

# BIO MED 2024

LES JOURNÉES POUR L'AVENIR DE LA BIOLOGIE MÉDICALE

JEUDI 23 &  
VENDREDI 24  
MAI 2024

## Antibiothérapie – Antibiorésistance : quoi de neuf en 2024 ?

Sylvain MEYER

*Assistant Hospitalo-Universitaire  
Laboratoire de Bactériologie-Virologie-Hygiène  
Faculté de Médecine - CHU Limoges*



Je ne déclare aucun conflit d'intérêt



- Antibiorésistance :
  - Quelle évolution des BMR et BHR en France ? A l'hôpital ? En ville ?
- Difficultés diagnostiques rencontrées au laboratoire
- Antibiothérapies :
  - Nouveaux antibiotiques : quoi de neuf chez les Gram négatif ?
  - Evolution des résistances et mécanismes de résistance des nouvelles molécules

Données issues des résultats des missions SPARES (établissement de santé) et PRIMO (ville + EHPAD)

- **SPARES** : 942 établissements (51% des hospitalisations)
- **PRIMO** : 1773 LBM (41,7% des LBM français)



Suivi des principaux indicateurs :

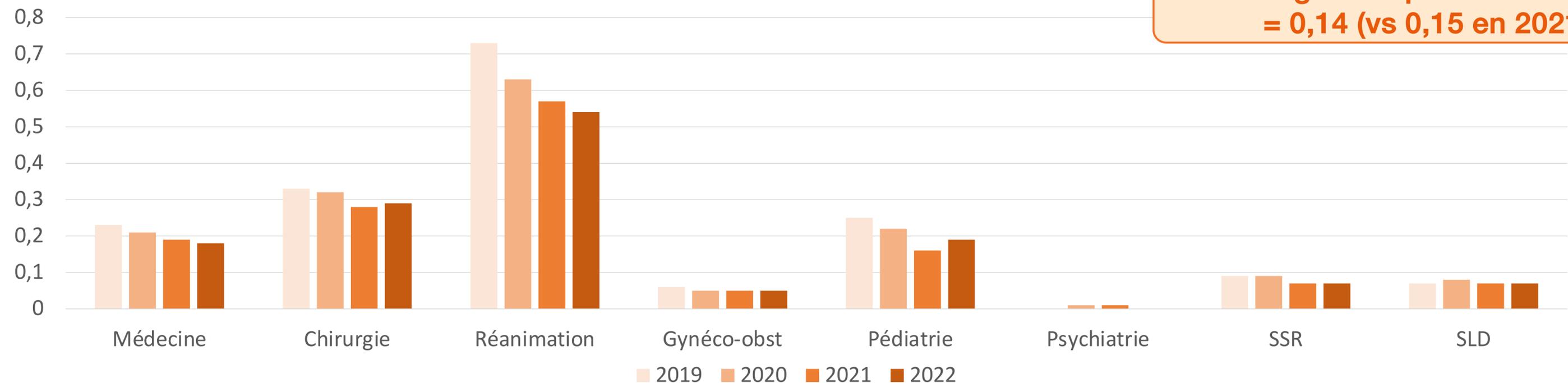
- *SARM*
- *Entérobactéries productrices de BLSE*
- *EPC*
- *P. aeruginosa*

# Antibiorésistance - Le SARM

- **A l'hôpital**

	2019	2020	2021	2022
Nb total de souches de <i>S. aureus</i>	66 248	67 965	68 632	62 030
% de SARM	14,9	14,0	12,3	12,0

## Incidence par secteur d'activité



Source : Mission SPARES, résultats 2022 (non publiés)

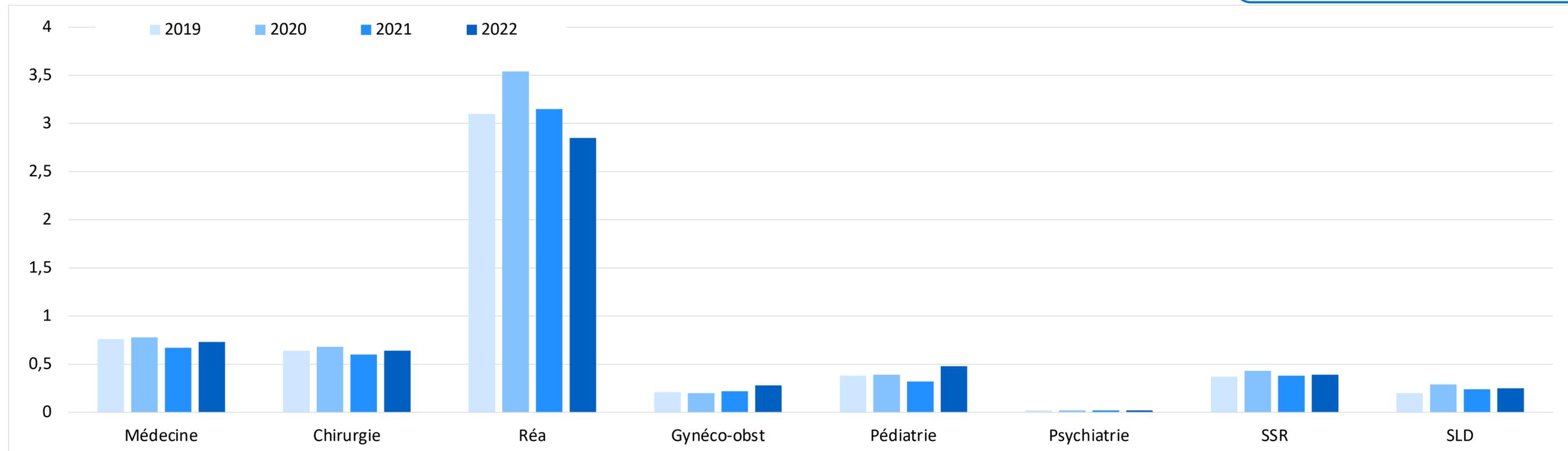
# Antibiorésistance – Les BLSE

	2019	2020	2021	2022
Nb total de souches d'Enterobactéries*	341 752	378 047	379 080	366 840
% de BLSE	8,5	8,3	7,5	7,5

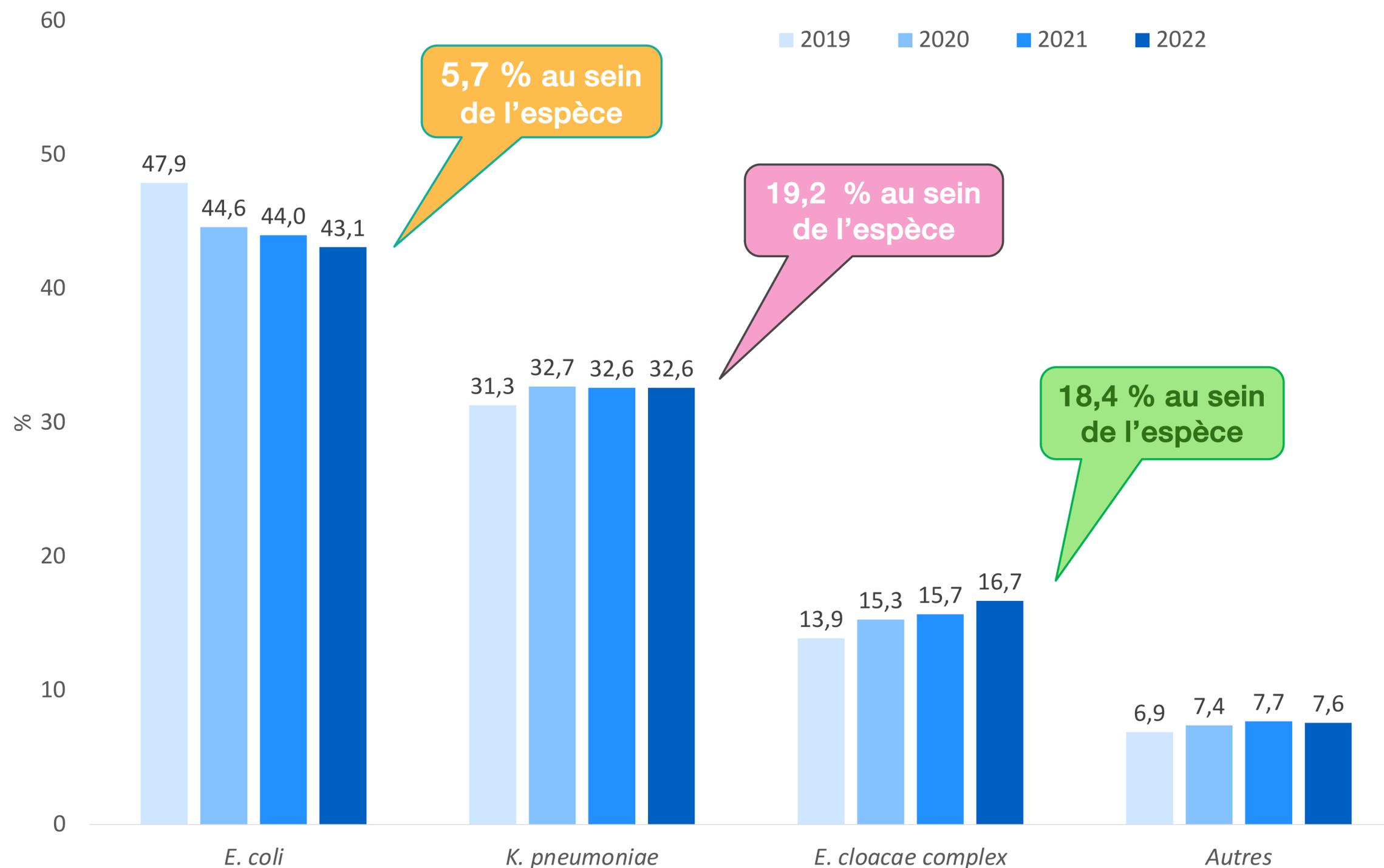
\* Nb total de souches issues de laboratoires ayant renseigné ce phénotype

**DI globale pour 1 000 JH = 0,54  
(vs 0,52 en 2021)**

## Incidence par secteur d'activité



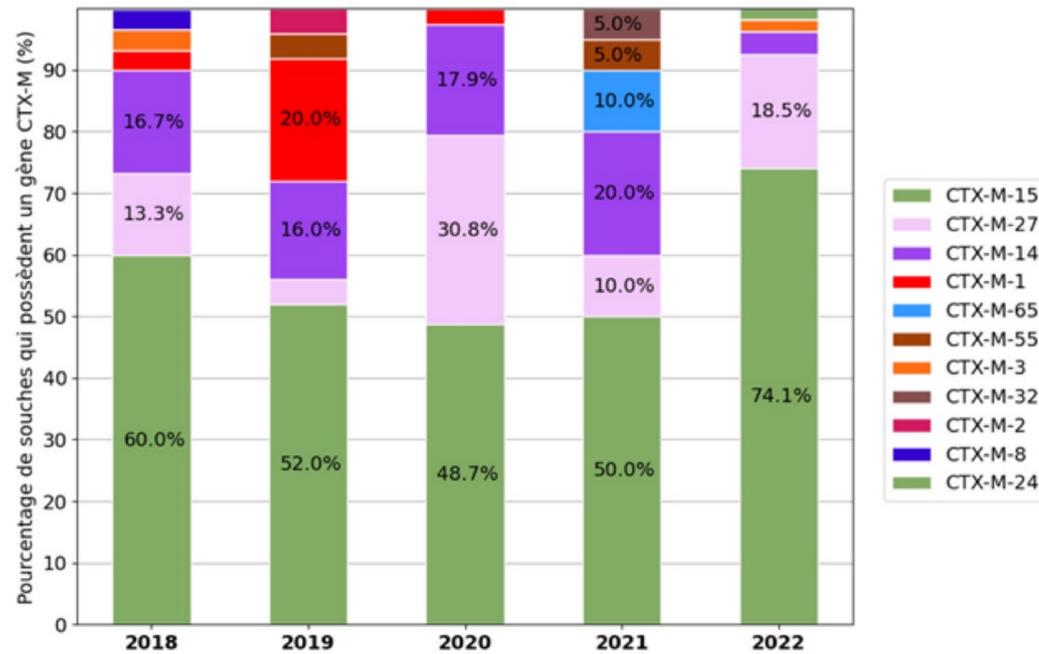
# Antibiorésistance – Les BLSE



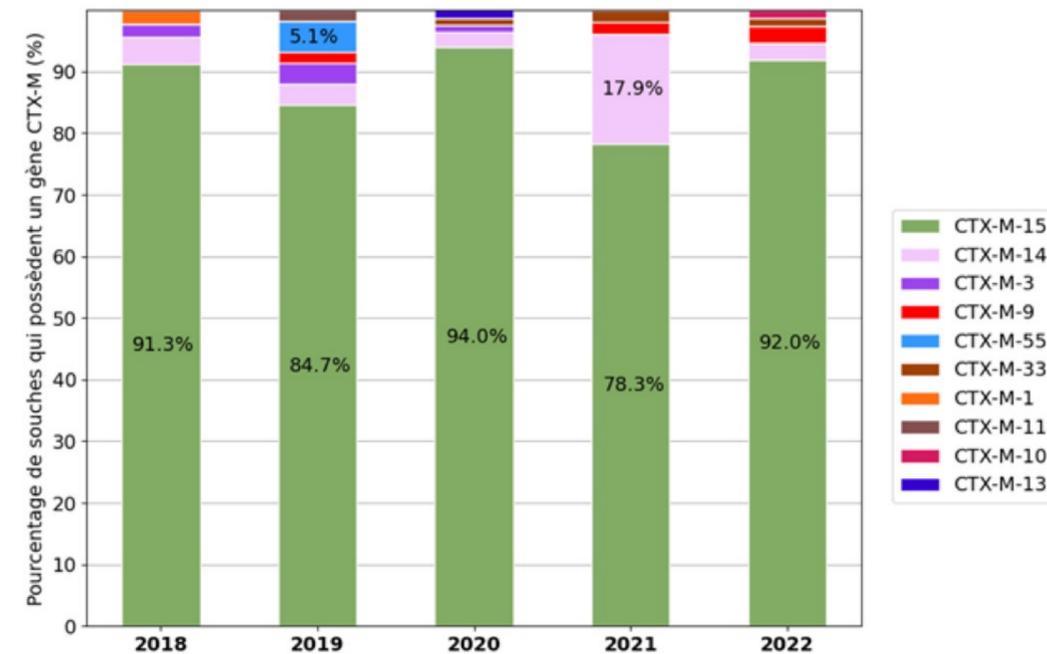
Source : Mission SPARES, résultats 2022 (non publiés)

