### Nouveaux antibiotiques anti BGN

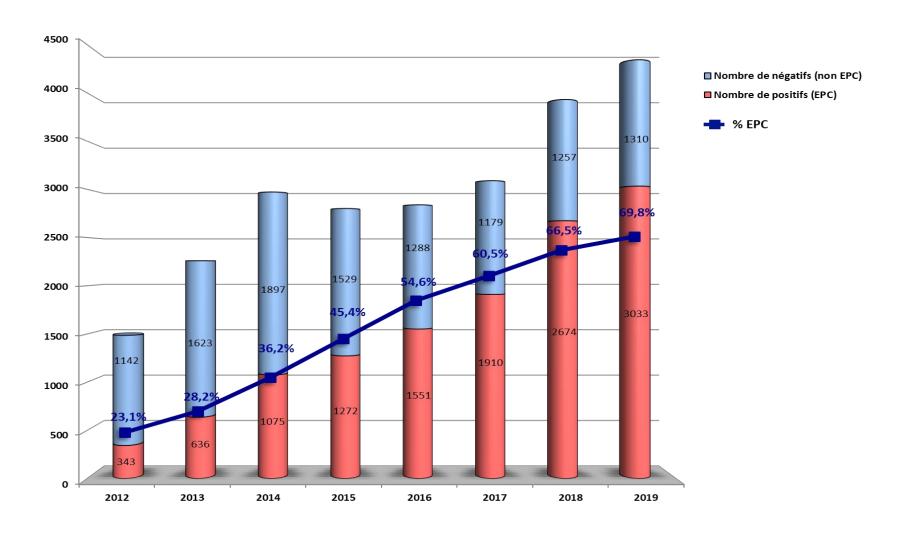
#### E. Senneville

Service Universitaire des Maladies Infectieuses et du Voyageur CH Gustave Dron, Tourcoing; CRIOAC Lille-Tourcoing Faculté de Médecine Henri Warembourg Lille EA 2694

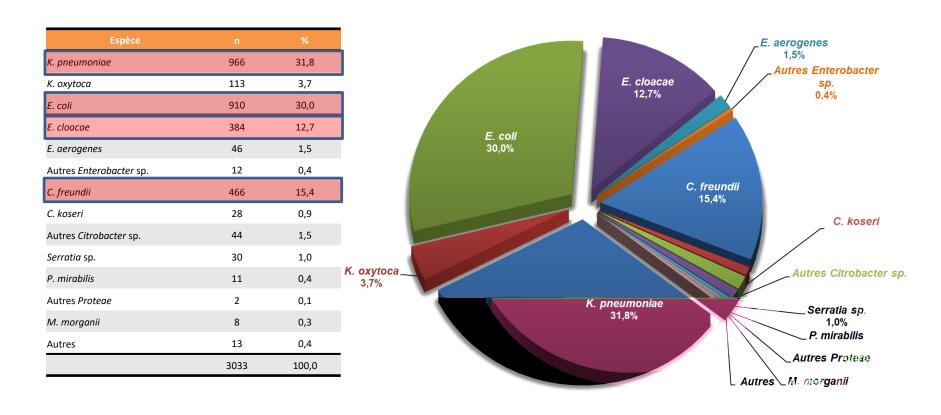
### Programme

- Béta-lactamines
  - Ceftazidime-avibactam
  - Ceftolozane-tazobactam
  - Méropénème-vaborbactam
  - Imipénéme-relebactam
- Témocilline
- Céfidérocol
- Aminosides
  - Plazomycine
- Cyclines
  - Eravamycine

#### Répartition des souches reçues au CNR entre 2012 et 2019



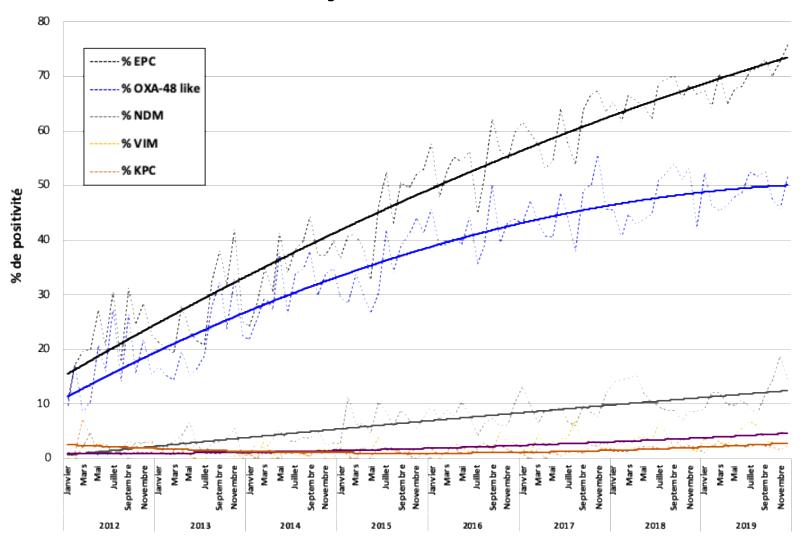
#### Distribution des EPC par espèces en 2019



