



Infections à bacilles à Gram négatif résistants : nouvelles molécules, nouvelles associations

Pr. Vincent CATTOIR

Service de Microbiologie, CHU de Caen
CNR de la Résistance aux Antibiotiques
EA4655, Université de Caen Basse-Normandie

ESKAPE

Enterococcus faecium

Staphylococcus aureus

Klebsiella pneumoniae

Acinetobacter baumannii

Pseudomonas aeruginosa

Enterobacter spp.

Caractéristiques communes :

1. Pathogènes opportunistes
2. Infections nosocomiales
3. **Multi-résistance aux ATB**
4. Transferts génétiques fréquents
5. Adaptation à l'environnement hospitalier
6. Epidémies fréquentes

BGN multi-résistants

Entérobactéries

Résistance aux C_3G

Prédominance des E-BLSE de type CTX-M (depuis 2000), notamment chez *E. coli*

Résistance aux carbapénèmes

Emergence des EPC (depuis 2010)

P. aeruginosa

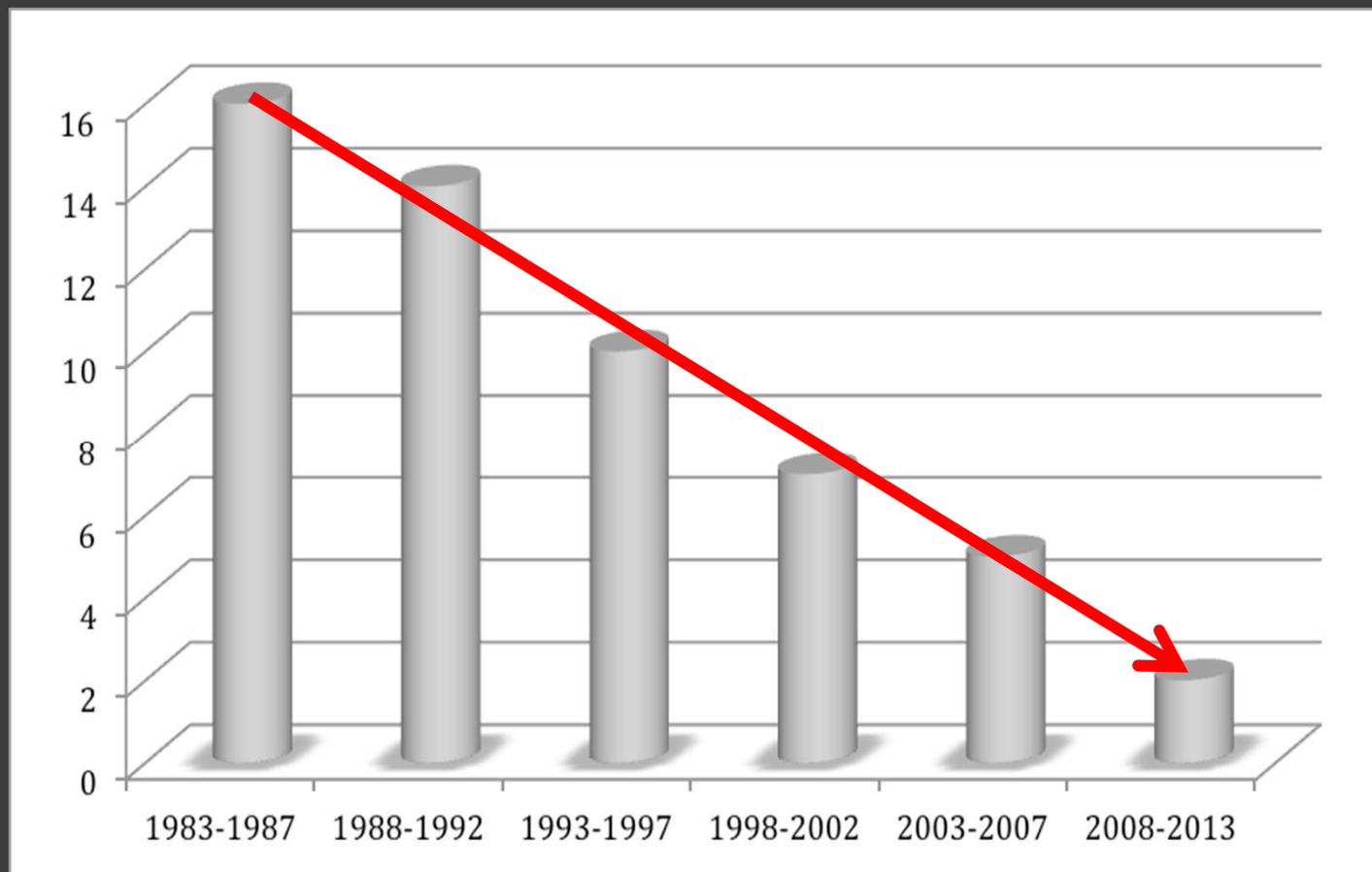
Risque de souches XDR et PDR (sauf colistine)

