



**INVITATION PARTENAIRES
SPILF**

BEST OF EN INFECTIOLOGIE 2023

NOUVEAUX ANTIBIOTIQUES

AURÉLIEN DINH

MALADIES INFECTIEUSES

HÔPITAL RAYMOND-POINCARÉ-AMBROISE PARÉ

APHP. PARIS SACLAY

SULBACATAM DURLOBACTAM

SULBACTAM-DURLOBACTAM

- Sulbactam : inhibiteur de 1^{ère} génération, doté d'une activité β -lactamine sur *A. baumannii* (fixation sur PBP-3)
- Durlobactam :
 - Activité sur les enzymes de classes A, C et D (puissant inhibiteur des OXA-23, 24/40)
 - Actif sur PBP2
 - Pas d'activité sur les MBL
- Association = puissante activité sur *A. baumannii*
- CMI90 réduite de 4 fois par rapport au sulbactam seul.
- Synergie avec l'imipénème



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)

Keith S Kaye, Andrew F Shorr, Richard G Wunderink, Bin Du, Gabrielle E Poirier, Khurram Rana, Alita Miller, Drew Lewis, John O'Donnell, Lan Chen, Harald Reinhart, Subasree Srinivasan, Robin Isaacs, David Altarac

- Etude randomisée de non-infériorité (marge 20 %)
- Essentiellement pneumonies prouvées à *A. baumannii*
- 1 et 2 % de bactériémies
- Critère principal = mortalité J28
- + 1 groupe B (n=28) de patients résistants ou intolérants à la colistine, passés sous IMP + Sulbactam/Durlobactam

IMP/cilastatine 1g X 4/j

Sulbactam/Durlobactam (n=63)
1g/1g sur 3h X 4/j

Colistine (n=62)
2,5 mg/kg /12 h

RÉSULTATS

■ Mortalité J28 :

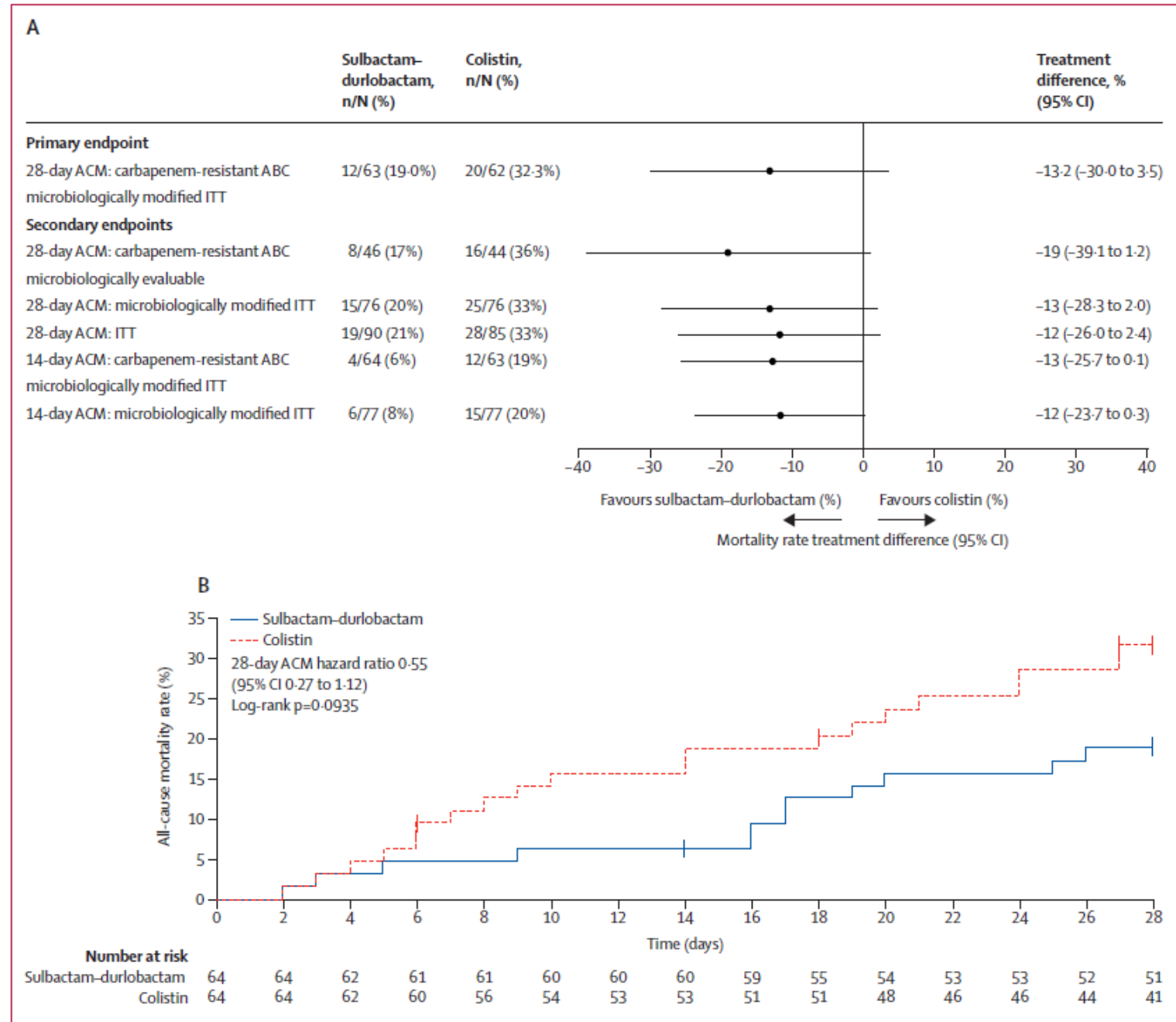
- 19 % (12/63) sulbactam-durlobactam
- 32 % (20/62) colistine

