



Nouveaux antibiotiques et infections à ABRI

Rémy Gauzit

Equipe mobile transversale d'infectiologie

Unité de réanimation thoracique

CHU Cochin - Paris V

A. baumannii

1980s

2000s

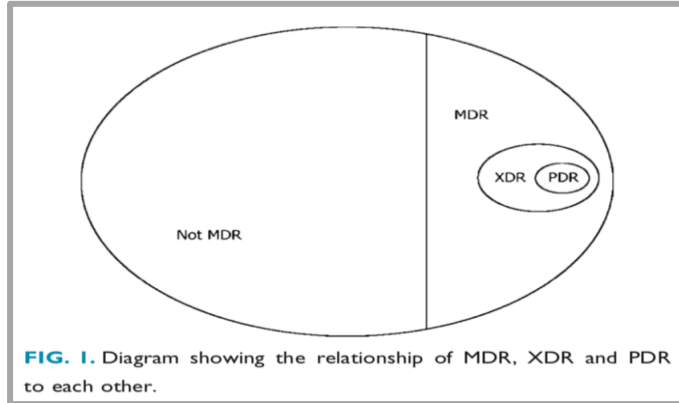


Phénotype	sauvage	Pase	Case HN	BLSE	Carbapénémase D	Carbapénémase A/B
Ticarcilline	S	R	R	R	R	R
Ticar-clav	S	SFP/R	R	SFP/R	R	R
Pipéracilline	S	SFP/R	R	R	R	R
Piper-Tazo	S	SFP/R	R	SFP/R	R	R
Ceftazidime	S	S	R	R	S	R
Céfépime	S	S	R	R	S	R
Imipénème	S	S	S	S	I/R	R

BLSE: PER-1, VEB-1, TEM, SHV, CTX-M, GES ...

Carbapénémases: classe D (OXA-23, OXA-24/40, OXA-58, OXA-143),
classe B (IMP, VIM, SIM), classe A (KPC, GES)

Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance



MDR

XDR

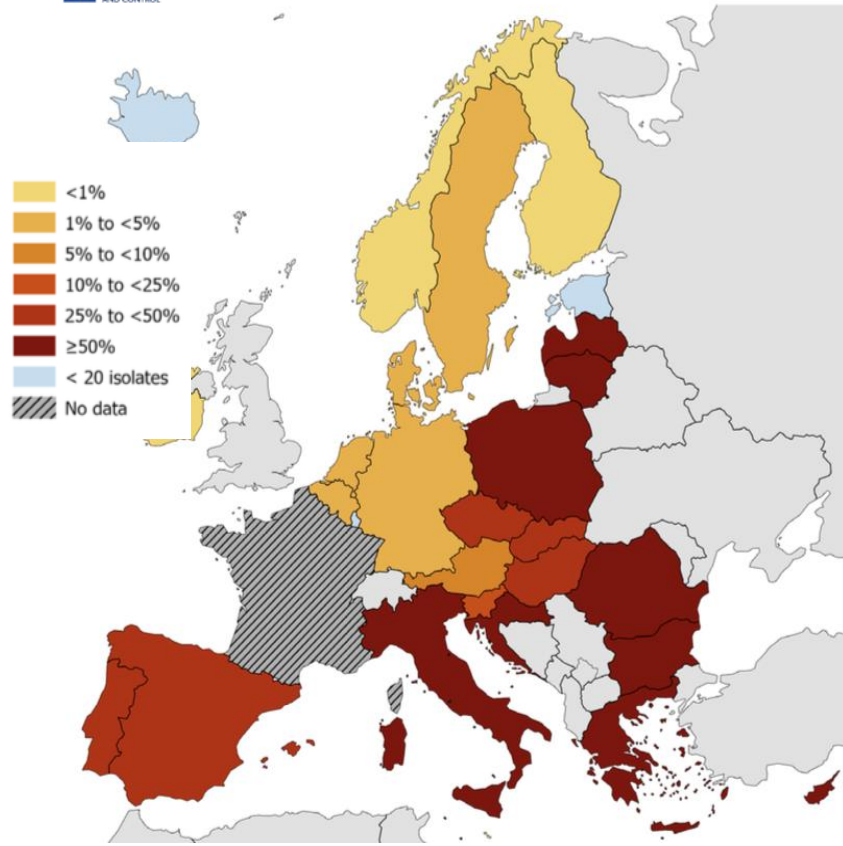
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	The isolate is non-susceptible to at least 1 agent in ≥ 3 antimicrobial categories listed in Table 4	The isolate is non-susceptible to at least 1 agent in all but 2 or fewer antimicrobial categories in Table 4.
<i>Acinetobacter</i> spp.	The isolate is non-susceptible to at least 1 agent in ≥ 3 antimicrobial categories listed in Table 5	The isolate is non-susceptible to at least 1 agent in all but 2 or fewer antimicrobial categories in Table 5.

