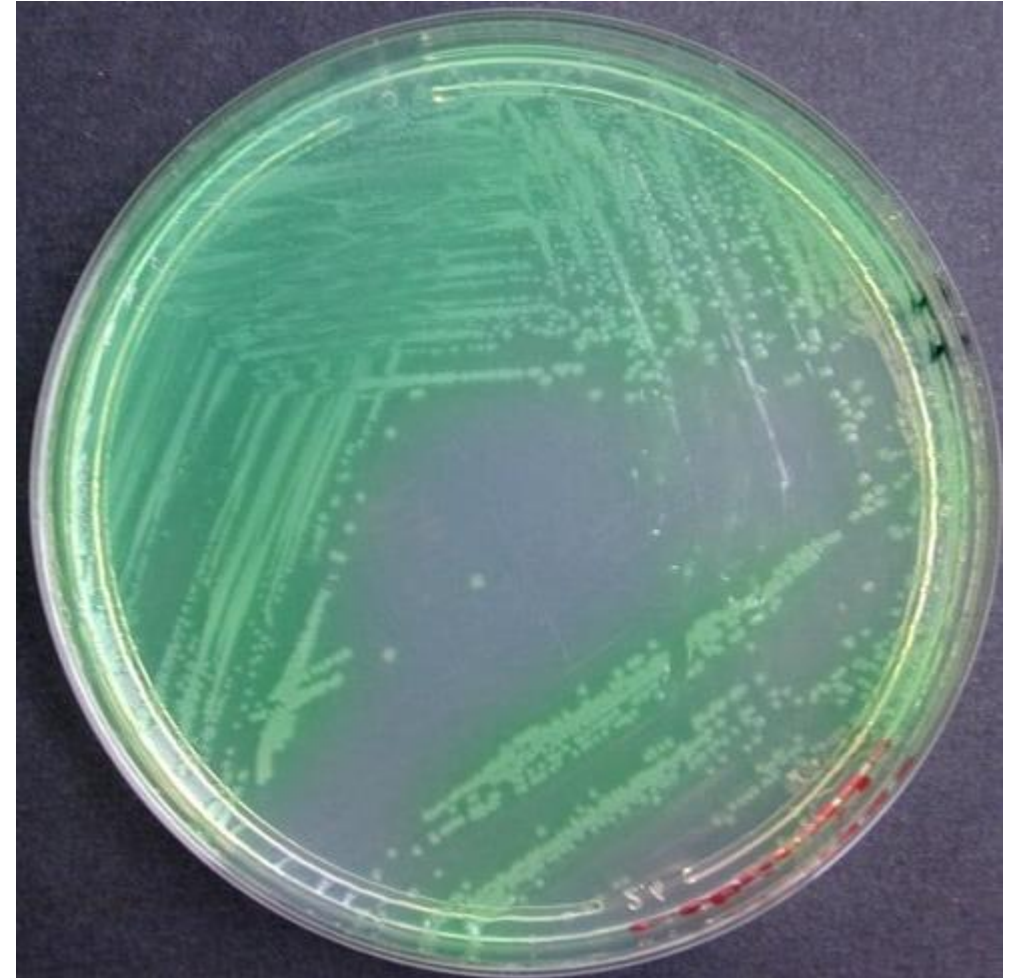
Data are n/N (%). NA=not available. *Includes *Acinetobacter baumannii* (for 39 patients assigned cefiderocol and 17 assigned best available therapy), *Acinetobacter nosocomialis* (for two patients assigned cefiderocol), and *Acinetobacter radioresistens* (for one patient assigned cefiderocol).

Table 6: All-cause mortality at the end of study by most frequent baseline pathogen in the safety population

Des incertitudes pour le céfidérocol

- Biais ?
- Mécanismes de résistance propres à *A. baumannii* ?
- Hétérorésistance => nécessité d'une bithérapie ? (Choby JE. Lancet Infect Dis 2021)
- Pénétration du céfidérocol dans le film alvéolaire ?

Pseudomonas aeruginosa



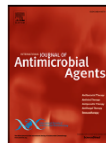
Action des nouvelles β -lactamines ou nouvelles associations BL-BLI

	BLSE	OXA-48	MBL (dont NDM)	KPC	DTR-PA*	DTR-AB**
Ceftolozane-tazobactam	■	■	■	■	■	■
Imipénème-Relebactam	■	■	■	■	■	■
Méropénème-Vaborbactam	■	■	■	■	■	■
Ceftazidime-Avibactam	■	■	■	■	■	■
Aztréonam-avibactam	■	■	■	■	■	■
Cefiderocol	■	■	■	■	■	■

*Difficult-to-treat *P. aeruginosa*

** Difficult-to-treat *A. baumannii*

D'après Bassetti M *et al.* Antibiotics 2020



In vitro activity of ceftolozane/tazobactam against multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* from patients in Western Europe: SMART 2017-2020



James A. Karlowsky^{a,b}, Sibylle H. Lob^{a,*}, Fakhar Siddiqui^c, Brune Akrich^d,
C. Andrew DeRyke^c, Katherine Young^c, Mary R. Motyl^c, Stephen P. Hawser^e,
Daniel F. Sahn^a

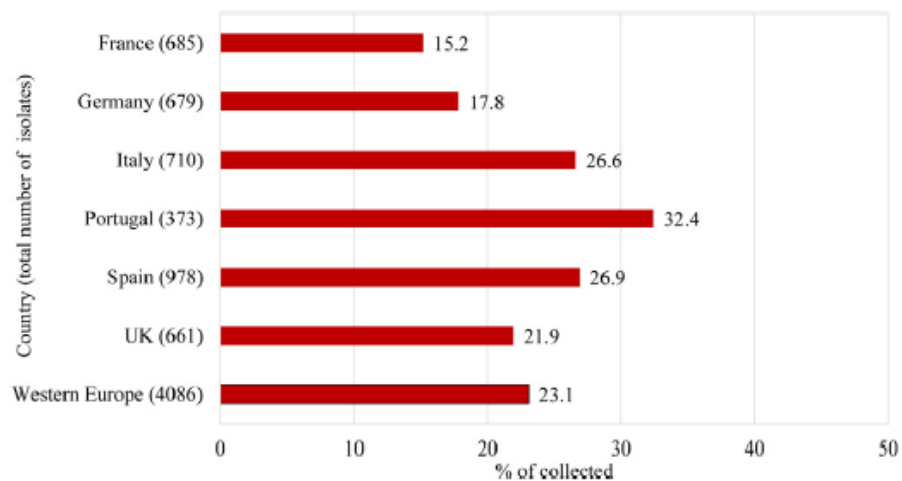


Figure 1. MDR rate among collected *P. aeruginosa* isolates.

In vitro susceptibility of all isolates and MDR isolates of *P. aeruginosa* collected in the SMART global surveillance program from 2017 to 2020 in Western Europe

Country/region (n)	% Susceptible										
	C/T	MEM	IMI ^a	P/T ^a	FEP ^a	CAZ ^a	ATM ^a	LVX ^a	AMK	CST	CZA ^b
All isolates											
France (685)	96.1	85.7	81.3	81.2	85.5	82.8	86.6	77.2	95.2	99.7	97.0 (531)
Germany (679)	96.9	78.1	74.7	79.2	85.3	81.1	81.9	72.8	96.5	100	96.1 (484)
Italy (710)	90.4	76.6	76.6	69.3	79.2	73.4	77.0	65.4	89.9	99.6	92.4 (514)
Portugal (373)	89.3	66.8	65.7	64.3	70.8	64.9	73.2	66.0	94.9	100	95.1 (244)
Spain (978)	93.4	75.3	74.2	73.1	76.8	74.8	81.5	59.8	93.8	99.4	92.3 (715)
United Kingdom (661)	92.1	79.9	77.3	78.1	80.5	78.1	81.7	72.0	88.5	97.0	92.0 (528)
Western Europe (4086)	93.3	77.7	75.6	74.8	80.1	76.6	80.9	68.4	93.0	99.2	93.9 (3016)
MDR isolates											
France (104)	74.0	46.2	41.3	12.5	15.4	21.2	26.9	33.7	74.0	99.0	79.7 (74)
Germany (121)	84.3	28.1	28.9	10.7	22.3	24.8	18.2	34.7	82.6	100	76.8 (82)
Italy (189)	65.1	27.0	32.3	6.9	26.5	20.1	24.3	19.0	63.0	98.9	70.5 (129)
Portugal (121)	66.9	22.3	22.3	4.1	14.9	6.6	25.6	23.1	86.0	100	81.8 (66)
Spain (263)	76.8	26.2	28.9	12.5	21.7	22.4	36.5	14.1	81.0	98.5	74.5 (208)
United Kingdom (145)	64.8	29.0	28.3	19.3	16.6	20.7	21.4	21.4	50.3	87.6	64.3 (115)
Western Europe (943)	72.0	28.7	30.0	11.1	20.4	19.8	26.9	22.2	72.7	97.3	73.6 (674)

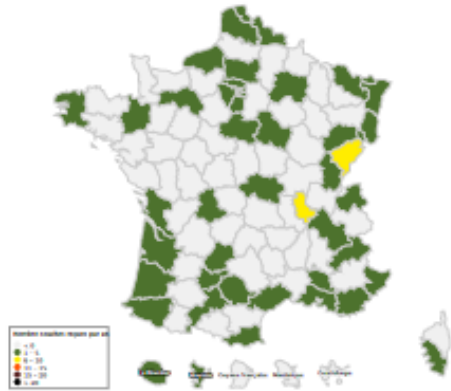
Abbreviations: C/T, ceftolozane/tazobactam; MEM, meropenem; IMI, imipenem; P/T, piperacillin/tazobactam; FEP, cefepime; CAZ, ceftazidime; ATM, aztreonam; LVX, levofloxacin; AMK, amikacin; CST, colistin; CZA, ceftazidime/avibactam.

^a The results represent % Susceptible, Increased Exposure (SIE).

