

Traitement des infections à entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre élargi (BLSE) et/ou productrices de carbapénèmases (CPE) : quelle place pour le ceftazidime-avibactam dans l'arsenal thérapeutique belge ?

Treatment of infections due to Extended Spectrum β -Lactamase Producing Enterobacteriaceae (ESBL) and/or producing Carbapenemase (CPE) : what place for ceftazidime-avibactam in the belgian therapeutical arsenal ?

Milas S.¹ et Hites M.²

¹Clinique des Maladies infectieuses, CHU Charleroi, ²Clinique des Maladies infectieuses, Hôpital Erasme, Université libre de Bruxelles (ULB)

RESUME

Les infections à entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre élargi (BLSE) ou de carbapénèmases (CPE) sont en constante augmentation en Belgique. Ces infections sont difficiles à traiter. Les carbapénèmes constituent la classe thérapeutique la plus efficace pour le traitement des infections à BLSE, en particulier pour les cas sévères. La prise en charge des infections à CPE nécessite le plus souvent un traitement combiné d'antibiotiques, déterminé par le type de carbapénèmase impliquée et par les caractéristiques cliniques du patient. Le recours à d'anciennes molécules, dont la colistine, les aminoglycosides ou la fosfomycine est le plus souvent nécessaire, vu le peu d'antibiotiques récents actifs sur ces CPE (hormis la tigecycline ou le méropénem prescrits à hautes doses et/ou en perfusion prolongée pour ce dernier). La toxicité associée à ces traitements est non négligeable, notamment pour la fonction rénale. Il est urgent de disposer de nouveaux antibiotiques pour traiter ces infections. Le ceftazidime-avibactam, une céphalosporine de troisième génération (ceftazidime) combinée à un nouvel inhibiteur de β -lactamase (BLI), de type non- β -lactame, l'avibactam, est commercialisé en Belgique depuis décembre 2018 et est actif sur les BLSE et certaines CPE.

ABSTRACT

The number of infections due to extended spectrum β -lactamase producing Enterobacteriaceae (ESBL) or carbapenemase producing Enterobacteriaceae (CPE) are steadily increasing in Belgium. These infections are difficult to treat. Carbapenems are the most effective therapeutic class for the treatment of ESBL infections, especially for severe cases. The management of CPE infections most often requires a combined antibiotic treatment, determined by the type of carbapenemase involved and the clinical characteristics of the patient. The use of old molecules, including colistin, aminoglycosides or fosfomycin is often necessary, given the lack of newer antibiotics active on these CPE (except for tigecycline or meropenem prescribed in high doses and /or extended infusion for the latter). These treatments are often responsible for toxic effects, particularly renal. New antibiotics are urgently needed to treat these infections. Ceftazidime-avibactam, a third generation cephalosporin (ceftazidime) combined with a new non- β -lactam β -lactamase inhibitor (BLI), avibactam, has been licensed in Belgium since December 2018 and is active on ESBL and some CPE. It is necessary to define the place of this new antibiotic in the Belgian therapeutic arsenal to make good use of it and to avoid the emergence of resistance to this new

Il est nécessaire de définir la place de ce nouvel antibiotique dans l'arsenal thérapeutique belge pour en faire bon usage et éviter l'émergence de résistance à cette nouvelle option thérapeutique pour les infections à entérobactéries multirésistantes.

*Rev Med Brux 2020 ; 41 : 46-54
Doi : 10.30637/2020.19-046*

therapeutic option for multidrug-resistant enterobacterial infections.

*Rev Med Brux 2020 ; 41 : 46-54
Doi : 10.30637/2020.19-046*

Key words : ceftazidime-avibactam, multidrug resistant Enterobacteriaceae, extended spectrum β -lactamase, Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae

INTRODUCTION

La prévalence des entérobactéries multi-résistantes aux antibiotiques est en augmentation depuis plusieurs années et ce phénomène est mondial¹⁻⁴. En 2016, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a mandaté plusieurs experts internationaux pour établir une liste de bactéries multirésistantes pour lesquelles des programmes de recherche et de développement de nouveaux antibiotiques étaient prioritaires. Parmi elles, les entérobactéries résistantes aux carbapénèmes et/ou aux céphalosporines de troisième génération figuraient dans les priorités de niveau 1, qualifiées de "niveau critique"¹. En Europe, en 2017, le niveau de résistance pour les céphalosporines de troisième génération des principales entérobactéries responsables des infections invasives (*Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae*) était respectivement de 14,9 % et 31,2 %². Le principal mécanisme de résistance incriminé était la production de β -lactamases à spectre élargi (BLSE). Concernant la résistance aux carbapénèmes pour ces mêmes entérobactéries (CRE), les résistances étaient respectivement de 0,1 % et de 7,2 %². Au niveau belge, dans le cadre de l'étude EuSCAPE de surveillance européenne des souches cliniques hospitalières de *Klebsiella pneumoniae* et *Escherichia coli* productrices de carbapénémases (CPE), réalisée en 2013-2014, l'incidence hospitalière de ces CPE était de 1,2 /10.000 admissions³. Parmi elles, le type OXA-48-like (enzyme de la classe D de la classification d'Amblar, tableau 1), qui présente le plus souvent une résistance de bas niveau aux carbapénèmes, requérant le recours à des tests microbiologiques additionnels pour être détectée, était mis en évidence dans 37 % des *Klebsiella pneumoniae* et 31 % des *E. Coli* CPE³. Ces chiffres sont en augmentation depuis la première surveillance belge de 2012⁴.