A. baumannii

Diffusion inquiétante de souches ABRI

Nouveaux ATB

Evolution du nombre d'agents antibactériens (à usage systémique) approuvés par la FDA



D'après Boucher et al., CID 2013

ATB en développement

2013

7 candidats en phase II ou III dont :

- 4 associations β -lactamine/inhibiteur de β -lactamases
- 2 inhibiteurs de la synthèse protéique
- 1 ATB avec un mode d'action original

3 produits prometteurs :

- 1 en phase II interrompue
- 2 en phases I avancées

2010

Lancement du programme « 10 × '20 » (IDSA)

2009

Aucune molécule anti-BGN en phase II ou III

Principales β -lactamases

Classe	Enzyme	Substrats
A	BLSE Carbapénèmase	P, Cé, M P, Cé, M, Ca
B	Métallo- β -lactamase (MBL)	P, Cé, Ca
C	Céphalosporinase	Cé
D	Oxacillinase	P \pm Cé ou Ca

P, pénicillines ; Cé, céphalosporines ; M, monobactames ; Ca, carbapénèmes.

E-BLSE et EPC

Classe	Enzyme	Exemples
A	BLSE Carbapénèmase	CTX-M KPC
B	Métallo- β -lactamase (MBL)	NDM-1
C	Céphalosporinase	
D	Oxacillinase	OXA-48

P. aeruginosa carbapénème-résistant

Classe	Enzyme	Exemples
A	BLSE Carbapénémase	GES
B	Métallo- β -lactamase (MBL)	VIM, IMP
C	Céphalosporinase	
D	Oxacillinase	

ABRI

Classe	Enzyme	Exemples
A	BLSE Carbapénèmase	
B	Métallo- β -lactamase (MBL)	
C	Céphalosporinase	
D	Oxacillinase	OXA-23/24/58

Inhibiteurs de β -lactamases

1. Molécules disponibles :

- Acide clavulanique (amoxicilline, ticarcilline)
- Tazobactam (pipéracilline)
- Sulbactam (ampicilline)

