

# Nouveaux antibiotiques: vraie innovation ou me too?



**7<sup>ème</sup> Journée Régionale de Pharmacovigilance et d'Addictovigilance**  
**12 octobre 2017**  
**« Pharmacovigilance et Infectiologie »**



**Centre Hospitalier Régional  
Universitaire de Lille**

**Pr. Karine Faure**  
**Unité des Maladies Infectieuses**  
**Service de Gestion du Risque Infectieux Vigilances et Infectiologie**

**EA 7366 Recherche translationnelle relations hôte-pathogènes**



# Antibiotic resistance would make simple surgery too risky to attempt

continued from PAGE 1

like hip replacements, organ transplants, cancer chemotherapy, and care of preterm infants, would become far more difficult or even too dangerous to undertake."

Britain has seen a 30 per cent rise in cases of blood poisoning caused by *E. coli* bacteria between 2005 and 2009, from 18,000 to more than 25,000 cases. Those resistant to antibiotics have risen from 1 per cent at the beginning of the century to 10 per cent.

The most powerful antibiotics are carbapenems, which are used as a last line of defence for the treatment of resistant infections.

In 2009, carbapenem-resistant *K. pneumoniae*, a bug present in the gut, were first detected in Greece but by the following year had spread to Italy, Austria, Cyprus and Hungary.

The European Centre for Disease Control and Prevention reported that the percentage of carbapenem-resist-

ant *K. pneumoniae* had doubled from 7 per cent to 15 per cent. An estimated 25,000 people die each year in the European Union from antibiotic-resistant bacterial infections.

In the UK, the Government pledged £500,000 for research into the threat last month.

Dr Chan was speaking as the World Health Organisation launched *The Evolving Threat of Antimicrobial Resistance: Options for Action*, a book which warns that breakthrough treatments discovered in the last century for flu, tuberculosis, malaria and HIV may become ineffective in the coming years.

She called for action to restrict the use of antibiotics in food production and a crackdown on counterfeit medicines. "Worldwide, the fact that greater quantities of antibiotics are used in healthy animals than in unhealthy humans is a cause for great concern," she said.

Discovering new medicines to treat

## IN NUMBERS

**25,000**

people in Europe die every year from antibiotic resistant infections

**90%** **200,000**

of staphylococcus aureas infections are now resistant to penicillin, which was introduced in the 1940s

Many of the cases of campylobacter (infection passed from animals to humans) in 2010 were drug resistant

**650,000**

cases of tuberculosis are now multi-drug resistant

resistant superbugs has proved increasingly difficult and costly, as they are taken only for a short period and the commercial returns are low.

Dr Chan continued: "In terms of new replacement antibiotics, the pipeline is virtually dry. The cupboard is nearly bare.

"From an industry perspective, why invest considerable sums of money to develop a new antimicrobial when irrational use will accelerate its ineffectiveness before the investment can be recouped?"

She called for measures to tackle the threat by doctors prescribing antibiotics appropriately, patients following their treatment and restrictions on the use of antibiotics in animals.

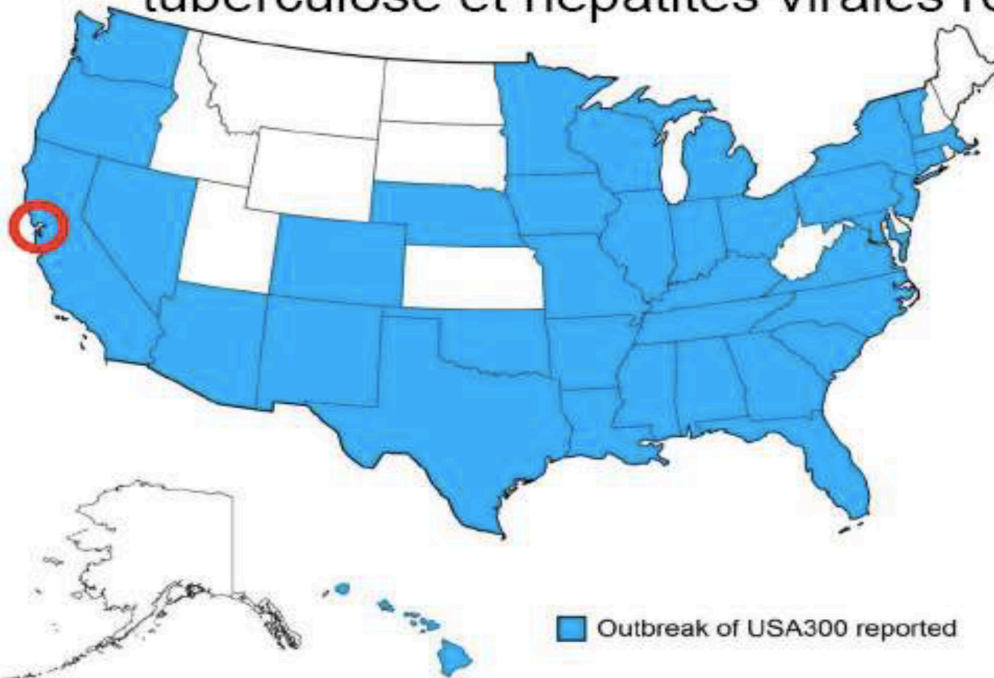
But she said attention was "still sporadic" and actions "inadequate".

"At a time of multiple calamities in the world, we cannot allow the loss of essential antimicrobials, essential cures for many millions of people, to become the next global crisis," she said.



# 2000-2005 : Le raz-de-marée USA300

- Apparition en 2000
- 2004
  - 57% des infections cutanées vues aux urgences USA = SARM
  - dont 97% = USA300
- 2005 : 'Les SARM causent plus de décès aux USA que VIH, tuberculose et hépatites virales réunis' (CDC)



# SARM

2015

Figure 3.22. *Staphylococcus aureus*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to  $\kappa$  country, EU/EEA countries, 2015

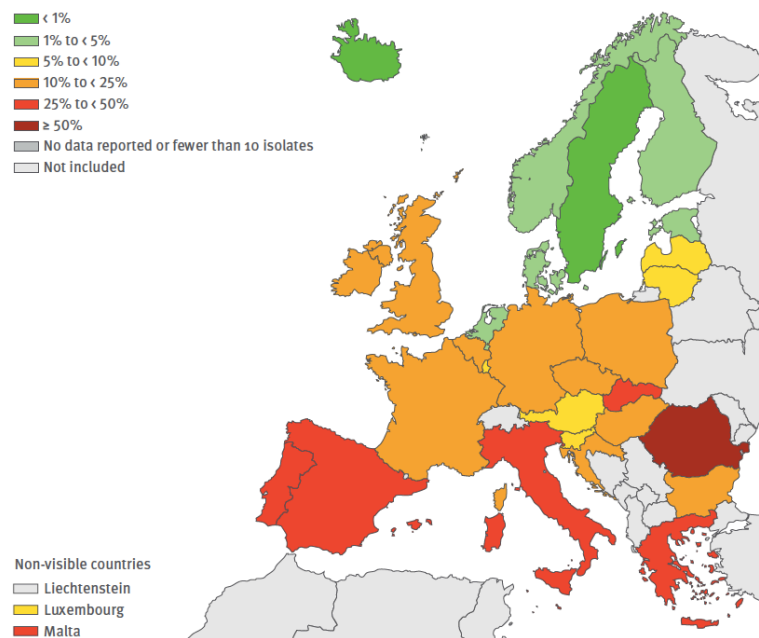
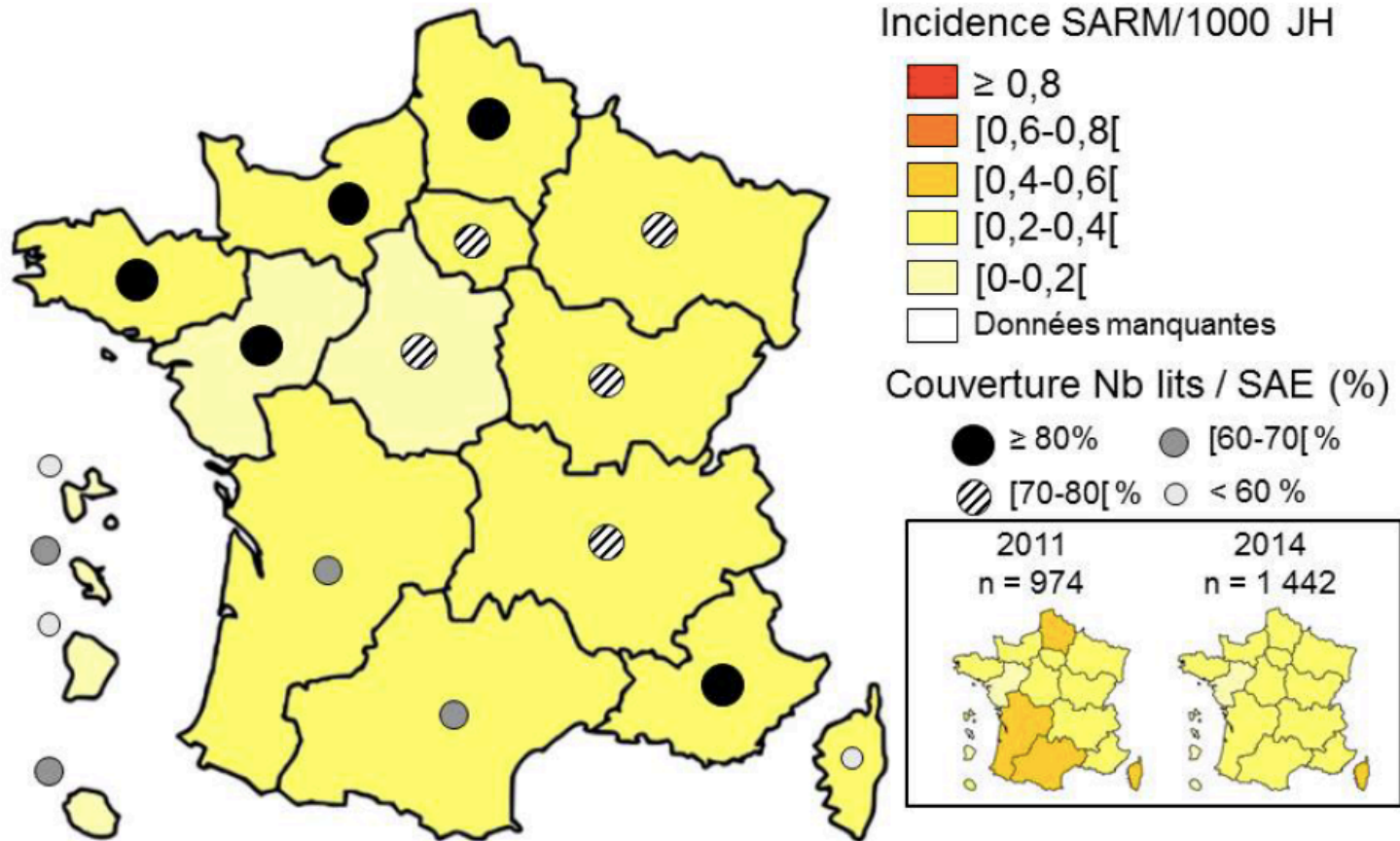


