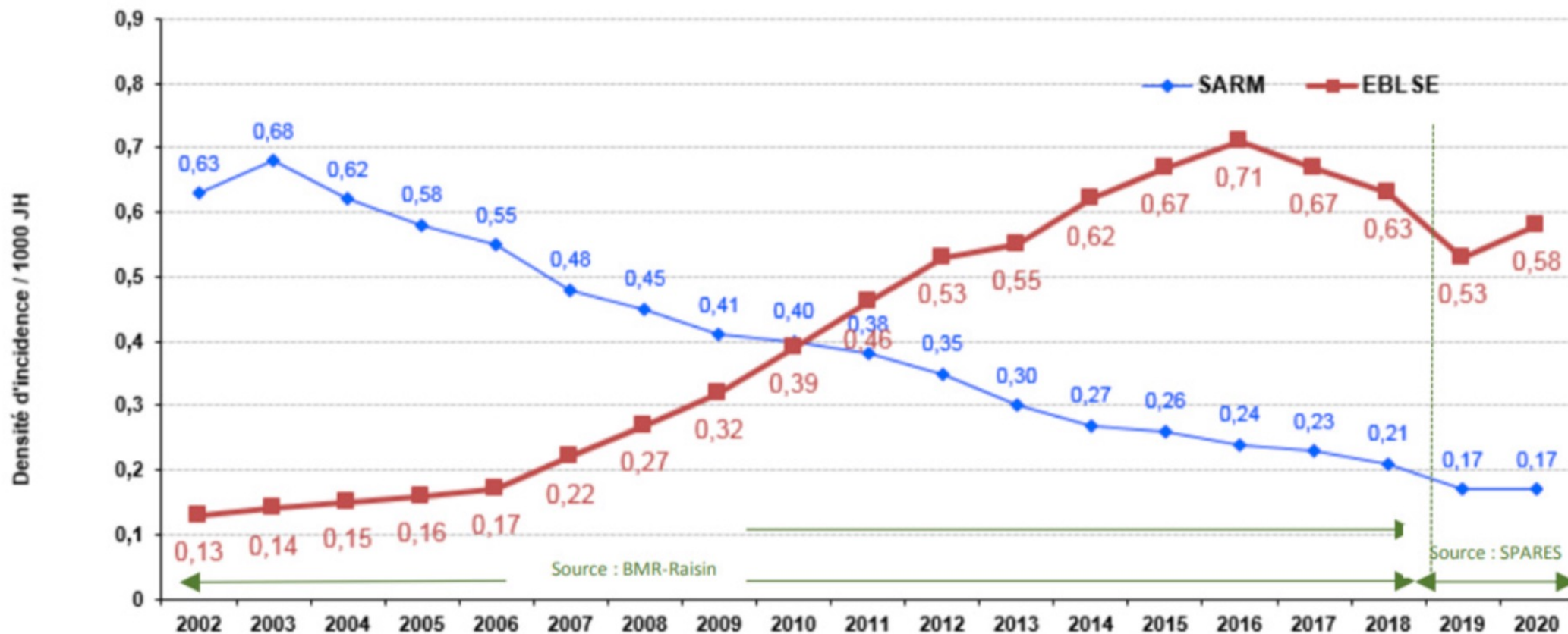


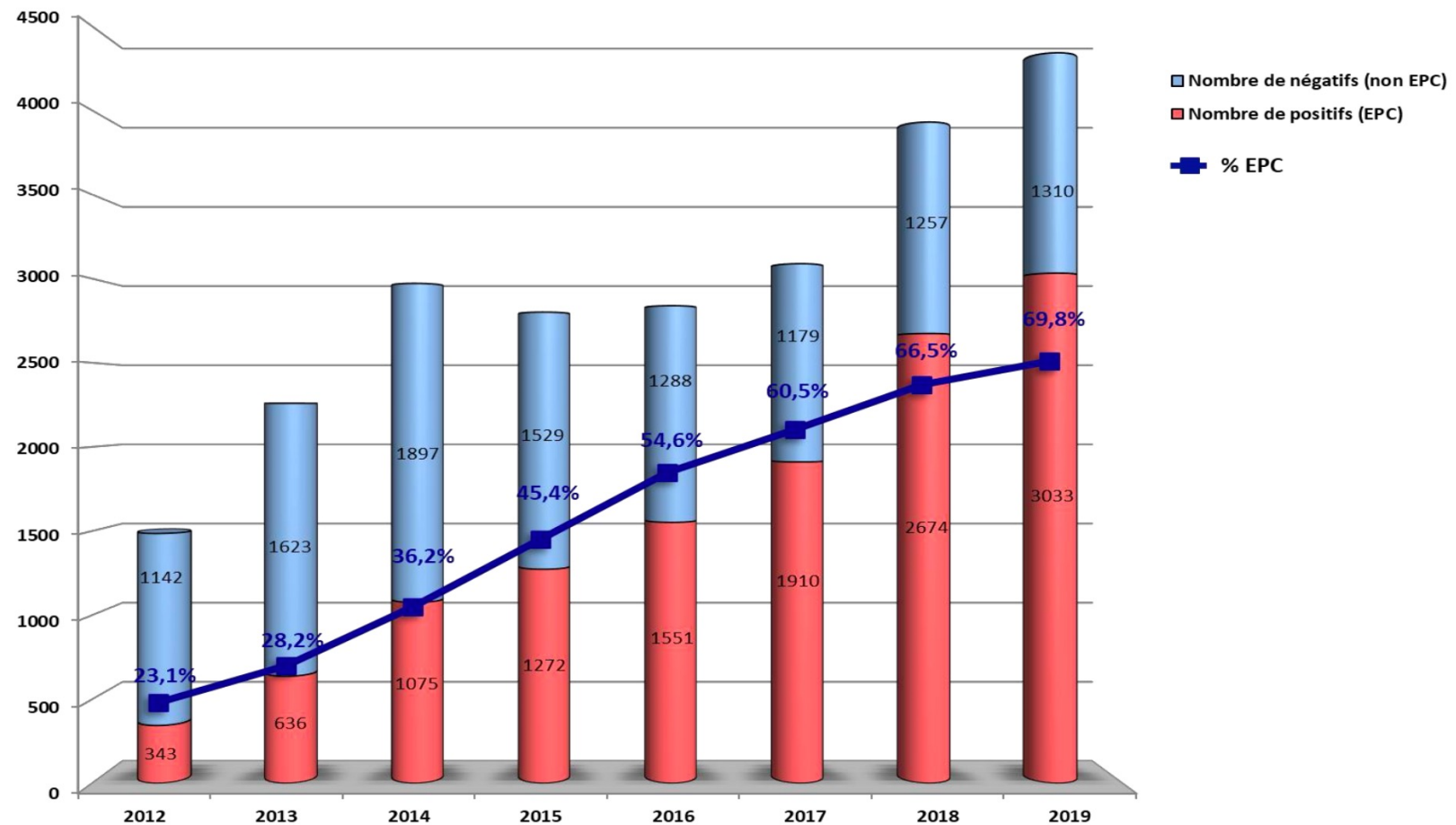
Nouveaux
antibiotiques
contre les bacilles à
Gram Négatif