■ Mortalité J14 :

- IC 95% : -13,2 % ; -30;3,5

■ Néphrotoxicité :

- 13 vs 38 % ($p < 0,001$)



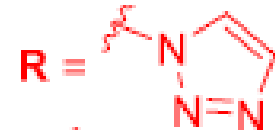
CEFEPIME EMTEZOBACATAM

ENMETAZOBACTAM

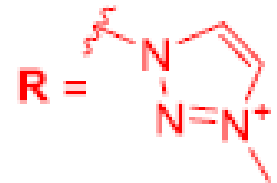
- Activité puissante contre les BLSE
 - (> Tazobactam via sa charge zwitterionique)
- Posologie : 500 mg toutes les 8 heures
- Activité sur les KPC à confirmer
- Modérée sur les enzymes de classe C
- Faible sur les enzymes de classe D

- Pas d'activité sur les métallo-bêta-lactamases

Tazobactam



Enmetazobactam



Effect of Cefepime/Enmetazobactam vs Piperacillin/Tazobactam on Clinical Cure and Microbiological Eradication in Patients With Complicated Urinary Tract Infection or Acute Pyelonephritis A Randomized Clinical Trial

Keith S. Kaye, MD; Adam Belley, PhD; Philip Barth, PhD; Omar Lahlou, PharmD; Philipp Knechtle, PhD; Paola Motta, PhD; Patrick Velicotat, MD

- Infections urinaires compliquées
- Céfépime/Enmetazobactam (2g/0,5g x3/j) : n=516
- Pipéracilline/Tazobactam (4g/0,5g x3/j) : n=518
- 7 j (14 j si bactériémie)
- Critère composite :
 - Guérison clinique + éradication bactériologique

- ❑ 51,5 % pyélonéphrites
- ❑ 11 % Bactériémies
- ❑ 20,9 % BLSE

Supériorité de
céfépime/enmetazobactam

79,1 vs 58,9 % [IC95%,
13,3%-27,9%]

CEFIDEROCOL

TRAITEMENT PAR CÉFIDEROCOL DES INFECTIONS À BGN RÉSISTANTS AUX CARBAPÉNÈMES : ÉTUDE DE VRAIE VIE

- **Etude multicentrique rétrospective :** tous les patients présentant une infection à BGN résistants aux carbapénèmes dans 3 hôpitaux italiens (1^{er} mars 2021- 30 juin 2022)
- **Factures de risque de mortalité** (modèle de Cox)
- **Efficacité du cefiderocol en monothérapie vs association** (score de propension)

	Survivants (n = 90)	Décédés (n = 52)	P value
Age, années	65 (51–73)	68 (59–78)	0,06
Hommes	75,6 %	67,3 %	0,03
Réanimation	47,8 %	69,2 %	<0,05
Diabète	17,8%	38,5%	<0,05
Insuffisance cardiaque	11,1%	26,9%	<0,05
Insuffisance rénale chronique	11,1%	26,9%	<0,05
Néoplasie	15,6%	29,8%	
Charlson (IQR)	3 (2-6)	6 (4-8)	<0,001
Bactériémie	15,6 %	9,6 %	0,5
Infection urinaire	8,9 %	7,7 %	
Infection digestive	10 %	7,7 %	
Pneumonie	51,1 %	67,3 %	
Infections peau et tissus mous	6,7 %	5,8 %	
Autres	7,8 %	1,9 %	

TRAITEMENT PAR CÉFIDEROCOL DES INFECTIONS À BGN RÉSISTANTS AUX CARBAPÉNÈMES : ÉTUDE DE VRAIE VIE

	Survivants (n = 90)	Décédés (n = 52)	P value
Hémocultures positives	34,4%	26,9%	0,45
Résistance au céfiderocol	32%	20%	0,39
<i>A. baumannii</i>	62,2%	63,5%	0,76
<i>K. pneumoniae</i>	14,4%	17,3%	
<i>P. aeruginosa</i>	21,1%	15,4%	
autres	2,2%	3,9%	
Co infection	68,9%	61,5%	0,46
Association antibiotiques	47,8%	55,8%	0,39
Durée de séjour, jours, médiane (IQR)	54 (30–81)	32 (22–50)	<0,001
Guérison microbiologique	54,7%	35,7%	0,12
SDRA	47,8%	88,5%	<0,001
Insuffisance rénale aiguë	26,7%	57,7%	<0,001
Choc septique	33,3%	76,9%	<0,001

