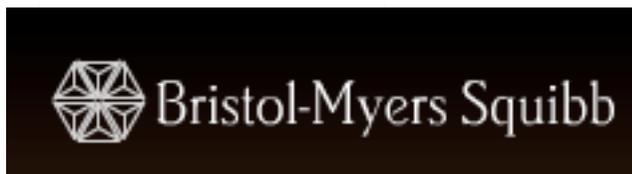




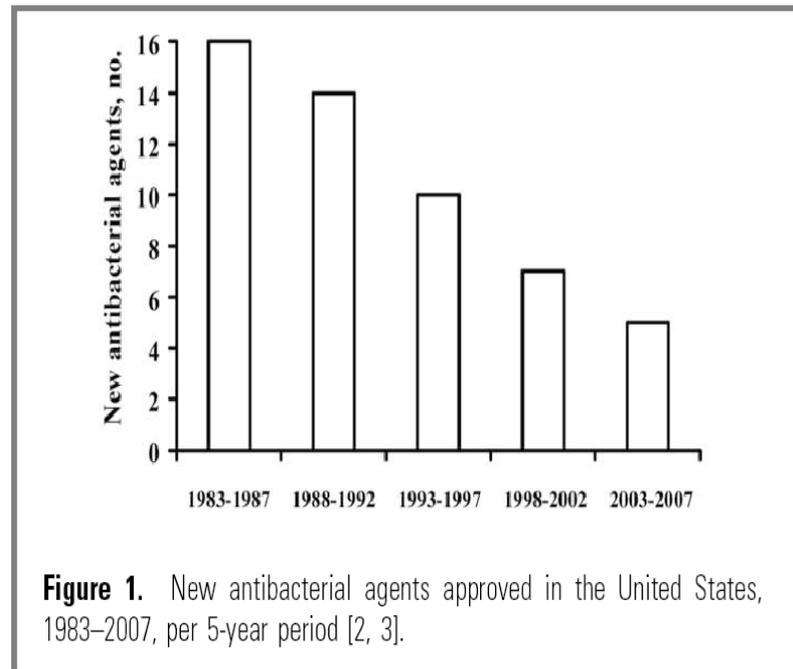
Nouvelles molécules à l'usage des référents

Rémy Gauzit
Unité de réanimation Ste Marthe
Hôtel Dieu - Paris V
GTA - Com AMM - Afssaps



Et tous les autres...

ATB nouvelles AMM



Boucher CID 2009;48:1-12

Recherche & développement

- ≥ 10 ans
- 800 M à 1.7 milliards \$
- Pas de blockbusters en ATB
- $\approx 6/506$ molécules en phase II et III sont des ATB
 - 67 cancerologie
 - 33 inflammation et douleur
 - 34 maladies métaboliques
- **Derniers ATB lancés anti CG+ (anti *S.aureus*)**

Molécules en développement

Name of agent	Degree of novelty	Highest clinical phase ¹	Mechanism of Action (MoA)	<i>In vitro</i> activity against	Route of administration ²
Gram-positive bacteria (activity based on actual data)					
Friulimicin B	New MoA	Phase I	Cell wall synthesis inhibitor	MRSA, VISA/VRSA, VRE, PRSP	IV
Lactoferrin*	New MoA	Phase I	Chelating agents	MRSA, VISA/VRSA	IV, PO
WAP 8294A2	New MoA	Phase I	Membrane integrity antagonist	MRSA	IV, Top
NXL 101	New MoA	Phase I	DNA gyrase inhibitors/ DNA topoisomerase inhibitor	MRSA, VISA/VRSA, VRE, PRSP	IV, PO
hLF1-11*	New MoA	Phase II	Chelating agent	MRSA, VISA/VRSA	IV, PO
PZ-601	New target	Phase I	Cell wall synthesis inhibitor	MRSA, VISA/VRSA, VRE, PRSP	IV
Rifalazil*	New target	Phase II	RNA polymerase inhibitor	MRSA	IV, PO
Tomopenem *	New target	Phase II	Cell wall synthesis inhibitor	MRSA, PRSP	IV
Ceftaroline fosamil	New target	Phase III	Cell wall synthesis inhibitor	MRSA, VISA/VRSA, PRSP	IV
Ceftobiprole medocaril	New target	Filed	Cell wall synthesis inhibitor	MRSA, VISA/VRSA, PRSP	IV
Oritavancin	New target	Filed	Cell wall synthesis inhibitor	MRSA, VISA/VRSA, VRE, PRSP	IV, PO
Telavancin	New target	Filed	Cell wall synthesis inhibitor	MRSA, VISA/VRSA, VRE, PRSP	IV
Telavancin	New target	Filed	Membrane integrity antagonist	PRSP	IV
Gram-negative bacteria (activity based on actual data)					
NXL104/ ceftazidime ²	New target	Phase I	Lactamase inhibitor + cell-wall synthesis inhibitor	3rd Gen. cephalosporin R ENB Carbapenem R ENB Carbapenem R NF GNB	IV
PZ-601	New target	Phase I	Cell-wall synthesis inhibitor	3rd Gen. cephalosporin R ENB	IV
Tomopenem *	New target	Phase II	Cell-wall synthesis inhibitor	3rd Gen. cephalosporin R ENB, Carbapenem R ENB Carbapenem R NF GNB	IV

Développement en cours
13 molécules

Arrêt de développement
2008-2010

Dalbavancine (?)

Ceftobiprole (?)

