

jeudi 28
vendredi 29
novembre 2019

Campus Capgemini
Les Fontaines -
67 route de Chantilly
Gouvieux
60501 Chantilly Cedex
France

7^{es}
JOURNÉES
du GREPI



Quels pyogènes chez l'immunodéprimé hors transplantation?

Dr Matthieu Lafaurie
Unité Mobile d'infectiologie (U2i)
Hôpital Saint-Louis, Paris

Introduction

- Infection pulmonaire: **infection fréquente** chez l'immunodéprimé
- Spectre infections potentiellement élargi car traitement des maladies onco/hémato et auto-immunes plus fréquents et plus prolongés, nouvelles bio-thérapies, CarT cells..., espérance de vie des patients prolongée.
- Types de pathogènes et sévérité infections liés au type de déficit immunitaire sous jacent ainsi que profondeur et durée de l'immuno-suppression.

Données express

- Insuffisance respiratoire aigue (IRA): jusqu'à 60 % des admissions en soins intensifs chez les patients d'onco/hématologie (Azoulay 2013)
- Pneumonies bactériennes: cause numéro 1 d'IRA chez les patients cancéreux, représentant 30% des admissions en soins intensifs (Azoulay 2004/2017)
- 10% des patients hospitalisés pour pneumopathie communautaire et jusqu'à 30% des patients avec pneumopathie sévère acquise à l'hôpital en USI ont un cancer (Ruiz 1999)

Fréquence pneumonies bactérienne

- Pneumonie bactérienne chez 20 à 30% des patients après chimiothérapie d'induction pour **leucémie aiguë** (MDS, LAM > LAL) et chez 15% des patients après HSCT (Garcia 2013)
- Pneumonie bactérienne: complication respiratoire la plus fréquente **après chimiothérapie pour lymphome**: 25% des patients.
- Incidence plus réduite après chimio pour cancer solide (5% cancer poumon) mais moins de données (Lee 2008)
- VIH: incidence accrue pneumonies bactériennes (8.5 cas pour 100 patient-années), représente 10% des admissions (étude observationnelle prospective sur 600 patients) (Afessa 2000)

- Incidence cumulée pneumopathie bactérienne:
transplantation pulmonaire: 30% à 18 mois, cardiaque ou hépatique 10% à 12 mois, rénale 5 % à 12 mois (Aguilar-Guisado 2007; Cisneros 1998; Chang 2004)
- Inhibiteurs de checkpoint: pneumonies bactériennes: 1.8% (mélanome) à 10% (cancer poumon) des patients (Fujita 2019)
- Corticothérapie: risqué accru de pneumonie

Risque infection et type de déficit immunitaire

Classiquement:

- **Déficit humoral:** germes encapsulés (*Streptococcus pneumoniae*, *H. influenzae*) et potentiellement *Mycoplasma pneumoniae*.
- **Déficit cellulaire T:** virus (CMV), bactéries intracellulaires (*Legionella*, mycobactéries), champignons (*Pneumocystis*, *Aspergillus* spp., *Mucorales* spp., *Histoplasma*, *Cryptococcus* spp., *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatidis* ...), *Nocardia* spp.
- **Neutropénie:** pneumonies à *Staphylococcus aureus*, bacilles à Gram négatif (*P. aeruginosa* et autres), infections fongiques (*Aspergillus* spp. *Mucorales* spp.)
- **Anti-TNF α :** mycobactéries, champignons (*Pneumocystis*), *Legionella*

Type d'immunodépression	Bactéries/mycobactéries	Champignon	Virus
Neutropénie	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Aspergillus sp.</i>	
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		
	<i>Klebsiella</i>	Zygomycètes	
	<i>Escherichia coli</i>		
	Autres entérobactéries		
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	<i>Fusarium</i>	
	<i>Acinetobacter baumannii</i>		
Déficit humoral	<i>Streptococcus pneumoniae</i>		
	<i>Haemophilus influenzae</i>		
Déficit cellulaire	<i>Legionella</i>	<i>Pneumocystis jiroveci</i>	Virus respiratoires communautaires
	Mycobactéries	<i>Toxoplasma gondii</i>	
	<i>Nocardia</i>	<i>Aspergillus sp.</i>	Herpèsvirus : cytomégalo virus Herpes Simplex

Données Hôpital Saint-Louis

Merci Dr JL DONAY

- Période du 16/11/2018 au 15/11/2019
 - Hôpital Saint-Louis (500 lits):
 - **Hématologie**: greffe de moelle, LA adulte, ados, séniors, lymphomes (/VIH), myélome, autogreffe de moelle
 - **Oncologie, radiothérapie, neuro-oncologie**
 - **Réanimation médicale**
 - **Dermatologie**: lymphomes cutanés, mélanomes
 - **Pneumologie**
 - **Maladies Infectieuses**
 - **Néphrologie**: transplantation rénale
- 270 prélèvements respiratoires, significatifs
ECBC (68%), PDP (15%), aspi bronchique/trachéale (11%), LBA (6%).

