



Nouveaux anti-staphylococciques (et Cocci Gram +)

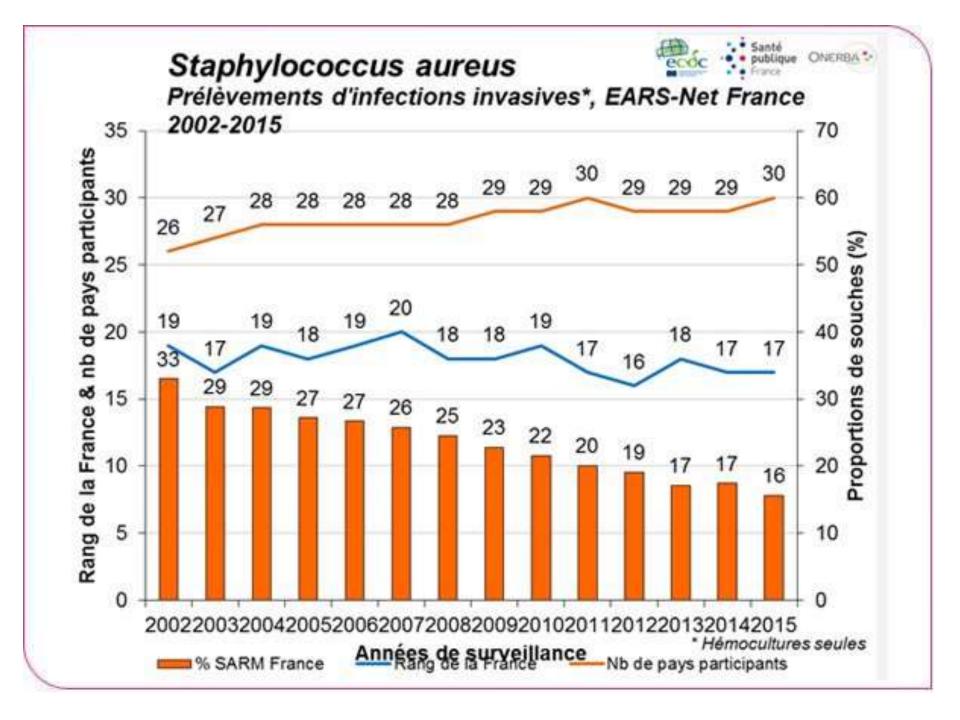
Dr LAFON-DESMURS Barthélémy

Service Maladies Infectieuses et Tropicales. Service du Pr Senneville. Tourcoing

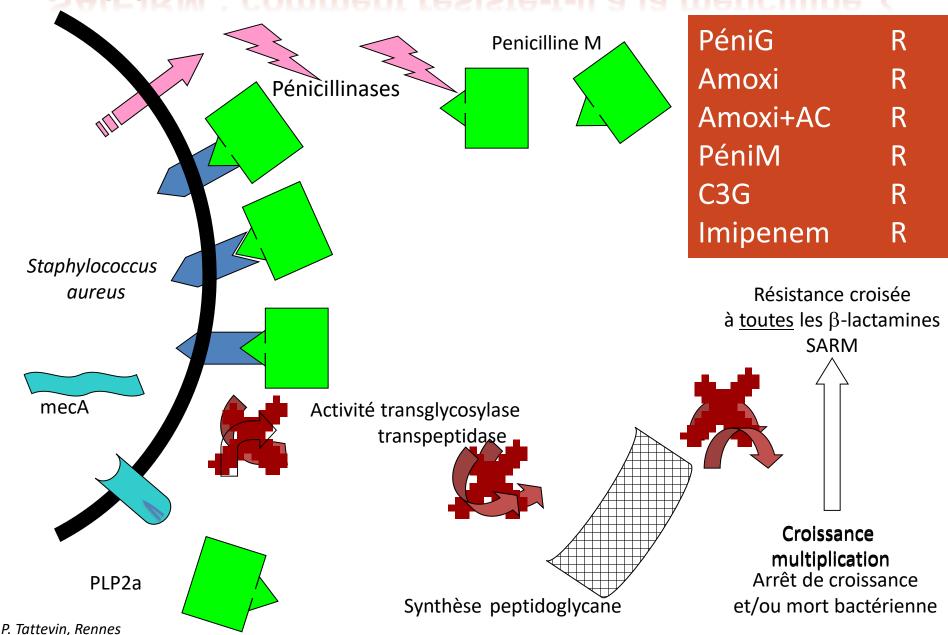
DU ACAI







SA(E)RM: comment résiste-t-il à la méticilline?