L'augmentation d'incidence des CPE est préoccupante, vu le nombre restreint d'antibiotiques actifs sur ces bactéries. En effet, la mortalité des infections sévères dues aux CPE (en particulier les bactériémies) est élevée, variant de 39 à 71 %⁵⁻¹⁰. La recherche de traitements alternatifs à l'utilisation croissante des carbapénèmes, antibiotiques de dernier recours utilisés pour traiter les infections sévères à BLSE et pour certaines infections à CPE, est donc primordiale¹¹. Le traitement optimal de ces infections à CPE n'est par ailleurs pas établi, vu le peu d'études randomisées réalisées et la difficulté de tirer des conclusions des méta-analyses des différents traitements suite à l'hétérogénéité des différents types de CPE incriminées⁶⁻¹⁰.

Le ceftazidime-avibactam (CAZ-AVI), disponible en Belgique depuis décembre 2018, est un nouvel antibiotique ayant un spectre d'activité élargi par rapport à la ceftazidime, lui conférant une activité sur les entérobactéries productrices BLSE et sur certaines CPE. Ce nouvel antibiotique ajoute une nouvelle arme à notre arsenal antibiotique pour traiter les infections à bacilles Gram négatif multirésistants.

METHODOLOGIE

Cet article est une revue narrative de la littérature concernant l'efficacité du ceftazidime-avibactam sur les entérobactéries. Les données ont été recueillies via le moteur de recherche PubMed-NCBI (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) et Google Scholar (<https://scholar.google.com>). Les bases de données de la *United States Food and Drug Administration* (US FDA) et de l'*European Medicine Agency* (EMA) ont été consultées. Les mots clefs "ceftazidime-avibactam", "multidrug-resistant *Enterobacteriaceae*", "extended-spectrum β -lactamase", "Carbapenem-

Tableau 1 : Activité de l'avibactam selon le mécanisme de résistance produit par les entérobactéries ou *Pseudomonas aeruginosa*.

	BLSE	AmpC	KPC	MBLs (NDM, VIM, IMP)	OXA-48
Classe selon Amblar	A	C	A	B	D
Inhibition par avibactam	oui	oui	oui	non	oui

BLSE : β -lactamase à spectre élargi ; **AmpC** : Céphalosporinase AmpC ; **KPC** : *Klebsiella pneumoniae* producteurs de carbapénémase ; **MBL** : Métallo- β -lactamase ; **NDM** : New Delhi métallo- β -lactamase ; **VIM** : Verona Integron-encoded métallo- β -lactamase ; **OXA-48** : Oxacillinase-48.

Resistant *Enterobacteriaceae* " ont été utilisés.

Description du ceftazidime-avibactam

Le CAZ-AVI est une céphalosporine de troisième génération (ceftazidime) combinée à un nouvel inhibiteur de β -lactamase (BLI), de type non- β -lactame, l'avibactam^{12,13}. L'avibactam appartient à la nouvelle classe des diazabicyclo-octanes. Il ne possède pas de cycle β -lactame mais sa structure chimique en est proche. Il inhibe l'activité de la β -lactamase par acylation. Cette réaction, contrairement aux autres BLI, est réversible, permettant la restauration de l'action de l'avibactam par désacylation^{12,13}.

Spectre d'activité du ceftazidime-avibactam (tableau 1)

Le spectre d'activité du CAZ-AVI est celui de la ceftazidime complétée par une action sur les enzymes de la classe A de Ambler comprenant les BLSE et les carbapénémases de type KPC, avec toutefois une concentration minimale inhibitrice (CMI) plus élevée pour KPC-3 que pour KPC-2. Par ailleurs, plusieurs résistances ont été décrites pour KPC-2 et KPC-3, même en l'absence d'exposition préalable au CAZ-AVI¹⁴. Les enzymes de la classe C (AmpC) sont également inhibées par l'avibactam de même que certaines enzymes de la classe D (oxacillinases), dont les OXA-48^{12,13}. L'avibactam n'inhibe aucune enzyme de la classe B (métaallo- β -lactamase, MBL) et n'a aucune activité sur les *Acinetobacter* spp, le *Stenotrophomonas maltophilia*, les anaérobies et les coques Gram positif^{12,13}.

Données de pharmacocinétique (pk) et de pharmacodynamique (pd) du ceftazidime-avibactam

Les PK d'avibactam et du ceftazidime sont similaires. Les deux molécules sont hydrophiles, avec un taux de liaison protéique faible (< 10 %) et elles se distribuent bien dans l'organisme (poumons, reins)¹⁵. En effet, en ce qui concerne les poumons, le ratio de la concentration dans le liquide de recouvrement épithélial pulmonaire (ELF) par rapport à la concentration sérique chez 42 volontaires sains était de 52 % pour le ceftazidime et de 42 % pour l'avibactam¹⁶. Par contre, il n'y a pas de données concernant la pénétration de l'avibactam dans le système nerveux central chez l'être humain. Un cas clinique d'un patient traité avec succès par CAZ-AVI en intra-veineux et amikacine en intra-thécal pour une ventriculite à *Pseudomonas aeruginosa* et *Klebsiella pneumoniae* résistants aux carbapénèmes est disponible¹⁷.

Le volume de distribution (VD) est légèrement plus grand pour l'avibactam (23-24 L) que pour le ceftazidime (10-14 L) et les deux molécules sont éliminées de l'organisme de manière inchangée, par voie rénale. La clairance (CL) de l'avibactam est de 10,4-13,8 L/h, ce qui est légèrement plus élevé que

celle du ceftazidime (5,5-7,5 L/h). La demi-vie des deux molécules est assez similaire : 1,5-2,7 h pour l'avibactam et 1,6-2 h pour le ceftazidime¹⁵.

