

ETUDE RESTORE ET SOUS-ETUDES

PILMIS Benoît



DISCLAIMER

- *« Les présentations des orateurs au cours de cette réunion d'information à caractère exclusivement médical et scientifique organisée par MSD France (MSD Vaccins) sont destinées à clarifier la prise en charge sur les pathologies, un domaine thérapeutique ou un sujet donné en lien avec les besoins des professionnels de santé et des patients en conformité avec les recommandations thérapeutiques en vigueur. MSD France rappelle que les informations partagées au cours de cette réunion n'ont pas de vocation promotionnelle.*
- ***Le Bon usage des médicaments éventuellement cités et leur place dans la stratégie thérapeutique doivent toujours être respectés.*** Les informations présentées sont fournies à titre d'accompagnement aux professionnels de santé ; elles reflètent l'opinion des orateurs et pas nécessairement celle de MSD France ni de sa maison mère Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, USA, et de ses filiales.

Liens d'intérêt

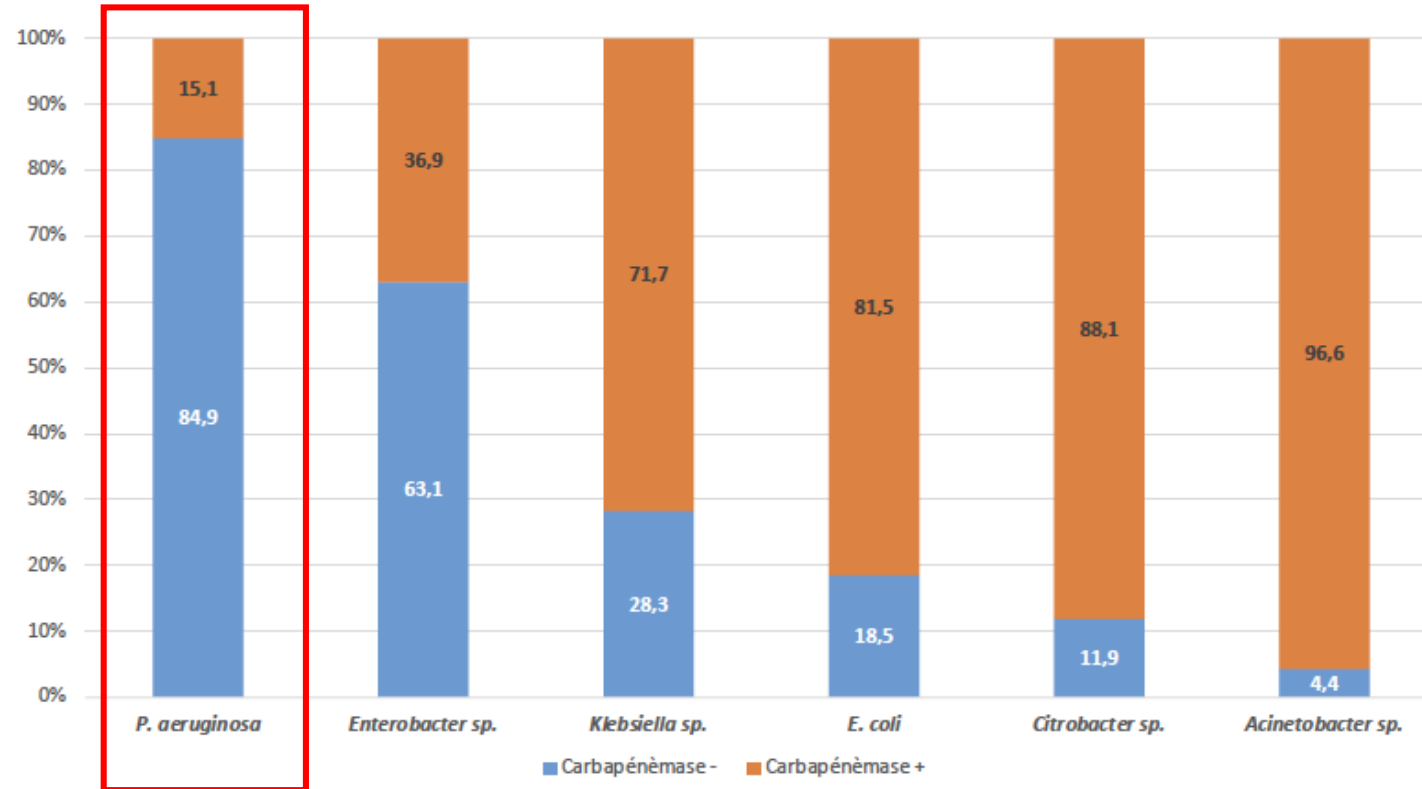
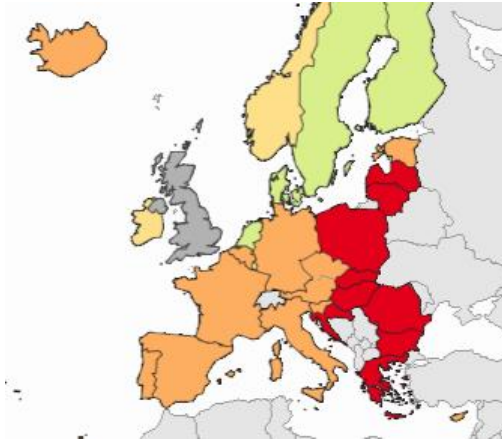
- Intervention dans des symposia: MSD, Correvio, Menarini
- Prise en charge de frais de participation à des congrès: MSD, Eumedica, Pfizer, Menarini, Correvio

- Quelle est la probabilité qu'un *Pseudomonas aeruginosa* résistant aux carbapénèmes soit producteur de carbapénémase ?
 - ▶ A. 5%
 - ▶ B. 15%
 - ▶ C. 25%
 - ▶ D. 50%
 - ▶ E. 75%

Résistance de *Pseudomonas aeruginosa* – Données EARSS

Données françaises (EARSS 2020)

Carbapénèmes	12,6%
Pipéracilline-tazobactam	17,1%
Ceftazidime	12,8%
Fluoroquinolones	14,8%
Au moins 3 résistances (PTZ, FQ, CAZ, AMG, CARBA)	8,4%