→ Inhibition de certaines β -lactamases de classe A

2. Produits en développement :

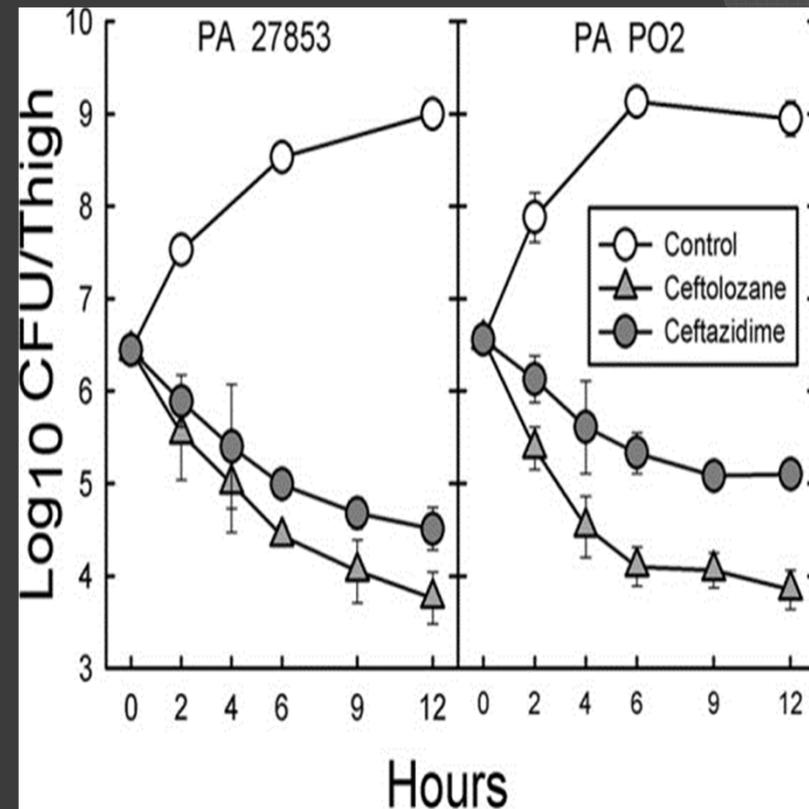
- Avibactam
- MK-7655

Ceftolozane/tazobactam

Nouvelle céphalosporine avec une **activité accrue sur *P. aeruginosa*** (affinité importante pour PLP et moins sensible à Case et efflux)

$CMI_{50} = 0,5-4 \text{ mg/L}$ (soit **8-16 + active que CAZ et FEP**)

Activité **bactéricide + rapide** (modèle murin d'infection de cuisse)



Takeda et al., AAC 2007 ; Bulik et al., AAC 2010 ;
Craig & Andes AAC 2013

Ceftolozane/tazobactam

Active sur entérobactéries **MAIS** dégradées par BLSE et céphalosporinases hyperproduites

Activité restaurée par association avec tazobactam (2:1)

- CMI₅₀ à 1 mg/L chez *E. coli* CTX-M(+)
- CMI₅₀ à 4 mg/L chez *K. pneumoniae* CTX-M(+)

Inactive (seule ou associée) sur EPC et *A. baumannii*

Ceftolozane/tazobactam

Phases II

Ceftolozane IV seule
Non inférieure à CAZ IV dans
IUc

Ceftolozane-tazobactam IV
(1000/500 mg q8h)
(+ MTR IV 500 mg q8h)
Dans IIAc
vs MEM IV (1000 mg q8h)
(Résultats non disponibles)

Phases III (toutes en cours)

Dans IUc vs LEV IV

Dans IIAc (+ MTR) vs MEM IV

Dans PAVM vs TZP IV

Ceftazidime/avibactam

Nouvel I β L (anc. NXL104) sans activité intrinsèque antibactérienne

Association avec CAZ active sur entérobactéries et *P. aeruginosa* mais activité modérée sur *A. baumannii*

Espèce bactérienne (nombre de souches)	CAZ			CAZ + NXL104		
	CMI ₅₀	CMI ₉₀	% S ^a	CMI ₅₀	CMI ₉₀	% S
<i>Escherichia coli</i> (1097)	≤ 0,25	0,5	96,2	0,12	0,25	100
<i>Proteus mirabilis</i> (85)	≤ 0,25	≤ 0,25	100	≤ 0,06	0,12	100
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (357)	≤ 0,25	1	97,8	0,12	0,5	100
<i>Klebsiella oxytoca</i> (96)	≤ 0,25	0,5	100	0,12	0,5	100
<i>Enterobacter cloacae</i> (144)	0,5	16	88,9	0,25	0,5	100
<i>Enterobacter aerogenes</i> (33)	≤ 0,25	> 32	83,3	0,25	0,5	100
<i>Serratia marcescens</i> (75)	0,5	1	97,3	0,25	0,5	98,7
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (470)	4	32	82,1	2	8	94,3
<i>Acinetobacter baumannii</i> (23)	4	> 32	73,9	8	> 16	60,9

