

Nouveaux anti gram +

Quoi de neuf en antibiothérapie

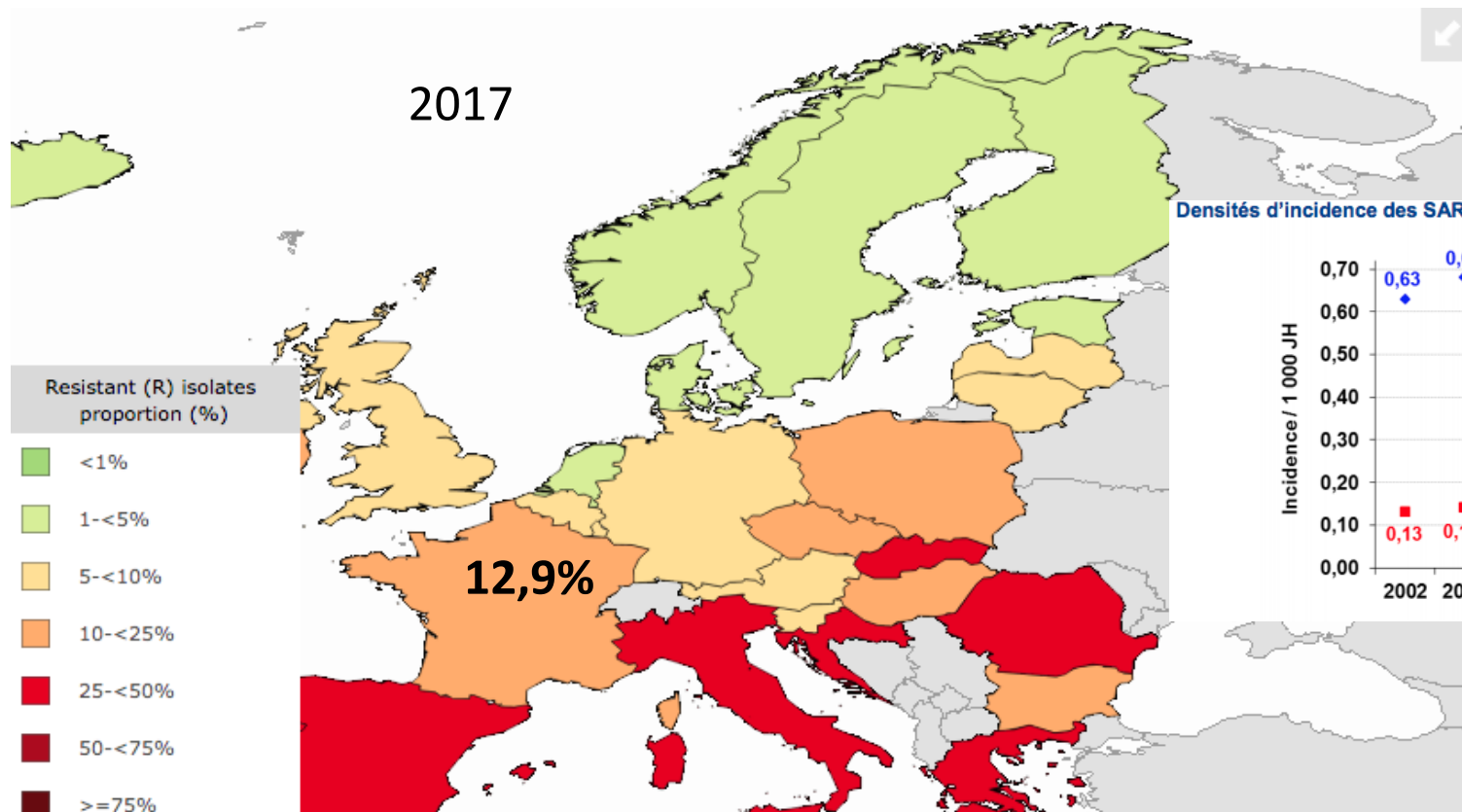
Anne BOUCHER

Service Universitaire des Maladies Infectieuses et du Voyageur

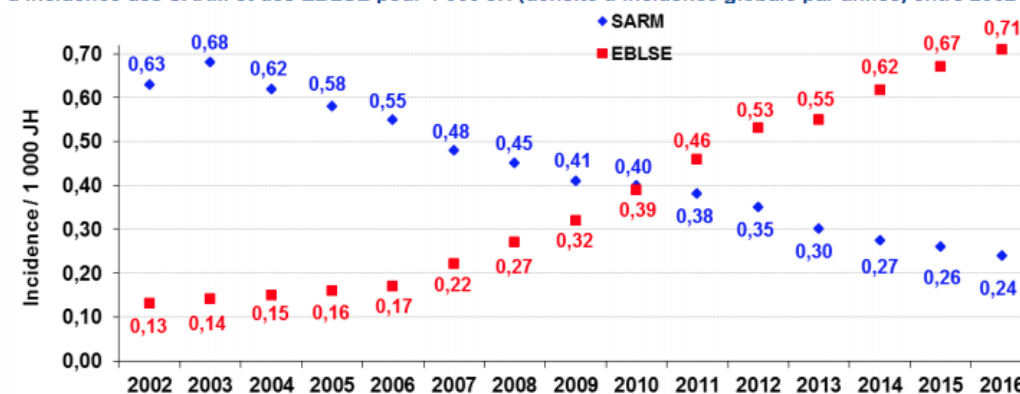
Centre hospitalier Gustave Dron, Tourcoing

