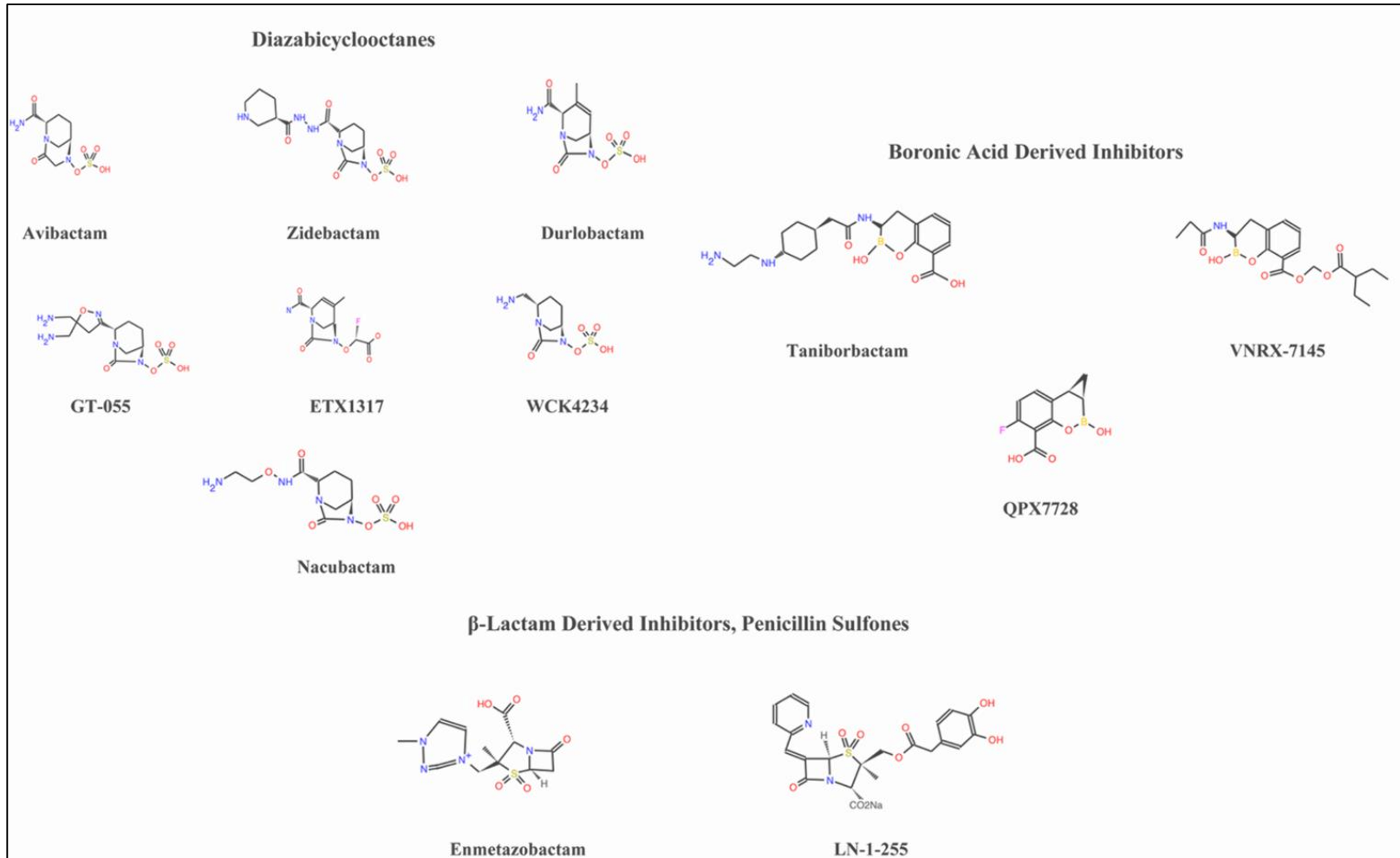


« Les prochains inhibiteurs de *B*-lactamases »



