

# Nouveaux antibiotiques pour la clinique: un tour d'horizon

Drs SYLVAIN MEYLAN<sup>a</sup>, VERA PORTILLO TUNON<sup>b</sup> et Pr BENOÎT GUÉRY<sup>a</sup>

Rev Med Suisse 2020; 16: 713-8

La problématique de la résistance aux antibiotiques a poussé l'Organisation mondiale de la santé (OMS) à élaborer en mai 2015 un plan d'action. Parmi les points centraux de ce plan, l'OMS insiste sur la nécessité de développer de nouveaux antibiotiques. Malgré la difficulté de cette entreprise, près d'une dizaine de nouvelles substances ont fait leur entrée en clinique pendant ces dernières années. Dans ce contexte, nous passons en revue les avancées principales de cette dernière décennie avec un regard critique sur la possibilité que ces nouvelles substances s'établissent dans notre quotidien clinique.

## New antibiotics for the clinical setting, an overview

*Antibiotic resistance has become a major medical problem of our time. In 2015, the World Health Organisation (WHO) endorsed a global action plan in response. One of the main axes of this plan has been the sustained development of new antimicrobials. Despite its challenges, over half a dozen new substances have become clinically available in the last decade. Here, we review a selection of these novel antimicrobial and their applications and discuss their possible use in the clinical setting.*

## INTRODUCTION

En isolant la pénicilline à partir d'un champignon pour combattre les infections bactériennes, la médecine n'a fait que pirater un conflit microbien qui dure depuis des millénaires où les bactéries produisent des antibiotiques pour se créer une niche écologique. En réponse, des gènes de résistance ont été sélectionnés par les autres germes menacés.<sup>1</sup> Parmi les témoins indirects de cette relation, on peut citer les multiples gènes de résistance aux antibiotiques retrouvés dans des génomes fossilisés datant de la période préhistorique, ou, plus récemment, dans des prélèvements de dysenterie de soldats de la Première Guerre mondiale, avant l'introduction des antibiotiques modernes en médecine humaine.<sup>2,3</sup> Par conséquent, peu après l'introduction de l'antibiothérapie en clinique, la résistance aux antibiotiques a fait son apparition chez des pathogènes humains.<sup>4</sup> Avec la généralisation de l'antibiothérapie, la problématique de résistance aux antibiotiques n'a fait qu'augmenter. On estime qu'en 2015, plus de 33 000 décès en Europe étaient dus aux résistances aux antibiotiques.<sup>5</sup> Au début du 21<sup>e</sup> siècle déjà, le problème est devenu incontournable de sorte que depuis 20 ans un effort soutenu de développement a permis de fournir de nouveaux antibiotiques. Nous présentons ainsi 9 antibiotiques qui ont fait, ou

ont des chances de faire, leur entrée en clinique en Suisse (tableau 1). Nous rappelons également que ces agents sont extrêmement précieux et devraient être utilisés de manière aussi parcimonieuse que possible.

## BÉTALACTAMINES

Les bêtalactamines sont les antibiotiques les plus utilisés. Elles agissent en bloquant l'action d'enzymes essentielles pour la synthèse de la paroi bactérienne, appelées «protéines fixatrices de la pénicilline» (PFP). Aussi, hormis les réactions d'hypersensibilité, elles bénéficient de profils de sécurité et d'efficacité très favorables. Malheureusement, leur utilisation intensive a mené à l'émergence et à la dissémination, au niveau mondial, de bactéries résistantes à cette classe d'antibiotiques. Il existe deux mécanismes principaux de résistance contre les bêtalactamines: l'altération de la PFP ou la destruction par des enzymes appelées «bêtalactamases». Ces 10 dernières années, plusieurs nouvelles bêtalactamines et nouveaux inhibiteurs de bêtalactamases visant certaines bactéries multirésistantes ont été approuvés.

### Ceftolozane/tazobactam (Zerbaxa)

Le ceftolozane/tazobactam (C/T) est une combinaison d'une nouvelle céphalosporine avec un inhibiteur des bêtalactamases déjà utilisé en clinique en association avec la pipéracilline.<sup>6</sup> La structure du ceftolozane est très similaire à celle de la ceftazidime mais il possède une affinité accrue pour certaines des PFP de *P. aeruginosa*. Le C/T est surtout actif contre les bactéries Gram négatif, avec une activité limitée contre les Gram positif (notamment pas d'activité contre les staphylocoques et les entérocoques) et les anaérobies. Le ceftolozane est moins sensible aux bêtalactamases de type adénosine monophosphate cyclique (AmpC) que d'autres céphalosporines.<sup>7</sup> L'association du ceftolozane avec le tazobactam le rend également efficace contre certaines souches productrices de bêtalactamases à spectre élargi (BLSE). En revanche, le C/T n'a généralement pas d'activité contre des souches productrices de carbapénémases.

