



# Les nouveaux antibiotiques dans la mucoviscidose

Marlène MURRIS ESPIN  
CRCM adulte -Transplantation pulmonaire  
Pneumologie  
CHU Toulouse



Pôle des voies  
respiratoires

CHU  
TOULOUSE

Services pneumologie, chirurgie thoracique, ORL



Ceftazidime-avibactam (CAZ-AVI)  
Ceftolozane-Tazobactam (cefto-tazo = C/T)  
Ceftaroline

Céfidérocil  
meropenem-vaborbactam  
Murepavadin  
tidezolid

...

- Qu'apportent-ils ?
- Leur place ?
- Comment les prescrire ?
- A qui les prescrire ?



Pôle des voies  
respiratoires

CHU  
TOULOUSE

Services pneumologie, chirurgie thoracique, ORL

# Quand ? Pour qui ?

1. Pseudomonas aeruginosa

	1
<b>PENICILLINES</b>	
Ticarcilline	R
Ticar.+Ac.clavulanique	R
Pipéracilline	R
Pipér.+Tazobactam	R
<b>CEPHALOSPORINES</b>	
Ceftazidime	R
Céfépime	R
<b>CARBAPENEMES</b>	
Imipénème	R
Méropénème	R
<b>MONOBACTAMES</b>	
Aztréonam	R
<b>AMINOSIDES</b>	
Gentamicine	R
Tobramycine	R
Amikacine	R
<b>QUINOLONES</b>	
Lévofloxacine	R
Ciprofloxacine	R
<b>FOSFOMYCINE</b>	
Fosfomycine	R

2.Pseudomonas aeruginosa 10.7 UFC/ml  
 3.Pseudomonas aeruginosa 10.6 UFC/ml  
 4.Pseudomonas aeruginosa 10.6 UFC/ml  
 5.Pseudomonas aeruginosa 10.7 UFC/ml  
 6.Achromobacter spp. 10.4 UFC/ml  
 7.Recherche de Staphylococcus aureus négative  
 8.champignons  
 9.Stomatococcus spp. 10.5 UFC/ml  
 10.Recherche de Burkholderia cepacia : négative.

	1.	2.	3.	4.	5.	6.
		R	R	R	R	S
		R	R	R	R	S
			S	S	R	S
						R
		R	R	R	R	R
		R				
		R	R	R	R	R
		R	R	R	R	S
		R	R	R	R	S
		R	R	R	R	R
		R	R	R	R	R
		R	R	R	R	R
						S
						S



Tableau 7.2. Répartition des germes respiratoires

	Classes d'âge (années)									Total	%*
	00-04	05-09	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40+		
<i>Effectif total</i>	737	782	963	906	794	758	724	498	910	7072	
<b>Patients ayant eu au moins un examen</b>	<b>710</b>	<b>759</b>	<b>930</b>	<b>874</b>	<b>692</b>	<b>604</b>	<b>536</b>	<b>347</b>	<b>624</b>	<b>6076</b>	<b>85.9 %</b>
Flore normale	305	299	335	258	137	137	118	93	186	1868	26.4 %
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	17	29	82	77	75	77	54	27	35	473	6.7 %
<i>Aspergillus</i>	36	111	255	316	334	285	226	155	242	1960	27.7 %
<i>Burkholderia cepacia</i> , dont :	2	8	9	27	33	22	19	12	14	146	2.1 %
- <i>B. cepacia</i> chronique	1	3	3	15	22	20	14	7	8	93	1.3 %
<i>Haemophilus influenzae</i>	188	268	166	169	140	109	88	44	76	1248	17.6 %
Mycobactérie atypique	1	5	28	33	43	46	22	12	28	218	3.1 %
Pneumocoque	57	52	20	11	6	7	4	8	19	184	2.6 %
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , dont :	131	161	296	346	364	391	340	241	357	2627	37.1 %
- <i>P. aeruginosa</i> chronique	8	22	97	184	240	257	246	179	251	1484	21.0 %
Staphylocoque, dont :	465	582	763	716	546	432	358	203	316	4381	61.9 %
- <i>Staph. meti</i> S	449	567	740	679	500	388	305	180	272	4080	57.7 %
- <i>Staph. meti</i> R	19	21	43	79	63	56	64	34	51	430	6.1 %
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	59	73	119	134	103	83	56	39	60	726	10.3 %

Registre français de la mucoviscidose 2018

??

L'infection chronique à PA ↗ avec l'âge  
L'infection chronique à MDR-PA ↗ avec l'âge

