

Faculté de Pharmacie

Année 2024

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 4 octobre 2024

Par Jules Goldblatt né le 18/09/1996 à Bordeaux

Description de l'utilisation en vie réelle du céfidérocol ainsi que de l'association ceftazidime/avibactam avec l'aztréonam – étude descriptive, rétrospective, multicentrique

Thèse dirigée par le Docteur Marin LAHOUATI

Examineurs :

M. le Professeur Jérémy Jost, PU-PH, Université de Limoges, CHU de Limoges, Président

M. le Docteur Marin Lahouati, AHU, Université de Bordeaux, CHU de Bordeaux, membre du jury

Mme le Docteur Elodie Marcellaud, AHU, Université de Limoges, CHU de Limoges, membre du jury

M. le Docteur Vivien Pigeon, PH, CH de Brive-la-Gaillarde, membre du jury

Mme le Docteur Pauline Lazaro, PH, CHU de Poitiers, membre du jury



Faculté de Pharmacie

Année 2024

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 4 octobre 2024

Par Jules Goldblatt né le 18/09/1996 à Bordeaux

Description de l'utilisation en vie réelle du céfidérocol ainsi que de l'association ceftazidime/avibactam avec l'aztréonam – étude descriptive, rétrospective, multicentrique

Thèse dirigée par le Docteur Marin LAHOUATI

Examineurs :

M. le Professeur Jérémy Jost, PU-PH, Université de Limoges, CHU de Limoges,
Président

M. le Docteur Marin Lahouati, AHU, Université de Bordeaux, CHU de Bordeaux,
membre du jury

Mme le Docteur Elodie Marcellaud, AHU, Université de Limoges, CHU de Limoges,
membre du jury

M. le Docteur Vivien Pigeon, PH, CH de Brive-la-Gaillarde, membre du jury

Mme le Docteur Pauline Lazaro, PH, CHU de Poitiers, membre du jury



Personnel enseignant de la Faculté de Pharmacie de Limoges

Le 1^{er} janvier 2024

Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur COURTIOUX Bertrand

Vice-doyen de la Faculté

Monsieur LÉGER David, Maître de conférences

Assesseurs de la Faculté

Monsieur le Professeur BATTU Serge, Assesseur pour la Formation Continue

Monsieur le Professeur PICARD Nicolas, Assesseur pour l'Innovation Pédagogique

Professeurs des Universités – Hospitalo-Universitaires

M. BARRAUD Olivier	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. PICARD Nicolas	Pharmacologie
Mme ROGEZ Sylvie	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. SAINT-MARCOUX Franck	Toxicologie

Professeurs des Universités – Universitaires

M. BATTU Serge	Chimie analytique et bromatologie
M. COURTIOUX Bertrand	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. DESMOULIÈRE Alexis	Physiologie
M. DUROUX Jean-Luc	Biophysique et mathématiques
Mme FAGNÈRE Catherine	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. LIAGRE Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
Mme MAMBU Lengo	Pharmacognosie

Mme POUGET Christelle Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

M. TROUILLAS Patrick Biophysique et mathématiques

Mme VIANA Marylène Pharmacie galénique

Maitres de Conférences des Universités – Hospitalo-Universitaires

Mme. CHAUZEIX Jasmine Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

Mme DEMIOT Claire-Élise (*) Pharmacologie

M. JOST Jérémy Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

Maitres de Conférences des Universités – Universitaires

Mme AUDITEAU Émilie Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

Mme BEAUBRUN-GIRY Karine Pharmacie galénique

Mme BÉGAUD Gaëlle (*) Chimie analytique et bromatologie

M. BILLET Fabrice Physiologie

Mme BONAUD Amélie Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

M. CALLISTE Claude Biophysique et mathématiques

M. CHEMIN Guillaume Biochimie et biologie moléculaire

Mme CLÉDAT Dominique Chimie analytique et bromatologie

M. COMBY Francis Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

M. FABRE Gabin Biophysique et mathématiques

M. LABROUSSE Pascal (*) Botanique et cryptogamie

Mme LAVERDET Betty Pharmacie galénique

M. LAWSON Roland Pharmacologie

M. LÉGER David (*) Biochimie et biologie moléculaire

Mme MARRE-FOURNIER Françoise Biochimie et biologie moléculaire

M. MERCIER Aurélien	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
Mme MILLOT Marion (*)	Pharmacognosie
Mme PASCAUD-MATHIEU Patricia	Pharmacie galénique
M. TOUBLET François-Xavier	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. VIGNOLES Philippe (*)	Biophysique et mathématiques

(*) Titulaire de l'Habilitation à Diriger des Recherches (HDR)

Professeur associé en service temporaire

M. FOUGÈRE Édouard	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
---------------------------	---

Assistant Hospitalo-Universitaire des disciplines pharmaceutiques

Mme MARCELLAUD Élodie	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
------------------------------	---

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche

M. DELMON Cédric	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. HAMION Guillaume	Pharmacognosie, Botanique et Mycologie
Mme SONDA Amar	Chimie analytique et bromatologie

Enseignants d'anglais

M. HEGARTY Andrew	Chargé de cours
Mme VERCELLIN Karen	Professeur certifié

Remerciements

Aux membres de ce jury,

A mon directeur de thèse, le Docteur **Marin LAHOUATI**,

Marin, je tiens sincèrement à te remercier pour ton soutien inestimable tout au long de ce projet. Grâce à ce premier travail, j'ai eu l'opportunité d'acquérir de nombreuses nouvelles connaissances sur le vaste et complexe domaine de l'antibiothérapie. J'ai pu découvrir et m'approprier des notions qui m'étaient jusqu'alors méconnues ou difficiles d'accès. Tout ce travail a déjà un impact direct sur l'amélioration de ma pratique professionnelle au quotidien.

Je suis conscient de la chance que j'ai eu de bénéficier de ton encadrement.

Je ne pouvais pas espérer avoir un meilleur directeur de thèse. Tu as toujours été présent lorsque j'avais besoin de toi, que ce soit pour répondre à mes questions, traiter mes demandes ou apaiser mes inquiétudes. Ton implication, ta réactivité et ta disponibilité m'ont profondément touché. Je suis reconnaissant d'avoir pu compter sur toi tout au long de ce parcours.

Marin, merci infiniment.

A mon président du jury, le Professeur **Jérémy JOST**,

Je tiens à vous exprimer ma profonde gratitude pour votre encadrement. Votre expertise et vos conseils avisés ont été essentiels dans l'accomplissement de ce travail.

Je vous remercie sincèrement pour la confiance que vous m'avez accordée, ainsi que pour votre bienveillance. Votre rigueur académique et votre passion pour la recherche ont été pour moi une véritable source de motivation. Je tiens à vous exprimer toute ma reconnaissance pour l'impact que vous avez eu sur mon parcours.

Avec mes remerciements les plus sincères.

Au Docteur **Elodie MARCELLAUD**,

Je tiens à te remercier du fond du cœur pour ta présence au sein de mon jury de thèse. Ta participation signifie énormément pour moi, tant sur le plan professionnel que personnel.

Ton encadrement lors de mes stages, ainsi que ta bienveillance et tes conseils en tant qu'amie, ont été précieux.

Merci encore pour ta disponibilité, ton écoute, et pour partager cette étape clé de mon parcours avec moi, d'autant plus ces dernières semaines.

Avec toute mon amitié.

Au Docteur **Vivien PIGEON**,

Je te remercie chaleureusement pour ta présence au sein de mon jury de thèse, ainsi que pour l'encadrement précieux que tu m'as apporté lors de mon tout premier stage.

Que tu fasses partie de mon jury aujourd'hui est pour moi un symbole fort. Mon premier semestre à Brive avec Elodie, Dominique et toi restera assurément le plus beau moment de cet internat. Je suis toujours nostalgique en repensant à ce semestre, tant par son apport pédagogique que pour les moments partagés ensemble. Je m'entraîne désormais depuis 3 ans au squash pour enfin prendre ma revanche, alors gare à toi à partir de novembre !

Avec toute ma reconnaissance.

Au docteur **Pauline LAZARO**,

Je vous remercie d'avoir accepté de rejoindre mon jury. Je suis honoré de l'intérêt ainsi que l'expertise que vous pouvez apporter à ce travail. Veuillez recevoir l'expression de ma profonde gratitude.

A mes **co-internes** ainsi qu'aux **équipes des PUI de Brive-la-Gaillarde, Limoges, Haut-Lévêque, Saint-André et Pellegrin**,

Je souhaite exprimer ma profonde gratitude à l'ensemble de mes co-internes ainsi qu'au personnel des pharmacies à usage intérieur avec qui j'ai eu la chance d'exercer. Vous m'avez chaleureusement accueilli et intégré durant ces quatre années d'internat, ce qui m'a permis de progresser et d'apprendre dans des conditions optimales au sein de vos équipes respectives.

A mes **parents**,

Je vous aime. Vous avez toujours été là pour me donner tout ce que vous aviez et plus encore, sans compter. Vous m'avez toujours soutenu dans la vie, au quotidien. Il est impossible de vous remercier suffisamment pour être les meilleurs parents au monde. Vous m'avez tellement donné d'amour, de joie, vous avez été tellement bienveillants, généreux durant toute mon enfance et maintenant encore. Ces quelques lignes ne peuvent suffire à vous exprimer toute ma reconnaissance, ma joie et surtout mon amour pour vous. Vous m'avez permis de vivre des expériences extraordinaires avec leur lot de souvenirs fabuleux, donné l'envie de voyager et de découvrir le monde entier. Tous ces souvenirs et moments passés ensemble valent tout l'or du monde. C'est grâce à vous que j'en suis là aujourd'hui et que je désire donner au minimum autant que vous m'avez donné aux personnes qui me sont chères. Une nouvelle fois, merci infiniment d'avoir toujours été là pour moi et de m'avoir soutenu. Je vous aime.

A **Loulou**,

Poupoune, je te remercie d'avoir toujours été là pour moi. Tu m'es extrêmement chère. En plus d'être ma petite sœur, ma confidente, ma meilleure amie, tu représentes bien plus à mes yeux. Je sais que je pourrai toujours compter sur toi quel que soit le moment. N'oublie jamais que je serais à jamais là pour t'écouter, te conseiller, te reconforter. Je t'aime énormément.

A Sabine, Mike et Sam,

Je ne pourrai jamais suffisamment vous remercier d'avoir répondu présents et de m'avoir aidé dans le pire des moments. Ces 5 mois auprès de vous comptent énormément pour moi. Je vous dois beaucoup. Vous avez été un rayon de soleil dans le pire des orages. Merci infiniment de m'avoir recueilli auprès de vous, d'avoir été là pour moi.

A Alix,

Ces quelques lignes ne peuvent suffire à exprimer tout ce que j'aimerais te dire. Insister pour que tu viennes lors de cette soirée et te proposer de se revoir chaque semaine font certainement partie des meilleures décisions que j'ai pu prendre. Tous ces moments hors du temps avec toi, à se confier mutuellement, à rire à en avoir mal aux joues, à pouvoir admirer tes beaux yeux et ton nez se plisser me rendent tellement heureux. Ces derniers mois nous ont rapprochés, pour mon plus grand bonheur. En plus d'être (forcément) INCROYABLE, tu es, sincèrement, une très belle personne. On a réussi à traverser cette étape ensemble, main dans la main. Merci d'être là pour moi au quotidien, merci de me faire rire, de me faire vivre toutes ces fabuleuses émotions et encore plus, de faire de moi l'homme le plus heureux du monde.

A Paul A,

Mon ami, je te remercie. Je te remercie d'avoir partagé ces innombrables moments de ma vie depuis notre rencontre au WEF. Toutes nos soirées à se livrer, à refaire le monde. Ces soirées à écouter de la musique en jouant au billard et à se plaindre. Tu m'as également suivi depuis le début des révisions de cet internat, passant des heures à m'aider, à me conseiller, à me rassurer. Je suis extrêmement fier de pouvoir dire que tu es mon meilleur ami. Je suis très touché par l'affection que tu me portes. J'espère que l'on continuera à partager les étapes importantes de nos vies respectives, ensemble.

A Elora,

Ma plus proche confidente, je te remercie énormément d'être là pour moi au quotidien. Malgré la distance, tu as continué de prendre de mes nouvelles et entretenir notre relation même lorsque j'étais à Bordeaux. Je te suis extrêmement reconnaissant d'avoir voulu garder ce lien particulier avec moi. Tu as toujours répondu présent pour me conseiller et supporter mes innombrables questionnements. C'est un immense plaisir de t'avoir retrouvée depuis novembre. Je tiens à te témoigner toute mon amitié et t'assurer que tu peux également compter sur moi.

A Amaury,

Momo, je pense souvent à toi et me remémore tous nos moments passés ensemble à la fac. Les après-midis à Forma, nos pauses à la BU, les WEI, ces soirées inoubliables remplies d'anecdotes mémorables (qu'il s'agisse d'une tête dans la poubelle ou d'une fin de soirée dans la fontaine du jardin de l'Évêché), mais surtout tous ces moments à se livrer l'un à l'autre. Tu es l'une des plus belles rencontres de ma vie, quelqu'un à qui je tiens profondément. Pour tous ces instants partagés, je te remercie du fond du cœur, mon ami.

A Juliette,

Ma Juju, que de souvenirs ensemble. On se sera suivi tout le long de cet internat, les TIC et TAC de la PUI. Tous nos moments de délires, voir ta tête déconfite à chacune de mes « surprises » dans le BDI avant d'entendre ton rire gras résonner dans les couloirs, me manquent. Tu as beaucoup été présente pour moi, je t'en remercie énormément. Malheureusement pour toi, tu vas devoir me supporter encore quelques temps.

A Paul B,

Mon Paulo, que de souvenirs depuis ces six mois inoubliables à Brive ! Tu as eu la brillante idée de me proposer de partager cette colocation avec toi, et je ne te remercierai jamais assez pour ça. Ta présence à ce moment-là a vraiment compté pour moi. Que de bons moments vécus ensemble ! Je suis vraiment heureux de te compter parmi mes amis.

Aux brivistes,

Mes amis, il serait malheureusement trop long de vous dédier un paragraphe chacun. Vous avez tous été, individuellement, une magnifique rencontre. Notre premier semestre à Brive avec toutes les soirées passées ensemble dans la salle commune, nos délires et surtout nos fêtes dignes d'un film resteront à jamais dans ma mémoire. Auprès de vous, j'ai vécu les six meilleurs mois de ma vie. Vous êtes formidables, des personnes sur qui je pourrais toujours compter et je suis fier de vous avoir. Merci beaucoup.

A Lise,

Dès le premier jour, tu m'as pris sous ton aile avec bienveillance, me guidant et m'accompagnant tout au long de mes stages. J'ai toujours été admiratif de tes connaissances et de ton professionnalisme. Tu as constamment été disponible et présente chaque fois que j'avais besoin de ton aide ou de tes conseils. Merci infiniment de m'avoir soutenu et rassuré tout au long de la rédaction de cette thèse. J'ai hâte du prochain concert ensemble !

A Cécile,

Que de bons moments passés à tes côtés ces derniers mois. Je te remercie du fond du cœur d'avoir été présente pour moi, sur tous les plans. Tu t'es beaucoup impliquée pour me conseiller personnellement ainsi que lors de l'écriture de ma thèse. Tu as toujours eu une oreille attentive et de précieux conseils. Je suis fier de te compter parmi mes amis. Merci beaucoup.

A Albane, Imen, Luigi, Amélie et Leo,

Je voulais vraiment vous dire un énorme merci pour avoir été là ces derniers mois. Vous m'avez écouté, soutenu, aidé et conseillé, même quand ça n'allait pas fort. Votre présence a compté plus que vous ne l'imaginez, et je suis chanceux de vous avoir. Merci pour tous ces moments, pour votre patience et surtout pour être toujours là quand j'en avais besoin.

A Steph,

Merci d'avoir toujours été là pour me conseiller, pour ta bonne humeur et les moments de rires partagés.

A Dominique,

Je ne pouvais pas faire un paragraphe pour Vivien et pas pour toi quand même ! Ce semestre à tes côtés a été enrichissant tant sur le plan professionnel avec tes nombreux conseils avisés et pertinents, que sur le plan personnel avec nos innombrables débats (presque) philosophiques ou nos conversations plus légères. J'espère que désormais tu as arrêté de jouer au tennis avec les balles à point ! Merci pour ces supers moments et à bientôt pour en vivre de nouveaux.

A Nathalie,

Merci énormément pour tout ce que tu m'as apporté depuis mon stage auprès de toi. J'ai énormément progressé dans ma pratique professionnelle grâce ton enseignement. Je tiens également à te remercier pour ton écoute, ta patience et ta disponibilité. Tu es une très belle découverte sur le plan personnel, quelqu'un avec qui je suis heureux de pouvoir partager des moments quotidiennement. Tu m'impressionne tous les jours par tes connaissances professionnelles mais aussi sur ta force de caractère et ton humanité.

A Anthony V,

Sans qui, malheureusement, ce travail n'aurait probablement jamais existé.

A J-C Dusse,

Votre philosophie de vie m'accompagne au quotidien et d'autant plus lors la réalisation de ce projet.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Liste des abréviations

ATM : Aztréonam	FIC : Fractional Inhibitory Concentration
AUC : Aire sous la courbe	GlcNAc : Acide N-acétylglucosamine
BLSE : β -lactamases à spectre élargi	GN : Gram négatif
BGN : Bacille Gram négatif	GP : Gram positif
BGP : Bacille Gram positif	HDVVC : Hémodialyse veino-veineuse continue
BMR : Bactérie multi-résistante	IDSA : Infectious Diseases Society of America
C1G : Céphalosporines de première génération	IM : Intern membrane
C2G : Céphalosporines de deuxième génération	IM : Intra musculaire
C3G : Céphalosporines de troisième génération	IMC : Indice de masse corporelle
C4G : Céphalosporines de quatrième génération	IR : Insuffisance rénale
C5G : Céphalosporines de quatrième génération	IV : Intra-veineux
CEF : Céfiderocol	MBL : Métallo- β -lactamases
CHU : Centre hospitalo-universitaire	MDR : Multi-drug résistance
Clcr : Clairance de la créatinine	MurNAc : Acide N-acétylmuramique
CM : Central membrane	N : Effectif
CMI : Concentration minimale inhibitrice	NA : Non applicable
CNR : Centre National de Référence Résistance aux antibiotiques	NC : Non communiqué
CRAB : <i>Acinetobacter baumannii</i> résistant aux carbapénèmes	OM : Outer membrane
CRE : Entérobactérie Résistante aux Carbapénèmes	OMS : Organisation mondiale de la santé
CZA : Ceftazidime/avibactam	PDR : Pan-drug resistance
DBO : Diazabicyclooctanes	PG : Peptidoglycane
EPC : Entérobactérie productrice de carbapénémase	PLP : Protéines de liaison aux pénicillines
ESCMID : European Society of Clinical Microbiology and Infectious Disease	PNN : Polynucléaire neutrophile
ERC : Entérobactérie résistante aux carbapénèmes	PSDP : Pneumocoque se sensibilité diminuée à la pénicilline
EUCAST : European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing	R : Résistant
	S : Sensible
	SARM : <i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méticilline
	SPILF : Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française
	UDP : Uridine-diphosphate
	XDR : Extensively-drug resistant

Table des matières

Introduction.....	21
I.1. Historique.....	21
I.2. – Les β -lactamines.....	22
I.2.1. Mécanisme d'action	22
I.2.1.1. Rappel sur la structure de la paroi bactérienne.....	22
I.2.2. Classification des β -lactamines.....	24
I.2.2.1. Les pénicillines :	24
I.2.2.1.1. Pénicillines G et V.....	25
I.2.2.1.2. Pénicillines M.....	25
I.2.2.1.3. Amino-pénicillines	26
I.2.2.1.4. Carboxypénicillines	26
I.2.2.1.5. Uréidopénicillines :	27
I.2.2.1.6. Amidinopénicillines :	27
I.2.2.2. Les céphalosporines.....	28
I.2.2.2.1. Céphalosporines de première génération (C1G).....	28
I.2.2.2.2. Céphalosporines de deuxième génération (C2G).....	29
I.2.2.2.3. Céphalosporine de troisième génération (C3G)	29
I.2.2.2.4. Céphalosporines de quatrième génération (C4G).....	29
I.2.2.2.5. Céphalosporines de cinquième génération (C5G).....	29
I.2.2.3. Carbapénèmes :	30
I.2.2.4. Les Monobactames	31
I.3. Les inhibiteurs de β -lactamases	31
I.3.1. Inhibiteurs de β -lactamases de première génération.....	31
I.3.1.1. Acide clavulanique.....	32
I.3.1.2. Sulbactam et tazobactam	32
I.3.2. Inhibiteurs de deuxième génération	32
I.3.2.1. Avibactam.....	33
I.3.2.2. Relebactam	33
I.3.2.3. Vaborbactam	33
I.4. Les mécanismes de résistance bactérienne.....	34
I.4.1. Imperméabilité	34
I.4.2. Détoxification enzymatique	34
I.4.2.1. Classification d'Amblar	35
I.4.3. Modification de la cible.....	36
I.4.4. Système d'efflux actif	36
I.5. Bactéries multi-résistantes aux antibiotiques.....	36
I.5.1. Classification	36
I.5.1.1. MDR	37
I.5.1.2. XDR	37
I.5.1.3. PDR	37
I.5.2. Épidémiologie des bactéries résistantes aux carbapénèmes en Europe	37
I.5.2.1. Les entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC).....	37
I.5.2.1.1. <i>Escherichia coli</i>	38
I.5.2.1.2. <i>Klebsiella pneumoniae</i>	39
I.5.2.2. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	40

1.5.2.3. <i>Acinetobacter</i> spp.....	41
1.5.3. Épidémiologie des carbapénémases en France.....	42
1.6. Nouvelles β -lactamines ou association actives sur les métallob β -lactamases	43
1.6.1. L'association aztréonam / avibactam	43
1.6.1.1. Mécanisme d'action.....	43
1.6.1.2. Pharmacodynamie (PD).....	43
1.6.1.3. Pharmacocinétique (PK).....	44
1.6.1.3.1. Aztréonam.....	44
1.6.1.3.2. Avibactam	44
1.6.1.3.3. Aztréonam en synergie avec l'avibactam	44
1.6.1.4. Relation PK/PD.....	45
1.6.1.5. Posologie et modalités d'administration	45
1.6.1.6. Données d'efficacité	46
1.6.1.7. Statut du médicament.....	47
1.6.2. Le céfidérocol.....	48
1.6.2.1. Mécanisme d'action.....	48
1.6.2.2. Pharmacodynamie (PD)	49
1.6.2.3. Pharmacocinétique (PK).....	49
1.6.2.4. Relation PK/PD.....	49
1.6.2.5. Posologies et modalités d'administration	50
1.6.2.6. Données d'efficacité	51
1.6.2.6.1. Etude CREDIBLE-CR	51
1.6.2.6.2. Etude APEKS-NP	51
1.6.3. Place des stratégies dans l'arsenal thérapeutique	52
1.6.3.1. Place de la synergie aztréonam + avibactam.....	52
1.6.3.1.1. Recommandations de l'Infectious Diseases Society of America (IDSA) ..	52
1.6.3.1.2. Recommandations de l'European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID)	52
1.6.3.1.3. Recommandation de la Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF).....	52
1.6.3.2. Place du céfidérocol dans la stratégie thérapeutique.....	52
1.6.3.2.1. Recommandations de l'Infectious Diseases Society of America (IDSA) ..	52
1.6.3.2.2. Recommandations de l'European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Society (ESCMID).....	53
1.6.3.2.3. La Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF)	53
1.6.3.3. Synthèse des recommandations d'utilisation des nouvelles stratégies d'antibiothérapie en cas d'infection à entérobactérie productrice de carbapénémases	53
II. Étude de vie réelle.....	56
II.1. Introduction	56
II.2. Matériel et méthode	56
II.2.1. Type d'étude, population cible et objectif.....	56
II.2.2. Critères d'inclusion.....	57
II.2.3. Variables étudiées	57
II.2.4. Analyses statistiques	57
II.3. Résultats.....	57
II.3.1. Population générale	57
II.3.2. Comparaison des cohortes	64