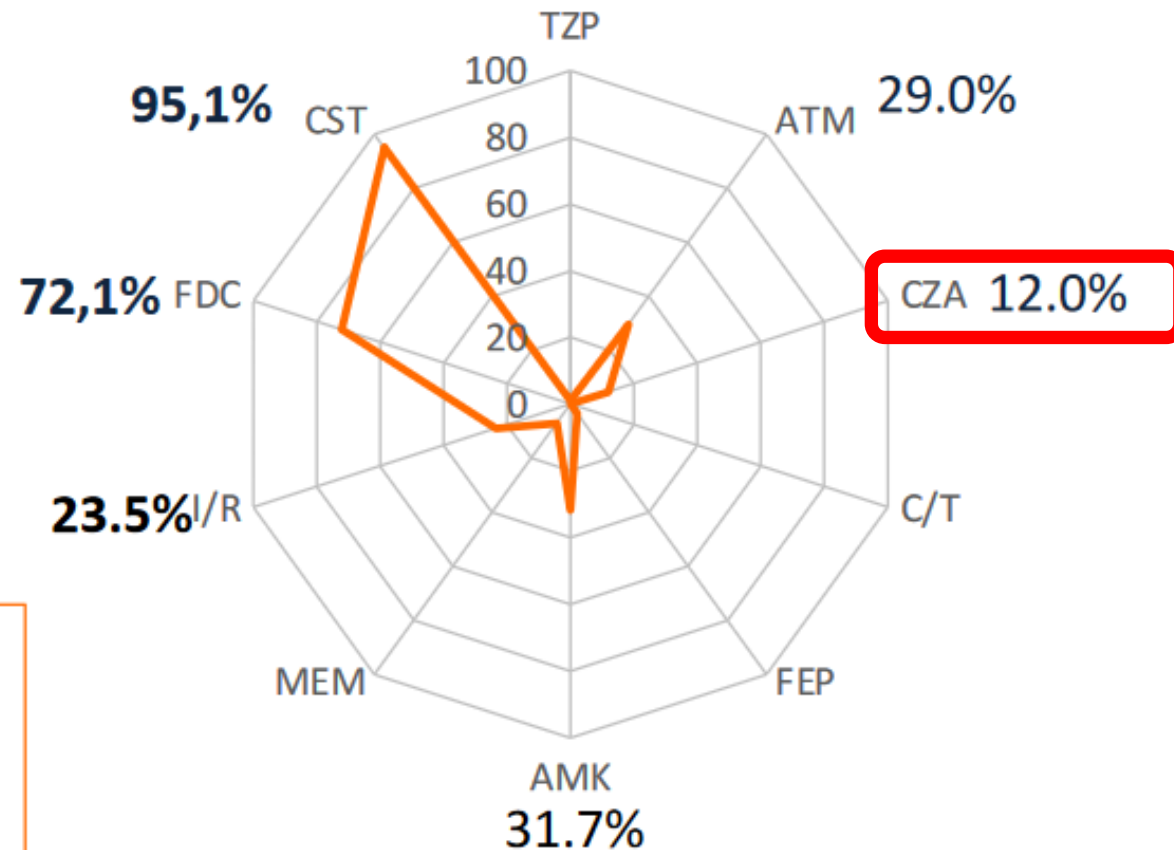
^b Only available for 2018-2020; number of collected isolates shown in parentheses.

D. Boutoille - Séminaire d'automne 2023

Sensibilité des souches françaises CAZ^R/IMP^R/C-T^R



2021-22



TZP: pipéracilline/tazobactam

ATM: aztréonam

CZA: ceftazidime/avibactam

C/T: ceftolozane/tazobactam

FEP: céfépime

AMK: amikacine

MEM: méropénème

I/R: imipénème/relebactam

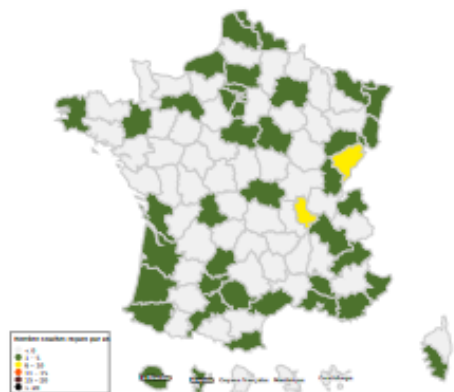
FDC: céfidérocol

CST: colistine

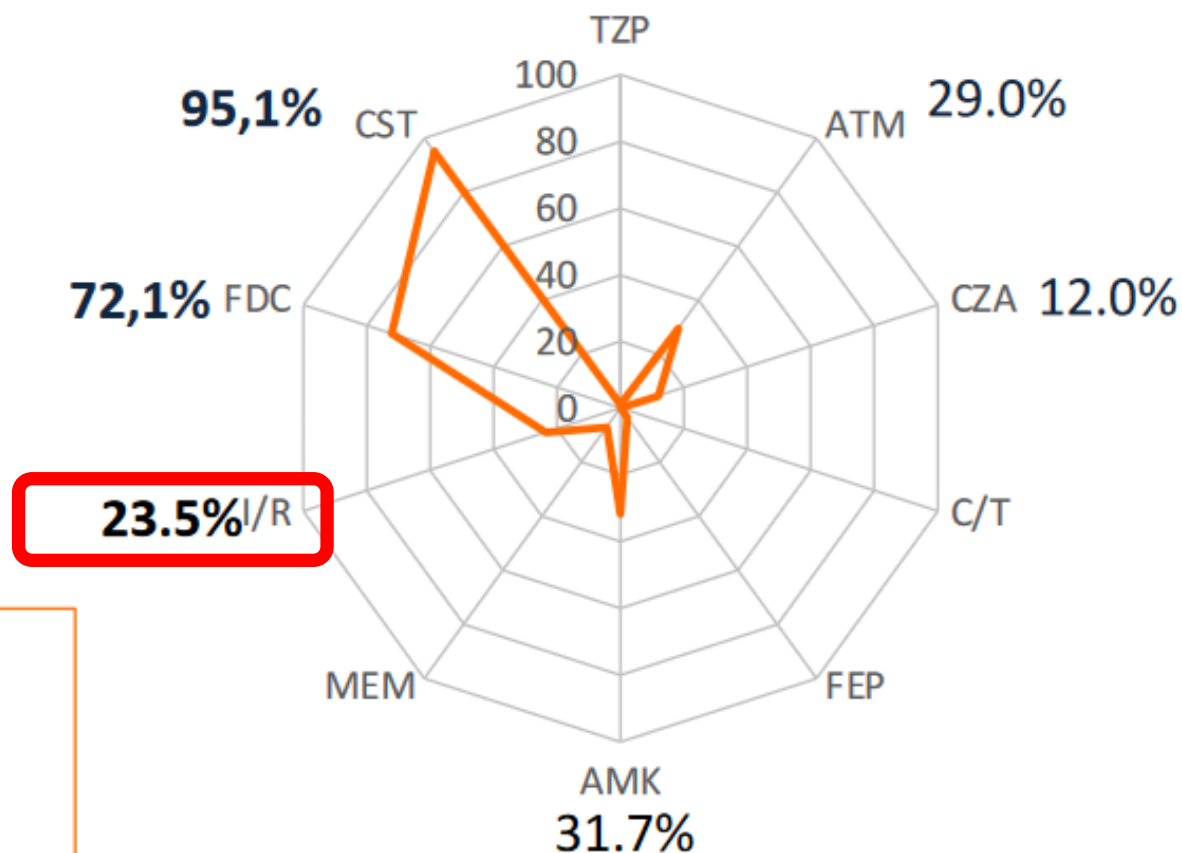
CAZ^R (>8 mg/L) et
IMP^R (>4 mg/L) et
C/T^R (> 4 mg/L)

n= 183 souches, EUCAST 2022

Sensibilité des souches françaises CAZ^R/IMP^R/C-T^R



2021-22

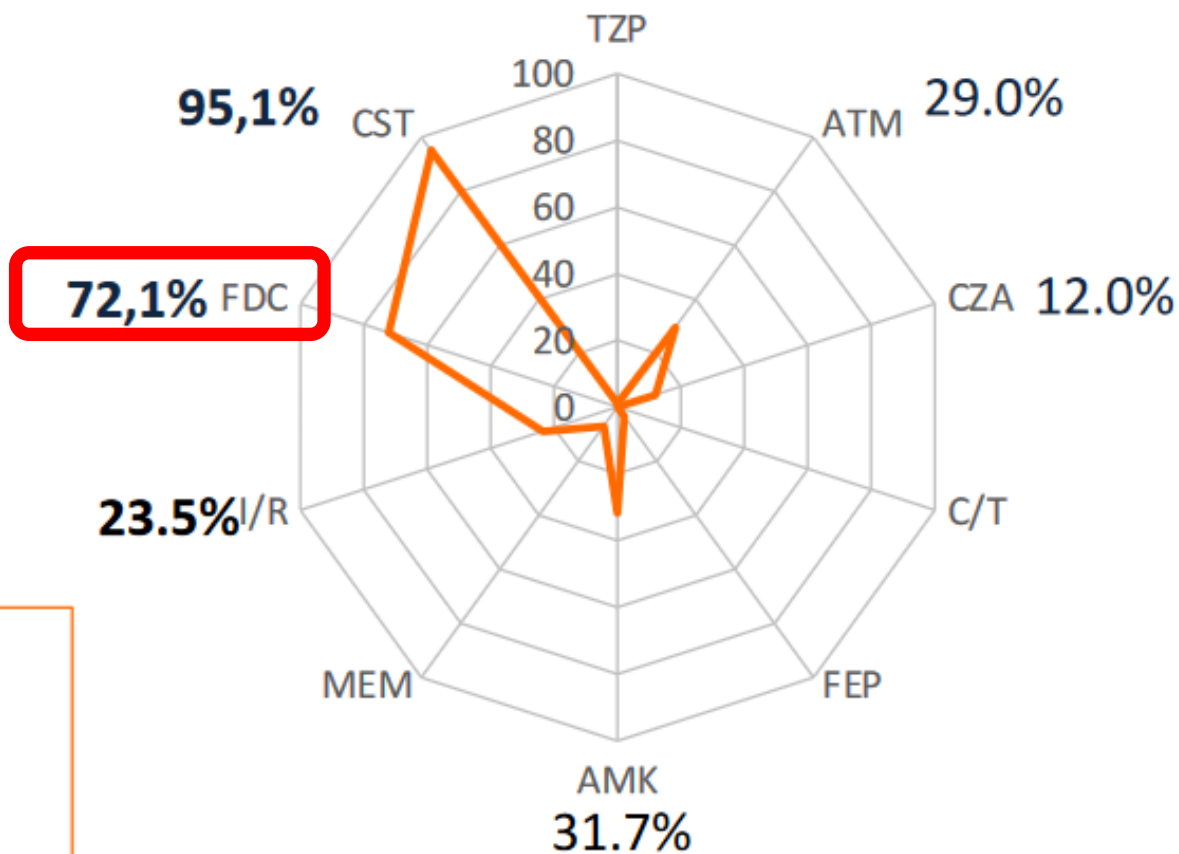
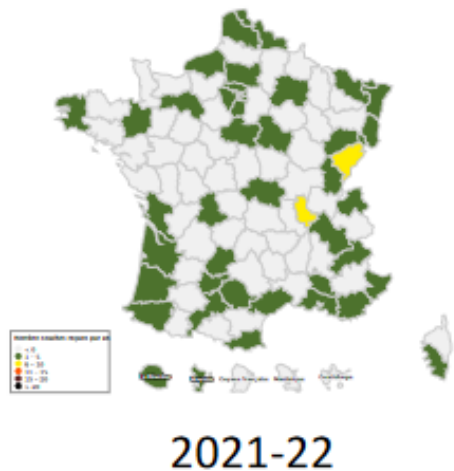


CAZ^R (>8 mg/L) et
IMP^R (>4 mg/L) et
C/T^R (> 4 mg/L)

TZP: pipéracilline/tazobactam
ATM: aztréonam
CZA: ceftazidime/avibactam
C/T: ceftolozane/tazobactam
FEP: céfépime
AMK: amikacine
MEM: méropénème
I/R: imipénème/relebactam
FDC: céfidérocol
CST: colistine

n = 183 souches, EUCAST 2022

Sensibilité des souches françaises CAZ^R/IMP^R/C-T^R



TZP: pipéracilline/tazobactam
ATM: aztréonam
CZA: ceftazidime/avibactam
C/T: ceftolozane/tazobactam
FEP: céfépime
AMK: amikacine
MEM: méropénème
I/R: imipénème/relebactam
FDC: céfidérocol
CST: colistine

CAZ^R (>8 mg/L) et
IMP^R (>4 mg/L) et
C/T^R (> 4 mg/L)

n = 183 souches, EUCAST 2022

61 ans, pas d'antécédent, prostatite, retour du Vietnam...