Classification d'Ambler

	Classe A Sérine <i>B</i> -lactamases	Classe B Métallo <i>B</i> -lactamases	Classe C Sérine <i>B</i> -lactamases Céphalosporinases	Classe D Sérine <i>B</i> -lactamases Oxacillinases
Support génétique chromosomique	Pénicillinases		Amp-C	Carbapénémases (OXA-23)
Support génétique plasmidique	Pénicillinases (TEM, SHV) BLSE (TEM, SHV, CTX-M) Carbapénémases (KPC)	Carbapénémases (VIM, NDM1, IMP)	Amp-C (DHA-1)	Carbapénémases (OXA-48)

Les nouveaux inhibiteurs de $\mathcal{B}$ -lactamases

- Inhibiteurs de la famille des $\mathcal{B}$ -lactamines

Sulbactam

Tazobactam

Enmetazobactam

- Inhibiteurs de la famille des diazabicyclooctanes (DBO)

Avibactam

Relebactam

Zidebactam

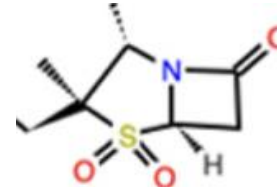
Nacubactam

Durlobactam

- Inhibiteurs de la famille de l'acide boronique

Vaborbactam

Taniborbactam



- Activité d'inhibition des sérines $\mathcal{B}$ -lactamases de classe A

- Pas d'activité sur les métallo- $\mathcal{B}$ -lactamases (groupe B)

Les nouveaux inhibiteurs de $\mathcal{B}$ -lactamases

- Inhibiteurs de la famille des $\mathcal{B}$ -lactamines

Sulbactam

Tazobactam

Enmetazobactam

- Inhibiteurs de la famille des diazabicyclooctanes (DBO)

Avibactam

Relebactam

Zidebactam

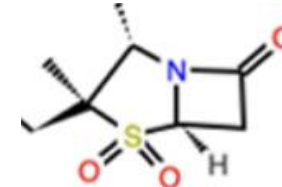
Nacubactam

Durlobactam

- Inhibiteurs de la famille de l'acide boronique

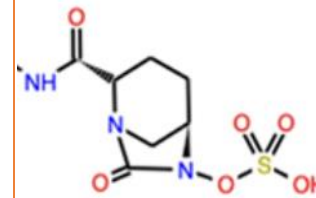
Vaborbactam

Taniborbactam



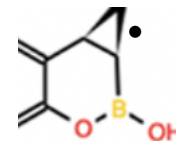
- Activité d'inhibition des sérines $\mathcal{B}$ -lactamases de classe A

- Pas d'activité sur les métallo- $\mathcal{B}$ -lactamases (groupe B)



- Activité d'inhibition des sérines $\mathcal{B}$ -lactamases de classe A et C +/- de classe D

- Pas d'activité sur les métallo- $\mathcal{B}$ -lactamases (groupe B)
- Activité antibactérienne intrinsèque via fixation aux PLP



- Activité d'inhibition des sérines $\mathcal{B}$ -lactamases
- Activité d'inhibition des métallo- $\mathcal{B}$ -lactamases (groupe B)

Les nouveaux inhibiteurs de $\mathcal{B}$ -lactamases

- Inhibiteurs de la famille des $\mathcal{B}$ -lactamines

Sulbactam

Tazobactam

Enmetazobactam

Cefepime/enmetazobactam (AAI101)

- Inhibiteurs de la famille des diazabicyclooctanes (DBO)