Seulement 15% de R aux carbapénèmes médiées par carbapénèmases

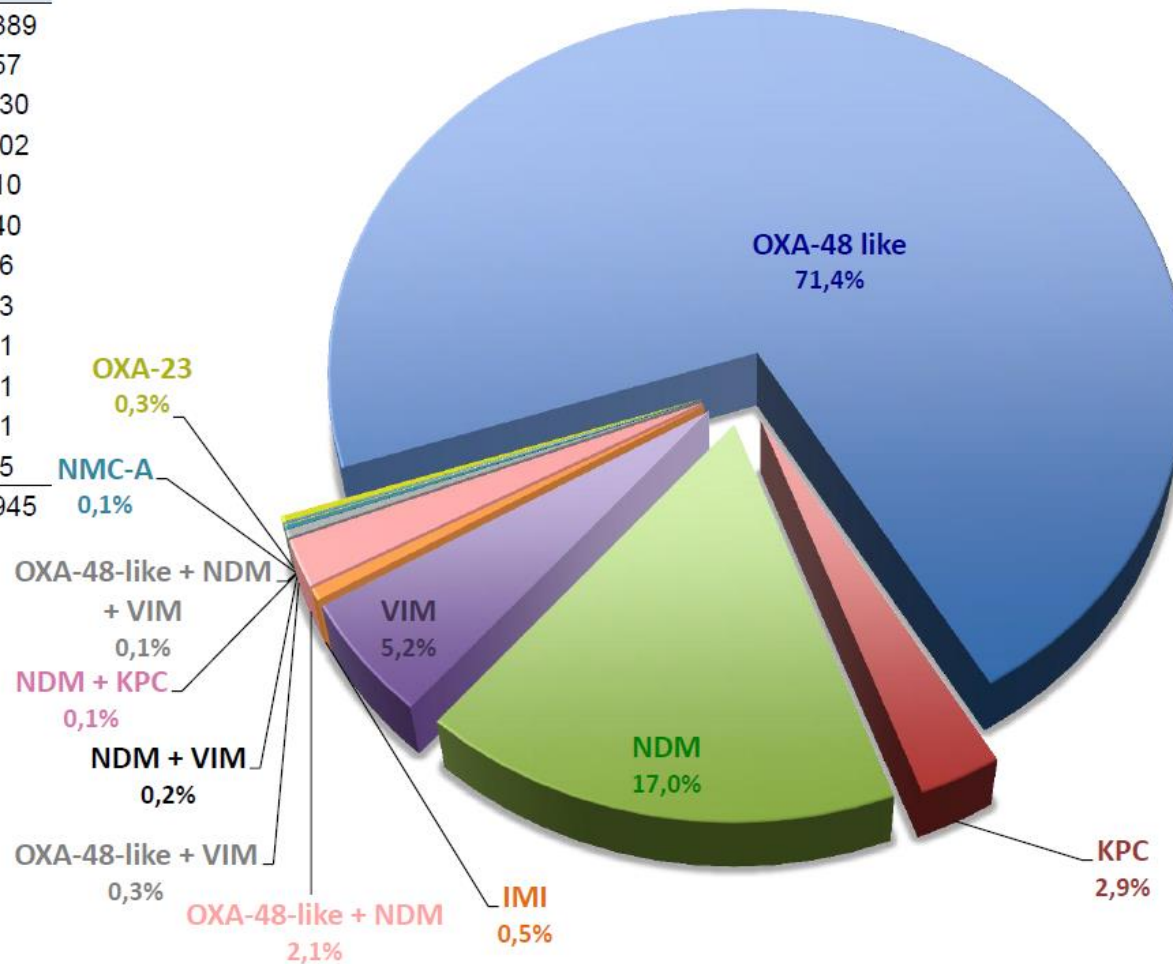
Associations de différents mécanismes:

- mutation d'OprD,
- hyperproduction d'AmpC
- efflux
- mutations PLP

- Quelle est la carbapénèmase la plus prévalente en France au sein des entérobactéries?
 - ▶ A. *NDM*
 - ▶ B. *OXA-48*
 - ▶ C. *VIM*
 - ▶ D. *KPC*
 - ▶ E. *IMI*

Entérobactéries productrice de carbapénémase en France

Type de carbapenemase	n
OXA-48 like	1389
KPC	57
NDM	330
VIM	102
IMI	10
OXA-48-like + NDM	40
OXA-48-like + VIM	6
NDM + VIM	3
NDM + KPC	1
OXA-48-like + NDM + VIM	1
NMC-A	1
OXA-23	5
total	1945



Imipénème-Cilstatatine-Relebactam

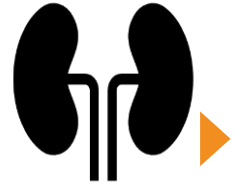
IMIPÉNÈME



Paroi bactérienne

Inhibe la synthèse du peptidoglycane de la paroi cellulaire bactérienne.

CILASTATINE



Système rénal

Limite le métabolisme rénal de l'imipénème et ne possède pas d'activité antibactérienne.

RELEBACTAM *



Résistances

Inhibe les bêta-lactamases de classes A et C de Ambler, dont les KPC et les BLSE de classe A, et les bêta-lactamases de classe C dont les céphalosporinases produites par *Pseudomonas*.

BLSE : bêta-lactamases à spectre étendu ; **KPC** : *K. pneumoniae* carbapénémase. * Le relebactam n'a pas d'activité antibactérienne.

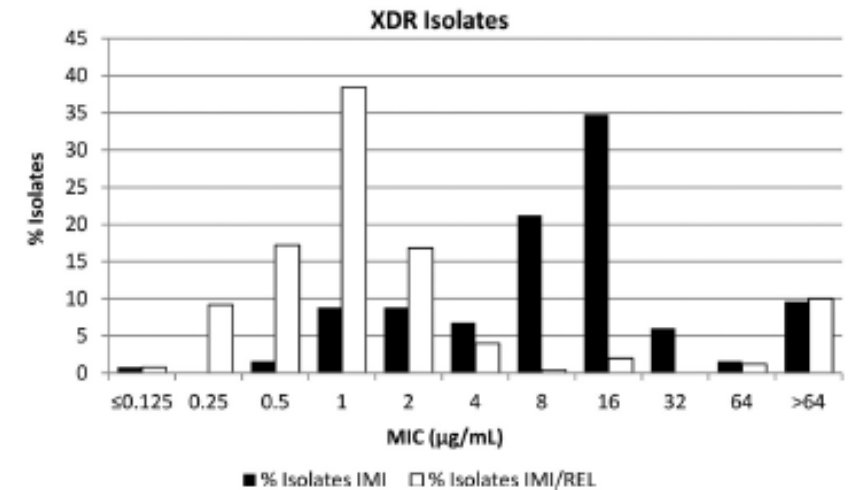
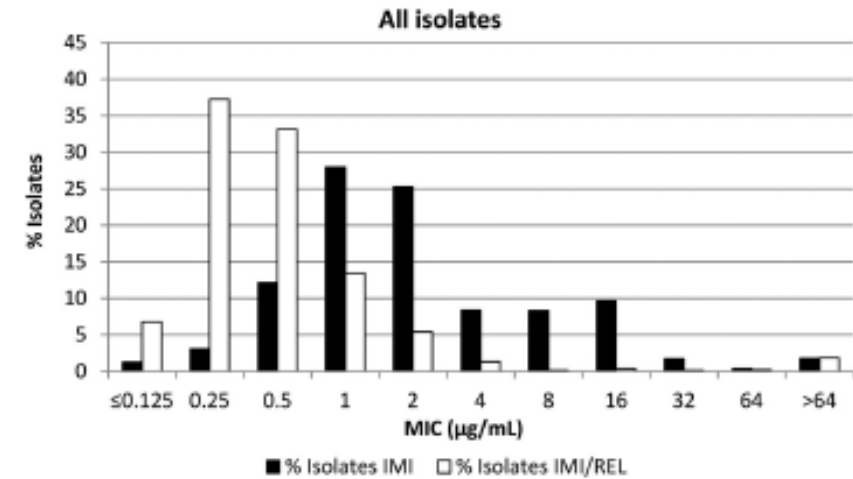
Imipénème-Relebactam

- Relebactam = molécule proche de l'avibactam, mais avec une affinité plus faible pour OXA-48
- Relebactam baisse les CMI de l'imipénème de 64 x sur les *K. pneumoniae* productrices de KPC
- Possibilité de récupération de la sensibilité à l'imipénème sur *P. aeruginosa* (baisse de CMI d'un facteur 8) si imperméabilité +AmpC dérégulée

