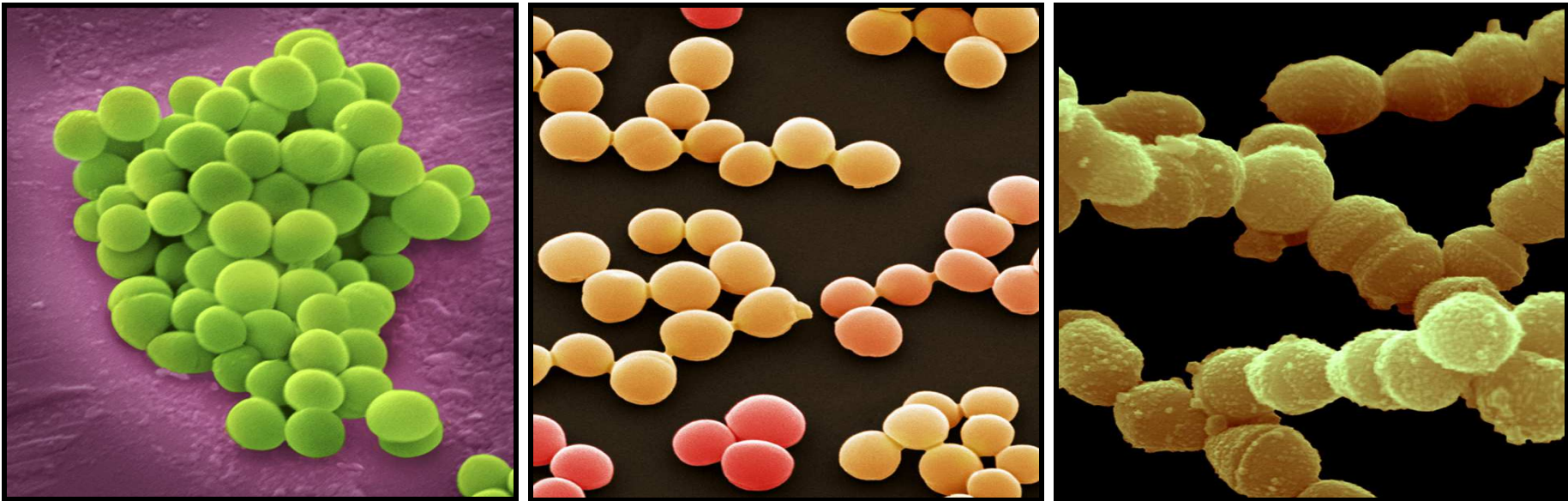


# Les nouveaux anti-Gram+

## en pratique clinique



**Fabrice CAMOU**

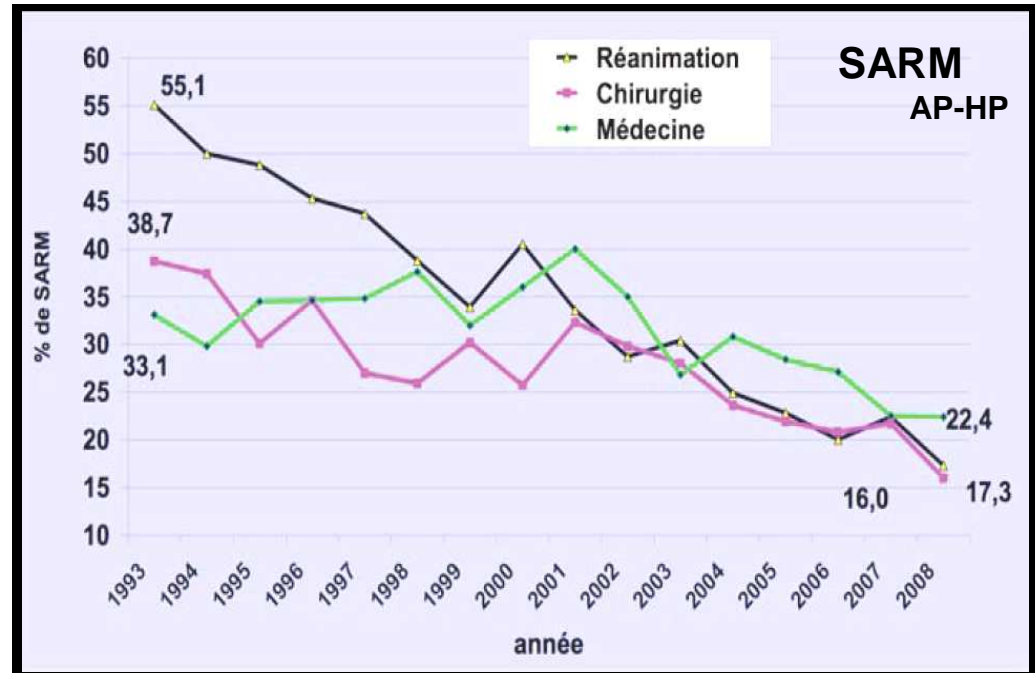
