

Nouveaux anti-staphylococciques (et *Cocci Gram +*)

Dr LAFON-DESMURS Barthélémy

Service Maladies Infectieuses et Tropicales.

Service du Pr Senneville. Tourcoing

DU ACAI

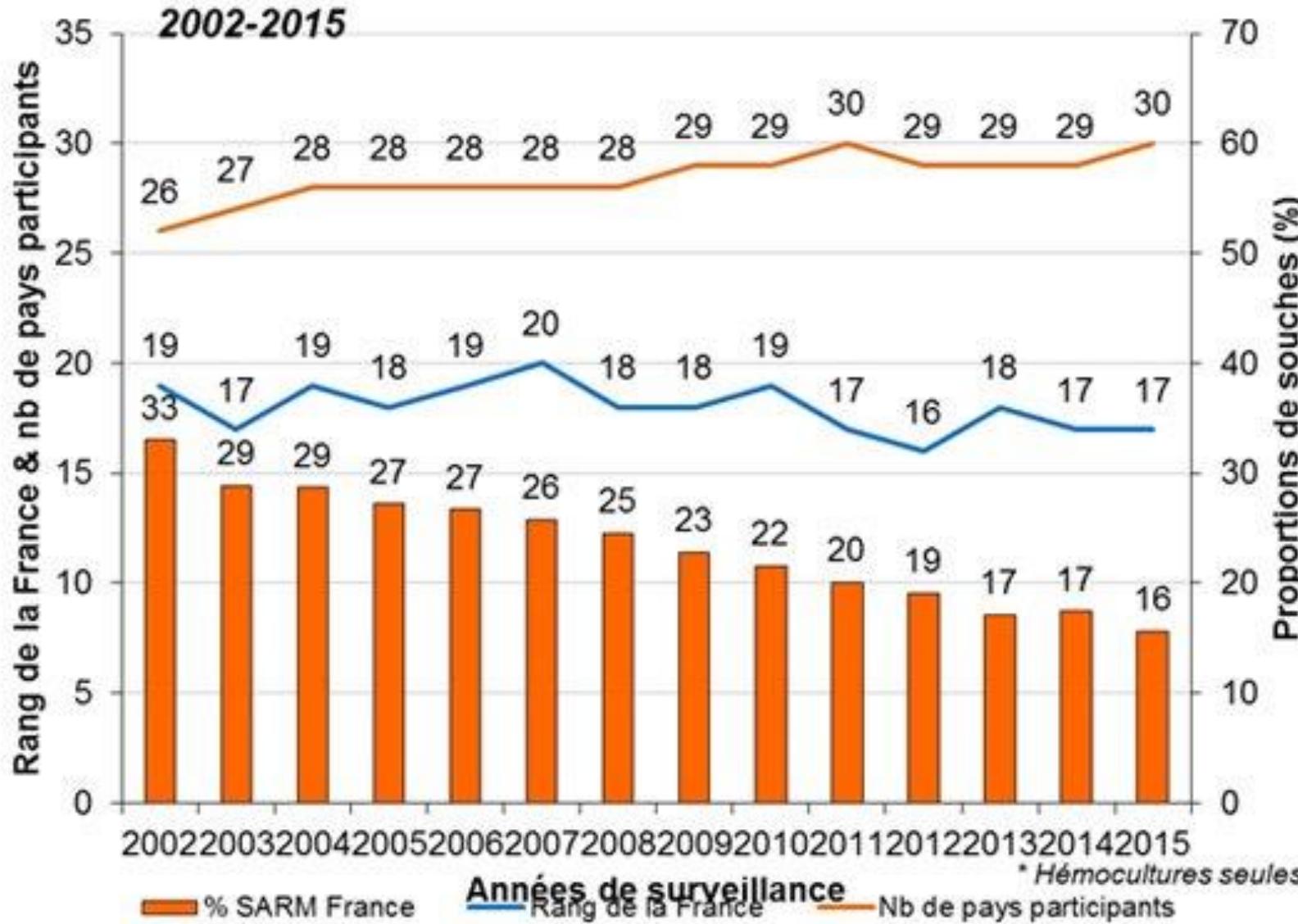


Staphylococcus aureus

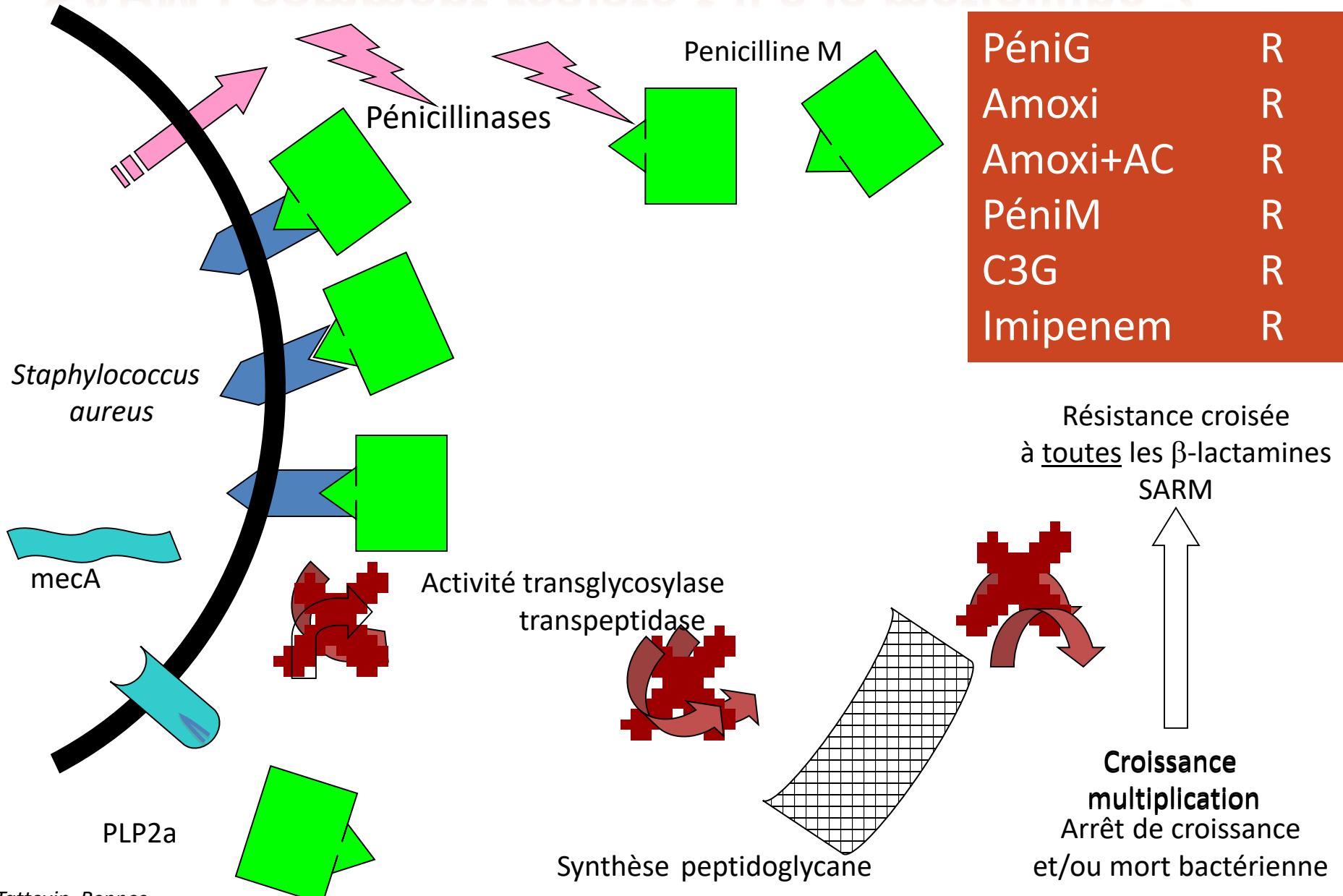
Prélèvements d'infections invasives*, EARS-Net France



ONERBA



SARM : comment résiste-t-il à la méticilline ?



ORIGINAL ARTICLE

Bacterial epidemiology of osteoarticular infections in a referent center: 10-year study



M. Titécat^{a,e}, E. Senneville^{b,d,e,1}, F. Wallet^{a,e}, H. Dezèque^{c,d,e,1}, H. Migaud^{c,d,e,1}, R.-J. Courcol^{a,e}, C. Loizez^{a,e,*}

Table 1 Distribution of bacterial species isolated between 2002 and 2011 in osteoarticular samples examined by Traumatology and Orthopaedics Units of the Lille University Hospital.

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	Mean (±SD)	Mean % (±SD)
<i>Gram-positive cocci</i>	446	326	345	342	342	348	331	331	388	339	354 (±37)	70.7 (±4.2)
<i>Staphylococcus aureus</i>	122	81	82	73	83	94	90	114	114	97	95 (±17)	19.1 (±2.4)
CoNS	247	184	187	208	202	195	175	151	204	173	193 (±26)	38.4 (±4.3)
<i>Enterococcus</i> spp.	36	27	23	21	21	26	23	33	24	32	27 (±5)	5.3 (±0.9)
<i>Streptococcus</i> spp.	41	33	50	40	34	32	38	32	46	37	38 (±6)	7.7 (±1.3)
Other GPCs	0	1	3	0	2	1	5	1	0	0	1 (±2)	0.3 (±0.3)
<i>GNB, Enterobacteri</i> a	71	50	47	58	48	65	62	73	63	77	61 (±11)	12.3 (±1.7)
<i>Proteus</i> spp.	20	14	19	22	12	21	14	22	15	21	18 (±4)	3.6 (±0.7)
<i>Enterobacter</i> spp.	31	12	13	15	19	19	16	17	12	15	17 (± 6)	3.4 (±0.9)
<i>E. coli</i>	8	15	6	12	6	18	18	17	19	18	14 (±5)	2.7 (±1.0)
Other GNBS	12	9	9	9	11	7	14	17	17	23	13 (±5)	2.5 (±0.9)
Nonfermenting GNB	21	29	33	27	28	29	22	18	23	22	25 (±4)	5.1 (±1.2)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	18	24	28	21	20	20	7	14	14	17	18 (±6)	3.6 (±1.2)
Anaerobic bacteria	11	23	26	39	53	60	39	46	47	55	40 (±16)	8.0 (±2.9)
<i>Propionibacterium acnes</i>	8	18	21	32	38	42	30	33	37	32	29 (±10)	5.8 (±2.0)
<i>Gram-positive bacilli</i>	13	6	14	14	20	18	22	24	25	29	19 (±7)	3.7 (±1.3)
Other bacteria/yeasts	0	1	1	0	1	4	4	1	6	0	2 (±2)	1.8 (±2.1)
Total (n=5006)	562	435	466	480	492	524	480	493	552	522	501 (±39)	

CoNS: coagulase-negative staphylococcus; GPC: Gram-positive cocci; GNB: Gram-negative bacilli.