Aminosides – Carbapénèmes - FQ anti-pyo
 C3G et C4G – Péni/inhibi anti-pyo –
 TMT/ suphamethoxazole – Peni/sulbactam –
 Polymyxines - Tétracyclines

ABRI

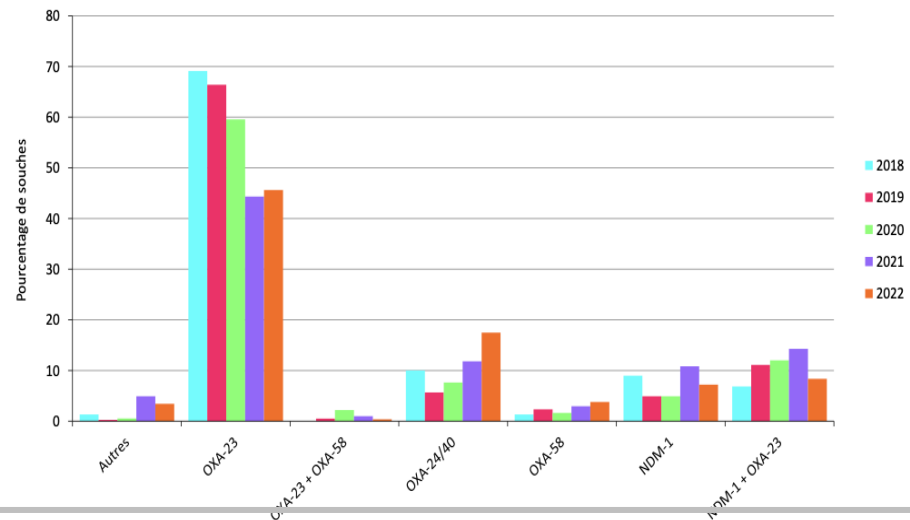


Incidence des ABRI



France (CNR rapport 2023)

ABRI estimés 8 à 10 % (plus si contexte épidémie locale)
R carba + FQ + Aminosides 4 à 8 %



Mécanisme de résistance

- Le plus souvent médiée par pompe à efflux ou OXA-B-lactamases (OXA -23, OXA 24-40 Oxa-58)
- Mais, le CDC (surveillance 2022-2023) rapporte une ↗ importante de la résistance par production de NDM

	Ceftazidime-avibactam	Ceftolozane-tazobactam
Statut	<p>AMM juin 16 IIA, IU, HAP dont PAVM Inf. bactériennes multi-R (2 g/500 mg x 3/j, en 2 h)</p>	<p>AMM oct 2015 (IIA, IU, HAP dont PAVM) (1 g/500 mg x 3/j, en 1 h)</p>
Forces	<p>Activité sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> • BLSE • AmpC • Carbapénèmases (KPC, OXA 48) 	<p>Activité sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> • BLSE (coli +++, Kp ±) • <i>P. aeruginosa</i> - R cefta et imipénème
Faiblesses	<p>Pas d'activité sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anaérobies (peu actif) • Metallo-carbapénèmases • Oxacillinases d'<i>Acinetobacter</i> 	<p>Pas d'activité sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anaérobies (peu actif) • Carbapénèmases • AmpC hyperproduite • Oxacillinases d'<i>Acinetobacter</i> <p>Pk ≠ molécule et l'inhibiteur (posologie à x 2)</p>

On oublie

Quelle est l'antibiothérapie de choix pour traiter les infections à *Acinetobacter baumannii* résistant aux carbapénèmes (CRAB) ?

2023

Position statement/recommandations IDSA et recommandations ESMID

Ampicilline-sulbactam est le traitement de référence (forte dose : ampicilline 6g/sulbactam 3g IV toutes les 8h)

Alternatives à l'evidence based-medicine

Eminence based-medicine : par le plus gradé ou le plus ancien au nom de l'expérience

Vehemence based-medicine : remplacement des preuves par les décibels de l'affirmation

Eloquence based-medicine : sans commentaires

Providence based-medicine : Dieu y retrouvera les siens

Diffidence based-medicine : ttt en désespoir de cause

Nervouness based-medicine : délire médico-légal, « au cas ou »

Confidence based-medicine : au culot

Deux autres versions



Recommandations utilisation Ampic/sulbactam
repose sur 2 méta-analyses + 1 essai randomisé
avec des effectifs faibles



Niveau de preuve faible
Mais, tous les résultats vont dans le même sens

Makris D. Indian J Crit Care Med 2018

Liu J. J Glob Antimicrob Resist 2021

Jung SY. Crit Care 2017

Comparative effectiveness and safety of colistin-based versus high-dose ampicillin/sulbactam-based combination therapy for nosocomial pneumonia caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*

- Rétrospectif – Pneumonies documentées à ABRI
- 84 Colimycine + méropénème ou Céfépime ou Pip/tazocilline
- 95 Ampi/sulbactam + minocycline
- CMI Méropénèm ≥ 32 mg/l $\rightarrow 100$ %
CMI Colimycine $< 0,5$ mg/l $\rightarrow 99$ %
CMI Ampi/sulbactam ≥ 8 mg/l $\rightarrow 99$ %
 \rightarrow classés R par EUCAST/CASFM

- Succès clinique à J14 : 23 % vs 39 % (RR 2.19 – $p < 0.001$)
- Mortalité à J28 : 61 % vs 20 % (RR 0.16 – $p = 0.024$)
- Toxicité rénale à J28 sur le score RIFLE \ll

MAIS...