- *P. aeruginosa* multi-résistant

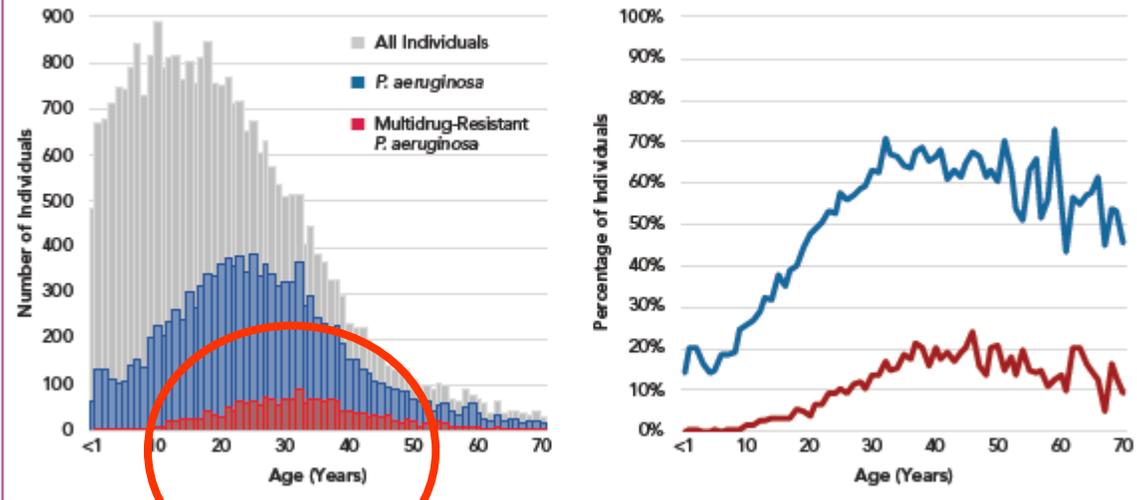
2 6 21 54 61 97 72 55 67 435

6.5 %

Registre français de la mucoviscidose, 2016, merci Lydie



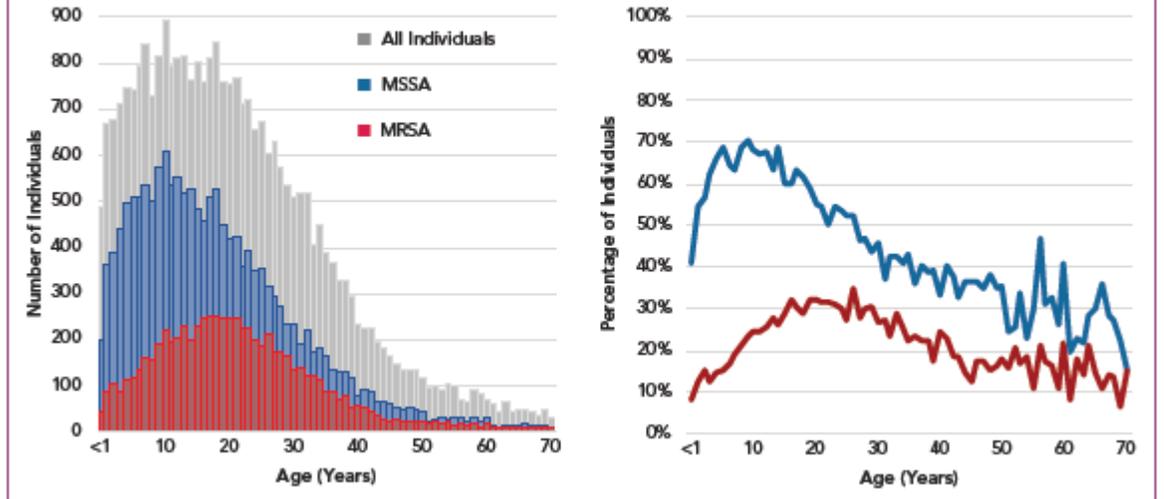
*P. aeruginosa* and Multidrug-Resistant *P. aeruginosa* by Age in Years, 2019



Multidrug resistance is defined as resistance to all antibiotics tested in two or more antibiotic classes in a single culture.

7,3%

MSSA and MRSA by Age in Years, 2019



« la reproductibilité de l'antibiogramme est faible en cas d'infection chronique à PsA »

« la sensibilité in vitro ne prédit pas la réponse clinique chez les CF infectés chroniques à PsA »

Smith AL, Chest 2003  
Aaron SD, Lancet 2005  
Etherington C, JAC 2008  
Doring G, JCF 2012  
VanDevanter DR, JCF 2021

Allergie ?  
Efficacité des cures antérieures ?



Ceftazidime-avibactam (CAZ-AVI) = C3G anti PsA + inhibiteur de  $\beta$ -lactamases (non  $\beta$ -lactamine) = ZAVICEFTA®

Ceftolozane-Tazobactam (cefto-tazo = C/T) : nouvelle C3G céphalosporine large spectre + Tazobactam (inhibiteur  $\beta$ -lactamase) = ZERBAXA®

Ceftaroline céphalosporines ayant une activité *in vitro* contre les bactéries à Gram positif et négatif = ZINFORO®

Cefiderocol « cephalosporine siderophore » → germes résistants aux  $\beta$ -lactamines et carbapénems

meropenem-vaborbactam =  $\beta$ -lactamine + vaborbactam, inhibiteur  $\beta$ -lactamase : rétablir l'activité du meropenem sur certains BGN producteurs de carbapénamases en neutralisant un certain nombre de bêtalactamases = VABOMERE®

Tidezolide  $\in$  oxazolidone, anti Cocci Gram +, = SIVEXTRO®

**Murepavadin (POL7080)** antibiotique peptidomimétique

Activité bactéricide anti PsA *in vitro*, même en cas de production de carbapénémase et sur les souches Coli-R

Inactif sur les autres BGN et Gram +

En essais, inhalation

En <https://www.polyphor.com/pol7080/>



## Données microbiologiques *in vitro*

Assez nombreuses  
CAZ-Avi et C/T +++++

## Données cliniques

Rares → cases reports ou petites séries/BC et PsA



Résultats cliniques  
Données pratiques  
Tolérance



## Données cliniques en vraie vie CAZ-AVI (1)

JF 16 ans, VEMS 27% B multivorans, PsA, SAMR  
Echec à J7 de Meronem + tobra + minocyne (R) (empirique)  
Relais + CAZ-AVI (CMI BM = 1)

2,5g IV toutes les 8 heures, administrés en 2h

J10 CAZ-AVI (J14 debut de cure) : +8% poids, ↗ VEMS ; Excellente tolérance  
rechute sur rhinovirus et défaut adhérence à J50, CMI BM CAZ-AVI ↗ 3...