# Antibiorésistance – Les BLSE

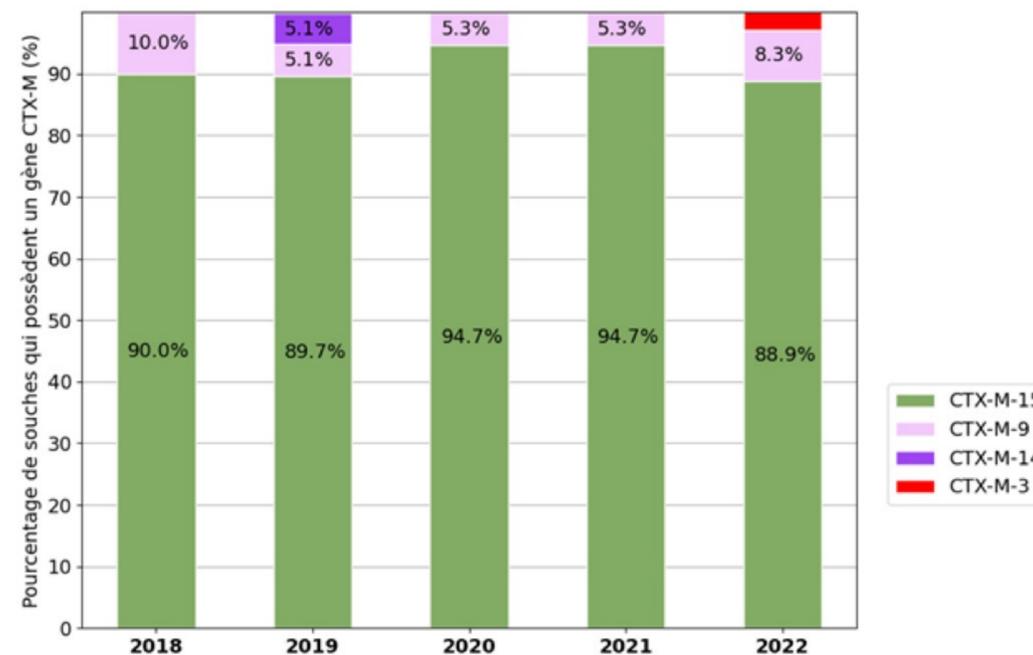
*E. coli*



*K. pneumoniae*



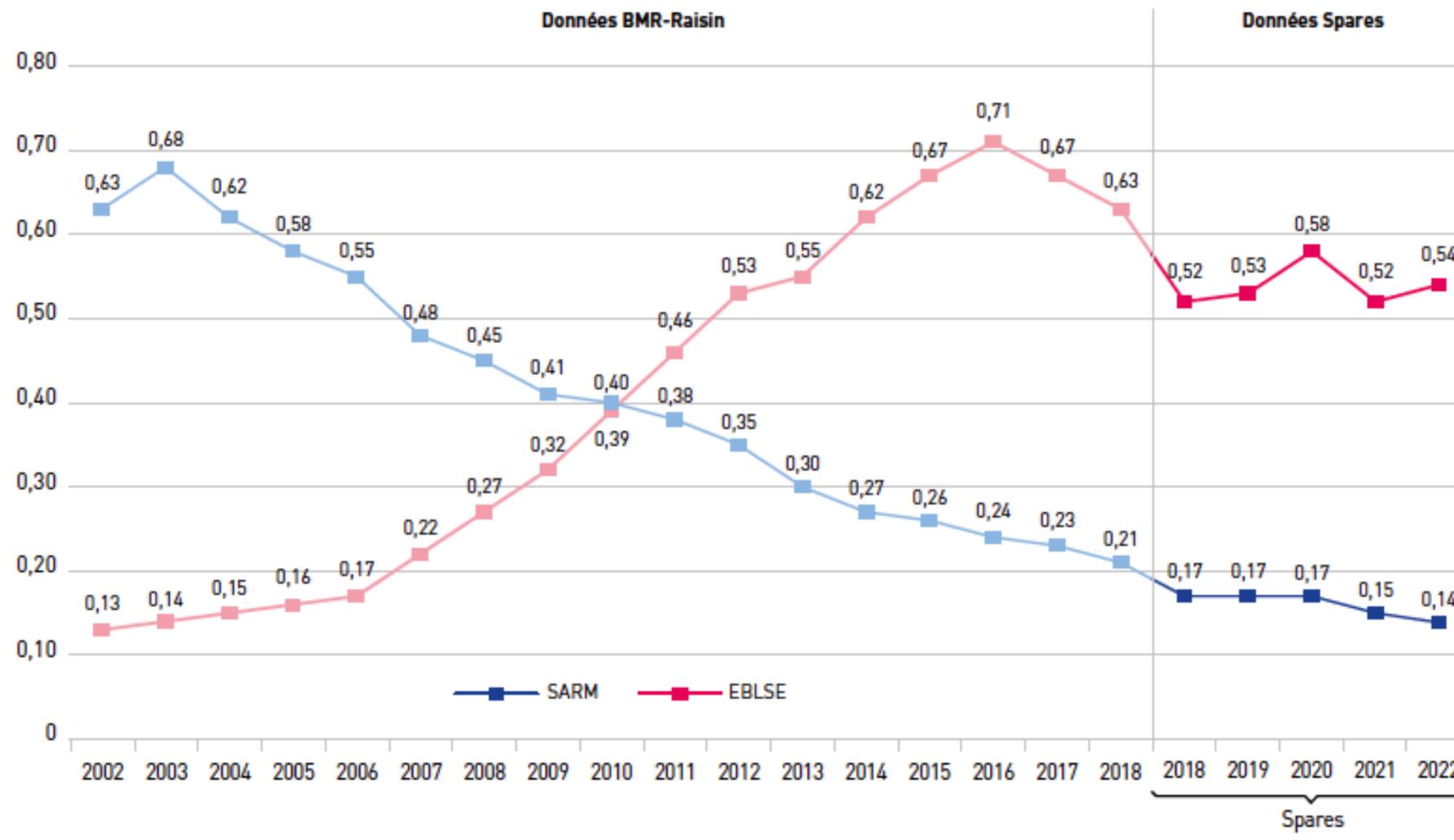
*E. cloacae*



➤ Principalement des CTX-M-15 isolées en France

**FIGURE 2 | Évolution entre 2002 et 2022 de l'incidence (nombre de souches pour 1 000 JH) des SARM et des EBLSE. France, mission nationale Spares, données 2022**  
*Nombre d'établissements participants variable chaque année, changement de méthode de surveillance en 2018*

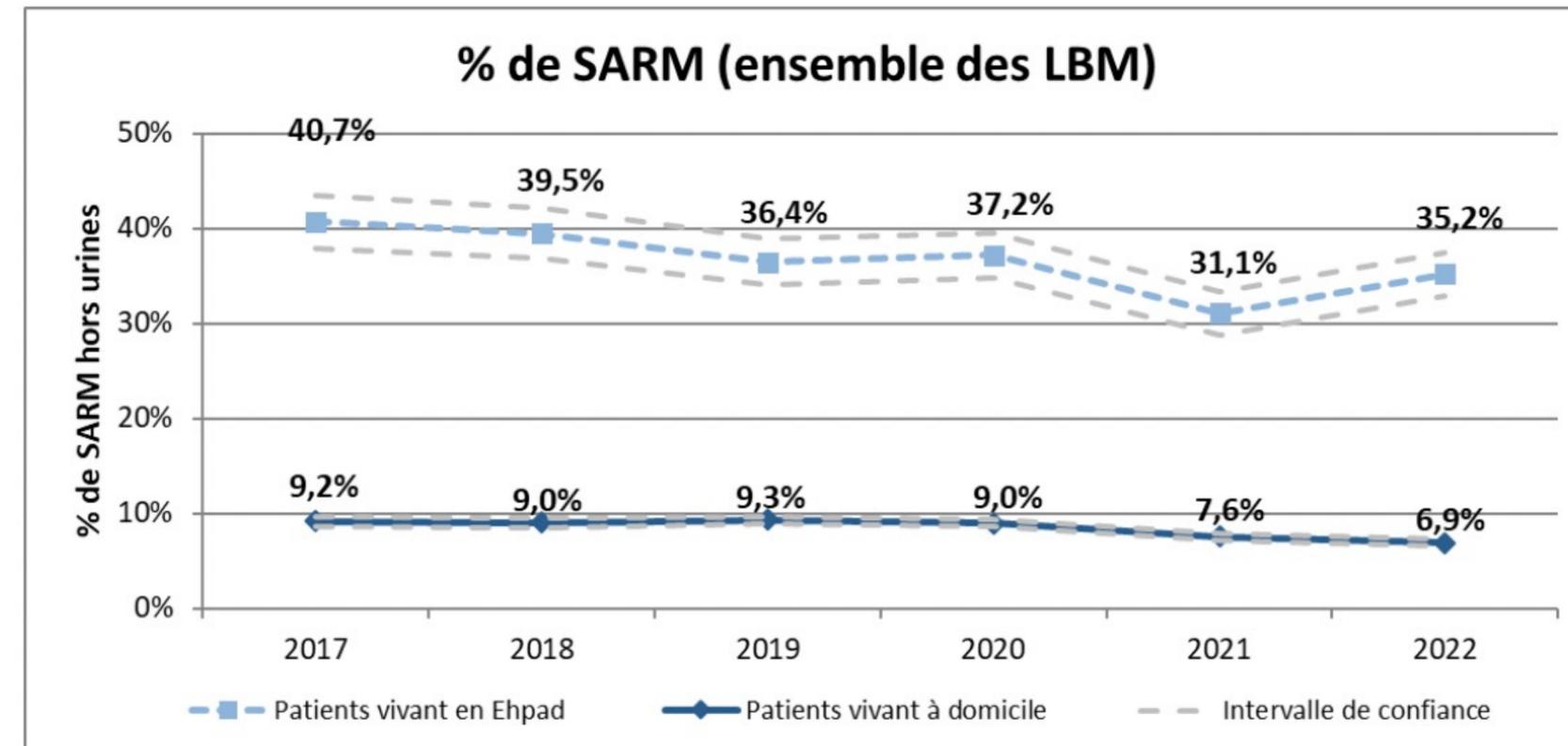
Densité d'incidence / 1000j d'hospitalisation



# Antibiorésistance - Le SARM

- **En ville**

	2022
Nb total de souches de <i>S. aureus</i>	38 804
Incidence patients à domicile	6,9%
Incidence EHPAD	35,2%

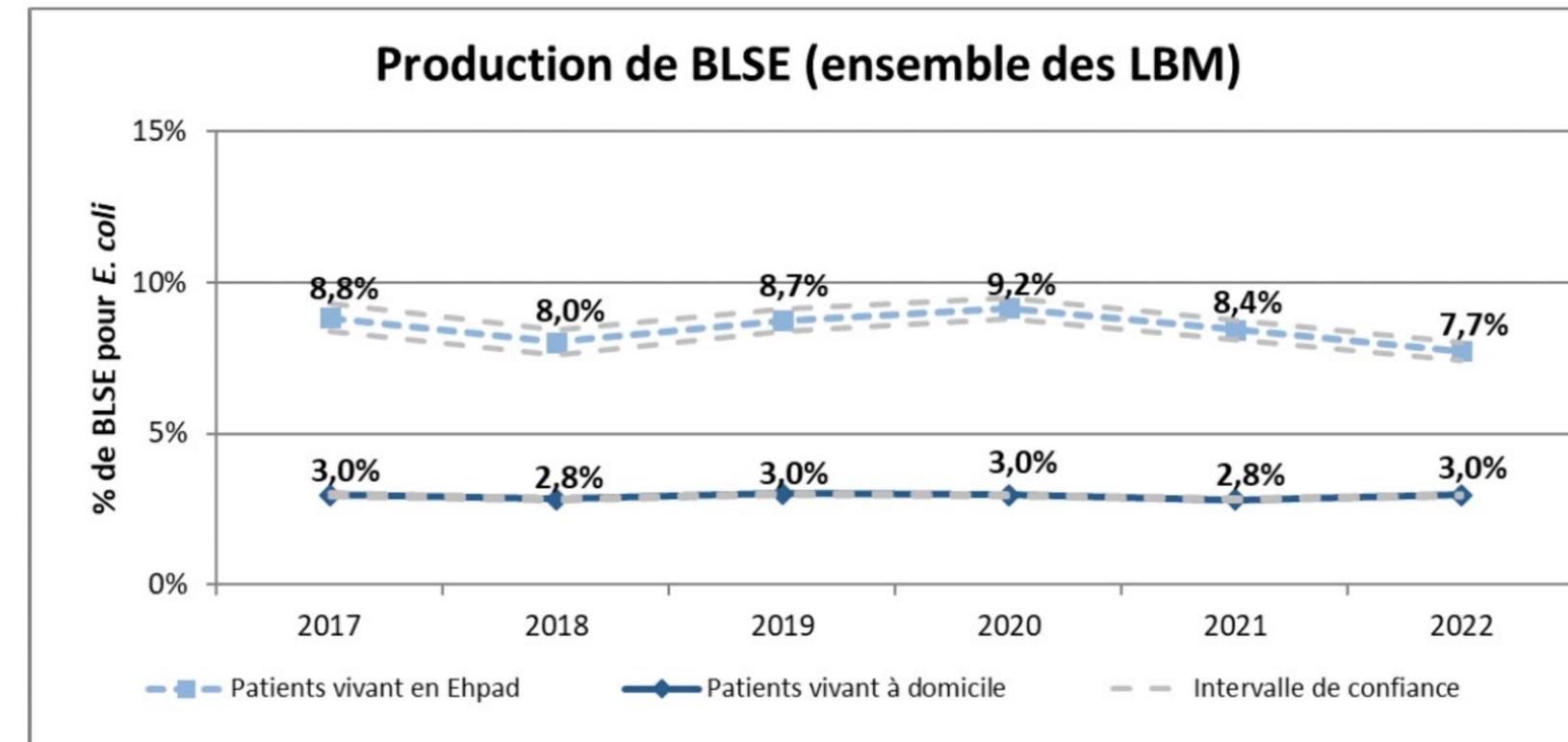


- Grande disparité entre patients vivant à domicile et patients en EHPAD
- Taux SARM EHPAD >> Taux SARM hôpital > Taux SARM domicile
- Mais peu de souches en EHPAD (1785 souches nationales)