III. Discussion	67
III.1. Association aztréonam/avibactam	67
III.2. Céfidéocol.....	69
Conclusion.....	72
Références bibliographiques.....	73
Serment De Galien.....	78

Table des illustrations

Figure 1 : Structure chimique du noyau β -lactame (10)	22
Figure 2 : Structure de la paroi des bactéries Gram négatif et Gram positif d'après A. Chabaud <i>et al.</i>	23
Figure 3 : Structure du peptidoglycane bactérien.....	23
Figure 4 : Structure chimique du cycle pénème (10).....	24
Figure 5 : Structure chimique des pénicillines G et V (10)	25
Figure 6 : Structure chimique des pénicillines M (10)	25
Figure 7 : Structure chimique de l'ampicilline (10)	26
Figure 8 : Structure chimique de l'amoxicilline (10).....	26
Figure 9 : Structure chimique de la ticarcilline (10)	26
Figure 10 : Structure chimique de la pipéracilline (10).....	27
Figure 11 : Structure chimique du pivmécillinam (10)	27
Figure 12 : Structure chimique du noyau céphème (10)	28
Figure 13 : Structure chimique commune aux céphalosporines (10).....	28
Figure 14 : Structure noyau pénème (10)	30
Figure 15 : Structure chimique de l'imipénème (9).....	30
Figure 16 : Structure chimique de l'aztréonam (10)	31
Figure 17 : Structure chimique de l'acide clavulanique (10).....	32
Figure 18 : Structure chimique du sulbactam et du tazobactam (10).....	32
Figure 19 : Structure chimique de l'avibactam (10).....	33
Figure 20 : Structure chimique du relebactam (10).....	33
Figure 21 : Structure chimique du vaborbactam (10).....	33
Figure 22 : Résumé des principaux mécanismes de résistance aux β -lactamines chez les bactéries Gram positif et Gram négatif (12)	36
Figure 23 : Fréquence des résistances de <i>E. coli</i> aux carbapénèmes en Europe en 2022 d'après EARS-Net.	38
Figure 24 : Fréquence des résistances de <i>K. pneumoniae</i> aux carbapénèmes en Europe en 2022 d'après EARS-Net	39
Figure 25 : Fréquence des résistances de <i>P. aeruginosa</i> aux carbapénèmes en Europe en 2022 d'après EARS-Net	40
Figure 26 : Fréquence des résistances d' <i>Acinetobacter</i> spp aux carbapénèmes en Europe en 2022 d'après EARS-Net	41
Figure 27 : Répartition du nombre de souches d'entérobactéries productrices de carbapénémases en France en 2022 d'après le Centre National de Référence Résistance aux antibiotiques.	42

Figure 28 : Distribution des espèces d'entérobactéries productrices de carbapénémases analysées par le Centre National de Référence Résistance aux antibiotiques France en 2022	42
Figure 29 : Distribution des EPC par type de carbapénémase en 2022 en France selon le Centre National de Référence Résistance aux antibiotiques	43
Figure 30 : Structure chimique du céfidérocol adapté de Soriano <i>et al.</i> (46)	48
Figure 31 : Description du mécanisme d'action du céfidérocol adapté de Domingues <i>et al.</i> (47)	48

Table des tableaux

Tableau 1: Tableau récapitulatif de la classification d'Ambler.....	35
Tableau 2 : Posologie recommandée de l'association fixe aztréonam/avibactam	46
Tableau 3 : Posologie de céfidérocol recommandée chez les patients avec clairance de la créatinine (ClCr) > 90mL/min	50
Tableau 4 : Posologie de céfidérocol recommandée chez les patients ayant une ClCr <90 mL/min.....	50
Tableau 5 : Tableau récapitulatif des spectres efficaces et des recommandations pour les nouvelles stratégies antibiotiques contre les infections à bactéries résistantes aux carbapénèmes.....	54
Tableau 6 : Données descriptives de la population totale étudiée	59
Tableau 7 : Données population traitée par cefiderocol.....	61
Tableau 8 : Données des patients traités par CZA/ATM.....	62
Tableau 9 : Comparaison des données descriptives des deux cohortes	64

Introduction

I.1. Historique

Depuis la découverte de la pénicilline en 1928 par Alexander Fleming révolutionnant la prise en charge infectieuse dans de multiples indications (syphilis, choléra, infections respiratoires, antibiothérapie post-chirurgie...) le développement de nouveaux antibiotiques constitue une avancée scientifique et médicale majeure, atteignant son âge d'or dans les années 1950-1960 (1,2). Le développement d'antibiotiques a, en partie, été stimulé par l'apparition de résistances bactériennes aux antibiotiques. Celles-ci sont connues depuis 1942 avec la découverte des premières souches de *Staphylococcus aureus* résistantes à la pénicilline par production de pénicillinases (3).

Qu'elles soient naturelles ou acquises, les résistances bactériennes deviennent de plus en plus fréquentes et évoluent constamment avec la réplication bactérienne et la fréquence d'exposition aux antibiotiques. Suite à l'utilisation de plus en plus importante d'antibiotiques à large spectre telles que les céphalosporines ou les carbapénèmes, de nouvelles résistances ont émergées, telles que les β -lactamases à spectre élargi. Les β -lactamases à spectre élargi (BLSE) sont une famille très hétérogène d'enzymes capable d'hydrolyser les pénicillines, une grande partie des céphalosporines ainsi que les monobactams (4). Afin de traiter ces résistances, nous avons de plus en plus recours aux carbapénèmes. Cependant, leur utilisation entraîne la sélection ou l'apparition de nouvelles enzymes dégradant les carbapénèmes et donc leur pouvoir thérapeutique : les carbapénémases.

Cette antibiorésistance est un problème de santé publique majeur aboutissant de plus en plus fréquemment à des impasses thérapeutiques. Le nombre de patients décédés spécifiquement d'infections impliquant des bactéries ayant acquis des résistances au niveau mondial serait de 1.25 millions. Ce chiffre peut être porté à 4.95 millions de décès associés à une infection par une bactérie ayant acquis une résistance aux antibiotiques (5). Six agents pathogènes ayant développés des mécanismes de résistance sont responsables de la majorité d'entre elles : *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, et *Pseudomonas aeruginosa*.

Les multiples rapports sur l'augmentation de l'antibiorésistance et de la pénurie de solution thérapeutique et ainsi que leur coût pour la société ces dernières années prouvent que l'antibiorésistance est un enjeu de santé publique pour l'avenir, nécessitant la prise de mesures urgentes et internationales (5,6).

Dans ce cadre, l'organisation mondiale pour la santé (OMS) a détaillée en 2015 un plan d'action globale devant être développé internationalement afin d'endiguer ce phénomène.

Il y est détaillé l'ensemble des raisons et des enjeux de cette crise. Il y figure également un plan en 5 objectifs devant être mis en place universellement :

- Promotion de la prévention et de la compréhension de la résistance antimicrobienne grâce à l'éducation et la communication
- Promotion de la recherche et de la surveillance afin de renforcer les connaissances sur l'antibiorésistance
- Réduire l'incidence des infections grâce aux mesures d'hygiène, sanitaire et de prévention

- Optimisation de l'utilisation des antibiotiques en médecine humaine et vétérinaire
- Développer un modèle économique en faveur d'un investissement durable qui tienne compte des besoins de tous les pays et accroître les investissements dans de nouveaux médicaments, outils de diagnostic, vaccins et autres interventions.

Par la suite, l'OMS a établi en 2017 une liste des agents pathogènes prioritaires pour la recherche et le développement de nouveaux antibiotiques (7). Les trois bactéries élevées au rang de priorité critique sont :

- *Acinetobacter baumannii*, résistant aux carbapénèmes
- *Pseudomonas aeruginosa*, résistant aux carbapénèmes
- *Enterobacteriaceae*, résistante aux carbapénèmes, et/ou productrice de BLSE

I.2. – Les β -lactamines

La découverte de la pénicilline puis de sa structure β -lactame ont ainsi permis la définition d'une nouvelle famille d'antibiotiques : les β -lactamines (8).

Les β -lactamines sont les antibiotiques plus couramment utilisés au niveau mondial pour leur large spectre d'action et la bonne tolérance clinique.

Le point commun de l'ensemble des molécules de cette famille est un noyau β -lactame au sein de leur structure chimique. L'association de ce dernier à d'autres cycles et chaînes latérales va expliquer la grande variété d'antibiotiques au sein de cette classe, leurs spectres et propriétés pharmacocinétiques (9).

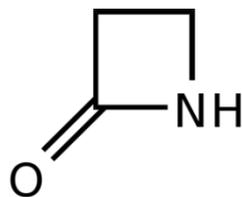


Figure 1 : Structure chimique du noyau β -lactame (10)

I.2.1. Mécanisme d'action

I.2.1.1. Rappel sur la structure de la paroi bactérienne

La paroi bactérienne est majoritairement composée d'un maillage tridimensionnel : le peptidoglycane. La composition de la paroi diffère selon le type de bactérie.

Chez les bactéries Gram négatif (GN), l'enveloppe cellulaire est constituée d'une membrane externe, du peptidoglycane situé dans l'espace périplasmique ainsi que d'une membrane cytoplasmique interne.

Chez les bactéries Gram positif (GP) : la membrane cytoplasmique de la bactérie est entourée par le peptidoglycane constituant ainsi la partie la plus externe. La couche de peptidoglycane des bactéries Gram positif est plus épaisse que celle des bactéries Gram négatif.

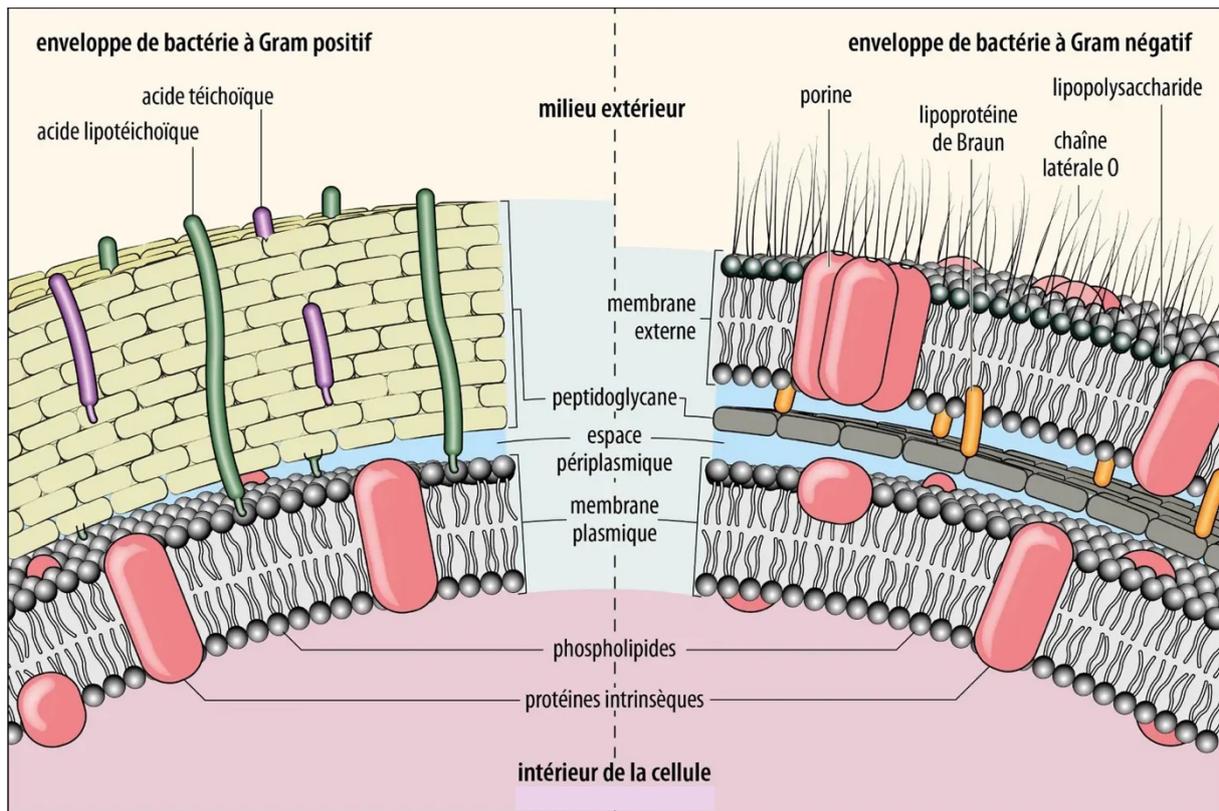


Figure 2 : Structure de la paroi des bactéries Gram négatif et Gram positif d'après A. Chabaud *et al.*

Le peptidoglycane est composé d'une unité disaccharidique répétée : acide N-acétylglucosamine (GlcNAc) et acide N-acétylmuramique (MurNAc). Le dernier sucre est modifié par un pentapeptide, lui-même terminé par deux résidus D-alanine-D-alanine.

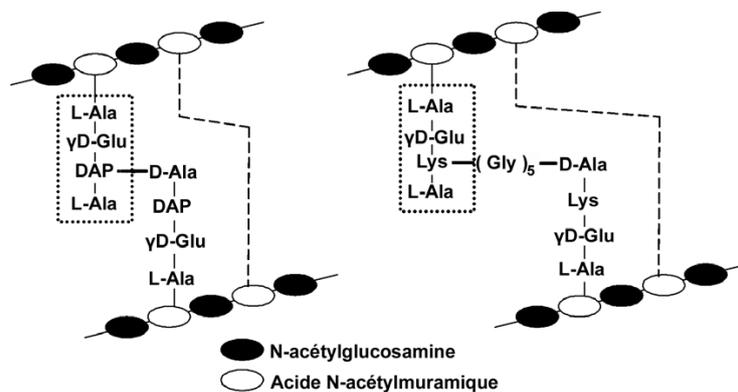


Figure 3 : Structure du peptidoglycane bactérien

La synthèse du peptidoglycane se déroule en plusieurs étapes.

Premièrement, son précurseur est synthétisé dans le cytoplasme bactérien par la formation des deux précurseurs nucléotidiques composés d'uridine-diphosphate (UDP) : UDP-MurNAc et UDP-GlcNAc. Le pentapeptide est additionné au précurseur UDP-MurNAc par des réactions enzymatiques.

Après phosphorylation, le complexe Phospho-MurNAc-pentapeptide est pris en charge par un échangeur lipidique.

Après libération d'UDP, le complexe est transloqué du foyer interne vers le foyer externe du cytoplasme.

La structure chimique des β -lactamines est apparentée avec celle du dipeptide D-alanine-D-alanine du peptidoglycane. Ainsi, elles se fixent par liaison covalente à un résidu sérine d'enzymes à activité transpeptidase appelées protéines de liaison aux pénicillines (PLP). Les PLP sont alors acylées.

Les β -lactamines inhibent ainsi la phase terminale de la synthèse du peptidoglycane (11).

Ainsi, la membrane cellulaire est affaiblie et sera détruite par pression osmotique.

L'activité bactéricide des β -lactamines est également due à l'activation anarchique des auto-lysines bactériennes suite à la fixation aux PLPs.

Il est important de noter que chaque β -lactamine possède une affinité variable pour les différentes PLPs expliquant ainsi leurs spectres différents. Par exemple, l'aztréonam possède une affinité plus forte pour les PLP3 (12).

I.2.2. Classification des β -lactamines

Cette grande famille des β -lactamines possède une classification interne en fonction de la structure accompagnant le cycle β -lactame :

- Les dérivés de l'acide 6-amino-pénicillanique = les pénicillines
- Les dérivés de l'acide 7-amino-céphalosporanique = Les céphalosporines
- Les dérivés du noyau pénème = les carbapénèmes
- Les monobactames

I.2.2.1. Les pénicillines :

Les pénicillines se caractérisent par leur noyau pénème : association du cycle β -lactame avec un cycle thiazolidine.

On distingue par la suite différentes pénicillines selon les groupements additionnés à ce noyau.

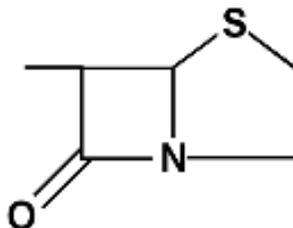


Figure 4 : Structure chimique du cycle pénème (10)

I.2.2.1.1. Pénicillines G et V

Les pénicillines G et V possèdent en position 6 un groupement acide phénylacétique.

On distingue la benzylpénicilline de la phénoxyéthylpénicilline car cette dernière possède une modification en position 6 de la chaîne latérale par une liaison oxygène.

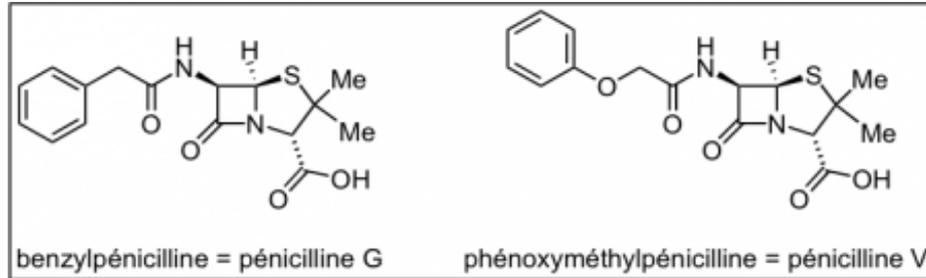


Figure 5 : Structure chimique des pénicillines G et V (10)

Le spectre de ces pénicillines est étroit. Actives sur les bactéries Gram positif, elles sont bactéricides envers les streptocoques, les spirochètes, leptospires, les staphylocoques non producteurs de pénicillinase. Certaines bactéries Gram négatif telle que *Neisseria gonorrhoeae* et *Neisseria meningitidis* y sont également sensibles. Elles sont également efficaces sur certaines bactéries anaérobies.

I.2.2.1.2. Pénicillines M

Dérivées de la méticilline, chef de file des pénicillines M, la cloxacilline et l'oxacilline sont constituées d'un noyau péname possédant des chaînes additionnelles en position 6.

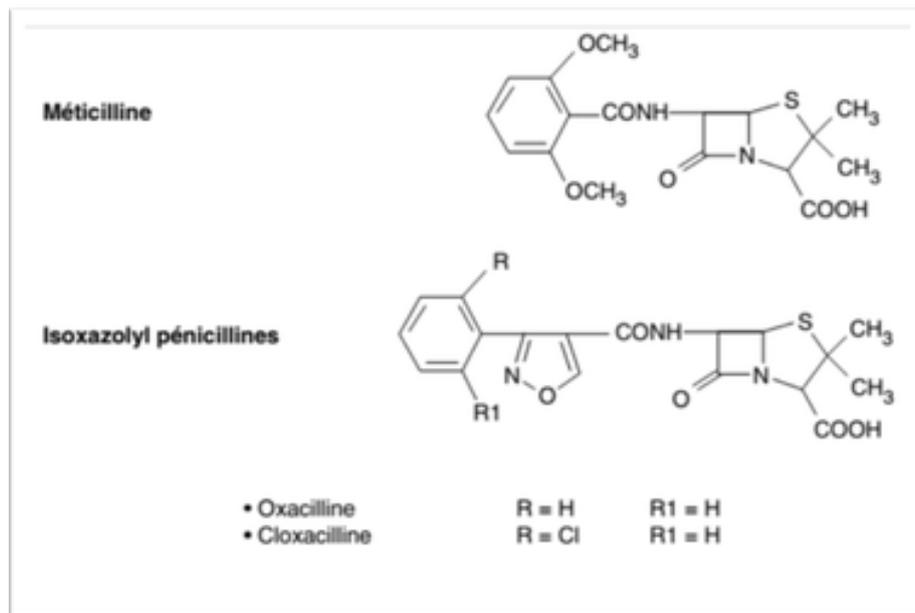


Figure 6 : Structure chimique des pénicillines M (10)

Les pénicillines M possèdent un spectre d'activité limité aux staphylocoques sensibles à la méticilline et *Streptococcus pyogenes*.

I.2.2.1.5. Uréidopénicillines :

La pipéracilline se distingue par une substitution du groupement urée sur la chaîne latérale en C6.

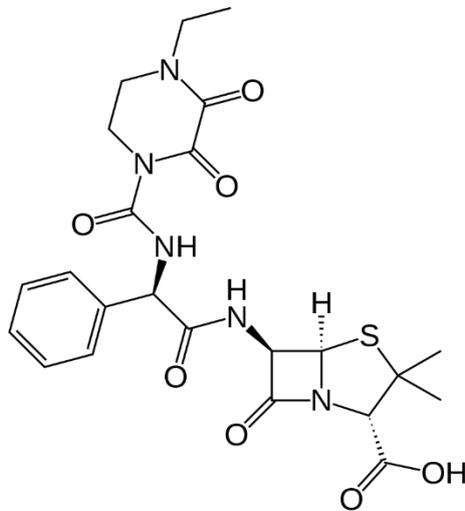


Figure 10 : Structure chimique de la pipéracilline (10)

La pipéracilline possède un spectre plus large sur les Gram positif et négatif non producteurs de β -lactamases dont les entérobactéries et *Pseudomonas* spp.

I.2.2.1.6. Amidinopénicillines :

Concernant les amidinopénicillines, le mécillinam et pivmécillinam sont synthétisés par substitution sur le noyau pénème d'une liaison méthylène en C6.