Télavancine

Oritavancine

Iclaprim

Garénofloxacine

Gémifloxacine

Gatifloxacine

Moxifoxacine IV

- **Forme IV : 400 mg/250 ml**
- **AMM le 18 mars 2010**
- **Indications :**
 - **PAC**
 - **Infect. compliquée peau et tissus mous**
- **Posologie : 400 mg x 1**
- **Warning sur les risques d'allongement du QT**
 - **perfusion \geq 60 min**
- **Breakpoints : S \leq 0,5 mg/l R > 1 mg/l**
Sauf *S.pneumoniae*

<i>H.influenzae</i>		S \leq 0,5 mg/l	R > 0,5 mg/l
<i>M. catarrhalis</i>			

Moxifloxacin Monotherapy Is Effective in Hospitalized Patients with Community-Acquired Pneumonia: The MOTIV Study—A Randomized Clinical Trial

Clinical Infectious Diseases

2008;46: 1499

Antoni Torres,¹ Javier Garau,² Pierre Arvis,³ Jean Carlet,⁴ Shurjeel Choudhri,⁵ Amar Kureishi,⁶ Marie-Aude Le Berre,³ Hartmut Lode,⁷ John Winter,⁸ and Robert C. Read,⁹ for the MOTIV (MOxifloxacin Treatment IV) Study Group*

- **Etude randomisée de non-infériorité**
 - **PAC avec PSI \geq 3**
Echec ATB antérieure : 13 vs 14 %
 - **Moxiflo (400 mg) vs ceftiraxone (2 g)**
Relais *per os* possible à J4 : moxiflo vs levoflo
- **ITT : moxiflo 368 pts ceftriaxone 365 pts**
PSI IV : 49 % PSI V : 10 %
 - **Test of cure entre J21 et J28**
 - **guérison clinique : 87 vs 90 %**
 - **succès bactériolo : 83 vs 85 % (54 pts par bras)**

Moxifloxacin Monotherapy Is Effective in Hospitalized Patients with Community-Acquired Pneumonia: The MOTIV Study—A Randomized Clinical Trial

Clinical Infectious Diseases

2008;46: 1499

Antoni Torres,¹ Javier Garau,² Pierre Arvis,³ Jean Carlet,⁴ Shurjeel Choudhri,⁵ Amar Kureishi,⁶ Marie-Aude Le Berre,³ Hartmut Lode,⁷ John Winter,⁸ and Robert C. Read,⁹ for the MOTIV (MOxifloxacin Treatment IV) Study Group*

Table 3. Mortality in the intent-to-treat (safety) population.

Mortality by Moxifloxacin arm Comparator arm

Restrictions ?

- Moxiflo ↗↗ du QT (svt utilisé comme comparateur test)
- EI liés à ↗ QT : 2,2 (8 pts) vs 1,9 %(7 pts)
- Importance réelle du risque chez patients «fragiles», non hospitalisés en réa ?

30-day mortality	7/43 (16.3)	5/43 (11.6)	.757
72-hour mortality	4/43 (9.3)	2/43 (4.7)	.676

Pas de différence mais tendance en «défaveur» de la moxiflo dans tous les groupes

A Randomized Trial Comparing the Cardiac Rhythm Safety of Moxifloxacin vs Levofloxacin in Elderly Patients Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia*



2005; 128: 3398

Joel Morganroth, MD; John P. DiMarco, MD, PhD; Antonio Anzueto, MD; Michael S. Niederman, MD, FCCP; and Shurjeel Choudhri, MD; for the CAPRIE Study Group†

Table 2—Primary and Secondary Cardiac Rhythm Safety End Points in Patients in the Safety Population Who Had Holter Data*

End Points	Moxifloxacin (n = 192)	Levofloxacin (n = 195)	95% CI
Primary composite			
Sustained VT (> 30 s)	1 (0.5)	0	– 3.2 to 7.5
Nonsustained VT (≥ 10 beats, ≤ 30 s)	14 (7.3)	10 (5.1)	– 3.0 to 7.3
Uniform morphology	13 (6.8)	9 (4.6)	– 1.0 to 2.1
Multiple polymorphic VT morphologies	1 (0.5)	0	– 2.0 to 1.0
Torsade de pointes	0	1 (0.5)	– 1.0 to 2.1
Cardiac arrest	1 (0.5)†	0	– 1.0 to 2.1
Total patients	16 (8.3)	10 (5.1)	– 1.8 to 8.2
Secondary composite			
Atrial fibrillation (> 120 beats/min)	20 (10.4)	22 (11.3)	– 7.6 to 5.8
New-onset atrial fibrillation	10 (5.2)	9 (4.6)	– 4.2 to 5.4
Nonsustained SVT (> 120 beats/min)	125 (65.1)	125 (64.1)	– 9.0 to 11.0
New-onset SVT (> 60 s)	6 (3.1)	4 (2.1)	– 2.6 to 4.8
Third-degree atrioventricular block	2	0	– 0.9 to 3.0
Long RR pauses (> 3 s)	0	0	– 0.5 to 0.5
Total patients	141 (73.4)	140 (71.8)	– 7.8 to 11.0
Other Holter findings			
Nonsustained VT (> 3, < 10 beats)	69 (35.9)	69 (35.4)	– 9.5 to 10.6
Ventricular premature beats	183 (95.3)	188 (96.4)	– 5.6 to 3.4

Conclusions: IV/oral moxifloxacin, although known to cause QTc interval prolongation, has a comparable cardiac rhythm safety profile to IV/oral levofloxacin in high-risk elderly patients with CAP.
(CHEST 2005; 128:3398–3406)

Mathias W. Pletz
Frank Bloos
Olaf Burkhardt
Frank M. Brunkhorst
Stefanie M. Bode-Böger
Jens Martens-Lobenhoffer
Mark W. Greer
Heino Stass
Tobias Welte

