



# Les alternatives aux carbapénémènes

Pr JPh Lavigne – Dr Alix Pantel  
CHU Nîmes

# + Pourquoi ?



« Ainsi la survenue d' **infections intraitables** par des antibiotiques n' est plus une menace mais une **réalité** »

« ... les nécessités d' usage et de protection de ce « **bien durable** » que sont les antibiotiques »

« La conjonction de ce déficit en nouvelles molécules et de l' évolution de la résistance bactérienne, autant à l' hôpital que dans la communauté (avec des frontières de plus en plus difficiles à cerner) s' apparente à un « **état d' urgence** »

# + Pourquoi ?



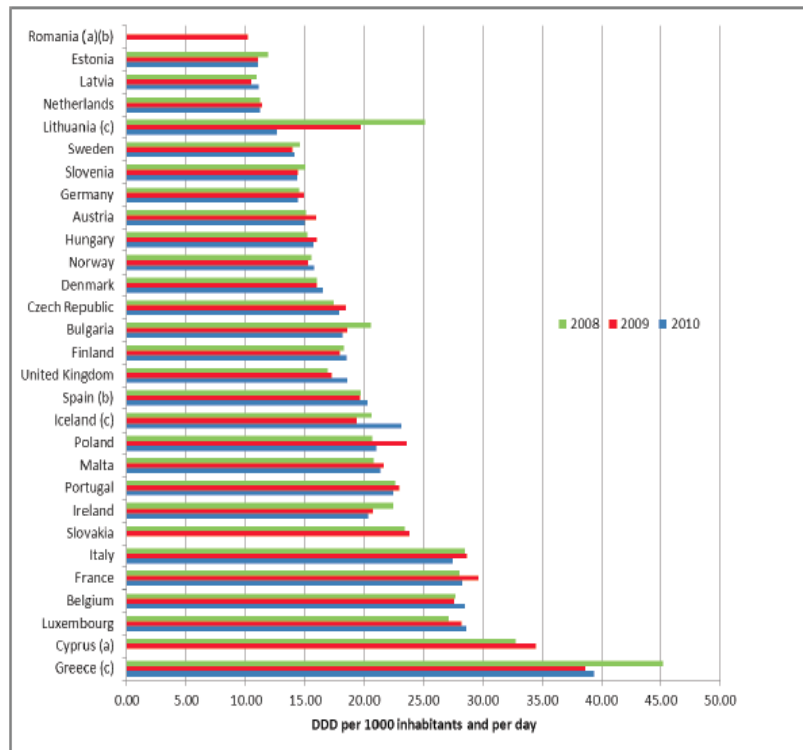
- Multiples vecteurs de résistances
  - Bactéries
  - Éléments transférables portant les gènes de R
    - plasmides (échanges entre espèces bactériennes différentes)
    - transposons
- Grande transmissibilité des résistances aux antibiotiques
- Multiplication des voyages et des échanges



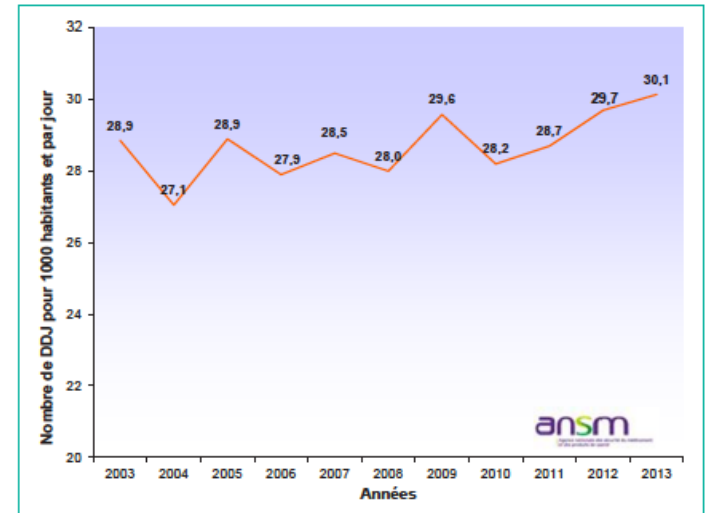
# Rôle du mésusage des Antibiotiques

## USAGE DES ATB EN VILLE EN EUROPE

Figure 3.3. Trends of consumption of antibacterials for systemic use (ATC group J01) in the community, EU/EEA countries, 2008–2010, expressed as DDD per 1 000 inhabitants and per day.



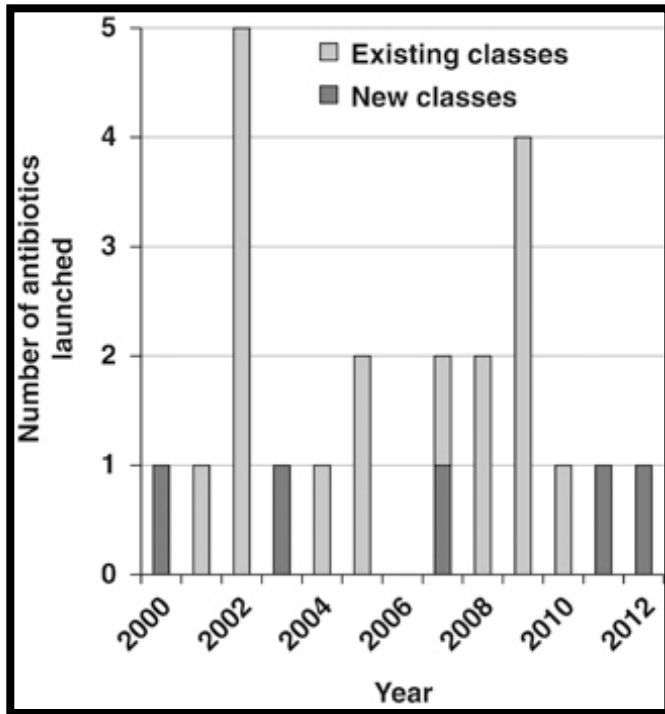
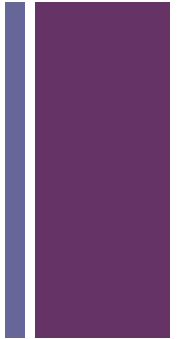
Données ANSM 2014



Surconsommation d'ATB = Émergence de BMR



# Pas de nouvelles solutions thérapeutiques



**\*Pas de blockbusters**  
**\*6/506 molécules en phase II et III sont des ATB**  
**67 oncologie**  
**33 inflammation et douleur**  
**34 maladies métaboliques**  
**\*Derniers antibiotiques en cours d'évaluation = anti-CG+**



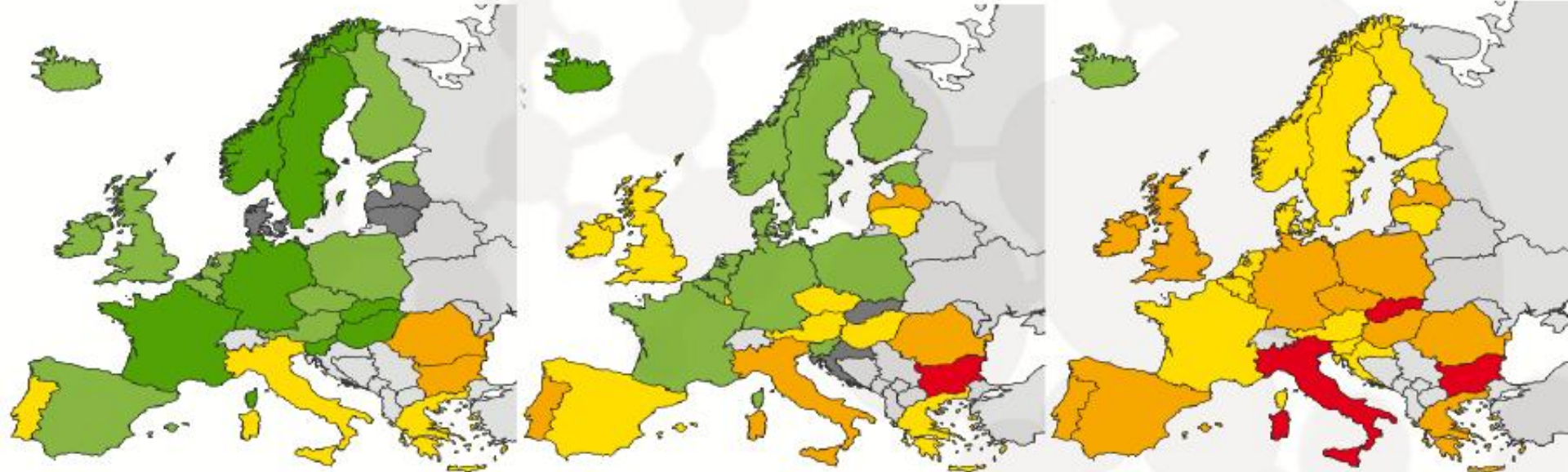
# Explosion des souches d'*E. coli* C3G R