#### Classification d'Ambler

	Classe A	Classe B	Classe C	Classe D
	Sérine β-lactamases	Metallo-β-lactamases	Céphalosporinases	Oxacillinases
Chromosomiques	Pénicillinases (C. koseri, Klebsiella)		AmpC non inductible (E. coli)	
			AmpC inductible	
			AmpC déréprimée	
	TEM, SHV		AmpC plasmidique	OXA spectre étroit
Plasmidiques	BLSE TEM, SHV, CTX-M			BLSE de type OXA
	Carbapénémases KPC	Carbapénémases VIP, IMP, NDM-1		Carbapénémases Ex. OXA-48
Host Organisms	Enterobacteriaceae and Non-fermenters	Enterobacteriaceae and Non-fermenters	Enterobacter spp. Citrobater spp.	Enterobacteriaceae and Non-fermenters
Substrates	Ampicillin; cephalotin; penicillins; 3 <sup>rd</sup> gen cephalosporins; Extended- spectrum cephalosporins; carbapenems	All β-lactams	Cephamycins; 3 <sup>rd</sup> -generation cephalosporins	Cloxacillin; Extended-spectrum cephalosporins; carbapenems

## Evolution du % d'EPC reçues et du % des principales carbapénèmases parmi les souches reçues au CNR entre 2012 et 2019



### Ceftazidime-avibactam (Zavicefta<sup>©</sup>, Astra-Zeneca)

 $\triangleright$  Spectre de la ceftazidime, + inhibition large de  $\beta$ -lactamases

### **Spectre Avibactam**

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

### Ceftazidime-avibactam (Zavicefta<sup>©</sup>, Astra-Zeneca)

- $\triangleright$  Spectre de la ceftazidime, + inhibition large de  $\beta$ -lactamases
- ➤ Moindre activité sur :
  - Gram positifs
  - Acinetobacter spp.
  - Anaérobies
- > R> 8mg/L
- ➤ Posologie
  - 2,5 g (2g + 0,5g)/8h; à administrer sur 2 heures





Ceftazidime-avibactam Versus Doripenem for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infections, Including Acute Pyelonephritis: RECAPTURE,

- RCT multicentrique
- 1033 patients (393 Cefta-Avib 2g/500mg /8h et 417 doripénème 500mg/8h) 10-14 jours
- Résolution clinique et éradication microbiologique: 71,2% vs. 64,5%
- Éradication microbiologique 77,4% vs. 71,0% (p<0,05)
- Efficacité bactériologique comparable sur les souches cefta-R
- Profil de tolerance comparable à celui de la ceftazidime

### Pneumonies nosocomiales (y compris ASV)

- RCT multicentrique
- 879 patients randomisés (726 mITT; 527 évaluables/clinique)
- 2g/500mg cefta-avi /8 h vs. 1g MERO /8h 7-14 jours
- Objectif primaire: succés clinique J21-25 post-randomisation
- Klebsiella pneumoniae (37%); Pseudomonas aeruginosa (30%)
- 28% des souches cefta-R
- CE: 77,4% vs. 78,1%
- ES: 19% vs. 13% (4 SAE tous dans le groupe cefta-avib)







Efficacy and Safety of Ceftazidime-Avibactam Plus Maranidazale Wercus Marananam in the Treatment

of Complicated Intra-abdominal Infection: Results From a Randomized, Controlled, Double-Blind, Phase 3 Program

- RCT multicentrique
- 1066 patients IIAc Cefta-Avib plus MDZ vs. Méropénème
- Résultats :
  - mITT: 82,5% vs. 84,9%
  - Population évaluable : 91,7% vs. 92,5%
  - Infections à souche cefta-R : 83,0% vs. 85,9%
- Cefta-Avib plus MDZ non inférieur à Méropénème dans les IIAc

### Ceftazidime-avibactam

- Bactériémies à KPC-KP :
- % succès Clinique à J30 : >> carbapénème plus aminoside (p = 0.04), Colimycine (p = 0.009) et autre traitements (p = 0.004).
- Risque réduit de néphrotoxicité / Colimycine
- Sélection de mutants résistants: > 10% des cas
- Mutations dans le gène bla<sub>KPC</sub>
- Perte de l'hydrolyse des carbapénèmes
- Mais l'exposition restaure la résistance!
- Majorité des P. aeruginosa CP-R sont S à Cefta-Avib mais coexistence d'autres mécanismes de résistance (Blase, Case, Efflux, perméabilité)

### Ceftazidime-avibactam (Zavicefta<sup>©</sup>, Astra-Zeneca)

- ZAVICEFTA a l'AMM dans le traitement des infections intra-abdominales compliquées, des infections urinaires compliquées dont les pyélonéphrites aiguës, des pneumonies nosocomiales dont les pneumonies acquises sous ventilation mécanique, des infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif chez des adultes pour qui les options thérapeutiques sont limitées.
- Son intérêt potentiel réside dans son activité sur certaines bactéries à Gram négatif résistantes, permettant de traiter les patients atteints d'infections suspectées ou documentées à entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre étendu (EBLSE) ou à *Pseudomonas aeruginosa*, dans le cadre d'une stratégie d'épargne des carbapénèmes.