Pyogènes isolés en 1 an (270 prélèvements respiratoires positifs)

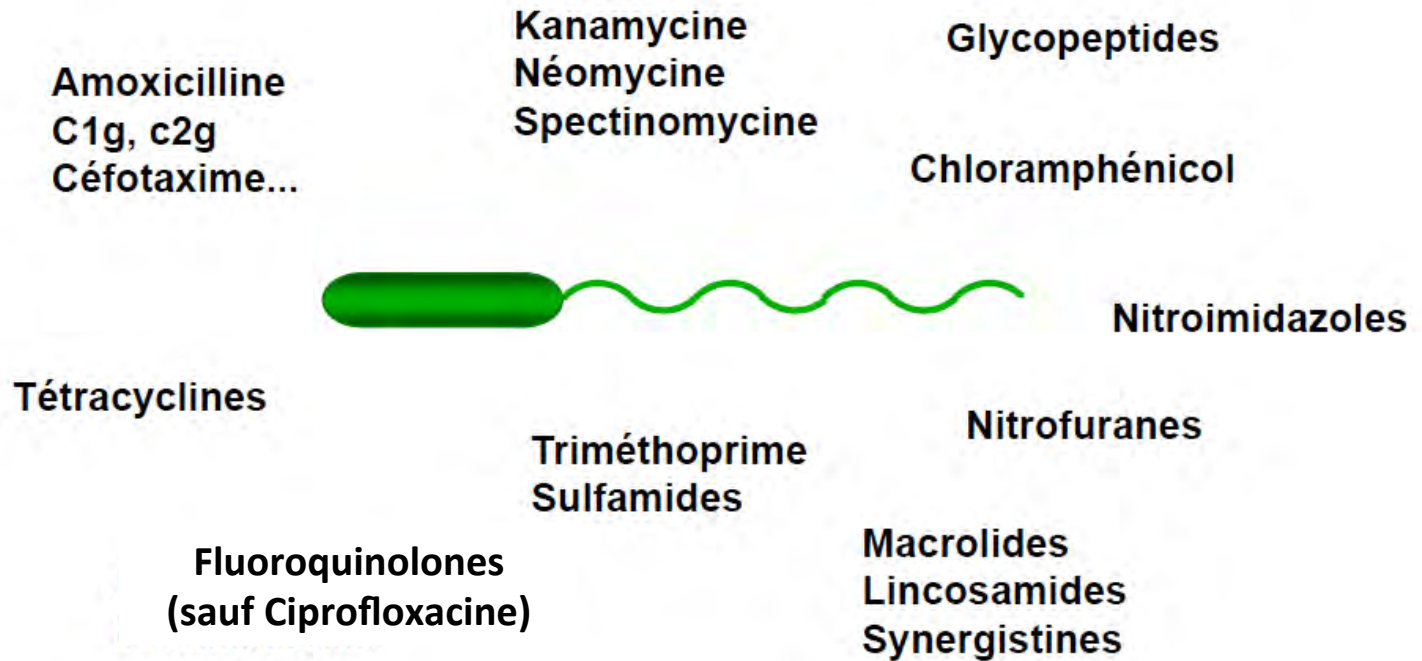
BACTERIES	Nb	%
<i>Acinetobacter + Stenotrophomonas</i>	7	2,59%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	50	18,5%
<i>E. coli</i>	38	14,1%
<i>K. pneumoniae</i>	23	8,5%
Autres EB	23	8,5%
Pneumocoque	6	2,2%
Entérocoques	11	4,1%
<i>Haemophilus influenzae</i>	29	10,7%
<i>M. catarrhalis</i>	10	3,7%
<i>S. aureus</i>	41	15,2%
Autres	32	11,85%
TOTAL	270	100,00%

Pyogènes isolés en 1 an (270 prélèvements respiratoires positifs)

BACTERIES	Nb	%
<i>Acinetobacter + Stenotrophomonas</i>	7	2,59%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	50	18,5%
<i>E. coli</i>	38	14,1%
<i>K. pneumoniae</i>	23	8,5%
Autres EB	23	8,5%
Pneumocoque	6	2,2%
Entérocoques	11	4,1%
<i>Haemophilus influenzae</i>	29	10,7%
<i>M. catarrhalis</i>	10	3,7%
<i>S. aureus</i>	41	15,2%
Autres	32	11,85%
TOTAL	270	100,00%

31 %

Résistance naturelle de *P. aeruginosa*



P. aeruginosa, sensibilité naturelle

B-lactamines

- Ticarcilline (+/-clavulanique)
- Pipéracilline (+/- tazobactam)
- Aztréonam
- Cefsulodine
- Ceftazidime
- Cefpirome
- Céfépime
- Imipénème
- Méropénème

Aminosides

- Gentamicine
- Tobramycine
- Amikacine

Fluoroquinolones

- (levofloxacin)
- Ciprofloxacin

Autres

- Colimycine
- Fosfomycine

Résistance

Table 3. Multivariate analysis of risk factors associated with infection or colonization with multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* (MDRPA) among patients hospitalized in intensive care units.

Variable	OR (95% CI)	
	Initial model	Final model
Receipt of hemodiafiltration or hemodialysis	3.05 (1.03–10.4)	...
Receipt of piperacillin or ticarcillin	4.13 (0.78–21.8)	...
Receipt of imipenem for duration longer than the median ^a	4.05 (1.26–13.1)	3.17 (0.92–10.9)
Receipt of ciprofloxacin for duration longer than the median ^a	53.7 (2.94–114)	11.0 (1.27–32.9)
Receipt of metronidazole	3.56 (1.01–12.7)	...