Available online at SciVerse ScienceDirect www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM consulte
www.em-consulte.com/en



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,*}

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)
Gram-positive cocci	446	326	345	342	342	348	331	331	388	339	354 (±37)	70.7 (±4.2)
Staphylococcus aureus	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)
Enterococcus spp.	36	27	23	21	21	26	23	33	24	32	27 (±5)	5.3 (±0.9)
Streptococcus 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)
GNB, Enterobacteria	71	50	47	58	48	65	62	73	63	77	61 (±11)	12.3 (±1.7)
Proteus spp.	20	14	19	22	12	21	14	22	15	21	18 (±4)	3.6 (±0.7)
Enterobacter spp.	31	12	13	15	19	19	16	17	12	15	17 (± 6)	3.4 (±0.9)
E. coli	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)
Pseudomonas aeruginosa	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)
Propionibacterium acnes	8	18	21	32	38	42	30	33	37	32	29 (±10)	5.8 (±2.0)
Gram-positive bacilli	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.



Available online at SciVerse ScienceDirect www.sciencedirect.com





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 % (±SD
Staphylococcus aureus						
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	$0.0(\pm 0.0)$
Teicoplanin	0	0	0	0	0	$0.0 (\pm 0.0)$
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)

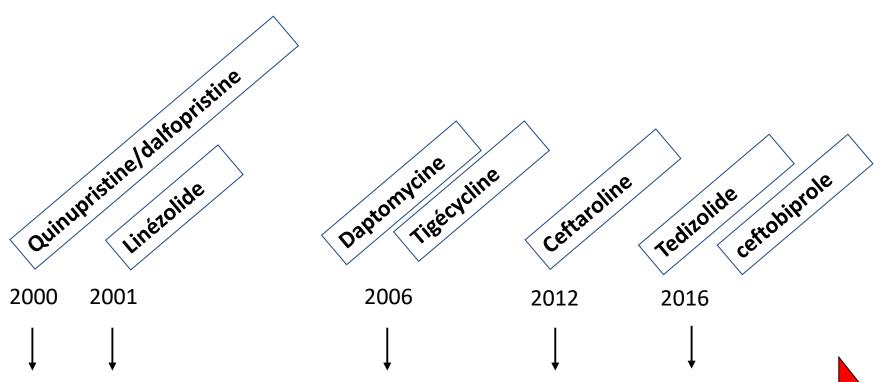
Staphylococcus aureus 2002 / 2015

I+R%	2002	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
N souches	138	94	123	121	101	123	139	129	103
Р	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
мио		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

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
Р	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
мио		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

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

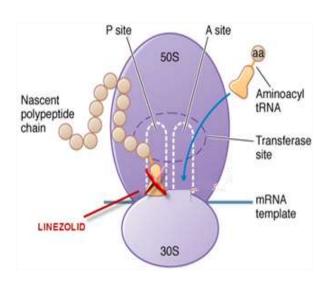


AMM Française

LINEZOLIDE (Zyvoxid®)

• Inhibiteur synthèse protéique

- Fixation ribosome sous-unité 50S
- Nouvelle classe, « nouvelle cible »
 - OXAZOLIDINONES



www.antibiotics-info.org

⇒ peu de résistance croisée

LINEZOLIDE

- Couverture anti-Gram positif (+ anaérobies)
 - BK MDR/XDR
- Formulations IV et orales avec bioéquivalence totale
 - 600mg/12h

Batts and al. Oncology. 2000

- 600mg/24h si clairance de la créatinine <30 ml/min
- Pas d'influence de la prise alimentaire

- Pas d'adaptation au poids ni à la fonction hépatique
- Pas de dosage
 - ½ vie 5 à 7 heures
- Peu sélectionnant