Emmanuel FAURE
Maladies infectieuses
CHU de Lille

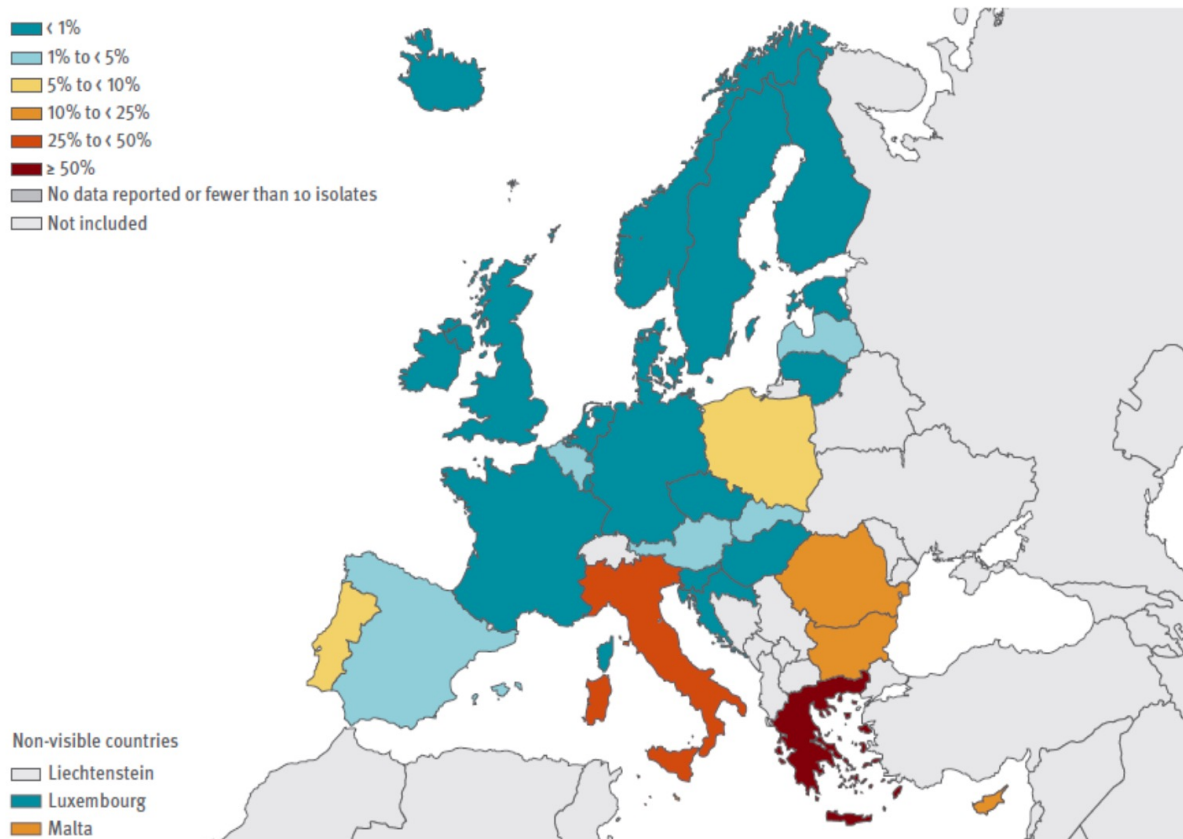
BLSE : en baisse ?



Carbapénémases en Hausse

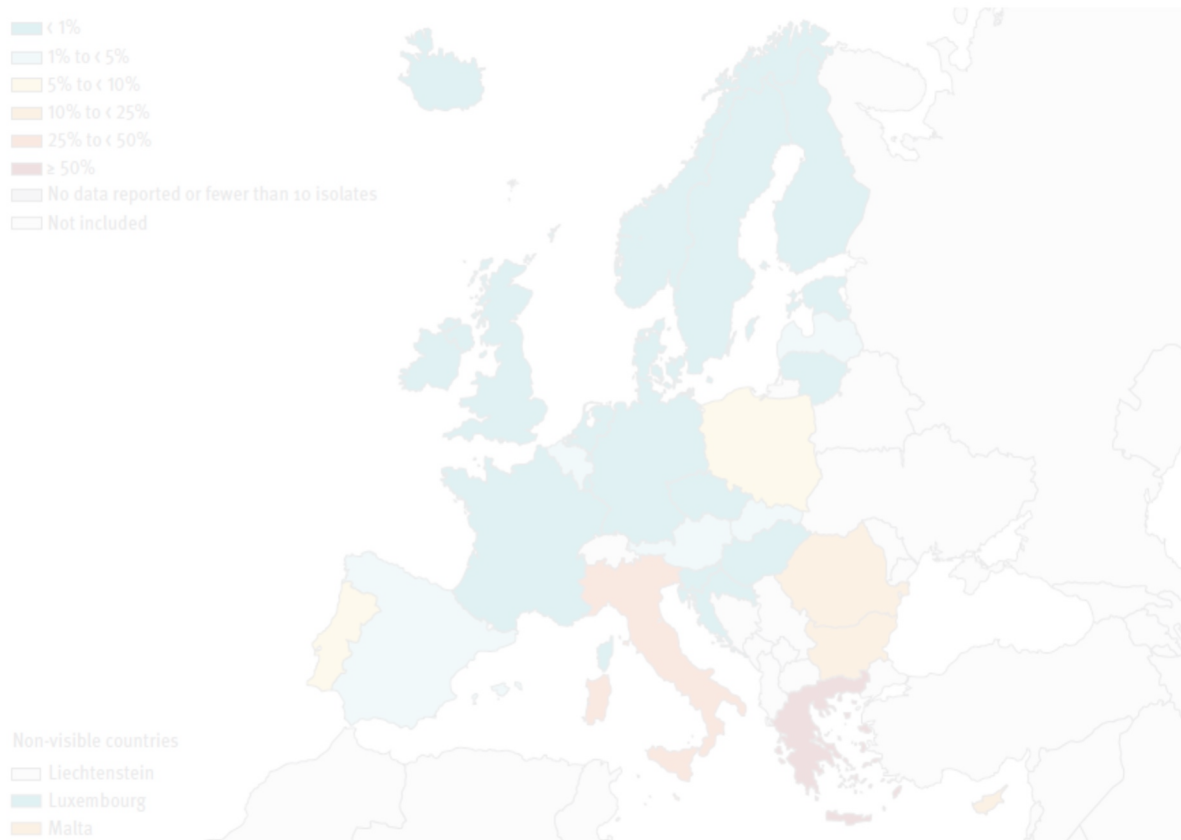


Le problème des carbapénémases



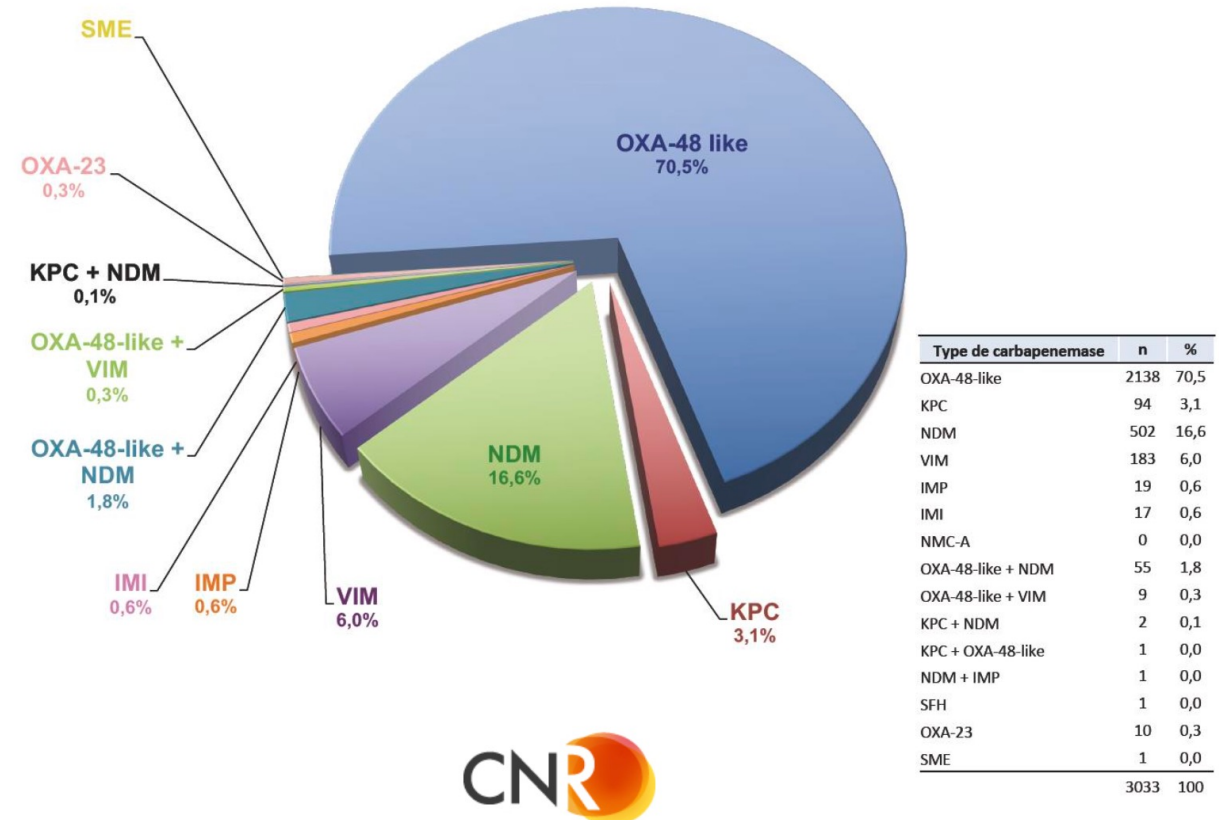
Source eCDC 2018

Le problème des carbapénémases



Source eCDC 2018

Distribution des EPC par types des carbapénémases en 2019



Le problème des carbapénémases

	Classe A	Classe B	Classe C	Classe D
	Sérine β -lactamases	Metallo- β -lactamases	Céphalosporinases	Oxacillinases
Chromosomiques	Pénicillinases (<i>C. koseri</i> , <i>Klebsiella</i>)		AmpC non inductible (<i>E. coli</i>)	
			AmpC inductible	
			AmpC dérégulée	
Plasmidiques	TEM, SHV		AmpC plasmidique	OXA spectre étroit
	BLSE TEM, SHV, CTX-M			BLSE de type OXA
	Carbapénémases KPC		Carbapénémases VIM, IMP, NDM-1	Carbapénémases Ex. OXA-48 (OXA-23/58)