### Ceftolozane-Tazobactam (Zerbaxa<sup>©</sup>, MSD)

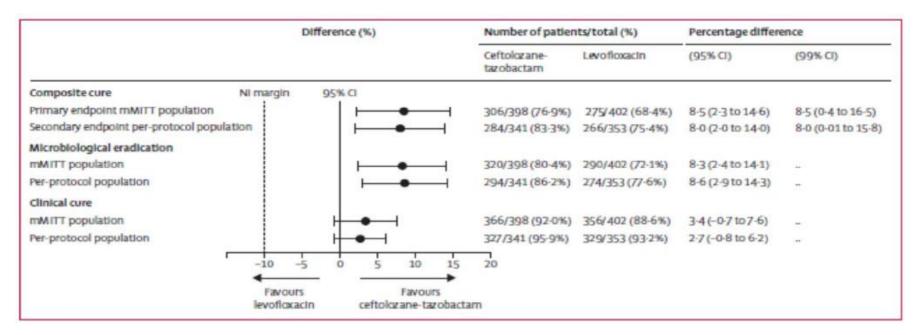
- Ceftolozane = activité anti-Pseudomonas +++ (peu d'impact des mécanismes d'efflux et délétion OprD)
- Ceftolozane/tazobactam :
- élargit vers les E-BLSE, AmpC
- Inactif sur carbapénémases
- R> 2 mg/L (EB); > 4 mg/L (Pyo)
- Activité sur A. baumannii, S.maltophilia
- Activité sur certains G+ (S. anginosus, S. constellatus, S. salivarius)
- Activité limitée sur les anaérobies

### Ceftolozane-tazobactam: présentation et posologie

- Flacons 1500 mg; administration
- (1 g Ceftolozane/0,5 g Tazobactam)
- Posologie :
  - 1500 mg X 3/j (perfusion d'une heure)
- Elimination rénale
- Adaptation à la fonction rénale

### Ceftolozane-tazobactam et IUC

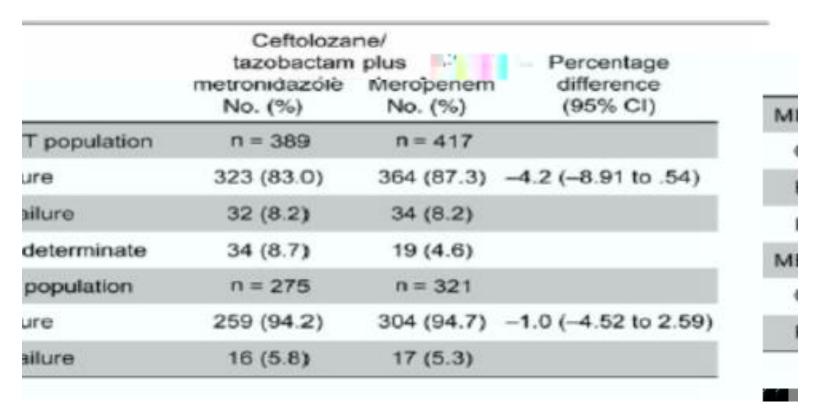
- ASPECT study; RCT non infériorité
- 1083 patients dont 82% de PNA; Cefto-Tazo vs. Lévofloxacine
- Succés clinique 83 vs. 87%



26,5 % entérobactéries LVF-R 2,7 % entérobactéries CT-R

BLSE: 14 %

### Ceftolozane-tazo: infections intra-abdominales



Étude de non infériorité Score APACHE II ≈ 6

Solomkin J et al. Clin Infect Dis 2015

# Ceftolozane-tazobactam et pneumonie nosocomiale sous VM

- RCT multicentrique: 726 patients (362 cefto-tazo; 364 méro)
- 3 g ceftolozane-tazobactam vs. 1 g meropenem /8 h pour 8-14 jours
- Objectif primaire : mortalité à J28
- Objectif secondaire: réponse clinique J7-14 après la fin du traitement
- Résultats (cefto-tazo vs. méro)
  - 1/3 score APACHE II > 20
  - Mortalité J28 : 24,0% vs. 25,3%
  - Succès Clinique 54% vs. 53%
  - Effets secondaires: 11% vs. 8%

Conclusions: Ceftolozane-tazobactam non inférieur au méropénème dans cette indication



« ZERBAXA est indiqué dans le traitement des infections suivantes chez les patients adultes :

- infections intra-abdominales compliquées ;
- pyélonéphrites aiguës ;
- infections urinaires compliquées.

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

#### Extension d'indication :

« ZERBAXA est indiqué dans le traitement des infections suivantes chez les patients adultes :

 Pneumonies nosocomiales (PN), dont les pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) ».

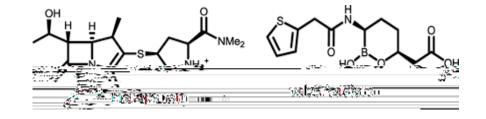
### Positionnement de Cefta-avib et Cefto-tazo (APHP)





### Méropénème-vaborbactam (Vaborem®, Menarini)

- Vaborbactam : inhibiteur de β-lactamase
- Inhibe de manière réversible et compétitive
  - Classe A Ambler (KPC)
  - Classe C
- Absence d'action sur
  - Classe B (MBL)
  - Classe D (OXA 48)



- R> 8mg/L
- PK/PD similaire méropénème et vaborbactam

- TANGOII : Essai randomisé ouvert (2014-2017)
   (2:1)
- Monothérapie Meropénème Vaborbactam vs meilleur traitement possible pour EPC
- Différents type d'infections
- 47 EPC confirmés = population MITT
- Guérison clinique
- Mortalité J28