# Antibiorésistance - Les BLSE

- **En ville**

	2022
Nb total de souches urinaires de <i>E. coli</i>	672 883
Incidence BLSE (patient à domicile)	3,0%
Incidence BLSE (patient EHPAD)	7,7%

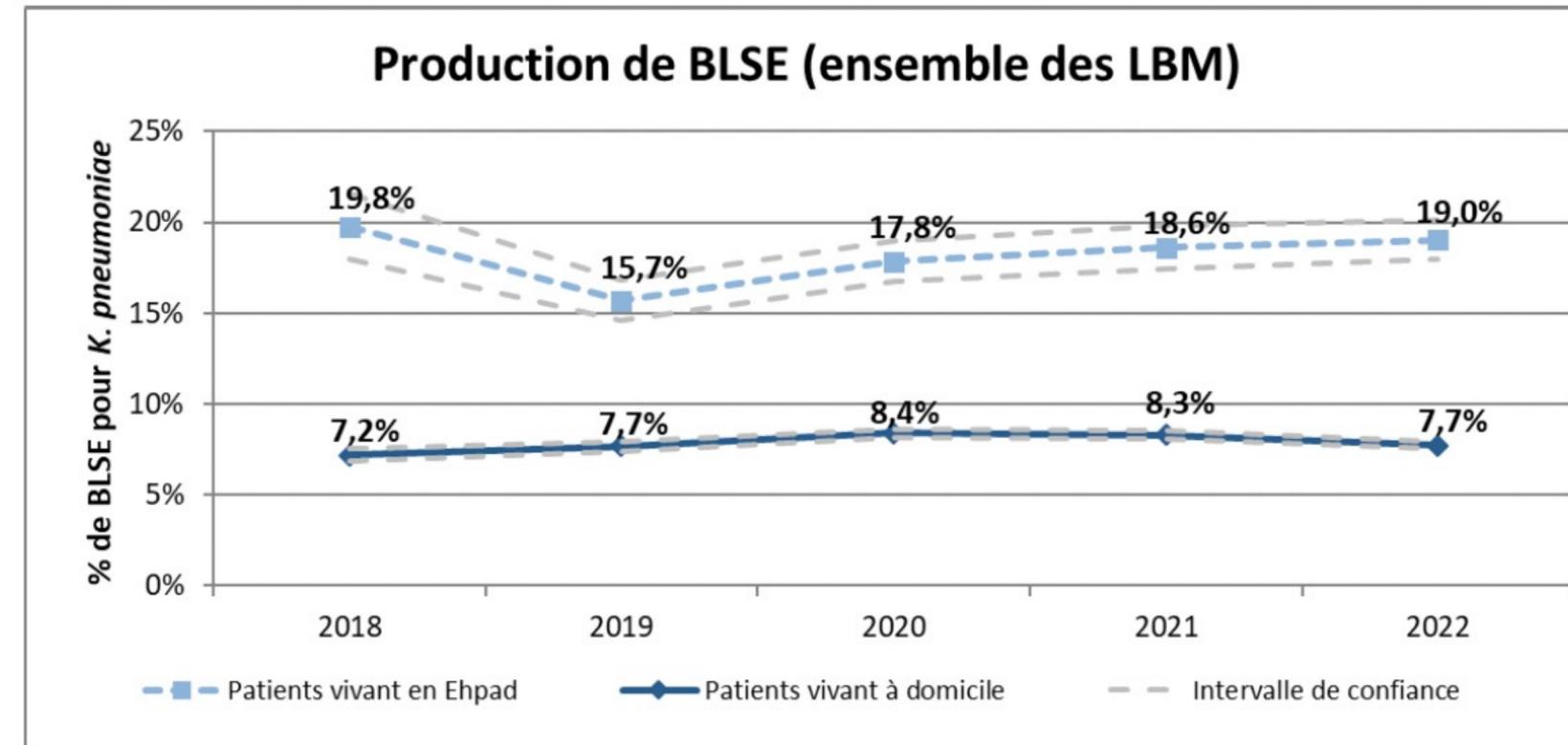


- Grande disparité entre patients vivant à domicile et patients en EHPAD
- Taux BLSE EHPAD = Taux BLSE hôpital
- Chiffres stables (< 10%)

# Antibiorésistance - Les BLSE

- **En ville**

	2022
Nb total de souches urinaires de <i>Kp</i>	77 970
Incidence BLSE (patient à domicile)	7,7%
Incidence BLSE (patient EHPAD)	19%



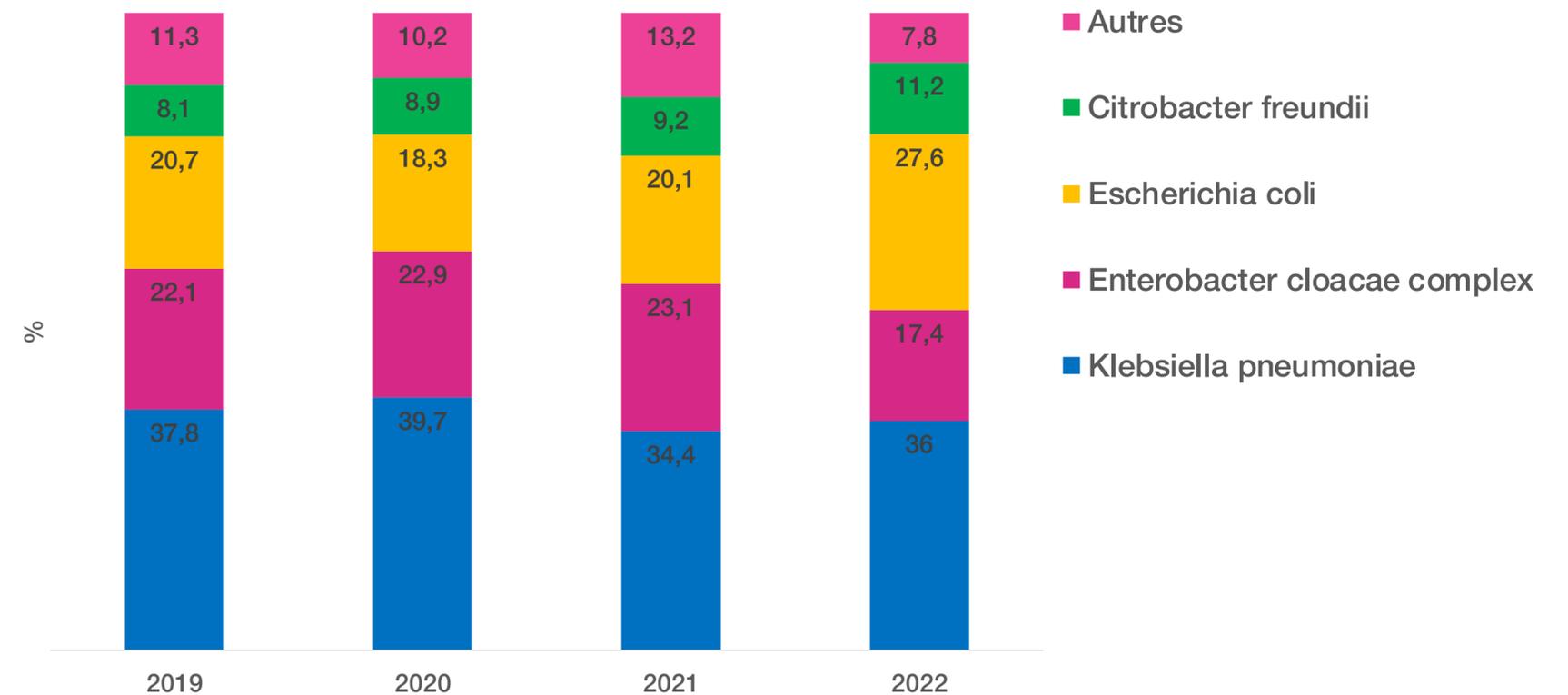
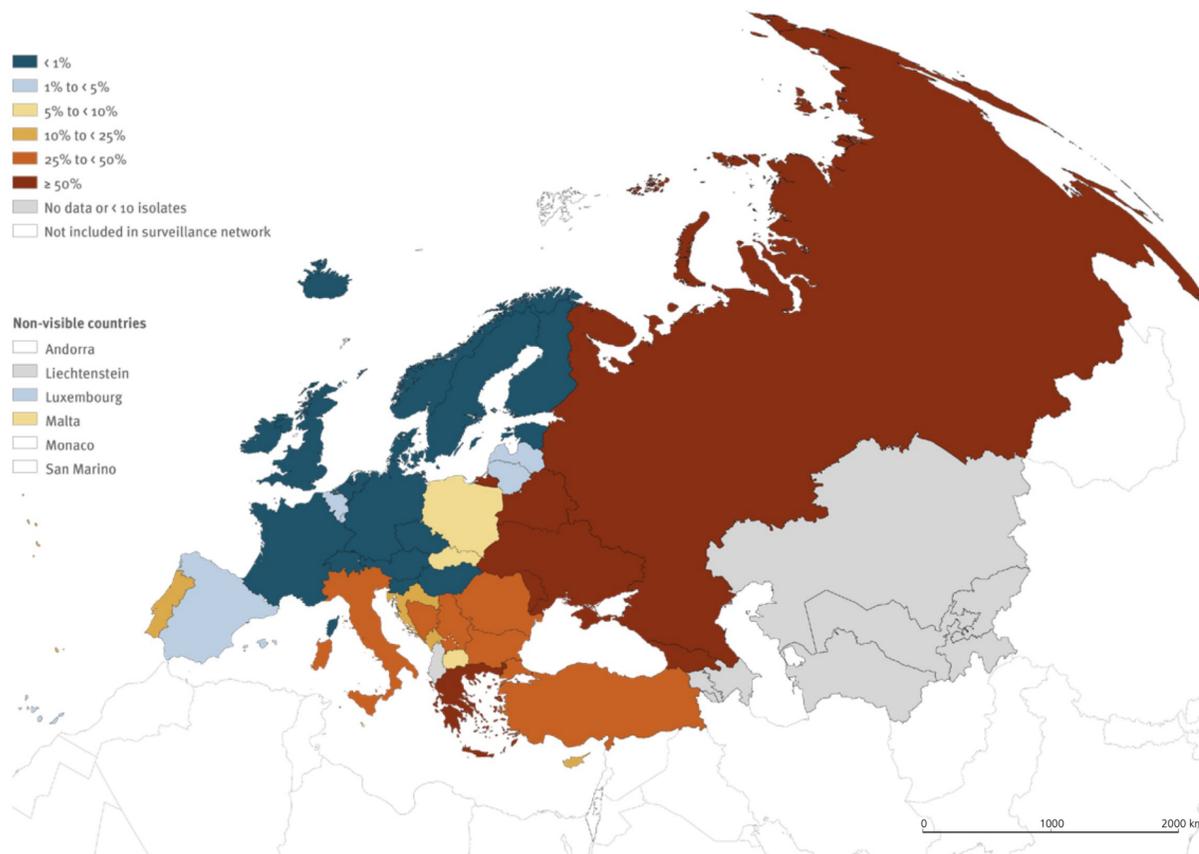
- Grande disparité entre patients vivant à domicile et patients en EHPAD
- Taux BLSE plus important que pour *E. coli*
- Faible nombre de souches en EHPAD (5 412 souches nationales)

# Antibiorésistance – Les EPC

## • A l'hôpital

	2019	2020	2021	2022
Nb total de souches d'EB*	325 465	362 969	369 270	359 715
% de carbapénémases	0,174 (n= 566)	0,185 (n= 673)	0,223 (n=823)	0,327 (n=1 177)
DI globale (pour 1000 JH)	0,010	0,013	0,015	0,023