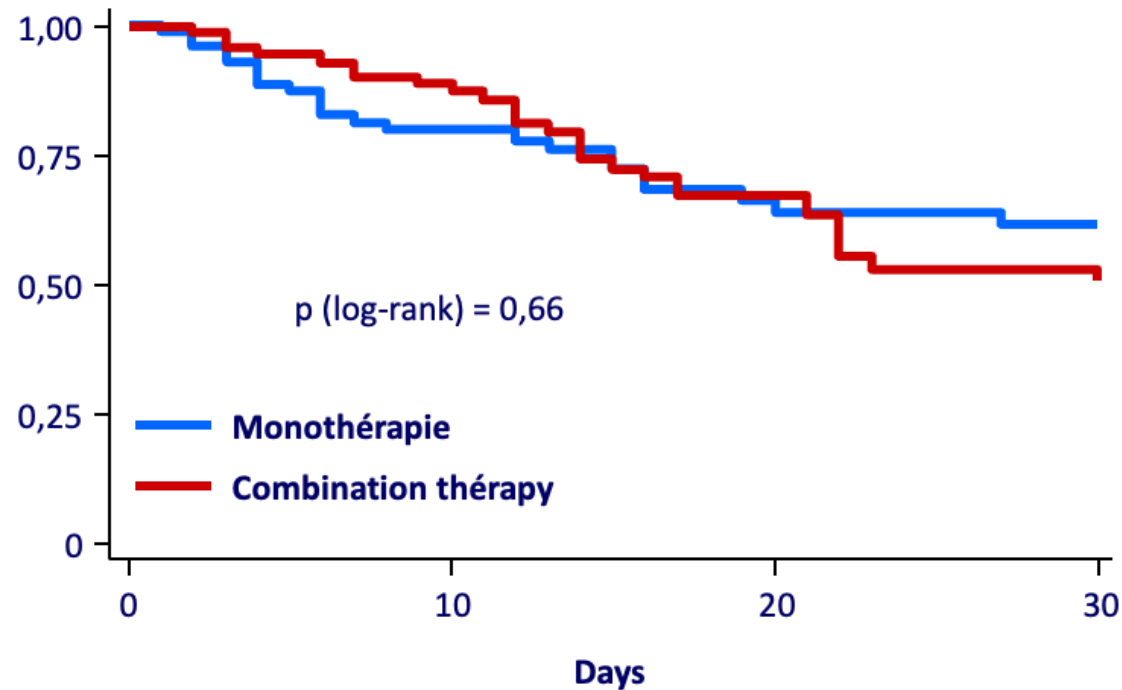
Mortalité toute cause confondue = 37%

Analyse multivariée

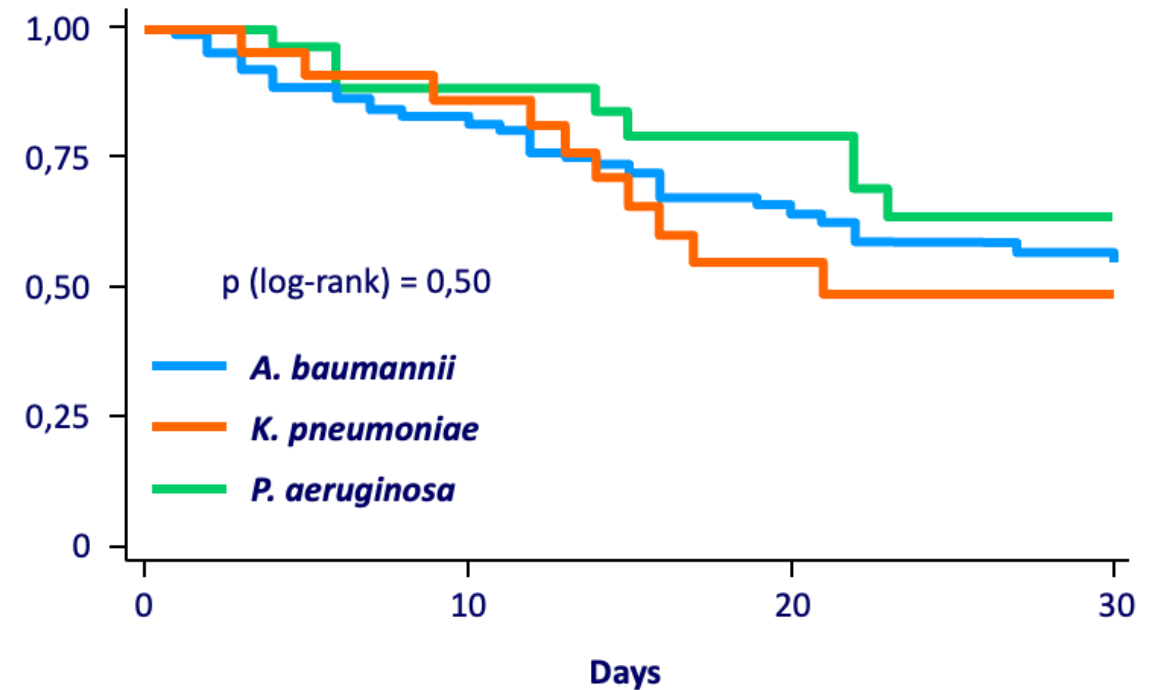
Variables	HR	IC 95%	P value
Score Charlson >3	5,05	2,40-10,62	<0,001
Co infection	0,46	0,23-0,90	<0,05