Les nouvelles molécules

Béta Lactamines et Associations

- Ceftolozane – Tazobactam
- Ceftazidime – Avibactam
- Méropénem – Vaborbactam
- Imipénème-Cilastatine-Relebactam
- Céfidérocol
- Aztreonam-avibactam
- Céfépime-Taniborbactam

Aminosides

- Plazomicine

Cyclines

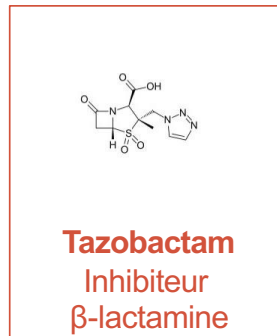
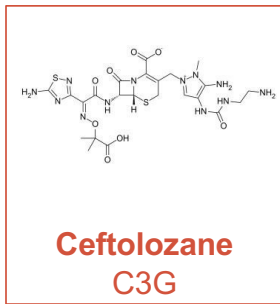
- Everacycline

LptD-inhibiteur

- Murépavadine

Ceftolozane-Tazobactam – Zerbaxa (1)

Nouvelle « C3G »
+ Inhibiteur de β -lactamase



Espèce	[Critique] (mg/l)	
	S	R
Entérobactéries	≤ 1	> 1
<i>P. aeruginosa</i>	≤ 4	> 4
non liées à l'espèce	≤ 4	> 4

- Classe : **nouvelle** céphalosporine de « 3^{ème} génération » + inhibiteur de β -lactamase
 - **Ceftolozane** Spectre = ceftazidime
 - Vitesse de bactéricidie meilleure
 - Liaison forte PBP1b, 1c, 2, 3
 - **Affinité diminuée PBP4** → pas induction AmpC
 - Stabilité vis-à-vis des céphalosporinases hyperproduites meilleure
 - Activité sur *P.aeruginosa* 8 à 16 fois supérieure
 - Activité moindre sur les E-BLSE
 - **Tazobactam** = **inhibiteur β -lactamine** structurellement apparentée aux pénicillines,

Ceftolozane-Tazobactam – Zerbaxa (2)

Inactif sur Carbapénémase

☐ Bactéries à Gram négatif : Entérobactéries dont E-BLSE - Classe A : TEM, SHV, CTX-M - Classe D : OXA-BLSE <i>Pseudomonas aeruginosa</i> • <i>OprD</i> • <i>Efflux</i>		Classe A	Classe B	Classe C	Classe D
		Sérine-β-lactamases	Métallo-β-lactamases	Céphalosporinases	Oxacillinases
	Chromosomiques	Pénicillinases		AmpC non inductible AmpC inductible AmpC déréprimée	
	Plasmidiques	TEM, SHV		AmpC plasmidique	OXA spectre étroit
		BLSE : TEM, SHV, CTX-M			BLSE : OXA-BLSE
		Carbapénémases : KPC, GES	Carbapénémases : VIM, IMP, NDM-1		Carbapénémases : OXA-48

☐ Bactéries à Gram positif : streptocoques

- *S. anginosus*, *S. constellatus*, *S. salivarius*

☐ Anaérobies: Mauvais

Ceftolozane-Tazobactam – Zerbaxa (3)

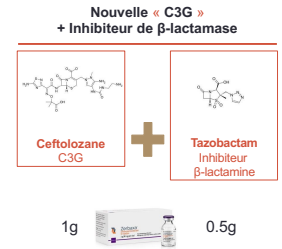


Table 1.
Susceptibility of Gram-positive organisms to Cefto

Organism	MIC ₉₀ (µg/mL)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2.00
<i>Bacteroides fragilis</i>	4.00
<i>Citrobacter</i> spp.	8.00
<i>Clostridium difficile</i>	≥256.00
<i>Clostridium perfringens</i>	32.00
<i>Escherichia coli</i>	0.50
<i>Klebsiella oxytoca</i>	0.50
<i>Proteus mirabilis</i>	0.50
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1.00–8.00 ^b
<i>Serratia marcescens</i>	1.00
<i>Staphylococcus aureus</i>	64
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	>64.0
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	8.00
<i>Streptococcus pyogenes</i>	≤0.12

Ceftolozane-Tazobactam – Zerbaxa (4)

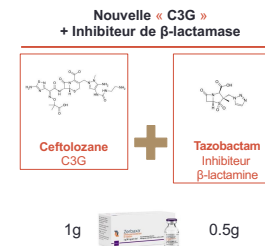
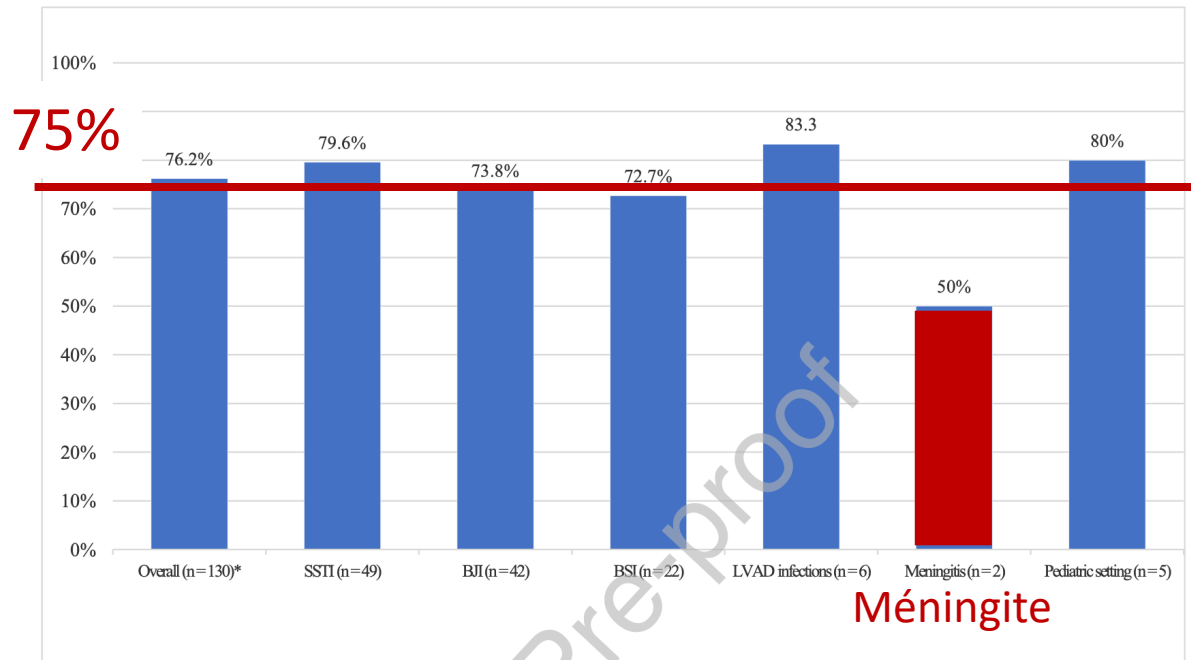


