



Nouvelles armes thérapeutiques face aux BGN résistants

- 15 novembre 2017 -

Charles CAZANAVE

Service des Maladies Infectieuses et Tropicales – CHU Bordeaux

USC-EA 3671 Infections humaines à mycoplasmes et à chlamydiae – INRA, Université de Bordeaux

Déclaration d'intérêts de 2013 à 2017

- . **Déplacements Congrès internationaux**

Gilead, Astellas, MSD, BMS, Janssen, ViiV

- . **Membre de Boards d'experts VIH**

Gilead, BMS, Janssen

- . **Invitation comme expert à des conférences (symposium)**

Pfizer, BMS, MSD, Gilead, Janssen, ViiV

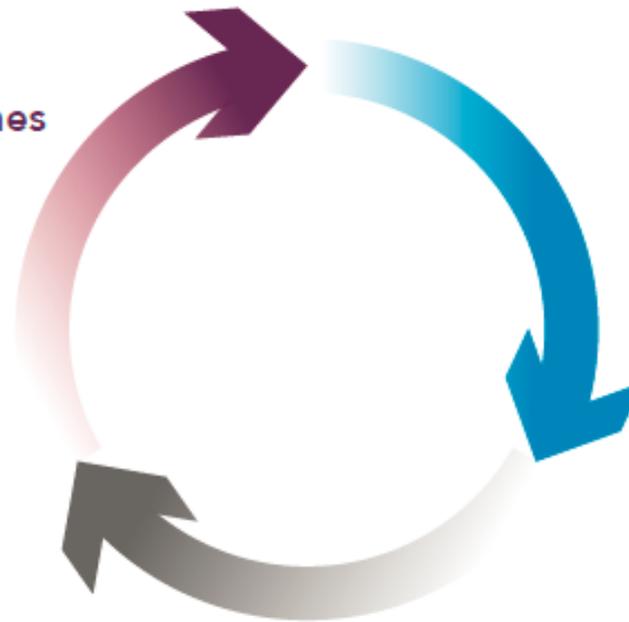
Enjeux de l'évolution de la résistance bactérienne



Augmentation des souches résistantes

- *Pseudomonas* multi-résistants
- Entérobactéries productrices de BLSE

Transmission et propagation des gènes de résistance



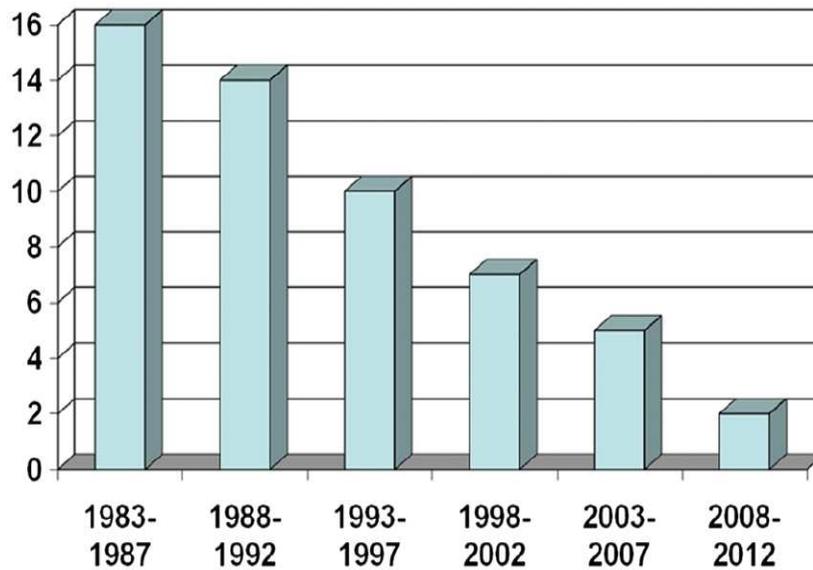
Augmentation de l'utilisation des carbapénèmes

Sélection des souches résistantes aux carbapénèmes

Diminution progressive de la mise à disposition de nouveaux antibiotiques



Approbations



- R&D
 - ≥ 10 ans
 - 0,8 à 1,7 milliards \$
- Sur 500 molécules en développement
 - 67 *cancérologie*
 - 34 *maladies métaboliques*
 - 33 *inflammation et douleur*
 - 16 *antibiotiques*

Evolution des SARM et EBLSE

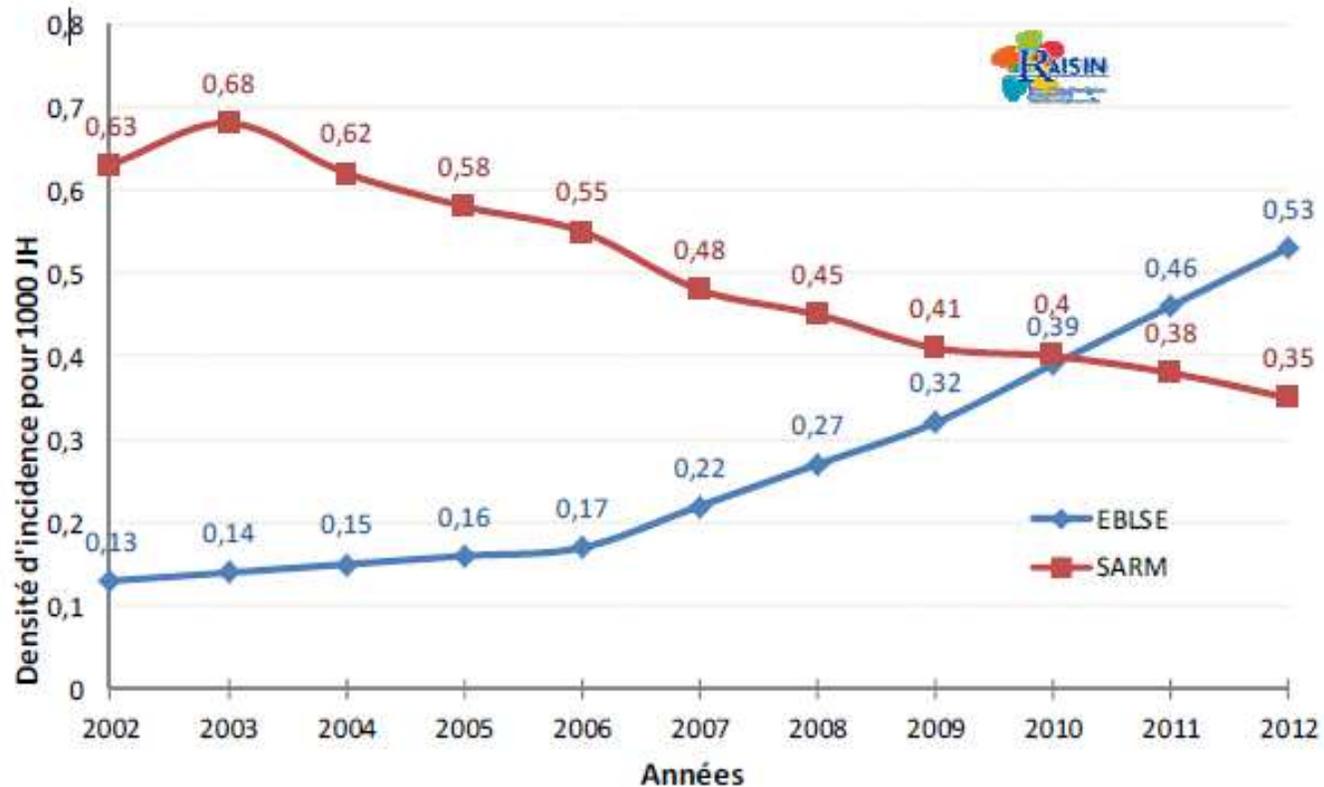


Figure 1. Densité d'incidence des infections à SARM et des EBLSE pour 1 000 journées d'hospitalisation (incidence globale par année), données BMR-Raisin 2012.

Nouveaux anti-Gram négatif approuvés en France



	Témocilline	Ceftolozane-tazobactam	Ceftazidime-avibactam
Famille	Pénicilline	C5G + I β	C3G + I β
Avantages	Stable vs β -lactamases, sauf métallo- β -lactamases : épargneur carbapénème	Actif sur <i>P. aeruginosa</i>, entérobactéries Case déréprimée et BLSE	Actif sur BLSE et enzymes de classes A (KPC) et C (AmpC) et certaines de classe D (Oxa-48)
Inconvénients	Inactif sur <i>P. aeruginosa</i> , <i>A. baumannii</i> , <i>S. maltophilia</i> , Gram +, anaérobies	Inactif sur KPC, carbapénèmases de classe B (VIM et NDM-1) et anaérobies	Peu/pas actif sur Gram +, <i>Acinetobacter</i> spp. et anaérobies

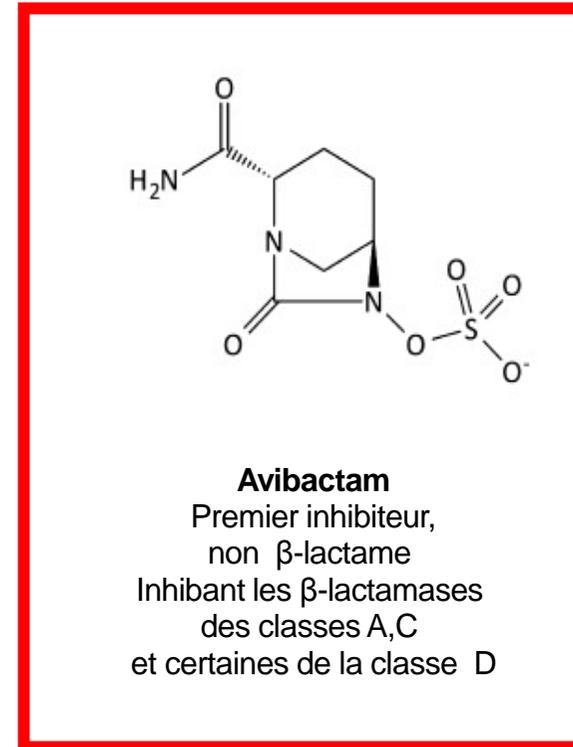
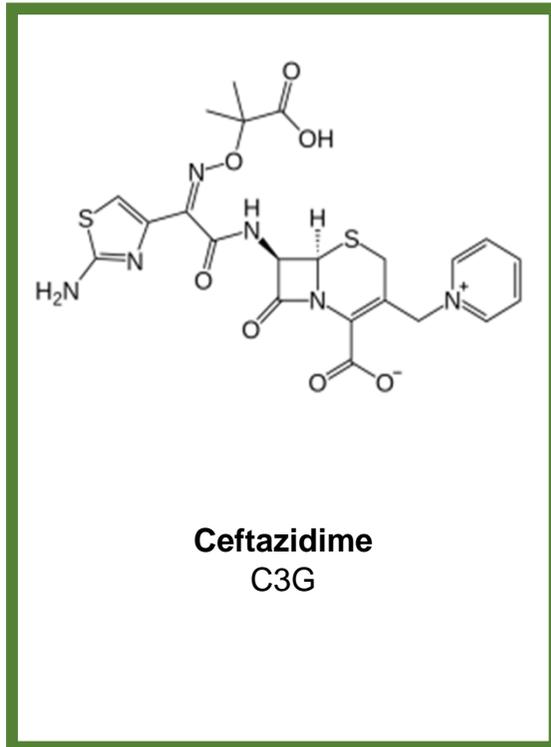
Caractéristiques du produit