L'avibactam et le ceftazidime sont des molécules à action temps-dépendante. L'index PD qui décrit au mieux l'efficacité de ces molécules est le temps passé au-dessus de la CMI du pathogène, ou en d'autres termes le temps que la concentration de la partie libre de la molécule reste au-dessus de cette CMI. La cible PD pour le ceftazidime est la concentration en ceftazidime libre qui reste au-dessus de 8 mg/L pendant 50 % du temps et la cible PD pour l'avibactam est la concentration en avibactam en combinaison avec le ceftazidime qui reste au-dessus de 1 mg/L pendant 50 % du temps. En tenant compte des données PK de CAZ-AVI et la cible PD, la dose standard choisie pour cet antibiotique est de 2,0/0,5 g toutes les 8 heures, avec une durée d'administration de 2 heures¹⁸. Des études de PK de population sur des données PK de CAZ-AVI, obtenues lors des études cliniques de phase 3, ont pu montrer que la probabilité d'atteindre la cible PD était ≥ 98 % avec cette dose standard, pour des pathogènes avec une CMI ≤ 8 mg/L. Néanmoins, la probabilité d'atteindre la cible PD était bien plus faible avec cette même dose d'antibiotique pour une CMI du pathogène plus élevée : de 50 % pour une CMI à 16 mg/L et de 1 % pour une CMI à 32 mg/L¹⁹.

Les doses des antibiotiques doivent parfois être adaptées dans des populations particulières tels que les patients avec une insuffisance rénale. Vu le caractère hydrophile du ceftazidime et de l'avibactam, qui sont donc éliminées non métabolisées par voie rénale, les doses doivent être adaptées en cas d'insuffisance rénale, mais restent inchangées en cas d'insuffisance hépatique. Les doses proposées, basées sur des estimations de la clairance de créatinine (CLcr) calculée en utilisant la formule de Cockcroft-Gault, sont reprises dans le tableau 2. Une étude PK de population, reprenant les données PK des 5 études de phase 3, basée sur 9.155 échantillons sériques venant de 1.975 adultes pour la ceftazidime (86 volontaires sains et 1.889 patients infectés) et basée sur 13.735 échantillons sériques venant de 2.249 individus pour l'avibactam (345 volontaires sains ou avec une insuffisance rénale et 1.904 patients infectés) a pu démontrer que la variabilité PK du CAZ-AVI était surtout due à des variations de la CLcr et que les doses utilisées dans les études de phase 3 (tableau 2) permettaient d'atteindre la cible PD avec une très bonne probabilité¹⁹.

D'autres études de PK de population ont été effectuées sur des cohortes de petite taille. Parmi elle, une étude effectuée chez 10 patients aux soins intensifs a montré que les doses standard de CAZ-AVI ont permis d'atteindre la cible PD de 8 mg/L pendant 50 % du temps avec une probabilité de > 90 % pour des infections dues à des pathogènes avec une CMI ≤ 16 mg/L²⁰. Il faut néanmoins émettre quelques réserves car-même s'il n'y a pas de consensus sur le sujet, beaucoup d'auteurs préconisent des cibles PD

Tableau 2 : Posologie du ceftazidime-avibactam en fonction de la clairance en créatinine (CLcr) estimée par la formule de Cockcroft-Gault. La dose de ceftazidime-avibactam doit toujours être administrée en 2 h.

CLcr (mL / minute / 1,73m ²)	Dose de ceftazidime-avibactam
> 50	2,0 / 0,5 g / 8 h
31-50	1,0 / 0,25 g (6 mL d'antibiotique reconstitué) / 8 h
16-30	0,75 / 0,1875 g (4,5 mL d'antibiotique reconstitué) / 12 h
6-15	0,75 / 0,1875 g (4,5 mL d'antibiotique reconstitué) / 24 h
≤ 5	0,75 / 0,1875 g (4,5 mL d'antibiotique reconstitué) / 48 h

plus élevées pour les patients aux soins intensifs (soit des concentrations sériques atteignant 4 fois la CMI du pathogène ou une concentration sérique au-dessus de la CMI pendant 100 % du temps, au lieu de 50 %) ²¹. Les doses à administrer pour atteindre ces valeurs cibles pour les infections sévères restent donc à établir. Une autre étude PK chez 12 patients atteints de mucoviscidose a montré que la PK du CAZ-AVI était similaire à celle observée chez des volontaires sains. Actuellement, les auteurs suggèrent de ne pas modifier la dose de CAZ-AVI chez les patients atteints de mucoviscidose ²². Ces résultats sont toutefois surprenants car les doses établies de ceftazidime pour le patient mucoviscidosique sont significativement plus élevées, en particulier pour le traitement des infections à *Pseudomonas aeruginosa* ²³. Les doses optimales de CAZ-AVI, dans d'autres populations particulières (e.a. la population pédiatrique) sont encore à établir.

Indications de traitements approuvées par la United States Food and Drug Administration (US FDA) et l'European Medical Agency (EMA) pour le ceftazidime-avibactam (tableau 3)

Le CAZ-AVI a été enregistré en février 2015 par la FDA et en juin 2016 par l'EMA dans les indications suivantes : infections intra-abdominales compliquées (cIAI) en combinaison avec le métronidazole, infections urinaires compliquées (cUTI) et pyélonéphrites, pneumonies nosocomiales (HAP) et pneumonies associées à la ventilation mécanique (VAP) ^{12,13}. Seule l'EMA a retenu l'indication du traitement des infections à Gram négatif aérobies chez des adultes pour qui les options thérapeutiques sont limitées ¹³.