Dans l'étude posologie Ampi/sulbactam
9 g/8 h en perfusion prolongée

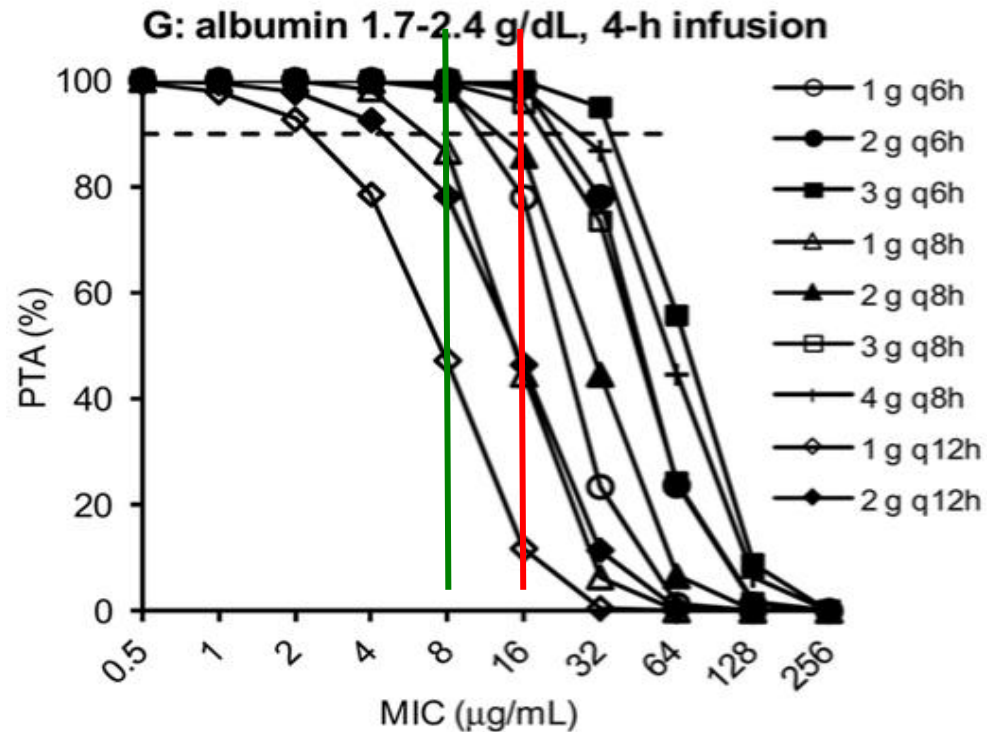
Cette étude conforte les recommandations
SPILF et IDSA de 2023

La différence de mortalité est +++



Suggérant une réelle perte de chance
si Ampi/sulbactam non-utilisé

Population pharmacokinetics and Monte Carlo simulations of sulbactam to optimize dosage regimens in patients with ventilator-associated pneumonia caused by *Acinetobacter baumannii*



PTA (>90%) d'avoir 60% T>CMI

CMI 8 mg/l

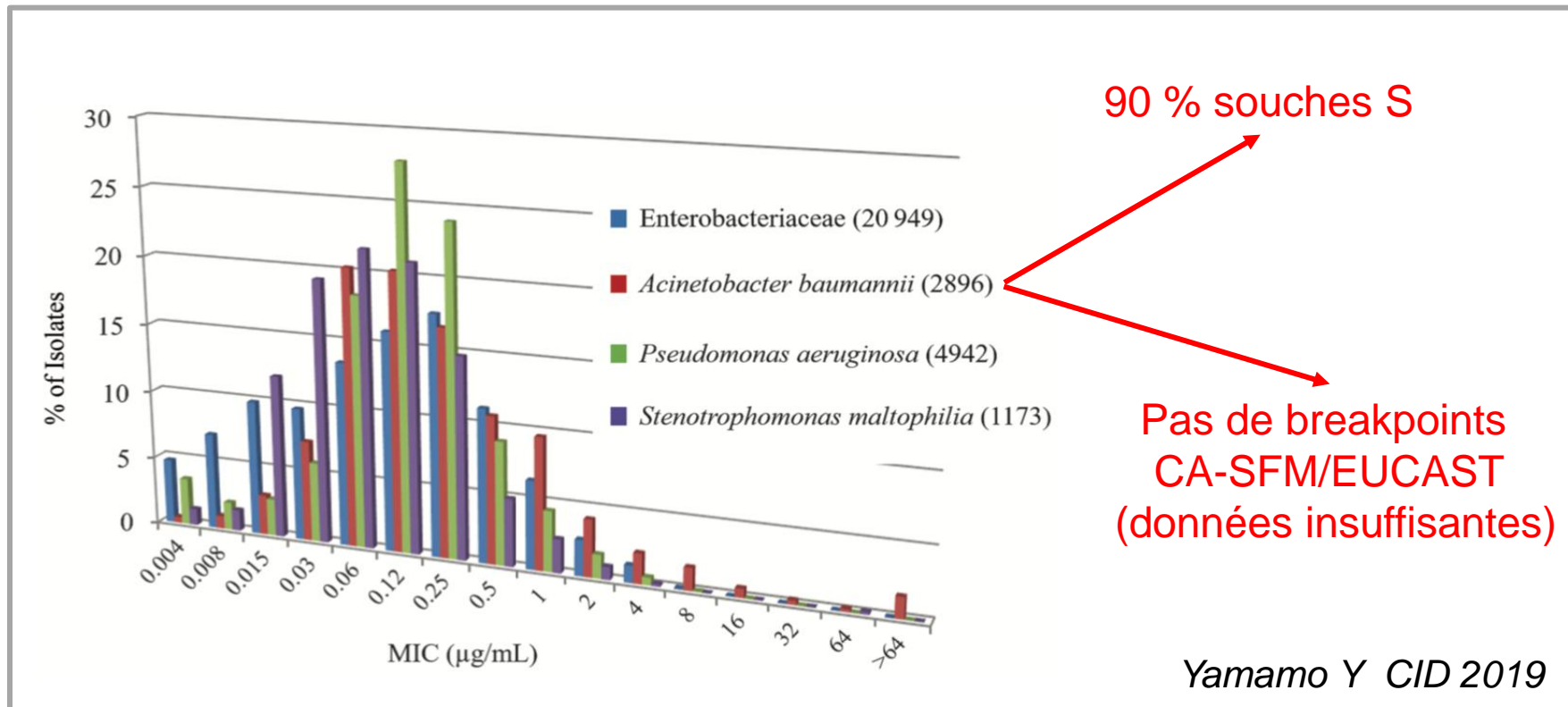
- 1 g/6 h 99 %
- 2 g/12 h 78 %
- 2 g/8 h 98 %