Imipénème-Relebactam

1445 souches cliniques de *Pseudomonas aeruginosa*

Antibiotic ^a	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		Susceptibility (%) ^b	
	MIC ₅₀	MIC ₉₀	S	R
TIC	32	256	18.8	81.2
PIP-TZ	8	128	73.5	26.5
CAZ	4	32	79.7	20.3
FEP	4	16	79.4	20.6
TOL-TZ	1	2	94.6	5.4
CAZ-AVI	2	8	94.2	5.8
ATM	4	32		14.8
IMI	2	16	78.3	13.5
IMI-REL	0.5	1	97.3	2.6
MER	1	16	70.1	14.1
CIP	0.25	>16	61.6	38.4
TOB	0.5	32	83.7	16.3
AMI	4	8	91.6	4.0
COL	1	2	94.6	5.4

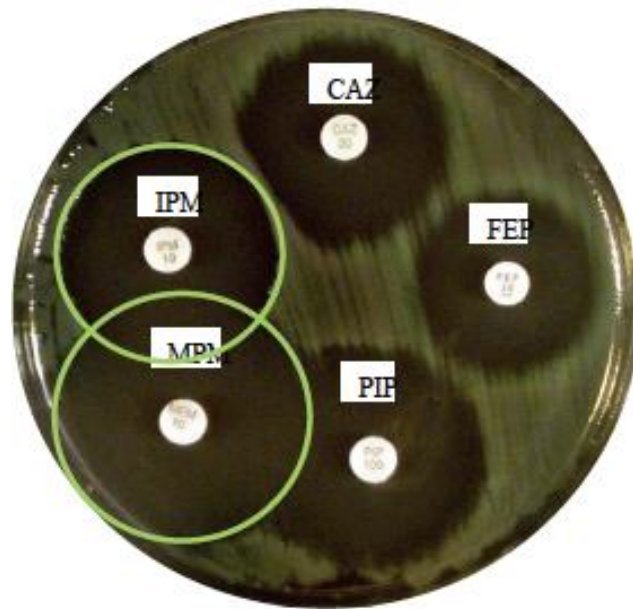


Efficacité de l'imipénème-relebactam sur 80,5% des souches de *Pseudomonas aeruginosa* résistantes à l'imipénème

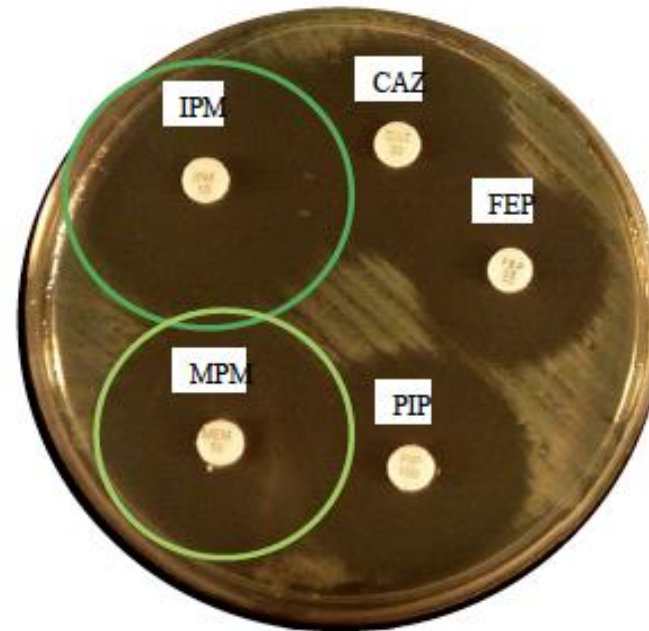
Impact de la céphalosporinase naturelle sur la sensibilité aux carbapénèmes