Pharmacokinetics of moxifloxacin in patients with severe sepsis or septic shock

ICM 2010; 34: 979

**AUC/CMI étant le meilleur paramètre Pk/Pd
prédictif de l'efficacité des FQ**



**La posologie fixe de l'AMM (400 mg x 1) n'est pas
adéquate chez ce type de patient avec VD ↗**



**Conforte les guidelines 2008 de
la *Surviving Sepsis Campaign* :**

**« Pas de monothérapie avec une FQ pour
les sepsis sévères et les chocs septiques »**

(*Bion Int Care Med* 2008; 34: 1163)

volontaires sains (AMM) . $t_{1/2} \text{ vie} = 15,4 \text{ h}$

Echinocandines

Libellé d'AMM

	Caspofungine	Micafungine	Anidulafungine
Traitement des candidoses invasives et candidémies patients non neutropéniques	+ pédiatrie	+ pédiatrie	
Traitement des candidoses invasives et candidémies patients neutropéniques	+ pédiatrie	+ pédiatrie	
Candidose oesophagienne			
Traitement des aspergilloses Invasives , chez les patients réfractaires ou intolérants			
Neutropénies fébrile (si infections fongiques présumées)	+ pédiatrie		
Prophylaxie des infections à <i>Candida</i> allogreffe de CSH, neutropénie prolongée		+ pédiatrie	

La décision d'utiliser Mycamine doit tenir compte du risque potentiel de développement de tumeurs hépatiques (voir rubrique 4.4). Ainsi, Mycamine ne doit être utilisée que si l'administration d'autres antifongiques n'est pas appropriée.

Echinocandines

- Absence de différence et d'avantage significatif de l'une par rapport à l'autre
- Libellés différents en fonction des éléments
- **Les recommandations 2009 de l'IDSA ou de l'APHP ne les différencient pas quelque soit l'indication et le contexte**
- Seules caspofungine et micafungine sont sur la liste hors GHS
- Efficacité sur les biofilms à *Candida* spp.
- Très bonne documentation de l'efficacité des échinocandines dans les candidoses systémiques

A Multicenter, Double-Blind Trial of a High-Dose Caspofungin Treatment Regimen versus a Standard Caspofungin Treatment Regimen for Adult Patients with Invasive Candidiasis

- **Etude prospective, randomisée en x 2 aveugle**
- **Candidoses invasives**
- **Caspofungine**
 - 70mg puis 50mg/jour (n=104)**
 - vs**
 - 150 mg/jour (n=100)**
- **Données démographiques identiques**
 - **APACHE II > 20 : 26 % vs 27%**
 - **Neutropénies < 500 élément/mm³ : 7 % vs 8 %**
 - **Candidémies : 91 % vs 80 %**
 - ***C. albicans* : 42 % vs 42 %**

A Multicenter, Double-Blind Trial of a High-Dose Caspofungin Treatment Regimen versus a Standard Caspofungin Treatment Regimen for Adult Patients with Invasive Candidiasis

- **Efficacité clinique pas de différence significative**
- **Temps de négativation des hémoc identique**
- **Mortalité identique à 10 jours et à 8 semaines**
- **Mais tendance en faveur des fortes posologies :**
 - **plus de réponses favorables en fin de traitement et 10 j après l'arrêt**
 - **plus de guérison si *C. parapsilosis***
 - **moins de réchutes/récidives à 2 et 8 sem**
- **Tolérance : pas de différence significative**

A Multicenter, Double-Blind Trial of a High-Dose Caspofungin Treatment Regimen versus a Standard Caspofungin Treatment Regimen for Adult Patients with Invasive Candidiasis

Table 6. Overall response rates by retention or removal of a central venous catheter or peripheral-inserted central catheter (CVC) in patients with candidemia.

Résultats non significatifs, mais tendance en faveur des fortes posologies

Si besoins...existence d'une marge thérapeutique

CVC removed or changed prestudy	22/29 (75.9)	17/23 (73.9)
CVC removed prestudy	17/23 (73.9)	15/19 (78.9)
CVC changed prestudy	5/6 (83.3)	2/4 (50.0)
CVC not removed or changed prestudy	18/27 (66.7)	19/24 (79.2)

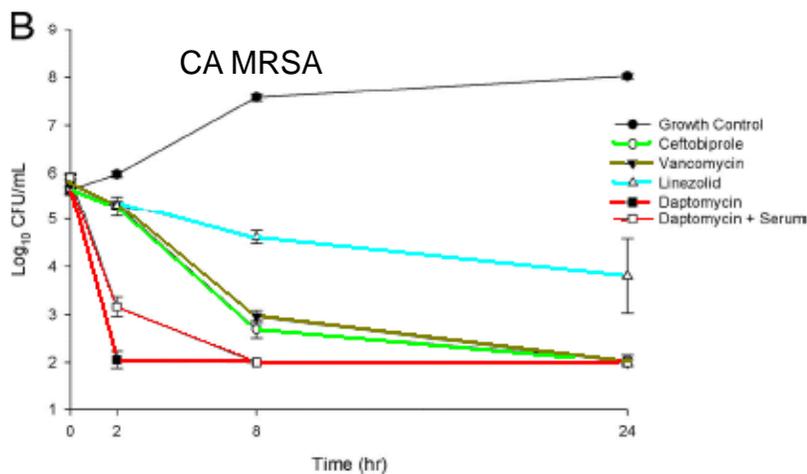
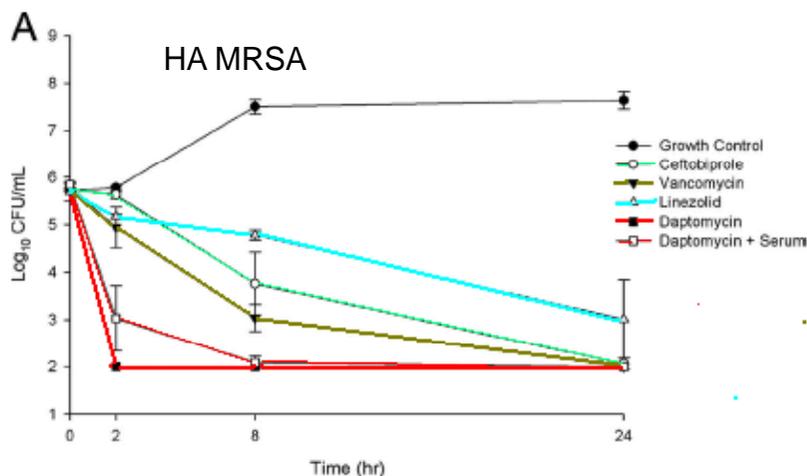
Daptomycine