Dryden and al. J Antimicrob Chemother. 2011







Linézolide: caractéristisques

- Bactériostatique
- Anti-toxinique
- Peu ou pas d'associations « intéressantes »
- Coût élevé: 124 €/j : Génériqué
 - 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

Senneville and al. JAC. 2004

- 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

 Green SL and al. JAMA. 2001



Thrombopénie



Thrombopénie avec saignement : 0,1%

Rubinstein E and al. Antimicrob Agents Chemother. 2003

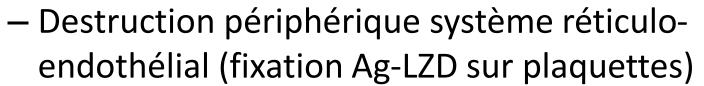
- Thrombopénie > 50% du taux : 7,5% en 2 à 3 semaines.
 - VOIRE 50% de thrombopénie
 - 2 semaines voire dès J10

Birmingham MC and al. Clin Infect Dis 2003

Retour à la normale en 4 à 13 jours

Thrombopénie (2)

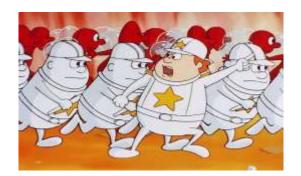
- Mécanisme thrombopénie
 - Toxicité médullaire

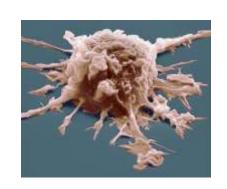


Bernstein WB and al. Ann Pharmacothe. 2003

Leucopénie et pancytopénie : rares +++

Gerson SL and al. Antimicrob Agents Chemother. 2002





Neurotoxicité > 1 à 3 mois

- Neuropathie périphérique
 - Paresthésie, allodynie, Déficit sensibilité épicritique, proprioception
 - Membres inf >> membres sup
 - Gants et chaussettes
 - Motricité +/- conservée

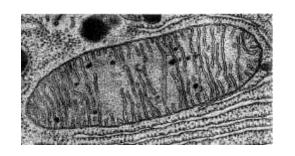
- Neuropathie optique (rare)
 - Perte vision centrale, couleurs

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.
McEinley 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 16;177(6):332

Récupération modérée à bonne

Acidose lactique



- Inhibition métabolisme mitochondrial
 - Métabolisme anaérobie
 - Accumulation acide lactique
 - Acidose

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.

- Nausées, vomissements
- pH diminué, Bicarbonates bas
- Favorisé par co-morbidités/co-médications

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 TTT courts. Réversibles
- 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

Interactions médicamenteuses. Réversibles

LINEZOLIDE

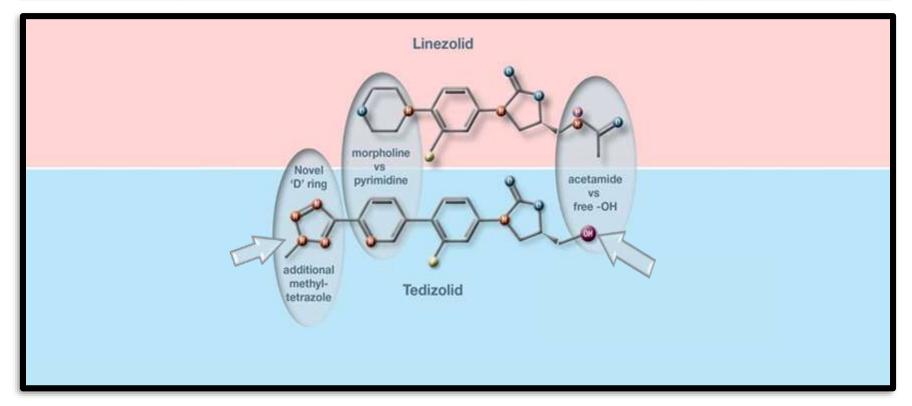
- Excellent anti-GRAM +
 - Bactériostatique
 - Biodisponibilité et spectre



Effets secondaires

- Prévisibles et réversibles pour les traitements courts
- Toxicité au long cours

Tedizolide versus Linezolide



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)

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

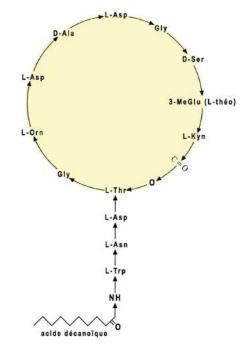
Prokocimer P and al. JAMA. 2013

- Moins d'effets secondaires ?
 - MAO
 - Hématotoxicité ?

