

Quelle réponse aux résistances ?

La recherche en anti-infectieux et le pipeline



Cours
Approfondi de
Chimiothérapie
Infectieuse et
Vaccinologie



David Bouteille

Maladies Infectieuses et Tropicales – CHU de Nantes



Liens d'intérêt

- Interventions ponctuelles :
 - Advanz Pharma, Shionogi
- Invitations congrès :
 - Advanz-Pharma, Astra-Zeneca, Shionogi
- Boards scientifiques :
 - Astra-Zeneca, InfectoPharm



Analysis of antibacterial agents in clinical and preclinical development

Overview and analysis 2025



90 nouveaux agents en développement :

- 50 traditionnels
- 40 non-traditionnels

Taux d'attrition :

- Depuis dernier séminaire : 10 arrêts de développement

Autorisations de mise sur le marché :

- Céfepime/enmetazobactam
- Sulopenem : USA, carbapénème oral
- Nafithromycine (kétolide) : Inde, contre pneumocoques résistants
- Fluorothiazinone : Russie, dans les infections urinaires à *E. coli*, *Klebsiella* et *P. aeruginosa*

Fig. 1. Number of traditional and non-traditional antibacterials by clinical development phase (Phases 1–3 and NDAs/MAAs)

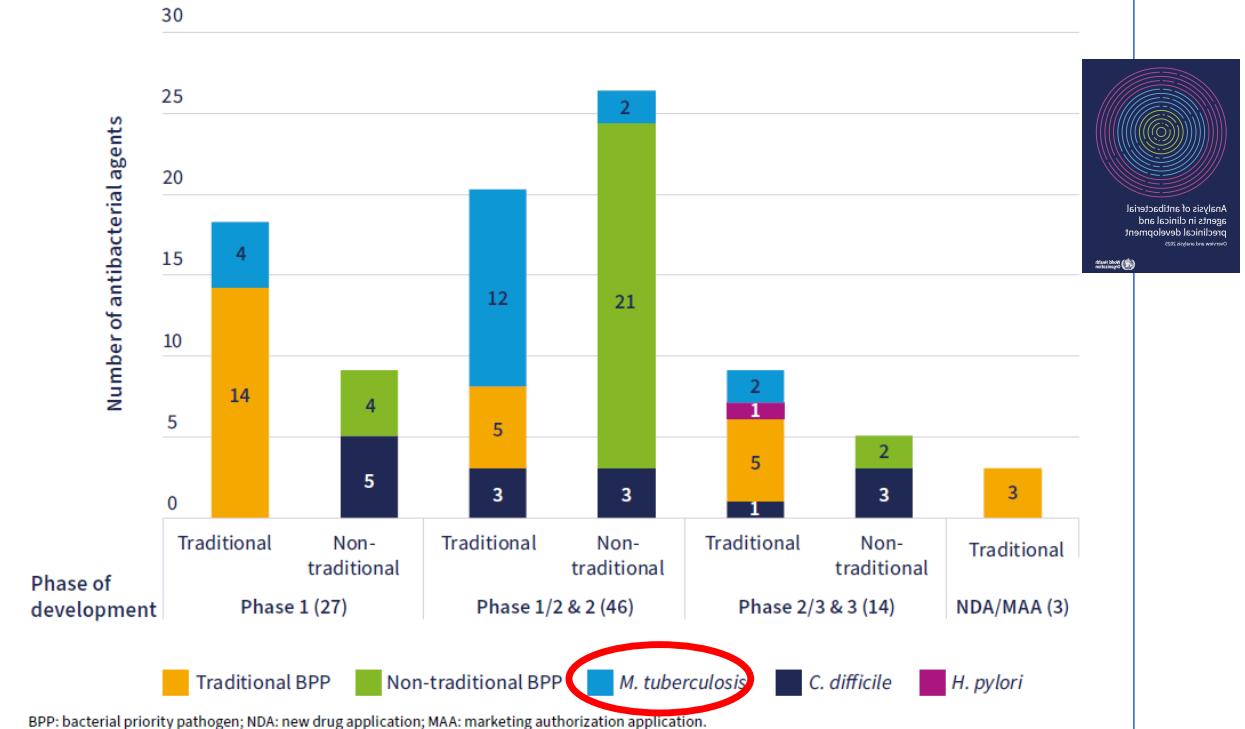


Fig. 10. Geographical distribution of the 148 institutions with preclinical pipeline projects across the 2019–2024 analysis shown by WHO geographical regions (panel A)

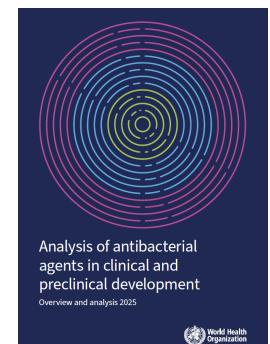
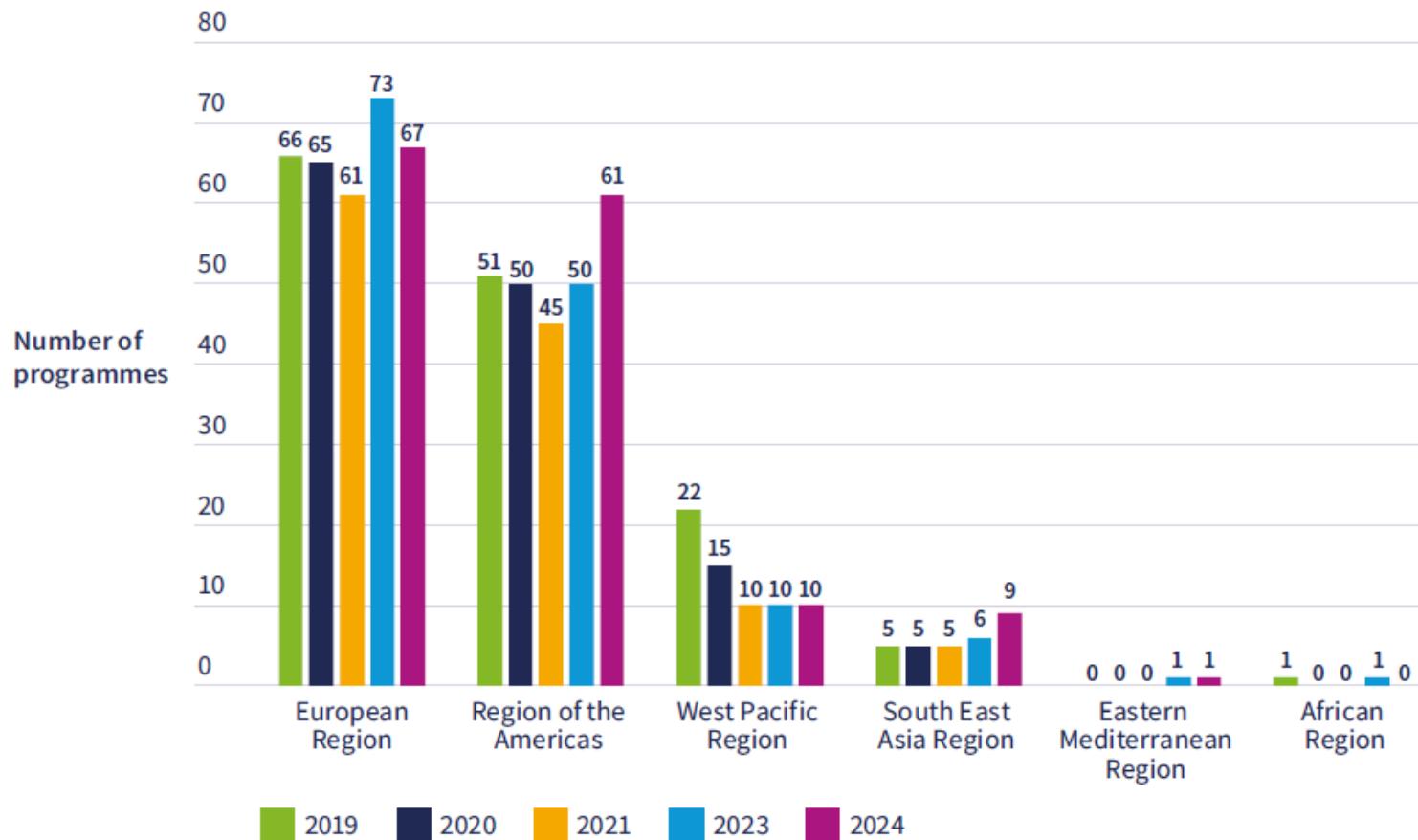
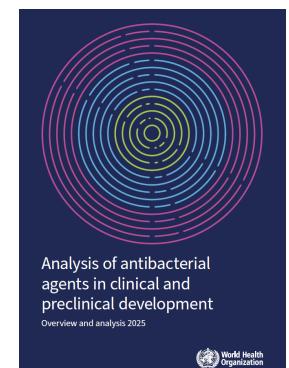
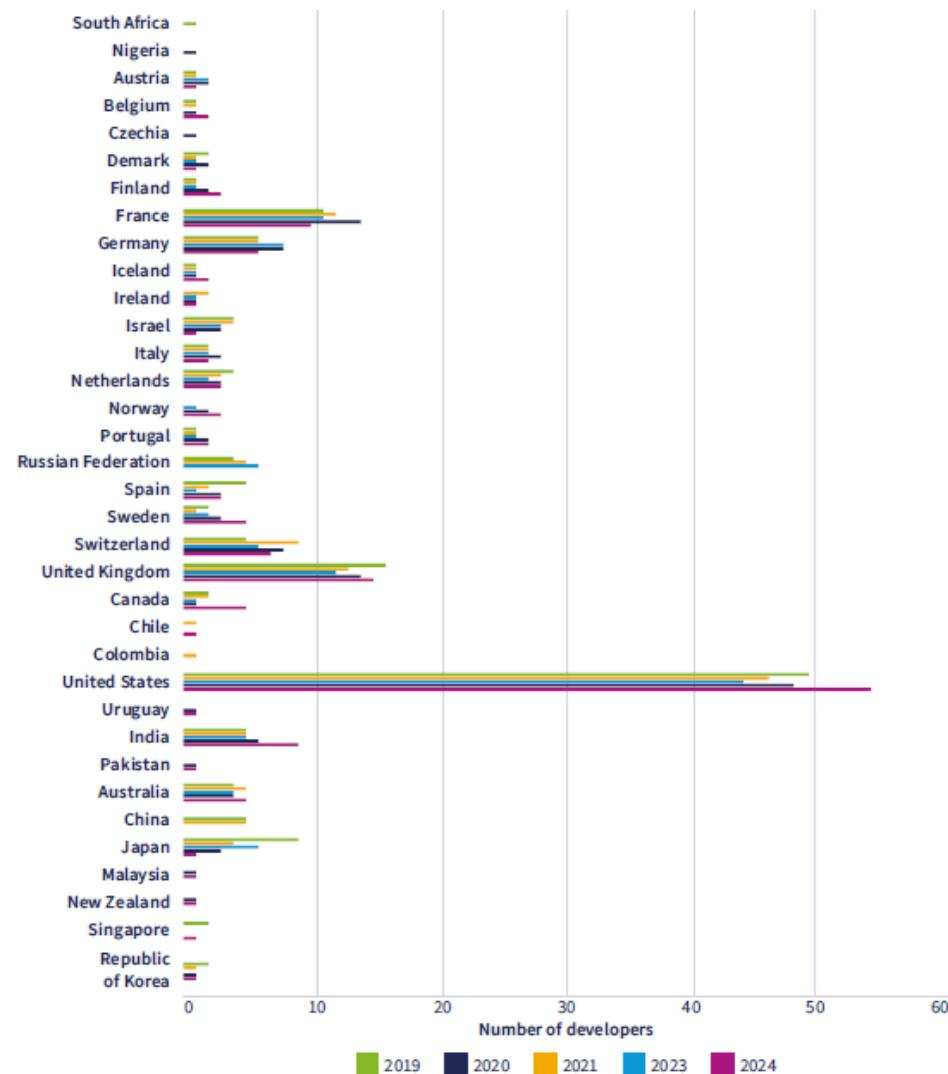


Fig. 10. Geographical distribution of the 148 institutions with preclinical pipeline projects across the 2019–2024 analysis shown by country (panel B).



