

LES NOUVEAUX ANTIBIOTIQUES A L'EXCLUSION DES PENEMES

M.GARRE

LE MENU

- ➔ **DE NOUVEAUX ANTIBIOTIQUES : POUR QUOI FAIRE ?**
- ➔ **OU TROUVER FACILEMENT LES INFORMATIONS ?**
- ➔ **UN NOUVEL ANTIBIOTIQUE EST DISPONIBLE ; FAUT-IL MODIFIER SES PRATIQUES ?**
- ➔ **LES EX FUTURS NOUVEAUX ANTIBIOTIQUES**
- ➔ **LES NOUVEAUX OU FUTURS NOUVEAUX ANTIBIOTIQUES**

DE NOUVEAUX ANTIBIOTIQUES : POUR QUOI FAIRE ?

➔ AVANCEE PHARMACOLOGIQUE

- Commodité
- Diffusion (LCR, œil, os)

➔ MOINDRE TOXICITE

➔ ABSENCE D'INTERACTION

➔ AVANCEE MICROBIOLOGIQUE : LES BMR

LES BACTERIES A PROBLEMES

« Bad bugs, no drugs : no ESKAPE »

E Enterococcus faecum

S Staphylococcus aureus MRSA

K BLSE E.Coli, Klebsiella

K K.pneumonia avec carbapénémase

A Acinetobacter

P Pseudomonas aeruginosa

E Enterobacter

Et puis Sténotrophomonas, BK...

ECDC /EMEA –SEPTEMBRE 2009

The bacterial challenge : time to react.

A call to narrow the gap between multidrug resistant bacteria in the EU and the development of new antibacterial agents

QUELQUES BACTERIES A PROBLEMES EN EUROPE (2007)

		Fréquence (%)
<u>Staphylococcus aureus</u>	MRSA	22
	VISA	< 0,1
	VRSA	0
<u>Enterococcus faecium</u>	VRE	8
<u>Escherichia coli</u>	Resistance C3G	8
<u>Klebsiella</u>	Résistance C3G	19
<u>Pseudomonas aeruginosa</u>	Résistance Pénèmes	18

QUELQUES CONSEQUENCES DE LA MULTIRESISTANCE EN EUROPE

- ☛ 25 000 décès (2/3 BGN)
- ☛ Cout : 1,5 billions euros/an

EMEA/ ECDC

LES PERSPECTIVES

☛ A moyen terme : 15 agents en développement
(surtout anti Gram +)

☛ En phase III

- CEFTAROLINE FOSAMIL → Gram +

- OPEBACAN → Gram -

OU TROUVER FACILEMENT L'INFORMATION ?

- ☛ Dictionnaire VIDAL ® (lecture in extenso)
- ☛ // *www.afssaps.fr/*
- ☛ // *www.has-sante.fr/*
- ☛ // *www.emea.europa.eu/*

FAUT-IL MODIFIER SES PRATIQUES ?

- ☛ Non infériorité démontrée dans un contexte clinique et microbiologique avec un traitement bref
- ☛ les limites de l'extrapolation à la « vraie vie »
 - dans l'indication
 - hors indication surtout si une seule indication
 - méconnaissance de la toxicité en vraie grandeur

TIGECYCLINE ET INFECTIONS INTRA ABDOMINALES COMPLIQUEES

	Tigecycline n=631	Imipenème n= 631
APACHE II moyen	6,3	6,0
Appendicite compliquée	319	307
Cholécystite compliquée	81	95
Abcès intra-abdominal	68	58
Perforation intestinale	67	59
Diverticulite	39	49
Perforation gastrique	33	36
Péritonite	21	22

2/3

Bactériémies 6%

Décès 3 %

Babinchak, CID 2005

TIGECYCLINE : HAS (18/10/2006)