QUIZ

Souche sauvage

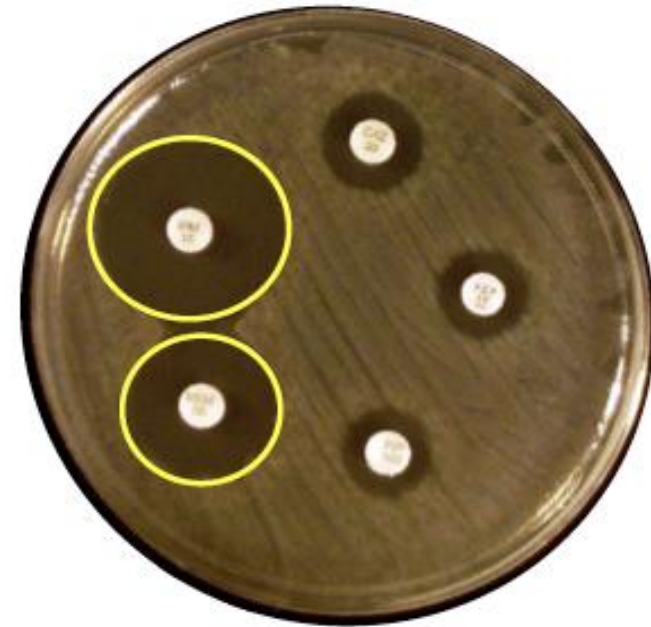


AmpC déficiente



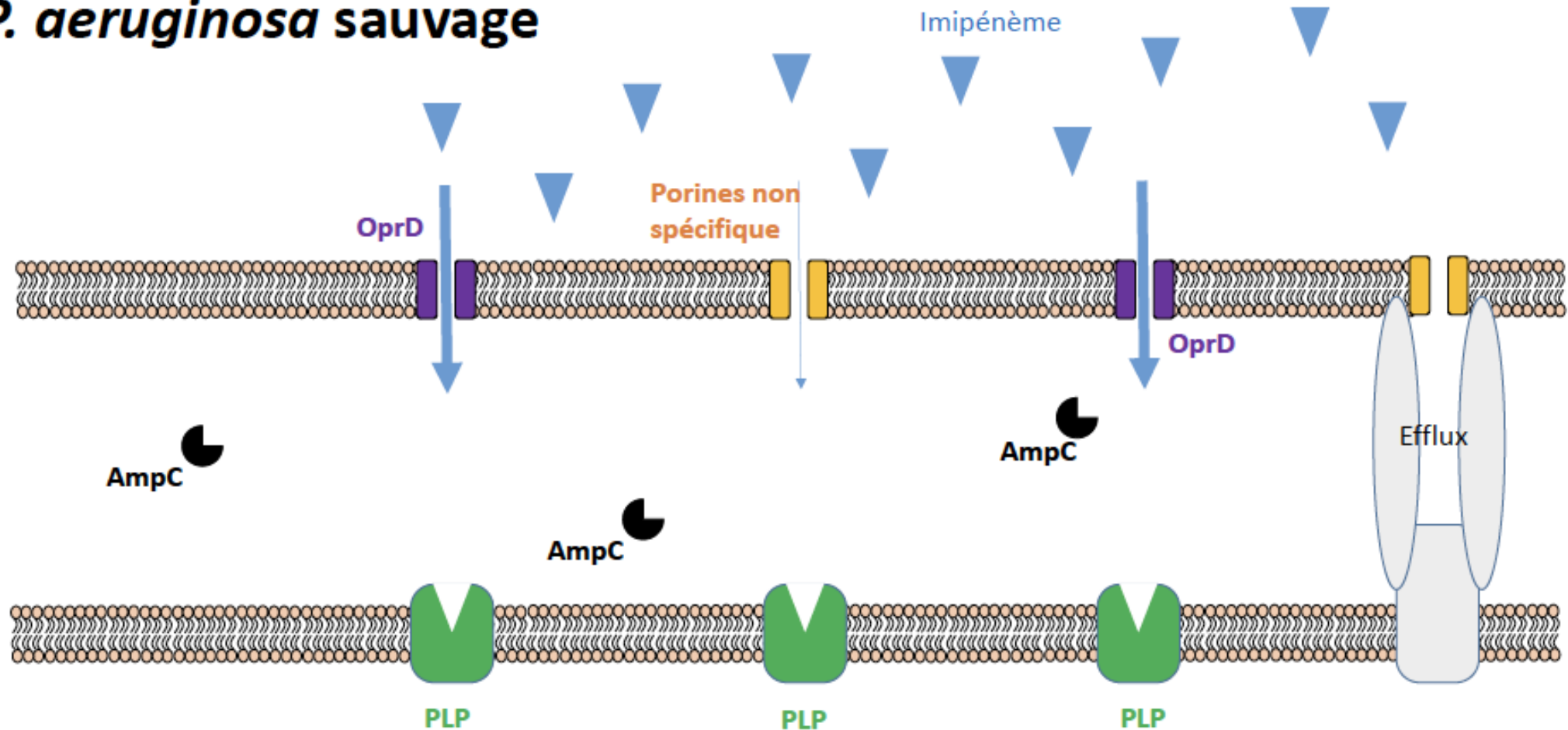
= action du relebactam

AmpC ↑ ↑ ↑
+ Efflux + ↓ OprD



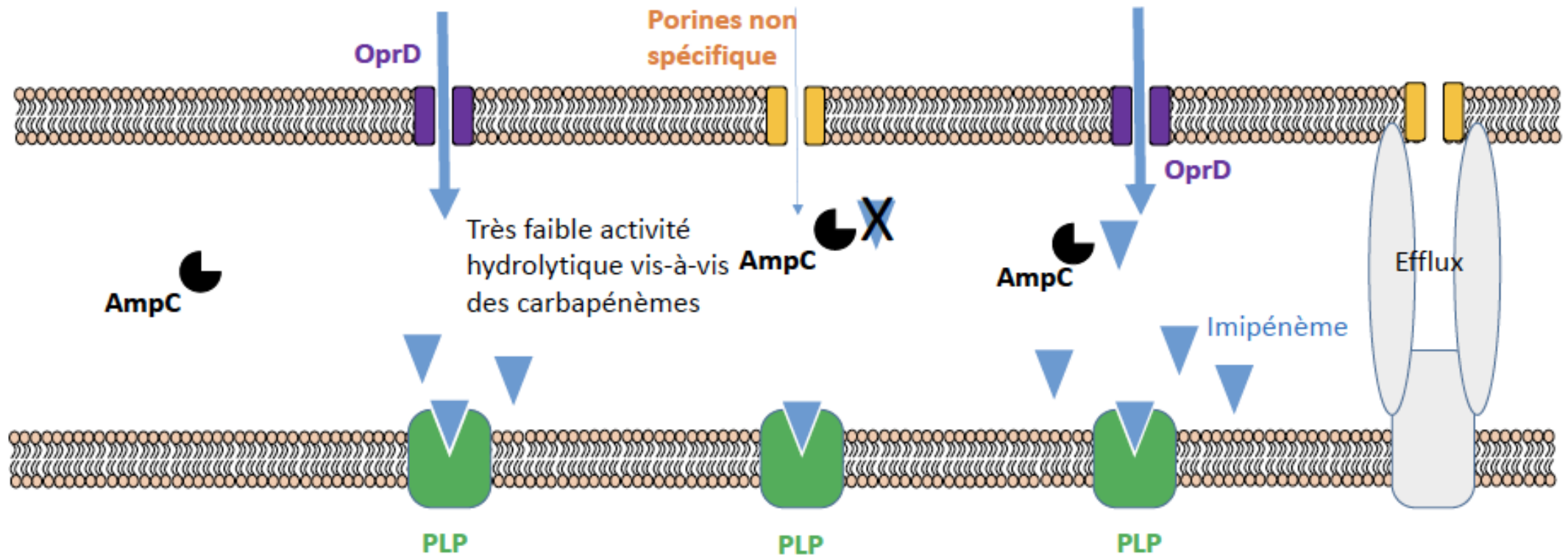
Intérêt Imipénème/Relebactam sur *Pseudomonas aeruginosa*

P. aeruginosa sauvage



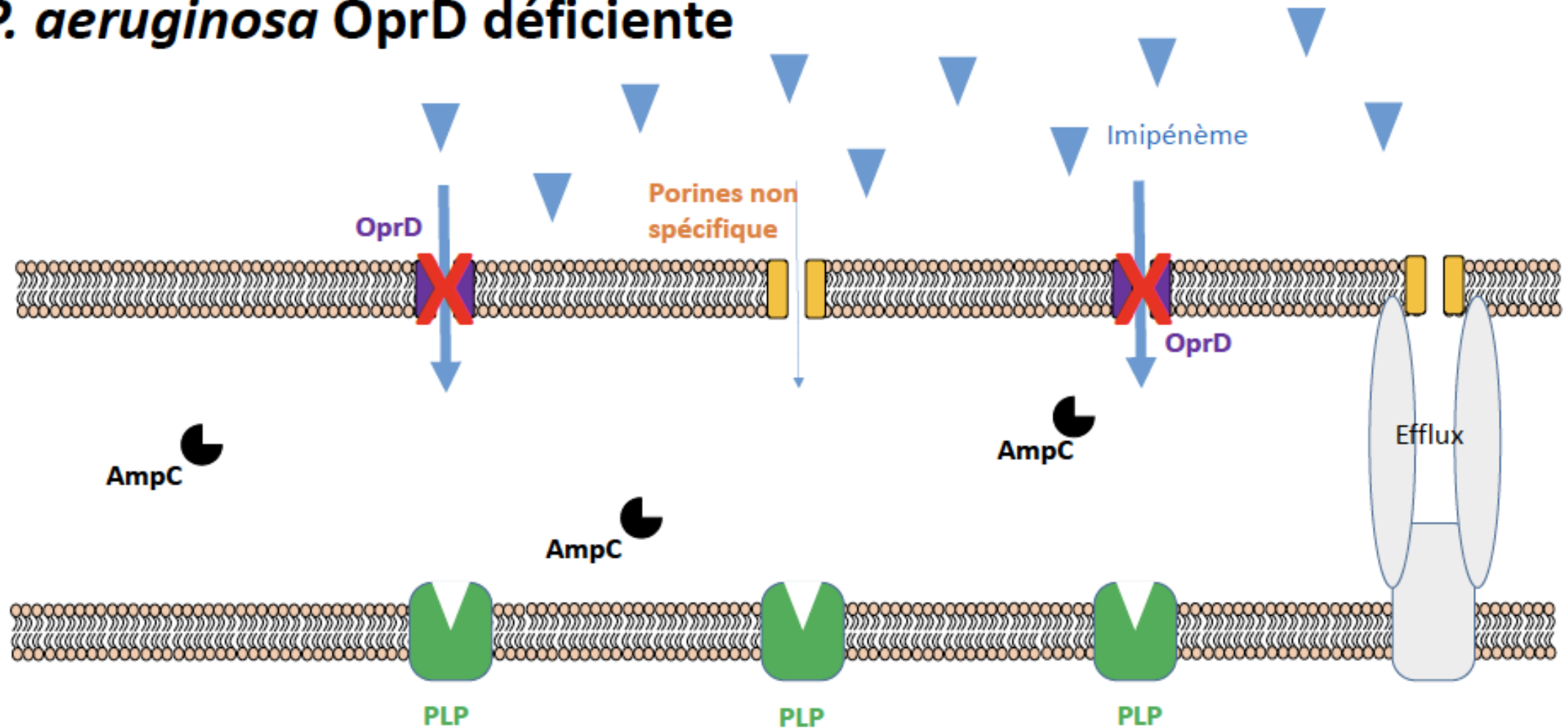
Intérêt Imipénème/Relebactam sur *Pseudomonas aeruginosa*