- **Lipopeptides, 1^{ère} évaluation 1980**
- **Forte fixation protéique, élimination rénale**
- **Activité sur SARM, SERM, GISA, PRSp et VRE**
- **Bactéricidie rapide dose-dépendante (C_{max} et ASC)**

Paramètre Pk/Pd le mieux corrélé à activité : ASC/24 h

Activities of Ceftobiprole, Linezolid, Vancomycin, and Daptomycin against Community-Associated and Hospital-Associated Methicillin-Resistant *S. aureus*

Leonard SN, Cheung CM, Rybak MJ



Detroit Medical Center
100 MRSA communautaires
100 MRSA nosocomiaux

Bactéricidie	
Daptomycine	1.6- 2 h
Ceftobiprole	8 h
Vanco	8 h
Linezolid	>24 h

Daptomycine

- Lipopeptides, 1^{ère} évaluation 1980
- Forte fixation protéique, élimination rénale
- Activité sur SARM, SERM, GISA, PRSp et VRE
- Bactéricidie rapide dose-dépendante (Cmax et ASC)
Paramètre Pk/Pd le mieux corrélé à activité : ASC/24 h

AMM :

- infection compliquées peau et tissus mous

Posologie : 4 mg/kg x 1

- endocardites de cœur droit à *S. aureus*

- bactériémies *S. aureus* liées à une infection peau et tissus mous ou à une endocardite du cœur droit

Posologie : 6 mg/kg x 1

Daptomycine

- **Questions en suspens**
 - **pas de disque disponible → E Test nécessaire**
 - **tolérance : nécessité d'un suivi +++ (CPK)**
 - **CPK ne semble pas être doses dépendantes**
(Figueroa CID 2009)
 - **posologie chez l'ins rénal**

Daptomycine et ins.rénale

Posologie déterminées sur un modèle Pk
établi à partir de quelques patients - (Juin 2010)

Indication for use	<u>Creatinine</u> clearance	Dose recommendation
<u>cSSTI</u> without <u>S. aureus</u> bacteraemia	≥ 30 ml/min	4 mg/kg once daily
	< 30 ml/min*	4 mg/kg every 48 hours
<u>RIE</u> or <u>cSSTI</u> associated with <u>S. aureus</u> bacteraemia	≥ 30 ml/min	6 mg/kg once daily
	< 30 ml/min*	6 mg/kg every 48 hours
	Patients on haemodialysis or on CAPD*	4 mg/kg every 48 hours

**Prudence reste de mise dès que
clearance créatinine < 80 ml/min**

Daptomycine

- **Questions en suspens**
 - pas de disque disponible → E Test nécessaire
 - tolérance : nécessité d'un suivi +++ (CPK)
 - posologie chez l'ins rénal
- **Emergence de résistance**
 - apparition entérocoques-R sous traitement (VRE et entérocoque sauvage) → remise en question du spectre dans le RCP...
 - ↗ des CMI de certaines souches de *S. aureus*
 - apparition de R croisées avec la vanco (GISA)
 - suivi de réévaluation annuelle par EMEA

Daptomycin vs vancomycin gentamicin – bacteremia MRSA

	Bacteraemia ^a		Endocarditis ^a		Total ^{a,b}
	uncomplicated	complicated	right-sided	left-sided	
Daptomycin	6/10 (60%)	10/22 (45%)	4/8 (50%)	0/5 (0%)	20/45 (44.4%)
Vancomycin/gentamicin	5/11 (45%)	6/22 (27%)	3/6 (50%)	0/4 (0%)	14/43 (32.6%)

a,b:Success rate

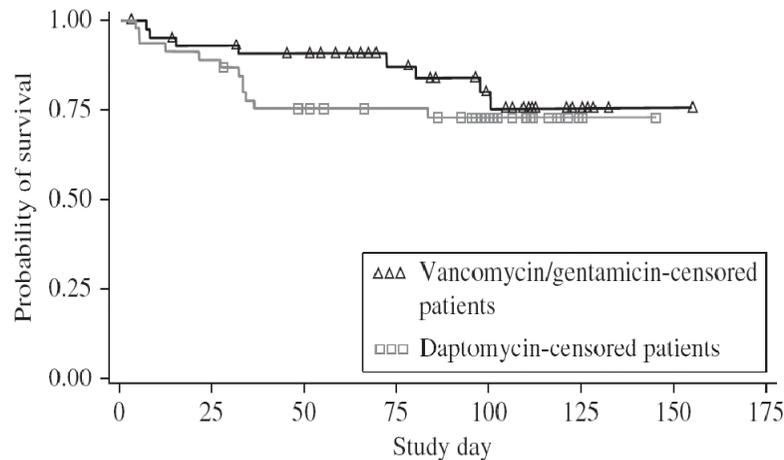


Figure 1. The Kaplan–Meier plot of overall survival. Wilcoxon $P = 0.25$, log-rank $P = 0.42$.