« ...seulement 4 % des malades avaient un score APACHE II > 15, ce qui correspond en effet à un faible niveau de gravité. Les patients ayant une pathologie sous-jacente sévère étaient en nombre très limité. Par conséquent, les données disponibles ne permettent pas de situer de façon adéquate cette spécialité dans la prise en charge des infections sévères et/ou dues à des bactéries résistantes...La place du Tygacil est l'heure actuelle difficile à préciser »

→ ASMR V

**LES CARACTERISTIQUES D'UN ANTIBIOTIQUE NE
PERMETTENT PAS TOUJOURS DE PREVOIR SON
EFFICACITE DANS UNE INDICATION NON AVALISEE
PAR L'AMM**

☛ **DAPTOMYCINE versus Ceftriaxone au cours des PAC :
efficacité 79 % versus 87 %**

☛ **L'explication : « inhibition of daptomycin by pulmonary
surfactant »**

Silverman, JID, 2005

TOXICITE EN VRAIE GRANDEUR : QUELQUES HISTOIRES ANCIENNES

TEMAFLOXACINE 1992

PEFLOXACINE 1993

SPARFLOXACINE 1996

TROVAFLOXACINE 1999

**TOXICITE EN VRAIE GRANDEUR :
QUELQUES HISTOIRES DU XXI SIECLE**

CLINAFOXACINE

GREPAFLOXACINE

MOXIFLOXACINE

FDA reporting rate per 10 000 000 prescriptions (spontaneous reporting)

	Acute liver failure *
MOXIFLOXACIN	6,6
LEVOFLOXACIN	2,1
TROVAFLOXACIN	58

* Acute or severe liver injury with encephalopathy, liver transplant, death... »

FDA

MOXIFLOXACINE – EMEA 24/07/2008

« sur 48 cas de troubles hépatiques... 8 ont été suspectés d'être des cas fatals induits par la moxifloxacine »

« pour la SBA et l'EABC, la moxifloxacine ne doit être utilisée que s'il est jugé inapproprié d'utiliser les agents antibactériens couramment recommandés pour le traitement initial... Pour la PCA idem »

—————> On privilégie le meilleur rapport risque/bénéfice

QUINOLONONES RECEMMENT DEFUNTES

QUINOLONONES	DATE DECES	INDICATION	MOTIF
GATIFLOXACINE	MAI 2006	ABS AEBC CAP	Diabète Hépatotoxicité
GARENOXACINE	Juillet 2007	ABS AECB CAP CPPM Infections abdominales	Hypoglycémie Efficacité ?
GEMIFLOXACINE	Juin 2009	AEBC CAP	Eruptions Génotoxicité Efficacité ?

**UNE FAMILLE INTERESSANTE
VIS-À-VIS DES GRAM + :
LES LIPOGLYCOPEPTIDES**

ACTIVITE ANTIBACTERIENNE DES LIPOGLYCOPEPTIDES

		ORI	TLV	DAL	VAN
S.Aureus	MRSA	0,25/0,5	0,25/0,5	0,06/0,06	1/1
	VISA	1/1	0,5/1	0,25/2	4/4
	VRSA	0,5	2/4	16	16
Enterocoque	Van S	0,12/0,5	0,12/0,5	0,06/0,25	1/2
	Van R	0,03	4/16	-	16

INDICATION ET DOSAGE DES LIPOGLYCOPEPTIDES

Indication et essais communs : skin and soft tissue infection

ORITAVANCINE

5/10 mg/kg X 1/24 h

TELAVANCINE

10 mg/kg X 1/24 h

DALBAVANCINE

1 g puis 500 mg à J7

LES ARRETS DES LIPOGLYCOPEPTIDES

DALBAVANCINE	Septembre 2008	Une seule étude faible gravité
TE LAVANCINE*	Octobre 2008	QT/rein
ORITAVANCINE	Aout 2009	?

* Approuvé par la FDA septembre 2009

LES RESCAPES

☛ Anti Gram +

LINEZOLID

ICLAPRIM

DAPTOMYCINE

☛ Spectre large

CEFTOBIPROLE

TIGECYCLINE

LINEZOLIDE : CARACTERISTIQUES

- ☛ Inhibiteur de la synthèse protéique
- ☛ Activité bactériostatique anti Gram + temps dépendant
- ☛ Biodisponibilité \simeq 100%
- ☛ VD : 40-50 l
- ☛ Elimination rénale à 80 %
- ☛ Aucune adaptation de dose (poids, foie, rein...)