Avibactam

Relebactam

Zidebactam

Nacubactam

Durlobactam

- Inhibiteurs de la famille de l'acide boronique

Vaborbactam

Taniborbactam

* Pas de liaison aux PLP

* Activité d'inhibition des $\mathcal{B}$ -lactamases de classe A

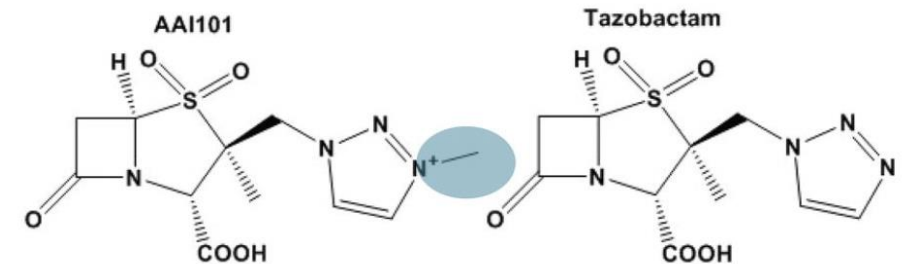


FIG 1 Structures of AAI101, tazobactam, and avibactam.

=> augmente la pénétration à travers la membrane externe

=> augmente la fixation aux **$\mathcal{B}$ -lactamases de classe A**

Céfépime-enmetazobactam (AAI101)

β -lactamase (classification) (amino acid substitutions present)	FEP	FEP- AAI101 (4 µg/ml)	FEP- AAI101 (8 µg/ml)	TZP (4 µg/ml)	PIP- AAI101 (4 µg/ml)	PIP- AAI101 (8 µg/ml)	IPM	MEM
<i>E. coli</i> DH10B	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	2	2	2	0.25	≤ 0.06
Class A								
SHV-1 (penicillinase)	2	0.25	≤ 0.06	> 256	16	8	0.25	≤ 0.06
SHV-2 (ESBL) (G238S)	4	≤ 0.06	0.12	32	4	4	0.25	≤ 0.06
SHV-5 (ESBL) (G238S, E240K)	8	≤ 0.06	≤ 0.06	256	4	4	0.25	≤ 0.06
SHV-7 (ESBL) (I8F, R43S, G238S, E240K)	8	≤ 0.06	≤ 0.06	32	4	4	0.25	≤ 0.06
SHV-8 (ESBL) (D179N)	2	≤ 0.06	≤ 0.06	2	2	2	0.25	≤ 0.06
SHV-10 (IR) (S130G)	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	> 256	> 256	256	0.25	≤ 0.06
SHV-14 (penicillinase) (I8F, R43S)	0.25	≤ 0.06	≤ 0.06	> 256	4	4	0.25	≤ 0.06
SHV-26 (penicillinase) (A187T)	0.25	≤ 0.06	≤ 0.06	> 256	4	4	0.25	≤ 0.06
SHV-30 (ESBL) (I8F, R43S, G238S)	2	0.12	0.12	32	2	2	0.25	≤ 0.06
SHV-49 (IR) (M69I)	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	> 256	> 256	128	0.25	≤ 0.06
SHV-84 (IR) (K234R)	0.12	≤ 0.06	≤ 0.06	8	8	8	0.25	≤ 0.06
SHV-102 (ESBL) (G238A)	16	0.12	≤ 0.06	> 256	8	2	0.25	≤ 0.06
SHV-106 (ESBL) (I8F, G238S)	4	≤ 0.06	≤ 0.06	16	2	2	0.25	≤ 0.06
SHV-120 (ESBL) (E240K)	0.25	≤ 0.06	≤ 0.06	> 256	16	8	0.25	≤ 0.06
SHV-129 (ESBL) (G238S, E240K, R275L, N276D)	16	≤ 0.06	≤ 0.06	128	4	2	0.25	≤ 0.06
SHV-141 (ESBL) (R43S, G238S)	0.25	≤ 0.06	≤ 0.06	2	2	2	0.12	≤ 0.06
SHV-154 (ESBL) (R43S, G238S, E240K)	8	≤ 0.06	≤ 0.06	4	4	4	0.25	≤ 0.06
SHV-161 (penicillinase) (R43S)	0.5	≤ 0.06	≤ 0.06	> 256	8	4	0.25	≤ 0.06
TEM-10 (ESBL) (R164S, E240K)	4	≤ 0.06	≤ 0.06	4	4	4	0.25	≤ 0.06
TEM-26 (ESBL) (E104K, R164S)	0.5	≤ 0.06	≤ 0.06	2	2	2	0.12	≤ 0.06
TEM-30 (IR) (R244S)	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	256	64	16	0.25	≤ 0.06
CTX-M-14 (ESBL)	8	≤ 0.06	0.12	2	2	2	0.12	≤ 0.06
CTX-M-15 (ESBL)	32	≤ 0.06	≤ 0.06	2	2	2	0.25	≤ 0.06
KPC-2 (carbapenemase)	4	0.12	0.12	256	16	8	4	2
KPC-3 (carbapenemase)	4	0.25	≤ 0.06	256	32	8	2	0.5
Class C								
CMY-2 (AmpC)	0.25	≤ 0.06	≤ 0.06	4	8	8	0.25	≤ 0.06
PDC-3 (AmpC)	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	2	8	4	0.25	≤ 0.06
ADC-7 (AmpC)	0.12	0.12	≤ 0.06	8	8	8	0.25	≤ 0.06
<i>E. cloacae</i> NCTC 13406	4	1	0.5	256	128	128	0.25	≤ 0.06
Class D								
RGN238 OXA-1 (penicillinase)	2	0.25	0.12	256	64	32	0.25	≤ 0.06
OXA-24/40 (carbapenemase)	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	128	128	64	1	0.5
OXA-48 (carbapenemase)	0.12	0.12	≤ 0.06	256	256	128	2	1
OXA-51 (carbapenemase)	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	8	8	8	0.25	≤ 0.06
OXA-58 (carbapenemase)	0.12	0.12	0.12	> 256	> 256	> 256	2	0.25