Nouvelle association de ceftazidime et d'avibactam



Céphalosporine de 3^{ème} Génération

+ nouvel inhibiteur de β lactamase



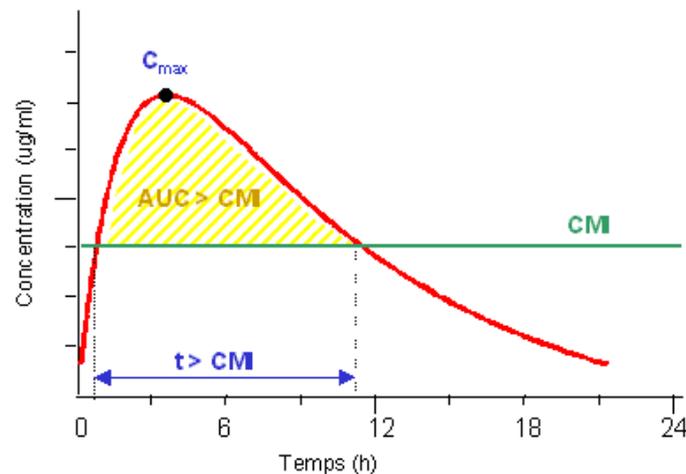
2 g

0,5 g



PK/PD

- **Bactéricidie** : interfère avec la synthèse de la paroi bactérienne et la formation du peptidoglycane
- **Ceftazidime** : activité temps-dépendant (comme toutes les bêta-lactamines), maximale lorsque sa concentration est 4 à 5 au-dessus de la CMI
- Non métabolisés et éliminés par filtration glomérulaire



AB temps-dép.



PK/PD

Table 4. Summary of pharmacokinetic parameters of ceftazidime and avibactam

Parameter	Ceftazidime, 2 g every 8 h	Avibactam, 500 mg every 8 h
C_{max} , mg/L	90.4	14.6
$t_{1/2}$, h	2.7	2.7
V , L	17	22.2
AUC_{0-tau} , mg·h/L	291	38.2
Protein binding, %	21	8
Elimination (urine), %	83	>97

C_{max} , peak serum concentration; $t_{1/2}$, half-life; V , volume of distribution; AUC_{0-tau} , area under the curve over the dosing interval.



PK/PD

- Diffusion

- . Faible fixation aux protéines, bonne diffusion
- . Méningée : 40 % des concentrations sériques
- . Cutanée : 40 % aussi

- Posologie

Chez personnes à fonction rénale normale ($\text{ClCr} > 50 \text{ mL/min}$) : 2,5 g toutes les 8h sur 2h

Ceftazidime/avibactam : populations particulières



- **Patients âgés**
- **Insuffisance rénale légère :**
 - (CICr estimée entre ≥ 51 et ≤ 80 mL/min)
- **Insuffisance hépatique**

Aucune adaptation posologique

- **Population pédiatrique :**
 - la sécurité et l'efficacité de ceftazidime/avibactam chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies
- Insuffisants rénaux

Tableau 2 : Posologies recommandées en administration intraveineuse chez les patients présentant une CICr estimée ≤ 50 ml/min¹

CICr estimée (ml/min)	Schéma posologique ²	Fréquence	Durée de la perfusion (heures)
31-50	1 g/0,25 g	Toutes les 8 heures	2
16-30	0,75 g/0,1875 g	Toutes les 12 heures	2
6-15	0,75 g/0,1875 g	Toutes les 24 heures	2
IRT incluant l'hémodialyse ³	0,75 g/0,1875 g	Toutes les 48 heures	2

¹ CICr estimée en utilisant la formule de Cockcroft-Gault

² Les recommandations posologiques sont basées sur une modélisation pharmacocinétique

³ La ceftazidime et l'avibactam sont éliminés par hémodialyse (voir rubriques 4.9 et 5.2 du RCP). Les jours d'hémodialyse, Zavicefta doit être administré après la fin de l'hémodialyse.

IRT = insuffisance rénale terminale.

Etudes / Essais

Ceftazidime/avibactam : données cliniques



	Type d'étude	Synthèse
I	Reclaim Essai de Phase III (2016) international, double aveugle, randomisé, comparatif	<ul style="list-style-type: none">• Même efficacité que le méropénème en association avec le métronidazole chez les patients ayant une IIAc
II	Recapture Essai de Phase III (2016) international, double aveugle, randomisé, comparatif	<ul style="list-style-type: none">• Même efficacité que le doripénème dans les IUc dues à des pathogènes à Gram – ceftazidime R
III	Reprove Essai de Phase III (2017) international, double aveugle, randomisé, comparatif	<ul style="list-style-type: none">• PNP dont les PAVM <i>versus</i> le méropénème• Résultats présentés à l'ECCMID 2017 en session orale
IV	Reprise Essai de Phase III (2016) international, ouvert, randomisé	<ul style="list-style-type: none">• Non-inferiorité vs MTD* dans les IIAc/IUc dues à des pathogènes à Gram - ceftazidime R• 97 % des patients ont reçu des carbapénèmes comme MTD* meilleur traitement disponible• * meilleur traitement disponible

Carmeli Y et al. Lancet Infect Dis 2016;16:661-73. Mazuski JE et al. Clin Infect Dis 2016;62:1380-9. Wagenlehner FM et al. Clin Infect Dis 2016.



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

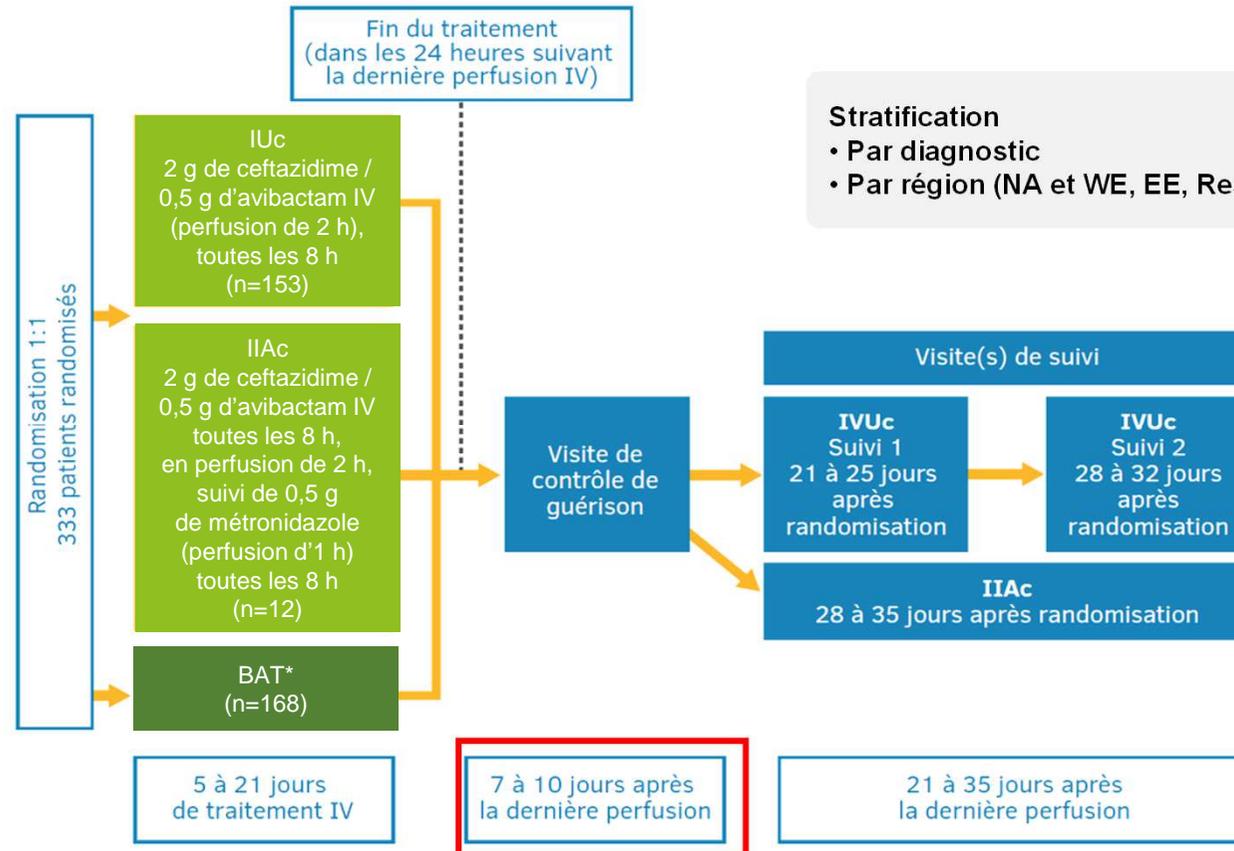
*Lancet Infect Dis 2016;
16: 661-73*

REPRISE : objectif de l'étude



- **Objectif principal** : évaluer la réponse clinique par patient de CAZ/AVI versus meilleur traitement antibiotique disponible (BAT) dans le traitement des infections dues à des bactéries CAZ-R lors de la visite d'évaluation, 7-10 jours après la dernière perfusion (TOC)
 - Phase III internationale, contrôlée
 - Randomisée
 - En ouvert
 - Non infériorité, en mMITT
- **Durée de l'étude** : 07 jan 2013 au 29 septembre 2014
- **Caractéristiques des centres** :
 - 53 centres
 - 16 pays (80,5 % Europe Est, 4,8 % Europe Ouest et Am du Nd, 14,7 % reste du monde)