Paramythiotou, 2004

Apparition de résistance *in vivo* pendant une monothérapie

Antibiotiques	nb traitements	% R acquise	% échecs thérapeutiques
Ticarcilline	19	36,8 %	15,7 %
Pipéracilline	24	16,6 %	8,3 %
Ceftazidime	71	15,5 %	4,2 %
Imipénème	53	24,5 %	13,2 %
Ciprofloxacine	221	16,7 %	5,6 %
Aminosides	57	21,1 %	15,8 %

Milatovic, 1987



271 patients traités pour infection à *P. aeruginosa*

TABLE 2. Multivariable Cox hazard models for the emergence of resistance to any of the four study drugs^a

Antibiotic	Events (no./total Rx)	Multivariable model		Risque résistance au ttt utilisé	
		HR (95% CI)	P value	HR	P value
Aminoglycosides	13/77	0.8 (0.4–2.0)	0.8		
Ceftazidime	10/125	0.7 (0.3–1.7)	0.4	0,8	0,7
Ciprofloxacin	12/98	0.8 (0.3–2.0)	0.6	9	0,04
Imipenem	11/37	2.8 (1.2–6.6)	0.02	44	0,001
Piperacillin	9/91	1.7 (0.7–4.1)	0.3	5,2	0,01

Carmeli AAC 1999

Sensibilité *P. aeruginosa* dans la réalité

TABLE 1 Antimicrobial susceptibility of 1,909 *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates from U.S. medical centers as part of the INFORM program in 2017

Antimicrobial agent by isolate group (n)	MIC ₅₀ (mg/liter)	MIC ₉₀ (mg/liter)	Susceptibility rates (%) according to ^a :			
			CLSI		EUCAST	
			S	R	S	R
All isolates (1,909)						
Piperacillin-tazobactam	4	128	77.5	12.2	77.5	22.5
Ceftazidime	2	32	82.5	13.2	82.5	17.5
Cefepime	4	16	82.4	6.5	82.4	17.6
Meropenem	0.5	16	76.0	17.0	76.0	11.5
Doripenem	0.5	>8	77.4	16.6	69.4	22.6
Imipenem	1	>8	75.7	20.1	79.9	13.7
Aztreonam	8	>16	68.1	20.8	7.9	20.8
Ciprofloxacin	0.25	>4	77.9	16.2	70.8	29.2
Levofloxacin	1	16	72.1	18.9	61.3	38.7
Gentamicin	2	8	81.7	8.7	81.7	18.3
Amikacin	4	16	94.8	2.7	87.1	5.2
Tobramycin	0.5	2	93.1	5.3	93.1	6.9
Colistin	0.5	1	99.9	0.1	99.9	0.1

Sader, AAC, 2018

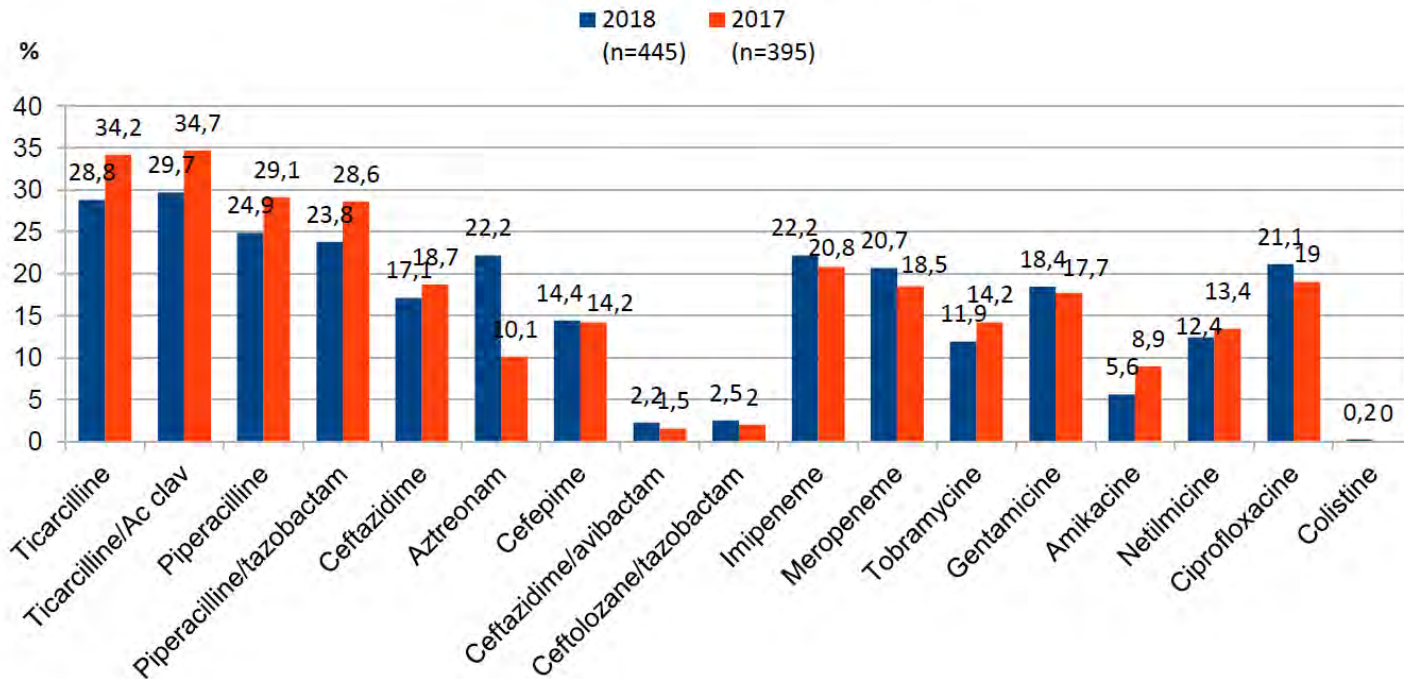


β-Lactam-nonsusceptible isolates (161)

