

LES 2 DERNIERS NOUVEAUX ANTIBIOTIQUES ANTI-BGN : CEFTOLOZANE-TAZOBACTAM ET CEFTAZIDIME AVIBACTAM

ASPECTS BACTÉRIOLOGIQUES

XXIV^{ème} JRPI Journée Régionale de Pathologie Infectieuse



Université Lille 2
Droit et Santé



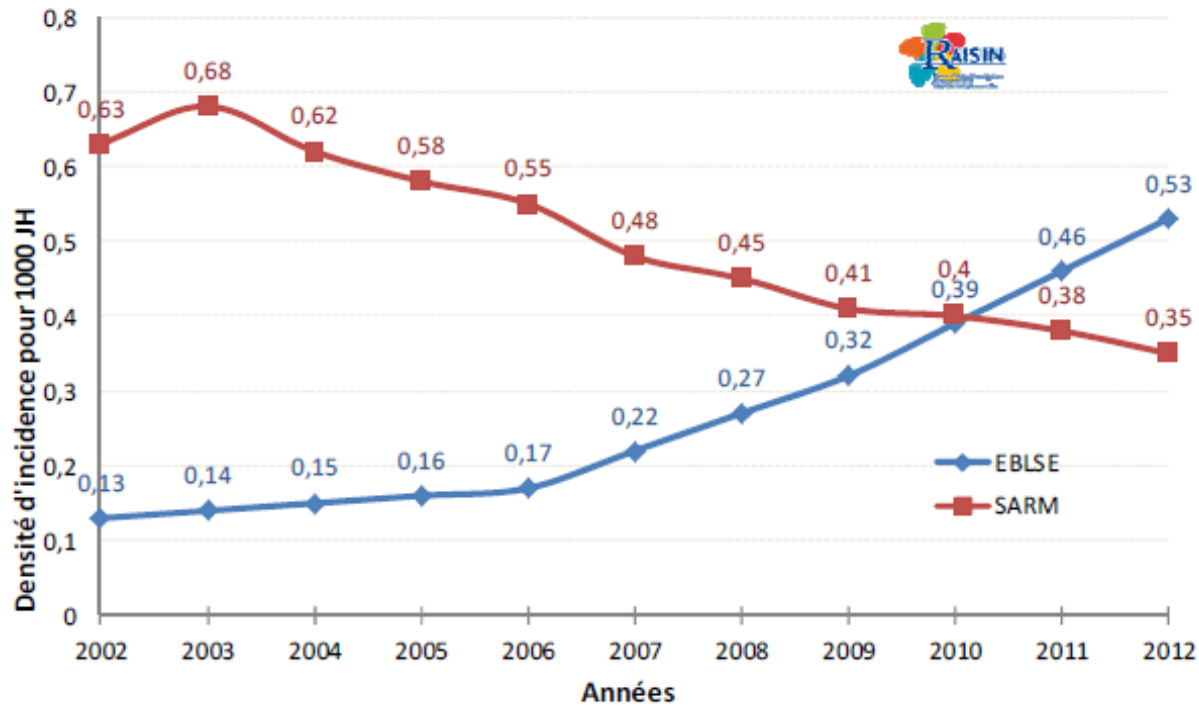
Dr Caroline LOIEZ
Service de Bactériologie
CHU Lille

10/10/2017

E-BLSE : évolution préoccupante

❑ Crise de la résistance aux antibiotiques

- Sous contrôle pour les **cocci à Gram positif**
- Toujours d'actualité pour les **bacilles à Gram négatif** : pandémie



E-BLSE : évolution préoccupante

❑ Crise de la résistance aux antibiotiques

❑ Différents types de BLSE : classification des β -lactamases (Ambler)

A

- ❑ Pénicillinases (TEM, SHV)
- ❑ **BLSE de type TEM, SHV, CTX-M...**
- ❑ Sérine carbapénémases (KPC, GES...)