ORIGINAL ARTICLE

Bacterial epidemiology of osteoarticular infections in a referent center: 10-year study



M. Titécat^{a,e}, E. Senneville^{b,d,e,1}, F. Wallet^{a,e}, H. Dezèque^{c,d,e,1}, H. Migaud^{c,d,e,1}, R.-J. Courcol^{a,e}, C. Loïez^{a,e,*}

	2002	2008	2009	2010	2011	Mean % ($\pm SD$)
<i>Staphylococcus aureus</i>						
Methicillin	27.9	21.1	21.1	23.7	20.6	22.9 (± 3.1)
Levofloxacin	27	22.2	23	31.8	17.7	24.3 (± 3.1)
Rifampicin	13.1	6.6	5.3	2.6	1	5.7 (± 3.1)
Vancomycin	0	0	0	0	0	0.0 (± 0.0)
Teicoplanin	0	0	0	0	0	0.0 (± 0.0)
Linezolid	NT	0	0	0	0	0.0 (± 0.0)
CoNS						
Methicillin	30.4	44.3	54.4	49.8	43.9	44.6 (± 9.0)
Levofloxacin	20.3	32.5	41.2	24.5	34.1	30.5 (± 8.2)
Rifampicin	13	18.3	18.5	20.2	18.5	17.7 (± 2.7)
Vancomycin	0.4	0	0	0	2.3	0.5 (± 1.0)
Teicoplanin	3.7	14.9	21.3	7.4	22	13.9 (± 8.2)
Linezolid	NT	1.2	2	1	3.5	1.9 (± 1.1)

Staphylococcus aureus 2002 / 2015

I + R %	2002	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
N souches	138	94	123	121	101	123	139	129	103
P	87,6	90,4	87,8	86	92,1	88,6	91,4	82,9	88,3
OXA	29,7	22,3	21,9	24,8	21,8	17,1	18	21,7	14,6
GM	10,1	6,4	4,1	3,3	1	1,6	1,4	0	1
TE		3,2	5,7	6,6	6	3,3	7,2	7	5,8
MNO		2,1	3,3	1,7	2	0	1,6	0	4,1
E	37	27,7	29,3	30,6	23,8	28,6	38,1	34,9	35
L	19,8	17	13,8	17,4	7,9	9,8	9,4	9,3	4,9
SXT	9,4	3,2	3,3	1,7	3	0,8	0	0	1,9
LVX	29,7	23,4	23,4	31,8	19	19,7	15,6	20,9	14,6
RA	13	6,4	4,9	3,3	1	0	3,6	1,6	1,9
FA	13,7	9,6	17	13,2	15,8	10,6	10,8	11,6	10,7
FOS	7,2	3,3	3,3	3,3	1	4,1	4,3	2,3	1,9
VA	0	0	0	0	0	0	0	0	0
TEC	0	0	0	0	0	0	0,7	0	0
LZD	0	0	0	0	0	0	0	0	0

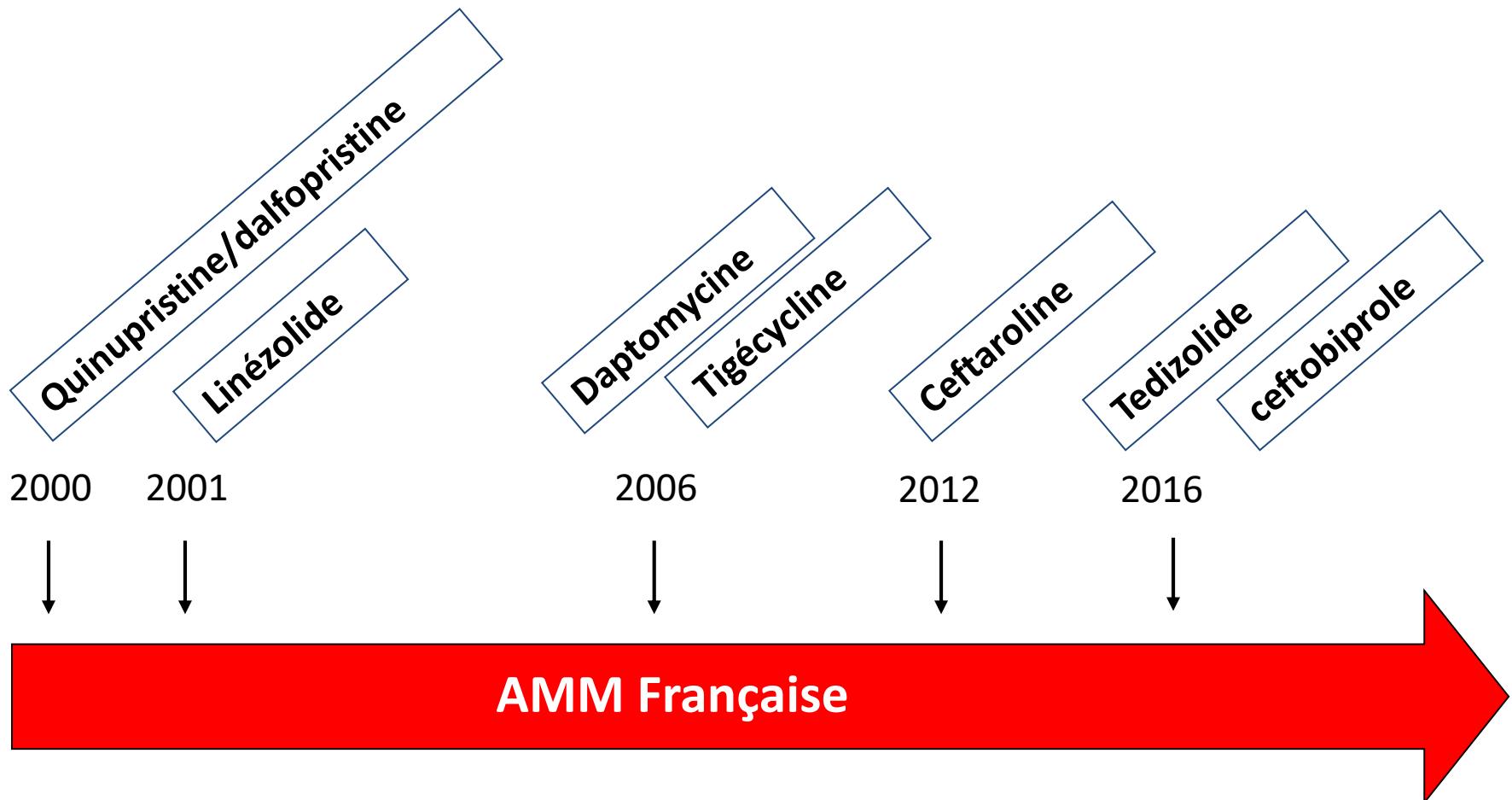
Données CHU Lille Dr C Loiez

SCN 2002 / 2015

I + R %	2002	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
N souches	256	182	153	121	176	200	208	240	260
P	70,8	78	82,9	82,1	79,5	80	80,3	80	78,5
OXA	30,9	45,3	55	50,2	44,3	39,2	44,2	42,5	42,9
GM	17,7	23,1	32,2	28,8	31,2	22,5	27,9	25,4	24,2
TE		14	39,9	44,5	39,9	38,4	46,3	33,5	41,5
MNO		1,1	2	4,4	0,6	0,5	3	0,4	2,4
E	48,6	56,6	46,1	56,6	51,1	43,9	49,7	53,3	55,4
L	18,7	26,4	27,6	33	26,7	18,6	25,5	27,9	19,7
SXT	19,2	16,4	24,4	26,5	19,3	17	25	17,1	18,5
LVX	21,6	32,4	41,3	29,7	34,7	25,6	32,2	29,1	29,4
RA	13,3	18,1	18,3	20,4	18,2	12	12	8,3	13,1
FA	43,9	43,9	38,2	44,1	48,3	38	41,8	48,3	42,7
FOS	39,2	35,2	40,8	40,6	38,1	48,5	39,6	33,3	38,8
VA	0,4	0	0	0	2,8	0,5	0	0	0,4
TEC	4,3	15,4	21,1	18,9	22,1	16,5	20,7	21,7	22,1
LZD		1,1	2	1,4	3,4	2	1,9	0,8	1,2

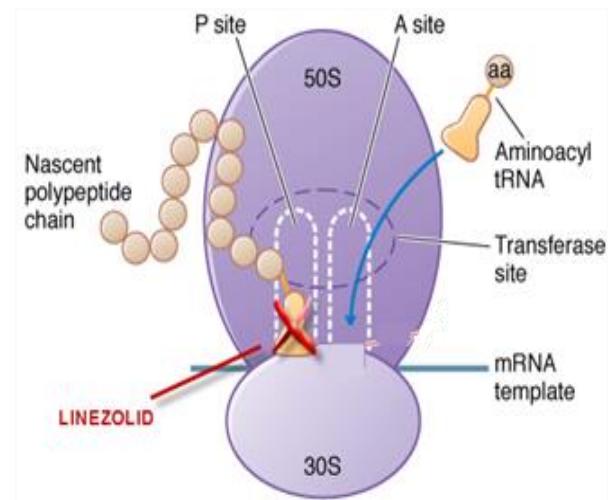
Données CHU Lille Dr C Loiez

Les « nouveaux anti-staphylococciques » (nouveaux anti-SARM)



LINEZOLID (Zyvoxid®)

- Inhibiteur synthèse protéique
 - Fixation ribosome sous-unité 50S
 - Nouvelle classe, « nouvelle cible »
 - OXAZOLIDINONES
- ⇒ peu de résistance croisée



www.antibiotics-info.org

LINEZOLIDE

- Couverture anti-Gram positif (+ anaérobies)
 - BK MDR/XDR
- Formulations IV et orales **avec bioéquivalence totale**
 - 600mg/12h
 - 600mg/24h si clairance de la créatinine <30 ml/min
 - Pas d'influence de la prise alimentaire

Batts and al. Oncology. 2000
- Pas d'adaptation au poids ni à la fonction hépatique
- Pas de dosage
 - $\frac{1}{2}$ vie 5 à 7 heures