CMI 16 mg/l

- 2 g/6 h 99 %
- 3 g/8 h 96 %

Céfiderocol

- Céphalosporine stable/pratiquement toutes les β -lactamases et carbapénémases
- **Nouveau mécanisme d'action** (utilise les canaux ferrique) → activité sur tous les mécanismes de résistances des BGN. (y compris MBL, ABRI, *P aeruginosa* toto-R, *S maltophilia*)



Céfidérocol

Activité globalement conservée sur souche Colistine- R

Seifert H. Antibiotics 2023

Détermination de la sensibilité

- Mesure de la CMI
- Diffusion par disque non fiable

Jeannot K. CMI 2025

Pour les ABRI si R liée à une MBL type NDM



➤ sensibilité/résistance d'emblée de haut niveau
au Céfidérocol



Détection rapide est essentielle
(15 min en immunochromatographie)

Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial

Bassetti M. LID 2021

Cefiderocol versus high-dose, extended-infusion meropenem for the treatment of Gram-negative nosocomial pneumonia (APEKS-NP): a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial

Wunderink RG LID 2021

Céfiderocol n = 101
vs
BAT n = 51 (colistine 66 %)

Céfiderocol n = 145
vs
Méropénème n = 147

Globalement : efficacité clinique et mortalité similaires

MAIS :

- Surmortalité si pneumonie noso, bactériémie, choc septique surtout si *A. baumannii* ?
- Résultats décevant si souche carbapénèmes-R
- Observations ↗ CMI basale sous traitement

...

Cefiderocol- Compared to Colistin-Based Regimens for the Treatment of Severe Infections Caused by Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*

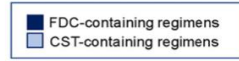
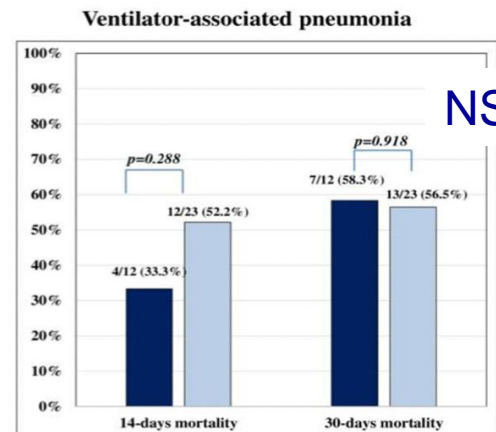
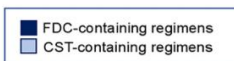
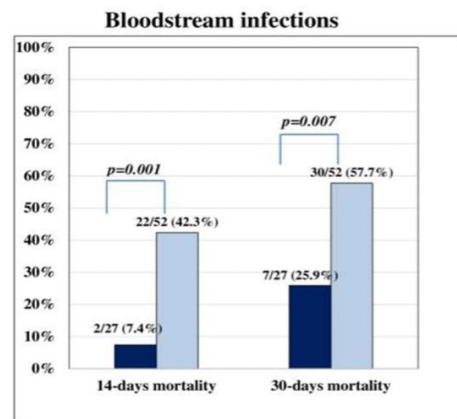
- Rétrospectif
- Céfiderocol : 15 monoT – 32 associations (tigécycline n=25)
vs
- Colistine : 13 monoT – 64 associations (tigécycline n=59)

Mortalité globale 34 % vs 59 % ($p=0,018$)
(en partie liée à la néphrotoxicité de la coli ?)

Cefiderocol- Compared to Colistin-Based Regimens for the Treatment of Severe Infections Caused by Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*

- Rétrospectif
- Céfiderocol : 15 monoT – 32 associations (tigécycline n=25)
VS
- Colistine : 13 monoT – 64 associations (tigécycline n=59)

Mortalité globale 34 % vs 59 % ($p=0,018$)



NS
Pénétration pulmonaire du céfidérocol insuffisante ?