Aztreonam	>16	>16	2.5	88.2	0.0	88.2
Ciprofloxacin	4	>4	31.1	57.1	21.7	78.3
Levofloxacin	8	>16	23.1	65.6	11.2	88.8
Gentamicin	8	>16	48.4	31.1	48.4	51.6
Amikacin	8	>32	82.0	11.8	64.0	18.0
Tobramycin	2	>16	71.4	24.2	71.4	28.6
Colistin	0.5	1	100.0	0.0	100.0	0.0

Résistances prélèvements cliniques, hôpital Saint-Louis

Infection à *P. aeruginosa*



Taux de résistance de *Pseudomonas aeruginosa*

Prélèvements respiratoires Hôpital St Louis (11/18 à 11/19)

	N=50	%
Ticarcilline	18	36
Pipéracilline/Tazobactam	15	30
Ceftazidime	13	26
Aztréonam	22	44
Céfépime	11	22
Imipénème	24	48
Méropénème	23	46
Tobramycine	8	16
Amikacine	6	12
Ciprofloxacine	11	22

Pseudomonas aeruginosa PDR

- Ticarcilline R
- Pipéracilline R
- Pipéracilline + tazobactam R
- Ceftazidime R
- Ertapénème R
- Imipénème R
- Méropénème R
- Gentamicine R, tobramycine R, amikacine R
- Ciprofloxacine R

Quel traitement?

Autres antibiotique à tester (allo microbio?)

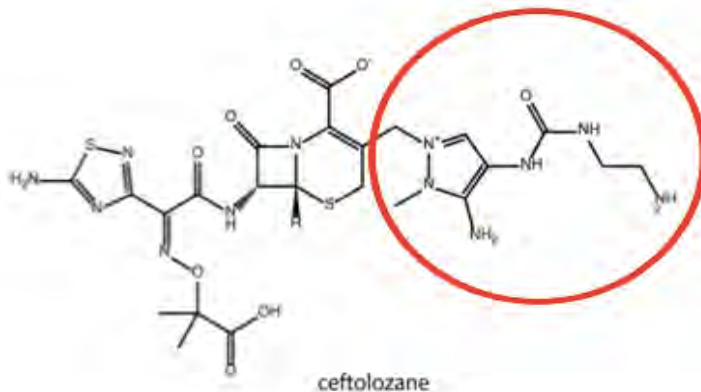
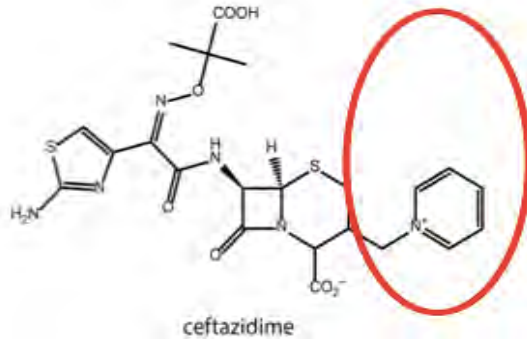
A tester avec CMI

- Colimycine
- Fosfomycine

- Béta-lactamines récentes :
 - Ceftolozane/tazobactam
 - Ceftazidime/avibactam

Ceftolozane + tazobactam (Zerbaxa®)

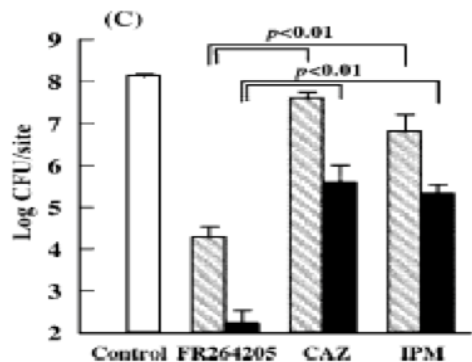
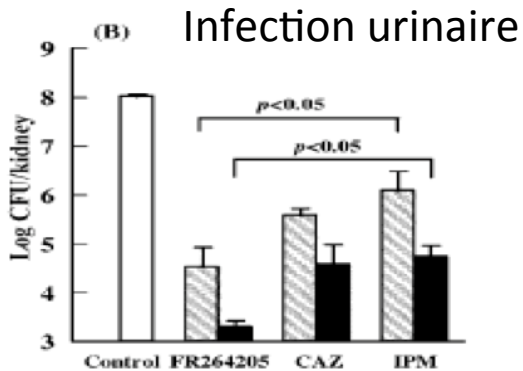
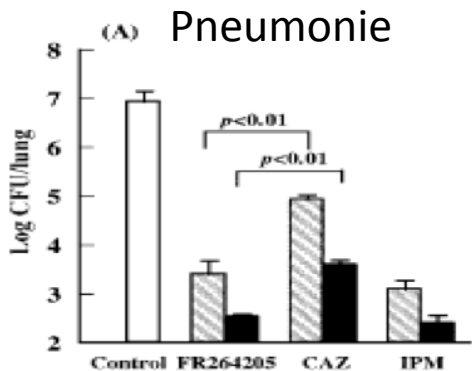
- Sur *P. aeruginosa* : ceftolozane >>> pipéracilline/tazo



Breakpoints EUCAST		
	CMI (mg/l)	
	Sensible	Résistant
<i>P. aeruginosa</i>	≤ 4	> 4