\* Nb total de souches issues de laboratoires ayant renseigné ce phénotype

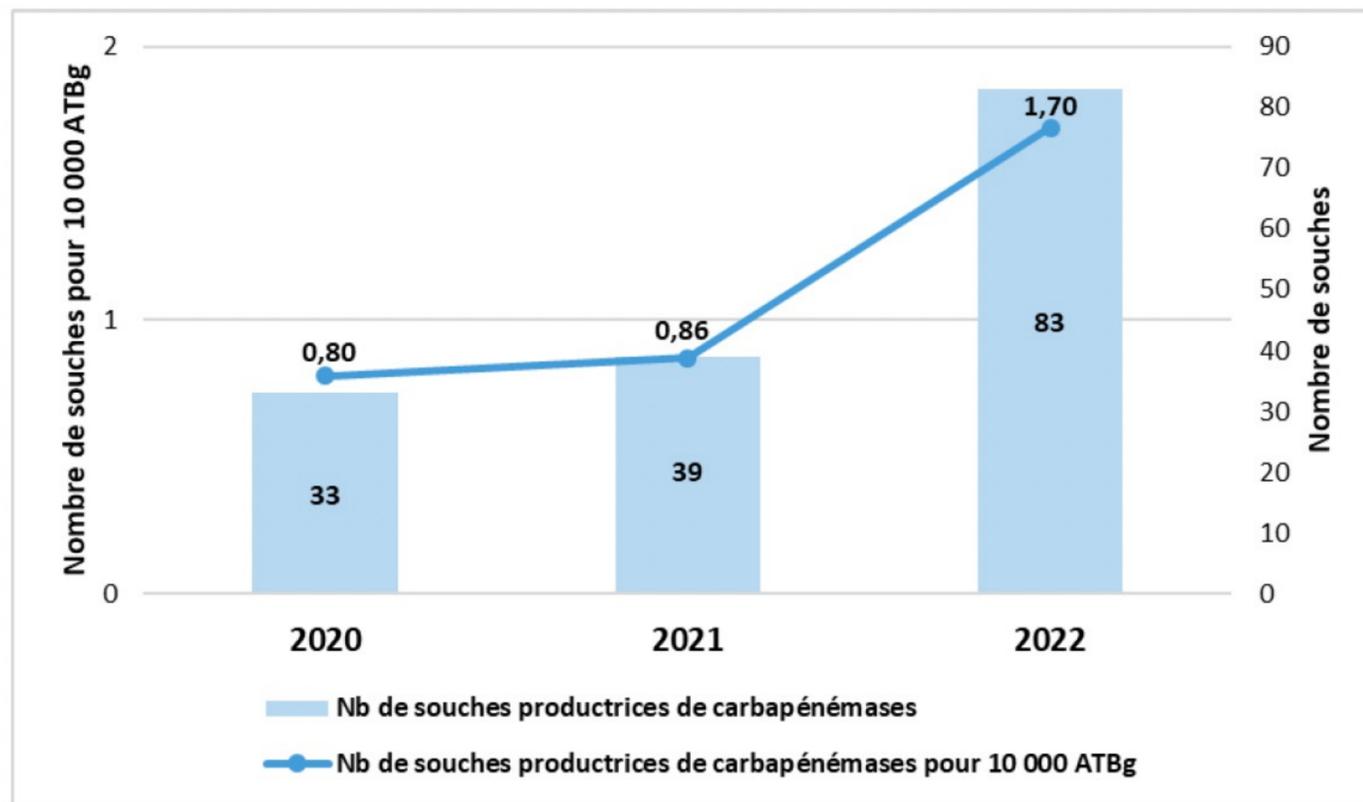


Source : Mission SPARES, résultats 2022 (non publiés)

# Antibiorésistance – Les EPC

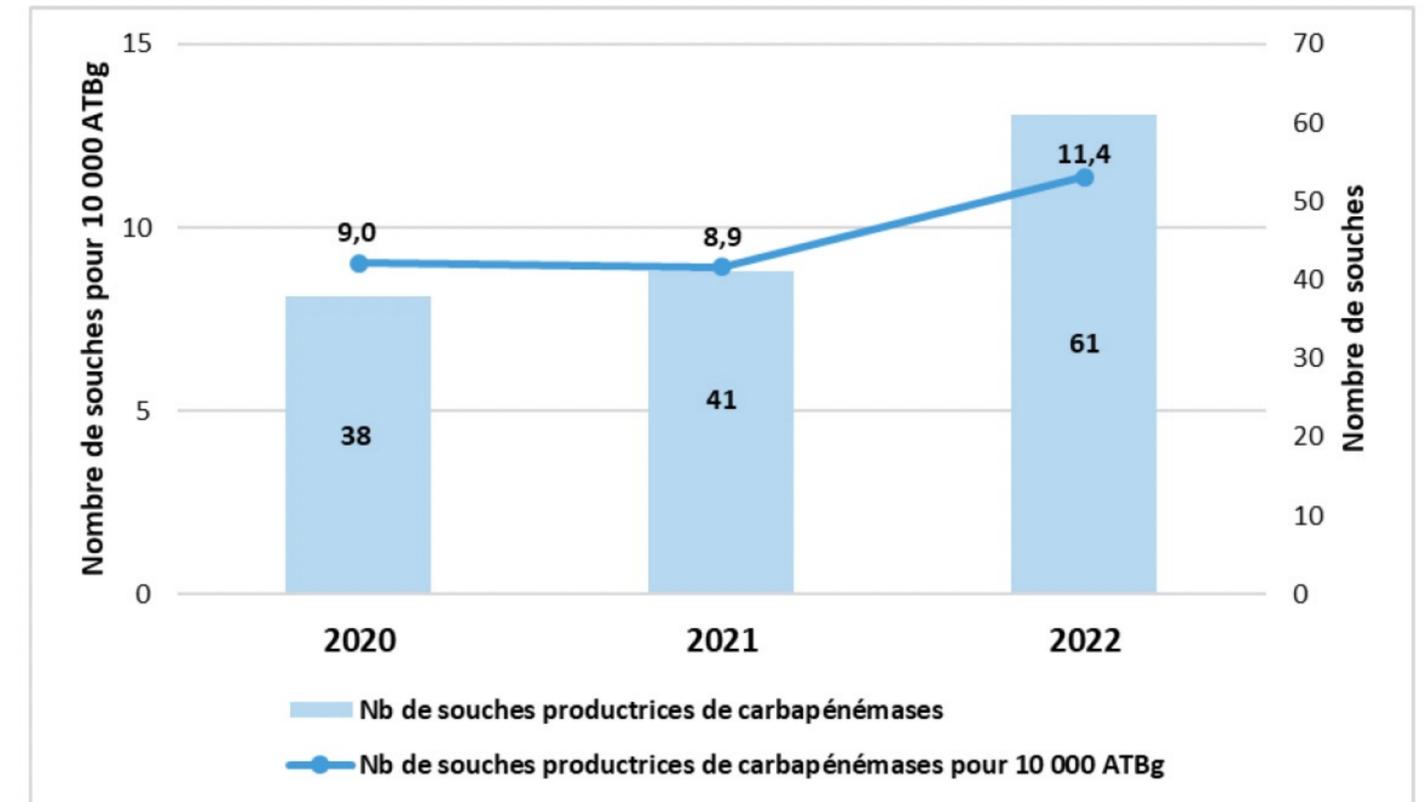
- **En ville**

*E. coli* (urines)



OXA-48 : 92 souches, NDM-1 : 15 souches, KPC : 3 souches

*K. pneumoniae* (urines)