Table 3.29. *Staphylococcus aureus*. Total number of invasive isolates tested (N) and percentage with resistance to meticillin (MRSA) including 95% confidence intervals (95% CI), EU/EEA countries, 2012–2015

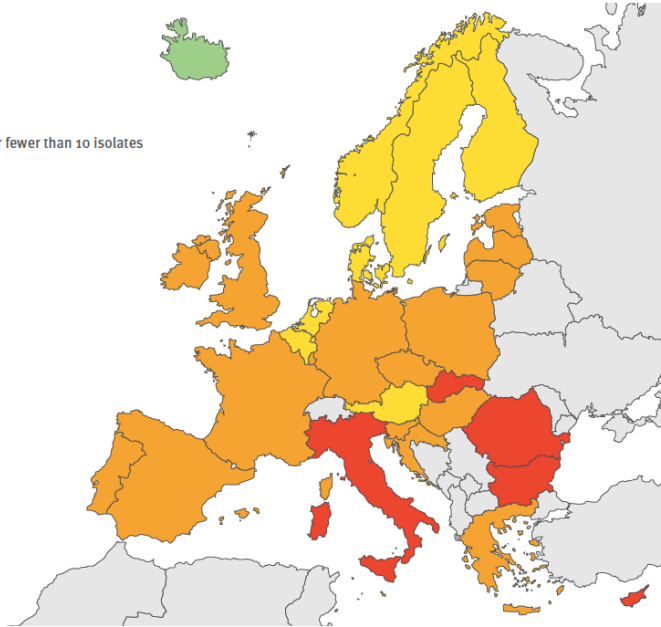
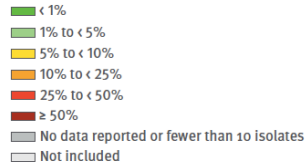
Country	2012			2013			2014			2015			Trend 2012–2015		Comment*
	N	%R	(95% CI)	N	%R	(95% CI)	N	%R	(95% CI)	N	%R	(95% CI)			
Iceland	58	1.7	(0–9)	69	0.0	(0–5)	61	3.3	(0–11)	88	0.0	(0–4)	3.2		
Sweden	3263	0.7	(0–1)	4099	1.0	(1–1)	2745	1.0	(1–1)	3124	0.8	(1–1)	1.6		
Norway	1430	1.3	(1–2)	1473	0.7	(0–1)	1544	1.0	(1–2)	1453	1.2	(1–2)	1.3		
Netherlands	1944	1.3	(1–2)	2062	1.2	(1–2)	2524	1.0	(1–1)	2107	1.3	(1–2)	1.4		
Denmark	1431	1.3	(1–2)	1685	1.7	(1–2)	1874	2.5	(2–3)	1876	1.6	(1–2)	1.9		
Finland	1409	2.1	(1–3)	1580	1.8	(1–3)	1831	2.6	(2–3)	2070	1.9	(1–3)	2.6		
Estonia	104	7.7	(3–15)	170	3.5	(1–8)	223	3.1	(1–6)	151	4.0	(1–8)	2.8		
Latvia	211	9.0	(6–14)	172	7.0	(4–12)	220	8.2	(5–13)	251	5.6	(3–9)	8.0		
Austria	2164	7.7	(7–9)	2534	9.2	(8–10)	2651	7.8	(7–9)	2785	7.5	(7–9)	9.3		
Lithuania	323	10.2	(7–14)	267	9.7	(6–14)	383	7.8	(5–11)	376	8.5	(6–12)	9.0		
Luxembourg	131	15.3	(10–23)	135	8.9	(5–15)	125	12.0	(7–19)	135	8.9	(5–15)	15.9		
Slovenia	445	10.3	(8–14)	465	9.0	(7–12)	495	13.1	(10–16)	513	9.2	(7–12)	13.1		
United Kingdom	2676	14.0	(13–15)	2117	13.7	(12–15)	2400	11.3	(10–13)	2757	10.8	(10–12)	13.1		<
Germany	2563	15.4	(14–17)	3128	12.8	(12–14)	3146	12.9	(12–14)	4871	11.2	(10–12)	13.5		<
Belgium	1568	16.6	(15–19)	1612	16.9	(15–19)	988	13.5	(11–16)	913	12.3	(10–15)	14.5		< #
Bulgaria	227	19.8	(15–26)	214	19.2	(14–25)	216	20.8	(16–27)	222	13.1	(9–18)	12.0		
Czech Republic	1611	13.0	(11–15)	1707	13.2	(12–15)	1695	13.0	(11–15)	1806	13.7	(12–15)	14.0		
France	5228	19.2	(18–20)	5431	17.1	(16–18)	5484	17.4	(16–18)	5535	15.7	(15–17)	13.0		<
Poland	783	25.4	(22–29)	743	16.0	(13–19)	490	20.6	(17–24)	958	15.8	(14–18)	14.0		<
<b>EU/EEA (population-weighted mean)</b>	<b>36 989</b>	<b>18.8</b>	<b>(18–19)</b>	<b>40 976</b>	<b>18.1</b>	<b>(18–18)</b>	<b>40 910</b>	<b>17.5</b>	<b>(17–18)</b>	<b>45 364</b>	<b>16.8</b>	<b>(17–17)</b>	18.8		<
Ireland	1038	22.6	(20–25)	1069	19.9	(18–22)	1075	19.4	(17–22)	1057	18.1	(16–21)	23.0		<
Croatia	403	21.3	(17–26)	520	24.0	(20–28)	484	21.3	(18–25)	486	24.5	(21–29)	25.0		
Hungary	1143	24.8	(22–27)	1200	24.0	(22–27)	1279	23.1	(21–25)	1517	24.7	(23–27)	25.0		
Spain	1899	24.2	(22–26)	1777	22.6	(21–25)	1920	22.1	(20–24)	1970	25.3	(23–27)	24.0		
Slovakia	474	21.7	(18–26)	552	26.6	(23–31)	640	28.0	(25–32)	583	28.1	(25–32)	28.0		>
Italy	1636	35.2	(33–38)	2394	35.8	(34–38)	2134	33.6	(32–36)	3000	34.1	(32–36)	34.5		
Greece	876	41.0	(38–44)	757	40.3	(37–44)	556	37.1	(33–41)	612	39.4	(35–43)	41.0		
Cyprus	165	35.2	(28–43)	157	32.5	(25–40)	136	36.0	(28–45)	143	43.4	(35–52)	38.0		
Portugal	1455	53.8	(51–56)	2390	46.8	(45–49)	3193	47.4	(46–49)	3619	46.8	(45–48)	54.0		<
Malta	102	47.1	(37–57)	114	51.8	(42–61)	82	42.7	(32–54)	89	48.3	(38–59)	52.0		
Romania	229	53.3	(47–60)	383	64.5	(59–69)	316	56.0	(50–62)	297	57.2	(51–63)	65.0		

## BMR-Raisin 2015 – Incidences globales des SARM pour 1 000 JH (tous ES, n=1 427) par région



# *E. coli*

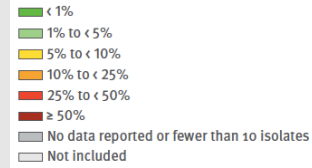
## C3G-R



Non-visible countries

- Liechtenstein
- Luxembourg
- Malta

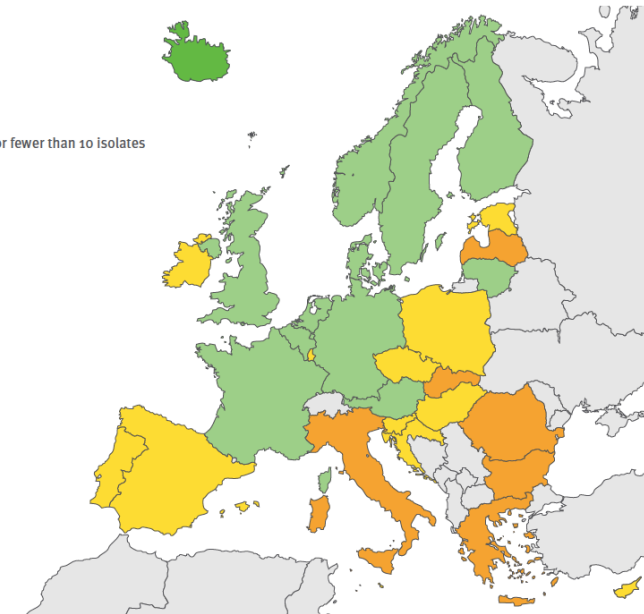
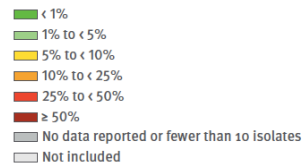
## Carbapénèmes-R



