



III^e Cours d'automne de Chimiothérapie Anti-infectieuse et de Vaccinologie

11-13 septembre 2017



Bactéries multi ou toto résistantes

*Efficacité et limites
de l'arsenal thérapeutique*

Anne Claude Crémieux

Rémy Gauzit



III^e Cours d'automne de Chimiothérapie Anti-infectieuse et de Vaccinologie

11-13 septembre 2017



Déclarations d'intérêts de 2014 à 2017 **Anne-Claude Crémieux**

- Intervenant au titre de modérateur

- MSD : JNI 2017

- Investigateur principal

- Astra Zeneca (Ceftaroline 2014, étude expérimentale)

- Teva (Amox-Clav 2015, étude clinique)

- Basilea (ceftobiprole 2016 étude expérimentale)



III^e Cours d'automne de Chimiothérapie Anti-infectieuse et de Vaccinologie

11-13 septembre 2017



Déclarations d'intérêts de 2014 à 2017

Rémy Gauzit

•Intervenant au titre d'orateur

Janssen-Cylag, MSD, Sanofi-Aventis, Bayer,
Astra-Zeneca, Novartis, Eumédica

•Consultant/membre conseils scientifiques

Janssen-Cylag, MSD, Sanofi-Aventis, Astellas,
Astra-Zeneca, Eumedica, Pfizer

•Invitations congrès/journées scientifiques

Janssen-Cylag, MSD, Sanofi-Aventis, Astellas, Pfizer,
Astra-Zeneca, Eumédica

Le Dictionnaire VIDAL

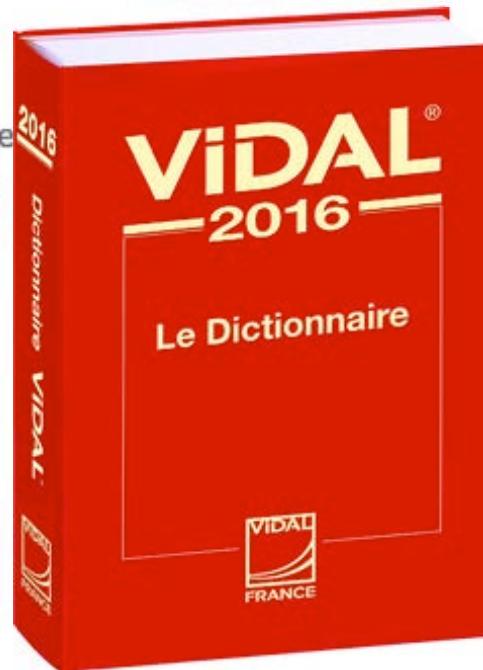
La référence en matière d'information sur
le médicament

La référence en matière de désinformation sur les antibiotiques

Avec plus de **4600 spécialités** et **4000 produits de parapharmacie** pour cette 88e édition, le Dictionnaire VIDAL constitue l'ouvrage indispensable des professionnels de Santé dans le cadre de leur pratique quotidienne.

Les monographies VIDAL sont rédigées d'après les données publiées par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) et l'Agence européenne du médicament (EMA), en particulier les Résumés des caractéristiques du produit (RCP), et les informations économiques publiées au Journal officiel. Toutes structurées de la même façon, les monographies permettent une lecture rapide et pratique.

Elles sont le **reflet de l'information officielle** disponible au moment de la publication du Dictionnaire.



Dossier n° 1

Mr. S..., 54 ans (1 m74, 80 kg)

- PTH en 1998 avec infection post opératoire précoce à SARM traitée par débridement et 6 semaines de vancomycine
 - Chute récente avec plaie du 3ème doigt infectée
-
- SAU en 2015: fièvre à 38°5, toux et douleur thoracique d'intensité modérée, myalgies et fatigue.
 - GB : 12 000 (PN) CRP 122
 - Fonction rénale normale
 - Rx thorax : foyer base droite avec réaction pleurale
 - 3 hémocultures sur 3 positives à SARM sensible à la vancomycine (CMI=1 µg/ml), rifampicine, et la gentamicine, linezolid

Vous suspectez une endocardite droite et demandez une échographie cardiaque. Quel antibiotique ou association d'antibiotiques privilégiez vous dans ce contexte?

- Vancomycine
- Daptomycine
- Linezolid
- TMP-sulfa
- Clindamycine
- + Gentamicine
- + Rifampicine
- ...

Recommandations Endocardites sur valve natives

Oxacillin-resistant strains

Vancomycin§	30 mg/kg per 24 h IV in 2 equally divided doses	6	Class I; Level of Evidence C	Adjust vancomycin dose to achieve trough concentration of 10–20 µg/mL (see text for vancomycin alternatives).
Daptomycin	≥8 mg/kg/dose	6	Class IIb; Level of Evidence B	Await additional study data to define optimal dosing.

IDSA
Endocardite
2015

Penicillin-allergic patients^b or methicillin-resistant staphylococci

Vancomycin ^b **	30–60 mg/kg/day i.v. in 2–3 doses Paediatric doses:^c 40 mg/kg/day i.v. in 2–3 equally divided doses	4–6	I	B	6,8, 135, 136	Cephalosporins (cefazolin 6 g/day or cefotaxime 6 g/day i.v. in 3 doses) are recommended for penicillin-allergic patients with non-anaphylactic reactions with methicillin-susceptible endocarditis
Alternative therapy**: Daptomycin ^{c,d}	10 mg/kg/day i.v. once daily Paediatric doses:^c 10 mg/kg/day i.v. once daily	4–6	IIa	C		Daptomycin is superior to vancomycin for MSSA and MRSA bacteraemia with vancomycin MIC > 1 mg/L
Alternative therapy* Cotrimoxazole ^e with Clindamycin	Sulfamethoxazole 4800 mg/day and Trimethoprim 960 mg/day (i.v. in 4–6 doses) 1800m	1 i.v. + 5 oral intake	IIb	C		*for <i>Staphylococcus aureus</i>

ESC
Endocardites
2015

20. For adults with infective endocarditis, IV vancomycin (A-II) or daptomycin 6 mg/kg/dose IV once daily (A-I) for 6 weeks is recommended. Some experts recommend higher dosages of daptomycin at 8–10 mg/kg/dose IV once daily (B-III).

21. Addition of gentamicin to vancomycin is not recommended for bacteremia or native valve infective endocarditis (A-II).

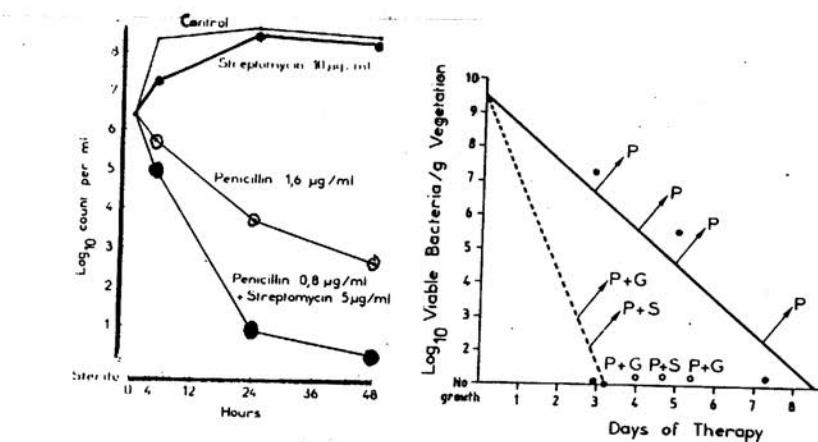
22. Addition of rifampin to vancomycin is not recommended for bacteremia or native valve infective endocarditis (A-I).

IDSA
SARM
2011

Endocardites sur valve native

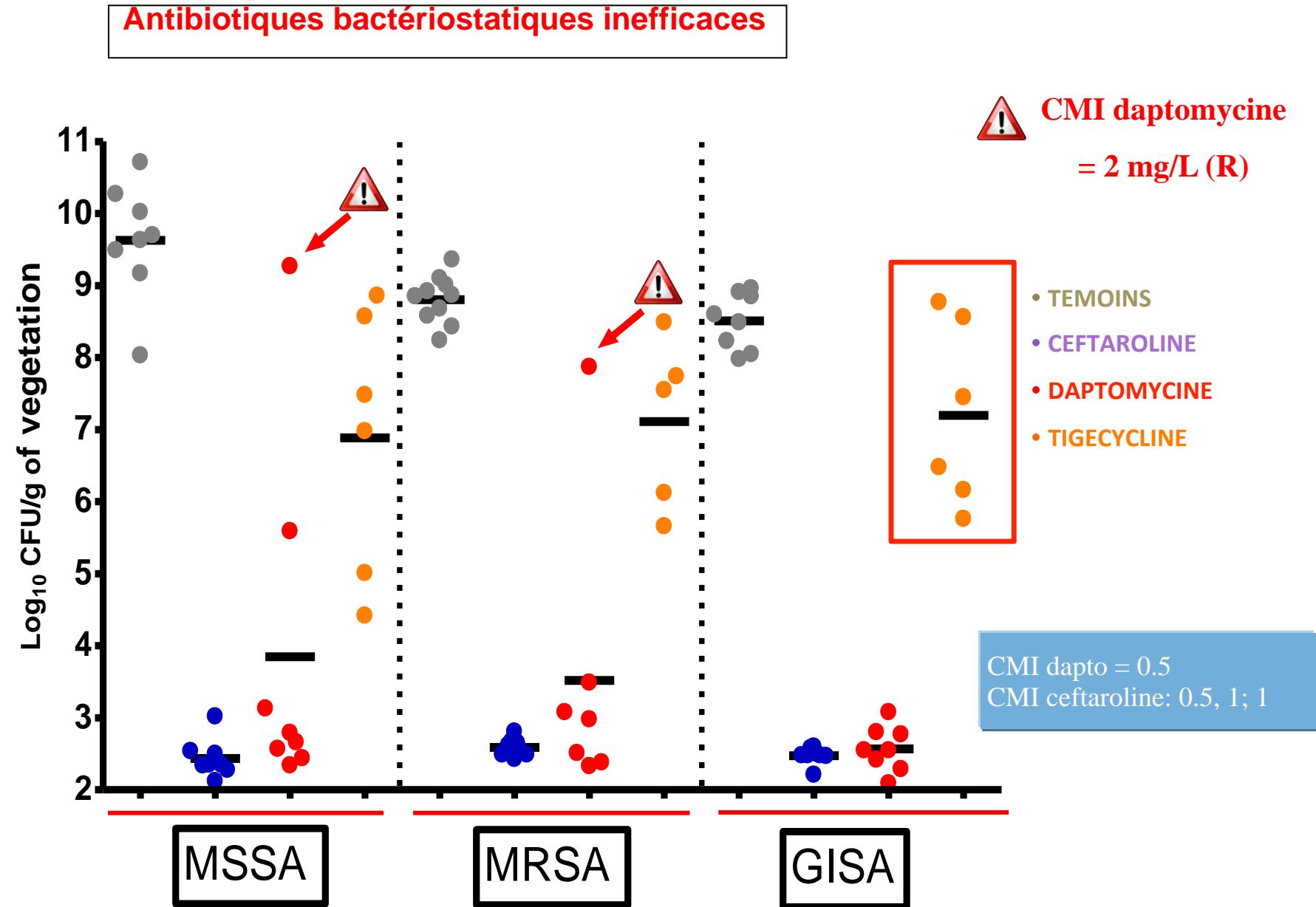
Efficacité des antibiotiques en monothérapie et association est corrélée à la **vitesse de bactéricidie en phase exponentielle***

(Sande, Johnson JID1975)



Synergie penicilline-aminoside *in vitro* et dans l'endocardite expérimentale à *Streptocoque viridans*

* planktonic/replicating par opposition au bactéries en phase stationnaire/ dormante des infections subaigues à biofilm

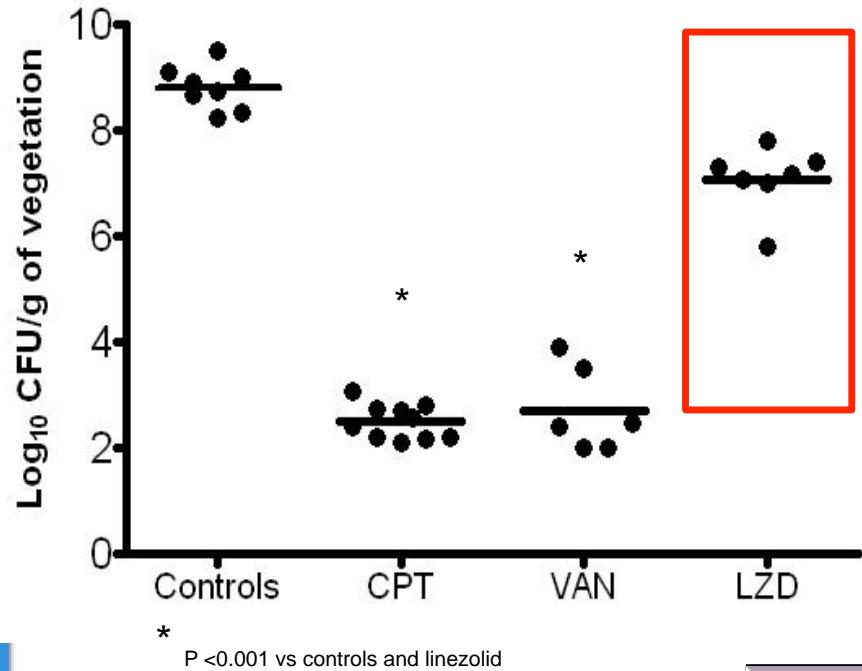


Jacqueline C, Amador G, Batard E, Le Mabecque V, Miègeville AF, Biek D, Caillon J, Potel G. Comparison of ceftaroline fosamil, daptomycin and tigecycline in an experimental rabbit endocarditis model caused by methicillin-susceptible, methicillin-resistant and glycopeptide-intermediate *Staphylococcus aureus*. J Antimicrob Chemother. 2011 Apr;66(4):863-6.

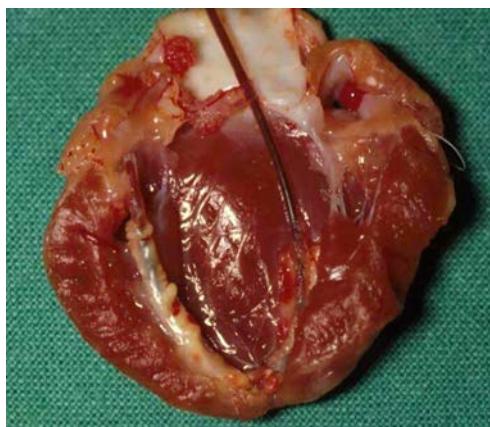
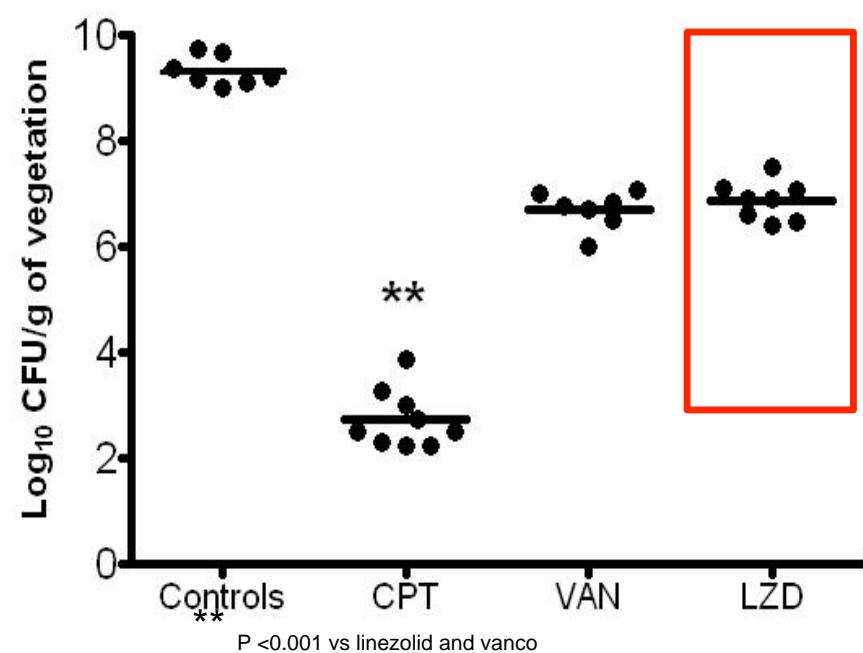
Modèles animaux : Endocardite expérimentale

Antibiotiques bactériostatiques inefficaces

(MRSA CMI vanco =1)



(hGISA CMI vanco=4)



Stérilisation (%)	SARM	hGISA
Ceftaroline	90	60
Linézolide	0	0
Vancomycine	67	0

CMI ceftaroline = 1

C. Jaqueline et al. Antimicrob Agent Chemoth 2007

Rifampicine: effet antagoniste avec BL ou vanco sur bactéries en φ exponentielle
ne pas utiliser dans les endocardites sur valves natives à staphylocoques

Endocardite expérimentale à SARM

J. M. Miró,^{1*} | ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Oct. 2009, p. 4172–4177

TABLE 5. Treatment of experimental endocarditis caused by MRSA-572

CMI Dap = 0.5

6 mg/kg

Treatment group	No. of animals with sterile vegetation/ total (%) ^b	Median (range) IQR (log ₁₀ CFU/g of vegetation) ^b
Control ^a	0/15 (0)	10 (9.7–10)
Gentamicin	0/12 (0)	8.6 (8.1–9)
Rifampin	0/13 (0)	6.6 (5.2–10)
Daptomycin	10/15 (67)*†	0 (0–2)‡§
Daptomycin + gentamicin	9/15 (60)*¶	0 (0–2)‡
Daptomycin + rifampin	3/15 (20)†¶	3 (2–3.5)§

1/15 R Dap (CMI=2)

^a The control animals were sacrificed 18 h after the infection was started.

^b *, P = 0.70; †, P = 0.01; ‡, P = 0.83; §, P = 0.02; ¶, P = 0.02; ||, P = 0.04.

The symbols represent levels of statistical significance between two values with the same symbol.

DAP + RIF < DAP +++

DAP + Genta = DAP mais pas de mutant R

Addition of Rifampin in Native Valve Endocarditis due to *S aureus*
(DJ Riedel AAC 2008)

- NVE : 80% MRSA (vancomycin) 20% MSSA (Nafcillin)

TABLE 4. Clinical outcomes for cases and controls

Characteristic or outcome	Value for group		<i>P</i> value
	Cases	Controls	
Total no. of subjects	42	42	
Median length of bacteremia [days (range)]	5.2 (1–26)	2.1 (1–8)	<0.001
Requirement of hemodialysis [no. (%)]	8 (19)	1 (1)	0.8
Valve surgery [no. (%)]	9 (21)	2 (5)	0.03
Relapse [no. (%)]	9 (21)	4 (9)	0.22
Median length of stay [days (range)]	21.3 (2–66)	14.7 (4–62)	0.09
Survival [no. (%)]	33 (79)	40 (95)	0.048

Addition of Rifampin in NVE due to *S aureus* (DJ Riedel AAC 2008)

TABLE 3. Adverse effects of rifampin for cases and controls

Characteristic or effect	Value for group		<i>P</i> value
	Cases	Controls	
Total no. of subjects	42	42	
Rifampin-resistant isolates [no. (%)] ^a	9 (21)	0 (0)	<0.001
Median time to rifampin resistance ^b [days (range)]	16 (11–26)	NA ^d	NA
Elevated transaminases, ≥5 × baseline [no. (%)]	9 (21)	1 (2)	0.014
Drug interactions [no. (%)] ^c	22 (52)	0 (0)	<0.001

^a All nine isolates were from patients who were bacteremic at initiation of rifampin treatment.

^b Nine isolates were analyzed.

^c Drug interactions occurred with methadone (nine cases), warfarin (four cases), protease inhibitors (three cases), antifungal agents (e.g., fluconazole [three cases], voriconazole [one case]), and antiepileptic agents (e.g., phenytoin [two cases]).

^d NA, not applicable.



2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis

Page 18 of 54

- (2) Rifampin should be used only in foreign body infections such as PVE after 3–5 days of effective antibiotic therapy, once the bacteraemia has been cleared. The rationale supporting this recommendation is based on the likely antagonistic effect of the antibiotic combinations with rifampin against planktonic/
replicating bacteria,¹³⁰ the synergy seen against dormant bacteria within the biofilms and prevention of rifampin-resistant variants.¹³¹

TMP-sulfaméthoxazole

- Très bonne biodisponibilité PO
- Association bactéricide *in vitro* sur les staphylocoques (sulfamides seuls sont bactériostatiques)
- Regain d'intérêt aux US depuis les CA-MRSA et augmentation de la sensibilité des SARM (Résistance des SARM peu fréquente (0-27%) en pays industrialisés)

(Proctor CID 2008)

Role of Folate Antagonists in the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infection

MAIS

Richard A. Proctor

Department of Medical Microbiology/Immunology and Medicine, University of Wisconsin School of Medicine and Public Health, Madison

Inefficace dans les endocardites malgré un effet bactéricide *in vitro*

- **Données expérimentales** (Gorgolas et al AAC 1995)
- **Données cliniques** (Markowitz Ann Intern Med 1992) :
Essai prospectif randomisé, TMP-sulfa vs vanco chez des UDIV: échec surtout en cas d'endocardites tricuspidale et de MSSA· Durée bactériémie 6.7 j (TMP-sulfa) vs 4.3 j (vanco)

TABLE 4. Results of treatment of experimental endocarditis due to MSSA

Antimicrobial agent	No. of animals/ no. of sterile vegetations	Peak/trough (µg/ml) (mean ± SD)	Log ₁₀ CFU/g of vegetation (mean ± SD)
None (control)	10/0		9.74 ± 0.81
TMP-SMX	12/0	4.75 ± 1.4/0.5 ± 0.3	9.33 ± 0.41 ^a
Teicoplanin	12/3	59 ± 10/12.6 ± 4.7	5.49 ± 1.78 ^b
Cloxacillin	10/6	65 ± 15/2.6 ± 1.3	2.28 ± 1.71 ^c
Vancomycin	10/8	44 ± 7/2.8 ± 1.2	1.56 ± 1.19 ^{d,e}

^a P = 0.1 for TMP-SMX versus the control.

^b P < 0.01 for teicoplanin versus the control or TMP-SMX.

^c P < 0.01 for cloxacillin versus the control or teicoplanin.

^d P < 0.01 for vancomycin versus the control or teicoplanin.

^e P = 0.3 for vancomycin versus cloxacillin.

TABLE 5. Results of treatment of experimental endocarditis due to MRSA

Antimicrobial agent	No. of animals/ no. of sterile vegetations	Peak/trough (µg/ml) (mean ± SD)	Log ₁₀ CFU/g of vegetation (mean ± SD)
None (control)	10/0		10.1 ± 0.81
TMP-SMX	11/0	4.86 ± 1.3/0.8 ± 0.4	9.27 ± 0.38 ^a
Teicoplanin	15/4	53 ± 12/12.8 ± 8.5	5.04 ± 1.83 ^b
Vancomycin	14/10	48 ± 14/3.5 ± 1.6	3.14 ± 1.65 ^c

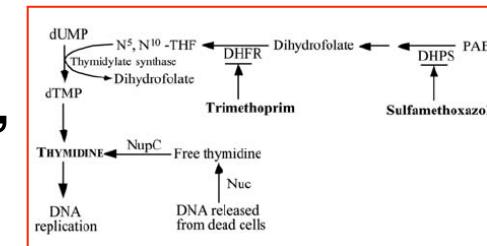
^a P < 0.01 for TMP-SMX versus the control.

^b P < 0.01 for teicoplanin versus the control or TMP-SMX.

^c P < 0.01 for vancomycin versus the control, TMP-SMX, or teicoplanin.

Explication historique de la faible efficacité dans endocardites/abcès pulmonaire

- Moins rapidement bactéricide que Penicilline M et Vancomycine *in vitro* et *in vivo* (endocardite exp, méningite exp)
- Ne pénètre pas dans la fibrine (végétations)
- Peu efficace en présence d'abcès/tissus nécrosés,
 - Peut être lié au relargage de DNA par les cellules inflammatoires et tissus nécrosés
 - DNA transformé en thymidine par thermonuclease de *S aureus*
 - Thymidine antagonise action du TMP-sulfa qui agit en diminuant la thymidine
- Favorise l'émergence de SCV qui sont eux-mêmes un facteur de moindre réponse au TT dans les infections ostéo-articulaires (R aux Host Defense peptides) (*Proctor et al CID 2008*)



→ A été délaissé au profit des autres antistaphylococciques

Trimethoprim-sulfamethoxazole versus vancomycin for severe infections caused by meticillin resistant *Staphylococcus aureus*: randomised controlled trial

Mical Paul,^{1,2} Jihad Bishara,^{1,2} Dafna Yahav,^{2,3} Elad Goldberg,^{2,4} Ami Neuberger,^{5,6} Nesrin Ghanem-Zoubi,⁷ Yaakov Dickstein,^{6,8} William Nseir,⁹ Michael Dan,^{2,10} Leonard Leibovici^{2,3}

Table 4 | Multivariate analysis for treatment failure

Variable	Treatment failure at day 7: odds ratio (95% CI)*	
	Univariate	Multivariate
Age	1.02 (1 to 1.03)	1.01 (0.99 to 1.03)
Charlson score	1.24 (1.09 to 1.42)	1.15 (0.99 to 1.35)
Bedridden	1.96 (1.06 to 3.65)	0.80 (0.36 to 1.76)
Chronic obstructive pulmonary disease	2.16 (1.05 to 4.45)	0.76 (0.30 to 1.90)
Previous operation†	0.49 (0.28 to 0.83)	0.52 (0.28 to 0.96)
Mechanical ventilation†	5.98 (2.49 to 14.3)	5.02 (1.62 to 15.6)
SOFA score†	1.41 (1.2 to 1.66)	1.15 (0.94 to 1.40)
Bacteraemia	2.71 (1.57 to 4.67)	2.24 (1.20 to 4.18)
Trimethoprim-sulfamethoxazole arm	1.61 (0.94 to 2.75)	2.00 (1.09 to 3.65)

SOFA=Sequential Organ Failure Assessment.

*Hosmer-Lemeshow P=0.08; area under receiver operating characteristics curve 0.75 (95% CI 0.68 to 0.82).

†Variables documented at infection onset; SOFA analysed as continuous variable.

‡In 30 days before infection.