La posologie standard est de 1 g de ceftolozane/0,5 g de tazobactam toutes les 8 heures par voie intraveineuse. Pour le traitement d'une pneumonie, une posologie plus élevée (2 g/1 g toutes les 8 heures) est nécessaire (approuvée par la FDA; mais actuellement (01/2020) hors indication (*off-label*) en Suisse en termes d'indication et de posologie).<sup>8</sup> Le C/T est quasi complètement éliminé par le rein et la posologie doit donc être adaptée à la fonction rénale. Le profil de sécurité et d'effets indésirables semble similaire à d'autres céphalosporines.

<sup>a</sup>Service des maladies infectieuses, CHUV, 1011 Lausanne, <sup>b</sup>Service des maladies infectieuses, HUG, 1211 Genève 14  
sylvain.meylan@chuv.ch | vera.portillotunon@hcuge.ch | benoit.guery@chuv.ch

**TABLEAU 1** Spectre d'activité des nouveaux antibiotiques

(A) Classe Access, watch and reserve (AWaRe): classification des antibiotiques proposée par l'OMS; (B) Classifié ou pas dans la liste EM; (1) Activité anti-Gram positif: *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp.; (2) SARM/MRSA: *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline; (3) *Enterococcus* spp.: *E. faecium*, *E. faecalis*; (4) VRE: *Enterococcus* résistant à vancomycine; (5) Activité anti-Gram négatif: entérobactéries. *Haemophilus*, *Moraxella*, *Neisseria* spp.; (6) Activité anti-AMPc: AMPc est une bêta-lactamase chromosomique de spectre étendu inductible. Les antibiotiques «actifs» sont ceux qui sont actifs contre les bactéries productrices d'AMPc sans induire sa production; (7) Activité anti-BLSE: BLSE est une bêta-lactamase de spectre étendu; (8) Carbapénémase de type A (classification d'Ambler): par exemple KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase); (9) Carbapénémases de type B: par exemple NDM (New Delhi metallo-beta-lactamase 1); (10) Carbapénémases de type D: par exemple OXA-48. KPC, MLB et OXA 48 sont des bêta-lactamases qui induisent une résistance contre toutes les bêta-lactamines «classiques» dont les carbapénèmes; (11) Activité contre *P. aeruginosa* (PSA) multirésistant: activité contre des souches de *P. aeruginosa* résistant, pas d'autres mécanismes que la production de carbapénémases; (12) Activité antianaérobies: *Clostridium* spp., *Bacteroides* spp., *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Propionibacterium*; (13) Activité antiatypiques: *Legionella*, *Chlamydia* spp., *Mycoplasma* spp.; (14) Activité contre *Enterococcus faecalis* mais pas contre *Enterococcus faecium*; (15) Activité contre *Cutibacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp. mais pas contre *Bacteroides* spp.; (16) Activité variable contre *Enterococcus faecalis*. Pas actif contre *E. faecium*; (17) Activité variable contre *Pseudomonas* spp.; (18) Pas actif contre *Bacteroides* spp.; (19) *Streptococcus pyogenes*, *S. agalactiae*, *S. pneumoniae*; (20) Activité douteuse contre OXA-48; (21) Actif contre certaines souches de *Bacteroides* spp. Sinon, pas d'activité; (22) Actif contre *Peptostreptococcus*, *C. difficile* ou les anaérobies Gram négatif (*Bacteroides* spp.); (23) Actif contre les anaérobies Gram positif; (24) Faible activité contre *P. aeruginosa*; (25) Active contre *E. faecium* mais pas *E. faecalis*.

Classe d'antibiotiques		Classes AWaRe (A) / WHO EML (B)	Gram positif (1)	SARM/MRSA (2)	<i>Enterococcus</i> spp. (3)	VRE (4)	BÉTALACTAMASES						PSA multi-R (11)	Anaérobies (12)	Atypiques (13)	
							Gram négatif (5)	AMPc (6)	BLSE (7)	Carbapénémases de type A (8)	Carbapénémases de type B (9)	Carbapénémases de type D (10)				
Bêta-lactamines	Ceftaroline	R / Non	+	±	± (14)	-	+	-	-	-	-	-	-	± (15)	-	
	Ceftobiprole	R / Non	+	±	± (16)	-	+	+	-	-	-	-	-	± (18)	-	
	Ceftazidime-avibactam	R / Oui	-	-	-	-	+	+	+	+	-	+	±	-	-	
	Ceftolozane/tazobactam	R / Non	+	(19)	-	-	-	+	+	+	-	-	± (20)	+	± (21)	-
	Céfiderocol		-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
Tétracycline	Éravacycline	R / Non	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	± (22)	+	
Macroclycle	Fidaxomicine		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	(23)	-
Aminoglycoside	Plazomicine	-/Oui	-	-	-	-	+	+	+	+	±	+	± (24)	-	-	
Pleuromutiline	Léfamuline		+	+	+	(25)	+	-	-	-	-	-	-	-	+	

En Suisse, le C/T est approuvé depuis 2016 pour le traitement des infections intra-abdominales compliquées (en association avec le métronidazole) et pour celui des infections des voies urinaires compliquées. L'utilité clinique du C/T en Suisse en 2020 se limite surtout au traitement d'infections documentées ou fortement suspectées (par exemple, chez des patients avec une colonisation connue) par des souches de *P. aeruginosa* multirésistant.