**Réanimation Médicale Saint**

**André**



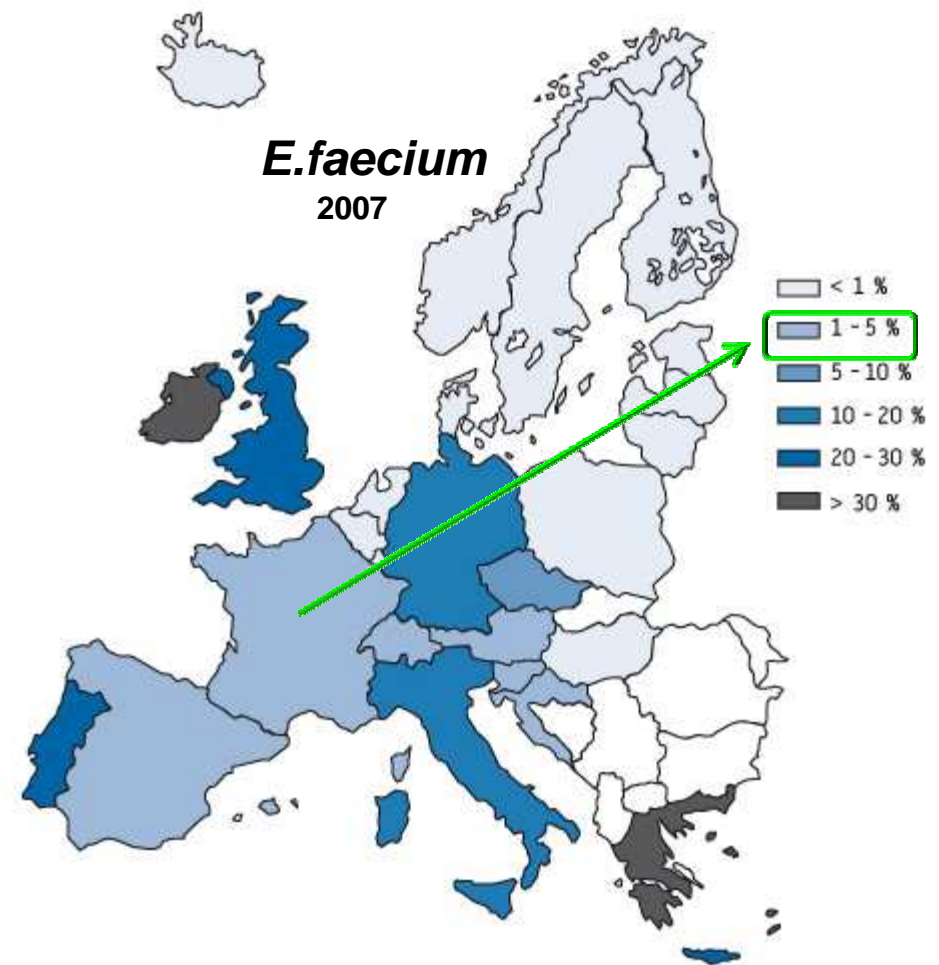
# Epidémiologie de la résistance des Gram+ en France