B

- ❑ Métallo-bêta-lactamases (VIM, IMP, NDM)

C

- ❑ Céphalosporinases (AmpC)

D

- ❑ Oxacillinases (OXA)
- ❑ **BLSE de type OXA**
- ❑ Oxa-carbapénémases (OXA-48, variants)

❑ **BLSE de classe A :**

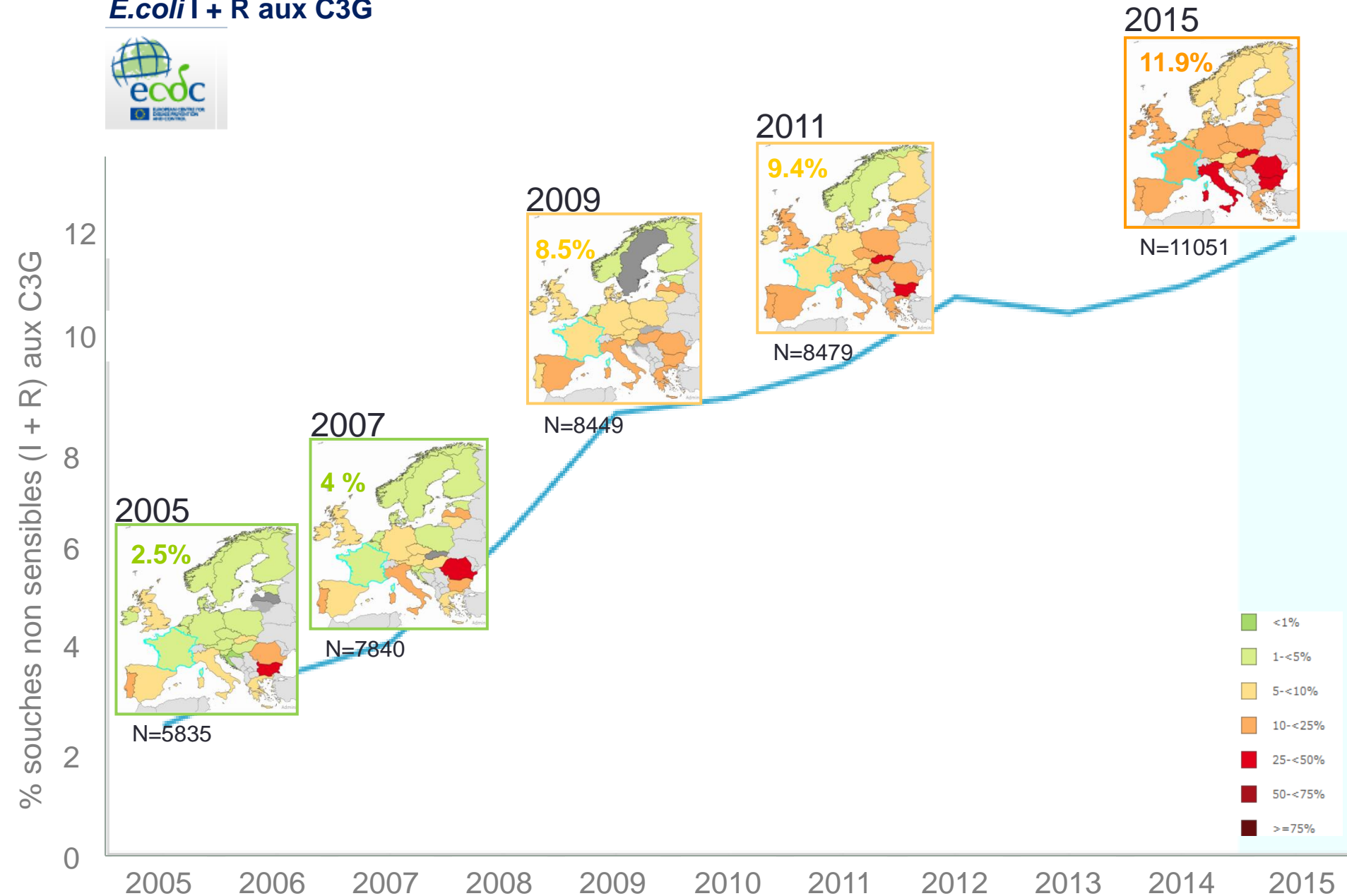
- **BLSE de type TEM** (TEMONEIRA – 1^e patient) : plus de 150 dérivés de TEM-1/2 dont plus de 100 BLSE
- **BLSE de type SHV** (SULFHYDRYL VARIABLE) : phénotype BLSE pour la majorité des dérivés de SHV-1
- **BLSE de type CTX-M** (CEFOTAXIMASE-MUNICH) : nombreux variants de CTX-M, ayant diffusé largement d'où modification de l'épidémiologie des BLSE à l'hôpital mais aussi en ville
- **BLSE de type PER** (PSEUDOMONAS EXTENDED RESISTANCE) :
- **BLSE de type VEB** (VIETNAM EXTENDED-SPECTRUM BETA-LACTAMASE)
- **BLSE de type GES** (GUYANA EXTENDED-SPECTRUM BETA-LACTAMASE)
- **Autres BLSE de classe A** : **SFO-1** (*Serratia fonticola*) ; **BES-1** (Brazilian extended-spectrum β -lactamase) ; **BEL-1** (Belgium extended-spectrum β -lactamase) ; **TLA-1** (Tlahuicas, tribu indienne)...