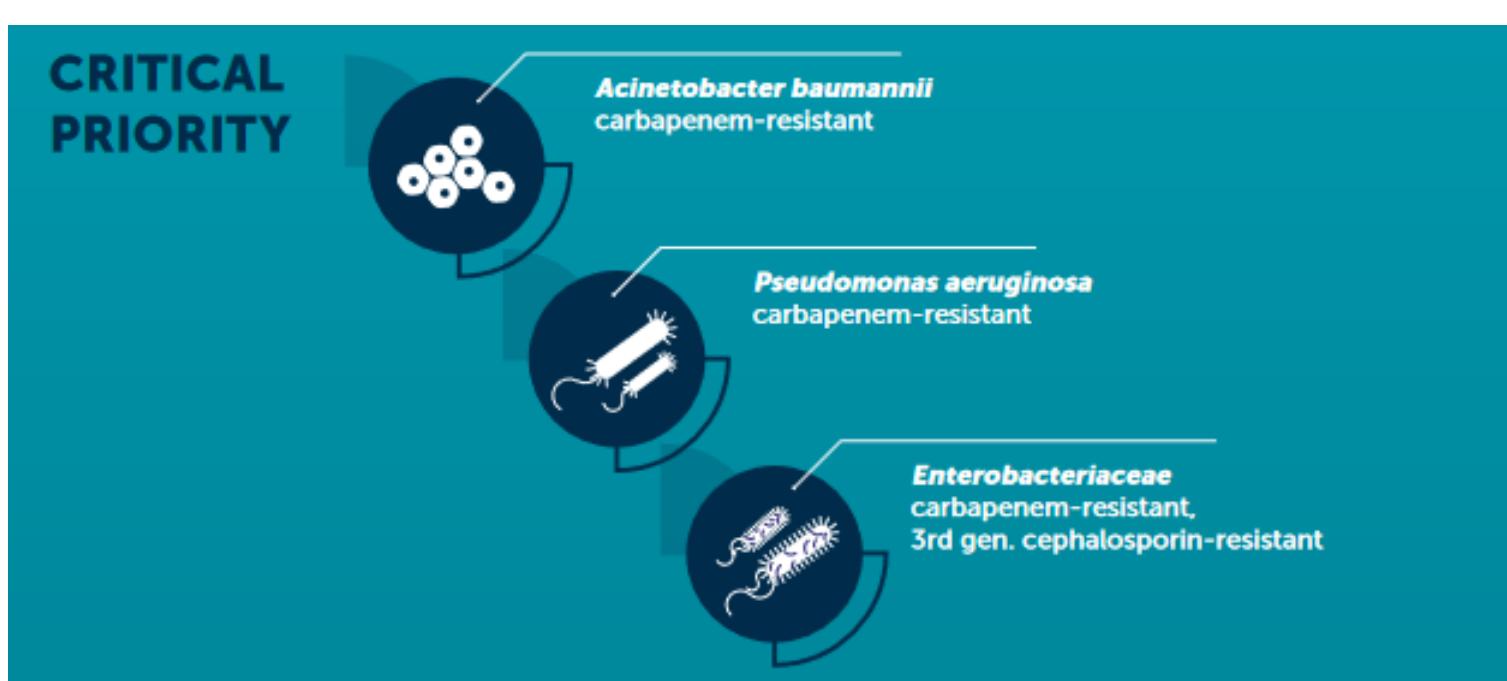
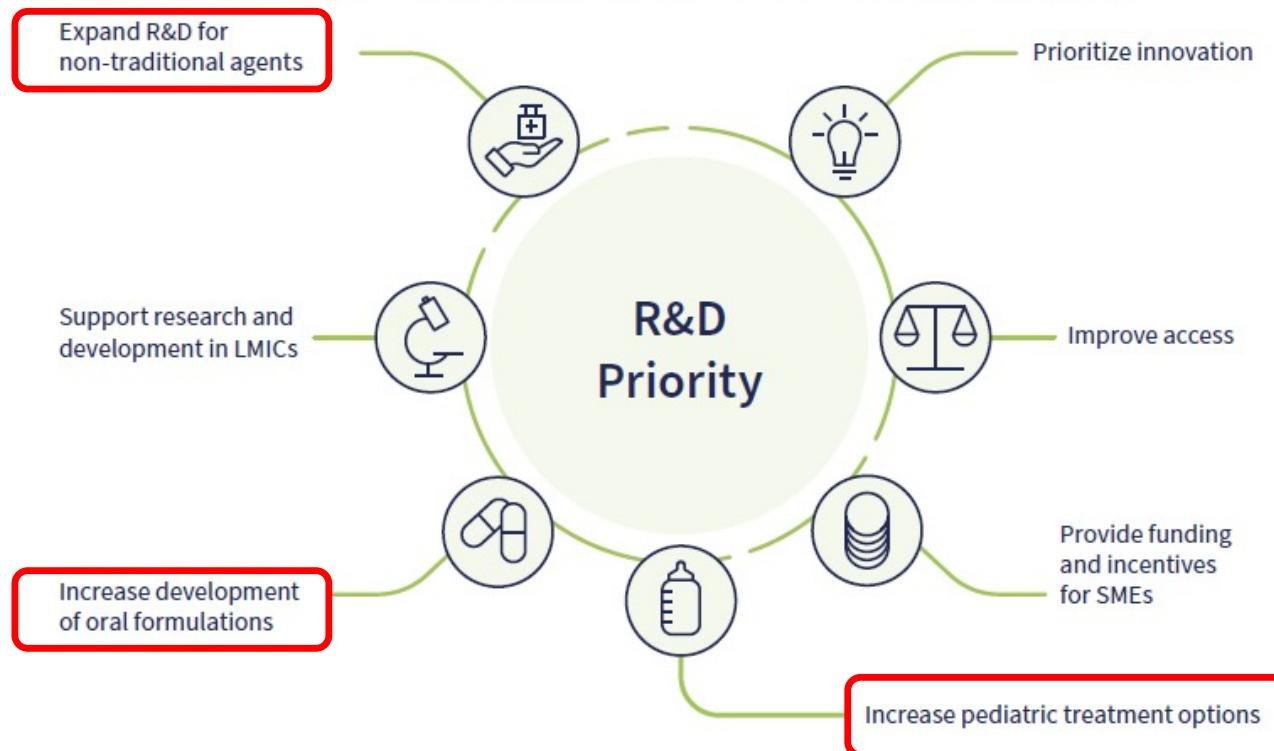
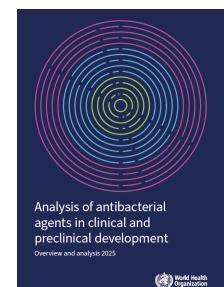


Fig. 11. Research and development priorities to strengthen the antibacterial pipeline



Notes: SMEs: small and medium enterprises; LMICs: low- and middle-income countries.



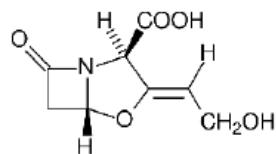
1- Une armée de nouveaux inhibiteurs !



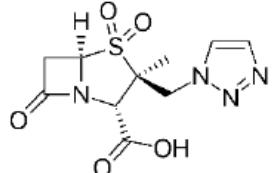
- Enmetazobactam
 - Céf épime/Enmetazobactam
- Diazabicyclooctanes
 - Aztreonam/Avibactam
 - Céf épime/Zidebactam
 - Sulbactam/Durlobactam
- Dérivés de l'acide boronique
 - Taniborbactam
 - Xeruborbactam

β-lactam derivatives

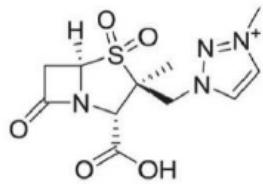
Clavulanic acid



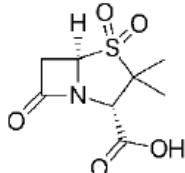
Tazobactam



Enmetazobactam

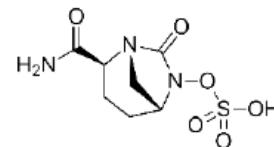


Sulbactam

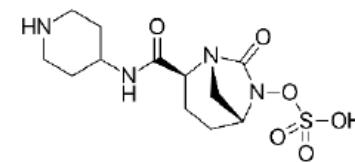


Diazabicyclooctane (DBO)

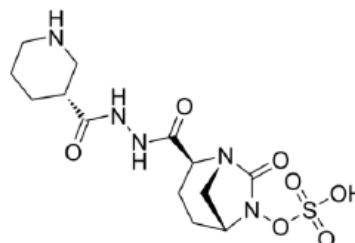
Avibactam



Relebactam

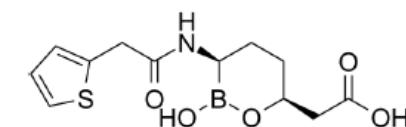


Zidebactam

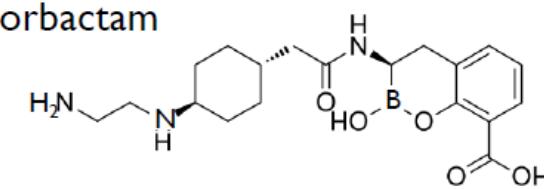


Boronic acid derivatives

Vaborbactam



Taniborbactam



Etat des lieux de l'existant

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

*Difficult-to-treat *P. aeruginosa*

** Difficult-to-treat *A. baumanii*

D'après Bassetti M et al. Antibiotics 2020

Le céf épime va mener la danse...

Nouveaux inhibiteurs

- Enmetazobactam
- Taniborbactam
- Zidebactam

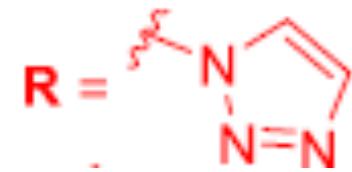
Avantages du céf épime

- Molécule zwitterionique (diffusion rapide à travers la membrane cellulaire).
- Fixation sur PLP-1, PLP-2, PLP-3, PLP-4
- Résistance à AmpC chromosomique
- Dégradation lente par OXA-48

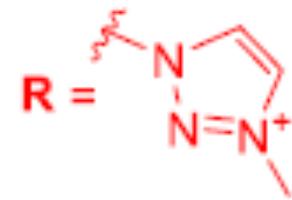
Enmetazobactam

- Activité puissante contre les BLSE
 - (> Tazobactam via sa charge zwitterionique)
- Posologie : 500 mg toutes les 8 heures
- Activité sur les KPC variable
- Modérée sur les enzymes de classe C
- Faible sur les enzymes de classe D, **sauf OXA-48 et OXA-10**

Tazobactam



Enmetazobactam



Spectre non couvert par Céf épime/Enmetazobactam

- Pas d'activité sur métallo-βéta-lactamases
- Activité sur KPC < Imipénème/Relebactam
 - < Méropénème/Vaborbactam
 - < Ceftazidime/Avibactam
- Pas d'activité sur *A. baumannii* et *S. maltophilia*
- Pas d'augmentation d'activité sur *P. aeruginosa* vs céf épime (pas d'activité sur les BLSE prédominantes chez *P. aeruginosa* et *A. baumannii* : GES, VEB et PER).