- SAMR : **21%**
  - 30 à 52% à l'hôpital (31,5% CCLIN-SO)
  - dont 1,5% PVL+ et 2,8% TSST+
- SCN MR : **72%** (> 80% pour SE)



# Epidémiologie de la résistance des Gram+ en France

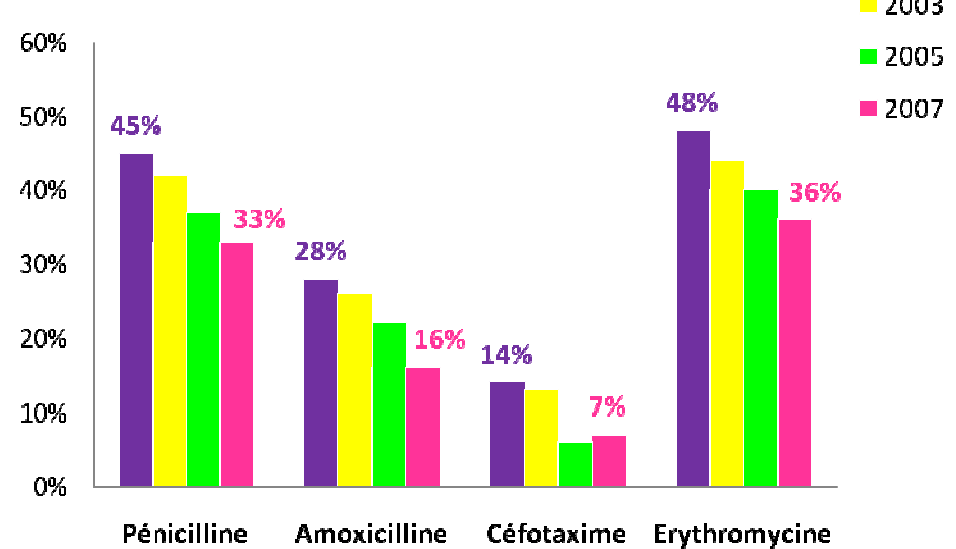
- SAMR : 21%
  - 30 à 52% à l'hôpital (31,5% CCLIN-SO)
  - dont 1,5% PVL+ et 2,8% TSST+
- SCN MR : 72% (> 80% pour SE)
- ERV : **13%** (UE) à **77%** (USA)



# Epidémiologie de la résistance des Gram+ en France

- SAMR : 21%
  - 30 à 52% à l'hôpital (31,5% CCLIN-SO)
  - dont 1,5% PVL+ et 2,8% TSST+
- SCN MR : 72% (> 80% pour SE)
- ERV : 13% (UE) à 77% (USA)

Résistance des pneumocoques infections invasives de l'adulte



- Pneumocoque
  - PENI-I/R : **33%**

- AMOX-I/R : **16%**
- C3G-I/R : **7%**

Robert, ONERBA, JMI 2009. Vachon, CNR, JMI 2009. Sader C2-138 ICAAC 2009. Morrissey C1-152 ICAAC 2008. Bouchillon E-822 & E-827 ICAAC 2009. Hoban E-820, ICAAC 2009. Jones E-190, ICAAC 2009. Pankuch, A1-001, ICAAC 2009

# Les anti-Gram+

VANCOMYCINE

TARGOCID<sup>®</sup> (*teicoplanine*)