❑ **BLSE de classe D :**

- **BLSE de type OXA** (OXACILLINASE) : pouvant ne pas hydrolyser les C3G/C4G

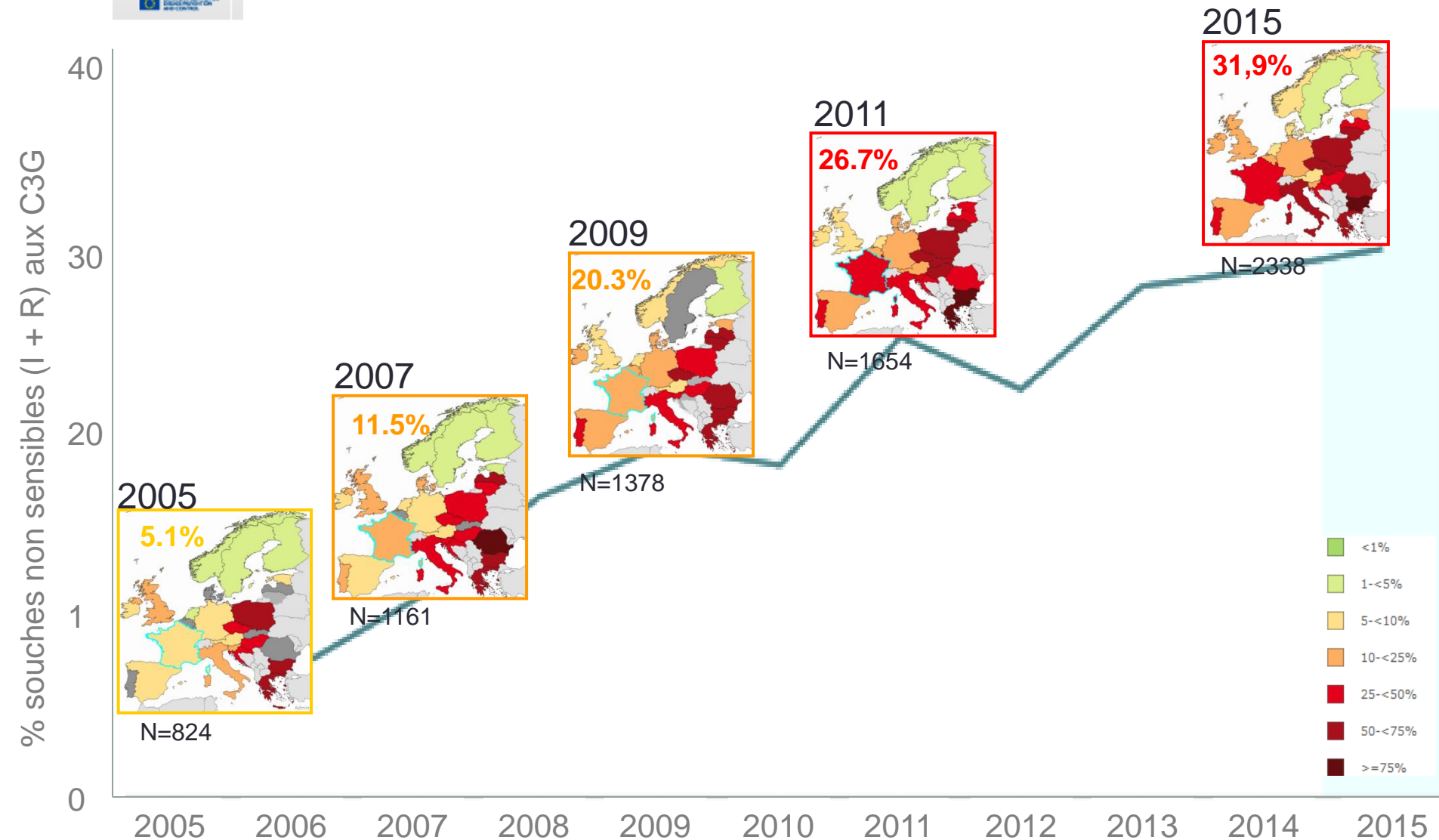
E-BLSE : évolution préoccupante

E.coli I + R aux C3G



E-BLSE : évolution préoccupante

K.pneumoniae I + R aux C3G

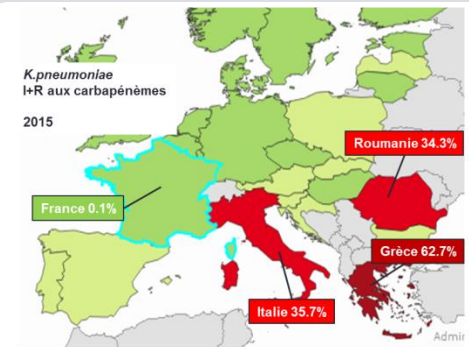
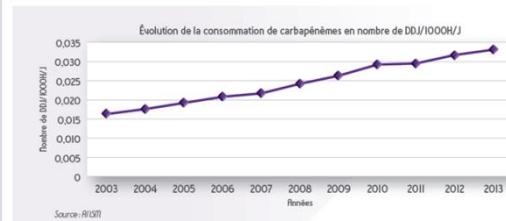


Antibiotiques de référence : les carbapénèmes

Carbapénèmes = traitement de référence des infections documentées à E-BLSE

Choix justifié par de meilleurs résultats en terme de survie et d'éradication bactérienne

Fausse bonne idée



Molécules non équivalentes

- Ertapénème = bon compromis entre efficacité et moindre risque d'émergence de résistance
- Mais ↑ CMI de certaines E-BLSE pour l'ertapénème

Consommation des carbapénèmes

x 2 en 10 ans dans les hôpitaux français (données AFSSAPS)

Emergence de résistance aux carbapénèmes

- Plusieurs mécanismes
- Plusieurs types de carbapénémases
- → impasse thérapeutique

Carbapénèmases

A

- Pénicillinases (TEM, SHV)
- BLSE de type TEM, SHV, CTX-M...
- Sérine carbapénèmases (KPC, GES...)**

B

- Métallo-bêta-lactamases (VIM, IMP, NDM)**

C

- Céphalosporinases (AmpC)

D

- Oxacillinases (OXA)
- BLSE de type OXA
- Oxa-carbapénèmases (OXA-48, variants)**

Carbapénèmases de classe A :

Inhibé par clavulanique

- Entérobactéries
- *Pseudomonas*

- KPC
- GES

Carbapénèmases de classe B :