2003

2008

2013



### Percentage resistance



+

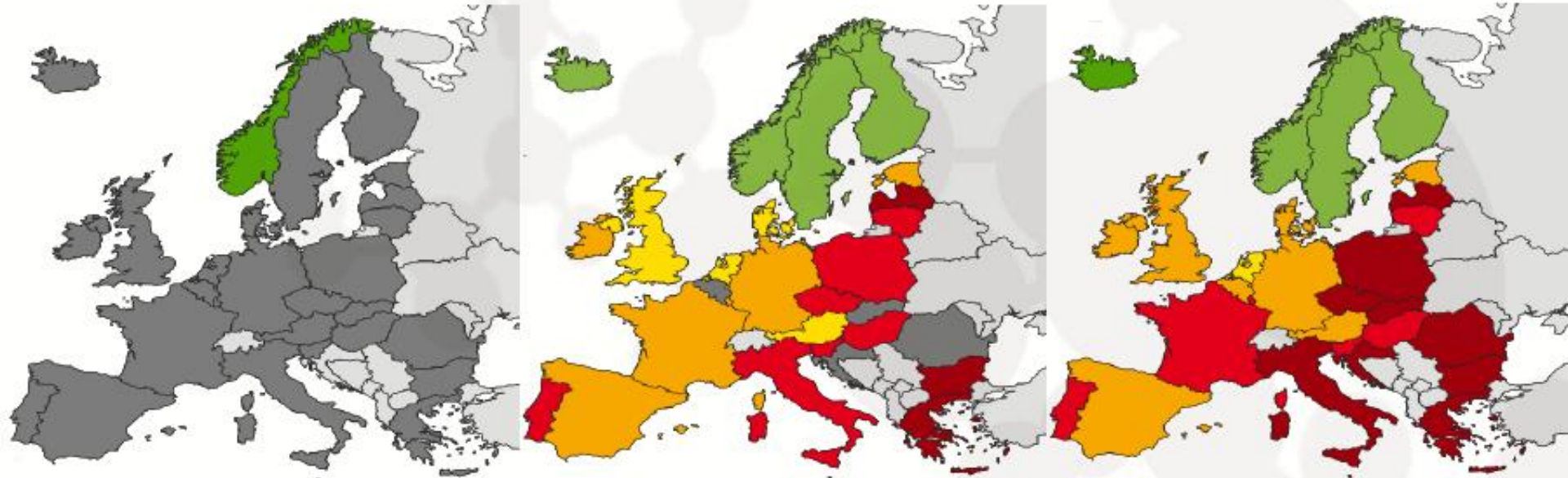
# Idem pour les *K. pneumoniae* C3G R



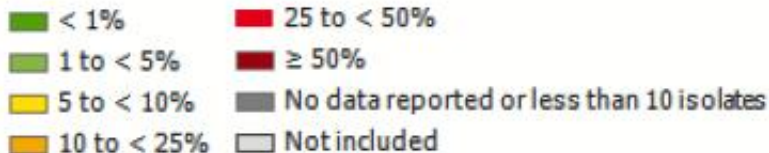
2003

2008

2013

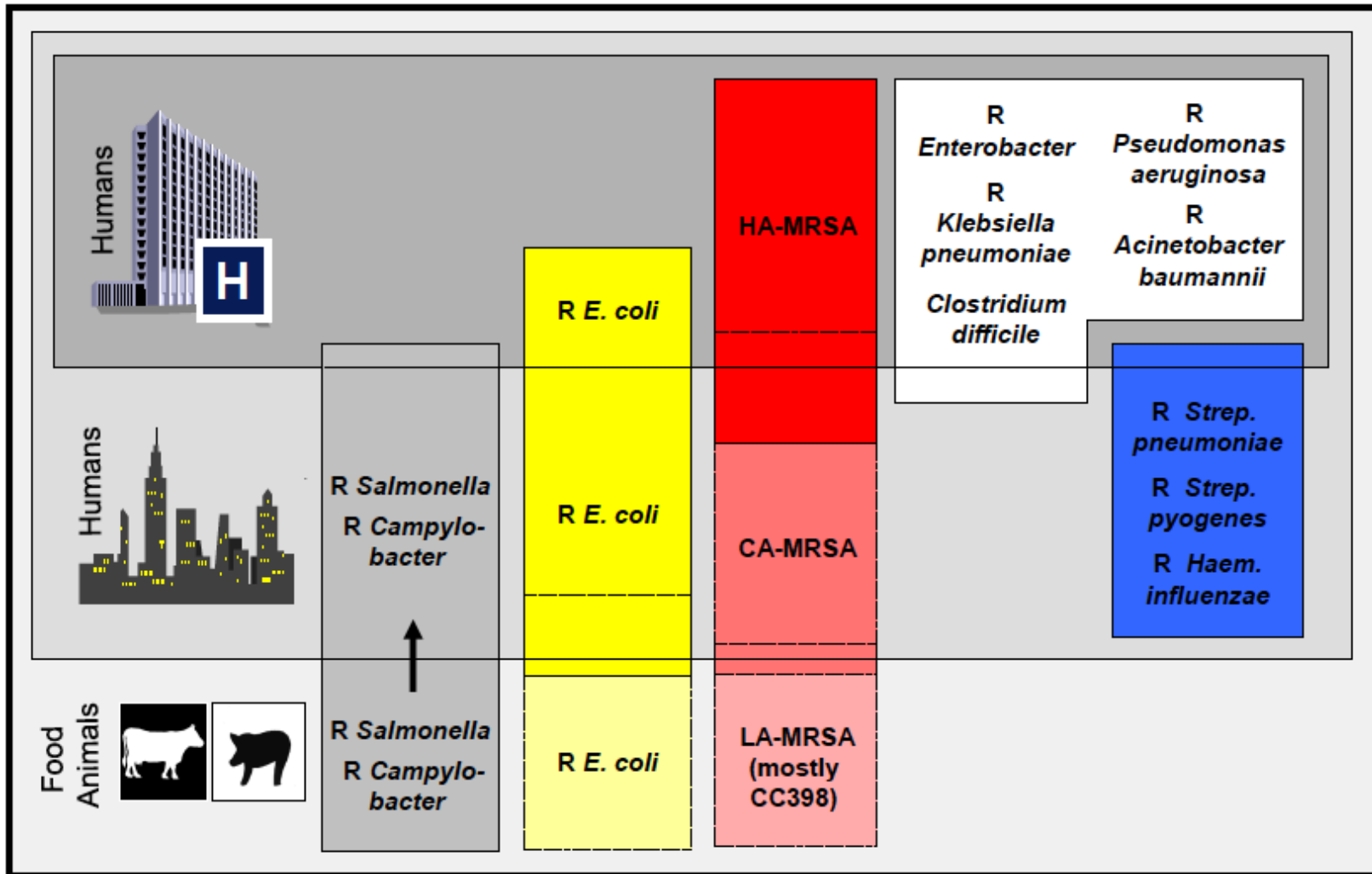


## Percentage resistance





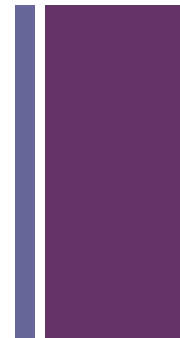
# Les BMR sortent de l'hôpital





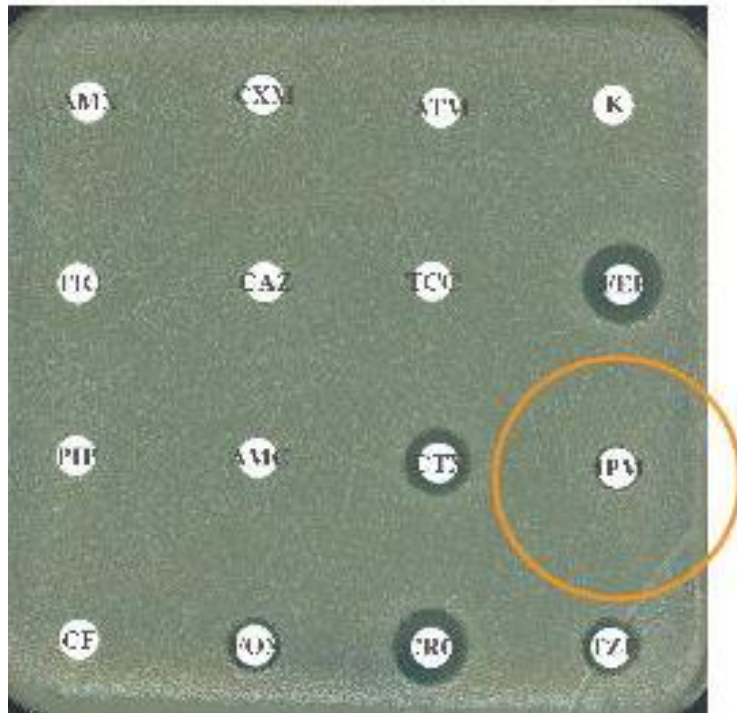


# Evolution de la consommation des ATB: explosion des carbapénèmes



Classe ATC	2000	2002	2004	2006	2008	2010	2012	2013	% variation entre 2000 et 2013
JOIC - Bêta-lactamines, Pénicillines	1,50	1,48	1,30	1,18	1,24	1,23	1,23	1,24	-17,7%
dont JOIC1 - Pénicillines à large spectre	0,58	0,54	0,46	0,43	0,43	0,42	0,41	0,40	-31,0%
dont JOICR - Association de pénicillines	0,84	0,85	0,77	0,70	0,74	0,74	0,75	0,76	-9,4%
dont JOICR02 - Amoxicilline et inhibiteur d'enzyme	0,82	0,82	0,75	0,68	0,72	0,71	0,03	0,74	-9,5%
dont JOICR05 - Pipéracilline et inhibiteur d'enzyme	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,03	0,04	103,8%
JOID - Autres bêta-lactamines	0,39	0,28	0,23	0,25	0,23	0,30	0,29	0,31	-20,8%
dont JOIDB - Céphalosporines de 1 <sup>ère</sup> génération	0,16	0,08	0,04	0,05	0,05	0,06	0,06	0,06	-60,4%
dont JOIDC - Céphalosporines de 2 <sup>ème</sup> génération	0,09	0,06	0,03	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	-77,4%
dont JOIDD - Céphalosporines de 3 <sup>ème</sup> génération	0,12	0,13	0,13	0,15	0,13	0,18	0,19	0,18	58,6%
dont JOIDH - Carbapénèmes	0,014	0,016	0,018	0,021	0,024	0,029	0,032	0,033	144,9%
JOIE - Sulfamides et triméthoprime	0,06	0,04	0,04	0,05	0,04	0,04	0,04	0,05	-18,8%
JOIF - Macrolides	0,18	0,18	0,15	0,13	0,13	0,11	0,11	0,10	-43,4%
JOIG - Aminosides	0,13	0,11	0,07	0,06	0,06	0,06	0,05	0,06	-56,6%
JOIM - Quinolones	0,33	0,34	0,34	0,35	0,31	0,31	0,27	0,26	-20,9%
JOIR+JOIX - Associations et autres antibactériens	0,12	0,12	0,14	0,13	0,13	0,14	0,13	0,14	17,0%
Autres classes	0,07	0,13	0,11	0,07	0,03	0,01	0,01	0,02	-70,1%
Total (nombre DDJ/1000H/J)	2,77	2,67	2,39	2,22	2,18	2,20	2,12	2,17	-21,9%

# + Apparition des souches R aux carbapénèmes: les EPC



# + Alerte internationale

IDSA REPORT

Bad Bugs, No Drugs: No ESKAPE! An Update  
from the Infectious Diseases Society of America