**Ceftazidime-avibactam (Zavicefta)**

La combinaison ceftazidime-avibactam (CAZ-AVI) associe une céphalosporine de troisième génération à un nouvel inhibiteur de bêta-lactamase. CAZ-AVI est approuvé en Suisse depuis septembre 2019 pour le traitement des infections intra-abdominales compliquées, des infections des voies urinaires compliquées et des pneumonies nosocomiales.

Comme pour la ceftazidime, l'activité de CAZ-AVI se limite surtout aux bactéries Gram négatif, avec une mauvaise activité contre les anaérobies. L'avibactam est un inhibiteur puissant de certaines bêta-lactamases et protège l'activité de la ceftazidime contre des souches productrices d'AMPc, de BLSE (cf. ci-dessus), et aussi de certaines carbapénémases comme *Klebsiella pneumoniae* carbapénémase (KPC) et oxacillinase (OXA-48), mais malheureusement pas contre l'action des metallo-carbapénémases (comme New Delhi metallo-bêta-lactamase-1 (NDM-1)). Une discussion détaillée des différentes

carbapénémases dépasse la portée de cet article et nous suggérons que le lecteur intéressé consulte des articles de revue.<sup>9</sup>

La posologie habituelle de CAZ-AVI est de 2 g/0,5 g toutes les 8 heures. L'excrétion survient en quasi-totalité par voie rénale, nécessitant une adaptation au regard de la fonction rénale. Le profil de sécurité et d'effets indésirables semble similaire aux autres céphalosporines. CAZ-AVI est utile surtout pour le traitement d'infections documentées, ou fortement suspectées, par des souches d'entérobactéries productrices de carbapénémases inhibées par l'avibactam (KPC, OXA-48).

**Ceftaroline (Teflaro/Zinforo)**

Il s'agit d'une céphalosporine de cinquième génération avec un large spectre d'activité contre les bactéries Gram positif, incluant *S. pneumoniae* (y compris des souches résistant à la pénicilline) et *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM). Toutefois, 24% des souches cliniques de SARM testées en 2013 et 2014 aux HUG y étaient résistantes.<sup>10</sup> Elle montre une activité contre les bactéries Gram négatif similaire à celle de ceftriaxone.

Comme d'autres bêta-lactamines, son mécanisme d'action dépend de son union aux PFP. Ces protéines sont mutées chez les SARM, évitant la liaison à l'antibiotique. La structure moléculaire de la ceftaroline permet la liaison irréversible aux PFP, ce qui explique son activité bactéricide contre les SARM.

La ceftaroline est aussi active contre les souches résistant à la vancomycine ou à la daptomycine.

La ceftaroline est approuvée en Suisse pour le traitement des infections de la peau et des tissus mous (avec ou sans bactériémie associée) et des pneumonies communautaires (PC).<sup>11</sup> Son utilisation a aussi été approuvée dans le traitement de la pneumonie nosocomiale, excluant la pneumonie acquise sous ventilation.

Elle est éliminée par voie rénale et nécessite donc une adaptation de la dose en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère. La posologie habituellement utilisée est de 600 mg/12 heures. Une augmentation de la dose pourrait être considérée chez les patients jeunes avec infections sévères et hyperfiltration glomérulaire. Les effets secondaires les plus fréquents sont de type gastro-intestinal, ainsi que l'apparition de céphalées, bien que, lors d'utilisations prolongées, un risque de neutropénie apparaisse.<sup>12</sup>

### Ceftobiprole (Zevtera/Mabelio)

Il s'agit aussi d'une céphalosporine de cinquième génération, approuvée en Suisse depuis décembre 2014 pour le traitement de la PC ou nosocomiale, excluant la pneumonie acquise sous ventilation.<sup>13</sup>

Le ceftobiprole a une activité bactéricide par inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne après liaison aux PFP. Il montre une haute affinité pour PFP 2a, ce qui lui confère une activité anti-SARM. Outre le SARM, le ceftobiprole est actif contre quelques entérobactéries productrices de BLSE (E-BLSE) et certaines souches de *P. aeruginosa*.

Ce large spectre, incluant *P. aeruginosa*, fait du ceftobiprole une molécule intéressante pour des indications approuvées, particulièrement pour les pneumonies nosocomiales. Néanmoins, son utilisation est limitée actuellement à des cas où on ne peut pas prescrire d'autres antibiotiques.

La dose habituelle est de 500 mg toutes les 8 heures. Une administration sur une durée prolongée pourrait être indiquée dans des cas graves. Les effets secondaires décrits sont surtout de type gastro-intestinal ainsi qu'une dysgueusie. L'excrétion est rénale, dans sa forme non modifiée, le dosage doit donc être adapté en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère.

### Céfiderocol (Fetroja)

Le céfiderocol est une céphalosporine sidérophore approuvée actuellement aux États-Unis depuis 2019 pour le traitement des infections urinaires compliquées, mais qui en février 2020 n'était pas encore homologuée en Suisse.<sup>14</sup> Structuellement similaire à la ceftazidime et au céfépime, le céfiderocol contient un groupe catéchol se liant au fer, ce qui favorise son transport à travers la membrane bactérienne externe des bactéries Gram négatif.