A N T I B I O T I Q U E S

Pseudomonas aeruginosa

Ticarcilline	R
Ticarcilline+Ac.clavulanique	R
Pipéracilline	R
Pipéracilline+Tazobactam	R
Imipénème	R
Méropénème.....	R
Imipénème relebactam	R
Ceftazidime	R
Ceftolozane tazobactam*	R
Céfépime*	R
Tobramycine	R
Amikacine	R
Ciprofloxacine	R
Lévofloxacine	R
Triméthoprim+Sulfamides	R

- Méro/vabo : >64 mg/l R
- Eravacycline : >32 mg/l R
- Tigécycline: 192 mg/l R
- Colistine : 2 mg/l S
- AZT+Cefta/avi : >256 mg/l R
- cefiderocol: >32 mg/l R

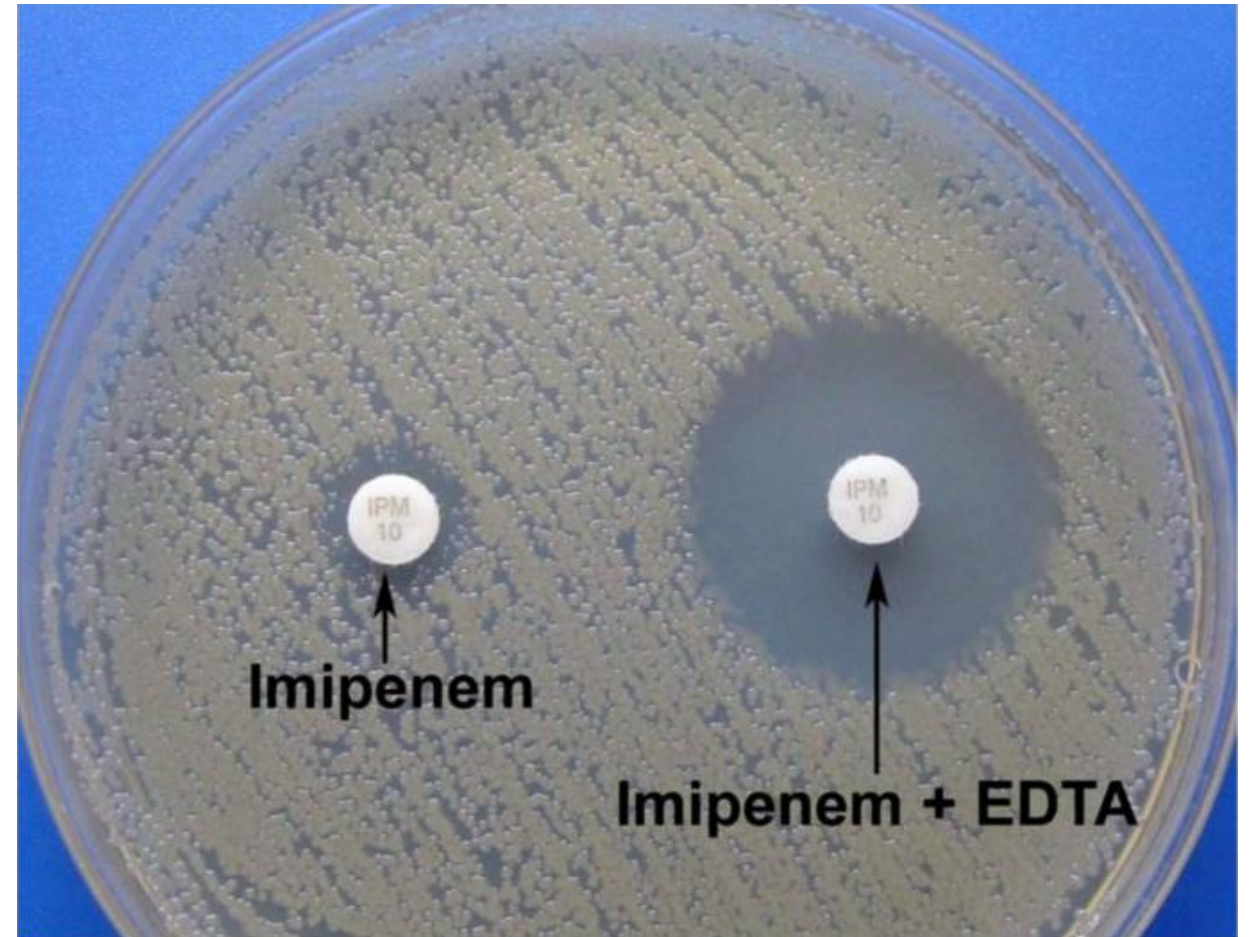


Commentaire microbiologie :

Pseudomonas aeruginosa : ATTENTION BMR, production de carbapénémase NDM (test immunochromatographique Resist CORIS : positif).

Prendre contact avec le service d'hygiène hospitalière pour la mise en place des précautions d'hygiène spécifiques.

Métallo-bêta-lactamases



Action des nouvelles β -lactamines ou nouvelles associations BL-BLI

	BLSE	OXA-48	MBL (dont NDM)	KPC	DTR-PA*	DTR-AB**
Ceftolozane-tazobactam	Green	Light Blue	Light Blue	Light Blue	Green	Light Blue
Imipénème-Relebactam	Green	Light Blue	Light Blue	Green	Green	Light Blue
Méropénème-Vaborbactam	Green	Light Blue	Light Blue	Green	Light Blue	Light Blue
Ceftazidime-Avibactam	Green	Green	Light Blue	Green	Green	Light Blue
Aztréonam-avibactam	Green	Green	Green	Green	Light Blue	Light Blue
Cefiderocol	Green	Green	Green	Green	Green	Green

* Difficult-to-treat *P. aeruginosa*

** Difficult-to-treat *A. baumannii*

D'après Bassetti M *et al.* Antibiotics 2020

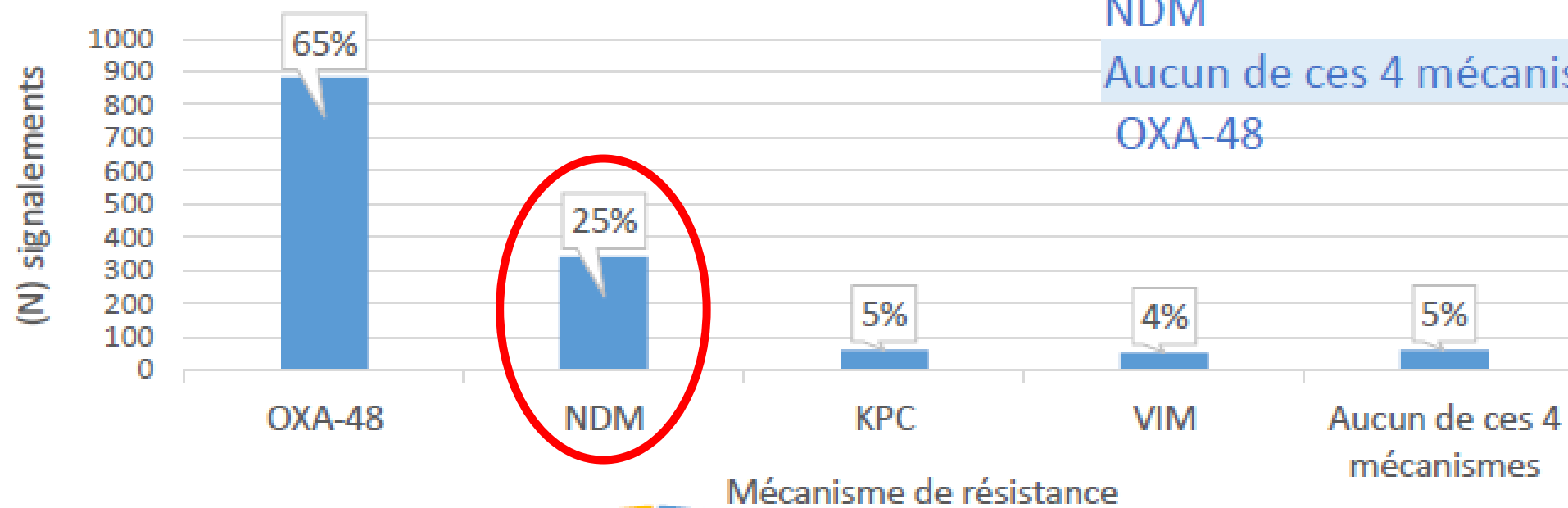
Mécanisme de résistance en cause

EPC
n=1 352

NB : un même SIN peut rapporter plusieurs mécanismes

FOCUS DOM

Mécanismes de résistance chez les EPC	(%)
NDM	65
Aucun de ces 4 mécanismes	27
OXA-48	10



1- Une armée de nouveaux inhibiteurs !

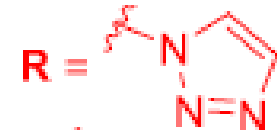


- Enmetazobactam
 - Céfépime/Enmetazobactam
- Diazabicyclooctanes
 - Aztreonam/Avibactam
 - Céfépime/Zidebactam
 - Sulbactam/Durlobactam
- Dérivés de l'acide boronique
 - Taniborbactam
 - Xeruborbactam

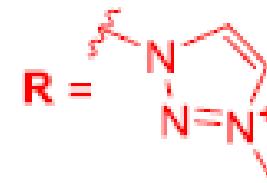
Enmetazobactam

- **Activité puissante contre les BLSE**
 - (> Tazobactam via sa charge zwitterionique)
- Posologie : 500 mg toutes les 8 heures
- Activité sur les KPC à confirmer
- Modérée sur les enzymes de classe C
- Faible sur les enzymes de classe D
- **Aucune activité sur les métallo-bêta-lactamases**

Tazobactam



Enmetazobactam



Effect of Cefepime/Enmetazobactam vs Piperacillin/Tazobactam on Clinical Cure and Microbiological Eradication in Patients With Complicated Urinary Tract Infection or Acute Pyelonephritis
A Randomized Clinical Trial

Keith S. Kaye, MD; Adam Belley, PhD; Philip Barth, PhD; Omar Lahlou, PharmD; Philipp Knechtle, PhD; Paola Motta, PhD; Patrick Velicitat, MD

Céfépime/Enmetazobactam (Allegra/Advanz)

JAMA. 2022;328(13):1304-1314. doi:10.1001/jama.2022.17034

- Essai ALLIUM
- Critère composite :
 - Guérison clinique + éradication bactériologique
- Non-infériorité atteinte :
 - Céfépime/Enmetazobactam (2g/0,5g x3/j)
 - Pipéracilline/Tazobactam (4g/0,5g x3/j)
 - 7 j (14 j si bactériémie)

- 51,5 % pyélonéphrites
- 11 % Bactériémies
- **20,9 % BLSE**

Céfépime/Enmetazobactam (Allegra, Advanz)

- L'industriel a été autorisé par la FDA à ne pas faire de phase 3 dans les infections pulmonaires vu les taux de pénétration des deux drogues dans le fluide alvéolaire.
- Alternative aux carbapénèmes, notamment en extra-urinaire (mais pas de données pour l'instant).