Ceftazidime/avibactam

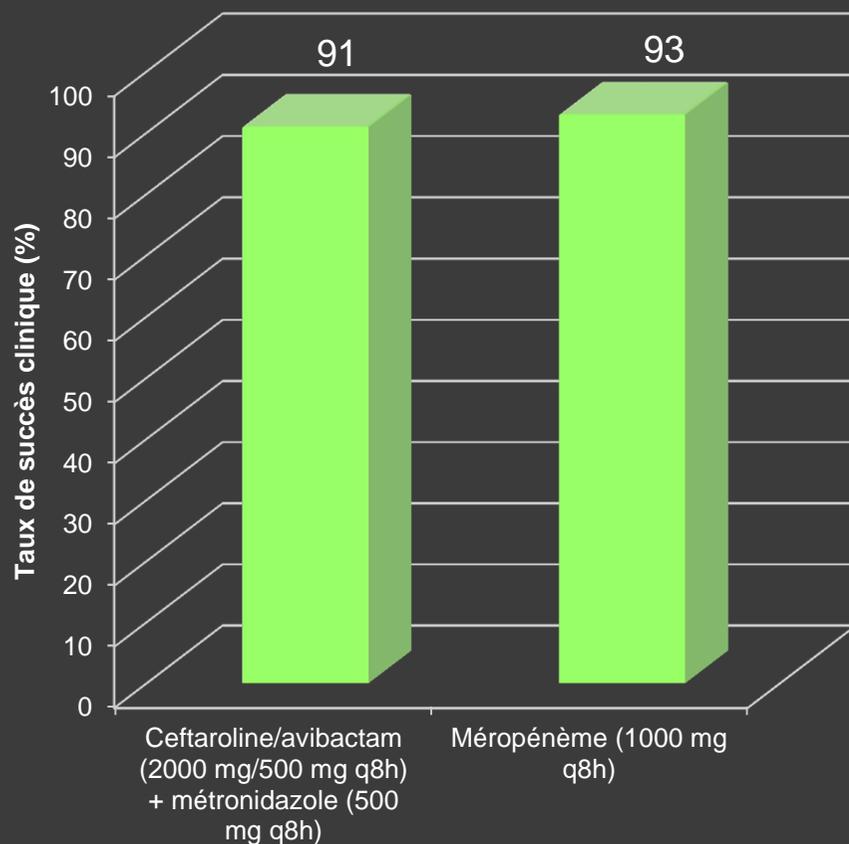
Mécanisme de résistance	Nombre de souches testées	CAZ		CAZ + NXL104	
		CMI ₅₀	CMI ₉₀	CMI ₅₀	CMI ₉₀
CTX-M	57	8	64	0,25	0,5
KPC	59	≥ 128	≥ 128	0,12	1
BLSE/AmpC + imperméabilité	32	≥ 128	≥ 128	1	2
OXA-48	23	16	≥ 128	0,5	1
Métallo-β-lactamase (IMP, VIM, NDM)	48	≥ 128	≥ 128	≥ 128	≥ 128

Puissant inhibiteur des enzymes de **classe A et C** et de certaines oxacillinases (dont OXA-48)