Le céfiderocol a un spectre d'activité très large contre des microorganismes Gram négatif, incluant des souches multirésistantes d'entérobactéries (y inclus des souches produisant des métallo-carbapénémases), *Acinetobacter* spp. et *P. aeruginosa*.

En revanche, son activité contre les anaérobies et les bactéries Gram positif est négligeable.

La posologie proposée est de 2 g toutes les 8 heures (par voie intraveineuse). L'utilité clinique de céfiderocol reste à définir, car les données cliniques sont très limitées pour le moment (approbation accélérée aux États-Unis à cause de son activité contre les bactéries multirésistantes), mais il semble évident que cet antibiotique devrait être réservé pour des cas très sélectionnés d'infections à germes multirésistants sans autres options thérapeutiques.<sup>15,16</sup>

## AUTRES CLASSES D'ANTIBIOTIQUES

Outre les nouvelles bêta-lactamines, plusieurs autres antibiotiques méritent d'être mentionnés. La majorité des nouvelles molécules dérivent de classes connues telles que les tétracyclines, les macrolides et les aminoglycosides. Une nouvelle classe, les pleuromutilines, a fait son entrée en clinique, un fait assez rare pour être signalé.

### Éravacycline (Xerava)

L'éravacycline est une tétracycline synthétique se démarquant par l'addition d'un groupe fluor. Ainsi, si elle inhibe la synthèse de protéines comme les autres tétracyclines, elle pallie deux mécanismes de résistance principaux des tétracyclines: l'altération de la cible ribosomale et les pompes à efflux.<sup>17</sup>

Son spectre d'activité est très large: les germes Gram positif, Gram négatif de la sphère oto-rhino-laryngologie (ORL), les entérobactéries, notamment une majorité de souches d'E-BLSE et carbapénémases, et même les germes hautement résistants tels qu'*A. baumannii* et *S. maltophilia*.<sup>17,18</sup> Une limitation notable est de n'avoir que peu à pas d'activité contre *P. aeruginosa*.

Au vu de son activité contre les E-BLSE, elle a fait l'objet d'essais randomisés multicentriques internationaux dans les infections abdominales compliquées,<sup>19,20</sup> et les infections urinaires compliquées (NCT01978938, NCT03032510). L'éravacycline s'est montrée comparable aux carbapénèmes pour les infections intra-abdominales. En revanche, elle était inférieure à la lévofloxacine ou à l'ertapénème pour les infections urinaires. Les résultats rapportés sur clinicaltrials.gov mais non publiés confirment la moindre efficacité de l'éravacycline avec près de 10% d'échecs en plus. L'utilisation de cet antibiotique dans l'infection urinaire paraît contre-intuitive étant donné son excrétion essentiellement extrarénale.

L'éravacycline est disponible par voies orale et intraveineuse avec des dosages équivalents au vu de son excellente biodisponibilité. Compte tenu de son excrétion essentiellement extrarénale, elle ne requiert pas d'ajustement selon la fonction rénale. Sur les données limitées actuellement disponibles, contrairement à la tigécycline, elle ne semble présenter que peu d'effets secondaires.<sup>17</sup>

Cet antibiotique semble être une alternative réelle contre beaucoup de pathogènes hautement résistants. Vu le succès rencontré dans les essais cliniques, il a été approuvé en procédure accélérée par la FDA. Toutefois, même si une formulation

orale existe, la prise en charge d'infection abdominale paraît moins du ressort de l'ambulatorio.

### Fidaxomicine (Difclir) – Macrolide/Macrocyclé

La fidaxomicine est un macrocyclo dont le spectre d'action étroit est ciblé sur les bactéries Gram positif. Elle entraîne moins d'effets délétères sur le microbiote intestinal que la vancomycine et le métronidazole.<sup>21</sup> En inhibant la transcription par une action sur l'acide ribonucléique (ARN) polymérase, la fidaxomicine possède une activité bactéricide et un effet post-antibiotique plus marqués que ceux de la vancomycine.<sup>22</sup>

Deux études pivots internationales randomisées en double aveugle de phase III ont motivé cet avis. Elles ont comparé un traitement de fidaxomicine à la vancomycine.<sup>23,24</sup> À l'issue du traitement, la fidaxomicine s'est avérée non inférieure à la vancomycine en termes de guérison clinique. En revanche, les patients traités par fidaxomicine avaient moins de récurrences à 28 jours. Plusieurs études ont confirmé les données obtenues dans les deux études pivots.<sup>25,26</sup>

Des données expérimentales réalisées sur un modèle d'intestin humain *in vitro* ont suggéré qu'une administration pulsée de fidaxomicine pouvait potentiellement améliorer la réponse à l'infection due à *C. difficile*.<sup>27</sup> Une étude randomisée contrôlée a confirmé cette hypothèse, 364 patients ont été traités par fidaxomicine pulsée ou vancomycine, la guérison clinique soutenue a été obtenue dans respectivement 70 et 59% des cas ( $p = 0,03$ ).<sup>28</sup>