Aztreonam/Avibactam (Pfizer)

	BLSE	OXA-48	MBL (dont NDM)	KPC	DTR-PA*	DTR-AB**
Ceftolozane-tazobactam	Green	Light Blue	Light Blue	Light Blue	Green	Light Blue
Imipénème-Relebactam	Green	Light Blue	Light Blue	Green	Green	Light Blue
Méropénème-Vaborbactam	Green	Light Blue	Light Blue	Green	Light Blue	Light Blue
Ceftazidime-Avibactam	Green	Green	Light Blue	Green	Green	Light Blue
Aztréonam-avibactam	Green	Green	Green	Green	Light Blue	Light Blue
Cefiderocol	Green	Green	Green	Green	Green	Green

*Difficult-to-treat *P. aeruginosa*

** Difficult-to-treat *A. baumannii*

D'après Bassetti M *et al.* Antibiotics 2020

Efficacy of Ceftazidime-avibactam Plus Aztreonam in Patients With Bloodstream Infections Caused by Metallo- β -lactamase-Producing Enterobacterales

Marco Falcone,¹ George L. Daikos,² Giusy Tiseo,¹ Dimitrios Bassoulis,² Cesira Giordano,³ Valentina Galfo,¹ Alessandro Leonildi,³ Enrico Tagliaferri,¹ Simona Barnini,³ Spartaco Sani,⁴ Alessio Farcomeni,⁵ Lorenzo Ghiadoni,⁶ and Francesco Menichetti¹

Clinical Infectious Diseases® 2021;72(11):1871–8

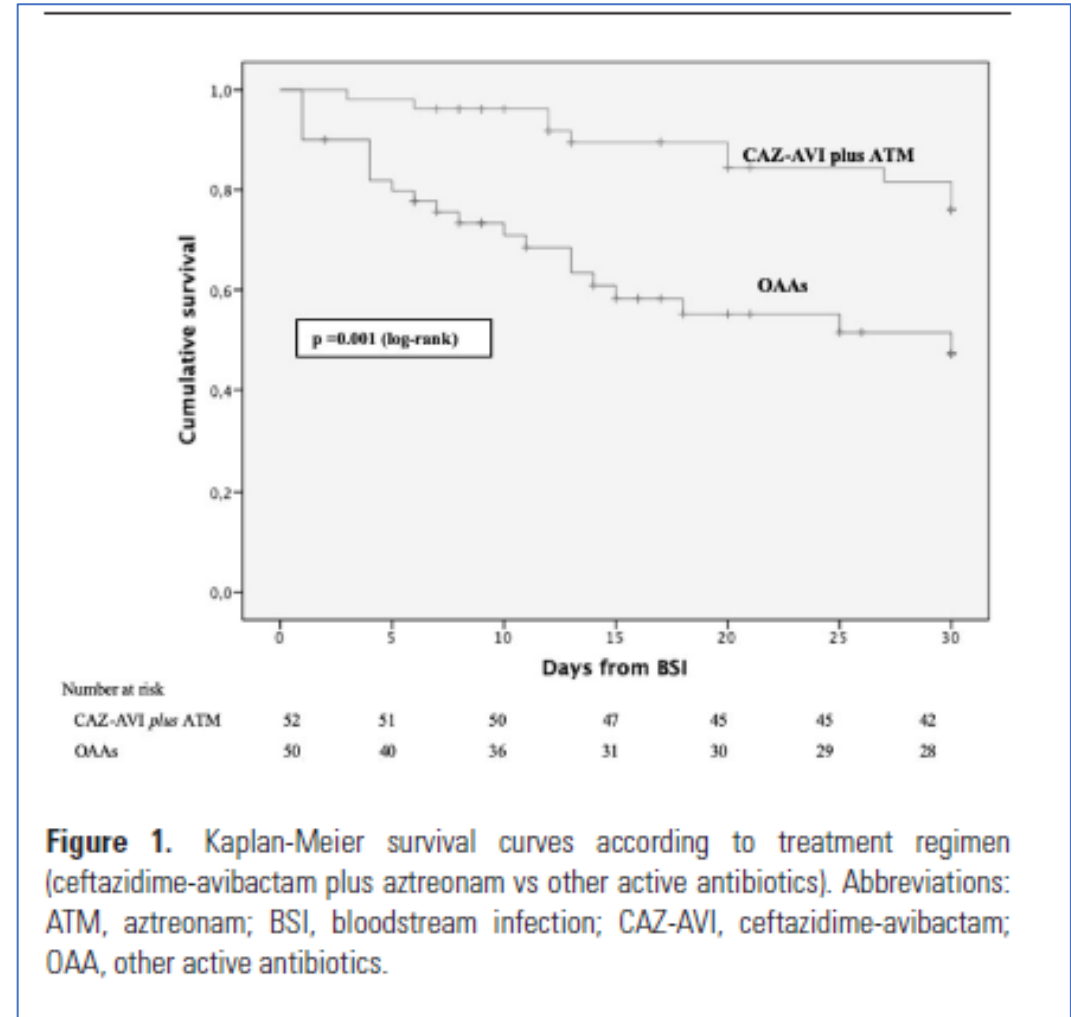
- Patients infectés par entérobactéries productrices de métallo- β -lactamases (NDM, VIM, IMP)
- 2 hôpitaux italiens, 1 grec
- Etude observationnelle
- 102 patients (51 dans chaque groupe) : 51 Ceftazidime/Avibactam + Aztreonam vs 51 BAT (Best Available Treatment)
- Critère principal : mortalité J30
- Score de propension

Résultats

Mortalité J30 :

CAZAVI/AZT 19,2 % vs BAT 44 % (p=0,007)

Colistine 59,3 % vs non-colistine 26,1 %



Aztreonam/Avibactam (Pfizer)

● TERMINATED

NCT03580044

Efficacy, Safety, and Tolerability of ATM-AVI in the Treatment of Serious Infection Due to MBL-producing Gram-negative Bacteria

Conditions

Serious Bacterial Infection

Locations

Tucson, Arizona, United States

Cordoba, Argentina

Kunming, China

Shantou, Guangdong, China

[Show 42 more locations](#)

● RECRUITING

NCT05639647

Study of 2 Medicines (**Aztreonam** and **Avibactam**) Compared to Best Available Therapy for Serious Gram-negative Infections

Conditions

Gram-negative Bacterial Infections

Locations

San Diego, California, United States

New York, New York, United States (2)

Memphis, Tennessee, United States

Kolin 3, Kolín, Czechia

[Show 24 more locations](#)

Céfépime-Zidebactam (Wockhardt Bio AG)

- Zidebactam :
 - Dérivé de diazabicyclooctane
 - Actif sur un spectre large d'enzymes des classes A (KPC), B (MBL), C et D (OXA-48, OXA-23 et OXA-24)
- + activité antibiotique directe par fixation augmentée sur PBP2 (PBP3 pour Céfépime)
- Activité prometteuse sur :
 - *P. aeruginosa* (> 90 % sur souches cefto/tazo-R ou Ceftazidime/avibactam-R)
 - *S. maltophilia* et *B. cepacia* (80 % et 90 %)
- Mais sur seulement 34 à 47 % des souches d' *A. baumannii*

Sader HS *et al.* JAC 2022

Céfépime-Zidébactam

- Posologie : 2g/1g toutes les 8 h
- Phase 3 en cours vs Méropénème dans les infections urinaires

Sulbactam-Durlobactam (Entasis Therapeutics)

- Sulbactam : inhibiteur de 1^{ère} génération, doté d'une activité β -lactamine sur *A. baumannii* (fixation sur PBP-3)
- Durlobactam :
 - Activité sur les enzymes de classes A, C et D (puissant inhibiteur des OXA-23, 24/40)
 - Actif sur PBP2
 - Pas d'activité sur les MBL
- Association = puissante activité sur *A. baumannii*
 - CMI90 réduite de 4 fois par rapport au sulbactam seul.
- Synergie avec l'imipénème

Petropoulou, D.; Siopi, M.; Vourli, S.; Pournaras, S. Activity of Sulbactam-Durlobactam and Comparators Against a National Collection of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Isolates from Greece. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2022, 11, 814530.



Efficacy and safety of sulbactam–durlobactam versus colistin for the treatment of patients with serious infections caused by *Acinetobacter baumannii*–*calcoaceticus* complex: a multicentre, randomised, active-controlled, phase 3, non-inferiority clinical trial (ATTACK)

Keith S Kaye, Andrew F Shorr, Richard G Wunderink, Bin Du, Gabrielle E Poirier, Khurram Rana, Alita Miller, Drew Lewis, John O'Donnell, Lan Chen, Harald Reinhart, Subasree Srinivasan, Robin Isaacs, David Altarac

Lancet Infect Dis 2023;
23: 1072–84

Etude randomisée
+ 1 groupe B (n=28) de patients résistants ou intolérants à la colistine

Essentiellement pneumonies prouvées à *A. baumannii*
1 et 2 % de bactériémies
Critère principal = mortalité J28
Etude de non-infériorité (marge 20 %)

Sulbactam/Durlobactam
1g/1g sur 3h X 4/j
(n = 63)

Colistine
2,5 mg/kg /12 h
(n = 62)

IMP/cilastatine 1g X 4/j

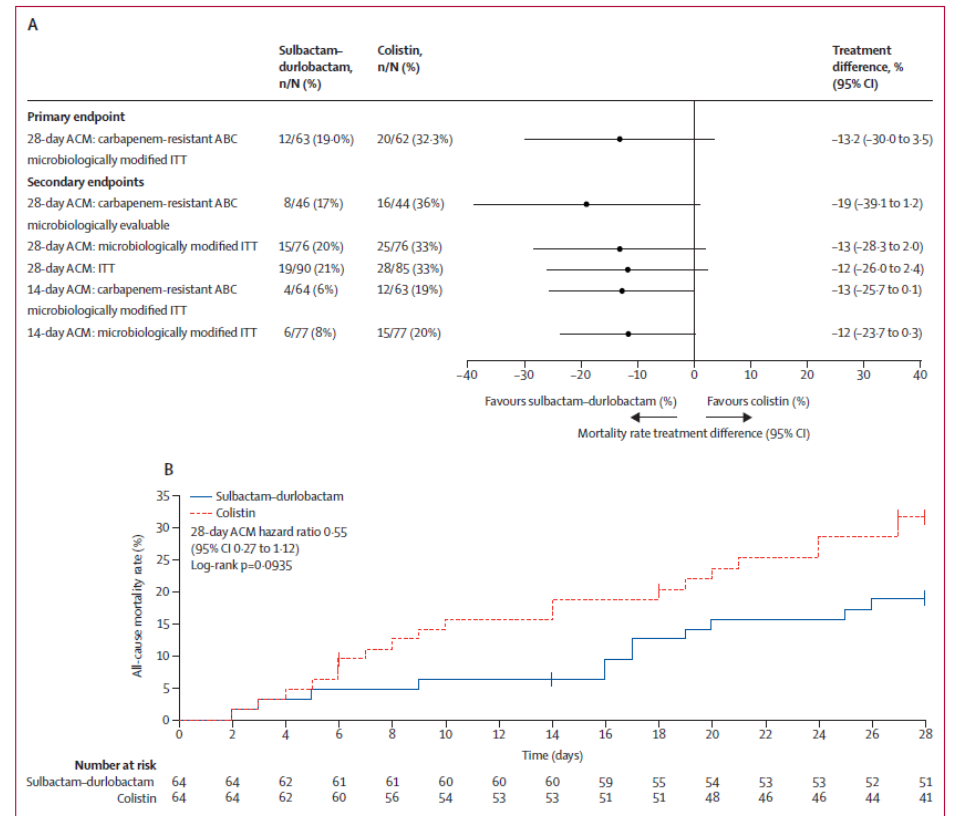
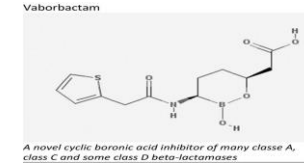