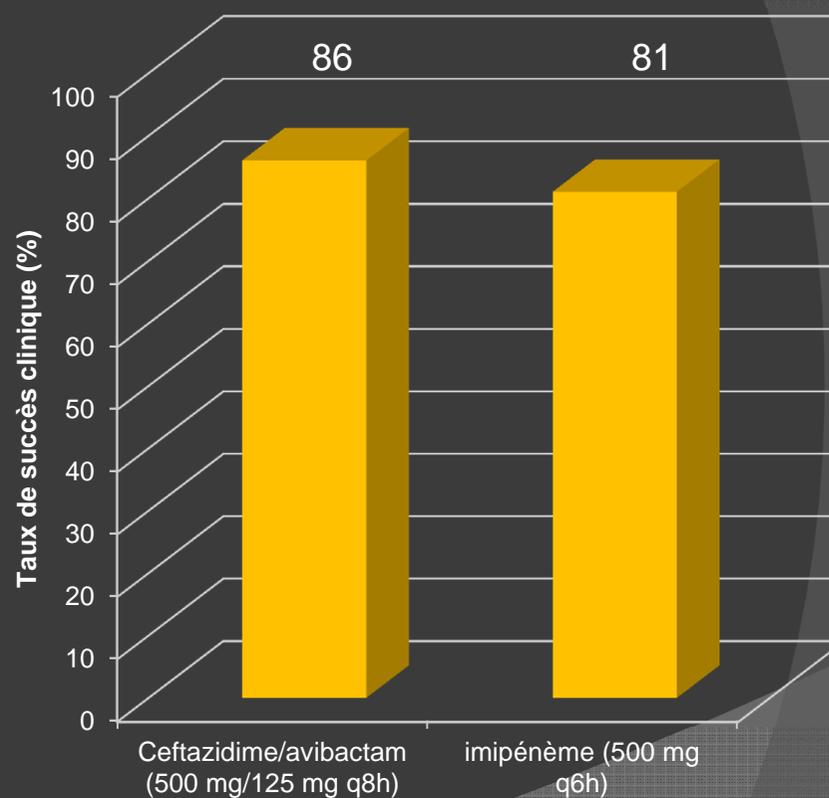
MAIS inactif sur les MBL

Ceftazidime/avibactam

IIAc (phase II)



IUc (phase II)



Pas de différence de tolérance

Lucasti et al., JAC 2013 ; Vazquez et al., CMRO 2012

Ceftazidime/avibactam

Phases III
(toutes en cours)

Dans IUc vs DOR IV
(avec relais *per os* par CIP ou SXT)

Dans IIAc (+ MTR) vs MEM IV

Dans pneumonies nosocomiales (dont PAVM) vs MEM IV

Ceftaroline/avibactam

Nouvelle **céphalosporine anti-SARM** approuvée par la FDA en 2010 dans les traitement des IPTM et PAC

Active sur entérobactéries sensibles aux C_3G (\approx CTX) ; **MAIS** inactivée par BLSE et carbapénèmases → Association avec avibactam

Espèce	CMI ceftaroline/avibactam (mg/L)	
	CMI ₅₀	CMI ₉₀
<i>E. coli</i> non-BLSE	≤0,03	0,06
<i>E. coli</i> BLSE	0,06	0,12
<i>Klebsiella</i> spp. non-BLSE	0,06	0,12
<i>Klebsiella</i> spp. BLSE	0,12	0,5
<i>E. cloacae</i> CAZ-S	0,12	0,25
<i>E. cloacae</i> CAZ-R	0,25	1

Inactive sur *P. aeruginosa* et *A. baumannii*

Ceftaroline/avibactam

Phase II
(en cours)

Dans IUc

Ceftaroline/avibactam IV
(600 mg/600 mg q8h ou q12h)

vs

Doripénème IV
(500 mg q8h)

Imipénème/MK-7655

Puissant inhibiteur des **enzymes A et C** proche de l'avibactam

Espèce	CMI imipénème (mg/L)	
	- MK-7655	+ MK-7655
<i>Enterobacteriaceae</i>		
KPC	2->64	0,12-1
AmpC/BLSE + imperméabilité	2-16	0,25-1
OXA-48	4->64	0,5->64
MBL	4->64	4->64
<i>P. aeruginosa</i>		
wt	0,25-2	0,12-0,5
IMP-R	16->64	1-4
Case hyperproduite	2-32	0,5-4
MDR	8-64	2-16