REPRISE : randomisation et traitements



***BAT** : selon l'investigateur et recommandations locales (documentation avant randomisation)

- Options pour IIAc : imipénème, méropénème, doripénème, tigécycline et colistine (+ MTZ si colistine)
- Options pour IVUc : imipénème, méropénème, doripénème et colistine

Si IR modérée à sévère (Clairance estimée de la créatinine = 6-50 mL/min) : adaptation de dose



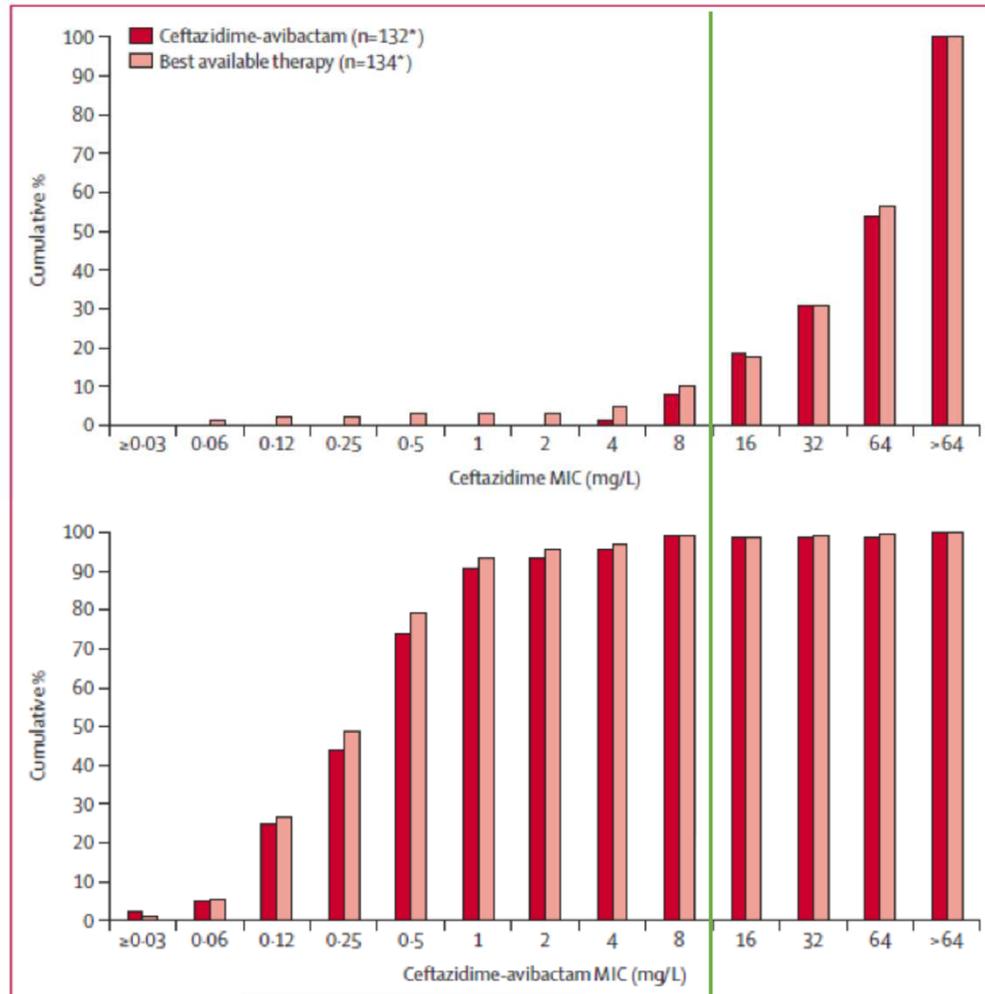
	Complicated urinary tract infection		Complicated intra-abdominal infection	
	Ceftazidime-avibactam (n=144)	Best available therapy (n=137)	Ceftazidime-avibactam plus metronidazole (n=10)	Best available therapy (n=11)
Age, years	64.3 (14.6)	61.3 (15.3)	49.9 (16.1)	68.4 (11.1)
75-90 years	38 (26%)	27 (20%)	0	4 (36%)
Female	64 (44%)	63 (46%)	6 (60%)	4 (36%)
Race				
White	136 (94%)	131 (96%)	9 (90%)	11 (100%)
Other*	8 (6%)	6 (4%)	1 (10%)	0
Body-mass index, kg/m ²	28.1 (5.5)	28.0 (5.8)	25.2 (6.3)	28.6 (4.6)
≥30 kg/m ²	48 (33%)	51 (37%)	3 (30%)	4 (36%)
Renal status, creatinine clearance				
>50 mL/min	118 (82%)	113 (82%)	10 (100%)	6 (55%)
31-50 mL/min	19 (13%)	18 (13%)	0	3 (27%)
16-30 mL/min	4 (3%)	5 (4%)	0	2 (18%)
6-15 mL/min	3 (2%)	1 (1%)	0	0
cUTI diagnosis				
Acute pyelonephritis	57 (40%)	70 (51%)	NA	NA
cUTI without pyelonephritis	87 (60%)	67 (49%)	NA	NA
Complicating factors				
Partial obstructive uropathy	45 (31%)	21 (15%)	NA	NA
Abnormality of urogenital tract	39 (27%)	38 (28%)	NA	NA
Male with urinary retention	33 (23%)	24 (18%)	NA	NA
Catheterisation	30 (21%)	25 (18%)	NA	NA
Urogenital procedure within 7 days	27 (19%)	21 (15%)	NA	NA
clAI diagnosis				
Cholecystitis	NA	NA	2 (20%)	4 (36%)
Diverticular disease	NA	NA	1 (10%)	1 (9%)
Appendiceal perforation or perappendiceal abscess	NA	NA	2 (20%)	0
Secondary peritonitis	NA	NA	3 (30%)	2 (12%)
Intra-abdominal abscess (≥1)	NA	NA	2 (20%)	4 (36%)
APACHE II score†	NA	NA	6.9 (5.8)	10.9 (4.4)
APACHE II score category				
≤10	NA	NA	8 (80%)	6 (55%)
>10-≤30	NA	NA	1 (10%)	3 (27%)
Previous antibiotic use	72 (50%)	63 (46%)	10 (100%)	11 (100%)

REPRISE : Caractéristiques des patients



	Complicated urinary tract infection		Complicated intra-abdominal infection	
	Ceftazidime-avibactam (n=144)	Best available therapy (n=137)	Ceftazidime-avibactam plus metronidazole (n=10)	Best available therapy (n=11)
(Continued from previous page)				
Bacteraemia‡	4 (3%)	6 (4%)	0	0
Infection type				
Monomicrobial	139 (97%)	131 (96%)	4 (40%)	4 (36%)
Polymicrobial (2 pathogens)	4 (3%)	6 (4%)	4 (40%)	5 (45%)
Polymicrobial (≥3 pathogens)§	1 (1%)	0	2 (20%)	2 (18%)
Baseline pathogen in urine (cUTI) or intra-abdominal site (cIAI)¶				
Enterobacteriaceae	131 (91%)	132 (96%)	9 (90%)	11 (100%)
<i>Escherichia coli</i>	59 (41%)	57 (42%)	4 (40%)	6 (55%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	55 (38%)	65 (47%)	5 (50%)	3 (27%)
<i>Enterobacter cloacae</i>	8 (6%)	6 (4%)	3 (30%)	1 (9%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	14 (10%)	5 (4%)	1 (10%)	1 (9%)
Other identified pathogens	12 (8%)	10 (7%)	5 (50%)	8 (73%)

REPRISE : CMI des entérobactéries identifiées



CMI des entérobactéries à la Cefazidime

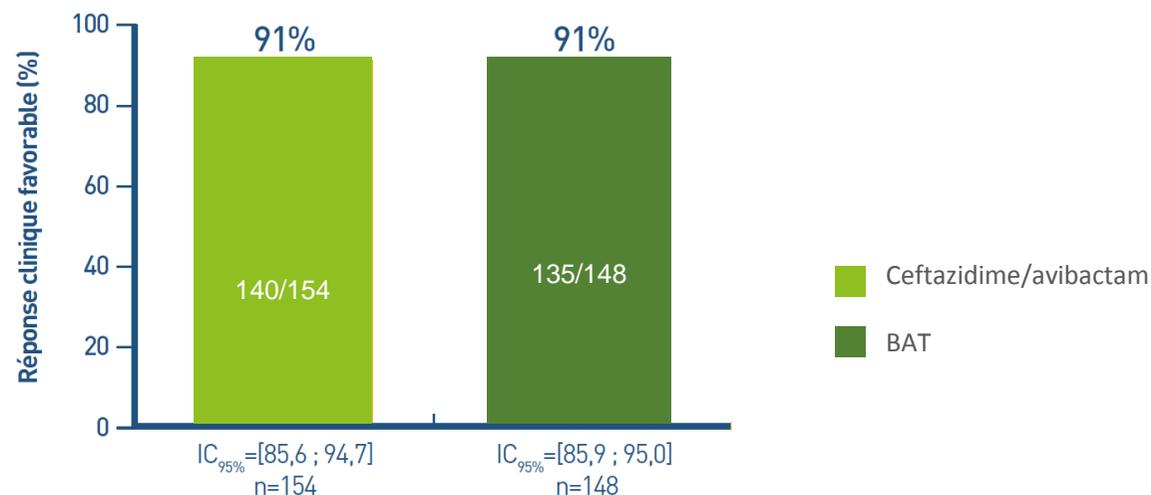
CMI des entérobactéries à Cefazidime/Avibactam