Dryden and al. J Antimicrob Chemother. 2011
- Peu sélectionnant



Linézolide: caractéristiques

- **Bactériostatique**
- **Anti-toxinique**
- Peu ou pas d'associations « intéressantes »
- ~~Coût élevé: 124 €/j~~: **Générique**
 - Délivrance hospitalière
- Indications AMM à intérêt relatif:
 - infections peau et parties molles compliquées
 - pneumonies nosocomiales (et communautaires)
- Utilisations hors AMM +++

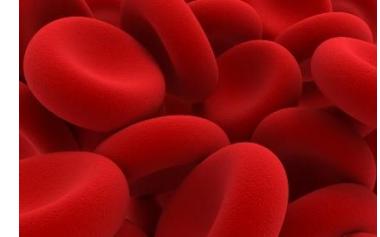
Effets secondaires

- Digestifs
 - Nausées, diarrhées,
- Hématotoxicité
 - Thrombopénie, anémie
- Neuropathie
 - Périphériques, optiques
- Acidose lactique
- Syndrome sérotoninergique

Effet secondaire	N° patients (%)
anémie	21 (31,8)
neuropathie	6 (9,1)
nausée	6 (9,1)
diarrhée	1 (1,5)
céphalée	2 (3,0)
Total	36 (54,4)

E Senneville and al. Clin Ther 2006

Hématotoxicité



- Anémie surtout après 2 semaines,
 - Pic entre 4 et 16
 - FdR : Âge 58 ans, anémie préalable, OH, diabète
 - Myélotoxicité directe
 - Anomalie de la synthèse de l'hème
 - Sidéroblastes avec anneau (**mitochondries** et fer),
erythroblastes vacuolaires

Senneville and al. JAC. 2004

Green SL and al. JAMA. 2001



Thrombopénie



- Thrombopénie avec saignement : 0,1%

Rubinstein E and al. Antimicrob Agents Chemother. 2003

- Thrombopénie > 50% du taux : 7,5% en 2 à 3 semaines.

– VOIRE 50% de thrombopénie
– 2 semaines voire dès J10

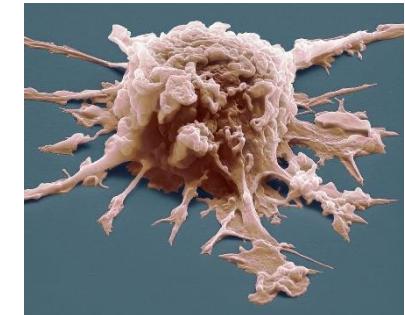
Birmingham MC and al. Clin Infect Dis 2003

- Retour à la normale en 4 à 13 jours

Attassi and al. Clin Infect Dis 2002

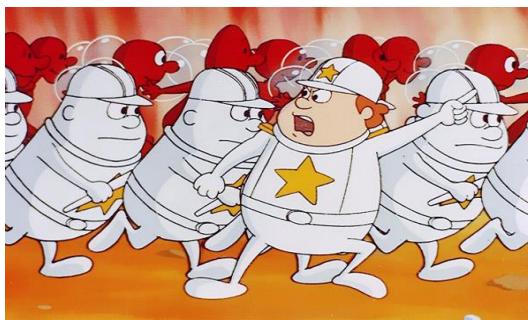
Thrombopénie (2)

- Mécanisme thrombopénie
 - Toxicité médullaire
 - Destruction périphérique système réticulo-endothélial (fixation Ag-LZD sur plaquettes)



Bernstein WB and al. Ann Pharmacoth. 2003

- Leucopénie et pancytopenie : rares +++



Gerson SL and al. Antimicrob Agents Chemother. 2002

Neurotoxicité > 1 à 3 mois

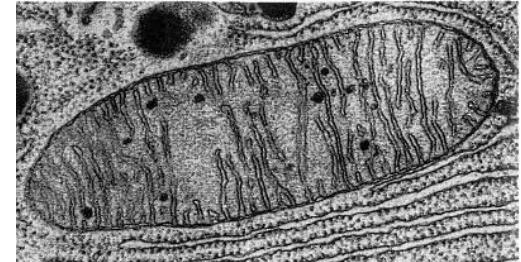
- Neuropathie périphérique
 - Paresthésie, allodynie, Déficit sensibilité épicotique, proprioception
 - Membres inf >> membres sup
 - Gants et chaussettes
 - Motricité +/- conservée
- Neuropathie optique (rare)
 - Perte vision centrale, couleurs

Récupération
absente

• Saijo T. Am J Ophthalmol. 2005;139(6):1114-6.
Ferry T, Infection. 2005;33(3):151-4.
Hernandez Med Clin (Barc). 2005;28;124(20):797-8.
McKinley SH, J Neuroophthalmol. 2005;25:18-21.
Zivkovic SA, Neurology. 2005;64(5):926-7.
Spellberg B, JAC. 2004;54(4):832-5.
Frippiat F, CID 2004;39(3):439.
Bressler AM, Lancet Infect Dis. 2004;4(8):528-31.
Rho JP, Mayo Clin Proc. 2004;79(7):927-30.
Legout L CID 2004;38(5):767-8.
Lee E, CID 2003;15;37(10):1389-91.
Corallo CE, Med J Aust. 2002;177(6):332

Récupération
modérée à bonne

Acidose lactique



- Inhibition métabolisme mitochondrial
 - Métabolisme anaérobie
 - Accumulation acide lactique
 - Acidose
- Nausées, vomissements
- pH diminué, Bicarbonates bas
- Favorisé par co-morbidités/co-médications

Apodoca, NEJM 2003 ; 348 : 86-87
Bernard, CID 2003 ; 36 : 1197
Kopterides P, Scand J Infect Dis. 2005;37(2):153-4.
Palenzuela, CID. 2005 ;40(12):e113-6.
Nagiec. AAC. 2005;49(9):3896-902.



Syndrome sérotoninergique



- MAO-A : norépinephrine et sérotonine
 - MAO-B : phénylethylamine et dopamine
- Hyperthermie, sueurs, tachycardie, hyperTA, confusion, rigidité musculaire
- Apparition en 1 semaine (3 chez le vieux car sérotonine plus basse de base ?)
- Résolutif en 24-48h
- IRS, IRSNa, anti-histaminique, antalgiques palier 2

Effets secondaires

- Digestifs
 - Nausées, diarrhées,
- Hématotoxicité
 - Thrombopénie, anémie
- Neuropathie
 - Périphériques, optiques
- Acidose lactique
- Syndrome sérotoninergique

Effet secondaire	N° patients (%)
anémie	21 (31,8)
neuropathie	6 (9,1)
nausée	6 (9,1)
diarrhée	1 (1,5)
céphalée	2 (3,0)
Total	36 (54,4)

E Senneville and al. Clin Ther 2006

TTT prolongés. Réversibles

TTT prolongés. +/- Réversibles

TTT courts. Réversibles

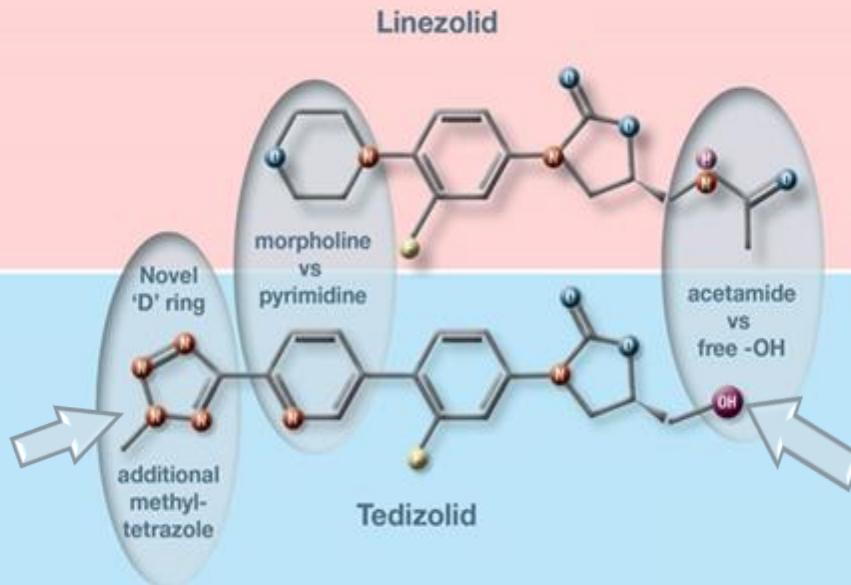
Interactions médicamenteuses. Réversibles

LINEZOLIDE

- **Excellent anti-GRAM +**
 - Bactériostatique
 - Biodisponibilité et spectre
- **Effets secondaires**
 - Prévisibles et réversibles pour les traitements courts
 - Toxicité au long cours



Tedizolid versus Linezolid



TZD pro-drug:

- meilleure solubilité
- meilleure biodisponibilité orale
- protège le radical hydroxymethyl des IMAO

TZD drug:

- meilleure activité anti-bactérienne
- non impacté par la résistance / gène *cfr* methyl-transferase (LZD resistance)

D'après N. Alsayed

TEDIZOLIDE



- Même spectre que LZD
 - Moins sélectionnant, **LZD-R ≠ TDZ-R**
 - ½ plus longue

Durkin MJ et al. Ther Risk Management 2015

- Pas de différence d'efficacité
 - CMI plus basses SARM
- Moins d'effets secondaires ?
 - MAO
 - Hématotoxicité ?