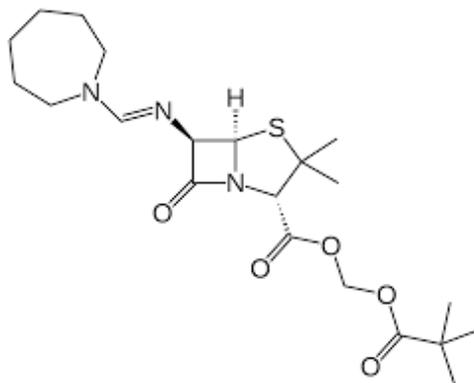


Figure 11 : Structure chimique du pivmécillinam (10)

Leur spectre utile est essentiellement orienté sur les bacilles Gram négatif (BGN) et en particulier les entérobactéries. Les cocci Gram positif aérobies et *Pseudomonas aeruginosa* sont naturellement résistants.

Il est intéressant de noter qu'une majorité d'*E. coli* producteur de BLSE dans les infections urinaires sont sensibles au pivmecillinam.

I.2.2.2. Les céphalosporines

Le noyau β -lactame des dérivés de l'acide 6-amino-pénicillanique est associé à un cycle dihydrothiazine formant désormais un noyau céphème commun à toutes les céphalosporines, classées en génération selon leur spectre d'action.

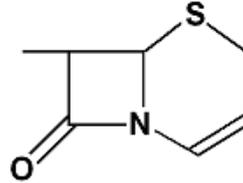


Figure 12 : Structure chimique du noyau céphème (10)

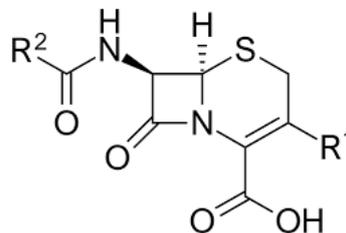


Figure 13 : Structure chimique commune aux céphalosporines (10)

I.2.2.2.1. Céphalosporines de première génération (C1G)

Les C1G ont un spectre essentiellement orienté contre les cocci Gram positif aérobies. Cette activité anti-Gram positif est plus efficace que celle des céphalosporines de deuxième génération (C2G) et de troisième génération (C3G).

L'activité est limitée sur certaines espèces de bacilles aérobies Gram négatif (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pasteurella*, gonocoque) non producteurs de β -lactamases.

Les céphalosporines de première génération sont constituées des molécules :

- Céfaclor
- Céfadroxil
- Céfalexine
- Céfatrizine
- Céfazoline

I.2.2.2. Céphalosporines de deuxième génération (C2G)

Les C2G sont actives sur les Cocci Gram positif et possèdent un spectre élargi vers les Gram négatif : *Proteus*, *Enterobacter*, *Haemophilus influenzae*, gonocoques.

Elles se distinguent des précédentes par leur stabilité accrue vis-à-vis de certaines β -lactamases.

- Céfoxitine
- Céfamandole
- Céfuroxime

I.2.2.3. Céphalosporine de troisième génération (C3G)

Le spectre des C3G est élargi aux BGN non producteurs de β -lactamases AmpC ou de β -lactamases à spectre étendu. Premièrement, la céfotaxime et la ceftriaxone ont un spectre similaire. Elles sont actives sur la plupart des BGN, *Neisseria* spp et pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP).

Elles restent cependant sans activité bactéricide sur *Pseudomonas aeruginosa*, les staphylocoques méticilline-résistants, les entérocoques et les BGN anaérobies.

La ceftazidime se démarque des dernières par une activité étendue à *Pseudomonas aeruginosa*, en faisant une molécule de choix dans le traitement des infections à ce germe.

I.2.2.4. Céphalosporines de quatrième génération (C4G)

Les C4G, dont fait partie la cefepime, possèdent un spectre très large comprenant les cocci Gram positif, les bacilles Gram négatif y compris *P. aeruginosa* et certaines entérobactéries productrices de β -lactamases type AmpC.

I.2.2.5. Céphalosporines de cinquième génération (C5G)

Les C5G sont constituées du ceftobiprole et de la ceftaroline. Ces antibiotiques possèdent un spectre très large. Elles sont actives sur les Gram positif dont les souches de staphylocoques résistants à la méticilline ainsi que les streptocoques résistants aux pénicillines et à la ceftriaxone et sur des infections à BGN résistants.

I.2.2.3. Carbapénèmes :

Le noyau pénème est obtenu à partir du pentacycle péname, en substituant le soufre en position 1 par un atome de carbone et présence d'une liaison insaturée en C2-C3.

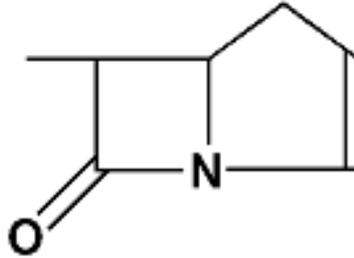


Figure 14 : Structure noyau pénème (10)

Les carbapénèmes possèdent une activité antibactérienne à très large spectre ainsi qu'une grande stabilité envers les β -lactamases. La première molécule de cette classe thérapeutique, la thiénamycine, a été découverte en 1976 à partir de *Streptomyces cattleya* (13).

L'arsenal thérapeutique des carbapénèmes se compose actuellement de :

- imipénème
- ertapéném
- méropéném

La résistance aux β -lactamases s'explique par la trans-orientation des atomes d'hydrogène en positions C5 et C6 ainsi qu'à la substitution de la chaîne acylamino des pénicillines et céphalosporines par une chaîne hydroxyéthyle (14).

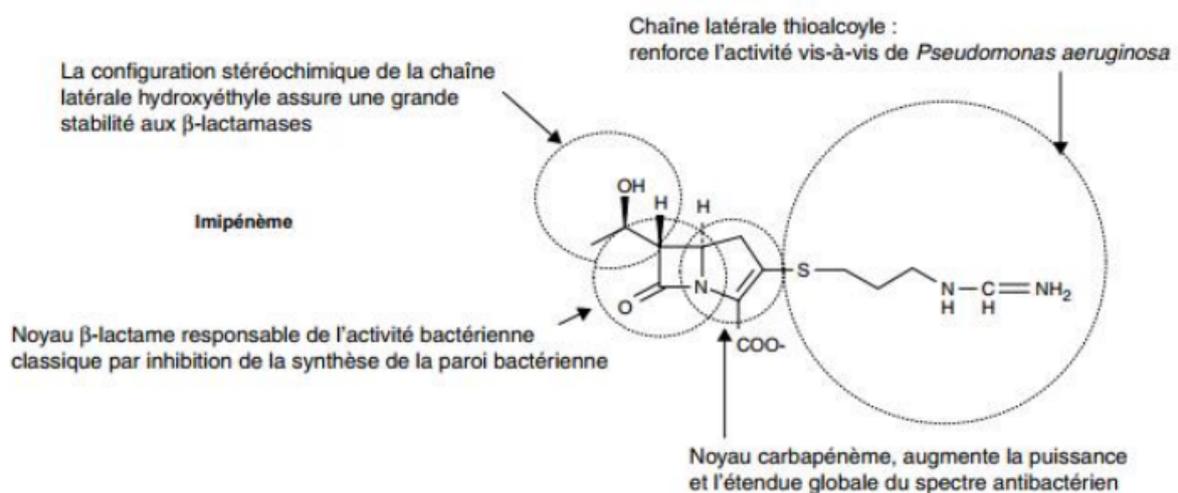


Figure 15 : Structure chimique de l'imipénème (9)

Les carbapénèmes sont actifs in vitro sur les bactéries Gram positif à l'exception des *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline (SARM). Les bactéries intra-cellulaires telles que *Legionella* spp, *Mycoplamsa* spp, *Chlamydia* spp sont naturellement résistantes à ces antibiotiques.

Stenotrophomonas maltophilia est la seule bactérie Gram négatif résistante à l'ensemble des carbapénèmes.

Il est important de souligner que l'ertapénem a un spectre légèrement moins important que les autres molécules : *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* et certains entérocoques possèdent une résistance naturelle à cet antibiotique.

Seul l'imipénème est actif sur *Enterococcus faecalis*.

1.2.2.4. Les Monobactames

L'aztréonam est actuellement le seul représentant de cette sous-classe de β -lactamine.

Il possède un spectre utile limité aux bactéries Gram négatif aérobies exclusivement. Cette activité s'explique par l'affinité réduite de l'aztréonam pour les PLPs des Gram positif. De plus, il est résistant à certaines β -lactamases chromosomiques ou plasmidiques (15).

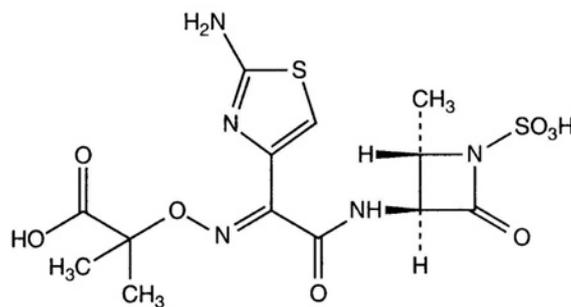


Figure 16 : Structure chimique de l'aztréonam (10)

1.3. Les inhibiteurs de β -lactamases

Les inhibiteurs de β -lactamases sont des molécules possédant une structure chimique proche de celle des β -lactamines. Ces molécules sont reconnues par les β -lactamases pour qui elles possèdent une affinité plus forte que les β -lactamines d'activité thérapeutique. On les qualifie de substrat suicide puisque les inhibiteurs de β -lactamases sont hydrolysés à la place des β -lactamines.

Ils sont classés en deux groupes selon leur structure chimique.

1.3.1. Inhibiteurs de β -lactamases de première génération

Dérivés des pénicillines, les inhibiteurs de première génération se caractérisent par le noyau β -lactame qui les constitue. Trois inhibiteurs appartiennent à ce groupe : l'acide clavulanique, le sulbactam et le tazobactam.

I.3.1.1. Acide clavulanique

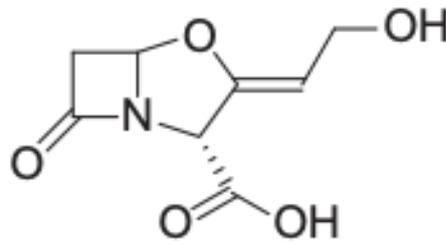


Figure 17 : Structure chimique de l'acide clavulanique (10)

Isolé à partir de souche de *Streptomyces clavuligerus*, l'acide clavulanique est une oxapénème. Il possède une activité inhibitrice importante sur les β -lactamases de la classe A d'Ambler, dont les β -lactamases à spectre étendu et certaines sérines carbapénémases (10). Cependant, il est inefficace sur les classe B et C.

On le retrouve en association avec certaines pénicillines ou céphalosporines telles que l'amoxicilline ou la ticarcilline (utilisé lors d'infection nosocomiale à *P. aeruginosa*).

I.3.1.2. Sulbactam et tazobactam

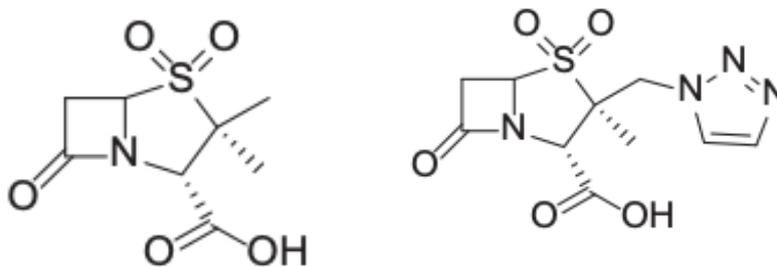


Figure 18 : Structure chimique du sulbactam et du tazobactam (10)

Le sulbactam et le tazobactam sont des dérivés pénicillates sulfonés ayant une structure chimique très similaire. Ils sont tous les deux actifs sur les pénicillinases chromosomiques et plasmidiques ainsi que les BLSE.

Le sulbactam possède une activité moindre sur les β -lactamases de classe A que l'acide clavulanique ou le tazobactam.

Les deux pénicillates sulfones ont une activité supérieure sur les céphalosporinases de classe C (16).

Le sulbactam a été associé à l'ampicilline ; le tazobactam à la pipéracilline dans les infections pulmonaires graves, infections compliquées urinaires / abdominales / tissus mous et infections nosocomiales à *P.aeruginosa*.

I.3.2. Inhibiteurs de deuxième génération

Ils divergent des inhibiteurs de première génération par leur structure chimique. Ils ne possèdent pas de cycle β -lactame. Ils sont composés de deux types de molécules : les diazabicyclooctanes (DBO) et les acides boroniques.

I.3.2.1. Avibactam

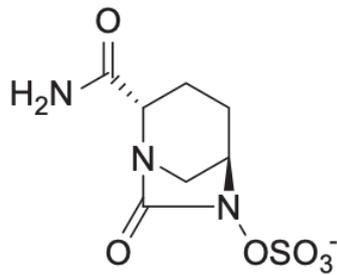


Figure 19 : Structure chimique de l'avibactam (10)

L'avibactam, inhibiteur de β -lactamase faisant partie des DBO, possède un spectre d'inhibition plus élargi que l'acide clavulanique et les pénicillines sulfonées. Actif sur les sérines protéases de la classe A d'Ambler, il possède une activité sur les pénicillines de classe C mais également certaines oxacillines de classe D dont les β -lactamases à spectre étendu, les carbapénèmes de classe KPC et OXA-48 ainsi que les enzymes AmpC (17).

L'avibactam est commercialisé en association avec une C3G : la ceftazidime. Ainsi, cette association est indiquée dans certaines infections abdominales et urinaires compliquées à bactéries Gram négatif résistantes.

I.3.2.2. Relebactam

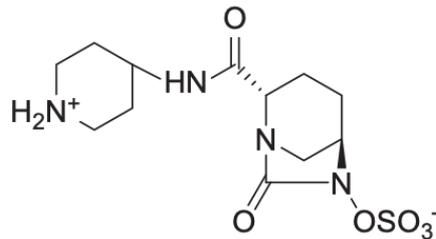


Figure 20 : Structure chimique du relebactam (10)

Le relebactam, autre inhibiteur DBO, possède une activité plus restreinte que l'avibactam. Il est essentiellement actif sur les β -lactamases de classe A (dont les carbapénèmes KPC, les BLSE) et C y compris les céphalosporinases de *Pseudomonas aeruginosa*, il est cependant sans action sur les métallob β -lactamases ou les oxacillines (18).

Il est associé à l'imipénème/cilastatine, pour le traitement des infections sévères à bacille à Gram négatif, en l'absence d'alternative thérapeutique, après avis infectieux.

I.3.2.3. Vaborbactam

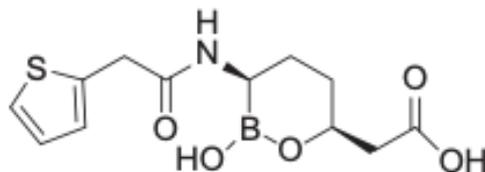


Figure 21: Structure chimique du vaborbactam (10)

Il s'agit d'un inhibiteur de β -lactamases dérivé d'un acide boronique. Cette structure particulière, lui conférant les propriétés d'un électrophile puissant, lui permet de former des liaisons covalentes réversibles avec le site actif des sérines β -lactamases (19). Il est actif sur

les β -lactamases de la classe A et C d'Ambler (dont les carbapénémases KPC et BLSE). Il ne permet pas d'inhiber les enzymes de la classe B et D.

Le vaborbactam est associé au méropénem dans le traitement de dernier recours aux infections à entérobactéries sensibles à l'association méropénem/vaborbactam en cas de résistance aux carbapénèmes avec un mécanisme de résistance de type KPC (18).

I.4. Les mécanismes de résistance bactérienne

La résistance bactérienne à un antibiotique peut être naturelle (caractéristique d'un genre) ou acquise (conjugaison, transformation naturelle, transduction).

La résistance naturellement acquise concerne toutes les souches d'une espèce. Elle est due à des erreurs de réplication du génome. Sa transmission se fait verticalement d'une bactérie mère à une bactérie fille via les chromosomes lors de la division cellulaire (20).

La résistance acquise se caractérise par l'acquisition de nouveaux mécanismes de résistance par l'échange de matériel génétique mobile tels que les plasmides, transposons ou intégrons. Plusieurs voies d'acquisition sont possibles : transduction via bactériophage, conjugaison bactérienne ou transformation bactérienne.

Il est possible de distinguer quatre types de mécanismes de résistances aux antibiotiques.

I.4.1. Imperméabilité

Les bactéries Gram négatif sont naturellement imperméables à de nombreuses molécules grâce à la membrane externe lipopolysaccharidique (21). Celle-ci ne permet l'entrée et la diffusion des antibiotiques hydrophiles tel que les β -lactamines uniquement à travers des porines, enchâssées dans la membrane (22). L'affinité des porines peut varier en cas de mutation et ne plus permettre le transport de certaines molécules. Par exemple, la perte de la porine D2 chez *Pseudomonas aeruginosa* lui confère une résistance à l'imipénème.

I.4.2. Détoxification enzymatique

Il s'agit de la capacité de la bactérie à produire des enzymes modifiant définitivement la structure chimique d'un antibiotique, empêchant ainsi la liaison ligand/récepteur et donc son activité thérapeutique.

Concernant les β -lactamines, la détoxification enzymatique s'explique par la production de β -lactamases (plasmidiques ou chromosomiques). Les β -lactamases hydrolysent le noyau β -lactame des β -lactamines les rendant alors inefficaces (23). Nous pouvons citer les pénicillinases, les céphalosporines ou les carbapénémases.

La première pénicillinase, produite par une souche d'*Escherichia coli* et codée par le gène AmpC, fut découverte en 1940 (24).

Les β -lactamases regroupent plus d'une centaine d'enzymes dont la classification peut se faire en fonction de leur structure chimique (classification de Ambler) ou par leur fonctionnalité (substrat et réponse aux inhibiteurs) (25).

I.4.2.1. Classification d'Ambler

Uniquement basée sur la séquence d'acides aminés d'une partie ou de la totalité de la séquence peptidique, elle ne tient aucunement compte du spectre d'action de ces enzymes.

On distingue quatre groupes différents : les sérines protéases, les métalloprotéases, les céphalosporinases et les oxacillinases. Elles sont classées en quatre classes différentes : A,B,C et D. Les sérines protéases possèdent un résidu sérine dans leur site catalytique permettant ainsi l'hydrolyse du cycle β -lactame en formant un acyl-enzyme. Les métalloprotéases possèdent un ion zinc en cofacteur permettant l'hydrolyse du noyau β -lactame (26).

Tableau 1: Tableau récapitulatif de la classification d'Ambler

	Classe A (Sérines β -lactamases)	Classe B (Métallo- β -lactamases)	Classe C (Céphalosporinases)	Classe D (Oxacillinases)
Chromosomiques	Pénicillinases		AmpC non inductibles AmpC inductibles AmpC déréprimées	
Éléments mobiles transférables (plasmides et transposons)	Pénicillinases (TEM SHV) BLSE (TEM SHV et CTX-M) Carbapénèmases (KPC)	Carbapénèmases (VIM IMP et NDM)	AmpC plasmidiques	OXA spectre étroit BLSE OXA Carbapénèmases (OXA 48 variants)

 : Hydrolyse les pénicillines et les C1G

 : Hydrolyse les C2G, C3G et +/- les C4G

 : Hydrolyse les carbapénèmes +/- les autres β -lactamines

BLSE : β -lactamase de spectre élargi

I.4.3. Modification de la cible

La modification de la cible de l'antibiotique entraîne *de facto* l'inefficacité de celui-ci. L'exemple le plus commun est celui de l'acquisition du gène *mecA* chez *S. aureus*. Cette mutation entraîne la production d'une PLP alternative, nommée PLP2a. Elle possède une moindre affinité pour les β -lactamines, entraînant ainsi une résistance acquise aux β -lactamines à l'exception des C5G (27).

I.4.4. Système d'efflux actif

Le mécanisme d'efflux permet aux bactéries d'éliminer certaines molécules (dont certains antibiotiques) en les expulsant mécaniquement par des transporteurs d'efflux. Ces systèmes d'efflux, constitutifs ou acquis, sont des protéines transmembranaires permettant la régulation de l'homéostasie cytoplasmique. L'expression ou l'acquisition de nouvelles protéines transmembranaires confère à la bactérie la capacité de diminuer la concentration intracytoplasmique des antibiotiques substrats de ces pompes.

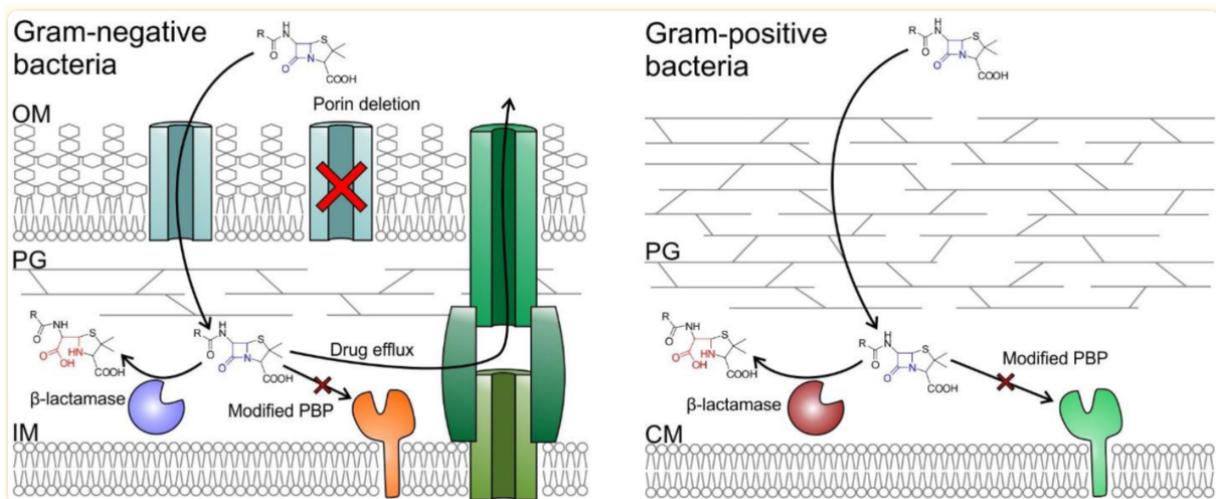


Figure 22 : Résumé des principaux mécanismes de résistance aux β -lactamines chez les bactéries Gram positif et Gram négatif (12)

CM : central membrane ; IM : intern membrane ; OM : outer membrane ; PBP : penicillin binding protein ; PG : peptidoglycane

I.5. Bactéries multi-résistantes aux antibiotiques

I.5.1. Classification

Le centre européen pour la prévention et le contrôle des maladies, a établi une nouvelle classification des bactéries multi-résistantes (BMR) aux antibiotiques afin d'uniformiser les définitions déjà préexistantes.

Ainsi, trois catégories ont été établies : multi-drug resistance (MDR), extensively-drug resistance (XDR) et pan-drug resistance (PDR) (28).

I.5.1.1. MDR

Le terme de multi-drug resistance (MDR) est attribué à une souche lorsque celle-ci est résistante à au moins une molécule dans trois classes thérapeutiques d'antibiotiques parmi celles habituellement utilisées pour traiter les infections dues à cette bactérie.