Non-visible countries

- Liechtenstein
- Luxembourg
- Malta

## C3G+FQ+Aminosides-R

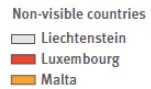
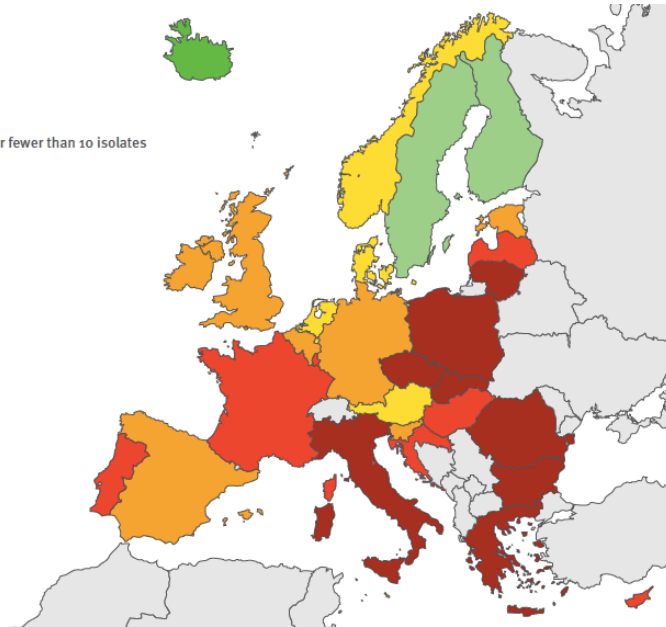
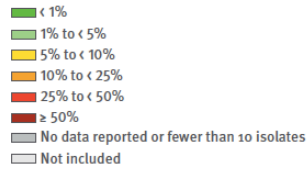


Non-visible countries

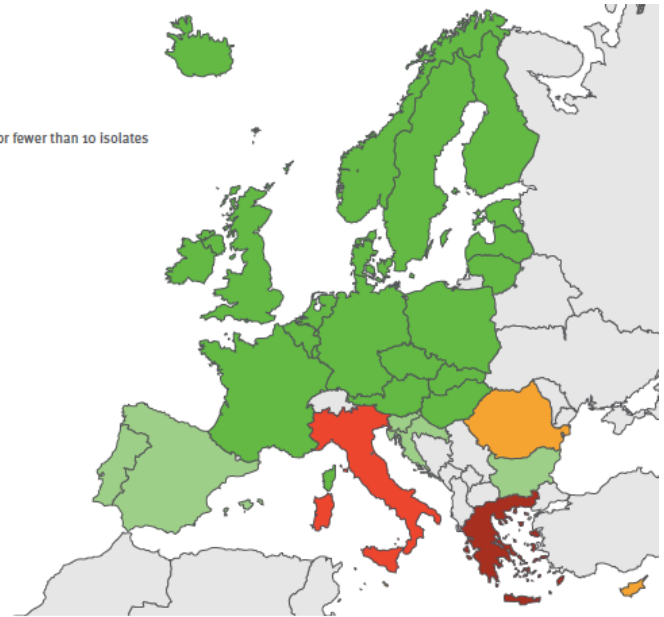
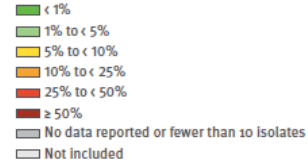
- Liechtenstein
- Luxembourg
- Malta