*N Guyen, Ped Pulmonol 2020*

Exacerbation, DF508/DF508 B multivorans XDR depuis 10 ans, CMI CAZ-AVI = 2, + PsA (S aztreonam et cefta)  
CAZ AVI 2,5g x 3 + Aztreonam 2g x 3  
Efficacité clinique et EFR (VEMS 0,9 → 1,24) maintenue 5 mois, CMI CAZ-AVI 3  
inhibition carbapenemase + Restauration efficacité Aztreonam sur BM ?

*Barlow G, JAC 2018*



## Données cliniques en vraie vie CAZ-AVI (2)

27 ans, dénutri, TBP 6 mois

Infection chronique BCC (cenocepacia) + PsA MDR + *S.apiospermium*

Fievre sur pneumonie LSD linezolide + meropenem

Septicemie BCC multi R → stop linezolide,

*Canton, Bulnes, Transpl Infect Dis 2018*

meropenem 1g ttes les 8h + CAZ\_AVI 2,5 g ttes les 8h

CMI meropenem > 256, stop mero

CMI CAZ-AVI 4 mg/l

Degradation, choc septique , intubation, réa

Meropenem 2g/6h ivse + CAZ-AVI 2.5g sur 2g/8h ivse + coli nebulisées 5 millions toutes les 8 h

Baisse IS

CMI Caz AVI 16mg/l (S↘) , mero 256 mg/l

Monitoring concentrations mero et CAZ-avi

→ Interprétation des CMI ?

→ Monitoring pharmacocinétique

Stérilisation hemoc à 72 h

Traitement prolongé 26 jours et sortie



## Données cliniques en vraie vie CAZ-Avi (3)

15 cures CAZ-AVI chez 8 patients sévères en échec de primo-traitement pour exacerbation,

2 infections mixtes BC + PsA

2 infections BCC

4 PsA

*Spoletini G, JAC 2019*

5/8 sur listes de TBP

1 sd cepacia : cenocepacia ds hemoc

Un abcès cenocepacia

PA tous MDR

Cenocepacia pan R

3 isolats testes /AB CAZ-AVI testés, 3 patients différents

1 isolat BCC Intermédiaire MIC 8 mg/l

1 isolat BCC Resistant CMI 64

1 isolat PsA Resistant CMI 64



**Table 2.** Characteristics and response to intravenous (iv) courses including carbapenems (CZA)

Patient	Diagnosis on admission	Sputum results	Intravenous antibiotics with CZA	CRP at start of iv CZA	CRP at end of iv CZA	FEV1% prior to CZA	FEV1% after CZA	Outcome	Total days on iv CZ	
1	course 1	cepacia syndrome	<i>B. cenocepacia</i> , <i>P. aeruginosa</i>	meropenem, cotrimoxazole	189	36	NA	NA	HIVT for 21 days, then readmission	15
2	course 2	lung abscess	<i>B. cenocepacia</i>	meropenem, po cotrimoxazole, po minocycline	185	<5	37%	48%	HIVT for 13 days	15
	course 3	lung abscess	<i>B. cenocepacia</i> , <i>P. aeruginosa</i>	meropenem, po minocycline, nebulized colistin	170	22	43%	44%	HIVT for 9 days, then readmission	14
	course 4	lung abscess eroding soft tissue and ribs	<i>B. cenocepacia</i>	meropenem, po chloramphenicol	219	93	NA	NA	HIVT for 9 days, then readmission	21
	course 5	lung abscess eroding soft tissue and ribs	<i>B. cenocepacia</i>	meropenem, po chloramphenicol, po minocycline	209	57	NA	NA	LT-iv; death 6 days after stopping treatment	145
3	course 6	pulmonary exacerbation	<i>P. aeruginosa</i>	fosfomycin	144	<5	NA	NA	lung transplantation	48
4	course 7	pulmonary exacerbation	<i>P. aeruginosa</i>	colistin	23	<5	37%	37%	home	14
	course 8	pulmonary exacerbation	<i>P. aeruginosa</i>	colistin, fosfomycin	99	13.5	20%	28%	HIVT for 7 days, then readmission	12
	course 9	pulmonary exacerbation	<i>P. aeruginosa</i>	meropenem, fosfomycin	192	12.8	25%	31%	HIVT for 10 days then readmission	15
	course 10	pulmonary exacerbation	<i>P. aeruginosa</i>	meropenem, fosfomycin	60	<5	29%	48%	LT-iv	57
5	course 11	pulmonary exacerbation, TIVAD infection ( <i>Streptococcus</i> )	<i>P. aeruginosa</i>	tobramycin, fosfomycin	79	24	NA	NA	home	14
	course 12	pulmonary exacerbation	<i>P. aeruginosa</i>	fosfomycin, meropenem, nebulized colistin	30	103	NA	NA	death	18
6	course 13	pulmonary exacerbation	<i>B. vietnamiensis</i> , <i>P. aeruginosa</i>	ciprofloxacin, po minocycline	119	<5	NA	NA	LT-iv	29
7	course 14	pulmonary exacerbation	<i>B. multivorans</i>	tobramycin, po cotrimoxazole	76	<5	26%	37%	HIVT for 10 days	25
8	course 15	pulmonary exacerbation	<i>P. aeruginosa</i>	meropenem, nebulized aztreonam	87	12.8	31%	38%	LT-iv	14