I.5.1.2. XDR

La catégorie extensively-drug resistance (XDR) est caractérisée par l'absence de sensibilité à toutes les familles d'antibiotiques, à l'exception d'une ou deux.

I.5.1.3. PDR

Une bactérie classée pan-drug resistance (PDR) est une bactérie résistante à tous les antibiotiques.

I.5.2. Épidémiologie des bactéries résistantes aux carbapénèmes en Europe

La résistance aux carbapénèmes est un problème mondial. Cependant, les β -lactamases responsables de ces résistances diffèrent géographiquement. Aux Etats-Unis, ce sont les carbapénémases de type KPC (classe A d'Ambller) qui sont le plus répandues tandis qu'au Moyen Orient et Europe du Sud, ce sont les métallob- β -lactamases (classe B d'Ambller) qui prédominent.

L'Europe fait face à l'augmentation globale des entérobactéries productrices de carbapénémases avec notamment une forte augmentation du taux de *Klebsiella pneumoniae* et de *Pseudomonas aeruginosa* résistants aux carbapénèmes.

I.5.2.1. Les entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC)

Les EPC sont des bactéries capables de sécréter des carbapénémases inactivant les carbapénèmes ainsi que la quasi-totalité des β -lactamines. Les principales carbapénémases sont des enzymes de type OXA-48, NDM, VIM et KPC.

1.5.2.1.1. *Escherichia coli*

Le nombre d'échantillons d'*E. coli* résistants aux carbapénèmes analysés a augmenté de 4,3% en un an (total de 105 282 échantillons testés). Le taux moyen européen de résistance aux carbapénèmes reste faible à 0,2%.

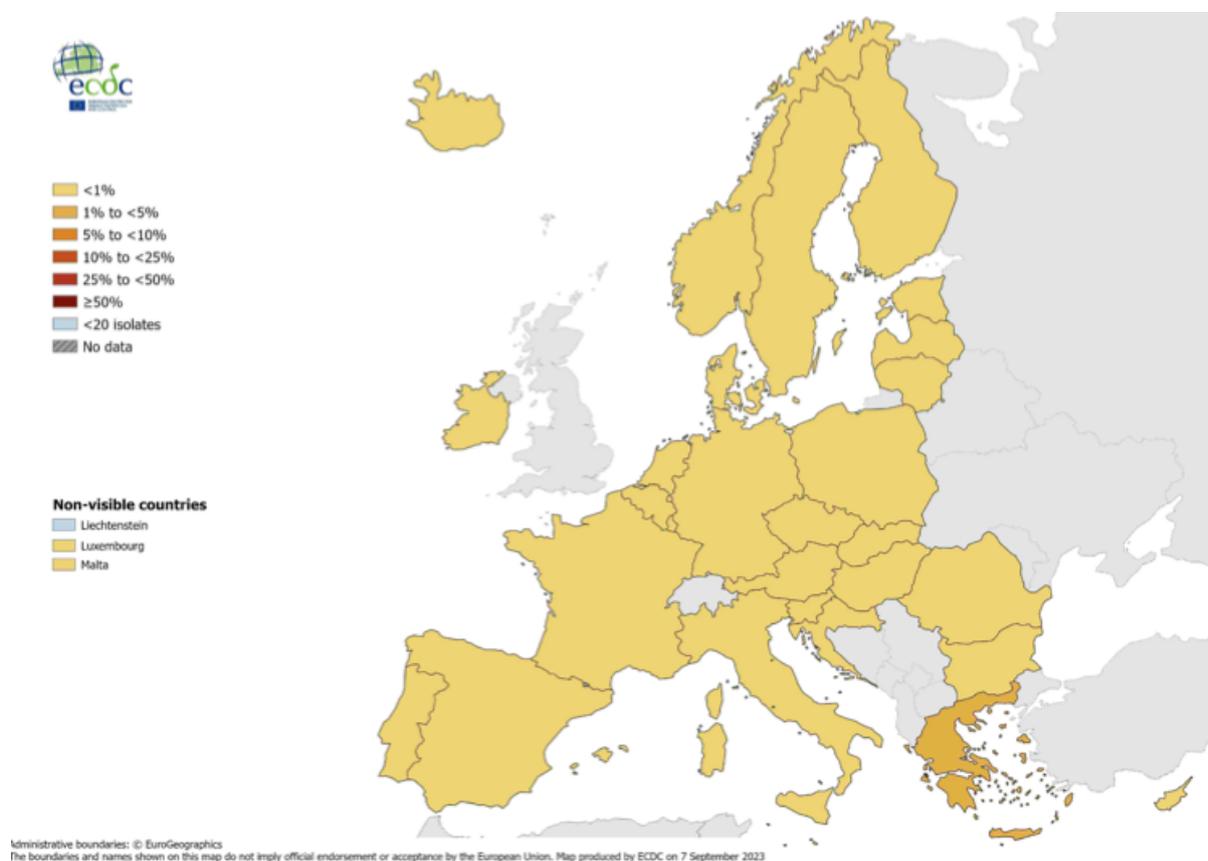


Figure 23 : Fréquence des résistances de *E. coli* aux carbapénèmes en Europe en 2022 d'après EARS-Net.

1.5.2.1.2. *Klebsiella pneumoniae*

L'augmentation du nombre de souches de *Klebsiella pneumoniae* analysées a été de 6% entre 2021 et 2022. Entre 2018 et 2022, l'augmentation du nombre de souches résistantes aux carbapénèmes a augmenté de 2,4% atteignant 10,9% en 2022. Il est important de noter que 9 pays de l'union européenne rapportent un taux de *K. pneumoniae* résistant aux carbapénèmes supérieur à 10%. Cette résistance aux carbapénèmes est associée à d'autres résistances aux principales classes d'antibiotiques limitant d'autant plus les solutions thérapeutiques.

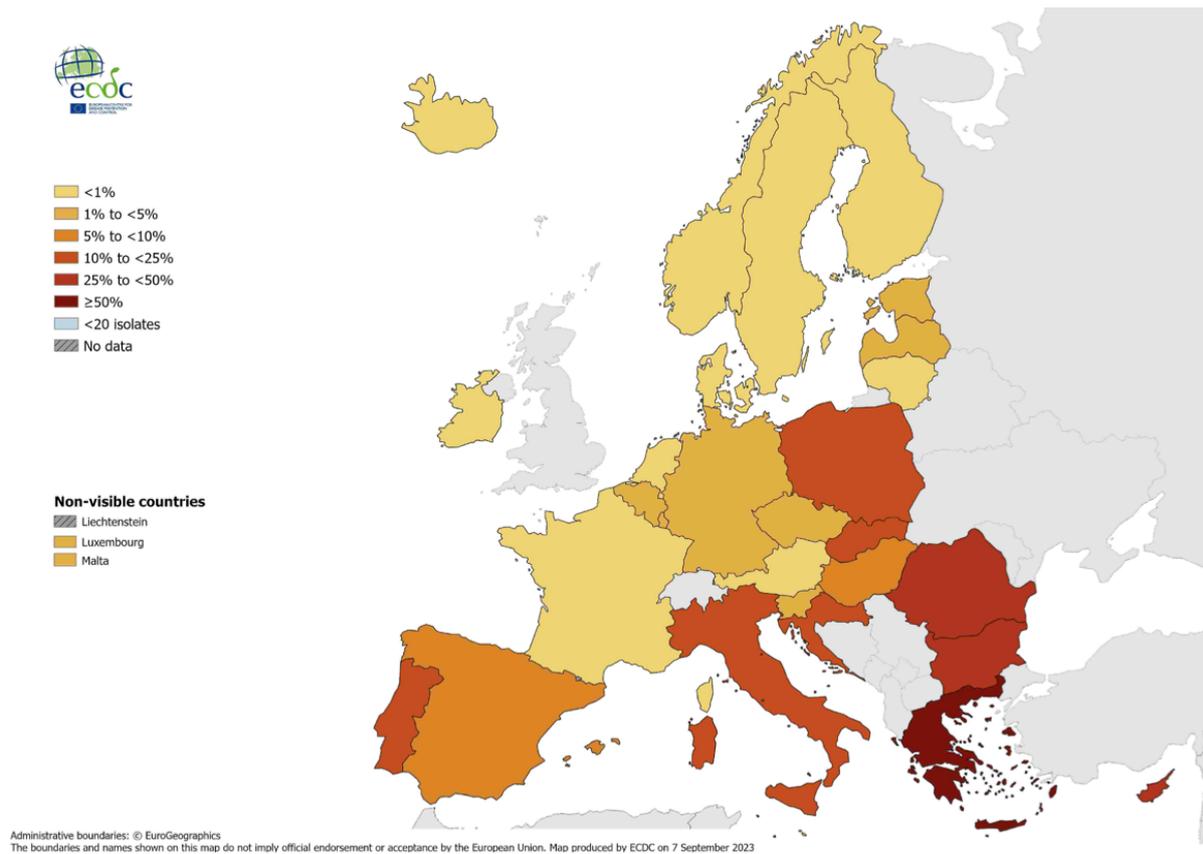


Figure 24 : Fréquence des résistances de *K. pneumoniae* aux carbapénèmes en Europe en 2022 d'après EARS-Net

1.5.2.2. *Pseudomonas aeruginosa*

L'augmentation du nombre de souches analysées en Europe de *P. aeruginosa* a augmentée de 4% entre 2021 et 2022 pour un total de 24 136 souches.

Le taux moyen européen de résistance aux carbapénèmes était de 18,6% en 2022.

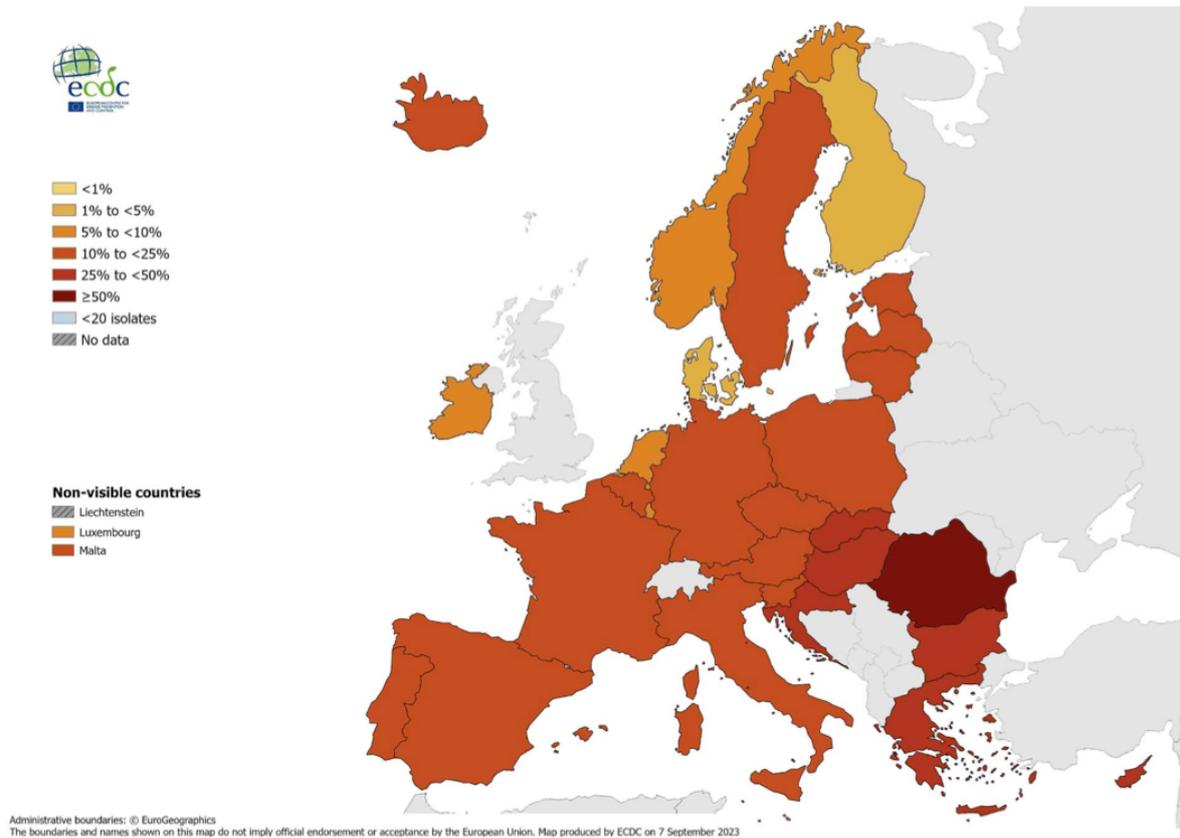


Figure 25 : Fréquence des résistances de *P. aeruginosa* aux carbapénèmes en Europe en 2022 d'après EARS-Net

1.5.2.3. *Acinetobacter* spp

Le nombre d'échantillons d'*Acinetobacter* spp analysés a décroît de 29% entre 2021 et 2022 (soit 4 770 en 2022).

Le taux de souches résistantes aux carbapénèmes a atteint 36,3% en 2022.

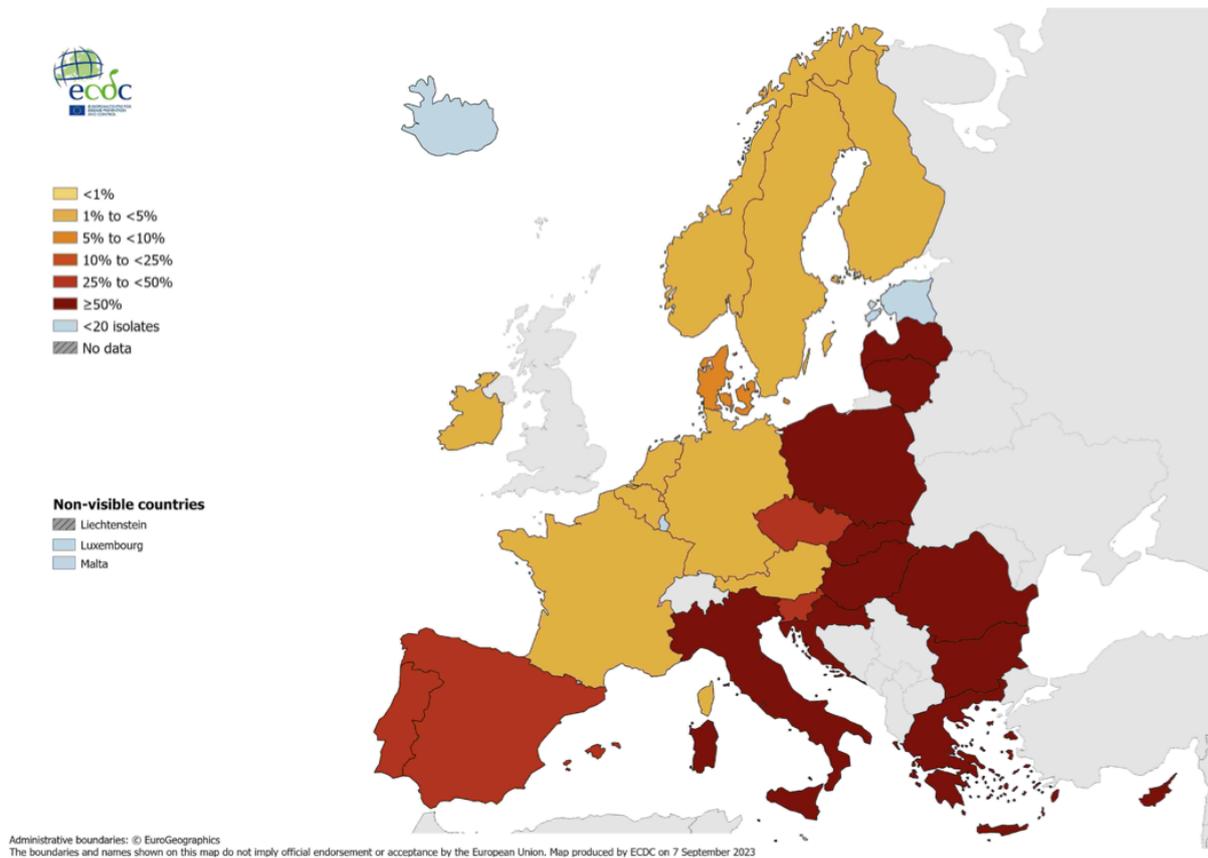


Figure 26 : Fréquence des résistances d'*Acinetobacter* spp aux carbapénèmes en Europe en 2022 d'après EARS-Net

I.5.3. Épidémiologie des carbapénémases en France

Le taux de souches productrices carbapénémases isolées en France augmente depuis 2012. En 2022, elles représentent 74,2% des souches résistantes aux carbapénèmes analysées (29).

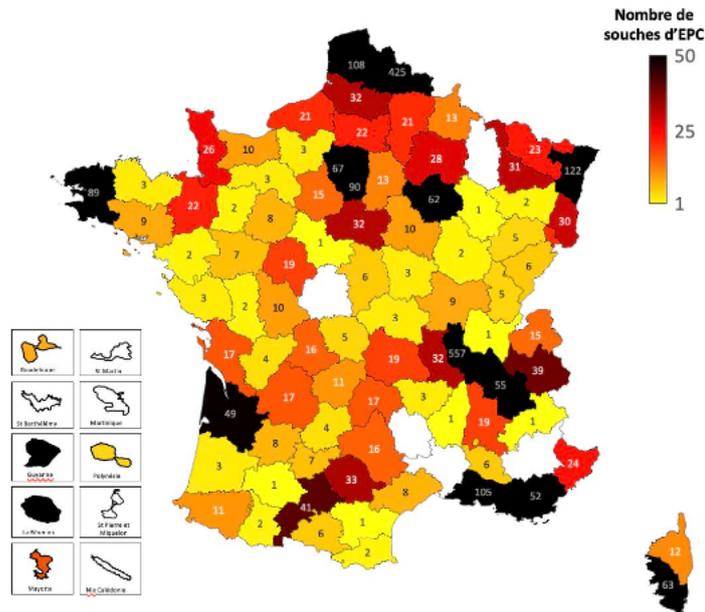


Figure 27 : Répartition du nombre de souches d'entérobactéries productrices de carbapénémases en France en 2022 d'après le Centre National de Référence Résistance aux antibiotiques.

On observe que l'ensemble du territoire est touché par la présence de souches résistantes aux carbapénèmes. Celles-ci semblent être plus fréquentes autour des principaux CHU nationaux et dans les zones plus densément peuplées.

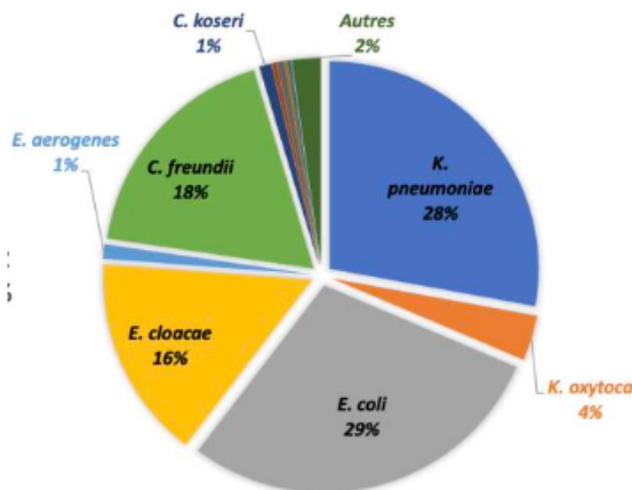


Figure 28 : Distribution des espèces d'entérobactéries productrices de carbapénémases analysées par le Centre National de Référence Résistance aux antibiotiques France en 2022

Les principales espèces isolées sont *Klebsiella pneumoniae* avec 28% des souches, *Escherichia coli* à 29%, *Citrobacter freundii* (18%) et *Enterobacter cloacae* (16%).

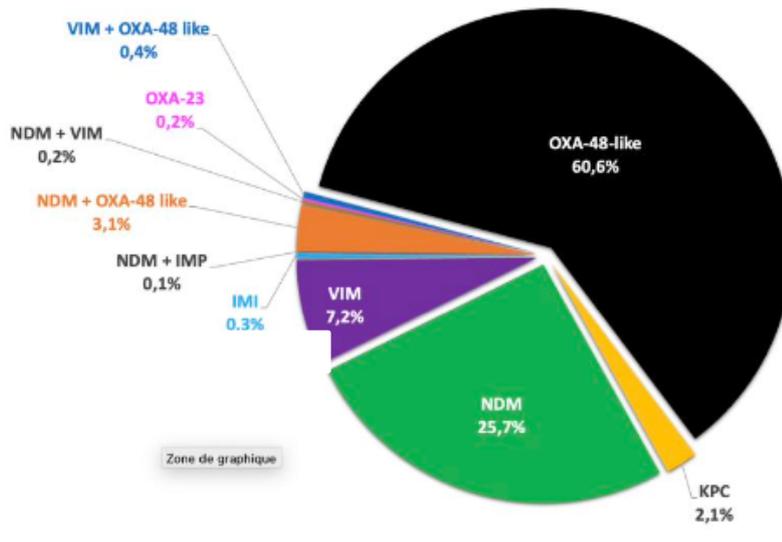


Figure 29 : Distribution des EPC par type de carbapénémase en 2022 en France selon le Centre National de Référence Résistance aux antibiotiques

On observe que les principales carbapénémases isolées dans les échantillons reçus par le CNR sont de type OXA-48. La proportion de ceux-ci a diminué depuis 5 ans, passant de 75,2% des souches analysées en 2017 à 60,6% en 2022.

Cependant, le taux de métallo- β -lactamases (MBL) est en augmentation, totalisant 36,7% des souches d'EPC en 2022 (contre 21,4% en 2017). Les principaux types de MBL sont les NDM avec 25,7% et VIM avec 7,2% 2022.

I.6. Nouvelles β -lactamines ou association actives sur les métallo- β -lactamases

De nouveaux antibiotiques ou associations sont développés afin de fournir de nouvelles options thérapeutiques contre les métallo- β -lactamases.

I.6.1. L'association aztréonam / avibactam

I.6.1.1. Mécanisme d'action

L'aztréonam est stable vis-à-vis des métallo- β -lactamases qui ne peuvent l'hydrolyser.

En revanche, il est sensible à l'action des sérines protéases (Classe A d'Ambler).

La majorité des MBL coproduisent une sérine protéase. Ainsi, l'association à l'avibactam permet d'inhiber les potentielles sérines β -lactamases co-produites et ainsi de garantir l'activité du monobactam sur les métallo- β -lactamases (30).

I.6.1.2. Pharmacodynamie (PD)

Le spectre de la synergie aztréonam/avibactam est comparable à celui de l'aztréonam soit un spectre utile limité aux bactéries Gram négatif aérobies exclusivement. L'aztréonam est actif sur les métallo- β -lactamases. L'avibactam permet cependant de restaurer son activité sur les bactéries productrices de sérines protéases (Classe A d'Ambler). Cette synergie ne permet pas d'étendre le spectre aux bactéries à Gram positif car l'aztréonam ne se lie pas à leurs PLP (31). De plus, le monobactam est moins efficace que la ceftazidime ou le ceftolozane sur les souches de *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii* (31,32).