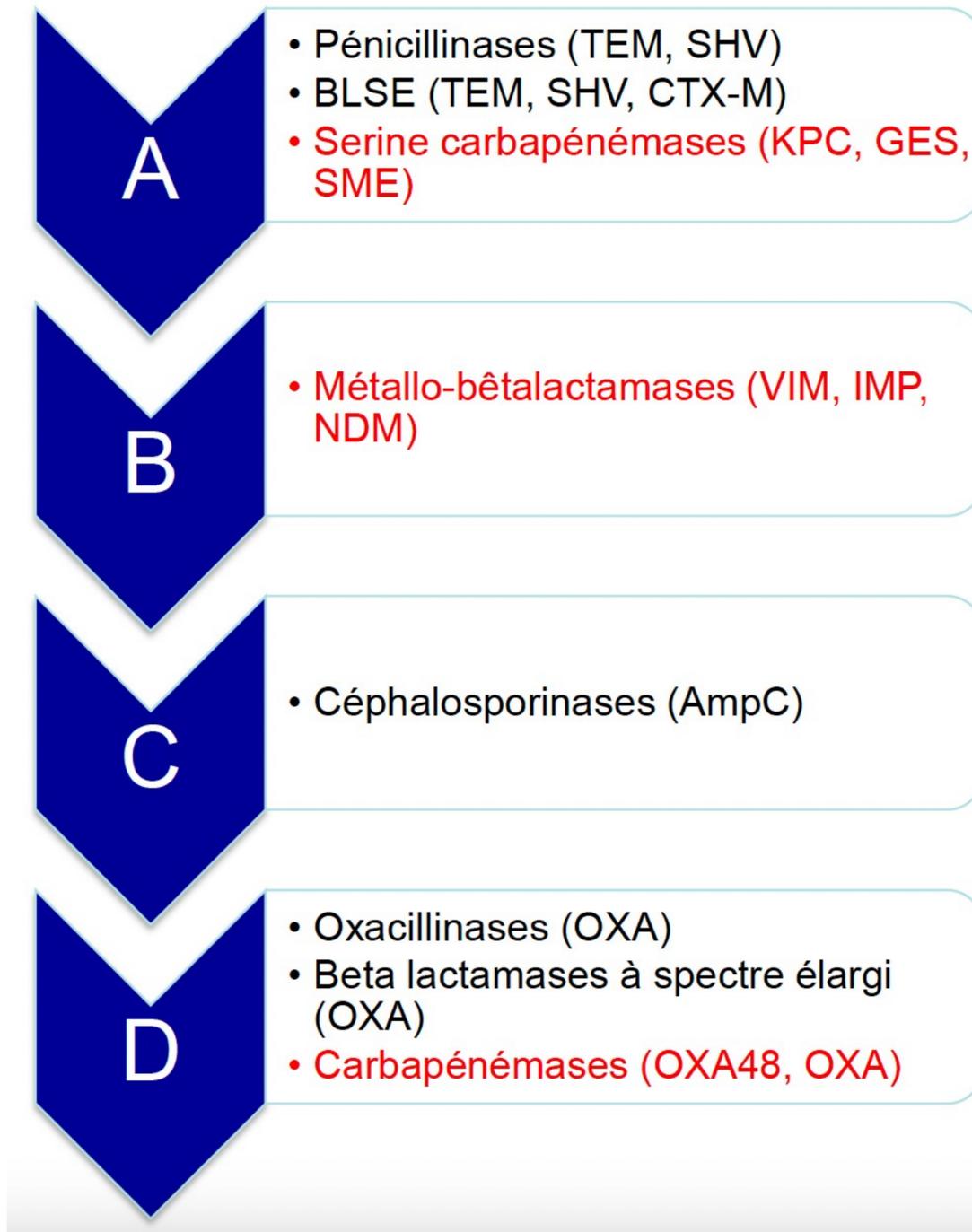


OXA-48 : 59 souches, NDM-1 : 18 souches,  
KPC : 5 souches, VIM : 1 souche

**Augmentation des carbapénémases en France en ville et à l'hôpital !**

Source : Mission Primo, résultats 2022 publié en Mars 2024

# Antibiorésistance – Les EPC

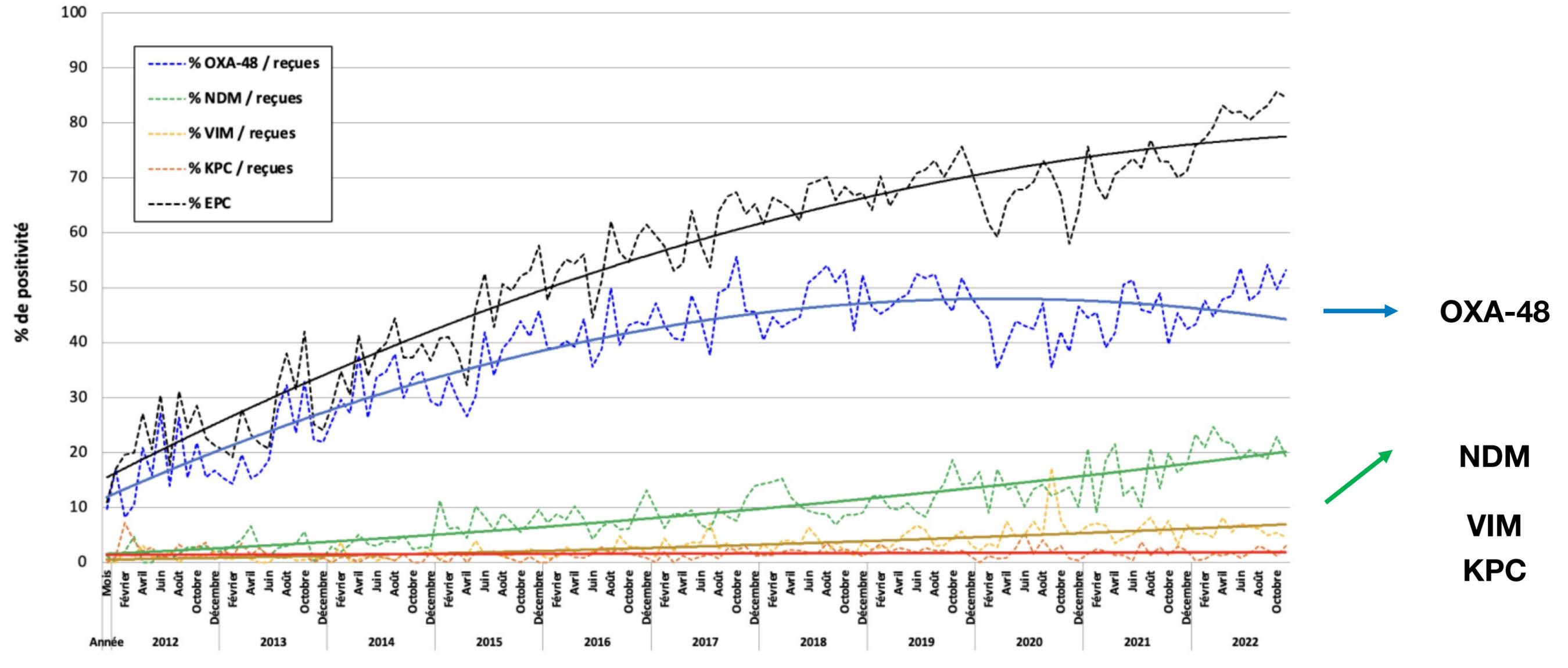


Carbapénémases dans 3 des 4 classes d'Ambler

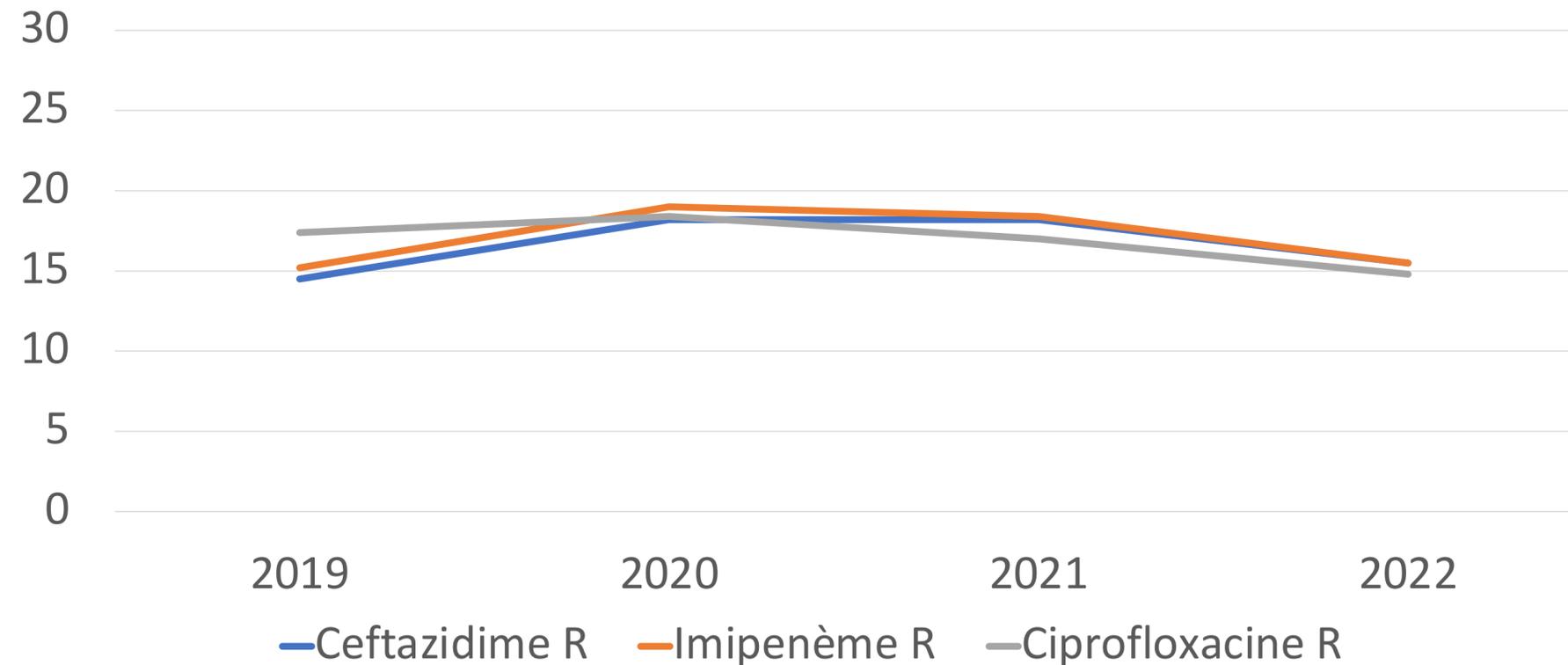
Spectres, sensibilités différentes aux antibiotiques

Epidémiologies différentes

# Antibiorésistance – Les EPC



# Antibiorésistance – *P. aeruginosa*



- Résistance constante aux principaux antibiotiques anti-pyo
- Pas de données en ville

# Antibiorésistance – Points clefs

**TABLEAU 10** | Indicateurs d'antibiorésistance: évolution entre 2019 et 2022 et cibles fixées par la stratégie nationale de prévention des infections et de l'antibiorésistance. France, mission nationale Spares, données 2022

Indicateur	Cible	Valeur 2019	Valeur 2022
<b>Bon usage des antibiotiques</b>			
Consommation d'antibiotiques en ES, en nombre de DDJ / 1 000 journées d'hospitalisation	Réduction d'au moins 10 % entre 2019 et 2025	284,5	296,2 (+ 4,1 %)
Indicateur ECDC : part d'antibiotiques à large spectre au sein de la classe ATC J01	Réduction d'au moins 10 % entre 2019 et 2025	33,5 %	35,8 % (+ 6,9 %)
<b>Résistances des bactéries aux antibiotiques</b>			
Proportion de SARM chez <i>Staphylococcus aureus</i> isolées d'hémocultures	< 10 %	13,9 %	10,6 %
Densité d'incidence SARM / 1000 journées d'hospitalisation (JH)	Réduction d'au moins 10 % entre 2019 et 2025	0,17	0,14 (- 18 %)
Proportion de souches résistantes à la vancomycine chez <i>Enterococcus faecium</i> isolé d'hémocultures	< 1 %	0,6 %	0,6 %
Densité d'incidence <i>K. pneumoniae</i> résistantes aux C3G (BLSE) / 1000 JH	Réduction d'au moins 10 % entre 2019 et 2025	0,17	0,18 (+ 5,9 %)
Proportion de souches résistantes aux carbapénèmes* chez <i>K. pneumoniae</i> isolée d'hémocultures	< 1 %	1 %	1 %
Densité d'incidence <i>Enterobacterales</i> productrices de carbapénémase / 1000 JH**		0,010	0,023

\* Résistance à l'imipénème / méropénème, données adressées à l'ECDC pour la surveillance européenne EARS-Net.

\*\* Indicateur d'intérêt au niveau national, en complément des indicateurs de suivi de la stratégie nationale.



**Augmentation de la consommation d'antibiotiques**



**Diminution incidence SARM**  
(sauf en EHPAD)

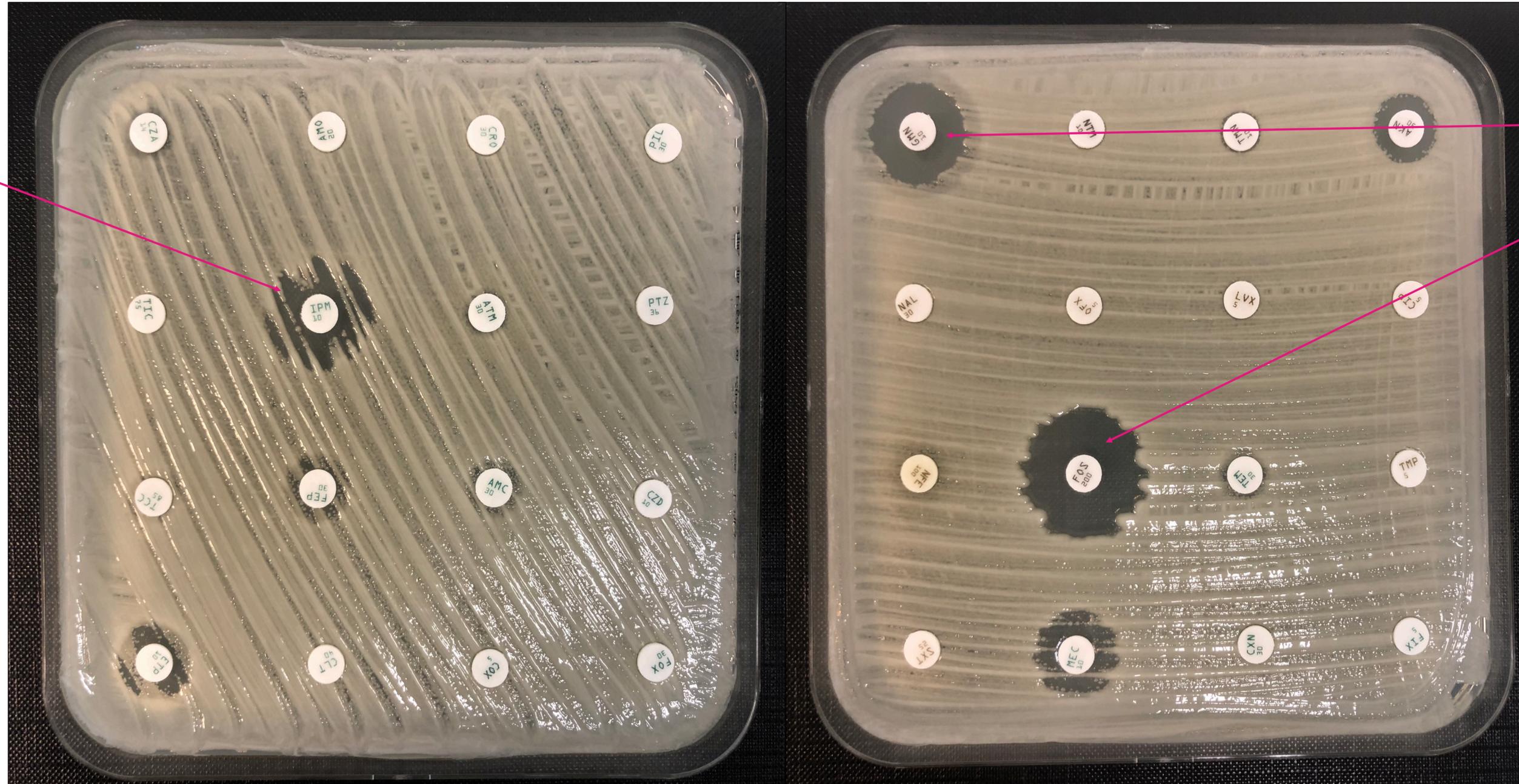


**Augmentation de l'incidence des BLSE et carbapénémases**  
Surtout chez *K. pneumoniae* et *E. cloacae*

Source : Mission SPARES, résultats 2022 publié en Avril 2024

# Difficultés diagnostiques au laboratoire

## *Klebsiella pneumoniae* NDM-1



Imipénème

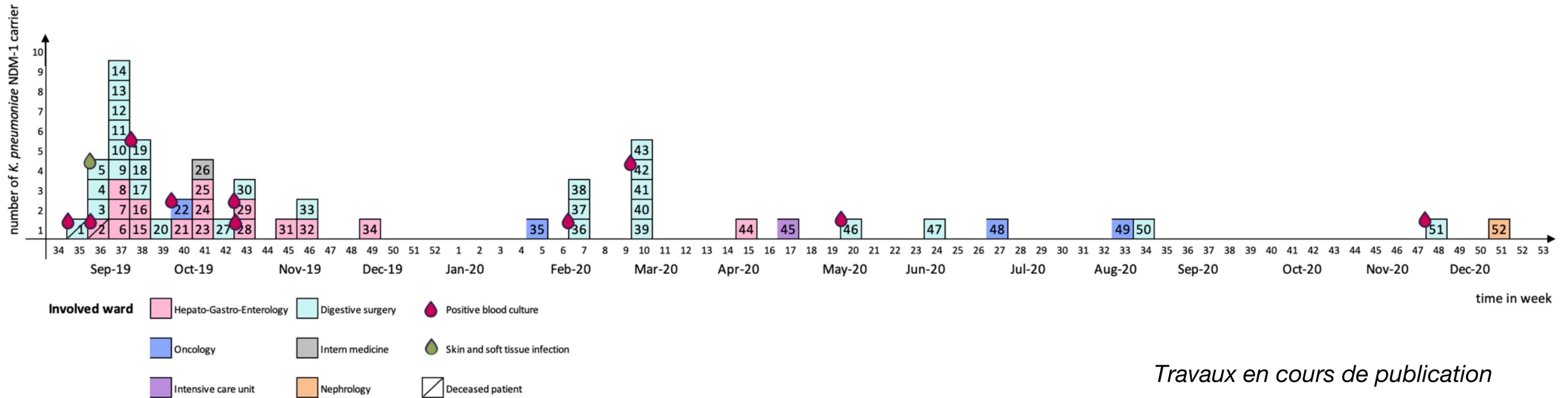
Gentamicine

Fosfomycine

Crédit photo : Sylvain MEYER - CHU LIMOGES

# Difficultés diagnostiques au laboratoire

## *Klebsiella pneumoniae* NDM-1



*Travaux en cours de publication*

- Une épidémie sur plus d'un an : 52 patients touchés, 11 infections, 2 patients décédés
- Gestion des épidémies hospitalières : vrai challenge pour l'EOH, le laboratoire et l'hôpital

# Difficultés diagnostiques au laboratoire

Ampicilline	R
Amoxicilline – Acide clavulanique	R
Ticarcilline	R
Ticarcilline – Acide clavulanique	R
Temocilline	R
Piperacilline	R
Piperacilline - tazobactam	R
Cefoxitine	R
Cefotaxime	R
Céftriaxone	R
Ceftazidime	R
Ceftazidime - avibactam	R
Ceftolozane - tazobactam	R
Aztréonam	R
Céfépime	R
Imipénème	R
Ertapénème	R
Gentamicine	S
Netilmicine	R
Tobramycine	R
Amikacine	R
Acide nalidixique	R
Ofloxacine	R
Ciprofloxacine	R
Sulfamethoxazole	R
Fosfomycine	S

Quelles molécules tester sur une Kp NDM-1 ?

Quels antibiotiques en développement ?