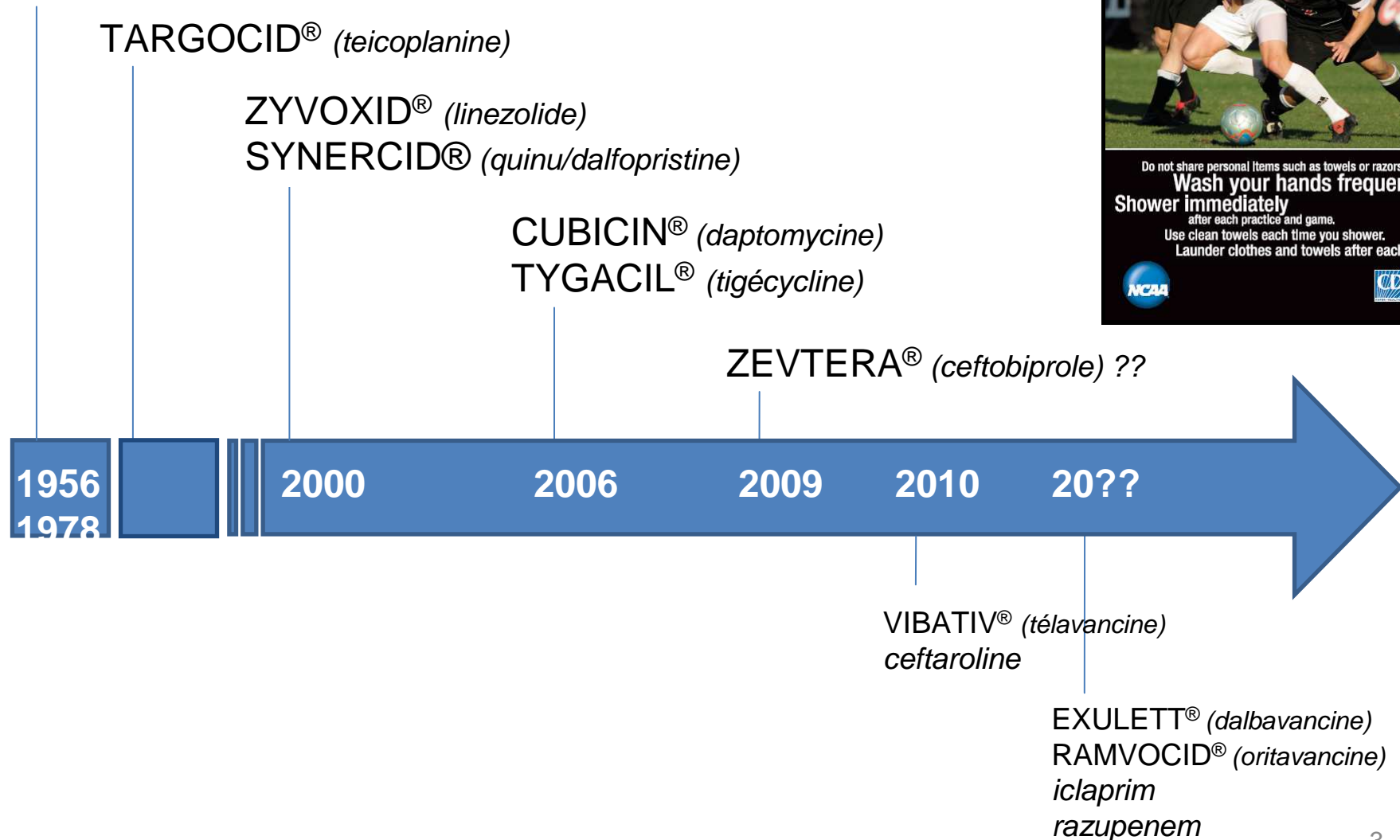


1956  
1978

2000

# Les anti-Gram+

## VANCOMYCINE





# vanco & teico

- molécules consensuelles

- **endocardites** (IDSA/AHA 2005 & ESC 2004)
- **états septiques graves** (SRLF 2006)
- infections de **cathéters** (IDSA 2009)
- infections de la **peau et des tissus mous** (cSSTI) (SPILF 2000 & IDSA 2005)
- infections **ostéo-articulaires** (SPILF 2008)
- **méningites nosocomiales** (IDSA 2004)
- **neutropénies fébriles** (IDSA 2002)
- **pneumonies nosocomiales** (ATS 2005)



## vanco & teico

- molécules consensuelles
- mais le consensus s'effrite...