Certaines souches de *Pseudomonas aeruginosa* sont capables de développer des résistances à cette association par imperméabilité ou par production d'enzymes type Amp-C ou type OXA autres qu'OXA-48 (33).

La concentration minimale inhibitrice (CMI) de l'aztréonam est estimée à une concentration \leq 4 mg/L (34).

Le fractional inhibitory concentration (FIC) index est un rapport de la CMI du traitement utilisé en synergie/association divisé par la CMI du traitement utilisé en monothérapie (35). Un FIC index inférieur à 1 signe la synergie entre l'aztréonam et l'avibactam.

I.6.1.3. Pharmacocinétique (PK)

I.6.1.3.1. Aztréonam

Selon le résumé des caractéristiques du produit de l'aztréonam et les sociétés savantes d'infectiologie, il est non résorbé au niveau intestinal (18,36). Il est donc administré uniquement par voie parentérale intra-musculaire (IM) ou intra-veineuse (IV). Les concentrations sériques entre la voie IM et IV ainsi que la décroissance sont similaires entre les deux voies. La demi-vie plasmatique est indépendante de la dose et de la voie. Celle-ci est d'environ 1,7 heures. La liaison aux protéines plasmatiques est faible, environ 56%. Faiblement métabolisé, ses métabolites sont inactifs. L'aztréonam est majoritairement éliminé sous forme inchangée dans les urines.

I.6.1.3.2. Avibactam

L'administration d'avibactam se fait par voie parentérale.

Selon l'étude menée par P.Giri *et al.*, l'avibactam se lie très faiblement aux protéines plasmatiques (8%) (37). L'avibactam semble très faiblement métabolisé au niveau hépatique, aucun métabolite n'a pu être détecté. L'élimination de cet inhibiteur de β -lactamases se fait uniquement par voie urinaire. L'étude de l'effet de l'avibactam sur les cytochromes hépatiques ne révèle pas de potentielles interactions par inhibition ou induction des enzymes hépatiques. L'administration répétée de doses d'avibactam n'induit pas d'accumulation. Les constantes pharmacocinétiques restent identiques à celle d'une administration unique.

I.6.1.3.3. Aztréonam en synergie avec l'avibactam

L'étude de phase 2a multicentrique «REJUVENATE» a également étudié la pharmacocinétique et l'efficacité de l'association aztréonam/avibactam chez des patients traités pour infections abdominales compliquées (38).

Trois cohortes ont été formées. La première cohorte recevait une dose de charge d'aztréonam/avibactam de 500/137mg en 30 minutes suivie de 1500/410mg en perfusion de 3 heures toutes les 6 heures ; la deuxième cohorte recevait un bolus de 500/167mg puis 1500/500mg en perfusion de 3 heures toutes les 6 heures ; la dernière cohorte recevait une dose de charge identique à la cohorte 2 prolongée d'une perfusion de 3 heures de 1500/500 mg sur 3 heures. La dose d'entretien était de 750mg/250mg toutes les 6 heures.

Toutes les cohortes recevaient également une injection de métronidazole de 500 mg durant une heure toutes les 8 heures.

La posologie reçue par les patients ayant une clairance de la créatinine diminuée ont été adaptées dans les cohortes 2 et 3.

Il a été observé que les concentrations d'aztréonam et d'avibactam ont été maximales à la fin de la perfusion quelle que soit la dose administrée. L'état d'équilibre est obtenu après 4 jours de traitement dans toutes les cohortes.

L'AUC_{0-6h} était plus importante dans les cohortes 2 et 3, proportionnellement à l'augmentation de la concentration dans ces cohortes comparées à la première.

L'étude de phase I sur sujet sain « COMBINE » a étudié la pharmacocinétique de l'association ceftazidime-avibactam (CZA) avec l'aztréonam (ATM) (39). Six cohortes ont été formées : administration fractionnée de CZA, administration continue de CZA, administration fractionnée d'ATM, administration continue d'ATM (8g/jour), administration fractionnée de CZA avec administration fractionnée d'ATM (6g/jour) et administration fractionnée de CZA avec administration fractionnée d'ATM (8g/jour) pendant 7 jours au total.

Il a été observé une pharmacocinétique linéaire apparentée à un modèle à deux compartiments. Il n'a pas été observé d'accumulation de dose lors d'administrations multiples.

Les molécules ont toutes une élimination principalement urinaire, expliquant ainsi les variabilités interindividuelles de clairance selon la fonction rénale de chaque patient.

Au total, 19 patients (soit 40% de la cohorte) ont présenté une élévation des transaminases.

Cette étude met en évidence que cette association conduit à une réduction de la clairance de l'ATM de 16% sans pour autant provoquer une élévation des transaminases préjudiciable pour le patient. Cependant, la sévère élévation des transaminases chez deux patients recevant 8g par jour en perfusion continue suggère d'utiliser avec précaution la perfusion continue par rapport à des administrations réparties régulièrement sur la journée.

I.6.1.4. Relation PK/PD

Le Clinical and Laboratory Standards Institute a réalisé un travail bibliographique afin d'établir les CMI concernant la synergie aztréonam-avibactam. Il a ainsi été établi que la CMI pour les entérobactéries productrices de carbapénémases était de $\leq 2/4$ µg/mL (les valeurs étaient comprises entre $\leq 0.015/4$ jusqu'à $8/4$ µg/mL) (40).

L'objectif PK/PD en concentrations libres d'ATM devaient dépasser la CMI de 8mg/L pendant au moins de 60% du temps soit $\geq 60\%$ ft>CMI. Pour l'avibactam, les concentrations libres devaient dépasser pendant au moins 50% du temps la concentration seuil de 2,5mg/L soit $\geq 50\%$ ft>CT (33).

Les doses d'ATM et d'avibactam ont été définies grâce à un modèle de simulation de Monte Carlo afin que la Probability Target Asset (PTA) conjointe des deux molécules soit supérieure à 90%.

I.6.1.5. Posologie et modalités d'administration

En l'absence de spécialité commercialisée à dose fixe au moment de l'étude, l'IDSA recommande la co-prescription du CZA à 2,5g toutes les 8 heures durant 3 heures avec l'ATM 2g toutes les 6 heures en perfusion de 3 heures. En cas d'élévation des transaminases, la posologie d'ATM doit être réduite à 2g toutes les 8 heures selon le contexte clinique.

Cependant, depuis le 18 juillet 2024, l'HAS a autorisée la commercialisation de l'association fixe d'aztréonam avec l'avibactam (EMBLAVEO®).

Tableau 2 : Posologie recommandée de l'association fixe aztréonam/avibactam

Fonction rénale	Dose de charge	Dose d'entretien	Fréquence d'administration
Fonction rénale normale (Clcr <90 mL/min)	2 g / 0,67 g	1,5 g / 0,5 g	Toutes les 6 heures
Fonction rénale augmentée (ClCr ≥30 mL/min et <50 mL/min)	2 g / 0,67 g	0,75 g / 0,25 g	Toutes les 6 heures
Fonction rénale augmentée (ClCr ≥15 mL/min et <30 mL/min)	1,35 g / 0,45 g	0,675 g / 0,255 g	Toutes les 8 heures
Fonction rénale augmentée (ClCr <15 mL/min)	1 g / 0,33 g	0,675 g / 0,255 g	Toutes les 12 heures
Patients sous hémodialyse intermittente	1 g / 0,33 g	0,675 g / 0,255 g	Toutes les 12 heures

I.6.1.6. Données d'efficacité

Une étude multicentrique, non randomisée, prospective, observationnelle menée par Falcone *et al.* en mai 2020 a comparé la mortalité, toute cause confondue, lors de sepsis à entérobactérie productrice de MBL (41). Les traitements étudiés étaient : la synergie CZA /ATM (n= 52) versus autres antibiotiques actifs (n=50).

L'étude a portée sur 102 patients infectés par des entérobactéries résistantes aux carbapénèmes, productrices de MBL (dont 82 souches sécrétrices de NDM et 20 souches sécrétrices de VIM).

La mortalité toute cause dans le groupe traité par CZA/AZT était de 19,2% contre 44% dans celui des patients traités par autres antibiotiques.

Dans l'essai REJUVENATE, 10 patients ont été déclarés guéris en fin de traitement dans la cohorte 1 (n=16 patients) soit 62,5%. Ce taux reste identique à la visite de contrôle soit à 25 jours (+/- 3j) après la fin du traitement.

Pour les cohortes 2 et 3 regroupées (n= 18 patients), on observe une réponse clinique totale chez 13 patients soit 72,2%. Cependant, à la visite de contrôle, 10 patients sont déclarés guéris (55,6%) car 1 patient a eu une récurrence et 2 ne peuvent être évalués.

Au total, sans distinction de cohorte, 67,6% des patients ont été jugés guéris cliniquement à la fin du traitement et 60% à la visite de contrôle à J25 (38).

L'essai clinique de phase 3 NCT03580044 promu par Pfizer® est une étude prospective, randomisée, multicentrique, comparative, en groupes parallèles qui est en cours depuis décembre 2020 (42). Les participants sont des patients hospitalisés avec un diagnostic d'infections intra-abdominales compliquées, de pneumonies nosocomiales, d'infections des voies urinaires compliquées ou bactériémies dus à des bactéries Gram négatif productrices

de métallo-bêta-lactamase (MBL). Cette étude a été menée dans 9 pays du 25 décembre 2020 au 23 janvier 2023.

Elle étudie l'efficacité de l'association fixe avibactam/aztréonam (12 patients initialement, 9 patients à la fin) versus l'efficacité de l'antibiothérapie la plus efficace (3 patients initialement, 1 patient à la fin).

Dans la cohorte avibactam/aztréonam, 12 entérobactéries ont été isolées (75%).

L'efficacité clinique a été observée chez 55,6% des patients traités par avibactam/aztréonam contre 0% pour le traitement le plus efficace chez les patients ayant terminés l'étude. La mortalité à J28 était respectivement de 8,3% et 33,3% de la population initiale.

L'étude REVISIT (C3601002) est un essai clinique de phase III, descriptive, comparative, randomisée, en ouvert, multicentrique, dont l'objectif est de décrire l'efficacité de l'association fixe aztréonam/avibactam ± métronidazole par rapport au méropénème ± colistine dans le traitement des infections graves dues à des bactéries Gram négatif, y compris celles dues à des bactéries multirésistantes productrices de métallo-β-lactamases chez des patients adultes (43,44).

Les résultats présentés sont des résultats préliminaires non parus. 422 patients ont participé à l'étude : 282 traités par aztréonam/avibactam et 140 traités par méropénem. Dans le groupe traité par avibactam/aztréonam, 93,2% des infections étaient dues à des entérobactéries dont 21,3% productrices de carbapénémases. Dans ce même groupe, 68,4% des patients sont guéris cliniquement contre 65,7% dans celui traité par méropénem. La mortalité à J28 était de 4,3%, contre 7,1% dans le groupe méropénem.

L'étude ASSEMBLE (C3601009) est un essai clinique de phase III, descriptive, comparative, randomisée, en ouvert, multicentrique, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'association fixe aztréonam/avibactam versus la meilleure thérapie disponible dans le traitement des patients adultes hospitalisés pour infections intra-abdominales compliquées, infections des voies urinaires compliquées, pneumonies acquises sous ventilation mécanique, pneumonies nosocomiales, ou sepsis à BGN productrices de métallo-β-lactamases (MBL) (43,45).

Les résultats présentés sont des résultats préliminaires non parus. Au total 15 patients ont été inclus (12 traités par aztréonam/avibactam et 3 par la meilleure thérapie disponible). Une entérobactérie a été isolée dans 83,3% des prélèvements chez les patients traités par aztréonam/avibactam. 100% des bactéries étaient productrices de carbapénémases et toutes étaient des MBL. La guérison clinique était de 41,7% dans la cohorte traitée par aztréonam/avibactam contre 0% dans le groupe traité par le meilleur traitement disponible. La mortalité à J28 était de 8,3% 33,3% respectivement.

I.6.1.7. Statut du médicament

La spécialité EMBLAVEO® est prochainement disponible en accès précoce en France sur avis favorable de l'HAS datant du 18 juillet 2024.

L'association de l'aztréonam avec l'avibactam était jusqu'alors en essai clinique.

Ces essais avaient pour objectif d'établir l'efficacité, la sécurité et la tolérance de cette association dans le traitement des infections sévères à bactérie Gram négatif productrice de MBL en comparaison avec le traitement le plus efficace disponible.

Les infections concernées étaient les infections intra abdominales compliquées, les pneumonies nosocomiales, les infections urinaires compliquées et les sepsis.

Pour bénéficier de la synergie entre l'aztréonam et l'avibactam, il était jusqu'alors nécessaire d'utiliser l'association commercialisée du ceftazidime avec l'avibactam en co-prescrivant l'aztréonam.

I.6.2. Le céfidérocol

I.6.2.1. Mécanisme d'action

Le céfidérocol, est une céphalosporine conjuguée à un sidérophore de type cathécol.

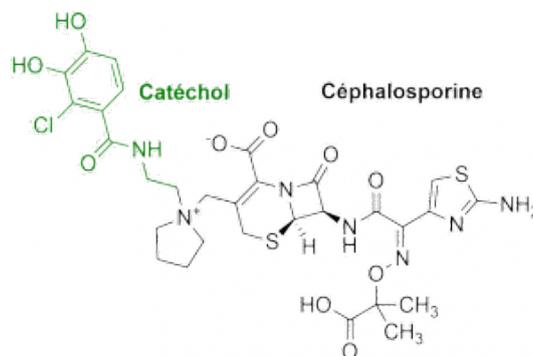


Figure 30 : Structure chimique du céfidérocol adapté de Soriano *et al.* (46)

Il a la capacité d'inhiber la synthèse du peptidoglycane par liaison aux PLPs comme les autres β -lactamines, mais c'est sa capacité de pénétration au sein de la bactérie qui lui confère sa particularité. Le céfidérocol diffuse passivement à travers la membrane externe grâce aux canaux porines. L'addition d'un noyau cathécol à la structure de la céphalosporine lui permet également de se lier au fer libre extracellulaire et ainsi de s'introduire dans l'espace périplasmique par mécanisme actif via les systèmes de chélation du fer.

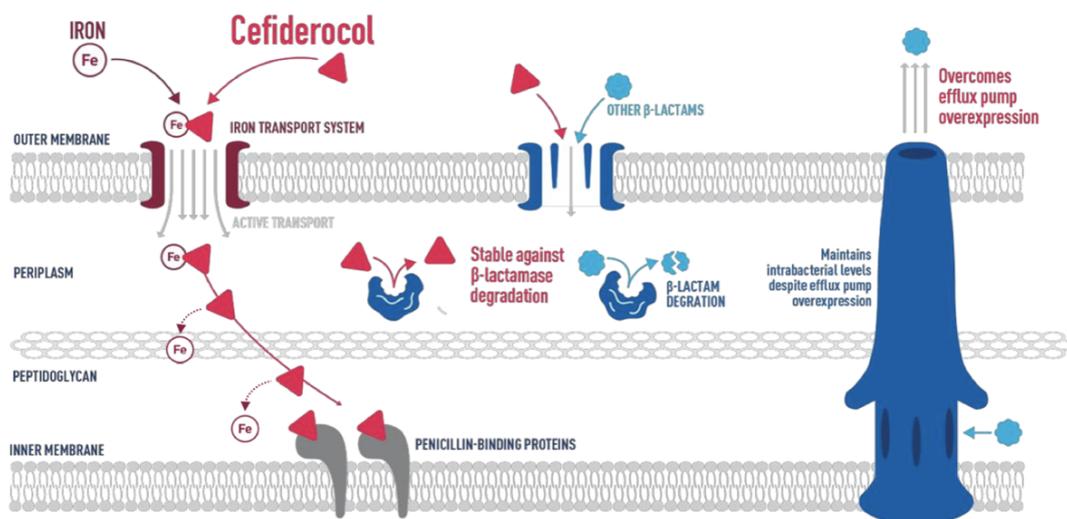


Figure 31 : Description du mécanisme d'action du céfidérocol adapté de Domingues *et al.*(47)

I.6.2.2. Pharmacodynamie (PD)

Sa structure et son mécanisme d'action innovant en font en théorie une molécule de choix dans les infections à BGN ayant pu développer des mécanismes de résistances tels que la diminution du nombre de porines, la sécrétion de carbapénémases ou la surexpression de pompes d'efflux (48).

Son spectre antibactérien est limité aux bactéries Gram négatif aérobies.

Plus généralement, il possède une activité conservée sur de nombreuses entérobactéries dont celles productrices de carbapénémases de toutes classes, ainsi que sur *Pseudomonas aeruginosa*.

I.6.2.3. Pharmacocinétique (PK)

Le céfidérocol, disponible uniquement sous forme injectable, se lie modérément aux protéines plasmatiques. Sa capacité de liaison est estimée entre 40 et 60%, majoritairement à l'albumine. Le volume de distribution (18 L) est similaire à celui du volume de liquide extracellulaire.

Majoritairement non métabolisé avec une demi-vie plasmatique de 2,5 heures, il est éliminé quasi exclusivement dans les urines (98,6 %) sous forme inchangée (90,6 %) (49).

I.6.2.4. Relation PK/PD

Comme d'autres céphalosporines, la relation PK/PD du céfidérocol est le pourcentage de temps durant lequel la fraction libre du médicament est au-dessus de la CMI de la bactérie durant le dosage (%fT>CMI) (48).

Le céfidérocol, antibiotique bactéricide temps dépendant possède une activité optimale contre les entérobactéries et *P.aeruginosa* avec indexe PK/PD entre 73 et 77% de fT>CMI (33,50).

Ainsi, les CMI du céfidérocol ont été élaborées par plusieurs organismes. Le Clinical and Laboratory Standards Institute a évalué les CMI du céfidérocol pour les organismes suivants : *Entérobacterlaes spp* ≤ 4 mg/L ; *P. aeruginosa* ≤ 4 mg/L, *Acinetobacter spp* ≤ 4 mg/L et *S. maltophilia* ≤ 1 mg/L.

L'étude PK/PD grâce aux simulations de Monte Carlo ont permis de confirmer que la PTA de 75% fT>CMI pour une CMI ≤ 4 mg/L était atteint chez plus de 90 % des patients pour une dose de 2g toutes les 8 heures (51).

I.6.2.5. Posologies et modalités d'administration

Ainsi, il convient d'adapter la posologie du céfidérocol suivant la fonction rénale du patient (49) :

Tableau 3 : Posologie de céfidérocol recommandée chez les patients avec clairance de la créatinine (ClCr) > 90mL/min

Fonction rénale	Dose	Fréquence d'administration
Fonction rénale normale (ClCr ≥ 90 mL/min et < 120 mL/min)	2 g	Toutes les 8 heures
Fonction rénale augmentée (ClCr ≥ 120 mL/min)	2 g	Toutes les 6 heures

Tableau 4 : Posologie de céfidérocol recommandée chez les patients ayant une ClCr < 90 mL/min

Fonction rénale	Dose	Fréquence d'administration
Fonction rénale normale (ClCr ≥ 60 mL/min et < 90 mL/min)	2 g	Toutes les 8 heures
Fonction rénale augmentée (ClCr ≥ 30 mL/min et < 60 mL/min)	1,5 g	Toutes les 8 heures
Fonction rénale augmentée (ClCr ≥ 15 mL/min et < 30 mL/min)	1 g	Toutes les 8 heures
Fonction rénale augmentée (ClCr < 15 mL/min)	0,75 g	Toutes les 12 heures
Patients sous hémodialyse intermittente	0,75 g	Toutes les 12 heures

I.6.2.6. Données d'efficacité

I.6.2.6.1. Etude CREDIBLE-CR

L'étude CREDIBLE-CR est une étude randomisée, multicentrique, descriptive de phase 3 étudiant l'efficacité et la sécurité du céfidérol dans le traitement des infections sévères causées par des bactéries Gram négatif en comparaison du meilleur traitement disponible entre septembre 2016 et avril 2019 (52). Les patients inclus étaient atteints de pneumonies nosocomiales, sepsis, infections urinaires compliquées.

Au total, 150 patients ont été inclus : 101 ont reçu le céfidérol en monothérapie et 49 ont été traités par le meilleur traitement disponible.

Parmi les 118 patients infectés par des bactéries résistantes aux carbapénèmes, 46% des patients étaient infectés par *Acinetobacter baumannii*, 33% par *Klebsiella pneumoniae* et 19% par *Pseudomonas aeruginosa*.

Le traitement par céfidérol a eu une efficacité non inférieure au traitement par le médicament le plus pertinent disponible (50% efficacité clinique pour le céfidérol versus 53% pour le meilleur traitement disponible).

Il a cependant été observé une surmortalité dans le groupe de patients traités par céfidérol. Cette différence peut s'expliquer par le nombre plus important de patients infectés par *Acinetobacter* spp. dans ce groupe (52).

Cette surmortalité a donc motivé les autorités de santé de l'HAS de ne pas indiquer le céfidérol en cas d'infection à *Acinetobacter* spp.

I.6.2.6.2. Etude APEKS-NP

APEKS-NP est un essai clinique de phase 3 randomisé, en double aveugle, en groupes parallèles de non-infériorité conduit dans 76 centres répartis dans 17 pays en Asie, Europe et Etats-Unis (53).

Son objectif est de comparer l'efficacité et la sécurité du céfidérol par rapport à de fortes doses de méropénem en perfusion prolongée chez les adultes ayant développés une pneumonie nosocomiale à bactérie Gram négatif multirésistants aux antibiotiques.

Au total, 148 patients ont reçu du céfidérol et 152 ont reçus du méropénem.

Sur 292 patients, 251 étaient infectés par une bactérie Gram négatif dont 32% par *Klebsiella pneumoniae*, 16% par *Pseudomonas aeruginosa*, 16% par *Acinetobacter baumannii*.

Le critère de jugement principal était la mortalité toute cause confondue à J14 des patients ayant reçus au moins une dose d'antibiothérapie (à l'exclusion des patients infectés par une bactérie Gram positif).

La mortalité toute cause confondue à J14 était de 12,4% dans le groupe recevant le céfidérol et de 11,6% avec le méropénem forte dose.

Le principal effet indésirable relevé du céfidérol était une infection urinaire chez 16% des patients. Le méropénem a provoqué une hypokaliémie chez 15% des patients.

Au total, le céfidérol a montré une non-infériorité au méropénem forte dose en perfusion prolongée dans la mortalité toute cause confondue à J14 chez les patients atteints de pneumonie nosocomiale à bactérie Gram négatif.

I.6.3. Place des stratégies dans l'arsenal thérapeutique

I.6.3.1. Place de la synergie aztréonam + avibactam

I.6.3.1.1. Recommendations de l'Infectious Diseases Society of America (IDSA)

L'IDSA recommande l'utilisation de la synergie entre l'association CZA/ATM en cas d'infections à entérobactérie résistante aux carbapénèmes (CRE) productrice de MBL en dehors des infections urinaires.