TRAITEMENT PAR CÉFIDEROCOL DES INFECTIONS À BGN RÉSISTANTS AUX CARBAPÉNÈMES : ÉTUDE DE VRAIE VIE

Courbe de survie en Kaplan-Meier



Courbe de survie en Kaplan-Meier



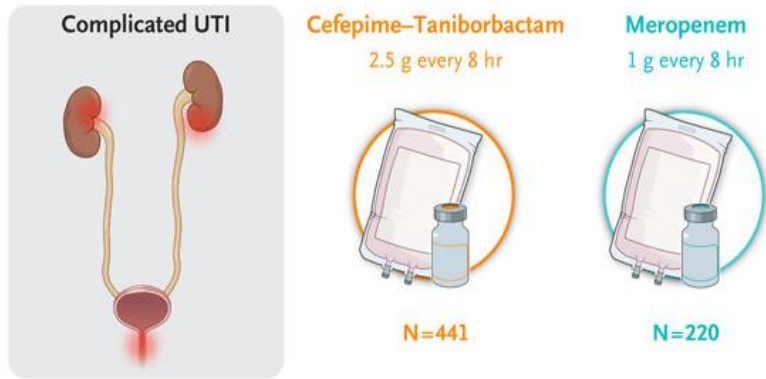
CEFEPIME TANIBORBACTAM

RESEARCH SUMMARY

Cefepime–Taniborbactam in Complicated Urinary Tract Infection

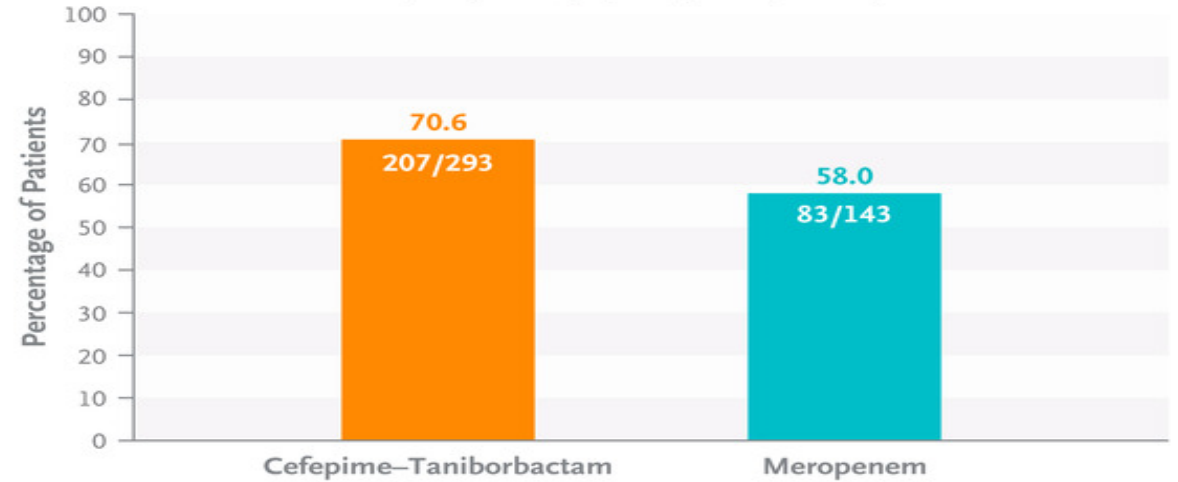
Wagenlehner FM et al. DOI: 10.1056/NEJMoa2304748

- Nouvelle association active sur Enterobacterales et *P. aeruginosa* sécréteurs de serine- et metallo-β-lactamases.
- Essai de phase 3 randomisé (2:1) de non infériorité en double aveugle
IU compliquées (PNA incluses)
- Cefepime-taniborbactam (2g/0,5gX3/j) vs meropenem (1gX3/j)pdt 7 à 14j
- Critère principal composite : guérison clinique et microbiologique J19-J23
- Objectif secondaire : supériorité