La fidaxomicine n'a pas montré d'effets indésirables spécifiques, sa tolérance étant comparable à la vancomycine dans les études pivots.<sup>29,30</sup> En revanche, le prix de la fidaxomicine est un obstacle majeur par rapport aux traitements plus classiques comme le métronidazole ou la vancomycine. Une revue systématique de 14 études a montré que lors d'un premier épisode, la fidaxomicine présentait un meilleur rapport coût-efficacité que le métronidazole ou la vancomycine dans 2 études sur 3.<sup>31</sup>

Selon la Société des maladies infectieuses nord-américaine, cette molécule peut être proposée dans les épisodes initiaux non sévères, les formes sévères non compliquées, et en cas de récurrence.<sup>32</sup> Le principal frein à l'utilisation de la fidaxomicine est lié au coût et doit donc s'intégrer dans une démarche locale spécifique tenant compte de l'incidence de l'infection, du coût de la récurrence, avec donc un choix de politique de santé plus global. Si ce choix d'un point de vue individuel semble assez évident au vu des données de supériorité objectivées dans la littérature, l'aspect collectif doit être réfléchi en particulier au sein d'un établissement hospitalier.

### Plazomicine (Zemdri)

Comme tout aminoglycoside, la plazomicine perturbe la synthèse de protéines de l'ARN dans le ribosome. Toutefois, elle est conçue pour résister aux modifications enzymatiques des aminoglycosides, fréquemment présents sur les plasmides de résistance.<sup>33</sup>

La plazomicine est principalement efficace contre les entérobactéries, y compris la majorité des germes hautement résis-

tants tels que les souches productrices de BLSE et certaines carbapénémases, telles que KPC et OXA-48; son activité est plus variable pour les souches NDM-1.<sup>33</sup> Toutefois, elle n'a qu'une activité limitée contre les germes nosocomiaux tels que *P. aeruginosa*, *A. baumannii* ou *S. maltophilia*.<sup>33</sup>

La plazomicine a été évaluée par des essais cliniques dans le contexte d'infections urinaires, de bactériémies et de pneumonies nosocomiales à germes hautement résistants. Dans un essai de phase II, la plazomicine s'est montrée non inférieure à la lévofloxacine pour des infections urinaires sans traitement antibiotique préalable. Cependant, elle était associée à des taux de récurrences d'infections plus élevés.<sup>34</sup> Un essai de phase III a montré une non-infériorité de la plazomicine comparée au méropénème pour le traitement d'infections urinaires compliquées à entérobactéries multirésistantes, avec un taux plus faible de récurrences.<sup>35</sup> Dans une autre étude, la plazomicine, comparée à la colistine combinée à la tigécycline ou au méropénème, a réduit de trois quarts la mortalité pour les bactériémies ou les pneumonies nosocomiales à entérobactéries productrices de carbapénémases.<sup>36</sup> L'évaluation critique de cette étude est compliquée par le faible nombre de patients et sa publication incomplète. Néanmoins, cela représente potentiellement une avancée majeure pour la lutte contre les germes hautement résistants.

Approuvée aux États-Unis sur ces bases cliniques, la plazomicine n'est, pour l'heure, pas disponible en Suisse. Elle reste néanmoins très intéressante vu sa moindre toxicité en comparaison des agents actuels pour les germes producteurs de carbapénémases tels que la colistine.<sup>36</sup> La FDA l'a également marquée d'une mise en garde liée à sa néphrotoxicité, son ototoxicité, le blocage neuromusculaire et la toxicité fœtale.<sup>33</sup> Les autres effets secondaires de la plazomicine incluent nausées et hypotension observées dans les divers essais cliniques réalisés.<sup>33</sup> La plazomicine n'est pas disponible en formulation *per os* et ne sera par conséquent pas une substance pour le domaine ambulatoire.

### Léfamuline (Xenlenta)

La léfamuline fait partie des pleuromutilines, substances naturelles perturbant la synthèse des protéines isolées de champignons des espèces *Clitopilus*.<sup>37,38</sup> Leur cible ribosomale est unique par rapport à d'autres inhibiteurs de la synthèse protéique et peu prédisposée aux mutations, ce qui diminue le risque de résistance.<sup>38</sup> Toutefois, des mutations uniques spontanées peuvent apparaître chez *S. aureus* ou *Mycoplasma* rendant les souches hautement résistantes.<sup>39</sup>

La léfamuline est active contre la majorité des pathogènes Gram positif, les germes Gram négatif de la sphère ORL, les atypiques *Mycoplasma* et *Legionella* et les germes responsables d'infections sexuellement transmissibles *Chlamydia* et *N. gonorrhoeae*.<sup>40,41</sup>

La léfamuline a ainsi été étudiée dans le contexte d'infections cutanées ou respiratoires. Sans avoir la puissance statistique pour confirmer les résultats, elle avait des taux de guérison et des cinétiques de résolution des infections cutanées similaires à la vancomycine en essais de phase II.<sup>42</sup> Deux études pivots ont évalué la léfamuline pour le traitement des PC.<sup>43,44</sup> La

première se focalisait sur des PC de sévérité moyenne (CURB-65 entre 2 et 3 pour près de 80% des patients) avec traitement initial intraveineux, alors que la seconde se focalisait sur des PC de sévérité moyenne à élevée mais avec traitement *per os*. La léfamuline était non inférieure à la moxifloxacine dans ces 2 essais cliniques. Lors de l'analyse de sous-population, la moxifloxacine se montrait plus efficace chez les personnes de plus de 65 ans.<sup>43</sup> Enfin, la léfamuline a d'autre part un rôle potentiel dans la prise en charge des infections sexuellement transmissibles telles que les uréthrites à *Chlamydia* et gonocoques, qui n'est jusqu'à présent pas investigué (pas d'essai clinique enregistré sur le site [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov)).