JRPI Lille 2019

Epidémiologie: SARM

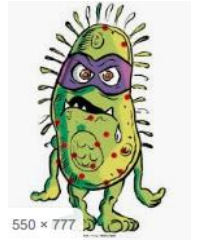


Densités d'incidence des SARM et des EBLSE pour 1 000 JH (densité d'incidence globale par année) entre 2002 et 2016



Rapport BMR-Raisin 2016

Epidémiologie: SEMR



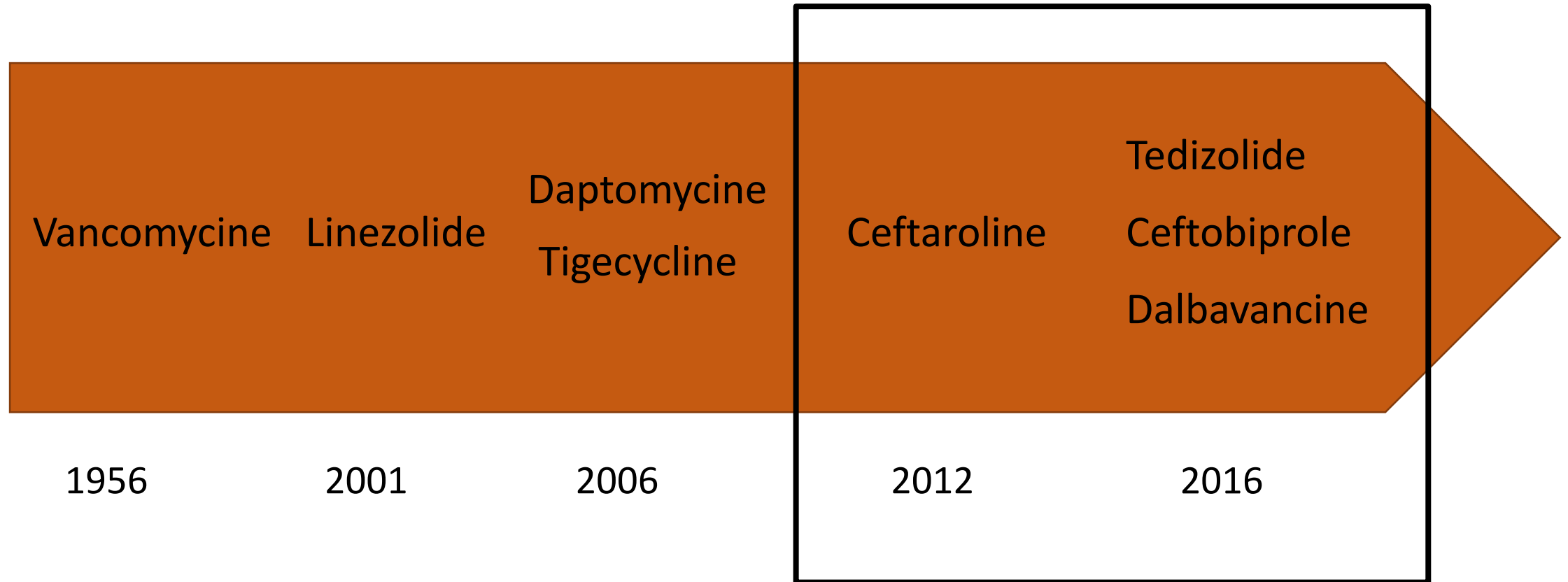
- Diffusion mondiale de souches MultiR
 - Clones endémiques « australiens » *S.epidermidis* MDR: hétéroR Vancomycine, R Rifampicine (double mutation rpoB)

Lee et al, Nat Microbiol 2018

- Développement de souches résistantes au LNZ
 - Corrélation à la prescription de LNZ
 - Mutations génétiques (protéines ribosomales L3-L4, 23SRNA)
 - Mutation plasmidique: gène cfr

Dortet et al, JAC 2018

Nouvelles molécules anti-SARM



Ceftaroline (Zinforo®)

- **Céphalosporine 5^{ème} génération**
- 600mg/12h IV (1h) (/8h infections sévères)

- Spectre:

- **C+ :**

- ✓ SAMS, SARM, hVISA, VISA, VRSA : **PBP2A**
- ✓ *S.pneumoniae* R pénicilline: **PBP2X**
- ✓ S. bêta-hemolytiques
 - R: *E.faecalis*, *E.faecium*
- **Anaérobies** (= Augmentin)
 - Peu actif *Bacteroides fragilis*

- **G-: (= Ceftriaxone)**

- ✓ Entérobactéries
 - R: BLSE, KPC (Classe A), Metalloβlactamases (Classe B), Céphalosporinases (Classe C) Oxacillinases (Classe D)
 - R: Bacilles non fermentants (*P.aeruginosa*)
- ✓ *H.influenzae*, *M.catarrhalis*

Saravolatz et al, AAC 2017

- Emergence de résistances: chez le clone SARM ST 239 (*Abbott et al, AAC 2015*)



Ceftaroline (Zinforo®)

AMM

- Infections compliquées de la peau et des tissus mous (SMR ++)
- Pneumonies communautaires (SMR -)