# *K. pneumoniae*

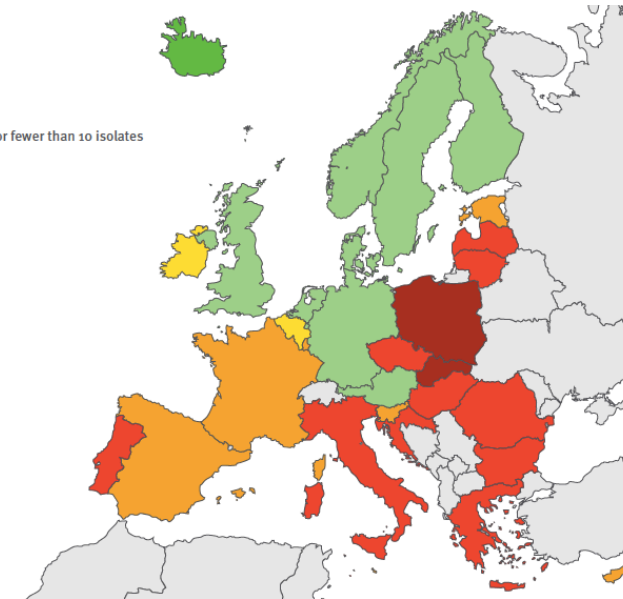
## C3G-R



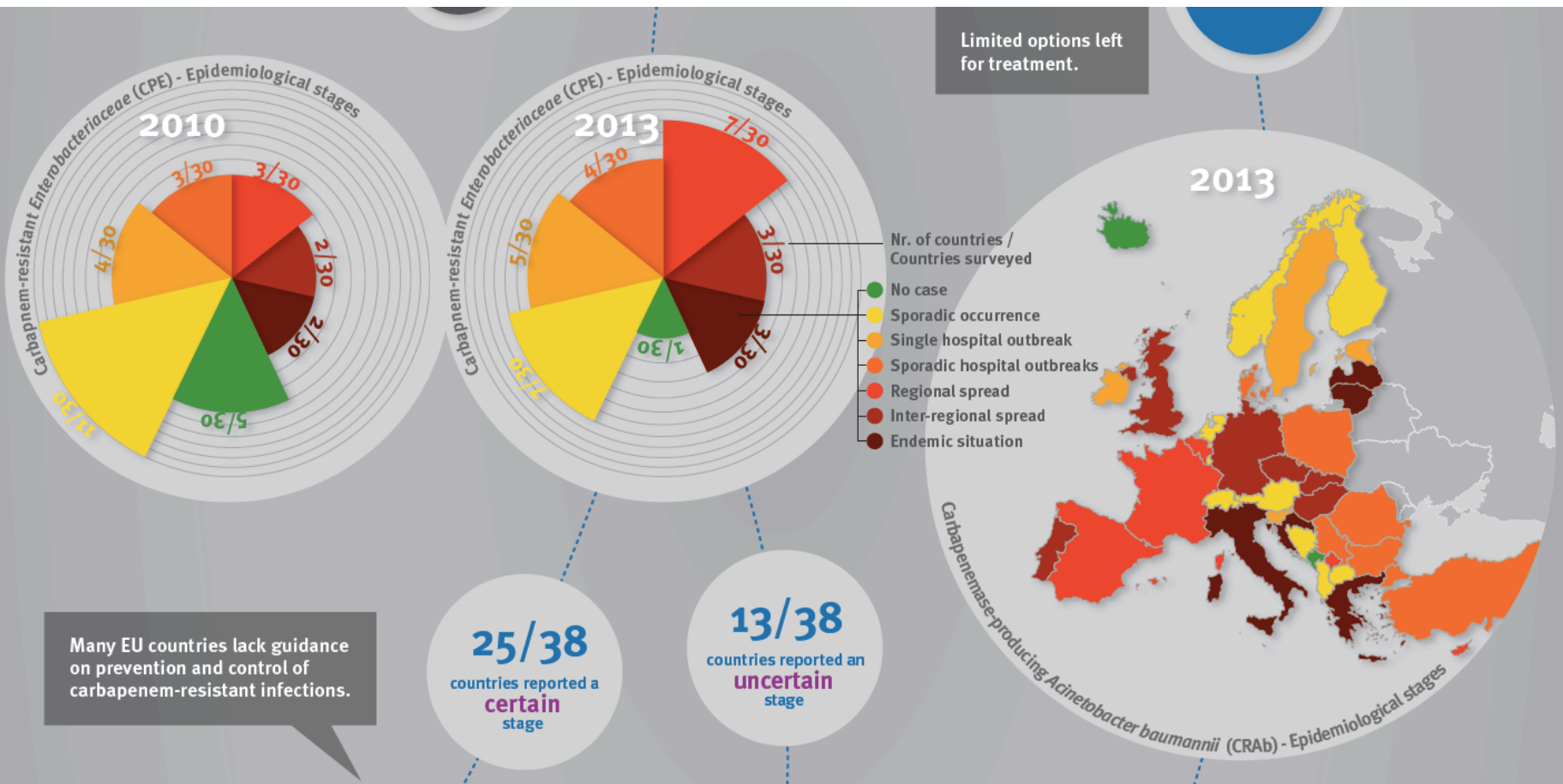
## Carbapénèmes-R



## C3G+FQ+Aminosides-R

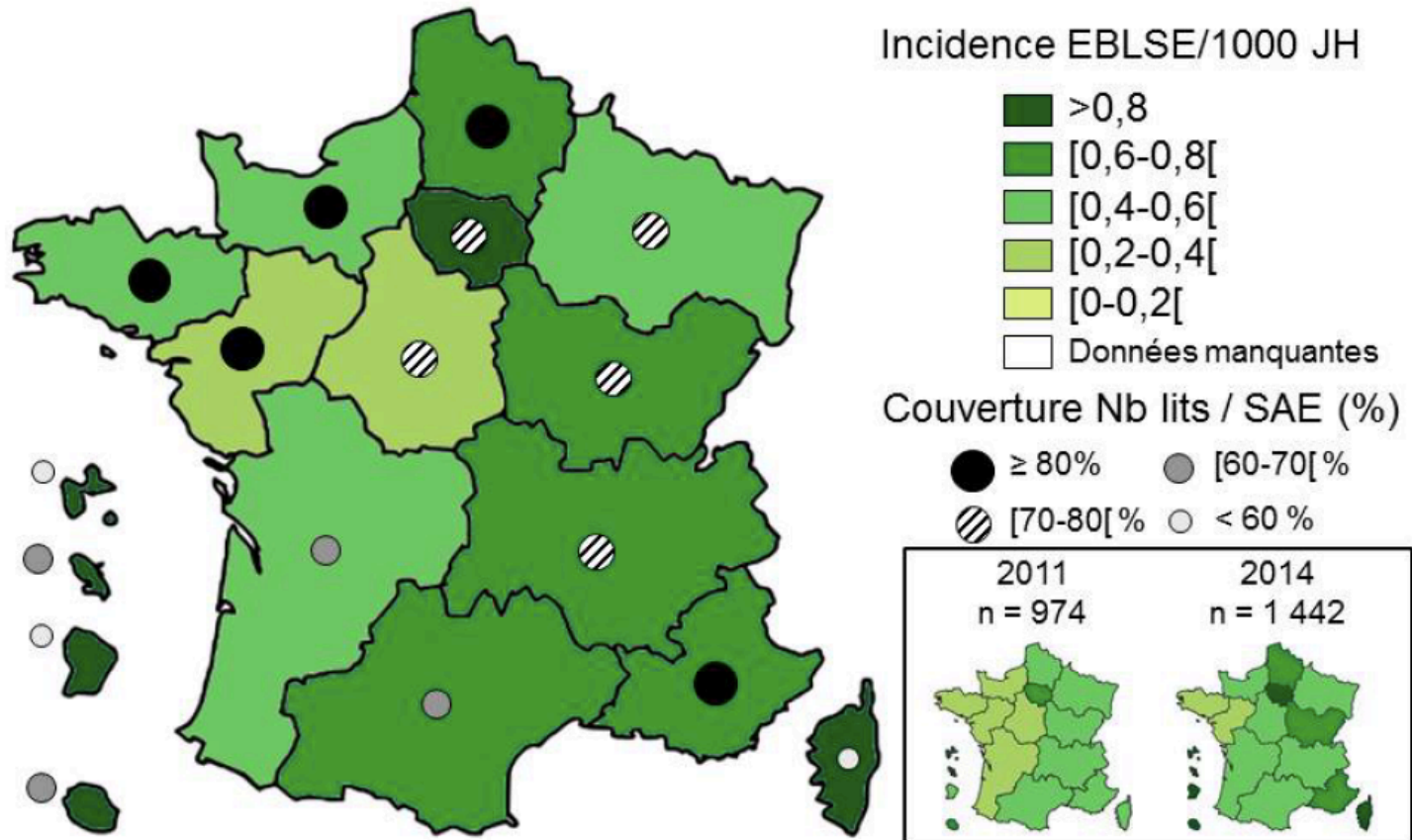


# Entérobactéries résistantes aux carbapénèmes

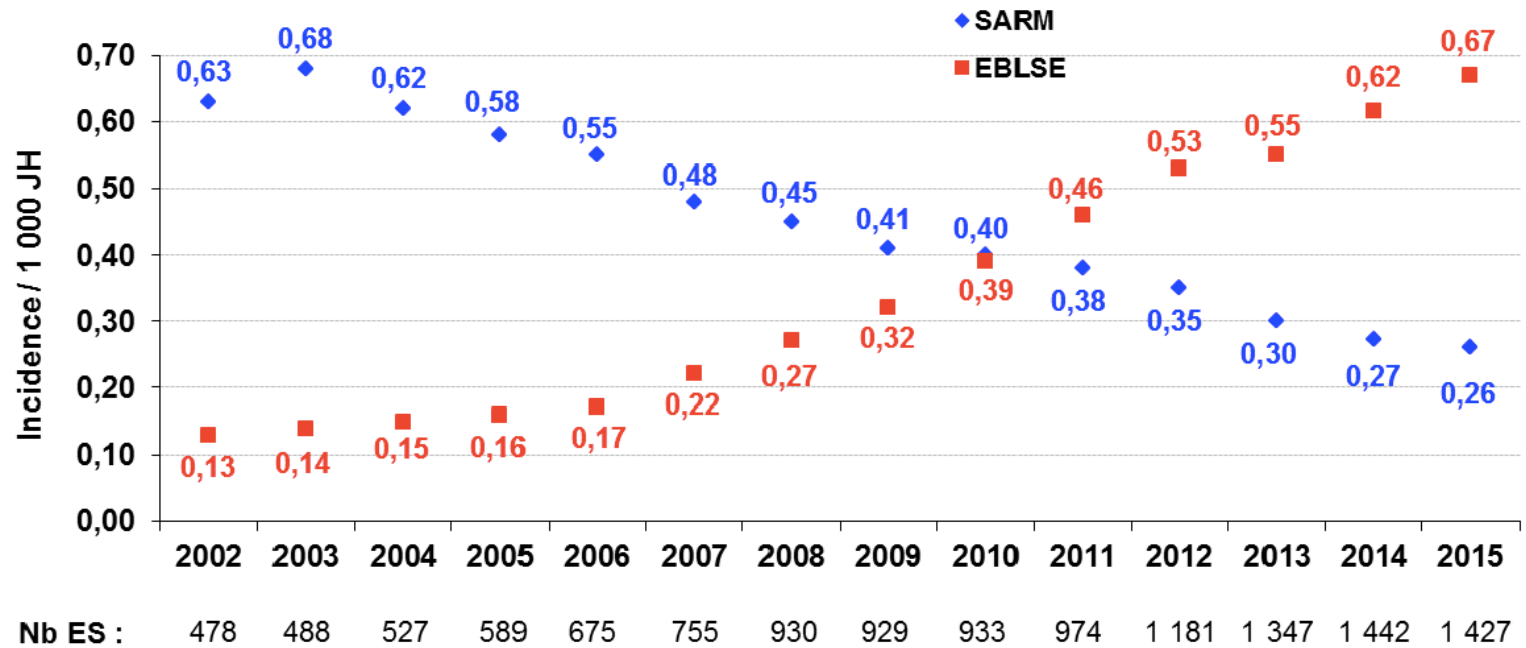




## BMR-Raisin 2015 – Incidences globales des EBLSE pour 1 000 JH (tous ES, n=1 427) par région



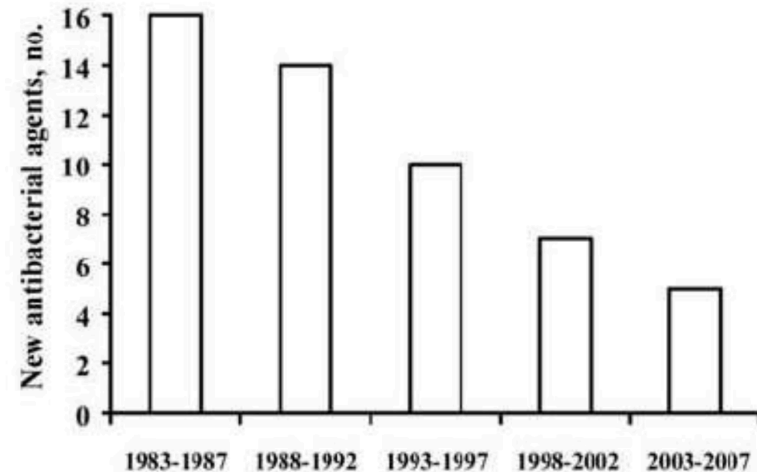
Densités d'incidence des SARM et des EBLSE pour 1 000 JH (densité d'incidence globale par année) entre 2002 et 2015



## Bad Bugs, No Drugs: No ESKAPE! An Update from the Infectious Diseases Society of America

- *Enterococcus faecium*
- *Staphylococcus aureus*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Acinetobacter baumannii*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Enterobacter spp*

Clinical Infectious Diseases 2009;48:1–12



**Figure 1.** New antibacterial agents approved in the United States, 1983–2007, per 5-year period [2, 3].

# Peut-on compter sur de nouveaux antibiotiques ?

## 1. Le coût du développement d'un nouvel ATB

Plus de 10 ans, plus d'1 milliard US\$

Retour sur investissement faible:

Antibiothérapie = traitement de courte durée

Longévité non garantie: résistances ...

Politique d'épargne et de restriction



## 2. Les mécanismes d'action ne sont pas infinis

### 5 mécanismes d'action

1. Inhibition de la synthèse de la paroi

2. Altération de la paroi

3. Inhibition de la synthèse protéique

4. Inhibition de la synthèse d'acides nucléiques

5. Altération du métabolisme intermédiaire

Paroi

Cytoplasme

# Les anti-SARM du XXIème siècle

- Synergistine injectable: quinupristine/dalfopristine (2000)
- Oxazolidinones: linézolide (2001), tédizolide (2016)
- Lipopeptide: daptomycine (2006)
- Glycylcycline: tigécycline (2006) *Alerte FDA & ANSM 2011: surmortalité*
- Céphalosporines anti-SARM: ceftaroline (2012), ceftobiprole (2014)
- Lipoglycopeptides: dalbavancine (2016)

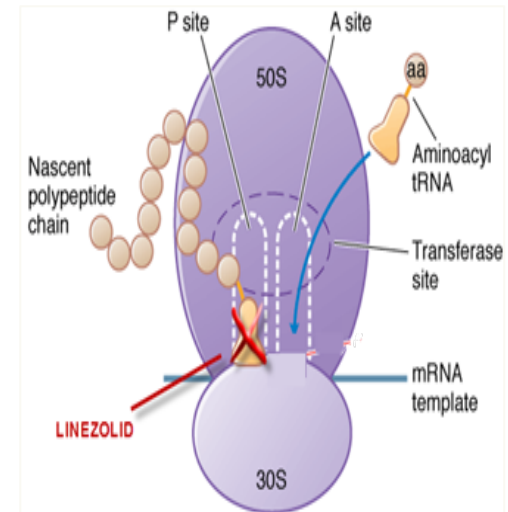
# Linézolide (Zyvoxid®)

## Avantages

- Nouvelle classe, nouvelle cible: Inhibiteur synthèse protéique par fixation ribosome sous-unité 50S
- Excellente diffusion (dont l'os)
- Très bien absorbé (=> per os)
- Activité sur les entérocoques

## Inconvénients

- Tolérance très mauvaise > 28 jours
  - Toxicité hématologique
  - Neuropathie périphérique
- Bactériostatique
- Pas bon si bactériémie



Posologie: 600 mg x 2 / j

# Tedizolide (Sivextro®)

- Même classe
- Mêmes caractéristiques PK/PD
- Une prise quotidienne
- AMM traitement court infection peau et tissu mou (6j)
- « Semblerait mieux toléré que linézolide » (neurotoxicité, acidose lactique)
- Moins d'interactions médicamenteuses
- CMI plus basses,  
oui mais posologie plus faible aussi