Sensible

REPRISE : critère principal



Réponse clinique favorable en visite TOC (mMITT) IUc et IIAc cumulées



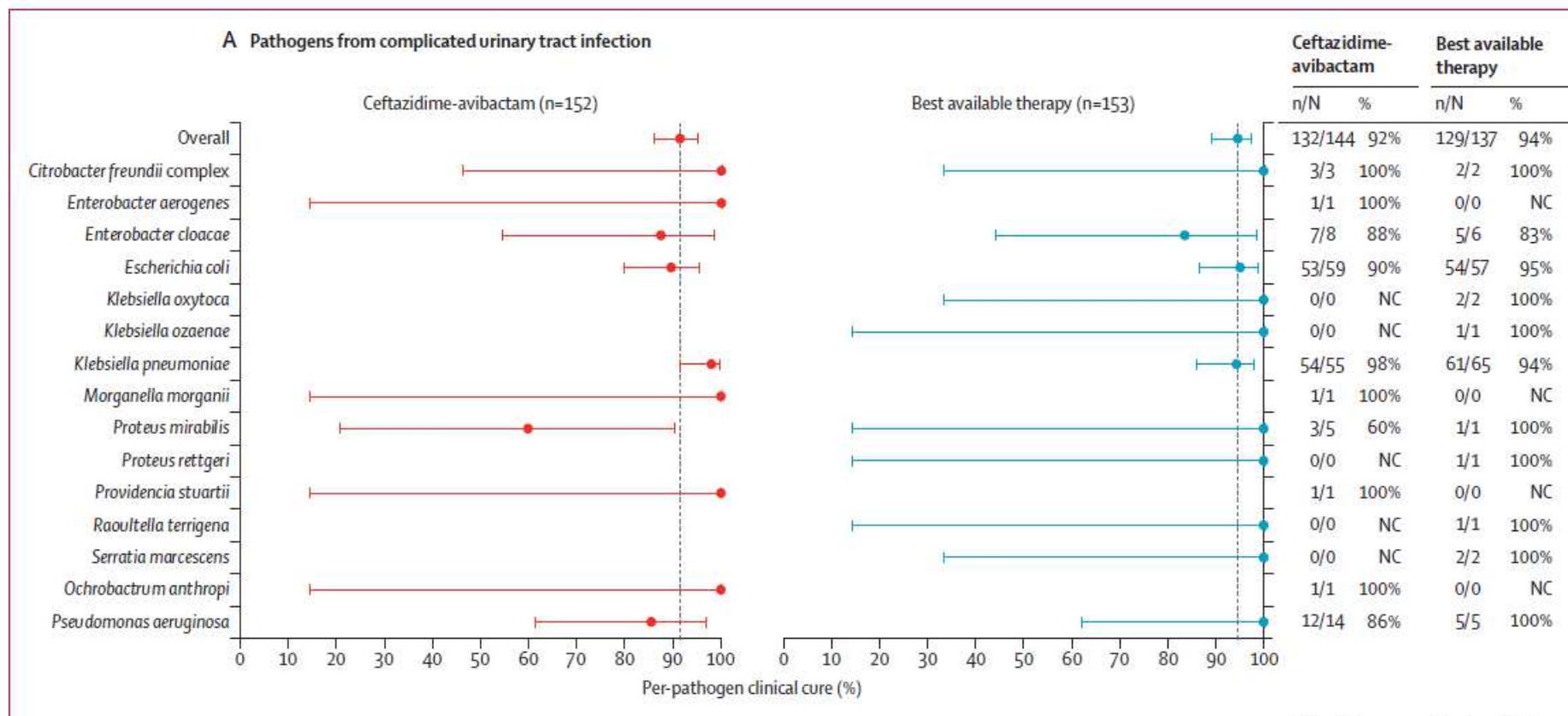
* + MTZ pour les IIAc

	IIAc n/N (%) [IC 95%]		IUc n/N (%) [IC 95%]		IIAc + IUc n/N (%) [IC 95%]	
	CAZ/AVI*	BAT	CAZ/AVI	BAT	CAZ/AVI*	BAT
Réponse favorable	8/10 (80,0) [49,7 – 95,6]	6/11 (54,5) [27,0 – 80,0]	132/144 (91,7) [86,3 – 95,4]	129/137 (94,2) [89,3 – 97,2]	140/154 (90,9) [85,6 – 94,7]	135/148 (91,2) [85,9 – 95,0]

REPRISE : critères secondaires dans les IVU par germes



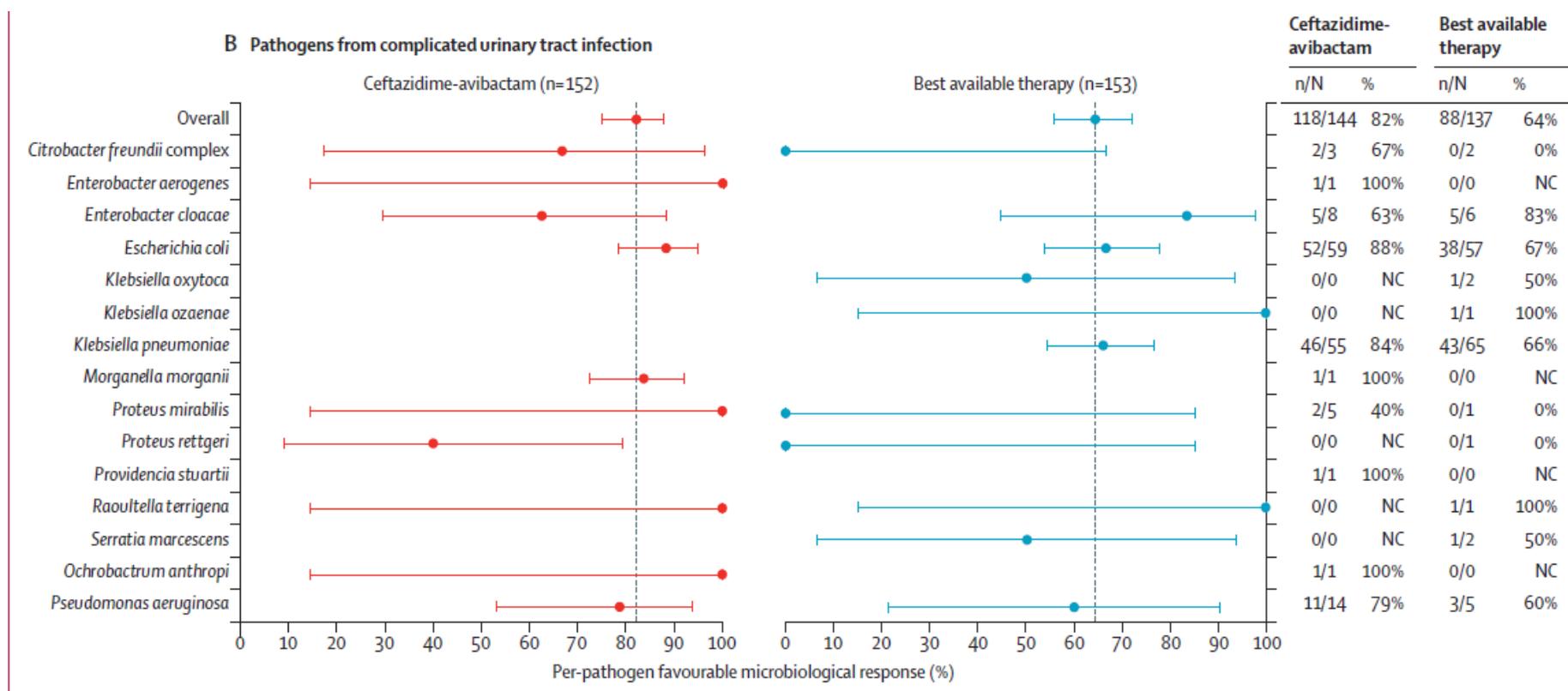
Guérison clinique par principaux pathogènes Visite TOC en mMITT



REPRISE : critères secondaires dans les IVU par germes



Guérison microbiologique par principaux pathogènes Visite TOC en mMITT



REPRISE : résultats, tolérance et conclusions



- **Premier essai clinique spécifique « pathogène »** pour ceftazidime/avibactam dans la prise en charge des BGN cefta-R
- **Renforce les autres études phase 3** : IIAC et IVUc
- **Faible % de patients avec IIAC** mais résultats cohérents avec RECLAIM
- **Même proportion de guérison clinique** (ceftazidime/avibactam vs MTD) :
 - Population à TOC (mMITT) à 91%
- **Concentrations élevées de ceftazidime/avibactam dans les urines**
 - Contribution possible à une réponse microbiologique favorable chez patients avec isolats provisoirement R
- **Meilleur taux de réponse microbio de ceftazidime/avibactam vs MTD dans les IVUc**
- **Pas de nouveau signal de pharmacovigilance**
- **Profil de tolérance** : semblable à ceftazidime et classe des céphalosporines

REPROVE : objectif principal de l'étude



Evaluer l'efficacité, la tolérance et la sécurité d'emploi de ceftazidime/avibactam *versus* méropénème dans le traitement de la PNP dont les PAVM

- 1 seule étude (NCT01808092)
 - Phase III, prospective multicentrique
 - Randomisation 1:1
 - double aveugle, double placebo
-
- **Durée de l'étude** : février 2013 au janvier 2016
 - **Caractéristiques des centres** :
 - 4 régions géographiques
 - 125 centres dont 8 français

REPROVE : randomisation et traitements



Randomisation 1:1

Ceftazidime/avibactam
2000 mg/500 mg,
perfusion de 2 heures
toutes les 8 heures +
placebo IV / 8 heures

+

Linézolide en empirique +
aminoside en ouvert en
cas de MDR jusqu'à
confirmation

Méropénème 1000 mg,
perfusion de 30 minutes
toutes les 8 heures +
placebo IV / 8 heures