Ceftazidime-avibactam plus métronidazole dans les infections intra-abdominales compliquées (cIAI) (tableau 3)

L'étude randomisée contrôlée (RCT) multicentrique RECLAIM a comparé l'efficacité et la sécurité du CAZ-AVI plus métronidazole au méropénem (dose unitaire de 1 g, perfusée en 30 minutes) dans le traitement des cIAI ²⁴. 529 patients ont été randomisés dans chaque groupe. Les caractéristiques cliniques montraient un âge médian dans les 2 groupes proches de 50 ans ainsi qu'un Score APACHE II majoritairement ≤ 10. Les appendicites perforées ou les abcès péri-appendiculaires représentaient 41,9 % des infections dans le groupe CAZ-AVI plus métronidazole et 40,7 %

dans le groupe méropénem. Seules 4,2 % des cIAI étaient bactériémiantes et dans plus de 90 % des cas il n'y avait pas d'altération de la fonction rénale. Les patients randomisés dans cette étude étaient majoritairement jeunes et avec des cIAI peu sévères. Au niveau microbiologique, *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae* étaient majoritairement incriminés et uniquement 13,5 % des enterobactéries étaient résistantes à la ceftazidime. Parmi ces souches, 80 % produisaient une BLSE et 3 % une CPE du type MBL. Les résultats de RECLAIM ont montré une efficacité clinique similaire du CAZ-AVI plus métronidazole versus méropénem, à l'exception du petit sous-groupe de patients ayant une insuffisance rénale modérée (CLcr de >30 à ≤ 50 mL/minutes/1,73 m²). Cette moindre efficacité a été attribuée à un sous-dosage probable du CAZ-AVI, raison pour laquelle les posologies ont été modifiées dans les études ultérieures.

Ceftazidime-avibactam versus " meilleure antibiothérapie possible " dans les infections urinaires compliquées (cUTI) à entérobactéries ou *Pseudomonas aeruginosa* ceftazidime résistants (tableau 3)

L'étude randomisée multicentrique REPRISE (publiée en 2016 par Carmeli *et al.* ²⁵) a comparé l'efficacité du CAZ-AVI (avec ajout de métronidazole en cas de cIAI) à la " meilleure antibiothérapie possible " (méropénem, imipénem, doripénem, colistine ou tigécycline, en monothérapie ou en thérapie combinée) dans le traitement des cIAI ou cUTI. Les critères d'inclusion étaient fonction de l'antibiogramme de l'entérobactérie ou du *Pseudomonas aeruginosa* qui devaient être ceftazidime résistants. 175 patients ont été randomisés dans le groupe CAZ-AVI ± métronidazole (153 cUTI et 12 cIAI) et 168 patients ont été randomisés dans le second groupe (153 cUTI et 15 cIAI). 97 % de la " meilleure antibiothérapie " était le méropénem, prescrit en monothérapie dans 96 % des cas. Le groupe des cIAI comportait donc un nombre insuffisant de patients pour pouvoir tirer des conclusions. Pour les pathogènes incriminés dans les cUTI, un nombre restreint de *Pseudomonas aeruginosa* ont été isolés (respectivement 10 % et 4 % dans le groupe CAZ-AVI et " meilleure antibiothérapie "). Les résultats de l'étude montrent qu'il n'y a pas de différence d'efficacité entre le CAZ-AVI et le méropénem pour les cUTI à entérobactéries ceftazidime résistants. Le nombre d'infections à *Pseudomonas aeruginosa*, de

même que les cIAI, est insuffisant que pour conclure à une non-infériorité du CAZ-AVI sur ce pathogène ou ce type d'infection.

Ceftazidime-avibactam versus doripénem dans les infections urinaires compliquées (cUTI), y compris les pyélonéphrites aiguës (PNA) (tableau 3)

L'étude randomisée multicentrique RECAPTURE a comparé l'efficacité du CAZ-AVI au doripénem (avec la possibilité d'un relais oral au 5^e jour par de la ciprofloxacine ou du triméthoprim + sulfaméthoxazole)²⁶. La présence d'une insuffisance rénale (CLcr ≤ 30 mL/min/1,73m²) ou un recours à la dialyse constituaient des critères d'exclusion de l'étude. 470 et 474 patients ont été respectivement inclus dans le groupe CAZ-AVI et doripénem. Dans plus de 70 % des cas, l'infection était une PNA.

Les germes incriminés dans les cUTI et PNA étaient à plus de 95 % des entérobactéries, dont 18,6 % produisaient une BLSE dans le groupe CAZ-AVI et 19,7 % dans le groupe doripénem. La non-infériorité du CAZ-AVI versus doripénem a pu être démontrée dans cette étude chez des patients ne présentant pas d'insuffisance rénale.

Ceftazidime-avibactam versus méropénem dans les pneumonies nosocomiales (HAP) et les pneumonies associées à la ventilation mécanique (VAP) (tableau 3)

L'étude randomisée multicentrique REPROVE a comparé l'efficacité du CAZ-AVI au méropénem (dose unitaire de 1 g, perfusée en 30 minutes) dans le traitement des HAP ou VAP²⁷. Une modification de posologie du CAZ-AVI selon la fonction rénale a fait l'objet d'un amendement au cours de l'étude. 356 et 370 patients ont été respectivement inclus dans le groupe CAZ-AVI et méropénem. Les micro-organismes prédominants étaient *Klebsiella pneumoniae* (37 %) et *Pseudomonas aeruginosa* (30 %). Parmi eux, 28 % étaient ceftazidime résistants. Dans presque 50 % des cas, le pathogène n'a pas été identifié. Les HAP représentaient respectivement 67 % et 65 % des pneumonies incluses dans les 2 groupes. Seuls 5 % des patients avaient une altération de la fonction rénale. Il n'y avait pas de différence en ce qui concerne le taux de guérison clinique (68,8 % versus 73 %). Le taux de mortalité était de 8,1 % dans le groupe CAZ-AVI et de 6,8 % dans le groupe méropénem.

Une des critiques de l'étude est le mode de perfusion du méropénem, pour lequel une perfusion prolongée aurait été plus adaptée pour ce type de germes résistants et d'infections sévères.

Etudes non randomisées pour des pathogènes particuliers (tableau 3)

Plusieurs études non randomisées pour le traitement d'infections à bacilles Gram négatif multirésistants par le CAZ-AVI sont disponibles.