Caractéristique	es	M-V (n=32)	BAT (n=15)
Âge (médian, SD)		63.5 (14.1)	60.2 (13.0)
Sexe féminin		18 (56.3%)	5 (33.3%)
Point de départ			
Ва	actériémie primitive	14 (43.8%)	8 (53.3%)
	Infections urinaires	12 (37.5%)	4 (26.7%)
Infe	ctions respiratoires	4 (12.5%)	1 (6.7%)
Infe	ctions abdominales	2 (6.3%)	2 (13.3%)
Microbiologie			
	Kl. pn	29 (90.6%)	12 (80.0%)
	E. coli	3 (9.4%)	1 (6.7%)
	E. cloacae	1 (3.1%)	2 (13.3%)
	Proteus mirabilis	0	2 (13.3%)
Se	erratia mascescens	1 (3.1%)	1 (6.7%)
Terrain/gravité			
	Charlson ≥ 6	14 (43.8%)	11 (73.3%)
	SIRS	15 (46.9%)	6 (40.0%)
	Réanimation	5 (15.6%)	3 (20.0%)
	Immunodéprimés	11 (34.4%)	8 (53.3%)

### Etude TANGO-II: critères d'efficacité

Critères (Population mERC-MITT)	VABOREM, N (%)(N=32)	MAD, N (%) (N=15)	Différence (95 % IC)	р	Différence relative
	Critères				
Guérison clinique à la fin du ttt IV	21 (65,6)	5 (33,3)	32,3 (3,3 to 61,3)	0,03	97,0
Guérison clinique à J7±2 après le traitement IV	19 (59,4)	4 (26,7)	32,7 (4,6 to 60,8)	0,02	122,5
Guérison microbiologique à la fin du ttt IV	21 (65,6)	6 (40,0)	25,6 (-4,1 to 55,4)	0,09	64,0
Guérison microbiologique à J7±2 après le ttt IV	17 (53,1)	5 (33,3)	19,8 (-9,7 to 49,3)	0,19	59,5
Mortalité à J28	5 (15,6)	5 (33,3)	-17,7 (-44,7 to 9,3)	0,20	-53,2
Analyse exploratoire du profil bénéfices	s-risques de VABO	REM Vs la meille	ure antibiothérapie dispo	nible (MAD	))
Mortalité toutes causes à J28 et néphrotoxicité	8 (25,0)	6 (40,0)	-15,0 (-44,0 to 14,0)	0,31	-37,5
Echec clinique et néphrotoxicité	10 (31,3)	12 (80,0)	-48,7 (-74,6 to -22,9)	<0,001	-60,9
Mortalité toutes causes à J28 et Els	6 (18,8)	9 (60,0)	-41,2 (-69,5 to -13,0)	0,004	-68,7
Echec clinique ou Els renal	9 (28,1)	12 (80,0)	-51,9 (-77,4 to -26,3)	<0,001	-64,9





Meropenem-Vaborbactam versus Ceftazidime-Avibactam for Treatment of Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* Infections

Renee Ackley, Danya Roshdy, Jacqueline Meredith, Sarah Minor, William E. Anderson, Gerald A. Capraro, Christopher Polk

- Etude rétrospective multicentrique (février 2015octobre 2018)
- Infections à **EPC** recevant
   Ceftazidime-Avibactam ou
   Méropénème-Vaborbactam ≥ 72 h
- Exclusion des patients avec IU localisée et exposition antibiotique répétée ultérieure
- Succès clinique
- Mortalité J30 et J90, récidive émergence de résistance, EIG

	C-A (n=105)	MEV (n=26)	P value
Sexe masculin	58 (55,2)	12 (46,2)	NS
Âge médian (IQR)	62,0 (51-79)	57,5 (50,0-70,0)	NS
Immunodéprimés	12 (11,4)	4 (15,4)	NS
APACHE II	26,0 (22,0-30,0)	27 (24-34)	NS
Bactériémie primitive	7 (6,7)	1 (3,8)	NS
Infection urinaire	13 (35,2)	1 (12,5)	NS
Infection abdominale	6 (16,2)	3 (37,5)	NS
Infection respiratoire	7 (18,9)	2 (25,0)	NS
EPC responsable			NS
Kl. pn.	76 (72,4)	15 (57,7)	NS
E. coli	9 (8,6)	3 (11,5)	NS
Enterobacter spp	20 (19,1)	8 (30,8)	NS
Citrobacter spp	2 (1,9)	2 (7,7)	NS
Guérison clinique	26 (63,4)	39 (60,9)	NS
Mortalité J90	9(22)	20 (31,2)	NS



Emergence de Résistance chez K. pneumoniae KPC :

jusqu'à 10% (mutation gène bla KPC)

FDR: foyer mal draîné, hémodialyse, posologies

insuffisantes

Shields et al. CID 2016

Shields et al. AAC 2017

#### Augmentation de la CMI en monothérapie CZA et émergence de résistances

CMI initiale (mg/I)	CMI récidive (mg/I)	Emergence de résistance	Durée de traitement C-A (jours)	Point de départ	Dialyse
0,25	0,75	Non	10,6	abdominal	Non
0,75	1,5	Non	7,6	respiratoire	Non
0,75	12	Oui	10,3	respiratoire	Oui
4	12	Oui	13,2	respiratoire	Oui
2	32	Oui	4,4	respiratoire	Oui

### Méronème-vaborbactam

- Sélection de mutants chez des souches de KPC avec sensibilité réduite en relation avec des mutations de porine et une augmentation du nombre de copies des gènes blaKPC (sans modification de l'enzyme)
- Surveillance microbiologique sous traitement +++



#### COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS

- VABOREM (méropénème/vaborbactam) est un traitement de dernier recours réservé aux patients atteints d'infections à entérobactéries sensibles au méropénème/vaborbactam et pour lesquels le recours aux carbapénèmes n'est pas envisageable en cas de résistance, notamment avec un mécanisme de résistance de type KPC.
- la Commission considère que VABOREM apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge des infections à entérobactéries sensibles à l'association méropénème/vaborbactam et pour lesquels le recours aux autres bêta-lactamines et aux carbapénèmes (méropénème ou imipénème-cilastatine) n'est pas envisageable en cas de résistance.