- Molécule encombrante empêchant la fixation de Amp c (céphalosprine)
- Approuvé Infections urinaires et abdominales compliquées

In vitro and in vivo activities of a new cephalosporin, FR 264205, against *P. aeruginosa*



Efficacité > ceftazidime et imipénème dans les modèles animaux (souris)

Takeda S AAC. 2007; 51 : 826

Activité de Ceftolozane/tazobactam sur *P. aeruginosa* chez des patients de réanimation, 20 pays Europe + Israël

	CMI ₅₀ (mg/l)	CMI ₉₀ (mg/l)	% sensible (critère EUCAST 2015 : ≤ 4 mg/l)
Toutes les souches (n = 502)	1	4	90,2 %
CEFTAZIDIME-R (n = 147)	4	> 32	68 %
PIPERA/TAZO-R (n = 163)	4	> 32	70,6 %
CEFEPIME-R (n = 125)	4	> 32	64,8 %
MEROPENEM-R (n = 70)	8	> 32	45,7 %
LEVOFLOXACINE-R (n = 175)	2	> 32	73,7 %
GENTAMICINE-R (n = 104)	2	> 32	64,4 %
MDR (n = 197)	2	> 32	75,1 %
XDR (n = 88)	4	> 32	52,3 %

Cefto/Taz : taux de sensibilité > PIP-TAZ, CAZ, FEP, MER, LEV, GEN sur *P. aeruginosa*

Efficacité clinique Ceftolozane/tazobactam

- Susceptibilité des souches multirésistantes de *P. aeruginosa* dans les études cliniques cependant variable: 55% à 96.6%
- Expérience clinique sur souches MDR ou XDR encore limitée
- Dose? 1 g/500 toutes les 8 heures ou 2g/1 toutes les 8 heures ou continu?
- Expérience pour ttt pneumonie limitée

Etude multicentrique rétrospective Ceftolozane/tazobactam et MDR *P. aeruginosa*

Drug tested, %Susceptible (n/N Tested)

AMK	ATM	FEP/CAZ	GEN	MEM/IPM	TZP	TOB	CST
78.6% (125 of 159)	7.2% (10 of 139)	14.4% (21 of 177)	57.7% (94 of 163)	3.4% (6 of 179)	5.8% (10 of 173)	74.3% (104 of 140)	91.9% (57 of 62)
Ceftolozane-tazobactam (n/N tested, % susceptible)					125 of 139 (89.9%)		

Outcomes by infection type

Type (n) ^a	Microbiological Cure, n (%)	Clinical Success, n (%)	Mortality, n (%)
Bloodstream, primary ^b (6)	6 (100)	6 (100)	0 (0)
Bone/joint (16)	13 (81.3)	13 (81.3)	0 (0)
Intra-abdominal (20)	18 (90.0)	15 (75.0)	2 (10.0)
Pneumonia (121)	69 (57.0)	80 (66.1)	31 (25.6)
VAP (58)	31 (53.4)	29 (50.0)	22 (37.9)
Non-VAP (63)	38 (60.3)	51 (81.0)	9 (14.2)
Wound (26)	21 (80.8)	21 (80.8)	4 (15.4)
UTI (28)	25 (89.3)	25 (89.3)	4 (14.3)

Galagher, 2018

Ceftolozane vs meropenem pneumonie nosoc

	Ceftolozane-tazobactam group	Meropenem group	% difference (95% CI)*
28-day all-cause mortality (ITT population)†			
Overall	87/362 (24.0%)	92/364 (25.3%)	1.1 (-5.1 to 7.4)‡
Ventilator-associated pneumonia	63/263 (24.0%)	52/256 (20.3%)	-3.6 (-10.7 to 3.5)§
Ventilated hospital-acquired pneumonia	24/99 (24.2%)	40/108 (37.0%)	12.8 (0.2 to 24.8)§
28-day all-cause mortality (microbiological ITT population)†	53/264 (20.1%)	63/247 (25.5%)	4.4 (-2.8 to 11.8)‡
Clinical cure at test of cure (ITT population)†			
Overall	197/362 (54.4%)	194/364 (53.3%)	1.1 (-6.2 to 8.3)‡
Ventilator-associated pneumonia	147/263 (55.9%)	146/256 (57.0%)	-1.1 (-9.6 to 7.4)§
Ventilated hospital-acquired pneumonia	50/99 (50.5%)	48/108 (44.4%)	6.1 (-7.4 to 19.3)§
Clinical cure at test of cure (clinically evaluable population)¶			
Overall	139/218 (63.8%)	143/221 (64.7%)	-1.3 (-10.2 to 7.7)‡
Ventilator-associated pneumonia	105/159 (66.0%)	111/172 (64.5%)	1.5 (-8.7 to 11.6)§
Ventilated hospital-acquired pneumonia	34/59 (57.6%)	32/49 (65.3%)	-7.7 (-25.0 to 10.6)§
Microbiological eradication at test of cure (microbiological ITT population)†	193/264 (73.1%)	168/247 (68.0%)	4.5 (-3.4 to 12.5)‡

Sensibilité des souches MDR/XDR à Saint Louis

(thèse Martin REBOUL, 10/2019)

- Souches étudiées: 06/2017 à 01/2018
- Souches multi-résistantes (25 MDR ou 15 XDR): 41 (hémococ 19, respiratoire 9, cutanés 7).
- **Résistance ceftolozane/tazobactam: 29%**
- Résistance ceftazidime/avibactam: 37%
- Résistance aux 2: 20%
- Sensibilité amikacine 85%
- Sensibilité colimycine 100%