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 Lahliou, PharmD; Philipp Knechtli, PhD; Paola Motta, PhD; Patrick Velicat, MD

Céfèpime/Enmetazobactam (Allegra/Advanz)

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

- **Essai ALLIUM**
- Infections urinaires
- Céfèpime/Enmetazobactam (2g/0,5g x3/j) : n=516
- Pipéracilline/Tazobactam (4g/0,5g x3/j) : n=518
- 7 j (14 j si bactériémie)
- Critère composite :
 - Guérison clinique + éradication bactériologique

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

**Supériorité de
céfèpime/enmetazobactam
79,1 vs 58,9 % [IC95%, 13,3%-27,9%]**



Intrapulmonary Pharmacokinetics of Cefepime and Enmetazobactam in Healthy Volunteers: Towards New Treatments for Nosocomial Pneumonia

Shampa Das,^a Richard Fitzgerald,^b Asad Ullah,^b Marcin Bula,^b Andrea M. Collins,^{b,c} Elena Mitsi,^c Jesus Reines,^c Helen Hill,^c Jamie Rylance,^{b,c} Daniela M. Ferreira,^c Karen Tripp,^b Andrea Bertasini,^d Samantha Franzoni,^d Mameli Massimiliano,^d Omar Lahliou,^e Paola Motta,^e Philip Barth,^e Patrick Velicat,^e Philipp Knechtli,^e William Hope^{a,b}

20 volontaires sains

Recevant Céfèpime/Enmetazobactam 2g/1g toutes les 8h
LBA après la 9^{ème} dose

Ratio ELF/Plasma :

- Céfèpime : 60,59 % \pm 28,62
- **Enmetazobactam : 53,08 % \pm 21,05**

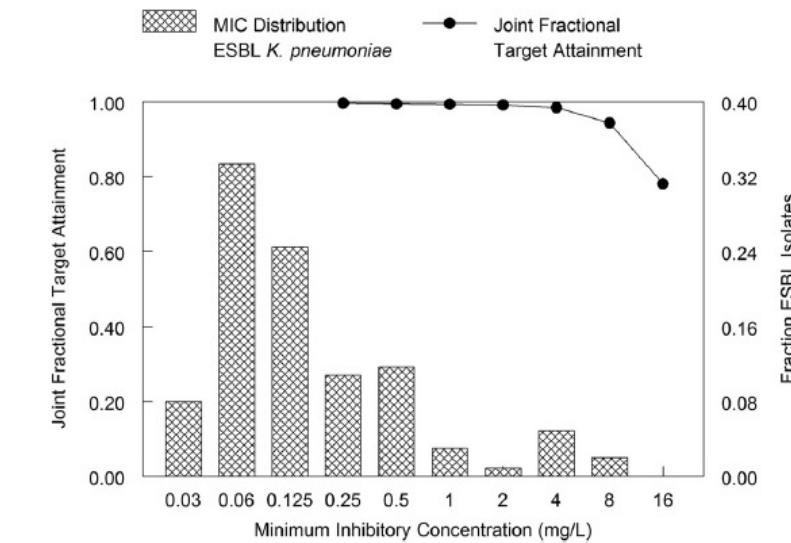


FIG 5 Probability of target attainment in ELF (solid circles) plotted with the distribution of MIC values for cefepime-enmetazobactam against 102 ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates, represented by solid squares. The pharmacodynamic targets used to define success were determined from a preclinical murine model of pneumonia using a variety of *Klebsiella pneumoniae* strains as the challenge organisms.

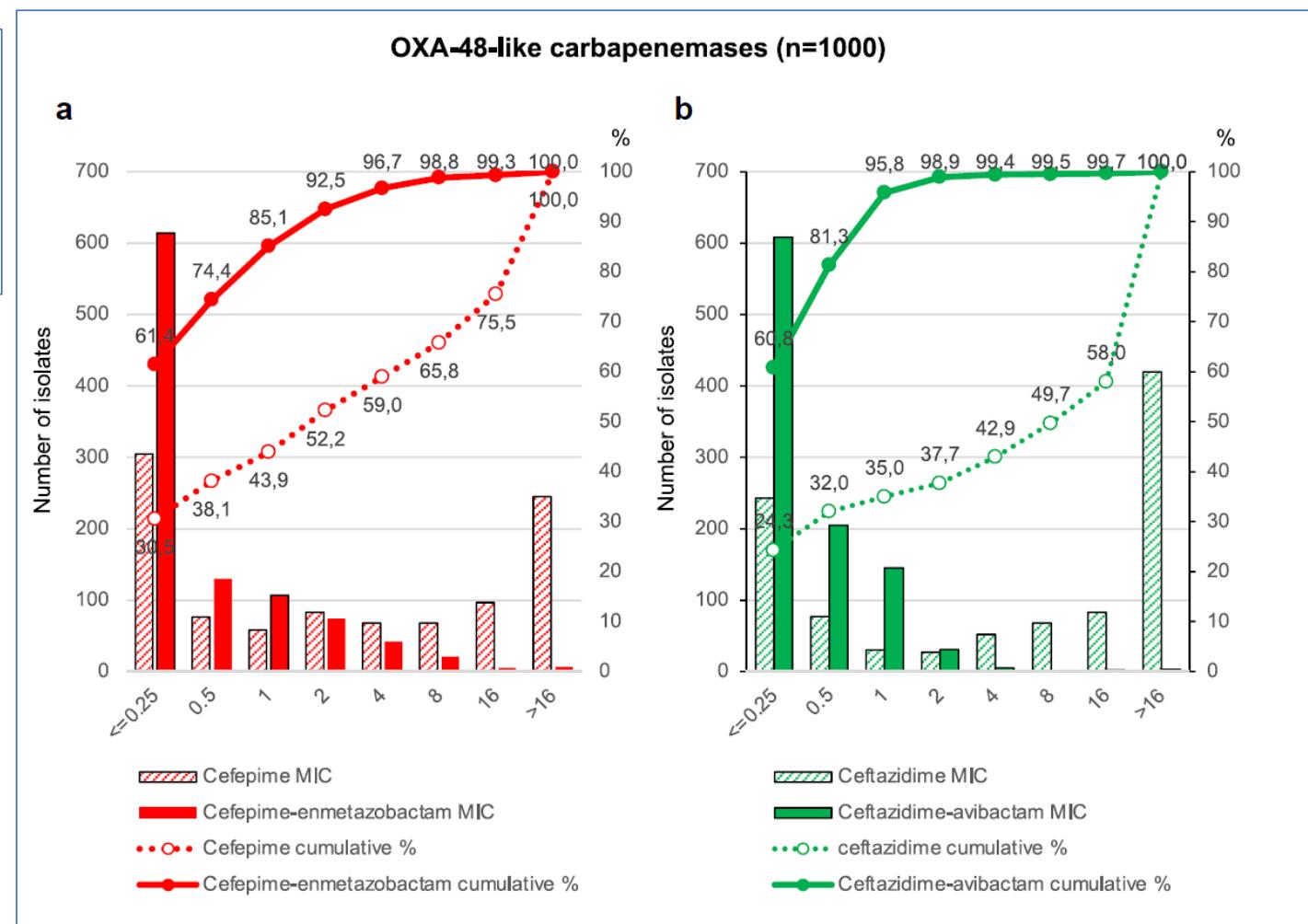
Céf épime/Enmetazobactam (Allegra, Advanz)

- 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 cliniques pour l'instant) ?

Céf épime/Enmetazobactam : activité sur OXA-48

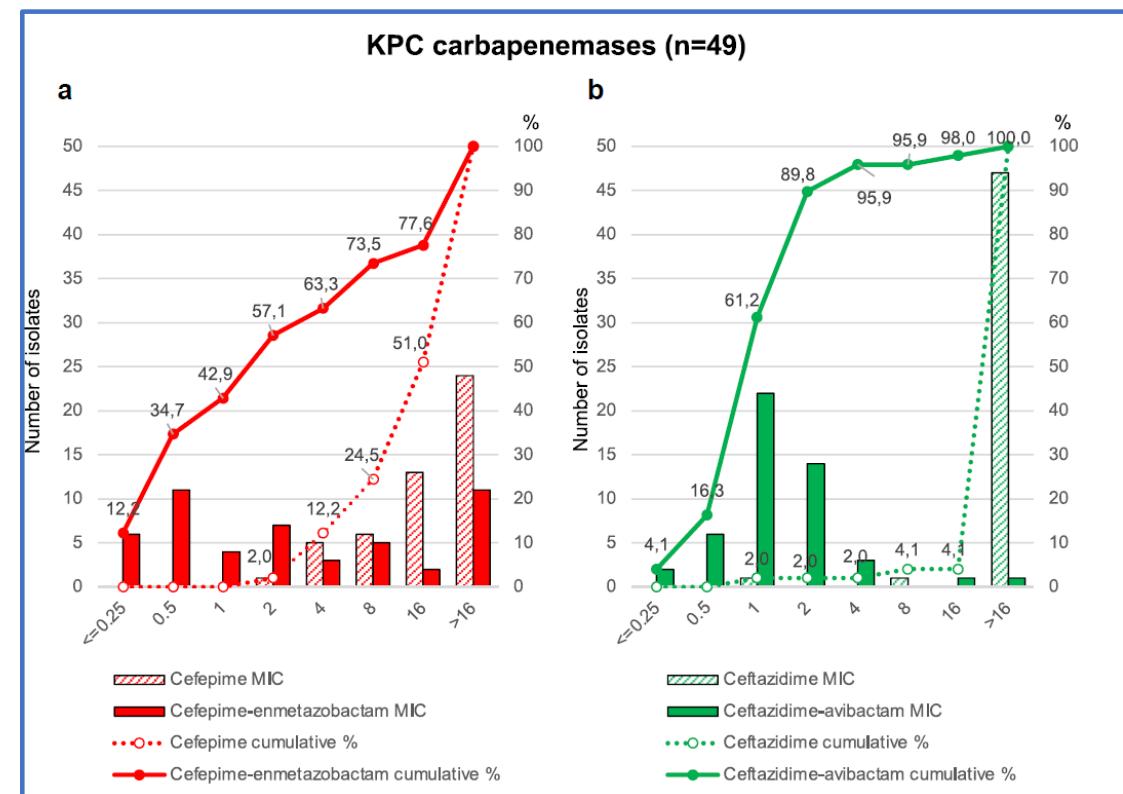


1000 souches du CNR



Céf épime/Enmetazobactam : activité sur KPC

Intérêt de tester cette association, notamment en cas de résistance à Ceftazidime/Avibactam (KPC-2 et KPC-3)



Céf épime-Zidebactam (Wockhardt Bio AG)

- Zidebactam :
 - Diazabicyclooctane
 - Actif sur un spectre large d'enzymes des classes A (KPC), C et D (OXA-48, **OXA-23 et OXA-24**)
 - Activité sur AmpC >> autres diazabicyclooctanes (Avibactam et Relebactam)
- Activité sur les MBL par synergie entre fixation sur PBP-3 du Céf épime et sur PBP-2 du Zidébactam

Sader HS *et al.* JAC 2022

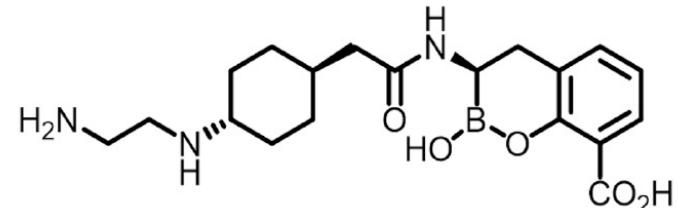
Céf épime-Zidebactam (Wockhardt Bio AG)

- Activité prometteuse sur :
 - Entérobactéries productrices de KPC, MBL, OXA-48
 - Sur *E. coli* NDM-5 (résistantes à Aztreonam/Avibactam et Céf épime/Taniborbactam)
 - *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* carbapénème-R (*mais restauration de l'activité du Sulbactam quand association avec celui-ci*).

Céf épime-Zidébactam : clinique

- Posologie : 2g/1g toutes les 8 h
- Diffusion du Zidébactam dans le fluide alvéolaire similaire à celle du Céf épime (0,39 et 0,38 respectivement). (Rodvold KA *et al.* AAC 2018)
- Phase 3 terminée vs Méropénème dans les infections urinaires mais non encore publiée.
- Positionnement intéressant sur les *P. aeruginosa* résistants à Ceftolozane/Tazobactam et *P. aeruginosa* producteurs de MBL (où efficacité de Aztreonam/Avibactam limitée à 6 %).

Céf épime-Taniborbactam (Venatorx Pharmaceuticals)



- Taniborbactam = boronate

Taniborbactam (VNRX-5133)

- Actif sur un spectre large d'enzymes des classes A (KPC) dont les KPC-2 et KPC-3 avec mutation D179Y, **B (MBL)**, C et D (OXA-48)
 - Mais pas IMP
 - Et pas sur NDM-9
 - Pas sur *E. coli* NDM-5 avec mutations des PLP-3
- Activité sur *P. aeruginosa* producteur de GES et MBL
- Faible activité sur enzyme L-1 de *S. maltophilia*, mais très active sur L-2
- Pas sur *A. baumannii* OXA + (Abdelraouf K et al. JAC 2020)

Table 1. Spectrum of activity for cefepime combinations with enmetazobactam, tanoborbactam, and zidebactam.