La léfamuline est disponible par voies orale et intraveineuse, ce qui rend cette substance potentiellement intéressante en ambulatoire.<sup>40</sup> Les effets secondaires notés dans les divers essais cliniques apparaissaient dans environ 30% des cas, un taux similaire à l'antibiotique comparé et sont généralement non spécifiques, tels des maux de tête et des nausées. Deux points importants sont à relever: quelques patients ont présenté un allongement de l'intervalle QT corrigé (QTc) à l'ECG, cependant bien moindre qu'avec la moxifloxacine.<sup>43</sup> D'autre part, cette molécule est métabolisée par les enzymes du CYP3A4, ce qui implique donc un risque important d'interactions médicamenteuses. Son excrétion étant essentiellement digestive, il n'y a pas lieu d'adapter la posologie à la fonction rénale.<sup>38</sup> L'aspect le plus problématique pour cet antibiotique restera le prix. Selon les communiqués de la compagnie pharmaceutique produisant la léfamuline, un prix de 275 dollars par jour est prévu.

## CONCLUSION

L'OMS reconnaît le problème de la résistance aux antibiotiques et a établi un plan d'action en 2015 ([www.who.int/antimicrobial-resistance/publications/global-action-plan/en/](http://www.who.int/antimicrobial-resistance/publications/global-action-plan/en/)). Si cette menace est incontestable avec l'augmentation de la résistance aux carbapénèmes sur le globe, la situation est plus nuancée en Suisse.

Le développement du C/T, du céfidérocol, de la plazomicine et de l'éravacycline offre des alternatives sérieuses face à de nombreux pathogènes avec des améliorations notoires par rapport aux agents actuels tels que la colistine. Une nouvelle classe d'antibiotiques fait son entrée en clinique avec la léfamuline, même si celle-ci n'est pas dirigée contre les germes hautement résistants. Toutefois, ces améliorations sont imparfaites puisque parmi les nouvelles substances, seul le céfidérocol cible l'ensemble des carbapénémases, *P. aeruginosa* ou *A. baumannii*. Ainsi, le besoin d'antibiotiques nouveaux reste une réalité pour beaucoup de germes.

À l'heure actuelle, hormis la fidaxomicine, le C/T, la CAZ-AVI et peut-être le céfidérocol, il est peu probable que les agents décrits ci-dessus s'établissent de manière durable dans notre quotidien clinique en Suisse. Cela illustre un dilemme cornélien pour le monde biomédical: *le besoin de développer de nouveaux antibiotiques pour des indications de niche*.

Un effort d'utilisation parcimonieuse de ces antibiotiques est nécessaire pour éviter le développement de résistances. Or la

restriction de ces antibiotiques peut condamner leur existence, puisqu'une substance peu utilisée n'est pas rentable pour la compagnie pharmaceutique qui la produit. Un prix plus élevé peut dès lors être justifié pour maintenir la production de l'antibiotique.

La fidaxomicine illustre cette problématique: trois traitements peuvent être considérés pour une infection à *C. difficile* en ambulatoire; la vancomycine *per os*, la fidaxomicine et, bien que n'étant plus recommandé en première ligne, le métronidazole. En Suisse, la cure de métronidazole coûte une trentaine de francs, celle de vancomycine environ 200 francs et celle de fidaxomicine 2000 francs. Bien que la fidaxomicine ait un spectre plus étroit et soit associée à un taux de récurrences inférieur à la vancomycine, est-il justifiable de généraliser son utilisation?

Pire, les compagnies pharmaceutiques Achaogen et Melinta, qui ont développé la plazomicine et la delafloxacine, une nouvelle quinolone, ont fait faillite en 2019. Si la plazomicine a été rachetée par Cipla, une compagnie basée en Inde, son avenir reste incertain. D'autre part, ces échecs sont inquiétants puisqu'ils envoient un signal clair à l'industrie pharmaceutique: le développement même d'antibiotiques semble ne pas être compatible avec le modèle d'économie de marché. Des solutions à long terme doivent être envisagées pour éviter le retrait des compagnies pharmaceutiques.<sup>45</sup>

C'est donc un exercice délicat entre parcimonie nécessaire (*You use it, you lose it*) et soutien aux développements d'antibiotiques nouveaux. Des pistes telles que les partenariats publics-privés ou la subvention à la non-utilisation sont à envisager, mais une solution pour ces prochaines années ne pointe pas encore à l'horizon et cela doit faire l'objet d'un débat.