ESC
Endocardites
2015

Penicillin-allergic patients ^b or methicillin-resistant staphylococci						
Vancomycin ^b **	30–60 mg/kg/day i.v. in 2–3 doses Paediatric doses:^c 40 mg/kg/day i.v. in 2–3 equally divided doses	4–6	I	B	6,8, 135, 136	Cephalosporins (cefazolin 6 g/day or cefotaxime 6 g/day i.v. in 3 doses) are recommended for penicillin-allergic patients with non-anaphylactic reactions with methicillin-susceptible endocarditis
Alternative therapy**: Daptomycin ^{c,d}	10 mg/kg/day i.v. once daily Paediatric doses:^c 10 mg/kg/day i.v. once daily	4–6	IIa	C		Daptomycin is superior to vancomycin for MSSA and MRSA bacteraemia with vancomycin MIC > 1 mg/L
Alternative therapy* Cotrimoxazole ^e with Clindamycin	Sulfamethoxazole 4800 mg/day and Trimethoprim 960 mg/day (i.v. in 4–6 doses) 1800mg/day IV in 3 doses	1 i.v. + 5 oral intake	IIb	C		*for <i>Staphylococcus aureus</i>

NB : cette recommandation repose sur une publication préliminaire (lettre) de 31 cas d'endocardites à staphylocoque non décrits, traités par de fortes doses de TMP-sulfa (4g8/960) associé à la clinda (dans l'hypothèse de chocs septiques Toxiniques responsable de mortalité précoce, hypothèse jamais démontrée)
(Casalta, Raoult 2013 IJAA)

Clindamycine et endocardite expérimentale à SASM

(Sande, Johnson JID, 1975)

Plus lentement bactéricide que BL et Vancomycine

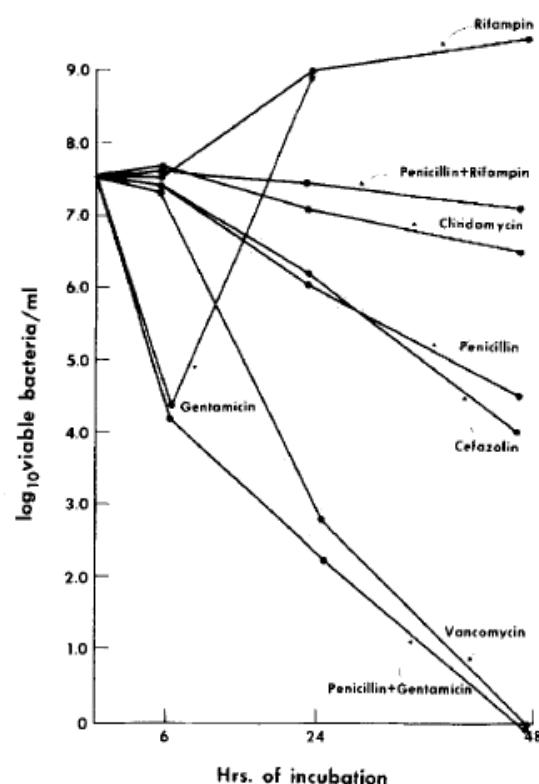


Figure 3. Rate of killing of *Staphylococcus aureus* by antibiotics in broth (rifampin, 2 µg/ml; penicillin, 2 µg/ml; cefazolin, 2 µg/ml; clindamycin, 2 µg/ml; vancomycin, 10 µg/ml; gentamicin, 0.7 µg/ml).

Bactéricidie in vitro

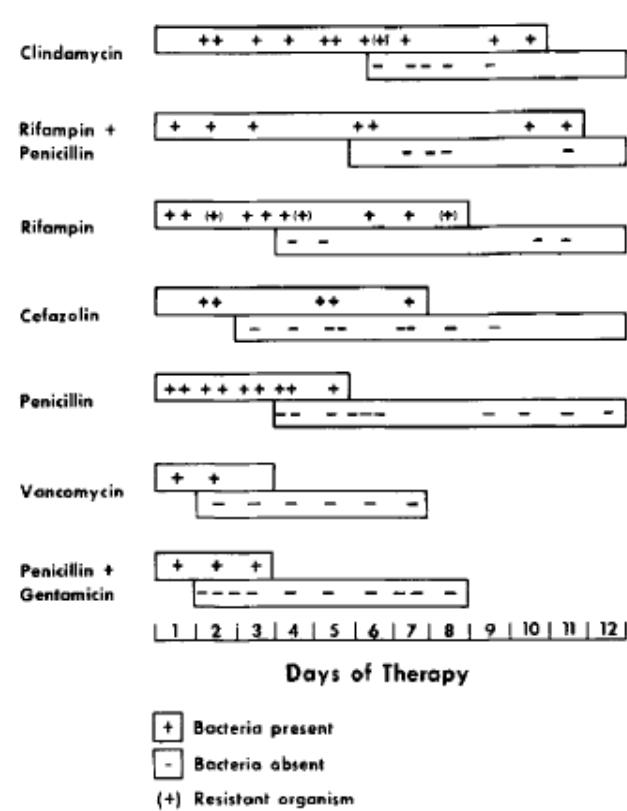


Figure 1. Isolation of *Staphylococcus aureus* from cardiac vegetations of rabbits treated with various antibiotics. Each symbol represents one animal.

Efficacité in vivo

Clindamycine et endocardite à staphylocoque

- **Expérience clinique dans des endocardites surtout droites chez des UDIV**
Risque d'échec du à l'émergence de *S aureus* erythro R et clinda R
(Watanakunakorn, Am J Med 1976)
- **En pratique**
 - Ne pas utiliser en TT initial dans les endocardites (bactéricidie lente)
 - Ne pas utiliser sur souche ery-R (risque de R inductible à la clindamycine)
 - Peut être utile en relais tardif PO chez un patient bien contrôlé et sans complication après plusieurs semaines de TT classique et en utilisant des posologies élevées pour être efficace (effet dose dépendant) ?

(Mainardi CMI 2016 switch to oral antibiotic in the treatment of IE is not associated with increased risk of mortality in non-severely ill patients: 19 cas dt 4 monotherapie clinda et 15 bitherapie) (Parker Ann Intern Med 1980 sur 3 cas)

Mr. L..., ce qui a été fait

- Vancomycine en monothérapie en perfusion continue

Vancomycine quelle posologie ?

Concentrations cibles proches de 20 µg/ml pour éviter la néphrotoxicité

- **Posologies pour la plus part des situations :**
 - Préférer la perfusion continue 30 mg/kg/j après une dose de charge : 15 mg/kg en perfusion d'1h
 - Permet des concentrations cibles : 20-25 µg/ml
 - Si discontinue : 15 mg/kg x 2/j en perfusion lente de 1 à 2 heures
 - Concentration cible : 15-20 µg/ml

Choisir une alternative à la vancomycine si FDR de toxicité importants.

Incidence and risk factors of acute kidney injury associated with continuous intravenous high-dose vancomycin in critically ill patients

A retrospective cohort study

Guillaume Lacave, MD^{a,*}, Vincent Caille, MD^b, Fabrice Bruneel, MD^a, Catherine Palette^c, Stéphane Legriel, MD^a, David Grimaldi, MD^d, Mathilde Eurin, MD^e, Jean-Pierre Bedos, MD^a

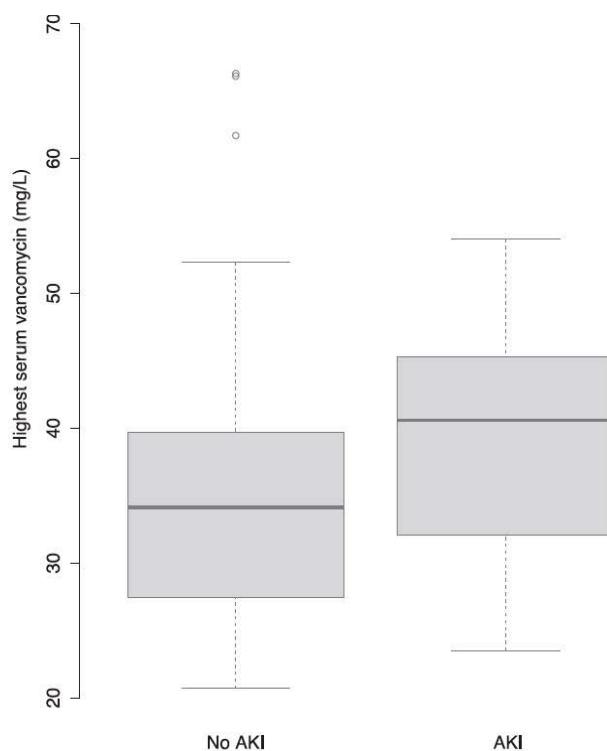


Figure 2. Acute kidney injury (AKI) according to peak serum vancomycin level. The difference between the 2 groups was statistically significant ($P < 0.01$). AKI defined as serum creatinine elevation by $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$ or to ≥ 1.5 times baseline.

Patients sévères en Réanimation : dose de charge plus élevée souvent utilisée (perfusion prolongée 4h)

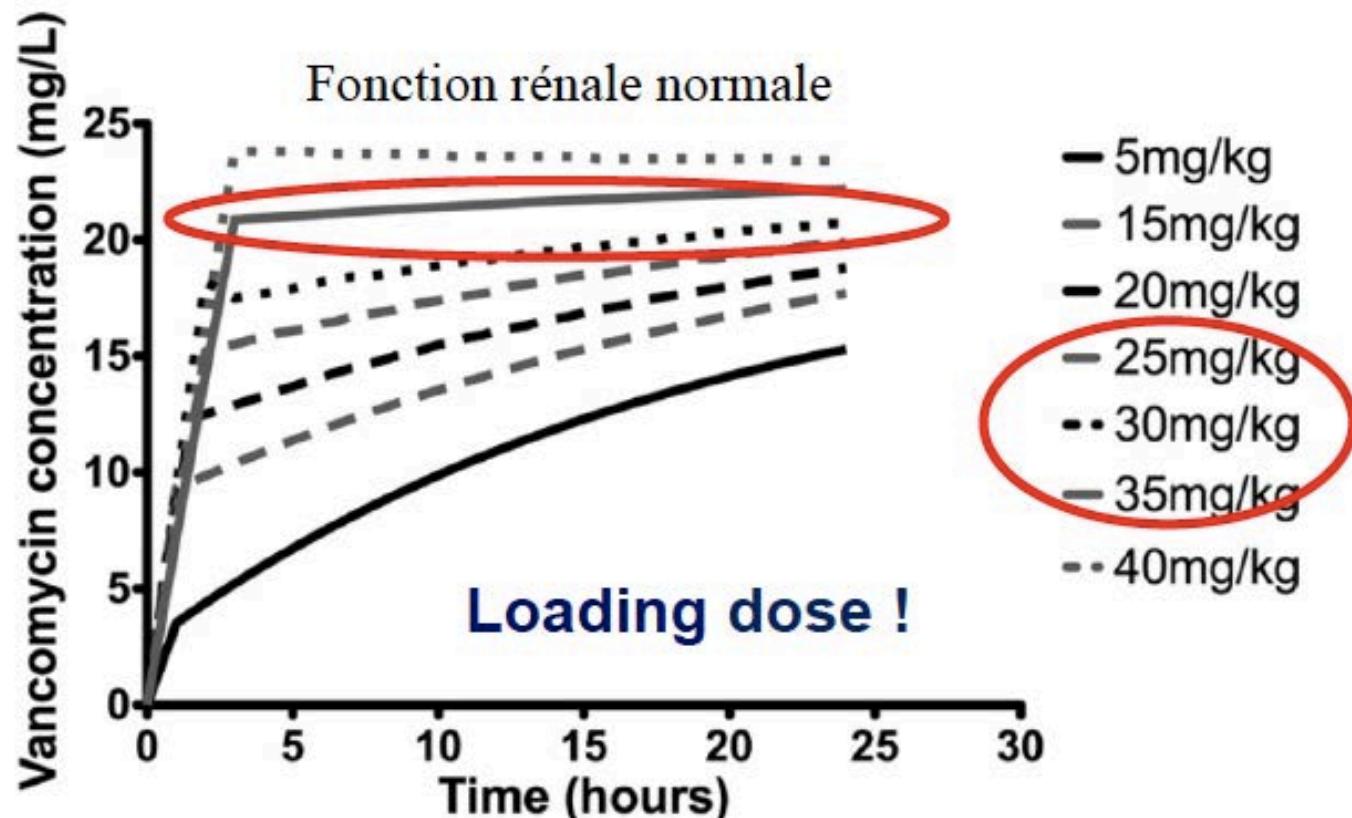
ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, June 2011, p. 2704–2709
0066-4804/11/\$12.00 doi:10.1128/AAC.01708-10
Copyright © 2011, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 55, No. 6



Vancomycin Dosing in Critically Ill Patients: Robust Methods for Improved Continuous-Infusion Regimens^V

Jason A. Roberts,^{1,*} Fabio Silvio Taccone,² Andrew A. Udy,¹ Jean-Louis Vincent,² Frédérique Jacobs,³ and Jeffrey Lipman¹



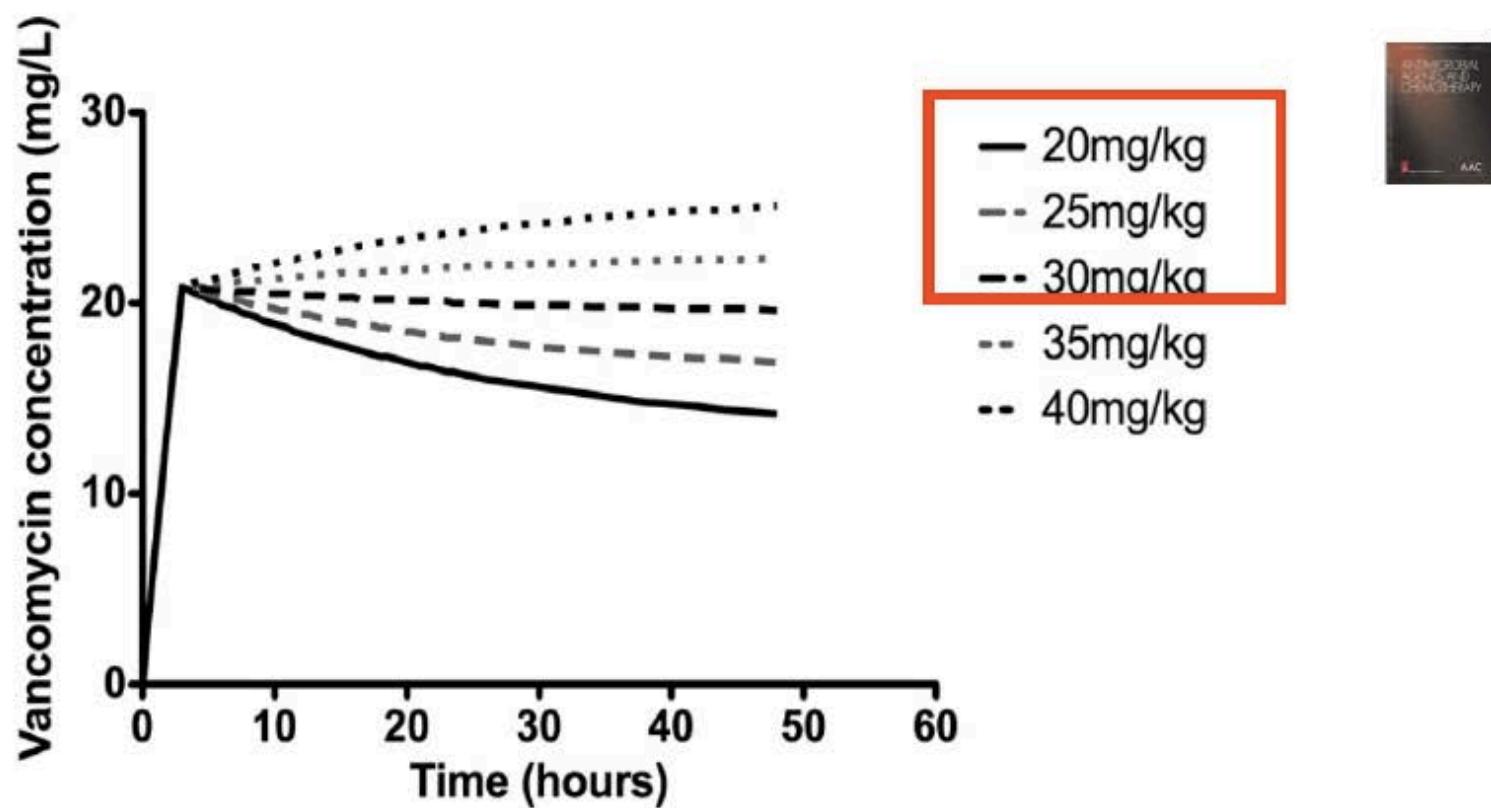


FIG. 4. The effect of different doses (mg/kg) on vancomycin concentrations administered by continuous infusion after a 35-mg/kg loading dose in a patient with a creatinine clearance of 100 ml/min/1.73 m².

Systematic Review and Metaanalysis of Acute Kidney Injury Associated With Concomitant Vancomycin and Piperacillin/Tazobactam

Drayton A. Hammond,^{1,2} Melanie N. Smith,³ Chenghui Li,¹ Sarah M. Hayes,⁴ Katherine Lusardi,² and P. Brandon Bookstaver⁵

¹Department of Pharmacy Practice, University of Arkansas for Medical Sciences, College of Pharmacy, and ²Department of Pharmacy, University of Arkansas for Medical Sciences Medical Center, Little Rock; ³Department of Pharmacy, Medical University of South Carolina, Charleston; ⁴Department of Pharmacy, University of Minnesota Medical Center, Minneapolis; and ⁵Department of Clinical Pharmacy and Outcome Sciences, College of Pharmacy at the University of South Carolina, Columbia

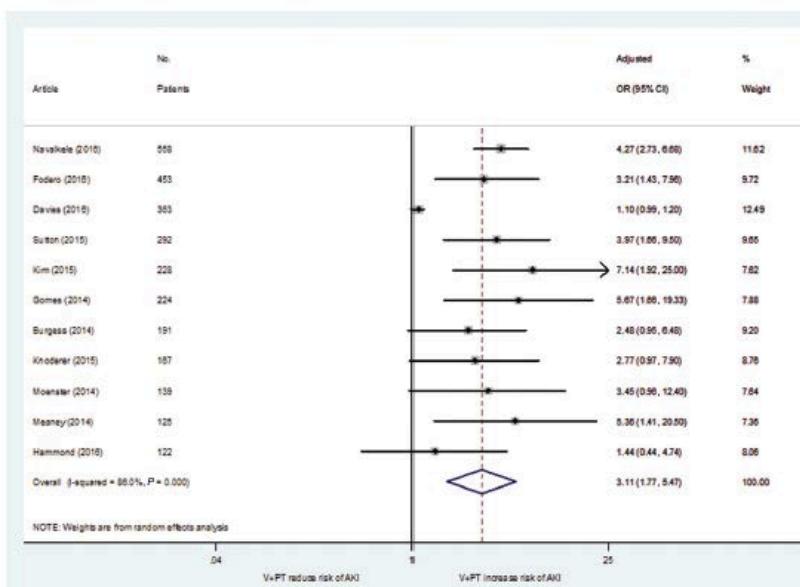


Figure 2. Forest plot using adjusted odds ratios and a random-effects model approach. Heterogeneity $\chi^2 = 71.23$ (d.f. = 10); $z = 3.93$; $P < .001$; I^2 (variation in ES attributable to heterogeneity) = 86.0%; estimate of between-study variance $\tau^2 = 0.665$. Abbreviations: AKI, acute kidney injury; CI, confidence interval; d.f., degrees of freedom; ES, estimated; OR, odds ratio; PT, piperacillin/tazobactam; V, vancomycin.

Mr. L..., ce qui a été fait

- Echographie cardiaque élimine une endocardite
- Quatre jours après le début du traitement, le patient se plaint d'une douleur au niveau de la hanche droite. L'orthopédiste envoie le patient à l'échographie ou la ponction de l'épanchement retrouve un liquide purulent.

Clinical Presentation, Risk Factors, and Outcomes of Hematogenous Prosthetic Joint Infection in Patients with *Staphylococcus aureus* Bacteremia



2017

Aaron J. Tande, MD,^a Bharath Raj Palraj, MBBS,^a Douglas R. Osmon, MD,^a Elie F. Berbari, MD,^a Larry M. Baddour, MD,^a Christine M. Lohse, MS,^b James M. Steckelberg, MD,^a Walter R. Wilson, MD,^a M. Rizwan Sohail, MD^a

^aDivision of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine and ^bDepartment of Biostatistics and Informatics, Mayo Clinic, Rochester, Minn.

Table 4 Orthopedic Characteristics of the Joint Arthroplasties in Place at Time of SAB

	No PJI (n = 100)	Hematogenous PJI (n = 39)	P-Value*
Location of joint arthroplasty			
Knee	46 (46%)	25 (64.1%)	.12
Hip	48 (48%)	11 (28.2%)	
Shoulder	5 (5%)	3 (7.7%)	
Elbow	1 (1%)	0	
Revision surgery before SAB†	13 (18.3%)	15 (42.8%)	.01
Time from arthroplasty implantation to SAB, in y	7.9 (3.3-14.4)	11.3 (3.0-16.0)	.47
Time from last surgery to SAB, in y	7.3 (3.0-12.2)	5.7 (2.5-11.3)	.35
Joint symptoms and examination‡			
Joint pain	14 (14%)	38 (97.4%)	<.001
Periarticular erythema	2 (2%)	7 (17.9%)	.002
Drainage	0	0	
Periarticular warmth	0	18 (46.2%)	<.001
Swelling/effusion	3 (3%)	24 (61.5%)	<.001
Decreased range of motion	1 (1%)	8 (20.5%)	<.001
None of the above	83 (83%)	1 (2.6%)	<.001

Mr. L..., le lendemain

- Opéré en urgence avec un débridement-lavage de l'articulation qui confirme l'existence d'un épanchement purulent important
- La porte d'entrée (ténosynovite du 3eme doigt est mis à plat)
- De la gentamicine est rajoutée par l'anesthésiste en peri-opératoire
- Alors que le patient est devenu apyrétique 48h après l'intervention et que l'ensemble des prélevements est + à SARM, un avis vous est demandé

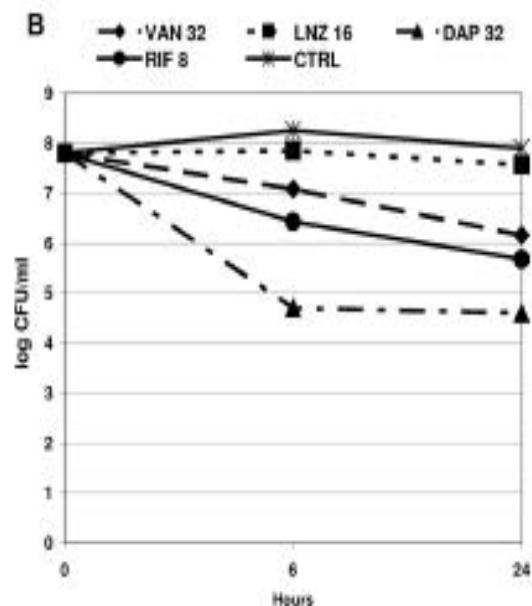
- Vous faîtes quoi ?

Infections sur prothèse/implant

- Efficacité des antibiotiques *in vivo* est corrélée à la bactéricidie en phase stationnaire : rifampicine +++
- Le 2ème antibiotique doit protéger la rifampicine +++++ (éviter émergence de Rifam-R)

Rifampicine : quel partenaire?

- **Modèles expérimentaux**
 - Pas de différence d'efficacité entre les bithérapies avec la rifampicine
 - Mais certains partenaires protègent moins bien la rifampicine
- **Séries cliniques rétrospectives**
 - Interactions pharmacocinétiques avec la clindamycine, l'acide fucidique, linezolid



Treatment on D3

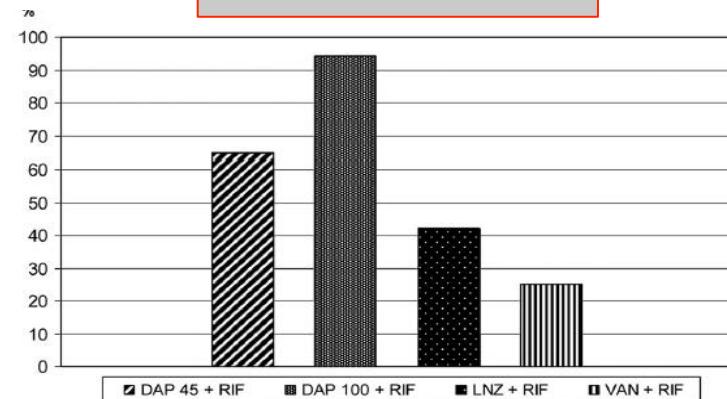


FIG. 2. Cure rates of infection for antibiotic combinations with rifampin at day 11. Data for antibiotics alone are not shown. LNZ, linezolid; VAN, vancomycin; RIF, rifampin; DAP45, daptomycin at 45 mg/kg/day; DAP100, daptomycin at 100 mg/kg/day.

O Murillo, C Garrigos AAC 2009

Effet dose dépendant de la daptomycine



DAPTO 32

In vitro : Bactericide en φ stationnaire

TABLE 2. Results from screening bacteria from TCF and coverslips for the presence of resistant strains at the end of the therapy (days 8 and 11)

Therapy regimen ^a	No. of resistant strains/total no. of strains screened		
	TCF		CVs
	Day 8	Day 11	
Monotherapies			
LNZ	0/17	0/16	0/16
VAN	0/17	0/17	0/17
RIF	5/20	3/19	2/19
DAP100	0/15	0/15	0/15
DAP45	0/25	2/22	1/22
Combination therapies			
LNZ+RIF	0/20	0/19	0/19
VAN+RIF	0/20	0/20	0/20
DAP100+RIF	0/17	0/17	0/17
DAP45+RIF	0/18	0/18	0/18

^a LNZ, linezolid; VAN, vancomycin; RIF, rifampin; DAP100, daptomycin at 100 mg/kg/day; DAP45, daptomycin at 45 mg/kg/day.

DAP 45 = 6mg/kg/d

DAP 100 = 10mg/kg/d

DAPTOOMICINE-RIFAMPICINE

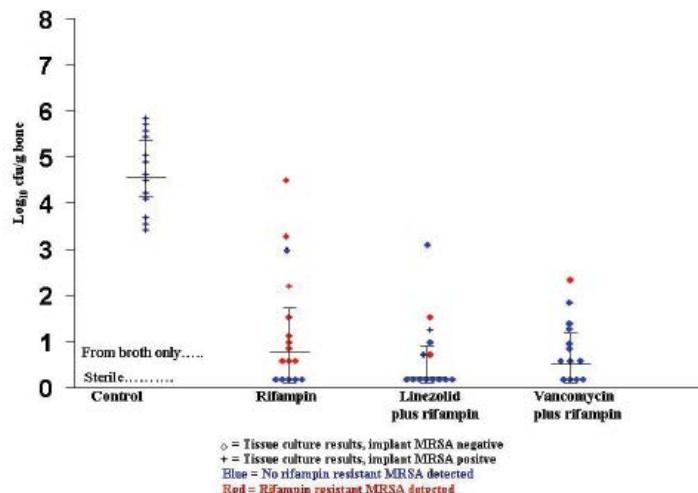
- Très efficace *in vivo* dans les modèles d'infection sur prothèse/Cage sous cutanée
- Bénéfice de l'association
 - n'est pas liée à une augmentation de la V de bactéricide (DAPTO = DAPTO + Rifam)
 - Mais à une double protection de la Rifam par la Dapto et de la Dapto par la Rifam
 - Qui permet à ces 2 molécules d'exercer leur effet bactéricide sur les bactéries en phase stationnaire
- Effet Dapto-Rifam dose-dépendant

Emergence de SARM Rifam-R avec l'association linezolid –rifampicine (modèle expérimental)

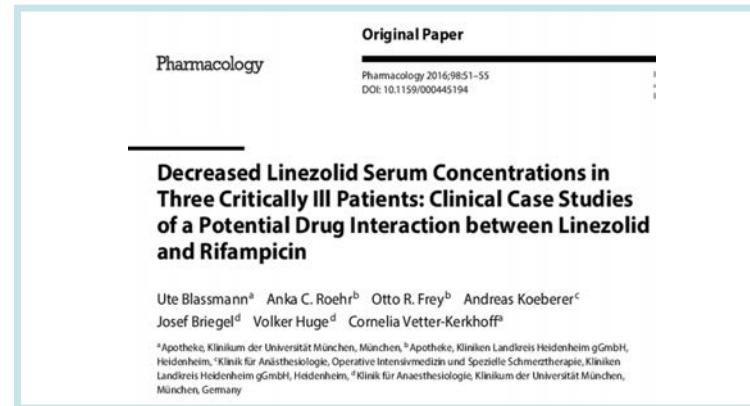
SAIDRL 6169, recovered from a patient with prosthetic joint infection, was studied.