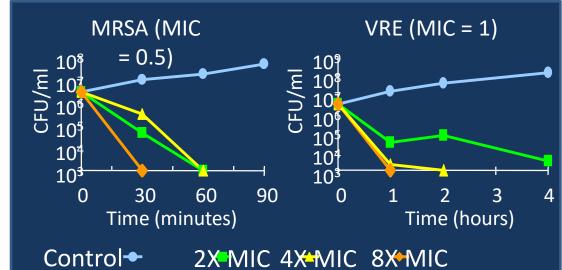
Mireia Mensa Vendrell and al. AAC. 2020 Erica Yookyung Lee and al. AAC 2019 Shao-Huan Lan and al. Antibiotics. 2019

DAPTOMYCINE

- Lipopeptique cyclique
 - Streptomyces roseosporus, 1980

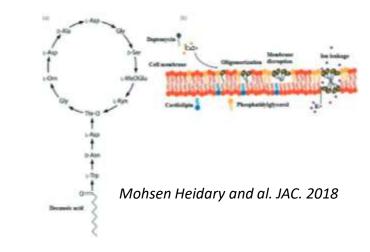


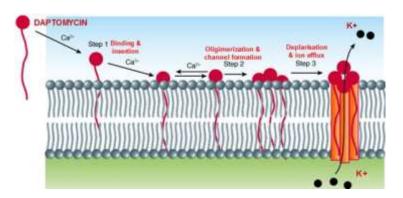
- Bactéricide
 - Concentration dépendant



DAPTOMYCINE

- Insertion intra-membranaire
 - Calcium dépendant
 - Fuite ionique
 - K+, Mg2+
 - Dépolarisation membranaire





Hobbs JK and al. JAC. 2008

- Lyse bactérienne
 - Inhibition transport AA ?

DAPTOMYCINE (2)

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

Rybak M and al. Clin Microbiol Infect. 2006

SURFACTANT PULMONAIRE

Randall CP and al. Antimicrob Agents Chemother. 2013

• Demi-vie longue: 9 heures

Luther MK and al. Antimicrob Agents Chemother. 2015

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

10-12 mg/kg 1x/j

>> AMM (6-8mg/kg)

Associations SYNERGIQUES

- RIFAMPICINE (ouverture paroi?) Rand and al. JAC. 2004 et 2007.
 - Et récupération des Rifam-R
- AMOXICILLINE
 - Diminution charge +

VRE

Sakoulas and al. AAC. 2012.

- GENTAMICINE
- RIFAMPICINE

SARM

Tsuji and al. AAC. 2005.

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

- AMOX/inhibiteur et OXACILLINE
 - PLP1, « See-saw effect »

Rand and Houck and al. AAC. 2004.

Résistances

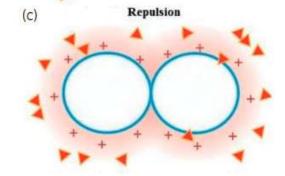
Organism	Gene	Predicted Function	Proposed Mechanism of Resistance
B. subtilis	pgsA	Phosphatidylglycerol synthase	P 1.
	liaFSR	Three-component regulatory system as part of the cell envelope stress response	Repulsion
S. aureus	dltABCD	Proteins that are involved in D-analylation of cell wall teichoic acids	
	mprF	A bifunctional enzyme that catalyzes the lysinylation of phosphatidylglycerol and translocation of lysylphosphatidylglycerol from the inner to the outer leaflet of the cell membrane	
	yyeG	Two-component regulatory system of cell wall synthesis and homeostasis	Repulsion
	cls	Cardiolipin synthase	
	pgsA	Phosphatidylglycerol synthase	
E. faecalis	haFSR	Three-component regulatory system as part of the cell envelope stress response	
	cls	Cardiolipin synthase	Diversion
	gdpD	Glycerophosphoryl diester phosphodiesterase	
E. faecium	liaSR	Histidine kinase and response regulator of three-component regulatory system	
	cls	Cardiolipin synthase	Repulsion
	yyeFG	Two-component regulatory system of cell wall synthesis and homeostasis	

- Naturelles
 - Clivage hydrolytique

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

Acquises

- Gènes mprF, yyCG, rpoB, rpoC
- Répulsion électrostatique +



Mohsen Heidary and al. JAC. 2018

- Exposition pré-existante VANCOMYCINE

Meilleure tolérance...