- Etudes CANVAS I et II: IBAPTM

Table 4. Clinical Cure Rates by Analysis Population at the Test-of-Cure Visit

Population, type of infection	Cure rate, no. of patients cured/total no. of patients (%)		
	Ceftaroline	Vancomycin plus aztreonam	Difference, ^a % (95% CI)
Clinically evaluable	559/610 (91.6)	549/592 (92.7)	-1.1 (-4.2 to 2.0)
MITT	595/693 (85.9)	586/685 (85.5)	0.3 (-3.4 to 4.0)
Microbiologically evaluable	434/468 (92.7)	421/446 (94.4)	-1.7 (-4.9 to 1.6)
Gram positive only	348/371 (93.8)	330/350 (94.3)	-0.5 (-4.1 to 3.1)
Gram negative only	29/34 (85.3)	24/24 (100)	-15.6 (-31.6 to -1.2)
Mixed gram positive and negative	57/63 (90.5)	67/72 (93.1)	-2.6 (-13.4 to 7.2)
Polymicrobial infection	125/136 (91.9)	134/139 (96.4)	-4.2 (-10.5 to 1.5)

- Etudes FOCUS I et II: PAC

Table 3. Clinical Cure Rates by Study Population at the Test-of-Cure Visit

Variable	CE	MITTE	ME	mMITTE
Ceftaroline	387/459 (84.3)	479/580 (82.6)	131/154 (85.1)	138/165 (83.6)
Ceftriaxone	349/449 (77.7)	439/573 (76.6)	111/147 (75.5)	126/168 (75.0)
Weighted treatment difference, % (95% CI)	6.7 (1.6–11.8)	6.0 (1.4–10.7)	9.7 (0.7–18.8)	8.7 (-0.0 to 17.4)

File and al, CID 2010

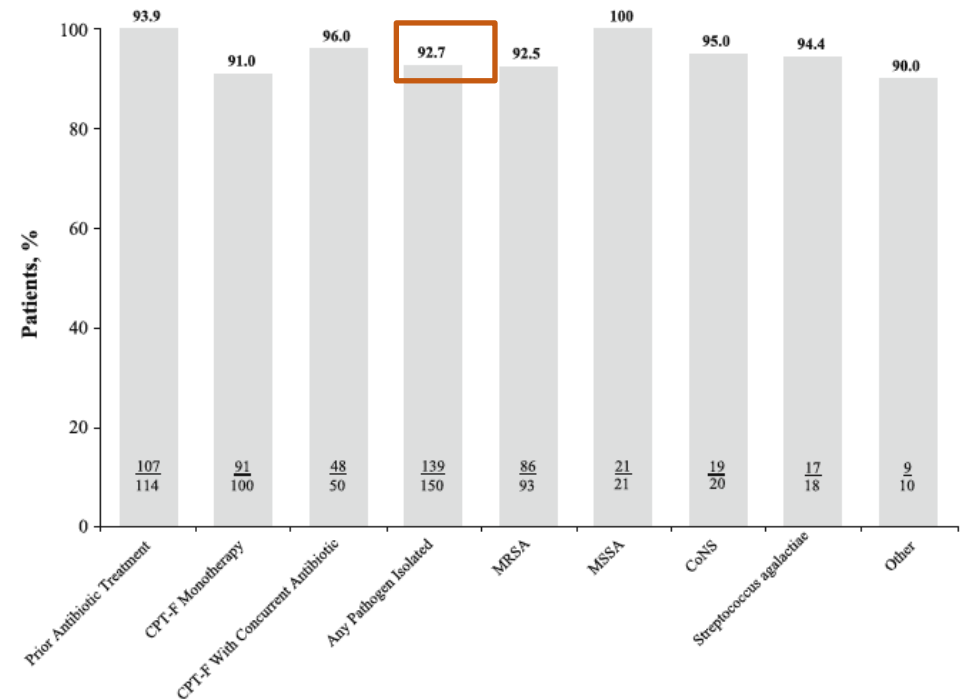
Friedland and al, AAC 2011

- IBAPTM à SARM: ceftaroline vs vancomycine: 50% vs 51,9%(p:0,92)
(Claeys and al, Infect Dis Therapy 2019)

Ceftaroline (Zinforo®)

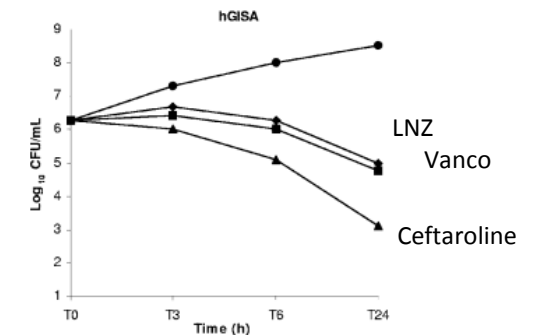
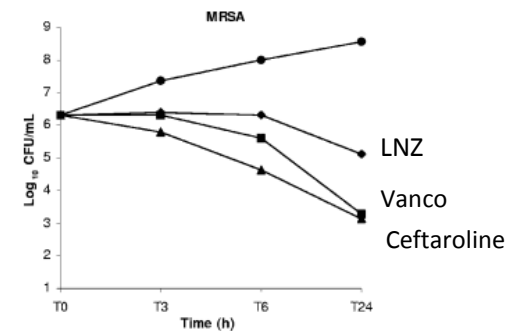
- **Infections ostéo-articulaires:**

- ✓ Modèle animal (*Jacqueline et al, JAC 2010*)
- ✓ Cohorte rétrospective (100 cas): ceftaroline vs vancomycine: échec 22% vs 30% (OR: 0,66) (*Athans et al, JAC 2016*)
- ✓ Etude CAPTURE (150 cas): (*Johnson et al, BMC Infect Dis 2019*)