### Imipénème/cilastatine-Relebactam (Recarbrio®, MSD)

Actif sur bêta-lactamases de classes A et C



Pas d'action sur CBPases classe B et D (OXA 48, OXA 23; A. baumannii)

• R> 2mg/L



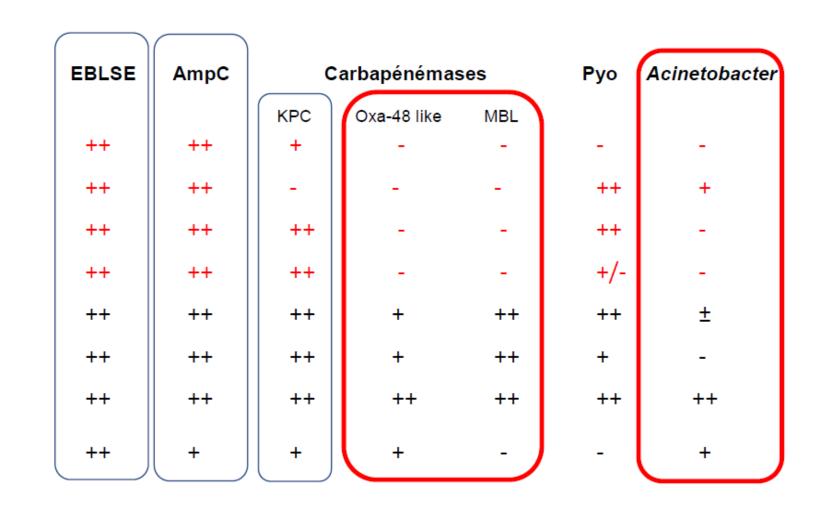
#### RESTORE-IMI 1: A Multicenter, Randomized, Double-

- 31 patients IMI-rele et 16 IMI-COLI
- 1/3 Score <APACHE > 15; 1/4 CC < 60ml/Mn, 1/3 > 65 ans
- IMI-rele: 500 mg/250 mg / 6h; COLI: dose de charge 300 mg puis 150 /12h et IMI 500mg/6h
- Pseudomonas aeruginosa (77%), Klebsiella spp. (16%), Enterobacteriaceae (6%).
- Résultats (IMI-rele vs. IMI-COLI) :
  - Succés clinique : 71% vs. 70%
  - Mortalité J28 : 10% vs. 30% (90% CI, –46.4, 6.7)
  - SAE: 10% vs. 31% dont néphrotoxicité 10% vs. 56% (P = 0,002)

Motsch J et al. Clin Infect Dis 2020

### Spectre des associations BL-IBL

- Ceftazidime/avibactam
- Ceftolozane/tazobactam
- Imip/relebactam
- Mero/vaborbactam
- Aztréonam/avibactam
- Méro/nacubactam
- Cefépime/taniborbactam
- Durlobactam /sulbactam



### Spectre des associations BL-IBL

	EBLSE	AmpC	Carbapénémases		Pyo	Acinetobacter	
			KPC	Oxa-48 like	MBL		
<ul> <li>Ceftazidime/avibactam</li> </ul>	++	++	+	-	-	-	-
<ul> <li>Ceftolozane/tazobactam</li> </ul>	++	++	-	-	-	++	+
Imip/relebactam	++	++	++	-	-	++	-
Mero/vaborbactam	++	++	++	-	-	+/-	-
<ul> <li>Aztréonam/avibactam</li> </ul>	++	++	++	+	++	++	±
<ul> <li>Méro/nacubactam</li> </ul>	++	++	++	+	++	+	-
<ul> <li>Cefépime/taniborbactam</li> </ul>	++	++	++	++	++	++	++
Durlobactam /sulbactam	++	+	+	+	ل	-	+

### Spectre des associations BL-IBL

	EBLSE	AmpC	Carbapénémases		Pyo	Acinetobacter	
			KPC	Oxa-48 like	MBL		
<ul> <li>Ceftazidime/avibactam</li> </ul>	++	++	+	-	-	-	-
<ul> <li>Ceftolozane/tazobactam</li> </ul>	++	++	-	-	-	++	+
Imip/relebactam	++	++	++	-	-	++	-
Mero/vaborbactam	++	++	++	-	-	+/-	-
<ul> <li>Aztréonam/avibactam</li> </ul>	++	++	++	+	++	++	±
Méro/nacubactam	++	++	++	+	++	+	-
Cefépime/taniborbactam	++	++	++	++	++	++	++
Durlobactam /sulbactam	++	+	+	+		-	+