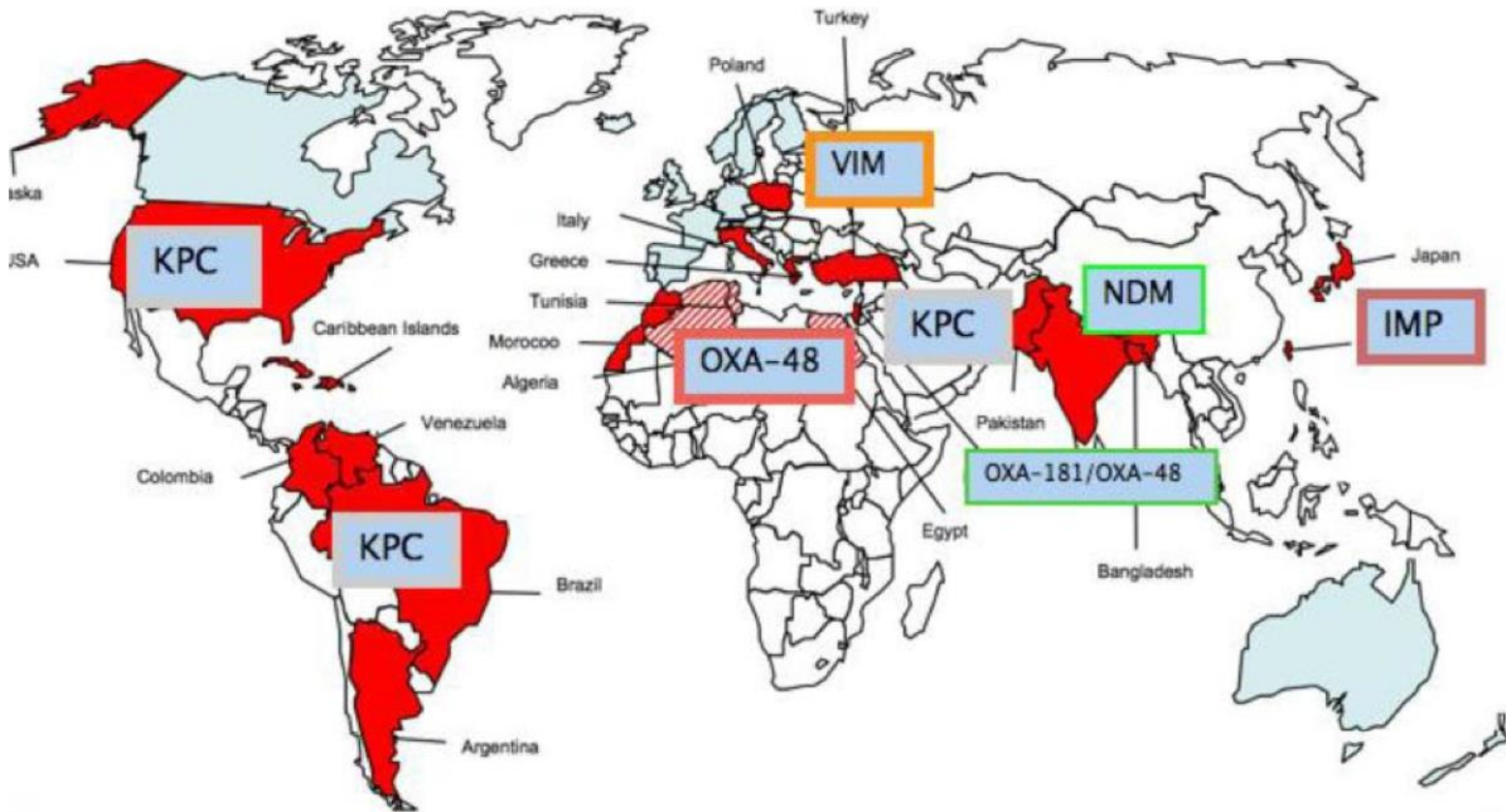
Clinical Infectious Diseases 2009;48:1-12

- *Enterococcus faecium*
- *Staphylococcus aureus*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Acinetobacter baumannii*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Enterobacter spp*

Antibiotic	% Susceptibility [a]					
	Metallo-enzyme Producers (IMP, NDM or VIM)			Non-metallo-enzyme Producers (KPC or OXA-48-like)		
	<i>E. coli</i>	<i>Klebsiella</i>	<i>Enterobacter / Citrobacter</i>	<i>E. coli</i>	<i>Klebsiella</i>	<i>Enterobacter / Citrobacter</i>
Imipenem	9%	1%	3%	10%	5%	18%
Meropenem	9%	5%	3%	47%	8%	27%
Ertapenem	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Ampicillin	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Co-amoxiclav	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Piperacillin	0%	0%	3%	0%	0%	0%
PIP + tazobactam	4%	0%	7%	0%	0%	0%
Cefotaxime	0%	0%	0%	3%	2%	0%
Ceftazidime	0%	0%	0%	17%	6%	0%
Aztreonam	4%	18%	13%	13%	6%	0%
Ciprofloxacin	9%	10%	17%	53%	49%	50%
Gentamicin	0%	12%	27%	70%	65%	41%
Tobramycin	0%	1%	0%	50%	58%	50%
Amikacin	17%	32%	50%	90%	85%	91%
Colistin	<b>RECEMMENT</b>					
Tigecycline						

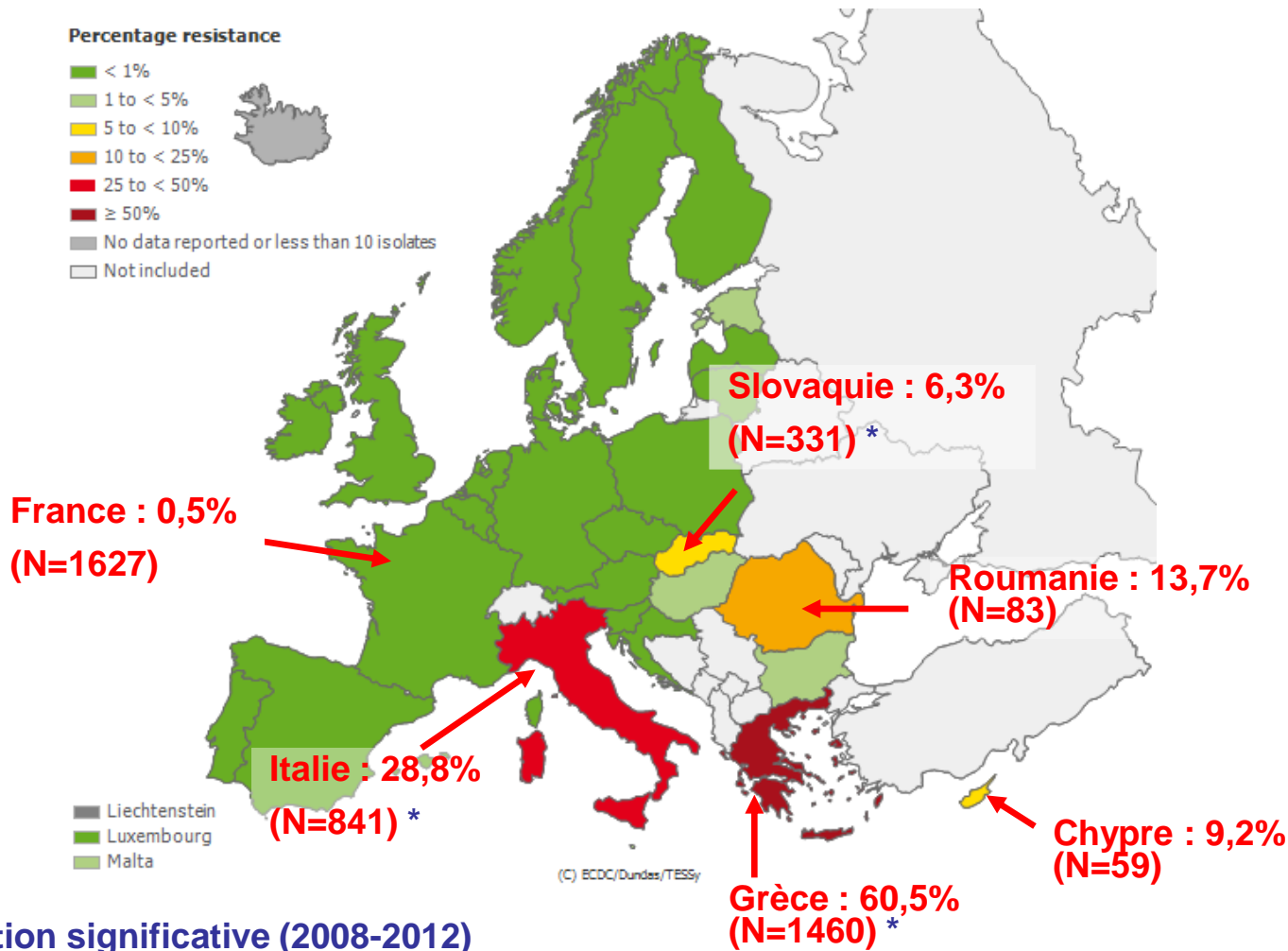


# Répartition mondiale des EPC





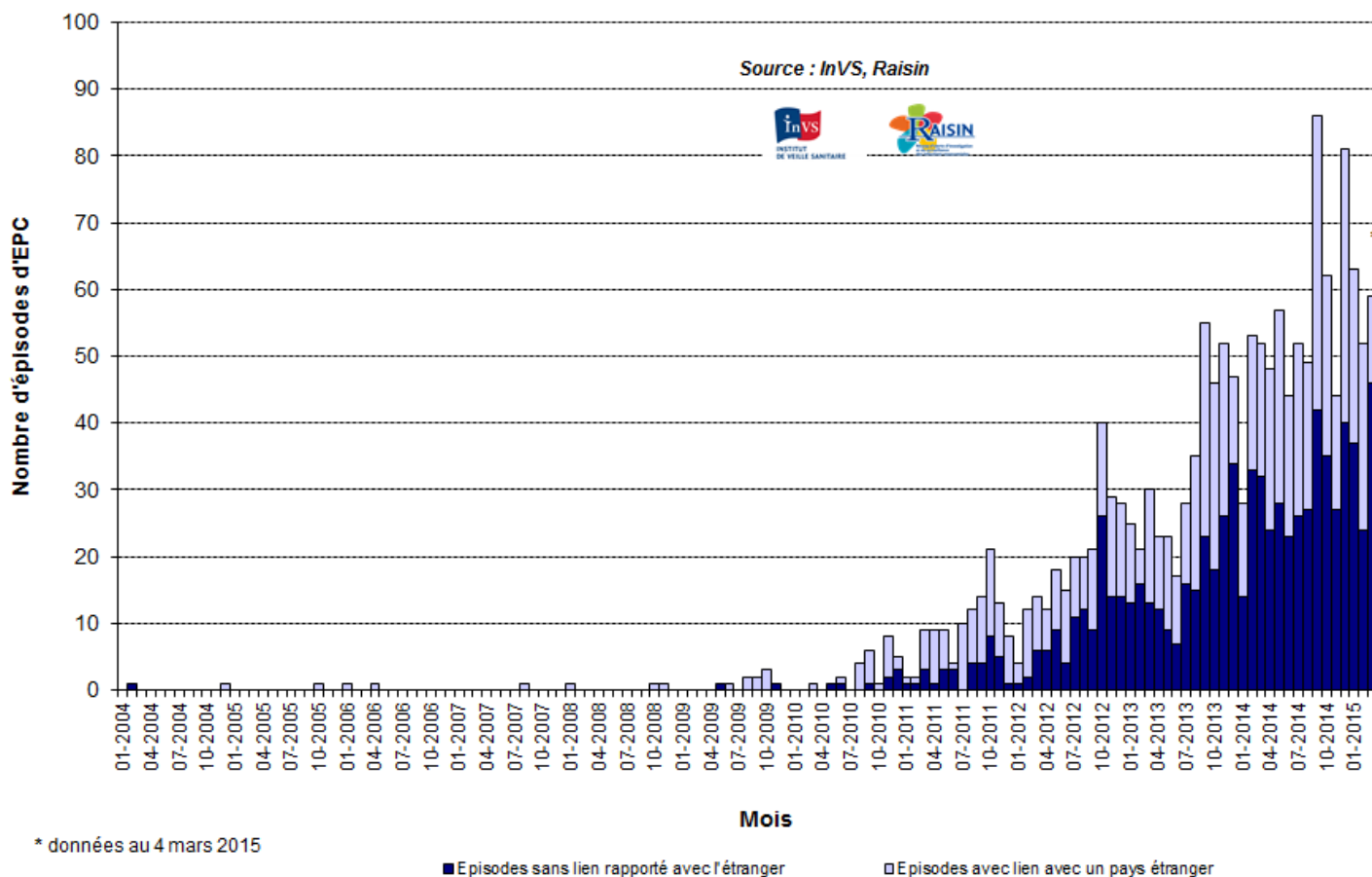
# Mise en perspective avec la situation internationale *K. pneumoniae* : proportion de souches invasives résistantes aux carbapénèmes, Europe, 2012