	Cefepime- Enmetazobactam	Cefepime- Taniborbactam	Cefepime- Zidebactam	Ceftazidime- Avibactam	Aztreonam- Avibactam	Cefiderocol	References
Ambler Class A							
ESBL (CTX-M, SHV, TEM)	++	++	++	++	++	++	[18,20-35]
KPC	±	++	++	++	++	++	[19,20,23,26,33-35]
Amber Class B: Metallo-Beta-Lactamases							
VIM	-	++	++	-	++	+	[18,20,23,25,30,36-38,39]
IMP	-	-	++	-	++	++	[18,20,30,37,39-42]
NDM	-	+ ^a	++	-	++	+	[17,18,20,27,30,37,38-40,42]
L1	-	-	+	-	++	++	[18,31,33,34,37,43-45]
Ambler Class C (Amp-C)							
AmpC <i>Enterobacteriales</i>	++	++	++	++ ^b	++	++ ^b	[19,31,35,39,46,47]
PDC	-	++	++	++ ^c	++	++	[17,23,32,33,39,48]
Ambler Class D							
OXA-48	+	++	++	++	++	++	[16,17,20,25,31,39,44,49]
OXA-23-24	-	-	+	-	-	++	[39,50,51]
Enterobacteriales with PBP-3 mutations	-	- ^a	++	-	-	-	[35,39,52-54]
Cefepime resistant <i>P. aeruginosa</i>	-	++	++	++ ^c	++	++	[17,23,30,33,39,45,46,48,53,57]

++ >90% susceptible; + 50-89% susceptible; ± 20-49% susceptible; - <19% susceptible; Susceptible defined as an MIC ≤8 mg/L.

^aInhibition of NDM is insufficient to restore activity of cefepime/taniborbactam against PBP3 mutations and intrinsic resistance has been shown for NDM-9 and NDM-30.

^bTreatment emergent ampC mediated cefepime resistance may confer cross resistance to ceftazidime-avibactam and cefiderocol [47].

^cCeftazidime-avibactam is associated with a lower rate of clinical success compared to ceftololane-tazobactam for drug resistant *P. aeruginosa* [48].

Abbreviations: ESBL = Extended spectrum beta lactamase; PBP = penicillin binding protein.

Sunish S et al. Expert Opin Pharmacother 2025

Essai phase 3

- **CERTAIN-1** (Lanini S *et al.* NEJM 2024)
 - Céf épime/Taniborbactam 2g/0,5 x 3/j
 - Méropénème 1g x 3/j
 - Infections urinaires compliquées
- Efficacité 70,6 % vs 58 % (p=0,009)
- Limites :
 - Posologies Méropénème
 - Exclusion des souches productrices de carbapénémases

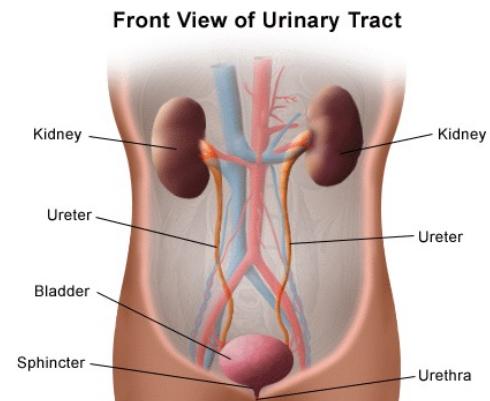


Table 1. Spectrum of activity for cefepime combinations with enmetazobactam, taniborbactam, and zidebactam.

	Cefepime- Enmetazobactam	Cefepime- Taniborbactam	Cefepime- Zidebactam	Ceftazidime- Avibactam	Aztreonam- Avibactam	Cefiderocol	References
Ambler Class A							
ESBL (CTX-M, SHV, TEM)	++	++	++	++	++	++	[18,20-35]
KPC	±	++	++	++	++	++	[19,20,23,26,33-35]
Amber Class B: Metallo-Beta-Lactamases							
VIM	-	++	++	-	++	+	[18,20,23,25,30,36-38,39]
IMP	-	-	++	-	++	++	[18,20,30,37,39-42]
NDM	-	+ ^a	++	-	++	+	[17,18,20,27,30,37,38-40,42]
L1	-	-	+	-	++	++	[18,31,33,34,37,43-45]
Ambler Class C (Amp-C)							
AmpC <i>Enterobacteriales</i>	++	++	++	++ ^b	++	++ ^b	[19,31,35,39,46,47]
PDC	-	++	++	++ ^c	++	++	[17,23,32,33,39,48]
Ambler Class D							
OXA-48	+	++	++	++	++	++	[16,17,20,25,31,39,44,49]
OXA-23-24	-	-	+	-	-	++	[39,50,51]
Enterobacteriales with PBP-3 mutations	-	- ^a	++	-	-	-	[35,39,52-54]
Cefepime resistant <i>P. aeruginosa</i>	-	++	++	++ ^c	++	++	[17,23,30,33,39,45,46,48,53,57]

++ >90% susceptible; + 50-89% susceptible; ± 20-49% susceptible; - <19% susceptible; Susceptible defined as an MIC ≤8 mg/L.

^aInhibition of NDM is insufficient to restore activity of cefepime/taniborbactam against PBP3 mutations and intrinsic resistance has been shown for NDM-9 and NDM-30.

^bTreatment emergent ampC mediated cefepime resistance may confer cross resistance to ceftazidime-avibactam and cefiderocol [47].

^cCeftazidime-avibactam is associated with a lower rate of clinical success compared to ceftololane-tazobactam for drug resistant *P. aeruginosa* [48].

Abbreviations: ESBL = Extended spectrum beta lactamase; PBP = penicillin binding protein.

Sunish S et al. Expert Opin Pharmacother 2025

Autres inhibiteurs

Sulbactam-Durlobactam (Entasis Therapeutics)

- Sulbactam : inhibiteur de 1^{ère} génération, doté d'une activité β -lactamine sur *A. baumannii* (fixation sur PBP-3)
- Durlobactam (Diazabicyclooctane) :
 - 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

Essentiellement pneumonies prouvées à *A. baumannii*

1 et 2 % de bactériémies

Critère principal = mortalité J28

Etude de non-infériorité (marge 20 %)

IMP/cilastatine 1g X 4/j

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

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

Lancet Infect Dis 2023;
23: 1072-84

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

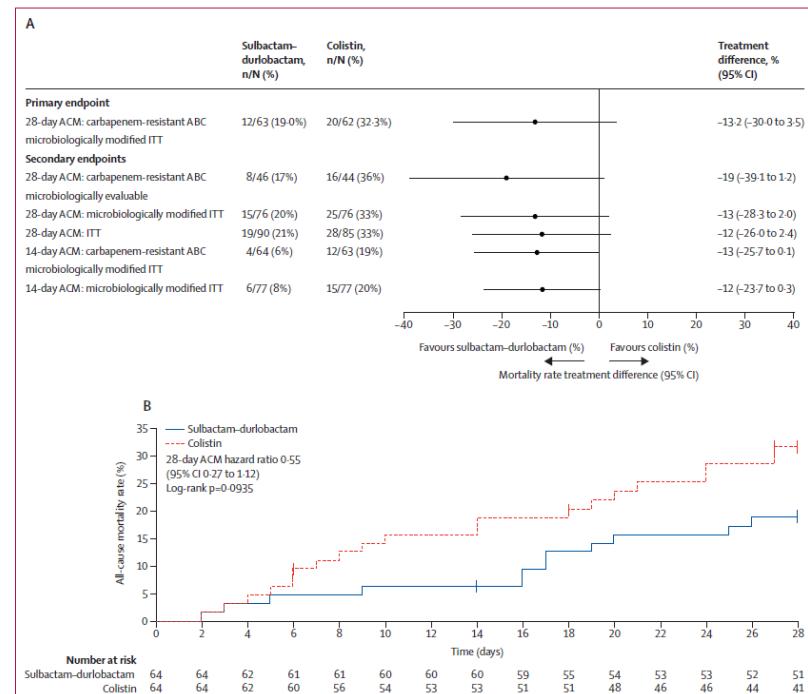


Figure 2: All-cause mortality

(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.

Sulbactam/Durlobactam en pratique

- Commercialisé aux USA (Xacduro*) par Innoviva Specialty Therapeutics.
- Pour l'instant, accès compassionnel en France
- Approuvé dans les infections pulmonaires à *A. baumannii*
- Posologie : 1g/1g toutes les 6 heures sur 3 heures.
- Associer à l'imipénème

Horizon plus lointain

- Funobactam
- Xeruborbactam

Activité des nouvelles associations

	EBLSE	EPC-OXA-48	EPC-MBL (dont NDM)	EPC-KPC	DTR-PA*	DTR-AB**
Céf épime/Enmetazobactam						
Céf épime/Zidébactam						
Céf épime/Taniborbactam						
Sulbactam/Durlobactam						

*Difficult-to-treat *P. aeruginosa*

** Difficult-to-treat *A. baumanii*

2- Nouveaux carbapénèmes : l'ère de la voie orale

- Sulopenem
- Tebipenem

Spectre de l'Ertapénème, par voie orale

Sulopenem (Iterum Therapeutics)

- Inactif sur :
 - *P. aeruginosa*
 - *S. maltophilia*
 - Entérocoques
- 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 (Zhanell GG et al. Drugs 2022)

Sulopenem or Ciprofloxacin for the Treatment of Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: A Phase 3, Randomized Trial

Michael W. Dunne,^{1,a} Steven I. Aronin,¹ Anita F. Das,² Karthik Akinapelli,^{1,b} Michael T. Zelasky,^{1,c} Sailaja Puttagunta,¹ and Helen W. Boucher³

¹Iterum Therapeutics, Old Saybrook, Connecticut, USA; ²Das Statistical Consulting, Guerneville, California, USA; and ³Tufts Medicine and Tufts University School of Medicine, Boston Massachusetts, USA

- Cystites
- Non infériorité pour les souches cipro-S vs Ciprofloxacine
- Supériorité pour les souches Cipro-R
- Approuvé par la FDA pour les IU non compliquées de la femme adulte avec options orales limitées.

Tebipenem (Spero Therapeutics)

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

Oral Carbapenem Tebipenem HBr Demonstrates Non-Inferiority to IV Therapy in Phase III PIVOT-PO Trial

Author(s) *Contagion Editorial Staff*

Phase 3 results for tebipenem HBr suggest an oral carbapenem could provide an effective alternative to IV therapy for multidrug-resistant UTIs.

- Essai de phase non-encore publié
- Tebipenem PO (600 X 4/j) vs Imipénème (500 x 4/j)
- Non-infériorité atteinte sur infections urinaires compliquées dont pyélonéphrites (efficacité 93,5 % vs 95,2 %).
- En attente d'approbation par la FDA.
- Deviendrait le premier carbapénème oral approuvé dans les pyélonéphrites.

Tétracyclines de 3^{ème} génération

- Eravacycline
- Omadacycline

Eravacycline (Xerava*, Viatris)

- 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* (pas de données cliniques, mécanismes d'efflux...)**

Présentation de XERAVA®



XERAVA® 100 mg est indiqué dans le traitement des infections intra-abdominales compliquées (IIAc) chez l'adulte.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

Place dans la stratégie thérapeutique :¹

XERAVA® doit être réservé en cas d'infections à bactéries sensibles à l'eravacycline et lorsque les alternatives thérapeutiques sont jugées inappropriées. Il s'agit d'une alternative à la tigécycline. XERAVA® ne doit pas être utilisé comme alternative aux carbapénèmes pour le traitement des entérobactéries résistantes aux céphalosporines de troisième génération, ni en traitement probabiliste mais uniquement sur documentation microbiologique, notamment avec l'aide d'un référent antibiotique.

Toute prescription d'antibiotique a un impact sur les résistances bactériennes. Elle doit être justifiée.