Inhibé par EDTA

- Entérobactéries
- *Pseudomonas*
- *Acinetobacter*

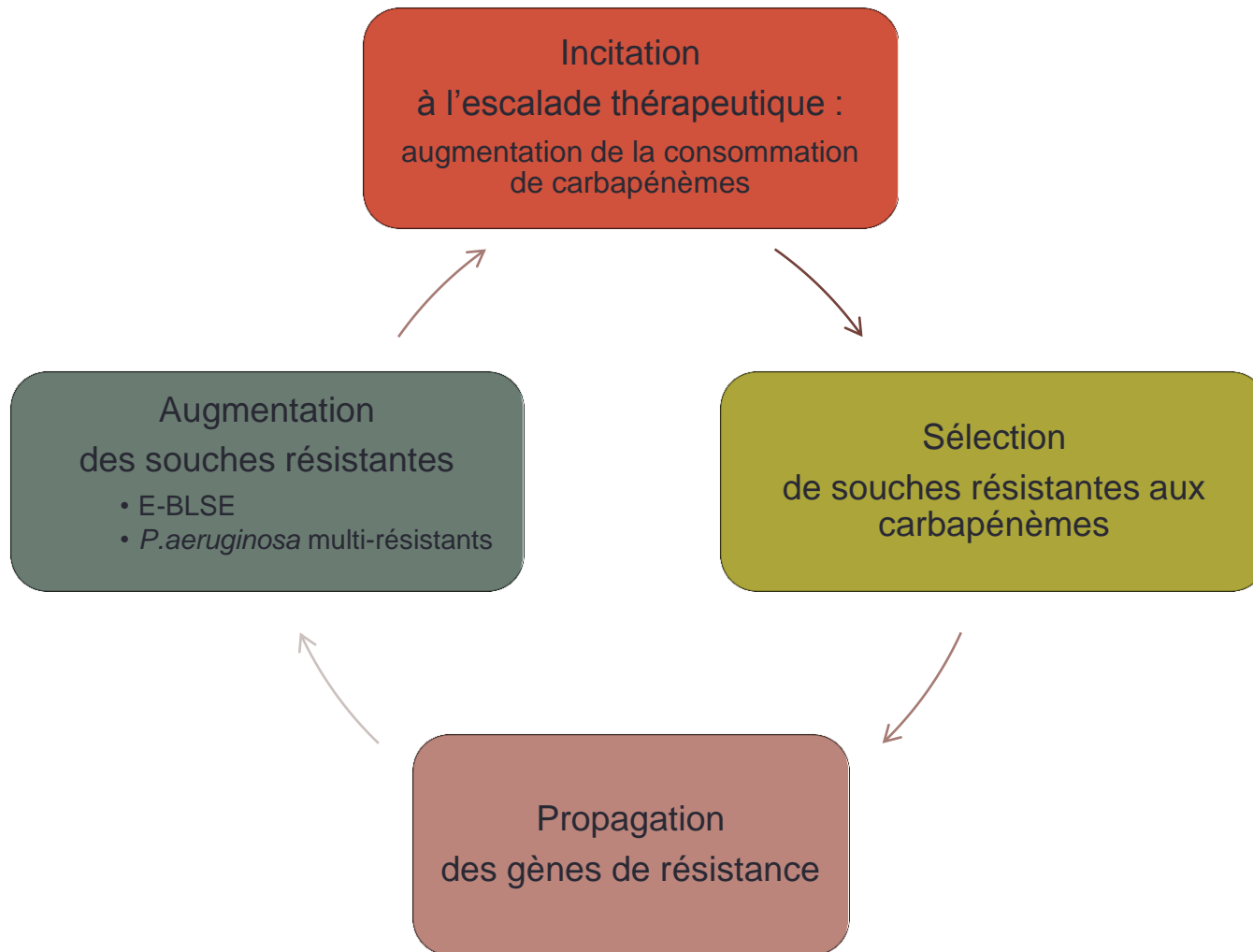
- VIM
- IMP
- NDM-1

Carbapénèmases de classe D :

- Entérobactéries
- *Pseudomonas*
- *Acinetobacter*

- OXA-48
- variants

Cercle vicieux



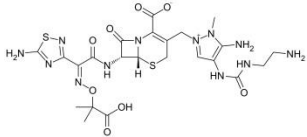
IMPORTANCE DE L'ÉPARGNE DES CARBAPÉNÈMES