L'IDSA recommande l'utilisation de la synergie CZA/ATM en cas d'infection à *Stenotrophomonas maltophilia* lorsqu'une résistance aux autres antibiotiques est mise en évidence.

L'IDSA recommande également l'utilisation de la synergie CZA/ATM en cas d'infection à bactérie résistante aux carbapénèmes chez un patient hospitalisé dans les douze mois précédents dans un pays à forte prévalence de MBL ou chez un patient ayant déjà un antécédent d'infection à MBL en attendant les résultats biologiques complémentaires permettant d'identifier la classe de résistance.

I.6.3.1.2. Recommendations de l'European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID)

L'ESCMID recommande l'utilisation de la synergie entre l'ATM et l'association CZA en cas d'infections sévères à entérobactéries résistantes aux carbapénèmes sécrétrices de MBL et/ou résistantes aux nouveaux antibiotiques en monothérapie (54).

I.6.3.1.3. Recommandation de la Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF)

En cas d'infection à ERC productrices de métallo- β -lactamases et/ou résistantes à tous les autres antibiotiques, y compris CZA et méropénem-vaborbactam : l'association CZA/ATM ou le céfidérol peuvent être proposés après avis spécialisé.

Chez l'enfant l'association CZA/ATM est préférée au céfidérol, pour lequel peu de données sont actuellement disponibles (55).

I.6.3.2. Place du céfidérol dans la stratégie thérapeutique

Le céfidérol, nouvelle option thérapeutique, est positionné différemment selon les sociétés savantes et les pays.

I.6.3.2.1. Recommendations de l'Infectious Diseases Society of America (IDSA)

L'IDSA le recommande en cas d'infection urinaire compliquée et de pyélonéphrite à entérobactérie résistante aux carbapénèmes (56).

Il est également recommandé dans le traitement des infections (urinaires et non urinaires) à *P. aeruginosa* résistantes aux antibiotiques de première ligne (fluoroquinolones et β -lactamases)

En dehors des infections urinaires, Il est recommandé d'utiliser le céfidérocol en cas d'infection à ERC productrice de MBL. Il est également une option thérapeutique en cas d'infection à ERC productrice de carbapénémase, notamment OXA-48-like.

De plus, il est recommandé en association à un autre antibiotique (levofloxacine, minocycline/tigécycline) en cas d'infection à *S. maltophilia*.

Il est possible d'utiliser en dernier recours le céfidérocol lors d'infections à *Acinetobacter baumannii* résistant aux carbapénèmes en association.

L'IDSA recommande également l'utilisation du céfidérocol en cas d'infection à bactérie résistante aux carbapénèmes chez un patient hospitalisé dans les douze mois précédents dans un pays à forte prévalence de MBL ou chez un patient ayant déjà un antécédent d'infection à MBL en attendant les résultats biologiques complémentaires permettant d'identifier la classe de résistance.

I.6.3.2.2. Recommandations de l'European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Society (ESCMID)

L'ESCMID le recommande avec prudence en cas d'infection compliquée à EPC de classe B et/ou résistant aux autres antibiotiques (dont les associations méropénem/vaborbactam et CZA) devant le faible niveau de preuve (54).

L'utilisation du céfidérocol en cas d'infection par CRAB est également recommandée avec prudence.

I.6.3.2.3. La Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF)

En cas d'infection à ERC productrices de MBL et/ou résistantes à tous les autres antibiotiques, y compris CZA et méropénem-vaborbactam : l'association CZA/ATM ou le céfidérocol peuvent être proposées après avis spécialisé.

En cas d'infection à *Acinetobacter baumannii* résistant aux carbapénèmes (CRAB), le céfidérocol ne doit être utilisé qu'en l'absence d'autre alternative et en association.

Le céfidérocol est indiqué en cas d'infections à *Pseudomonas aeruginosa* résistant aux carbapénèmes en cas de résistance à ceftolozane-tazobactam

En l'absence de données probantes, il n'est pas possible de recommander ou déconseiller l'utilisation d'associations avec le Céfidérocol.

I.6.3.3. Synthèse des recommandations d'utilisation des nouvelles stratégies d'antibiothérapie en cas d'infection à entérobactérie productrice de carbapénémases

Afin d'avoir une vision plus synthétique des indications et recommandations des traitements actuellement disponibles, voici un tableau récapitulatif

Tableau 5 : Tableau récapitulatif des spectres efficaces et des recommandations pour les nouvelles stratégies antibiotiques contre les infections à bactéries résistantes aux carbapénèmes

Molécule(s)	Spectre bactérien	Efficace sur les KPC	Efficace sur les MBL	Efficace sur les AmpC	Efficace sur les OXA	Efficace sur les ESBL	Indications retenues par l'IDSA	Indications retenues par l'ESCMID	Indications retenues par SPILF
Ceftazidime / avibactam	Essentiellement BGN sauf anaérobies, entérocoques, <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i>	X		X	X	X	Infections à BLSE, infections sévères à EPC	Infections sévères EPC avec options thérapeutiques limitées	Infections sévères à ERC productrice d'OXA 48 ,KPC Infections sévères à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> résistant aux carbapénèmes en alternative à Ceftolozane-tazobactam
Ceftolozane / tazobactam	BGP, BGN			X			Infections à BLSE, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Infections urinaires, infections intra-abdominales compliquées, infections pulmonaires nosocomiales acquises sous ventilation	Infections sévères à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> résistant aux carbapénèmes
Méropénem / vaborbactam	BGN, BGP Sauf <i>Acinetobacter baumannii</i> et <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	X		X		X	Infections à ERC	Infections ERC	Infections sévères à ERC productrices de KPC
Imipenem / cilastatine / relebactam	BGN, BGP, anaérobies, sauf <i>Acinetobacter baumannii</i>	X		X		X	Infections urinaires à EPC	Infections à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> résistantes aux carbapénèmes malgré des preuves insuffisantes	Infections sévères à ERC productrices de KPC Infections sévères à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> résistant aux carbapénèmes en alternative à Ceftolozane-tazobactam
Avibactam / aztréonam	BGN aérobies uniquement	X	X	X	X	X	Infections à ERC productrice de MBL hors infections urinaires, infections à <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> résistant	Infections à ERC productrice de MBL et/ou résistantes aux nouveaux antibiotiques en monothérapie	Infections ERC productrice de MBL et/ou résistantes à tous les autres antibiotiques chez l'adulte et l'enfant.

Céfiderocol	BGN aérobies	X	X	X	X	X	<p>Infections urinaires compliquées et pyélonéphrites à ERC.</p> <p>Infections à <i>P. aeruginosa</i> résistant.</p> <p>Infection non urinaire à ERC producteur de MBL et en alternative pour les EPC (OXA-48-like)</p> <p>En association dans les infections à <i>Stenotrophomonas maltophilia</i></p> <p>En association dans les infections à CRAB</p>	<p>Infections ERC producteur de MBL, infections à CRAB.</p> <p>Infections à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> résistant aux carbapénèmes</p>	<p>Infections ERC productrice de MBL et/ou résistantes à tous les autres antibiotiques.</p> <p>En dernière ligne en association dans les infections à CRAB.</p> <p>Infections sévères à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> résistant aux carbapénèmes en cas de résistance à ceftolozane-tazobactam</p>
-------------	--------------	---	---	---	---	---	--	--	--

BGN : bacille Gram négatif; BGP : bacille Gram positif; CRAB : *Acinetobacter baumannii* résistant aux carbapénèmes ; EPC : entérobactérie productrice de carbapénémase ; ERC : entérobactérie résistante aux carbapénèmes ; BLSE : β -lactamase à spectre élargi ; MBL : métallo- β -lactamas

II. Étude de vie réelle

II.1. Introduction

L'antibiorésistance est un problème de santé publique majeur, responsable chaque année de 1,25 millions de morts dans le monde directement imputables aux infections à bactéries résistantes (5). Depuis plusieurs années, on observe l'émergence de bactéries résistantes aux carbapénèmes, notamment par la sécrétion de carbapénémase. En France, le principal mécanisme de résistance aux carbapénèmes est la production de carbapénémase OXA-48 (60,6%) (29). Cependant, on observe une augmentation récente de l'incidence des métallo- β -lactamases. L'association CZA/ATM et le céfidérocol sont deux β -lactamines/association à larges spectres, actives en particulier sur les métallo- β -lactamases.

Le céfidérocol, est une céphalosporine conjuguée à un sidérophore. Sa structure et son mécanisme d'action innovant lui permettent de conserver une activité conservée sur de nombreuses entérobactéries dont celles productrices de carbapénémases de toutes classes, y compris les métallo- β -lactamases.

L'association fixe aztréonam/avibactam n'était jusqu'à très récemment pas disponible en France. Elle était donc utilisée sous la forme de l'association CZA/ATM. L'aztréonam est stable vis-à-vis des métallo- β -lactamases qui ne peuvent l'hydrolyser mais, il est sensible à l'action des sérines protéases, coproduites par la majorité des métallo- β -lactamases. L'avibactam permet d'inhiber les sérines β -lactamases et ainsi de garantir l'activité de l'aztréonam sur les métallo- β -lactamase.

Les différentes recommandations en vigueur à l'heure actuelle ne précisent pas de hiérarchie dans le choix entre ces molécules, que ce soit dans le traitement d'infections à bacille Gram négatif non-fermentants (*P. aeruginosa* ou *S. maltophilia*) MDR ou à entérobactéries productrices de métallo- β -lactamases (54–56).

Ainsi l'objectif de cette étude était de décrire l'utilisation en vie réelle de ces molécules/associations.

II.2. Matériel et méthode

II.2.1. Type d'étude, population cible et objectif

Il s'agissait d'une étude rétrospective sur données, descriptive, réalisée sur deux centres hospitalo-universitaires (CHU) en France, concernant des patients hospitalisés entre janvier 2021 et janvier 2024.

L'objectif principal était d'étudier l'utilisation en vie réelle de deux stratégies d'antibiothérapie. Le recueil de données a été réalisé chez les patients traités par l'association CZA/ATM (seuls ou en association à d'autres antibiotiques) ou par céfidérocol (monothérapie ou en association).

II.2.2. Critères d'inclusion

Tous les patients de plus de 18 ans ayant reçu au moins une dose de CZA associé à l'ATM ou de céfidérol dans l'intervalle de temps étudié ont été inclus.

II.2.3. Variables étudiées

Les patients traités par les molécules d'intérêt ont été identifiés à partir de l'historique de dispensation nominative du logiciel de dispensation des pharmacies à usage intérieur (Pharma[®]).

Les données démographiques (âge, sexe, IMC) de chaque patient, les comorbidités (immunodépression et score de Charlson), les données biologiques (CRP, NFS, créatinine, ASAT/ALAT), le type d'infection et sa gravité (évaluée par le score qSOFA) ont été recueillies à partir des dossiers médicaux informatisés des patients (M-CrossWay[®] et DxCare[®]). Le service d'hospitalisation et la présence d'un avis d'un infectiologue ont été recueillies.

Les caractéristiques microbiologiques de l'infection ont également été recueillies (documentation(s) microbiologique(s), mécanismes de résistances). Les seuils de sensibilité aux antibiotiques étaient ceux de l'EUCAST 2022. La présence et l'identification des carbapénémases étaient évaluées selon une méthode immuno-chromatographique (NG Test Carba-5[®], Ingen). La sensibilité de l'association aztréonam-avibactam était évaluée grâce à l'index FIC entre le CZA et l'ATM.

Les modalités de traitement du céfidérol ou de l'avibactam-aztréonam ont été recueillies lors de l'initiation de ces molécules. Le traitement en monothérapie a été définie comme l'utilisation seule de la molécule d'intérêt. L'emploi de l'association CZA avec l'ATM est considéré comme une monothérapie devant l'absence de spécialité commercialisée regroupant l'avibactam avec l'aztréonam durant la période de recueil. Les doses, modalités d'administration et durée de traitement ont été analysées.

Concernant l'évolution des patients, celle-ci a été évaluée jusqu'à 28 jours après l'arrêt du traitement par céfidérol ou CZA/ATM. L'échec a été défini comme la persistance des signes cliniques, la nécessité de changement d'antibiothérapie pour cause d'inefficacité du traitement ou le décès du patient due à l'infection.

II.2.4. Analyses statistiques

Les données descriptives ont été utilisées pour estimer les fréquences des variables de l'étude, exprimées en nombre (et pourcentage, %) pour les variables dichotomiques et en médianes [écart interquartile] pour les variables continues. Des tests non paramétriques ont été utilisés pour comparer les groupes (χ^2 , test exact de Fisher, tests U de Mann-Whitney, test de Welch) selon le cas de figure. Le seuil de significativité à 5% a été utilisé.

II.3. Résultats

II.3.1. Population générale

Sur la période étudiée, trente-huit patients ont été inclus sur la période (29 sur le centre n°1 et 9 sur le centre n°2).

Au total, ce sont 24 patients (63%) qui ont été traités par CZA/ATM et 14 par céfidérol (37%) sur la période d'étude.

Les patients traités par céfidérocol ou par CZA/ATM étaient majoritairement des hommes (66%, n=25), d'âge médian de 64,0 ans [50,2 ; 68,8]. L'IMC moyen était de 23,0 [21,0 ; 27,0]. Le score de Charlson médian était de 4,00 [3,00 ; 6,00]. Les patients étaient principalement hospitalisés en réanimation (47%, n=18). L'initiation du traitement était faite suite à l'avis d'un référent en infectiologie dans 97% (n = 37) des cas. Les principales infections étaient des pneumopathies (34%, n=13), suivi des infections urinaires (32%, n=12). Certains patients ont présenté un sepsis (11%, n=4).

Les principales bactéries identifiées étaient : *Klebsiella pneumoniae* (39%, n=15), *Pseudomonas aeruginosa* (24%, n=9), *Stenotrophomonas maltophilia* (16%, n=6), *Enterobacter cloacae* (7,9%, n=3), *Pseudomonas putida* (5,3%, n=2), *Acinetobacter baumannii* (2,6%, n=1), *Citrobacter freundii* (2,6%, n=1).

L'ensemble des germes identifiés étaient résistants aux carbapénèmes. La majorité des souches ont une carbapénémase de classe B (74%, n=28) et plus particulièrement de type NDM (50%, n=19).

La durée médiane de traitement était de 13,0 jours [10,0 ; 21,0], il y avait autant de patients initiés en mono qu'en bithérapie. Le céfidérocol et CZA/ATM étaient majoritairement initiés en 2ème ligne de traitement dans 57% et 67% des cas respectivement. A J28 après la fin du traitement 28,1% (n=9) des patients étaient en échec de traitement. La mortalité due à l'infection et toute cause était de 16,7% et 30,5% respectivement.

Les caractéristiques des patients et des infections sont présentées dans le tableau 6.

Les caractéristiques par patients et par infections sont représentées dans les tableaux 7 (céfidérocol) et 8 (CZA/ATM).

Tableau 6 : Données descriptives de la population totale étudiée

Variable	N (%) ; Médiane [IQR 25-IQR75]
Sous variable	
N total	38 (100,0%)
CZA/ATM	24 (63,0%)
Cefiderocol	14 (37,0%)
Âge (années)	64,0 [50,2 ; 68,8]
Sexe	
Homme	25 (66,0%)
Femme	13 (34,0%)
IMC (kg/m²)	23,0 [21,0 ; 27,0]
Antibiothérapie < 6 mois	22 (57,9%)
Hospitalisation < 6 mois	23 (60,5%)
Réanimation < 6 mois	9 (23,6%)
Service d'hospitalisation	
Réanimation	18 (47,0%)
Autre	6 (15,6%)
Néphrologie	5 (13,2%)
Chirurgie	4 (11,0%)
Maladies infectieuses	3 (7,9%)
Urologie	2 (5,3%)
Avis infectiologue	37 (97,3%)
Score de Charlson	4,0 [3,0 ; 6,0]
Immunodépression	19 (50,0%)
Créatininémie (µmol/L)	81.5 [54.0; 157]
Dialyse	7 (18,0%)
HDVVC	5 (13,0%)
Choc septique initial	11 (29,0%)
Bactériémie	17 (45,0%)
Score qSOFA	1,00 [0; 2,00]
Leucocytes (G/L)	10,4 [6,5; 17,0]
PNN (G/L)	7,00 [4,1; 15,7]
CRP (mg/L)	100 [49,0; 192]
Type infection initiale	
Pulmonaire	13 (34,0%)
Urologique	12 (32,0%)
Sepsis	4 (11,0%)
Intra-abdominale	3 (7,9%)
Osseuse	3 (7,9%)
Tissus mous	2 (5,3%)
Cérébrale	1 (2,6%)
Documentation	37 (97,0%)
Entérobactérie	19 (51,3%)
BGN non fermentant	18 (48,6%)

Variable	N (%) ; Médiane [IQR 25-IQR75]
Sous variable	
Espèce	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	15 (39,0%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9 (24,0%)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	6 (16,0%)
<i>Enterobacter cloacae</i>	3 (7,9%)
<i>Pseudomonas putida</i>	2 (5,3%)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1 (2,6%)
<i>Citrobacter freundii</i>	1 (2,6%)
NC	1 (2,6%)
Mécanisme de résistance	
NDM	19 (50,0%)
Autre	7 (18,0%)
NC	5 (13,0%)
AmpC déréprimée	3 (7,9%)
VIM	3 (7,9%)
OXA 48	1 (2,6%)
Modalités de traitement	
Administration	32 (84,0%)
discontinue	
Durée du traitement (jours)	13,0 [10,0 ; 21,0]
Association	19 (50,0%)
Ligne traitement	
2	24 (63,0%)
1	7 (18,0%)
3	5 (13,0%)
4	2 (5,3%)
Effets indésirables	7 (18,0%)
IR	4 (11,0%)
Cholestase	2 (5,2%)
Encéphalopathie	1 (2,6%)
Échec J28	9/32 (28,1%)
Mortalité attribuable à l'infection J28	6/36 (16,7%)
Mortalité toute cause J28	11/36 (30,5%)

HDVVC : Hémodialyse veino-veineuse continue ; IMC : Indice de masse corporelle ; IR : Insuffisance rénale ; N : effectif ; NC : Non communiqué ; PNN : polynucléaire neutrophile.

Tableau 7 : Données population traitée par cefiderocol

N° Patient	Âge	qSOFA	Infection	Bactérie	Carbapénémase	CMI CEF	Sensibilité ceftolozane/tazobactam	Sensibilité ceftazidime/avibactam	Durée	Association	EI	Echec	Mortalité J28
1	59	2	Pneumopathie	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	AmpC déréprimée	1	R	R	13	Non	Non	Oui	Oui
2	60	3	Pneumopathie	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Autre	0,5	R	NA	7	Levofloxacine	Non	Oui	Oui
3	59	2	Pneumopathie	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Autre	0,125	R	NA	14	Non	Non	Non	Non
4	48	0	Urinaire	<i>Enterobacter cloacae</i>	NDM	2	R	R	12	Fosfomycine	Non	Non	Non
5	69	0	Pneumopathie	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	AmpC déréprimée	0,5	R	NA	10	Amikacine	Non	Non	Non
6	29	2	Pneumopathie	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Autre	0,125	R	R	46	Tigecycline Amikacine	Non	Oui	Oui
7	21	2	Pneumopathie	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Autre	0,25	R	R	26	Tigecycline	Non	Oui	NC
8	76	NC	Pneumopathie	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	NDM	4	R	R	13	Colistine	IR	Oui	Oui
9	66	2	Pneumopathie	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	AmpC déréprimée	1	R	NA	6	Tigecycline Colistine	Non	NC	Oui
10	63	0	Tissus mous	<i>Acinetobacter baumannii</i>	Autre	2	R	NA	42	Colistine	IR	Non	Non
11	11	2	Pulmonaire	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	NC	0,19	R	R	10	Colistine	Non	Oui	Non
12	49	0	Tissus mous	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	NC	0.5	S	R	4	Glycopeptide	Non	Non	Oui
13	59	3	Osseuse	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	NC	NC	S	R	5	Fosfomycine	Non	Non	Non
14	13	0	Urinaire	NC	NC	NC	NA	NA	2	Fosfomycine	Non	Non	Non

CEF : cefiderocol ; CMI : concentration minimale inhibitrice ; EI : Effet indésirable ; IR : insuffisance rénale ; NC : non communiqué ; NA : non applicable ; R : résistant ; S : sensible

Tableau 8 : Données des patients traités par CZA/ATM

N° Patient	Âge	qSOFA	Infection	Bactérie	Carbapénémase	FIC index	Sensibilité céfidérocol	Durée	Association	EI	Echec	Mortalité J28
1	64	0	Urinaire	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NDM	0,002	S	14	Non	Non	Non	Non
2	27	1	Cérébrale	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NDM	Non testé	Non testé	28	Colistine	Non	Oui	Oui
3	64	1	Urinaire	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NDM	<0,5	Non testé	32	Non	Non	NC	NC
4	64	1	Urinaire	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NDM	<0,5	Non testé	21	Fosfomycine	Cholestase	Non	Non
5	65	1	Pulmonaire	<i>Citrobacter freundii</i>	NDM	0,002	Non testé	12	Non	Encéphalopathie	Non	Non
6	55	0	Sepsis	<i>Enterobacter cloacae</i>	NDM	<0,5	Non testé	6	Non	Non	Non	Non
7	62	NC	Intra-abdominale	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NDM	Synergie	R	18	Non	Non	Non	Non
8	67	0	Urinaire	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NDM	0,06	Non testé	32	Non	Non	Non	Non
9	75	2	Urinaire	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NDM	Synergie	Non testé	16	Colistine	IR	Non	Non
10	68	1	Urinaire	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NDM	0,03	Non testé	21	Non	Non	Non	Non
11	65	0	Urinaire	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NDM	Non testé	Non testé	14	Non	Non	Non	Non
12	51	0	Pulmonaire	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NDM	0,001	Non testé	28	Non	Non	Non	Non
13	74	0	Osseuse	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	VIM	Synergie	S	42	Fosfomycine	Non	Non	Non
14	50	1	Sepsis	<i>Pseudomonas putida</i>	VIM	Non testé	Non testé	5	Non	Non	Non	Non

N° Patient	Âge	qSOFA	Infection	Bactérie	Carbapénémase	FIC index	Sensibilité cefiderocol	Durée	Association	EI	Echec	Mortalité J28
15	66	1	Sepsis	<i>Pseudomonas putida</i>	VIM	Synergie	Non testé	NC	Non	Non	Oui	Oui
16	41	2	Pulmonaire	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Autre	Synergie	S	14	Cotrimoxazole	Non	NC	Non
17	29	2	Pulmonaire	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Autre	Synergie	R	34	Minocycline	Cholestase	NC	Non
18	68	0	Urinaire	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NDM	Synergie	R	14	Non	Non	Non	Non
19	85	0	Urinaire	<i>Enterobacter cloacae</i>	NDM	Synergie	Non testé	10	Amikacine	Non	NC	Oui
20	79	1	Intra-abdominale	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	OXA48	Non testé	Non testé	10	Non	Non	NC	Oui
21	83	0	Intra-abdominale	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	NC	Non testé	Non testé	2	Non	Non	Non	Non
22	85	3	Urinaire	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NDM	Non testé	Non testé	7	Non	IR	Oui	Oui
23	75	1	Sepsis	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NDM	Non testé	Non testé	10	Non	Non	Non	Non
24	75	0	Osseuse	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NDM	Non testé	S	12	Non	Non	Non	Non