Apparition de résistances au céfidérocol
sous traitement en monoT....

Intrapulmonary pharmacokinetic profile of cefiderocol in mechanically ventilated patients with pneumonia

- 7 patients
- Cefiderocol 2 g x 3 ou 4 (si clearance créat > 120 ml/min)
- LBA soit fin perfusion, soit 2 h après
- Concentrations plasmatiques 1, 3, 5 et 7 h, après début perfusion

Concentrations	Fin perfusion	2h après fin perfusion
Plasma	80,8 (43,6-116,0) mg/l	56,3 (20,7-102,0) mg/l
Film alvéolaire	7,63 (3,10-20,7) mg/l	10,4 (7,19-15,9) mg/l
$R_{C, A/P}$	0,211 (0,09-0,422)	0,547 (0,443-0,822)

La pénétration au niveau du film alvéolaire 34 %
Suffisante pour traiter une PAVM à BGN si CMI < 4 mg/l

Intrapulmonary Pharmacokinetic Modeling and Simulation of Cefiderocol, a Parenteral Siderophore Cephalosporin, in Patients With Pneumonia and Healthy Subjects

Kawagushi N. J Clin Pharmacol 2022

Optimal dosage regimens of cefiderocol administered by short, prolonged or continuous infusion: a PK/PD simulation study

Goutelle S. JAC 2025

RCP : posologies Céfiderocol

→ 2 g x 3 ou 4 (si clearance créat \geq 120 ml/min) en perf de 3 h

Simulations PK/PD

- Probabilité d'atteindre 100 % $fT > CMI$ dans le liquide alvéolaire \searrow significativement si $CMI \geq 4$ mg/ml ET/OU clearance créatinine > 90 ml/min
- Alors que l'on voudrait 100 % $fT > 4 \times CMI$



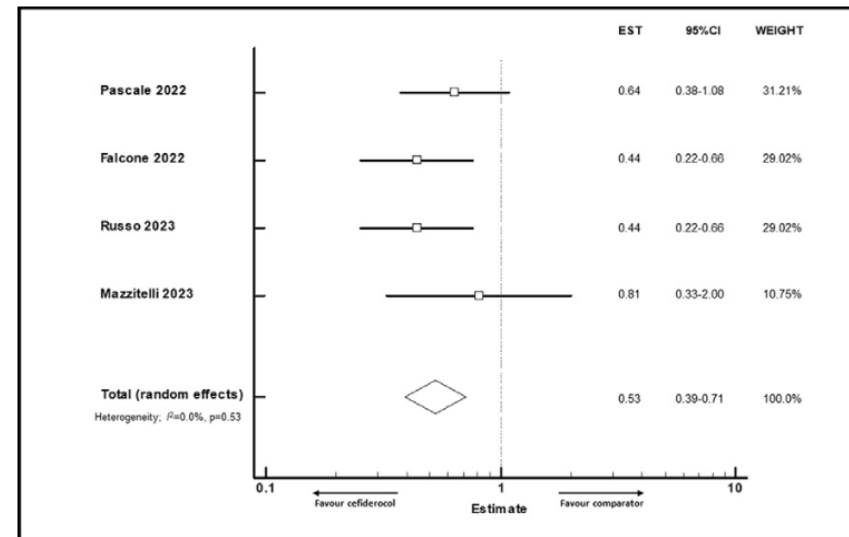
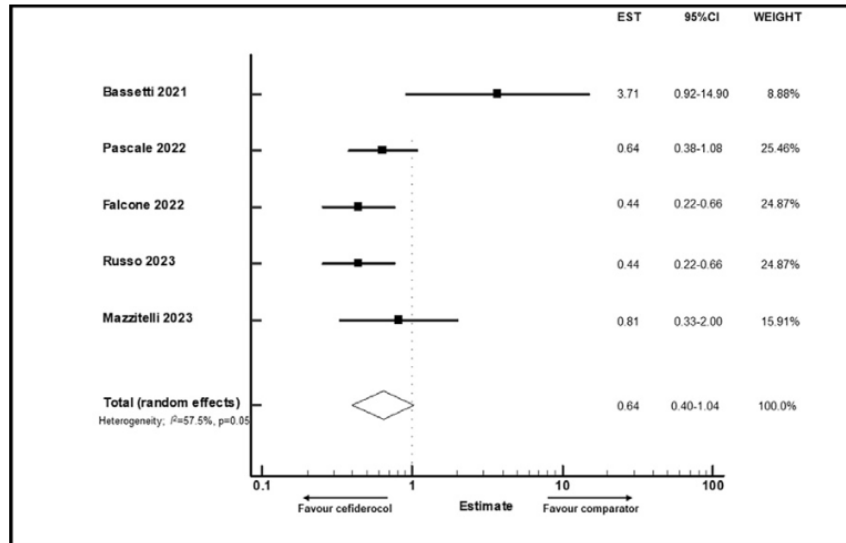
Perfusion continue ?