**Conflit d'intérêts:** Sylvain Meylan est consultant pour Antimicrobial Memory Recovery Initiative (Global Antibiotic Research & Development Partnership (GARDP) - Drugs for Neglected Diseases Initiative (DNDI)). Benoît Guery: participation à l'advisory board d'Astellas Pharma, et Merck Sharp and Dohme (MSD). Vera Portillo n'a déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

## IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les antibiotiques de nouvelle génération sont des molécules de dernier recours, classées dans le groupe RÉSERVE de l'OMS, et dont le prix est élevé. Leur utilisation doit être limitée à des indications bien précises avec autant que possible l'implication d'un spécialiste en maladies infectieuses
- Ces antibiotiques sont souvent utilisés hors indication (*off-label*), avec toutes les implications légales qui en découlent. Les indications approuvées par Swissmedic ne sont pas nécessairement celles pour lesquelles ces molécules sont les plus utiles. Les études de phase III pour obtenir une autorisation de mise sur le marché sont généralement basées sur la présence d'un syndrome spécifique (par exemple, infection urinaire compliquée, infections intra-abdominales compliquées, etc.), indépendamment de l'étiologie bactérienne et du profil de résistance de ces bactéries. Toutefois, la décision d'utiliser l'une des nouvelles molécules sera généralement basée sur la présence confirmée ou suspectée de bactéries multirésistantes (et beaucoup moins sur le site anatomique de l'infection) pour lesquelles il n'y a pas ou peu d'antibiotiques alternatifs