- **Endocardites infectieuses**

- ✓ Modèle animal: (*Jacqueline et al, AAC 2007*)
- ✓ Série de cas: traitement de sauvetage (*Ho et al, JAC 2012; Tattevin et al, JAC 2014*)
- ✓ Etude CAPTURE (55 cas): succès :70,9% (*Destache et al, IJAA 2019*)



- Toxicité:

- **Neutropénie** avec traitements prolongés : 10-14% ≥ 2sem et 21% > 3sem (*Furtek and al, JAC 2016*)



Ceftobiprole (Mabelio®)

- **Céphalosporine 5^{ème} génération**
- 500mg/8h IV (2h)

- Spectre:

- **C+ :**

- ✓ SAMS, SARM, hVISA, VISA, VRSA : **PBP2A**
- ✓ *S.pneumoniae* R pénicilline: **PBP2X**
- ✓ S. bêta-hemolytiques
- ✓ *E.faecalis*, R: *E.faecium*: **PBP5**

- **Anaérobies** (= Augmentin)

- Peu actif *Bacteroides fragilis*

- **BGN:** (= Cefepime)

- ✓ Entérobactéries

- R: BLSE, KPC (Classe A),
Metalloβlactamases (Classe B),
Céphalosporinases (Classe C) Oxacillinases
(Classe D)

- ✓ Se: Céphalosporinases (stable AmpC)

- ✓ *P.aeruginosa* (sauf Metalloβlactamases):

65% souches Se et 80% si CAZ Se

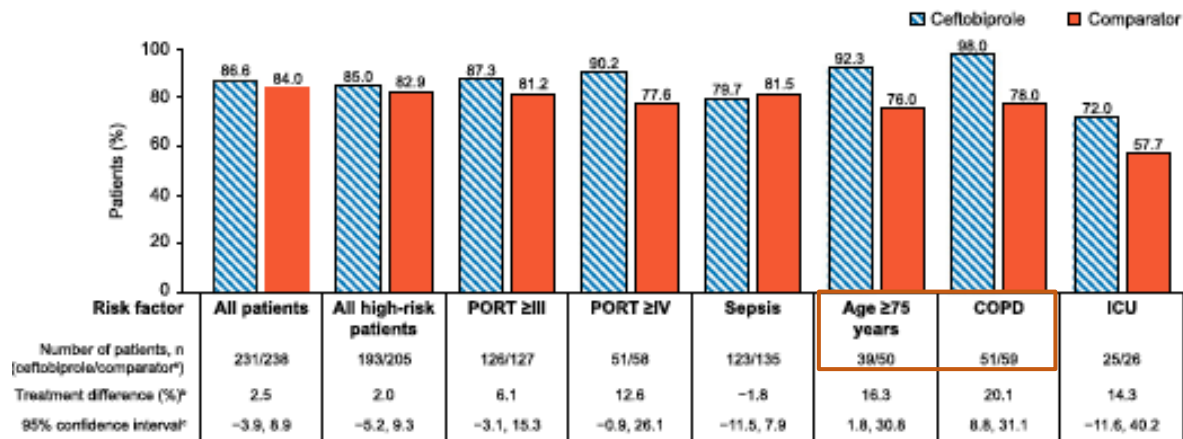
- ✓ *H.influenzae*, *M.catarrhalis*

Ceftobiprole (Mabelio®)

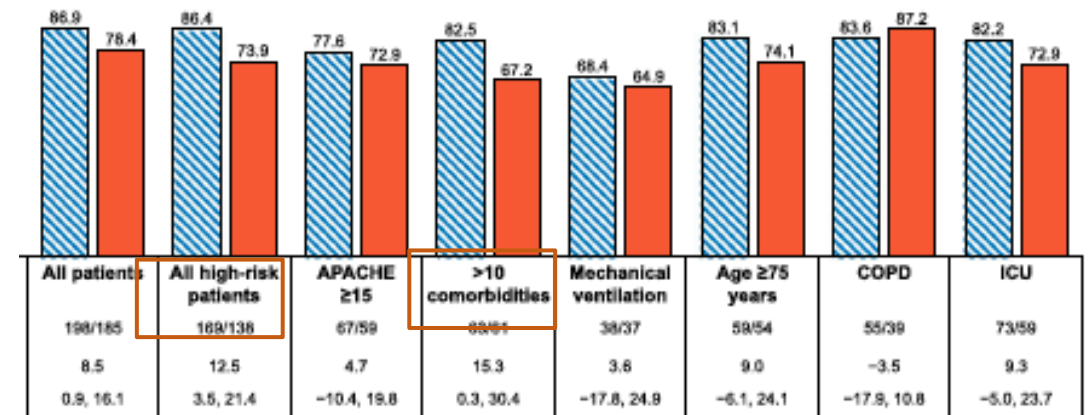
AMM

- Pneumonies communautaires (PC) et nosocomiales (PN) (non PAVM) (SMR -)

- **PC:** Ceftobiprole vs Ceftriaxone +/- LNZ



- **PN (non PAVM):** Ceftobiprole vs Ceftazidime + LNZ



Scheeren et al, BMC Infect Dis 2019

- **Etudes STRAUSS I et II: IBAPTM** (Noel et al, AAC 2008 et CID 2008)
 - I: ceftobiprole vs vancomycine
 - II: ceftobiprole vs vancomycine +ceftazidime