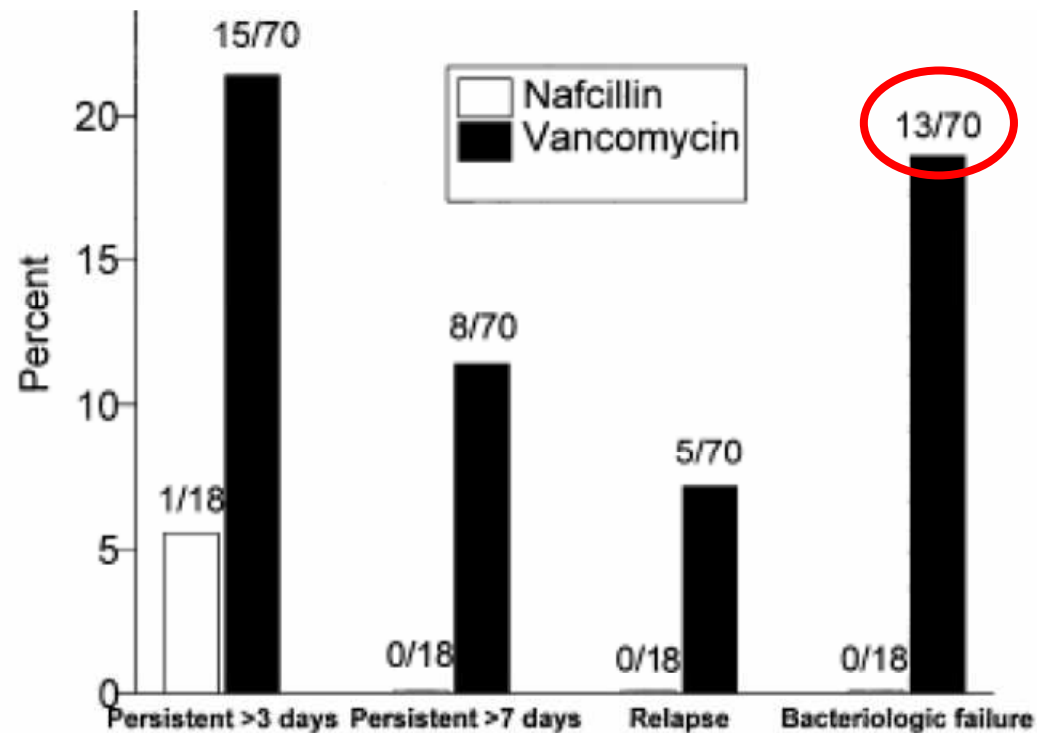
- **détrônées** par des alternatives
  - ATS 2005 : linezolide (PAVM)
  - IDSA 2005 : linezolide ou daptomycine (cSSTI)
  - SPILF 2008 : linezolide (IOA à SARM)
  - IDSA 2009 : linezolide ou daptomycine (infections cathéters)
- **disparaissent** de certaines recommandations
  - SPILF 2008 : méningites bactériennes communautaires



## vanco & teico

- molécules consensuelles
- mais le consensus s'effrite...
- les résultats cliniques sont inconstants

bactériémie  
s  
à SAMS





## vanco & teico

- molécules consensuelles
- mais le consensus s'effrite...
- les résultats cliniques sont inconstants
- les données pharmacologiques sont préoccupantes

- **lente bactéricidie** (améliorée par la dose de charge)
- **haut poids moléculaire** limitant la diffusion (vanco poumon et LCR : 0-20%)
- perfusion continue AVEC dose de charge (↘ mortalité) mais **marge thérapeutique étroite** (20-30 mg/l)
- **néphrotoxicité**

Rybak. Am J Health-Syst Pharm 2009

Rello, Crit Care Med 2005



## vanco & teico

- molécules consensuelles
- mais le consensus s'effrite...
- les résultats cliniques sont inconstants
- les données pharmacologiques sont préoccupantes
- l'écologie évolue avec l'émergence

6 €/j

- de souches à **CMI élevée** (jusqu'à 50%  $\geq 2$  en Espagne)
- de **VI(R)SA** (2%)
- d'**ERV** (8,7%)
- de **SCN teico I/R** (jusqu'à 15% à Bordeaux)

Appelbaum CMI 2006. Torres C2-113 ICAAC 2009. Texier-Maugein RICAI 2009

**dans ce contexte, que valent les challengers ?**

# quinu/dalfopristine : pschitt ?



- association de deux streptogramines

- perfusion sur **voie centrale**
- $t_{1/2}$  courte, bactéricide si éry-S (synergie)
- bonne diffusion tissulaire (poumon, LCR), interactions +++ (CYP3A4)

779 €/j

- spectre associant Gram+ (hors *E.faecalis*) et germes intracellulaires
- 2 études cliniques contrôlées
  - NI vs péni M ou vanco dans **cSSTI MAIS** < dans la population BE et ESI plus fréquents...