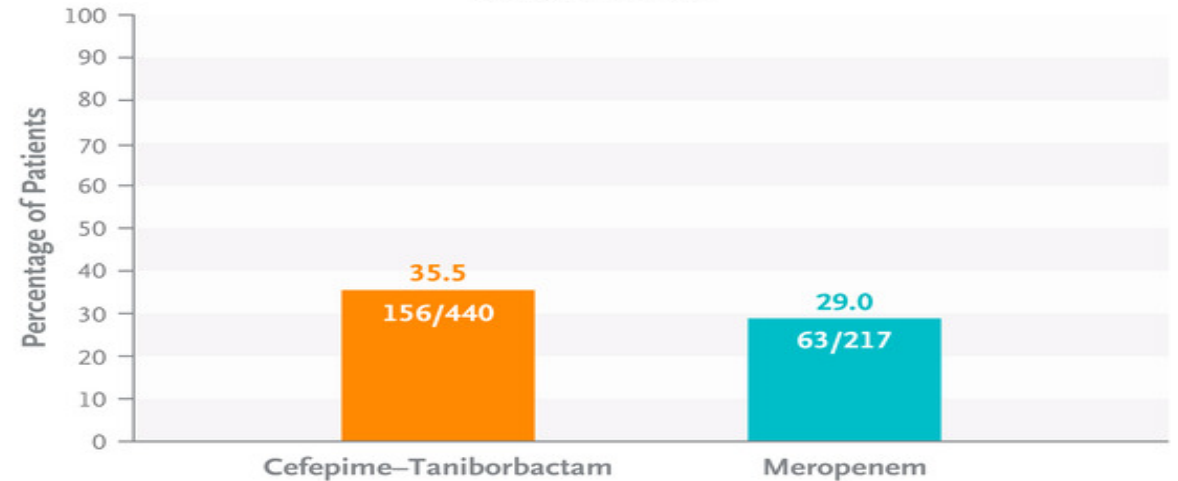


Composite Success at Test-of-Cure Visit

Difference, 12.6 percentage points (95% CI, 3.1–22.2)



Adverse Events



GEPOTIDACINE

EFFICACITÉ ET TOLÉRANCE DE LA GEPOTIDACINE ORALE AU COURS DES INFECTIONS URINAIRES NON COMPLIQUÉES : RÉSULTATS DE 2 ESSAIS RANDOMISÉS DE PHASE 3 (EAGLE 2 ET EAGLE 3)

- Gepotidacin est le premier antibiotique de sa classe : **Triazaacenaphthylene**
- Effet bactéricide par inhibition de la réplication de l'ADN sur 2 sites d'action différents et inhibition de 2 enzymes
- 2 essais randomisés double aveugle de non infériorité (EAGLE-2 and EAGLE-3) ont comparé la gepotidacin orale à la nitrofurantoïne en traitement des infections urinaires non compliquées
- Analyse intérimaire de l'efficacité et de futilité prévue à priori a été réalisée par un comité indépendant

Oral gepotidacin versus nitrofurantoin in patients with uncomplicated urinary tract infection (EAGLE-2 and EAGLE-3): two randomised, controlled, double-blind, double-dummy, phase 3, non-inferiority trials

Florian Wagenlehner, Caroline R Perry, Thomas M Hooton, Nicole E Scangarella-Oman, Helen Millns, Marcy Powell, Emily Jarvis, Jeremy Dennison, Amanda Sheets, Deborah Butler, John Breton, Salim Janmohamed

RESULTATS

	EAGLE-2			EAGLE-3		
	Gepotidacine 1500 mg x 2/j (n=320)	Nitrofurantoine 100 mg x 2/j (n=287)	Différence d'efficacité (IC 95%)	Gepotidacine 1500 mg x 2/j (n=277)	Nitrofurantoine 100 mg x 2/j (n=264)	Différence d'efficacité (IC 95%)
Taux d'efficacité	50.6% (162)	47.0% (135)	4.3% (-3.6%, 12.1%)	58.5% (162)	43.6% (115)	14.6% (6.4%, 22.8%)
	Non infériorité démontrée			Non infériorité démontrée		
	Supériorité non atteinte			Supériorité atteinte		
Efficacité clinique	65.6% (210)	65.2% (187)	1.2% (-6.3%, 8.7%)	67.9% (188)	63.3% (167)	4.4% (-3.5%, 12.3%)
Succès microbiologique	72.5% (232)	67.6% (194)	5.2% (-2.1%, 12.5%)	72.2% (200)	57.2% (151)	15.0% (7.2%, 22.9%)
Utilisation autre antibiotique à visée urinaire	1.6% (5)	4.2% (12)		6.5% (18)	5.3% (14)	