Patients severes  
Association therapeutique

Réponse clinique  
13/15 cures (87%)  
independante de la CMI

2 deces mais attendus

Tolérance biologique rein et foie,  
meme si traitement prolongé

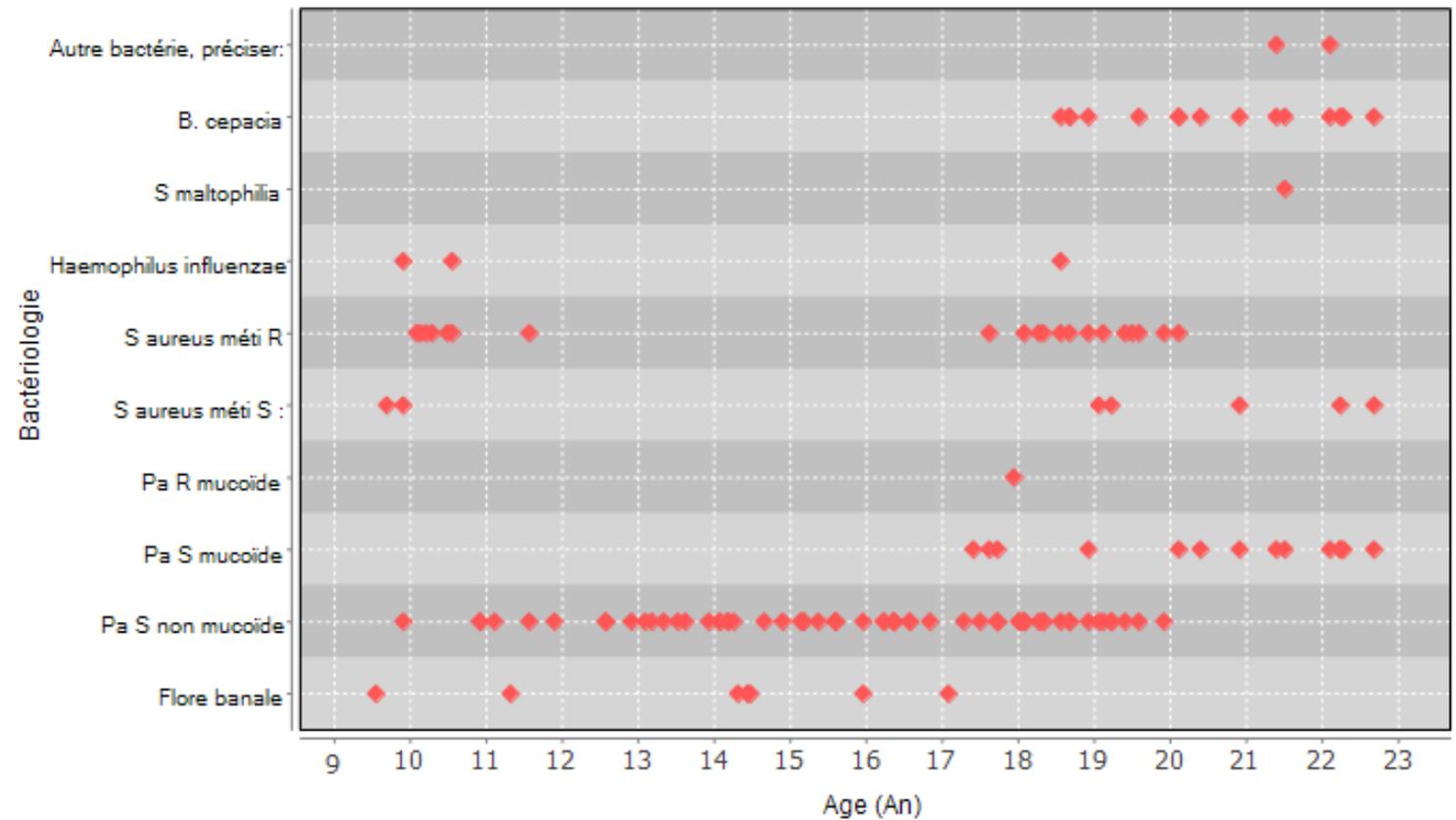
5 allergiques cefta :  
aucun pb hormis sècheresse buccale  
apres désensibilisation préalable

Fosfomycine – colimycine  
vieux médicaments,  
nouvelle utilisation ?



JH, né en 1995, DF508/1215 del G  
 PsA depuis l'âge de 18 mois  
 SAMR éradiqué en 2005  
 Proteus mirabilis  
 BCC cenocepacia groupe III depuis 2003,  
 devenant multi R  
 Dégradation respi, devant échec et  
 rechutes précoces,

## Graphique Bactériologie



Mai 2018

	1.	2.	3.	4.
1.Streptococcus viridans 10.6 UFC/ml				
2.Pseudomonas aeruginosa 10.7 UFC/ml				
3.Burkholderia complexe cepacia 10.7 UFC/ml				
4.Recherche de Staphylococcus aureus négative				
Ticar+Ac. clavulanique		R		
Pipéracilline		R		
Pipéra+Tazobactam		S		
Ceftazidime		S		
Ceftazidime("E-test")			R 48	
Ceftazidime-avibactam ("E-test")			S 8	
Céfépime		S		
Imipénème		S		
Méropénème		I	R	
Aztréonam		I		
Gentamicine		R		
Tobramycine("E-test")		S 1.50		
Amikacine		I		
Lévofloxacine		S		
Lévofloxacine("E-test")			R 16	
Ciprofloxacine		S		
Minocycline			I	
Triméthoprime-sulfaméthoxazole			S	