Treatment at W4



Interaction Linezolid -Rifampicine



Decreased Serum Linezolid Levels in a Critically Ill Patient Receiving Concomitant Linezolid and Rifampin

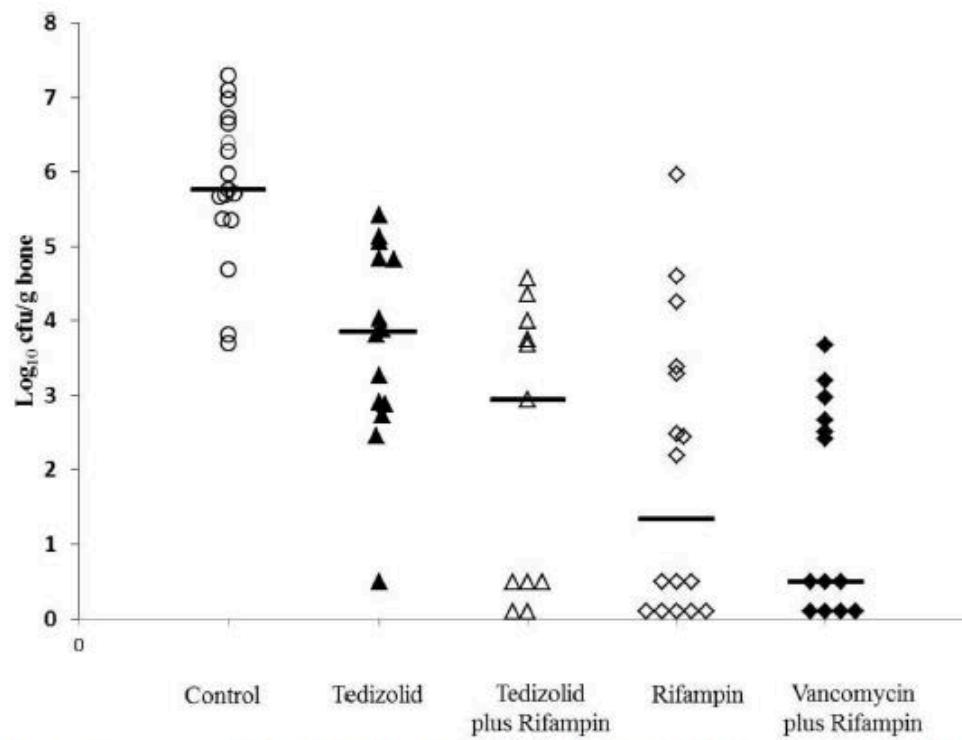
Benjamin C. Gebhart, Pharm.D., Brian C. Barker, B.S., and Boaz A. Markowitz, M.D.

(*Pharmacotherapy* 2007;27(3):476–479)

Activity of Tedizolid in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Experimental Foreign Body-Associated Osteomyelitis

AAC Nov 2016

Kyung-Hwa Park,^{a,d} Kerryl E. Greenwood-Quaintance,^a Jayawant Mandrekar,^b Robin Patel^{a,c}



G 1 Results of quantitative bone culture. The median value (bars) and individual results (individual symbols) are shown for each study group. Differences between the control group and each treatment group were statistically significant ($P \leq 0.0001$).

Rifampicine R : 63% dans le groupe rifampicine, 73% dans le groupe tedizolid-rifampicine et 8% dans le groupe vancomycine-rifampicine

Pas d'interaction médicamenteuse!

TABLE 2 Plasma trough concentrations of tedizolid and rifampin

Treatment group	Treatment duration (wk)	Tedizolid		Rifampin	
		Mean \pm SD trough concn ($\mu\text{g/ml}$)	P value	Mean \pm SD trough concn ($\mu\text{g/ml}$)	P value
Tedizolid	1	0.55 \pm 0.38	0.75 (1 wk vs 2 wk)	NA ^a	
	2	0.73 \pm 0.59	0.37 (2 wk vs 3 wk)	NA	
	3	0.44 \pm 0.23	0.81 (1 wk vs 3 wk)	NA	
Tedizolid plus rifampin	1	0.77 \pm 0.68	0.04 (1 wk vs 2 wk)	6.59 \pm 3.26	0.57 (1 wk vs 2 wk)
	2	1.77 \pm 0.77	0.29 (2 wk vs 3 wk)	6.17 \pm 3.14	0.01 (2 wk vs 3 wk)
	3	1.07 \pm 1.01	0.94 (1 wk vs 3 wk)	1.97 \pm 1.11	0.03 (1 wk vs 3 wk)

^a NA, not applicable.

Bacteriostase insuffisante pour protéger la rifampicine ?

Rifampicine et staphylocoque

Dose

Endocardites sur prothèse (infection aigue à biofilm)

- European Society of cardiology (EHJ 2015)
900-1200 mg iv or PO in 2 or 3 divided doses
- IDSA guideline MRSA (CID 2011)
300 mg PO/IV x 3/j

Infections sur prothèse articulaire (subaigue à biofilm)

- IDSA guideline PJI (CID 2013)
600 mg daily or 300-450 mg PO x 2/j
- Zimmerli (NEJM 2014)
450 mg x 2 /j IV ou PO
- SPILF HAS 2014 Infection précoce de prothèse
 - Poids < 70kg: 900 mg/j PO
 - Poids > 70 kg: 600 mg x 2/j

Rifampicine et staphylocoque Dose

2015

1680

Eur J Clin Microbiol Infect Dis (2015) 34:1675–1682

Table 4 Tolerance to rifampicin-levofloxacin combination therapy (RLCT), including adverse events and discontinuation, in 154 patients with prosthetic joint infections (PJIs), according to the daily dosing of each antibiotic

Daily dosing	Intolerance episodes	p-Value	Discontinuation	p-Value
Rifampicin daily dosage . mg:	n=48 (31.2)		n=29 (18.8)	
≤600 (n=10)	1 (10)	0.04	1 (10)	0.65
>600 to ≤1,200 (n=102)	28 (27.5)		18 (17.6)	
>1,200 (n=42)	19 (45.2)		10 (23.8)	
. frequency:				
Once-daily (n=11)	3 (27.3)	0.90	3 (27.3)	0.45
Twice-daily (n=143)	45 (31.4)		26 (18.2)	
Levofloxacin daily dosage . mg:	n=13 (8.4)		n=6 (3.9)	
≤750 (n=107)	7 (6.5)	0.20	4 (3.7)	0.88
>750 (n=47)	6 (12.8)		2 (1.9)	
. mg/kg:				
≤10 (n=78)	7 (8.9)	0.80	3 (3.8)	0.67
>10 (n=76)	6 (7.9)		4 (5.3)	

Data are shown as no. of patients (%)

Rifampicine immédiate versus retardée?

- Attendre le contrôle de la bactériémie si elle est présente (cf IDSA SARM 2011).

39. Some experts recommend the addition of rifampin 600 mg daily or 300–450 mg PO twice daily to the antibiotic chosen above (B-III). For patients with concurrent bacteremia, rifampin should be added after clearance of bacteremia.
- Débuter une fois l'inoculum diminué par le chirurgien.
- POST OP immédiat versus retardé ?
 - Pas d'élément de preuve expérimentale ou clinique

Mr. L..., 10 jours après l'intervention chirurgical

- Alors que M. L reçoit de la vancomycine + rifampicine apparaît une insuffisance rénale (créatinine 220)

• Vous faites quoi ?

La vancomycine est arrêtée et le patient est mis à la daptomycine + rifampicine adaptées à la fonction rénale.

Au bout de 6 semaines l'évolution est favorable et se pose la question d'un retour à domicile avec un traitement PO

Que préconisez vous?

- ***Staphylocoque aureus résistant à la meticilline***
 - R aux FQ
 - S TMP-sulfa
 - S erythromycine et clidamycine
 - S linezolid
 - S fucidine

Role of Folate Antagonists in the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infection

Richard A. Proctor

Department of Medical Microbiology/Immunology and Medicine, University of Wisconsin School of Medicine and Public Health, Madison

- **Dans les ostéomyélites:**

- **Expérimental (TMP)**
 - Pas efficace en monothérapie;
 - Plus efficace en bithérapie avec Rifam mais TMP n'empêche pas l'**émergence de Rifam R ++** chez 100% bactéries survivantes, sans R au TMP associé
(Norden et al AAC 1980)
- **Clinique** : expérience dans petites séries OMA de enfants (Messina et al PID 2011)
- **En l'absence de données plus probantes,**
 - Préférer les autres traitements +++
 - Envisageable « si pas d'alternative en relai en association avec la Rifampicine »

Clindamycine

Infections ostéo-articulaires

- Efficacité démontrée expérimentalement et en clinique +++
- Utile en relais
- En bithérapie avec rifampicine sur les staphylocoques MS ou MR
- Limitée aux souches érythro-S (si ery-R : risque de sélection de R)
- Posologies
 - Clindamycine 30 mg/kg/j en perfusion
 - Croix St Simon : TT initial par dose de charge de 600mg sur 60 min puis perf continue de 30-40 mg/kg (en 2 perfusion de 12H) puis relais oral
 - Dosage conseillé
- Pas de supériorité démontrée sur souche PVL+ par rapport aux associations comprenant la **rifampicine, elle même inhibiteur de PVL ++**

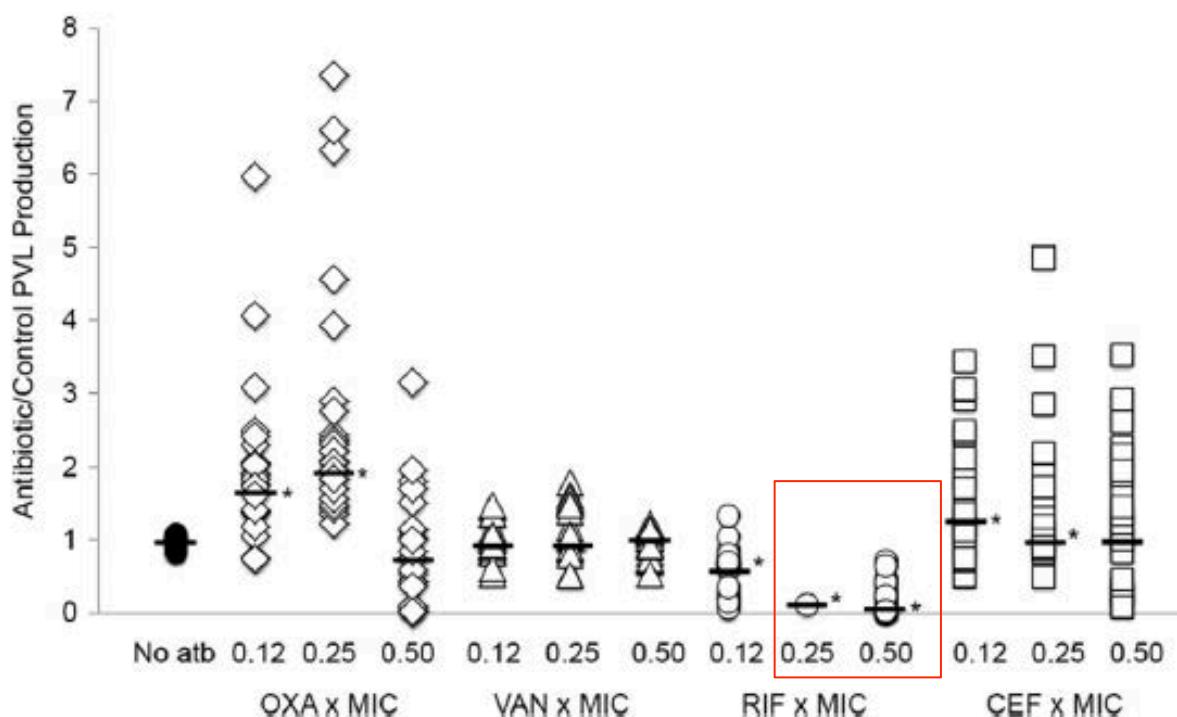


FIG 1 Antibiotic effect on PVL production by 22 *S. aureus* strains. Strains were incubated on CCY-containing microplates without (●) or with antibiotics (oxacillin [◊], vancomycin [△], rifampin [○], and ceftobiprole [□]) at $0.50\times$, $0.25\times$, and $0.125\times$ MIC according to CLSI standard procedures for 24 h at 37°C without shaking. Samples were taken for bacterial counting and PVL quantification by ELISA. Results are expressed as the ratio of mean μg of PVL/ \log_{10} CFU of bacteria grown at the indicated antibiotic concentration to that of bacteria cultured without antibiotic (control). Results are the means of 3 independent experiments for each strain, and horizontal bars indicate the median values. *, $P < 0.05$ (ANOVA), antibiotic versus control. atb, antibiotic; OXA, oxacillin; VAN, vancomycin; RIF, rifampin; CEF, ceftobiprole.



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Médecine et maladies infectieuses 45 (2015) 343

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

Analyse de la littérature

Médecine et maladies infectieuses

Risque de sous-exposition à la clindamycine en cas d'association avec la rifampicine dans le traitement des infections ostéo-articulaires

Bone and joint infections: Risk of clindamycin low concentration when combined with rifampicin

Groupe bibliographique de la SPILF

Disponible sur Internet le 11 août 2015

- Interaction clindamycine-rifampicine
 - Zeller et al Antimicrob Agent Chemoth 2010
 - Bernard et al J of Infection 2015
- Impact clinique ?
 - **concentration cible mal connue**
 - **PK: temps dépendant (%)**

Importance of selection and duration of antibiotic regimen in prosthetic joint infections treated with debridement and implant retention

Eduard Tornero^{1*}, Laura Morata², Juan C. Martínez-Pastor¹, Silvia Angulo¹, Andreu Combalia¹, Guillem Bori¹, Sebastián García-Ramiro¹, Jordi Bosch³, Josep Mensa² and Alex Soriano²

2016

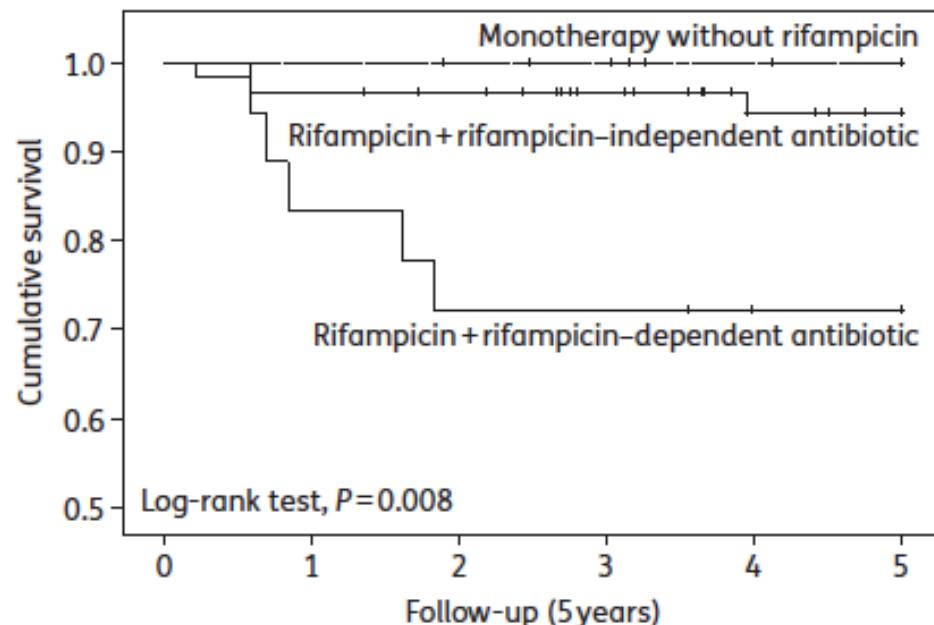


Figure 1. Cumulative 5 year survival function of PJI due to Gram-positive microorganisms according to the type of treatment: (i) rifampicin + rifampicin-independent antibiotic (levofloxacin, ciprofloxacin or amoxicillin); (ii) rifampicin +rifampicin-dependent antibiotic (linezolid, co-trimoxazole or clindamycin); or (iii) monotherapy without rifampicin (linezolid or co-trimoxazole).

Acide Fucidique et IAO

- Pas de Données expérimentales
- Beaucoup de petites séries cliniques



- Fait partie des recommandations SPILF et Suisse en association avec rifampicine en relais PO

**A Randomized Study Evaluating Oral Fusidic Acid (CEM-102) in Combination with Oral
Rifampin Compared with Standard of Care Antibiotics for Treatment of Prosthetic Joint
Infections: A Newly Identified Drug-Drug Interaction**

**Pushkin R.¹, Iglesias-Ussel^{1,2}, Kara Keedy¹, MacLauchlin C.¹, Mould D.R.³, Berkowitz R.⁴,
Kreuzer S.⁵, Darouiche R.⁶, Oldach D.¹, Fernandes P.¹**

Methods

In a phase 2 open-label randomized study, we evaluated oral FA/RIF versus standard of care (SOC) IV antibiotics for treatment of hip or knee PJI. Outcome assessment occurred at re-implantation (week 12) for subjects with 2-stage exchange; and after 3 or 6 months of treatment for subjects with hip or knee debride and retain strategies, respectively.

Results

Fourteen subjects were randomized 1:1 to FA/RIF or SOC. Pharmacokinetic profiles were obtained for six subjects randomized to FA/RIF. FA concentrations were lower than anticipated in all subjects during the first week of therapy, and at Weeks 4 and 6, blood levels continued to decline. By Week 6, FA exposures were 40-45% lower than expected.

Conclusions

The Sponsor elected to terminate this study due to a clearly illustrated DDI between FA and RIF, which lowered FA levels to a degree that could influence subject outcomes. Optimization of FA exposure if used in combination with RIF should be a topic of future research.

AB	Bactéricidie Phase exponentielle	Endocardites	IAO (Relai oral)	Remarques
Clindamycine	lente	NON Envisageable uniquement en relais tardif si tout va bien	OUI + rifampicine (Reco SPILF)	- Souche ERY-S uniquement - Interaction Rif
Acide Fucidique	lent	NON	TT de relais possible + rifampicine (Reco suisse, SPILF, IDSA)	- Interaction Rif
TMP-sulfa	lente	NON (Reco ESC)	En l'absence d'alternative) + rifampicine (Reco suisse, SPILF, IDSA)	IAO : - Mutant rifam-R (exp) - Forte dose de TMP-sulfa

Trois mois après la fin du traitement le patient est revu par son orthopédiste pour écoulement purulent signant la rechute.

On apprend que le patient n'a jamais pris la rifampicine car il vomissait.

**Comment interpréter cet échec?
Que faites vous ?**



SDM ICAAC
September 12-15, 2010
Boston, MA
Poster B-698

COMBINING HIGH-DOSE DAPTOMYCIN AND RIFAMPIN IS CRUCIAL FOR THE TREATMENT OF METHICILLIN-RESISTANT STAPHYLOCOCCUS AUREUS RABBIT PROSTHETIC JOINT INFECTION

A. SALEH MGHIR¹, C. MULLER-SERIEYS², L. MASSIAS² and A.C. CREMIEUX¹

¹EA 3647 Université Versailles St-Quentin, Hôpital Raymond Poincaré, Garches, France, ²Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris, France

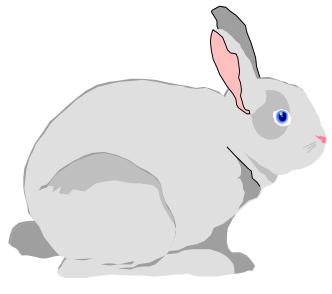


Pr. Anne-Claude Crémieux
Maladies infectieuses et tropicales
Hôpital Raymond Poincaré
Tel : 33(0)1 47 10 77 30
Fax: 33(0)1 47 10 77 67
anne-claude.cremieux@pc.aphe.fr

In vitro studies

DAP, VAN and RIF MIC were 0.125, 1.5 and 0.008 mg/L, respectively.

In vivo



Treatment
on D7

Table 2. Effect of antibiotic Rx on experimental MRSA prosthetic knee infection in rabbits

Rx ^a	No. of rabbits with sterile bone/Total	\log_{10} CFU/g of bone mean \pm SD	Decreased susceptibility to DAP/Total
None	0/9	5.93 ± 1.15	2/9
DAP	2/12	4.23 ± 1.44^b	7/12
VAN	0/12	4.63 ± 1.08^b	4/12
DAP+ RIF	11/11	1.47 ± 0.04^c	-
VAN+ RIF	6/8	1.50 ± 0.12^c	0/2*

^aRabbits were treated for 7 days with DAP (22 mg/kg, iv., od.) or VAN (60 mg/kg, im, bid) alone and combined with RIF (10 mg/kg, im, bid).

^bSignificantly different from untreated controls ($p < 0.01$).

^c Significantly different from monotherapy ($p < 0.01$).

* Other rabbits had sterile bones

DAP = 8 mg/kg OD

(Antimicrobial Agents Chemother 2011)

Mr. L..., est repris chirurgicalement pour un changement de prothèse en un temps. Les prélèvements per opératoires retrouvent un SARM dont la CMI à la daptomycine est passée de 0.5 à 2 μ g/ml

- Quel traitement préconisez vous?

Mr. L..., ce qui a été fait

- Ceftaroline + rifampicine

Q6 : Intérêt des nouveaux antibiotiques bactéricide sur le SARM

- **Ceftaroline (Zinforo®)**
- **Ceftobiprole Ceftobiprole (Zevtera®, Mabelio®)**
- **(Dalbavancine)**
- **(Oritavancine)**

Potentiellement intéressantes pour des situations où la vancomycine (qui reste la Référence en 2017) peut se discuter

- **Liée à la CMI du SARM**
 - **CMI \geq 1.5 (échecs/mortalité augmentée)**
 - **Et/ou VISA ou hétéro VISA/GISA**
- **Liée à la néphrotoxicité de la vancomycine**
- **Liée aux difficultés d'administration/voie d'abord**

Pharmacodynamie de la ceftaroline

- Forte affinité pour PBP2a (et PBP2x) : Active sur les SARM (et PSDP)
- Bactéricidie
 - temps dépendante,
 - Max à ≥ 2 CMI
 - Efficacité (souris neutropénique) liée à Tps>CMI (50% pour réduction 2-log)
- Effet PA
 - Peu pour *E. Coli*, *S. pneumoniae*
 - Variable pour *S. aureus* (0.8-7.2h)

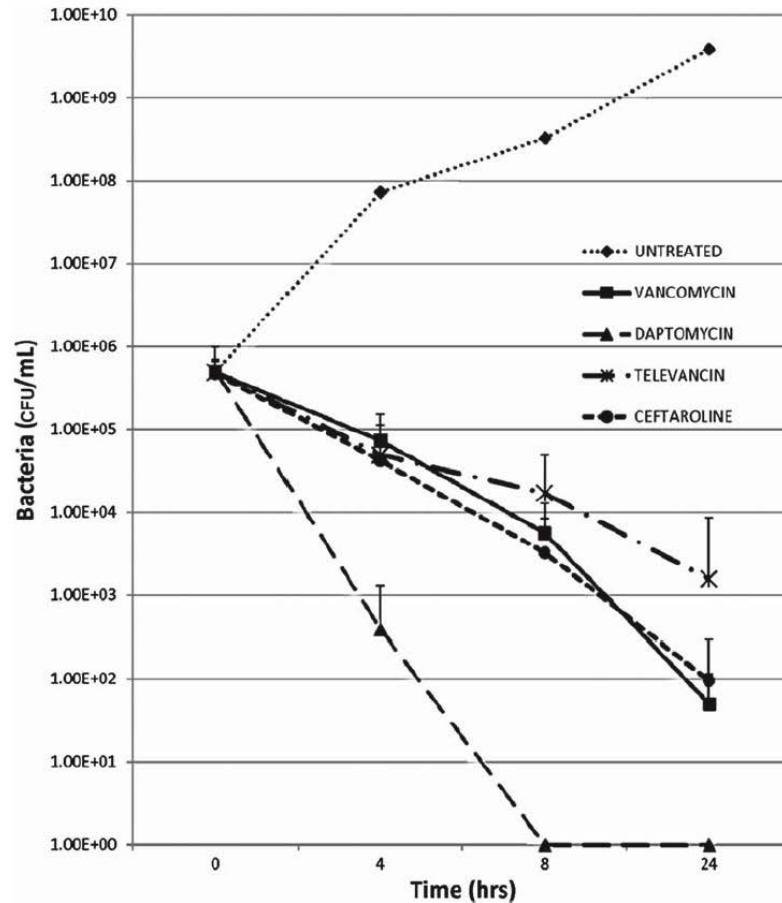


Figure 1. Killing of 22 strains *Staphylococcus aureus* by ceftaroline, daptomycin, telavancin, and vancomycin. Data shown are the mean colony-forming unit (CFU) values measured at each time-point. Brackets indicate upper standard deviation intervals.