+

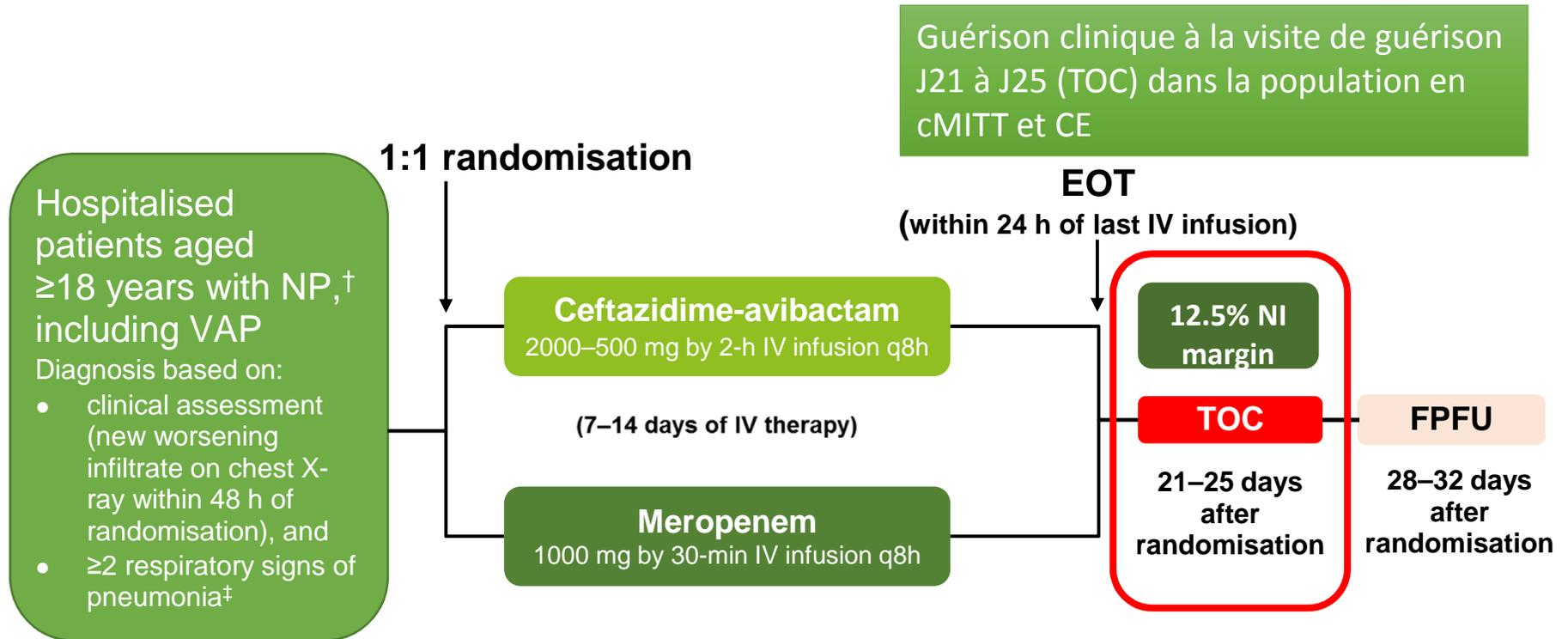
Linézolide en empirique +
aminoside en ouvert en
cas de MDR jusqu'à
confirmation

Durée de traitement :
7 à 14 jours

Stratification

- Par type d'infection
- Par région

REPROVE : randomisation et traitements



CE, clinically evaluable; NI, non inferiority; cMITT, clinically modified intent-to-treat (excluding non-target pathogens)



Critère principal

Guérison clinique à la visite de guérison J21 à J25 (TOC) dans la population en cMITT et CE

Critères secondaires

- Guérison clinique en fin de traitement (EOT) population cMITT, CE, mMITT, ME et eME
- Réponse microbiologique par patient et par pathogène en fin de traitement (EOT) et visite de guérison (TOC) population mMITT, ME et eME
- Efficacité sur les pathogènes ceftazidime R en fin de traitement et visite de guérison
- Mortalité toute cause à la visite de guérison (TOC) et à J28 dans les population « clés »
- Proportion de patients sortis de l'hôpital à la visite de guérison (TOC)
- Tolérance (EI, EIG, décès, motif d'arrêt du traitement, examen clinique, signes vitaux, ECG et biochimie, hématologie et valeur urinaire)

Analyse statistique

- Borne de non infériorité : -12,5 %

Résultats à l'ECCMID 2017, présentation orale

REPROVE : caractéristiques de base des patients cMITT



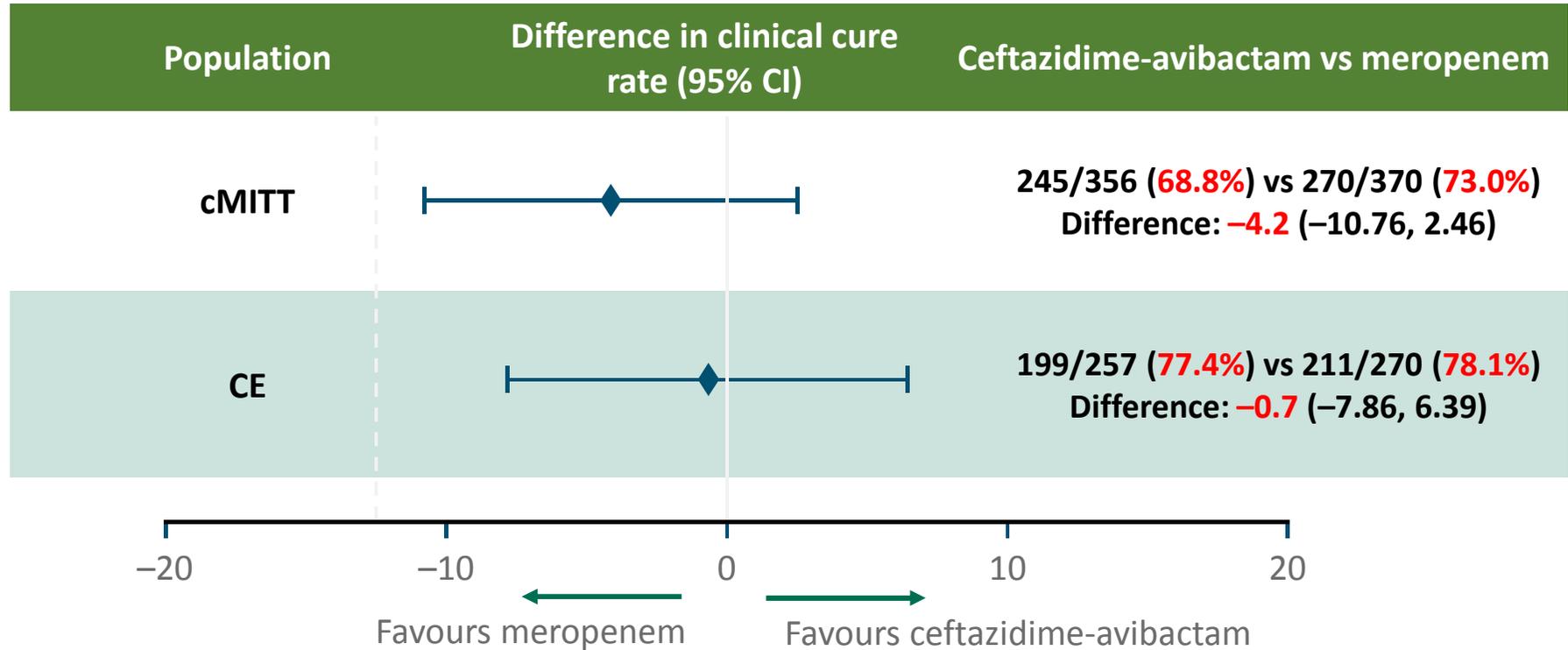
Parameter	Ceftazidime-avibactam (N=356)	Meropenem (N=370)
Age, years, mean (SD)	62.1 (16.6)	61.9 (17.4)
Male, n (%)	268 (75.3)	274 (74.1)
APACHE II score category, n (%)		
<10	1 (0.3)	1 (0.3)
10–19	309 (86.8)	316 (85.4)
20–30	46 (12.9)	53 (14.3)
Estimated CrCL, mL/min, mean (SD)	102.6 (67.5)	100.1 (53.1)
Renal status, n (%)		
Normal renal function or mild impairment (CrCL 50–150 mL/min)	286 (80.3)	292 (78.9)
Moderate or severe impairment (CrCL 16–50 mL/min)	18 (5.1)	18 (4.9)
Augmented (CrCL >150 mL/min)	50 (14.0)	58 (15.7)
NP subtype, n (%)		
VAP	118 (33.1)	128 (34.6)
Non-VAP	238 (66.9)	242 (65.4)
Mechanical ventilation at baseline, n (%)		
Ventilated	154 (43.3)	159 (43.0)
Non-ventilated	202 (56.7)	211 (57.0)
Prior systemic antibiotic use (in the 48-h before randomization), n (%)		
None	122 (34.3)	117 (31.6)
>0 to ≤24 h	185 (52.0)	209 (56.5)
>24 to ≤48 h	49 (13.8)	44 (11.9)

REPROVE : gram négatifs identifiés



	Patients, n (%)		
	Ceftazidime- avibactam (N=171)	Meropenem (N=184)	Total (N=355)
<i>Enterobacteriaceae</i>	121 (70.8)	138 (75.0)	259 (73.0)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	59 (34.5)	71 (38.6)	130 (36.6)
<i>Enterobacter cloacae</i>	26 (15.2)	22 (12.0)	48 (13.5)
<i>Escherichia coli</i>	17 (9.9)	20 (10.9)	37 (10.4)
<i>Serratia marcescens</i>	15 (8.8)	13 (7.1)	28 (7.9)
<i>Proteus mirabilis</i>	14 (8.2)	12 (6.5)	26 (7.3)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	8 (4.7)	8 (4.3)	16 (4.5)
Gram-negative pathogens other than <i>Enterobacteriaceae</i>	79 (46.2)	80 (43.5)	159 (44.8)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	58 (33.9)	47 (25.5)	105 (29.6)
<i>Haemophilus influenzae</i>	16 (9.4)	25 (13.6)	41 (11.5)