CAZ-AVI 2g x 3 + tobra  
Amélioration spectaculaire en 72 h  
Sevrage O2

Aout 2018

	1.	2.	3.	4.	5.
1.Proteus mirabilis 10.5 UFC/ml					
2.Streptococcus viridans 10.7 UFC/ml					
3.Burkholderia complexe cepacia 10.6 UFC/ml					
4.Rothia mucilaginosa 10.5 UFC/ml					
5.Recherche de Staphylococcus aureus négative					
6.Recherche de Pseudomonas aeruginosa négative					
Ampicilline	R >16				
Amoxi+Ac.clavulanique (autres)	R >16				
Amoxi+Ac.clavulanique (cystites)	R >16				
Ticarcilline	R 32				
Pipéra+Tazobactam	S <=4				
Céfoxitine	S 8				
Céftaxime	S <=1				
Ceftazidime	S <=1				
Ceftazidime("E-test")			I 16		
Ceftazidime-avibactam ("E-test")			R 12		
Imipénème	I 8				
Ertapénème	S <=0,5				
Méropénème			I		
Gentamicine	R 8				
Tobramycine	R 8				
Amikacine	S <=2				
Acide Nalidixique	R >16				
Lévofloxacine("E-test")			I 3		
Ofloxacine	R >4				
Ciprofloxacine	R >2				
Minocycline			S		
Triméthoprime-sulfaméthoxazole	R >160		S		
Nitrofuranes	R 128				



Mars 2019

- 1. Proteus mirabilis 10.5 UFC/ml
- 2. Streptococcus viridans 10.6 UFC/ml
- 3. Recherche de Staphylococcus aureus négative
- 4. Burkholderia complexe cepacia >10.7 UFC/ml

	1.	2.	3.	4.
Ticar+Ac.clavulanique("E-test")				R 256
Ceftazidime("E-test")				I 12
Ceftazidime-avibactam ("E-test")				S 8
Méropénème				I
Lévoﬂoxacine("E-test")				R 32
Minocycline				R
Triméthoprim-sulfaméthoxazole				S

CAZ-AVI 2.5 g x 3+ amikacine → efficace

Monitoring pharmaco personnalisé J2 apres début du traitement  
Perfusion de 4 h /atteindre la valeur seuil du critère PK/PD

Baklouti S, JAC 2019

Aout 2019

- 1. Proteus mirabilis 10.5 UFC/ml
- 2. Streptococcus viridans 10.6 UFC/ml
- 3. Recherche de Staphylococcus aureus négative
- 4. Burkholderia complexe cepacia >10.7 UFC/ml

	1.	2.	3.	4.
Ticar+Ac.clavulanique("E-test")				R 256
Ceftazidime("E-test")				I 12
Ceftazidime-avibactam ("E-test")				S 8
Méropénème				I
Lévoﬂoxacine("E-test")				R 32
Minocycline				R
Triméthoprim-sulfaméthoxazole				S



## CAZ-AVI mode d'emploi et CF

Reconstitution NaCl  
utilisation immédiate

2,5 g x 3 en 2h à 6h à T° < 25°C

- AMM
- Reserve hospitalière
- En sus GHS
- Avis infectio

Tolérance OK, même à long terme

Penser à la désensibilisation –accoutumance  
si actd allergique cefta

Administration prolongée (> 4) ou continue et  
monitoring à J2 – spécificités CF

→ Probabilité d'atteindre la valeur seuil du  
critère PK/PD

- Dosage par LC-MS/MS (technique de  
référence) – en routine mais gestion  
lourde, pas partout

Quand le proposer ?

- Absence de réponse aux traitements  
conventionnels pour B. *Cenocepacia*,  
*multivorans* ? PsA MDR, XDR, PDR ?
- Uniquement chez patients sévères ?
- Pronostic vital engagé ?
- Avant greffe ou à conserver pour le post  
greffe ?
- Politique d'utilisation commune pour le BC  
et PsA ?
- Indépendamment de la sensibilité *in vitro*
  - ↗ CMI : faut il en tenir compte ?

Massip C, JAC 2019

Baklouti S, JAC 2019



## Ceftolosane-Tazobactam (C/T) en clinique (1)

- 25 ans, exacerbation de mucoviscidose à *PsA* MDR, SAMR, VEMS 27%  
uniquement sensible à la colimycine et C/T
- 2 cures en 3 mois 5 jours C/T + coli IV + cipro  
Puis 12 jours par ceftolozane (2g)+tazobactam(1g) IV toutes les 8 heures + ciprofloxacine  
+ tobramycine inhalée
- amélioration dès le 3ème jour de traitement, poursuivi 12 jours
- ↗ x 6 CMI en 6 mois

*Vickery SB, Pharmacotherapy 2016*

63 ans, CF, multi allergique, VEMS 35%, PSA MDR, insuff rénale clairance CG = 25-30 ml/min  
C/T empirique apres echec mero + cipro CMI ↗ 8 mg/l (I)  
2/1 g en 60 min q8 heures  
Etude pharmaco : poso OK  
14 jours sans complication rénale ni allergique  
Pas d'impact / CMI

*Romano M, IDCases 2020*



## Ceftolosane-Tazobactam (C/T) en clinique (2)

Chez l'enfant , peu de cas décrits, 5 cas 3 à 14 ans

*Garazzino S, Front Pediatr 2020*

1 cas CF 14 ans, exacerbation à PsA MDR  
Désensibilisation préalable car allergie  $\beta$  lact  
1,5g/8 heures, perf de 1 heure = 31 mg/kg q8h + cipro  
Efficacité clinique, bonne tolérance  
CMI 0,25-1  $\mu$ g/ml