P. aeruginosa sauvage



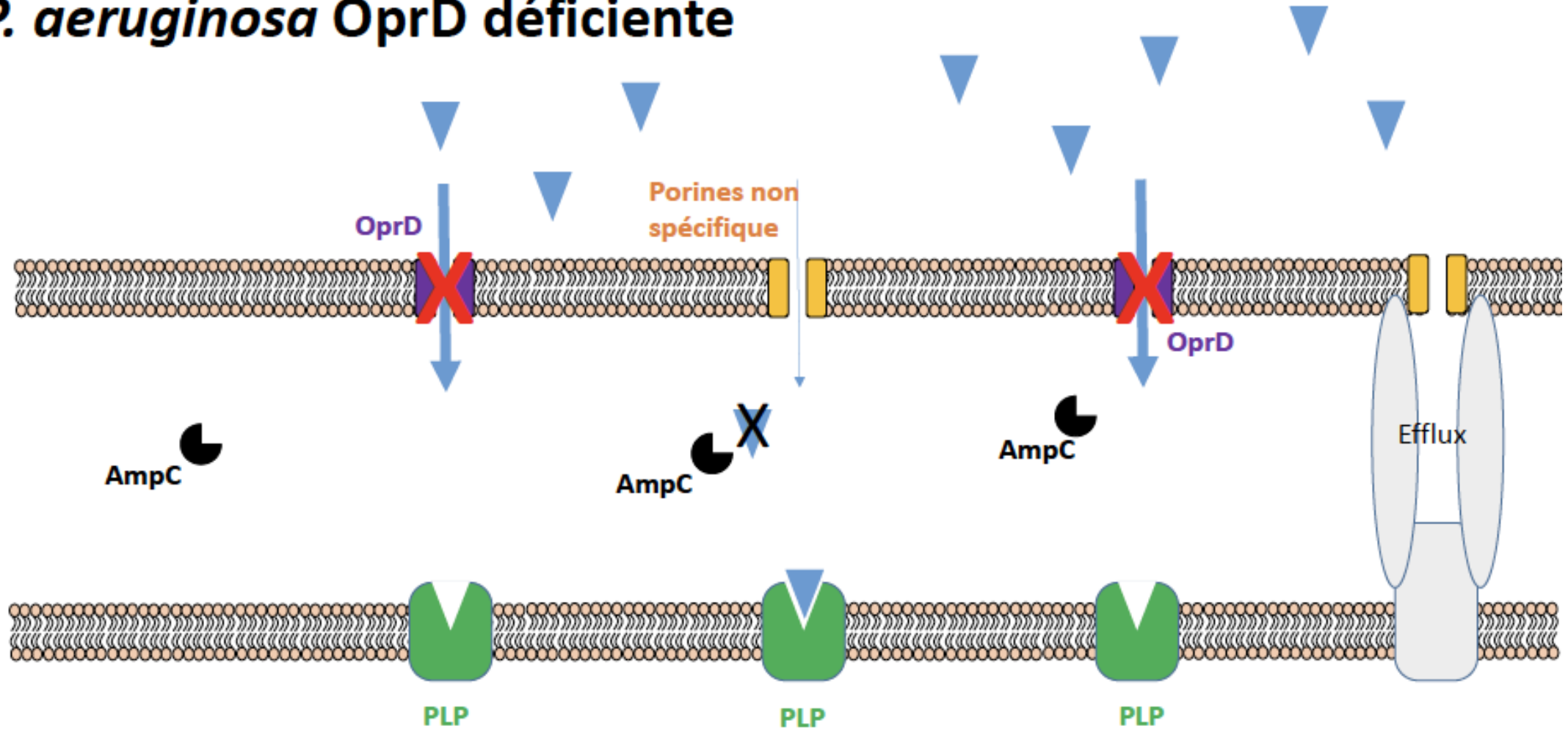
Intérêt Imipénème/Relebactam sur *Pseudomonas aeruginosa*

P. aeruginosa OprD déficiente



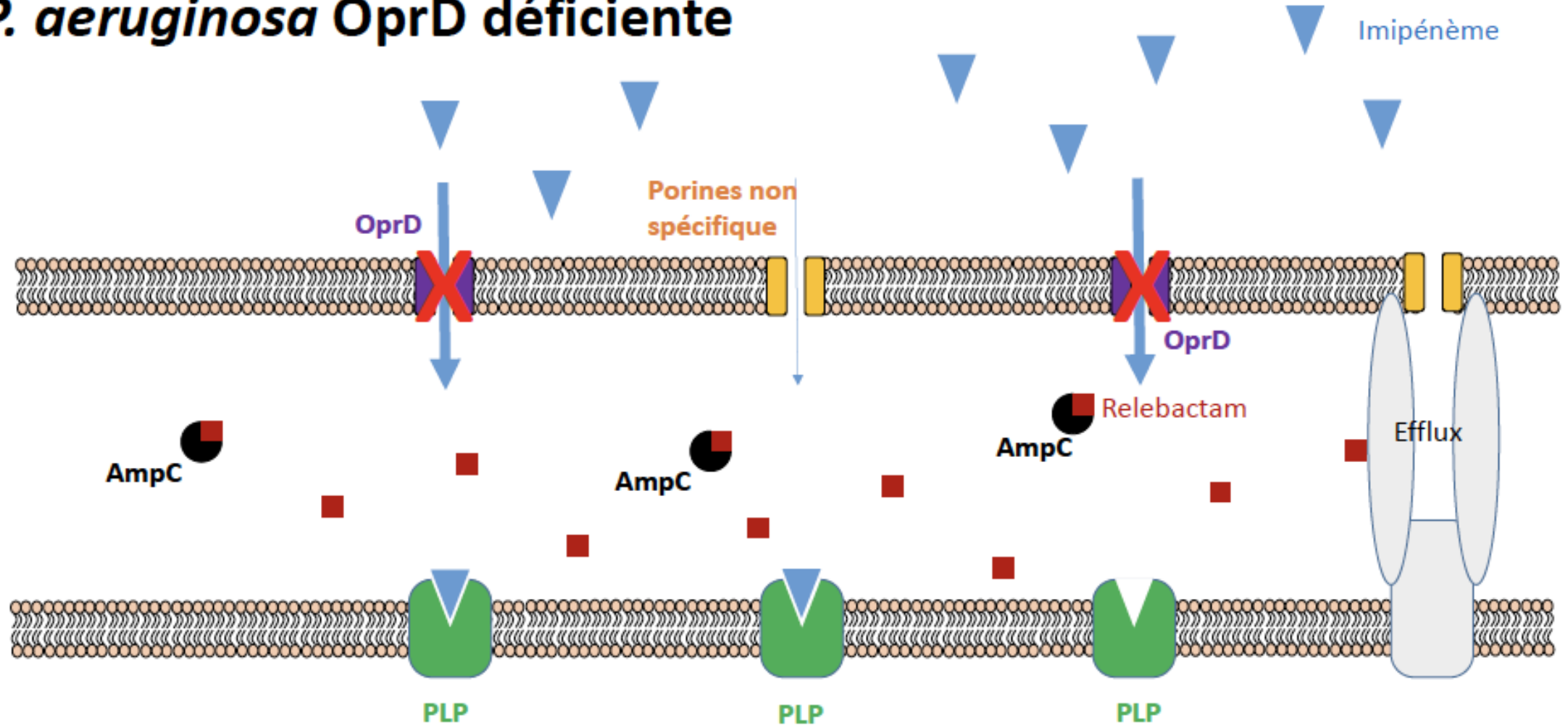
Intérêt Impipénème/Relebactam sur *Pseudomonas aeruginosa*