Prokocimer P and al. JAMA. 2013

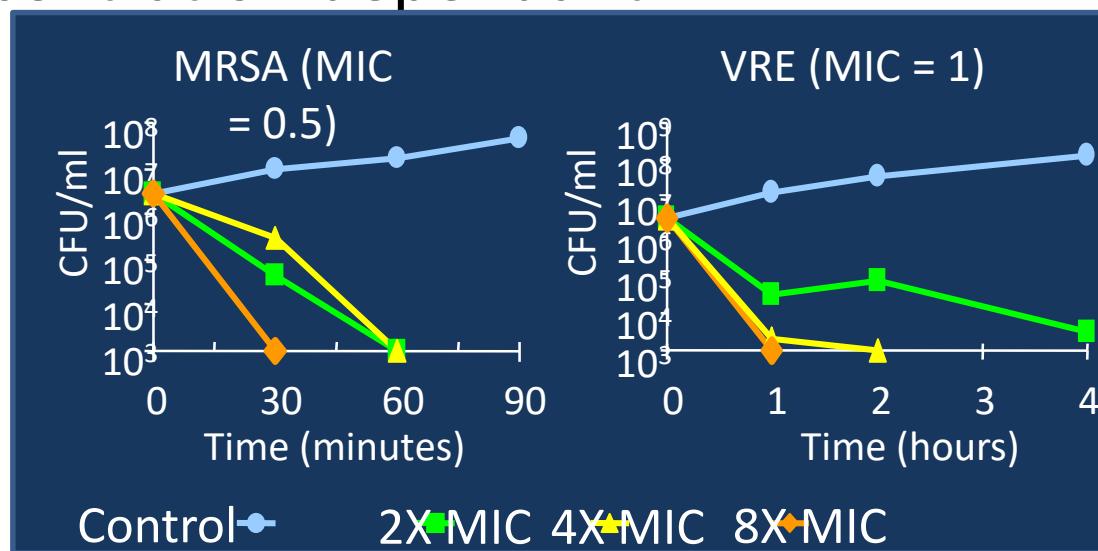
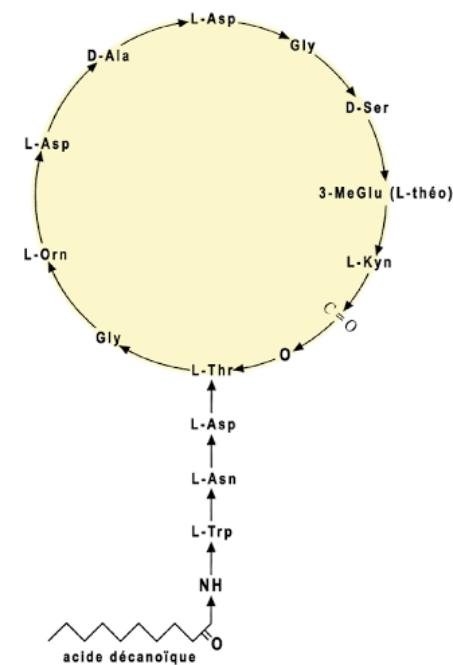
Mireia Mensa Vendrell and al. AAC. 2020

Erica Yookkyung Lee and al. AAC 2019

Shao-Huan Lan and al. Antibiotics. 2019

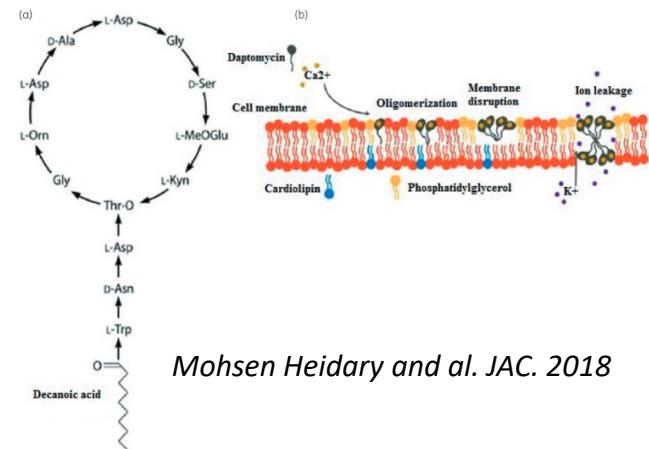
DAPTO MYCINE

- Lipopeptique cyclique
 - *Streptomyces roseosporus*, 1980
- Bactéricide
 - Concentration dépendant

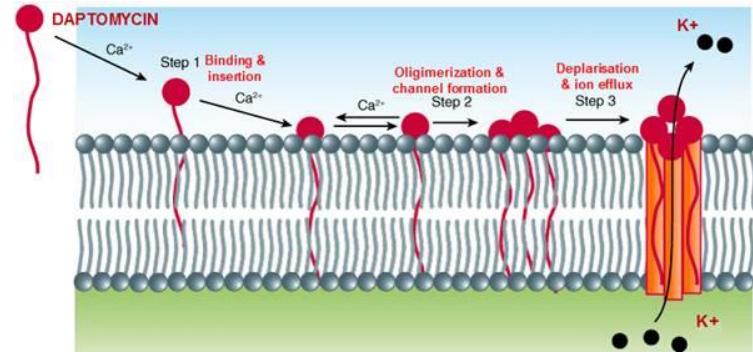


DAPTO MYCINE

- Insertion intra-membranaire
 - Calcium dépendant
- Fuite ionique
 - K+, Mg²⁺
 - Dépolarisation membranaire
- Lyse bactérienne
 - *Inhibition transport AA ?*



Mohsen Heidary and al. JAC. 2018



Hobbs JK and al. JAC. 2008

Canepari P and al. Antimicrob Agents Chemother. 1990

DAPTO MYCINE (2)

- Excrétion urinaire (78%)
- Fixation protéique 92%
 - Mais fixation « faible » et réversible



Rybak M and al. Clin Microbiol Infect. 2006

SURFACTANT PULMONAIRE

- Demi-vie longue : 9 heures

Randall CP and al. Antimicrob Agents Chemother. 2013

- Spectre utile
 - *Staphylococcus* méti-S et méti-R
 - *Enterococcus faecalis* (+VRE) et *faecium*
 - *Streptococcus*

Luther MK and al. Antimicrob Agents Chemother. 2015

10-12 mg/kg 1x/j
>> AMM (6-8mg/kg)

Associations SYNERGIQUES

- RIFAMPICINE (ouverture paroi ?)
– Et récupération des Rifam-R

Rand and al. JAC. 2004 et 2007.

- AMOXICILLINE

- Diminution charge +

VRE

Sakoulas and al. AAC. 2012.

- GENTAMICINE

- RIFAMPICINE

SARM

Tsuji and al. AAC. 2005.

- AMOX/inhibiteur et OXACILLINE

- PLP1, « See-saw effect »

Kelesidis T and al. Diagn Microbiol Infect Dis. 2011.

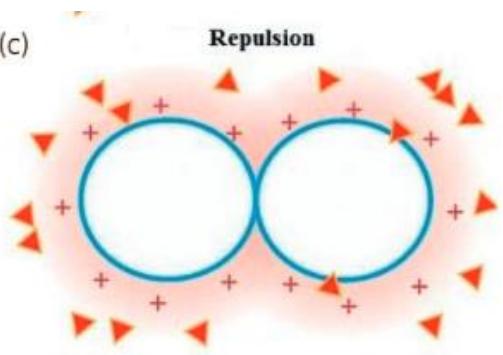
Rand and Houck and al. AAC. 2004.

Résistances

- Naturelles
 - Clivage hydrolytique
- Acquises
 - Gènes ***mpRF***, ***yyCG***, ***rpoB***, ***rpoC***
 - Répulsion électrostatique +
 - Exposition pré-existante VANCOMYCINE

Organism	Gene	Predicted Function	Proposed Mechanism of Resistance
<i>B. subtilis</i>	<i>pgsA</i>	Phosphatidylglycerol synthase	
	<i>liaFSR</i>	Three-component regulatory system as part of the cell envelope stress response	Repulsion
<i>S. aureus</i>	<i>dltABCD</i>	Proteins that are involved in D-analaylation of cell wall teichoic acids	
	<i>mpRF</i>	A bifunctional enzyme that catalyzes the lysinylation of phosphatidylglycerol and translocation of lysyl-phosphatidylglycerol from the inner to the outer leaflet of the cell membrane	Repulsion
	<i>yycG</i>	Two-component regulatory system of cell wall synthesis and homeostasis	
	<i>cls</i>	Cardiolipin synthase	
	<i>pgsA</i>	Phosphatidylglycerol synthase	
<i>E. faecalis</i>	<i>liaFSR</i>	Three-component regulatory system as part of the cell envelope stress response	
	<i>cls</i>	Cardiolipin synthase	Diversion
	<i>gdpD</i>	Glycerophosphoryl diester phosphodiesterase	
<i>E. faecium</i>	<i>liaSR</i>	Histidine kinase and response regulator of three-component regulatory system	
	<i>cls</i>	Cardiolipin synthase	Repulsion
	<i>yycFG</i>	Two-component regulatory system of cell wall synthesis and homeostasis	

Tran and al. Annals of the NY Academy of Science. 2015



Mohsen Heidary and al. JAC. 2018

Meilleure tolérance...

Table 5. Results of the Safety Analysis.