7 à 10 CMI

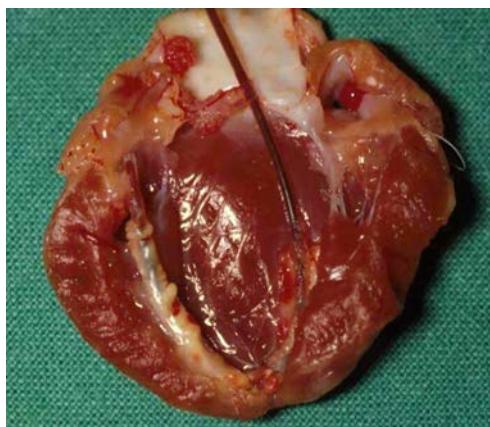
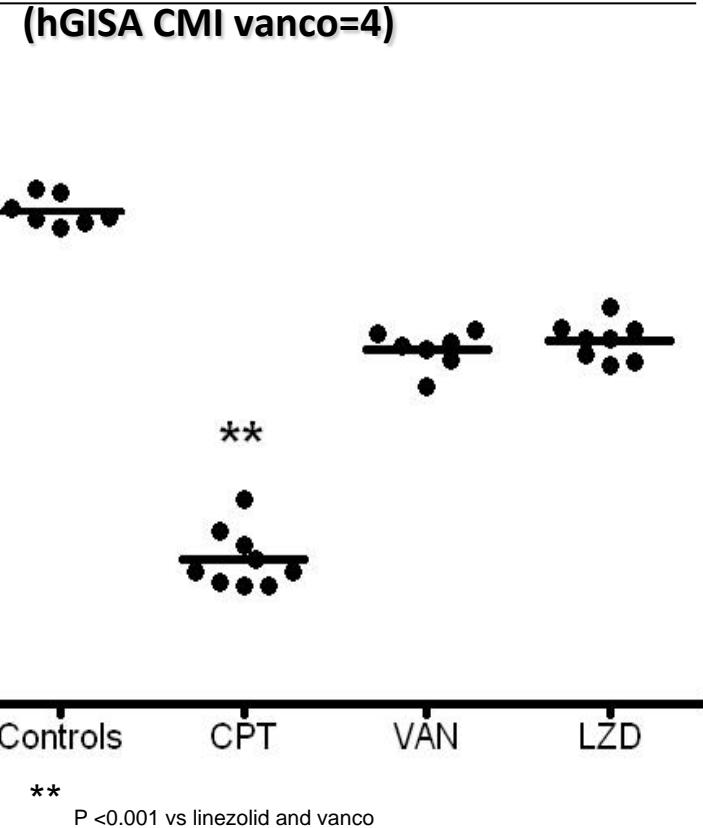
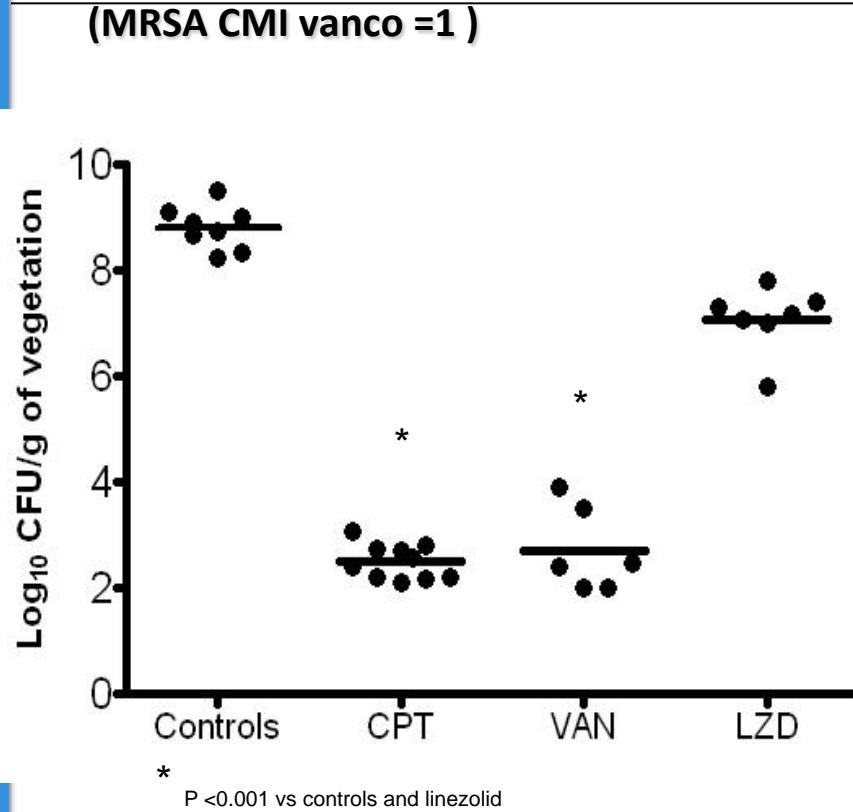
S. aureus

Scandinavian Journal of Infectious Diseases, 2012; 44: 620–622

Clinical Infectious Diseases 2011;52(9):1156–1163

Modèles animaux : Endocardite expérimentale

C. Jaqueline et al. Antimicrob Agent Chemoth 2007



Stérilisation (%)	SARM	hGISA
Ceftaroline	90	60
Linézolide	0	0
Vancomycine	67	0

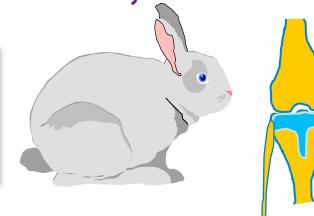
CMI ceftaroline = 1

Effect of antibiotic treatment on experimental methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) prosthetic knee infection in rabbits

L Gatin, A Saleh-Mghir, F Laurent, AC Crémieux

MICs

CPT: 0.38, VAN: 1, RIF: 0.006 , DAP: 0.064 mg/L



Treatment
on D7

Treatment ^a	No. of rabbits with sterile bone/Total	\log_{10} CFU/g of bone mean \pm SD	Decreased susceptibility to daptomycin
None	0/13	5.53 \pm 1.54	3/11 (MIC: 0.75- 1.5)
Ceftaroline	3/12	2.96 \pm 0.92 ^b	0/9
Vancomycin	3/12	3.51 \pm 1.10 ^b	2/9 (MIC: 1.5)
Cefta+Rifampin	8/10	1.95 \pm 0.53 ^c	0/2
Vanco+Rifampin	11/12	1.82 \pm 0.38 ^c	0/1

^a Rabbits were injected for 7 days with ceftaroline (equivalent to 600 mg x 2/d) or vancomycin alone or combined with rifampin (10 mg/kg, i.m., x 2/d).

^b Significantly different versus untreated controls ($P < 0.05$).

^c Significantly different versus monotherapy ($P < 0.05$).

Ceftaroline for Severe Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections: A Systematic Review

Reese A. Cosimi,¹ Nahal Beik,² David W. Kubiak,³ and Jennifer A. Johnson^{4,5}

74% guérison sur 379 patients
Dose 600mg tt les 8 à 12h

Table 1. Clinical Outcomes Report

Authors	Treatment	Patient Population	Patient No.	Study Design	Clinical Success Rate	Median Time to Culture Clearance	Ceftaroline related-ADE Rate	Notes
<i>Multiple Infections</i>								
Ho, Cadena, Childs. 2012. [10]	CPT 600mg q8-12h	MRSA bacteremia and IE	6	Case series	83.3%	2 days	None reported	1 bacteremia patient died due to comorbidities
Lin et al. 2012. [11]	CPT 600mg q8-12h	MRSA IE, pneumonia, bone and joint infections	10	Case series	60%	3 days	60%	2 patients died from comorbidities; 1 died due to poor source control; ADE: rash, CDI, eosinophilia
Polenakovik, Pleiman. 2013. [12]	CPT 600mg q8-12h*	MRSA bacteremia and IE	31	Retrospective review	74.2%	3.5 days	12.9%	2 patients died due to comorbidities; ADE: eosinophilia, rash, CDI
Fabre, Ferrada, Buckel. 2014. [13]	CPT 600mg q8h ± TMP-SMX 10-15mg/kg/day ^a	MRSA bacteremia and IE	29	Retrospective review	31%	3 days	3.4%	7 patients were lost to follow-up; 1 patient died from septic emboli; ADE: rash
Casapao et al. 2014. [14]	CPT 600mg q8-12h	MRSA bacteremia subgroup	241	Retrospective review	78.3%	Not reported	None reported	Higher rates of ADEs in patients treated off-label
<i>CNS Infections</i>								
Kuriakose, Rabbat, Gallagher. 2015. [15]	CPT 600mg q8h	VP-shunt related MRSA meningitis	1	Case report	100%	Cleared upon shunt removal	None reported	—
Balouch, Bajwa, Hassoun. 2015. [16]	CPT 600mg q8h + RIF 300mg BID	MRSA meningitis	1	Case report	100%	1 day	None reported	Culture clearance based on blood cultures; CSF cultures not repeated
Buchheit, Collins, Joshi. 2014. [17]	CPT 600mg q12h	MRSA epidural abscess	1	Case report	100%	1 day	None reported	Clearance based on blood; abscess cultures not repeated
<i>Nosocomial Pneumonia</i>								
Kaye, Udeani, Cole. 2015. [18]	CPT ± concomitant antibiotics	MRSA nosocomial pneumonia	12 HAP 7 VAP	Retrospective review	58.3% 57.1%	Not reported	3%	Death rates not reported specifically for MRSA; ADE: unspecified
Pasquale, Tan, Trienski. 2015. [19]	CPT 600mg q12h	MRSA nosocomial pneumonia	10	Case series	60%	Not reported	None reported	3 patients died due to comorbidities; 1 patient relapsed after 1 week off antibiotics
<i>Combination Therapy</i>								
Rose, Schulz, Andes. 2012. [23]	CPT 200mg q12h + DAP 6mg/kg q48h	<i>S. aureus</i> IE	1	Case report	100%	4 days	None reported	Patient died after culture clearance due to comorbidities
Baxi, Chan, Jain. 2015. [24]	CPT 400mg q12h + DAP ^b	<i>S. aureus</i> IE	1	Case report	100%	11 days	None reported	—
Sakoulas et al. 2014. [25]	CPT 200mg q12h-600mg q8h + DAP ^b	Staphylococcal bacteraemia	26	Case series	96%	2 days	None reported	1 patient died due to comorbidities
Cunha, Gran. 2015. [26]	CPT 600mg q12h + DAP 12mg/kg q24h	MRSA prosthetic-valve IE	1	Case report	100%	4 days	None reported	—
Sundragiri, Vallabhajosyula, Haddad. 2015. [27]	CPT + DAP ^c	MRSA IE	1	Case report	0%	No clearance	None reported	Patient remained septic and died eventually

Abbreviations: CPT, ceftaroline; RIF, rifampicin; DAP, daptomycin.

*Concomitant antimicrobials given including linezolid, DAP, gentamicin, RIF and tigecycline.

^aVariety of DAP doses were used.

^bDoses unspecified.

^cTwenty-three patients also received SMX-TMP and 2 received DAP.

Table 2. Safety Reports

Reference	Treatment	Patient No.	Study Design	ADE	ADE Rate	Median Time to ADE	
Varada, Sakoulas, Lei. 2015. [29]	CPT 600mg q8-12h + CLI	55	Retrospective review	Neutropenia	7.3%	22 days	ANC 0cells/mm ³ for all patients
LaVie et al. 2015. [30]	CPT 600mg q8-12h	39	Retrospective review	Neutropenia	18%	24 days	10% of patients developed ANC < 500 cells/mm ³
Jain et al. 2014. [31]	CPT 600mg q8-12h	12	Retrospective review	Neutropenia Anemia Severe rash	33.3% 33.3% 16.6%	22 days	—
Furtek et al. 2016. [32]	CPT	67	Retrospective review	Neutropenia	14% 21%	≥14 days ≥21 days	ANC ranged from 0-1605cells/mm ³

Abbreviations: ANC, absolute neutrophil count; CLI, clindamycin; CPT, ceftaroline

^aPatients in all four studies had received a variety of concomitant antimicrobials throughout therapy.**Neutropénie 13% pour des TT > 7 J**

Antimicrobial activity of ceftaroline against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolates collected in 2013–2014 at the Geneva University Hospitals

D. O. Andrey¹ · P. François² · C. Manzano¹ · E. J. Bonetti² · S. Harbarth^{1,3} ·
J. Schrenzel^{1,2,4} · W. L. Kelley⁵ · A. Renzoni^{1,6} 

- MRSA with decrease susceptibility to ceftaroline has been described in sporadic cases (MIC >1 EUCAST)
- High-level resistance (MIC>32) described during sustained MRSA bacteremia treated with ceftaroline
- 96 MRSA strains of Geneva hospital (2013-2014)
 - 76% S ceftaroline (EUCAST Breakpoint = 2)
 - 24% R ceftaroline (MIC=2)
 - All belonged to clonotype ST228 (circulating clonotype in the hospital of Geneva since 2008) carrying the 146K mutation in PBP2a



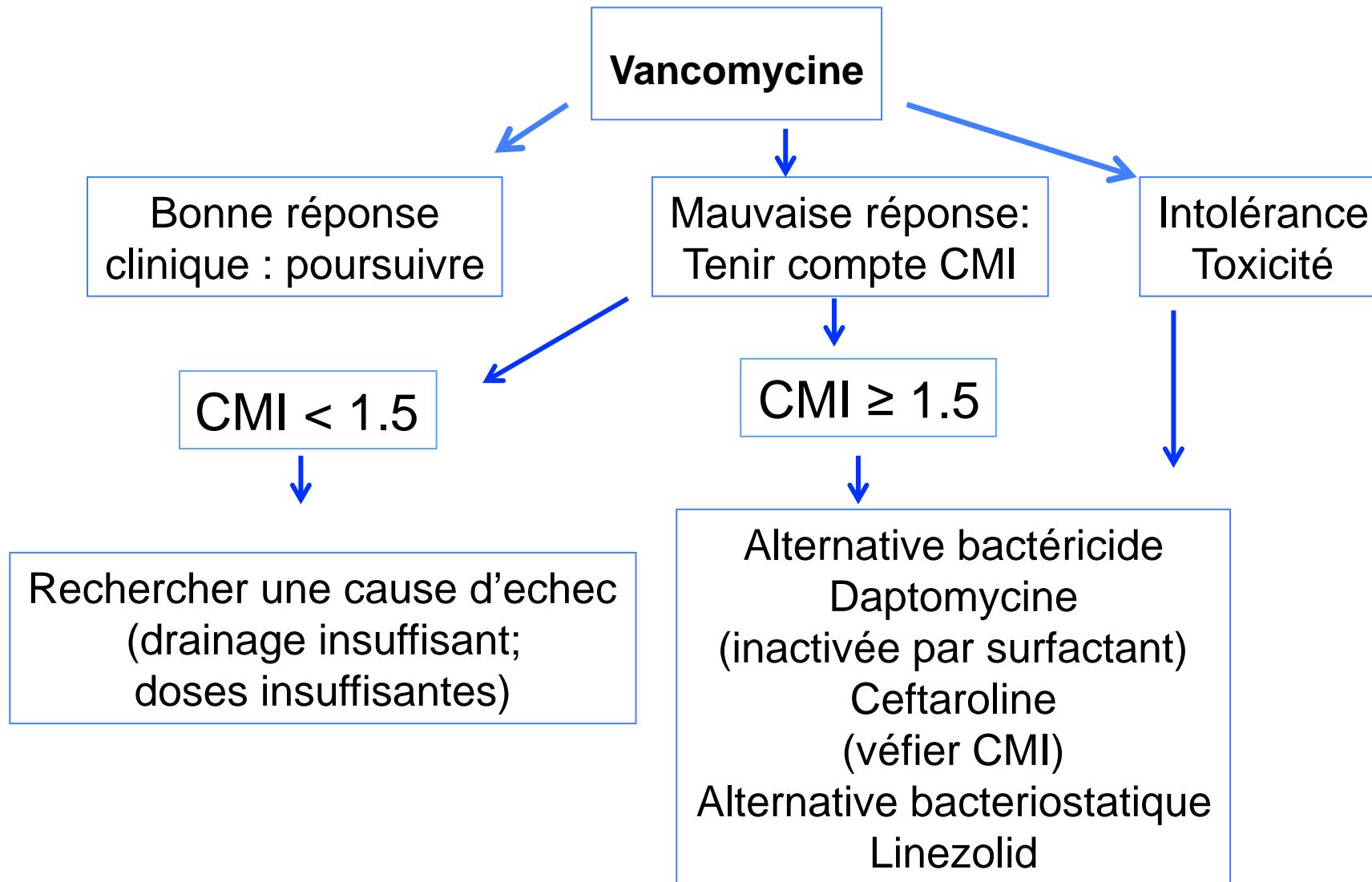
Presence of PBP2a variant in particular clonotypes may affect Ceftaroline efficacy

Messages

- La vancomycine reste l'AB bactéricide de référence des SARM
 - malgré ses limites (bactéricidie lente, moindre efficacité pour CMI ≥ 1.5 , néphrotoxicité)
 - Rester raisonnable sur le niveau des C cibles
- Des alternatives bactéricides utiles mais qui semblent « s'user » plus vite que la vancomycine:
 - Daptomycine : bactéricide ++, en association si infection à biofilm (mutant R)
 - Ceftaroline : bactéricide, attention: neutropénie et souche à sensibilité diminuée
- Les molécules anciennes PO ne sont pas des antistaphylococciques majeurs et doivent être utilisées avec discernement en connaissant leurs limites. Nouvelles études prospectives comparatives nécessaires.

En pratique

(d'après IDSA)



Dossier n° 2

Mr. L..., 56 ans (1 m74, 67 kg)

- Adénome de prostate connu
- Il y a 4 mois : prostatite à *E. coli*, pas d'hospitalisation
→ Ceftriaxone, puis lévofloxacine pdt 14 j
- SAU : fièvre, dysurie depuis 3 jours, avec frissons
- TA 100/56, FC 120/min, normalisation après 1 l de sérum physiologique
- Fonction rénale N
- ECBU ; 10^6 leuco, nbx BGN au direct
- Voyage en Inde de 3 semaines, il y a 2 mois

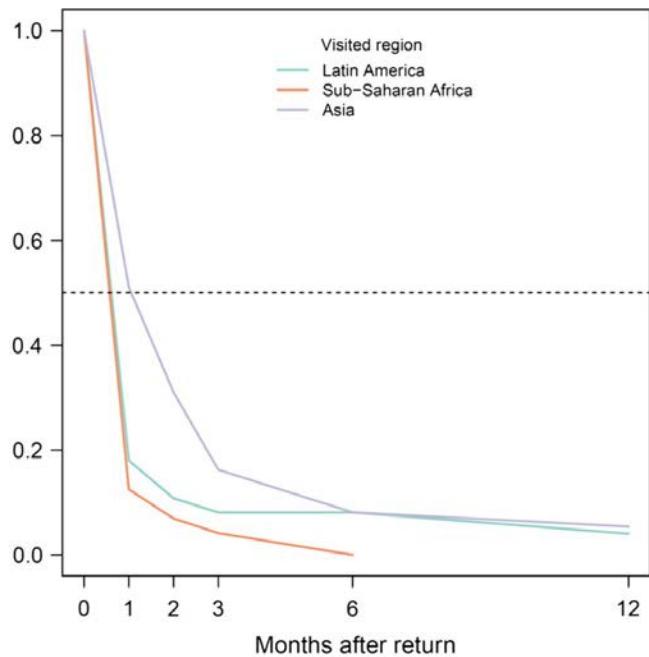
Vous faites quoi ?

- Cefotaxime ?
- Idem + AMK ?
- Pipéracilline/tazobactam ? Si AMK quelle posologie ?
- Idem +AMK ?
- Méropénème ou imipenème ?
- FQ
- Autres ?
- ...

High Rate of Acquisition but Short Duration of Carriage of Multidrug-Resistant Enterobacteriaceae After Travel to the Tropics

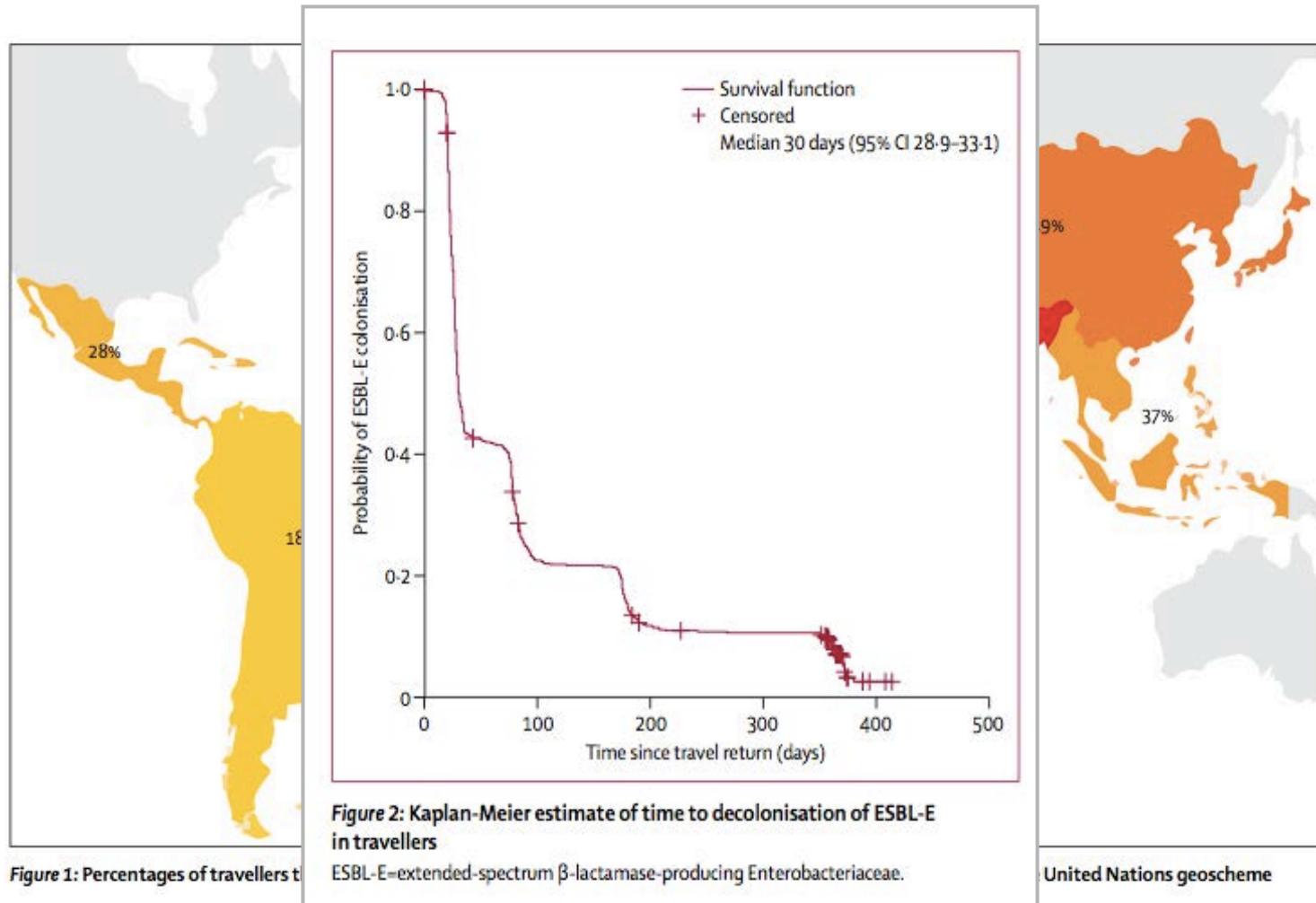
574 voyageurs prélevés avant / après
Taux global d'acquisition BMR 50%

- Asie 72%
- Afrique Sub-Saharienne 48%
- Amérique Latine 31%



Variable	Total Travelers, No. (%)	Travelers Without MRE Acquisition, No. (%)	Travelers With MRE Acquisition, No. (%)	Univariate Analysis		Multivariate Analysis	
				Odds Ratio (95% CI)	P Value	Odds Ratio (95% CI)	P Value
Antibiotic use during travel							
Total	574	282	292				
β-lactam	25 (4.4)	5 (1.8)	20 (6.8)	4.22 (1.47–12.08)	.01	4.08 (1.39–11.97)	.011
Fluoroquinolone	13 (2.3)	3 (1.1)	10 (3.4)	2.44 (.62–9.54)	.2		
Nifuroxazole	45 (7.8)	16 (5.7)	29 (9.9)	1.79 (.91–3.51)	.09		
Other	5 (0.9)	4 (1.4)	1 (0.3)	0.26 (.03–2.52)	.24		
Diarrhea during the travel							
Total	568	277	291		<.001		
Yes	228 (40.1)	88 (31.8)	140 (48.1)	1.89 (1.32–2.72)		1.90 (1.31–2.75)	<.001
Attendance to a healthcare facility during travel							
Total	567	277	290				
Yes	24 (4.2)	9 (3.2)	15 (5.1)	1.49 (.60–3.66)	.39		
Type of travel							
Total	574	282	292		.03		.033
All-inclusive resort	27 (4.7)	19 (6.7)	8 (2.7)	1.00		1.00	
Mix of all-inclusive resorts and organized tours	78 (13.6)	45 (16.0)	33 (11.3)	1.58 (.59–4.24)		1.23 (.45–3.36)	
Family	142 (24.7)	79 (28.0)	63 (21.6)	2.23 (.88–5.64)		1.95 (.76–4.98)	
Backpacking	200 (34.8)	77 (27.3)	123 (42.1)	2.96 (1.18–7.47)		2.42 (.95–6.15)	
Organized tour	127 (22.1)	62 (22.0)	65 (22.3)	3.07 (1.20–7.86)		2.74 (1.07–7.06)	
Visited region							
Latin America (reference)					1		<.001
Sub-Saharan Africa						2.21 (1.40–3.48)	
Asia						5.72 (3.55–9.24)	
Duration of travel, wk, median (IQR)	2.86 (2.14–4.29)	2.71 (1.86–4.00)	3.14 (2.29–4.43)	1.06 (.99–1.12)	.09		

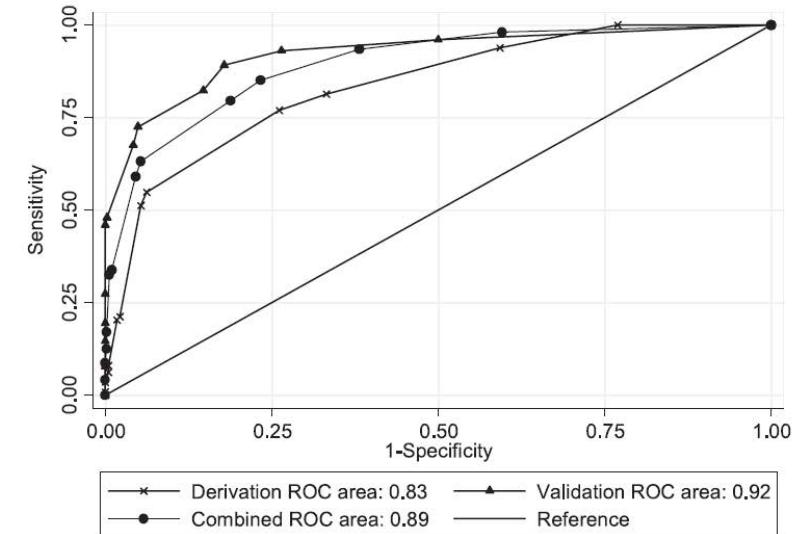
Import and spread of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae by international travellers (COMBAT study): a prospective, multicentre cohort study



Identifying Patients Harboring Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing *Enterobacteriaceae* on Hospital Admission Derivation and Validation of a Scoring System[▼]

- Italie, étude cas/témoins, 3 hôpitaux 113 cas / 226 témoins appariés sur mois et service
- FR d'isolement d'une EBLSE dans un prélèvement clinique 48h après l'admission

Parameter	Regression coefficient	P	OR (95% CI)	Score
Recent hospitalization ^a	1.73	<0.001	5.69 (2.94–10.99)	3
Admission from another healthcare facility	1.72	0.006	5.61 (1.65–19.08)	3
Charlson comorbidity index ≥ 4	1.33	<0.001	3.80 (1.90–7.59)	2
Previous therapy with β -lactams and/or fluoroquinolones ^b	1.30	<0.001	3.68 (1.96–6.91)	2
History of urinary catheterization ^c	1.25	<0.001	3.52 (1.96–6.91)	2
Age ≥ 70 years	1.16	<0.001	3.20 (1.79–5.70)	2



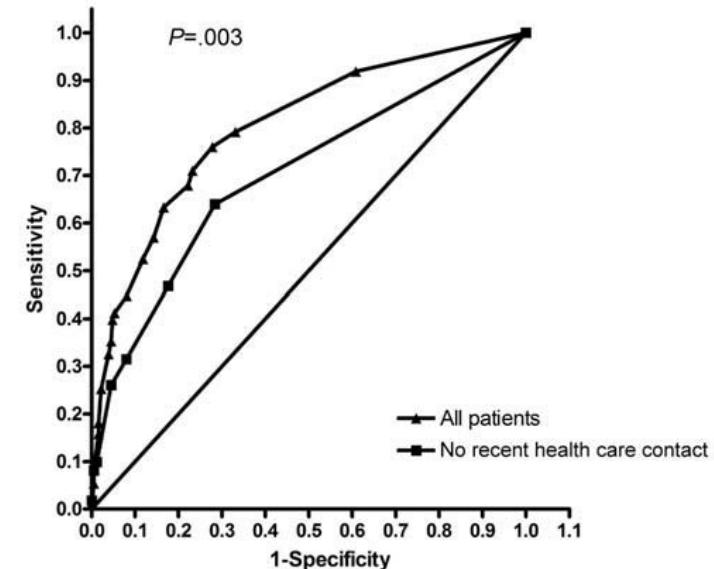
Score	Model and risk score performance ^a								
	TP	FP	TN	FN	Se	Sp	PPV	NPV	Acc
≥ 2	98	204	204	4	96	50	32	98	59
≥ 3	95	108	300	7	93	74	47	98	77
≥ 4	91	73	335	11	89	82	55	97	84
≥ 5	84	60	348	18	82	85	58	95	85
≥ 6	74	20	388	28	73	95	79	93	91
≥ 7	69	17	391	33	68	96	80	92	90
≥ 8	49	1	407	53	48	100	98	88	89
≥ 9	47	0	408	55	46	100	100	88	89
≥ 10	28	0	408	74	27	100	100	85	85
≥ 11	20	0	408	82	20	100	100	83	84
≥ 12	15	0	408	87	15	100	100	82	83

Score peu sensible et basé sur des indicateurs de contact avec le système de soins

A Multinational Survey of Risk Factors for Infection with Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae in Nonhospitalized Patients

- Pool des données de 6 études rétrospectives. 983 patients
- 5 pays (Canada, Turquie, Espagne, France, Israël)

Variable	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	Odds ratio (95% confidence interval)	P	Odds ratio (95% confidence interval)	P
All patients (<i>n</i> = 983)				
Functional dependence	3.7 (2.1–6.4)	<.001	...	
Male sex	2.18 (1.6–2.9)	<.001	2.5 (1.7–3.7)	<.001
Age ≥ 65 years	3.7 (2.7–4.9)	<.001	2.4 (1.6–3.6)	<.001
Admission from LTCF	8.5 (4.3–16.8)	<.001	7.5 (3.5–16.3)	<.001
McCabe score >1	2.4 (1.4–4.0)	.001	...	
Recent hospitalization ^a	2.9 (2.0–4.2)	<.001	2.9 (1.9–4.4)	<.001
Pulmonary disease	2.4 (1.04–5.7)	.04	...	
Cardiovascular disease	1.3 (0.8–2.1)	.3	...	
Diabetes mellitus	1.7 (0.98–2.9)	.06	...	
Renal disease ^b	1.9 (1.0–3.8)	.05	...	
Cerebrovascular disease	2.3 (1.06–5.1)	.04	...	
Malignancy	1.2 (0.6–2.2)	.6	...	
Bladder catheter ^a	4.3 (2.8–6.7)	<.001	...	
Surgery ^a	1.1 (0.8–1.5)	.3	...	
Dialysis	4.0 (0.7–22.5)	.18	...	
Recent use of any antibiotic ^a	1.5 (1.1–2.0)	.02	1.8 (1.2–2.6)	.001
Recent use of a fluoroquinolone ^a	1.2 (0.8–1.7)	.2	...	
Recent use of a cephalosporin ^a	2.9 (1.8–4.9)	<.001	...	
Patients with no recent health care contact (<i>n</i> = 795)				
Male sex	1.7 (1.1–2.5)	.009	2.9 (1.8–4.7)	<.001
Age ≥ 65 years	3.6 (2.5–5.1)	<.001	3.5 (2.5–5.6)	<.001
Recent use of any antibiotic ^a	1.6 (1.08–2.4)	.02	...	
Recent use of a cephalosporin ^a	3.7 (1.8–7.3)	<.001	3.6 (1.8–7.3)	<.001
Functional dependence	3.6 (1.5–8.7)	.004	...	
Bladder catheter ^a	3.3 (1.7–6.5)	.001	...	