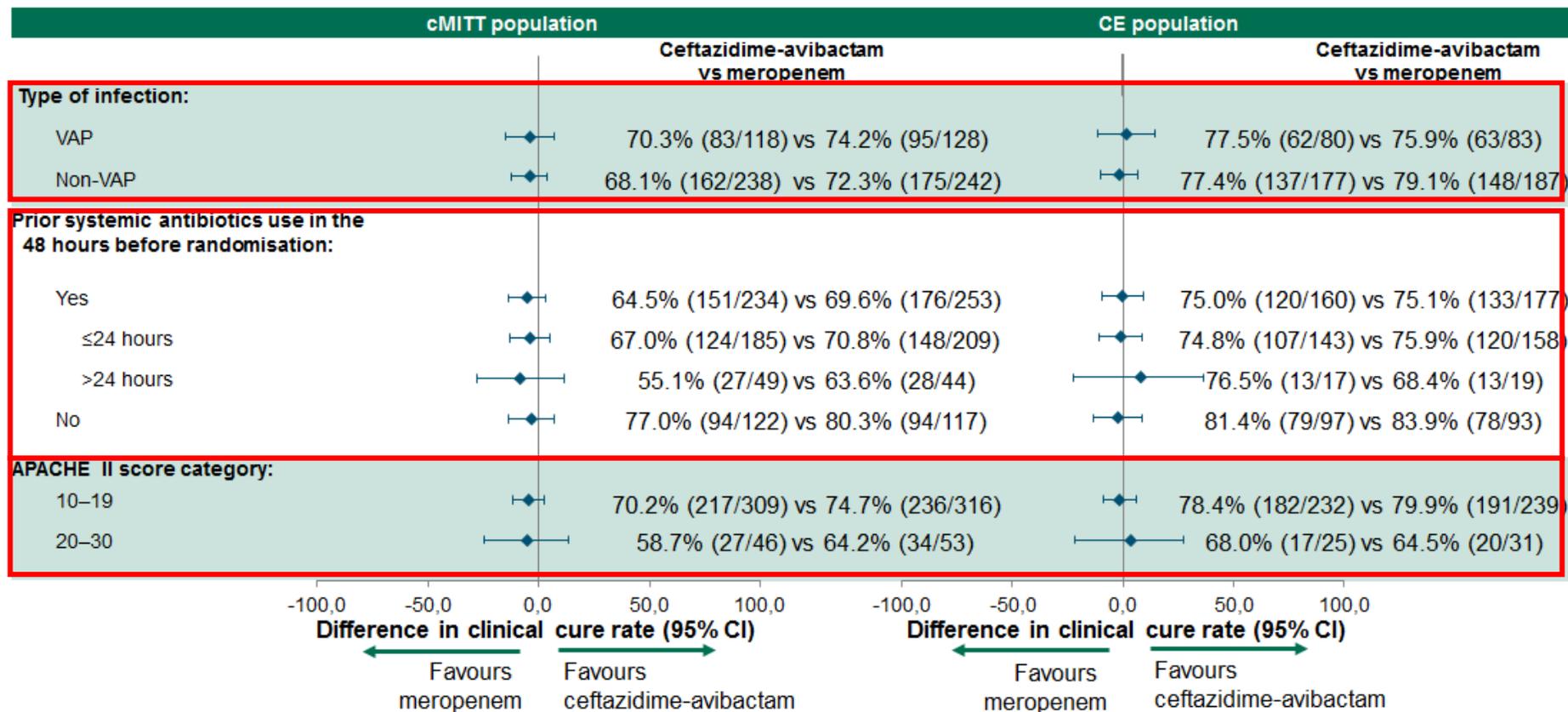
REPROVE : guérison clinique à la Visite de contrôle en cMITT et CE



Objectif principal atteint :

- ceftazidime-avibactam est non inférieur au meropenem dans les 2 populations cMITT ($p=0.007$) et CE ($p<0.001$)

REPROVE : guérison clinique dans les 3 sous-groupes étudiés



CE, clinically evaluable at TOC visit; CI, confidence interval; cMITT, clinically modified intent-to-treat; TOC, test-of-cure

Ceftazidime/avibactam : indications



- Infections intra-abdominales compliquées (**IIAc**)
- Infections des voies urinaires compliquées (**IUc**), dont les pyélonéphrites
- Selon l'ANSM, l'indication « **PNP dont PAVM** » a été incluse dans le RCP sur la base d'une harmonisation avec ceftazidime
- Ceftazidime/avibactam est également indiqué dans le traitement des infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif chez des patients adultes pour qui les options thérapeutiques sont limitées

ASMR IV

Cas clinique

Cas clinique n° 1

- Gertrude 80 ans vivant à domicile admise aux urgences pour fièvre à 39° C avec brûlures mictionnelles.
- La TA est à 140/80 mmHg, la FC à 90/min.
- Elle a des ATCD d'infections urinaires basses récidivantes traitées par son médecin traitant par de nombreuses lignes d'antibiothérapie.

Questions

- **1/ Quel diagnostic précis suspectez-vous ?**

Réponse

- 1/ Quel diagnostic précis suspectez-vous ?
- Infection urinaire à risque de complication (> 75 ans) non grave : **PNA à risque de complication**

Questions

- **3/ La BU est positive, quelle sera votre antibiothérapie probabiliste d'attente ?**

Réponse

- 3/ La BU est positive, quelle sera votre antibiothérapie probabiliste d'attente ?
- TTT antibiotique probabiliste
 - C3G parentérale +++
 - FQ (attention si prescription < 6 mois)

Réponse

Traitement antibiotique probabiliste (Algorithme 2)

Les antibiotiques recommandés dans le traitement probabiliste des PNA à risque de complication, sans signe de gravité sont (*I-A*):

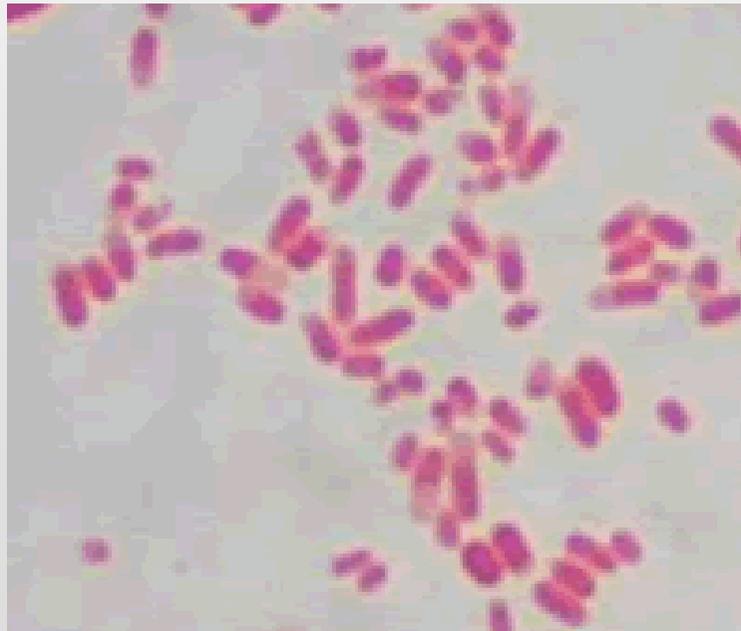
- les C3G par voie parentérale (céfotaxime ou ceftriaxone),
- les fluoroquinolones (ciprofloxacine ou lévofloxacine ou ofloxacine).

Le risque de résistance aux fluoroquinolones est plus élevé dans cette population. En cas d'hospitalisation, il est proposé de privilégier les C3G parentérales [Accord professionnel].

Les fluoroquinolones doivent être évitées en cas de prescription récente (moins de 6 mois) d'une quinolone.

Questions

- 4/ L'ECBU et une hémoculture reviennent positifs avec la même bactérie (antibiogramme joint), quelles mesures complémentaires et quel traitement mettez-vous en place ?



Demande n° : BAC0516972

Prélèvement : PRELEVEMENT URINAIRE

Urine

du : 18/05/2017

ANTIBIOGRAMME

Souche - 20°C :

Germe identifié : *Escherichia coli*

Souche - 80°C (SPNE) :

N° d'ordre: 1

Souche - 80°C (MYC) :

BLSE

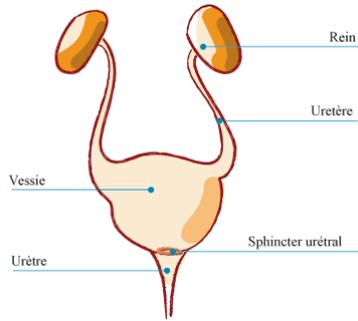
Antibiotiques	Résultats	Diamètres	Seuils
AMPICILLINE	Résistant	6	16 - 19
AMOXICILLINE + AC.CLAVULANIQUE	Résistant	7	16 - 21
TICARCILLINE	Résistant	6	22 - 24
TICARCILLINE + AC.CLAVULANIQUE	Résistant	18	22 - 24
PIPERACILLINE + TAZOBACTAM	Résistant	15	17 - 21
CEFALOTINE	Résistant	6	12 - 18
TEMOCILLINE	S E N S I B L E	23	20 - 20
CEFOXITINE.	S E N S I B L E	23	15 - 22
CEFUROXIME	Résistant	6	22 - 22
CEFIXIME	Résistant	16	22 - 25
CEFTRIAXONE	Résistant	12	23 - 26
CEFEPIME	Intermédiaire	23	21 - 24
CEFTAZIDIME	Résistant	20	21 - 26
AZTREONAM	Intermédiaire	22	21 - 27
IMIPENEME	S E N S I B L E	36	17 - 24
ERTAPENEME	S E N S I B L E	34	26 - 28
MEROPENEME	S E N S I B L E	37	15 - 22
GENTAMICINE	Résistant	6	16 - 18
TOBRAMYCINE	Résistant	11	16 - 18
AMIKACINE	S E N S I B L E	24	15 - 17
TIGECYCLINE	S E N S I B L E	24	19 - 21
DOXYCYCLINE	Résistant	12	17 - 19
ACIDE NALIDIXIQUE	Résistant	6	15 - 20
NORFLOXACINE	Résistant	6	22 - 25
CIPROFLOXACINE	Résistant	6	22 - 25
TRIMETHOPRIME + SULFAMIDES	Résistant	6	13 - 16
NITROFURANTOINE	S E N S I B L E	23	15 - 15
FOSFOMYCINE	S E N S I B L E	26	14 - 14

TTT de relais d'une IU à BLSE

Antibiogramme

	1^{er} choix	
Fluoroquinolones-S	Fluoroquinolones (ciprofloxacine, lévofloxacine, ofloxacine)	
Fluoroquinolones-R et TMP-SMX-S	TMP-SMX	
Fluoroquinolones-R et TMP-SMX-R	Amoxicilline+acide clavulanique	Si CMI \leq 8 mg/l
	Pipéracilline+tazobactam	Si CMI \leq 8 mg/l
	Céfotaxime	Si CMI \leq 1 mg/l
	Ceftriaxone	Si CMI \leq 1 mg/l
	Ceftazidime	Si CMI \leq 1 mg/l
	Céfépime	Si CMI \leq 1 mg/l
	2^{ème} choix	
	Témocilline	Si souche sensible
	Céfoxitine*	Si souche sensible, et IU à <i>E. coli</i>
	Aminoside (amikacine, gentamicine, tobramycine)	
	3^{ème} choix (en l'absence d'alternative)	
	Carbapénème	
	Traitement d'attaque	Imipénème, méropénème
	Traitement de relais	Ertapénème ^a

* risque de résistance en cas de fort inoculum et espèces autres que *E.coli*.