Table 1.
Susceptibility of Gram-positive and Gram-negative

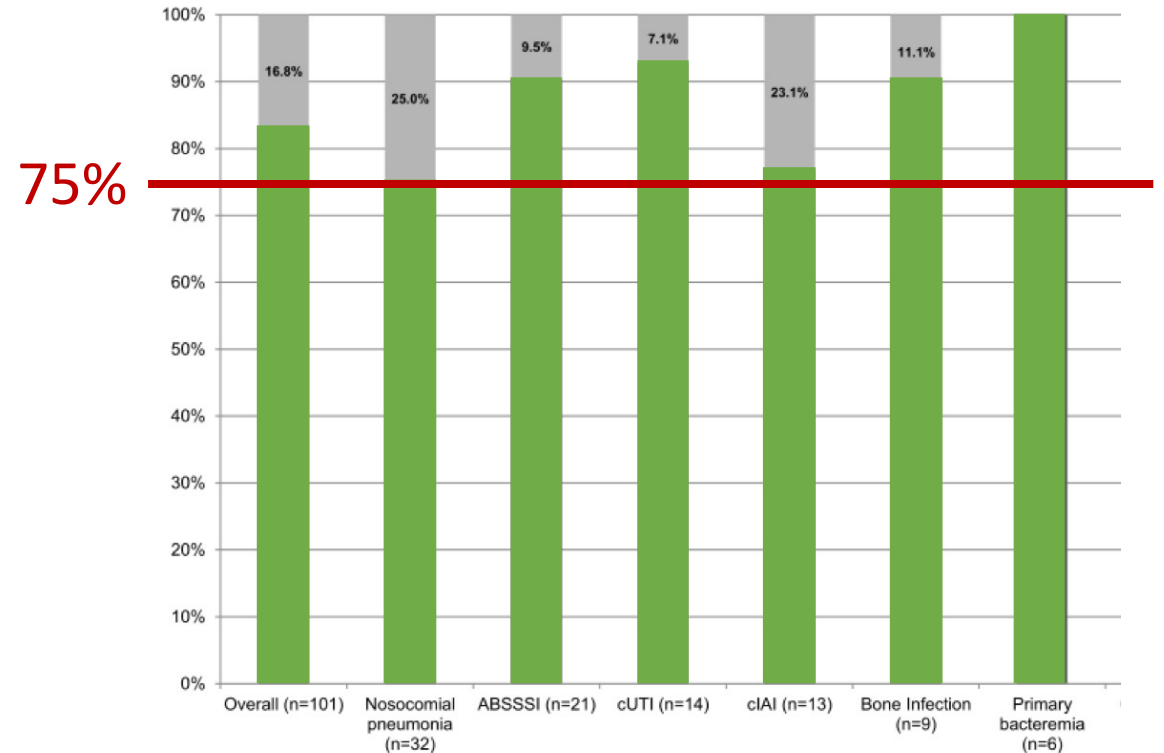
Organism	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)			
		Ceftolozane-Tazobactam	Ceftazidime	Cefepime	Meropenem
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0.50				
<i>Bacteroides fragilis</i>	1.00				
<i>Citrobacter</i> spp.	0.25				
<i>Clostridium difficile</i>	≥256.00				
<i>Clostridium perfringens</i>	0.25				
<i>Enterobacter cloacae</i>	0.25				
<i>Escherichia coli</i>	0.12				
<i>Klebsiella oxytoca</i>					
<i>Klebsiella pneumoniae</i>					
<i>Proteus mirabilis</i>					
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		1 to >32 ^b	32	16	8
	Ceftazidime-resistant strains	4–16 ^b	256	64	32
	Meropenem-resistant strains	4–8 ^b	>32	>16	32
<i>Serratia marcescens</i>	0.50				
<i>Staphylococcus aureus</i>	32				
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	16.0				
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤0.12				
<i>Streptococcus pyogenes</i>	≤0.12				

Ceftolozane-Tazobactam (5)

- « *Difficult to treat* » *Pseudomonas aeruginosa*



Bassetti et al, 2019



Maraolo et al, 2020

Take Home Messages

1000/500 x 3 sur 1 heure

Méningite 2000/1000 x 3 sur 1 heure

Spectre de la Ceftazidime avec CMI plus basses

Pseudomonas aeruginosa Résistant

Pas activité sur Carbapénémase

Pas ou peu activité sur *Stenotrophomonas maltophilia*



Infections intra-abdominales compliquées



Infections urinaires compliquées / Pyélonéphrites aiguës

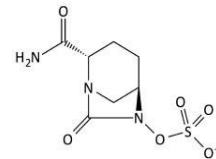
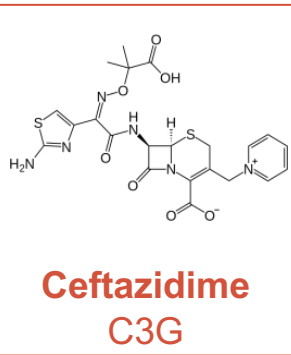


infections respiratoires, PAVM

Ceftazidime-avibactam - ZAVICEFTA

C3G

+ nouvel inhibiteur de β -lactamase



Avibactam
Inhibiteur
non β -lactamine

2g



0.5g

- Classe : **céphalosporine de troisième génération + nouvel inhibiteur de β -lactamase**
- Mode d'action : ratio 4/1
- Diffusion Méningée : 40 % des concentrations sériques
 - **Avibactam** = **inhibiteur non β -lactamine**, inhibant de nombreuses β -lactamases par liaison réversible au site actif des β -lactamases
 - Pas d'activité intrinsèque anti-bactérienne

Espèce	[CC](mg/l)	
	S	R
Entérobactérie	≤ 8	> 8
<i>P. aeruginosa</i>	≤ 8	> 8

Ceftazidime-avibactam - ZAVICEFTA

		Classe A	Classe B	Classe C	Classe D
❑ BGN: Entérobactéries - E-BLSE - certaines EPC <i>P. aeruginosa</i>		Sérine- β -lactamases	Métallo- β -lactamases	Céphalosporina ses	Oxacillinases
	Chromo	Pénicillinases		AmpC	
	Plasm	TEM, SHV		AmpC plasmidique	OXA spectre étroit
		BLSE : TEM, SHV, CTX-M			BLSE : OXA- BLSE
		Carbapénemase KPC			OXA-48
			Carbapénèmases : VIM, IMP, NDM-1		

❑ Inactif sur :

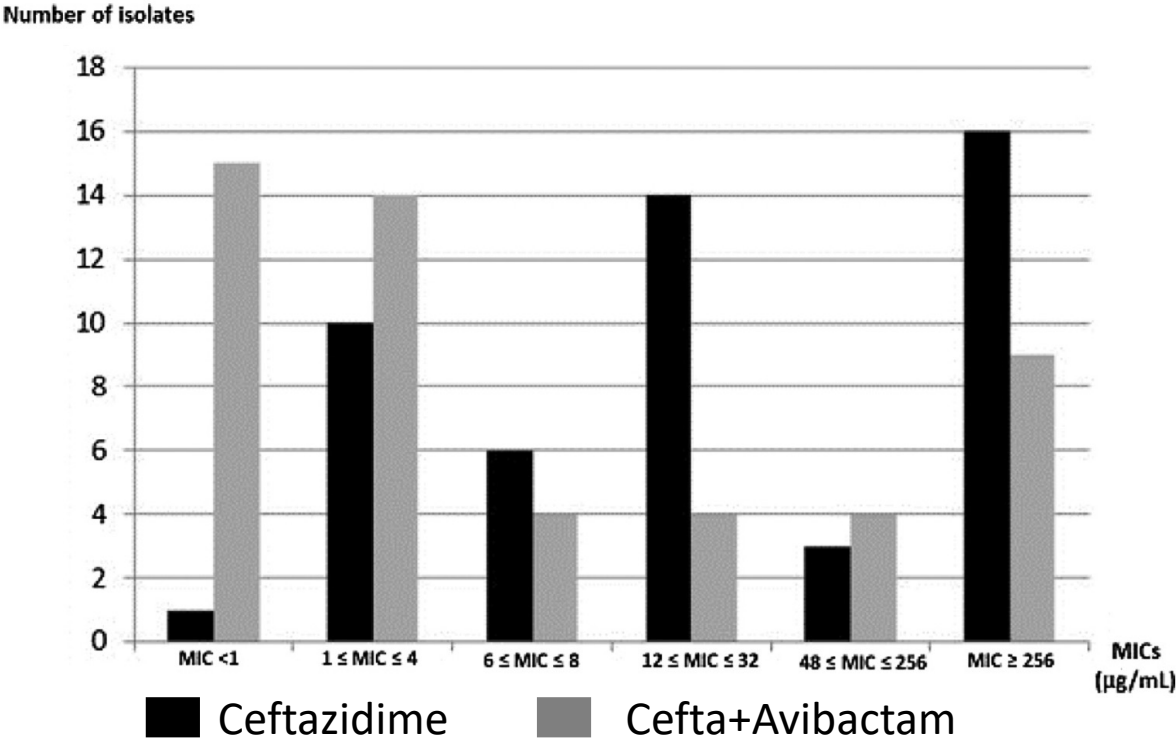
- ❑ *S.aureus*, *Enterococcus spp.*
- ❑ *Acinetobacter* ?
- ❑ Carbapénèmases de **classe B**

Ceftazidime-avibactam - ZAVICEFTA

TABLE 4 Ceftazidime-avibactam activity stratified by organism β -lactamase production