*Ang JY, ACC 2016*



## C/T mode d'emploi

Flacon de 1g/0,5 g

Enfant à fct renale normale 30-40 mg/ kg q8h

Profil tolérance proche Tazo

Adulte 2g/1g q8h en réa et CF, en perf de 1 à 2 h ou en continu

Si CMI PsA entre 4 et 8 mg/l, discuter infusion prolongée ou administrations plus fréquentes ou ↗ posologie

En association pour infections sévères et limiter souches R rapidement émergentes

Interet d'une association avec amikacine plutôt que tobra pour obtenir une synergie

*Dassner M, Infect Dis Ther 2017*

- AMM
- Reserve hospitalière → en rupture depuis 12/2020
- Intra GHS
- Avis infectio

Tolérance OK, même à long terme

monitoring pharmaco ? – spécificités CF

→ Probabilité d'atteindre la valeur seuil du critère PK/PD

- Dosage par LC-MS/MS (technique de référence) – en routine mais gestion lourde, pas partout

Quand le proposer ?

- Absence de réponse aux traitements conventionnels ou habituels anti PsA
- Uniquement chez patients sévères ? Pronostic vital engagé ?
- Avant greffe ou à conserver pour le post greffe ?
- Indépendamment de la sensibilité *in vitro*
  - ↗ CMI : faut il en tenir compte ?

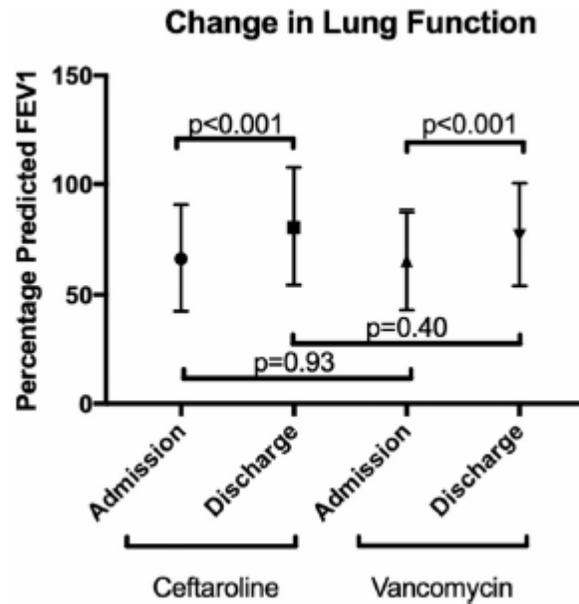
## Ceftaroline en clinique (1)

**TABLE 4—Inpatient Utilization Rates and Reported Respondent Dosing Regimens for Anti-MRSA Antibiotics in CF Patients with Chronic MRSA during an Acute Pulmonary Exacerbation (n = 74 pediatric and 76 adult respondents)<sup>a</sup>**

Antibiotic	Pediatric utilization (%)	Adult utilization (%)	Reported pediatric dose <sup>b</sup> (mg/kg/day)	Reported adult dose <sup>b</sup> (mg)	Reported max dose <sup>b</sup> (mg/day)
Linezolid IV	35 (16)	44 (19)	5–30 div every 8–12 hr	300–600 every 8–12 hrs	1800
Linezolid oral	41 (18)	38 (16)	10–30 div every 8–12 hr	300–600 every 8–12 hrs	1800
Vancomycin IV	70 (31)	71 (30)	20–200 div every 6–12 hr	500–2000 every 6–12 hrs	6000
Sulfa/TMP oral	28 (13)	33 (14)	6–20 div every 8–12 hr	160–320 every 8–12 hrs	960
Rifampin oral	28 (13)	1 (0.4)	10–20 div 12–24 hr	600 every 12 hrs	1200
Sulfa/TMP IV	9 (4)	9 (3.7)	10–20 div every 8–12 hr	160–320 every 8–12 hrs	960
Clindamycin IV	9 (4)	4 (1.7)	20–40 div every 8–12 hr	375–900 every 6–8 hrs	3600
Doxycycline oral	4 (1.8)	9 (3.7)	4.4 div every 12 hr	100 every 12 hr	200
Levofloxacin IV	7 (3)	5 (2)	10–20 div every 12–24 hr	500–750 every 12–24 hr	1500
Ceftaroline IV	3 (1.3)	4 (1.7)	5–20 div every 12 hr	600–1000 every 8–12 hr	3000
Minocycline oral	4 (1.8)	3 (1.3)	4 div every 12 hr	100–200 every 12 hr	400
Tigecycline IV	2 (0.9)	5 (2)	1.7 div every 12 hr	100 every 12 hr	200
Clindamycin oral	5 (2.2)	1 (0.4)	20–40 div every 6 hr	150–600 every 8 hr	1800
Rifampin IV	4 (1.8)	2 (0.8)	10–30 div 12–24 hr	600 every 24 hr	1200
Doxycycline IV	3 (1.3)	1 (0.4)	5 div every 12 hr	100 every 12 hr	200
Levofloxacin oral	2 (0.9)	2 (0.8)	20 div every 12 hr	750 every 24 hr	750
Ciprofloxacin oral	2 (0.9)	1 (0.4)	20–40 div every 8–12 hr	500–750 every 8–12 hr	1800
Ciprofloxacin IV	NA	1 (0.4)	NA	400 every 8–12 hr	1200
Telavancin IV	NA	1 (0.4)	NA	20 mg/kg/day div every 12 hr	20 mg/kg/day div every 12