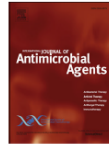
ANALYSE EN SOUS GROUPES

Succès thérapeutique		EAGLE-2		EAGLE-3	
		Gepotidacine 1500 mg x 2/j (n=336)	Nitrofurantoine 100 mg x 2/j (n=298)	Gepotidacine 1500 mg x 2/j (n=292)	Nitrofurantoine 100 mg x 2/j (n=275)
Succès thérapeutique global		51.8% (174/336)	47.0% (140/298)	58.9% (172/292)	44.0% (121/275)
Sous groupe à risque	Âge > 50 ans	51.8% (99/191)	44.6% (75/168)	61.8% (89/144)	43.3% (65/150)
	Antécédent d'infections urinaires à répétition	48.6% (69/142)	39.6% (44/111)	50.8% (61/120)	38.1% (43/113)
E Coli		51.1% (156/305)	45.9% (123/268)	59.8% (156/261)	44.0% (111/252)
BLSE		52.0% (26/50)	45.0% (18/40)	55.9% (19/34)	28.0% (7/25)
R FQ		47.9% (46/96)	38.5% (30/78)	49.2% (32/65)	40.0% (20/50)
R Cotrimoxazole		52.5% (42/80)	44.8% (30/67)	56.3% (45/80)	43.1% (28/65)
BMR		51.1% (46/90)	44.3% (31/70)	52.9% (37/70)	38.6% (22/57)

EVÈNEMENTS INDÉSIRABLES

Effets indésirables (% , n)		EAGLE-2		EAGLE-3	
		Gepotidacine 1500 mg x 2/j (n=766)	Nitrofurantoïne 100 mg x 2/j (n=760)	Gepotidacine 1500 mg x 2/j (n=804)	Nitrofurantoïne 100 mg x 2/j (n=798)
Evènements indésirables fréquent (≥5%)	Diarrhées	14% (111)	4% (27)	18% (147)	3% (24)
	Nausées	11% (81)	4% (27)	8% (65)	4% (35)
Evènements indésirables d'intérêt	Tout trouble digestif	27% (210)	11% (81)	27% (215)	11% (89)
	Cl. difficile	<1% (5)	0	<1% (3)	0
	Evènements cardio vasculaire	<1% (2)	<1% (1)	<1% (2)	<1% (2)
	Inhibition potentielle de l'acétylcholinestérase	<1% (5)	<1% (2)	<1% (4)	<1% (3)

DALBAVANCINE



Expert Opinion on Dose Regimen and Therapeutic Drug Monitoring for Long-Term Use of Dalbavancin: Expert Review Panel



Eric Senneville^{a,*}, Guillermo Cuervo^b, Matthieu Gregoire^{c,d}, Carmen Hidalgo-Tenorio^{e,f}, François Jehl^g, Jose M. Miro^{b,h}, Andrew Seatonⁱ, Bo Söderquist^{j,k}, Alex Soriano^{l,h}, Florian Thalhammer^m, Federico Pea^{n,o}

■ Constats :

- Utilisation préférentielle hors AMM, pour des durées de 6 sem ou +.
- autant de protocoles d'administration que d'équipes.

■ Réunion d'experts européens pour essayer d'harmoniser les pratiques pour ces traitements prolongés.

- Infective endocarditis (IE)
- Bone and joint infections (BJIs)
- Prosthetic joint infections (PJIs)
- Vascular graft infections (VGIs)
- Catheter-related bacteraemia and other Gram-positive biofilm-related infections

RÉSULTATS

- Consensus sur la posologie administrée sur les 4 premières semaines : 3000 mg.
- Pas besoin de dosage si le traitement dure au plus 6 semaines.

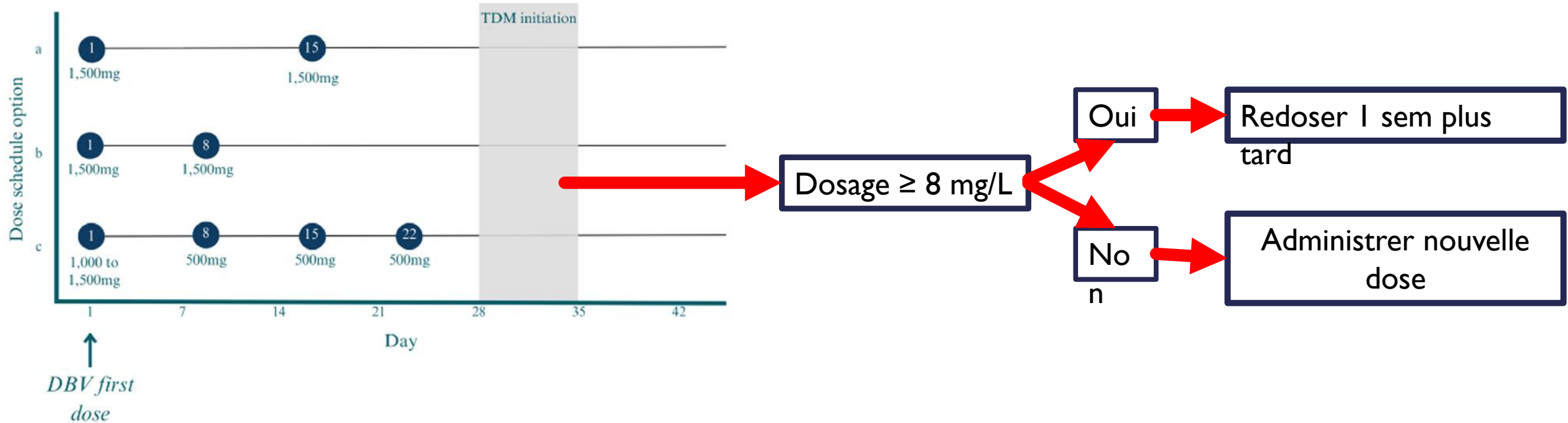
E. Senneville, G. Cuervo, M. Gregoire et al.