Organism/ β -lactamase (no. of isolates)	No. of isolates (cumulative %) inhibited at ceftazidime-avibactam MIC (μ g/ml) of:										MIC (μ g/ml)	
	≤ 0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	$> 8^a$	50%	90%
<i>K. pneumoniae</i> (371)	23 (6.2)	25 (12.9)	76 (33.4)	80 (55.0)	84 (77.6)	58 (93.3)	21 (98.9)	2 (99.5)	0 (99.5)	2 (100.0)	0.25	1
KPC-like (125)	5 (4.0)	5 (8.0)	9 (15.2)	19 (30.4)	34 (57.6)	40 (89.6)	13 (100.0)				0.5	2
CTX-M-15 (105)	7 (6.7)	9 (15.2)	29 (42.9)	29 (70.5)	18 (87.6)	12 (99.0)	1 (100.0)				0.25	1
SHV ESBL (59)	9 (15.3)	4 (22.0)	18 (52.5)	11 (71.2)	14 (94.9)	0 (94.9)	3 (100.0)				0.12	2
Metallo- β -lactamases (2) ^b										2 (100.0)	1	
Others (17) ^c		4 (23.5)	3 (41.2)	5 (70.6)	3 (88.2)	1 (94.1)	0 (94.1)	1 (100.0)			0.25	1
Negative (57) ^d	2 (3.5)	3 (8.8)	15 (35.1)	14 (59.7)	13 (82.4)	5 (91.2)	4 (98.2)	1 (100.0)			0.25	1
<i>E. coli</i> (235)	18 (7.7)	32 (21.3)	86 (57.9)	71 (88.1)	16 (94.9)	9 (98.7)	2 (99.6)	0 (99.6)	0 (99.6)	1 (100.0)	0.12	0.5
CTX-M-15 (113)	7 (6.2)	14 (18.6)	49 (61.9)	28 (86.7)	10 (95.6)	5 (100.0)					0.12	0.5
CTX-M-14 (46)	4 (8.7)	9 (28.3)	21 (73.9)	10 (95.7)	1 (97.8)	1 (100.0)					0.12	0.25
CMY-2 (23)	3 (13.0)	3 (26.1)	4 (43.5)	12 (95.7)	0 (95.7)	1 (100.0)					0.25	0.25
TEM-ESBL (9)	1 (11.1)	1 (22.2)	0 (22.2)	6 (88.9)	1 (100.0)						0.25	
SHV-ESBL (6)		2 (33.3)	0 (33.3)	3 (83.3)	1 (100.0)						0.25	
KPC-like (3)			1 (33.3)	2 (100.0)							0.25	
NDM-1 (1)										1 (100.0)		
Others (9) ^e			2 (22.2)	4 (66.7)	2 (88.9)	0 (88.9)	1 (100.0)				0.25	1
Negative (25) ^d	3 (12.0)	3 (24.0)	9 (60.0)	6 (84.0)	1 (8.0)	2 (96.0)	1 (100.0)				0.12	0.25

Ceftazidime-avibactam et *Stenotrophomonas maltophilia* ?



Moriceau et al, 2020

CAZ : s<8 et r>16

Drug resistance phenotype (s) ^b (no. of isolates)	CAZ			CAZ + AVI			CAZ-AVI MIC50 reduction (fold)
	MIC50	MIC90	range	MIC50	MIC90	range	
Total(76)	8	64	0.03–64	2	64	0.016–64	4

ATM	ATM + AVI			ATM-AVI MIC50 reduction (fold)		
	MIC50	MIC90	range			
64	64	1–1024	2	8	0.06–64	32

Lin et al, 2021

Take Home Messages



Infections intra-abdominales compliquées



Infections des voies urinaires compliquées dont pyélonéphrites



Pneumonies nosocomiales dont les pneumonies nosocomiales acquises sous ventilation mécanique (PAVM)



Infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif chez des patients adultes pour qui les options thérapeutiques sont limitées

2000/500 mg toutes les 8 heures sur 2 heures

Posologies élevée. : 2000/5000 toutes les 6 heures ?

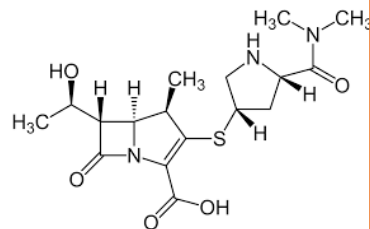
NE PAS UTILISER EN REMPLACEMENT DES CARBAPENEMES

Activité contre B-lactamase classe A (KPC), classe C (AmpC) et classe D (Oxa-48)

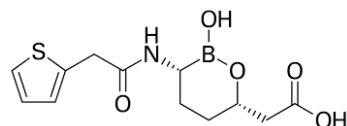
Pas d'activité contre classe B : métalobétalactamases

Attention CMI élevée (2-4) : risque induction résistance mutation : bithérapie si CMI élevée ?

Meropeneme/Vaborbactam - VABOREM



Meropénème
1000 mg



Vaborbactam
1000 mg



- **Classe** : Carbapénème + **nouvel** inhibiteur de β -lactamase (famille Acide Boronique)
- **Mode d'action** : ratio 1/1
- **Posologie** : 2/2 g toutes les 8 heures sur 3 heures
- **Vaborbactam** : Pas activité antibactérienne intrinsèque

Espèce	[CC](mg/l)	
	S	R
Entérobactérie	≤ 8	> 8
<i>P. aeruginosa</i>	≤ 8	> 8

Meropeneme/Vaborbactam - VABOREM

		Classe A	Classe B	Classe C	Classe D	
❑ BGN: Entérobactéries - E-BLSE - EPC +++ <i>P. aeruginosa</i> si souche Mero-S		Sérine-β-lactamases	Métallo-β-lactamases	Céphalosporina ses	Oxacillinases	
	Chromo	Pénicillinases		AmpC		
	Plasm	TEM, SHV		AmpC plasmidique AmpC Pseudomonas		OXA spectre étroit
		BLSE : TEM, SHV, CTX-M				BLSE : OXA- BLSE
		Carbapenemase KPC ++		Carbapénèmases : VIM, IMP, NDM-1		OXA-48
	❑ Si souche de <i>P. aeruginosa</i> Mero-R -> Pas d'intérêt Meropénème Vaborbactam					

Essai	Description	Résultats
Tango 1	Phase III vs Pip/Taz / Infections urinaires	<i>Supériorité clinique Non infériorité microbio.</i>
Tango 2	EB Carbapénème-I ou R / vs best available	<i>Arrêt précoce/ Mero favorable</i>
Tango 3	PAVM	<i>En cours</i>

Kaye JKS et al. JAMA 2018, Wunderink RG et al. Infect Dis Ther 2018



AMERICAN
SOCIETY FOR
MICROBIOLOGY

Antimicrobial Agents
and Chemotherapy®

CLINICAL THERAPEUTICS

AAC 2020

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

Renee Ackley,^a Danya Roshdy,^a Jacqueline Meredith,^a Sarah Minor,^b William E. Anderson,^c Gerald A. Capraro,^d Christopher Polk^e



- Mutations de porine et une augmentation du nombre de copies des gènes blaKPC (sans modification de l'enzyme)
- Surveillance microbiologique sous traitement +++

Take Home Messages



Infections intra-abdominales compliquées



Infections des voies urinaires compliquées dont pyélonéphrites



Pneumonies nosocomiales dont les pneumonies nosocomiales acquises sous ventilation mécanique (PAVM)

2000/2000 mg toutes les 8 heures sur 3 heures

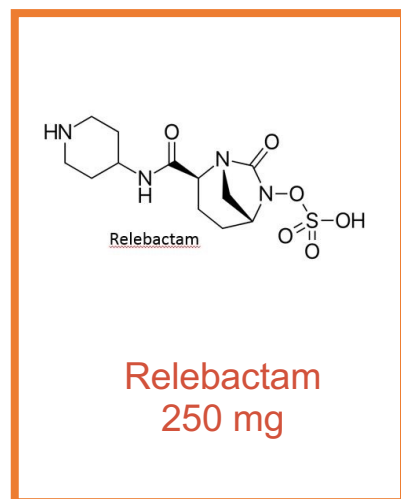
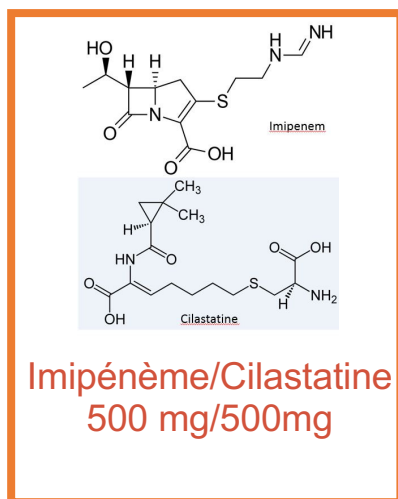
Sur documentation. Ne remplace pas les autres traitements si alternative