Ceftazidime + avibactam (Zavicefta®)

- Activité sur BLSE
- Activité sur AmpC (céphalosporinase)
- Carbapénémases (KPC et Oxa-48...)
- Activité limitée sur *Acinetobacter spp*
- Pas d'activité sur anaérobie, métallo- carbapénémases

Breakpoints EUCAST		
	CMI (mg/l)	
	Sensible	Résistant
<i>P. aeruginosa</i>	≤ 8	> 8

Efficacité *in vitro* de ceftazidime/avibactam

TABLE 7 Ceftazidime-avibactam activity against MDR and XDR *P. aeruginosa*

Authors (journal, yr, reference) ^a	Total no. of centers (country or continents) ^b	Total no. of strains	MDR strains			XDR strains			Comments
			No.	%	MIC ₉₀ (mg/liter)	No.	%	MIC ₉₀ (mg/liter)	
Sader et al. (JAA, 2015, 292)	71 (USA)	3,082	436	80.7	≤8	247	74.5	≤8	Susceptibility rates for ceftazidime, piperacillin-tazobactam and meropenem, 8.5%–22.9% (MDR strains) and 2.0%–13.4% (XDR strains)
Sader et al. (AAC, 2015, 293)	75 (USA)	3,902	338	81.0	16	338	73.7	32	Colistin efficacy against MDR and XDR strains (EUCAST), 99.7%
Stone et al. (JAC, 2018, 162)	? (Europe, North and South America, Asia, and Africa)	565	56	66.1	64				Data from adult phase III clinical trials
Sader et al. (AAC, 2017, 295)	INFORM study (USA)	7,868	1,562	86.5	16	717	75.9	32	Amikacin efficacy, 87.1% (MDR strains) and 80.8% (XDR strains); colistin efficacy, >99% (both types of strains)
Sader et al. (AAC, 2017, 294)	? (USA)	3,402	613	82.7	16	365	76.2	32	Colistin was the most active antibiotic (99.6% susceptibility)

Stones, 2018

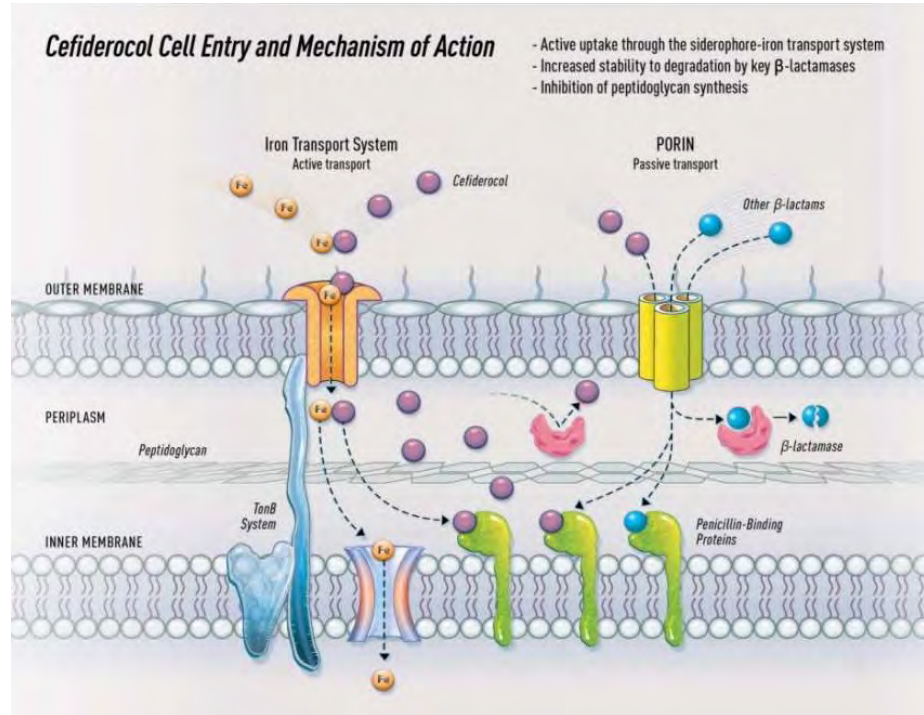
Activité in vivo sur *P. aeruginosa*, pas grand chose

Table 2. Favourable per-pathogen microbiological response rates at TOC for ceftazidime/avibactam and comparators against MDR pathogens of key interest across the Phase III trials (pooled mMITT population)