Figure 2: All-cause mortality
(A) Primary and secondary efficacy analyses of 28-day all-cause mortality and 14-day all-cause mortality. These analyses exclude patients who transferred from part A to part B (one in each treatment group) and patients who withdrew consent before having survival status assessed at day 14 or day 28. The non-inferiority hypothesis test for the primary endpoint (28-day ACM in the carbapenem-resistant ABC microbiologically modified ITT) was concluded if the upper limit of the two-sided 95% CI was less than +20%. There were no patients with missing mortality data. (B) Kaplan-Meier analysis of time to death by day 28 (carbapenem-resistant ABC microbiologically modified ITT population). Hazard ratio and 95% CIs were obtained from a Cox proportional hazards model with treatment as a factor. The p value was calculated from a log-rank test. ACM=all-cause mortality. ABC=*Acinetobacter baumannii*–*calcoaceticus* complex. ITT=intention to treat.

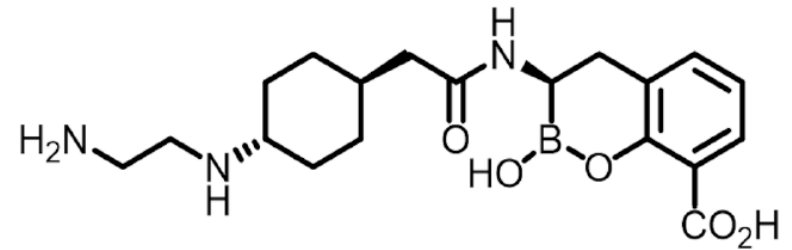
Inhibiteurs de la famille de l'acide boronique

Meropenem + RPX 7009 (vaborbactam) : Vaborem* (Menarini)



	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 déréprimée		
Plasmidiques	TEM, SHV	Carbapénémases VIP, IMP, NDM-1	AmpC plasmidique	OXA spectre étroit
	BLSE TEM, SHV, CTX-M			BLSE de type OXA
	Carbapénémases KPC		Carbapénémases Ex. OXA-48	

Céfépime-Taniborbactam (Venatorx Pharmaceuticals)



Taniborbactam (VNRX-5133)

- Taniborbactam = boronate
- Actif sur un spectre large d'enzymes des classes A (KPC), B (MBL), C et D (OXA-48)
 - Mais pas IMP
 - Et pas sur NDM-9
- Y compris sur *P. aeruginosa* producteur de GES et MBL
- Activité sur *S. maltophilia*
- Pas sur *A. baumannii* OXA + (Abdelraouf K *et al.* JAC 2020)

Essai phase 3

- Essai de phase 3 vs Méropénème terminé dans les infections urinaires compliquées.
- Résultats en attente.

Nouveaux carbapénèmes

- Sulopenem
- Tebipenem
- Benapenem

Sulopenem

- Inactif sur :
 - *P. aeruginosa*
 - *S. maltophilia*
 - *B. cepacia*
- Administrable sous forme IV (1 fois/j) **ou orale (Sulopenem etzadroxil)**
2x/j
 - Biodisponibilité : 20,1 – 33,6 %
 - Améliorée par la nourriture et le probénécide (Zhanel GG *et al.* Drugs 2022)

Sulopenem : essais de phase 3

- Non-infériorité **non atteinte** sur le plan microbiologique dans les infections urinaires vs Ertapenem (\pm relai Ciprofloxacine)
 - => **Nouvel essai REASSURE en cours, à la demande de la FDA**
- SURE 3 sur les infections intra-abdominales à Enterobacterales résistantes : non-infériorité **non atteinte** vs Ertapenem.

Tebipenem (Spero Therapeutics)

- Inactif sur :
 - *P. aeruginosa*
 - *S. maltophilia*
 - Entérocoques
- **Administration orale** (Tebipenem pivoxil) :
 - Biodisponibilité 50-60 %

Tebipenem : phase 3

- ADAPT-PO : non-infériorité vs Ertapenem dans les IU
- Demande d'investigations complémentaires par la FDA, du fait de l'inclusion dans l'étude d'infections à entérocoques.

		Carbapénémases					
	BLSE	A (KPC)	D (OXA)	B (MBL)	CRAB	CRPA	
Enmetazobactam	■						
Durlobactam/Sulbactam					■		
Céfépime/Taniborbactam	■	■	■	■		■	
Céfépime/Zidébactam	■	■	■			■	
Sulopenem	■						
Tebipenem	■						

Tétracyclines de 3^{ème} génération

- Eravacycline
- Omadacycline

Eravacycline

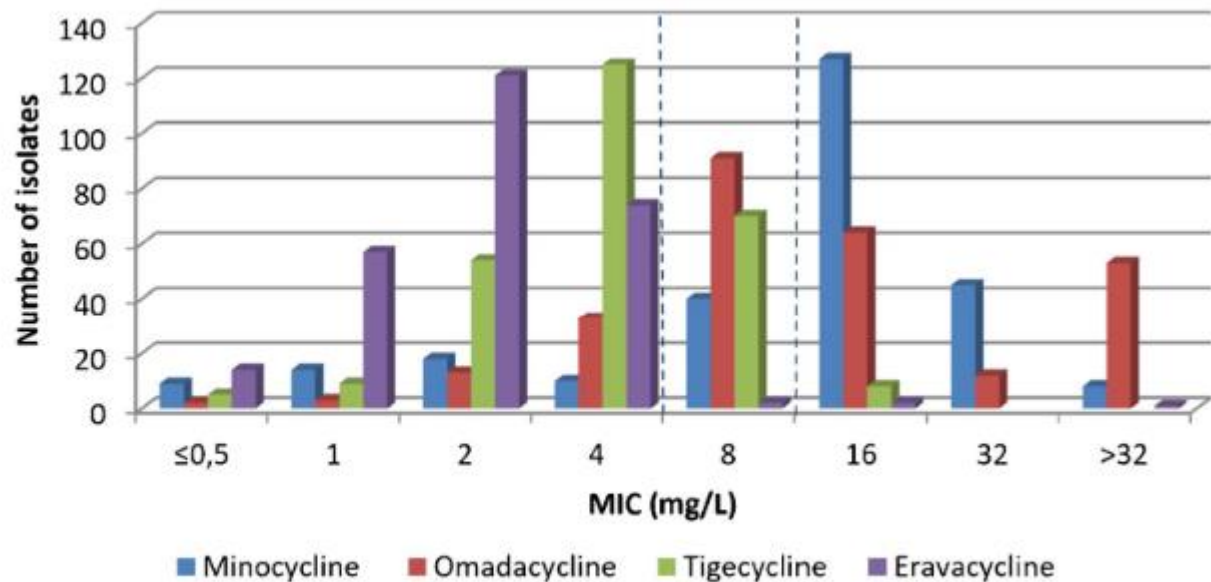
- Glycylcycline de **spectre identique à celui de la Tigécycline** :
 - Gram +
 - Gram – (Enterobacterales sauf *Morganellaceae*, inactive sur *P. aeruginosa*)
 - Anaérobies
- **Mais avec des CMI 2 à 4 fois plus basses.**
- IGNITE-1 : phase 3 vs Ertapénème dans les infections intra-abdominales
- IGNITE-4 : phase 3 vs Méropénème dans les infections intra-abdominales
- Infections pulmonaires ? (ratio fluide alvéolaire/plasma = 6-50)
- ***A. baumannii* ?**



In vitro activities of omadacycline, eravacycline, cefiderocol, apramycin, and comparator antibiotics against *Acinetobacter baumannii* causing bloodstream infections in Greece, 2020–2021: a multicenter study

Irene Galani¹ · Vassiliki Papoutsaki² · Illias Karaliskos³ · Nikolaos Moustakas¹ · Lamprini Galani³ · Sofia Maraki⁴ · Viktoria Eirini Mavromanoliaki⁴ · Olga Legga⁵ · Kimon Fountoullis⁶ · Evangelia D. Platsouka⁷ · Panagioti Giannopoulos⁸ · Helen Papadogeorgaki² · Maria Damala⁹ · Efrosini Chinou¹⁰ · Aggeliki Pasxali¹¹ · Ioannis Dellolanis¹² · Helen Vagiakou¹³ · Efthymia Petinaki¹⁴ · Anastasia Chli¹⁵ · Eleni Vagdatli¹⁶ · Polyzo Kazila¹⁷ · Vassiliki Papaloannou¹⁸ · Konstantina Kontopoulou¹⁹ · Atalia Noemi Ferke²⁰ · Eleni Moraitou²¹ · Anastasia Antoniadou¹ · Helen Glamarellou³

Fig. 3 Third-generation tetracyclines MIC distributions, compared to minocycline. The dashed lines represent the CLSI clinical breakpoints for minocycline (S ≤ 4 mg/L; R ≥ 16 mg/L)



- Effet de classe : nausées, vomissements, diarrhée
- Faible diffusion dans les urines.
- Approuvé en 2018 par FDA et EMA pour les infections intra-abdominales

Omadacycline

- Aminométhylcycline (tétracycline)
- Spectre :
 - Gram +
 - Gram – (Enterobacterales sauf *Morganellaceae*, inactive sur *P. aeruginosa*)
 - Anaérobies
 - *A. baumannii*
- Forme plasmatique libre > Eravacycline et Tigécycline
- Activité intéressante en association avec le sulbactam sur *A. baumannii*

- Approuvée par la FDA pour :
 - Infections peau et tissus mous
 - Infections intra-abdominales
- Par l'EMA pour les infections de la peau et des tissus mous, **mais pas pour les pneumonies communautaires**
- Pas d'étude pour les MDR-BGN
- **Demande d'AMM retirée à la demande de Paratek Ireland suite à la décision de l'EMA.**

3- Plazomicine (aminoside)

- Spectre :
 - Enterobacterales, y compris en cas de résistance à l'amikacine, et sur certaines entérobactéries productrices de métallo-bêta-lactamases
 - *Activité variable sur P. aeruginosa*
 - *Inactif sur A. baumannii*
 - *Inactif sur S. maltophilia*

Etudes cliniques

- Non-infériorité vs Méropénème dans les pyélonéphrites

(Wagenlehner *et al.* N. Engl. J. Med. **2019**, 380, 729–740)

- Essai CARE vs Colimycine dans les bactériémies et HAP/VAP suspectées ou confirmées à CRE.
- Arrêté prématurément faute d'enrollement suffisant.