Performance très moyenne pour les strictement « non associés aux soins »

Mr. L..., ce qui a été fait

- Pipéracilline/tazobactam 4g x 4
- AMK 30 mg/kg x 1 (« on ne sait jamais... »)

Si existence d'une colonisation à BLSE

- Est-ce que cela change quelque chose ?
- Vous faites quoi ?

Importance de la colonisation à BLSE ?

La question principale est :

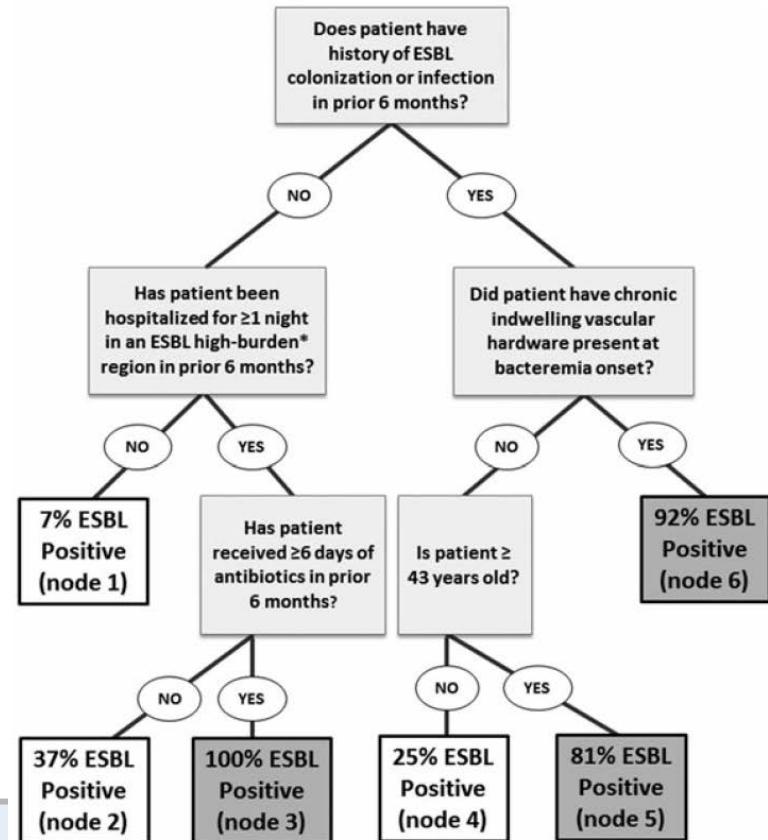
Patients **non neuropéniques** : la seule connaissance d'une colonisation digestive à EBLSE impose t'elle une antibiothérapie probabiliste par un carbapénème ?



Colonisation à EBLSE → Infection EBLSE ?
→ traitement probabiliste par carbapénème ?

A Clinical Decision Tree to Predict Whether a Bacteremic Patient Is Infected With an Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Organism

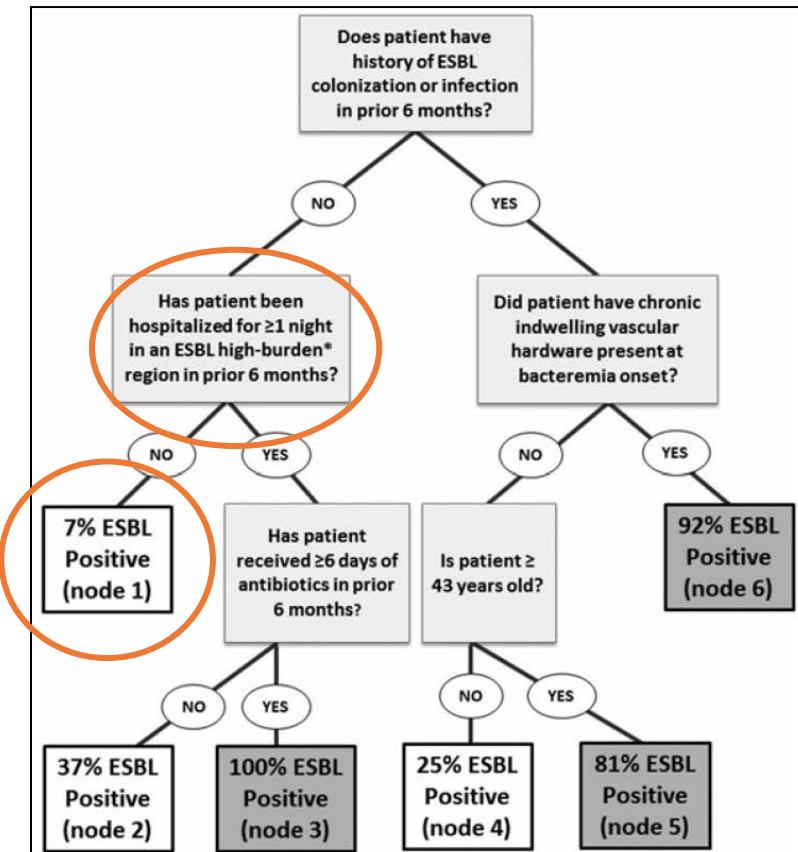
- USA
- 1 288 bactériémies à *E. coli*, *Klebsiella* dont
- 15% BLSE dont 68 (35%) ont reçu des carbapénèmes en probabiliste
- Arbre décisionnel sur 5 variables:
 - Colonisation BLSE
 - Hospitalisation zone endémie < 6mois
 - Dispositif invasif
 - Age
 - Antibiothérapie < 6mois



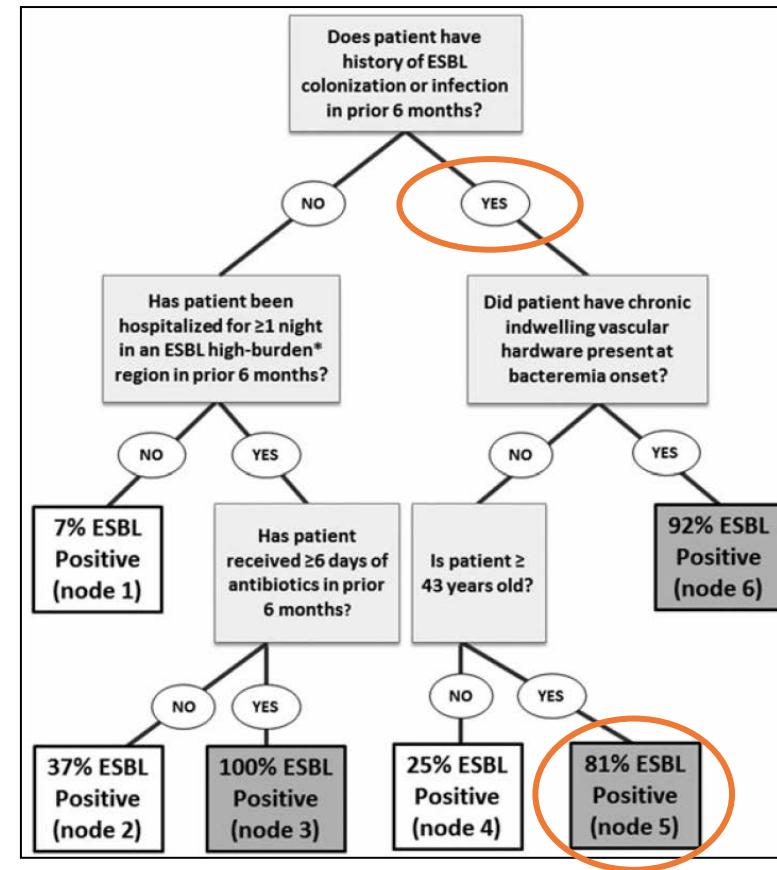
Se 51% Sp 99%

38 carbapénèmes évités chez des BLSE-
86 BLSE+ non traités (faux négatifs) \approx 1 sur 2

Mr L...



Pas de colonisation à BLSE



Colonisation connue à BLSE

MAIS...

Goodman KE CID 2016 ; 63 : 896

Title: Should we consider fecal colonization with extended-spectrum β -lactamase-producing *enterobacteriaceae* in empiric therapy of community-onset sepsis?

IJAA 2017

Author: Daša Stupica, Lara Lusa, Mirijam Nahtigal Klevišar, Sara Terzić, Mateja Pirš, Manica Mueller Premru, Franc Strle

- Etude rétrospective observationnelle
- 653 porteurs de BLSE
 - âge moyen élevé (80 ans) et score de Charlson 6
 - sepsis 50 % d'origine urinaire et 25 % respiratoire
- Parmi ces infections dites « **community onset sepsis** »
 - 537 infections associées aux soins
 - 116 d'acquisition communautaire

VPP du portage pour prédire infection à ESBL

- 62% pour les IU
- 24% pour Inf resp
- 27% autres

Predictive Value of Prior Colonization and Antibiotic Use for Third-Generation Cephalosporin-Resistant Enterobacteriaceae Bacteremia in Patients With Sepsis

	3GC-R EB Bacteremia (n = 64 [0.7%])	Any 3GC-R EB Infection ^a (n = 331 [3.5%])	3GC-S EB Bacteremia (n = 709 [7.5%])
Predictor	Sensitivity for Outcome		
Prior ^b colonization with 3GC-R EB: 90 d	27 (42)	125 (38)	30 (4)
Prior ^b colonization with 3GC-R EB: 1 y	31 (48)	144 (44)	41 (6)
Prior 2GC or 3GC use: 30 d	15 (23)	85 (26)	61 (9)
Prior FQ use: 30 d	10 (16)	47 (14)	41 (6)
Prior 2GC, 3GC, or FQ use: 30 d	20 (31)	111 (34)	88 (12)
Prior 2GC, 3GC, or FQ use: 90 d	33 (52)	162 (49)	158 (22)
Prior ^b colonization with 3GC-R EB (90 d) or prior 2GC, 3GC, or FQ use (30 d)	32 (50)	172 (52)	107 (15)
Prior ^b colonization with 3GC-R EB (1 y) or prior 2GC, 3GC, or FQ use (90 d)	42 (66)	210 (63)	176 (25)

Data are presented as No. (%) unless otherwise indicated.

- Hollande, rétrospectif (2008 à 2010), 2 hôpitaux
- 9 422 sepsis
- 331 (3,5%) infections à entérobact C3G-R (dont 64 (0,7%) avec Hc +)

- Antécédents de :
 - colonisation C3G-R
 - traitement C2G,C3G, FQ



Mauvaise sensibilité
(maximum 66%)

Predictive Value of Prior Colonization and Antibiotic Use for Third-Generation Cephalosporin-Resistant Enterobacteriaceae Bacteremia in Patients With Sepsis

Predictor	Any 3GC-R EB		3GC-S EB
	3GC-R EB	EB Infec +	EB Infec -
Prior ^b colonization with 3GC-R EB (90 d)	10 (16)	47 (14)	41 (6)
Prior ^b colonization with 3GC-R EB (1 y) or prior 2GC, 3GC, or FQ use (30 d)	20 (31)	111 (34)	88 (12)
Prior 2GC, 3GC, or FQ use: 30 d	33 (52)	162 (49)	158 (22)
Prior ^b colonization with 3GC-R EB (90 d) or prior 2GC, 3GC, or FQ use (30 d)	32 (50)	172 (52)	107 (15)
Prior ^b colonization with 3GC-R EB (1 y) or prior 2GC, 3GC, or FQ use (90 d)	42 (66)	210 (63)	176 (25)

Data are presented as No. (%) unless otherwise indicated.

VPP

- Colonisation dans les 3 mois 7,4%
- C2G,C3G ou FQ dans les 3 mois 1,3%
- L'un ou l'autre 1,8%

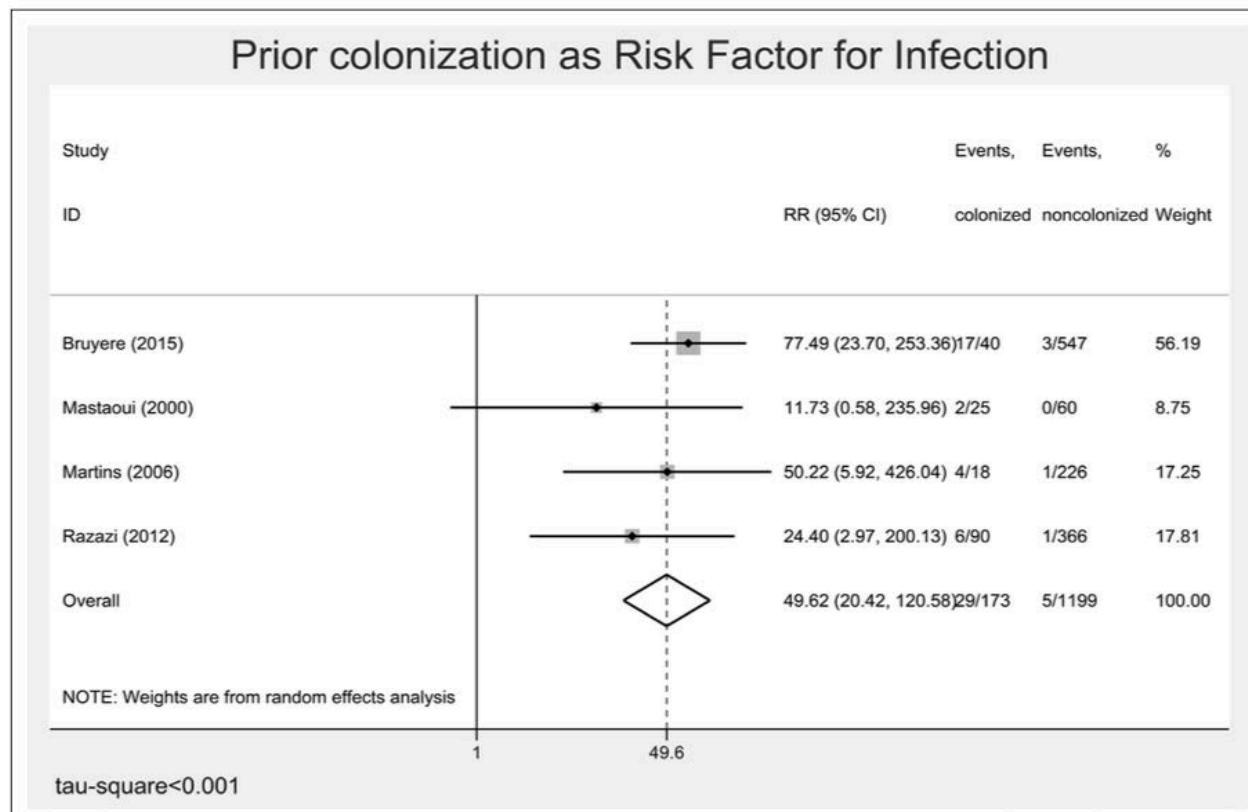
- Antécédents de :
 - colonisation C3G-R
 - traitement C2G,C3G, FQ



Mauvaise sensibilité
(maximum 66%)

ICU Acquisition Rate, Risk Factors, and Clinical Significance of Digestive Tract Colonization With Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae: A Systematic Review and Meta-Analysis*

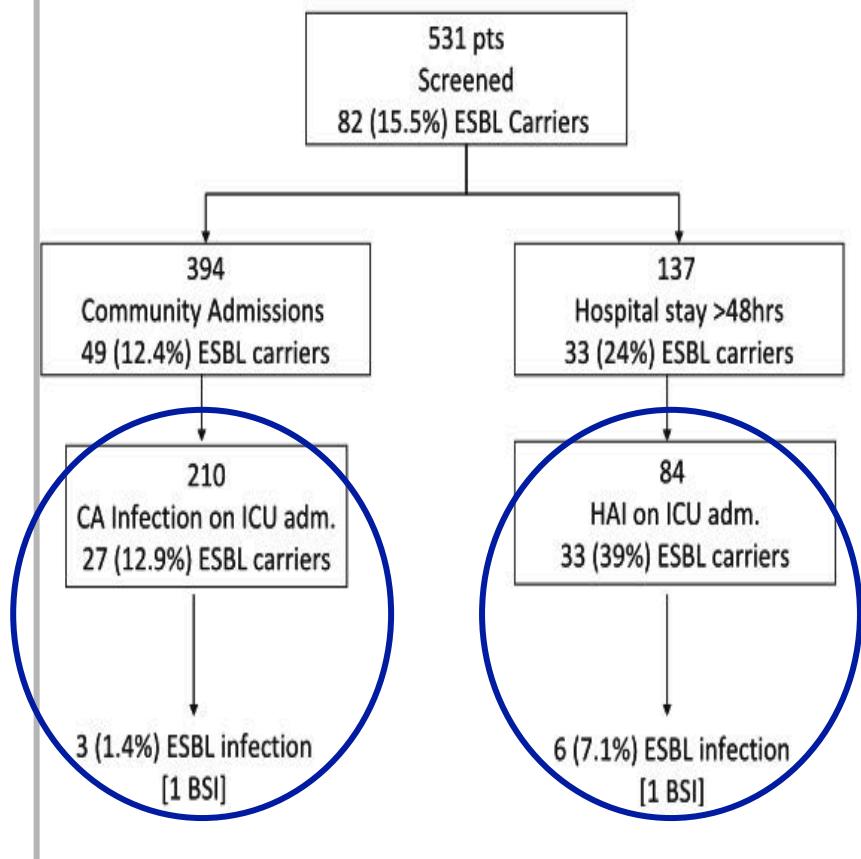
4 études (1 199 pts) en ICU
Colonisation à EBLSE et risque infection à EBLSE



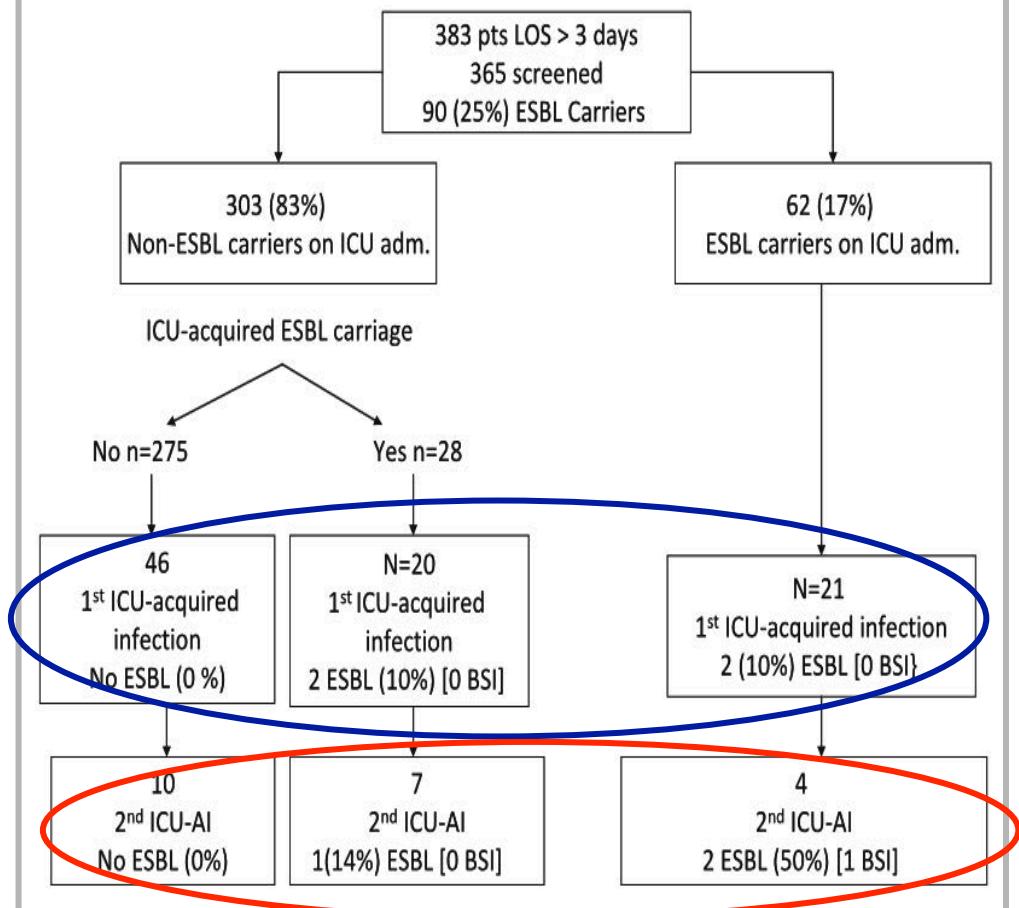
MAIS...

Clinical impact and risk factors for colonization with extended-spectrum β -lactamase-producing bacteria in the intensive care unit

Patients infectés à l'entrée



Infections acquises en ICU



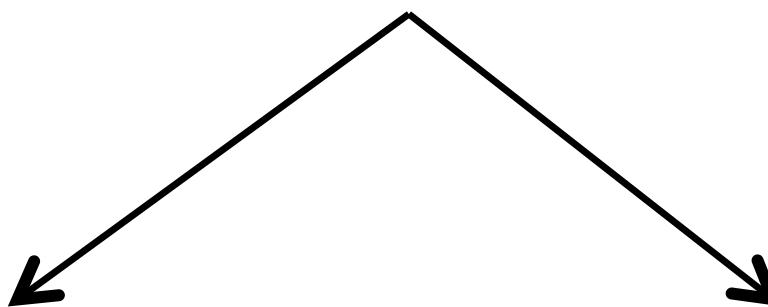
Difficile de conclure sur les données de la littérature...

Autres références

- Risque élevé :
 - Neulier C *MMI* 2014
- ICU avec résultats très « variables »
 - Vodovar D *Infection* 2014
 - Barbier F *JAC* 2016
 - Bruyère R *CCM* 2016
 - Carbonne H *Ann Inten Care* 2017
 - Razazi K *Ann Inte Care* 2017
- Importance +++ antécédent infection à EBLSE
 - MacFadden DR *CMI* 2016
- Hémato : problème différent
 - Arnan M *EJCMID* 2011
 - Vehreschild M *JAC* 2014
 - Cornejo-Juarez P *Support Care cancer* 2016

Risk associated with a systematic search of extended-spectrum β-lactamase-producing Enterobacteriaceae

Dépistage systématique des BLSE



Intérêt pour :

- prévenir la transmission croisée
- données épidémiologiques

Risque +++ de prescriptions inappropriée de carbapénèmes

Que disent les recommandations ?

Pneumopathie aiguë communautaire SPILF SPLF Afssaps 2010

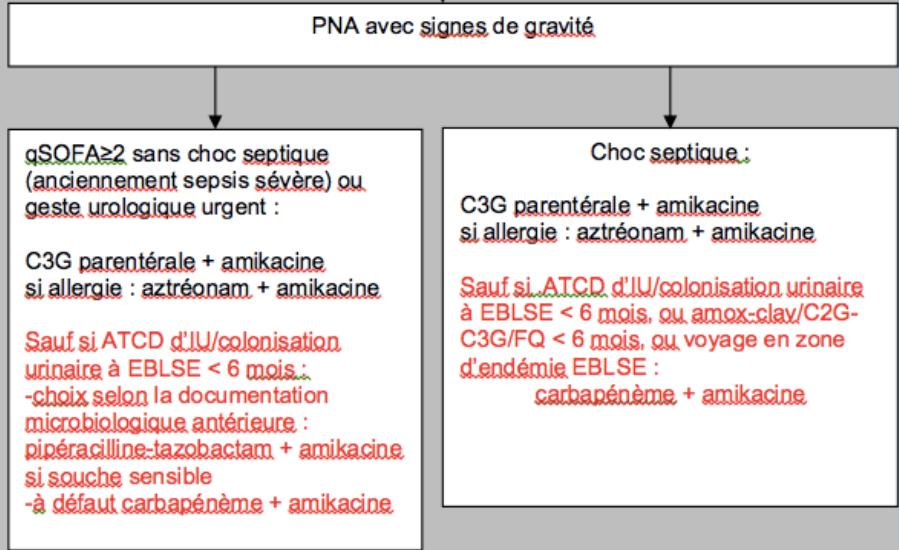
Tableau 5 : Antibiothérapie probabiliste des Pneumonies Aiguës Communautaires graves (Unité de Soins Intensifs ou réanimation)

Sujet jeune, sujet âgé, sujet avec co-morbidité(s)	C3G (céfotaxime IV ou céftriaxone IV) + macrolide IV ou FQAP (lévofloxacine) ¹
Facteurs de risques de <i>Pseudomonas</i> : bronchectasies, mucoviscidose, antécédents d'exacerbations de BPCO dues à <i>P. aeruginosa</i>	Béta-lactamine anti- <i>Pseudomonas</i> ² : - pipéacilline/tazobactam - ou céfèpime - ou carbapénème ³ : - imipénème/cilastatine - ou méropénème - ou doripénème
	+ aminoside (amikacine ou tobramycine) au maximum 5 jours
	+ antibiotique actif sur les bactéries intracellulaires : macrolide IV ou FQAP IV (lévofloxacine) ¹

Infections intra-abdominales SFAR 2014

Aucune place dans l'infection communautaire même grave

Infections urinaires SPILF 2017



- Littérature solide sur peni/inhibiteurs sur *E. coli* BLSE même si bactériémie
- Forte prévalence EBLSE pip/taz S
- Historique individuelle +++, si connu

Recommandation Formalisée d'Experts SFAR / SRLF 2014

Un carbapénème peut être considéré chez les patients qui auraient l'association:

- D'un antécédent connu de colonisation/infection à E-BLSE ou *P. aeruginosa* caz-R sur un prélèvement de moins de trois mois quel que soit le site
- Et d'un sepsis sévère ou choc septique (*Accord faible*)

Mr. L..., le lendemain

- ECBU + 1 hémoc à *E.coli* BLSE
- Mis par le service d'uro sous méropénème 2 g x 3

Vous êtes membre de la police des carbapénèmes

Vous demandez quoi en plus au labo ?