Indication	Patients with favourable response, n/N (%)													
	all Enterobacteriaceae		<i>E. coli</i>		<i>K. pneumoniae</i>		<i>E. cloacae</i>		<i>P. mirabilis</i>		other Enterobacteriaceae		<i>P. aeruginosa</i>	
	CAZ/AVI	comparator	CAZ/AVI	comparator	CAZ/AVI	comparator	CAZ/AVI	comparator	CAZ/AVI	comparator	CAZ/AVI	comparator	CAZ/AVI	comparator
All (pooled)	399/509 (78.4)	388/542 (71.6)	256/323 (79.3)	247/329 (75.1)	97/123 (78.9)	95/153 (62.1)	20/29 (69.0)	24/29 (82.8)	12/17 (70.6)	11/14 (78.6)	22/31 (71.0)	19/28 (67.9)	32/56 (57.1)	21/39 (53.8)
cIAI	144/176 (81.8)	175/200 (87.5)	115/141 (81.6)	141/160 (88.1)	18/22 (81.8)	14/19 (73.7)	5/7 (71.4)	7/9 (77.8)	3/3 (100)	3/3 (100)	5/9 (55.6)	11/11 (100)	5/5 (100)	7/7 (100)
cUTI	218/285 (76.5)	174/287 (60.6)	134/173 (77.5)	97/159 (61.0)	61/77 (79.2)	61/101 (60.4)	8/14 (57.1)	11/14 (78.6)	7/11 (63.6)	5/8 (62.5)	10/13 (76.9)	4/10 (40.0)	19/28 (67.9)	10/14 (71.4)
NP/VAP	37/48 (77.1)	39/55 (70.9)	7/9 (77.8)	9/10 (90.0)	18/24 (75.0)	20/33 (60.6)	7/8 (87.5)	6/6 (100)	2/3 (66.7)	3/3 (100)	7/9 (77.8)	4/7 (57.1)	8/23 (34.8)	4/18 (22.2)

Stones, 2018

Céfidérocol



Céphalosporine sidérophore (résidus catéchol qui se fixe au Fe³⁺)

Spectre d'activité *in vitro*

- Céphalosporine proche du céfépime
 - Innovation: Utilisation du système actif de transport du fer pour pénétrer dans la bactérie
 - Contourne les mécanismes de R: porines, efflux
-
- Activité contre bactéries à Gram négatif
 - Entérobactéries dont BLSE
 - *P. aeruginosa*
 - *Acinetobacter*

Spectre d'activité *in vitro*

- Stable vis-à-vis toutes les classes de B-lactamases
 - serine-carbapénémase (KPC, oxacillinases)
 - métallo-carbapénémases (VIM, imipenemase, NDM)
 - Pas d'activité contre bactéries à gram positif
 - Pas d'activité contre anaérobies
 - Combinaison: entrée intrabactérienne facilitée/ stabilité hydrolyse B lactamase
- ➔ « résistance » aux 3 principaux mode de résistance bactérienne:
- hydrolyse enzymatique
 - mutation porines
 - efflux

Activity of cefiderocol (S-649266) against carbapenem-resistant Gram-negative bacteria collected from inpatients in Greek hospitals

471 souches analysées

- 445 souches résistant au méropénème
- 26 souches intermédiaires

ICU et services de 18 hôpitaux grecs

K. Pneumoniae 244

Autres entérobactéries 38

Gram-négatif non-fermentant:

- A. baumannii 107
- **P. aeruginosa 82**

Falagas, 2017

Spectre d'activité *in vitro*

Species/antibiotic	MIC (mg/L)			Resistance (%)		
	MIC range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	S	I	R
<i>A. baumannii</i> (n=107)						
cefiderocol	≤0.03-2	0.06	0.5	NA	NA	NA
meropenem	8->64	64	>64	0	0	100
ceftazidime	8->64	>64	>64	0.9	5.6	93.5
cefepime	8->16	>16	>16	5.6	7.5	86.9
ceftazidime/avibactam	0.25->64	32	64	NA	NA	NA
ceftolozane/tazobactam	2->64	32	>64	NA	NA	NA
aztreonam	8->32	>32	>32	NA	NA	NA
amikacin	8->64	>64	>64	6.5	5.6	87.9
ciprofloxacin	≤0.25->4	>4	>4	2.8	0	97.2
colistin	≤0.5->8	1	8	57.9	0	42.1
tigecycline	≤0.25-4	1	2	NA	NA	NA
<i>P. aeruginosa</i> (n=82)						
cefiderocol	≤0.03-1	0.12	0.5	NA	NA	NA
meropenem	4->64	32	>64	0	14.6	85.4
ceftazidime	4->64	32	>64	13.4	26.8	59.8
cefepime	1->16	16	>16	25.6	43.9	30.5
ceftazidime/avibactam	1->64	16	>64	NA	NA	NA
ceftolozane/tazobactam	0.5->64	>64	>64	NA	NA	NA
aztreonam	≤0.5->32	16	>32	48.8	19.5	31.7
amikacin	≤4->64	64	>64	40.2	8.5	51.2
ciprofloxacin	≤0.25->4	>4	>4	19.5	1.2	79.3
colistin	≤0.5->8	≤0.5	1	97.6	1.2	1.2
tigecycline	≤0.25->4	>4	>4	NA	NA	NA

Spectre d'activité *in vitro*

Table 2. Comparison of cefiderocol MIC values (mg/L) between antibiotic-resistant and antibiotic-susceptible isolates

Species	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₅₀	MIC ₉₀
	colistin resistant		colistin susceptible	
<i>A. baumannii</i>	0.06 (n=45)	0.5 (n=45)	0.06 (n=62)	0.5 (n=62)
<i>K. pneumoniae</i>	1 (n=91)	1 (n=91)	0.5 (n=153)	1 (n=153)
	tigecycline resistant/intermediate (n=25)		tigecycline susceptible (n=219)	
<i>K. pneumoniae</i>	0.5	1	0.5	1
	amikacin resistant/intermediate		amikacin susceptible	
<i>A. baumannii</i>	0.06 (n=100)	0.5 (n=100)	0.06 (n=7)	0.25 (n=7)
<i>K. pneumoniae</i>	1 (n=94)	2 (n=94)	0.5 (n=150)	1 (n=150)
<i>P. aeruginosa</i>	0.12 (n=49)	0.5 (n=49)	0.06 (n=33)	0.25 (n=33)