McKinnell, J.A. *et al.* N. Engl. J. Med. **2019**, 380, 791–793.

- Approuvée par la FDA en 2018 dans les infections urinaires compliquées.
- Non disponible en Europe.

Conclusion sur ce qui nous arrive prochainement

- Essentiellement déclinaisons de familles existantes.
- Peu d'agents actifs sur les métallo-bêta-lactamases, sur *A. baumannii*
- Très peu d'antibiotiques utilisables par voie orale.

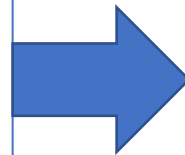
Moins conventionnel...

Lefamuline (Nabriva Therapeutics)

- Première pleuromutiline
- Antibiotique issu de *Pleurotus mutilus*
- Formes orale et IV
- Inhibition des synthèses protéiques par fixation sur les sites A et P de la sous-unité ribosomale 50s

Spectre large :

- Pneumocoque
- SARM
- *Haemophilus influenzae*
- Légionelle
- *M. pneumoniae*
- *C. pneumoniae*



Approuvé par la FDA et l'EMA dans les pneumonies communautaires

Mais actif également sur :

- *E. faecium* vanco-R
- *N. gonorrhoeae*
- *M. genitalium*

Efficacy and Safety of Intravenous-to-oral Lefamulin, a Pleuromutilin Antibiotic, for the Treatment of Community-acquired Bacterial Pneumonia: The Phase III Lefamulin Evaluation Against Pneumonia (LEAP 1) Trial

Thomas M. File Jr,¹ Lisa Goldberg,² Anita Das,³ Carolyn Sweeney,² John Saviski,² Steven P. Gelone,² Elyse Seltzer,⁴ Susanne Paukner,⁵ Wolfgang W. Wicha,⁶ George H. Talbot,⁷ and Leanne B. Gasink²

¹Summa Health, Akron, Ohio; ²Nabriva Therapeutics US, Inc., King of Prussia, Pennsylvania; ³Das Consulting, Guerneville, California; ⁴Urogen Pharma, New York; ⁵Nabriva Therapeutics GmbH, Vienna, Austria; and ⁶Talbot Advisors LLC, Anna Maria, Florida



JAMA
View Article ▶

JAMA. 2019 Nov 5; 322(17): 1661-1671.

PMCID: PMC6865224

Published online 2019 Sep 27. doi: [10.1001/jama.2019.15468](https://doi.org/10.1001/jama.2019.15468)

PMID: [31560372](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31560372/)

Oral Lefamulin vs Moxifloxacin for Early Clinical Response Among Adults With Community-Acquired Bacterial Pneumonia


The LEAP 2 Randomized Clinical Trial

Elizabeth Alexander, MD, MSc,¹ Lisa Goldberg, MS,¹ Anita F. Das, PhD,² Gregory J. Moran, MD,³ Christian Sandrock, MD,⁴ Leanne B. Gasink, MD,¹ Patricia Spera, PhD,¹ Carolyn Sweeney, BS,¹ Susanne Paukner, PhD,⁵ Wolfgang W. Wicha, MSc,⁶ Steven P. Gelone, PharmD,¹ and Jennifer Schranz, MD^{8,1}


▶ Author information ▶ Article notes ▶ Copyright and License information ▶ PMC Disclaimer

Afabicine (Debio 1450)

- Inhibiteur de FabI, enzyme essentielle pour la synthèse des acides gras chez *S. aureus*
- Phase 2 réalisée dans les infections de la peau et des tissus mous
- Phase 2 en cours dans les infections ostéo-articulaires

 AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY | Antimicrobial Agents and Chemotherapy®

CLINICAL THERAPEUTICS



Afabicin, a First-in-Class Antistaphylococcal Antibiotic, in the Treatment of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections: Clinical Noninferiority to Vancomycin/Linezolid

Frederick Wittke,^{a*} Catherine Vincent,^a James Chen,^b Barry Heller,^c Heidi Kabler,^d J. Scott Overcash,^e François Leylavergne,^a Guennaëlle Dieppois^a

RECRUITING ⓘ

Study to Assess Safety, Tolerability and Efficacy of **Afabicin** in The Treatment of Participants With Bone or Joint Infection Due to Staphylococcus

ClinicalTrials.gov ID ⓘ NCT03723551

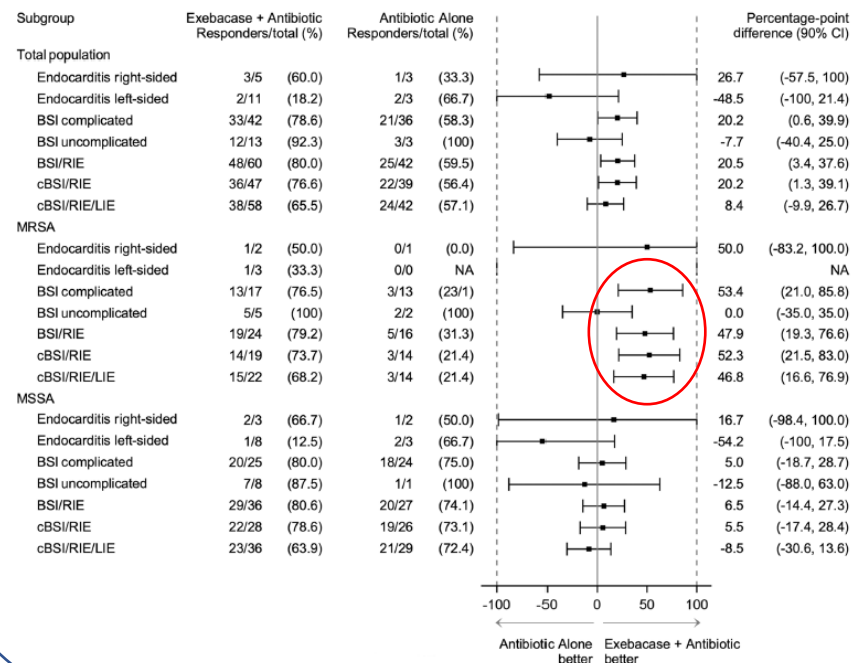
Sponsor ⓘ Debiopharm International SA

Lysine anti-staphylococcique (Exebacase)

Phase 2 : bactériémies/endocardites

Résultats intéressants dans sous-groupe SARM (essentiellement vs vancomycine)

Fowler VG *et al.* J Clin Invest 2020



Petite série en administration locale dans des infections de prothèse ostéo-articulaires inopérables.

Ferry T *et al.* Front Med 2021

BIOTECH

ContraFect halts phase 3 after antimicrobial fails futility test against MRSA

By Nick Paul Taylor · Jul 14, 2022 10:35am

clinical trial data antibiotic-resistant bacteria antimicrobial MRSA

Suvratoxumab (Astra-Zeneca)

Anticorps monoclonal anti-lysine α de *S. aureus*.

Phase 2

Patients ventilés + en PCR sur aspiration trachéale à *S. aureus*

Incidence des pneumopathies à *S. aureus* à J30 : Suvratoxumab 1 injection vs PCB

	Placebo group (n=100)	Suvratoxumab 5000 mg group (n=96)	Percentage relative risk reduction (90% CI)*	Absolute risk reduction	p value*
Incidence of <i>S aureus</i> pneumonia	26 (26%)	17 (18%)	31.9 (-7.5 to 56.8)	8.3	0.17
Incidence of all-cause pneumonia	30 (30%)	20 (21%)	30.6 (-4.9 to 54.0)	9.2	0.15
Incidence of all-cause pneumonia or death	42 (42%)	31 (32%)	23.1 (-4.9 to 43.6)	9.7	0.16

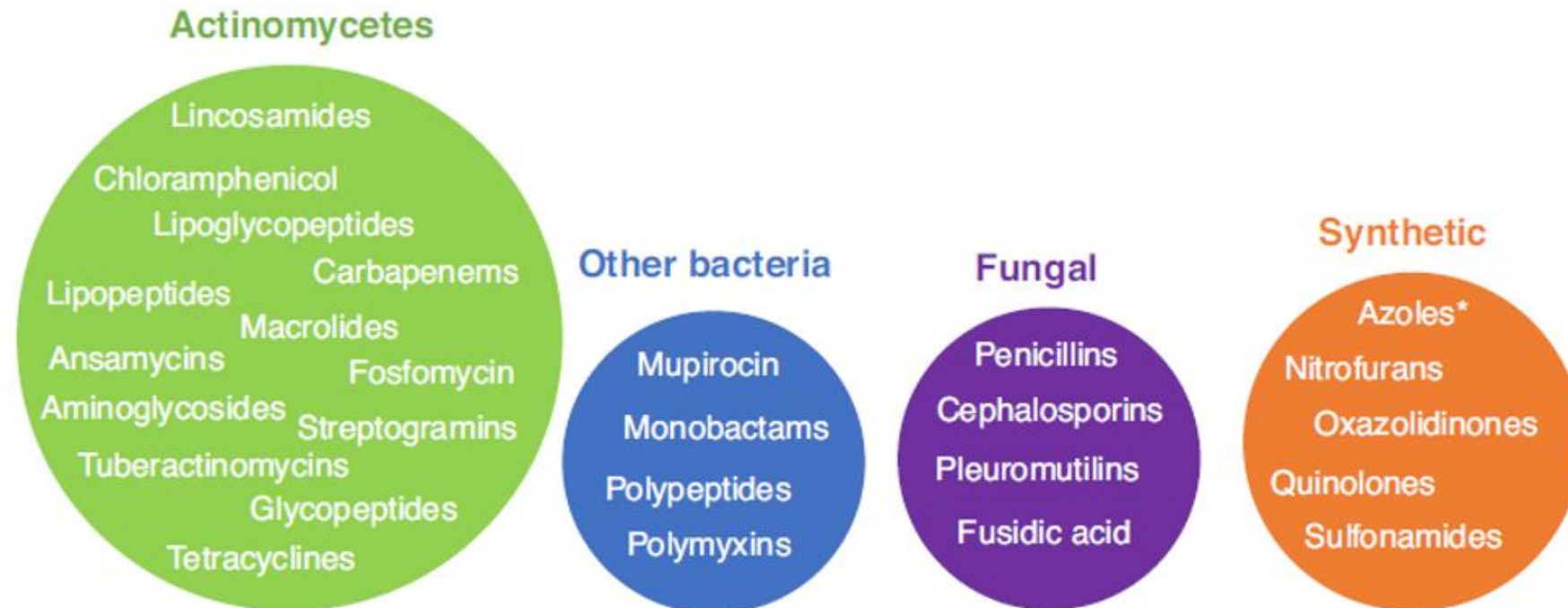
Data are n (%), unless otherwise specified. All endpoints were adjudicated by an endpoint adjudication committee. *S aureus*=*Staphylococcus aureus*. *Relative risk reduction (suvratoxumab vs placebo), 90% CIs, and p values were calculated by modified Poisson regression analysis with robust variance.