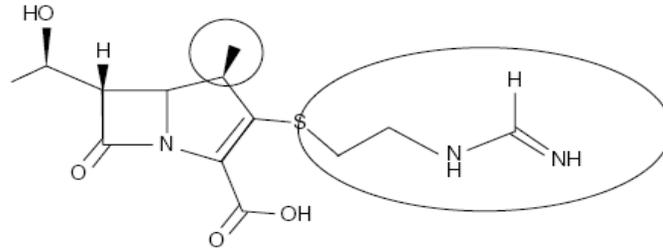
**Persisting or relapsing bact
dapto 27%- van-gen 21%**

**Death dapto 12/45 (27%)
Death vanco 8/43 (19%)**

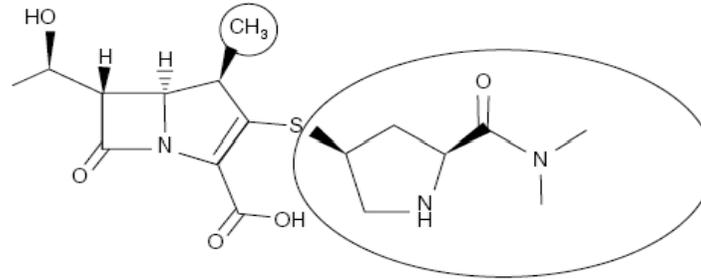
Daptomycine et poumon

- ***Pertel CID 2008 ; 46 : 1142***
Aucun bénéfice (étude de phase III)
guérison 79 % vs 87 % avec ceftriaxone
- ***Silverman CID 2005***
***Inhibition of daptomycin by pulmonary surfactant :
in vitro modeling and clinical impact***
 - **directement liée au mécanisme d'action de la daptomycine vis à vis de Ca⁺⁺**
 - **CMI x 50 à 100 en présence de surfactant**

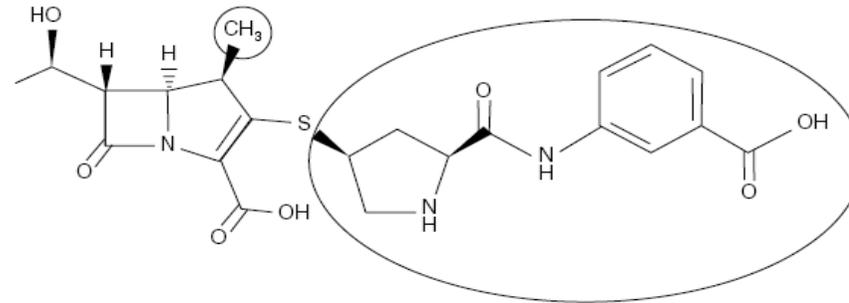
1985
Imipénème



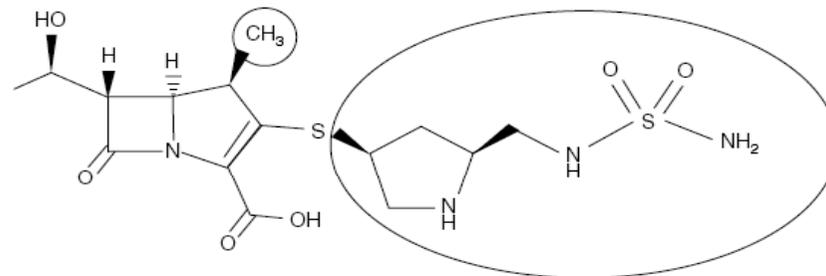
1995
Méropénème



2002
Ertapénème

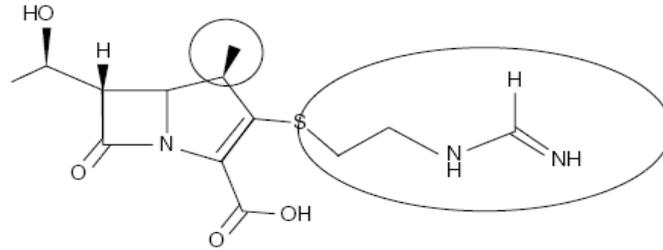


2008
Doripénème



Tous égaux ?
Certains plus égaux
que d'autres ?

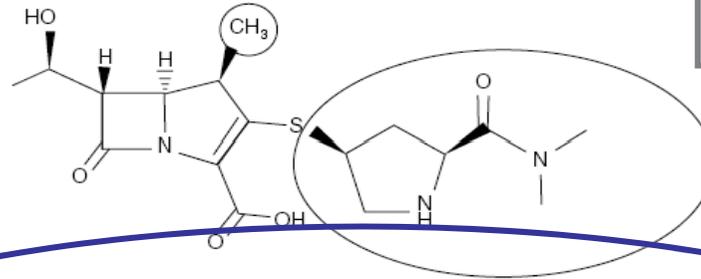
1985
Imipénème



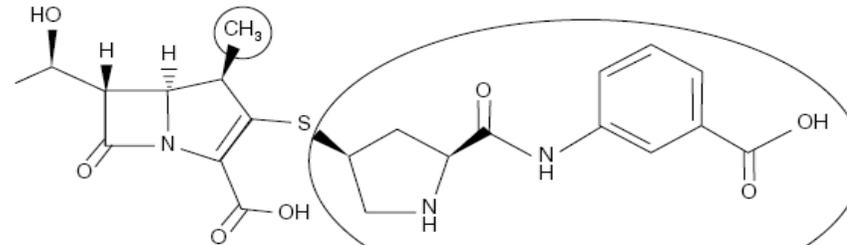
Absence d'activité sur BGN non fermentants