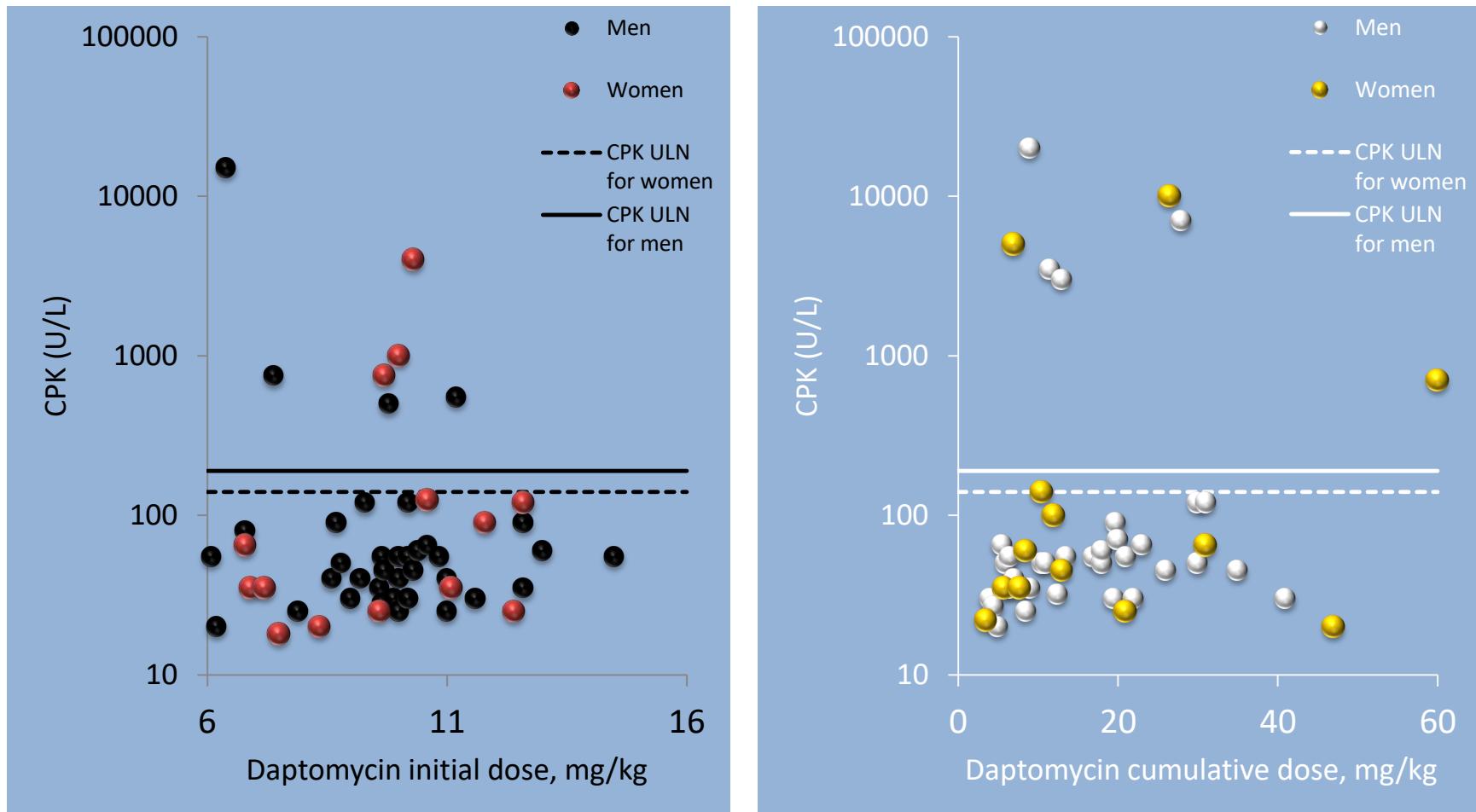
Adverse Event	Daptomycin (N=120)	Standard Therapy (N=116)	P Value*
	<i>no. of patients (%)</i>		
Any drug-related adverse event	42 (35.0)	49 (42.2)	0.29
Any serious adverse event	62 (51.7)	52 (44.8)	0.30
Any drug-related serious adverse event	3 (2.5)	6 (5.2)	0.33
Death	18 (15.0)	19 (16.4)	0.86
Stopped study drug because of drug-related adverse event	10 (8.3)	13 (11.2)	0.51
Most common adverse events ($\geq 10\%$ incidence in either group)†			
Anemia	15 (12.5)	18 (15.5)	0.58
Diarrhea	14 (11.7)	21 (18.1)	0.20
Vomiting	14 (11.7)	15 (12.9)	0.84
Constipation	13 (10.8)	14 (12.1)	0.84
Nausea	12 (10.0)	23 (19.8)	0.04
Hypokalemia	11 (9.2)	15 (12.9)	0.41
Renal impairment‡	8 (6.7)	21 (18.1)	0.009
Headache	8 (6.7)	12 (10.3)	0.36
Peripheral edema	8 (6.7)	16 (13.8)	0.09
Arthralgia	4 (3.3)	13 (11.2)	0.02

... Mais non absolue

Serious adverse events according to system organ class†§			
Blood and lymphatic system disorders	1 (0.8)	3 (2.6)	0.36
Cardiac disorders	9 (7.5)	8 (6.9)	1.00
Gastrointestinal disorders	2 (1.7)	6 (5.2)	0.17
General disorders and conditions at the injection site	3 (2.5)	4 (3.4)	0.72
Infections and infestations¶	38 (31.7)	23 (19.8)	0.05
Injury, poisoning, and procedural complications	2 (1.7)	3 (2.6)	0.68
Laboratory abnormalities	3 (2.5)	0	0.25
Metabolism and nutrition disorders	2 (1.7)	5 (4.3)	0.28
Benign and malignant neoplasms	1 (0.8)	3 (2.6)	0.36
Nervous system disorders	4 (3.3)	5 (4.3)	0.75
Psychiatric disorders	4 (3.3)	1 (0.9)	0.37
Renal and urinary disorders	1 (0.8)	9 (7.8)	0.009
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	8 (6.7)	5 (4.3)	0.57
Vascular disorders	2 (1.7)	2 (1.7)	1.00

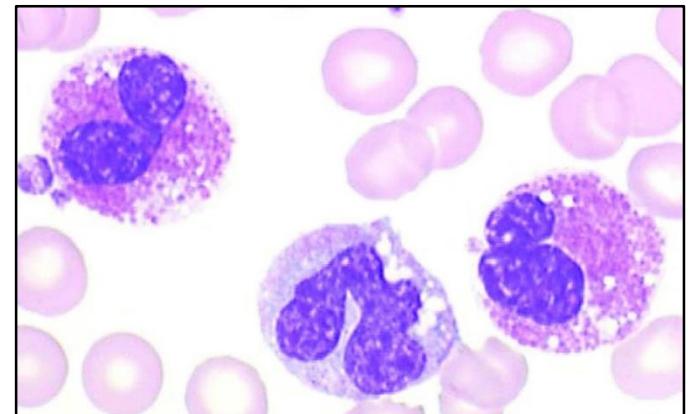
- Elévation des CPK
 - 6,7 vs 0,9% $p=0,04$
- Neuropathie périphérique
 - 9,2 vs 1,7% $p=0,02$

Association rhabdomyolyse et doses initiales/cumulées de Daptomycine



Pneumopathie à éosinophile

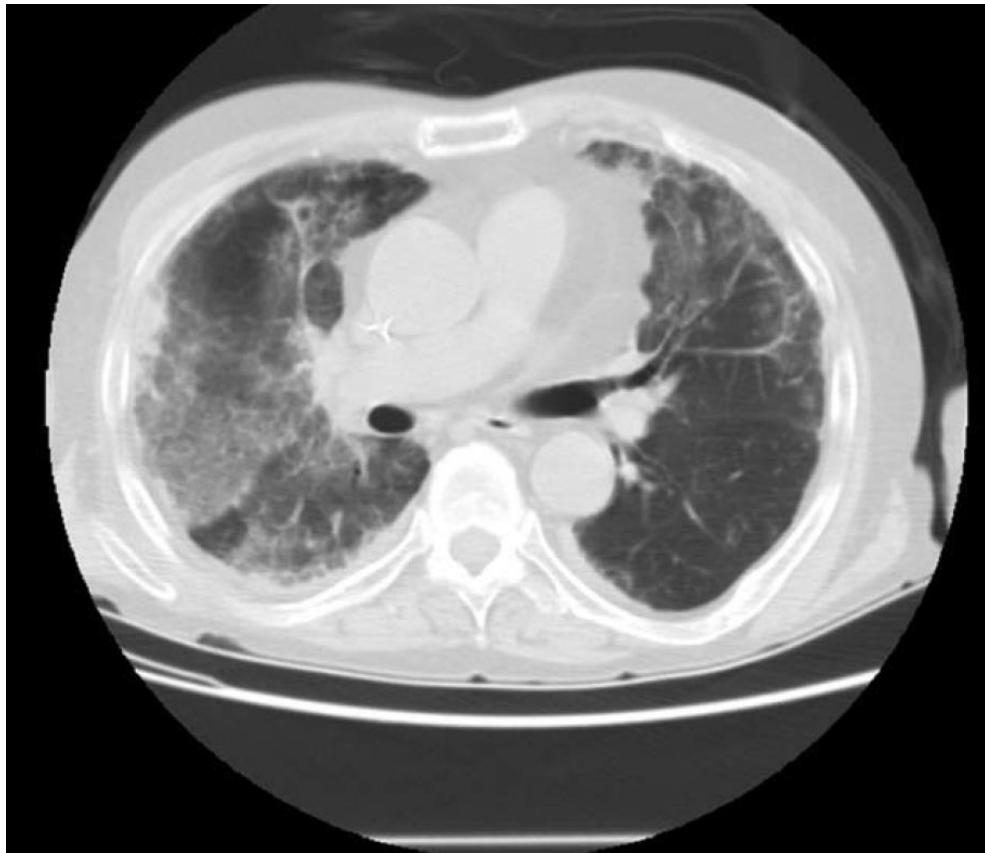
- Durée moyenne : 2,5 semaines
 - 1 à 4,5 semaines



- Fièvre, dyspnée (O₂)
 - CRP augmentée (30%)
- Hyperéosinophilie (77%)
 - LBA éosinophilique +++ (32% de cellules)

Opacités/Infiltrats bilatéraux

Radio ou TDM



- Pas d'influence de la dose
- Récupération
 - 24H à 1 semaine
- Corticoïdes ?

BA Miller et al. Clin Infect Dis 2010

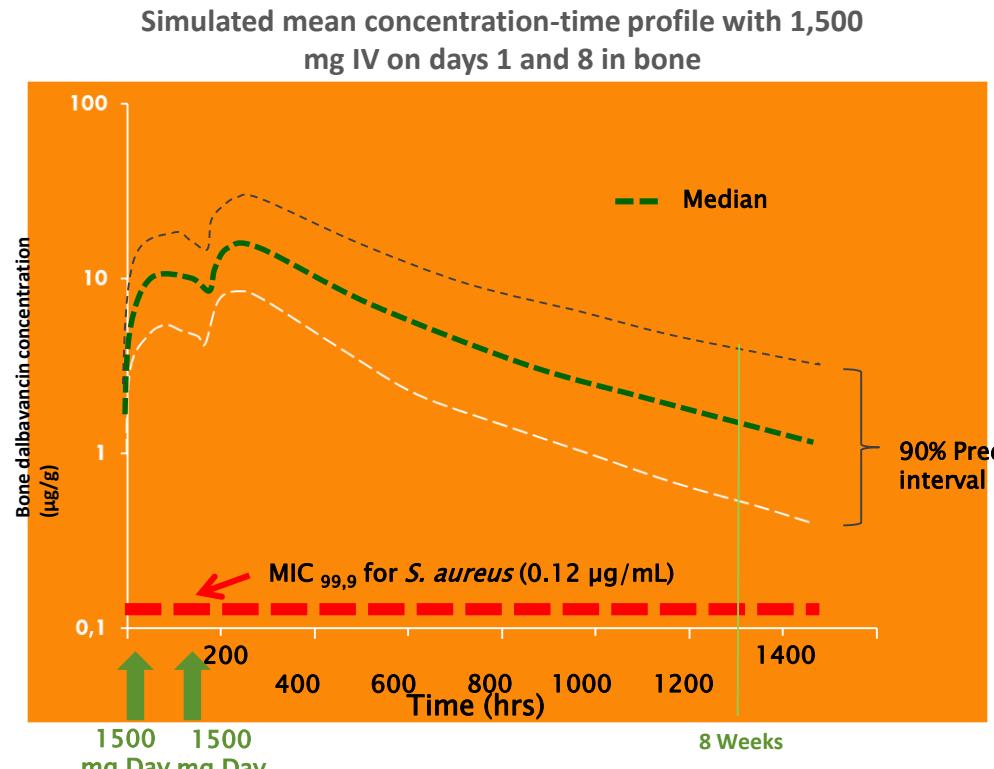
Uppal and al. Antimicrobial Resistance and Infection Control. 2016