Nichols, JAC 1999

- NI vs vanco dans **pneumonies nosocomiales**

Fagon, AJRCCM 2000

- AMM infections graves à *E.faecium* RV (4 études non

# linezolide : le nouveau *gold standard* ?



124 €/j

- 1<sup>ère</sup> oxazolidinone, site d'action ribosomal (ARN)

- biodisponibilité PO > 95%, rapide ( $T_{max}$  2h)
- bactériostatique (et alors ?), anti-toxinique (PVL)
- excellente diffusion (poumon, LCR), non néphrotoxique
- spectre limité aux Gram+

- études cliniques contrôlées

– > ceftriaxone dans **PAC bactériémiques** (70% pneumocoque)

Pedro, SJID 2002

San

– > vanco dans **pneumopathies nosocomiales** (50% PAVM)

Wunderink Chest 2003

– > vanco dans **cSSTI à SAMR**

Weigelt AAC 2005

# linezolid : le nouveau *gold standard* ?

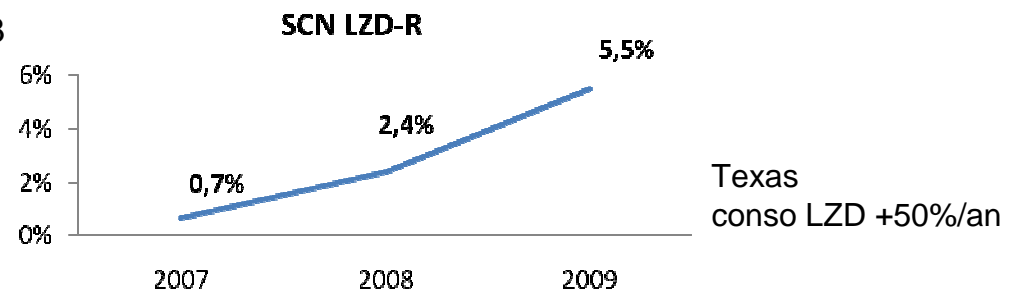


- émergence de **résistances**

parmi les SARM<sup>1,2</sup>

→ descriptions de cas isolés en Espagne et aux USA

mais surtout parmi les SCN<sup>3</sup>



- **syndrome sérotoninergique** , **toxicité hématologique**<sup>4</sup> (> J<sub>14</sub> réversible) **et neurologique**<sup>5</sup> (> J<sub>60</sub> ± réversible, 29 cas de cécité aux USA)

<sup>1</sup>Gomez-Gil, C2-130, ICAAC 2009. <sup>2</sup>Quinn, C2-134, ICAAC 2009. <sup>3</sup>Lasala C2-132, ICAAC 2009. <sup>4</sup>Gerson, AAC 2002. <sup>5</sup>Bressler, Lancet Infect Dis 2004. Brown, A1-551, ICAAC 2009

# tigécycline : la panacée ?

Wyeth

- cycline stabilisée vis-à-vis des mécanismes de résistance

- bonne diffusion tissulaire, élimination mixte
- actif sur tout sauf *Pseudomonas*, *Proteus*, *Providencia*