### Témocilline (Negaban<sup>©</sup>, Eumedica)

- Pénicilline dérivée de la ticarcilline
- Spectre antibactérien : BGN
  - Enterobacteriaceae (E. coli, Klebsiella, Enterobacter, Citrobacter, Morganella, Proteus, Providencia, Serratia, Salmonella, Shigella, ...)
  - Non-fermentants: Burkholderia cepacia
  - Autres: Neisseria, Haemophilus, Pasteurella
- Stable vis-à-vis des BLSE, AmpC and ± KPC
- Inefficace sur les métallo-BL (NDM, VIM, IMP)

### Témocilline (Negaban<sup>©</sup>, Eumedica)

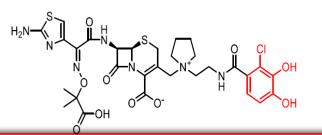
- Trous dans le spectre antibactérien:
  - P. aeruginosa
  - Acinetobacter baumannii
  - Stenotrophomonas maltophilia
  - Gram positifs
  - Anaérobies

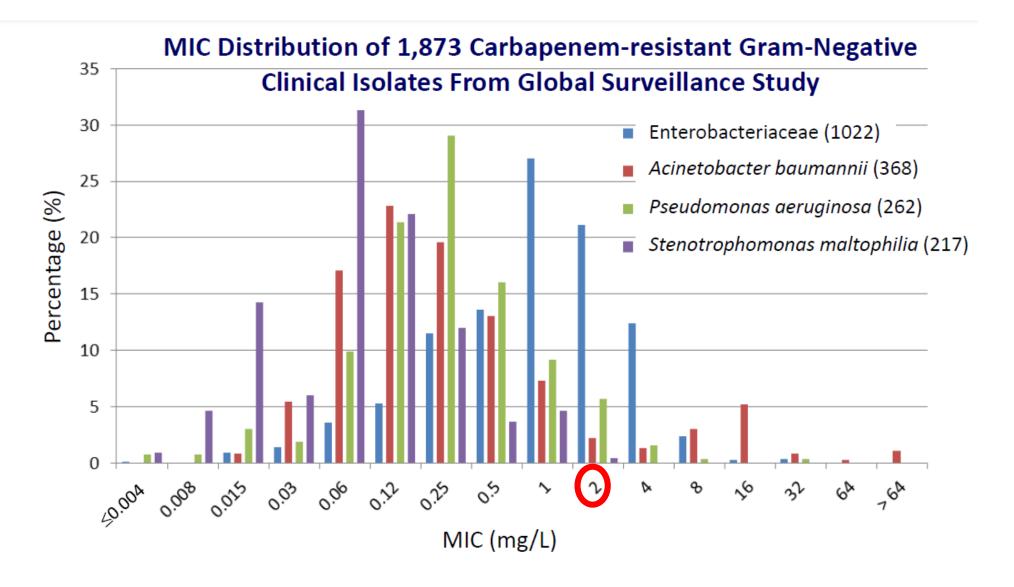
### Témocilline (Negaban<sup>©</sup>, Eumedica)

- Epargne des aux carbapénèmes (infections documentées à BLSE)
- Faible impact écologique (spectre)
- Posologie :
  - 4 g/j discontinu (2g/12h) ou continu
  - 6 g/j en réanimation

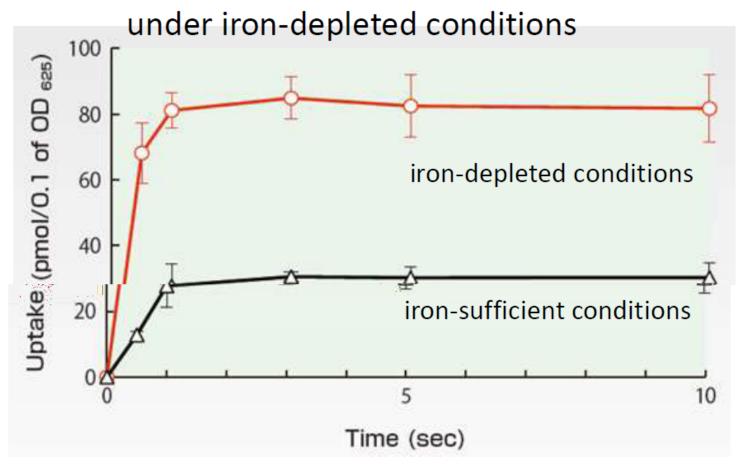
Céphalosporine stable/quasi toutes les β-lactamases et carbapénémases

- K. pneumoniae carbapenemase (KPC)
- OXA
- inosine-5'-monophosphate (IMP)
- Verona integron mediated metallo-β-lactamase (VIM)
- New Delhi metallo- β-lactamases (NDM)-producing Enterobacteriaceae
- Carbapenemase- [IMP, KPC, VIM, São Paulo metallo-β- lactamase (SPM), Germany imipenemase (GIM)] producing P. aeruginosa





Enhancement of cefiderocol uptake into P. aeruginosa cells



## Céfidérocol: efficacité clinique

- Phase 3 RCT multicentrique internationale
- Infections nosocomiales (pneumonie, bactériémies, sepsis, IUC) dues à des EPC
- **Céfidérocol 2g IV sur 3h / 8h** +/- compagnon hors CP, CBP, PM versus autre monothérapie ou combinaison (7–14 jours)
- Objectifs primaires: éradication bactériologique, succès clinique
- 152 patients (101 Céfidérocol, 51 autres)
- Résultats
- Acinetobacter baumannii (46%), Klebsiella pneumoniae (33%), Pseudomonas aeruginosa (19%)
- Succès Clinique (CFD vs. comparateur)
  - Pneumonie 50 vs. 53%
  - Bactériémie / sepsis : 43 vs. 43%
  - IUC 53 vs. 20%
- Décès : CFD = 34% ; comparateur = 18%