Stabilité jusqu'à 12 h a température ambiante

Loeulle et al., Eur J Hosp Pharm 2023

Clinical efficacy of ceftiderocol-based regimens in patients with carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: A systematic review with meta-analysis

6 études - 561 infections – 1 seule étude randomisée
 247 Céfidérol – Bi T 44 % (Fosfomycine, Tigécycline)
 314 non-Céfidérol



5 études observationnelles après ajustement/facteurs confondants

Comparison of cefiderocol and colistin-based regimens for the treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis

Zhan Y *BMC infect Dis* 2024

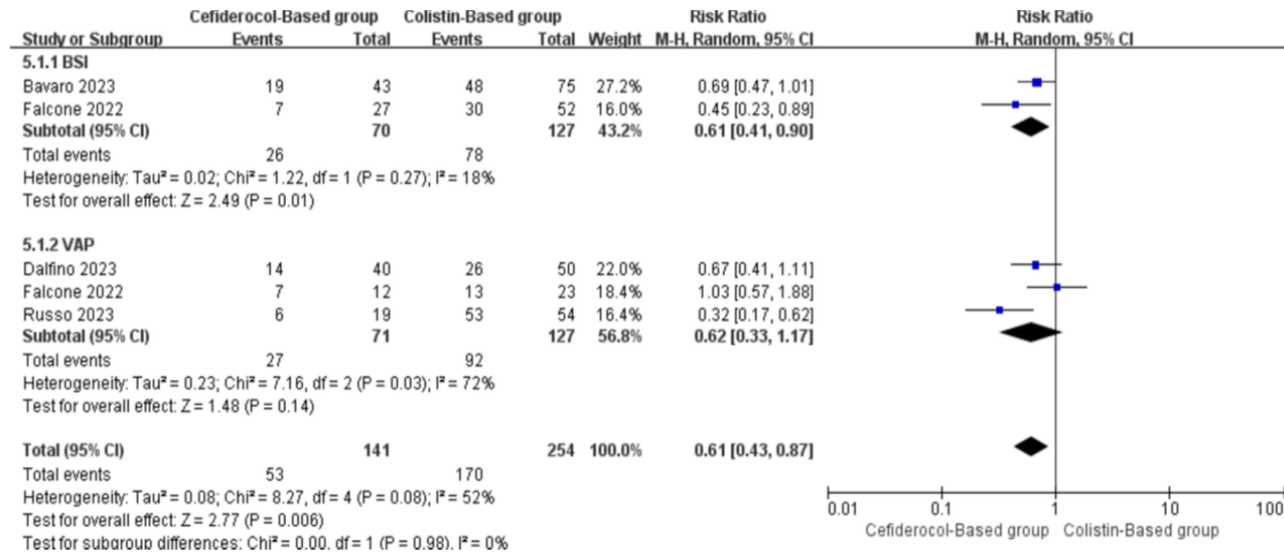
6 études observationnelles –
251 pts Céfiderocol-based vs 372 Colistine based

Résultats peu convaincants

- Mortalité globale et à J30 → en faveur Céfiderocol (RR 0.70, p 0.03)
- Pas de différence mortalité à J14 et J28

Bactériémie
26vs 76 pts

PAVM
22 vs 92 pts



Cefiderocol either in monotherapy or combination versus best available therapy in the treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: A systematic review and meta-analysis

- 736 patients céfidérocol vs 473 patients MTD (le plus svT à base de colistine)

Analyse en sous-groupes

Outcome	No of studies [References]	No of patients in monotherapy/combo group	No of events in monotherapy (%) / combination (%)	RR	95% CI	p
30-day mortality	7 ^{17,21,30,32,33,37,40}	151/82	54 (35.8)/101 (55.5)	0.64	0.43-0.91	0.024
30-day mortality (pts with BSI)	3 ^{21,30,40}	23/10	8 (34.8)/5 (50)	0.71	0.29-1.76	0.46
30-day mortality (pts with pneumonia)	4 ^{21,30,37,40}	36/13	14 (38.9)/7 (53.8)	0.66	0.18-2.43	0.54
Microbiological failure	4 ^{17,21,33,40}	79/75	30 (38)/23 (30.7)	1.41	0.61-3.29	0.43
Clinical failure	4 ^{32,33,37,40}	95/136	34 (35.8)/64 (49.3)	0.75	0.49-1.15	0.18

Aucune différence significative

(hétérogénéité significative sur les échecs microbiologiques)

MAIS, très probable biais :

- Groupe peu comparable en terme de gravité
- Patients d'une façon générale peu graves
- MonoT essentiellement chez les moins graves

Quelle est l'antibiothérapie de choix pour traiter les infections à *Acinetobacter baumannii* résistant aux carbapénèmes (CRAB) ?

2023

Ampicilline-sulbactam est le traitement de référence (forte dose : ampicilline 6g/sulbactam 3g IV toutes les 8h)

Traitement des infections graves ou à haut risque

Une association est recommandée, comportant 2 antibiotiques actifs in vitro en privilégiant une association à base d'Ampicilline-sulbactam, parmi :

- Ampicilline-sulbactam,
- Colimycine,
- Aminoglycosides,
- Tigécycline,
- Meropénème (si CMI < 8mg/L, à dose élevée en perfusion prolongée)

Les associations Colimycine-Carbapénèmes et Colimycine-Rifampicine ne sont pas recommandées.