International Journal of Antimicrobial Agents 62 (2023) 106960



TRAITEMENTS > 6 SEM : DOSAGE

Pour des CMI $\leq 0,125$ mg/L (breakpoint EUCAST), des concentrations d'au moins 8 mg/L sont adaptées.



Si pas de dosage disponible : ré-injecter à J43.

ORIGINAL ARTICLE

Ceftobiprole for Treatment of Complicated *Staphylococcus aureus* Bacteremia

T.L. Holland, S.E. Cosgrove, S.B. Doernberg, T.C. Jenkins, N.A. Turner, H.W. Boucher, O. Pavlov, I. Titov, S. Kosulnykov, B. Atanasov, I. Poromanski, M. Makhviladze, A. Anderzhanova, M.E. Stryjewski, M. Assadi Gehr, M. Engelhardt, K. Hamed, D. Ionescu, M. Jones, M. Saulay, J. Smart, H. Seifert, and V.G. Fowler, Jr., for the ERADICATE Study Group*

- Etude de non-infériorité
- Double aveugle
- 17 pays

- Bactériémies compliquées à *S. aureus* :
 - Bactériémie persistante malgré ≥ 3 j de ttt adapté
 - Hémodialyse
 - Bactériémie sur infection peau/tissus mous
 - IOA
 - Thrombophlébite septique
 - Abscès cérébral ou épidural
 - Emboles pulmonaires
 - Endocardite droite

N Engl J Med 2023;389:1390-401.

Exclusion :

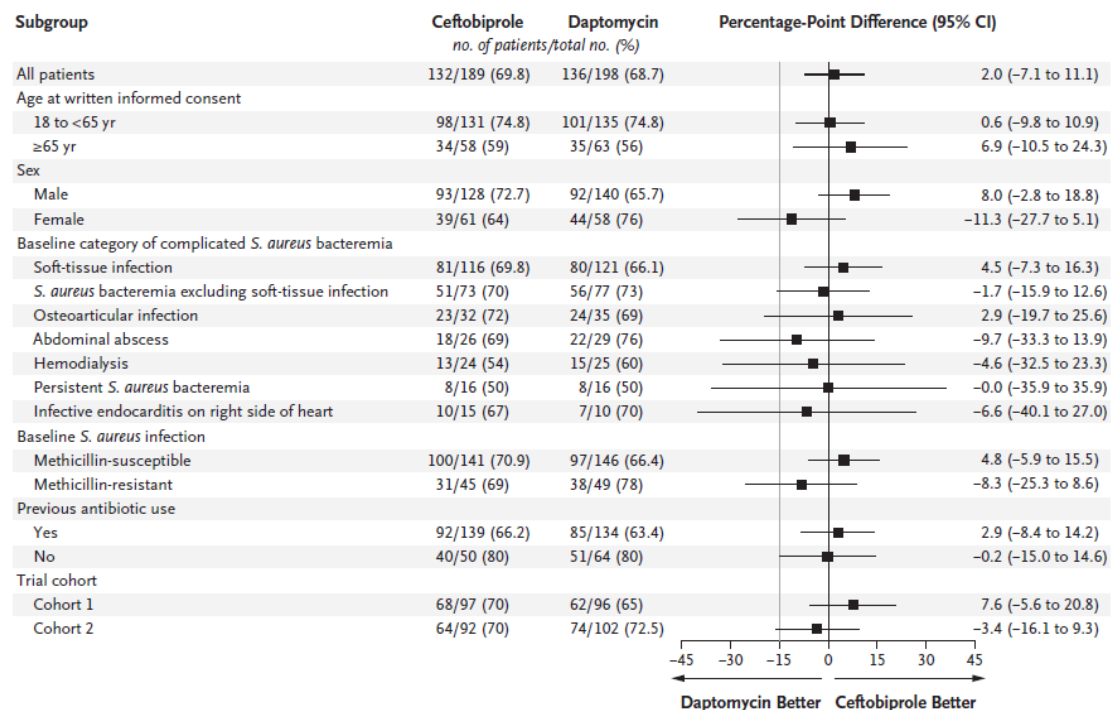
- Endocardites gauches
- Pneumonies
- Matériel endovasculaire inextirpable
- Absence de bactériémie persistante sous ≥ 48 h d'antibiothérapie adaptée dans les 7 j précédents

- Ceftobiprole (n= 189) : 500 mg/6h pendant 8j puis 500 mg/8h
- Daptomycine : 6-10 mg/kg/j (\pm aztreonam)