Ceftobiprole (Mabelio®)

- **Infections ostéo-articulaires:**

- ✓ Modèle animal

- ✓ Cas clinique: ostéite du pied diabétique polymicrobienne dont SARM (A.MacDonald et al, Can J Infect Dis Med Microbiol, 2010)

- **Endocardites infectieuses:**

- ✓ Modèle animal

- ✓ EI (12 cas): 1 monothérapie, 11 bithérapies avec Daptomycine, 75% 2^{ème} ligne: 83% succès (*Tascini et al, J Glob Antimicrob Resist* 2019)

Treatment	% MRSA clearance (t ₁ :t ₂) ^a	Sample size (n ₁ :n ₂)	P value
Untreated:vancomycin	7:73	14:15	<0.01
Untreated:linezolid	7:73	14:11	<0.01
Untreated:ceftobiprole	7:100	14:13	<0.01
Vancomycin:linezolid	73:73	15:11	0.34
Vancomycin:ceftobiprole	73:100	15:13	0.07
Linezolid:ceftobiprole	73:100	11:13	0.08

Yin et al, AAC 2008

➤ **Essai contrôlé randomisé en cours**

- **Bactériémie persistante (dont EI) a SA:** 390 participants

➤ Ceftobiprole vs Daptomycine +/- Aztréonam (*Clinicaltrials.gov*)

Treatment (no. of rabbits)	Mean organism titer (log ₁₀ CFU/g ± SD) (no. sterile)			Comparison between ceftobiprole and other groups (P)			Comparison between control and other groups (P)		
	Vegetation	Spleen	Kidneys	Vegetation	Spleen	Kidneys	Vegetation	Spleen	Kidneys
Ceftobiprole (7)	2.1 ± 1.0 (6)	1.8 ± 0.2 (5)	1.7 ± 0 (7)				<0.001	<0.001	<0.001
Control (6)	8.4 ± 0.7 (0)	5.1 ± 0.9 (0)	4.4 ± 1.0 (0)	<0.001	<0.001	<0.001			
Daptomycin (7)	3.6 ± 1.4 (1)	2.3 ± 0.7 (2)	2.6 ± 1.1 (3)	0.030	0.080	0.055	<0.001	<0.001	0.011
Vancomycin (6)	5.9 ± 2.8 (1)	3.3 ± 1.6 (2)	3.1 ± 1.5 (3)	0.006	0.025	0.036	0.050	0.035	0.102
Linezolid (5)	5.9 ± 1.2 (0)	2.9 ± 0.4 (0)	2.5 ± 0.6 (1)	<0.001	0.001	0.005	0.001	<0.001	0.007

Tattevin et al, AAC 2009

Synergie Bétalactamines/Daptomycine

✓ **Modèle animal:**

- EI SAMS: Cloxacilline ou Ceftaroline/ Daptomycine > Monothérapie (Courtesy of JM Miro)

✓ **Séries de cas:**

- Bactériémie persistante SAMS/SARM/VISA (26 cas): Cefazoline/ Daptomycine: 100% succès (Sakoulas et al, Clin Ther 2014)

✓ **Essai randomisée contrôlé:**

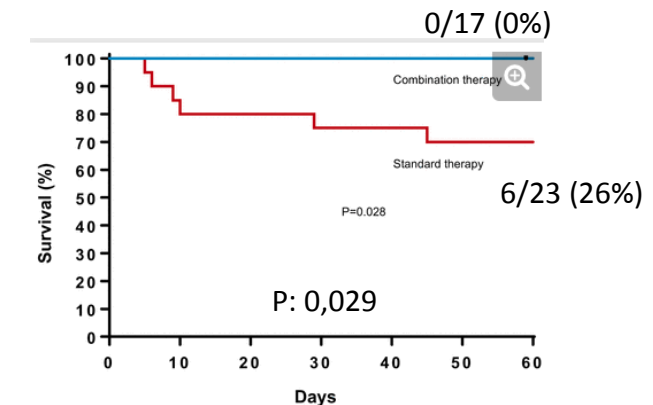
- Bactériémie SARM (40 cas): Ceftaroline/ Daptomycine vs Daptomycine ou Vancomycine

✓ **Cohorte rétrospective:**

- Bactériémie SAMS (350 cas) : Bétalactamine/ Daptomycine vs Bétalactamine: pas différence mortalité (Grillo et al, CID 2019)