- *P. aeruginosa*
- *B. cepacia*
- *Acinetobacter spp*
- **inactif sur certains CTX-M**

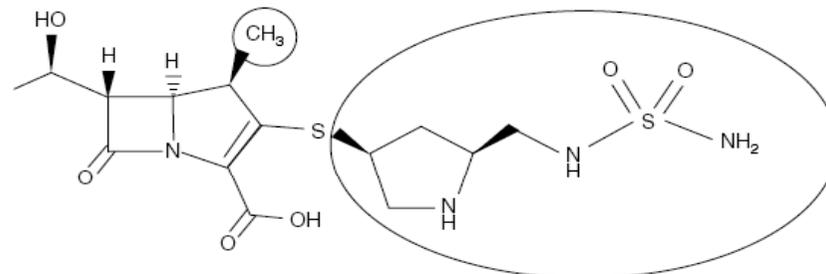
1995
Méropénème



2002
Ertapénème



2008
Doripénème



Ertapénème

- CMI + élevées que les autres
- Moins actif sur *K. pneumoniae*
- Pk/Pd moins performant
 - pendant 30 % T : C sérique < 1 mg/l
 - posologie de 1 g/j : suffisante ?
(1 g → risque +++ si CMI = 0,25 -0,5 mg/l)
 - ↘ intervalle entre 2 injections ?
- Doute sur effet inoculum

*Livermore AAC 2001, Boselli ICM 2006
Chen AAC 2006, Burkhardt JAC 2007, Brink 2009*

Ertapénème et EBLSE

Activité sur EBLSE :

Imip = méro = dori \approx 100 % > ertapénème \approx 87 %

- **Emergence de résistance**
 - le + souvent par perte de porine
 - apparition possible en cours de traitement
- **Impact clinique ?**
Diminution de la virulence ?
- **La quasi totalité des souches restent imipénème-S**
Quelques souches : R croisée avec le méropénème
- **Intérêt d'une augmentation de la posologie ?**

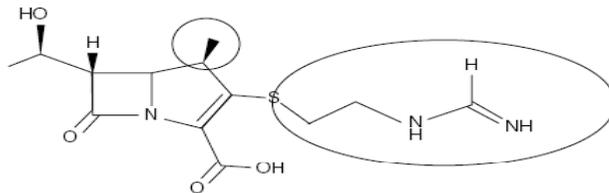
Paterson JAC 2003, Jacoby AAC 2004

Elliott CID 2006, Lartigue MF Emerg Inf Dis 2007

Leavitt J Clin Microbiol 2009, Asheroft Int J Antimicrob Agents 2009

Ertapénème

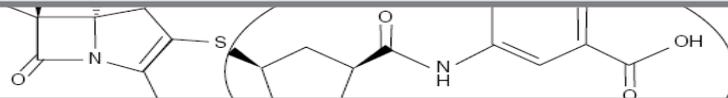
1985
Imipénème



Tous égaux ?
Certains plus égaux
que d'autres ?

M L'utilisation de l'ertapénème risque-t-elle
d'augmenter la résistance de *P. aeruginosa*
aux autres carbapénèmes ?

Ertapeneme



Calculation and published data suggest that the free ertapenem level will only rather briefly exceed the MICs for most *P. aeruginosa* strains (2–32 mg/L, with an MIC₅₀ of 4–8 mg/L).^{21,22}

Livermore CID 05

Ertapenem: No effect on aerobic gram-negative susceptibilities to imipenem[☆]

Debra A. Goff^{a,*}, Julie E. Mangino^b

- Etude monocentrique rétrospective 2002-2007
770 lits (dont 138 USI)
5 671 prélèvements cliniques positifs à *P. aeruginosa*
Introduction ertapénème en 2003