Diminution des CMI pour les BLSE par rapport au tazobactam

Pas d'activité sur les classes C ou D
Mais Activité du céfépime

Indication : Alternative aux carbapénèmes pour les BLSE Tazo-R ?

Essai randomisé contrôlé en double aveugle de phase 3
s'est terminé en mars 2020 (NCT03687255)
Inclusion des patients avec infections urinaires traités par
Tazocilline versus AAI101 (2g/500mg)
Résultats en attente...

Les nouveaux inhibiteurs de $\mathcal{B}$ -lactamases

- Inhibiteurs de la famille des $\mathcal{B}$ -lactamines

Sulbactam

Tazobactam

Enmetazobactam

- Inhibiteurs de la famille des diazabicyclooctanes (DBO)

Avibactam

Relebactam

Zidebactam

Nacubactam

Durlobactam



Cefepime/zidebactam (WCK 5107)

- Inhibiteurs de la famille de l'acide boronique

Vaborbactam

Taniborbactam

- * Activité d'inhibition des $\mathcal{B}$ -lactamases de classe A et C
- * Activité antibactérienne intrinsèque via liaison aux PLP2

Cefepime-zidebactam (WCK 5107)

ENTEROBACTERIES

Organism group/ antimicrobial agent	MIC ₅₀	MIC ₉₀
CTX-M-15-producing strains ^a		
cefepime	>128	>128
cefepime/zidebactam (2:1)	0.5	2
cefepime/zidebactam (1:1)	0.25	1
zidebactam	0.25	64
SHV-producing strains ^b		
cefepime	2	8
cefepime/zidebactam (2:1)	0.25	0.25
cefepime/zidebactam (1:1)	0.12	0.25
zidebactam	0.25	>128
Strains producing other ESBLs ^c		
cefepime	4	64
cefepime/zidebactam (2:1)	0.25	1
cefepime/zidebactam (1:1)	0.25	1
zidebactam	64	>128
Plasmidic AmpC-producing strains ^d		
cefepime	0.25	0.5
cefepime/zidebactam (2:1)	≤0.06	0.12
cefepime/zidebactam (1:1)	≤0.06	≤0.06
zidebactam	0.25	16
Derepressed AmpC-producing strains ^e		
cefepime	1	16
cefepime/zidebactam (2:1)	0.25	1
cefepime/zidebactam (1:1)	0.12	0.5
zidebactam	2	>128
KPC-producing strains ^f		
cefepime	32	>128
cefepime/zidebactam (2:1)	0.5	2
cefepime/zidebactam (1:1)	0.25	1
zidebactam	4	>128
MBL-producing strains ^g		
cefepime	>128	>128
cefepime/zidebactam (2:1)	1	16
cefepime/zidebactam (1:1)	0.5	8
zidebactam	0.5	>128