## Ceftaroline en clinique (2), pédiatrie – retrospectif entre Janvier 2016 and Aout 2018.

Characteristic	Ceftaroline (n = 90)	Vancomycin (n = 90)	P value
Female (mean, %)	45.7	54.3	.36
Age (median), y	16	16	.93
Genetics (n, %)			
Homozygous <i>F508del</i>	50 (56)	55 (61)	.45
Heterozygous <i>F508del</i>	30 (33)	24 (27)	.33
<i>G551D</i>	4 (4)	4 (4)	.99
Other	6 (7)	7 (8)	.77
Antibiotic dose (mean), mg/kg	11.9	19.2	...
Antibiotic interval (median), h	12	8	...
Positive MRSA (n, %)	71 (79)	70 (78)	.86
MRSA MIC <sup>a</sup>			
0.5	...	46	...
1.0	...	25	...
>1.0	...	0	...
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> coinfection (n, %)	21 (23)	22 (24)	.86
Concurrent nephrotoxic medications (n, %) <sup>b</sup>	56 (62)	42 (47)	.04
Weight admission (mean), kg	47.4	46.3	.54
Weight discharge (mean), kg	48.4	48.9	.85



Pas de différence :

- Taux de réadmission
- Délai avant réadmission pour nouvelle exacerbation
- Fréquence effets II
- Surcoût pour Ceftaroline (X4)

**Non infériorité  
Alternative à la vancomycine**



H, 46 ans, (Y1032/3737delA), VEMS 30%, projet TBP  
 dégradation depuis 1an, colonisation chronique SAMS, SAMR  
 Pas de PsA, SM  
 Exacerbation PA  
 Echec SMX/TMP, linezolid, teicoplanine, vanco  
 ajout traitement empirique anti PsA, ciblant aussi SM

Hemoptysie moyenne abondance  
 Appartition R bactrim  
 Hemoc steriles

DRA → USIR  
 Relais Ceftaroline 600mg x 3 IV+ genta

Apyrexie 48 h, 21 jours traitement

1 mois, rechute : reprise en place ceftaroline : éruption generalisée  
 Microbio : isolement de Psa

1. Streptococcus viridans 10.5 UFC/ml
2. Staphylococcus aureus 10.6 UFC/ml
3. Stenotrophomonas maltophilia 10.5 UFC/ml
4. levures 10.3 UFC/ml
5. Staphylococcus aureus 10.5 UFC/ml
6. Recherche de Burkholderia cepacia : négative.
7. Recherche de Pseudomonas aeruginosa négative

	1.	2.	3.	4.	5.
Oxacilline		R 2			S 2
Gentamicine		S <=0,5			S <=0,5
Kanamycine		R >32			R 16
Tobramycine		R 2			S <=1
Amikacine		R >32			R 16
Erythromycine		R >4			R >4
Lincomycine		S <=1			S <=1
Pristinamycine		S <=0,5			S <=0,5
Teicoplanine		S <=0,5			S <=0,5
Vancomycine		S 1			S 1
Linézolide		R >4			S 4
Ofloxacine		S 1			S 1
Acide Fusidique		S 1			S 1
Fosfomycine		S <=8			S <=8
Rifampicine		S <=0,03			S <=0,03
Tetracycline		R >8			R >8
Triméthoprime-sulfaméthoxazole		S <=10			S <=10



## Ceftaroline mode d'emploi

bactéricide en se liant aux protéines de liaison aux pénicillines (PLP), notamment SAMR

Flacons de 600 mg

Nourrissons 10 mg/kg/perf

Enfants 12 mg/kg/perf, max 600 mg/perf de 1 heure toutes les 8 h

Adultes (posologie élevée) 600 mg en 120 min toutes les 8 h

AMM

Intra GHS

Réserve hospitalière

Avis infectio



## meropeneme-vaborbactame (Vabomere®) : $\beta$ -lactamine + inhibiteur $\beta$ -lactamase

Posologie 2 g/2 g toutes les 8 heures, en perfusion de 3 heures si ClCr  $\geq$  40 mL/min (formule de Cockcroft-Gault).

surveillance Foie ++

« entérobactéries sensibles à l'association méropénème/vaborbactam et pour lesquels le recours aux autres bêta-lactamines et aux carbapénèmes (méropénème ou imipénème/cilastatine) n'est pas envisageable en cas de résistance, notamment par production de carbapénémases de type KPC »

AMM

## Cefiderocol FETCROJA® « cephalosporine siderophore » → germes résistants aux $\beta$ -lactamines et carbapénèmes

1 g pdre

2g toutes les 6 h

ATU cohorte

F, 10 ans,  $\Delta$ F508/G542X

AX XDR

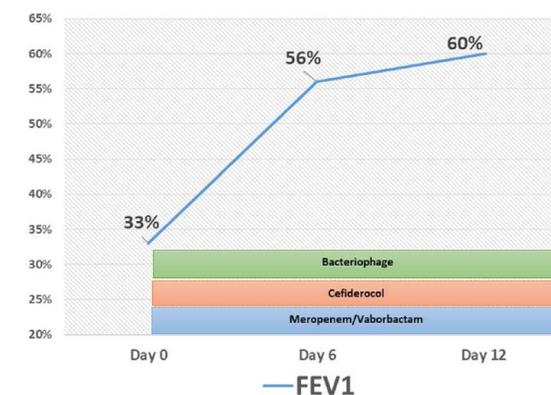
Cefiderocol 60mg/kg/dose, IV q8h, sur 3 heures  
+ meropeneme/vaborbactame IV 2 g, q8h sur 3 heures  
+ bacteriophages (Ax2CJ45 $\phi$ 2) IV 1 fois par jour sur 1h  
Tolérance OK