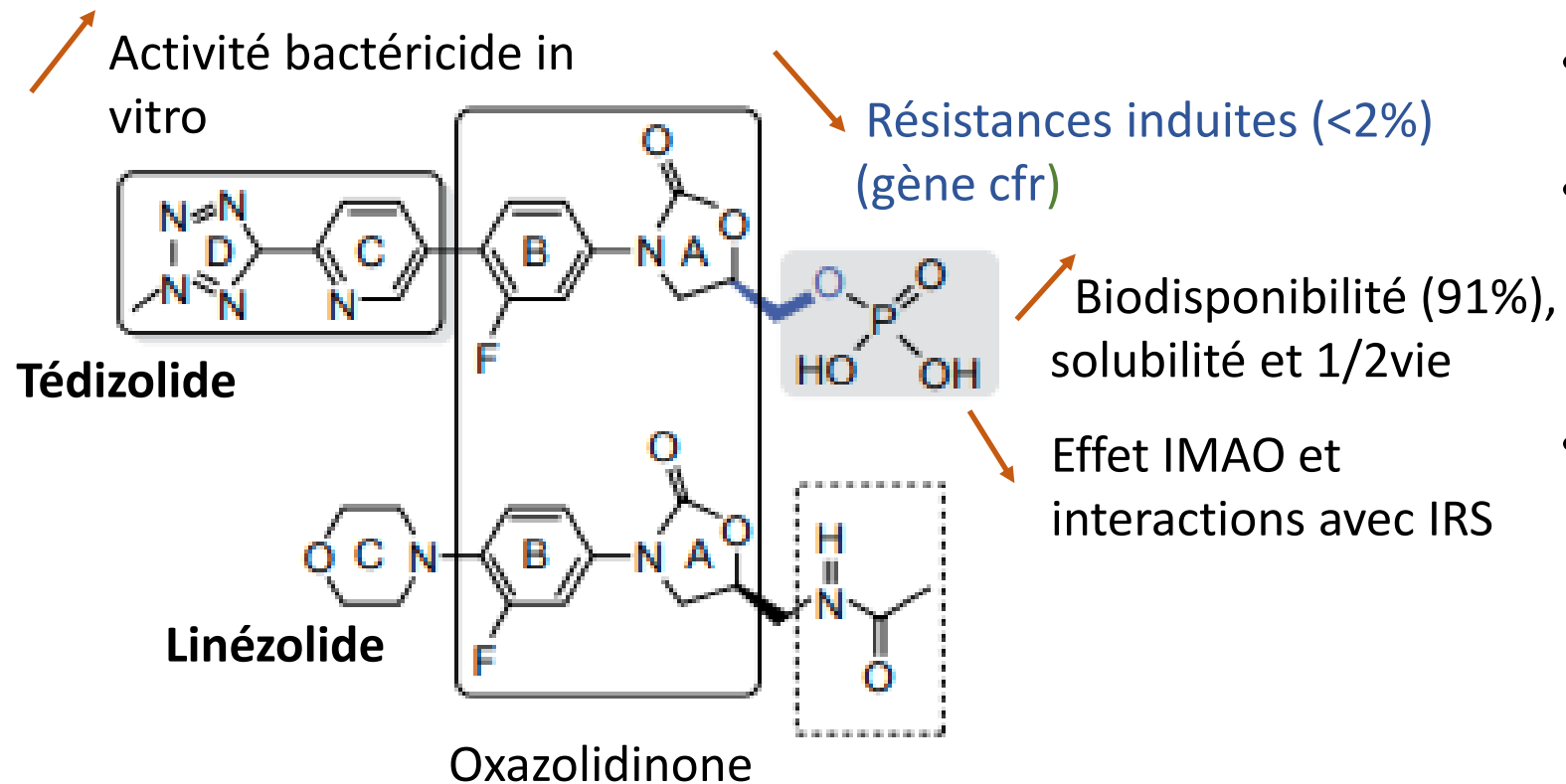
➤ **Essais contrôlés randomisé en cours**

- Bactériémie SARM: **CAMERA 2** (440 inclusions): Vancomycine ou Daptomycine en monothérapie vs en association avec bétalactamine (Tong et al, trials 2016)
- EI SAMS: Cloxacilline 4-6s en monothérapie vs en association avec Daptomycine 7j (ClinicalTrials.gov)



Tédizolide (Sivextro®)

> Linézolide

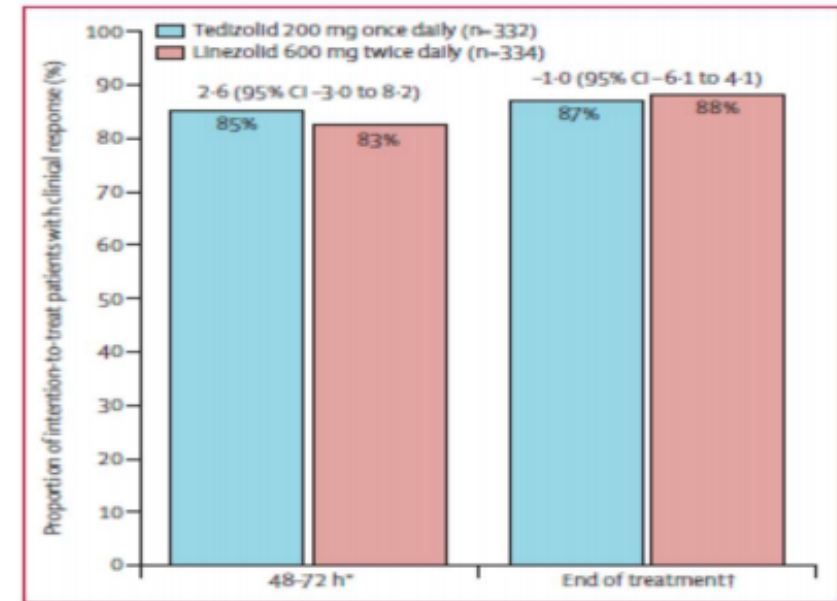


- Inhibe synthèse protéique (fixation sous-unité 50s ribosome)
- 200mg/j, PO ou IV
- Spectre gram +: SARM, SERM, Streptocoques, ERV, anaérobies
- **Moins d'effets secondaires** (toxicité mitochondriale)

Tédizolide (Sivextro®)