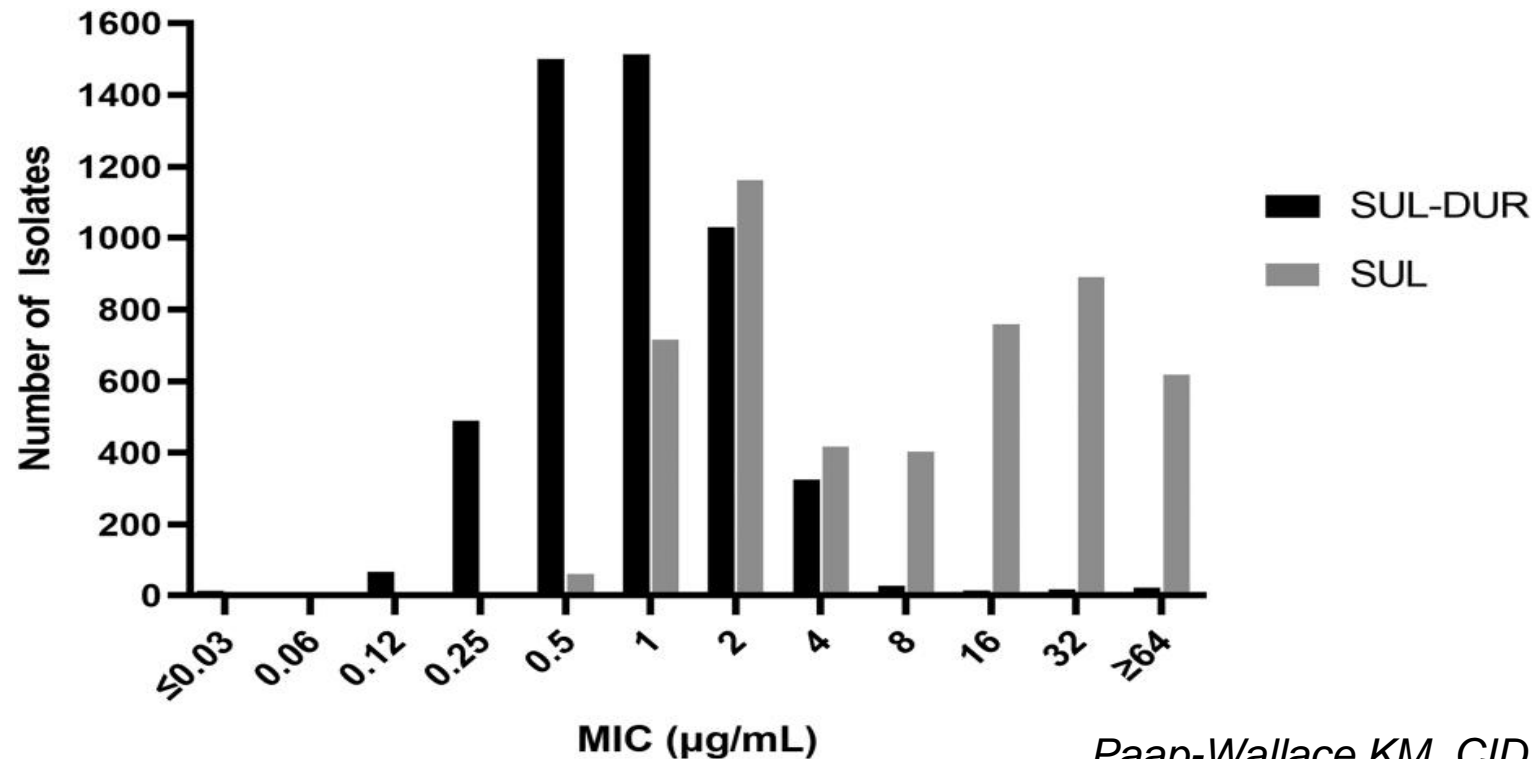
Le Céfiderocol ne doit être utilisé qu'en l'absence d'autre alternative et en association.

β-lactamines/inhibiteur ?

	BLSE	AmpC	Carbapénémases			<i>Pseudomonas spp</i>	<i>Acinétobacter</i>
			KPC	Oxa-48 like	MBL		
Ceftaroline/avibactam	++	++	+	-	-	-	-
Aztréonam/avibactam	++	++	++	+	++	+	-
Imipenem/relebactam	++	++	++	-	-	++	-
Mero/vaborbactam	++	++	++	-	-	-	-
Cefépime/zidebactam	++	++	++	+	-	++	±
Mero/nacubactam	++	++	++	++	-	++	±
Cefépime/taniborbactam	++	++	++	++	++	++	-
Céfépime/enmetazo	++	++	+	++	-	-	-
Mero/xeruborbactam	++	++	+	++	+	+	+
Imipenem/funobactam	++	++	++	++	-	-	±
Durlobactam/sulbactam	++	+	+	+	-	-	++

	BLSE	Amp C	Carbapénémases			<i>Pseudomonas spp</i>	<i>Acinétobacter</i>
			KPC	Oxa-48 like	MBL		
Sulbactam/durlobactam	++	+	+	+	-	-	++

- Association de 2 inhibiteurs développée spécifiquement pour restaurer l'activité antibactérienne du sulbactam sur les ABRI
- Synergie avec l'imipénème