LINEZOLIDE : TOXICITE

- TROUBLES DIGESTIFS
- TOXICITE HEMATOLOGIQUE
- NEUROPATHIE (irréversible)
- SYNDROME SEROTONINERGIQUE
- ACIDOSE LACTIQUE

LINEZOLID : INDICATIONS

☛ PNEUMONIES NOSOCOMIALES ET COMMUNAUTAIRES DOCUMENTEES OU SUSPECTEES A BACTERIES A GRAM + SENSIBLES

☛ INFECTIONS COMPLIQUEES DE LA PEAU ET DES TISSUS MOUS DOCUMENTEES A GRAM + SENSIBLE

☛ 600 mg X 2 /24 heures

☛ NE PAS DEPASSER 28 JOURS

QUAND PRESCRIVEZ-VOUS DU LINEZOLID ?

LINEZOLIDE VERSUS VANCOMYCINE – PNEUMONIES NOSOCOMIALES

COMPILATION DE DEUX ETUDES

	LINEZOLIDE *	VANCOMYCINE***
	N = 75	N=62
DIABETE	18	34
CARDIOPATHIE	13	33
BACTERIEMIE	8	14
SUCCES	36	22

* ITT MRSA

** Aucun dosage

« Initial Therapy with linezolid was associated with significant better survival and clinical cure rates than was vancomycin »

WUNDERINK, Chest, 2003

META-ANALYSE DES ESSAIS LINEZOLID / β LACTAMINES

	OR	IC 95 %
Succès toutes études	1,41	1,11-1,81
Essais aveugles	1,15	0,89-1,48
ICPPM	1,67	1,32-2,12
Pneumonie	1,03	0,75-1,42
Mortalité	0,97	0,79-1,19
Anémie	1,44	0,74-2,81
Thrombopénie	11,72	3,66-37,57

DAPTOMYCINE : CARACTERISTIQUES

- ↳ LIPOPEPTIDE
- ↳ ACTIVITE BACTERICIDE CONCENTRATION DEPENDANTE SUR LES GRAM POSITIF AEROBIES Y COMPRIS ERV
- ↳ EXCRETION RENALE
- ↳ POSOLOGIE A MODIFIER EN CAS D'INSUFFISANCE RENALE

DAPTOMYCINE : TOXICITE

RHABDOMYOLYSE

DAPTOMYCINE : INDICATION

- ☛ INFECTIONS COMPLIQUEES DE LA PEAU ET DES TISSUS MOUS
- ☛ ENDOCARDITE DU CŒUR DROIT A STAPHYLOCOCCUS AUREUS
- ☛ BACTERIEMIE A S.A ASSOCIEE A UNE EI DU CŒUR DROIT OU A UNE ICPPM
- ☛ DOSAGE : 4-6 mg / kg IV

QUAND PRESCRIVEZ-VOUS DE LA DAPTOMYCINE ?

DAPTOMYCIN versus standard therapy for bacteriemia and endocarditis caused by staphylococcus aureus

	DAPTOMYCINE n=120	COMPARATEURS n= 115
MRSA	45	44
Endocardite droite	19	16
Echec	67	67
Echec microbiologique	19*	11

* 6 échecs avec → CMI

ICLAPRIM (MERSAREX ®) - CARACTERISTIQUES

☛ DIAMINOPYRIDINE INHIBANT DHFR

☛ ACTIVITE BACTERICIDE TEMPS DEPENDANTE

MRSA, VISA, VRSA

E.faecalis, S.pneumoniae, S.pyogènes

☛ DEMI VIE 2,5 h

☛ AUCUN AJUSTEMENT DE DOSE

ICLAPRIM - SUITE

- ☛ TOXICITE – INTERROGATIONS QT, FOIE
- ☛ INDICATION : INFECTION COMPLIQUEE DE LA PEAU ET DES PARTIES MOLLES
- ☛ 0,8 mg /kg X2/24 heures