Source: European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net).  
<http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/Pages/Database.aspx>

# + Situation en France

## ■ Evolution du nombre d'épisodes d'EPC rapportés entre 2004-2015, Bilan InVS du 4 Mars 2015 (N=1625)



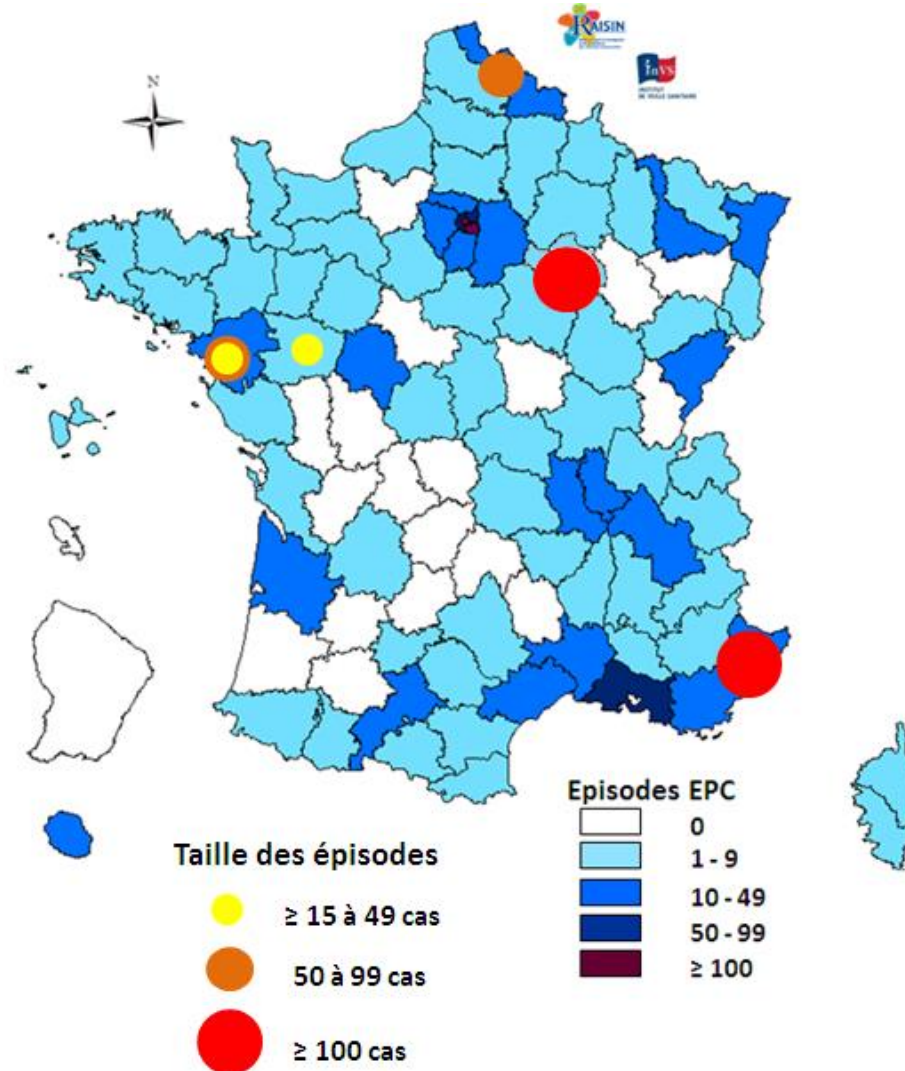
\* données au 4 mars 2015



# Nombre d'épisodes d'EPC, 2012 – 2014, par département

## Taille des épisodes les plus importants (N = 6)

### Bilan au 04 septembre 2014 (N= 1050 épisodes)



**L'analyse par taille présente uniquement les épisodes les plus importants ( $\geq 15$  cas) avec une évolution récente (nouveaux cas  $< 6$  mois)**

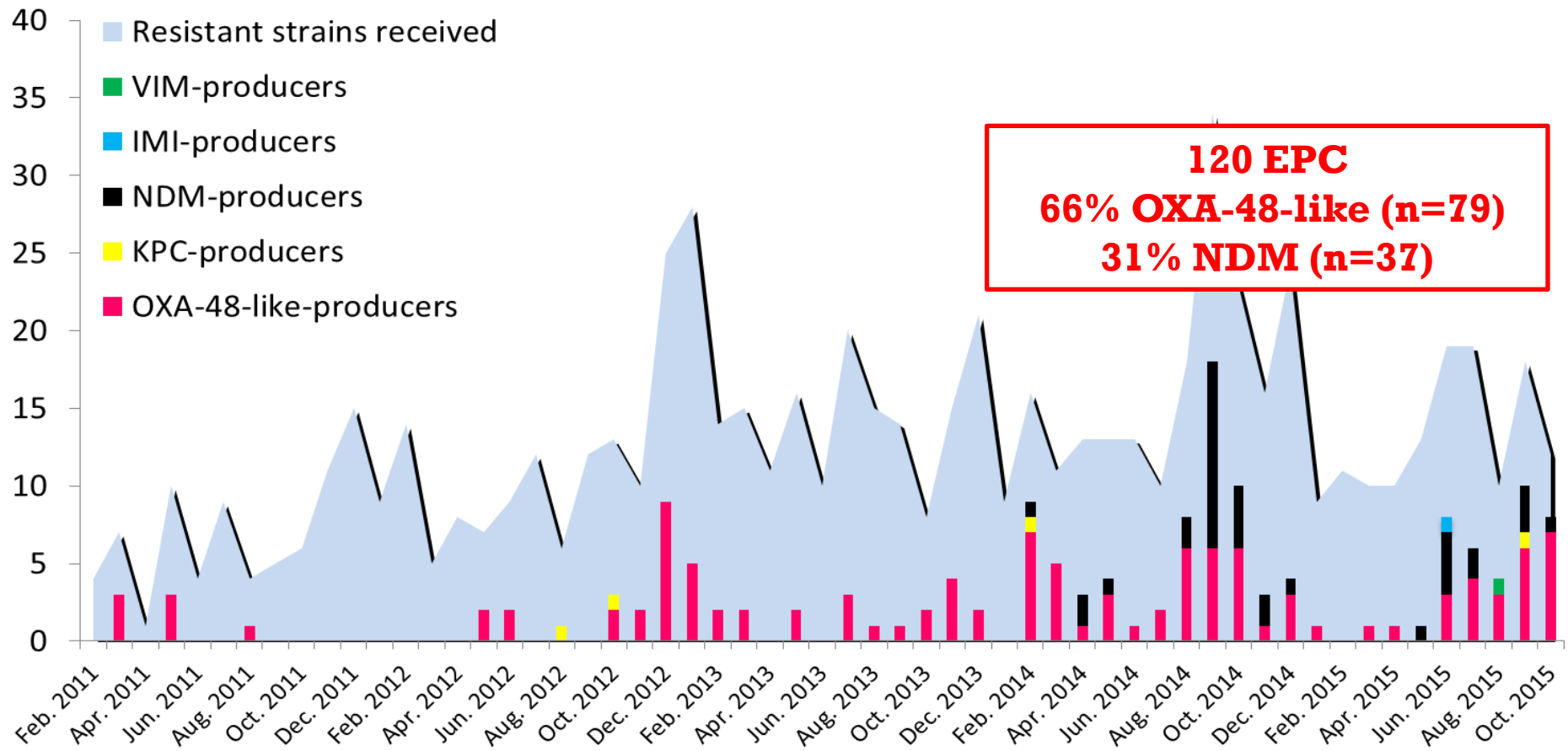
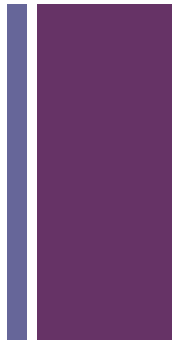


# + Epidémiologie en LR

## ▪ Depuis le 01/02/2011:

⇒ **724 entérobactéries R à l'ertapénème ± imipénème**

⇒ **89 EPC (26% des entérobactéries R)**



# + Quelles perspectives ?

- L'HYGIENE
  - Prévention des infections: SHA, Précautions standards, Précautions complémentaires, Dépistage, Isolement
- LE BON USAGE DES ANTIBIOTIQUES:
  - Réduire la consommation, limiter l'usage des ATB à large spectre
- NOUVEAUX ANTIBIOTIQUES ? ALTERNATIVES THÉRAPEUTIQUES ?