*Nouveau donc couteux!*

Posologie: 200 mg x 1 / j

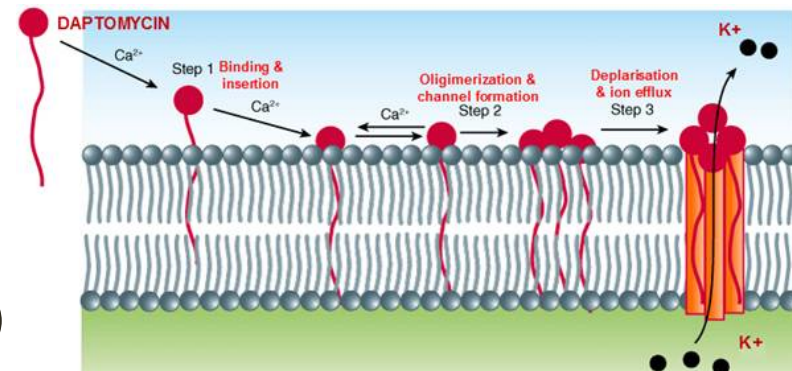
# Daptomycine (Cubicin®)

## Avantages

- Nouvelle classe, nouvelle cible: Fixation sur la membrane bactérienne (phosphatidylglycérol ?)
- Bactéricidie rapide
- Effet post-antibiotique (6h)
- Etude AMM qui s'approche de la pratique!
- Administration simple (pas de voie veineuse centrale, pas de perfusion continue ni allongée)

## Inconvénients

- Voie parentérale seulement
- Usage hospitalier exclusif
- Posologies >>> AMM
- Risque de rhabdomyolyse
- Mauvais sur les entérocoques
- Apparition rapide de résistances (posologies, foyer infectieux, bithérapie)





# Ceftaroline – Ceftobiprole Bétalactamines anti-SARM





# Mécanisme d' action

## □ $\beta$ -lactamine

### □ **Activité bactéricide**

**en se liant aux protéines de liaison à la pénicilline (PLP)**

D' où inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne

par inhibition des activités transpeptidases et transglycosylases impliquées dans la synthèse de la paroi bactérienne

### □ **Affinité pour les PLP**

- **Forte affinité pour la PLP1, PLP2 et PLP3 du SASM**
- **Très forte affinité pour la **PLP2a** du SARM (en plus de PLP1, PLP2 et PLP3)**
- Meilleure affinité pour PLP2a et 2b et PLP2x +++ du *S. pneumoniae* résistant à la pénicilline et aux CIIG anti-pneumococcique

# Activité *in vitro*

Bactéries SENSIBLES		Bactéries RESISTANTES
Bactéries à Gram positif	Bactéries à Gram négatif	
<p><i>Staphylococcus aureus</i> (SASM, SARM, VISA, VRSA)</p> <p>Staphylocoques à coagulase négative</p> <p><i>Streptococcus pyogenes</i> A</p> <p><i>Streptococcus dysgalactiae</i> C, G</p> <p><i>Streptococcus agalactiae</i> B</p> <p><i>Streptococcus</i> du groupe milleri (<i>S. anginosus</i>, <i>S. constellatus</i>, <i>S. intermedius</i>)</p> <p><i>Streptococcus pneumoniae</i> (y compris PSDP)</p> <p>Anaérobies à Gram positif * (prudence pour <i>C. difficile</i>)</p>	<p>Entérobactéries non BLSE type TEM, SHV ou CTX-M, non AmpC et non carbapénémases à sérine (KPC)</p> <p><i>Escherichia coli</i></p> <p><i>Klebsiella pneumoniae</i></p> <p><i>Klebsiella oxytoca</i></p> <p><i>Morganella morganii</i> ?</p> <p><i>Haemophilus influenzae</i></p>	<p>Entérobactéries BLSE type TEM, SHV et CTX-M</p> <p>Entérobactéries AmpC</p> <p>Entérobactéries avec carbapénémases à sérine (KPC)</p> <p><i>Proteus mirabilis</i> ?</p> <p><i>Pseudomonas aeruginosa</i></p> <p><i>Legionella</i> spp.</p> <p><i>Mycoplasma</i> spp.</p> <p><i>Chlamydomphila</i> spp.</p>

\* Snyderman DR et al. AAC. 2011;421-5

# Activité anti-Gram positif

CMI90 de la ceftaroline et autres antibiotiques, USA 2010 (AWARE)

Bactéries	Ceftaroline	Ceftriaxone	Clindamycine	Vancomycine	Linézolide
<b><i>S. aureus</i></b>					
<b>SAMS</b>	<b>0.25</b>	4	≤ 0.25	1	1
<b>SARM</b>	<b>1</b>	-	> 2	1	1
<b>SCN</b>					
<b>SCNMS</b>	<b>0.12</b>	4	1	2	1
<b>SCNMR</b>	<b>0.5</b>	-	> 2	2	1
<b>Streptocoques</b>					
groupe A	≤ 0.008	≤ 0.06	≤ 0.25	0.5	1
groupe B	0.03	0.12	> 2	0.5	1
<b><i>E. faecalis</i></b>	<b>8 (1*)</b>	-	-	2	1
<b><i>S. pneumoniae</i></b>					
Pénicilline - S	0.015	≤ 0.06	≤ 0.25	-	-
Pénicilline - I	0.06	0.5	> 1	-	-
Pénicilline - R	0.25	2	> 1	-	-

Flamm RK et al. *AAC*. 2012;56:6 : étude AWARE

Sader HS et al. *DMID*. 2013;31-8 : étude Asie Afrique

Karlowski J et al. *AAC*. 2013: accepté : étude CANWARD

# Activité anti-Gram négatif

## CMI90 de la ceftaroline et autres antibiotiques

Bactéries	Ceftaroline	Ceftriaxone	Ceftazidime	Pipéracilline-tazobactam	Meropenem
<i>Escherichia coli</i>	8	4	2	8	≤ 0.12
Non BLSE non AmpC	0.25	0.12	0.25	4	≤ 0.12
BLSE	> 32				
<i>Klebsiella spp.</i>	8	4	2	16	≤ 0.12
Non BLSE	0.25	0.12	0.25	4	≤ 0.12
BLSE	> 32				
<i>M. morganii</i>	> 32 (2**) ?				
<i>Proteus mirabilis</i> **	0.25 ?	≤ 0.25	≤ 0.25	≤ 1	0.12
<i>Enterobacter spp.*</i>	> 32	> 8	> 32	> 64	≤ 0.12
<i>E. cloacae</i> **	> 16	> 64	> 32	64	0.12
<i>E. aerogenes</i> **	8	16	32	16	0.12
<i>Serratia marcescens</i> *	2	0.5	0.5	4	≤ 0.12

Flamm RK et al. AAC. 2012;56:6 : étude AWARE

\*Sader HS et al. DMID. 2013;31-8 : étude Asie Afrique

\*\*Karlowski J et al. AAC. 2013: accepté : étude CANWARD

# Activité anti-anaérobies

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Jan. 2011, p. 421–425  
0066-4804/11/\$12.00 doi:10.1128/AAC.00868-10  
Copyright © 2011, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 55, No. 1

## *In Vitro* Activity of Ceftaroline against a Broad Spectrum of Recent Clinical Anaerobic Isolates<sup>∇</sup>

David R. Snyderman,\* Nilda V. Jacobus, and Laura A. McDermott

The Department of Medicine, Tufts Medical Center and Tufts School of Medicine, Boston, Massachusetts

Received 24 June 2010/Returned for modification 30 July 2010/Accepted 22 October 2010

The *in vitro* activity of ceftaroline was compared with those of ceftriaxone, clindamycin, imipenem, metronidazole, moxifloxacin, tigecycline, and vancomycin against 514 clinical anaerobic isolates using Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) standard methodology. Ceftaroline demonstrated good to excellent activity against Gram-positive anaerobic pathogens and limited activity against Gram-negative pathogens, particularly *Bacteroides fragilis* group isolates.

Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 76 (2013) 347–351

Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Diagnostic Microbiology and Infectious Disease

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/diagmicrobio](http://www.elsevier.com/locate/diagmicrobio)



Comparative *in vitro* activity of ceftaroline, ceftaroline-avibactam, and other antimicrobial agents against aerobic and anaerobic bacteria cultured from infected diabetic foot wounds

Ellie J.C. Goldstein<sup>a,b,\*</sup>, Diane M. Citron<sup>a</sup>, C. Vreni Merriam<sup>a</sup>, Kerin L. Tyrrell<sup>a</sup>

<sup>a</sup> R. M. Alden Research Laboratory, Culver City, CA 90230

<sup>b</sup> David Geffen School of Medicine, University of California at Los Angeles, Los Angeles, CA 90095

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 7 February 2013

Received in revised form 10 March 2013

Accepted 18 March 2013

Available online 24 April 2013

#### Keywords:

Avibactam

Ceftaroline

Diabetic foot infections

*Bacteroides fragilis*

Anaerobes

*Finnegoldia magna*

MRSA

### ABSTRACT

Foot infections are the most common infectious complication of diabetes. Moderate to severe diabetic foot infections (DFI) are typically polymicrobial with both aerobic and anaerobic organisms. The role of MRSA in these wounds has become an increasing concern. To determine if the addition of avibactam, a novel non-beta-lactam beta-lactamase inhibitor, to ceftaroline would be more active than ceftaroline alone, we tested 316 aerobic pathogens and 154 anaerobic recovered from patients with moderate to severe DFI, and compared ceftaroline with and without avibactam to other agents. Testing on aerobes was done by broth microdilution and by agar dilution for anaerobes, according to CLSI M11-A8, and M7-A8 standards. Ceftaroline-avibactam MIC<sub>90</sub> for all *Staphylococcus* spp. including MRSA was 0.5 µg/mL, and for enterococci was 1 µg/mL. The MIC<sub>90</sub>s for enteric Gram-negative rods was 0.125 µg/mL. The addition of avibactam to ceftaroline reduced the ceftaroline MICs for 2 strains of resistant *Enterobacter* spp. and for 1 strain of *Morganella*. Against anaerobic Gram-positive cocci ceftaroline-avibactam had an MIC<sub>90</sub> 0.125 µg/mL and for clostridia 1 µg/mL. Avibactam improved ceftaroline's MIC<sub>90</sub>s for *Bacteroides fragilis* from >32 to 2 µg/mL and for *Prevotella* spp. from >32 to 1 µg/mL. Ceftaroline alone demonstrates excellent *in vitro* activity against most of the aerobes found in moderate to severe DFI. The addition of avibactam provides an increased spectrum of activity including the beta-lactamase producing *Prevotella*, *Bacteroides fragilis* and ceftaroline resistant gram-negative enteric organisms.