Activité contre B-lactamase classe A (KPC), classe C

Pas d'activité contre classe B et D

Pas d'activité sur *P. aeruginosa*, si Mero-R

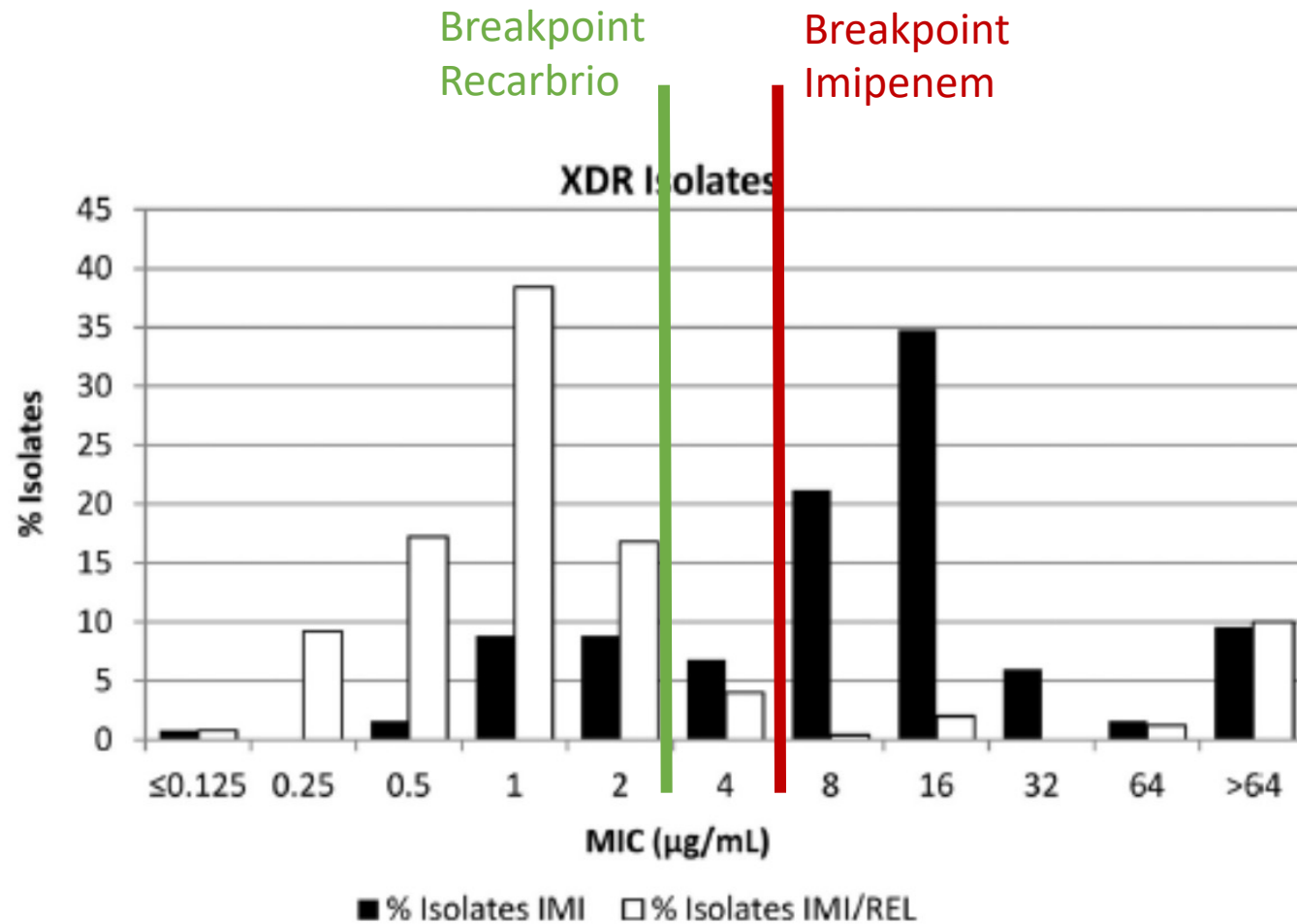
Imipénème/Cilastatine/Relebactam - RECARBRIO



- **Classe** : Carbapénème + **nouvel** inhibiteur de β -lactamase (famille diazabicyclooctanes ou DBO)
- **Mode d'action** : ratio 1/4. Inhibiteur non suicide
- **Posologie** : 500/500-250 mg toutes les 6 heures sur 30min
- **Relebactam** :
 1. Pas activité antibactérienne intrinsèque
 2. **Moins affinité que avibactam pour OXA-48**
 3. Récupération *P. aeruginosa* x 8 (impermeabilité + AmpC dérégulée)
 4. *CMI 64 fois plus basse sur KPC comparé à Imipénème*

Espèce	[CC](mg/l)	
	S	R
Entérobactérie	≤ 2	> 2
<i>P. aeruginosa</i>	≤ 2	> 2

RECARBRIO : *Intérêt sur P. aeruginosa XDR*



- Association testée sur 1460 souches espagnoles de *P. aeruginosa*
- L'Imipénème – Relebactam reste actif sur 80,5 % des souches résistantes à l'Imipénème

RECARBRIO : *Intérêt sur P. aeruginosa DTT*

Table 3. In Vitro Susceptibility of All, Difficult-to-Treat Resistance, and Multidrug-resistant Isolates of *Pseudomonas aeruginosa* to Imipenem/Relebactam, Ceftolozane/Tazobactam, and Comparator Antimicrobial Agents

Antimicrobial Agent	% Susceptible		
	All Isolates	DTR Isolates	MDR Isolates
Imipenem/relebactam	93.9	62.2	82.2
Imipenem	72.0	0	38.9
Meropenem ^a	77.0	0	42.7
Ceftolozane/tazobactam ^a	94.7	67.5	84.0
Cefepime	75.6	0	29.6
Ceftazidime	76.9	0	32.4
Piperacillin/tazobactam	70.2	0	15.8
Aztreonam	63.1	0	8.1
Ciprofloxacin	65.7	0	34.2
Levofloxacin	56.8	0	20.1
Amikacin	96.0	84.8	89.8
Colistin	99.6	98.7	99.0

Sur les souches mutées sur OprD, le relebactam réduit les CMI en inhibant la céphalosporinase AmpC.

RECARBRIO : *Intérêt sur KPC : diminution x64 de la CMI*

Gram-negative Bacilli (n, All Isolates/n, DTR Isolates/n, MDR Isolates) Antimicrobial Agent	% Susceptible		
	All Isolates	DTR ^{a,b} Isolates	MDR ^c Isolates
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (2083/62/264)			
Imipenem/relebactam	99.4	85.5	96.2
Imipenem	96.6	0	74.6
Meropenem ^d (1394/35/189)	97.2	0	79.4
Ertapenem	95.3	0	64.0
Ceftolozane/tazobactam ^d (1394/35/189)	94.5	0	60.8
Cefepime	89.3	0	21.6
Ceftazidime	88.7	0	16.3
Ceftriaxone	86.0	0	8.3
Cefotaxime	86.7	0	7.6
Piperacillin/tazobactam	90.2	0	42.4
Aztreonam	88.6	0	14.0
Ciprofloxacin	82.3	0	9.8
Amikacin	98.9	72.6	92.0
Colistin	98.9	90.3	95.5

Canver MC et al. Antimicrob Ag Chemother 2019,

RECARBRIO : *Essai RESTORE IMI-1*

Etude randomisée 2:1 en double aveugle

Posologies

- IMI/REL 500/250 toutes les 6 h n=21
- Colistine + Imipénème n = 10

Critères principaux : Réponse globale à J28

- *Pneumonies*: mortalité J28
- *Infections intra-abdominales* : réponse clinique à J28
- *Infections urinaires* : réponse clinique

	IMP-Relebactam	IMP + CS
Réponse globale	71,4 % (n=15)	70 % (n=7)
Réponse clinique J28	71,4 % (n=4)	40 % (n=4)
Mortalité J28	9,5 % (n=2)	30 % (n=3)
Néphrotoxicité	10 %	56 %

Enzymes :

- AmpC 84 %
- KPC 16 %
- OXA-48 48,3 %
- BLSE 35 %

Take Home Messages



Infections intra-abdominales compliquées



Infections des voies urinaires compliquées dont pyélonéphrites



Pneumonies nosocomiales dont les pneumonies nosocomiales acquises sous ventilation mécanique (PAVM)

500/500-250 mg toutes les 6 heures sur 30 minutes

Bonne activité contre les KPC

Rattrapage activité contre DTT *Pseudomonas aeruginosa*

Pas d'activité contre classe B

Classe D = Moindre activité sur OXA-48 que Zavicefta

	Classe A	Classe B	Classe C	Classe D
	Sérine β -lactamases	Métallo- β -lactamases	Céphalosporinases	Oxacillinas
Chromosomiques				
	Pénicillinas <i>(C. koseri, Klebsiella)</i>		AmpC non inductible (E. coli)	
			AmpC inductible	
			AmpC dérégulée	
Plasmidiques	TEM, SHV		AmpC plasmidique	OXA spectre étroit
	BLSE TEM, SHV, CTX-M			BLSE de type OXA
	Carbapénémases KPC	Carbapénémases VIM, IMP, NDM-1		Carbapénémases Ex. OXA-48 (OXA-23/58)

Ceftazidime-avibactam	oui	non	oui	oui
Ceftolozane-Tazobactam	oui	non	oui	non
Meropénème-Vaborbactam	oui	non	oui/AmpC Pyo	non
Imipénème-Relebactam	oui	non	oui	oui

Quelles armes contres les Métallo-bétalactamaes (classe B) ?