Place des « nouveaux » AB

- La majeure partie d'entre eux, vieux AB « recyclés »

- **Céfoxitine (prescription hospitalière)**

. C2G

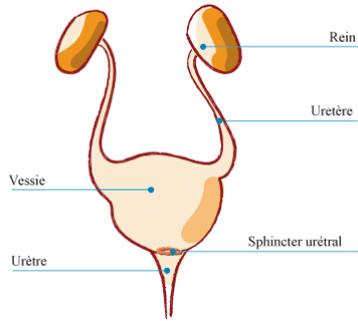
. Active sur BLSE *E. coli*

. Poso : 4 à 6 g/j (plutôt IVSE après dose de charge de 2g)

. **Indications IU**

- TTT de relais PNA à *E. coli* BLSE de la femme

- IU masculine à *E. coli* BLSE (2^{ème} intention)

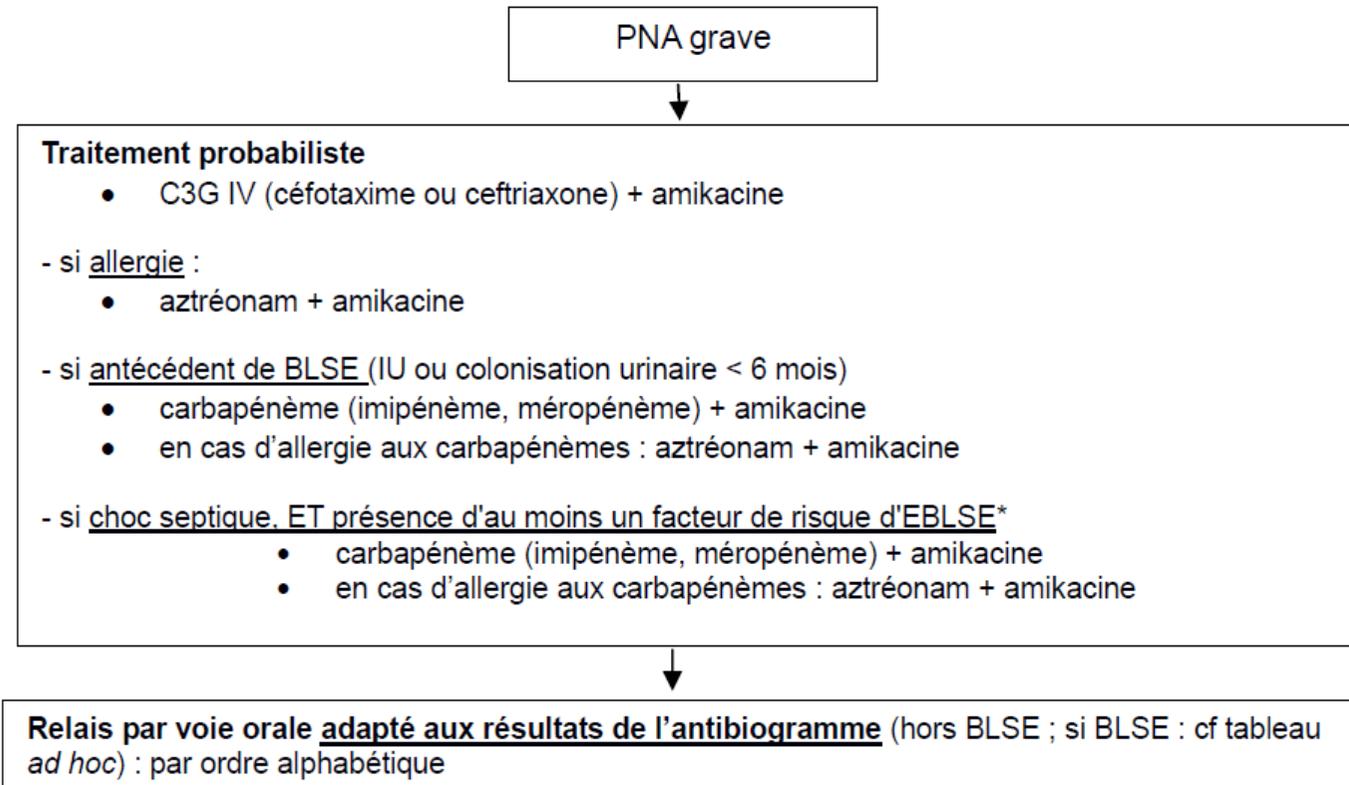


- Témocilline

- . Dérivé de la ticarcilline
- . Spectre étroit sur les **entérobactéries** (inactif sur *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *S. maltophilia*, anaérobies, Gram+)
- . Poso : 4 à 6 g/j (possibilité IVSE)
- . **Indications IU**
 - Pyélo à entérobac BLSE
 - IU masculine à entérobactérie productrice de BLSE, après confirmation de la sensibilité à la témocilline, *en l'absence d'alternative*

EBLSE et PNA graves

Algorithme 3 : Prise en charge d'une pyélonéphrite aiguë grave



FDR EBLSE IU graves

FDR d' EBLSE dans les IU avec choc septique à prendre en compte dans les cas suivants :

- colonisation urinaire ou IU à EBLSE dans les 6 mois précédents
- antibiothérapie par pénicilline + inhibiteur, céphalosporine de 2^{ème} ou 3^{ème} génération, ou fluoroquinolone dans les 6 mois précédents
- voyage récent en zone d'endémie d'EBLSE
- hospitalisation dans les 3 mois précédents
- vie en établissement de long séjour

Nouvelles associations

Cefto/tazobactam

- Infections intra-abdominales compliquées
- Pyélonéphrites aiguës et infections urinaires compliquées

Ceftazidime/ avibactam

- Infections intra-abdominales compliquées
- Infections urinaires compliquées dont les pyélonéphrites aiguës
- Pneumonies nosocomiales dont les pneumonies acquises sous ventilation mécanique
- Infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif chez des adultes pour qui les options thérapeutiques sont limitées

Exemple d'activité sur *P. aeruginosa*

Date de naissance : 09/12/1964
 Demandé par : PEL REA BRUL - 1A
 Demande n° : BAC0468480
 Prélèvement : HEMOCULTURE
 du : 13/02/2017

LOT 5
 n° séjour : 000017030140133

Hémoculture sur cathéter central

ANTIBIOGRAMME Souche - 20°C : 45232

Germe identifié : *Pseudomonas aeruginosa*
 N° d'ordre: 1

Souche - 80°C (SPNE) :
 Souche - 80°C (MYC) :

Antibiotiques	Résultats	Diamètres	Seuils	CMI	seuils CMI
AMPICILLINE	Résistant	6	16 - 21		
TICARCILLINE	Résistant	11	22 - 22		
TICARCILLINE + AC.CLAVULANIQUE	Résistant	6	18 - 22		
PIPERACILLINE	Résistant	6	18 - 18		
PIPERACILLINE + TAZOBACTAM	Résistant	6	19 - 19		
CEFALOTINE	Résistant	6	12 - 18		
TEMOCILLINE	Résistant	6	20 - 20		
CEFOTAXIME	Résistant	6	23 - 26		
CEFEPIME	Résistant	12	15 - 21		
CEFTAZIDIME	Résistant	13	19 - 19		
AZTREONAM	Intermédiaire	21	17 - 23		
IMIPENEME	Résistant	10	17 - 22		
MEROPENEME	Résistant	6	15 - 22		
GENTAMICINE	SENSIBLE	16	16 - 16		
TOBRAMYCINE	SENSIBLE	17	16 - 16		
AMIKACINE	SENSIBLE	17	15 - 17		
COLISTINE (CMI)	CMI = 1 mg/l		0 - 0		
TIGECYCLINE	Résistant	6	22 - 22		
LEVOFLOXACINE	Résistant	6	17 - 20		
CIPROFLOXACINE	Résistant	6	22 - 25		
TRIMETHOPRIME + SULFAMIDES	Résistant	6	10 - 16		
FOSFOMYCINE	SENSIBLE	14	14 - 14		
CEFTOLOZANE + TAZOBACTAM (CMI)	SENSIBLE		0 - 0	1,5	4 - 4
Ceftazidime-Avibactam (CMI)	SENSIBLE		0 - 0	2	8 - 8

Réponse

- **4/ L' ECBU et une hémoculture reviennent positifs avec la même bactérie (antibiogramme joint), quelles mesures complémentaires et quel traitement mettez-vous en place ?**
- Précautions complémentaires de type contact
- Céfoxitine IVSE 4-6 g/j après dose de charge de 2 g (possibilité de retour à domicile avec prestataire)
- Durée totale : 10 j

Référentiel : « Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte » SPILF – Mise au point 2014 Actualisation : place du triméthoprime et de la témocilline SPILF - Novembre 2015

K. pneumoniae
KPC

Demandé par : PEL URGENCES REVEL

n° séjour :

Demande n° : 14145BLSE

Prélèvement : PORTAGE RECTAL

du : 10/10/2014

ANTIBIOGRAMME Souche - 20°C :