AMM

- Infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous chez l'adulte (IBAPTM)
 - Infections sans notion de gravité, pour lesquelles une étiologie staphylococcique est prouvée ou suspectée (infections suppuratives) et que la résistance à la méticilline est prouvée ou fortement suspectée (SMR++).
- **Establish-I et II: IBAPTM**
 - I: TDZ 200mg/j 6j vs LNZ 600mg 2/j, 10j, PO (*Prokocimer et al, JAMA 2013*)
 - II: TDZ 200mg/j 6j vs LNZ 600mg 2/j, IV +/- PO (*Moran et al, Lancet Infect Dis 2014*)
- **Essai contrôlé randomisé (ECR): PAVM**
 - TDZ 7j vs LNZ 10j (14j si bactériémie): en cours (*ClinicalTrials.gov*)



Tédizolide (Sivextro®)

Tolérance

➤ Traitements prolongés

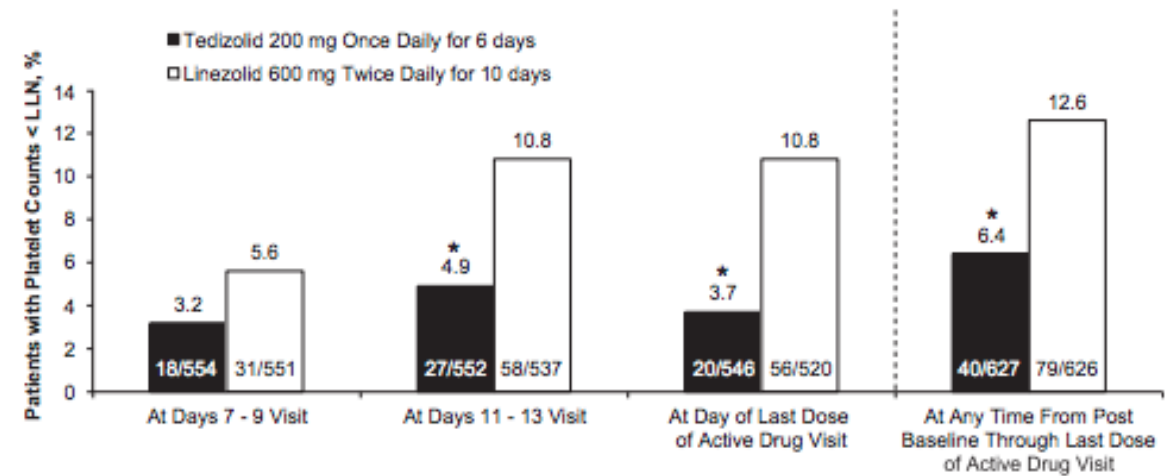
- D'emblée:

- ✓ 18 mois (suppressif IPV à SARM) (*Nigo et al, CID 2018*)

- Switch LNZ devant myélotoxicité

- ✓ 4mois (suppressif IOA à SERM) (*Ferry et al, OFID 2018*)

- ✓ 10 à 88 jours (3 cas) (*Khatchatourian et al, JAC 2017*)



Shorr et al, AAC 2015

TABLE 1 Thrombocytopenia from adverse event reports

Medication	No. of adverse events	No. (%) with thrombocytopenia	Reporting odds ratio (95% CI)
July 2014 to December 2016			
All medications	1,995,573	1,468 (0.07)	
Linezolid	408	11 (2.70)	37.9 (20.78–69.17)
Tedizolid	41	1 (2.44)	34.0 (4.67–247.30)

➤ Vigilance

- Anémie à J58 (*Yuste et al, JAC 2017*)
- Données pharmacovigilance FDA (*Lee et al, AAC, 2018*)

Dalbavancine (Xydalba®)

- **Lipoglycopeptide** semisynthétique d'action prolongée
- Inhibe transglycosylation en se liant au substrat D-al-D-al
- Spectre: gram +: **CMI critique 0,125**

	Number of isolates	MIC ₅₀ (µg/ml)	MIC ₉₀ (µg/ml)	Range	% Susc.
<i>S. aureus</i> [15–18, 25, 27]	64,843	0.06	0.06	≤0.008 to 0.5	99.7
MSSA [15–18, 25, 27]	37,222	0.06	0.06	≤0.008 to 0.5	99.7
MRSA [15–18, 25, 27]	27,261	0.06	0.06	≤0.008 to 0.5	99.6
hVISA [18]	10	0.25	0.5	0.12 to 0.5	20
VISA [18]	8	0.5	N/A	0.5 to 2	0
DNS SA [25]	37	0.06	0.12	≤0.03 to 0.5	91.9
LR SA [25]	19	0.06	0.12	≤0.03 to 0.5	100
CNS [15, 16, 27]	473	≤0.03	0.06	≤0.03 to 0.25	99.6
<i>S. pneumoniae</i> [27]	893	≤0.03	≤0.03	≤0.03 to 0.12	100
<i>Enterococcus spp.</i> [15, 16]	116	0.06	>4	≤0.03 to >4	56
VSE [15, 16]	63	≤0.03	0.12	≤0.03 to 0.25	96.8
VRE [15, 16]	53	>4	>4	≤0.03 to >4	7.5
VanA VRE [15, 16]	49	>4	>4	0.25 to >4	0
VanB VRE [15, 16]	4	≤0.03	0.12	≤0.03 to 0.12	100

- 1/2vie: 14,5 jours
- Non CI: IR, dialyse, cirrhose Child A

- Résistances: <1%
- ✓ Résistance croisée avec la vancomycine: **gène Van A (Se VanB)**
- ✓ Apparition résistances sous  traitement (Werth et al, CMI 2018 Kussmann et al, Emerg Microb and Inf)