## CMI90 de la ceftaroline

Anaérobies à Gram positif	Ceftaroline
<i>Clostridium difficile</i>	8
<i>Clostridium spp</i>	4
<i>Peptostreptococcus spp</i>	0.5
<i>Propionibacterium acnes</i>	0.06
Autres	0.5
Anaérobies à Gram négatif	Ceftaroline
<i>Bacteroides fragilis</i>	> 32
<i>Prevotella spp</i>	> 32

# Données cliniques : bactériémies, endocardites

*J Antimicrob Chemother* 2014

doi:10.1093/jac/dku085

Advance Access publication 28 March 2014

## Salvage treatment of methicillin-resistant staphylococcal endocarditis with ceftaroline: a multicentre observational study

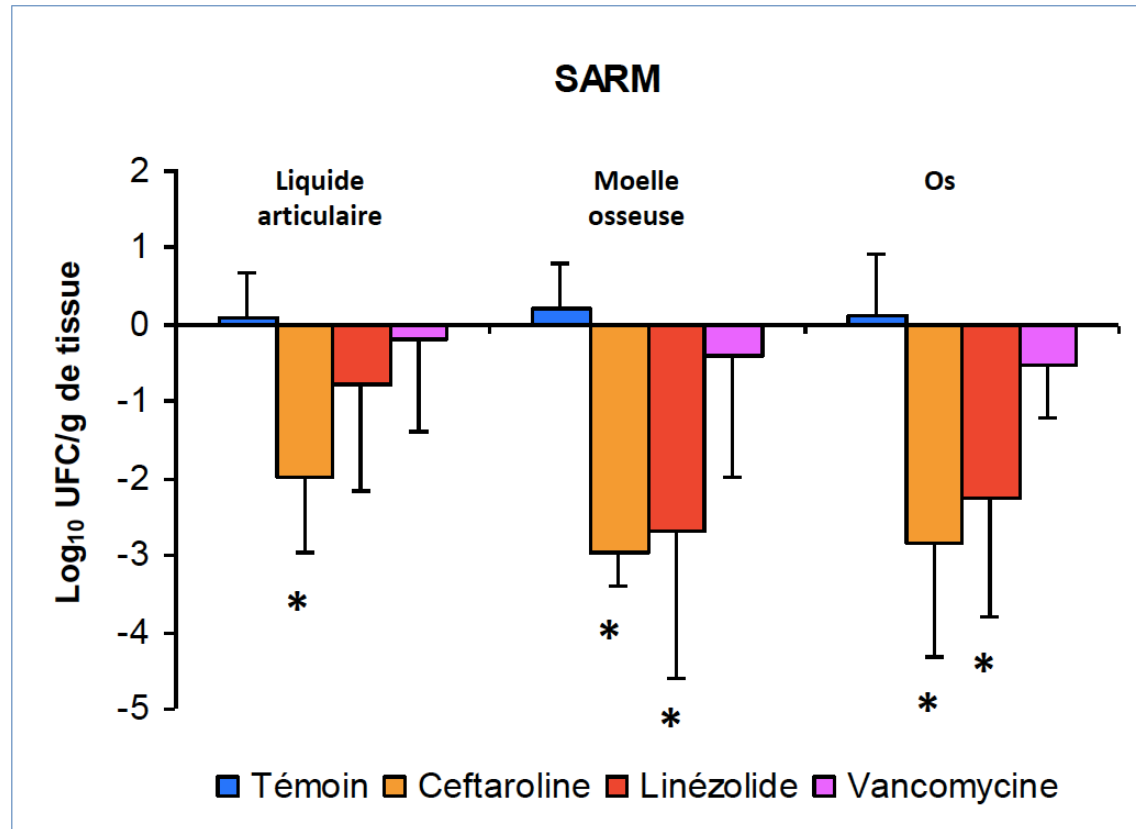
Pierre Tattevin<sup>1,2\*</sup>, David Bouteille<sup>2,3</sup>, Virginie Vitrat<sup>4</sup>, Nicolas Van Grunderbeeck<sup>5</sup>, Matthieu Revest<sup>1,2</sup>, Mathieu Dupont<sup>6</sup>, Serge Alfandari<sup>7</sup> and Jean-Paul Stahl<sup>8</sup>

Plusieurs séries de cas dans la littérature à posologies le plus souvent de 600 mg X 3/j

Attente des résultats d'une étude de cohorte sur le traitement des bactériémies à SARM : **Ceftaroline 600 mg X 3/j.**



## Modèle d'ostéomyélite à SARM



Jacqueline C, et al.  
*J Antimicrob Chemother*  
2010; 65(8):1749-52.

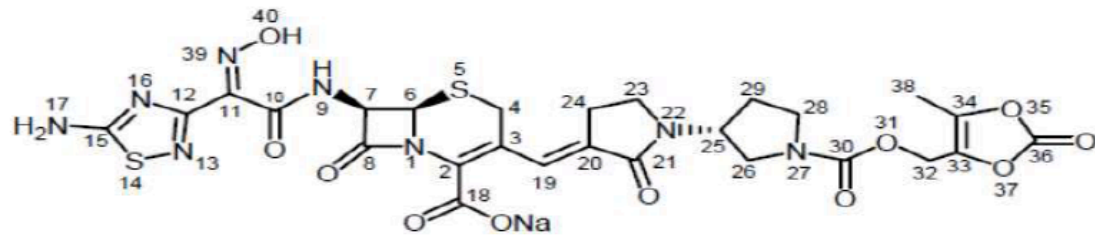
**Phase II en cours sur l'ostéomyélite de l'enfant à SARM.**

# Toxicité

- KJ Furtek. ICAAC 2014
  - 12 % neutropénie
  - Médiane de survenue : 29 j (13-64)

**Vigilance +++ pour les traitements prolongés**

# Ceftobiprole medocaril : Mabelio\*, Basilea (Zeftera\*)



## Affinité pour :

PBP2a de *S. aureus*

PBP2x de *S. pneumoniae*

PBP5 de *E. faecalis*

PBP 1,2,3 et 4

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

Céphalosporine de « 5<sup>ème</sup> » génération :  
activité sur les SARM

Activité anti-Gram - > Ceftaroline

## Formulation et posologie AMM

- Flacons 500 mg pour IV
- Posologie :
  - 500 mg (perf de 2 h) X 3/j

Élimination rénale sous forme inchangée.

Adaptation à la fonction rénale

Stabilité 24 h après reconstitution dans SP, 12 h dans G5

# Spectre antibactérien



July 2014 · Volume 58 · Number 7

## Ceftobiprole Activity against over 60,000 Clinical Bacterial Pathogens Isolated in Europe, Turkey, and Israel from 2005 to 2010

David J. Farrell,<sup>1,2</sup> Robert K. Flamm,<sup>3</sup> Helio S. Sader,<sup>3,4</sup> Ronald N. Jones<sup>2,5</sup>

<sup>1</sup>JMI Laboratories, North Liberty, Iowa, USA; <sup>2</sup>Department of Laboratory Medicine and Pathobiology, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada; <sup>3</sup>Division of Infectious Diseases, Federal University of São Paulo, São Paulo, Brazil; <sup>4</sup>Tufts University School of Medicine, Boston, Massachusetts, USA

### Gram + :

Staphylocoques meti-S :	100 % Se
Staphylocoques meti-R :	98,3 % Se
Streptocoques β-hémolytiques :	100 % Se
Pneumocoques :	99,3 % Se
<i>E. Faecalis</i> :	> 95 % Se

Activité anti-staphylococcique > 16 X celle de la ceftriaxone

Inactif sur *E. faecium*

### Gram - :

Entérobactéries : 83,4 % Se (inactif sur BLSE)

*P. aeruginosa* : 64,6 % Se (CAZ 75,4 %, CEF 78,6 %)  
(80 % Se si *P. aeruginosa* CAZ-S , 20 % si CAZ-R)

Activité médiocre sur :

- *S. maltophilia*
- *A. baumannii*

## Perspectives ?

- Posologies plus élevées.
- Perfusion continue.
- Mucoviscidose
- Pied diabétique
- Infections osseuses

# Expérience pratique

Pleuropneumonie avec  
bactériémie  
du patient greffé cardiaque  
insuffisant rénal

## Antibiogramme

1 - *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline

ATTENTION ! SARM

Antibiotiques	Résultats	CMI (mg/l)
<b><u>Pénicillines</u></b>		
Pénicilline	Résistant	>0,25
Oxacilline	Résistant	>2
<b><u>Aminosides</u></b>		
Kanamycine	SENSIBLE	<=4
Tobramycine	SENSIBLE	<=1
Gentamicine	SENSIBLE	<=0,5
<b><u>Tétracyclines</u></b>		
Tétracycline	SENSIBLE	<=1
<b><u>Macrolides</u></b>		
Erythromycine	SENSIBLE	0,5
Lincomycine	SENSIBLE	2
Pristinamycine	SENSIBLE	1
<b><u>Sulfamides et associations</u></b>		
Triméthoprim/Sulfaméthoxazole	SENSIBLE	<=10
<b><u>Nitrofuranes</u></b>		
Nitrofuranes	SENSIBLE	<=16
<b><u>Quinolones</u></b>		
Ofloxacine	Résistant	>4
<b><u>Divers</u></b>		
Rifampicine	SENSIBLE	<=0,03
Acide fusidique	SENSIBLE	<=0,5
Fosfomycine	SENSIBLE	<=8
Vancomycine	SENSIBLE	1
Teicoplanine	SENSIBLE	<=0,5
Linézolide	SENSIBLE	4
Antibiotiques	Résultats	CMI (mg/l)