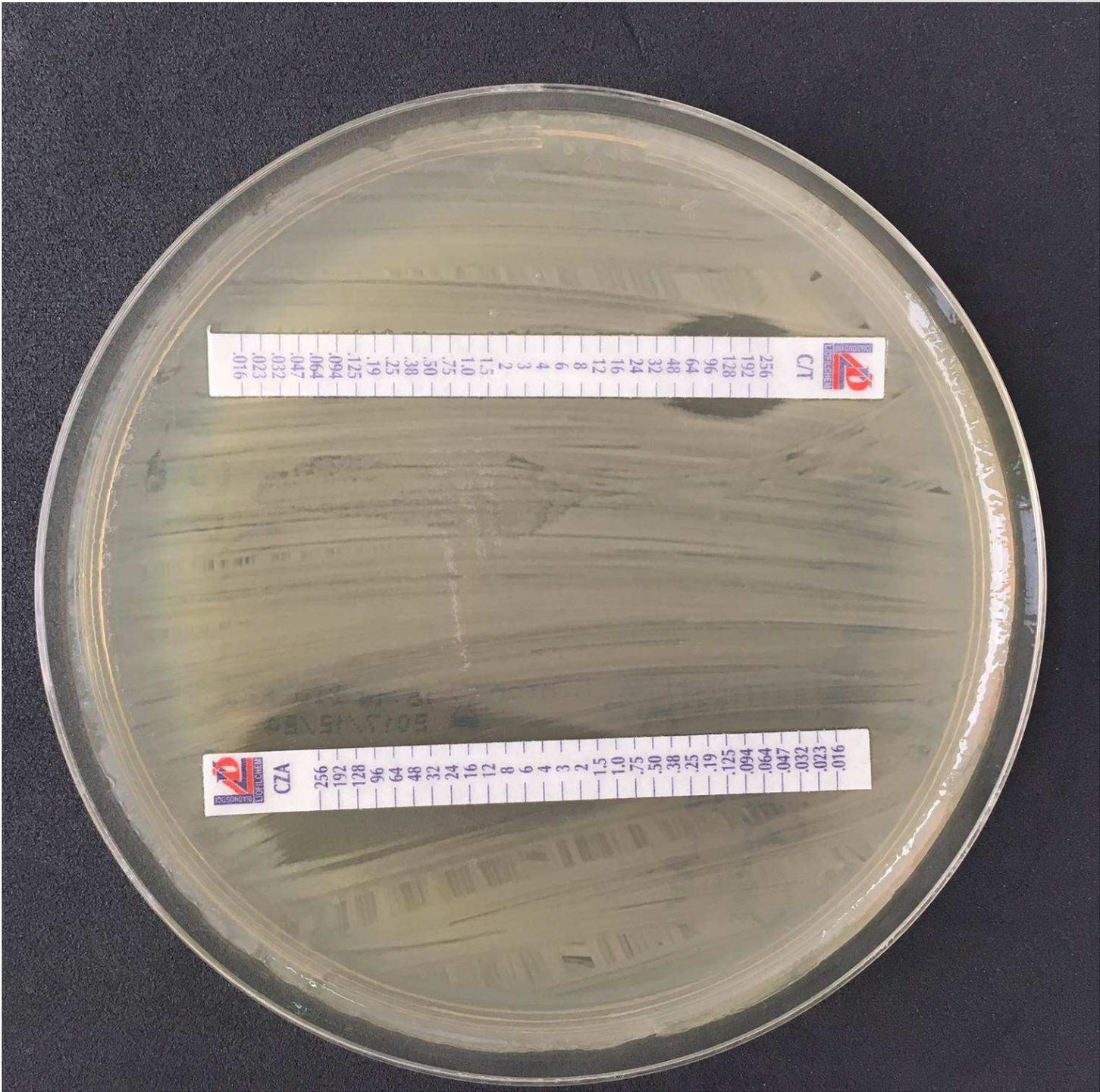
Germe identifié : *Klebsiella pneumoniae*

Souche - 80°C (SPNE) : 12359

N° d'ordre: 1

Souche - 80°C (MYC) :

Antibiotiques	Résultats	Diamètres	Seuils	CMI	seuils CMI
AMPICILLINE	Résistant		16 - 19	>8	4 - 8
AMOXICILLINE + AC.CLAVULANIQUE	Résistant		16 - 21	>8	4 - 8
TICARCILLINE	Résistant		22 - 24	>64	8 - 16
TICARCILLINE + AC.CLAVULANIQUE	Résistant		22 - 24	>64	8 - 16
PIPERACILLINE + TAZOBACTAM	Résistant		17 - 21	>64	8 - 16
CEFALOTINE	Résistant		12 - 18	>32	8 - 32
CEFOXITINE	Intermédiaire		15 - 22	32	8 - 32
CEFOXITINE.	Intermédiaire		15 - 22		8 - 32
CEFIXIME	Résistant		22 - 25	>2	1 - 2
CEFUROXIME	Résistant		22 - 22	>8	8 - 8
CEFTRIAZONE	Résistant		23 - 26	>4	1 - 2
CEFTAZIDIME	Résistant		21 - 26	>16	1 - 4
CEFEPIME	Résistant		21 - 24	>8	1 - 4
AZTREONAM	Résistant		21 - 27	>16	1 - 8
IMIPENEME	Résistant				
ERTAPENEME	Résistant				
MEROPENEME	Intermédiaire				
AMIKACINE	S E N S I B L E				
TOBRAMYCINE	Résistant		16 - 18	>4	2 - 4
GENTAMICINE	Résistant		16 - 18	>4	2 - 4
ACIDE NALIDIXIQUE	Résistant		15 - 20	>16	8 - 16
NORFLOXACINE	Résistant		22 - 25	>2	0,5 - 1
LEVOFLOXACINE	Résistant		17 - 20	>2	1 - 2
CIPROFLOXACINE	Résistant		22 - 25	>1	0,5 - 1
TIGECYCLINE	S E N S I B L E		19 - 21	1	1 - 2
FURANES	Résistant		15 - 15	>64	64 - 64
COLISTINE	S E N S I B L E		15 - 15	<= 0,5	2 - 2
FOSFOMYCINE	S E N S I B L E		14 - 14	<=16	32 - 32
TRIMETHOPRIME	Résistant		16 - 20	>4	2 - 4
TRIMETHOPRIME + SULFAMIDES	Résistant		13 - 16	>4	2 - 4
IMIPENEME (CMI)	CMI = >8 mg/l		0 - 0	>8	2 - 8
MEROPENEME (CMI)	CMI = 6 mg/l		0 - 0	6	2 - 8
ERTAPENEME (CMI)	CMI = 12 mg/l		0 - 0	12	0,5 - 1
ERTAPENEME + CLOXACILLINE (CMI)	CMI = >32 mg/l		26 - 28	>32	0,5 - 1
AMIKACINE (CMI)	S E N S I B L E		6 - 6	6	8 - 16



CT
LABORATOIRES CASSENETTE
256
192
128
96
64
48
32
24
16
12
8
6
4
3
2
1.5
1.0
.75
.50
.38
.25
.19
.125
.094
.064
.047
.032
.023
016

CZA
LABORATOIRES CASSENETTE
910
760
660
525
61
57
38
05
57
01
1.5
2
3
4
6
8
12
16
24
32
48
64
96
128
192
256

Demandé par : **PEL URGENCES REVEL**
 Demande n° : **14145BLSE**
 Prélèvement : **PORTAGE RECTAL**
 du : 10/10/2014

n° séjour :

Germe identifié : ***Klebsiella pneumoniae*** **ANTIBIOGRAMME** Souche - 20°C :
 N° d'ordre: 1 Souche - 80°C (SPNE) : **12359**
 Souche - 80°C (MYC) :

Antibiotiques	Résultats	Diamètres	Seuils	CMI	seuils CMI
AMPICILLINE	Résistant		16 - 19	>8	4 - 8
AMOXICILLINE + AC.CLAVULANIQUE	Résistant		16 - 21	>8	4 - 8
TICARCILLINE	Résistant		22 - 24	>64	8 - 16
TICARCILLINE + AC.CLAVULANIQUE	Résistant		22 - 24	>64	8 - 16
PIPERACILLINE + TAZOBACTAM	Résistant		17 - 21	>64	8 - 16
CEFALOTINE	Résistant		12 - 18	>32	8 - 32
CEFOXITINE	Intermédiaire		15 - 22	32	8 - 32
CEFOXITINE.	Intermédiaire		15 - 22		8 - 32
CEFIXIME	Résistant		22 - 25	>2	1 - 2
CEFUROXIME	Résistant		22 - 22	>8	8 - 8
CEFTRIAZONE	Résistant		23 - 26	>4	1 - 2
CEFTAZIDIME	Résistant		21 - 26	>16	1 - 4
CEFEPIME	Résistant		21 - 24	>8	1 - 4
AZTREONAM	Résistant		21 - 27	>16	1 - 8
IMPENEME	Résistant				
ERTAPENEME	Résistant				
MEROPENEME	Intermédiaire				
AMIKACINE	SENSIBLE				
TOBRAMYCINE	Résistant		16 - 18	>4	2 - 4
GENTAMICINE	Résistant		16 - 18	>4	2 - 4
ACIDE NALIDIXIQUE	Résistant		15 - 20	>16	8 - 16
NORFLOXACINE	Résistant		22 - 25	>2	0,5 - 1
LEVOFLOXACINE	Résistant		17 - 20	>2	1 - 2
CIPROFLOXACINE	Résistant		22 - 25	>1	0,5 - 1
TIGECYCLINE	SENSIBLE		19 - 21	1	1 - 2
FURANES	Résistant		15 - 15	>64	64 - 64
COLISTINE	SENSIBLE		15 - 15	<=	0,5 2 - 2
FOSFOMYCINE	SENSIBLE		14 - 14	<=16	32 - 32
TRIMETHOPRIME	Résistant		16 - 20	>4	2 - 4
TRIMETHOPRIME + SULFAMIDES	Résistant		13 - 16	>4	2 - 4
IMIPENEME (CMI)	CMI = >8 mg/l		0 - 0	>8	2 - 8
MEROPENEME (CMI)	CMI = 6 mg/l		0 - 0	6	2 - 8
ERTAPENEME (CMI)	CMI = 12 mg/l		0 - 0	12	0,5 - 1
ERTAPENEME + CLOXACILLINE (CMI)	CMI = >32 mg/l		26 - 28	>32	0,5 - 1
AMIKACINE (CMI)	SENSIBLE		6 - 6	6	8 - 16
Ceftazidime-Avibactam (CMI)	SENSIBLE		0 - 0	1	8 - 8
CEFTOLOZANE + TAZOBACTAM (CMI)	Résistant		0 - 0	48	1 - 1

MERCI POUR VOTRE ATTENTION



Bordeaux, Place de la Bourse, Miroir d'eau

REPRISE : critères secondaires



Patients avec réponse microbiologique favorable Visite TOC en mMITT

	IIAc n/N (%) [IC 95%]		IUC n/N (%) [IC 95%]		IIAc + IUC n/N (%) [IC 95%]	
	CAZ/AVI	BAT	CAZ/AVI	BAT	CAZ/AVI	BAT
Réponse favorable	8/10 (80) [49,7 – 95,6]	6/11 (54,5) [27,0 – 80,0]	118/144 (81,9) [75,1 – 87,6]	88/137 (64,2) [56,0 – 71,9]	126/154 (81,8) [75,2 – 87,3]	94/148 (63,5) [55,6 – 70,9]

+/- MTZ pour les IIAc