192  
€/j

- études cliniques contrôlées

- NI vs vanco-astréonam dans **cSSSI**

Ellis-Grosse, CID 2005

- NI vs imipenem dans **inf.abdominales**

Babinchak, CID 2005

- NI vs lévofloxacine dans **PAC**

Bergallo, Diagn

Microbiol Infect Dis 2009

- MAIS **non NI** vs vanco-imipenem dans **PAVM**

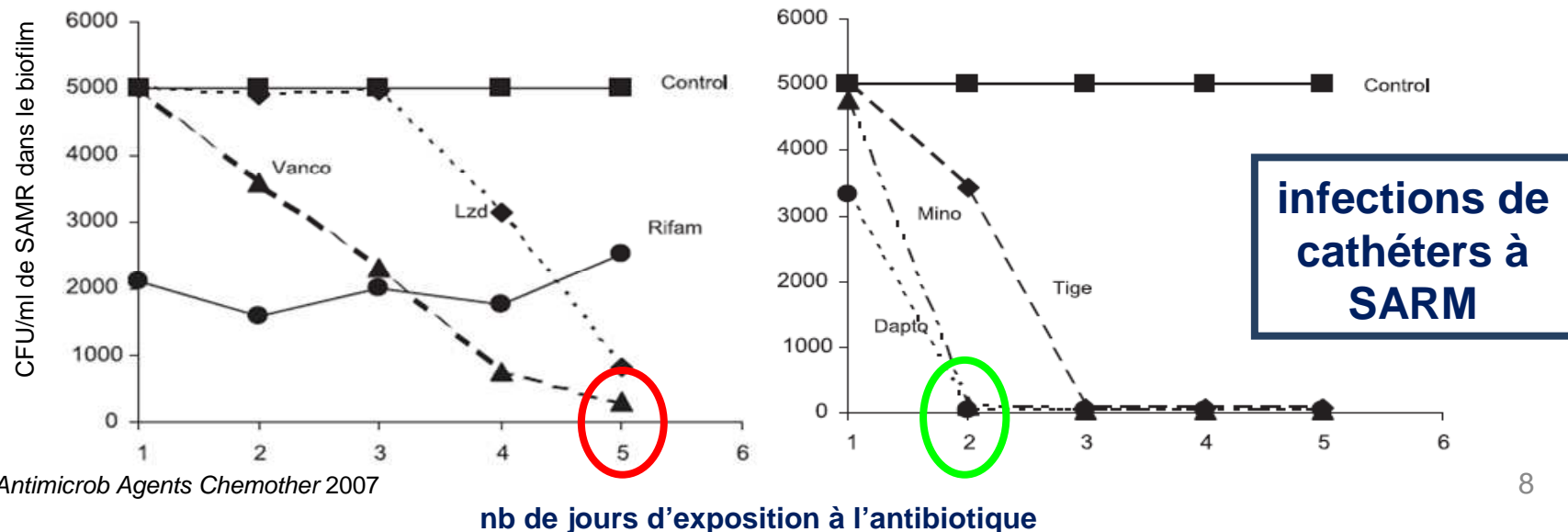
Maroko, L-730, ICAAC

2007

7

# daptomycine : la relève ?

- 1<sup>er</sup> lipopeptide, agit par dépolarisation membranaire  $\text{Ca}^{2+}$  dépendante
- beaucoup de potentiel
  - PK/PD proche des aminosides, EPA prolongée : 1 perf/j
  - bactéricidie intense et rapide +++ (biofilm)



# daptomycine : la relève ?



- 1<sup>er</sup> lipopeptide, agit par dépolarisation membranaire  $\text{Ca}^{2+}$  dépendante
- beaucoup de potentiel
  - PK/PD proche des aminosides, EPA prolongée : 1 perf/j
  - bactéricidie intense et rapide +++ (biofilm)
  - synergie avec aminosides (?), amoxicilline, fosfomycine, rifampicine
  - élévation CPK < 4%, dosages +++ en cas d'insuffisance rénale
  - spectre limité aux GP (dont LZD-R) : SARM DAP-R est < 0,1% (stable sur 2005-08)
  - émergence de mutants contrôlable par la majoration bien tolérée de la posologie (10 mg/kg/j)

# daptomycine : la relève ?



125  
€/j

Arbeit, CID 2004

- études cliniques contrôlées

- NI vs vanco dans **cSSSI**

- NI vs vanco (ou péni M) + genta dans **EI CD et bactériémies à SA** et meilleure tolérance rénale