PSEUDOMONAS - ACINETO

Organism group/ antimicrobial agent	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>P. aeruginosa</i>		
cefepime-susceptible strains		
cefepime	2	4
cefepime/zidebactam (2:1)	1	2
cefepime/zidebactam (1:1)	1	2
zidebactam	2	4
AmpC-producing strains		
cefepime	16	64
cefepime/zidebactam (2:1)	8	16
cefepime/zidebactam (1:1)	4	8
zidebactam	8	32
MBL-producing strains		
cefepime	32	128
cefepime/zidebactam (2:1)	8	16
cefepime/zidebactam (1:1)	4	8
zidebactam	4	16
<i>A. baumannii</i>		
imipenem-susceptible strains		
cefepime	8	16
cefepime/zidebactam (2:1)	4	8
cefepime/zidebactam (1:1)	4	8
zidebactam	>128	>128
OXA-23/24/58-producing strains ^a		
cefepime	128	>128
cefepime/zidebactam (2:1)	32	64
cefepime/zidebactam (1:1)	32	32
zidebactam	>128	>128

Diminution des CMLs pour les classes A
(BLSE et KPC)

Activités contre les ampC

Activité modérée contre les classes B !
Liée à la liaison directe sur les PLP2

Absence d'activité sur les classes D

Etude randomisée de phase 3
multicentrique en double aveugle
Objectif : évaluation de l'association
cefepime-zidebactam versus meropenem
pour le traitement des infections urinaires
Critère de jugement : guérison clinique à la
fin du traitement
Recrutement en cours

Les nouveaux inhibiteurs de $\mathcal{B}$ -lactamases

- Inhibiteurs de la famille des $\mathcal{B}$ -lactamines

Sulbactam

Tazobactam

Enmetazobactam

- Inhibiteurs de la famille des diazabicyclooctanes (DBO)

Avibactam

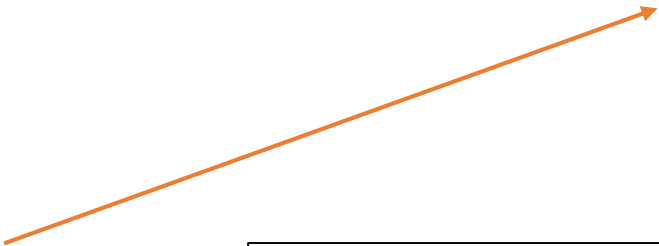
Relebactam

Zidebactam

Nacubactam

Durlobactam

Sulbactam/durlobactam (ETX2514)



- Inhibiteurs de la famille de l'acide boronique

Vaborbactam

Taniborbactam

Sulbactam

- * Activité intrinsèque contre *A. baumannii* via une affinité pour les PLP1 and PLP3

- * Activité d'inhibition des $\mathcal{B}$ -lactamases de classe A

Durlobactam

- * Activité d'inhibition des $\mathcal{B}$ -lactamases de classe A, C et D

- * Activité intrinsèque contre Enterobactéries via liaison aux PLP2

Sulbactam-durlobactam (ETX2514)