Adverse Event	Daptomycin (N=120)	Standard Therapy (N=116)	P Value
	no. of p	atients (%)	
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 (≥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

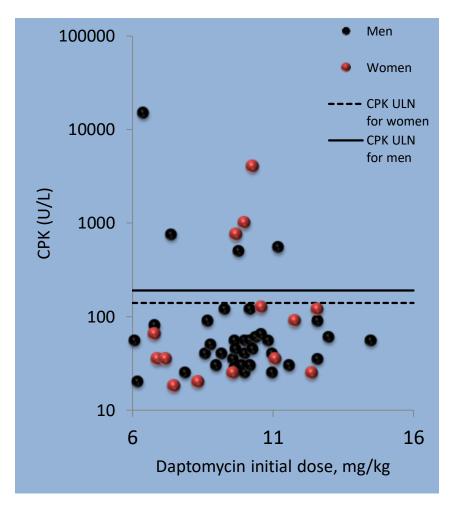
Vance G. Fowler and al. NEJM. 2006

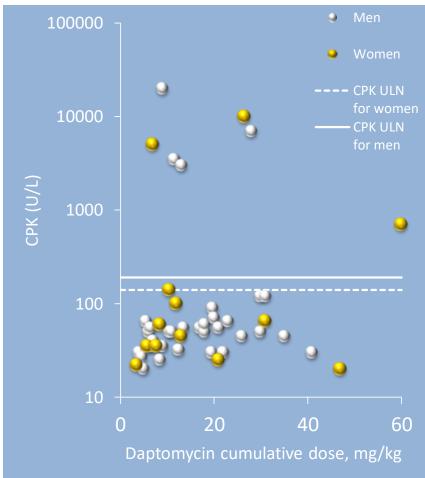
... Mais non absolue

erious 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

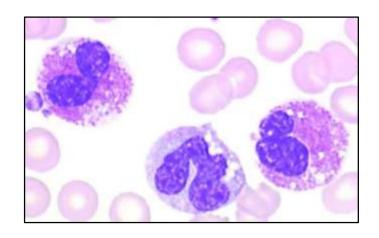




Pneumopathie à éosinophiles

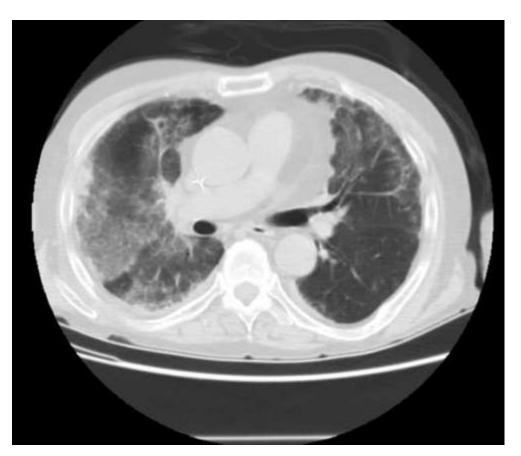
- Durée moyenne : 2,5 semaines
 - 1 à 4,5 semaines

- Fièvre, dyspnée (O2)
 - CRP augmentée (30%)



- Hyperéosinophilie (77%)
 - LBA éosinophilique +++ (32% de cellules)

Opacités/Infiltrats bilatéraux Radio ou TDM



BA Miller et al. Clin Infect Dis 2010

 Pas d'influence de la dose

- Récupération
 - 24H à 1 semaine

Corticoïdes?