Fowler, NEJM 2006

- NI vs vanco (ou péni M) dans **IOA avec bactériémie à SA**

Lalani, JAC 2008

- de l'avenir dans les infections sur matériel et les endocardites gauches

- une limite majeure : inhibition par le surfactant pulmonaire <sup>8</sup>

# céphalosporines anti-SARM

**ceftaroline**



**ceftobiprole**



Pathogènes		CMI <sub>90</sub> antibiotique (mg/l)		
		ceftaroline	ceftobiprole	ceftriaxone
SAMS		0,25	0,5	4
SAMR		2	1	≥ 256
<i>S.pneumoniae</i>	Péni-S	0,015	≤ 0,06	0,06
	Péni-IR	0,25	0,25	2
<i>S.pyogenes</i>		≤ 0,008	0,015	0,03
<i>Enterococcus</i>	<i>faecalis</i>	16	2	> 128
	<i>faecium</i>	> 32	> 16	> 128

# céphalosporines anti-SARM

ceftaroline



➤  $t_{1/2}$  et EPA  $\pm$  courts (2,6 h - 2 à 6 h) : 2 IV/j

- études cliniques contrôlées
  - NI vs ceftriaxone (1 g QD) dans **PAC phase III** (42% pneumocoque)  
Eckburg, L1-345a, ICAAC 2009
  - > vanco, dapto et tigé dans **modèle animal endocardite à SA**

Jacqueline, AAC 2009

ceftobiprole



➤  $t_{1/2}$  courte (3-4h) : 2 à 3 perf IV 2h/j

- études cliniques contrôlées
  - NI vs vanco-cefta dans **cSSTI**  
Noel, CID 2008
  - MAIS effet **non NI** vs linezolide-cefta dans **PAVM**

Noel, K-486, ICAAC 2008

– > vanco, dapto et linezolide dans **modèle animal endocardite à SARM**  
**enregistrement FDA/EMA en Suisse**  
Falavim, B-053, ICAAC 2009

# nouveaux glycopeptides

**EXULETT®**  
*dalbavancine*



**RAMVOCID®**  
*oritavancine*



**VIBATIV®**  
*télavancine*



<b>CMI<sub>90</sub></b>	SAMS	0,06	0,5	0,5
	SAMR	0,06	0,5	0,5
	VRSA	16	0,5	4
	Sp péni-I/R	≤ 0,03	0,004	≤ 0,006
	ERV	8	0,03	16
<b>administration</b>	1/semaine	1/jour	1/jour	
<b>développement</b>	<b>Retrait demande AMM par la firme</b>	<b>Refus FDA dec 08 Refus EMEA août 09</b>	<b>Accepté FDA (cSSTI) sept 09 En cours EMEA</b>	

# iclaprim



- di-amino-pyrimidine (« super » triméthoprim) IV bactéricide anti-SARM (inhibition de la di hydrofolate réductase bactérienne)

- excellente diffusion pulmonaire

- clinique

- NI vs vancomycine dans **cSSTI phase II**

Krievins, AAC 2009

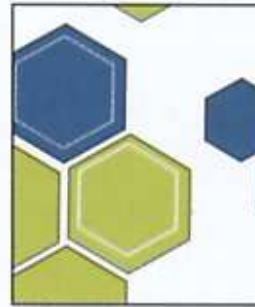
- NI vs linezolide dans **cSSTI phase III** (40% SARM)

Hadvary, L-1512 ICAAC 2008

**Janvier 2009 : refus  
FDA**



Sept 2009



**Vancomycin: *Is this the Beginning of the End?***  
**Jill Butterfield, PharmD**  
**Thomas P. Lodise Jr., PharmD**



**Et pourquoi pas ?**





2<sup>ème</sup> Journée d'infectiologie  
en Aquitaine  
3<sup>ème</sup> Journée des Référents  
en infectiologie

Vendredi 9 octobre 2009



**Fabrice CAMOU**  
**Réanimation Médicale Saint**  
**André**