Dalbavancine (Xydalba®)

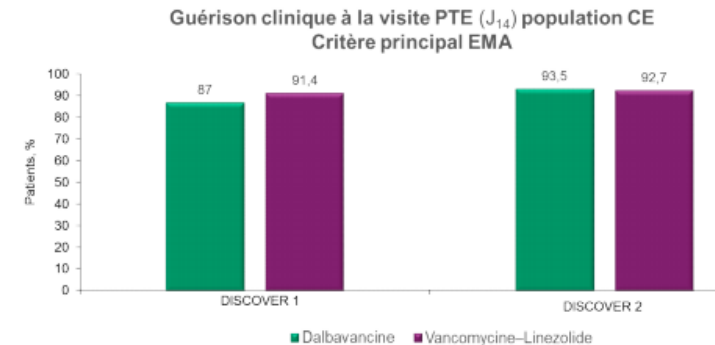
AMM

- Infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous (SMR +)
 - Infections sévères, pour lesquelles une étiologie staphylococcique est prouvée ou suspectée et que la résistance à la méticilline est prouvée ou suspectée

- **Cohorte nationale** rétrospective (*Dinh et al, IJAA 2019*)



- **DISCOVER 1 et 2: IBAPTTM**
(*Boucher et al, NEJM 2014*)



- 1500mg ou 1000mg J1+ 500mg J8 IV

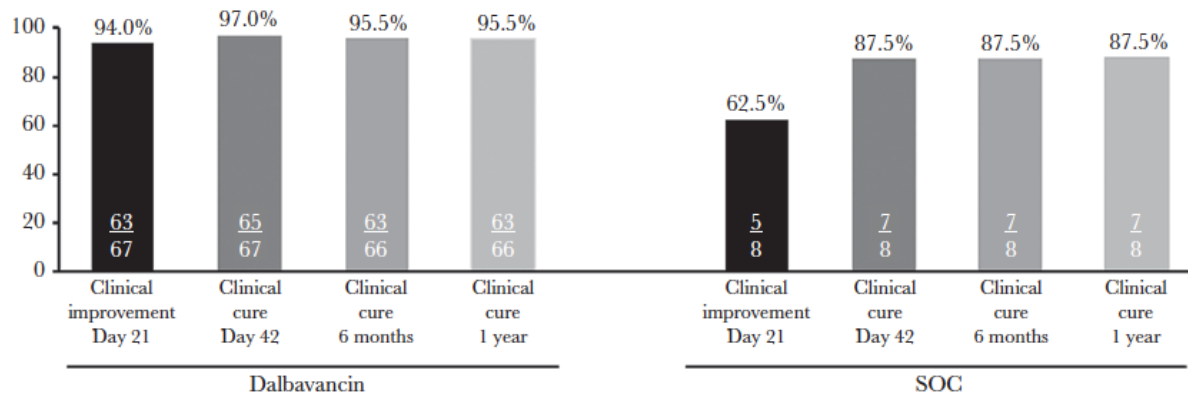
- **Intérêt en ambulatoire:**
 - Bien toléré (*Dunne et al, Drug Saf 2016*)
 - Longue 1/2vie, pas de KT
- **Possible réduction des coûts** (*Bouza et al, IJAA 2018; Streifel et al, IJAA 2019*)

Dalbavancine (Xydalba®)

- **Infections ostéo-articulaires:**

- ✓ Cohortes rétrospectives:

- Ostéomyélite: (31 patients) 90% succès (*Almangour et al, Diagn Microb and Inf Dis 2019*)
- IOA avec/sans matériel: (63 patients): 3 échecs (*Morata et al, AAC 2019*)
- ✓ Essai contrôlé randomisé: ostéomyélite (80 patients) (*Rappo et al, IDSA 2018*)



- **Endocardites infectieuses:**

- ✓ Modèle animal : sur SARM et VISA (*Lefort et al, AAC 2004*)
- ✓ Cohorte rétrospective (27 cas): 92,6% succès (ttt de relai dans 88,9%) (*Tobudic et al, CID 2008*)
- ✓ 1 cas clinique d'échec de traitement (Steele et al, *J Clin Pharm Ther* 2018)

- **Bactériémies liées KT:**

- ✓ Essai contrôlé randomisé (75 patients): succès 87% vs 50% ($p < 0,05$) (*Raad et al, CID 2005*)

Molécules non disponibles en France

- Lipoglycopeptides:
 - ✓ **Oritavancine**: IBAPTM : FDA et EMA
 - ✓ **Telavancine**: IBAPTPM et PN dont PAVM: FDA
- FQ
 - ✓ **Delafloxacin**: IBAPTM (PC ?): FDA, EMA ?
- Cyclines
 - ✓ **Omadacycline**: IBAPTM et PC: FDA
 - ✓ **Eravacycline**: Infections intra-abdominales compliquées: FDA
- **Ticagrelor** : tests in vitro et modèle animal (Lancellotti, JAMA Cardiol 2019)

Conclusion

- ✓ Important arsenal anti Gram +
- ✓ Encore peu de recul sur tolérance et émergence de résistances
- **Ceftaroline/ Ceftobiprole**: Spectre large, CMI basses, synergie avec Daptomycine
- **Tédizolide**: « super » LNZ : plus efficace, mieux toléré, moins de résistances
- **Dalbavancine**: CMI basses, $\frac{1}{2}$ vie longue