Nouveaux ATB anti-Gram négatif

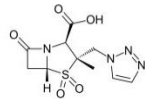
- ❑ Ceftolozane / Tazobactam ZERBAXA®
- ❑ Ceftazidime / Avibactam AVICAZ® / ZAVICEFTA®

Ceftolozane / Tazobactam (ZERBAXA®)

Nouvelle « C3G » + Inhibiteur de β -lactamase



Ceftolozane
C3G



Tazobactam
Inhibiteur
 β -lactamine

AMM depuis 2016

- Classe : **nouvelle** céphalosporine de « 3^{ème} génération » + inhibiteur de β -lactamase
- Mode d'action : ratio 2/1
 - **Ceftolozane** = « C3G » en se liant aux PLP, entraînant l'inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire bactérienne et ainsi la mort ϕ
 - Spectre d'activité de la ceftazidime
 - Vitesse de bactéricidie meilleure
 - Stabilité vis-à-vis des céphalosporinases hyperproduites meilleure
 - Activité sur *P.aeruginosa* 8 à 16 fois supérieure
 - Activité moindre sur les E-BLSE d'où association avec le tazobactam
 - **Tazobactam** = **inhibiteur β -lactamine** structurellement apparentée aux pénicillines, inhibant de nombreuses β -lactamases par liaison irréversible au site actif des β -lactamases

1g



0.5g

- Disponible uniquement par voie I.V.
- Action temps-dépendant **bactéricide**
- Posologie recommandée : 1 g / 500 mg x 3/j sur 1h I.V. mais 3g/8h envisagée dans les pneumonies

Spectre du Cefotolozane / Tazobactam (ZERBAXA®)

❑ Bactéries à Gram négatif essentiellement :

- **Entérobactéries** dont E-BLSE
 - Classe A : TEM, SHV, CTX-M
 - Classe D : OXA-BLSE
- ***Pseudomonas aeruginosa***

	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

❑ Bactéries à Gram positif : streptocoques

- *S. anginosus*, *S. constellatus*, *S. salivarius*

❑ Bactéries anaérobies : activité limitée

- *Fusobacterium* spp.
- *Propionibacterium* spp.

mais inactif sur ***Bacteroides* spp.** et ***Clostridium* spp.**

❑ Inactif sur :

- ❑ *S. aureus*
- ❑ *E. faecalis*, *E. faecium*
- ❑ Entérobactéries AmpC plasmidique
- ❑ *Stenotrophomonas*, *Acinetobacter*
- ❑ Carbapénèmases de classe A (KPC), classe B (NDM1, IMP, VIM), et classe D (oxa48)

Concentrations et diamètres critiques établis par le CASFM et l'EUCAST pour le Ceftolozane /Tazobactam

Espèce	Concentrations critiques (mg/l)		Diamètres critiques (mm)	
	S	R	S	R
Entérobactéries	≤ 1	> 1	≥ 23	< 23
<i>P. aeruginosa</i>	≤ 4	> 4	≥ 24	< 24
Concentrations critiques non liées à l'espèce	≤ 4	> 4		

Indications AMM du Ceftolozane/Tazobactam



Infections **intra-abdominales compliquées**



Infections **urinaires compliquées** / Pyélonéphrites aiguës

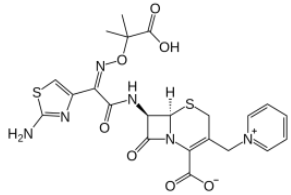


Etude en cours dans les **infections pulmonaires**

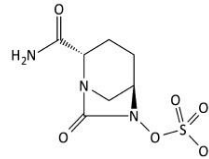
Ceftazidime / Avibactam (AVYCAZ[®] / ZAVICEFTA[®])