Inactif sur MBL et activité limitée sur *A. baumannii*

Imipénème/MK-7655

Phases II
(en cours)

Dans IUc et IIAc

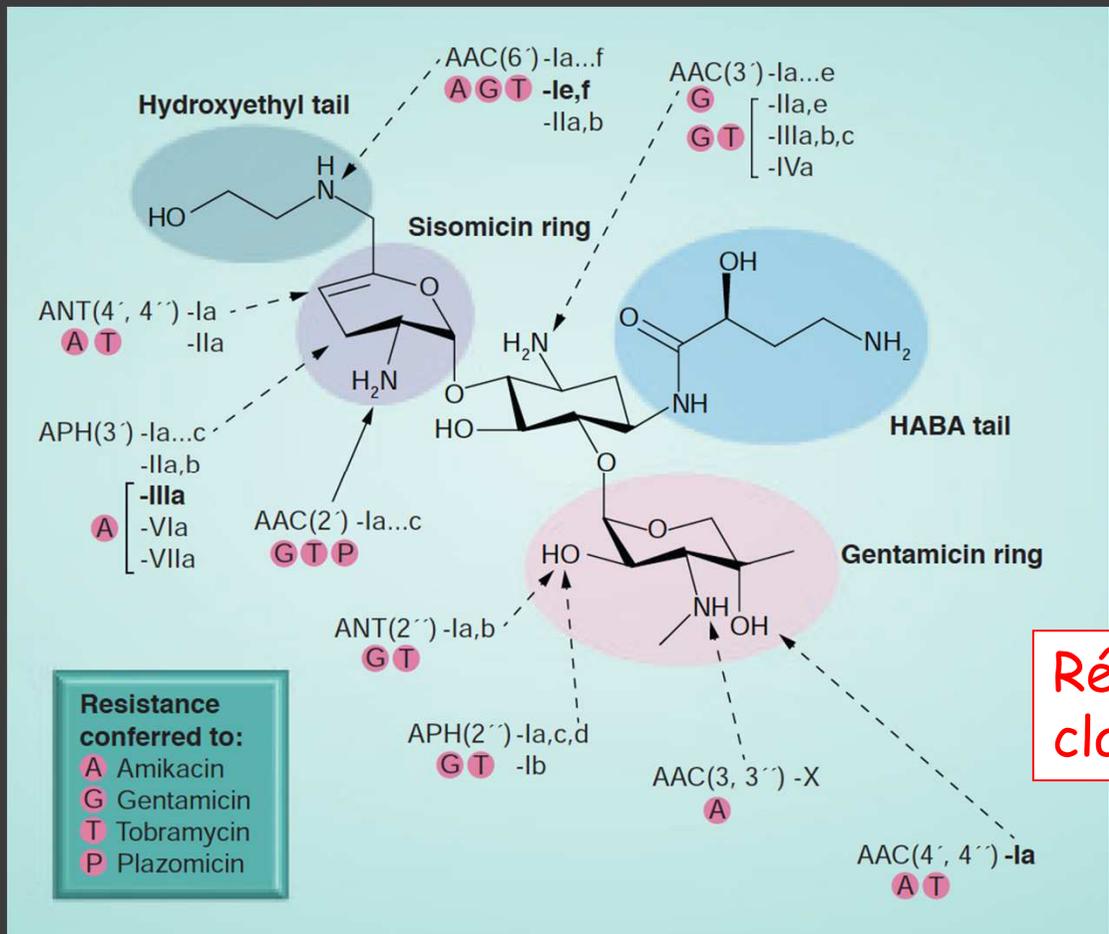
Imipénème (500 mg) IV

Imipénème (500 mg) + MK-7655 (125 mg) IV

Imipénème (500 mg) + MK-7655 (250 mg) IV

Plazomicine

Nouvel aminoside dérivé de la **sisomicine** (anc. ACHN-490)