Ceftazidime-avibactam	>16/4
Ceftolozane-tazobactam	>16/4

Meropenem-vaborbactam	>16/8
Cefiderocol	32

Gainey Am, *Pediatr Pulmonol* 2020

FEV<sub>1</sub> during concomitant administration of cefiderocol, meropenem/vaborbactam and bacteriophage therapy



2 transplantés AX : association imipeneme et méropeneme



## 8 CF, AX, 12 cures,

Patient	Age, y	Treatment Course	Duration, d	Additional Antibiotics <sup>a</sup>	CFDC MIC Pretreatment	Syndrome	Lung Transplantation	Clinical Outcome	Microbiologic Relapse	CFDC Susceptibility Posttreatment
1	28	1a	42	TZP	0.12 mg/L (S)	Bacteremic pneumonia	Post	Resolved	Yes	Susceptible
		1b	42	None	≤0.03 mg/L (S)	Pneumonia	Post	Resolved	Yes	Not tested
2	17	2a	42	MEM, SXT, iTOB	1 mg/L (S)	Post-BOLT regimen	Post	Improved	Yes	Susceptible
3	29	3a	19	CZA, SXT	>64 mg/L (R)	Post-BOLT regimen	Post	Stable	Yes	Not tested
4	41	4a	21	ERV, DLX, iCST	0.06 mg/L (S)	Pneumonia	Pre	Resolved	Yes	Susceptible
		4b	21	ERV, iCST	17 mm <sup>b</sup> (I)	Bacteremia pneumonia	Post	Resolved	Yes	Susceptible
5	25	5a	21	ERV, IPM, iAMK	0.06 mg/L (S)	Pneumonia	NA	Resolved	Yes	Susceptible
6 <sup>c</sup>	10	6a	14	MVB, phage <sup>d</sup>	32 mg/L (R)	Pneumonia	NA	Improved	Yes	Resistant
		6b	14	MVB, phage <sup>d</sup>	<i>Achromobacter xylosoxidans</i> 16 mg/L (R) <i>Achromobacter ruhlandii</i> 1 mg/L (S)	Pneumonia	NA	Resolved	No	NA
7 <sup>e</sup>	56	7a	2	CST	Strain 1: 1 mg/L (S) Strain 2: 64 mg/L (R)	Pneumonia	Pre	Improved	Yes	Not tested
		7b	14	SXT	Not tested	Empyema	Post	Resolved	Yes	Not tested
8	28	8a	14	SXT, iAMK	20 mm <sup>b</sup> (S)	Pneumonia	Post	Resolved	Yes	Not tested

Abbreviations: BOLT, bilateral orthotopic lung transplantation; CFDC, cefiderocol; CST, colistin; CZA, ceftazidime-avibactam; DLX, delafloxacin; ERV, eravacycline; I, intermediate; iAMK, inhaled amikacin; iCST, inhaled colistin; IPM, imipenem-cilastatin; iTOB, inhaled tobramycin; MEM, meropenem; MIC, minimum inhibitory concentration; MVB, meropenem-vaborbactam; NA, not applicable; R, resistant; S, susceptible; SXT, trimethoprim-sulfamethoxazole; TZP, ticarcillin-tazobactam.

<sup>a</sup>Antibiotics with anti-gram-negative bacterial activity are listed.

<sup>b</sup>As determined by disk diffusion.

<sup>c</sup>This case was previously reported [4].

<sup>d</sup>Bacteriophage therapy (Ax2CJ45φ2).

<sup>e</sup>Patient 7 underwent 2 courses of cefiderocol: a 2-day course prior to transplantation and 14 days after transplantation (see text for details).

bonne tolérance, pas d'interaction avec anti rejets



Tidezolide SIVEXTRO® ∈ oxazolidone – anti SAMR –action anti MNT ?

**PO 200 mg 1 fois par jour pendant 6 jours.**

**IV 60 minutes**

Efficacité comparable en DUJ pdt 6 jours au linézolide en 2 prises quot pdt 10 jours

AMM

Intra GHS

Rétrocession

pas de données CF

### **Le retour des vieux antibiotiques/PsA,**

*adulte à fct rénale normale*

Colimycine IV 9 MUI en dose de charge J1 puis 9 MUI /jour en 2 ou 3 prises IV, perf prolongée

Fosfomycine 100-200 mg/kg/jour soit 8 à 16 g/24 heures en perfusions de 4g en 4heures toutes les 6 à 12h

GPR-SPILF 2017



# Données microbiologiques *in vitro* en CF

	Caz-avi	Cefto-Tazo	ceftaroline	cifiderocol	meropenem-vaborbactam	tidezolide	murepavadine
PsA							
AX							
SM							
BC	Multivorans cenocepacia	+/-			tous		
anaérobies		+/-					
SAMS							
SAMR							
M. abscessus					?	?	
Pandorea							





Nouveaux antibiotiques , contingentés, onéreux  
Données *in vitro* nombreuses et séduisantes  
Qq données cliniques encourageantes  
Bonne tolérance clinique et biologique  
Intérêt des associations  
Intérêt monitoring pharmacocinétique individualisé

Collaboration CRCM- bactériologie-pharmacologie

- Antibio G d'orientation ?
- Faut il tenir compte de la sensibilité *in vitro* aux nouveaux AB  
→ Timing...tester systématiquement dès que souche multi R?
- Monitoring pharmacologique
- Contexte muco ≠ contexte aigu nosocomial → cures itératives
  - Recours ? Pour la greffe ?
  - Acquisition de souches RRRRR
- Décision partagée - Utilisation raisonnée
  - Médico-Ecolo-Economique