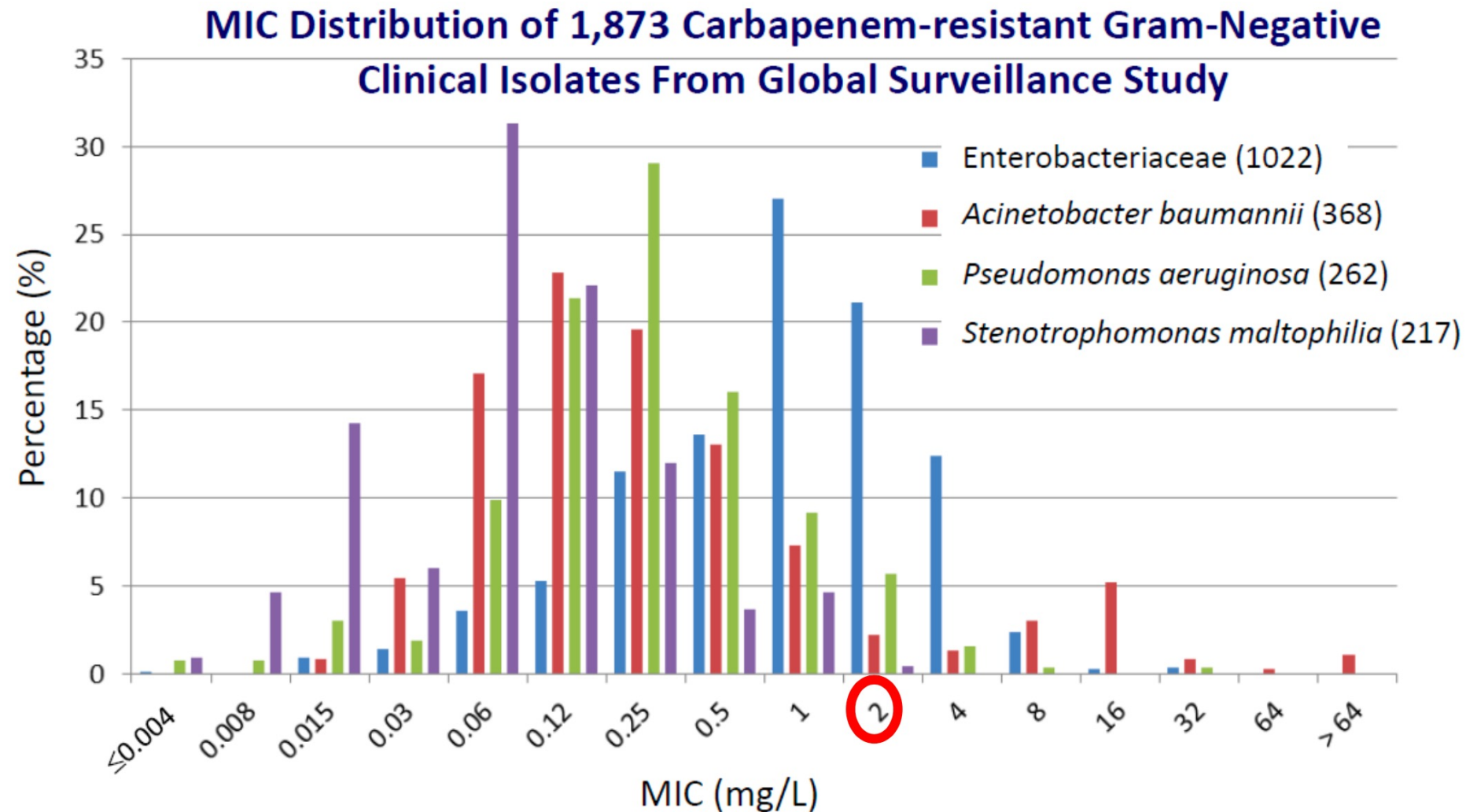
CEFIDEROCOL - FECTROJA



	Classe A	Classe B	Classe C	Classe D
	Sérine β -lactamases	Métallo- β -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
	BLSE			BLSE de type OXA
	TEM, SHV, CTX-M			
	Carbapénémases KPC	Carbapénémases VIM, IMP, NDM-1		Carbapénémases Ex. OXA-48 (OXA-23/58)

- *Classe* : Céphalosporine stable/quasi toutes les β -lactamases et carbapénémases
- *Mode d'action* :
 - Céphalosporine couplée à un sidérophore
 - Chélation au fer et transport actif à travers la membrane externe
 - Faible taux de résistance
- *Posologie* : 2 g toutes les 8 heures sur 3 heures
- *Pas activité sur AmpC*
- *R* > 2 mg/L

Cefiderocol - FECTROJA



Essai CREDIBLE-CR

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

Aztreonam-Avibactam :

Sur

- 50 souches d'entérobactéries productrices de MBL
- 3 souches de *P. aeruginosa*
- 5 souches de *S.maltophilia*

Restauration de l'activité de l'Aztreonam dans :

- **86 % des cas avec Ceftazidime-avibactam**
- 20 % des cas avec Ceftolozane-Tazobactam
- 50 % des cas avec Amoxicilline-acide clavulanique

	Classe A	Classe B	Classe C	Classe D
	Sérine β -lactamases	Métallo- β -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
	BLSE TEM, SHV, CTX-M			BLSE de type OXA
	Carbapénémases KPC	Carbapénémases VIM, IMP, NDM-1		Carbapénémases Ex. OXA-48 (OXA-23/58)

Céfépime – Taniborbactam

		Parameter of antibacterial activity for:					
		CAZ and CZA			FEP and TAN		
<i>E. coli</i> DH5 α /pTU501 expression	Ambler class	MIC (μ g/ml)		Fold potentiation of CAZ activity	MIC (μ g/ml)		Fold potentiation of FEP activity
		CAZ	CZA		FEP	FEP-TAN	
Vector control	NA	0.5	0.25	2	0.12	0.12	1
A	TEM-10	1,024	2	512	8	0.25	32
	TEM-24	1,024	16	64	2	0.25	8
	TEM-72	1,024	1	1,024	32	0.5	64
	CTX-M-2	32	0.5	64	128	0.25	512
	CTX-M-15	128	1	128	128	0.25	512
	GES-5	64	4	16	4	0.25	16
	SHV-5	1,024	1	256	128	0.12	1,024
	VEB-9	1,024	16	64	128	0.5	256
	KPC-2	64	1	64	64	0.12	512
	KPC-3	512	4	128	128	0.25	512
	KPC-3(D179Y)	1,024	128	8	32	1	32
	KPC-3(V240G)	1,024	32	32	256	0.5	512
	KPC-3(T243A)	256	8	32	64	0.12	512
	KPC-3(A177E/D179Y)	1,024	512	2	16	0.5	32
	KPC-3(D179Y/T243M)	1,024	256	4	16	0.5	32
	PER-1	1,024	32	32	512	0.5	1,024
	PER-2	1,024	128	8	256	0.5	512
B	NDM-1	1,024	1,024	1	256	4	64
	NDM-5	>1,024	>1,024	1	512	4	128
	NDM-7	>1,024	>1,024	1	512	4	128
	VIM-1	1,024	1,024	1	128	2	64
	VIM-2	128	128	1	16	0.12	128
	VIM-4	256	256	1	32	0.12	256
	IMP-1	1,024	1,024	1	64	64	1
	SPM-1	1,024	1,024	1	128	2	64
C	GIM-1	>128	>128	1	4	0.25	16
	CMY-2	512	8	64	2	0.12	16
	ACT-C189 (P99 AmpC)	256	2	128	8	0.25	32
D	ACT-17	8	0.5	16	4	0.5	8
	OXA-48	1	0.5	2	2	0.12	16
	OXA-162	2	1	2	8	0.25	32
	OXA-163	256	4	64	128	0.25	512
	OXA-181	1	0.5	2	2	0.25	8
	OXA-232	1	0.5	2	2	0.25	8