Eravacycline : Spectre d'activité

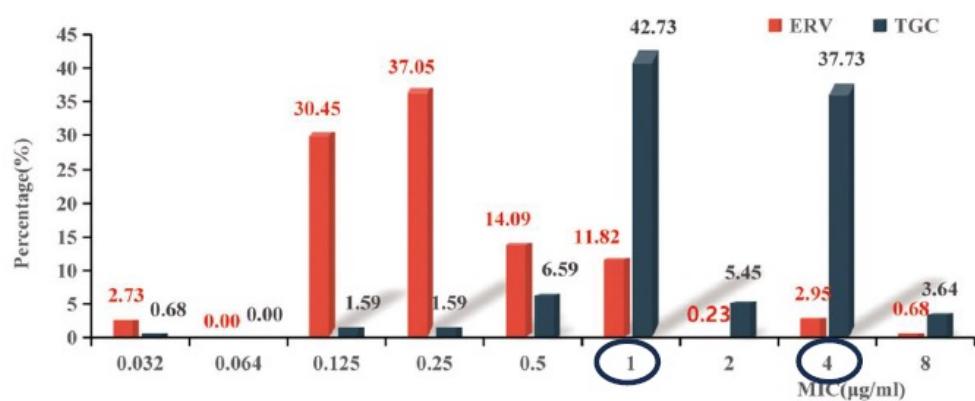
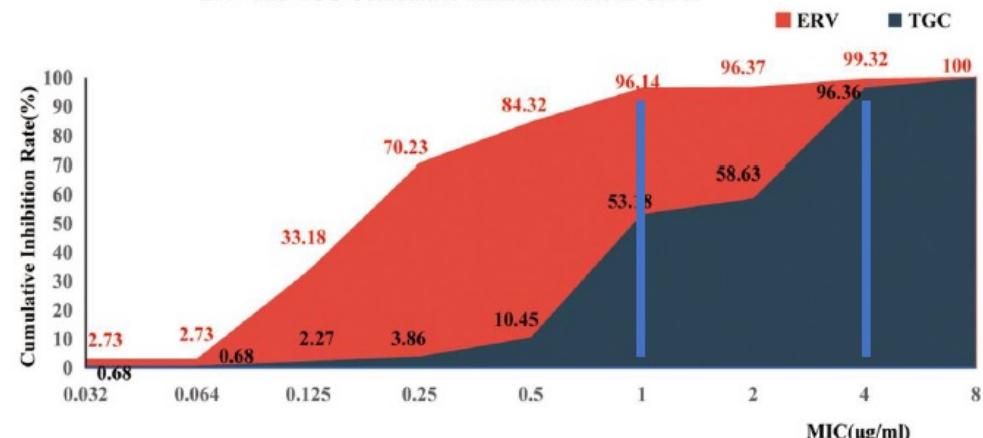
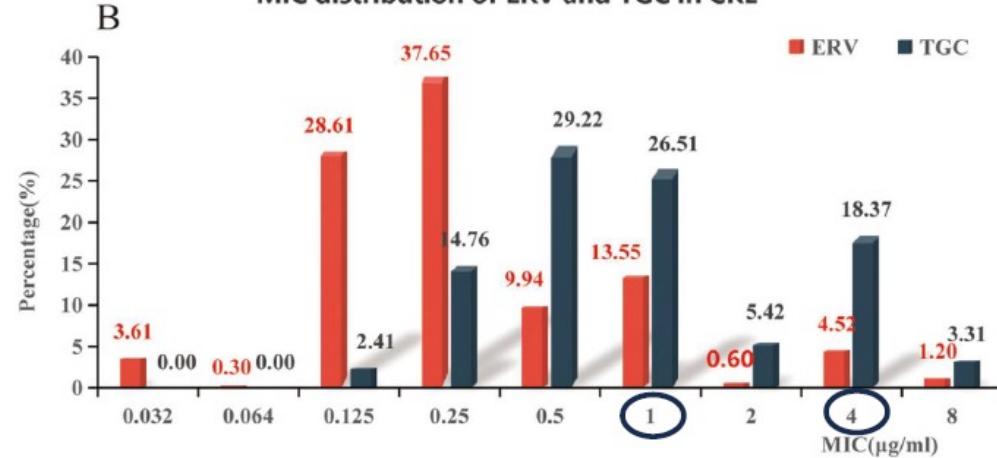
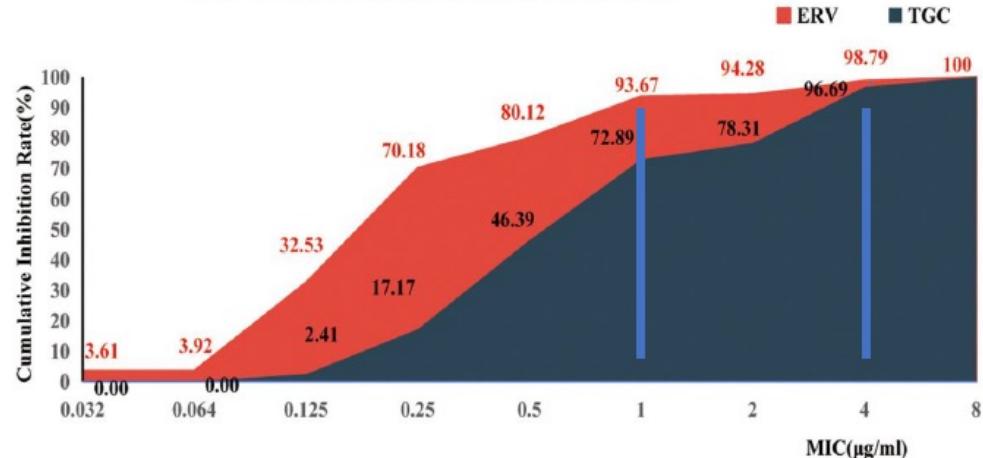
L'érvacycline est indiquée chez l'adulte pour le traitement de l'IAIC causée par des micro-organismes sensibles, notamment :

Aérobies à Gram positif	Aérobies à Gram négatif	Anaérobies
<ul style="list-style-type: none">• <i>Enterococcus faecalis</i>• <i>Enterococcus faecium</i>• <i>Staphylococcus aureus</i>• <i>Streptococcus anginosus group</i>	<ul style="list-style-type: none">• <i>Escherichia coli</i>• <i>Klebsiella pneumoniae</i>• <i>Citrobacter freundii</i>• <i>Enterobacter cloacae</i>• <i>Klebsiella oxytoca</i>	<ul style="list-style-type: none">• <i>Clostridium perfringens</i>• <i>Bacteroides species</i>• <i>Parabacteroides distasonis</i>

L'érvacycline n'est **pas** active contre **Pseudomonas spp.**, **Proteus spp.** et **Providencia spp.**

IAIC = infection intra-abdominale compliquée

XERAVA® (eravacycline) [package insert]. Watertown, MA: Tetraphase Pharmaceuticals; 2021

A**MIC distribution of ERV and TGC in CRAB****ERV and TGC Cumulative Inhibition Rate in CRAB****B****MIC distribution of ERV and TGC in CRE****ERV and TGC Cumulative Inhibition Rate in CRE**

Positionnement de l'Eravacycline

- Intra-abdominal = AMM
- Poumons : Excellente diffusion, mais warning FDA sur la Tigécycline : pas seule
- Bactériémies ? : antibiotique bactériostatique = pas seule
- Pas dans les urines
- Os ?
- Peau et tissus mous ?

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
 - Pneumonies communautaires
 - 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 : pour des raisons stratégiques, le laboratoire ayant estimé que l'AMM « peau et tissus mous » ne garantirait pas un marché suffisant.

3- Focus sur les agents non traditionnels



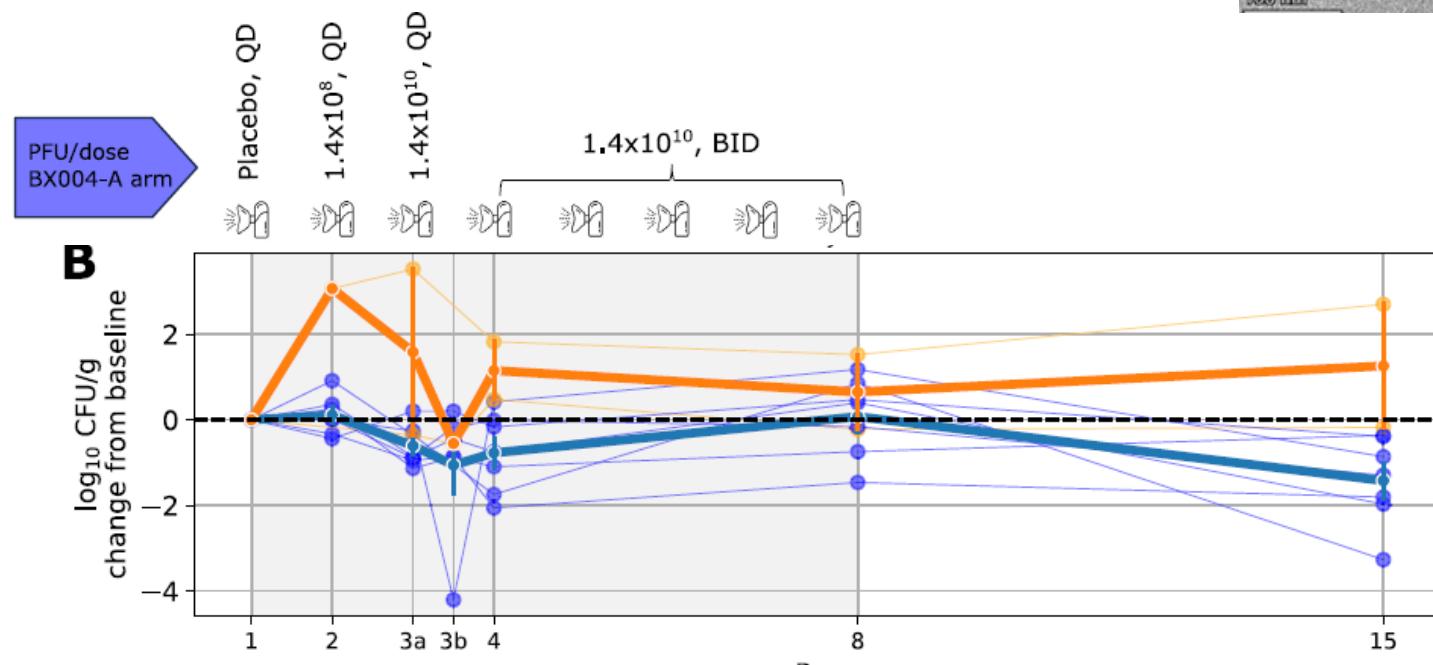
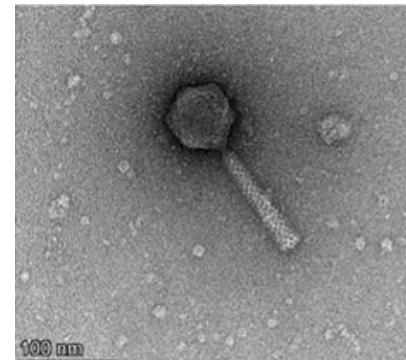
- **L'essor des bactériophages :**

- 14 candidats produits en développement
- Dont 6 contre *Pseudomonas aeruginosa*
- Agents non-traditionnels les plus représentés dans le pipeline

Table 6 (continued). Non-traditional antibacterial agents in clinical development

Category	Trial registration code	Name (synonym)	Phase	Antibacterial class	Route of administration	Developer	Clinical indication	Priority pathogen(s)
Bacteriophages and phage-derived enzymes	NCT06370598	TP-122A	1/2a	Bacteriophage	inhalation	Technophage	VABP	<i>P. aeruginosa</i>
	NCT05616221 (Tailwind)	AP-PA02	2	Bacteriophage	inhalation	Armata Pharmaceuticals	Chronic <i>P. aeruginosa</i> lung infection in non-CF	<i>P. aeruginosa</i>
	NCT04596319 (SWARM-Pa)		1b/2a	Bacteriophage	inhalation	Armata Pharmaceuticals	Chronic <i>P. aeruginosa</i> lung infection in CF	<i>P. aeruginosa</i>
	NCT04684641	YPT-01	1/2	Bacteriophage	inhalation	Yale University	Chronic <i>P. aeruginosa</i> lung infection in CF	<i>P. aeruginosa</i>
	NCT05010577	BiomX Phagebank: BX004-A	2b	Bacteriophage	Inhalation	BiomX	Chronic <i>P. aeruginosa</i> lung infections in CF	<i>P. aeruginosa</i>
	NCT05488340 (ELIMINATE trial)	LBP-EC01	2	CRISPR-Cas3 enhanced phage	irrigation/iv	Locus Biosciences	Recurrent uUTI caused by MDR <i>E. coli</i>	<i>E. coli</i>
	NCT05277350	SNIPR001	1b/2a	CRISPR-Cas3 enhanced phage	PO	SNIPR Biome	Prevention of BSI in patients with haematologic malignancy	<i>E. coli</i>
	NCT05177107 (DANCE)	BiomX Phagebank: BX211	2b	Bacteriophage	iv and topical	BiomX	Diabetic Foot osteomyelitis	<i>S. aureus</i>
	NCT05453578 (WRAIR-PAM-CF1)	WRAIR-PAM-CF1	1b/2	Bacteriophage	IV	NIAD/BiomX	Chronic <i>P. aeruginosa</i> lung infection in CF	<i>P. aeruginosa</i>

Phage therapy with nebulized cocktail BX004-A for chronic *Pseudomonas aeruginosa* infections in cystic fibrosis: a randomized first-in-human trial



Chaque ligne représente un individu.