L'étude prospective non randomisée CRACKLE de van Duin *et al.* a montré la supériorité du CAZ-AVI comparé à la colistine, en traitement documenté, pour les infections sévères (46 % de bactériémies) à *Klebsiella pneumoniae* résistants aux carbapénèmes²⁸. Cette étude a inclus 137 patients, 28 % dans le groupe CAZ-AVI et 72 % dans le groupe colistine, traitements tous deux combinés à d'autres antibiotiques (tigécycline, aminoglycosides, carbapénèmes). Le CAZ-AVI a été prescrit en monothérapie dans 37 % des cas pour 6 % pour la colistine. Les posologies de colistine étaient variables selon le centre. Le nombre de patients traités est plus important dans le groupe colistine car l'étude a débuté en décembre 2011, antérieurement à l'approbation du CAZ-AVI par la FDA. 52 % des souches étaient du type KPC-2, 44 % de type KPC-3 et 4 % des souches ne produisaient pas de carbapénémases. La mortalité à 30 jours était de 9 % dans le groupe ceftazidime-avibactam contre 32 % dans le groupe colistine. Les limitations de cette étude sont le fait qu'elle n'est pas randomisée et que les posologies de colistine ne sont pas détaillées. Ces données sont toutefois intéressantes et méritent d'être confirmées.

Sousa *et al.*²⁹ ont publié en 2018 une étude observationnelle rétrospective réalisée dans un hôpital espagnol, portant sur l'efficacité du CAZ-AVI en thérapie de sauvetage pour les infections CPE OXA-48. Les patients inclus dans l'étude avaient échappé à un traitement par méropénem hautes doses et/ou colistine ou présentaient une contre-indication à la prescription d'une de ces molécules. 57 patients ont été traités par CAZ-AVI pour une infection à CPE OXA-48, associée à une bactériémie dans 46 % des cas. L'origine de ces infections était des cIAI (28 %), des infections respiratoires (26 %) et des cUTI (25 %). Le CAZ-AVI a été prescrit en monothérapie dans 81 % des cas. La mortalité à 14 jours était de 14 %. Le CAZ-AVI a permis de traiter efficacement des patients pour lesquels il n'existait pas d'autres alternatives antibiotiques.

Monothérapie versus traitement combiné du ceftazidime-avibactam

Les études randomisées actuelles ont étudié l'efficacité du CAZ-AVI uniquement en monothérapie. Quelques études *in vitro* ont étudié des thérapies combinées.

Shields *et al.*³⁰ n'ont pas montré de synergie *in vitro* entre la colistine et le CAZ-AVI sur 24 souches de CPE. Néanmoins, les éventuels bénéfices ou inconvénients des traitements combinés avec le ceftazidime-avibactam devront être explorés par des études cliniques.

Tableau 3 : Efficacité du ceftazidime-avibactam pour le traitement des infections à entérobactéries ou *Pseudomonas aeruginosa*.

Etude	Auteurs	Période	Design de l'étude	Type d'infections	Pathogènes	Antibiotiques	Résultats
RECLAIM	Mazuski et al. ²⁴	03/2012 - 04/2014	RCT multicentrique	cIAI	Entérobactéries (ceftazidime R : 13,5 %)	CAZ/AVI (2g/500mg) + métronidazole (n=529) vs méropénem (1g en 30min) (n=529)	Guérison clinique : 91,7 % vs 92,5 % (différence - 0,8 %, NS)
REPRISE	Carmeli et al. ²⁵	01/2013 - 08/2014	Randomisée, open label, multicentrique	cIAI cUTI	Entérobactéries ou <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ceftazidime R	CAZ/AVI (2g/500mg) (n=165), ajout métronidazole si cIAI (n=12) vs " meilleure antibiothérapie " (n=168) ; cIAI (n=15)	Guérison clinique: 91 % vs 91 %, NS
RECAPTURE	Wagenlehner et al. ²⁶	10/2012 - 08/2014	RCT multicentrique	cUTI ou PNA	Entérobactéries (ceftazidime R : 19,6 %)	CAZ/AVI (2g/500mg) (n=470) vs doripénem (500mg) (n=474), relais oral à partir J5	Réponse microbiologique : 77,4 % vs 71 % (différence 6,4 %, NS)
REPROVE	Torres et al. ²⁷	04/2013 - 12/2015	RCT multicentrique	HAPVAP	Entérobactéries ou <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (ceftazidime R : 28 %)	CAZ/AVI (2g/500mg) (n=356) vs méropénem (1g en 30 min) (n=370)	Guérison clinique : 68,8 % vs 73 % (différence -4,2 %, NS)
CRACKLE	van Duin et al. ²⁸	12/2011 - 05/2016	Etude prospective, non randomisée, Etats-Unis	Bactériémie (n=63) Pneumonie (n=30) cUTI (n=19)	<i>Klebsellia pneumoniae</i> (97 %) CRE (3 %)	CAZ/AVI (2g/500mg) (n=38) vs colistine (n=99) combinée à tigecycline, aminoglycosides ou carbapénèmes	Mortalité à J30 : 9 % vs 32 % (NS)
	Sousa et al. ²⁹	04/2016 - 12/2017	Etude observationnelle rétrospective, Espagne	cIAI (28 %) pneumonies (26 %) cUTI (25 %)	Entérobactéries CPE OXA-48	Antibiothérapie de sauvetage par CAZ/AVI (2g/500mg) (n=57)	Mortalité à J14 : 14 %

RCT : Etude randomisée contrôlée ; **cIAI** : Infection intra-abdominale compliquée ; **R** : Résistante ; **CAZ/AVI** : Ceftazidime-avibactam ; **NS** : Non significatif ; **cUTI** : Infection urinaire compliquée ; **PNA** : Pyélonéphrite aiguë ; **HAP** : Pneumonie nosocomiale ; **VAP** : Pneumonie associée à la ventilation mécanique ; **CRE** : Entérobactérie résistante aux carbapénèmes.

Précautions d'emploi, interactions avec d'autres médicaments et effets indésirables^{12,13}

Les principales précautions d'emploi et effets indésirables du CAZ-AVI sont ceux de la ceftazidime. Le CAZ-AVI ne sera pas prescrit chez un patient présentant une réaction d'hypersensibilité aux β -lactamines.