CMI : concentration minimale inhibitrice ; EI : Effet indésirable ; FIC : fractional inhibitory concentration index ; IR : insuffisance rénale ; NC : non communiqué ; NA : non applicable ; R : résistant ; S : sensible

II.3.2. Comparaison des cohortes

Tableau 9 : Comparaison des données descriptives des deux cohortes

Afin de mieux appréhender les utilisations des deux stratégies thérapeutiques, voici un tableau récapitulatif des données descriptives des deux cohortes :

Variable Sous variable	N (%) ; Médiane [IQR 25-IQR75] CZA/ATM (n = 24)	N (%) ; Médiane [IQR 25- IQR75] céfidérocol (n= 14)	N	P
Âge (années)	65,5 [60,2; 75,0]	59,0 [33,8; 62,2]	38	0,015
Sexe				
Homme	16 (67,0%)	9 (64,0%)	25	NS
Femme	8 (23,0%)	5 (26,0%)		
IMC (kg/m²)	25 [22 ; 27]	21,5 [18 ; 24,25]	33	0,045
Antibiothérapie < 6 mois	15 (62,0%)	7 (50,0%)	38	NS
Hospitalisation < 6 mois	14 (58,0%)	9 (64,0%)	38	NS
Réanimation < 6 mois	4 (17,0%)	5 (36,0%)	38	NS
Service d'hospitalisation				
Réanimation	8 (33,0%)	10 (71%)	18	0,057
Autre	5 (21,0%)	1 (7,1%)	6	-
Néphrologie	5 (20,3%)	0 (0,0%)	5	-
Chirurgie	2 (8,3%)	2 (14,0%)	4	-
Maladies infectieuses	3 (12,0%)	0 (0,0%)	3	-
Urologie	1 (4,2%)	1 (7,1%)	2	-
Accord infectiologue	24 (100,0%)	13 (93,0%)	37	
Score de Charlson	4,00 [3,0; 7,0]	3,50 [1,2; 4,0]	38	0,19
Immunodépression	15 (62,0%)	4 (29,0%)	38	0,044
Créatininémie (µmol/L)	118 [73,2 ; 161]	59,5 [36,2 ; 80,0]	38	0,014
Dialyse	2 (8,0%)	5 (36,0%)	38	N S
HDVVC	1 (4,2%)	4 (29,0%)	5	-
Choc septique initial	4 (17,0%)	7 (50,0%)	38	NS
Bactériémie	13 (54,0%)	4 (29,0%)	17	NS
Score QSOFA	1,00 [0 ; 1,00]	2,00 [0 ; 2,00]	36	NS
Leucocytes	8.90 [5,0; 13,0]	14,5 [10,5; 17,0]	38	0,03
PNN	5.20 [3,5; 13,0]	10,2 [8,0; 15,2]	35	0,046
CRP (mg/L)	140 [50,0; 190]	99,0 [56,5; 174]	33	0,67
Type infection initiale				
Pulmonaire	4 (17,0%)	9 (64,0%)	13	<0,01
Urinaire	10 (42,0%)	2 (14,0%)	12	-
Sepsis	4 (17,0%)	0 (0,0%)	4	-
Intra-abdominale	3 (12,0%)	0 (0,0%)	3	-
Osseuse	2 (8,3%)	1 (7,1%)	3	-
Tissus mous	0 (0,0%)	2 (14,0%)	2	-
Cérébrale	1 (4,2%)	0 (0,0%)	1	-
Documentation	23 (96,0%)	14 (100,0%)	37	1
Entérobactérie	18 (75,0%)	1/13 (7,7%)	37	<0,001
BGN non fermentant	6 (25,0%)	12/13 (92,7%)	37	<0,001

Variable	N (%) ; Médiane [IQR 25-IQR75]	N (%) ; Médiane [IQR 25-IQR75]	N	P
Sous variable	CZA/ATM (n = 24)	céfiderocol (n= 14)		
Espèce				
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	15 (62,0%)	0 (0,0%)	15	<0,001
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 (8,3%)	7 (50,0%)	9	
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2 (8,3%)	4 (29,0%)	6	
<i>Enterobacter cloacae</i>	2 (8,3%)	1 (7,1%)	3	
<i>Pseudomonas putida</i>	2 (8,3%)	0 (0,0%)	2	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0 (0,0%)	1 (7,1%)	1	
<i>Citrobacter freundii</i>	1 (4,2%)	0 (0,0%)	1	-
NC	0 (0,0%)	1 (7,1%)	1	-
Mécanisme de résistance				
NDM	17 (71,0%)	2 (14,0%)	19	<0,001
Autre	2 (8,3%)	5 (36,0%)	7	-
NC	1 (4,2%)	4 (29,0%)	5	-
AmpC déréprimée	0 (0,0%)	3 (21,0%)	3	
VIM	3 (12,0%)	0 (0,0%)	3	-
OXA 48	1 (4,2%)	0 (0,0%)	1	-
Modalités de traitement				
Dose journalière	6,00 [3,0; 6,0]	6,00 [3,0; 6,0]	36	0,7
Administration discontinuée	18 (75,0%)	14 (100,0%)	32	0,14
Durée du traitement (jours)	14,0 [10,0; 24,5]	11,0 [6,25; 13,8]	37	0,2
Association	7 (29,0%)	12 (86,0%)	19	<0,001
Molécule associée				
Colistine	2 (29,0%)	4 (29,0%)	6	
Fosfomycine	2 (29,0%)	3 (21,0%)	5	
Amikacine	1 (14,0%)	2 (14,0%)	3	
Tigécycline	0 (0,0%)	3 (21,0%)	3	
Cotrimoxazole	1 (14,0%)	0 (0,0%)	1	
Glycopeptide	0 (0,0%)	1 (7,1%)	1	
Levofloxacine	0 (0,0%)	1 (7,1%)	1	
Minocycline	1 (14,0%)	0 (0,0%)	1	
Ligne traitement				
2	16 (67,0%)	8 (57,0%)	24	-
1	5 (21,0%)	2 (14,0%)	7	0,68
3	2 (8,3%)	3 (21,0%)	5	
4	1 (4,2%)	1 (7,1%)	2	-
Effet indésirable				
	5 (21,0%)	2 (14,0%)	7	NS
IR	2 (8,0%)	2 (14,0%)	4	
Cholestase	2 (8,0%)	0	2	
Encéphalopathie	1 (4,0%)	0	1	
Échec				
	3 /19(15,8%)	6/13 (46,15%)	9	NS
Mortalité attribuable à l'infection j28				
	3/23 (13,0%)	3/13 (23,0%)	6	NS
Mortalité toute cause J28				
	5/23 (21,74%)	6/13 (46,15%)	11	NS

BGN = Bacille gram négatif ; HDVVC : Hémodialyse veino-veineuse continue ; IMC : Indice de masse corporelle ; IR : Insuffisance rénale ; N : effectif ; NC : Non communiqué ; PNN : polynucléaire neutrophile.

Les patients traités par CZA/ATM sont significativement plus âgés ($p = 0,015$) avec un âge médian de 65,5 ans [60,2 ; 75,0] contre 59 ans [33,8 ; 62,2] ans pour les patients traités par céfidérocol. L'IMC moyen des patients traités par CZA/ATM est significativement plus important (24,9) comparé à celui des patients traités par céfidérocol (21,6) ($p = 0,045$). De plus, la proportion des patients immunodéprimés était significativement différente entre les deux groupes (62% des patients traités par CZA/ATM contre 29% des patients traités par céfidérocol).

Les types d'infections étaient également différents entre les deux groupes. Les patients traités par CZA/ATM étaient principalement atteints d'infections urinaires (42%) alors que la principale infection chez les patients traités par céfidérocol était la pneumopathie (64%).

La documentation microbiologique était également différente entre les deux groupes. La principale documentation microbiologique des patients traités par CZA/ATM étaient des entérobactéries (75%), avec principalement *K. pneumoniae* (62%). A l'inverse, la principale documentation microbiologique des patients traités par céfidérocol était les bacilles Gram négatif non-fermentant (84,6%), avec majoritairement des *P. aeruginosa* (50%). L'ensemble des bactéries identifiées étaient résistantes aux carbapénèmes dans les deux cohortes. La principale carbapénémase identifiée chez les patients traités par CZA/ATM était NDM (71%). Concernant la cohorte de patients traités par céfidérocol, les mécanismes de résistances étaient plus diversifiés, pouvant être expliqués notamment par la présence d'infections à *P. aeruginosa* et *S. maltophilia*.

Le CZA/ATM et le céfidérocol étaient majoritairement instaurés en seconde intention dans 67% (n=16) des cas et 57% (n=8) respectivement. La durée médiane de traitement pour la cohorte CZA/ATM est de 14 jours [10.0; 24.5]. Celle pour le céfidérocol est de 11 jours [6.25; 13.8]. Les durées médianes de traitement ne diffèrent pas significativement.

L'association CZA/ATM était majoritairement prescrite en monothérapie (71%), contre 14% des prescriptions de céfidérocol.

Les patients traités par céfidérocol ont présenté un échec clinique à J28 dans 46,1% (n=6) des cas contre 15,8% (n = 3) dans la cohorte CZA/ATM. Cependant, le taux de patients en échec thérapeutique ne diffère pas significativement entre les deux cohortes ($p=0,1$). La comparaison des deux cohortes de patients est présentée dans le tableau 8.

A J28 après la fin de traitement 13% (n=3) des patients sont décédés de cause infectieuse dans la cohorte CZA/ATM contre 23% (n=3) dans la cohorte traitée par céfidérocol. Il n'y a pas de différence significative concernant la mortalité attribuable à une infection.

III. Discussion

Cette étude a permis de décrire l'utilisation du céfidérocol et de l'association CZA/ATM dans deux centres hospitalo-universitaires sur un total de 38 patients.

Malgré un spectre d'action similaire, nous avons observé que ces deux molécules/associations étaient utilisées chez des patients atteints d'infections et de documentations différentes. L'association CZA/ATM était principalement prescrite dans le traitement d'infections à entérobactéries productrices de métallo- β -lactamases. A l'inverse, le céfidérocol était principalement utilisé dans le traitement d'infections à BGN non fermentant. Il est intéressant de noter que le céfidérocol n'était pas testé chez 70,8% des patients traités par l'association CZA/ATM. Cela peut s'expliquer par certaines tensions d'approvisionnement concernant les réactifs nécessaires à la réalisation de l'antibiogramme du céfidérocol lors de la période d'étude. Lorsque celui-ci était testé, il était rendu résistant chez 42,8% des patients, illustrant la nécessité de tester systématiquement la sensibilité de cette molécule.

III.1. Association aztréonam/avibactam

Concernant le CZA/ATM, de nombreuses études rapportent une efficacité de cette association dans le traitement d'infections à entérobactéries productrices de métallo- β -lactamases.

L'étude rétrospective monocentrique de Sempere *et al.*, a étudiée l'utilisation de l'association CZA/ATM dans le traitement de 24 patients infectés par entérobactéries (principalement *E. cloacae* et *K. oxytoca*) productrices de MBL de type VIM (57).

Dans l'étude de Mauri *et al.* (une revue systématique de la littérature regroupant 18 études), 94 patients étaient infectés par BGN producteurs de MBL et traités par l'association CZA/ATM. Dans 96% des cas, les infections étaient dues à des entérobactéries (34). Les principales espèces isolées sont *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter coli* et *Enterobacter cloacae*. Seules 3 colonies de BGN non fermentant (*Pseudomonas aeruginosa* et *Stenotrophomonas maltophilia*) sont retrouvées.

Enfin, en France, une étude rétrospective monocentrique a étudiée l'utilisation en vie réelle de l'utilisation des β -lactamines en dernier recours dans les infections à NDM (58). L'association CZA/ATM a été utilisé pour 3 patients (10%) atteints d'infections à *Klebsiella pneumoniae*.

Dans les essais cliniques de phase 3, l'association fixe avibactam/aztréonam a été majoritairement utilisé pour des infections à entérobactéries.

L'étude REVISIT (C3601002) est une étude de phase 3, descriptive, comparative, multicentrique, dans laquelle 282 patients ont été traités par avibactam/aztréonam. Dans cet essai, 87% des souches isolées étaient des entérobactéries. Seulement 21,3% des patients étaient positifs à une carbapénémase et 3,7% à des MBL.

L'essai clinique de phase 3 ASSEMBLE (C3601002) est une étude descriptive, comparative, multicentrique regroupant 12 patients traités par avibactam/aztréonam. Les entérobactéries représentent 83,3% des souches isolées dont 100% étaient des carbapénémases et 88,2% des MBL.

Nous avons identifié les infections urinaires, les pneumopathies et les infections intravasculaires comme principales infections pour lesquelles l'association CZA/ATM était utilisée. Il est difficile d'extrapoler en raison du faible nombre de patients, cependant, on

retrouve également ces infections dans l'étude de Falcone *et al.*, où l'association CZA/ATM a été utilisée pour traiter des infections intravasculaires (32,7%) puis des infections urinaires (25%). Dans l'étude rétrospective française, cette association a été utilisée pour traiter des pneumopathies (n=2). Les études prospectives de phase 3 ont inclus des patients atteints d'infections abdominales majoritairement (73,8% pour REVISIT et 16,7% pour ASSEMBLE) et pulmonaires (26,2% pour REVISIT et 25% pour ASSEMBLE).

Les posologies et durées d'antibiothérapies observées dans nos centres sont comparables à ceux observés dans l'étude de Falcone *et al.*, où 100% des patients recevaient 1,5g d'avibactam + 6g d'aztréonam par jour. Dans l'étude de Sempere *et al.*, 92% des patients recevaient également ces doses journalières. Les patients des études de phase 3 recevaient quotidiennement 2g d'avibactam et 6g d'aztréonam. La durée médiane d'antibiothérapie est similaire à celle observée dans nos centres (8,5 à 12 jours) que cela soit dans les essais cliniques de phase 3 ou dans les études de vie réelle (41,57).

Nous avons observé un taux d'échec thérapeutique de 15.8% chez les patients traités par CZA/ATM. Ce taux est comparable aux données de la littérature : dans la revue systématique de la littérature faite par Mauri *et al.*, la proportion d'échec est de 20%. La majorité des patients de cette revue est issue de l'étude de Falcone *et al.*, où la proportion d'échec est de 19%. La proportion dans l'étude de Sempere *et al.* atteint 25%.

Cependant, les taux d'échec clinique sont plus importants dans les études de phase 3 REVISIT (31,6%) et ASSEMBLE (58,3%). Cette différence peut s'expliquer par la forte proportion d'infections intra-abdominales compliquées et respiratoires dans ces études en comparaison de notre cohorte. L'étude de Larcher *et al.* diverge encore plus avec une proportion d'échec clinique de 66%. Cette forte proportion peut s'expliquer par le très faible nombre de patient inclus dans cette cohorte.

Dans notre population, la mortalité était de 13%. Ce taux est proche de celle de la littérature où la revue systématique relève à J30 une proportion de 16%. L'étude de Sempere *et al.* rapporte une mortalité à J30 de 17%. Les proportions de mortalité à J28 retrouvées dans les études de phase 3 sont moins importantes que la nôtre (4,3%-8,3%). Il est possible d'expliquer cette différence par l'association à un autre antibiotique chez la majorité des patients. Comme précédemment, l'étude de Larcher *et al.* relate une mortalité supérieure avec 66% de décès explicable pour les mêmes raisons.

Il est à noter que notre cohorte inclue un nombre plus important de patients immunodéprimés (62%) que dans la littérature : l'étude de Falcone *et al.* mentionne 19,2% de patients ayant reçu un traitement immunosuppresseur dans les 30 jours précédents le traitement. L'étude de Shaw *et al.*, faisant partie de la revue systématique de la littérature rapporte un cas série de 10 patients traités par l'association CZA/ATM pour des infections à *Klebsiella pneumoniae* productrices de MBL. Leur population comporte 50% de patients ayant reçu un traitement immunosuppresseur dans le mois précédent le traitement (59). Malgré ces différences, les taux d'échec et de mortalité sont sensiblement similaires dans les populations. Cela peut également s'expliquer par le fait que l'infection initiale semble moins grave dans notre population. De plus, la proportion de patients en réanimation était plus importante dans l'étude de Falcone *et al.* (50%) que dans la nôtre (33%).

Enfin, dans notre travail, 3 patients de notre population ont été traités par CZA/ATM pour des infections complexes, telles que des infections ostéoarticulaires (n=2) ou méningée (n=1). Les

données de la littérature sont pauvres concernant l'efficacité clinique de cette association dans le traitement de ces infections.

Un case report publié par Merad *et al.* rapporte l'utilisation avec succès de CZA/ATM, en association à de la tigécycline ou de la colistine dans deux cas d'infections ostéoarticulaires à entérobactéries producteurs de MBL (60). Un autre cas d'infection ostéoarticulaire sternale à *Enterobacter cloacae* producteur d'IMP-4 dans un case report publié par Cairns *et al.* rapporte une évolution favorable sous CZA/ATM pendant 6 semaines (61). Nous rapportons ici trois cas de traitement avec succès d'infection ostéoarticulaires traitées avec succès par CZA/ATM.

Un case report publié par Meschiari *et al.* décrit l'utilisation avec succès de l'association du CZA/ATM dans une infection des corps vertébraux étendue au liquide céphalo-rachidien (62). Les cultures peropératoires sont revenues positives à une souche de *Klebsiella pneumoniae* productrice de carbapénémase. Après traitement par CZA associé à la colistine pendant 11 jours, cette dernière a été remplacée par l'aztréonam devant une insuffisance rénale. L'antibiothérapie a été maintenue 8 semaines. Le patient a été déclaré guéri à la fin de l'antibiothérapie.

III.2. Céfidérocol

Concernant le céfidérocol, celui-ci était utilisé à 92,9% dans le traitement d'infections à bacille Gram négatif non-fermentant résistants aux carbapénèmes (50% *P. aeruginosa* et 29% *S. maltophilia*). Les BGN non fermentants représentaient également la majorité des patients traités par céfidérocol dans l'essai clinique de phase 3 CREDIBLE-CR. Cet essai a regroupé 101 patients traités par céfidérocol. La proportion de BGN non fermentant était de 67% (46% *Acinetobacter baumannii*, 15% *Pseudomonas aeruginosa*, 6% *Stenotrophomonas maltophilia*) (52). Ces résultats sont également confirmés par de nombreuses études de vie réelles (63–67).

L'étude de Palermo *et al.*, une étude monocentrique rétrospective descriptive évaluant sur l'utilisation en vie réelle du céfidérocol chez 41 patients rapporte l'identification d'un BGN non fermentant dans 90,2% des prélèvements.

L'étude de De la Fuente *et al.* est une étude rétrospective monocentrique d'utilisation en vie réelle du céfidérocol dans le traitement des infections à BGN. Cette étude retrouve une utilisation similaire à notre cohorte : 13 patients ont été traités, dont 92,3% pour des pneumopathies nosocomiales dont les principales espèces sont des BGN non fermentant avec *Pseudomonas aeruginosa* (61,53%) et *Stenotrophomonas maltophilia* (7,7%) (64).

L'étude de Bleibtreu *et al.* est une étude rétrospective multicentrique regroupant 13 patients (65). Dans cette étude le *P. aeruginosa* représentait 75% des bactéries isolées.

L'étude de Piccica *et al.* est une étude rétrospective multicentrique d'étude de l'utilisation en vie réelle du céfidérocol retrouvant 81,6% de BGN non fermentant (62,6% d'*Acinetobacter baumannii*, 19% de *Pseudomonas aeruginosa*).

L'étude de Giacobbe *et al.* est une étude prospective multicentrique d'utilisation en vie réelle du céfidérocol chez 200 patients (67). Sur 122 prélèvements, *Acinetobacter baumannii* représentait 54,9% des espèces isolées et *Pseudomonas aeruginosa* 20,5%.

Nous avons identifié les pneumopathies comme principale infection pour lesquelles le céfidérocol était utilisé. C'est également ce qui est rapporté par les différentes études de vie réelle (38%-92%) (63–68).

Le céfidérocol était principalement utilisé en association avec une autre molécule active dans notre travail (86%). Les données de la littérature concernant l'association du céfidérocol à une autre molécule active sont variables (24%-82%)(63–68). Cette co-prescription peut s'expliquer par la volonté d'obtenir un effet synergique, et de prévenir l'apparition de résistance. Cependant, il n'existe pas à ce jour de donnée clinique en faveur ou en défaveur de l'utilisation d'une association d'antibiothérapie au céfidérocol dans le traitement de ces infections. Ainsi, à l'heure actuelle, il n'est pas recommandé d'associer une deuxième molécule au céfidérocol dans le traitement des infections à bactérie multi-résistantes (54–56).

Il est difficile de comparer les taux d'échec et de mortalité chez les patients traités par céfidérocol du fait des critères de jugement différents, de l'hétérogénéité ainsi que du faible nombre de patients décrits dans les études de la littérature par rapport à notre étude.

Nous rapportons une proportion d'échec de 46% ce qui est comparable à la plupart des données de la littérature, rapportant des proportions d'échec de 15,4% à 50%. La mortalité attribuable à l'infection dans notre population n'est pas comparable car celle-ci n'est pas relevée dans la littérature où seulement la mortalité toute cause est étudiée. La mortalité toute cause dans notre cohorte est de 46,1%, ce qui illustre la gravité de ces patients. Les différentes études de la littérature présentent des proportions de mortalité à J28 moins importantes que dans notre population bien qu'elles soient variables (21% à 46%) (52,53,63–66,68).

Il est important de noter que dans notre étude, les patients traités par céfidérocol étaient des patients ayant une infection grave, dont 70% étaient hospitalisés en réanimation. De plus, la moitié étaient en choc septique (50%), avec un score qSOFA médian à 2. Bien que le taux d'hospitalisation en réanimation soit concordant avec le reste des études de vie réelle (31%-88,2%), le taux de choc septique est plus important dans notre cohorte en comparaison des autres études (25,8%-53,8%) (63,64,67,69). La littérature évalue majoritairement le score SOFA en comparaison de notre cohorte qui est évaluée par score qSOFA. Dans les deux cas, un score supérieur ou égal à 2 permet de conclure à une mortalité élevée due à l'infection. Tout comme dans notre étude, les patients évalués par score SOFA (4 à 6,9) dans la littérature sont associés à une mortalité élevée (52,65,67). La proportion importante de patients immunodéprimés (29%) est également à prendre en compte, ces patients étant particulièrement à risque d'évolution défavorable.