- CMI piperacilline/tazo : 4 mg/l
- Tester la témcilline

AMOXICILLINE	R
AMOXICILLINE ACIDE CLAVULANIQUE	R
TICARCILLINE	R
TICARCILLINE AC. CLAV	R
PIPERACILLINE	R
PIPERACILLINE + TAZOB	-
CEFALOTINE	R
TEMOCILLINE	-
CEFOXITINE	S
CEFOTAXIME	R
CEFTAZIDIME	R
CEFEPIME	R
AZTREONAM	R
IMIPENEME	S
MEROPENEME	-
TOBRAMYCINE	R
AMIKACINE	S
GENTAMICINE	R
COLISTINE	-
TRIMETHOPRIME + SULFA	R
ACIDE NALIDIXIQUE	R
MOXIFLOXACINE	-
PEFLOXACINE	-
OFLOXACINE	R
CIPROFLOXACINE	R
RIFAMPICINE	S

BL/IBL : CMI si autre que IU

Pénicillines	Concentrations critiques (mg/L)		Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition		
	S ≤	R >		S ≥	R <			
Les Enterobacteriaceae productrices de BLSE sont souvent catégorisées «sensibles» aux pénicillines associées aux inhibiteurs de β-lactamases de classe A (acide clavulanique, tazobactam). Si l'utilisation d'une de ces associations est retenue par le clinicien pour traiter une infection due à une entérobactérie productrice de BLSE , il y a lieu de mesurer la CMI de l' association retenue si l'infection à traiter est autre qu'une infection du tractus urinaire ou un urosepsis.								
Catégoriser «intermédiaire» l'isolat clinique catégorisé «sensible» à la pipéracilline alors qu'il est catégorisé «résistant» ou «intermédiaire» à la ticarcilline (EUCAST expert rules v. 2.0, règle 9.3 de grade C). Les β-lactamases hydrolysant la ticarcilline hydrolysent également la pipéracilline, mais la résistance peut être moins évidente si l'expression de la β-lactamase est faible (principalement observée chez <i>Klebsiella</i> spp. et <i>E. coli</i>). Cette règle ne s'applique pas aux associations pénicillines-inhibiteurs de β-lactamases.								
Pour <i>Proteus mirabilis</i> , catégoriser «intermédiaire» un isolat clinique apparaissant «sensible» à la ticarcilline et/ou «sensible» à la pipéracilline alors qu'il est catégorisé «résistant» aux aminopénicillines (ampicilline, amoxicilline) et sensible ou intermédiaire à l'amoxicilline-acide clavulanique. Cette règle ne s'applique pas au <i>Proteus mirabilis</i> producteurs de céphalosporinase plasmidique.								
Ampicilline	8 ¹	8	10	14 ^{A,B}	14 ^B	1/A. Les souches sauvages d'entérobactéries du groupe I (<i>E. coli</i> , <i>P. mirabilis</i> , <i>Salmonella</i> spp., <i>Shigella</i> spp.) sont sensibles à l'amoxicilline. B. Ignorer la pousse fine dans la zone d'inhibition.		
Ampicilline-sulbactam	8 ^{1,2}	8 ²	10-10	14 ^{A,B}	14 ^B	2. Pour évaluer la sensibilité, la concentration en sulbactam est fixée à 4 mg/L.		
Amoxicilline	8	8	20	19	19			
Amoxicilline-acide clavulanique	8 ^{1,3}	8 ³	20-10	19 ^{A,B}	19 ^B	3. Pour évaluer la sensibilité, la concentration d'acide clavulanique est fixée à 2 mg/L.		
Amoxicilline-acide clavulanique(cystites)	32 ^{1,3}	32 ³	20-10	16 ^{A,B}	16 ^B			
Pipéracilline	8	16	30	20	17			
Pipéracilline-tazobactam	8 ⁴	16 ⁴	30-6	20	17	4. Pour évaluer la sensibilité, la concentration du tazobactam est fixée à 4 mg/L.		
Ticarcilline	8	16	75	23	23			
Ticarcilline-acide clavulanique	8 ³	16 ³	75-10	23	23			
Mécillinam (cystites)	8	8	10	15 ^C	15 ^C	C. Ignorer les colonies situées dans la zone d'inhibition pour les isolats de l'espèce <i>E. coli</i> .»		
Témocilline	8	8	30	20	20	Il est recommandé d'utiliser une posologie minimale de 2g x 2/jour.		

Céphalosporines

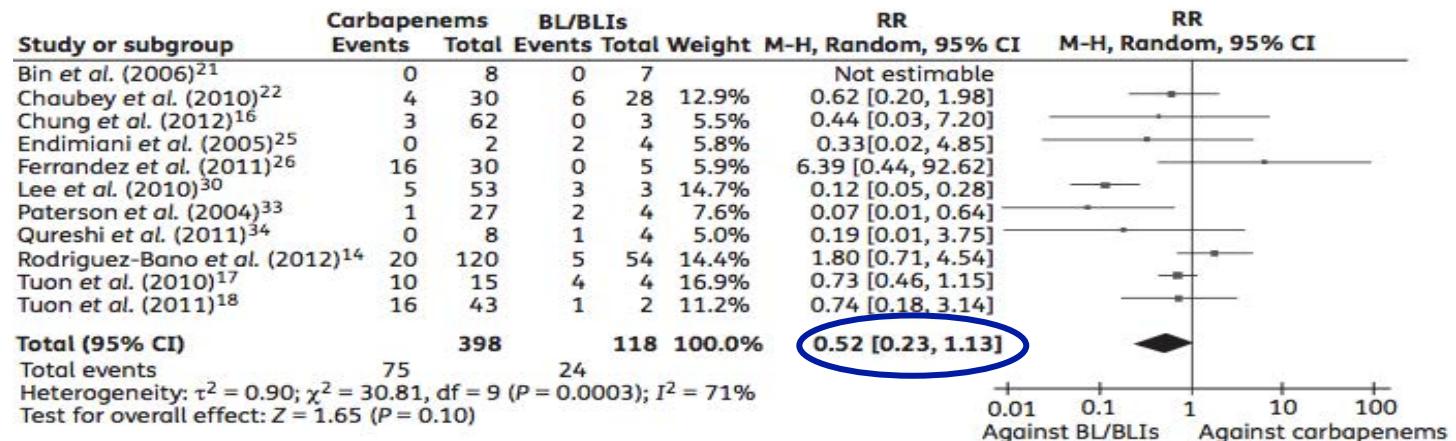
Pour les BLSE et les cases : concentrations critiques définies de telles façons que si souche « S » → résultat à rapporté tel quel

Carbapenems versus alternative antibiotics for the treatment of bacteraemia due to Enterobacteriaceae producing extended-spectrum β-lactamases: a systematic review and meta-analysis

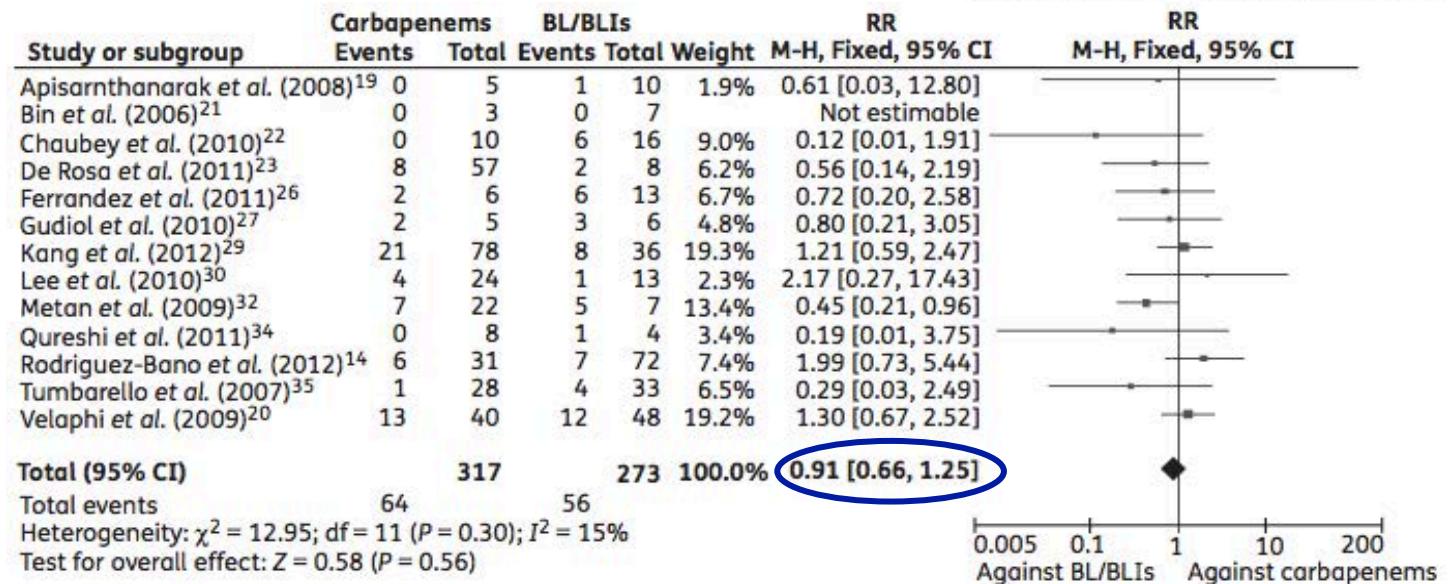
- 21 études, 1 585 patients (1996 - 2010)
Rétrospectives : 16
Cohorte prospectives : 5
Monocentriques : 14
- Mortalité hospitalière à J14, J21 et J28-30
- Association ATB ?

Carbapénème vs BL/BLIs

Probabiliste



Documenté

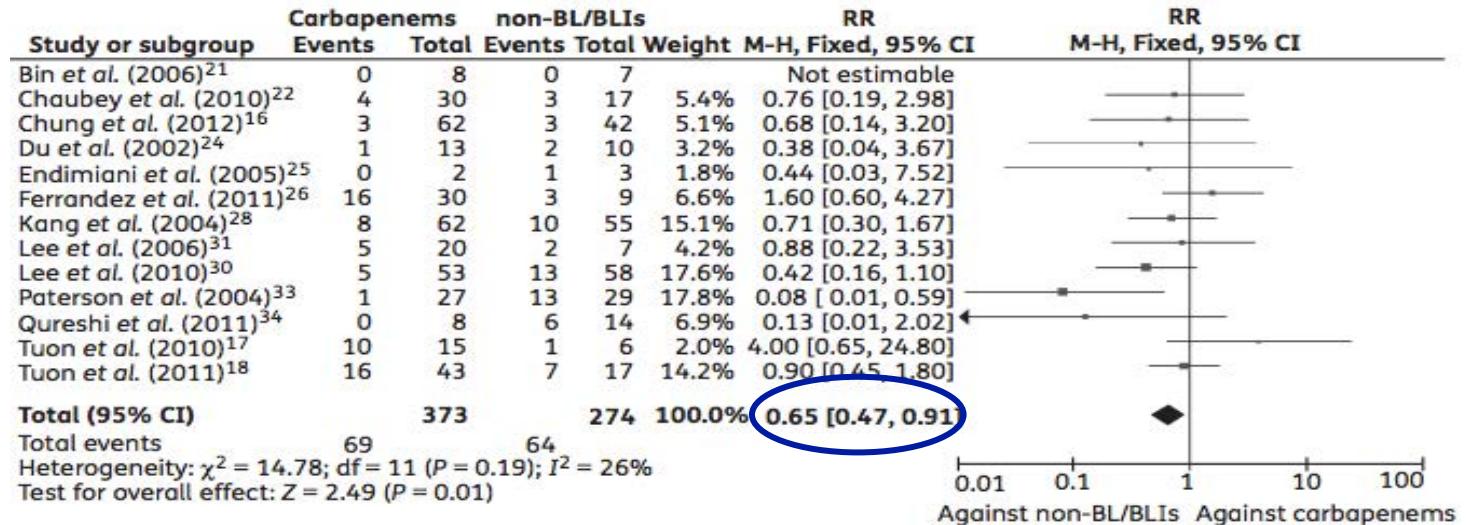


Mortalité globale

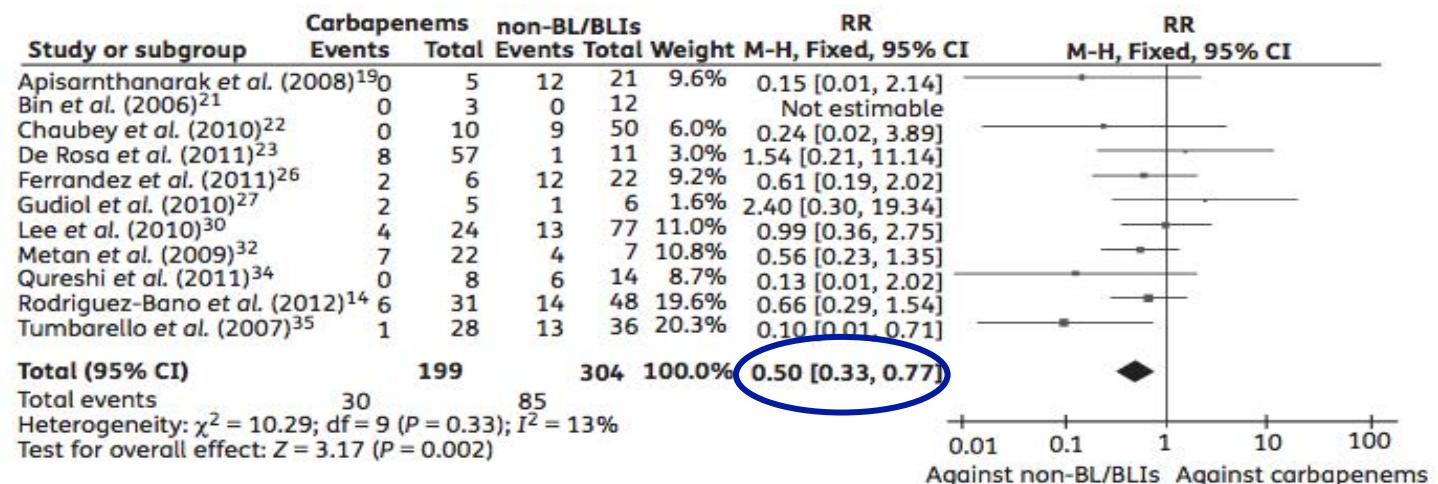
Vardakas KZ JAC 2012

Carbapénème vs non BL/BLIs

Probabiliste



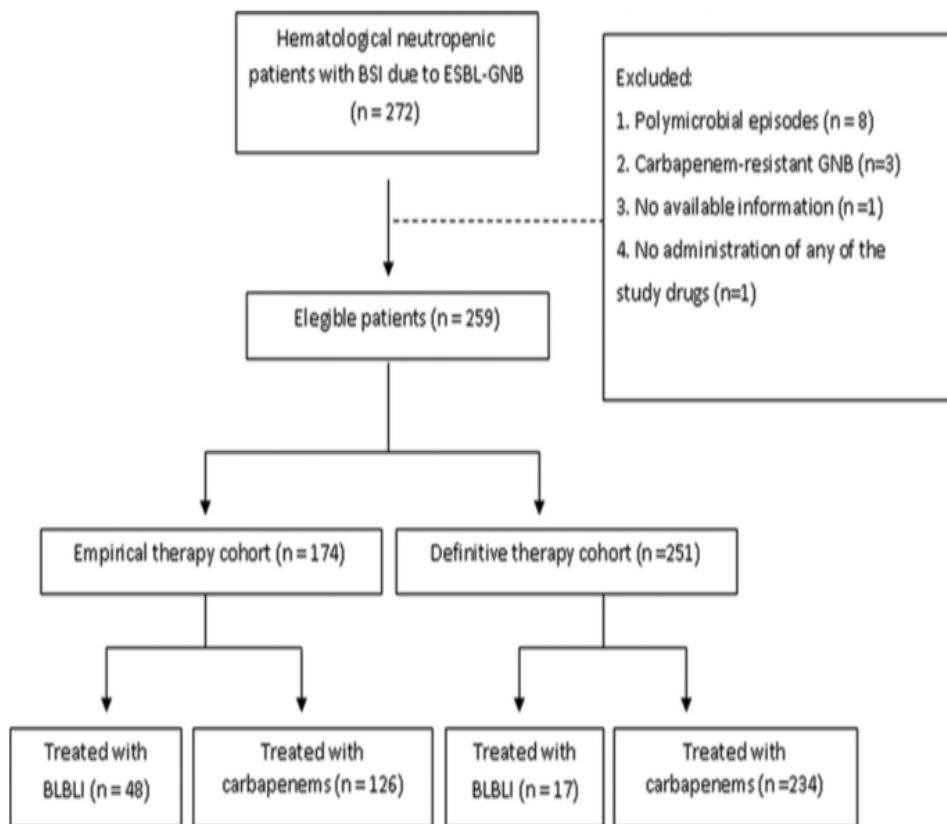
Documenté



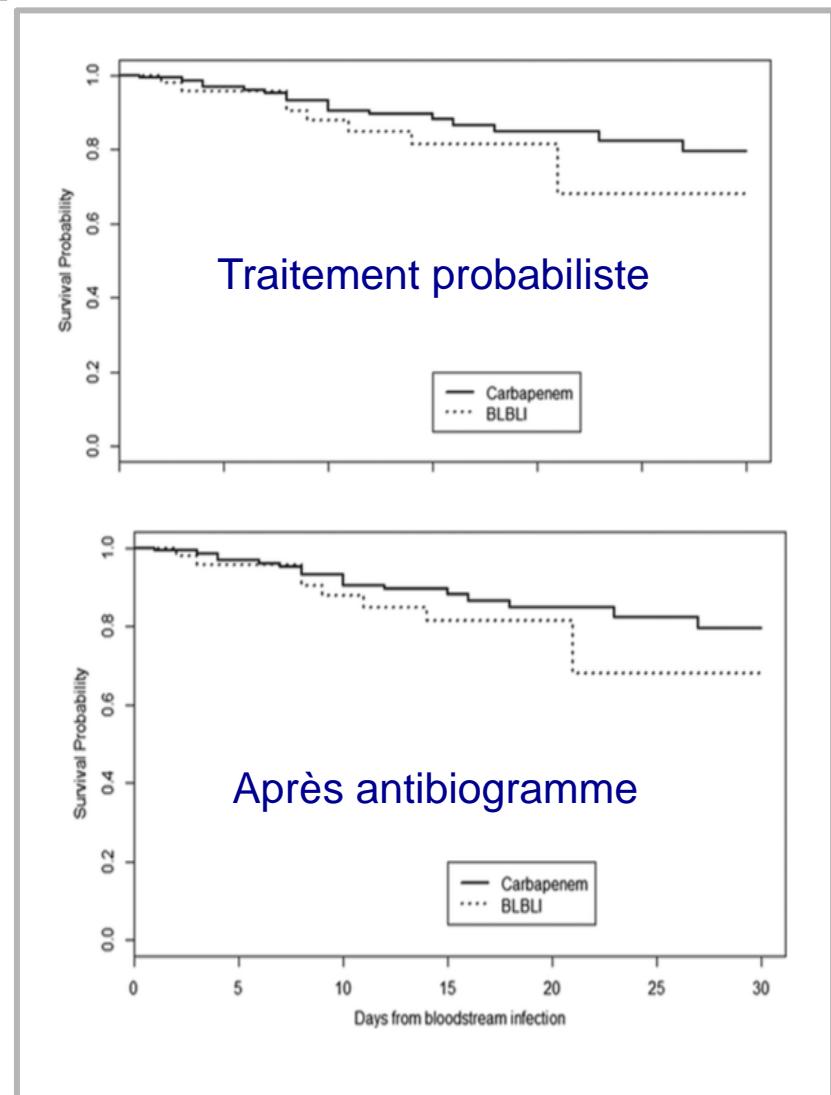
Mortalité globale

Vardakas KZ JAC 2012

Efficacy of β -Lactam/ β -Lactamase Inhibitor Combinations for the Treatment of Bloodstream Infection Due to Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing *Enterobacteriaceae* in Hematological Patients with Neutropenia



Guidol C AAC 2017; 61 : e00164-17



Attention à l'effet inoculum

TABLE 4. Representative strains with low MICs of ESBL screening agents: standard- and high-inoculum MICs

Strain (enzyme)	MIC ($\mu\text{g/ml}$) of drug at the indicated inoculum (CFU/ml) ^a															
	MEM		CTT		CTX		CAZ		CRO		FEP		ATM		TZP	
	10^5	10^7	10^5	10^7	10^5	10^7	10^5	10^7	10^5	10^7	10^5	10^7	10^5	10^7	10^5	10^7
<i>P. mirabilis</i> 177 (TEM-10)	0.06	0.06	0.25	0.25	0.12	1	4	256	0.5	4	2	64	0.25	32	2	8
<i>E. coli</i> MISC 377 (SHV-10)	≤ 0.015	≤ 0.015	0.12	≤ 0.03	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.25	4	≤ 0.06	≤ 0.06	0.12	0.25	0.12	≤ 0.06	4	8
<i>K. pneumoniae</i> 98 (TEM-10, TEM-1, SHV-1)	0.03	4	0.25	1	1	128	512	$>1,024$	4	128	4	>128	256	$>1,024$	1,024	$>1,024$
<i>K. pneumoniae</i> 221 (TEM-12-like)	0.06	0.12	0.12	0.25	0.5	8	128	$>1,024$	1	512	8	>128	8	$>1,024$	8	16
<i>K. pneumoniae</i> 222 (SHV-3, SHV-1 or -2 ^b)	0.03	0.03	0.06	0.06	2	128	1	8	4	512	1	>128	0.5	4	4	8
<i>C. freundii</i> M421b (SHV-3-like)	0.03	0.06	0.12	1	2	256	1	32	4	512	0.5	>128	0.5	32	2	16
<i>E. cloacae</i> 154 (SHV-3)	0.06	0.12	1	64	8	$>1,024$	4	512	4	$>1,024$	1	>128	2	$>1,024$	2	$>1,024$
<i>M. morganii</i> M518b (SHV-4)	0.12	1	1	4	2	64	2	128	1	128	0.06	4	4	32	0.5	64

^a Abbreviations: MEM, meropenem; CTT, cefotetan; CTX, cefotaxime; CAZ, ceftazidime; CRO, ceftriaxone; FEP, ceferipime; ATM, aztreonam; TZP, piperacillin-tazobactam.

Modification parfois très importante des CMI en fonction de l'inoculum

Mr. L..., le lendemain

- ECBU + 1 hémoc à *E.coli* BLSE
- Mis par le service d'uro sous méropénème 2 g x 3

Vous êtes membre de la police des carbapénèmes

Vous demandez quoi en plus au labo ?

- CMI piperacilline/tazo : 4 mg/l
- Témocilline S (mais diamètre 20 mm)

Vous êtes membre de la police des carbapénèmes

Vous proposez quoi ?

AMOXICILLINE	R
AMOXICILLINE ACIDE CLAVULANIQUE	R
TICARCILLINE	R
TICARCILLINE AC. CLAV	R
PIPERACILLINE	R
PIPERACILLINE + TAZOB	-
CEFALOTINE	R
TEMOCILLINE	-
CEFOXITINE	S
CEFOTAXIME	R
CEFTAZIDIME	R
CEFEPIME	R
AZTREONAM	R
IMIPENEME	S
MEROPENEME	-
TOBRAMYCINE	R
AMIKACINE	S
GENTAMICINE	R
COLISTINE	-
TRIMETHOPRIME + SULFA	R
ACIDE NALIDIXIQUE	R
MOXIFLOXACINE	-
PEFLOXACINE	-
OFLOXACINE	R
CIPROFLOXACINE	R
RIFAMPICINE	S

Utilisation des carbapénèmes dans les établissements de santé en 2011

Spa-Carb

251 établissements – 2 338 malades

- Motif du choix d'un carbapénème
 - Recommandations locales 89 (3,8%)
 - Sepsis sévère 820 (35,1%)
 - Risque de résistance (traitement probabiliste) 414 (17,8%)
 - Multirésistance à l'ATBg 792 (33,9%)
 - Autres 87 (3,7%)
 - Inconnu 136 (5,8%)

Utilisation des carbapénèmes dans les établissements de santé en 2011

Spa-Carb

- Ce qui est déclaré :
 - Dispensation carbapénèmes contrôlée 92 %
 - Ré-évaluation systématique à 72 h 78 %
 - Ré-évaluation systématique à 7-10 j 44 %
- **MAIS** prescriptions de carbapénèmes :
 - 17 % sans aucun prélèvement microbiologique
 - 34 % dans infect communautaire (dont 4% cystites)
 - 21 % des motifs de prescription : BLSE identifiée
mais... alternative possible 2/3 des cas...
 - après résultats microbio désescalade non optimale
- Traçabilité écrite des prescriptions < 50 %

Vous êtes classique et vous optez pour pipéracilline/tazobactam

Posologie et modalités de la perfusion ?

Piperacillin/tazobactam as an alternative antibiotic therapy to carbapenems in the treatment of urinary tract infections due to extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae: an in silico pharmacokinetic study

- 133 *E.coli* et 74 *K pneumoniae* BLSE avec diamètre inhibition ≥ 21 mm
- 2 modèles Pk (1 et 3 compartiments)
- 2 objectifs Pk/Pd (50% et 100% T_{MIC})
- Pip/taz:
 - 4g x 3 et 4,5 g x 4, en 1 h ou en 4h
 - 12 ou 18 g en continu

Table 1

Susceptibility of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* (ESBL-Ec) and *Klebsiella pneumoniae* (ESBL-Kp) strains to piperacillin/tazobactam.

	ESBL-Ec (n = 144)	ESBL-Kp (n = 111)
Inhibition zone diameter ≥ 21 mm	133 (92.4%)	74 (66.7%)
$\text{MIC} \leq 8 \text{ mg/L}$	128 (88.9%)	51 (45.9%)
MIC_{50}	2	8
Minimum MIC (mg/L)	0.5	0.19
Maximum MIC (mg/L)	16	64

MIC, minimum inhibitory concentration; MIC_{50} , MIC for 50% of the isolates.