La posologie doit être adaptée à la fonction rénale pour éviter les effets secondaires, notamment neurologiques (myoclonies, état de mal épileptique non convulsif, convulsions, encéphalopathie et coma) liées aux concentrations élevées de ceftazidime.

Une diarrhée associée à *Clostridium difficile* a été rapportée, de sévérité légère à sévère. Une positivité du test de Coombs peut s'observer dans 3,2 à 20,8 % des cas et doit nécessiter la surveillance de survenue d'une anémie hémolytique auto-immune (bien que non observée dans les études randomisées).

Une interaction entre l'avibactam et le probénicide, occasionnant une possible diminution de l'élimination de l'avibactam n'est pas exclue, contre-indiquant leur prescription concomitante.

Le CAZ-AVI ne sera prescrit pendant la grossesse ou l'allaitement qu'en cas d'absolue nécessité.

Les effets indésirables les plus fréquents (> 5 %) et non sévères rencontrés dans les études randomisées ont été les nausées, diarrhées et test de Coombs positif²⁴⁻²⁷. Seule l'étude REPROVE²⁷ a montré un taux d'effets secondaires supérieurs (SAE) dans le groupe CAZ-AVI *versus* méropénem (75 SAE, 19 % et 54 SAE, 13 % respectivement) dont 4 ont été jugés liés au CAZ-AVI (une diarrhée sévère, un syndrome coronarien aigu, une insuffisance hépatique et une altération des tests hépatiques). Ces 4 SAE ont été résolus.

Développement de résistance

Une mise en garde de développement et dissémination de résistance de CRE au CAZ-AVI (CAZ-AVI-R CRE) a été publiée par l'ECDC en juin 2018¹⁴. Un plan d'action a été proposé pour éviter la dissémination de ces souches de CAZ-AVI-R CRE par la détection précoce de cette résistance par le laboratoire (méthode de référence : microdilution en milieu liquide) et par la mise en place rapide de mesures d'hygiène hospitalière. Cette alerte concerne les souches KPC.

Shields *et al.*³¹ ont rapporté les 3 premiers cas de CAZ-AVI-R *Klebsiella pneumoniae* KPC-3. Cette résistance s'est développée en cours de traitement par CAZ-AVI. La mutation incriminée a pu être précisément identifiée. Dans 2 cas, cette mutation a restauré une sensibilité au méropénem, cependant la stabilité de ce phénotype n'a pu être déterminé et ne permet pas de garantir un succès au traitement par le méropénem. Par ailleurs, Humphries *et al.*³² ont rapporté le premier cas de KPC-3 CAZ-AVI-R sans exposition préalable au CAZ-AVI. Cette souche présentait une mutation au sein

du gène de la porine OmpK36. Cette mutation a potentiellement pu se développer lors d'un traitement préalable par le méropénem. A ce stade, peu de données d'émergence de CAZ-AVI-R sont disponibles pour les autres entérobactéries ou *Pseudomonas aeruginosa*.

DISCUSSION

L'émergence des infections à CRE, soit par production d'une carbapénémase (CPE) ou par un autre mécanisme, est préoccupante⁵⁻¹⁰. Les recommandations actuelles du bon usage des antibiotiques conseillent d'épargner au maximum la prescription des carbapénèmes pour réduire, en combinaison avec d'autres stratégies, l'émergence des CRE⁵⁻¹⁰. Malheureusement, peu d'alternatives à ces carbapénèmes sont disponibles pour traiter les infections sévères à BLSE ou à CPE non MBL^{5-11,33}.

La commercialisation en Belgique du CAZ-AVI depuis décembre 2018 par la firme Pfizer, sous le nom Zavicefta®, élargit notre arsenal antibiotique pour le traitement des infections à bacilles Gram négatif multirésistants. Ce nouvel antibiotique pourrait permettre de diminuer la pression antibiotique exercée par les carbapénèmes sur les entérobactéries.

Les indications retenues par l'EMA pour l'utilisation du CAZ-AVI sont les infections urinaires modérées à sévères de type cUTI ou PNA, les cIAI de sévérité modérée (en combinaison avec le métronidazole) et les pneumonies hospitalières (HAP et VAP) de même que les infections à bacilles Gram négatif pour lesquelles il n'existe pas d'autre option thérapeutique.

Certaines pondérations doivent être apportées. Concernant les cIAI, les données actuelles incitent à la prudence pour l'utilisation du ceftazidime-avibactam dans les infections sévères, de même que pour les HAP et VAP^{34,35}. Dans les études randomisées, le profil de sécurité était similaire à celui du comparateur (majoritairement un carbapénème), à l'exception de l'étude REPROVE (comparateur méropénem) où les SAE étaient supérieurs (19 % *versus* 13 %) mais tous résolus²⁷. L'étude non randomisée CRACKLE²⁸ a montré un taux d'insuffisance rénale moindre dans le groupe CAZ-AVI comparativement à la colistine (5 % *versus* 13 %).

L'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) a mis en garde en juin 2018 contre l'émergence de résistance des *Klebsiella pneumoniae* KPC-2 et KPC-3, survenant parfois en l'absence de traitement préalable par le CAZ-AVI¹⁴.

L'utilisation du CAZ-AVI dans les infections à CPE OXA-48 est encourageante. Son usage constitue une alternative très intéressante à la colistine ou au méropénem hautes doses, quand ceux-ci sont contre-indiqués, avec une efficacité qui est peut-être supérieure et avec une toxicité rénale moindre^{28,29}. Cependant, ces dernières études ne sont pas

randomisées et leurs résultats devront être confirmés^{29,36}.