Critère principal : taux de succès à J70

- Survie
- Clairance de la bactériémie
- Amélioration des symptômes
- Absence de nouvelle complication
- Pas de nécessité de nouvelle antibiothérapie

RÉSULTATS



- Infections peau et parties molles : 61,2 %
- Infections ostéo-articulaires : 17,3 %
- Hémodialyse : 12,7 %
- Endocardite droite : 6,5 %
- SARM : 25 %

- Non-infériorité vs daptomycine
- 69,8 % succès (9 % mortalité) vs 68,7 % (et 9,1 % mortalité)
- 14 échecs vs 11
- Durée médiane de traitement : 21 j
- Dose médiane de daptomycine : 6,1 mg/kg/j (11 % ont eu plus de 7 mg/kg)

CEFTAROLINE/CEFTOBIPROLE

CEFTAROLINE-CEFTOBIPROLE : ÉTUDE MULTICENTRIQUE DE VRAIE VIE

	Ceftaroline (n = 227)	Ceftobiprole (n = 212)	P value
Age moyen en (années +/- ET)	63,02 (+/-13,45)	66,40 (+/-15,44)	0,015*
Score de Charlson (moyenne, IQR)	4 (2-6)	4 (2-6)	0,290
Sepsis ou choc septique	37,9%	29,2%	0,056
Infection nosocomiale	52,1%	57,1%	0,284
Néoplasie solide active	4,4%	7,1%	0,152
Hémopathie	6,6%	10,8%	0,114
Immunodépression	26,4%	28,8%	0,583
Traitement immunosuppreur	19,8%	16,6%	0,381
Transplanté d'organe	10,1%	2,4%	0,001*

	Ceftaroline (n = 227)	Ceftobiprole (n = 212)	P value
Antibiothérapie			
Durée en j, médiane (IQR)	8 (5-14)	7 (5-10)	0,023*
Monothérapie	11,0%	54,2%	0,0001*
Traitement probabiliste	42,3%	70,3%	0,104
Prescription antibiotique			
En première ligne	17,6%	35,4%	0,0001*
Motif du relais			
Echec de l'antibiothérapie préalable	81,3%	67,2%	0,004*
Documentation microbiologique	11,8%	28,5%	0,0001*
Toxicité/EI de l'antibiothérapie préalable	7,0%	4,4%	0,330*

- Etude multicentrique observationnelle comparative
- Patients hospitalisés ayant reçu ceftaroline ou ceftobiprole ≥48h à la date du 31 juillet 2022
- Selon protocoles locaux

CEFTAROLINE-CEFTOBIPROLE : ÉTUDE MULTICENTRIQUE DE VRAIE VIE

	Ceftaroline (n = 227)	Ceftobiprole (n = 212)	P value
Bactériémie	51,9%	21,7%	0,0001*
Endocardite infectieuse	24,2%	2,4%	0,0001*
Infections respiratoire	45,4%	66%	0,006*
Pneumonie aigue communautaire	25,9%	30,7%	0,780
Pneumonie nosocomiale	10,6%	33%	0,0001*
PAVM	8,8%	2,4%	0,001*
Surinfection COVID	11,9%	16%	0,545
Infections peau et tissus mous	10,1%	25,4%	0,0001*
Infections urinaires	2,6%	4,7%	0,277
Infection digestive	4,4%	4,2%	0,724

	Ceftaroline (n = 227)	Ceftobiprole (n = 212)	P value
Infections polymicrobiennes	14,0%	38,1%	0,0001*
Cocci Gram +	92,7%	64,7%	0,0001*
SAMR	25,0%	18,0%	0,101
SAMS	20,7%	15,1%	0,219
SCoMR	26,7%	10,1%	0,0001*
SCoMS	6,0%	4,3%	0,519
Infections polymicrobiennes	14,0%	38,1%	0,0001*
Bacille Gram Négatif	6,0%	19,7%	0,0001*
<i>E coli</i>	3,3%	2,9%	-
<i>Kl pneumoniae</i>	1,3%	3,6%	-
<i>Prot vulgaris</i>	0	0,7%	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	23,0%	0,0001*

CEFTAROLINE-CEFTOBIPROLE : ÉTUDE MULTICENTRIQUE DE VRAIE VIE

	Ceftaroline (n = 227)	Ceftobiprole (n = 212)	P value
Durée de séjour (médiane, IQR)	36 (19-60)	19,5 (12-30,7)	0,0001*
Réadmission et récurrence			
Réadmission	1,3%	4,7%	0,036*
Récurrence (M1)	0	1,4%	0,072
Mortalité			
Mortalité globale	33,9%	21,1%	0,003*
Mortalité de cause infectieuse	18,9%	11,8%	0,039*
Mortalité de cause infectieuse			
Mortalité J14	13,2%	8,0%	0,078
Mortalité j28	4,8%	3,3%	0,415
Mortalité M6	0,9%	0,5%	1,000