CMI<4

Céfépime – Taniborbactam

Venatorx Pharmaceuticals annonce des résultats positifs pour l'essai clinique de Phase 3 (CERTAIN-1) du céfépime-taniborbactam pour le traitement des infections urinaires compliquées

Le céfépime-taniborbactam a satisfait au critère principal d'efficacité de non-infériorité et démontré une supériorité statistique par rapport au méropénème

Le céfépime-taniborbactam présente une bonne tolérabilité et un profil d'innocuité similaire à celui du méropénème

La demande d'autorisation de mise sur le marché devrait être présentée au 4e trimestre 2022

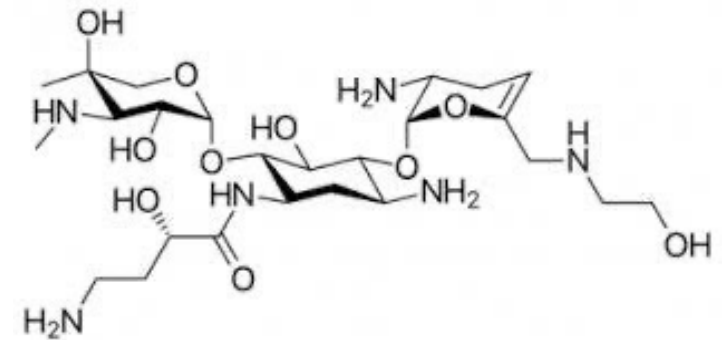
Aminosides : Plazomicine

Spectre activité: résistance à la dégradation enzymatique

- SARM
- BLSE
- Enterobactéries
 - Carbapénémase
 - AmpC
 - **Actif sur 90% des souches d'entérobactéries Amikacine-R**

Trou du spectre et restrictions :

- Activité faible sur *P. aeruginosa*
- *Acinetobacter baumannii*
- Proteaeae indol+ (*Prevotella*, *Morganella*, *Proteus*)
- Enterocoque



15 mg/kg/j (PIV 30mn)

Synergie avec

- méropénème
- colimycine
- fosfomycine
- (pas avec la tigecycline)

EPIC : Plazomicine dans les infections urinaires « compliquées »

Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline (Microbiologic Modified Intention-to-Treat Population).*

Characteristic	Plazomicin (N=191)	Meropenem (N=197)
Age — yr	58.8±18.0	60.0±17.9
Male sex — no. (%)	84 (44.0)	99 (50.3)
Race — no. (%)†		
White	189 (99.0)	197 (100.0)
Black	1 (0.5)	0
Other	1 (0.5)	0
Geographic region — no. (%)‡		
Region 1	4 (2.1)	2 (1.0)
Region 2	187 (97.9)	195 (99.0)
Body-mass index§	26.7±5.1	27.1±5.1
Infection type — no. (%)		
Complicated urinary tract infection	107 (56.0)	119 (60.4)
Acute pyelonephritis	84 (44.0)	78 (39.6)
Calculated creatinine clearance — no./total no. (%)¶		
>90 ml/min	57/188 (30.3)	45/194 (23.2)
>60–90 ml/min	70/188 (37.2)	75/194 (38.7)
>30–60 ml/min	61/188 (32.4)	71/194 (36.6)
≤30 ml/min	0/188	3/194 (1.5)
Missing data	3/191 (1.6)	3/197 (1.5)
Urosepsis — no. (%)	39 (20.4)	34 (17.3)
Bacteremia — no. (%)**	25 (13.1)	23 (11.7)
Enterobacteriaceae uropathogens — no./total no. (%)††	189/191 (99.0)	193/197 (98.0)
Not susceptible to levofloxacin	71/189 (37.6)	83/193 (43.0)
Not susceptible to at least one aminoglycoside	51/189 (27.0)	50/193 (25.9)
Not susceptible to amikacin	1/189 (0.5)	1/193 (0.5)
Not susceptible to gentamicin	37/189 (19.6)	41/193 (21.2)
Not susceptible to tobramycin	43/189 (22.8)	44/193 (22.8)
Not susceptible to any two aminoglycosides	29/189 (15.3)	35/193 (18.1)
Not susceptible to all three aminoglycosides	1/189 (0.5)	1/193 (0.5)
ESBL phenotype‡‡	50/189 (26.5)	57/193 (29.5)
Not susceptible to carbapenem§§	9/189 (4.8)	6/193 (3.1)
Multidrug resistant¶¶	55/189 (29.1)	60/193 (31.1)

- 388 patients (162 PNA)
- **Récidive (Plazo versus Méro)**
 - clinique (1,6% vs 7,1%)
 - microbiologique (3,7% vs 8,1%)
- ↑ créatinine : 7 % Plazo vs. 4 % Méro

Everacycline, dérivé synthétique de la Tigécycline

Molécules

- Stable vis-à-vis des efflux, mutations de cible (protéine TetM)
- Formes IV et **orale**
- 1 mg/Kg/12 heures

Spectre très large

- ***Acinetobacter baumannii* y compris carbapénèmes-R**
- ***Stenotrophomonas maltophilia***
- Carbapénémases KPC(classeA) et **MBL (classe B)**
- SARM
- ERV
- Anaérobies

Résistances

- ***P. aeruginosa***
- ***Burkholderia cenocepacia***

Essai IGNITE 1 et 4



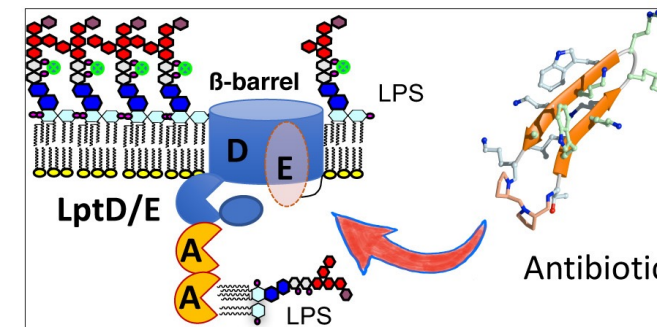
Infections **intra-abdominales compliquées**

IGNITE 2 et 3 ... non publiés ... infections urinaires

Murépavadine (POL7080)

Mécanisme d'action

- *Pseudomonas aeruginosa* XDR
- LptD = protéine membrane, Permet transport LPS à la membrane
- Pas impact sur microbiome / CMI <0,5



Geographical region/resistance phenotype ^a (no. of isolates)	No. of isolates with murepavadin MIC, mg/L (cumulative %)										MIC ₅₀ (mg/L)	MIC ₉₀ (mg/L)
	≤0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	>4			
All XDR isolates (785)	10 (1.3)	159 (21.5)	362 (67.6)	190 (91.8)	38 (96.7)	8 (97.7)	8 (98.7)	3 (99.1)	7 (100.0)	0.12	0.25	
North America (432)	5 (1.2)	85 (20.8)	188 (64.4)	105 (88.7)	30 (95.6)	6 (97.0)	6 (98.4)	1 (98.6)	6 (100.0)	0.12	0.5	
Europe (353)	5 (1.4)	74 (22.4)	174 (71.7)	85 (95.8)	8 (98.0)	2 (98.6)	2 (99.2)	2 (99.7)	1 (100.0)	0.12	0.25	
colistin NS (50) ^b		16 (10.0)	16 (42.0)	28 (98.0)	1 (100.0)					0.25	0.25	
ceftolozane/tazobactam NS (231) ^b	3 (1.3)	55 (25.1)	100 (68.4)	57 (93.1)	10 (97.4)	1 (97.8)	2 (98.7)	0 (98.7)	3 (100.0)	0.12	0.25	
tobramycin NS (412) ^b	6 (1.5)	87 (22.6)	204 (72.1)	95 (95.1)	13 (98.3)	4 (99.3)	0 (99.3)	0 (99.3)	3 (100.0)	0.12	0.25	

Recommandations IDSA

BGN	Traitement	Alternative
KPC (Ou carbapénémase positive non identifiée)	Ceftazidime-avibactam, méropénème-vaborbactam, imipénème-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)



Questions ?