Table 2: Primary and key exploratory efficacy results at 30 days in the modified intention-to-treat population

François B *et al.* Lancet Infect Dis 2021

Le futur...

- La plupart des antibiotiques découverts jusqu'ici proviennent d'une toute petite partie des bactéries présentes sur la Terre.



Current Opinion in Microbiology

Groupes bactériens et fongiques d'intérêt

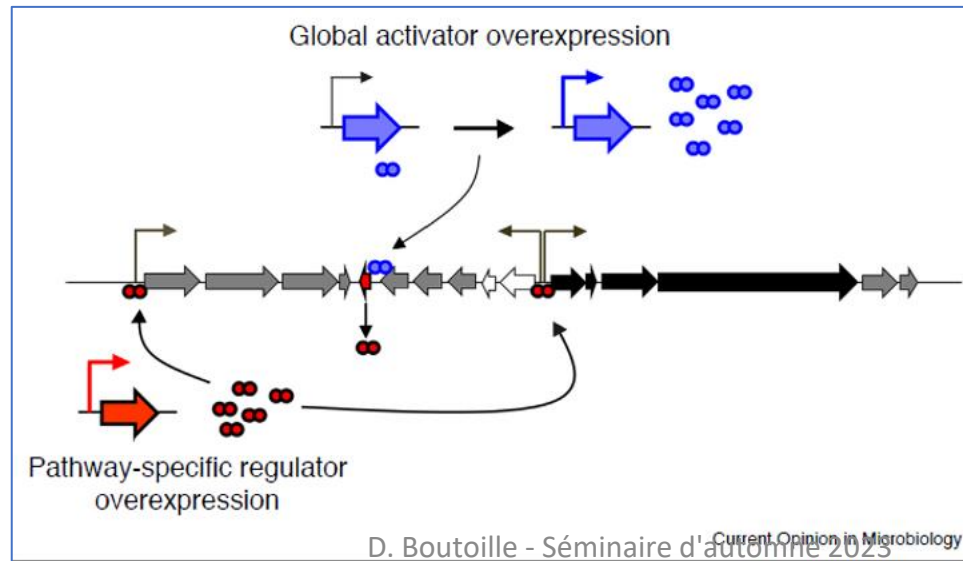
- Traditionnellement : Streptomyces
- Mais groupes d'intérêt autres :
 - Bactéries :
 - Burkholderia
 - Myxobacteria
 - Cyanobacteria
 - Champignons filamenteux :
 - Ascomycetes
 - Basidiomycetes

Exploration de nouveaux environnements ou niches écologiques

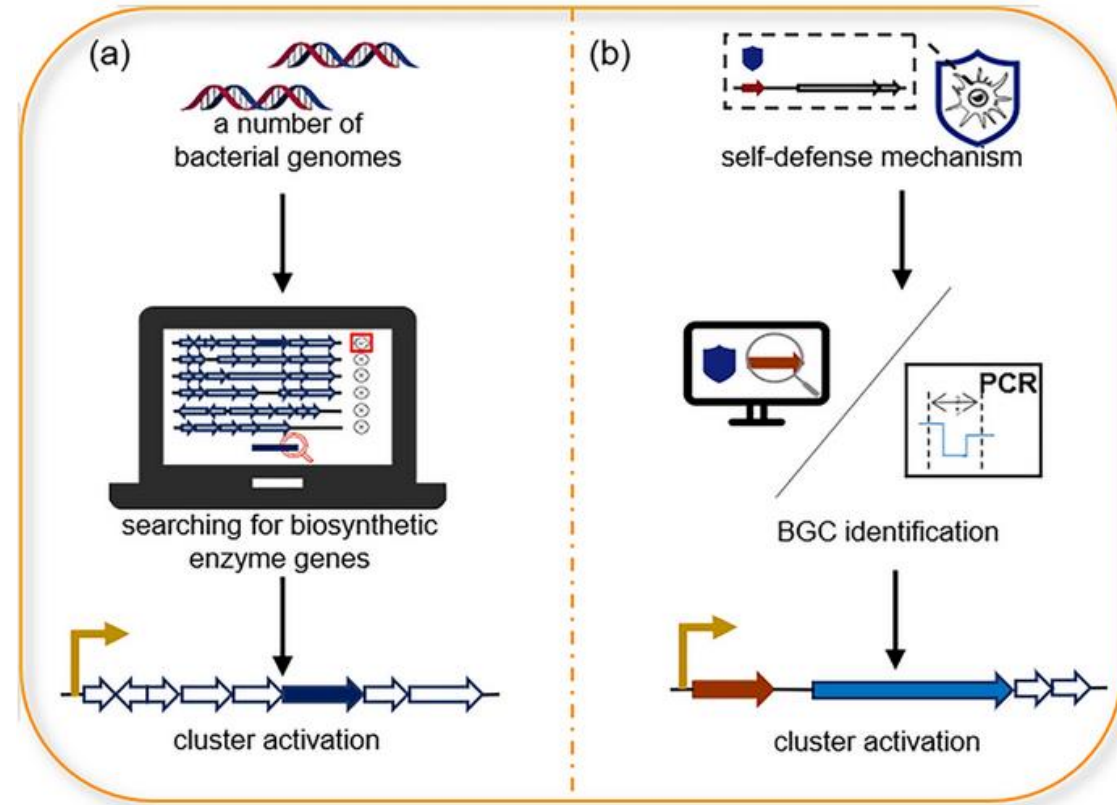
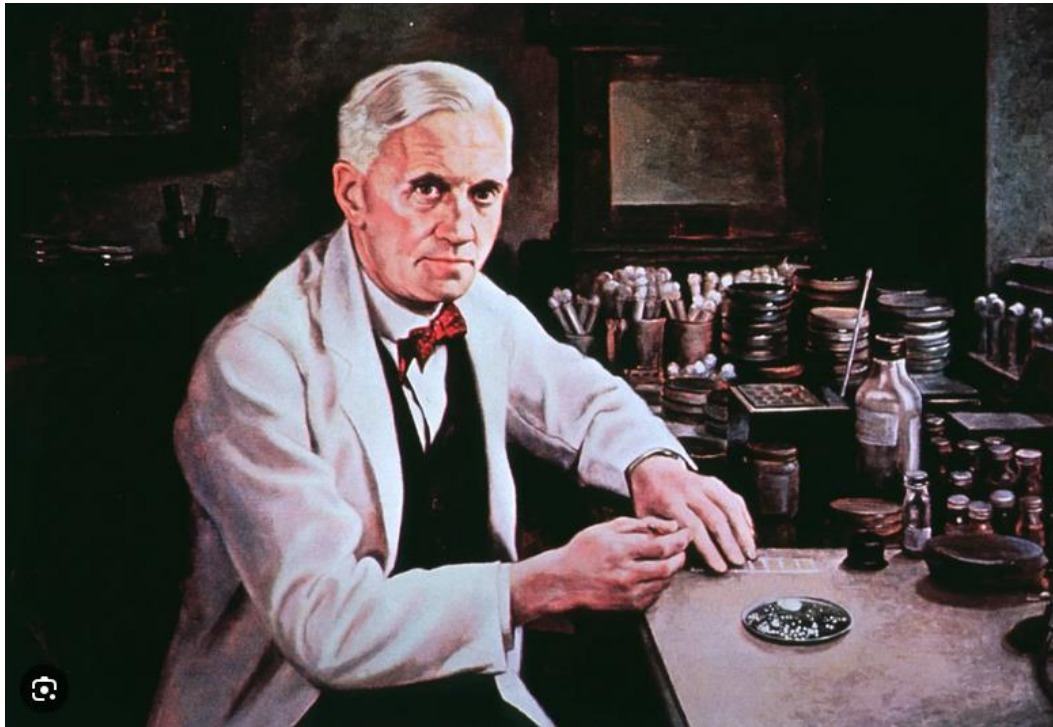
- Bactéries marines (ex. genre *Salinospora* (actinomycètes) : nombreux antibiotiques)
- Bactéries vivant en symbiose avec les éponges
- Microbiome humain :
 - Actinobactéries du milieu vaginal => Lactocilline
 - Lugdunine (*S. lugdunensis*) : inhibe le développement de *S. aureus*

La boîte de Petri ne restitue pas les conditions environnementales dans lesquelles évoluent les bactéries

- On est dans la recherche des métabolites secondaires, ceux qui ne sont pas essentiels en permanence à la bactérie, mais qui confèrent un avantage sélectif en fonction des conditions.
- Clusters de gènes silencieux ou « cryptiques ».