DAPTOMYCINE: Résumé

Nombreux avantages :

- Bactéricide, activité anti-biofilm
- Spectre Gram + large
- Peu toxique

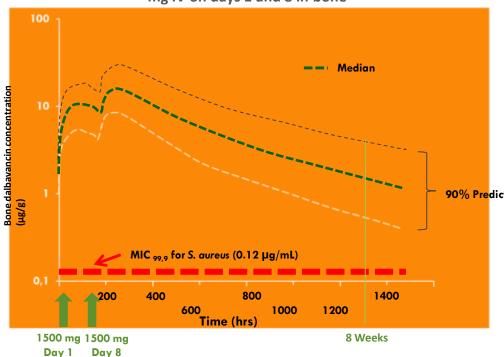
Mais précautions :

- Sélectionnant
- Augmentation des mutants R
- -IV

Simulated mean concentration-time profile with 1,500 mg IV on days 1 and 8 in bone

DALBAVANCINE

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



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

Tissue	samples were collected							
rissue	0.5 day	1 day	3 days	7 days	10 days	14 days		
Plasma (µg/ml) ^a	85.3 (18.9); 31	ND ^b	ND	ND	ND	15.3 (4.1); 31		
Synovium (µg/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 (µg/ml)	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 (µg/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 (µg/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

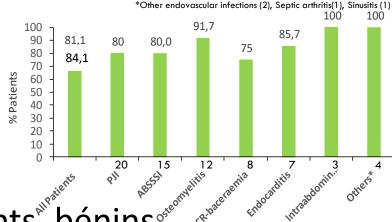
End Point	Dalbavancin	Vancomycin- Linezolid	Absolute Difference (95% CI)
	number/total n	umber (percent)	percentage points
Primary end point			
DISCOVER 1	240/288 (83.3)	233/285 (81.8)	1.5 (-4.6 to 7.9)
DISCOVER 2	285/371 (76.8)	288/368 (78.3)	-1.5 (-7.4 to 4.6)
Both trials	525/659 (79.7)	521/653 (79.8)	-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)

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

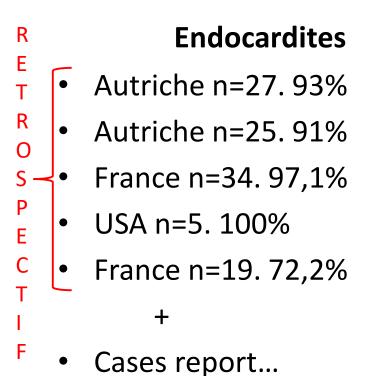
69 patients

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



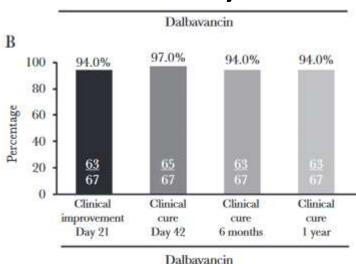
- Succès clinique: 84,1%
 - Effets secondaires : 9 patients, bénins
- Coût (économie 3000 euros/patients)

Autres expériences...



Temi Lampejo. International Journal of Antimicrobial Agents. 2020

Ostéomyélites

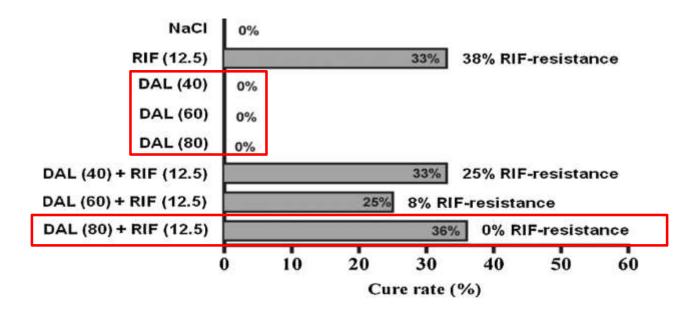


- Limites +++
 - -N
 - SOC (Vancomycine...)

Et le BIOFILM dans tout ça?

Modèle cage

Simulation infection de matériel



DALBAVANCINE: résumé

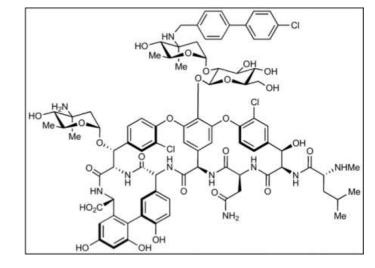
- Spectre Gram +
 - Indications diverses
 - Pas dans le biofilm

- Pharmacocinétique intéressante
 - Mais non modulable

- Parentérale mais intermittente
 - Coût-efficace ?