# Liste des antibiotiques critiques (ANSM 2015)



## **Antibiotiques particulièrement générateurs de résistances bactériennes**

- association amoxicilline-acide clavulanique
- céphalosporines : plus grande préoccupation pour les spécialités administrées par voie orale que par voie injectable ; plus grande préoccupation pour les céphalosporines de troisième et quatrième générations, et pour la catégorie « autres céphalosporines » ; préoccupation pour la ceftriaxone
- fluoroquinolones
- témocilline\*

*\* Pression de sélection en lien avec la problématique d'une dose optimale non établie*

## **Antibiotiques de dernier recours**

### Vis à vis des cocci à Gram positif

- daptomycine
- glycopeptides\*\*
- linézolide, tédizolide

### Vis à vis des bactéries à Gram négatif

- colistine injectable
- pénèmes\*\*
- phénicolés
- tigécycline

### Vis à vis des bactéries à Gram positif et à Gram négatif

- fosfomycine injectable

*\*\*Particulièrement générateurs de résistances bactériennes*



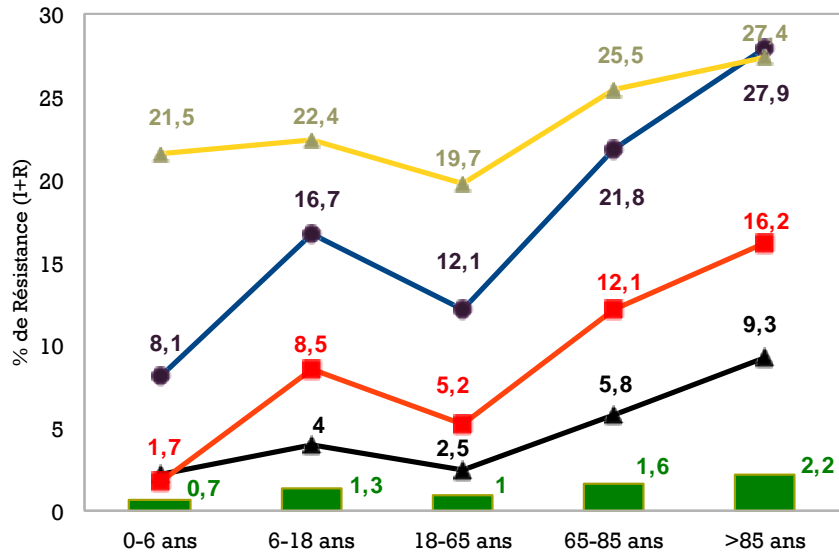
# Bon usage des antibiotiques



- Pas de traitement ATB des colonisations (bactériuries) asymptomatiques sauf cas exceptionnels (femmes enceintes, immunodéprimés)
- Drainer les collections: Diminue l'effet inoculum
- Pas de traitement ATB lors de colonisation:
  - Plaies chroniques notamment: escarres, pied diabétique

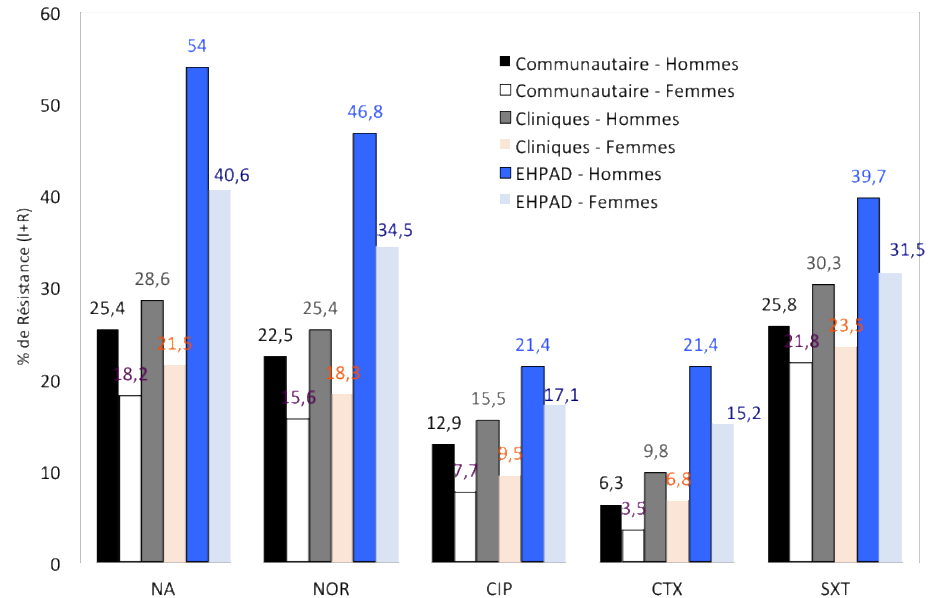


# Et en EHPAD



- FOS
- ▲ CTX
- NOR
- CIP
- ▲ SXT

Etude COLICOM 2014  
Hérault – Gard  
>55.000 *E. coli* urinaires





# Traitement de Référence des BLSE: les carbapénèmes MAIS...



## Recommandations

**relatives aux mesures à mettre en œuvre  
pour prévenir l'émergence des entérobactéries BLSE  
et lutter contre leur dissémination**



*Feb 2010*

« l'usage des carbapénèmes, loin d'être idéal, doit être regardé comme une « **fausse bonne solution** » : il s'agit d'une solution efficace sur le plan thérapeutique à l'échelle individuelle, mais d'une solution à haut risque car favorisant le développement de carbapénémases »

*COMAI APHP 2010*

« Il est recommandé d'utiliser chaque fois que possible une des **alternatives thérapeutiques** pour le traitement des infections dues à des entérobactéries BLSE (notamment en cas d'infection urinaire, site le plus souvent concerné) ».



# Utilisation des pénèmes



## ■ **A réserver:**

- Aux infections sévères (choc septique, sepsis sévère...) ET ATCD de BLSE (prélèvement < 3mois)
- Aux infections nosocomiales si au moins 2 facteurs parmi
  - Traitement antérieur par C3G, FQ ou TZP dans les 3 mois
  - Portage EBLSE ou Pyo CAZ-R < 3 mois
  - Hospitalisation à l'étranger dans les 12 mois
  - Patient d'EHPAD médicalisé ou SLD avec sonde U à demeure et/ou gastrostomie
  - Epidémie BMR en cours avec carbapénème comme seule option

## ■ **De façon**

- Probabiliste mais **DESESCALADE** ensuite ++++
- Ou documentée

- **Sites divers:** bactériémies, infections pulmonaires, urinaires, abdominales, tissus mous

**Jamais de pénèmes en traitement probabiliste  
d'une infection bactérienne communautaire**

# + Enquête Spa 3



- **Enquête sur l'utilisation des carbapénèmes**
  - fréquence, modalités d'utilisations et de prescriptions
  - critères simples de bon usage
- **1 octobre 2011 → 1 décembre 2011**
  - toutes les prescriptions consécutives (mini 10...)
  - si  $n < 10$  : toutes les prescriptions
- **Volontariat (réseaux Spilf/ONERBA/CCLIN/Nosobase)**
- **Justification étude d'évaluation de ATB pour ICATB**
  - Possibilités EPP
- **Fiche de recueil papier**
- **Saisie en ligne (retour de résultats immédiats)**





# Etablissements participants



	France	Spa-carb	%
CHU	71	36	50,7 %
CH < 300	327	37	11,3 %
CH > 300	219	71	32,4 %
Clinique < 100	259	17	6,6 %
Clinique > 100	327	47	14,3 %
Hop local	337	5	1,5 %
CLCC	20	3	15 %
SSR SLD	735	35	4,7 %
<b>Total</b>	<b>1 896</b>	<b>251</b>	<b>13,2 %</b>

# + Résultats Spa 3

Référent sens circulaire : 78%

Référent hors circulaire : 43 %

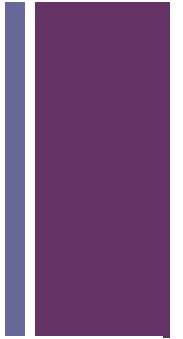
En 2010, aucune consommation  
de carbapénèmes : 13 %

Dispensation carbapénèmes  
contrôlée : 92 %

Ré-évaluation systématique  
à 72 h : 78 %

Ré-évaluation systématique  
à 7-10 j : 44 %

# + Résultats Spa 3



- **MAIS** prescriptions de carbapénèmes :
  - 17 % sans aucun prélèvement microbiologique
  - 34 % : infect communautaire
  - 21 % des motifs de prescription : BLSE identifiée  
mais... alternative possible 2/3 des cas...
  - après résultats microbiologiques désescalade non optimale
- **Durée de traitement**
  - > 7 j dans 50 % des cas
  - > 10 j dans 30 % des cas



# Quand diminuer l'utilisation des pénèmes



Après documentation bactériologique, il faut rechercher une alternative aux carbapénèmes en fonction du site infecté et après discussion entre microbiologistes et cliniciens