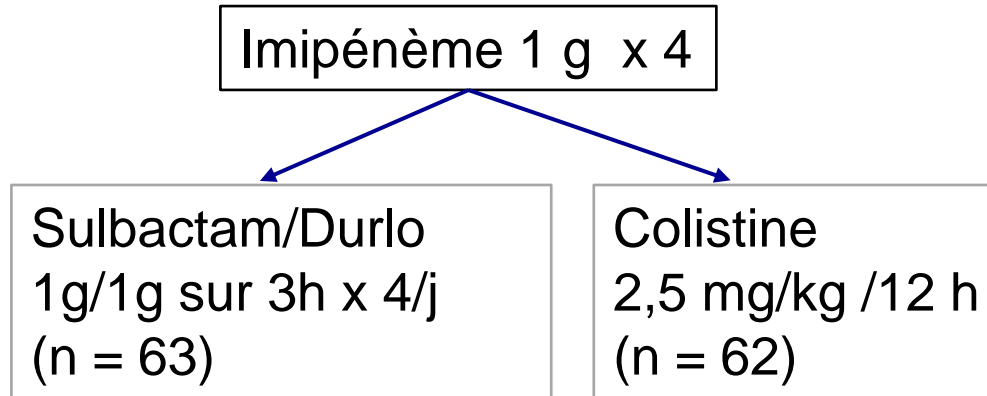
***Acinetobacter baumannii* Resistance to Sulbactam/Durlobactam: A Systematic Review**

9754 souche *A. baumannii* - R si CMI \geq 8 mg/l

- Résistance globale 2,3 %
- Résistance si ABRI 3,4 %
- Résistance si Colistine-R 3,7 %
- Résistance si souche NDM 100 %

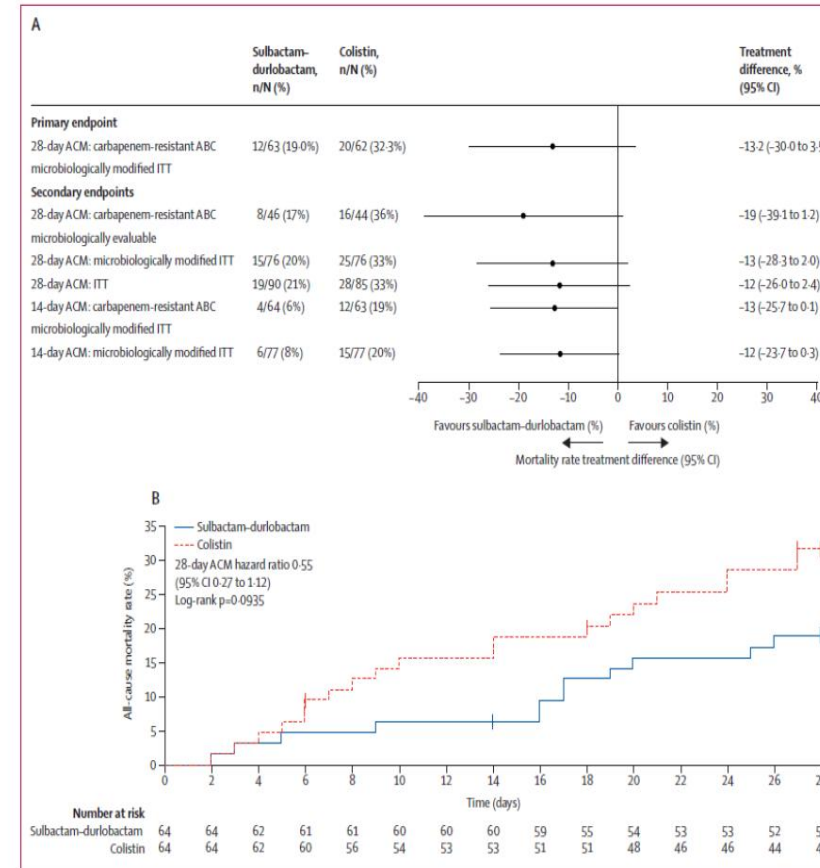
Efficacy and safety of sulbactam–durlobactam versus colistin for the treatment of patients with serious infections caused by *Acinetobacter baumannii*–*calcoaceticus* complex: a multicentre, randomised, active-controlled, phase 3, non-inferiority clinical trial (ATTACK)

Etude randomisée
+ 1 cohorte observationnelle
de 28 patients résistants ou
intolérants à la coli



Essentiellement pneumonies à *A. baumannii*
Quelques bactériémies
Critère principal : mortalité J28
Etude de non-infériorité (marge 20 %)

AMM aux USA en mai 2023
(PAVM – Bactériémie)



Eravacycline

- 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 (non publié)
- IIA : non infériorité vs méropénème
- **MAIS cycline...données Pk limites (Cmax peu élevées proches des CMI...)**

Sutcliffe JA *et al.* AAC 2013

Zhanel GG *Drugs* 2016

Solomkin J *CID* 2018

Conclusions

- Infections à *A. baumannii* ≈ « maladie orpheline »
- Ne pas oublier les anciennes molécules
- Tester de manière adéquate (mesure CMI, détection rapide NDM)
- De plus en plus nécessité ATB à « la carte » ou aux « petits oignons » (optimisation Pk/Pd, posologies, associations...) où toute erreur se paie cher (les bactéries sont capables de tout...)
- Discussion/aide avec microbiologistes, infectiologues, pharmaciens