Bien qu'utilisées dans des situations cliniques et microbiologiques différentes, l'utilisation de ces stratégies d'antibiothérapie de dernier recours est conforme aux recommandations des sociétés savantes.

L'association de CZA/ATM est utilisée en conformité avec les recommandations nationales (SPILF) et européennes (ESCMID) puisqu'elle est utilisée dans le traitement d'infection à ERC productrice de métallo-bêta-lactamases et/ou résistantes à tous les autres antibiotiques, y compris CZA et méropénem-vaborbactam.

L'utilisation du céfidérocol est également conforme aux recommandations nationales et européennes puisqu'il est employé dans le traitement d'infections à ERC productrice de MBL et/ou résistantes à tous les autres antibiotiques et dans le traitement des infections sévères à *Pseudomonas aeruginosa* résistant aux carbapénèmes en cas de résistance à ceftolozane-tazobactam. Concernant les infections à *S. maltophilia*, l'IDSA s'est récemment positionnée en faveur de l'utilisation du céfidérocol dans ces infections (56).

A noter la large utilisation en association du céfidérocol, malgré le fait que la SPILF précise qu'en l'absence de données probantes, il n'est pas possible de recommander ou déconseiller l'utilisation d'associations avec le céfidérocol.

Plusieurs limites de notre travail sont à mettre en avant. Premièrement, Le nombre de patients inclus sur la période étant relativement faible, les tests de comparaison sont à interpréter avec prudence, et il n'a pas été possible d'envisager de construire des modèles multivariés pour étudier des forces d'association parmi les variables relevées. Ceci peut-être améliorer par l'inclusion d'autres centres dans l'étude. Les antibiotiques utilisés sont en théorie référençables dans tous les centres hospitaliers qu'ils soient universitaires ou non. Cependant, ces molécules étant utilisées chez des patients majoritairement en réanimation avec des infections graves, elles sont essentiellement utilisées en centre expert-référent.

Le recueil rétrospectif à partir des logiciels de dossiers patients informatisés ne permet pas d'identifier clairement les effets indésirables attribuables aux antibiotiques étudiés. Nous sommes donc confrontés à un biais d'information. Les essais cliniques de phase 3 étant prospectifs et monitorés ont permis de relever de nombreux cas de diarrhées ou d'hypokaliémies qui ne sont pas retrouvées dans nos dossiers médicaux. Les effets indésirables décrits en rétrospectifs sont essentiellement des effets indésirables graves tels que des encéphalopathies.

Pour les études d'utilisation en vie réelle à venir dans nos centres, il faudrait donc réaliser un suivi prospectif et travailler en lien avec le secteur de la pharmacovigilance afin de pouvoir mieux identifier et attribuer l'origine iatrogénique des évènements observés.

La sensibilité et le CMI du céfidérocol ainsi que de l'association CZA/ATM n'étant pas systématiquement réalisés sur les souches isolées, il n'a pas été possible de comparer les profils de résistances en fonction de l'espèce identifiée. De plus, le fait que la sensibilité aux deux molécules n'était pas systématiquement testée, cela a pu orienter le choix thérapeutique du clinicien.

Enfin, ce recueil à postériori ne permet pas de pouvoir suivre tous les patients jusqu'à 28 jours après la fin de l'antibiothérapie. De nombreux patients sortent d'hospitalisation avant ce délai et nous ne pouvons donc pas relever l'efficacité thérapeutique.

Conclusion

L'augmentation des résistances aux antibiotiques et notamment des bactéries multi-résistantes est un problème de santé publique majeur, et nécessite des alternatives thérapeutiques.

Le céfidérocol et l'aztréonam-avibactam ont été développés dans le traitement d'infections à bactéries multi-résistantes, notamment les entérobactéries sécrétrices de métallobactamases. Malgré un spectre d'efficacité similaire, il nous semble mettre en évidence dans notre étude une certaine tendance d'utilisation différente entre ces deux stratégies thérapeutiques. L'association ceftazidime-avibactam/aztréonam semble plus largement utilisée dans le traitement des entérobactéries productrices de métallobactamases et le céfidérocol dans le traitement des bacilles Gram négatif non-fermentants comme le *P.aeruginosa* ou le *S. maltophilia*.

Il est nécessaire d'étudier si cette tendance se confirme dans le futur, en construisant des études de cohortes multicentriques, notamment avec l'arrivée sur le marché français de l'association fixe aztréonam-avibactam (EMBLAVEO®), dont l'autorisation d'accès précoce a été acceptée par les autorités sanitaires françaises le 18 juillet 2024 dans le traitement des infections sévères à MBL et à *Stenotrophomonas maltophilia* résistantes aux autres antibiotiques.

Ces nouvelles données pourront également permettre d'évaluer l'efficacité en vie réelle de ces molécules, et d'étudier à grande échelle le respect des recommandations des sociétés savantes.

Enfin, la lutte contre l'antibiorésistance est un combat perpétuel, et de nouveaux anti-infectieux sont en cours de développement ou prochainement disponibles, avec des spectres d'actions variés. Nous pouvons ainsi citer l'association céfépime avec le zidebactam et celle du céfépime avec le taniborbactam par exemple.

Il sera également nécessaire de suivre l'efficacité de ces nouvelles associations en vie réelle.

Références bibliographiques

1. Fleming A. Classics in infectious diseases: on the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of B. influenzae. *British Journal of Experimental Pathology*. 1929;
2. Hutchings MI, Truman AW, Wilkinson B. Antibiotics: past, present and future. *Curr Opin Microbiol*. oct 2019;51:72-80.
3. Grall N, Andremont A, Armand-Lefèvre L. Résistance aux carbapénèmes : vers une nouvelle impasse ? *J Anti-Infect*. juin 2011;13(2):87-102.
4. Vora S, Auckenthaler R. Que signifie « bêtalactamases à spectre élargi » en pratique ? *Rev Médicale Suisse*. 5.
5. Murray CJL, Ikuta KS, Sharara F, Swetschinski L, Robles Aguilar G, Gray A, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet*. févr 2022;399(10325):629-55.
6. O'NEILL J. TACKLING DRUG-RESISTANT INFECTIONS GLOBALLY: FINAL REPORT AND RECOMMENDATIONS. 2016.
7. World Health Organization. List of bacteria for which new antibiotics are urgently needed. février 2017;
8. Hodgkin DC. The X-ray analysis of the structure of penicillin. *Adv Sci*. juill 1949;6(22):85-9.
9. Cavallo JD, Fabre R, Jehl F, Rapp C, Garrabé E. Bêtalactamines. *EMC - Mal Infect*. 1 août 2004;1(3):129-202.
10. Bush K, Bradford PA. β -Lactams and β -Lactamase Inhibitors: An Overview. *Cold Spring Harb Perspect Med*. août 2016;6(8):a025247.
11. Etienne-Selloum N, Faure S. Du mécanisme d'action des médicaments à la thérapeutique. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2015. 461 p. (Les cours de L2-M2 Pharma).
12. Bahr G, González LJ, Vila AJ. Metallo- β -lactamases in the Age of Multidrug Resistance: From Structure and Mechanism to Evolution, Dissemination, and Inhibitor Design. *Chem Rev*. 14 juill 2021;121(13):7957-8094.
13. Thiénamycine — acadpharm [Internet]. [cité 18 févr 2024]. Disponible sur: <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Thi%C3%A9namycine>
14. Dalhoff A, Janjic N, Echols R. Redefining penems. *Biochem Pharmacol*. mars 2006;71(7):1085-95.
15. Johnson DH, Cunha BA. Aztreonam. *Med Clin North Am*. 1995;79(4):733-43.
16. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother*. juin 1995;39(6):1211-33.
17. Ehmann DE, Jahić H, Ross PL, Gu RF, Hu J, Kern G, et al. Avibactam is a covalent, reversible, non- β -lactam β -lactamase inhibitor. *Proc Natl Acad Sci*. 17 juill 2012;109(29):11663-8.

18. Collège des universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales. Maladies Infectieuses et Tropicales Guide de traitement - Référence pour une bonne pratique médicale.
19. Jorgensen SCJ, Rybak MJ. Meropenem and Vaborbactam: Stepping up the Battle against Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* avr 2018;38(4):444-61.
20. Cardot Martin E, Dumitrescu O, Lesprit P. La résistance aux antibiotiques [Internet]. 2019. Disponible sur: <https://planet-vie.ens.fr/thematiques/microbiologie/bacteriologie/la-resistance-aux-antibiotiques>
21. Delcour AH. Outer membrane permeability and antibiotic resistance. *Biochim Biophys Acta BBA - Proteins Proteomics.* mai 2009;1794(5):808-16.
22. Nikaido H. Molecular Basis of Bacterial Outer Membrane Permeability Revisited. *Microbiol Mol Biol Rev.* déc 2003;67(4):593-656.
23. Philippon A. Cours sur les B-lactamases par le Professeur A. Philippon Faculté de Médecine Descartes, Service de Bactériologie. 2005.
24. Abraham EP, Chain E. An Enzyme from Bacteria able to Destroy Penicillin. *Nature.* déc 1940;146(3713):837-837.
25. Philippon A, Paul G, Nevot P. Classification des beta-lactamases. *Médecine Mal Infect.* mai 1989;19:6-18.
26. Jacoby GA, Munoz-Price LS. The New β -Lactamases. *N Engl J Med.* 27 janv 2005;352(4):380-91.
27. Janina Ferrand, Aissa Neijla, Lozniewski Alain. Mécanismes de résistance aux antibiotiques : quoi de neuf en 2017 ? *journal de Biologie Médicale*; 2017.
28. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.* mars 2012;18(3):268-81.
29. Rapport d'activité de l'année 2022 du Centre National de Référence Résistance aux antibiotiques. 2023.
30. Li H, Estabrook M, Jacoby GA, Nichols WW, Testa RT, Bush K. *In Vitro* Susceptibility of Characterized β -Lactamase-Producing Strains Tested with Avibactam Combinations. *Antimicrob Agents Chemother.* mars 2015;59(3):1789-93.
31. Livermore DM, Mushtaq S, Vickers A, Woodford N. Activity of aztreonam/avibactam against metallo- β -lactamase-producing Enterobacterales from the UK: Impact of penicillin-binding protein-3 inserts and CMY-42 β -lactamase in *Escherichia coli*. *Int J Antimicrob Agents.* mai 2023;61(5):106776.
32. Sader HS, Mendes RE, Pfaller MA, Shortridge D, Flamm RK, Castanheira M. Antimicrobial Activities of Aztreonam-Avibactam and Comparator Agents against Contemporary (2016) Clinical Enterobacteriaceae Isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* janv 2018;62(1):e01856-17.

33. Principe L, Lupia T, Andriani L, Campanile F, Carcione D, Corcione S, et al. Microbiological, Clinical, and PK/PD Features of the New Anti-Gram-Negative Antibiotics: β -Lactam/ β -Lactamase Inhibitors in Combination and Cefiderocol—An All-Inclusive Guide for Clinicians. *Pharmaceuticals*. 12 avr 2022;15(4):463.
34. Mauri C, Maraolo AE, Di Bella S, Luzzaro F, Principe L. The Revival of Aztreonam in Combination with Avibactam against Metallo- β -Lactamase-Producing Gram-Negatives: A Systematic Review of In Vitro Studies and Clinical Cases. *Antibiotics*. 20 août 2021;10(8):1012.
35. Hall MJ, Middleton RF, Westmacott D. The fractional inhibitory concentration (FIC) index as a measure of synergy. *J Antimicrob Chemother*. 1983;11(5):427-33.
36. CORREVIO. Résumé des caractéristiques du produit - Aztreonam. 2024.
37. Giri P, Patel H, Srinivas N. Review of Clinical Pharmacokinetics of Avibactam, A Newly Approved non- β lactam β -lactamase Inhibitor Drug, In Combination Use With Ceftazidime. *Drug Res*. mai 2019;69(05):245-55.
38. Cornely OA, Cisneros JM, Torre-Cisneros J, Rodríguez-Hernández MJ, Tallón-Aguilar L, Calbo E, et al. Pharmacokinetics and safety of aztreonam/avibactam for the treatment of complicated intra-abdominal infections in hospitalized adults: results from the REJUVENATE study. *J Antimicrob Chemother*. 1 mars 2020;75(3):618-27.
39. Lodise TP, O'Donnell JN, Balevic S, Liu X, Gu K, George J, et al. Pharmacokinetics of Ceftazidime-Avibactam in Combination with Aztreonam (COMBINE) in a Phase 1, Open-Label Study of Healthy Adults. *Antimicrob Agents Chemother*. 20 déc 2022;66(12):e00936-22.
40. Paula Snippes Vagnone. Imipenem-Relebactam and Aztreonam-Avibactam: What Do Clinical and Public Health Microbiologists Need to Know? 5 mars 2021; Disponible sur: <https://clsi.org/about/blog/imipenem-relebactam-and-aztreonam-avibactam-what-do-clinical-and-public-health-microbiologists-need-to-know/>
41. Falcone M, Daikos GL, Tiseo G, Bassoulis D, Giordano C, Galfo V, et al. Efficacy of Ceftazidime-avibactam Plus Aztreonam in Patients With Bloodstream Infections Caused by Metallo- β -lactamase-Producing Enterobacterales. *Clin Infect Dis*. 1 juin 2021;72(11):1871-8.
42. Efficacy, Safety, and Tolerability of ATM-AVI in the Treatment of Serious Infection Due to MBL-producing Gram-negative Bacteria [Internet]. [cité 20 mai 2024]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03580044>
43. Haute Autorité de Santé. Décision n°2024.0203/DC/SEM du 18 juillet 2024 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité EMBLAVEO (aztréonam/avibactam). 2024.
44. PFIZER. Résultats préliminaires de l'étude REVISIT (C3601002). 2024.
45. PFIZER. Résultats préliminaires de l'étude ASSEMBLE (C3601009).
46. Soriano A, Mensa J. Mechanism of action of cefiderocol. *Rev Esp Quimioter*. 4 oct 2022;35(Suppl2):16-9.

47. Domingues S, Lima T, Saavedra MJ, Da Silva GJ. An Overview of Cefiderocol's Therapeutic Potential and Underlying Resistance Mechanisms. *Life*. 21 juin 2023;13(7):1427.
48. McCreary EK, Heil EL, Tamma PD. New Perspectives on Antimicrobial Agents: Cefiderocol. *Antimicrob Agents Chemother*. 16 juill 2021;65(8):e02171-20.
49. Shionogi B.V. Résumé des caractéristiques du produit - Fetcroja. 2020.
50. Karvouniaris M, Almyroudi MP, Abdul-Aziz MH, Blot S, Paramythiotou E, Tsigou E, et al. Novel Antimicrobial Agents for Gram-Negative Pathogens. *Antibiotics*. 16 avr 2023;12(4):761.
51. Katsube T, Echols R, Wajima T. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profiles of Cefiderocol, a Novel Siderophore Cephalosporin. *Clin Infect Dis*. 13 nov 2019;69(Supplement_7):S552-8.
52. Bassetti M, Echols R, Matsunaga Y, Ariyasu M, Doi Y, Ferrer R, et al. 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. *Lancet Infect Dis*. févr 2021;21(2):226-40.
53. Wunderink RG, Matsunaga Y, Ariyasu M, Clevenbergh P, Echols R, Kaye KS, et al. 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. *Lancet Infect Dis*. févr 2021;21(2):213-25.
54. Paul M, Carrara E, Retamar P, Tängdén T, Bitterman R, Bonomo RA, et al. 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). *Clin Microbiol Infect*. avr 2022;28(4):521-47.
55. Société de pathologie infectieuse de langue française. Recommandations pour le traitement des infections dues à des Bacilles à Gram négatif multirésistants. 2023.
56. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America 2023 Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections. *Clin Infect Dis*. 18 juill 2023;ciad428.
57. Sempere A, Viñado B, Los-Arcos I, Company D, Larrosa N, Fernández-Hidalgo N, et al. Ceftazidime-Avibactam plus Aztreonam for the Treatment of Infections by VIM-Type-Producing Gram-Negative Bacteria. *Antimicrob Agents Chemother*. 18 oct 2022;66(10):e00751-22.
58. Larcher R, Laffont-Lozes P, Roger C, Doncesco R, Groul-Viaud C, Martin A, et al. Last resort beta-lactam antibiotics for treatment of New-Delhi Metallo-Beta-Lactamase producing Enterobacterales and other Difficult-to-Treat Resistance in Gram-negative bacteria: A real-life study. *Front Cell Infect Microbiol*. 5 déc 2022;12:1048633.
59. Shaw E, Rombauts A, Tubau F, Padullés A, Càmara J, Lozano T, et al. Clinical outcomes after combination treatment with ceftazidime/avibactam and aztreonam for NDM-1/OXA-48/CTX-M-15-producing *Klebsiella pneumoniae* infection. *J Antimicrob Chemother*. 1 avr 2018;73(4):1104-6.

60. Merad Y, Conrad A, Brosset S, Schmidt A, Hanriat C, Lustig S, et al. Case report: Continuous infusions of ceftazidime-avibactam and aztreonam in combination through elastomeric infusers for 12 weeks for the treatment of bone and joint infections due to metallo- β -lactamase producing Enterobacterales. *Front Med.* 3 août 2023;10:1224922.
61. Cairns KA, Hall V, Martin GE, Griffin DWJ, Stewart JD, Khan SF, et al. Treatment of invasive IMP-4 *Enterobacter cloacae* infection in transplant recipients using ceftazidime/avibactam with aztreonam: A case series and literature review. *Transpl Infect Dis.* avr 2021;23(2):e13510.
62. Meschiari M, Franconi I, Bacca E, Bianco V, Orlando G, Cuomo G, et al. Ceftazidime/avibactam and ceftolozane/tazobactam for the treatment of extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* post-neurosurgical infections: three cases and a review of the literature. *Infection.* juin 2021;49(3):549-53.
63. Palermo G, Medaglia AA, Pipitò L, Rubino R, Costantini M, Accomando S, et al. Cefiderocol Efficacy in a Real-Life Setting: Single-Centre Retrospective Study. *Antibiotics.* 13 avr 2023;12(4):746.
64. De La Fuente C, Rodríguez M, Merino N, Carmona P, Machuca I, Córdoba-Fernández M, et al. Real-life use of cefiderocol for salvage therapy of severe infections due to carbapenem-resistant Gram-negative bacteria. *Int J Antimicrob Agents.* juill 2023;62(1):106818.
65. Bleibtreu A, Dortet L, Bonnin R, Wyplosz B, Sacleux SC, Mihaila L, et al. Susceptibility Testing Is Key for the Success of Cefiderocol Treatment: A Retrospective Cohort Study. *Microorganisms.* 30 janv 2021;9(2):282.
66. Piccica M, Spinicci M, Botta A, Bianco V, Lagi F, Graziani L, et al. Cefiderocol use for the treatment of infections by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an Italian multicentre real-life experience. *J Antimicrob Chemother.* 6 nov 2023;78(11):2752-61.
67. Giacobbe DR, Labate L, Russo Artimagnella C, Marelli C, Signori A, Di Pilato V, et al. Use of Cefiderocol in Adult Patients: Descriptive Analysis from a Prospective, Multicenter, Cohort Study. *Infect Dis Ther.* sept 2024;13(9):1929-48.
68. Karruli A, Massa A, Andini R, Marrazzo T, Ruocco G, Zampino R, et al. Clinical efficacy and safety of cefiderocol for resistant Gram-negative infections: a real-life, single-centre experience. *Int J Antimicrob Agents.* févr 2023;61(2):106723.
69. Meschiari M, Volpi S, Faltoni M, Dolci G, Orlando G, Franceschini E, et al. Real-life experience with compassionate use of cefiderocol for difficult-to-treat resistant *Pseudomonas aeruginosa* (DTR-P) infections. *JAC-Antimicrob Resist.* 30 sept 2021;3(4):dlab188.

Serment De Galien

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Description de l'utilisation en vie réelle du céfidérocol ainsi que de l'association ceftazidime/avibactam avec l'aztréonam – étude descriptive, rétrospective, multicentrique

Introduction : L'antibiorésistance est un problème de santé publique majeur, responsable chaque année de 1,25 millions de morts dans le monde. L'incidence de bactéries hautement résistantes augmente, notamment par production de carbapénémases. L'association ceftazidime/avibactam avec l'aztreonam et le céfidérocol sont deux β -lactamines/association actives sur les bactéries productrices de carbapénémases, notamment les métallo- β -lactamases et sur les bacilles Gram négatif non fermentants multi-résistants. Les différentes recommandations des sociétés savantes françaises, européennes et américaines en vigueur ne précisent pas de hiérarchie entre ces molécules.

Matériel et méthode : Nous avons réalisé une étude rétrospective, descriptive, multicentrique dans deux centres hospitalo-universitaires en France entre janvier 2021 et janvier 2024 afin de décrire l'utilisation de ces molécules/associations.

Résultats et conclusion : Au total, 24 patients ont été traités par ceftazidime/avibactam et 14 patients par céfidérocol. Malgré un spectre d'efficacité similaire, nous tendons à mettre en évidence dans notre étude une certaine utilisation différente entre ces deux stratégies thérapeutiques. L'association ceftazidime-avibactam/aztréonam semble plus largement utilisée dans le traitement des entérobactéries productrices de métallo- β -lactamases et le céfidérocol dans le traitement des bacilles Gram négatif non-fermentants comme le *P. aeruginosa* ou le *S. maltophilia*.

Mots-clés : Antibiorésistance, métallo-bêta-lactamases, avibactam, aztreonam, céfidérocol, carbapénémase

Description of the real life use of cefiderocol and the combination of ceftazidim/avibactam with aztreonam – a retrospective, descriptive, multicenter study

Introduction : Antibiotic resistance is a major public health issue, responsible for 1.25 million deaths worldwide each year. There is an observed increase in the incidence of highly resistant bacteria, particularly due to the production of carbapenemases. The combination of ceftazidim/avibactam with aztreonam and cefiderocol are two beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combinations that are active against carbapenemase-producing bacteria, including metallo-beta-lactamases, and multi-drug resistant non-fermenting Gram-negative bacilli. The various recommendations from French, European, and American scientific societies currently do not specify a hierarchy between these molecules.

Material and method : We conducted a retrospective, descriptive, multicenter study in two university hospitals in France between January 2021 and January 2024 to describe the use of these molecules/combinations.

Results and conclusion: In total, 24 patients were treated with ceftazidim/avibactam and 14 patients with cefiderocol. Despite a similar spectrum of effectiveness, our study tends to highlight a somewhat different use between these two therapeutic strategies. The ceftazidim-avibactam/aztreonam combination appears to be more widely used in the treatment of metallo-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae, while cefiderocol is more commonly used in the treatment of non-fermenting Gram-negative bacilli such as *P. aeruginosa* or *S. maltophilia*

Keywords : Drug resistance, metallo-beta-lactamases, avibactam, aztreonam, cefiderocol, carbapenemase