ORITAVANCINE

Pharmacocinétique similaire



- Biofilm?
 - Données discordantes

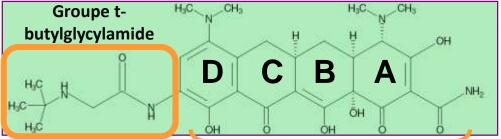
- Activité Enterococcus spp. VRE
 - VanA et VanB



TIGECYCLINE (2006)

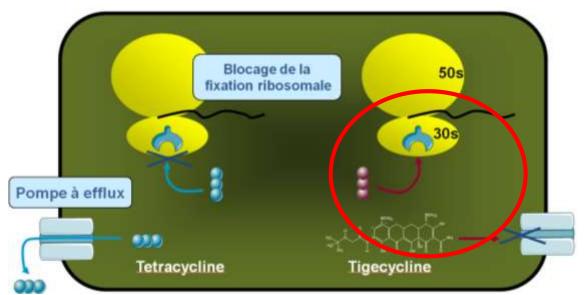
Chopra I and al. Curr Opin in Pharmacology 2001

- Glycylcyclines
 - "Hémi- Minocycline"



Structure commune aux cyclines

Echappement aux résistances classiques



- Blocage de la cible
- •Efflux

Bauer and al. J Antimicrob Chemother, 2004

TIGECYCLINE: Spectre utile

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

	2012 ^a		2011	2011		2004-2012	
	MIC ₉₀	% S	MIC ₉₀	%S	MIC ₉₀	% S	
MSSA	n = 26		n = 1605		N = 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	n = 12		n = 595		N = 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 = piperacillin-tazobactam.

Stein and al. Diagnostic Microbiology and ID. 2013

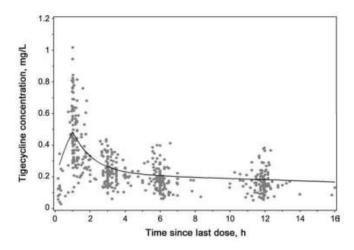
a Data for 2012 are not complete.

b Number of isolates tested against imipenem/meropenem.

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

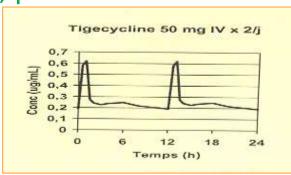
TIGECYCLINE: PK/PD

- Temps dépendant
 - ½ vie 22 à 66h
 - Bactériostatique



Agwuh 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

Infection type	Tigecycline		Comparator		Risk difference, %
	n/N	%	n/N	%	(95% CI) ^a
cSSSI	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)
VAPb	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	
(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	
Thrombocythemia	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; Topoisomérave IV

Gram -

Gram +

Nilius AM and al. Antimicrob Agents Chemother. 2003.

- Sélection de mutants difficile
 - Accumulation de mutations ++

Remy JM and al. JAC. 2012.

- Fitness-cost
- Molécule non chargée
 - Milieux acides, CMI 2 à 4 + basses
 - Pénétration biofilm

Wafi Siala and al. AAC. 2014.

DELAFLOXACINE (2)

- Biodisponibilité orale : 59%
 - Pas d'influence de la nourriture
 - Intéractions avec ions métal : Al, Fe, Mg, Zn
 - Pas d'inhibition CP450

Hoover R and al. Clin Ther. 2016.

Excrétions rénales

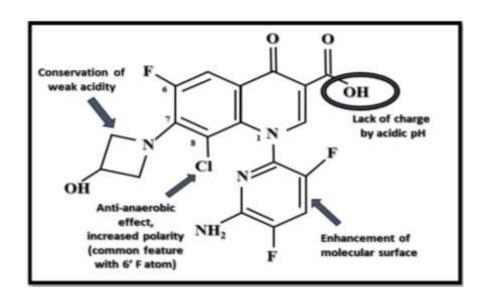
- Hoover RK.J Clin Pharmacol. 2018.
- Adaptation si Cl créat < 30 ml/min

DELAFLOXACINE (3)

- Effets secondaires non rares mais non graves
 - Digestifs 6,1%
 - Cutanés 4,7%

Bassetti M and al. Clin Infect Dis. 2019

– Spécifique des FLQ ? Non... ?