C3G

+ nouvel inhibiteur de β -lactamase



Ceftazidime
C3G



Avibactam
Inhibiteur
non β -lactamine

AMM depuis le 16 janvier 2017

- Classe : céphalosporine de troisième génération + **nouvel inhibiteur de β -lactamase**
 - Mode d'action : ratio 4/1
 - **Ceftazidime** = **C3G** en se liant aux PLP, entraînant l'inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire bactérienne et ainsi la mort cellulaire
 - **Avibactam** = **inhibiteur non β -lactamine**, inhibant de nombreuses β -lactamases par liaison réversible au site actif des β -lactamases
- Pas d'activité intrinsèque anti-bactérienne

2g



0.5g

- Disponible uniquement par voie I.V.
- Action temps-dépendant **bactéricide**
- Posologie recommandée : 2 g / 500 mg x 3/j sur 2h I.V.

Spectre de la Ceftazidime/Avibactam (ZAVICEFTA®)

❑ Bactéries à Gram négatif essentiellement :

- **Entérobactéries** dont E-BLSE et certaines EPC

- Classe A : E-BLSE (TEM, SHV, CTX-M), carbapénèmases KPC (1^{ère} souche KPC résistante décrite)
- Classe C : ampC
- Certaines classes D dont oxa-48

- ***Pseudomonas aeruginosa***

	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

❑ Bactéries anaérobies : pas ou peu d'activité

mais inactif sur ***Bacteroides spp.*** et ***Clostridium spp.***

❑ Inactif sur :

- ❑ ***S.aureus***
- ❑ ***E.faecalis, E.faecium***
- ❑ ***Stenotrophomonas, Acinetobacter ?***
- ❑ Carbapénèmases de **classe B** (NDM1, IMP, VIM) et la plupart des carbapénèmases de **classe D**

Concentrations et diamètres critiques établis par le CASFM et l'EUCAST pour la ceftazidime / avibactam

Espèce	Concentrations critiques (mg/l)		Diamètres critiques (mm)	
	S	R	S	R
Entérobactéries	≤ 8	> 8	≥ 13	< 13
<i>P. aeruginosa</i>	≤ 8	> 8	≥ 17	< 17

Indications AMM de la ceftazidime / avibactam



Infections **intra-abdominales compliquées**



Infections des **voies urinaires compliquées** dont pyélonéphrites



Pneumonies nosocomiales dont les pneumonies nosocomiales acquises sous ventilation mécanique (PAVM)



Infections dues à des **bactéries aérobies à Gram négatif** chez des patients adultes pour qui les options thérapeutiques sont limitées


Ceftolozane/Tazobactam versus Ceftazidime/Avibactam

		Ceftolozane / Tazobactam	Ceftazidime / Avibactam
Posologie		1,5g/8h sur 1h	2,5g/8h sur 2h
Activité anti-Gram positif		limitée	N/A
Activité anti-anaérobie		faible	N/A
Activité anti-Gram négatif		<i>Pseudomonas</i> E-BLSE	<i>Pseudomonas</i> E-BLSE EPC
Classe A	BLSE :TEM, SHV, CTX-M	✓	✓
	Carbapénémases : KPC	✗	✓
Classe B	Métallo-β-lactamases : IMP, VIM, NDM	✗	✗
Classe C	Entérobactéries AmpC	✗ Variable	✓
	<i>Pseudomonas</i> AmpC	✗ Variable	✓
Classe D	OXA-BLSE	✓ Variable	✓ Variable
	OXA-Carbapénémase : OXA-48..	✗	Variable OXA-48

Positionnement

❑ Epargne des carbapénèmes

❑ Sur documentation +++

L'essentiel  HAUTE AUTORITE DE SANTE

- ▶ ZERBAXA a l'AMM dans le traitement des infections intra-abdominales compliquées, des pyélonéphrites aiguës et des infections urinaires compliquées.
- ▶ Son intérêt potentiel réside par son activité sur certaines bactéries à Gram négatif résistantes, permettant de traiter les patients atteints d'infections suspectées ou documentées à entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre étendu (EBLSE) ou à *Pseudomonas aeruginosa*, dans le cadre d'une stratégie d'épargne des carbapénèmes.
- ▶ La documentation de son efficacité clinique est insuffisante dans les infections urinaires compliquées (y compris pyélonéphrites) et dans les infections intra-abdominales compliquées, sévères et / ou dues à bactéries multirésistantes.
- ▶ Il peut être proposé sur **documentation bactériologique** dans les infections à EBLSE ou à *Pseudomonas aeruginosa* sensibles.