Table 2

Probability of pharmacological success for two targets (50% T_{MIC} and 100% T_{MIC}) with two different population pharmacokinetic models in the extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* (ESBL-Ec) and *Klebsiella pneumoniae* (ESBL-Kp) strains studied.

Dosage	Duration of infusion	50% T_{MIC}				100% T_{MIC}			
		ESBL-Ec		ESBL-Kp		ESBL-Ec		ESBL-Kp	
		Model A	Model B	Model A	Model B	Model A	Model B	Model A	Model B
4 g t.i.d.	1 h	71%	74%	50%	44%	7%	13%	2%	3%
4 g t.i.d.	4 h	98%	99%	95%	97%	26%	34%	9%	11%
12 g/day	Cl	97%	97%	87%	89%	97%	97%	87%	89%
4.5 g q.i.d.	1 h	92%	91%	74%	76%	29%	43%	11%	16%
4.5 g q.i.d.	4 h	98%	99%	96%	98%	77%	75%	45%	47%
18 g/day	Cl	98%	98%	93%	95%	98%	98%	93%	95%

Vous êtes moderne et vous optez pour la témocilline

Demandez vous une CMI de la témocilline ?

Posologie et modalités de la perfusion ?

CMI : 8 mg/l

Témocilline : S ou R ?

Témocilline

- Effet inoculum
- Pas de breakpoint « officiels » de l'EUCAST
UK : breakpoint systémique 8 mg/l, urinaire 32 mg/l
En fonction des breakpoints choisis (8 mg/l ou 32 mg/l)
70 à 96 % des BLSE sont S

Livermore DM JAC 2011 ; 63 : 243

Soubirou JF JAC 2015 ; 70 : 1466

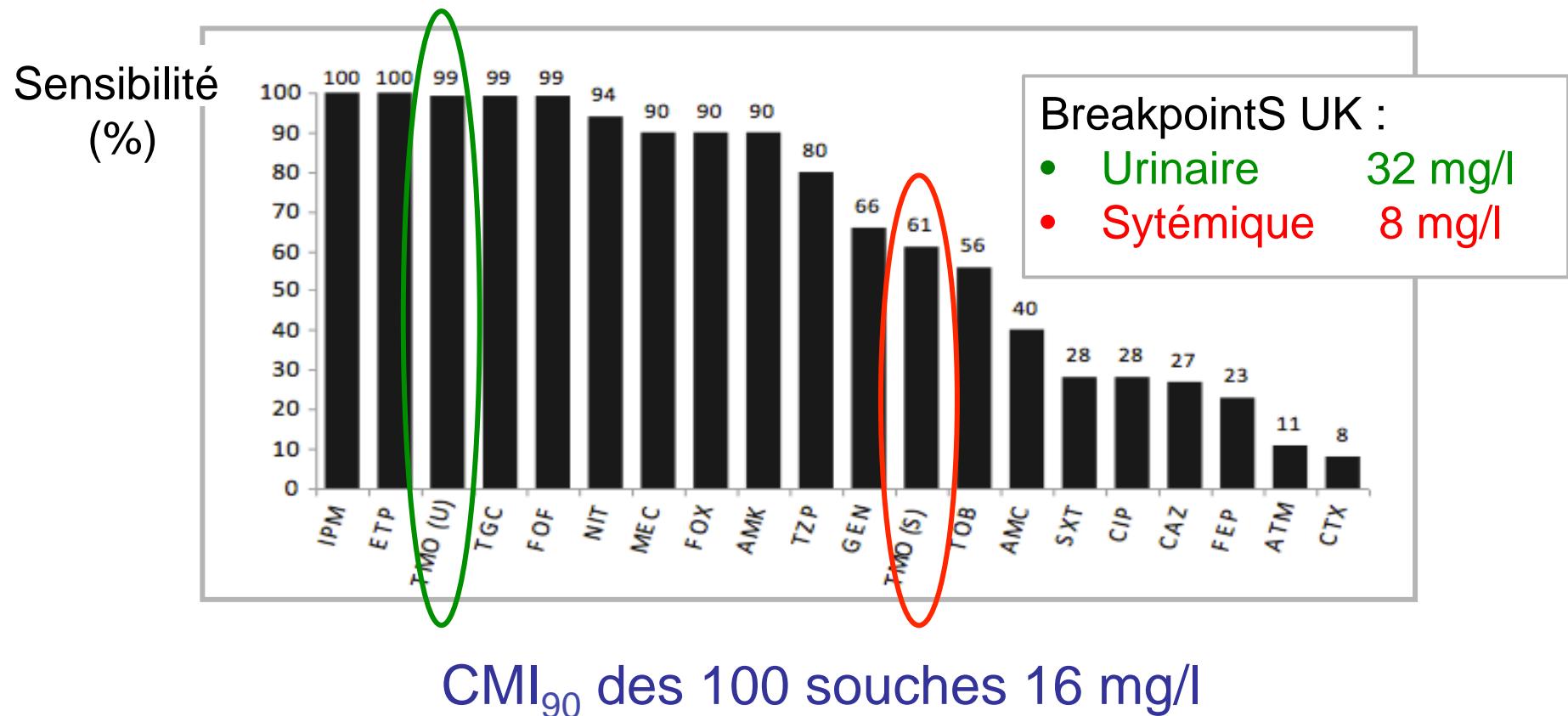
Livermore DM JAC 2009; 63 : 243

Tarnberg M ERJCMID 2011; 30 : 981

Rodriguez-Villalobos H JAC 2011 ; 66 : 37

Alternatives to carbapenems in ESBL-producing *Escherichia coli* infections

- CHU Besançon (juin 2009 - septembre 2010)
- IU ; 100 souches de *E. coli* BLSE



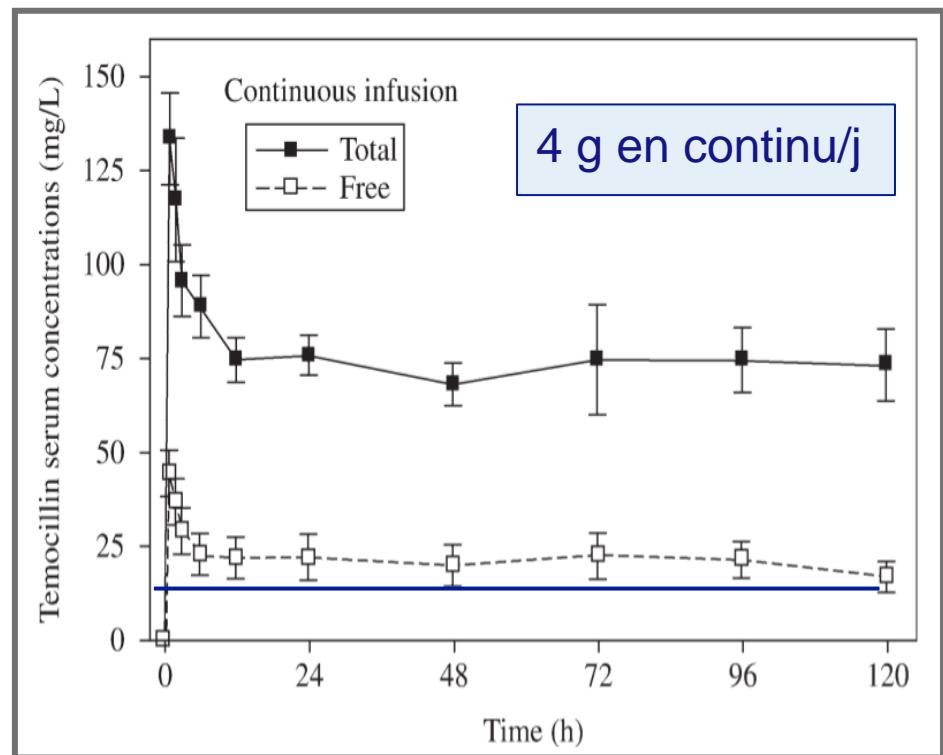
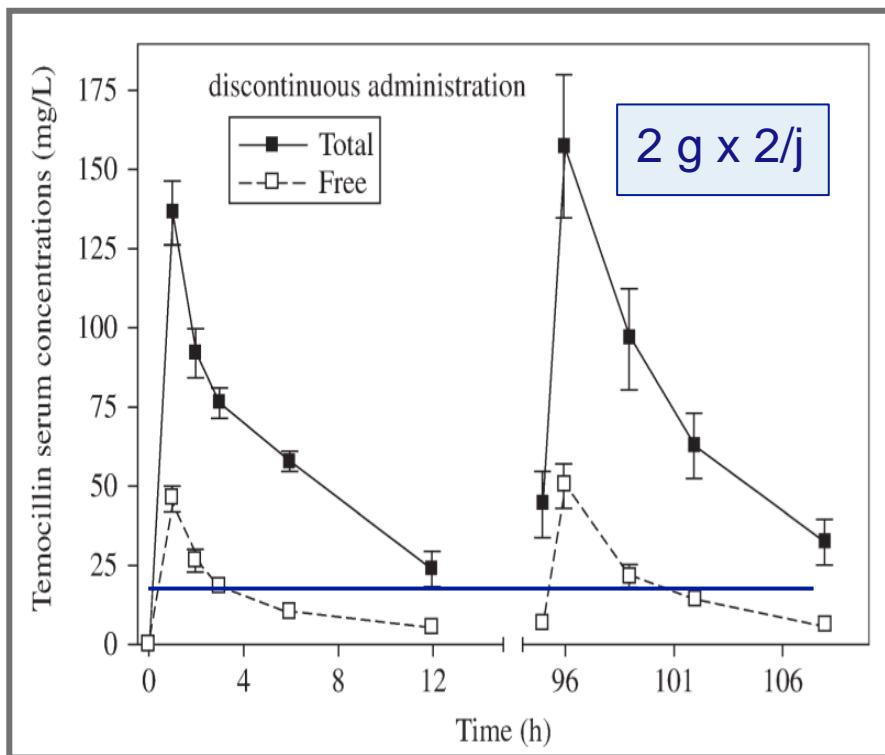
Activité microbiologique

- Effet inoculum
- Pas de breakpoint « officiels » de l'EUCAST
UK : breakpoint systémique 8 mg/l, urinaire 32 mg/l
En fonction des breakpoints choisis (8 mg/l ou 32 mg/l)
70 à 96 % des BLSE sont S
CA-SFM 2014 : 8mg/l
- Activité temps-dépendante MAIS données Pk/Pd « limites » (forte liaison protéines et CMI « élevées »)
Modèles animaux : $fT > CMI$ de l'ordre de 80 % permet bactéricidie maximale (souche CTXM-15 et souche non-BLSE)

Livermore DM JAC 2011 ; 63 : 243
Soubirou JF JAC 2015 ; 70 : 1466
Livermore DM JAC 2009; 63 : 243
Tarnberg M ERJCMID 2011; 30 : 981
Rodriguez-Villalobos H JAC 2011 ; 66 : 37

Témocilline

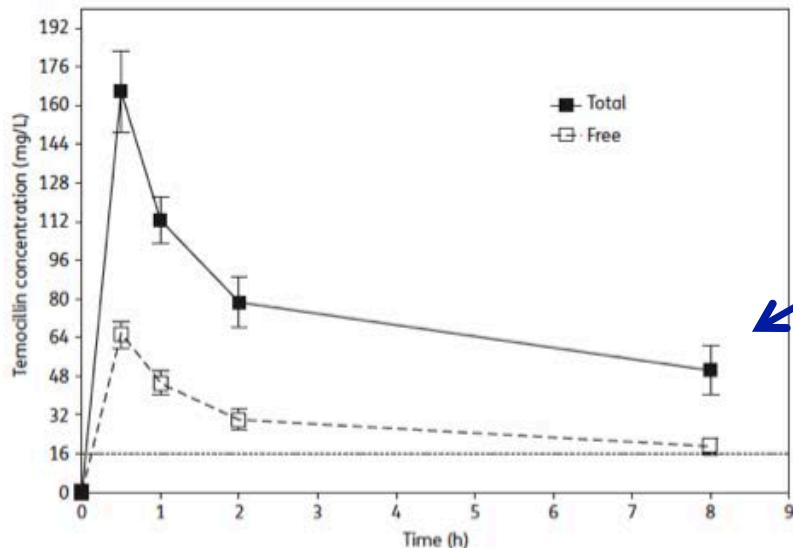
- Monté Carlo à partir des données Pk de patients de réanimation



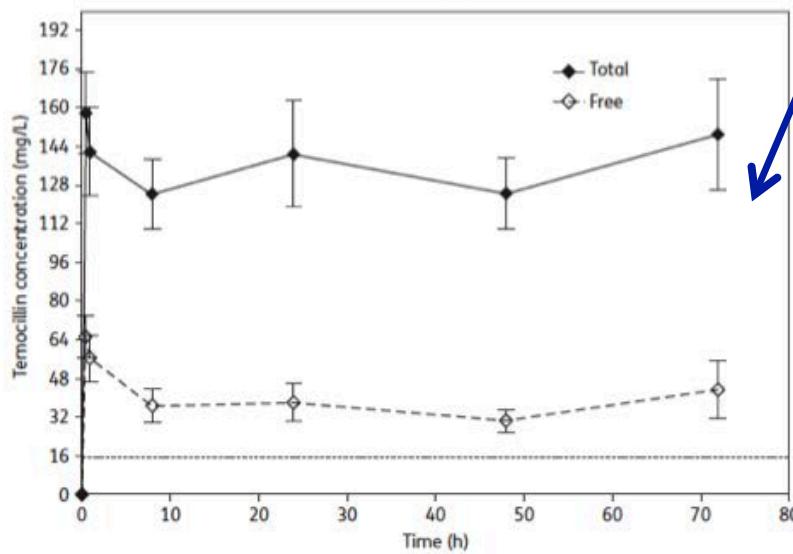
CMI₉₀

De Jongh R JAC 2008; 61 : 382

Temocillin (6 g daily) in critically ill patients: continuous infusion versus three times daily administration



En faveur breakpoint
à 16 mg/l



Modèles murins d'IU
également en faveur
d'un breakpoint à 16 mg/l

Soubirou JF JAC 2015 ; 70 : 1466

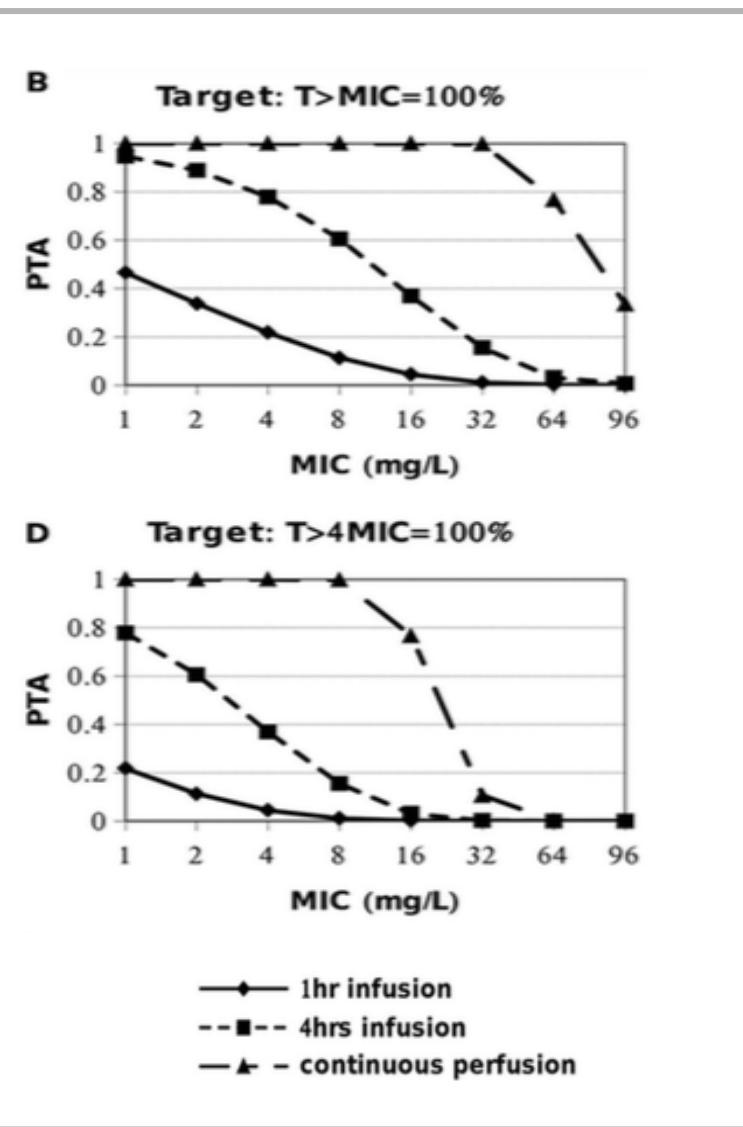
Laterre PF JAC 2015; 70 : 891

Patatras ...

- Rupture de stock de pipéracilline/tazobactam dans votre établissement
- Et la direction trouve que le coût de la témocilline est exorbitant
- Vous optez donc pour la céfoxitine

Demandez vous une CMI au laboratoire ?
Posologie et modalités de la perfusion ?

Pharmacological Study of Cefoxitin as an Alternative Antibiotic Therapy to Carbapenems in Treatment of Urinary Tract Infections Due to Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing *Escherichia coli*



- Céfoxitine 2 g x 4 en 1h ou en 4 h
- 145 souches *E.coli* BLSE

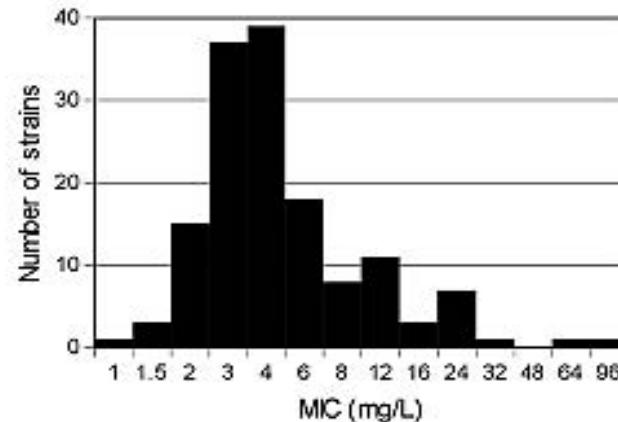


FIG 1 Distribution of cefoxitin MICs ($n = 145$).

Breakpoints cefoxitine :
8/16 mg/l

Mr L..., ce qui a été fait

- Relais par céfoxitine IV 2g/8h en perfusion de 4 heures
- Reprise de la fièvre à J6
- TDM : abcès prostatique en voie de constitution
- Avis urologique : abcès non drainable



Mr L..., ce qui a été fait

- Relais par céfoxitine IV 2g/8h en perfusion de 4 heures
- Reprise de la fièvre à J6
- TDM : abcès prostatique en voie de constitution
- Avis urologique : abcès non drainable
- A J9 : hémoculture + à *E. coli*

Comment interprétez vous cet échec ?
Que faites vous ?

Comment interprétez vous cet échec ? Que faites vous ?

- Méropénème 2 g x 3/j
- 2^{ème} antibiogramme inchangé
- CMI céfoxitine : 2 mg/L
- Dosage plasmatique : céfoxitine ... indosable
- Relais par céfoxitine IV 6 g/j en perf. continue (3 g/12h)
- Dosage plasmatique céfoxitine : 14,6 mg/L (taux attendu en l'absence de CMI : 30-40 mg/L)

Adaptez vous la posologie de la
céfoxitine ?

DALI: Defining Antibiotic Levels in Intensive Care Unit Patients: Are Current β -Lactam Antibiotic Doses Sufficient for Critically Ill Patients?

- 68 ICUs in 10 countries throughout Europe
- Vd – commonly 2 x healthy volunteers
- CL – highly variable – in >25% of patients is double that seen in healthy volunteers
- Beta-lactams
 - 20% of patients don't achieve 50% $fT_{>\text{MIC}}$
 - 50% don't achieve 50% $fT_{>4x\text{MIC}}$
- Vancomycin
 - 55% of patients don't achieve AUC/MIC 400

DALI: Defining Antibiotic Levels in Intensive Care Unit Patients: Are Current β -Lactam Antibiotic Doses Sufficient for Critically Ill Patients?

Pour l'ensemble des B-lactamines existence d'une relation entre "l'exposition" et le pronostic

- Guérison clinique
 - 60 % si concentration > 1 x CMI pendant 50 % du temps entre 2 injections
 - 80 % si concentration > 1, 5 x CMI pendant 50 % du temps entre 2 injections

Mr L... suite

- Poursuite céfoxitine 8 g/j en perf. continue
- Durée 4 semaines
- Evolution favorable
- Revu en consultation d'urologie à 1 mois

Dossier n° 3

Mme D... 57 ans

- Cortico-surrénalome
 - 10/2011 : exérèse chirurgicale surrénale G
 - 11/2012 : récidive péritonéale (chimiothérapie)
 - 02/2014 : 2^{ème} récidive (cholécystectomie, splénectomie, résection partielle du diaphragme, CHIP intrapéritonéale)
- Ins surrénalienne substituée (hydrocortisone 60 mg/j)
- 01/2017 : récidive avec multiples nodules
 - résection diaphragmatique G, splénectomie
 - résection recto sigmoidienne (anastomose colo-rectale non-protégée)
 - hystérectomie, annexectomie bilatérale
 - plaies gastrique et iléales peropératoires

Mme D... 57 ans

- Plusieurs reprises pour fistule pancréatique et fistule du grêle
- Antibiothérapies divers et variées en fonction résultats microbiologiques (*P. aeruginosa*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *Enterobacter cloacae*)

En 2 mois :

- pipéracilline/tazobactam 15 j (+ AMK 48 h)
- méropénème 18 j (+ AMK une injection) + vancomycine 14 j
- céfémide (10 j)
- caspofongine 6 j, puis fluconazole 10 j

Mme D... 57 ans

- Derniers épisodes :
 - PAVM à *P aeruginosa* (ceftazidime 7 j)
 - Drainage sous TDM d'un abcès péripancréatique à *K. pneumoniae* BLSE (méropénème pdt 48 h puis relai pipéracilline/tazobactam pdt 8 j)

Mme D... 57 ans

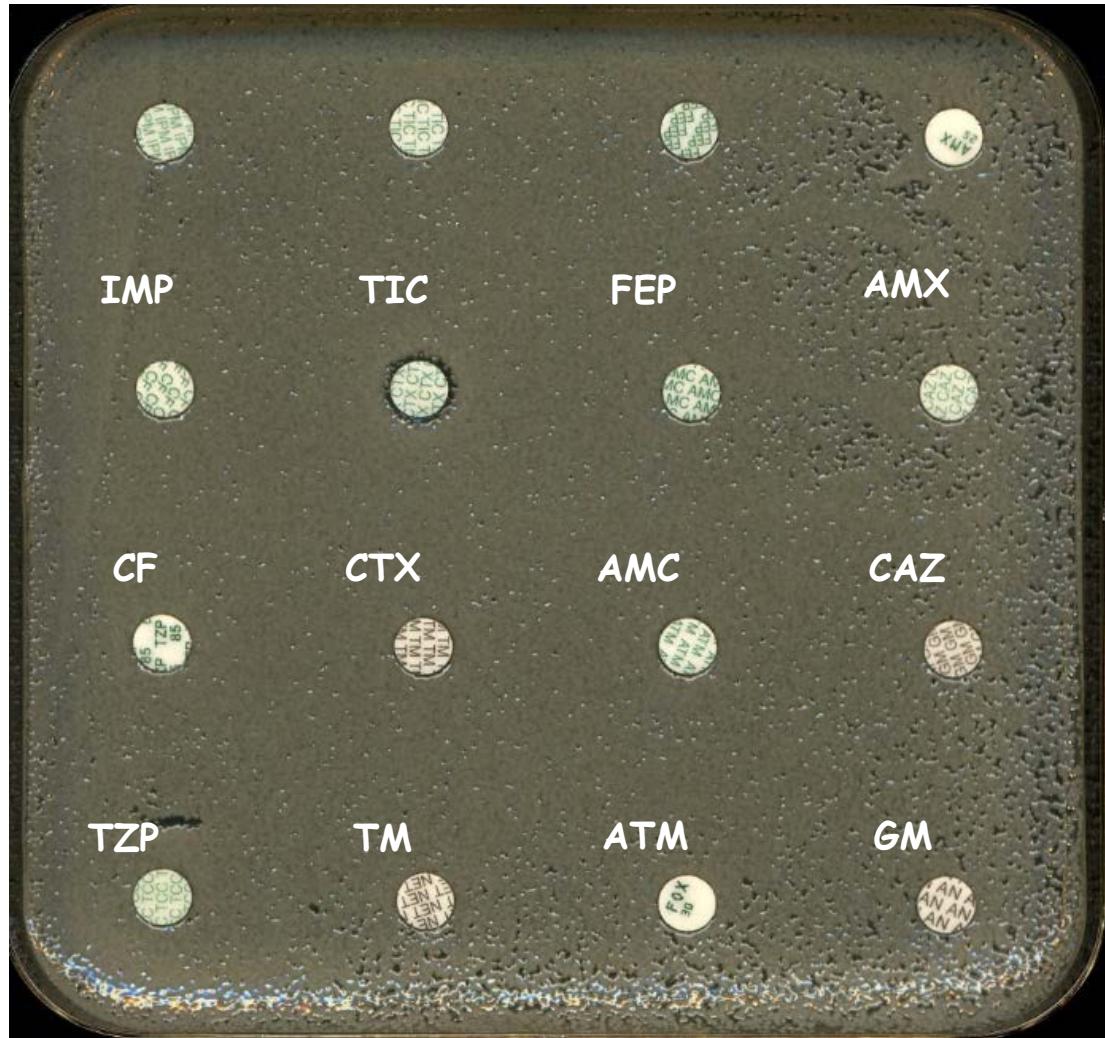
- Derniers épisodes :
 - PAVM à *P aeruginosa* (ceftazidime 7 j)
 - Drainage sous TDM d'un abcès péripancréatique à *K. pneumoniae* BLSE (méropénème pdt 48 h puis relai pipéracilline/tazobactam pdt 8 j)
- En gastro depuis 8 j, plus ATB depuis 17 j
- Nouveau sepsis sévère (hypotension, SpO₂ 89 %, hyperleucocytose 24 000)
TDM abcès dans la loge de splénectomie → drainage sous échographie

Vous êtes appelé en gastro pour l'ATB :

→ Méropénème 2g x 3 et AMK 30 mg/kg x 1

Enterobacter cloacae KPC

- CMI carbapénèmes
 - IMP 16 mg/l (R)
 - MEM 8 mg/l (I)
 - ETP > 32 mg/l (R)
- Rifam R
- CMI
 - CS 0,25 mg/l (S)
 - TIG 1 mg/l (I)
 - Fosfo 64 mg/l (R)



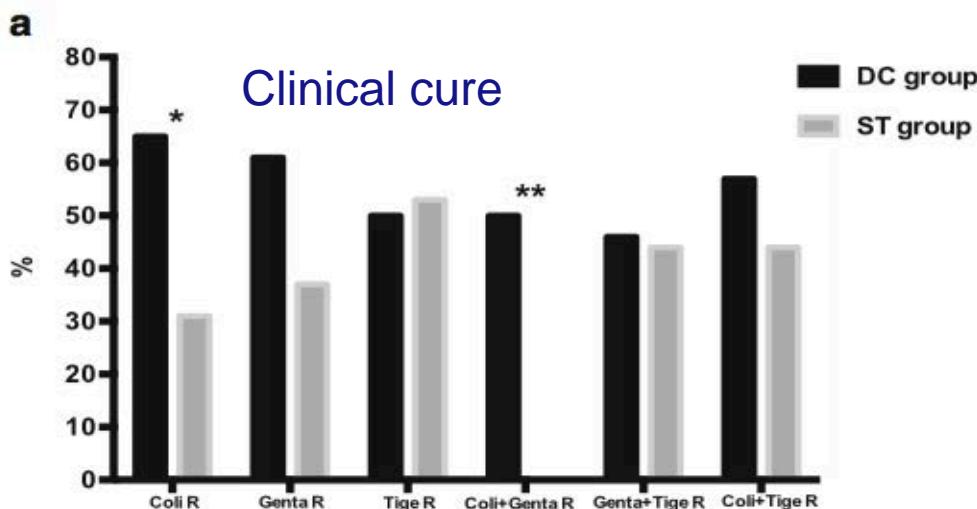
Vous demandez quoi en plus ?