Ceftobiprole medocaril (Mabelio©)

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

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*

Affinité pour :

PBP2a de S. aureus

PBP2x de S. pneumoniae

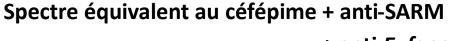
PBP5 de E. faecalis

PBP 1,2,3 et 4

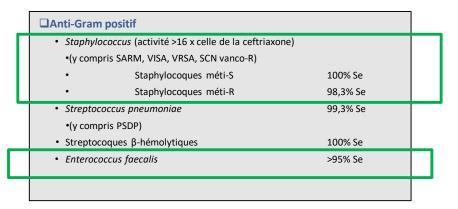
d' E. coli et de P. aeruginosa

Posologie: 500mg sur 2h/8h

CEFTOBIPROLE



+ anti E. faecalis



☐ 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 : 83,4% Se

E.coli, K.pneumoniae

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-bêta-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

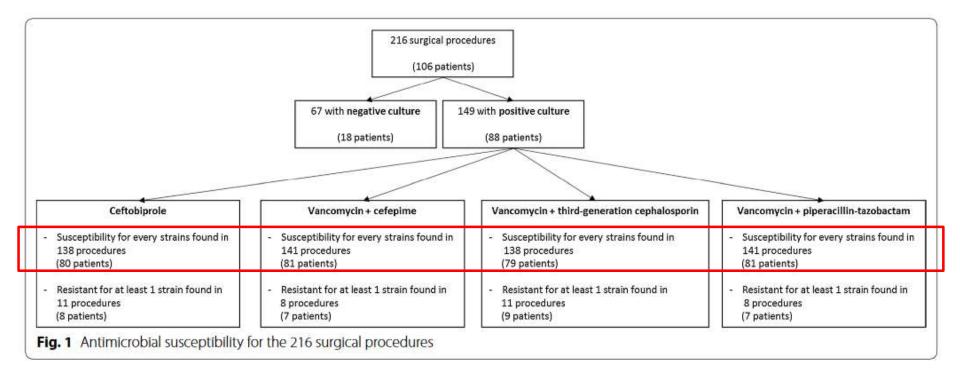
Pyo CAZ-R 20% Se

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	Carbapénèmase s : VIM, IMP, NDM-1		Carbapéné mases : OXA-48

CEFTOBIPROLE: 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/dw019 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

Cëdric Jacqueline 1*, Gilles Amadar 1, Eric Butard 1, Virginie Le Mabecque 1, Anne-Françoise Miègeville 1, Donald Biek 2, Jacohyne Collion 1 and Gilles Potel 1

*Université de Nortes, Nortes Atlantique Universités, Thérapeutiques Cliniques et Expérimentales des Infections, EA3826, F-44000 Nortes, France *Cennis, Inc., 2100 Franklin St, Dollond, 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)	
	S. pneumoniae	S. pneumoniae	
	Streptocoques β-hémolytiques	Streptocoques β-hémolytiques	
	E. faecalis	E. faecalis	
	E. faecium	E. faecium	
Activité anti-Gram négatif	Entérobactéries	Entérobactéries	
	Sauf: Classe A (E-BLSE, KPC) Classe B (métallo-β-lactamases) Classe C (céphalosporinases) Classe D (oxacillinases)	Sauf: Classe A (E-BLSE, KPC) Classe B (métallo-β-lactamases) Classe C (céphalosporinases si élevée) Classe D (oxacillinases)	
	P. aeruginosa	P. aeruginosa	
		Sauf : Classe B (métallo-β-lactamases)	
	H. influenzae	H. influenzae	
Activité anti-anaérobies	Idem amoxicilline-acide clavulanique	Idem amoxicilline-acide clavulanique	
	Sauf Bacteroides fragilis	Sauf Bacteroides fragilis	

Arsenal complet

- Nouvelles classes
- Tissulaires Oxazolidinones
 - l Glycylcyclines
 - Lipoglycopeptique Tissulaires et
 - C5G...

- Indications multiples
 - Au delà des AMM!
- Données à bâtir +++