Category (no. of isolates), drug(s) ^a	Frequency distribution (%) by indicated MIC (μg/ml) ^b												
	≤0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	>64
All ABC (1,722)													
SUL-DUR	0.2	0.3	2.8	13.0	42.0	71.8	90.9	97.7	98.6	98.8	99.4	99.9	100
SUL	0	0	0	0.1	1.3	13.5	35.8	45.1	54.9	74.2	89.2	97.1	100
Asia/SP (221)													
SUL-DUR	0	0.5	2.3	9.0	44.3	78.7	94.6	98.2	98.2	98.6	99.1	100	
SUL	0	0	0	0	1.8	10.0	26.2	31.2	36.2	49.8	80.5	97.3	100
Europe (713)													
SUL-DUR	0.1	0.3	2.4	13.0	40.1	67.6	87.8	98.3	99.2	99.2	99.4	100	
SUL	0	0	0	0.1	1.3	13.3	37.0	44.0	52.0	71.0	87.5	97.2	100
Lat. Amer. (262)													
SUL-DUR	0	0	1.5	9.5	32.4	62.6	86.6	92.4	94.7	95.4	98.5	99.2	100
SUL	0	0	0	0	0.4	6.9	19.8	26.0	36.3	72.9	85.5	92.0	100
Middle East (15)													
SUL-DUR	0	0	0	6.7	26.7	73.3	100						
SUL	0	0	0	0	0	0	6.7	20.0	66.7	93.3	100		
N. Amer. (511)													
SUL-DUR	0.4	0.6	4.5	16.4	49.1	79.3	95.7	99.4	100				
SUL	0	0	0	0.2	1.6	19.0	47.4	63.2	76.1	89.4	97.1	99.4	100

50% des souches résistantes aux carbapénèmes

2,5% des souches résistantes à l'association pour lesquelles il a été démontré :

- Mutation des PLP3
- Sécrétion de NDM1

McLeod, AAC, 2020

Etude internationale de phase 3 randomisée en ouvert

Objectif : évaluation de l'efficacité et de la safety de l'association sulbactam-durlobactam dans le traitement des patients majeurs présentant une infection grave à *Acinetobacter Baumannii-calcoaceticus Complex* (Pneumonies nosocomiales, PAVM, bactériémie)

Intervention : ETX2514/sulbactam + TIENAM ou Colistine + TIENAM

Critère de Jugement : mortalité toutes causes à J28

Recrutement terminé en Juillet 2021 – **Résultats en attente**

Les nouveaux inhibiteurs de $\mathcal{B}$ -lactamases

- Inhibiteurs de la famille des $\mathcal{B}$ -lactamines

Sulbactam

Tazobactam

Enmetazobactam

- Inhibiteurs de la famille des diazabicyclooctanes (DBO)

Avibactam

Relebactam

Zidebactam

Nacubactam

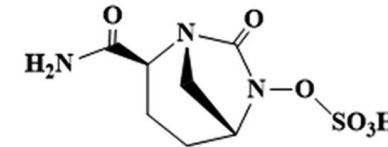
Durlobactam

- Inhibiteurs de la famille de l'acide boronique

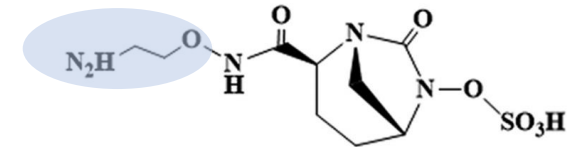
Vaborbactam

Taniborbactam

Meropenem/nacubactam (FPI-1465)



Avibactam



Nacubactam

FIG 1 Structure of the diazabicyclooctanes (DBOs) avibactam and nacubactam.