Avis favorable au remboursement dans l'indication de l'AMM uniquement en dernier recours pour le traitement des patients atteints d'infections à bactéries à Gram négatif multirésistantes (notamment en cas d'entérobactéries et *Pseudomonas aeruginosa*, avec un mécanisme de résistance de type KPC, oxacillinase ou métallo-β-lactamases [NDM, VIM, IMP]) et lorsque le recours aux autres options disponibles n'est pas envisageable.

Surcroît de mortalité observé dans l'étude CREDIBLE-CR et inexpliqué à ce jour, en particulier en cas pneumopathie ou de bactériémie/sepsis dues à *Acinetobacter baumannii* 

#### Plazomicine

- Aminoglycoside
- Effet synergique avec méropénème, colimycine, et fosfomycine (pas avec la tigecycline)
- Souches NDM-1
- AmpC
- Staphylocoques dont SARM
- Actif sur 90 % des entérobactéries AMK-R

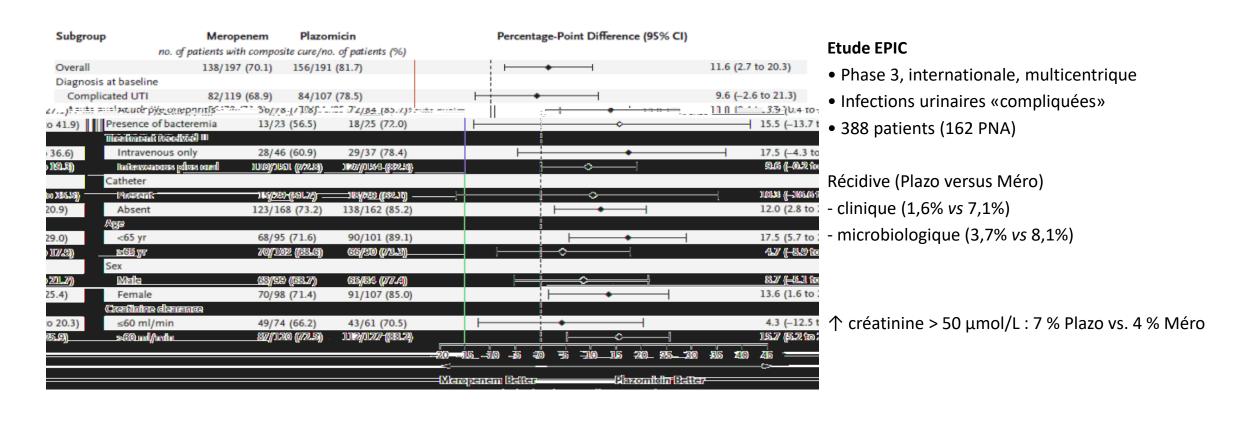
Inactif sur *Proteeae* indole +
(*Proteus, Providencia Morganella*)
Acinetobacter
Efficace sur les souches de KPC-KP mcr-1
Peu actif sur entérocoques
< AMK et tobramycine *P. aeruginosa*Faible pénétration pulmonaire

(équivalente à l'amikacine)

#### Plazomicine

- Aminoglycoside 15 mg/kg/j (PIV 30mn)
- Effet synergique avec méropénème, colimycine, et fosfomycine (pas avec la tigecycline)
- Efficace sur les souches de KPC-KP mcr-1
- Souches NDM-1 : quelques résistances

### Plazomicine et infections urinaires



## Eravacycline (Xerava®, Tetraphase)

Fluorocycline (dérivé de la tigécycline)

« Très large » spectre : SARM, ERV, KPC... MBL et ABRI

Pas d'activité anti-pyo

IU : échec non infériorité vs lévofloxacine

IIA: non infériorité vs méropénème

MAIS cycline... données Pk limites (Cmax peu élevées proches des CMI...)

1 mg/kg/12h PIV sur une heure Interaction avec la rifampicine

## Recommandations IDSA

BGN	Traitement	Alternative
KPC (Ou carbapénémase positive non identifiée)	Ceftazidime-avibactam, méropénème-vaborbactam, imipéneme-cilastatin-relebactam	Cefiderocol Tigécycline, eravacycline (IIA non compliquée seulement)
Metallo-β-lactamase (NDM, VIM, ou IMP) carbapenemase	Ceftazidime-avibactam + aztreonam, cefiderocol	Tigécycline, eravacycline (IIA non compliquée seulement)
OXA-48-like carbapenemase	Ceftazidime-avibactam	Cefiderocol  Tigécycline, eravacycline (IIA non compliquée seulement)

Tamma PD et al. Clin Infect Dis 2020

## Des antibiothérapies

- Traitement curatif:
  - On traite une infection avérée
    - Pathogène(s) non connu(s) (sensibilité aux antibiotiques comprise) : probabiliste
      - Définitif (pas de prélèvement)
      - D'attente (des résultats des prélèvements)
    - Pathogène(s) connu(s) (sensibilité aux antibiotiques comprises) : documenté
- Traitement **préventif** :
  - On traite pour éviter l'infection
- Traitement **préemptif** :
  - On traite dès l'apparition de signes évocateurs (avant la survenue de la maladie)
- Traitement **suppressif**:
  - On traite pour éviter la récidive d'une infection que l'on estime non totalement éradiquée à la suite du traitement curatif