- ▶ ZAVICEFTA a l'AMM dans le traitement des infections intra-abdominales compliquées, des infections urinaires compliquées dont les pyélonéphrites aiguës, des pneumonies nosocomiales dont les pneumonies acquises sous ventilation mécanique, des infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif chez des adultes pour qui les options thérapeutiques sont limitées.
- ▶ Son intérêt potentiel réside dans son activité sur certaines bactéries à Gram négatif résistantes, permettant de traiter les patients atteints d'infections suspectées ou documentées à entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre étendu (EBLSE) ou à *Pseudomonas aeruginosa*, dans le cadre d'une stratégie d'épargne des carbapénèmes. Il peut être proposé dans les infections dues à **des bactéries à Gram négatif en alternative** à l'usage des carbapénèmes, en cas de résistance documentée ou fortement suspectée aux céphalosporines de troisième génération et lorsque l'utilisation de l'association ceftazidime/avibactam est appropriée.
- ▶ La documentation de son efficacité clinique est insuffisante dans les infections sévères et / ou dues à bactéries multirésistantes.



CEFTOLOZANE
TAZOBACTAM

P. aeruginosa

E-BLSE



CEFTAZIDIME
AVIBACTAM

P. aeruginosa

E-BLSE

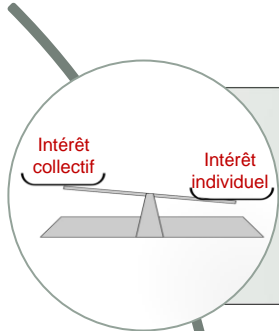
EPC type KPC ou OXA-48

- Pas ou peu de place en probabiliste
- Impossibilité de prédire la sensibilité sans avoir testé la molécule au laboratoire
- Importance de préserver l'efficacité de ces molécules en les positionnant correctement

❑ Sur indications hors AMM (indications AMM sans grand intérêt)

Conclusion

- ❖ **E-BLSE et EPC** : Incitation à l'escalade thérapeutique → Carbapénèmes
- ❖ **Nouvelles associations** actives sur AmpC, E-BLSE et certaines EPC (KPC, OXA-48)
- ❖ Actuellement : **pas de molécules pour les métallo- β -lactamases (NDM+++)**



Traitements alternatifs :

- Envisageable pour les infections non sévères
- Peu d'études cliniques solides pour les infections sévères

- Témocilline NEGABAN®
- Pivmécillinam SELEXID®
- Tigécycline TYGACIL®
- Fosfomycine FOSFOCINE®
- Colistine COLIMYCINE®
- Chloramphenicol THIAMPHENICOL®
- Nitrofuranes FURANDATINE®



Nouveaux antibiotiques :

- Peu ou pas de données cliniques
- Coût élevé voire très élevé
- Indications AMM restreintes



Avenir :

- Autres molécules en cours de développement
- Peptides antimicrobiens
- Phagothérapie



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Clinical Microbiology and Infection

journal homepage: www.clinicalmicrobiologyandinfection.com



Review

New agents for the treatment of infections with Gram-negative bacteria: restoring the miracle or false dawn?

H. Wright ¹, R.A. Bonomo ², D.L. Paterson ^{1, *}

¹*The University of Queensland, Centre for Clinical Research, Royal Brisbane and Women's Hospital Campus, Brisbane, Australia*

²*Louis Stokes Cleveland Department of Veterans Affairs Medical Center, Cleveland, OH, USA*

La surconsommation d'antibiotiques menace la Chine

Par  [lefigaro.fr](https://www.lefigaro.fr) | Publié le 03/01/2017 à 19:51