De la boîte de Petri au data-mining



Genome mining and prospects for antibiotic discovery

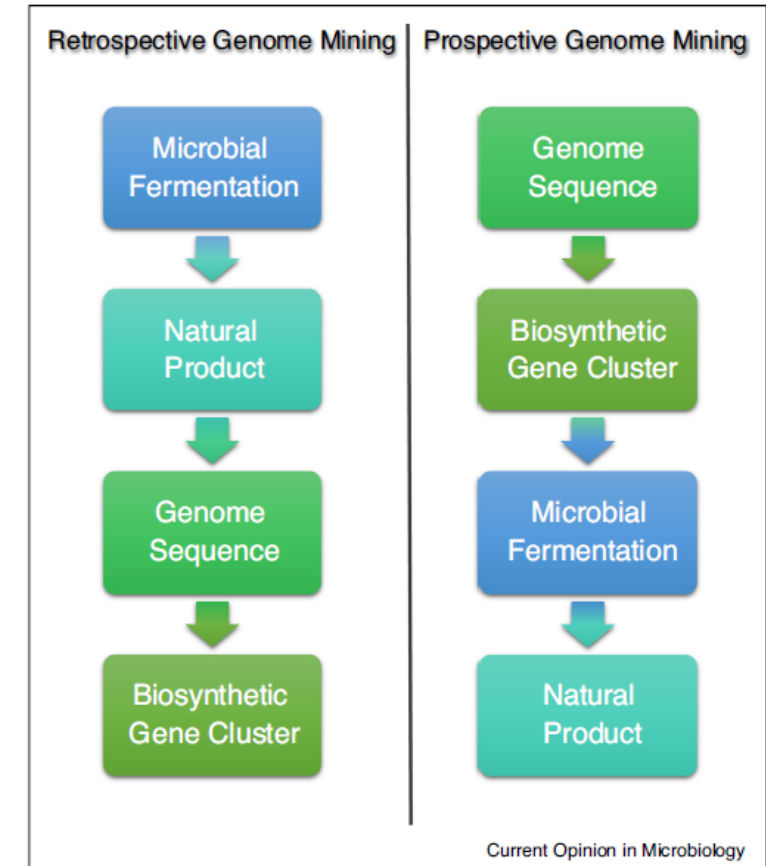
Lucy Foulston¹



Current Opinion in Microbiology 2019, 51:1–8

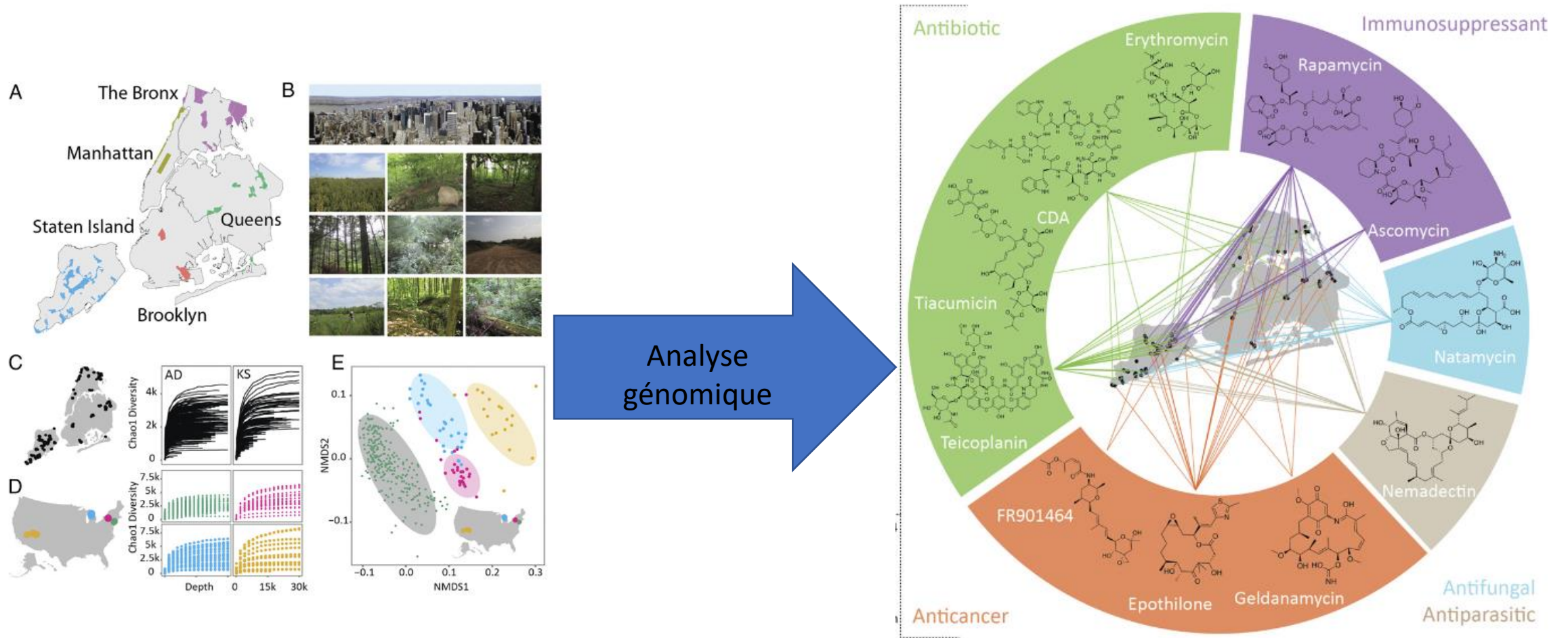
A partir de l'analyse rétrospective menant du produit naturel vers le cluster de gènes concernés, on a déterminé des règles qui permettent de supposer l'existence de produits bien plus nombreux que ceux synthétisés en culture dans nos laboratoires.

Figure 1



A comparison of retrospective and prospective genome mining.

La stratégie de l'aiguille dans la botte de foin



Z Charlop-Powers *et al.* PNAS 2016;113(51)

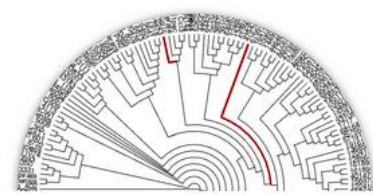
Explore Secondary Metabolite gene clusters and uncover new resistant targets

- Screen secondary metabolite gene clusters for known targets
- Find unique metabolism and resistance factors in SM gene clusters
- Discover leads to novel antibiotic targets

[Start query »](#) [View example »](#)

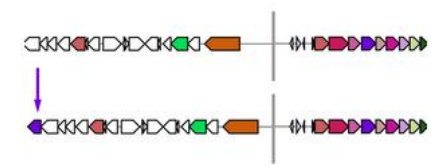
Novel target screening criteria

Phylogeny



Evidence of inter-species horizontal transfer indicates potential advantage linked to resistance.

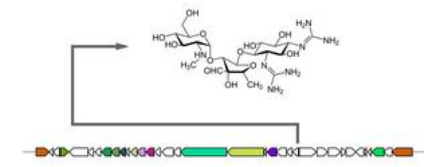
Duplication



Un-common gene copy number highlights alternate version potentially involved in resistance.

[View details »](#)

Location



Gene location in close proximity of predicted antibiotic cluster indicates potential self-resistance mechanism.

Secondary metabolite gene cluster prioritization

Known targets

Resistance factors

Unique metabolism

Table 1

Examples of novel antibiotics identified through prospective genome mining in the last two years. NRPS; non-ribosomal peptide synthase, PKS-I; type I polyketide synthase, PKS-II; type II polyketide synthase, CSR; cluster-specific regulator

Antibiotic	Molecule class	Mechanism of action	Spectrum	Method of identification	Expression system	Ref.
Brevicidine and laterocidine	NRPS, cationic peptide	Membrane disruption	Gram-negative, including colistin resistant <i>E. coli</i> (<i>mcr-1</i>)	Bioinformatic prediction of NRPS BGCs with features characteristic of cationic peptides	Native	[10**]
Pyxidilicyline	PKS-II	Topoisomerase IV	Gram-positive and efflux-incompetent <i>E. coli</i>	Resistance-guided BGC discovery and promoter replacement in native producer strain (myxobacteria)	Native and heterologous expression	[12**]
Malacidins	NRPS, cyclic lipopeptide	Lipid II binding (Ca-dependent)	Gram-positive with resistance to vancomycin and β -lactams	Culture-independent genome mining and heterologous expression	Heterologous expression	[21**]
Kanglemycins	PKS-I, ansamycin family	RNA polymerase; interfering with 5'-initiating substrate binding	Gram-positive with resistance to rifampicin, including <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Search for family-specific biosynthetic enzyme, AHBA synthase, with constraint of finding additional tailoring genes in BGC	Native	[9**]
Formicamycins	PKS-II	Not reported	Gram-positive with resistance to vancomycin and β -lactams	Survey of genomes of ant-associated actinomycetes with a focus on those strains with the highest number of BGCs	Native	[8**]
Auroramycin	PKS-I, polyene macrolactam	Not reported	Gram-positive with resistance to vancomycin and β -lactams	Activation of a novel PKS-I BGC by insertion of a constitutive promoter upstream of a CSR gene	Native	[58**]

Unearthing fungal chemodiversity and prospects for drug discovery

Claudio Greco¹, Nancy P Keller^{1,2} and Antonis Rokas³



- 3 façons de faire exprimer les métabolites secondaires :

- Co-cultures avec autres organismes
- Cultures avec modifications nutritionnelles
- Modificateurs épigénétiques (méthode spécifique aux champignons)



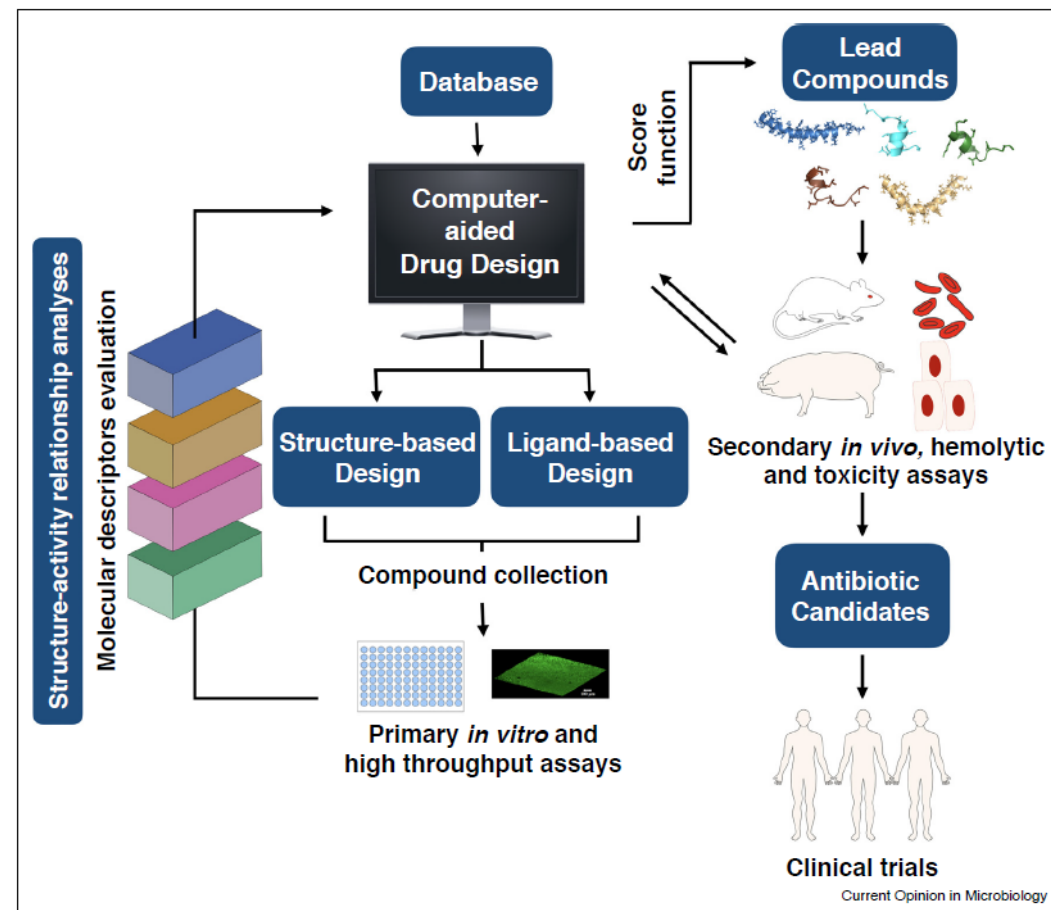
Analyse des métabolites obtenus (parfois en petites quantités)
- p.ex. par spectrométrie haut débit

Toward computer-made artificial antibiotics

Marcelo Der Torossian Torres^{1,2} and
Cesar de la Fuente-Nunez^{1,2}

Current Opinion in Microbiology 2019, 51:30–38

Figure 1



Computer-aided drug design. Large databases serve as input for filtering the most relevant pharmacological properties that define the specific functions and potency of these compounds. Independently of the approach, the data generated are used to plan a set of novel compounds that are subsequently tested, and the results obtained are used to analyze new properties. The steps are repeated until a reliable score function leads to optimized antibiotic candidates, which are then evaluated according to their *in vivo* activity and toxicity. The lead compounds generated by this process are promising candidates for clinical trials.

Viennent troubler ce beau rêve...

- Le taux d'attrition extrêmement élevé entre la découverte d'une molécule et les études cliniques.
- Le risque financier : R et D vs retour sur investissement.
- La difficulté à mener des études cliniques pertinentes...

- Merci pour votre attention