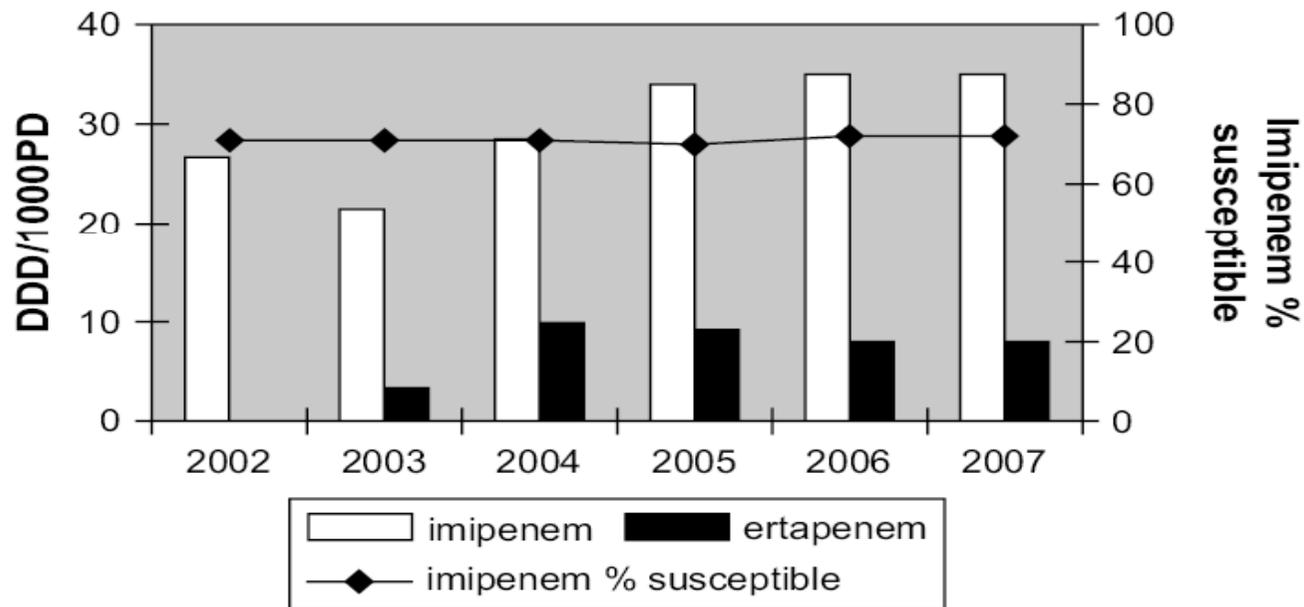


Figure 1 Carbapenem utilization and *P. aeruginosa* susceptibilities to imipenem.

Autres données : résultats identiques

- **Goldstein EJC (AAC 2009)**
- **Crank C (poster IDSA 2006)**
- **Carmeli Y (poster ICAAC 2007)**



**Pas de réponse formelle
Data insuffisants**

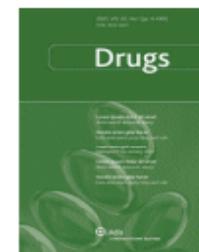


**Seule « l'histoire » donnera la réponse
Poursuite de la surveillance**

- **Seule étude sur le suivi colonisation de la flore digestive**
- **Flore digestive 15 j après arrêt du traitement**
- **Regroupements des 2 études du dossier AMM sur IIA**
- **Petits effectifs : erta 351 pts vs comparateurs 349 pts**

Comparative Review of the Carbapenems

George G. Zhanel,^{1,2,3} Ryan Wiebe,¹ Leanne Dilay,¹ Kristjan Thomson,¹
Ethan Rubinstein,^{1,2} Daryl J. Hoban,^{1,3} Ayman M. Noreddin⁴ and
James A. Karlowsky^{1,3}



2007; 67 : 1027

Table III. *In vitro* activity of carbapenems against Gram-negative aerobic bacteria^[13,20,22,32,34,37,39,41-46]

Bacteria	Imipenem		Meropenem		Ertapenem		Doripenem	
	MIC ₅₀	MIC ₉₀						
<i>Acinetobacter</i> spp.	0.25	0.25	0.25	1	4	>8	0.25	1
<i>Citrobacter freundii</i>	1	1	≤0.015	0.03	≤0.015	≤0.015	0.03	0.03
<i>Enterobacter aerogenes</i>	2	2	0.03	0.06	≤0.015	0.06	0.06	0.12
<i>E. cloacae</i>	0.5	2	0.03	0.06	≤0.015	0.06	0.03	0.06
<i>Escherichia coli</i>	≤0.5	≤0.5	0.016	0.03	≤0.06	≤0.06	0.03	0.03
<i>E. coli</i> (ESBL)	≤0.5	≤0.5	0.03	0.06	≤0.06	0.25	0.03	0.06
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	4	0.063	0.25	0.06	0.12	0.12	0.5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0.25	1	0.03	0.03	≤0.06	≤0.06	0.03	0.06
<i>K. pneumoniae</i> (ESBL)	0.5	1	0.03	0.12	≤0.06	0.5	0.06	0.12
<i>K. oxytoca</i>	0.25	0.5	0.03	0.03	≤0.015	≤0.015	0.03	0.06
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0.06	0.12	≤0.008	≤0.008	0.008	0.008	0.016	0.03
<i>Morganella morganii</i>	4	4	0.06	0.12	≤0.015	0.03	0.25	0.5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	NA	0.016	NA	NA	0.008	0.03	NA	NA
<i>Proteus mirabilis</i>	1	2	0.06	0.06	≤0.06	≤0.06	0.12	0.25
<i>P. vulgaris</i>	2	4	0.125	0.12	0.16	0.25	0.25	0.5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	>8	0.5	16	>8	>8	0.5	8
<i>Salmonella</i> spp.	≤0.5	≤0.5	0.03	0.03	≤0.06	≤0.06	0.06	0.06
<i>Serratia marcescens</i>	1	2	0.06	0.06	0.03	0.12	0.12	0.25
<i>Shigella</i> spp.	≤0.5	≤0.5	0.03	0.03	≤0.06	≤0.06	0.03	0.06
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	>8	>8	>16	>16	>8	>8	>16	>16

ESBL = extended-spectrum β-lactamase; **MIC₅₀** = minimum inhibitory concentration (mg/L) of 50% of isolates; **MIC₉₀** = minimum inhibitory concentration of 90% of isolates; **NA** = information not available.