# Les anti-BGN du XXIème siècle

- Témocilline
- Ceftolozane/tazobactam
- Ceftazidime/avibactam

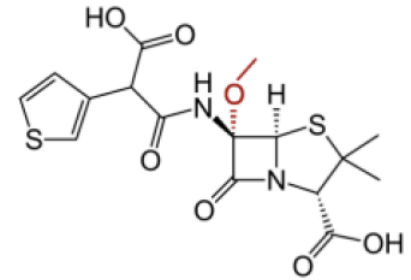
# Témocilline : spectre

- Pénicilline dérivée de la ticarcilline
- Deux caractéristiques principales:
  - Son spectre étroit:
    - Actif vis-à-vis de la pluparts des bactéries à Gram négatif:

- Enterobacteriaceae (*E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Morganella*, *Proteus*, *Providencia*, *Serratia*, *Salmonella*, *Shigella*, ...)
- Non-fermentaires: *Burkholderia cepacia*,
- Autres: *Neisseria*, *Haemophilus*, *Pasteurella*

– Sa stabilité vis-à-vis des  $\beta$ -lactamase grâce à son groupe 6- $\alpha$ -methoxy

- **BLSE**, AmpC and  $\pm$  KPC
- Hydrolysé par les métallo- $\beta$ -lactamases (ex: NDM-1)



D. Bouteille. DESC MIT 2015

## • Inactive sur :

- *P. aeruginosa*
- *Acinetobacter baumannii*
- *Stenotrophomonas maltophilia*
  
- Gram +
  
- Les anaérobies

# Témocilline (NEGABAN®)

## 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.

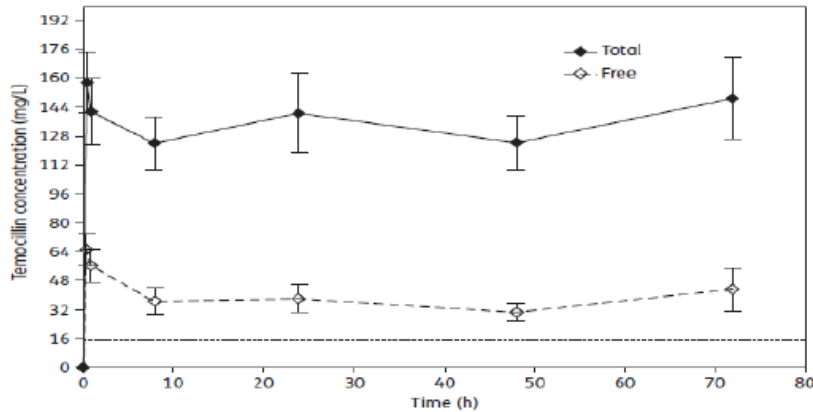
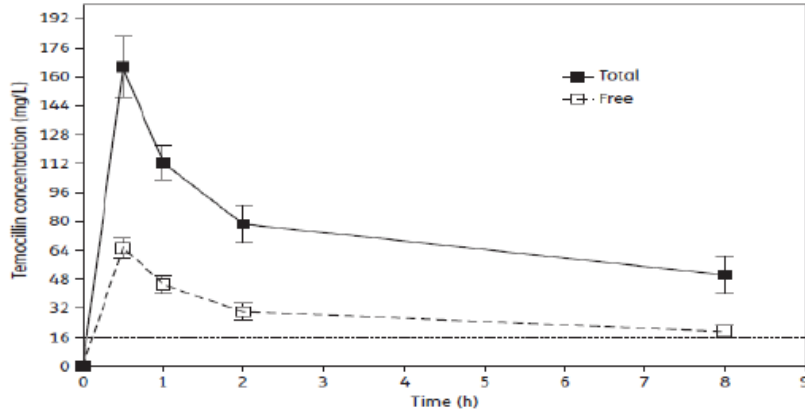
*Adaptation posologique si clearance créatinine < 60 ml/min*



# Témocilline (NEGABAN®)

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

Pierre-François Laterre<sup>1</sup>, Xavier Wittebole<sup>1</sup>, Sebastien Van de Velde<sup>2†</sup>, Anouk E. Muller<sup>3</sup>, Johan W. Mouton<sup>4</sup>, Stéphane Carryn<sup>2‡</sup>, Paul M. Tulkens<sup>2\*</sup> and Thierry Dugernier<sup>1,5</sup>



Administration discontinue : 2 g X 3/j

— fraction totale  
- - - fraction libre

Administration continue : bolus 2 g puis 6 g/j

— fraction totale  
- - - fraction libre

Etude pharmacocinétique chez  
patients de réanimation

# TEMOCILLINE : conclusions

- Alternative +++ aux carbapénèmes sur infections documentées à BLSE.
- Faible impact écologique.
- Posologie 4 g/j discontinu ou continu, 6 g sur infections sévères et/ou réa.



# Spectre du Ceftolozane / Tazobactam (ZERBAXA®)

## Bactéries à Gram négatif essentiellement :

- **Entérobactéries** dont E-BLSE
  - Classe A : TEM, SHV, CTX-M
  - Classe D : OXA-BLSE
- ***Pseudomonas aeruginosa***

	Classe A	Classe B	Classe C	Classe D
	Sérine-β-lactamases	Métallo-β-lactamases	Céphalosporinases	Oxacillinases
Chromosomiques	Pénicillinases		AmpC non inductible AmpC inductible AmpC déréprimée	
Plasmidiques	TEM, SHV		<del>AmpC plasmidique</del>	OXA spectre étroit
	BLSE : TEM, SHV, CTX-M			BLSE : OXA-BLSE
	<del>Carbapénèmases - KPC, GES</del>	<del>Carbapénèmases - VIM, IMP, NDM-1</del>		<del>Carbapénèmases : OXA-48</del>

## Bactéries à Gram positif : streptocoques

- *S. anginosus*, *S. constellatus*, *S. salivarius*

## Bactéries anaérobies : activité limitée

- *Fusobacterium* spp.
- *Propionibacterium* spp.

mais inactif sur ***Bacteroides* spp.** et ***Clostridium* spp.**

## Inactif sur :

- S. aureus*
- E. faecalis*, *E. faecium*
- Entérobactéries AmpC plasmidique
- Stenotrophomonas*, *Acinetobacter*
- Carbapénèmases de classe A (KPC), classe B (NDM1, IMP, VIM), et classe D (oxa48)

# Indications AMM du Ceftolozane/Tazobactam



Infections **intra-abdominales compliquées**



Infections **urinaires compliquées** / Pyélonéphrites aiguës



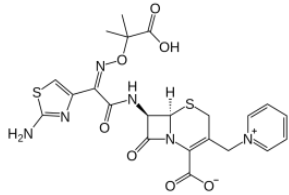
Etude en cours dans les infections **pulmonaires**

**Besoin double dose pour obtenir > 90% du temps > CMI**

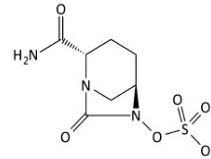
# Ceftazidime / Avibactam (AVYCAZ<sup>®</sup> / ZAVICEFTA<sup>®</sup>)

**C3G**

**+ nouvel inhibiteur de  $\beta$ -lactamase**



**Ceftazidime**  
C3G



**Avibactam**  
Inhibiteur  
non  $\beta$ -lactamine

AMM depuis le 16 janvier 2017

- Classe : céphalosporine de troisième génération + **nouvel** inhibiteur de  $\beta$ -lactamase
  - Mode d'action : ratio 4/1
    - Ceftazidime = **C3G** en se liant aux PLP, entraînant l'inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire bactérienne et ainsi la mort cellulaire
    - Avibactam = **inhibiteur non  $\beta$ -lactamine**, inhibant de nombreuses  $\beta$ -lactamases par liaison réversible au site actif des  $\beta$ -lactamases
- Pas d'activité intrinsèque anti-bactérienne

2g



0.5g

- Disponible uniquement par voie I.V.
- Action temps-dépendant **bactéricide**
- Posologie recommandée : 2 g / 500 mg x 3/j sur 2h I.V.

# Spectre de la Ceftazidime/Avibactam (ZAVICEFTA®)

## ❑ Bactéries à Gram négatif essentiellement :

- **Entérobactéries** dont E-BLSE et certaines EPC

- Classe A : E-BLSE (TEM, SHV, CTX-M), carbapénèmases KPC (1<sup>ère</sup> souche KPC résistante décrite)
- Classe C : ampC
- Certaines classes D dont oxa-48

- ***Pseudomonas aeruginosa***

	Classe A	Classe B	Classe C	Classe D
	Sérine-β-lactamases	Métallo-β-lactamases	Céphalosporinases	Oxacillinases
Chromosomiques	Pénicillinases		AmpC non inducible AmpC inducible AmpC déréprimée	
Plasmidiques	TEM, SHV		AmpC plasmidique	OXA spectre étroit
	BLSE : TEM, SHV, CTX-M			BLSE : OXA-BLSE
	Carbapénèmases : KPC, GES	<del>Carbapénèmases : VIM, IMP, NDM-1</del>		Carbapénèmases : OXA-48

## ❑ Bactéries anaérobies : pas ou peu d'activité

mais inactif sur ***Bacteroides spp.*** et ***Clostridium spp.***

## ❑ Inactif sur :

- ❑ *S.aureus*
- ❑ *E.faecalis, E.faecium*
- ❑ *Stenotrophomonas, Acinetobacter ?*
- ❑ Carbapénèmases de **classe B** (NDM1, IMP, VIM) et la plupart des carbapénèmases de **classe D**

# Indications AMM de la ceftazidime / avibactam



Infections **intra-abdominales compliquées**



Infections des **voies urinaires compliquées** dont pyélonéphrites



**Pneumonies nosocomiales** dont les pneumonies nosocomiales acquises sous ventilation mécanique (PAVM)



**Infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif** chez des patients adultes pour qui les options thérapeutiques sont limitées