Densité de PA dans les crachats.

Différence de :

1,9 log à J4 ($p=0,035$)

2,7 log à J15 ($p=0,029$)

Bonne tolérance

Effectifs trop limités pour interprétation clinique.

Category	Trial registration code	Name (synonym)	Phase	Antibacterial class	Route of administration	Developer	Clinical indication	Priority pathogen(s)
Antibodies	NCT03816956	Salvecin (Tosatoxumab; AR-301)	3	mAb, antivirulence <i>S. aureus</i> (α-toxin)	IV	Aridis Pharmaceuticals	VABP	<i>S. aureus</i>
	NCT05331885	Suvratoxumab (AR-320)	3	mAb, antivirulence <i>S. aureus</i> (α-toxin)	IV	Aridis Pharmaceuticals *	Prevention of pneumonia in high-risk patients	<i>S. aureus</i>
	NCT05339802	9MW1411	2	mAb, antivirulence <i>S. aureus</i> (α-toxin)	IV	Mabwell (Shanghai) Bioscience	ABSSSI	<i>S. aureus</i>
	NCT05355207	Calpurbatug (TRL1068)	2a	mAb biofilm disruption (DNABII protein)	IV	Trellis Bioscience	PJI	Gram-positive and Gram-negative pathogens
	NCT06159725	CMTX-101	1b/2	mAb biofilm disruption (DNABII protein)	IV	Clarametyx Biosciences	CF patients with chronic <i>P. aeruginosa</i> infection	Gram-positive (MRSA) and Gram-negative pathogens
	ISRCTN17978477	RESP-X (INFEX702)	2a	mAb, antivirulence <i>P. aeruginosa</i> (type III secretion system)	IV	Infex Therapeutics	Chronic <i>P. aeruginosa</i> lung infection in non-CF bronchiectasis patients (NCFB)	<i>P. aeruginosa</i>

Tosatoxumab : anticorps anti- α -lysine de *S. aureus*

Intensive Care Med (2018) 44:1787–1796
https://doi.org/10.1007/s00134-018-5229-2

ORIGINAL

Safety and tolerability of a single administration of AR-301, a human monoclonal antibody, in ICU patients with severe pneumonia caused by *Staphylococcus aureus*: first-in-human trial



Bruno François^{1,2,3*}, Emmanuelle Mercier⁴, Céline Gonzalez¹, Karim Asehnoune⁵, Saad Nseir⁶, Maud Fiancette⁷, Arnaud Desachy⁸, Gaëtan Plantevée⁹, Ferhat Meziani^{10,11}, Paul-André de Lame¹² and Pierre-François Laterre¹³ for the MASTER 1 study group

- Essai phase I/II, randomisé, double-aveugle, vs PCB.
- 5 pays.
- Pneumonies sévères *S. aureus* ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$).
- Administration IV de Tosatoxumab dans les 36 premières heures.

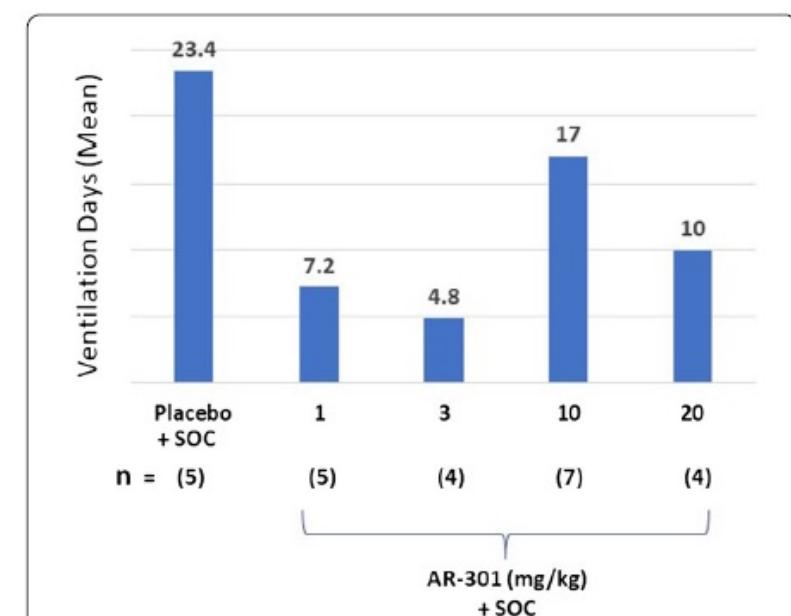


Fig. 1 Ventilation duration over cohorts for the subgroup of VABP patients. The observed ventilation days for each cohort and number of patients per VABP cohort are shown on top of each bar

Completed 

Adjunctive Therapy to Antibiotics in the Treatment of *S. aureus* Ventilator-Associated Pneumonia With AR-301 (AR-301-002)

ClinicalTrials.gov ID  NCT03816956

Sponsor  Aridis Pharmaceuticals, Inc.

Information provided by  Aridis Pharmaceuticals, Inc. (Responsible Party)

Last Update Posted  2023-07-06

- Phase 3 terminée
- 174 patients.
- Résultats en attente.

Traitements contre *C. difficile*

Table 1b. Non-traditional antibacterial agents that gained market authorization between 1 July 2017 and 15 February 2025

Name (trade name)	Marketing authorization holder(s)	Approved by (date)	Antibacterial class	Route of administration	Approved indication/s	Pathogen	Reference (product information)
SER-109 (VOWST (fecal microbiota spores, live-brpk)	Seres Therapeutics	US-FDA 04/2023	Live biotherapeutic product	PO	Recurrent/refractory diarrhoea prevention ^a	<i>C. difficile</i>	Vowst
BB128 (Biomictra faecal microbiota)	BiomeBank	TGA (Aus) 11/2022	Live biotherapeutic product	Endoscopic delivery or enema	Recurrent/refractory diarrhoea prevention ^a	<i>C. difficile</i>	Biomictra
RBX2660 (Rebyota (fecal microbiota, live-jslm)	Ferring Pharmaceuticals	US-FDA 11/2022	Live biotherapeutic product	Enema	Recurrent/refractory diarrhoea prevention ^a	<i>C. difficile</i>	Rebyota
Ftortiazinon (fluorothiazinone) (to be administered with cefepime)	Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology	Ministry of Health Russian Federation, 2024	Anti-virulence (thyazinone type III secretion system inhibitor)	PO	cUTI	<i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> and <i>P. aeruginosa</i>	Ftortiazinon

TGA - Therapeutic Goods Administration

^a Prevention of recurrence of *Clostridoides difficile* Infection (CDI) in individuals 18 years of age and older, following antibiotic treatment for recurrent CDI.



Efficacy and Safety of RBX2660 in PUNCH CD3, a Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial with a Bayesian Primary Analysis for the Prevention of Recurrent *Clostridioides difficile* Infection

Sahil Khanna¹ · Maha Assi² · Christine Lee³ · David Yoho⁴ · Thomas Louie⁵ · Whitfield Knapple⁶ ·
Humberto Aguilar⁷ · Julia Garcia-Diaz⁸ · Gary P. Wang⁹ · Scott M. Berry¹⁰ · Joe Marion¹⁰ · Xin Su¹¹ · Tricia Braun¹¹ ·
Lindy Bancke¹² · Paul Feuerstadt^{13,14}

Suspension liquide cryoconservée d'un consortium de microorganismes issus des selles de volontaires sains.

Administration sous forme d'un lavement unique.

Commercialisé aux USA.

9000 USD la dose.

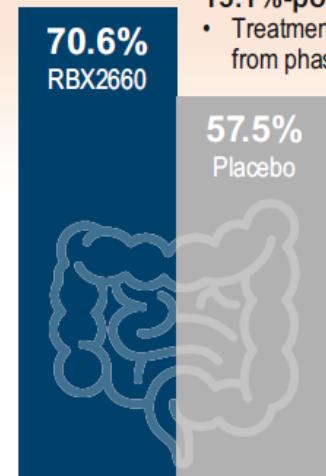
PUNCH CD3

- A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study
- Patients enrolled had either ≥ 1 recurrence of CDI after a primary episode and completed ≥ 1 round of antibiotic therapy or ≥ 2 episodes of severe CDI that resulted in hospitalization in the past year
- Treatment arms: single-dose RBX2660 (n = 180) or placebo (n = 87)
- Primary endpoint: Treatment success, absence of CDI-related diarrhea at 8 weeks
- Patients were followed up for 6 months

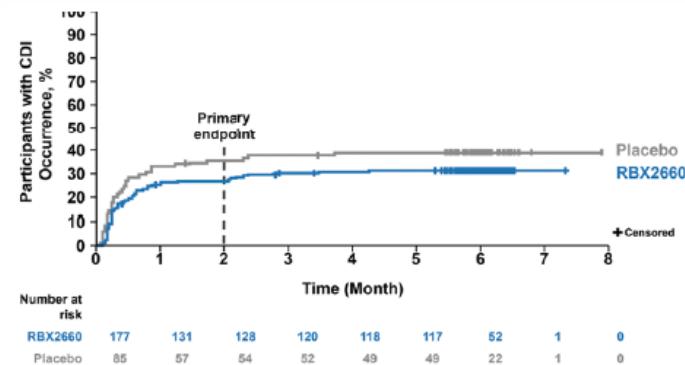
EFFICACY

13.1%-point Treatment Difference

- Treatment success based on a Bayesian analysis integrating data from phase 2b study
- 92.1% of patients with success at 8 weeks remained free of CDI recurrence for 6 months



Posterior probability of superiority of 0.991



VE-303

- Phase 3 qui débute



The RestoratiVE303 Study

A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED PHASE 3 STUDY OF VE303 FOR PREVENTION OF RECURRENT CLOSTRIDIUM DIFFICILE INFECTION (Protocol VE303-003)