## Antibiothérapie probabiliste

C'est un pari thérapeutique

- Que gagne t-on?
  - Le succès du traitement du patient (et la gloire pour le médecin)
- Que risque t-on?
  - L'échec du traitement du patient (et la honte pour le médecin)

#### **Comment faire?**

Antibiothérapie INAPPROPRIEE OU RETARDEE associée à une surmortalité du choc septique

Leibovici L, J Intern Med 1998, Harbarth S. Am J Med 2003, Kumar A, Crit Care Med 2006

 Utilisation empirique d'antibiothérapies à large spectre recommandée (grade 1B)

Dellinger RP, Crit Care Med 2013

➤ La consommation excessive d'antibiotiques (à fortiori à large spectre) favorise l'émergence de résistances bactériennes

Singh N. Crit Care Med 2000, Leone M. Crit Care Med 2008

## Comment gagner à tous les coups?

Ne prendre aucun risque

= ici: tout couvrir

A-t-on besoin de gagner à tous les coups?

Quel risque accepte t-on?

Pour quels types de situations?

#### Pari raisonnable?

- Définir les patients chez qui on ne peut pas perdre le pari:
  - CHOC SEPTIQUE
  - GRAND IMMUNODEPRIME (GREFFE, NEUTROPENIE GRAVE)
  - ... INFECTION SUR MATERIEL!

### **Indications formelles**

- le purpura fulminans (au moins un élément ecchymotique ou nécrotique de diamètre supérieur à 3 mm)
  - soit le céfotaxime (Claforan®) par voie IV, 1 g chez l'adulte, 50 mg/kg chez le nourrisson et l'enfant
  - -soit la ceftriaxone (Rocéphine®), par voie IM ou IV, à la dose de 1 à 2 g chez l'adulte, de 50 à 100 mg/kg chez le nourrisson et l'enfant ;
- un syndrome méningé aigu fébrile, sans signe de localisation, justifiant une ponction lombaire immédiate et la mise en route de l'antibiothérapie avant même les résultats de l'examen microscopique du LCR lorsque le liquide prélevé est trouble ;
- un syndrome infectieux aigu associé à des signes de défaillance circulatoire (choc infectieux) ; le traitement est institué dans l'heure qui suit la prise en charge après hémocultures (une lors du bilan biologique initial, une deuxième immédiatement préalable à l'administration de la première dose d'antibiotique IV), ECBU (si nitrites+ à la bandelette urinaire) ;

## Traitement probabiliste

- On ne connaît pas précisément l'agent responsable ni sa sensibilité
- Prescription d'un traitement connu pour être le plus fréquemment efficace dans la situation envisagée
  - fonction du site infectieux
  - de l'épidémiologie bactérienne
  - parfois en attente d'un résultat bactériologique

## Correspondance clinico-bactériologique

#### **Communautaires**

- Pneumonies bactériennes
- > Infections urinaires
- Méningites
- > Infections intra-abdominales
- > Infections cutanées et tissus mous

## Correspondance clinico-bactériologique

#### **Communautaires**

- Pneumonies bactériennes
  - S.pneumoniae, Legionella, C.pneumoniae, M.pneumoniae, H.influenzae
- Infections urinaires
- Mais prédiction de la sensibilité aux antibiotiques beaucoup plus difficile
- > Infections intra-abdominales
  - Entérobactéries, anaérobies, entérocoque
- Infections cutanées et tissus mous
  - S.pyogenes, S.aureus, anaérobies

# Étude prospective observationnelle multicentrique française 331 patients, 234 péritonites communautaires, 97 nosocomiales 829 agents infectieux analysés

	Communautaire (%)	Nosocomiale (%)	р
BGN	41	43	NS
( E. Coli	72	52	<0,001
P. Aeruginosa	5	13	<0,01
CGP	27	33	NS
E. Faecalis / faecium	19 / 11	33 / 8	<0,05 / NS
Streptococcus sp	50	31	<0,01
ANAEROBIES .	25	20	NS
Bactéroïdes	56	53	NS

Montravers P et al. JAC 2009

# Règles de prescription de l'antibiothérapie probabiliste

 Privilégier une durée d'antibiothérapie la plus courte possible

DESESCALADER L'ANTIBIOTHERAPIE PROBABILISTE

## C'est quoi la désescalade?

- Réduire le spectre
- Réduire la durée
- Passer d'une combinaison à une monothérapie (ou de X à X-y ATBs?)
- Deux ou trois ensemble ?

## La réduction du spectre, c'est quoi?

• Le but : prévenir l'émergence des BMR

- C3G et EBLSE
- Uréïdo pénicillines et microbiote anaérobie
- Levofloxacine et

## Enquête Française (groupe désescalade)

- Pour 84 % des experts:
  - Réduire le spectre de l'antibiothérapie
  - Réduire les conséquences écologiques de l'antibiothérapie
  - Réduction du potentiel sélectionnant

 Seuls 54 % des experts souhaitaient ajouter la réduction de la durée de traitement à cette définition