- 1 Perry J, Waglechner N, Wright G. The Prehistory of Antibiotic Resistance. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2016;6:a025197.
- 2 \*\*D'Costa VM, et al. Antibiotic resistance is ancient. *Nature* 2011;477:457-61.
- 3 Baker KS, et al. The extant World War 1 dysentery bacillus NCTC1: a genomic analysis. *Lancet Lond Engl* 2014;384:1691-7.
- 4 \*Davies J, Davies D. Origins and Evolution of Antibiotic Resistance. *Microbiol Mol Biol R* 2010;74: 417-33.
- 5 \*Cassini A, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis* 2019;19:56-66.
- 6 \*Giacobbe DR, et al. Ceftolozane/tazobactam: place in therapy. *Expert Rev Anti-infe* 2018;16:307-20.
- 7 Tamma PD, et al. A Primer on AmpC  $\beta$ -Lactamases: Necessary Knowledge for an Increasingly Multidrug-resistant World. *Clin Infect Dis* 2019;69:1446-55.
- 8 Kollef MH, et al. Ceftolozane-tazobactam versus meropenem for treatment of nosocomial pneumonia (ASPECT-NP): a randomised, controlled, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2019;19:1299-11.
- 9 \*Abbas M, Cherkaoui A, Fankhauser C, Schrenzel J, Harbarth S. Carbapénémases : implications cliniques et épidémiologiques pour la Suisse, maladies infectieuses. *Revue Médicale Suisse* 2012;8:882-9.
- 10 Andrey DO, et al. Antimicrobial activity of ceftaroline against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolates collected in 2013–2014 at the Geneva University Hospitals. *Eur J Clin Microbiol* 2016;36:343-50.
- 11 Saravolatz LD, Stein GE, Johnson LB. Ceftaroline: a novel cephalosporin with activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2011;52:1156-63.
- 12 Turner RB, et al. Comparative analysis of neutropenia in patients receiving prolonged treatment with ceftaroline. *J Antimicrob Chemother* 2017;73:772-8.
- 13 \*Giacobbe DR, et al. Ceftobiprole: drug evaluation and place in therapy. *Expert Rev Anti-infe* 2019;17:689-98.
- 14 Zhanel GG, et al. Cefiderocol: A Siderophore Cephalosporin with Activity Against Carbapenem-Resistant and Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacilli. *Drugs* 2019;79:271-89.
- 15 \*Shields RK. Case Commentary: the Need for Cefiderocol Is Clear, but Are the Supporting Clinical Data? *Antimicrob Agents Chemother* 2020;doi:10.1128/aac.00059-20.
- 16 Huttner A. Cefiderocol in context. *Lancet Infect Dis* 2018;18:1290-1.
- 17 Zhanel GG, et al. Review of Eravacycline, a Novel Fluorocycline Antibacterial Agent. *Drugs* 2016;76:567-88.
- 18 Abdallah M, et al. Activity of eravacycline against Enterobacteriaceae and *Acinetobacter baumannii*, including multidrug-resistant isolates, from New York City. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;59:1802-5.
- 19 Solomkin J, et al. Assessing the Efficacy and Safety of Eravacycline vs Ertapenem in Complicated Intra-abdominal Infections in the Investigating Gram-Negative Infections Treated With Eravacycline (IGNITE 1) Trial: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg* 2016;152:224.
- 20 Solomkin JS, et al. IGNITE4: Results of a Phase 3, Randomized, Multicenter, Prospective Trial of Eravacycline vs Meropenem in the Treatment of Complicated Intraabdominal Infections. *Clin Infect Dis* 2019;69:921-9,doi:10.1093/cid/ciy1029.
- 21 Louie TJ, et al. Fidaxomicin Preserves the Intestinal Microbiome During and After Treatment of Clostridium difficile Infection (CDI) and Reduces Both Toxin Reexpression and Recurrence of CDI. *Clin Infect Dis* 2012;55:S132-42.
- 22 Karlowitsky JA, Laing NM, Zhanel GG. In Vitro Activity of OPT-80 Tested against Clinical Isolates of Toxin-Producing *Clostridium difficile*. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:4163-5.
- 23 \*Louie TJ, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for infection with *Clostridium difficile* in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2012;12:281-9.
- 25 Fehér C, et al. The efficacy of fidaxomicin in the treatment of *Clostridium difficile* infection in a real-world clinical setting: a Spanish multi-centre retrospective cohort. *European J Clin Microbiol Infect Dis* 2016;36:295-303.
- 26 Mikamo H, et al. Efficacy and safety of fidaxomicin for the treatment of *Clostridioides (Clostridium) difficile* infection in a randomized, double-blind, comparative Phase III study in Japan. *J Infect Chemother* 2018;24:744-52.
- 27 Chilton CH, et al. Efficacy of alternative fidaxomicin dosing regimens for treatment of simulated *Clostridium difficile* infection in an in vitro human gut model. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:2598-607.
- 28 \*Guery B, et al. Extended-pulsed fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection in patients 60 years and older (EXTEND): a randomised, controlled, open-label, phase 3b/4 trial. *Lancet Infect Dis* 2017;18:296-307.
- 29 Weiss K, Allgren RL, Sellers S. Safety Analysis of Fidaxomicin in Comparison With Oral Vancomycin for *Clostridium difficile* Infections. *Clin Infect Dis* 2012;55:S110-5.
- 30 Chen LF, Anderson DJ. Efficacy and safety of fidaxomicin compared with oral vancomycin for the treatment of adults with *Clostridium difficile* -associated diarrhea: data from the OPT-80-003 and OPT-80-004 studies. *Future Microbiol* 2012;7:677-83.
- 31 \*Le P, Nghiem VT, Mullen PD, Deshpande A. Cost-Effectiveness of Competing Treatment Strategies for *Clostridium difficile* Infection: A Systematic Review. *Infect Cont Hosp Ep* 2018;39:412-24.
- 32 McDonald LC, et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis* 2018;66:e1-48.
- 33 Eljaaly K, Alharbi A, Alshehri S, Ortwin JK, Pogue JM. Plazomicin: A Novel Aminoglycoside for the Treatment of Resistant Gram-Negative Bacterial Infections. *Drugs* 2019;79:243-69.
- 34 Connolly LE, Riddle V, Cebrik D, Armstrong ES, Miller LG. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Phase 2 Study of the Efficacy and Safety of Plazomicin Compared with Levofloxacin in the Treatment of Complicated Urinary Tract Infection and Acute Pyelonephritis. *Antimicrob Agents Chemother* 2018;62:e01989-17.
- 35 Wagenlehner FME, et al. Once-Daily Plazomicin for Complicated Urinary Tract Infections. *New Engl J Med* 2019;380:729-40.
- 36 \*McKinnell JA, et al. Plazomicin for Infections Caused by Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. *New Engl J Med* 2019;380:791-3.
- 37 Novak R, Shlaes DM. The pleuromutilin antibiotics: a new class for human use. *Curr Opin Investig Drugs* 2010;11:182-91.
- 38 Veve MP, Wagner JL. Lefamulin: Review of a Promising Novel Pleuromutilin Antibiotic. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther* 2018;38:935-46.
- 39 Paukner S, Riedl R. Pleuromutilins: Potent Drugs for Resistant Bugs-Mode of Action and Resistance. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2017;7:a027110.
- 40 Lee YR, Jacobs KL. Leave it to Lefamulin: A Pleuromutilin Treatment Option in Community-Acquired Bacterial Pneumonia. *Drugs* 2019;79:1867-76.
- 41 Jacobsson S, Paukner S, Golparian D, Jensen JS, Unemo M. In Vitro Activity of the Novel Pleuromutilin Lefamulin (BC-3781) and Effect of Efflux Pump Inactivation on Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant *Neisseria gonorrhoeae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61:e01497-17.
- 42 Prince WT, et al. Phase II Clinical Study of BC-3781, a Pleuromutilin Antibiotic, in Treatment of Patients with Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:2087-94.
- 43 File TM, et al. Efficacy and Safety of Intravenous-to-oral Lefamulin, a Pleuromutilin Antibiotic, for the Treatment of Community-acquired Bacterial Pneumonia: The Phase III Lefamulin Evaluation Against Pneumonia (LEAP 1) Trial. *Clin Infect Dis* 2019;doi:10.1093/cid/ciz090.
- 44 \*Alexander E, et al. Oral Lefamulin vs Moxifloxacin for Early Clinical Response Among Adults With Community-Acquired Bacterial Pneumonia. *JAMA* 2019;322:1661-71.
- 45 \*Shlaes DM. The Economic Conundrum for Antibacterial Drugs. *Antimicrob Agents Chemother* 2019;64.

\* à lire

\*\* à lire absolument