Qualification Visit

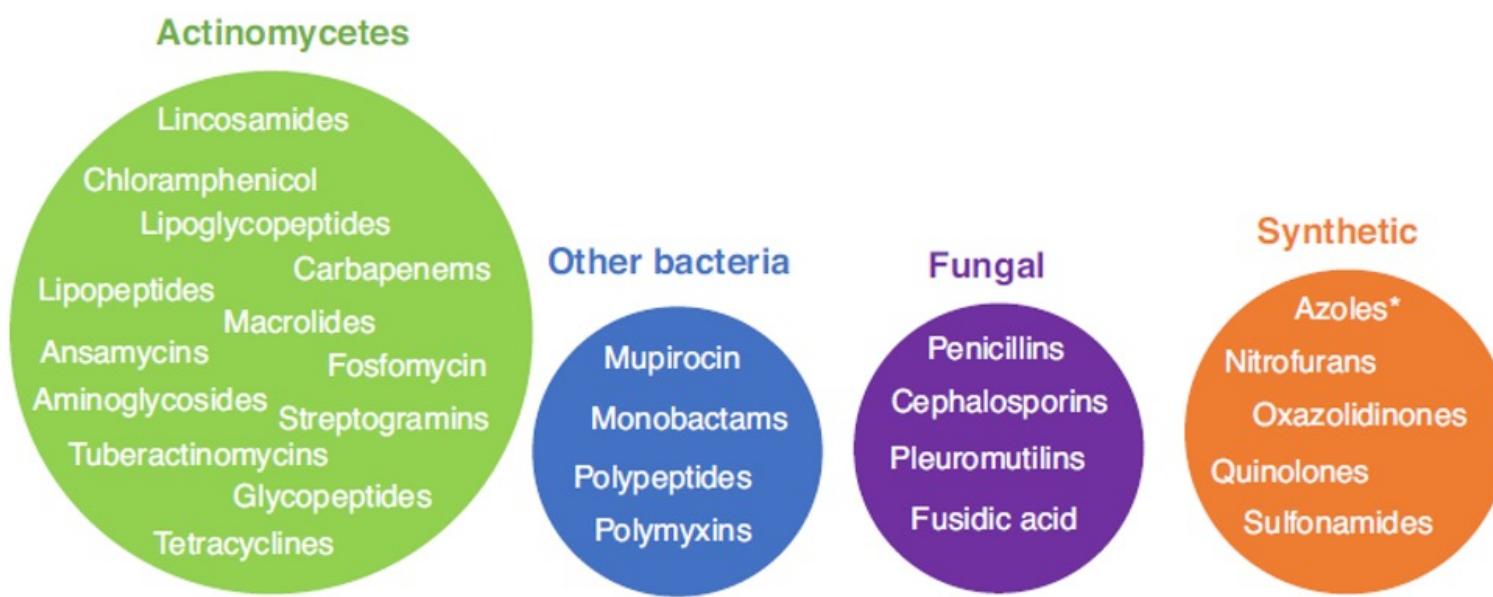
© 2022 Parexel International Corporation / CONFIDENTIAL

parexel

- VE303 is a live biotherapeutic product (LBP) consisting of 8 well characterized, clonally-derived, nonpathogenic, nontoxigenic, commensal strains of Clostridia
 - Every capsule contains same composition
 - Designed to eliminate risk of pathogen transfer
 - Reliable/scalable supply
- VE303 and placebo will be administered orally:
 - VE303: 3 capsules (8×10^9 CFU) per day \times 14 days; cumulative dose 1.1×10^{11} CFU
 - Placebo: 3 capsules per day \times 14 days

4- Le futur... quelles pistes ?

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



Groupes bactériens et fongiques d'intérêt

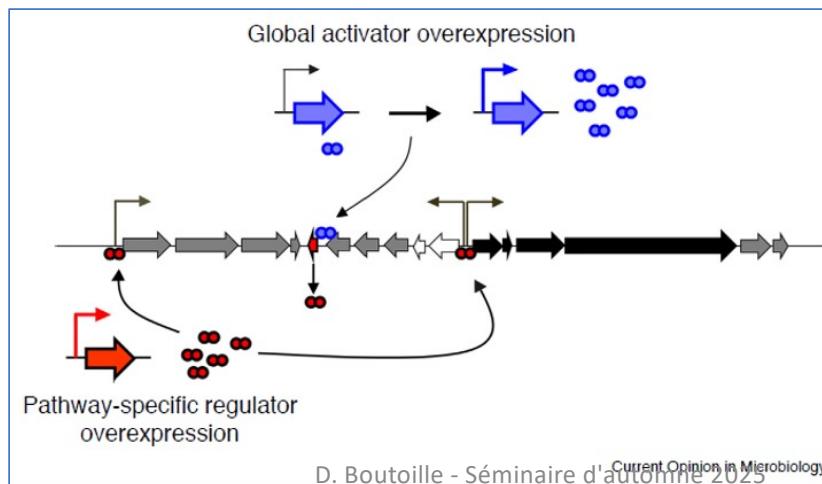
- Traditionnellement : Streptomycetes
- Mais groupes d'intérêt autres :
 - Bactéries :
 - Burkholderia
 - Myxobacteria
 - Cyanobacteria
 - Champignons filamenteux :
 - Ascomycetes
 - Basidiomycetes

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 ».





Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

Current Opinion in
Microbiology

Unearthing fungal chemodiversity and prospects for drug discovery

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



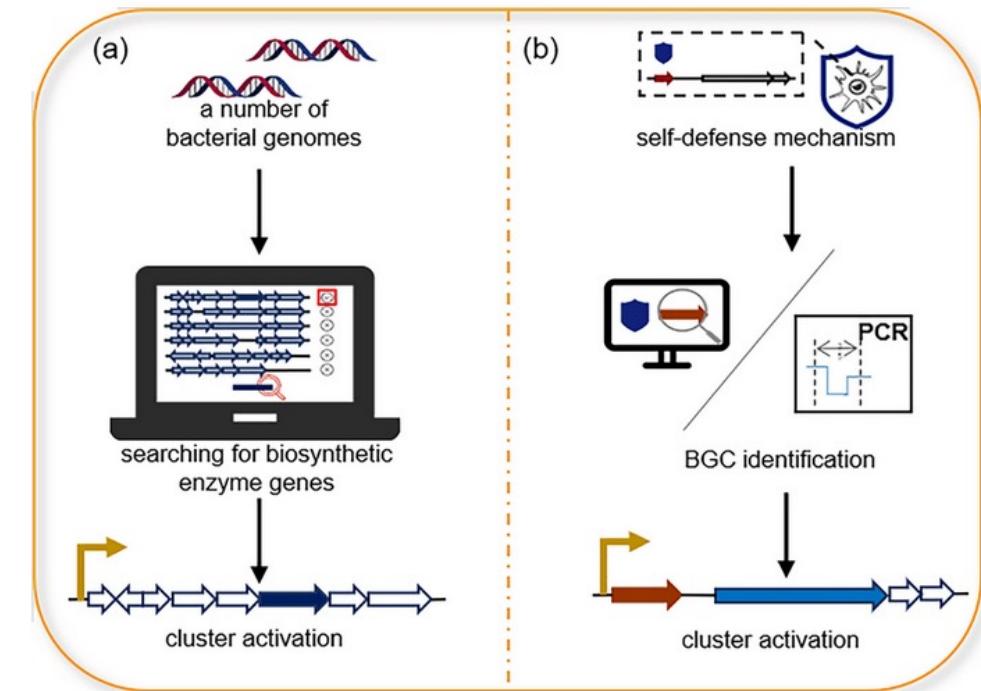
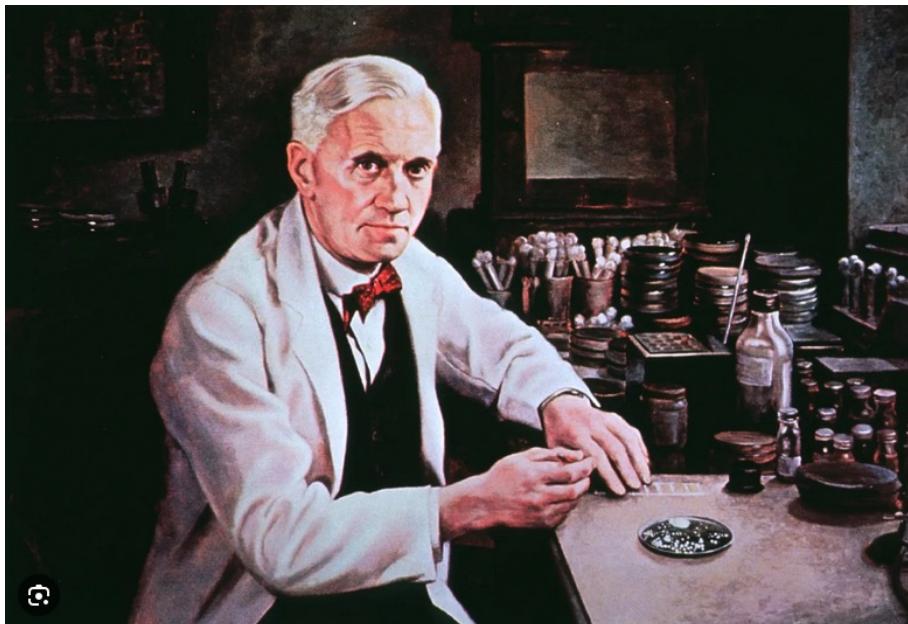
- 3 façons de faire exprimer les métabolites secondaires :