Les études cliniques actuelles ne permettent pas d'évaluer l'usage du CAZ-AVI en thérapie combinée. Les premières données *in vitro* ne montrent pas de synergie avec la colistine³⁰. Des études cliniques sont donc nécessaires pour établir un bénéfice à une combinaison du CAZ-AVI à d'autres antibiotiques.

La Belgique a fait le choix d'inclure le CAZ-AVI dans le forfait médicamenteux en lieu et place de l'inclure dans les médicaments remboursables du chapitre IV³⁷. Cette décision est un réel frein à sa prescription vu son coût journalier élevé de 318 euros. Il sera donc difficile pour le clinicien, suite à des raisons financières, de prescrire le CAZ-AVI dans les infections à BLSE en stratégie d'épargne des carbapénèmes, qui permet pourtant de contribuer à diminuer l'émergence des CRE. Cette approche semble pourtant " *cost-effective* " dans d'autres pays, comme les Pays-Bas, pour les cIAI³³. La prescription du ceftazidime-avibactam sera donc limitée à des indications très ciblées pour des patients pour lesquels la prescription de méropénem hautes doses ou de colistine exposent à des effets secondaires sévères ou pour lesquels aucune autre option antibiotique n'est possible suite au profil de résistance.

CONCLUSION

Le ceftazidime-avibactam apparaît comme une alternative aux carbapénèmes pour le traitement des infections à entérobactéries productrices de BLSE de même que pour les infections CPE non MBL de sévérité modérée, d'origines intra-abdominales (en combinaison avec le métronidazole), urinaires ou pulmonaires. Sa place est également établie comme traitement de sauvetage des infections CPE, particulièrement du type OXA-48. L'émergence rapide de résistance pour les souches KPC-2 et KPC-3 incite toutefois à la prudence pour le traitement de *Klebsiella pneumoniae*.

L'inclusion du ceftazidime-avibactam dans le forfait médicamenteux de l'hôpital ne permettra toutefois pas de prescrire cette molécule en première ligne en Belgique, vu son coût élevé et ne permettra donc pas d'épargner les carbapénèmes pour le traitement des infections à entérobactéries productrices de BLSE. *A contrario*, sa prescription dans les infections à CPE OXA-48, comparativement au méropénem ou à la colistine, doit être envisagée, notamment concernant la toxicité rénale de cette dernière et des coûts liés à sa prise en charge. Sa prescription en Belgique sera donc réservée aux infections de sévérité modérée à grave pour des CPE sensibles, en particulier les OXA-48. Son utilisation en thérapie combinée n'a pas encore été établie.

Conflits d'intérêt : néant.

Remerciements : Les auteures remercient E. André, Directeur de la Pharmacie du CHU Tivoli pour sa contribution à la rédaction de cet article.

BIBLIOGRAPHIE

1. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet DL *et al.* Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(3):318-27.
2. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe – Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 201. Stockholm: ECDC; 2018.
3. Grundmann H, Glasner C, Albigier B, Aanensen DM, Tomlinson CT, Andræsviæ AT *et al.* Occurrence of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in the European survey of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE): a prospective, multinational study. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(2):153-63.
4. De Laveleye M, Huang TD, Bogaerts P, Berhin C, Bauraing C, Sacré P *et al.* Increasing incidence of carbapenemase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in Belgian hospitals. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017;36(1):139-46.
5. Balkan II, Aygün G, Aydın S, Mutcalý SI, Kara Z, Kuþkucu M *et al.* Blood stream infections due to OXA-48-like carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: treatment and survival. *Intl J Infect Dis.* 2014;26:51-6.
6. Daikos GL, Tsaousi S, Tzouveleki LS, Anyfantis I, Psychogiou M, Argyropoulou A *et al.* Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: lowering mortality by antibiotic combination schemes and the role of carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(4):2322-8.
7. Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, Trecarichi EM, Tumietto F, Marchese A *et al.* Predictors of Mortality in Bloodstream Infections Caused by *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing *K. pneumoniae*: Importance of Combination Therapy. *Clin Infect Dis.* 2012;55(7):943-50.
8. Gutiérrez-Gutiérrez B, Salamanca E, de Cueto M, Hsueh P-R, Viale P, Paño-Pardo JR *et al.* Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (INCREMENT): a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(7):726-34.
9. Paul M, Daikos GL, Durante-Mangoni E, Yahav D, Carmeli Y *et al.* Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(4):391-400.
10. Vardakas KZ, Mavroudis AD, Georgiou M, Falagas ME. Intravenous colistin combination antimicrobial treatment vs. monotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents.* 2018;51(4):535-47.
11. Harris PNA, Tambyah PA, Lye DC, Mo Y, Lee TH, Yilmaz M *et al.* Effect of Piperacillin-Tazobactam vs Meropenem on 30-Day Mortality for Patients With *E coli* or *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Infection and Ceftriaxone Resistance: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018;320(10):984-94.
12. Drug approval package; AVYCAZ. United States Food and Drug Administration (US FDA). 2015. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/206494Orig1s000SumR.pdf
13. Zavicefta. European Medicines Agency (EMA). 2016. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-opinion-zavicefta_en.pdf