P. aeruginosa OprD déficiente



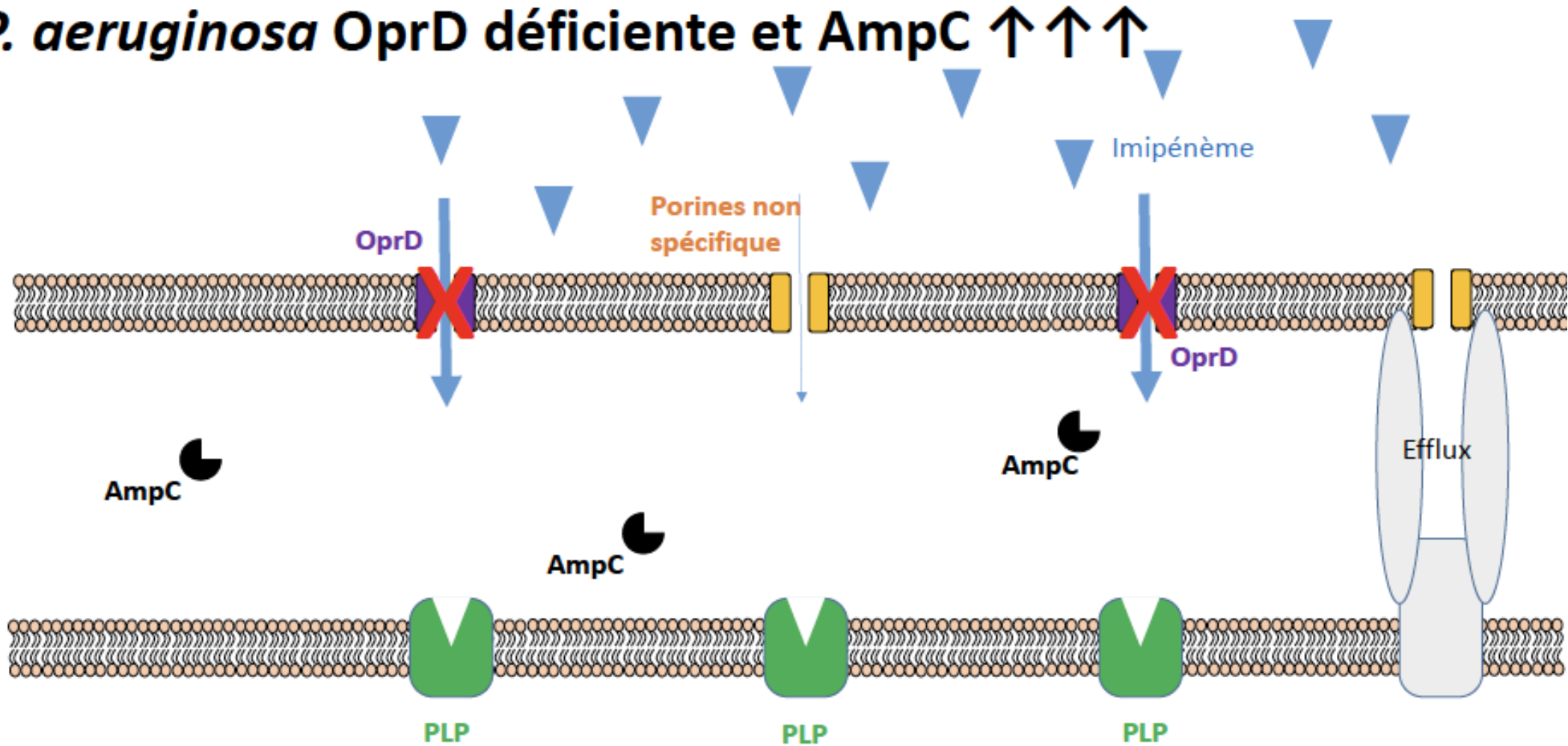
Intérêt Imipénème/Relebactam sur *Pseudomonas aeruginosa*

P. aeruginosa OprD déficiente



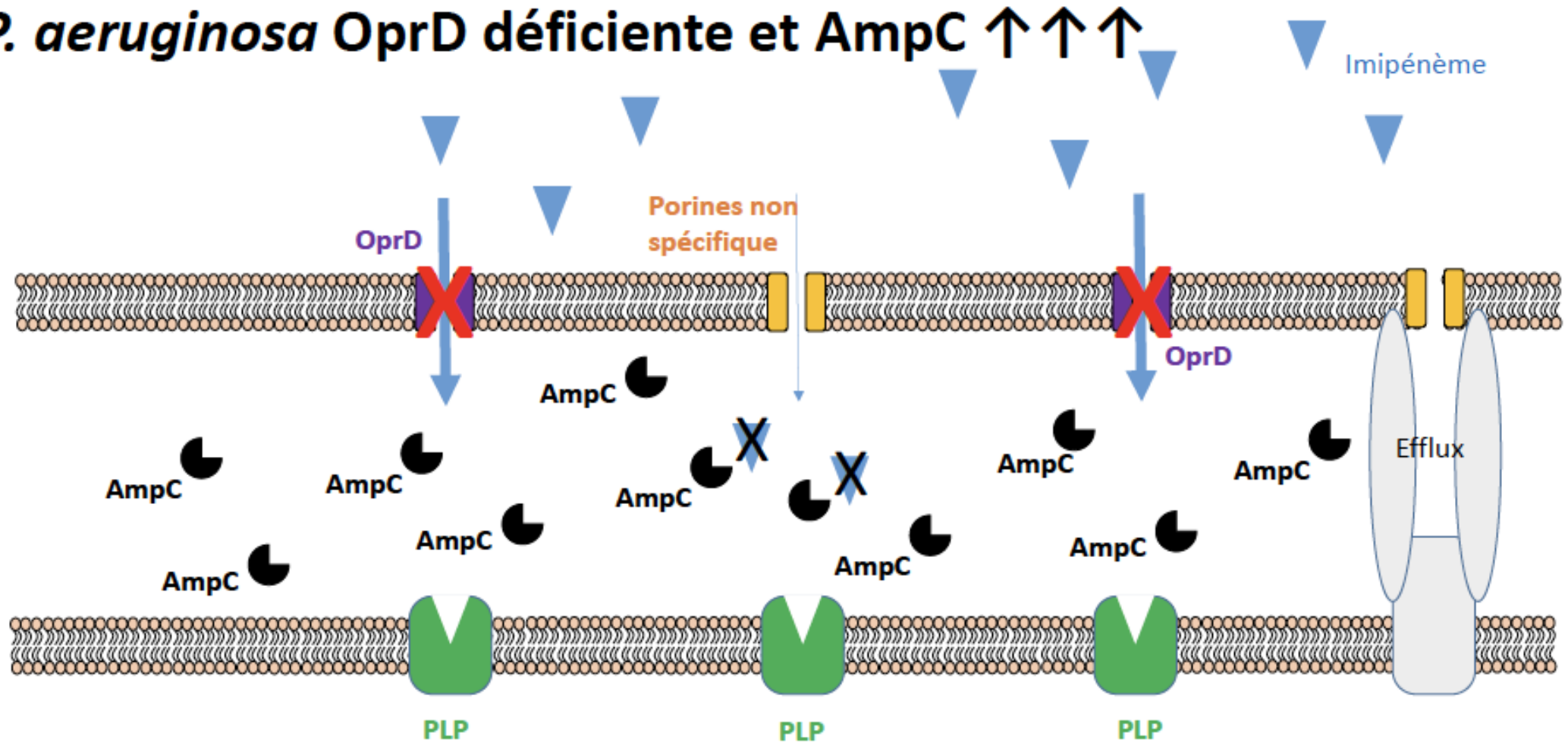
Intérêt Impénème/Relebactam sur *Pseudomonas aeruginosa*