**Accord fort**



# Alternatives aux pénèmes: les « vieux » antibiotiques

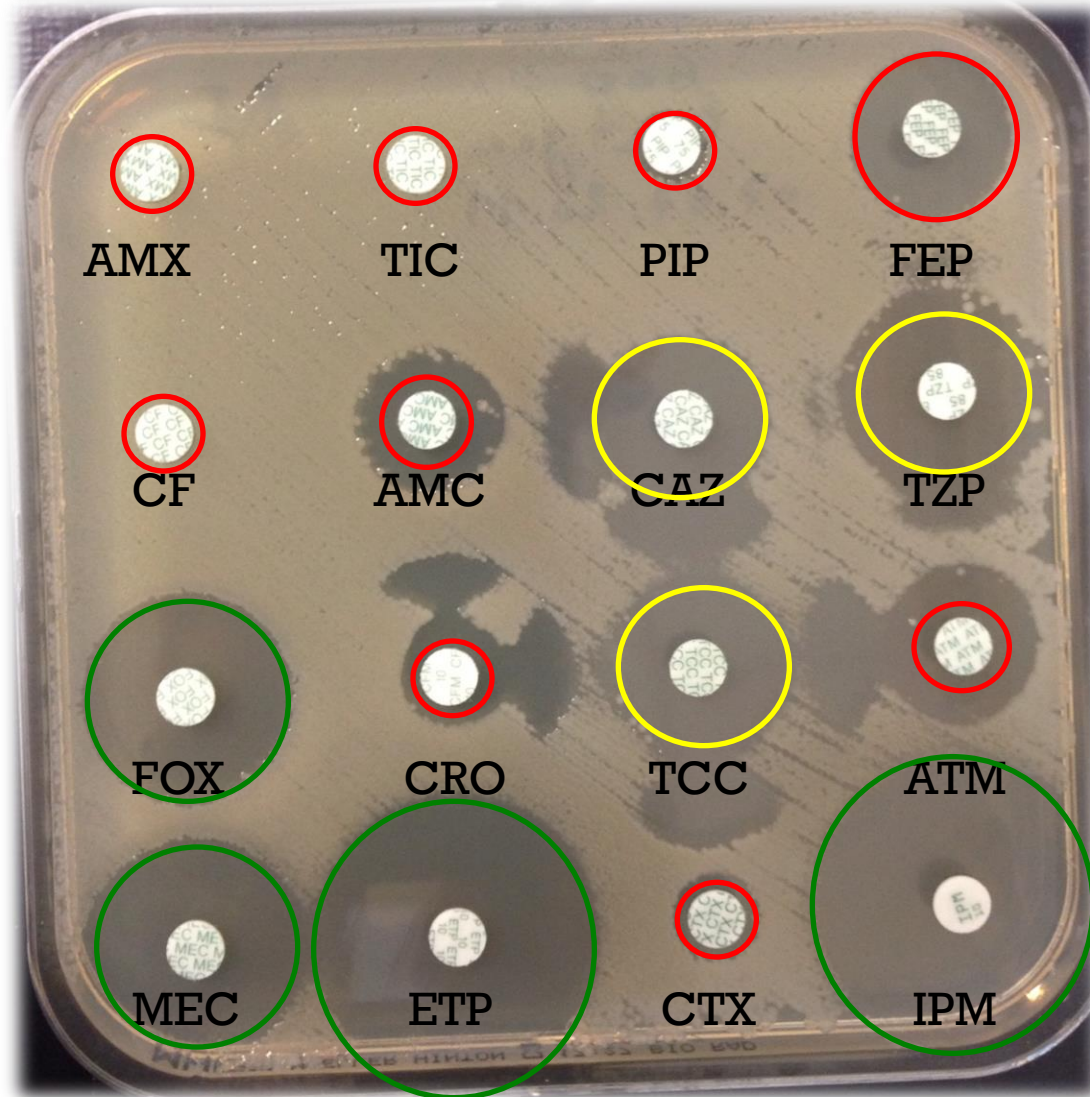


- Piperacilline/Tazobactam

- Céfoxitine

- Amoxicilline/Acide Clavulanique ? C3G ?

# + *E. coli* producteurs de BLSE



# + Nouveaux Antibiotiques

Gram +

Gram -

**Inactif BLSE**

**AMM**

Ceftaroline

Cefepime

Temocilline

**2016**

Tedizolide

Ceftolozame/Tazobactam

**2017**

Ceftazidime/avibactam

**Après**

Méropénème/RPX7009

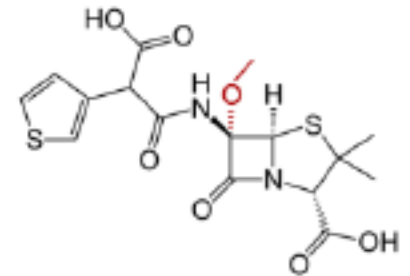
Eravacycline

Plazamycine



# + Témocilline, Négaban (Eumédica)

- Pénicilline dérivée de la ticarcilline
- Deux caractéristiques principales:
  - Son spectre étroit:
    - Actif vis-à-vis de la pluparts des bactéries à Gram négatif:
      - Enterobacteriaceae (*E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Morganella*, *Proteus*, *Providencia*, *Serratia*, *Salmonella*, *Shigella*, ...)
      - Non-fermentaires: *Burkholderia cepacia*,
      - Autres: *Neisseria*, *Haemophilus*, *Pasteurella*
    - Sa stabilité vis-à-vis des  $\beta$ -lactamase grâce à son groupe 6- $\alpha$ -methoxy
      - **BLSE**, AmpC and  $\pm$  KPC
      - Hydrolysé par les métallo- $\beta$ -lactamases (ex: NDM-1)





# + Témocilline, Négaban (Eumédica)

- **Inactive sur :**

- *P. aeruginosa*
- *Acinetobacter baumannii*
- *Stenotrophomonas maltophilia*
  
- Gram +
  
- Les anaérobies





# AMM par reconnaissance mutuelle



## « Prise » de l'AMM belge telle quelle

### 4.1. Indications thérapeutiques

NEGABAN 2 g poudre pour solution injectable ou pour perfusion est indiqué, chez les adultes et chez les enfants, pour le traitement des infections suivantes (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1):

- des voies urinaires compliquées (incluant les pyélonéphrites);
- des voies respiratoires basses, des bactériémies et des infections des plaies.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

### Adultes (y compris les personnes âgées)

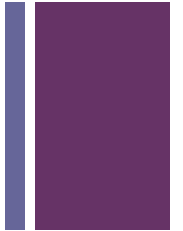
1 à 2 g par jour, à répartir en 2 administrations. Cette posologie peut être doublée en cas d'infections sévères.

### Population pédiatrique

25 à 50 mg par kg par jour, à répartir en 2 administrations, avec un maximum de 4 g/jour.

*Adaptation posologique si clearance créatinine < 60 ml/min*

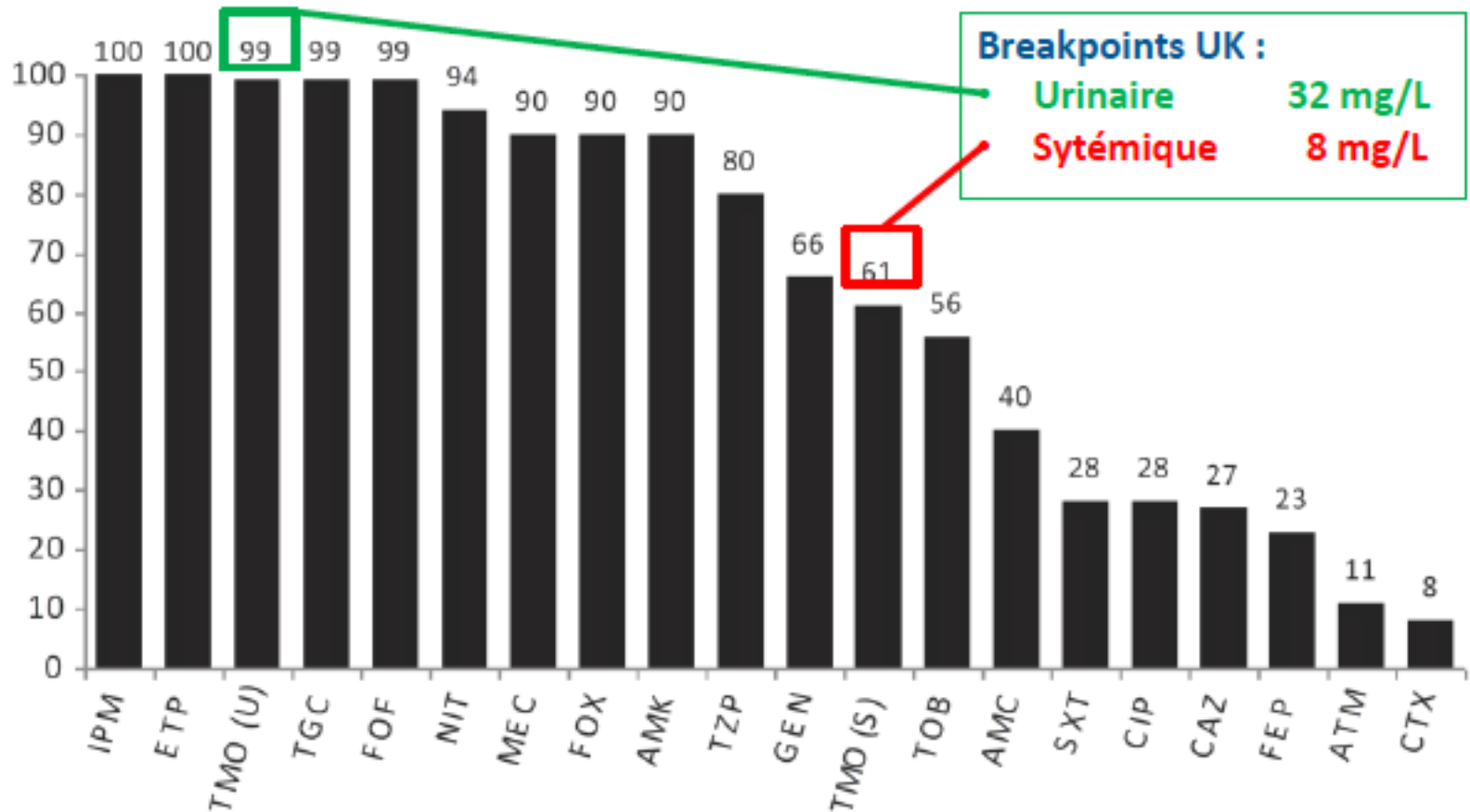
# + Données cliniques



- **Majorité des données datent des années 80**
  - 51 études cliniques incluent 936 patients
    - 453 infections urinaires (succès clinique 94.3% [361/383])
    - 164 infections respiratoire basses (succès clinique 86.9% [113/130])
    - 115 bactériémies (succès clinique 88.5% [69/78])
    - 37 infections de la peau et des tissus mous (succès clinique 87.9% [29/33])
    - 116 autres infections (génitales, péritonites, gastrointestinales, endocardites, sinusites, ostéomyélites, ...)
- **Données récentes plus rares:**
  - Séries rétrospectives
  - Case-report
  - Séries prospectives dans l'infection urinaire chez l'enfant

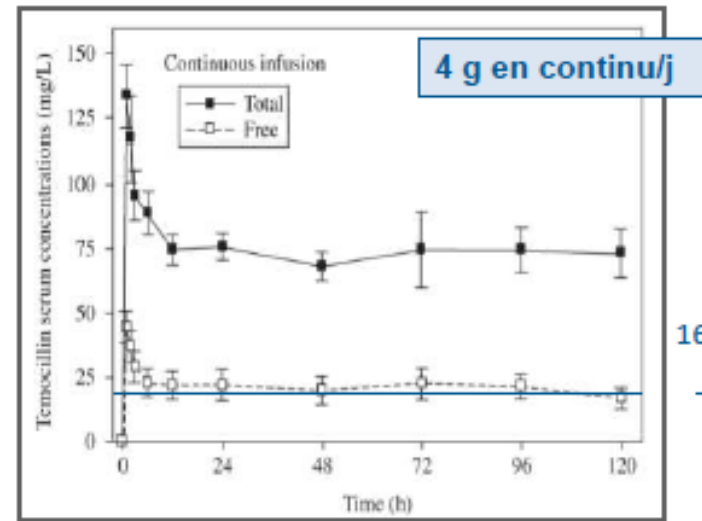
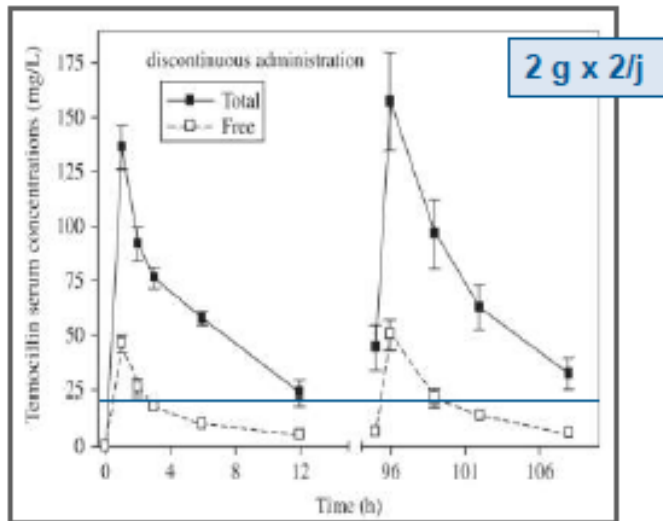