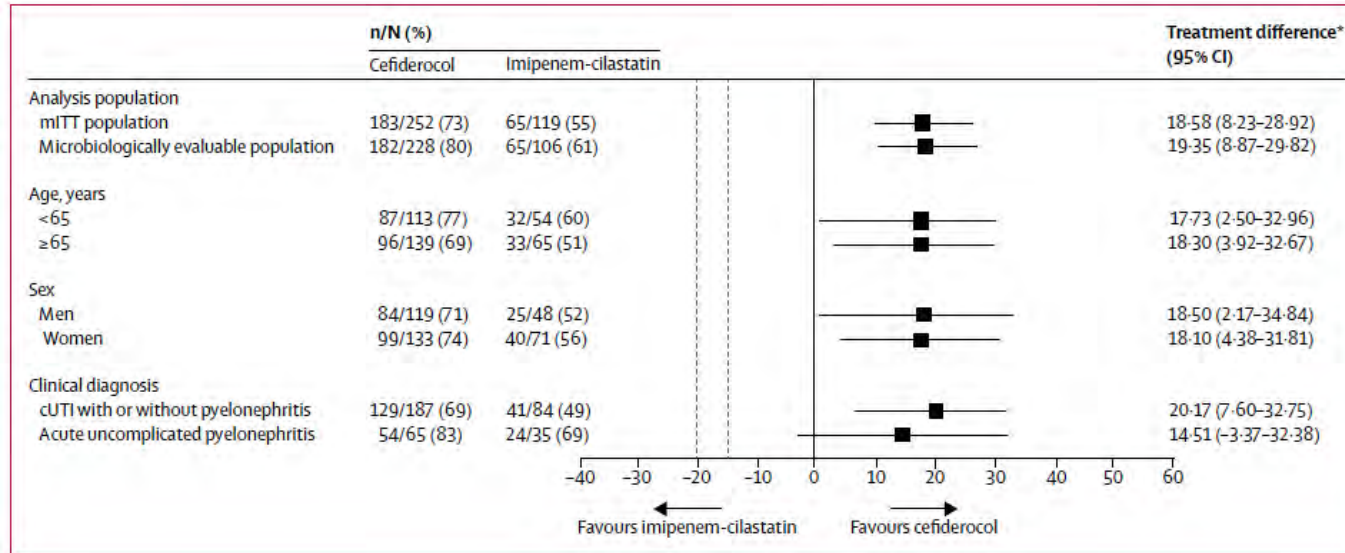
Antibiotique	Enterobactéries					Pseudomonas spp.		Acinetobacter spp.
	BLSE	AmpC	KPC	OXA-48	NDM	Efflux	AmpC	
Ceftolozane-tazobactam	Green	Yellow	Red	Yellow	Red	Green	Green	Red
Ceftazidime-avibactam	Green	Green	Green	Green	Red	Yellow	Green	Red
Méropénème-vaborbactam	Green	Green	Green	Red	Red	Red	Green	Yellow
Imipénème-relebactam	Green	Green	Green	Red	Red	Green	Green	Yellow
Eravacycline	Green	Green	Green	Green	Green	Red	Red	Green
Plazomycine	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Yellow	Yellow
Céfidérocol	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Aztreonam-avibactam	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green

Cefiderocol: études cliniques

Infections urinaires compliquées à BGN, phase 2:

Céfidérocol (2gx3/j) versus imipénème (1gx3/j), 7-14j

Critère de jugement principal: réponse clinique+microbio à J7 après arrêt traitement



Porthmouth,
Lancet ID 2018

Non-infériorité, supériorité dans l'analyse post-hoc

Cefiderocol: études cliniques

APEKS-NP

Pneumopathies nosocomiales, phase 3:

Céfiderocol 2gx3/j + LNZ versus méropénème 2gx3/j + LNZ, min 5j
300 patients

Communication industrie: non-infériorité démontrée (mortalité à J14),
P. aeruginosa 24 pts dans chaque bras.

Infections sévères à germes résistants aux carbapénèmes (pneumonies,
bactériémies, infections urinaires), phase 3:

Céfiderocol versus meilleur traitement disponible

Mortalité serait plus importante dans le groupe Cefiderocol

Non publiée

	EBLSE	AmpC	Carbapénémases			<i>Pseudomonas spp</i>	<i>Acinetobacter</i>
			KPC	Oxa-48 like	MBL		
Ceftaroline/avibactam	++	++	+	-	-	-	-
Aztréonam/avibactam	++	++	++	+	++	+	-
Imip/relebactam (MK 7655)	++	++	++	-	-	++	-
Mero/vaborbactam (RPX 7009)	++	++	++	-	-	+/-	-
Cefépime/zidebactam (WCK 5222)	++	++	++	+	++	++	±
Mero/nacubactam	++	++	++	++	++	++	+
Cefépime/VNRX 5133	++	++	++	++	++	++	++
ETX 2514/sulbactam	++	+	+	+	-	-	+

Pyogenes chez immunodéprimé

- BGN fréquents
- Tenir compte de *P. aeruginosa* et aussi SASM en probabiliste en cas de neutropénie ou de pneumopathie chez patient d'hématologie ou pneumonie nosocomiale
- Eviter B-lactamine utilisée récemment en probabiliste (surtout si pénème)
- *P. aeruginosa* MDR, XDR, PDR: germe émergent chez l'immunodéprimé
- Discuter alors doses utilisées, mode d'administration (IV continu pour B-lactamines).