DAPTOMYCINE : Résumé

- **Nombreux avantages :**
 - Bactéricide, activité anti-biofilm
 - Spectre Gram + large
 - Peu toxique
- **Mais précautions :**
 - Sélectionnant
 - Augmentation des mutants R
 - IV

DALBAVANCINE

- Lipoglycopeptide
- Gram positif
- 1/2-vie: 2 semaines
- 1500mg J0-J7



Dalbavancin concentration (mean [SD]; no. of samples) postdose that samples were collected

Tissue	0.5 day	1 day	3 days	7 days	10 days	14 days
Plasma ($\mu\text{g/ml}$) ^a	85.3 (18.9); 31	ND ^b	ND	ND	ND	15.3 (4.1); 31
Synovium ($\mu\text{g/g}$) ^c	25.0 (0); 3	17.9 (7.8); 3	19.5 (4.9); 3	19.2 (8.9); 4	25.0 (0); 2	15.9 (7.9); 3
Synovial fluid ($\mu\text{g/ml}$) ^c	22.9; 1	27.4 (10.8); 4	19.2 (4.9); 3	11.6 (3.3); 2	13.9 (1.0); 3	6.2 (1.7); 2
Bone ($\mu\text{g/g}$)	6.3 (3.1); 5	5.0 (3.5); 5	4.6 (3.8); 5	3.8 (2.7); 5	3.7 (2.2); 5	4.1 (1.6); 5
Skin ($\mu\text{g/g}$) ^c	19.4 (7.9); 2	12.5 (6.5); 3	13.8 (1.4); 2	15.7 (1.0); 2	21.6; 1	13.8 (2.1); 2

DALBAVANCINE : Etude princeps

Table 2. Primary and Secondary Efficacy End Points.*

End Point	Dalbavancin <i>number/total number (percent)</i>	Vancomycin–Linezolid <i>number/total number (percent)</i>	Absolute Difference (95% CI)
			<i>percentage points</i>
Primary end point			
DISCOVER 1	240/288 (83.3)	233/285 (81.8)	1.5 (-4.6 to 7.9)
DISCOVER 2	285/371 (76.8)	288/368 (78.3)	-1.5 (-7.4 to 4.6)
Both trials	525/659 (79.7)	521/653 (79.8)	-0.1 (-4.5 to 4.2)
Sensitivity analysis			
DISCOVER 1	259/288 (89.9)	259/285 (90.9)	-1.0 (-5.7 to 4.0)
DISCOVER 2	325/371 (87.6)	316/368 (85.9)	1.7 (-3.2 to 6.7)
Both trials	584/659 (88.6)	575/653 (88.1)	0.6 (-2.9 to 4.1)
Secondary end point			
Clinical status	517/570 (90.7)	502/545 (92.1)	-1.5 (-4.8 to 1.9)
Sensitivity analysis of clinical status†	533/570 (93.5)	517/545 (94.9)	-1.4 (-4.2 to 1.4)
Investigator's assessment of outcome	547/570 (96.0)	527/545 (96.7)	-0.7 (-3.0 to 1.5)

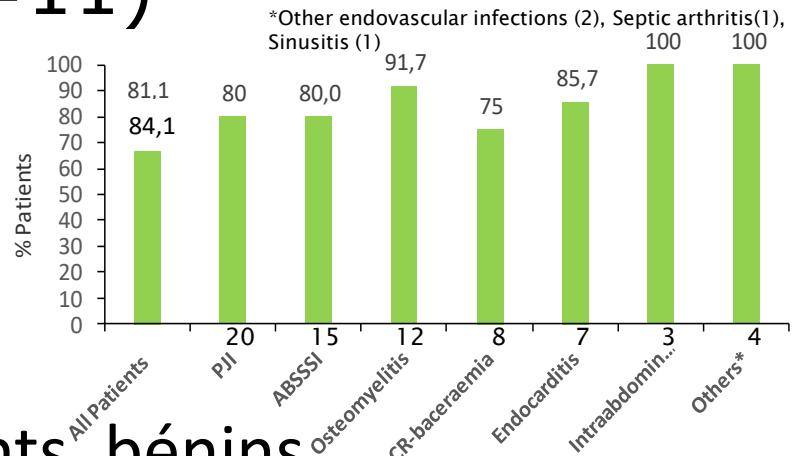
Most common treatment-related adverse event — no. of patients (%)¶

Nausea	16 (2.5)	19 (2.9)	0.62
Diarrhea	5 (0.8)	16 (2.5)	0.02
Pruritus	4 (0.6)	15 (2.3)	0.01

Expérience Espagnole



- **69 patients**
 - *S. aureus* (N=27)
 - SCN (N=21)
 - *Enterococcus* spp. (N=11)
 - Autres (N=6)



- **Succès clinique : 84,1%**
 - Effets secondaires : 9 patients, bénins
- **Coût (économie 3000 euros/patients)**

Autres expériences...

R
E
T
R
O
S
P
E
C
T
I
F

Endocardites

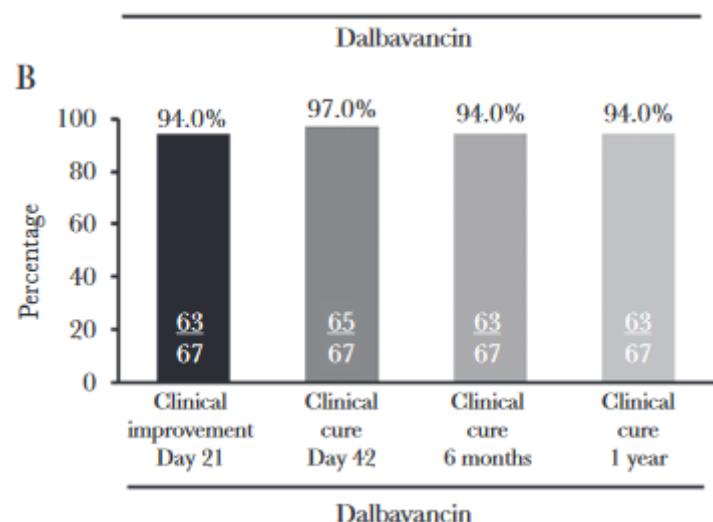
- Autriche n=27. 93%
- Autriche n=25. 91%
- France n=34. 97,1%
- USA n=5. 100%
- France n=19. 72,2%

+

- Cases report...

Temi Lampejo. International Journal of Antimicrobial Agents. 2020

Ostéomyélites



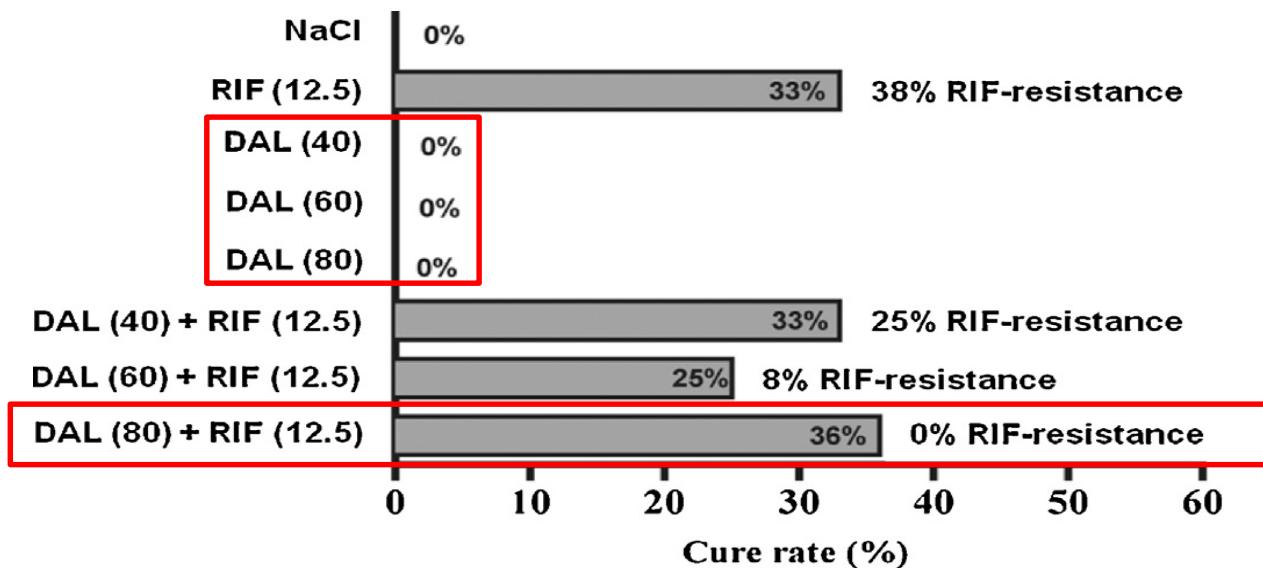
- Limites +++

- N
- SOC (Vancomycine...)

Rapo and al. OFID. 2018

Et le BIOFILM dans tout ça ?

- Modèle cage
 - Simulation infection de matériel

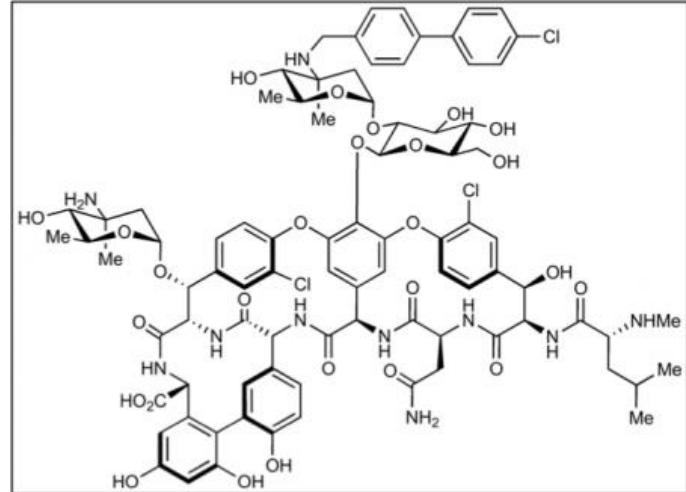


DALBAVANCINE : résumé

- **Spectre Gram +**
 - Indications diverses
 - Pas dans le biofilm
- **Pharmacocinétique intéressante**
 - Mais non modulable
- **Parentérale mais intermittente**
 - Coût-efficace ?