P. aeruginosa OprD déficiente et AmpC ↑↑↑

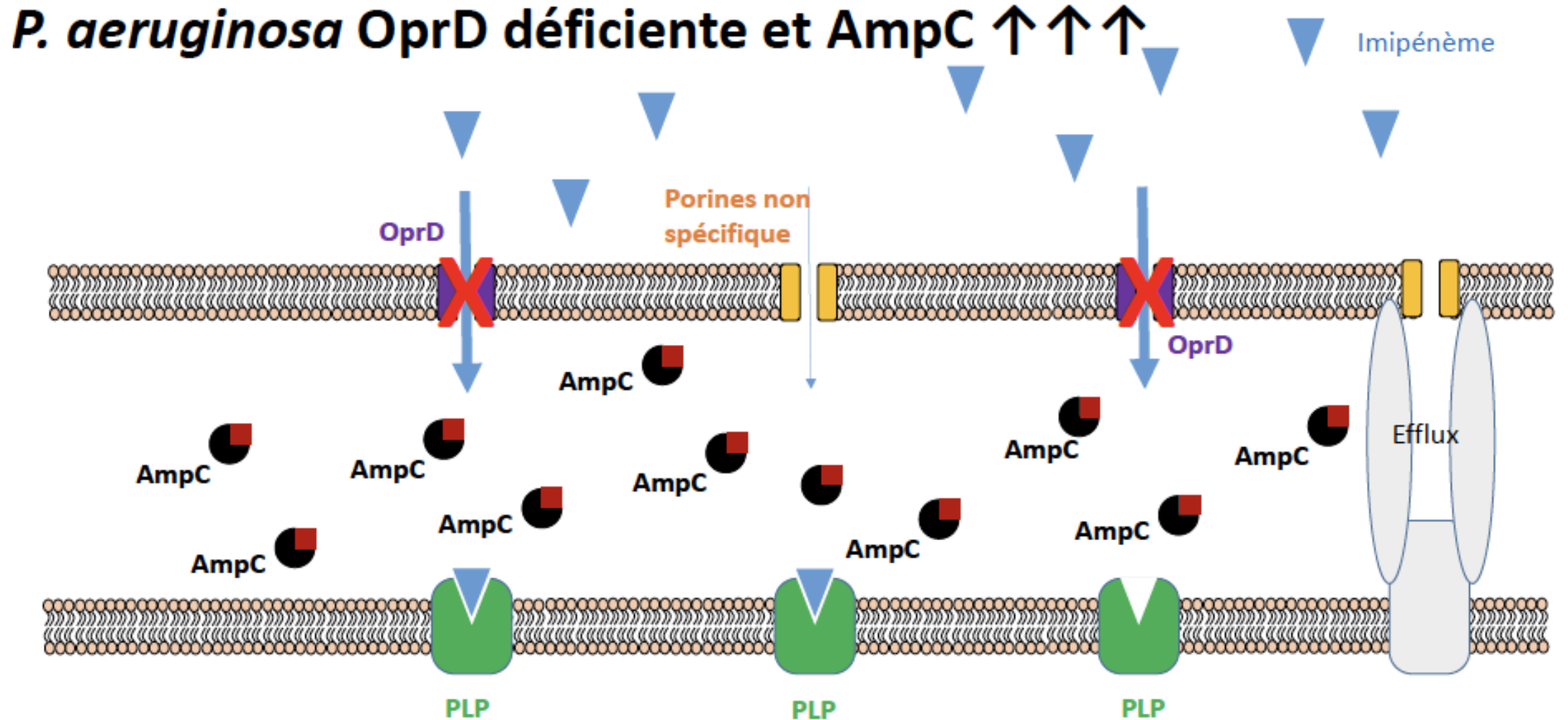


Intérêt Impénème/Relebactam sur *Pseudomonas aeruginosa*

P. aeruginosa OprD déficiente et AmpC ↑↑↑



Intérêt Imipénème/Relebactam sur *Pseudomonas aeruginosa*



Imipénème/relebactam: essais cliniques

- Phase 2 dans les infections urinaires et intra-abdominales

Sims M et al. J Antimicrob Chemother

Lucasti C et al. Antimicrob Agents Chemother

- Phase 3 (RESTORE-IMI 1) vs colistine-imipénème dans les infections à EPC

Motsh J et al. Clin Infect Dis

- Phase 3 (RESTORE-IMI 2) vs pipéracilline-tazobactam dans les HAP/PAVM

Titov I et al. Clin Infect Dis

Etude de Phase 3: Etude RESTORE IMI-1

- Etude randomisée 2:1, internationale, en double-aveugle
- Imipénème/Relebactam (500/250/6h) vs. Colistine (10 MUI puis 5 MUIx2) et imipénème (500mg/6h) en cas d'infection liée à une bactéries résistantes à l'imipénème
- Critère principal: Réponse globale à J28

	Imipenem/relebactam (N=21)	Colistin + imipenem (N=10)
Diagnostic		
Pneumopathie associée aux soins	1 (4.8)	1 (10)
Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique	7 (33.3)	2 (20)
Infections urinaires	11 (52.4)	5 (50)
Infections intra-abdominales	2 (9.5)	2 (20)
Bactériémie associée	1 (4.8)	1 (10)

Etude de Phase 3: Etude RESTORE IMI-1

- Etude randomisée 2:1, internationale, en double-aveugle
- Imipénème/Relebactam (500/250/6h) vs. Colistine et imipénème en cas d'infection liée à une bactéries résistantes à l'imipénème
- Critère principal: Réponse globale à J28