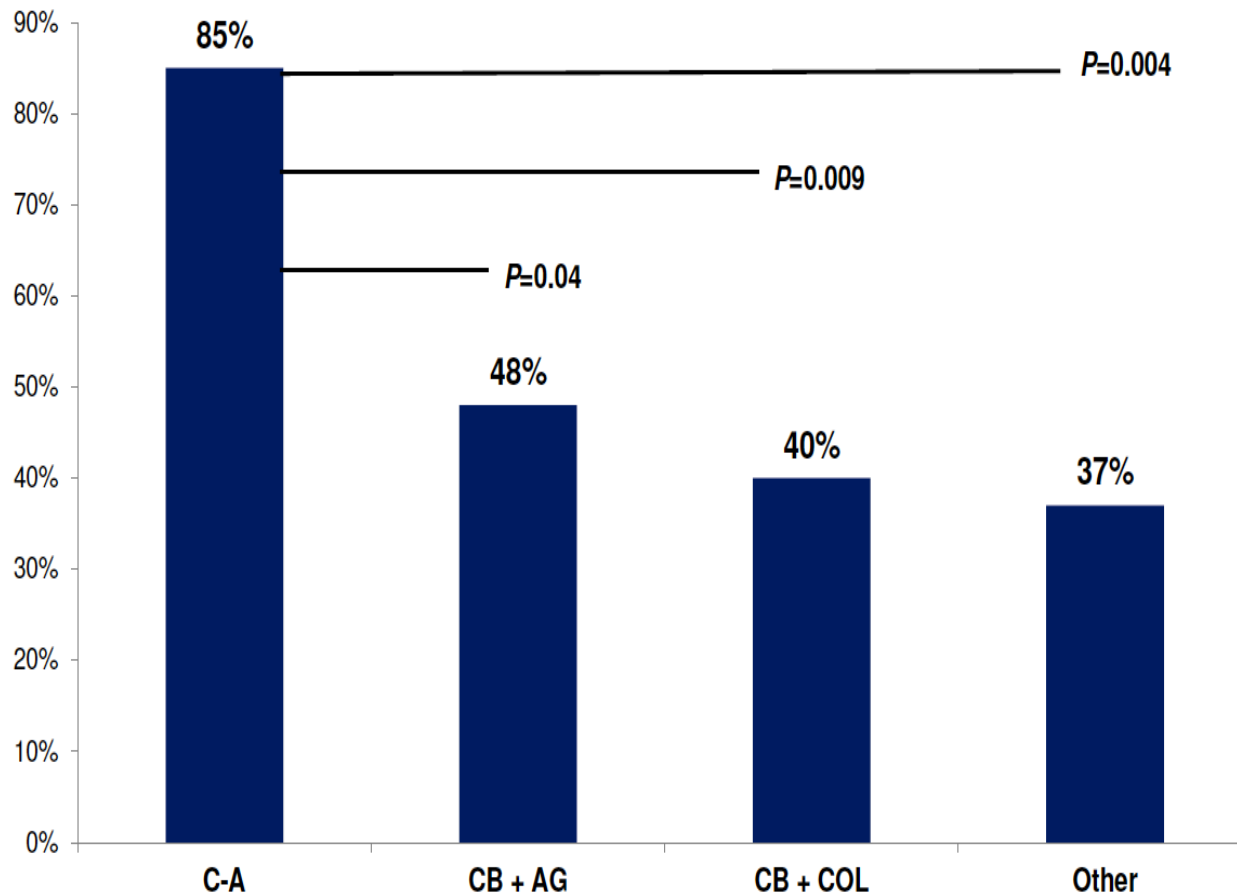


# Ceftolozane/Tazobactam versus Ceftazidime/Avibactam

		Ceftolozane / Tazobactam	Ceftazidime / Avibactam
<b>Posologie</b>		1,5g/8h sur 1h	2,5g/8h sur 2h
<b>Activité anti-Gram positif</b>		limitée	N/A
<b>Activité anti-anaérobie</b>		faible	N/A
<b>Activité anti-Gram négatif</b>		<i>Pseudomonas</i> E-BLSE	<i>Pseudomonas</i> E-BLSE EPC
Classe A	BLSE :TEM, SHV, CTX-M	✓	✓
	Carbapénémases : KPC	✗	✓
Classe B	Métallo-β-lactamases : IMP, VIM, NDM	✗	✗
Classe C	Entérobactéries AmpC	✗ Variable	✓
	<i>Pseudomonas</i> AmpC	✗ Variable	✓
Classe D	OXA-BLSE	✓ Variable	✓ Variable
	OXA-Carbapénèmase : OXA-48..	✗	Variable <b>OXA-48</b>

# Ceftazidime-avibactam et bactériémies à KP carbapénémase

Figure 1. Rates of 30 day clinical success across treatment regimens





## Ceftazidime-Avibactam and Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: “We’re Gonna Need a Bigger Boat”

Brad Spellberg<sup>1,2</sup> and Robert A. Bonomo<sup>3</sup>

- Ceftazidime pas forcément le meilleur partenaire (émergence de BLSE +++)
- Dans les études pivot du dossier d’AMM : très peu de souches carbapénème-R
- Résultats décevants de cette 1ère série « en vraie vie »
  - mortalité élevée (alors que IGS II à 34 et SOFA à 5 → prédiction mortalité entre 5 et 10 %)
  - émergence rapide de la résistance
- Faut il l’utiliser en monothérapie sur les carbapénémases ?

# Ceftolozane/tazobactam: intérêt en pratique

- **Infections à *P. aeruginosa***
  - A quel niveau dans l'arsenal ?
  - Epargne carbapénème ou souches multi-R clairement
- **Infections à BLSE**
  - En désescalade
- **Quelle posologie ?**
  - Probablement 2g/1g-8h dans les infections sévères
- **Quelles modalités d'administrations ?**
  - Perfusion étendue/4h, ou continue sur 24h

# Comment utiliser au mieux sans gâcher ?

- Ceftazidime/avibactam
  - Seule bêta-lactamine commercialisée active sur certaines EPC
  - Devant une BLSE uniquement IMP-S et cefta/avi-S, faut il:
    - Mettre un carbapénème => risque sélection EPC ?
    - Epargner le carbapénème => risque perte cefta/avi quand on aura des EPC ?

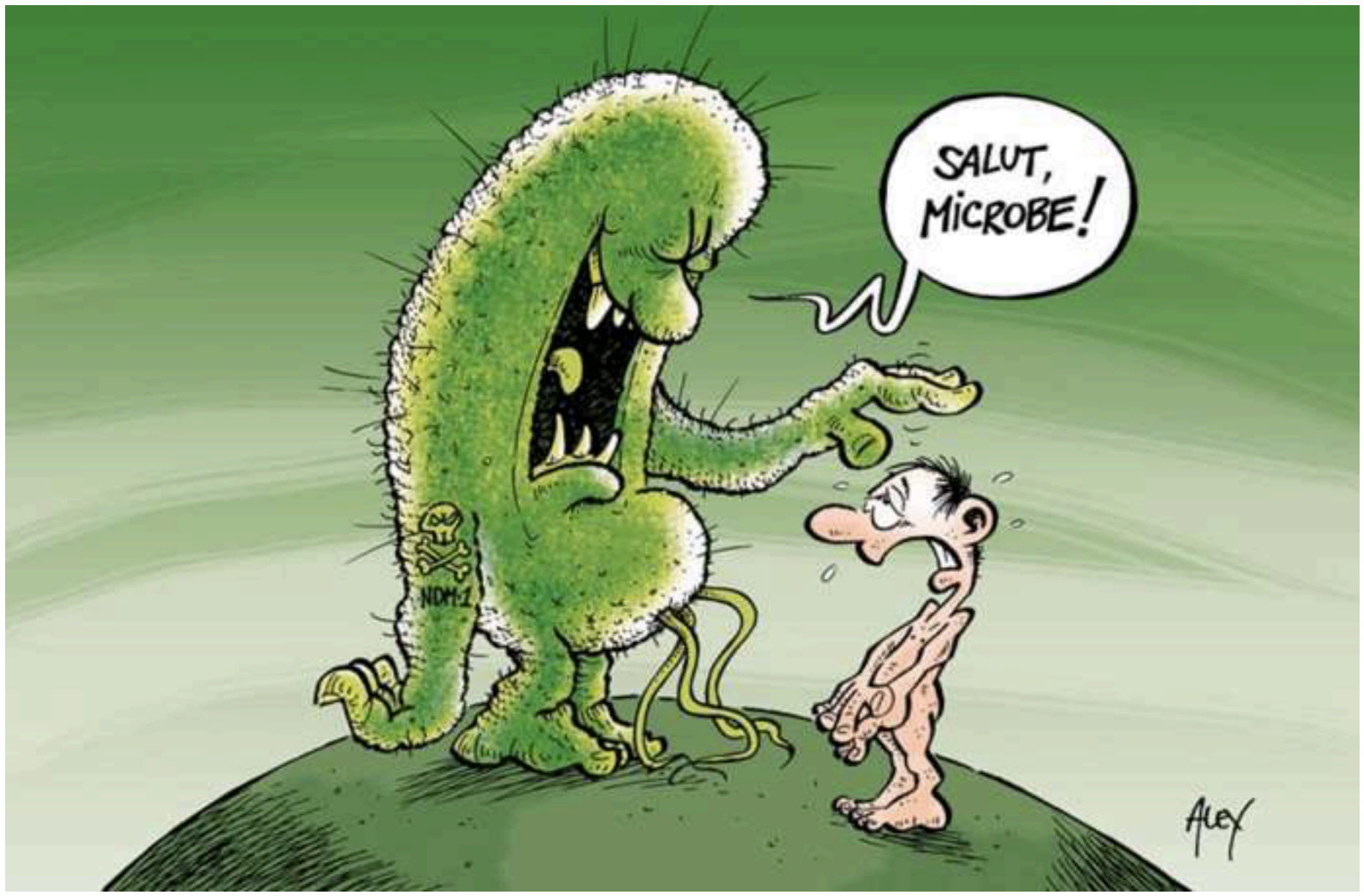
**Si on a une autre alternative (témocilline, pipéracilline/tazobactam, céfoxitine, FQ, bactrim, thiophénicol....), il faut l'utiliser**

## En conclusion

- Sélection discutable des patients pour étude AMM  
Infections « compliquées » peau et tissus mous/urines/abdo
- Dossier d' AMM constitués à minima  
Limitations d'usage: patients sévères, bactériémiques, co-morbidités  
« utilisation en l' absence d' alternative... »
- Utilisation hors AMM > 50%

Dose? Efficacité? Tolérance?

Populations particulières: CF, pédiatrie...



SALUT,  
MICROBE!

NDM-1

Alex