* Activité d'inhibition des $\mathcal{B}$ -lactamases de classes A, C et quelques D

* Activité antibactérienne intrinsèque via liaison aux PLP2

Meropenem-nacubactam (FPI-1465)

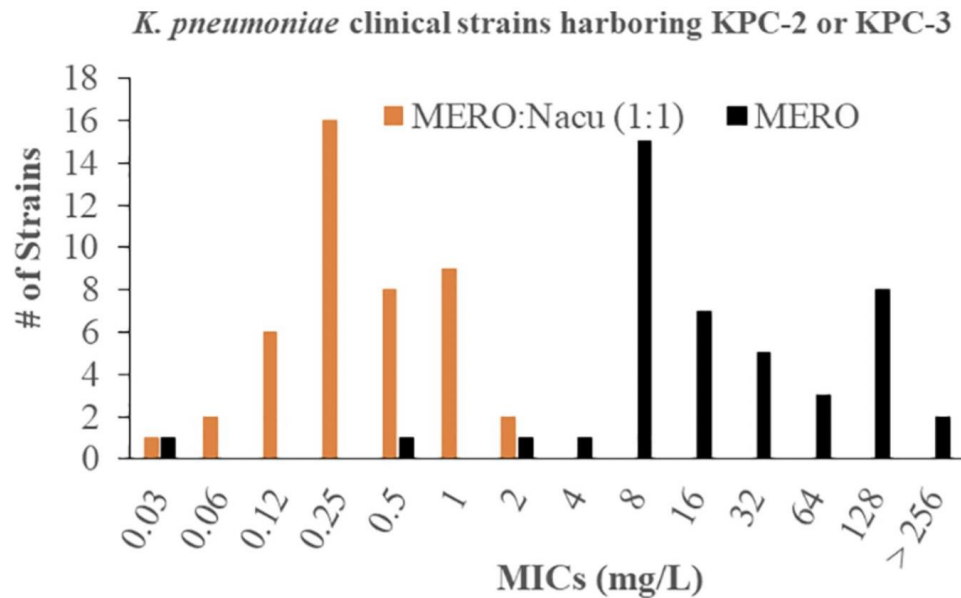


FIG 2 MICs for 44 *K. pneumoniae* clinical isolates containing the KPC-2 or KPC-3 β -lactamase tested against meropenem (MERO) and meropenem combined with nacubactam (Nacu) at a 1:1 ratio.

Species	MIC _{50/90} (mg/L)				
	MEM	MEM/NAC 1:1	MEM/NAC (4 mg/L)	CAZ/AVI (4 mg/L)	NAC
Enterobacteriaceae, n=3306	0.03/0.06	0.03/0.06	$\leq 0.004/0.03$	0.12/0.5	2/>32
<i>E. coli</i> , n=956	0.03/0.03	0.015/0.03	$\leq 0.004/\leq 0.004$	0.06/0.25	1/2
<i>K. pneumoniae</i> , n=892	0.03/4	0.03/0.5	$\leq 0.004/0.015$	0.12/0.5	4/>32
<i>S. marcescens</i> , n=414	0.06/0.12	0.06/0.12	0.03/0.06	0.25/0.5	>32/>32
<i>E. cloacae</i> , n=268	0.03/0.12	0.03/0.12	$\leq 0.004/\leq 0.004$	0.25/1	2/4
<i>C. freundii</i> , n=108	0.03/0.06	0.03/0.06	$\leq 0.004/0.008$	0.12/0.5	2/32
<i>Pseudomonas</i> spp., n=960	0.5/8	0.5/8	0.25/8	2/8	>32/>32
<i>Acinetobacter</i> spp., n=429	1/>32	1/>32	1/>32	16/>32	>32/>32

MIC for MEM/NAC combination is recorded as MEM concentration

MEM= meropenem, NAC= nacubactam, CAZ/AVI= ceftazidime/avibactam (avibactam fixed at 4 mg/L)

Essai de phase 1 terminée évaluant les concentrations pulmonaires de nacubactam chez des volontaires sains après une perfusion de 2g. Résultats en attente.