- 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

De la boîte de Petri au data-mining





Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

Current Opinion in
Microbiology

Genome mining and prospects for antibiotic discovery

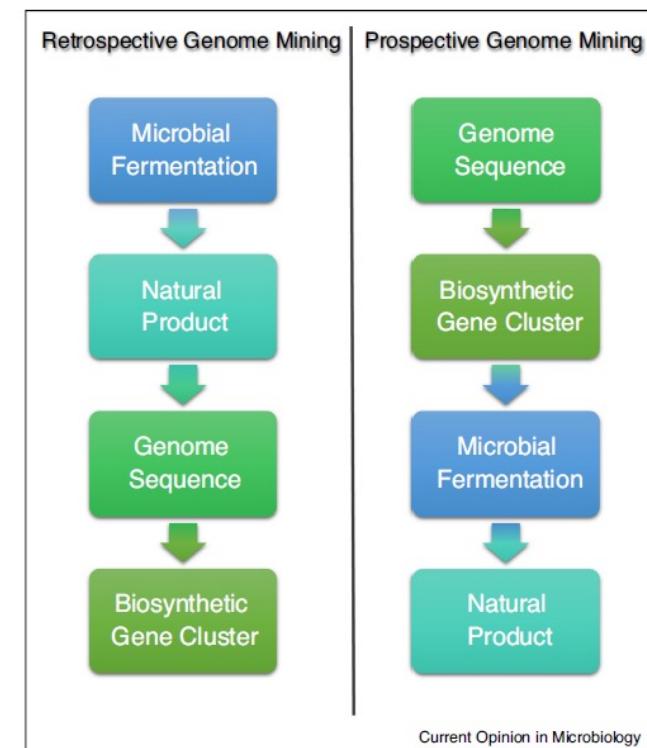
Lucy Foulston¹



Current Opinion in Microbiology 2019, 51:1–8

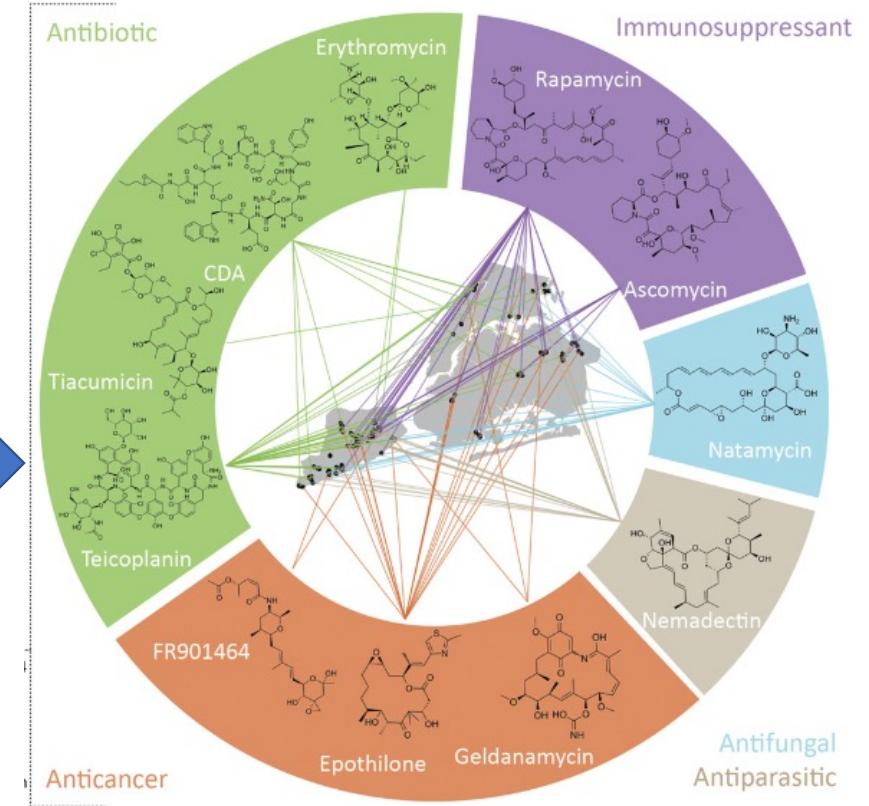
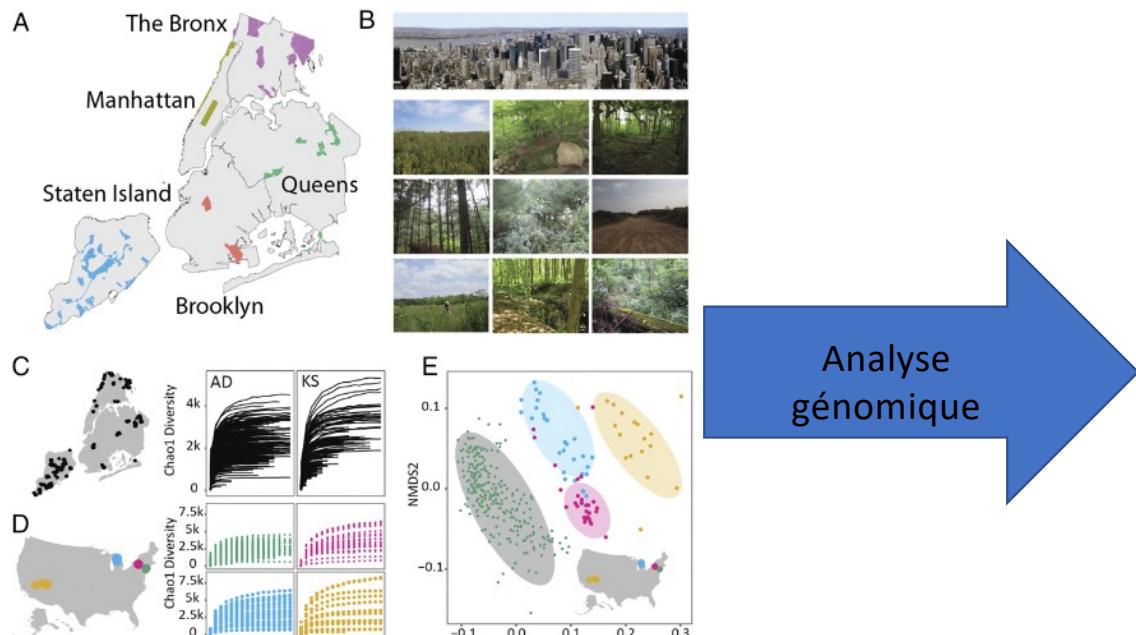
A partir de l'analyse rétrospective menant du produit naturel vers le cluster de gènes concernés, on a déterminé des règles qui permettent de supposer l'existence de produits bien plus nombreux que ceux synthétisés en culture dans nos laboratoires.

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)

D. Bouteille - Séminaire d'automne 2025

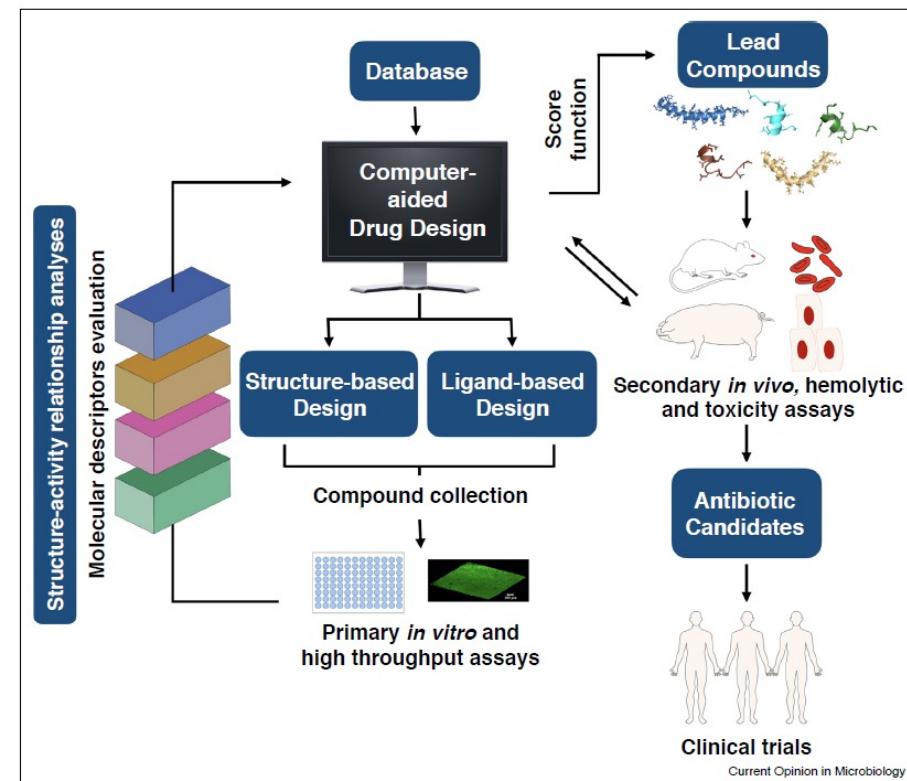
68

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...

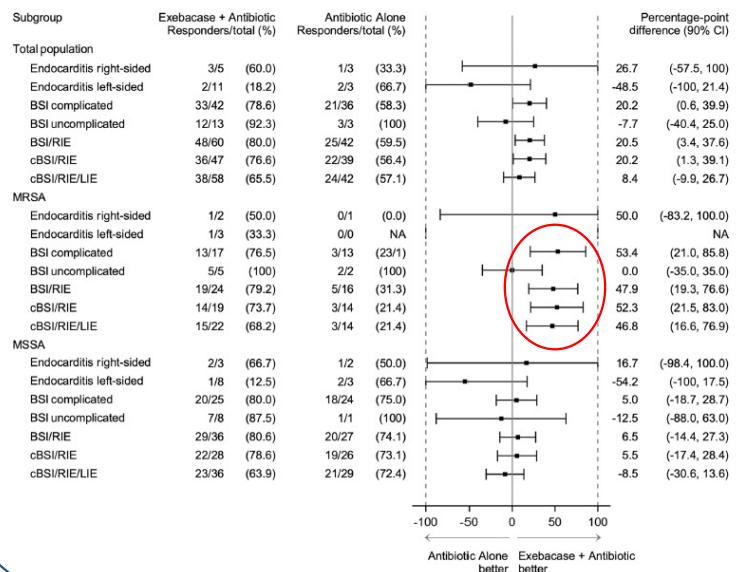
- Le taux d'attrition extrêmement élevé entre la découverte d'une molécule et les études cliniques.
- Le risque financier : R et D vs retour sur investissement.
- La difficulté à mener des études cliniques relevantes...

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



Infections ostéo-articulaires :

Série d'utilisation compassionnelle en administration locale dans des infections de prothèse ostéo-articulaires du genou inopérables, avec une évolution favorable.

Ferry T *et al.* Front Med 2021

Exebacase in Addition to Standard-of-Care Antibiotics for *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections and Right-Sided Infective Endocarditis: A Phase 3, Superiority-Design, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial (DISRUPT)

Vance G. Fowler Jr,^{1,10} Anita F. Das,² Joy Lipka-Diamond,³ Jane E. Ambler,³ Raymond Schuch,³ Roger Pomerantz,³ Cara Cassino,⁴ Luis Jáuregui-Pereira,⁵ Gregory J. Moran,⁶ Mark E. Rupp,⁷ Anne M. Lachiewicz,⁸ Joseph L. Kuti,⁹ Robert A. Wise,¹⁰ Keith S. Kaye,¹¹ Marcus J. Zervos,¹² and W. Garrett Nichols³

- Etude de supériorité
- 384 patients
- Bactériémies et endocardites droites à SARM ou SARM
- Antibiotiques \pm 1 injection IV d'Exabacase
- Critère principal : pronostic à J14 (survie, négativation des hémocultures...)

Table 3. Clinical Outcome at Days 14, 30, and 60 as Assessed by the Adjudication Committee (mITT Analysis Set)

	Overall Population		MRSA Population		MSSA Population	
	Exebacase + Antibiotics (N = 165) n (%)	Antibiotics Alone (N = 85) n (%)	Exebacase + Antibiotics (N = 64) n (%)	Antibiotics Alone (N = 33) n (%)	Exebacase + Antibiotics (N = 101) n (%)	Antibiotics Alone (N = 52) n (%)
Clinical outcome at day 14						
Response	98 (59.4)	61 (71.8)	32 (50.0)	20 (60.6)	66 (65.3)	41 (78.8)
Difference (95% CI) ^a	-12.4 (-25.4, .7)		-10.6 (-33.6, 12.4)			
P ^b	.071		.392			
Failure/indeterminate	67 (40.6)	24 (28.2)	32 (50.0)	13 (39.4)	35 (34.7)	11 (21.2)
Failure	57 (34.5)	23 (27.1)	30 (46.9)	13 (39.4)	27 (26.7)	10 (19.2)
Indeterminate	10 (6.1)	1 (1.2)	2 (3.1)	0 (0.0)	8 (7.9)	1 (1.9)

Mortalité dans le groupe SARM traité par AB + Exebacase 2 fois plus élevée que dans le groupe AB seuls.



Biotech ▾ Research Medtech ▾ CRO Special Reports Fierce 50 ▾

in
x
f
✉
✉
⎙

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

Anticorps monoclonaux anti-facteurs de virulence

- Un seul était commercialisé jusqu'ici : le Bezlotoxumab.

Anticorps	Pathogène	Cible principale	Statut (2025)
Bezlotoxumab	<i>C. difficile</i>	Toxine B	Commercialisé
AR-301 (Salvecin®)	<i>S. aureus</i>	Alpha-toxine	Phase 3 (résultats attendus fin 2025)
Suvratoxumab	<i>S. aureus</i>	Alpha-toxine	Phase 3 négative, repositionnement possible
MEDI3902 (Gremubamab)	<i>P. aeruginosa</i>	PcrV + Psl	Phase 2 négative
AR-105 (Aerucin®)	<i>P. aeruginosa</i>	Alginate	Programme arrêté
AR-401	<i>K. pneumoniae</i> 	LPS capsule	Phase 1 (préclinique avancé)

Afabicine (Debio 1450)

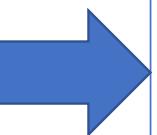
- Inhibiteur de FabI, enzyme essentielle pour la synthèse des acides gras chez *S. aureus*
- Phase 2 réalisée dans les infections de la peau et des tissus mous : non-infériorité vs vancomycine et linézolide.
- Phase 2 dans les infections ostéo-articulaires **toujours en cours**
- **Le problème semble être d'ordre stratégique et économique...**

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

Clinical Infectious Diseases
MAJOR ARTICLE

IDS A
Infectious Diseases Society of America
hivma
hiv medicine association
OXFORD

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. Tallant,⁷ and Leanne B. Gasink⁸

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 ⁶Halbet Advisors LLC, Anna Maria, Florida



JAMA
View Article ▾

JAMA. 2019 Nov 5; 322(17): 1661–1671.

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

PMCID: PMC6865224

PMID: 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, MD¹

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

Mais actif également sur :

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

- 26 November 2024: Nabriva submitted to FDA a request for a deferral extension for PMR 3672-8, (b) (4) [REDACTED]
- 16 & 17 December 2024: Transfer of ownership of NDAs 211672 and 211673 from Nabriva to HKF.
- 10 January 2025: FDA denied Nabriva's deferral extension request due to lack of justification around enrollment issues and deemed internal business issues and recent transfer of ownership as insufficient reasons not to fulfil the PMR. Notification of noncompliance with PREA letter issued to HKF.

HKF regrets the delay in the conduct of this study and recognizes the importance of pediatric evaluations in drug development and would like to re-start the work to fulfill the PMR as soon as possible. As described below, there are several challenges which will delay the ability to resume the pediatric study as per PMR 3572-8, and therefore the submission of the final report.

Conclusion

- L'avenir proche est dominé par les antibiotiques « traditionnels », avec notamment **quantité d'inhibiteurs de bêta-lactamases qu'il va falloir apprendre à utiliser/associer.**
- Mais des agents alternatifs arrivent :
 - Anticorps monoclonaux anti-staphylococciques
 - Microbiote encapsulé et autres souches concurrentes de *C. difficile*
- Les possibilités semblent infinies en théorie.
- Mais le taux d'attrition élevé transforme les candidats antibactériens en molécules à haut risque pour les départements R & D des laboratoires.

- Merci pour votre attention