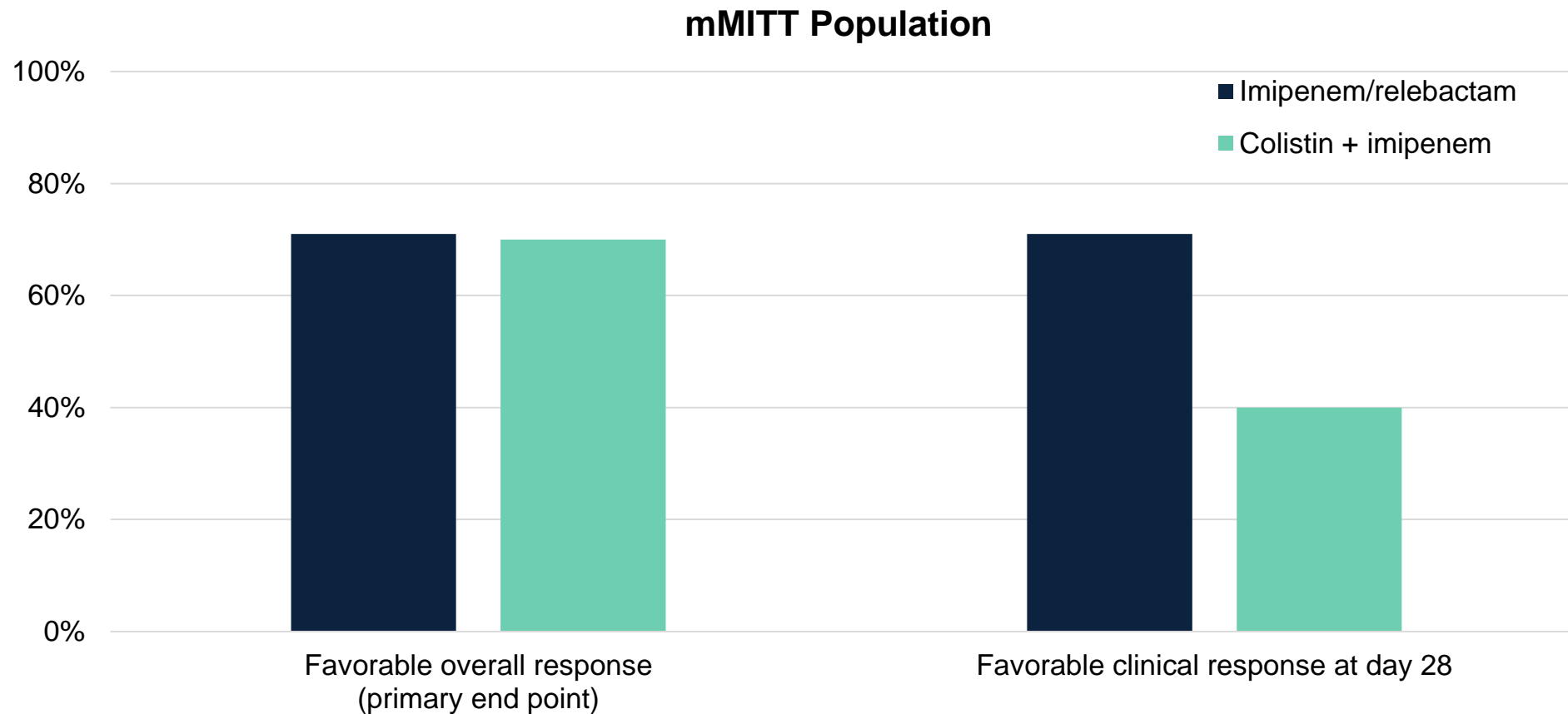
	Imipenem/relebactam (N=21)	Colistin + imipenem (N=10)
All pathogens	21	10
Aerobic Gram-negative bacillus	21 (100.0)	10 (100.0)
<i>C. freundii</i>	1 (4.8)	0 (0.0)
<i>E. cloacae</i>	1 (4.8)	0 (0.0)
<i>K. oxytoca</i>	0 (0.0)	1 (10.0)
<i>K. pneumonia</i>	3 (14.3)	1 (10.0)
<i>P. aeruginosa</i>	16 (76.2)	8 (80.0)

Enzymes:

- AmpC: 84%
- BLSE: 35%
- KPC: 16%
- OXA-48: 48,3%

Etude de Phase 3: Etude RESTORE IMI-1

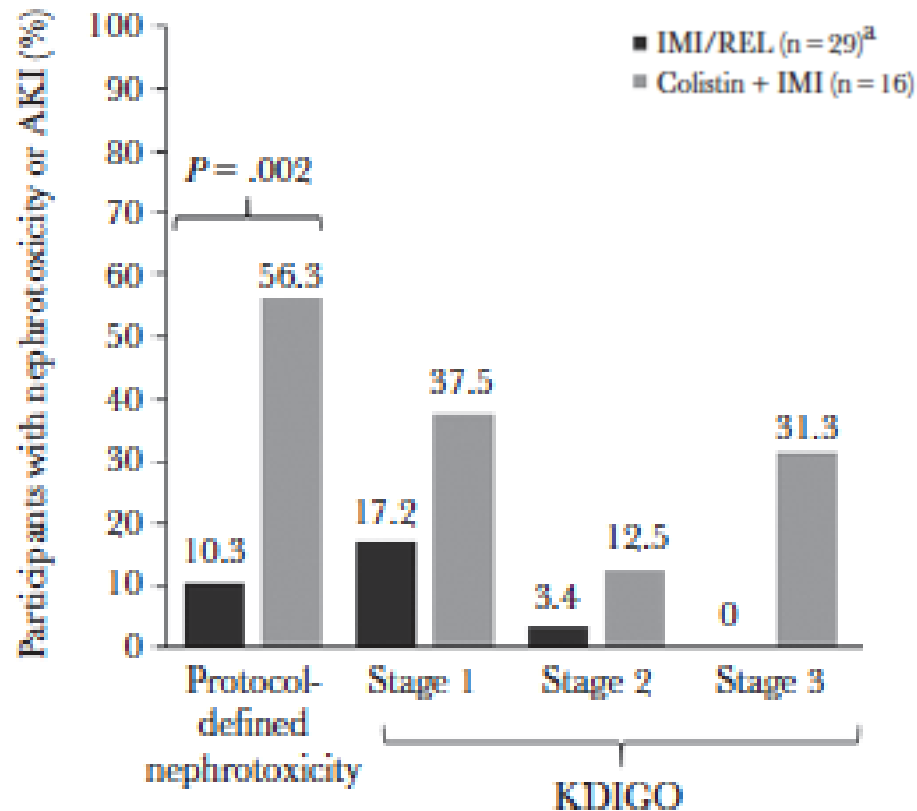
- Imipénème/Relebactam vs. Colistine et imipénème en cas d'infection liée à une bactéries résistantes à l'imipénème



mMITT = microbiological modified intent to treat.

Etude de Phase 3: Etude RESTORE IMI-1

- Impipénème/Relebactam vs. Colistine et impipénème en cas d'infection liée à une bactéries résistantes à l'impipénème



KDIGO Criteria^b

Stage^c

1

Serum Cr

1.5–1.9 times baseline

OR

≥0.3 mg/dL (≥26.5 μmol/L) increase

2

2.0–2.9 times baseline

3

3.0 times baseline

OR

Increase ≥4.0 mg/dL (≥353.6 μmol/L)

OR

Initiation of renal replacement therapy