14. European Centre for Disease Prevention and Control. Emergence of resistance to ceftazidime-avibactam in carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. 12 June 2018. Stockholm; ECDC; 2018.
15. Sims SV, Neuner EA, Bonomo RA. Ceftazidime-avibactam : a novel cephalosporin/b-lactamase inhibitor. *Clinical Pharmacist*. 2017;9(5), DOI:10.1211/CP.2017.20202413.
16. Dimelow R, Wright JG, MacPherson M, Newell P, Das S. Population pharmacokinetic modelling of ceftazidime and avibactam in the plasma and epithelial lining fluid of healthy volunteers. *Drugs in R&D*. 2018;18:221-30.
17. Gofman N, To K, Whitman M, Garcia-Morales E. Successful treatment of ventriculitis caused by *Pseudomonas aeruginosa* and carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* with i.v. ceftazidime-avibactam and intrathecal amikacin. *Am J Health Syst Pharm*. 2018;75(13):953-7.
18. Das S, Li J, Riccobene T, Carrothers TJ, Newell P, Melnick D *et al*. Dose selection and validation for ceftazidime-avibactam in adults with complicated intra-abdominal infections, complicated urinary tract infections, and nosocomial pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63(4). pii: e02187-18.
19. Li J, Lovern M, Green ML, Chiu J, Zhou D, Comisar C *et al*. Ceftazidime-avibactam population pharmacokinetic modeling and pharmacodynamic target attainment across adult indications and patient subgroups. *Clin Transl Sci*. 2019;12:151-63.
20. Stein GE, Smith CL, Scharmen A, Kidd JM, Cooper C, Kuti J *et al*. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analysis of Ceftazidime/Avibactam in Critically Ill Patients. *Surg Infect (Larchmt)*. 2019;20(1):55-61.
21. Delattre IK, Taccone FS, Jacobs F, Hites M, Dugernier T, Spapen H *et al*. Optimizing β -lactams treatment in critically-ill patients using pharmacokinetics/pharmacodynamics targets: are first conventional doses effective? *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2017;15(7):677-88.
22. Bensman TJ, Wang J, Jayne J, Fukushima L, Rao AP, D'Argenio DZ *et al*. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Target Attainment Analyses To Determine Optimal Dosing of Ceftazidime-Avibactam for the Treatment of Acute Pulmonary Exacerbations in Patients with Cystic Fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(10):pii: e00988-17.
23. Bulitta JB, Landersdorfer CB, Hüttner SJ, Drusano GL, Kinzig M, Holzgrabe U *et al*. Population pharmacokinetic comparison and pharmacodynamic breakpoints of ceftazidime in cystic fibrosis patients and healthy volunteers. *Antimicrob. Agents Chmother*. 2010;54(3):1275-82.
24. Mazuski JE, Gasink LB, Armstrong J, Broadhurst H, Stone GG, Rank D *et al*. Efficacy and Safety of Ceftazidime-Avibactam Plus Metronidazole Versus Meropenem in the Treatment of Complicated Intra-abdominal Infection: Results From a Randomized, Controlled, Double-Blind, Phase 3 Program. *Clin Infect Dis*. 2016;62(11):1380-9.
25. Carmeli Y, Armstrong J, Laud PJ, Newell P, Stone G, Wardman A *et al*. Ceftazidime-avibactam or best available therapy in patients with ceftazidime-resistant Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* complicated urinary tract infections or complicated intra-abdominal infections (REPRISE): a randomised, pathogen-directed, phase 3 study. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(6):661-73.
26. Wagenlehner FM, Sobel JD, Newell P, Armstrong J, Huang X, Stone GG *et al*. Ceftazidime-avibactam Versus Doripenem for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infections, Including Acute Pyelonephritis: RECAPTURE, a Phase 3 Randomized Trial Program. *Clin Infect Dis*. 2016;63(6):754-62.
27. Torres A, Zhong N, Pacht J, Timsit JF, Kollef M, Chen Z *et al*. Ceftazidime-avibactam versus meropenem in nosocomial pneumonia, including ventilator-associated pneumonia (REPROVE): a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(3):285-95.
28. van Duin D, Lok JJ, Earley M, Cober E, Richter SS, Perez F *et al*. Colistin Versus Ceftazidime-Avibactam in the Treatment of Infections Due to Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. *Clin Infect Dis*. 2018;66(2):163-71.
29. Sousa A, Pérez-Rodríguez MT, Soto A, Rodríguez L, Pérez-Landeiro A, Martínez-Lamas L *et al*. Effectiveness of ceftazidime/avibactam as salvage therapy for treatment of infections due to OXA-48 carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother*. 2018 Nov 1;73(11):3170-5.
30. Shields RK, Nguyen MH, Hao B, Kline EG, Clancy CJ. Colistin Does Not Potentiate Ceftazidime-Avibactam Killing of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae In Vitro or Suppress Emergence of Ceftazidime-Avibactam Resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(8). pii: e01018-18.
31. Shields RK, Chen L, Cheng S, Chavda KD, Press EG, Snyder A *et al*. Emergence of Ceftazidime-Avibactam Resistance Due to Plasmid-Borne blaKPC-3 Mutations during Treatment of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(3). pii: e02097-16.
32. Humphries RM, Hemarajata P. Resistance to Ceftazidime-Avibactam in *Klebsiella pneumoniae* Due to Porin Mutations and the Increased Expression of KPC-3. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(6). pii: e00537-17.
33. Nguyen CP, Dan Do TN, Bruggemann R, Ten Oever J, Kolwijck E, Adang EMM *et al*. Clinical cure rate and cost-effectiveness of carbapenem-sparing beta-lactams vs. meropenem for Gram-negative infections: A systematic review, meta-analysis, and cost-effectiveness analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2019;54(6):790-7.
34. Sheu CC, Chang YT, Lin SY, Chen YH, Hsueh PR. Infections Caused by Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: An Update on Therapeutic Options. *Front Microbiol*. 2019;10:80.
35. Sternbach N, Leibovici Weissman Y, Avni T, Yahav D. Efficacy and safety of ceftazidime/avibactam: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(8):2021-9.
36. Stewart A, Harris P, Henderson A, Paterson D. Treatment of Infections by OXA-48-Producing Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(11). pii: e01195-18.
37. ondpanon.riziv.fgov.be, Zavicefta, code 7723-828, A.R.01.02.2018.

Correspondance :

S. MILAS
 CHU Charleroi
 Maladies infectieuses et Hygiène hospitalière
 Chaussée de Bruxelles, 140
 6042 Charleroi
 E-mail : sandrine.milas@chu-charleroi.be

Travail reçu le 27 juin 2019 ; accepté dans sa version définitive le 24 septembre 2019.