Résiste aux enzymes classiques

Plazomicine

Bacteria	Plazomicin			Amikacin		Gentamicin		Tobramycin	
	MIC range	MIC ₅₀	MIC ₉₀						
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0.12 to >128	8	16	32	>64	64	>64	32	>64
<i>Escherichia coli</i>	0.06–16	1	2	2	32	0.5	32	0.5	32
<i>Enterobacter</i> spp.	0.25–64	0.5	1	16	>32	2	>64	32	32
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0.12–64	0.5	1	1	32	1	64	32	>64
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0.12–256	8	32	16	>64	8	>64	1	64

Bonne activité sur entérobactéries (BLSE et KPC), MAIS aucune activité sur les souches productrices de méthylases (ex. Arm, Rmt)

Activité variable sur *P. aeruginosa* et *A. baumannii*

NB : Excellente activité sur SARM (CMI₅₀ à 1 mg/L)

Plazomicine

Principales caractéristiques :

- Bactéricidie rapide
- Synergie avec β -lactamines
- Faible absorption orale
- Administration parentérale
- Élimination rénale (forme inchangée)
- Meilleure tolérance

Phase II
(en cours)

Dans IUc et PNA

Plazomicine IV
(10 et 15 mg/kg q24h)

vs

Lévofloxacine IV
(750 mg q24h)

Eravacycline

Tétracycline (anc. TP-434) de nouvelle génération (**fluorocyclines**) résistant aux principaux mécanismes de R classiques :

Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$) for <i>E. coli</i> strain expressing:	
	<i>tet(M)</i>	<i>tet(K)</i>
TP-434	0.063	0.031
Tigecycline	0.13	0.063
Doxycycline	64	4
Minocycline	64	1
Tetracycline	128	128

Large spectre d'action (G^+ et G^- aé. et ana.), y compris souches productrices de **BLSE et carbapénèmases** ($\text{CMI}_{50} = 0,25-0,5 \text{ mg/L}$)

Activité intéressante sur *A. baumannii* et limitée sur *P. aeruginosa*

Eravacycline

Phase II
(résultats non disponibles)

Dans IIAC
Eravacycline IV
(1 et 1,5 mg/kg q12h)

vs

Ertapénème IV
(1 g q24h)

Phase III
(en cours)

Dans IIAC

Eravacycline IV
(1 mg/kg q12h)

Biodisponibilité à 28 %
→Phase I forme orale
(en cours)

Brilacidine

Apparenté aux **peptides naturels** de défense antimicrobienne

Agit par insertion dans les **membranes cellulaires**

Actif sur **entérobactéries MAIS** pas sur *P. aeruginosa* ni *A. baumannii*

Actuellement en **phase II** dans le traitement des IPTM (*versus* daptomycine)

Autres molécules

1. GSK 052 (anc. AN3365) :

- Composé **boré**, inhibant la leucyl-ARNt synthétase
- Bonne activité sur entérobactéries (**BLSE, KPC**)
- 2 études de **phase II** (IUc, IIAc) interrompues

2. BAL300372 :

- Sidérophore de la classe des **monosulfactames**
- Proche des monobactames → anti-BGN (**CTX-M**)
stable vis-à-vis des MBL
- Association probable au méropénème en phase II

3. Carbavance :

- Association **biapénème** (Japon) + **RPX7009**
- Puissant inhibiteur des enzymes de classe A (**KPC**)
- Inactif sur MBL

Conclusion

POINTS POSITIFS :

- 7 nouvelles molécules (phase II ou III) en 4 ans
- Plusieurs drogues actives sur entérobactéries (BLSE, KPC) fréquemment retrouvées en clinique
- Association intéressante aztréonam/avibactam

POINTS NEGATIFS :

- 6 molécules sur 7 avec un mode d'action non original
- Pas d'ATB actif sur bactéries productrices de MBL et sur *A. baumannii*