**CMI imipénème > méropénème ≈ doripénème
en particulier sur *P. aeruginosa***

Diffusion tissulaire

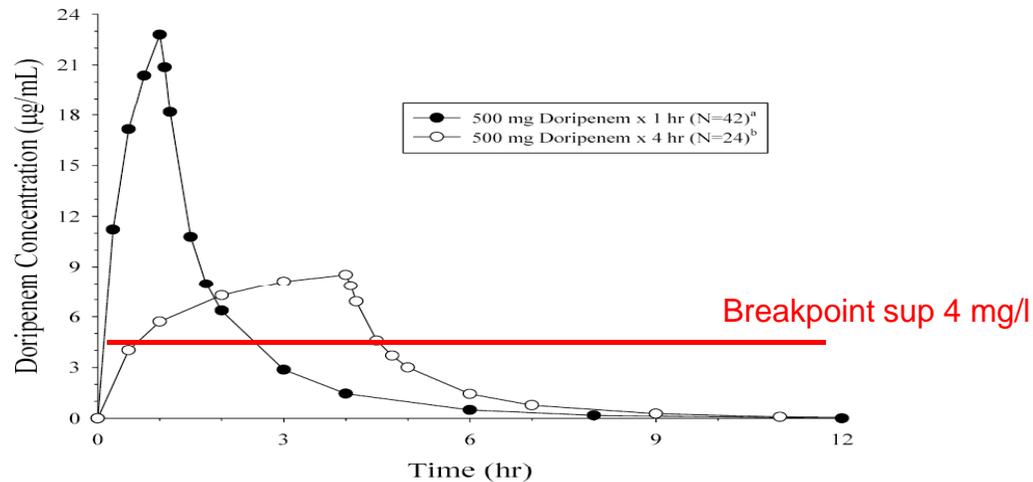
- Adéquat dans la majorité des organes...
- **MAIS :**
 - variations individuelles +++
 - concentrations tissulaires variables selon les études
 -  si CMI > 1 mg/l : risques concentrations tissulaires insuffisantes, tout en restant en dessous des concentrations critiques (donc bactérie considérée comme S)

Perfusion prolongée ... ?

Doripénème

- Dossier AMM 500 mg/8 h : risque sous dosage ?
- Objectif pris pour déterminer la posologie (%T>CMI = 35 %) trop modeste ?
- Intérêt de la perfusion prolongée (4 h)

Figure 6: Mean Doripenem Plasma Concentrations vs Time After Single Dose 500 mg Doripenem as a 1-Hour and 4-Hour Infusion.



^a Data from studies DORI-NOS-1004, DORI-NOS-1005 and DORI-NOS-1006, with the exception of the 1.08 and 1.17 hour time points which contain data only from DORI-NOS-1004 and DORI-NOS-1006

^b Data from study DORI-NOS-1004

Imipénème, meropénème, doripénème : Vraiment T - dépendants ?

- Bactéricidie plus rapide et supérieure à celle des autres β -lactamines
- ↗ effet avec ↗ des doses
- EPA (8 à 10 h *in vivo* sur *P. aeruginosa*)
- Le coefficient de corrélation efficacité/temps est de l'ordre de 70 % (autres β -lactamines : coef > 95 %)



Caractéristiques des AB concentration-dépendants

- Carbapénèmes probablement à la fois T et C dépendants
- En jouant sur le mode d'administration, on favorise sans doute le caractère T ou C-dépendant de l'activité

Louie IDSA 2007, Egushi ICAAC 2007, Mitropoulos ICAAC 2008

En pratique...?



- Perf 1 h à priori équivalente à perf prolongée
- Préférer perf courte si patient avec ↗ VD pour diminuer les risques de sous-dosages
- Tout gain d'effet passe par ↗ de la posologie/j + que par un changement de mode d'administration (+++ pour prévention émergence de mutants-R)
 - harmonisation RCP méropénème : 2 g x 3/24 h
 - 2 g x 3 | pour tout patient grave
si suspicion *P. aeruginosa* ou *Acinetobacter*
 - doripénème: étude PAVM en cours 1 g x 3 en 4 h
efficacité 1 g x 3 en 1 h ?

Epuration extra rénale

	Imipénème	Méropénème	Ertapénème	Doripénème
Epuration : dialyse conventionnelle	40-70 %	50-70 %	30-40 %	?
<i>Posologie</i>	1-2 g/24 h	1-2 g/24 h	0,5 g/24 h	?
<i>Fin de séance</i>	500 mg	500 mg	0,5 g/	
Epuration : HF continue	30-50 %	40-50 %	?	?
<i>Posologie</i>	1-2 g/24 h	1 g/12 h	?	?

**Doripénème dialysable MAIS accumulation
métabolite inactif M-1 dont l'effet n'est pas connu**



Utilisation non recommandée

Comment mieux utiliser les molécules existantes ...?

Population bactérienne « hétérogène » :

- sensible ... mais CMI variables
- effet inoculum,
- population S, mais présence de mutants-R qui ↗ sous traitement

Patients « hétérogènes »:

- expression de susceptibilité génétique infection
- immunodépression
- site infecté variable, tableaux évolutifs dans le temps
- délai de mise en route du traitement AB

**Mêmes schémas posologiques et thérapeutique
pour tous quelque soit les situations
Apprentis et sorciers**

Optimisation Pk/Pd

Réanimation, hématologie : conditions défavorables

- Risque d'infections avec souches de sensibilité ↘
- Patients « particuliers »
 - sepsis, choc, ventilation mécanique, oedèmes
 - dysfonction rénale, hépatique, hypo albuminémie
 - interactions médicamenteuses...



- Diffusion tissulaire altérée
- Modifications Pk

- Vd ↗ (x 2 à 4) → Cmax diminuée
- demie-vie ↗ (x 2 à 3) → Crésiduelle augmentée
- clearance rénale ↗ si sepsis ou ↘ si ins rénale

→ Risque de sous dosage

Variabilités +++

- inter patients
- intra patient au cours du temps, suivant l'évolution clinique



- **Antibioprophylaxie en chirurgie et médecine interventionnelle - Actualisation 2010**



- **Mise au point sur le bon usage des aminosides**
- **Mise au point sur le bon usage des fluoroquinolones**
- **Antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte**



- **Candidoses invasives/Aspergilloses invasives**
Stratégies thérapeutiques
- **Carbapenemes - Recommandations de bon usage**



- **Site internet du Plan**
www.plan-antibiotiques.sante.gouv.fr
- **Lutter contre la sélection et la dissémination des entérobactéries BLSE**