# Difficultés diagnostiques au laboratoire

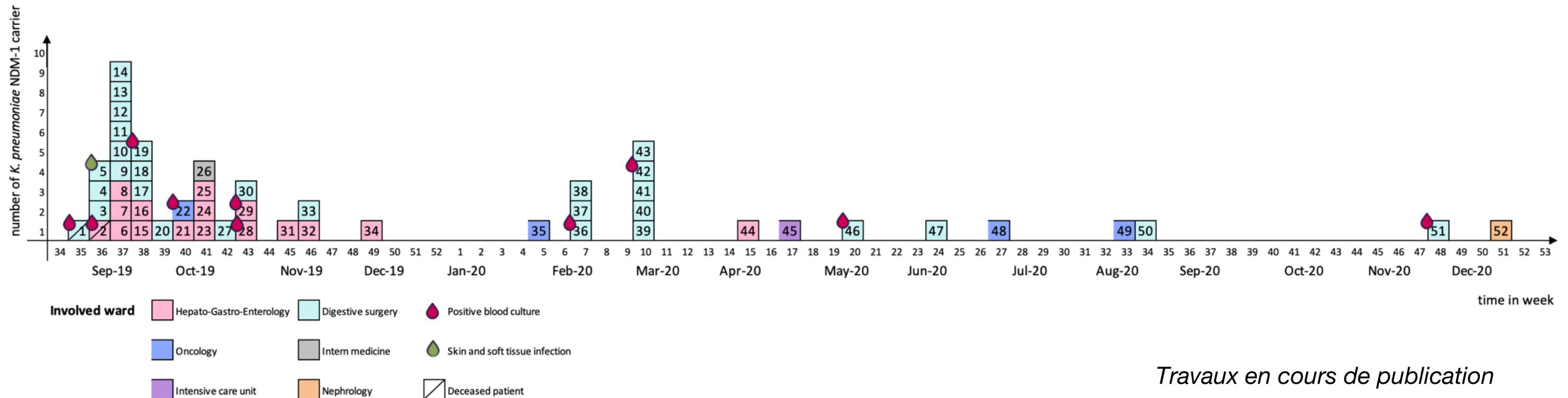
Ampicilline	R
Amoxicilline – Acide clavulanique	R
Ticarcilline	R
Ticarcilline – Acide clavulanique	R
Temocilline	R
Piperacilline	R
Piperacilline - tazobactam	R
Cefoxitine	R
Cefotaxime	R
Céftriaxone	R
Ceftazidime	R
Ceftazidime - avibactam	R
Ceftolozane - tazobactam	R
Aztréonam	R
Céfépime	R
Imipénème	R
Ertapénème	R
Gentamicine	S
Netilmicine	R
Tobramycine	R
Amikacine	R
Acide nalidixique	R
Ofloxacine	R
Ciprofloxacine	R
Tigécycline	S
Sulfamethoxazole	R
Fosfomycine	S
Colistine	S



Crédit photo : Sylvain MEYER - CHU LIMOGES

# Difficultés diagnostiques au laboratoire

## *Klebsiella pneumoniae* NDM-1



*Travaux en cours de publication*

- 2 premiers patients traités par tigecycline / colistine = décès
- Résultats CNR : sensible Aztreonam/avibactam
- Patients suivants traités par Aztreonam + Ceftazidime/avibactam : aucun décès

# Difficultés diagnostiques au laboratoire

*Pseudomonas aeruginosa* MDR/XDR



Quelles molécules tester sur un *P. aeruginosa* MDR ou XDR ?

Quels antibiotiques en développement ?

Réel besoin pour les pyo carbapénémases

Mais surtout pour les **patients atteints de mucoviscidose**

Crédit photo : Sylvain MEYER - CHU LIMOGES

- Plusieurs molécules en développement :
  - Associations céphalosporine et inhibiteur
  - Associations carbapénème/monobactam et inhibiteur
  - Nouvelles molécules de la famille des aminosides, FQ, cycline...
- Par contre, **pas de nouvelle classe** en vue...

# Antibiorésistance – Les nouveaux antibiotiques

- Bactéries Gram négatif : Enterobacterales

Clinical Microbiology and Infection 28 (2022) 521–547



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Microbiology and Infection

journal homepage: [www.clinicalmicrobiologyandinfection.com](http://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com)



## Guidelines

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine)

Mical Paul<sup>1,2,§</sup>, Elena Carrara<sup>3,§</sup>, Pilar Retamar<sup>4,5</sup>, Thomas Tängdén<sup>6</sup>, Roni Bitterman<sup>1,2</sup>, Robert A. Bonomo<sup>7,8,9</sup>, Jan de Waele<sup>10</sup>, George L. Daikos<sup>11</sup>, Murat Akova<sup>12</sup>, Stephan Harbarth<sup>13</sup>, Celine Pulcini<sup>14,15</sup>, José Garnacho-Montero<sup>16</sup>, Katja Seme<sup>17</sup>, Mario Tumbarello<sup>18</sup>, Paul Christoffer Lindemann<sup>19</sup>, Sumanth Gandra<sup>20</sup>, Yunsong Yu<sup>21,22,23</sup>, Matteo Bassetti<sup>24,25</sup>, Johan W. Mouton<sup>26,†</sup>, Evelina Tacconelli<sup>3,27,28,\*</sup>, Jesús Rodríguez-Baño<sup>4,5,§</sup>

	ESBL	CRE-KPC	CRE-OXA48	CRE-MBL
<b>BL/BLI Combination</b>				
• Ceftolozane/Tazobactam	●	●	●	●
• Ceftazidime-Avibactam	●	●	●	●
• Imipenem-Relebactam	●	●	2 ●	●
• Meropenem-Vaborbactam	●	●	●	●
• Aztreonam-Avibactam	●	●	●	4 ●
• Cefepime/Zidebactam	●	●	●	●
• Meropenem/Nacubactam	●	●	●	●
• Ceftaroline/Avibactam	●	●	●	●
<b>Novel Cephalosporine</b>				
• Cefiderocol	●	●	●	●
<b>Novel Aminoglycoside</b>				
• Plazomicin	●	●	6 ●	7 ●
<b>Novel Tetracycline</b>				
• Eravacyclin	●	●	●	●
• Murepavadin	●	●	●	●

Peu d'alternatives thérapeutiques sur des carbapénémases de classe B (métallo-bétalactamases) type NDM-1

# Antibiorésistance – Les nouveaux antibiotiques

- Bactéries Gram négatif : *P. aeruginosa*

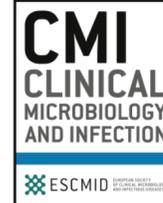
A. Oliver et al. / Clinical Microbiology and Infection 30 (2024) 469–480

Clinical Microbiology and Infection 30 (2024) 469–480

Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Microbiology and Infection

journal homepage: [www.clinicalmicrobiologyandinfection.com](http://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com)



Guidelines

*Pseudomonas aeruginosa* antimicrobial susceptibility profiles, resistance mechanisms and international clonal lineages: update from ESGARS-ESCMID/ISARPAE Group

Antonio Oliver <sup>1,2,\*</sup>, Estrella Rojo-Molinero <sup>1,2</sup>, Jorge Arca-Suarez <sup>2,3</sup>, Yeşim Beşli <sup>4</sup>, Pierre Bogaerts <sup>5</sup>, Rafael Cantón <sup>2,6</sup>, Cansu Cimen <sup>7,8</sup>, Peter D. Croughs <sup>9</sup>, Olivier Denis <sup>10,11</sup>, Christian G. Giske <sup>12,13</sup>, Tiscar Graells <sup>14</sup>, Te-Din Daniel Huang <sup>5</sup>, Bogdan I. Iorga <sup>15</sup>, Onur Karatuna <sup>16</sup>, Béla Kocsis <sup>17</sup>, Andreas Kronenberg <sup>18</sup>, Carla López-Causapé <sup>1,2</sup>, Surbhi Malhotra-Kumar <sup>19</sup>, Luis Martínez Martínez <sup>2,20</sup>, Annarita Mazzariol <sup>21</sup>, Sylvain Meyer <sup>22</sup>, Thierry Naas <sup>23,24</sup>, Daan W. Notermans <sup>25</sup>, Jesús Oteo-Iglesias <sup>2,26</sup>, Torunn Pedersen <sup>27</sup>, Mateja Pirš <sup>28</sup>, Patricia Poeta <sup>29,30,31,32</sup>, Laurent Poirel <sup>33,34</sup>, Spyros Pournaras <sup>35</sup>, Arnfinn Sundsfjord <sup>27,36</sup>, Dora Szabó <sup>17,37</sup>, Arjana Tambić-Andrašević <sup>38,39</sup>, Rossitza Vatcheva-Dobrevska <sup>40</sup>, Astra Vitkauskienė <sup>41</sup>, Katy Jeannot <sup>42,43,44</sup>, on behalf of ESGARS-ISARPAE members

Antibiotic	AmpC ↑	MexAB↑	OprD-	AmpC Ω-loop*	OXA ESBL	ESBL	CarbA	CarbA Mut**	CarbB	Iron transp.
Piperacillin/tazobactam	R	r	S	S/r	R	R	R	R	R	S
Ceftazidime	R	r	S	R	R	R	R	R	R	S
Cefepime	r/R	r/R	S	R	R	R	R	R	R	S
Aztreonam	r/R	R	S	R	r/R	R	R	R	S	S
Imipenem	S	S	r/R	S	S	S	R	S	R	S
Meropenem	S	r	r	S	S	S	R	S	R	S
Ceftolozane/tazobactam	S	S	S	R	R	r/R	R	R	R	S
Ceftazidime/avibactam	S/r	r	S	r/R	r/R	S/r	S	R	R	S
Meropenem/vaborbactam	S	r	r	S	S	S	r/R	S	R	S
Imipenem/relebactam	S	r	r	S	S	S	r/R	S	R	S
Cefiderocol	S	S	S	S/r	S/r	S/r	S/r	S/r	S/r	r
Aztreonam/avibactam	S	R	S	r/R	r/R	S/r	S/r	r/R	S	S
Cefepime/zidebactam	S	r/R	S	S/r	S/r	S/r	S/r	S/r	r/R	S
Cefepime/taniborbactam	S	r/R	S	S/r	S/r	S/r	S/r	S/r	r/R	S

Peu d'alternatives thérapeutiques sur des carbapénémases de classe B (métallo-bétalactamases) type NDM, VIM, IMP

# Antibiorésistance – Les nouveaux antibiotiques

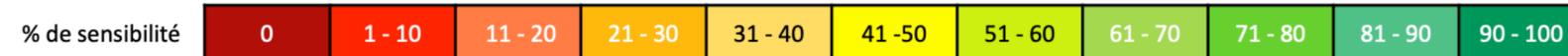
- Bactéries Gram négatif :

Source : CNR Antibiorésistance

Sensibilité des  $\beta$ -lactamines pour les souches résistantes aux carbapénèmes réceptionnées au CNR de la résistance aux antibiotiques (sites du Kremlin-Bicêtre et de Besançon, période 2017-2021)



	<i>Enterobacterales</i>					<i>P. aeruginosa</i>		<i>A. baumannii</i>
	Non EPC	KPC	NDM	VIM	OXA-48	AmpC ↑ + OprD +/-Efflux	MBL	CARBA
Prévalence de la sensibilité (% de souches sensibles) parmi les souches résistantes aux carbapénèmes	33 %	2 %	15 %	6 %	43 %	92 %	4 %	99 %
Céfotaxime / Ceftriaxone	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red
Céfépime	Yellow	Red	Red	Yellow	Light Green	Yellow	Red	Red
Ceftolozane-tazobactam	Light Orange	Red	Red	Red	Yellow	Light Green	Red	Red
Ceftazidime	Red	Red	Red	Red	Yellow	Red	Red	Red
Ceftazidime-avibactam	Green	Green	Red	Red	Green	Light Green	Red	Red
Imipénème	Light Green	Yellow	Yellow	Light Green	Green	Red	Red	Red
Imipénème-relebactam	Green	Green	Red	Yellow	Green	Light Green	Red	Red
Méropénème	Green	Light Green	Yellow	Green	Green	Red	Red	Red
Méropénème-vaborbactam	Green	Green	Yellow	Green	Green	Red	Red	Red
Aztréonam	Light Orange	Red	Light Orange	Yellow	Yellow	Light Orange	Light Green	Red
Aztréonam + ceftazidime-avibactam	Green	Green	Light Green	Light Green	Green	Light Green	Light Green	Red
Céfidérocol	Light Green	Green	Light Green	Green	Green	Light Green	a	b



<sup>a</sup> Attention seulement 17 % de sensibilité chez les souches productrices de l'enzyme NDM  
<sup>b</sup> Attention seulement 21 % de sensibilité chez les souches productrices de l'enzyme NDM

# Antibiorésistance – Les nouveaux antibiotiques

## The urgent need for metallo-β-lactamase inhibitors: an unattended global threat

Maria F Mojica\*, Maria-Agustina Rossi\*, Alejandro J Vila, Robert A Bonomo

Due to their superior tolerability and efficacy, β-lactams are the most potent and prescribed class of antibiotics in the clinic. The emergence of resistance to those antibiotics, mainly due to the production of bacterial enzymes called β-lactamases, has been partially solved by the introduction of β-lactamase inhibitors, which restore the activity of otherwise obsolete molecules. This solution is limited because currently available β-lactamase inhibitors only work against serine β-lactamases, whereas metallo-β-lactamases continue to spread, evolve, and confer resistance to all β-lactams, including carbapenems. Furthermore, the increased use of antibiotics to treat secondary bacterial pneumonia in severely sick patients with COVID-19 might exacerbate the problem of antimicrobial resistance. In this Personal View, we summarise the main advances accomplished in this area of research, emphasise the main challenges that need to be solved, and the importance of research on inhibitors for metallo-β-lactamases amidst the current pandemic.