# Activité vis à vis des *E. coli* BLSE



# + Paramètre PK/PD

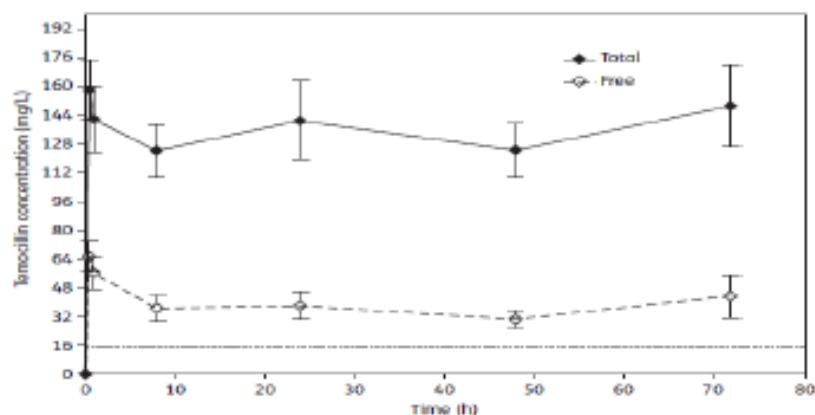
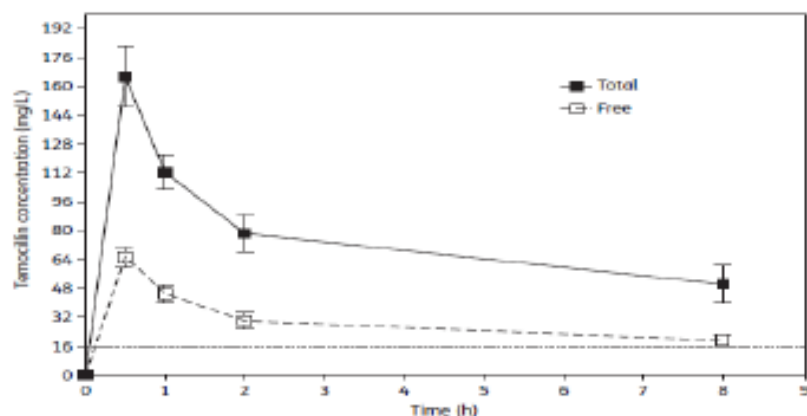
- **Modèle animal** (Soubirou *et al.*, JAC 2015 ):
  - $fT > CMI$  à 40% corrélée avec bactériostase et efficacité
  - $fT > CMI$  de l'ordre de 80 % permet bactéricidie maximale (sur des souches CTX-M 15 ou non-BLSE)
- Patients de réanimation:





### Temocillin (6 g daily) in critically ill patients: continuous infusion versus three times daily administration

Pierre-François Laterre<sup>1</sup>, Xavier Wittebole<sup>1</sup>, Sebastien Van de Velde<sup>2†</sup>, Anouk E. Muller<sup>3</sup>, Johan W. Mouton<sup>4</sup>, Stéphane Carryn<sup>2‡</sup>, Paul M. Tulkens<sup>2\*</sup> and Thierry Dugernier<sup>1,5</sup>



Administration discontinue : 2 g X 3/j

— fraction totale  
- - - fraction libre

Administration continue : bolus 2 g puis 6 g/j

— fraction totale  
- - - fraction libre

**Etude pharmacocinétique chez patients de réanimation**



# Conclusion



- Alternative aux carbapénèmes sur infections documentées à BLSE +++
- Faible impact écologique
- Posologie      4 g/j discontinu ou continu  
                         6 g/j sur infections sévères et/ou réa
- Rétrocédable

# + Ceftolozane/tazobactam, Zerbaxa MSD



- Ceftolozane = activité anti-pyocyanique +++
- Ceftolozane/tazobactam :
  - Spectre large incluant les entérobactéries sécrétrices de BLSE
- Activité sur certains G+ (*S. anginosus*, *S. constellatus*, *S. salivarius*)
- Activité limitée sur les anaérobies.
- Inactif sur KPC et carbapénémases de classe B (VIP, NDM-1...)





## Efficacy of ceftolozane in a murine model of *Pseudomonas aeruginosa* acute pneumonia: *in vivo* antimicrobial activity and impact on host inflammatory response

Cédric Jacqueline\*, Antoine Roquilly, Cyndie Desessard, David Bouteille, Alexis Broquet, Virginie Le Mabeccque, Gilles Amador, Gilles Potel, Jocelyne Caillon and Karim Asehnoune

Université de Nantes, Faculté de Médecine, Thérapeutiques Cliniques et Expérimentales des Infections, EA 3826, F-44000 Nantes, France

J Antimicrob Chemother 2013; 68: 177–183

Modèle  
expérimental de  
pneumonie  
à *P. aeruginosa*

**Table 2.** Bacterial counts in lung and spleen after 48 h of treatment with ceftolozane, ceftazidime and piperacillin/tazobactam

Regimen	Log <sub>10</sub> cfu/g of organ, mean ± SD	
	lung	spleen
Controls	7.05 ± 0.86	5.06 ± 0.63
Ceftolozane	3.61 ± 0.35 <sup>a,b</sup>	2.63 ± 0.46 <sup>a</sup>
Ceftazidime	4.74 ± 1.01 <sup>a</sup>	2.74 ± 0.49 <sup>a</sup>
Piperacillin/tazobactam	5.04 ± 0.90 <sup>a</sup>	2.80 ± 0.84 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>*p* < 0.001 versus controls.

<sup>b</sup>*p* < 0.05 versus ceftazidime and piperacillin/tazobactam groups.



### In vivo efficacy of ceftolozane against *Pseudomonas aeruginosa* in a rabbit experimental model of pneumonia: Comparison with ceftazidime, piperacillin/tazobactam and imipenem

Cédric Bretonnière<sup>a,b,\*</sup>, David Bouteille<sup>a</sup>, Jocelyne Caillon<sup>a</sup>, Cyndie Desessard<sup>a</sup>, Christophe Guitton<sup>b</sup>, Gilles Potel<sup>a</sup>, Cédric Jacqueline<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Université de Nantes, Faculté de Médecine, IFRS EA 3826, 1 rue Gaston Veil, Nantes F-44035, France

<sup>b</sup> CHU de Nantes, Pôle Hospitalo-Universitaire 3, Service de Réanimation Médicale Polyvalente, Hôpital A. Ricordeau, Nantes F-44003, France

**Table 2**  
Pulmonary bacterial load and spleen and blood culture results for the different treatment groups and controls.

	Controls (n=10)	Ceftolozane 1 g t.i.d. (n=7)	Ceftolozane 2 g t.i.d. (n=7)	Ceftazidime 2 g t.i.d. (n=6)	TZP 4 g q.i.d. (n=6)	Imipenem 1 g t.i.d. (n=6)	P-value <sup>2</sup>
Mean ± S.D. pulmonary bacterial load (log <sub>10</sub> CFU/g) <sup>a</sup>	6.3 ± 0.9	4.9 ± 0.3	3.6 ± 0.3	4.8 ± 0.2	5.5 ± 0.8	3.9 ± 0.3	10 <sup>-6</sup>
Spleen cultures positive/negative <sup>c</sup>	8/2	4/3	2/5	3/3	5/1	2/4	N/S
Blood cultures positive/negative <sup>c</sup>	2/8	0/7	0/7	1/5	1/5	0/6	N/S



# Etude Phase III: Infections urinaires communautaires



Wagenlehner FM *et al.* Lancet 2015

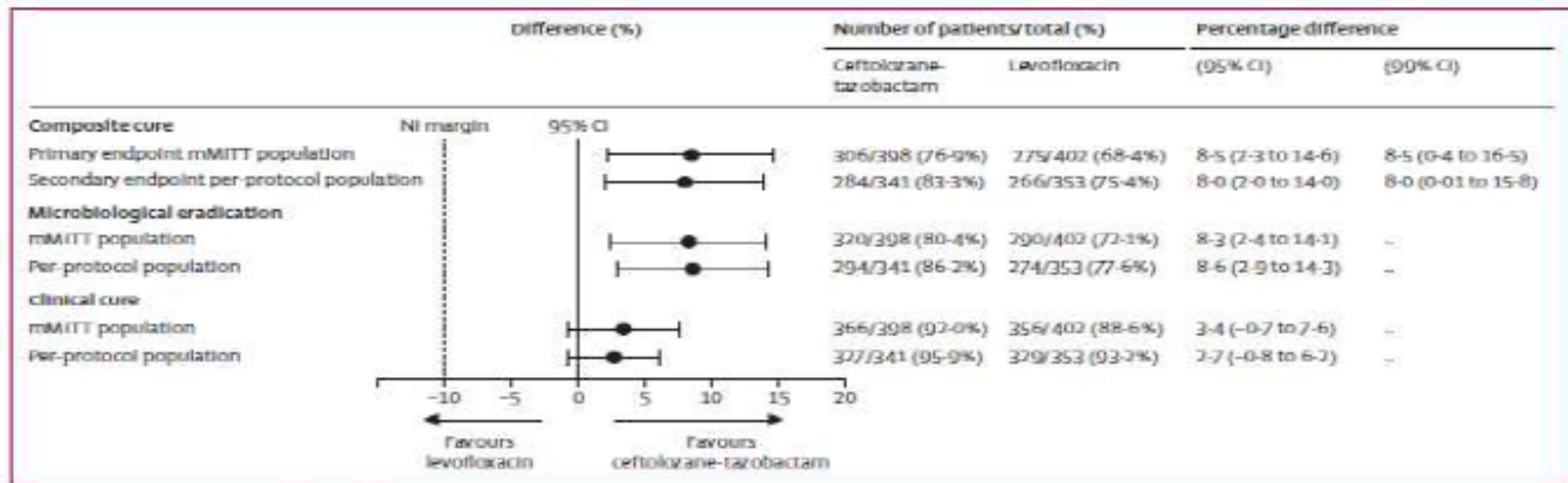


Figure 2: Primary and secondary endpoints at the test-of-cure visit  
mMITT=microbiological modified intention-to-treat population. NI=non-inferiority.