ORITAVANCINE

- Pharmacocinétique similaire
- Biofilm ?
 - Données discordantes
- Activité *Enterococcus* spp. VRE
 - VanA et VanB



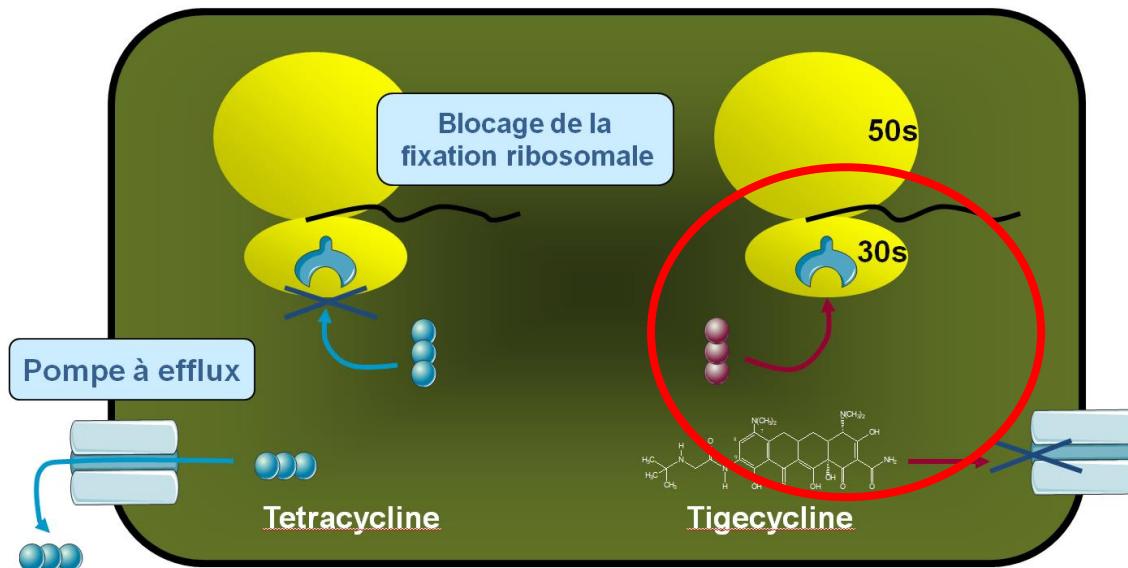
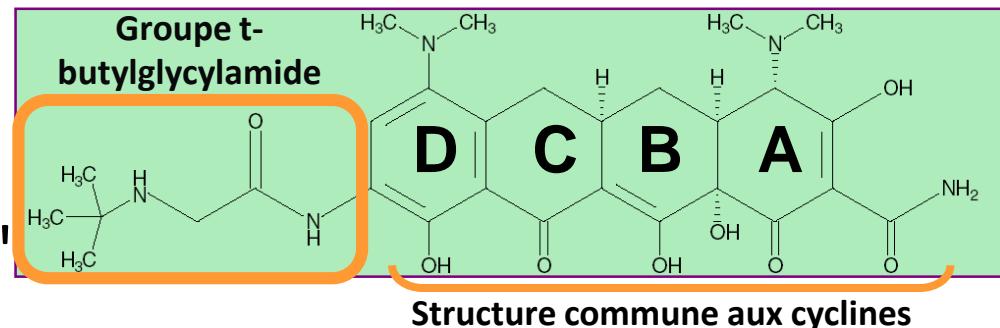
Flüh and al. Future Microbiology 2018.



TIGECYCLINE (2006)

Chopra I and al. Curr Opin in Pharmacology 2001

- Glycylcyclines
 - "Hémi- Minocycline"
 - Echappement aux ré



- Blocage de la cible
 - Efflux

TIGECYCLINE : Spectre utile

- *Staphylococcus aureus*
 - SARM
- *Enterococcus*
 - VRE
- **BGN**
 - BLSE
 - *Acinetobacter baumanii*
- **Trou du spectre**
 - *Pseudomonas aeruginosa*
 - *Proteus spp*

	2012 ^a		2011		2004–2012	
	MIC ₉₀	% S	MIC ₉₀	%S	MIC ₉₀	% S
MSSA	<i>n</i> = 26		<i>n</i> = 1605		<i>N</i> = 18,389 (3998/14391) ^b	
AMC	2	100	1	100	1	100
Ampicillin	32	23.08	16	25.73	32	20.62
Ceftriaxone	4	100	4	99.25	4	98.77
Imipenem	c	c	c	c	0.25	100
Levofloxacin	0.5	96.15	0.5	93.02	0.5	92.82
Linezolid	2	100	2	100	4	100
Meropenem	0.25	100	0.25	99.75	0.25	99.96
Minocycline	0.5	100	0.5	99.44	0.5	99.00
Penicillin	16	19.23	16	22.62	16	17.77
TZP	2	100	1	100	2	99.99
Tigecycline	0.25	100	0.25	100	0.25	100
Vancomycin	1	100	1	100	1	100
MRSA	<i>n</i> = 12		<i>n</i> = 595		<i>N</i> = 11,746	
Levofloxacin	8	66.67	64	17.48	64	20.78
Linezolid	2	100	2	100	2	100
Minocycline	8	83.33	1	97.98	4	93.81
Tigecycline	0.5	100	0.25	100	0.25	99.82
Vancomycin	1	100	1	100	1	100

% S = Percent susceptible; AMC = amoxicillin-clavulanate; MIC₉₀ = minimum inhibitory concentration at which 90% of isolates inhibited; TZP = piperacillintazobactam.

^a Data for 2012 are not complete.

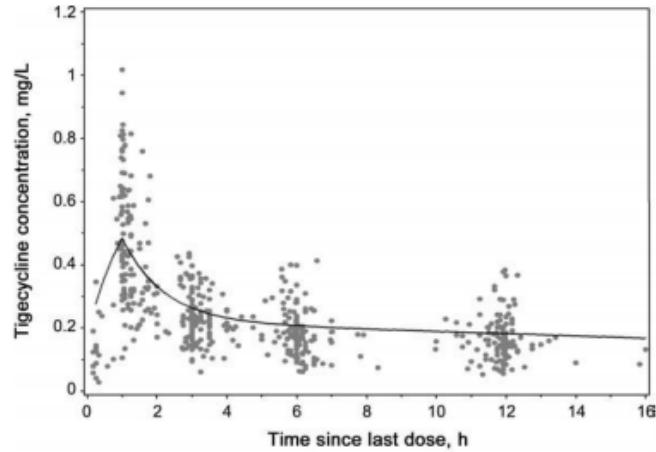
^b Number of isolates tested against imipenem/meropenem.

^c Data not given for imipenem in 2011 and 2012 as antimicrobial not tested.

Stein and al. Diagnostic Microbiology and ID. 2013

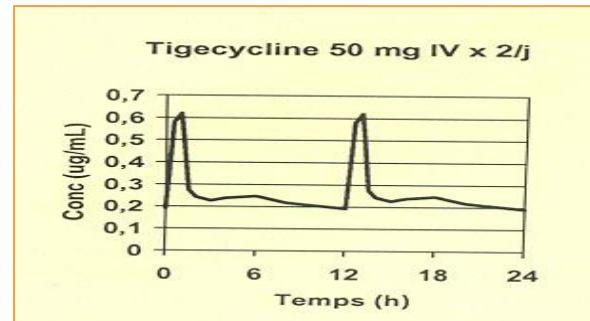
TIGECYCLINE : PK/PD

- Temps dépendant
 - $\frac{1}{2}$ vie 22 à 66h
 - Bactériostatique



Agwu and al. JAC. 2006

- Diffusion tissulaire +++
 - AUC/AUC plasma
 - 2046 os ; 90 thyroïde ; 24 foie ; reins ; poumons
 - Urines médiocres





La Panacée ?

- Effets secondaires
 - Digestifs et Pancréatites
 - Rash voire Stevens-Johnson

Table 2
Mortality by infection type (reproduced from Wyeth Pharmaceuticals Inc., 2012).

Infection type	Tigecycline		Comparator		Risk difference, % (95% CI) ^a
	n/N	%	n/N	%	
cSSI	12/834	1.4	6/813	0.7	0.7 (-0.3 to 1.7)
cIAI	42/1382	3.0	31/1393	2.2	0.8 (-0.4 to 2.0)
CAP	12/424	2.8	11/422	2.6	0.2 (-2.0 to 2.4)
HAP	66/467	14.1	57/467	12.2	1.9 (-2.0 to 6.3)
Non-VAP ^b	41/336	12.2	42/345	12.2	0.0 (-4.9 to 4.9)
VAP ^b	25/131	19.1	15/122	12.3	6.8 (-2.1 to 15.7)
RP	11/128	8.6	2/43	4.7	3.9 (-4.0 to 11.9)
DFI	7/553	1.3	3/508	0.6	0.7 (-0.5 to 1.8)
Overall adjusted	150/3788	4.0	110/3646	3.0	0.6 (0.1 to 1.2) ^c

Adverse event	Tigecycline (%, n = 1415)	Comparators (%, n = 1382)
Nausea	29.5	15.8
Vomiting	19.7	10.8
Diarrhea	12.7	10.8
Increased liver enzymes (AST and ALT combined)	9.9	9.1
Localized infusion reactions	9	9.1
Infection	8.3	5.4
Fever	7.1	9.8
Abdominal pain	6.8	5.7
Thrombocytopenia	6.1	6.2
Headache	5.9	6.5
Hypertension	4.9	5.6
Dizziness	3.5	2.7
Bilirubinemia	2.3	0.9
Insomnia	2.3	3.3

*From reference 1. Comparators: vancomycin and aztreonam, imipenem/cilastatin, linezolid.

Nickie D. Greer.

Baylor University Medical Center Proceedings. 2017

Surmortalité...



TIGECYCLINE : Résumé

- Large spectre
 - Trou : *Proteus spp, Pseudomonas aeruginosa*
- Diffusion tissulaire +++
 - Os
- Bactériostatique
- Intolérance digestive
- Surmortalité ?

DELAFLOXACINE

- ADN gyrase ; Topoisomérase IV

Gram -

Gram +

Nilius AM and al. Antimicrob Agents Chemother. 2003.

- Sélection de mutants difficile

- Accumulation de mutations ++
 - Fitness-cost

Remy JM and al. JAC. 2012.

- Molécule non chargée

- Milieux acides, CMI 2 à 4 + basses
 - Pénétration biofilm

Wafi Siala and al. AAC. 2014.