Lancet Infect Dis 2022; 22: e28–34

Published Online July 8, 2021  
[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30868-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30868-9)

\*Contributed equally  
Infectious Diseases Department, School of Medicine, Case Western Reserve University, Cleveland, OH, USA (M F Mojica PhD); Research

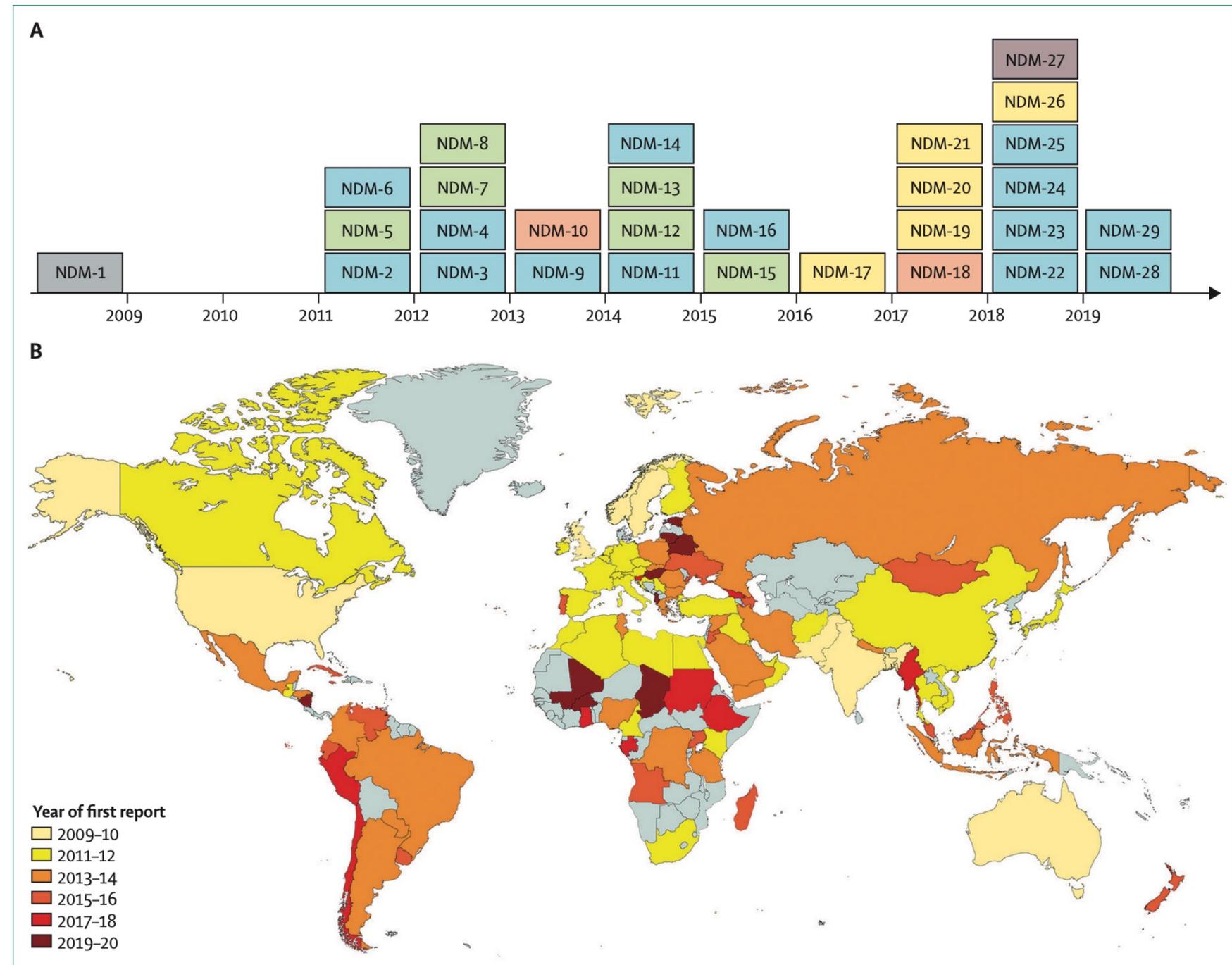
European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases (2023) 42:471–480  
<https://doi.org/10.1007/s10096-023-04576-y>

ORIGINAL ARTICLE

## Genetic and enzymatic characterization of two novel *bla*<sub>NDM-36, -37</sub> variants in *Escherichia coli* strains

Wanshan Ma<sup>1</sup> · Bo Zhu<sup>2</sup> · Wen Wang<sup>3</sup> · Qian Wang<sup>4</sup> · Xiaodi Cui<sup>5</sup> · Yujiao Wang<sup>1</sup> · Xiutao Dong<sup>1</sup> · Xiaofeng Li<sup>1</sup> · Jianping Ma<sup>1</sup> · Fang Cheng<sup>1</sup> · Xiaohong Shi<sup>1</sup> · Liang Chen<sup>6,7</sup> · Siqiang Niu<sup>3</sup> · Mingju Hao<sup>1</sup>

➤ Plus de 40 variants à l'heure actuelle...



## Céfidérol, Fetcroja® :

- Molécule approuvée en 2020 par l'EMA dans le « *traitement des infections à Gram négatif aérobies avec options thérapeutiques de traitement limitées* »
- Spectre anti Enterobacterales et anti Pseudomonas
- Mais possibilité de résistance → A tester en CMI



Détermination CMI Céfidérol difficile !!

Recommandations CA-SFM et CNR Antibiorésistance :

<sup>7</sup> La CMI du céfidérol doit être déterminée par microdilution en milieu liquide : pour le choix des réactifs, se référer aux **évaluations réalisées par le CNR de la résistance aux antibiotiques**. Les autres méthodes de détermination de la CMI (bandelettes à gradient de concentration) ne doivent pas être utilisées pour cet antibiotique. La méthode par microdilution nécessite l'utilisation d'un bouillon Mueller-Hinton dépleted en fer et une lecture spécifique doit être réalisée (**instructions techniques et règles spécifiques de lecture consultables sur le site de l'EUCAST**).

# Antibiorésistance – Les nouveaux antibiotiques

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

## RESEARCH SUMMARY

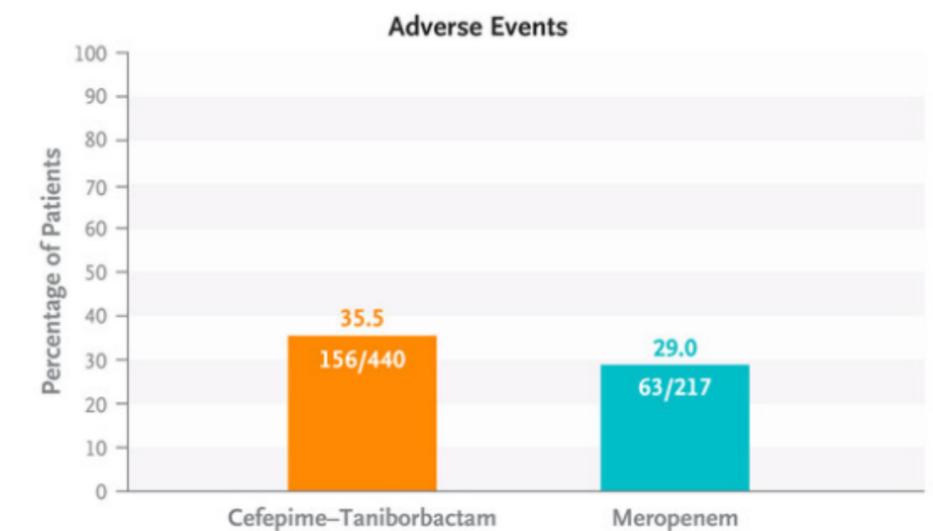
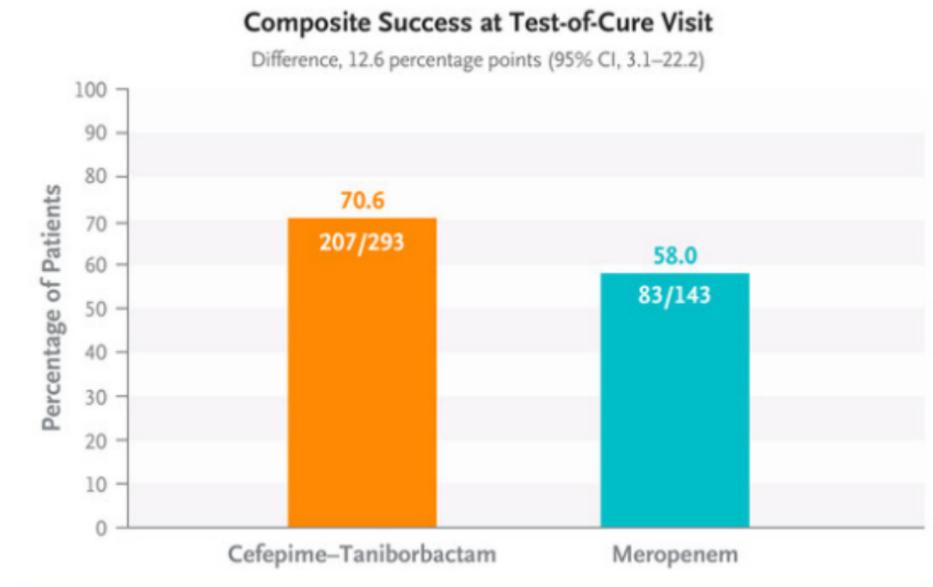
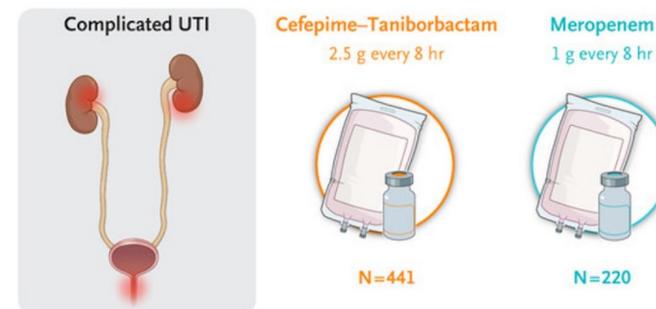
### Cefepime–Taniborbactam in Complicated Urinary Tract Infection

Wagenlehner FM et al. DOI: 10.1056/NEJMoa2304748

#### CLINICAL PROBLEM

Complicated urinary tract infection (UTI), including acute pyelonephritis, is responsible for ≥600,000 hospital admissions per year in the United States, with considerable health care costs. The efficacy and safety of cefepime–taniborbactam, an investigational β-lactam and β-lactamase inhibitor combination, in comparison with standard treatment with meropenem, are unknown.

#### CLINICAL TRIAL



## Cefepime – taniborbactam

- Indiquée dans les infections urinaires compliquées
- Etude phase III terminée en 2023
- Publication 2024 NEJM

Mais Février 2024 : rejet de la demande FDA

## FDA rejects new drug application for cefepime-taniborbactam

News brief | February 27, 2024

Chris Dall, MA

Topics: [Antimicrobial Stewardship](#)

FEBRUARY 26, 2024

## FDA Rejects Application for Cefepime–Taniborbactam

By IDSE News Staff

## Céfépime – zidebactam

Successful Use of Cefepime-Zidebactam (WCK 5222) as a Salvage Therapy for the Treatment of Disseminated Extensively Drug-Resistant New Delhi Metallo- $\beta$ -Lactamase-Producing *Pseudomonas aeruginosa* Infection in an Adult Patient with Acute T-Cell Leukemia

Praveen Kumar Tirlangi,<sup>a</sup> Bala Saheb Wanve,<sup>b</sup> Ramakanth Reddy Dubbudu,<sup>c</sup> Boorgula Sushma Yadav,<sup>d</sup> L. Siva Kumar,<sup>e</sup> Anand Gupta,<sup>f</sup> Racha Amarthya Sree,<sup>g</sup> Hari Priya Reddy Challa,<sup>h</sup> P. Naveen Reddy<sup>h</sup>

- Données encourageantes sur le traitement des Pyo NDM
- Molécule en phase 3 dans infections urinaires (résultats Mai 2024)

## Aztreonam – avibactam, Emblaveo<sup>®</sup> (1,5/0,5)

- Indiquée dans les infections abdominales compliquées, les pneumonies nosocomiales dont PAVM, infections urinaires compliquées
- Indiquée dans le traitement des infections à BGN avec options thérapeutiques limitées
- Molécule approuvée le 22 Avril 2024 par l'EMA
- SMR important (avis HAS Janv. 2024) mais absence d'ASMR

# Antibiorésistance – Les nouveaux antibiotiques

## Aztreonam – avibactam, Emblaveo® (1,5/0,5)

Clinical Infectious Diseases

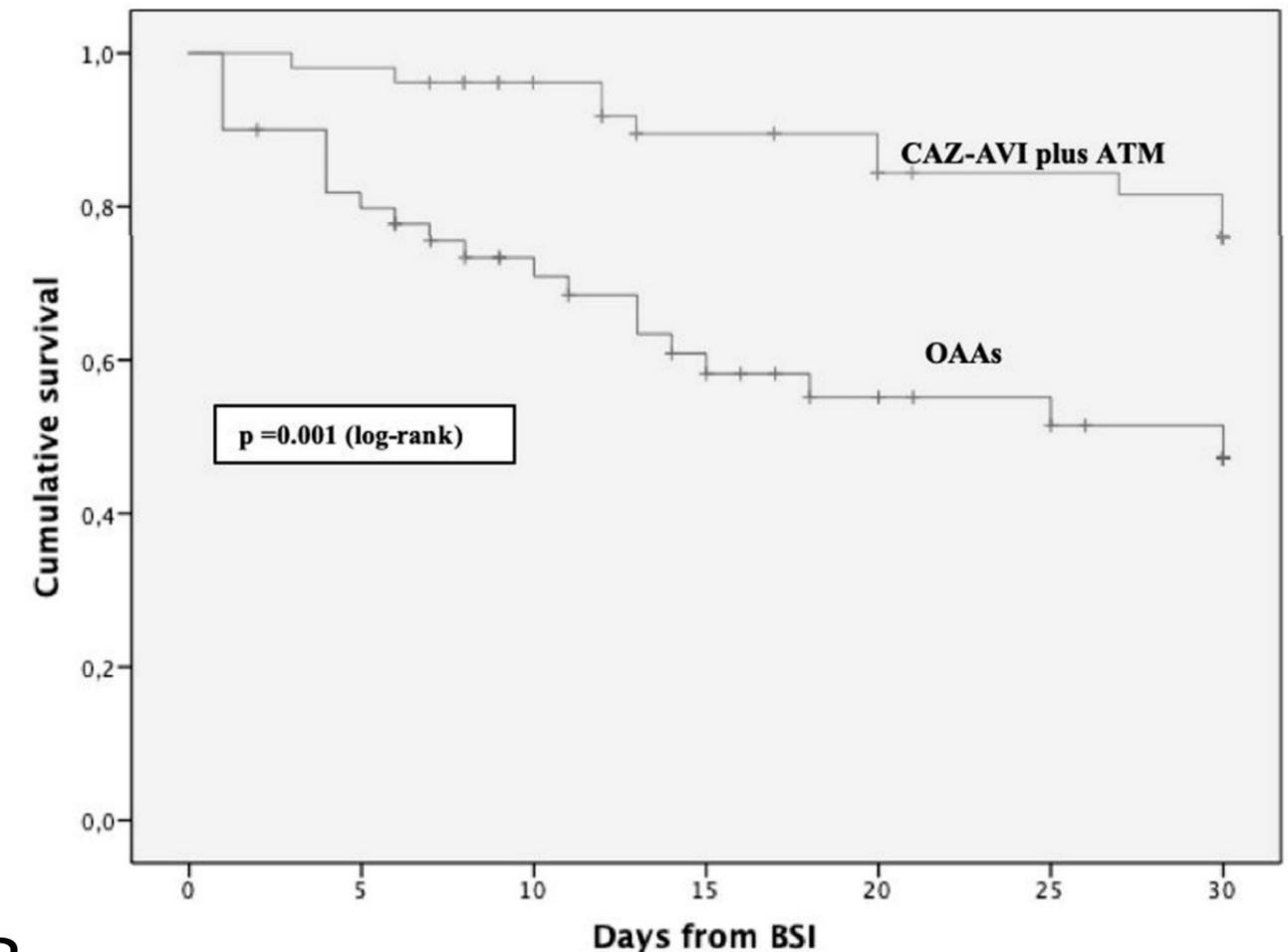
MAJOR ARTICLE



### Efficacy of Ceftazidime-avibactam Plus Aztreonam in Patients With Bloodstream Infections Caused by Metallo- $\beta$ -lactamase-Producing Enterobacterales