Les nouveaux inhibiteurs de $\mathcal{B}$ -lactamases

- Inhibiteurs de la famille des $\mathcal{B}$ -lactamines

Sulbactam

Tazobactam

Enmetazobactam

- Inhibiteurs de la famille des diazabicyclooctanes (DBO)

Avibactam

Relebactam

Zidebactam

Nacubactam

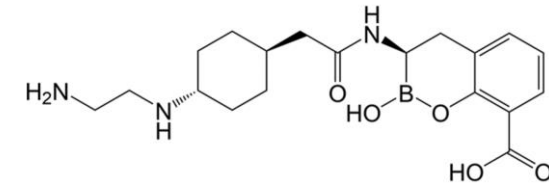
Durlobactam

- Inhibiteurs de la famille de l'acide boronique

Vaborbactam

Taniborbactam

Cefepime/taniborbactam (VNRX-5133)



- Pan-inhibiteur des $\mathcal{B}$ -lactamases

=> Inhibition des serine $\mathcal{B}$ -lactamases par liaison covalente au résidu sérine et induction de l'hydrolyse de l'enzyme

=> Inhibition des métallo- $\mathcal{B}$ -lactamases par interaction du cycle boron avec le site zinc et induction d'une modification de conformation rendant l'enzyme moins active (VIM, NDM, SPM-1, and GIM-1 (à l'exception de IMP))

Céfepime-taniborbactam (VNRX-5133)

Strain	Enzyme content(s)	MIC ^a (μg/ml)	Total no. of CFU	FoR ^b
<i>E. coli</i> 25922	AmpC	0.03	2.19×10^{10}	9.1×10^{-11}
<i>P. aeruginosa</i> 27853	PDC-5	2	2.5×10^9	$<4 \times 10^{-10}$
<i>K. pneumoniae</i> BAA 1705	KPC-2	0.125	4.6×10^9	6.5×10^{-10}
<i>E. cloacae</i> ECL01	P99 AmpC	0.06	1.31×10^{10}	8.9×10^{-11}
<i>E. coli</i> ESBL 4	CTX-M-15, TEM-1	0.06	4.1×10^9	2.4×10^{-10}
<i>K. pneumoniae</i> SI-117	VIM-1	0.25	2.4×10^9	$<4.2 \times 10^{-10}$
<i>E. coli</i> SI-152	NDM-1	0.125	9×10^9	1.6×10^{-9}
<i>E. coli</i> VER	OXA-48	0.03	4.8×10^9	4.2×10^{-10}

Hamrick, AAC, 2020

Etude américaine de phase 3, randomisée, en double-aveugle

Objectif : établir la non-infériorité du céfepime-taniborbactam versus meropenem pour le traitement des infections urinaires de l'adulte

Critère de jugement principal composite : éradication microbiologique et succès clinique

Recrutement terminé en décembre 2021 – **Résultats en attente**

Les nouveaux inhibiteurs de $\mathcal{B}$ -lactamases

- Inhibiteurs de la famille des $\mathcal{B}$ -lactamines

Sulbactam

Tazobactam

Enmetazobactam

« SUPER TAZOBACTAM »

Augmentation de l'efficacité sur les classes A (BLSE + / KPC -)

Pas d'apport sur Pseudomonas ou Acinetobacter

Phase 3 terminée dans les infections urinaires

- Inhibiteurs de la famille des diazabicyclooctanes (DBO)

Avibactam

Relebactam

Zidebactam

Nacubactam

Durlobactam

Efficacité sur les classes A, C, D et B dont Pseudomonas

Pas d'activité sur Acinetobacter

Phase 3 en cours dans les infections urinaires

Efficacité sur les classes A, C, D et B

Pas d'apport sur Pseudomonas ou Acinetobacter

Phase 1 terminée

- Inhibiteurs de la famille de l'acide boronique

Vaborbactam

Taniborbactam

Développé avec sulbactam pour activité anti Acinetobacter carbapénème-R

Pas de donnée sur entérobactéries

Phase 3 terminée dans les infections documentée à Acineto

Efficacité sur les classes A, C, D et B dont Pseudomonas

Pas de données sur Acinetobacter

Phase 3 terminée dans les infections urinaires