DELAFOXACINE (2)

- Biodisponibilité orale : 59%
 - Pas d'influence de la nourriture
 - Intéractions avec ions métal : Al, Fe, Mg, Zn

Hoover R and al. Clin Ther. 2016.

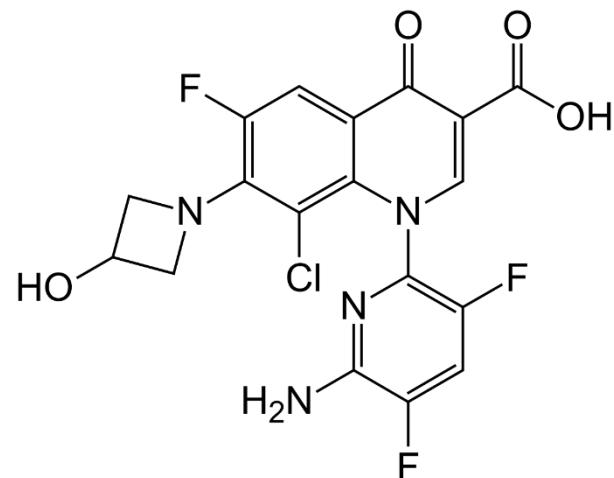
- Excrétions rénales
 - Adaptation si Cl créat < 30 ml/min

Hoover RK.J Clin Pharmacol. 2018.

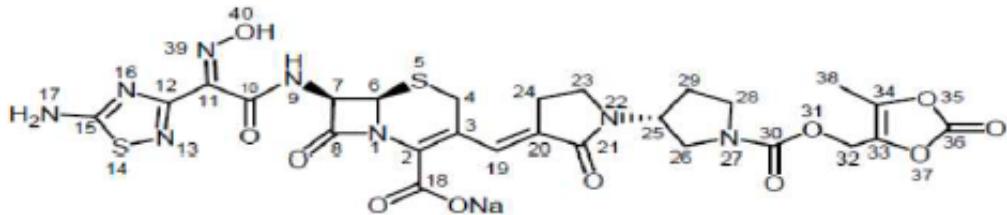
DELAFLOXACINE (3)

- Effets secondaires non rares mais non graves
 - Digestifs 6,1%
 - Cutanés 4,7%
 - Spécifique des FLQ ? Non... ?

Bassetti M and al. Clin Infect Dis. 2019



Ceftobiprole medocaril (Mabelio[©])



Céphalosporine de « 5^{ème} » génération :
activité sur les SARM

Affinité pour :
PBP2a de *S. aureus*
PBP2x de *S. pneumoniae*
PBP5 de *E. faecalis*

PBP 1,2,3 et 4
d' *E. coli* et de *P. aeruginosa*

Activité anti-Gram -> Ceftaroline

Couvre > 90% des SARM

- 65 % des *P. aeruginosa* (80% si CAZ-S)
- Spectre anti-anaérobie proche de celui de l'amoxicilline-acide clavulanique (sauf *B. fragilis*)
- Efficace sur *E. faecalis*

Posologie: 500mg sur 2h/8h

CEFTOBIPROLE



Spectre équivalent au céfémide + anti-SARM

Anti-Gram positif

- *Staphylococcus* (activité >16 x celle de la ceftriaxone)
• (y compris SARM, VISA, VRSA, SCN vanco-R)
 - Staphylocoques méti-S 100% Se
 - Staphylocoques méti-R 98,3% Se
- *Streptococcus pneumoniae* 99,3% Se
 - (y compris PSDP)
- Streptocoques β-hémolytiques 100% Se
- *Enterococcus faecalis* >95% Se

Anti-anaérobie (amoxicilline-acide clavulanique) mais inactif sur *B. fragilis*

Inactif sur :

- *Enterococcus faecium*
- *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia* complex
- *Chlamydophila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*
- *Mycobactéries*, *Nocardia* spp.

Anti-Gram négatif :

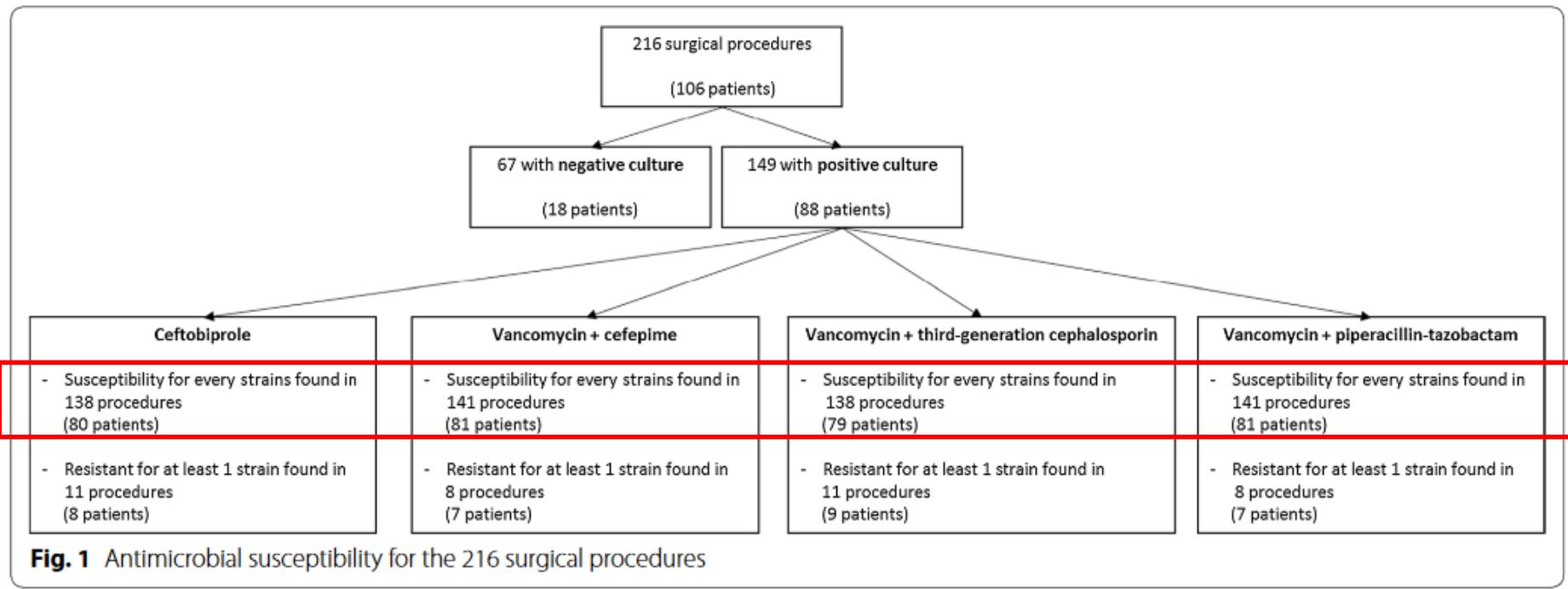
- Entérobactéries :
 - *E.coli*, *K.pneumoniae* 83,4% Se
 - *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Klebsiella oxytoca*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Providencia* spp, *Serratia* spp
- SAUF
 - E-BLSE de type TEM, SHV ou CTX-M
 - carbapénémases à sérine de type KPC
 - métallo-βéta-lactamases de classe B
 - bêta-lactamases de classe D
 - céphalosporinases de classe C AmpC si niveau d'expression élevée
- *P.aeruginosa* 64,6% Se
 - Pyo CAZ-S 80% Se
 - Pyo CAZ-R 20% Se
- *Acinetobacter baumannii* : activité médiocre

Bêta-lactamases

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



CEFTOBIPIROLE : IOA ?



- Couverture microbiologique
- Efficacité clinique ?
 - Et coût
- Protocole MECOs

Duployez and al. Ann Clin Microbial Antimicrob. 2020

CEFTAROLINE

- C5G
 - Ceftaroline-fosamil
- Affinité PLP2a
 - PLP2x
- AMM Peau et PAC
- ½ 2h30
- Intra-veineux
- 600mg/12h
 - Sur 1h
- Elimination rénale
 - Adaptation
- Toxicité ?
 - Neutropénie
- Endocardite ?

J Antimicrob Chemother 2011; **66**: 863–866
doi:10.1093/jac/dkr019 Advance Access publication 31 January 2011

Journal of
Antimicrobial
Chemotherapy

Comparison of ceftaroline fosamil, daptomycin and tigecycline
in an experimental rabbit endocarditis model caused
by methicillin-susceptible, methicillin-resistant
and glycopeptide-intermediate *Staphylococcus aureus*

Cédric Jacqueline^{1*}, Gilles Amador¹, Eric Batard¹, Virginie Le Mabecque¹, Anne-Françoise Miègeville¹,
Donald Biék², Jocelyne Caillot¹ and Gilles Potel¹

¹Université de Nantes, Nantes Atlantique Universités, Thérapeutiques Cliniques et Expérimentales des Infections, EA3826, F-44000
Nantes, France; ²Cerexxa, Inc., 2100 Franklin St, Oakland, CA 94612, USA

Ceftaroline ou CEFTOBIPROLE ?

	Ceftaroline	Ceftobiprole
Posologie	600 mg/12h sur 60 min	500 mg/8h sur 2 h
Activité anti-Gram positif	Staphylocoques (<i>S.aureus</i> , SARM, VISA, VRSA, SCN vanco-R)	Staphylocoques (<i>S.aureus</i> , SARM, VISA, VRSA, SCN vanco-R)
	<i>S. pneumoniae</i>	<i>S. pneumoniae</i>
	Streptocoques β-hémolytiques	Streptocoques β-hémolytiques
	<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecalis</i>
	<i>E. faecium</i>	<i>E. faecium</i>
Activité anti-Gram négatif	Entérobactéries Sauf : Classe A (E-BLSE, KPC) Classe B (métallo-β-lactamases) Classe C (céphalosporinases) Classe D (oxacillinasées)	Entérobactéries Sauf : Classe A (E-BLSE, KPC) Classe B (métallo-β-lactamases) Classe C (céphalosporinases si élevée) Classe D (oxacillinasées)
	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i> Sauf : Classe B (métallo-β-lactamases)
	<i>H. influenzae</i>	<i>H. influenzae</i>
	Idem amoxicilline-acide clavulanique Sauf <i>Bacteroides fragilis</i>	Idem amoxicilline-acide clavulanique Sauf <i>Bacteroides fragilis</i>

Arsenal complet

- Nouvelles classes
 - Oxazolidinones
 - Glycylcyclines
 - Lipoglycopeptique
 - C5G...
- Indications multiples
 - Au delà des AMM !
- Données à bâtir +++