TYGECYCLINE : CARACTERISTIQUES

- INHIBITION SYNTHÈSE PRATIQUE (RIBOSOME 16S)
- ACTIVITÉ BACTÉRIOSTATIQUE
 - Gram + aérobies
 - Enterobactéries sauf Proteus
 - Anaérobies (Bacteroides, Clostridium)
 - Non affectée par BLSE
- VD 8,2 l/kg
- ÉLIMINATION BILIAIRE 60 %
- PK/PK : AUC/CMI > 18
- AUCUNE ADAPTATION DE POSOLOGIE

TYGECYCLINE : TOXICITE

➔ NAUSEES

➔ VOMISSEMENTS

TIGECYCLINE : INDICATIONS

☛ INFECTIONS COMPLIQUEES DE LA PEAU ET DES TISSUS MOUS

☛ INFECTIONS INTRA ABDOMINALES COMPLIQUEES

☛ DOSE : 100 mg PUIS 50 mg/12 heures IV

QUAND PRESCRIVEZ VOUS LA TIGECYCLINE ?

TIGECYCLINE ET PNEUMONIES COMMUNAUTAIRES

TIGECYCLINE 100/50 mg/12 heures versus LEVO 500 mg ou 1000 mg/24 h

		TIGE n = 424	LEVO n = 422
Score Fine (%)	I	18,9	24,9
	II	34,7	28,0
	III	26,7	27,3
	IV	19,3	19,2
	V	0,5	0,7
PRSP (n)		3	6

} ≈ 80 %

TIGECYCLINE ET PNEUMONIES NOSOCOMIALES

TIGE VERSUS IMI (0,5 – 1 gX3) \pm VANCO/CEFTA

	TIGE	IMI
Réponse clinique (%)		
VAP/HAP	67,9	78,2
non VAP	75,4	81,3
Réponse microbiologique (SARM) %	47,1	78,9

EMEA, 2008

CEFTOBIPROLE MEDOCARIL (ZEFTERA®)

CARACTERISTIQUES

- ☛ AFFINITE ELEVÉE POUR PBP2A
- ☛ ACTIVITE ANTIBACTERIENNE : MRSA, VISA, Enterobactéries, Pseudomonas Ceftazidime S
- ☛ LIMITES : E.faecum, Acinetobacter, BLSE, carbapénémases, majorité des anaérobies
- ☛ VD 12-20 l
- ☛ $t_{1/2}$ vie 3-4 h
- ☛ ELIMINATION URINAIRE 80 %
- ☛ PK/PD : C/CMI > 40 % T

CEFTOBIPROLE

- ➔ **INDICATION : INFECTIONS COMPLIQUEES PEAU ET PARTIES MOLLES (ADJOINDRE UN ANTIANAEROBIE SI NECESSAIRE)**
- ➔ **TOXICITE : DYSGUEUSIE (80 %), TROUBLES DIGESTIFS, VEINITES, CEPHALEES**

QUAND PRESCRIVEZ-VOUS DU CEFTOBIPROLE ?

CEFTOBIPROLE ET PNEUMONIES COMMUNAUTAIRES

	CEFBIPROLE	COMPARATEURS
Succès	86 %	87 %
Si pneumocoque	93 %	85%

Basilea release, 2007

PNEUMONIES NOSOCOMIALES

CEFTOBIPROLE (500 mg X 3) versus CEFTAZIDIME + LINEZOLIDE

	Δ % CURE RATE	95 % CI
CE		
Non -VAP	1,1	-7,3 ; 9,5
VAP	-18,2	-36,4 ; 0,0
ITT		
Non – VAP	0,2	-7,8 ; 8,3
VAP	-12,7	-25,0 ; -0,3

Noel, ICAAC 2008, K 486