26,5 % entérobactéries LVF-R  
2,7 % entérobactéries CT-R  
  
BLSE : 14 %

800 pyélonéphrites  
C/T 7 j > Levofloxacin 750 mg/j 7 j



# Etude Phase III: Infections urinaires communautaires



	Number of patients with a specific baseline pathogen/ total number with baseline pathogens (%)		Percentage difference (95% CI)
	Ceftolozane-tazobactam	Levofloxacin	
<b>Gram-negative aerobes</b>			
All	287/323 (88.9%)	263/340 (77.4%)	11.5 (5.8 to 17.1)
Enterobacteriaceae spp	281/316 (88.9%)	255/327 (78.0%)	10.9 (5.2 to 16.6)
Escherichia coli	237/262 (90.5%)	226/284 (79.6%)	10.9 (4.9 to 16.8)
ESBL producers	27/36 (75.0%)	18/36 (50.0%)	NA
CTX-M-14/15*	20/27 (74.1%)	13/25 (52.0%)	NA
Klebsiella pneumoniae	21/25 (84.0%)	14/23 (60.9%)	23.1 (-2.1 to 45.4)
ESBL producers	7/10 (70.0%)	2/7 (28.6%)	NA
CTX-M-15*	5/8 (62.5%)	1/4 (25.0%)	NA
Proteus mirabilis	10/10 (100.0%)	8/11 (72.7%)	27.3 (-5.6 to 56.6)
Enterobacter cloacae	2/6 (33.3%)	6/7 (85.7%)	-52.4 (-78.8 to -0.3)
Pseudomonas aeruginosa	6/7 (85.7%)	7/12 (58.3%)	27.4 (-15.9 to 56.3)

Wagenlehner FM *et al.* Lancet 2015



# Etude Phase III: Infections intra-abdominales



	Ceftolozane/ tazobactam plus metronidazole No. (%)	Meropenem No. (%)	Percentage difference (95% CI)
<b>MITT population</b>	<b>n = 389</b>	<b>n = 417</b>	
Cure	323 (83.0)	364 (87.3)	-4.2 (-8.91 to .54)
Failure	32 (8.2)	34 (8.2)	
Indeterminate	34 (8.7)	19 (4.6)	
<b>ME population</b>	<b>n = 275</b>	<b>n = 321</b>	
Cure	259 (94.2)	304 (94.7)	-1.0 (-4.52 to 2.59)
Failure	16 (5.8)	17 (5.3)	

CT + Metronidazole vs Meropénème

Non-infériorité

Peritonitis present, No. (%)	337 (86.6)	340 (81.5)
Local <sup>d</sup>	198 (58.8)	203 (59.7)
Diffuse <sup>d</sup>	139 (41.2)	137 (40.3)
Localized complicated appendicitis, No. (%)	115 (29.6)	142 (34.1)

Baseline APACHE II score, No. (%) <sup>a</sup>		
Mean (SD)	6.2 (4.2)	6.0 (4.1)
0-5	191 (49.2)	213 (51.1)
6-10	143 (36.9)	153 (36.7)
11-15	42 (10.8)	38 (9.1)
>15	12 (3.1)	13 (3.1)
Presence of bacteremia	8 (2.1)	12 (2.9)

# + Perspectives



- **Phase III en cours** : pneumonies acquises sous ventilation, poso 3 g/8 h
- Sepsis sévère



# Avibactam

## Astra Zeneca



- Inhibiteur de bêta-lactamases non-bêta-lactamine
- Spectre :
  - BLSE de classes A et D
  - enzymes de classe A, dont KPC
  - Enzymes de classe C : AmpC
  - Certaines enzymes de classe D : Certaines OXA (OXA-48)
  - *M. tuberculosis*

# + Classification d'Ambler



	Classe A	Classe B	Classe C	Classe D
	Sérine $\beta$ -lactamases	Metallo- $\beta$ -lactamases	Céphalosporinases	Oxacillinases
Chromosomiques				
	Pénicillinases ( <i>C. koseri</i> , <i>Klebsiella</i> )		AmpC non inductible ( <i>E. coli</i> )	
			AmpC inductible	
			AmpC déréprimée	
Plasmidiques	TEM, SHV		AmpC plasmidique	OXA spectre étroit
	<b>BLSE</b> TEM, SHV, CTX-M			BLSE de type OXA
	<b>Carbapénémases</b> KPC	<b>Carbapénémases</b> VIP, IMP, NDM-1		<b>Carbapénémases</b> Ex. OXA-48



# + Spectre Avibactam



	Classe A	Classe B	Classe C	Classe D	
	Sérine $\beta$ -lactamases	Metallo- $\beta$ -lactamases	Céphalosporinases	Oxacillinases	
Chromosomiques					
	Pénicillinases ( <i>C. koseri</i> , <i>Klebsiella</i> )			AmpC non inductible ( <i>E. coli</i> )	
				AmpC inductible	
			AmpC déréprimée		
Plasmidiques	TEM, SHV				
	<b>BLSE</b> TEM, SHV, CTX-M		AmpC plasmidique	OXA spectre étroit	
	<b>Carbapénémases</b> KPC	<b>Carbapénémases</b> VIP, IMP, NDM-1		<b>Carbapénémases</b> Ex. OXA-48	



# Ceftazidime/Avibactam, Avicaz Astra Zeneca



- Spectre de la ceftazidime, + inhibition large de  $\beta$ -lactamases.
- Peu d'activité sur :
  - Gram +
  - Acinetobacter
  - anaérobies

## Posologie :

- 2,5 g (2 g Ceftazidime, 0,5 g Avibactam) X 3/j
- Perfusions de 2 h.



# Essais cliniques phase III: infections intra-abdominales



Efficacy and Safety of Ceftazidime-Avibactam Plus Metronidazole Versus Meropenem in the Treatment of Complicated Intra-abdominal Infection: Results From a Randomized, Controlled, Double-Blind, Phase 3 Program

Clinical Infectious Diseases® 2016;62(11):1380–9

John E. Mazuski,<sup>1</sup> Leanne B. Gasink,<sup>2</sup> Jon Armstrong,<sup>5</sup> Helen Broadhurst,<sup>5</sup> Greg G. Stone,<sup>3</sup> Douglas Rank,<sup>4</sup> Lily Llorens,<sup>4</sup> Paul Newell,<sup>5</sup> and Jan Pacht<sup>6</sup>

**Conclusions.** Ceftazidime-avibactam plus metronidazole was noninferior to meropenem in the treatment of complicated intra-abdominal infections. Efficacy was similar against infections caused by ceftazidime-susceptible and ceftazidime-resistant pathogens. The safety profile of ceftazidime-avibactam plus metronidazole was consistent with that previously observed with ceftazidime alone.



# Essais cliniques phase III



Pathogen	Ceftazidime Avibactam + Metronidazole (n = 413)		Meropenem (n = 410)		C
	Patients, No.	Clinical Cure, No. (%)	Patients, No.	Clinical Cure, No. (%)	
<b>All</b>					
Ceftazidime resistant	47	39 (83.0)	64	55 (85.9)	
Ceftazidime susceptible	289	237 (82.0)	292	256 (87.7)	
<b>Enterobacteriaceae</b>					
Ceftazidime resistant	44	36 (81.8)	62	53 (85.5)	
Ceftazidime susceptible	279	229 (82.1)	280	245 (87.5)	
<b><i>Escherichia coli</i></b>					
Ceftazidime resistant	24	19 (79.2)	37	31 (83.8)	
Ceftazidime susceptible	236	192 (81.4)	239	210 (87.9)	
<b><i>Klebsiella pneumoniae</i></b>					
Ceftazidime resistant	13	10 (76.9)	13	9 (69.2)	
Ceftazidime susceptible	34	28 (82.4)	35	27 (77.1)	
<b>Non-Enterobacteriaceae</b>					
Ceftazidime resistant	4	4 (100.0)	4	4 (100.0)	
Ceftazidime susceptible	35	31 (88.6)	43	41 (95.3)	
<b><i>Pseudomonas aeruginosa</i></b>					
Ceftazidime resistant	2	2 (100.0)	4	4 (100.0)	
Ceftazidime susceptible	30	27 (90.0)	32	30 (93.8)	



# Essais cliniques phase III: infections urinaires compliquées



Ceftazidime-avibactam Versus Doripenem for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infections, Including Acute Pyelonephritis: RECAPTURE, a Phase 3 Randomized Trial Program

Florian M. Wagenlehner,<sup>1</sup> Jack D. Sobel,<sup>2</sup> Paul Newell,<sup>3</sup> Jon Armstrong,<sup>3</sup> Xiangning Huang,<sup>4</sup> Gregory G. Stone,<sup>5</sup> Katrina Yates,<sup>3a</sup> and Leanne B. Gasink<sup>6,b</sup>  
*Clinical Infectious Diseases*<sup>®</sup> 2016;63(6):754-62

*Conclusions.* Ceftazidime-avibactam was highly effective for the empiric treatment of cUTI (including acute pyelonephritis), and may offer an alternative to carbapenems in this setting.



# Essais cliniques phase III: infections intra-abdominales

Ceftazidime-avibactam or best available therapy in patients with ceftazidime-resistant Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* complicated urinary tract infections or complicated intra-abdominal infections (REPRISE): a randomised, pathogen-directed, phase 3 study

Yehuda Carmeli, Jon Armstrong, Peter J Laud, Paul Newell, Greg Stone, Angela Wardman, Leanne B Gasink

Lancet Infect Dis 2016;  
16: 661-73

**Interpretation** These results provide evidence of the efficacy of ceftazidime-avibactam as a potential alternative to carbapenems in patients with ceftazidime-resistant Enterobacteriaceae and *P aeruginosa*.

# + Perspectives



- Méropénème +RPX7009 (Carbavance)
  - Phase III en cours dans les infections sévères à EPC
- Eravacycline
  - Phase III en cours dans les UTI
  - A venir: infections intra-abdominales
- Plazomicine (Aminoside)
  - Phase III en cours dans les infections sévères à EPC
  - A venir: infections urinaires

# + **Autres solutions ?**

- Canneberge/Propolis

- Phages

- Anti-virulents