Marco Falcone,<sup>1</sup> George L. Daikos,<sup>2</sup> Giusy Tiseo,<sup>1</sup> Dimitrios Bassoulis,<sup>2</sup> Cesira Giordano,<sup>3</sup> Valentina Galfo,<sup>1</sup> Alessandro Leonildi,<sup>3</sup> Enrico Tagliaferri,<sup>1</sup> Simona Barnini,<sup>3</sup> Spartaco Sani,<sup>4</sup> Alessio Farcomeni,<sup>5</sup> Lorenzo Ghiadoni,<sup>6</sup> and Francesco Menichetti<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Clinical and Experimental Medicine, Infectious Diseases Unit, University of Pisa, Pisa, Italy, <sup>2</sup>First Department of Medicine, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece, <sup>3</sup>Microbiology Unit, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, Pisa, Italy, <sup>4</sup>Infectious Disease Unit, Livorno Hospital, Livorno, Italy, <sup>5</sup>Department of Economics and Finance, University of Rome "Tor Vergata," Rome, Italy, and <sup>6</sup>Emergency Medicine Department, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, University of Pisa, Pisa, Italy



Molécule importante pour le traitement des MBL classe B

Arrivée sur le marché imminente : suivre les résistances !!

## Ceftolozane/tazobactam, Zerbaxa®

- Molécule approuvée en 2015 par l'EMA dans le traitement des infections compliquées (abdominales, urinaires, pneumopathies, bactériémies)
- Spectre anti *P. aeruginosa* +++

## Ceftazidime/avibactam, Zavicefta®

- Molécule approuvée en 2016 par l'EMA dans le traitement des infections compliquées (abdominales, urinaires, pneumopathies, bactériémies)
- Spectre anti Enterobacterales +++

# Antibiorésistance – Les nouveaux antibiotiques

Sensibilité des  $\beta$ -lactamines pour les souches résistantes aux carbapénèmes réceptionnées au CNR de la résistance aux antibiotiques (sites du Kremlin-Bicêtre et de Besançon, période 2017-2021)

	<i>Enterobacterales</i>					<i>P. aeruginosa</i>		<i>A. baumannii</i>
	Non EPC	KPC	NDM	VIM	OXA-48	AmpC ↑ + OprD +/-Efflux	MBL	CARBA
Prévalence de la sensibilité (% de souches sensibles) parmi les souches résistantes aux carbapénèmes	33 %	2 %	15 %	6 %	43 %	92 %	4 %	99 %
Ceftolozane-tazobactam	Orange	Red	Red	Red	Yellow	Green	Red	Red
Ceftazidime-avibactam	Green	Green	Red	Red	Green	Green	Red	Red

- Ceftolozane/tazobactam : meilleur spectre anti-pyo
- Ceftazidime/avibactam : actif sur carbapénémases classes A et D
  - Mais aucune action sur classe B

## Evolution de la résistance aux nouvelles molécules :

Mécanismes de résistance à Cefta/avi et cefto/tazo déjà décrits

Emergence de résistance sous monothérapie = 10-14% si *K. pneumoniae* CarbaR

Résistance cefta/avi par mutation restaure la sensibilité aux carbapénèmes dans KPC

> [Antimicrob Agents Chemother.](#) 2018 Apr 26;62(5):e02497-17. doi: 10.1128/AAC.02497-17.  
Print 2018 May.

### Pneumonia and Renal Replacement Therapy Are Risk Factors for Ceftazidime-Avibactam Treatment Failures and Resistance among Patients with Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections

Ryan K Shields <sup>1 2</sup>, M Hong Nguyen <sup>3 2</sup>, Liang Chen <sup>4</sup>, Ellen G Press <sup>1</sup>, Barry N Kreiswirth <sup>4</sup>,  
Cornelius J Clancy <sup>1 2 5</sup>

Case Reports > [Antimicrob Agents Chemother.](#) 2017 Feb 23;61(3):e02097-16.  
doi: 10.1128/AAC.02097-16. Print 2017 Mar.

### Emergence of Ceftazidime-Avibactam Resistance Due to Plasmid-Borne *bla*<sub>KPC-3</sub> Mutations during Treatment of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infections

Ryan K Shields <sup>1 2</sup>, Liang Chen <sup>3</sup>, Shaoji Cheng <sup>1</sup>, Kalyan D Chavda <sup>3</sup>, Ellen G Press <sup>1</sup>,  
Avin Snyder <sup>1</sup>, Ruchi Pandey <sup>3</sup>, Yohei Doi <sup>1</sup>, Barry N Kreiswirth <sup>3</sup>, M Hong Nguyen <sup>4 2</sup>,  
Cornelius J Clancy <sup>1 2 5</sup>

## Evolution de la résistance aux nouvelles molécules :

Idem chez *P. aeruginosa*

Surexpression AmpC et mutations chromosomiques dans les gènes associés

> [Antimicrob Agents Chemother.](#) 2021 May 18;65(6):e00124-21. doi: 10.1128/AAC.00124-21.  
Print 2021 May 18.

### Emergence of Resistance to Ceftazidime–Avibactam in a *Pseudomonas aeruginosa* Isolate Producing Derepressed *bla*<sub>PD</sub>C in a Hollow–Fiber Infection Model

G L Drusano<sup>1</sup>, Robert A Bonomo<sup>2 3 4 5 6 7 8</sup>, Steven M Marshall<sup>3</sup>, Laura J Rojas<sup>2 3</sup>,  
Mark D Adams<sup>9</sup>, Maria F Mojica<sup>2 3 10</sup>, Barry N Kreiswirth<sup>11</sup>, Liang Chen<sup>11</sup>,  
Nino Mtchedlidze<sup>12</sup>, Meredith Bacci<sup>12</sup>, Michael Vicchiarelli<sup>12</sup>, Jürgen B Bulitta<sup>13</sup>,  
Arnold Louie<sup>12</sup>

> [Antimicrob Agents Chemother.](#) 2023 Oct 18;67(10):e0048023. doi: 10.1128/aac.00480-23.  
Epub 2023 Sep 11.

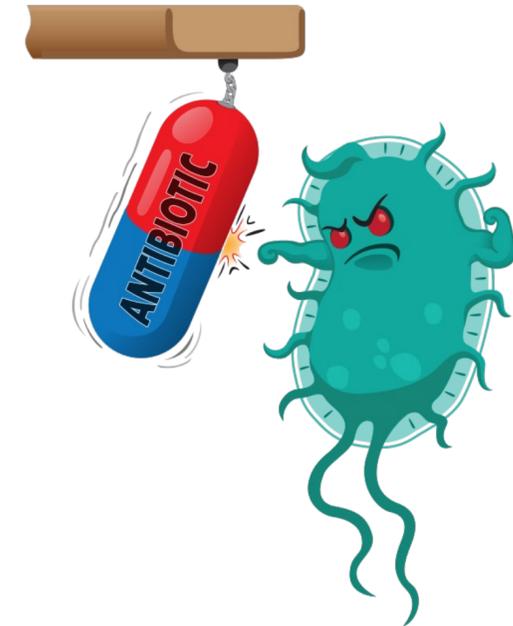
### Characterization of *Pseudomonas aeruginosa* resistance to ceftolozane–tazobactam due to *ampC* and/or *ampD* mutations observed during treatment using semi–mechanistic PKPD modeling

Luc Deroche<sup>1 2 3</sup>, Vincent Aranzana-Climent<sup>1</sup>, Albane Rozenholc<sup>1</sup>, Laure Prouvensier<sup>1 4</sup>,  
Léa Darnaud<sup>1</sup>, Nicolas Grégoire<sup>1 4</sup>, Sandrine Marchand<sup>1 4</sup>, Marie-Cécile Ploy<sup>3 5</sup>,  
Bruno François<sup>3 6 7</sup>, William Couet<sup>1 4</sup>, Olivier Barraud<sup>3 5 7</sup>, Julien M Buyck<sup>1</sup>

# Antibiorésistance – Evolution résistances

Résistance à Aztreonam/avibactam déjà décrites

Mais fréquence plus faible que pour ceftazidime/avibactam  
et augmentation de CMI plus faible



Wu et al. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials* (2023) 22:49  
<https://doi.org/10.1186/s12941-023-00605-y>

Annals of Clinical Microbiology  
and Antimicrobials

*J Antimicrob Chemother* 2022; **77**: 98–111  
doi:10.1093/jac/dkab346 Advance Access publication 26 September 2021

Journal of  
Antimicrobial  
Chemotherapy

BRIEF REPORT

Open Access



Resistance to aztreonam-avibactam due to a  
mutation of SHV-12 in *Enterobacter*

Shikai Wu<sup>1</sup>, Ke Ma<sup>1</sup>, Yu Feng<sup>1,2</sup> and Zhiyong Zong<sup>1,2,3,4\*</sup>

**Selection and characterization of mutational resistance to  
aztreonam/avibactam in  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacterales**

Shazad Mushtaq<sup>1</sup>, Anna Vickers<sup>1</sup>, Nicholas Ellaby<sup>1</sup>, Neil Woodford<sup>1</sup> and David M. Livermore<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Antimicrobial Resistance and Healthcare Associated Infections Reference Unit, Public Health England National Infection Service, London, UK; <sup>2</sup>Norwich Medical School, University of East Anglia, Norwich, UK

# Antibiorésistance – Les nouveaux antibiotiques

## Méropénème/vaborbactam, Vaborem®

- Molécule approuvée en 2018 par l'EMA dans le traitement des infections compliquées (abdominales, urinaires, pneumopathies, bactériémies)

## Imipénème/relebactam, Recarbrio®

- Molécule approuvée en 2020 par l'EMA dans le traitement des pneumopathies, bactériémies associées ou infections à Gram négatif avec options thérapeutiques limitées

	<i>Enterobacterales</i>					<i>P. aeruginosa</i>		<i>A. baumannii</i>
	Non EPC	KPC	NDM	VIM	OXA-48	AmpC ↑ + OprD +/- Efflux	MBL	CARBA
Prévalence de la sensibilité (% de souches sensibles) parmi les souches résistantes aux carbapénèmes	33 %	2 %	15 %	6 %	43 %	92 %	4 %	99 %
Imipénème-relebactam	Green	Green	Red	Yellow	Green	Green	Red	Red
Méropénème-vaborbactam	Green	Green	Yellow	Green	Green	Red	Red	Red

➤ Mais pas d'action sur classe B

## **Eravacycline, Xerava®**

- molécule approuvée en 2018 par l'EMA dans les infections abdominales compliquées (en IV). SMR important (avis HAS Janv 2024) mais absence d'ASMR.
- Disques et E-test disponibles

## **Plazomycin, Zemdri®**

- molécule approuvée en 2018 par la FDA dans les infections urinaires compliquées
- mais jamais approuvée par l'EMA car faillite du laboratoire et repreneur (Cipla) n'a pas jugé la situation médico-économique suffisante

## Points clefs :



- Quelques nouvelles molécules arrivent ou vont arriver sur le marché



- Mais difficulté à ce que le marché soit rentable pour les industriels ou à stabiliser les lignes de production → véritable défi !!



- Nécessité de réaliser des tests au cas par cas = **s'équiper en E-test ou disques !**
- Envoyer les souches aux CNR pour documentation microbiologique
- Tester les « anciennes molécules » : colistine, tigécycline, fosfomycine, rifampicine...

Aucune étude avec méthodologie assez solide permettant des recommandations

# Conclusion

- Points de vigilance sur les carbapénémases et les BLSE en France
- BGN carbaR : avenir pas si sombre sauf MBL
- Nécessité perpétuelle de nouvelles molécules
- Au laboratoire : tester sans a priori nouvelles et anciennes molécules !
- Envoyer les souches aux CNR pour suivi épidémiologique
- Discussion clinico-biologique + pharmaciens (difficulté approvisionnement)
- Lutte contre l'antibiorésistance = diminution consommation d'antibiotiques

# Remerciements

- Société Française de Microbiologie
- Pr Marie-Cécile PLOY, Dr Aurélie CHABAUD – *Mission SPARES, CHU Limoges*
- REPIA – *Santé Publique France*



Société Française  
de Microbiologie



*Merci pour votre attention*

# BIO MED 2024

LES JOURNÉES POUR L'AVENIR DE LA BIOLOGIE MÉDICALE

JEUDI 23 &  
VENDREDI 24  
MAI 2024

## Antibiothérapie – Antibiorésistance : quoi de neuf en 2024 ?

Sylvain MEYER

*Assistant Hospitalo-Universitaire  
Laboratoire de Bactériologie-Virologie-Hygiène  
Faculté de Médecine - CHU Limoges*