Quelles possibilités de traitement ?

Les carbapénèmases chez les entérobactéries

ENZYME	Pénicillines	C1G, C2G	C3G, C4G	β-lactamase / Ac. clavulanique	Carbapénèmes
Classe de Ambler					
A	Pénicillinases : KPC, IMI, GES ...				
B		Métallo-β-lactamases : VIM, IMP, NDM-1			
D	Oxacillinas : OXA-48, OXA-181, OXA-204				

**Double carbapenem as a rescue strategy
for the treatment of severe
carbapenemase-producing *Klebsiella*
pneumoniae infections: a two-center,
matched case-control study**



Cas (n=48)
Méropénème 6 g/j
+
Ertapénème 2 g/j

Contrôles(n =96)
Coli, tigé, genta
associés par 2 ou tous les 3

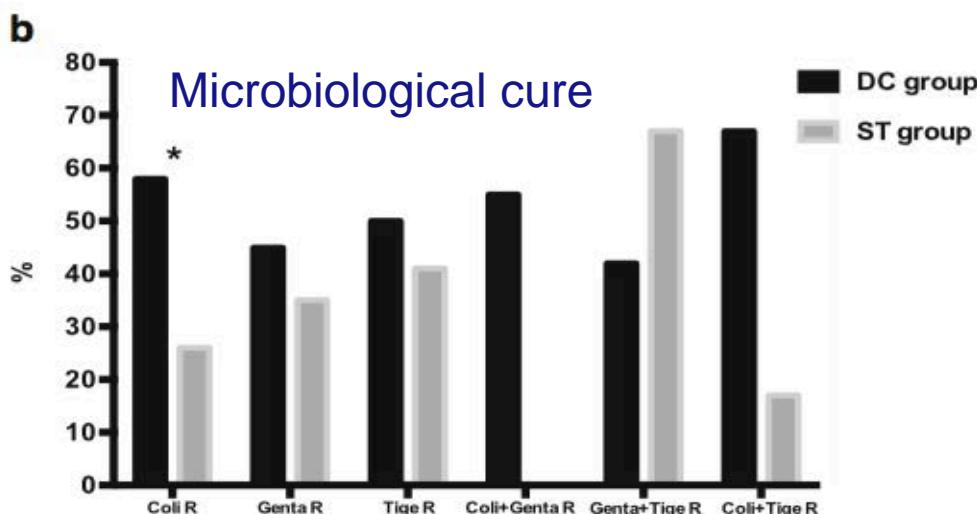
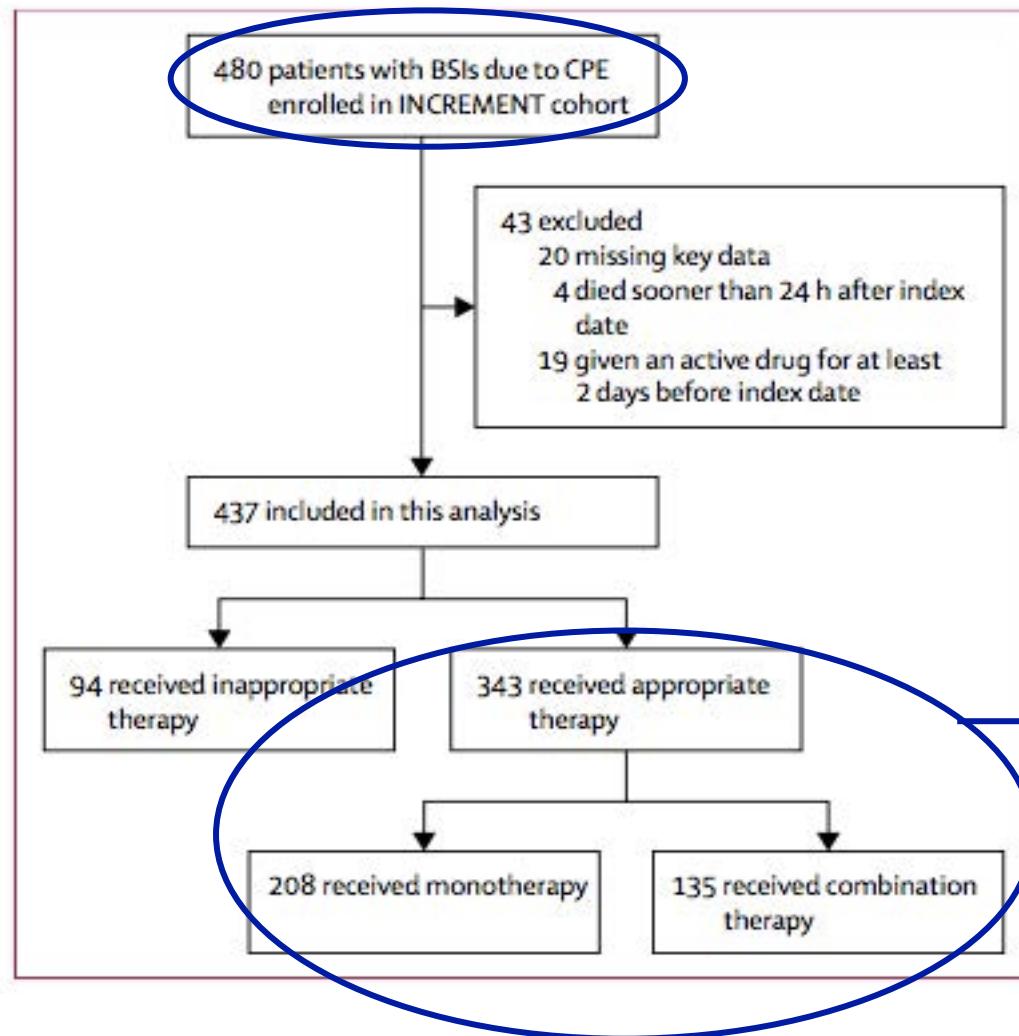


Table 4 Multivariable logistic regression analysis of factors associated with 28-day mortality

Variable	p value	OR (95% CI)
SAPS II score	<0.01	1.08 (1.04–1.23)
SOFA score	≤0.01	1.36 (1.33–1.63)
Double carbapenem treatment	0.02	0.33 (0.13–0.87)

Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (INCREMENT): a retrospective cohort study

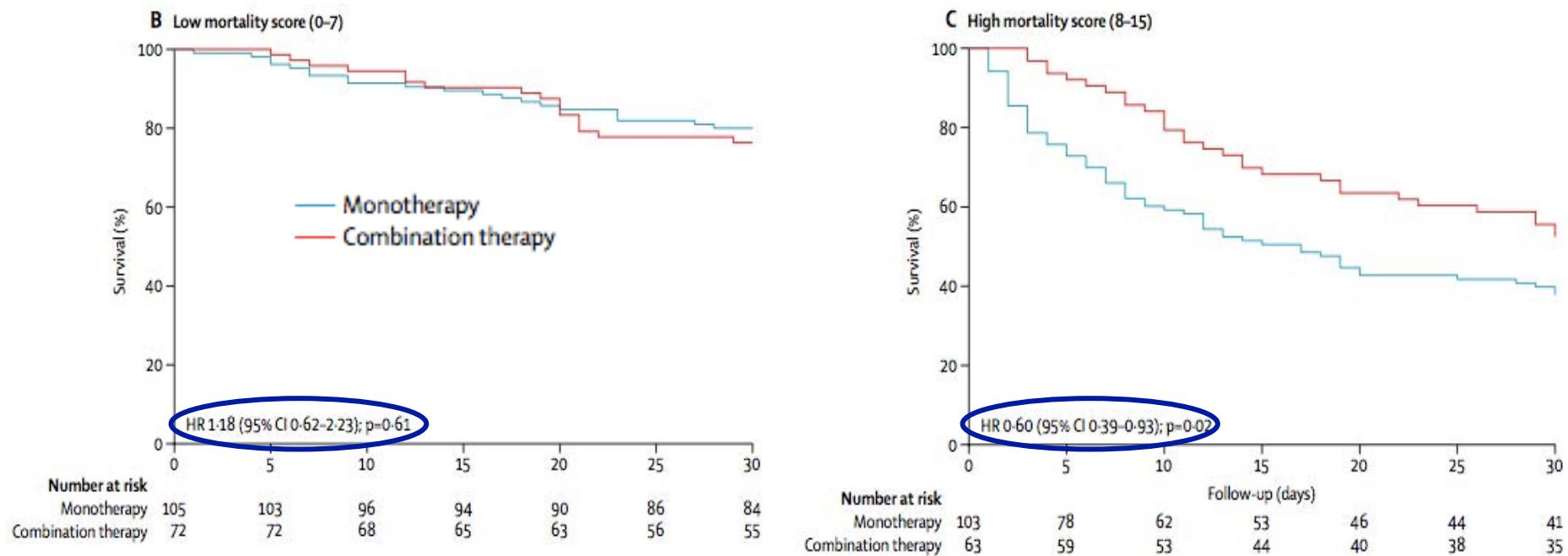


Score de gravité calculé sur :

- Sepsis sévère/ choc
- Score Charlson ≥ 2
- Pitt score ≥ 6
- Origine bactériémie autre que U ou biliaire

Traitement approprié si au moins un ATB actif débuté ≤ 5 j après positivité hémoc

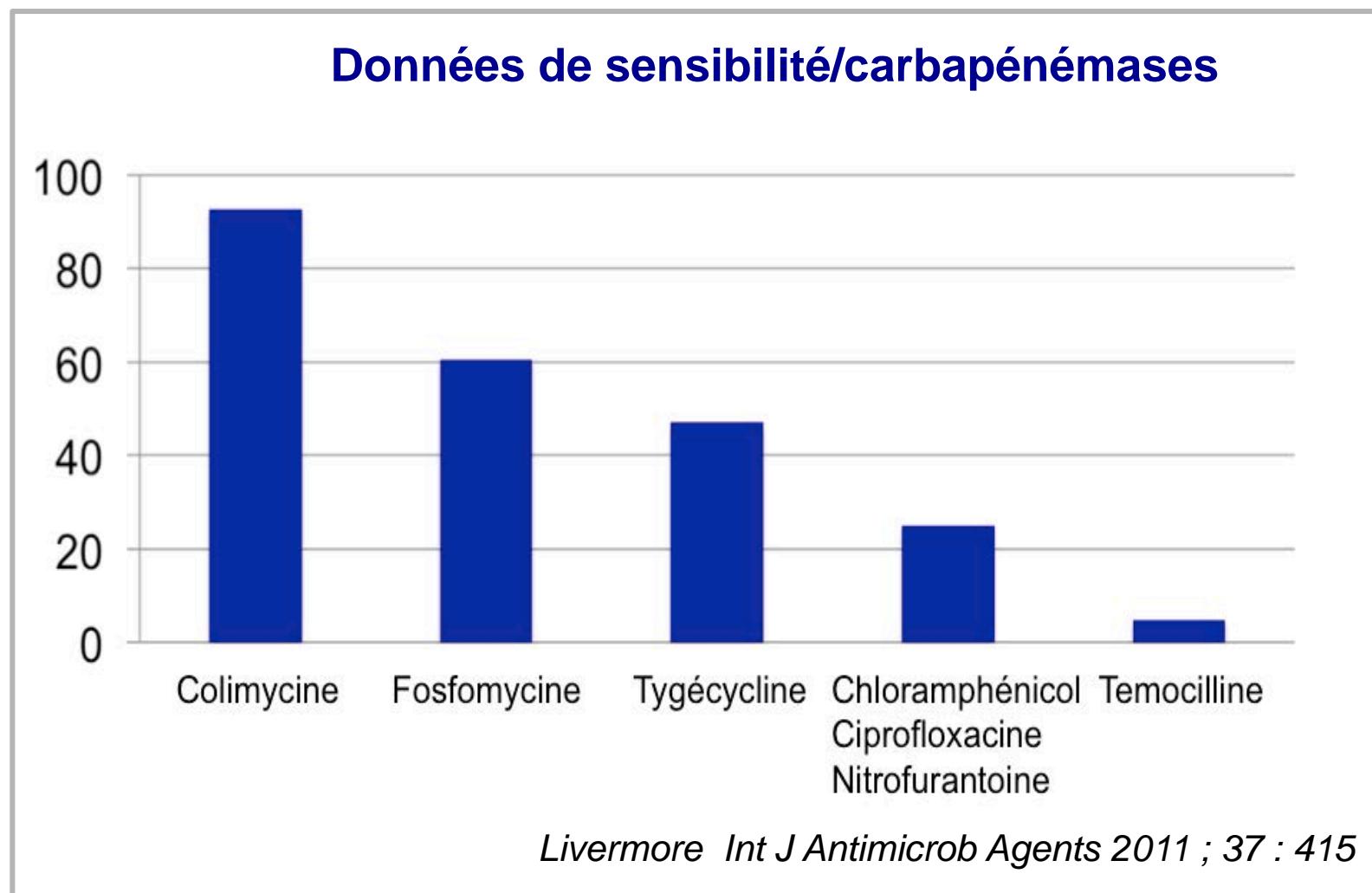
Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (INCREMENT): a retrospective cohort study



Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (INCREMENT): a retrospective cohort study



Colistine : molécule pivot



Colistine : activité microbiologique

ESPECES HABITUELLEMENT SENSIBLES

Aérobies à Gram négatif

Acinetobacter sp.

Aeromonas sp.

Alcaligenes denitrificans

Citrobacter freundii

Citrobacter koseri

Enterobacter sp.

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella sp.

Moraxella sp.

Moraxella catarrhalis (Branhamella catarrhalis) (\$)

Pseudomonas aeruginosa

Salmonella sp.

Shigella sp.

ESPECES INCONSTAMMENT SENSIBLES

(RESISTANCE ACQUISE $\geq 10\%$)

Aérobies à Gram négatif

Stenotrophomonas maltophilia

Breakpoints EUCAST (janvier 15):

Entérobactéries S ≤ 2 mg/l R > 2 mg/l

Acinetobacter spp S ≤ 2 mg/l R > 2 mg/l

Pseudomonas spp S ≤ 4 mg/l R > 4 mg/l

Détermination de la sensibilité :

- mesure systématique de la CMI
- disques : faux positifs si résistance acquise

Pk/Pd

AUC/CMI > 50 ou Cres $> 4 \times$ CMI

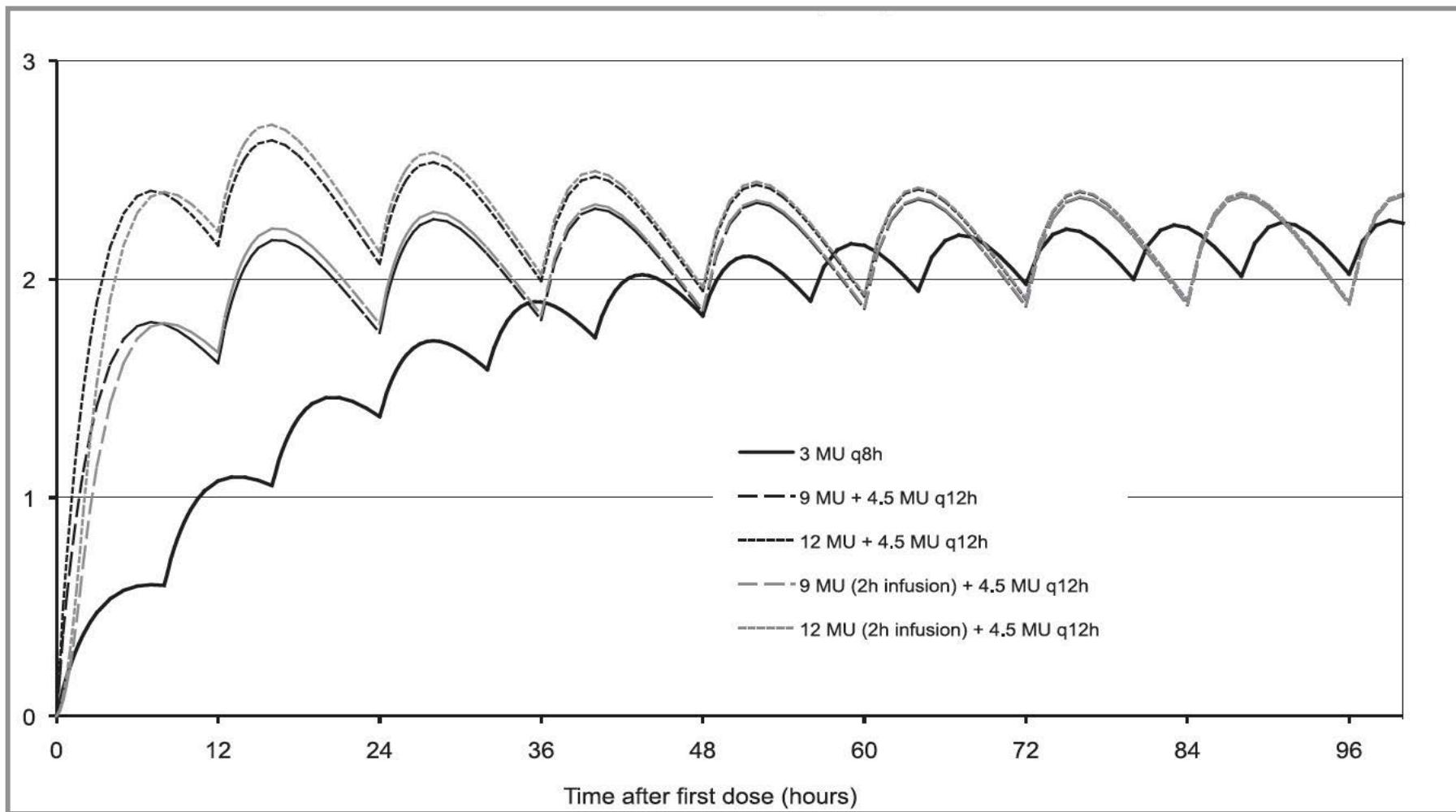
Colistine : posologie ?

Population Pharmacokinetic Analysis of Colistin Methanesulfonate and Colistin after Intravenous Administration in Critically Ill Patients with Infections Caused by Gram-Negative Bacteria^{▽†}

AAC Antimicrobial Agents and Chemotherapy

Août 2009

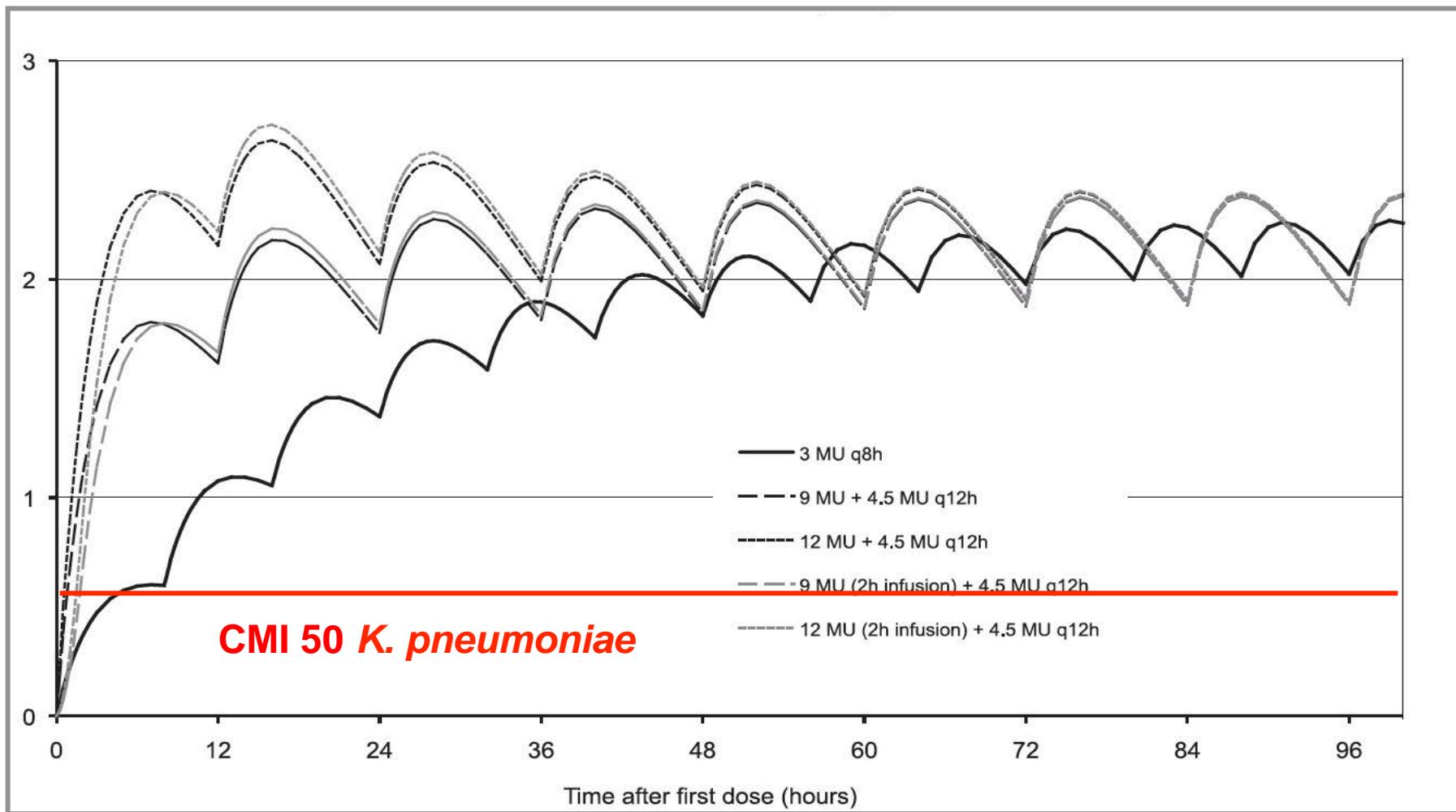
D. Plachouras,^{1*} M. Karvanen,² L. E. Friberg,³ E. Papadomichelakis,⁴ A. Antoniadou,¹ I. Tsangaris,⁴ I. Karaikos,¹ G. Poulakou,¹ F. Kontopidou,¹ A. Armaganidis,⁴ O. Cars,² and H. Giamarellou¹



Population Pharmacokinetic Analysis of Colistin Methanesulfonate and Colistin after Intravenous Administration in Critically Ill Patients with Infections Caused by Gram-Negative Bacteria^{▽†}

AAC Antimicrobial Agents and Chemotherapy
Août 2009

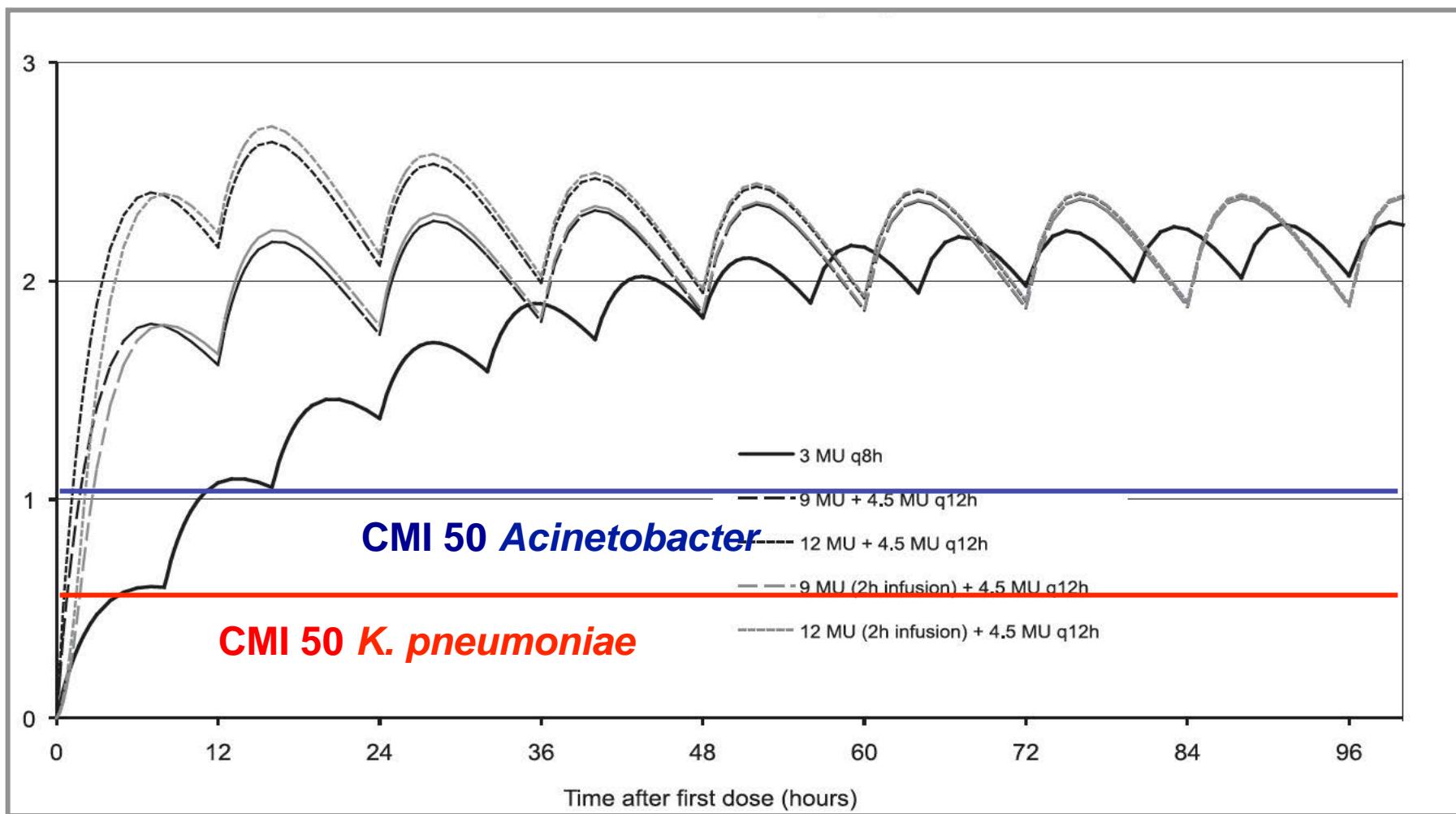
D. Plachouras,^{1*} M. Karvanen,² L. E. Friberg,³ E. Papadomichelakis,⁴ A. Antoniadou,¹ I. Tsangaris,⁴ I. Karaikos,¹ G. Poulakou,¹ F. Kontopidou,¹ A. Armaganidis,⁴ O. Cars,² and H. Giamarellou¹



Population Pharmacokinetic Analysis of Colistin Methanesulfonate and Colistin after Intravenous Administration in Critically Ill Patients with Infections Caused by Gram-Negative Bacteria^{▽†}

AAC Antimicrobial Agents and Chemotherapy
Août 2009

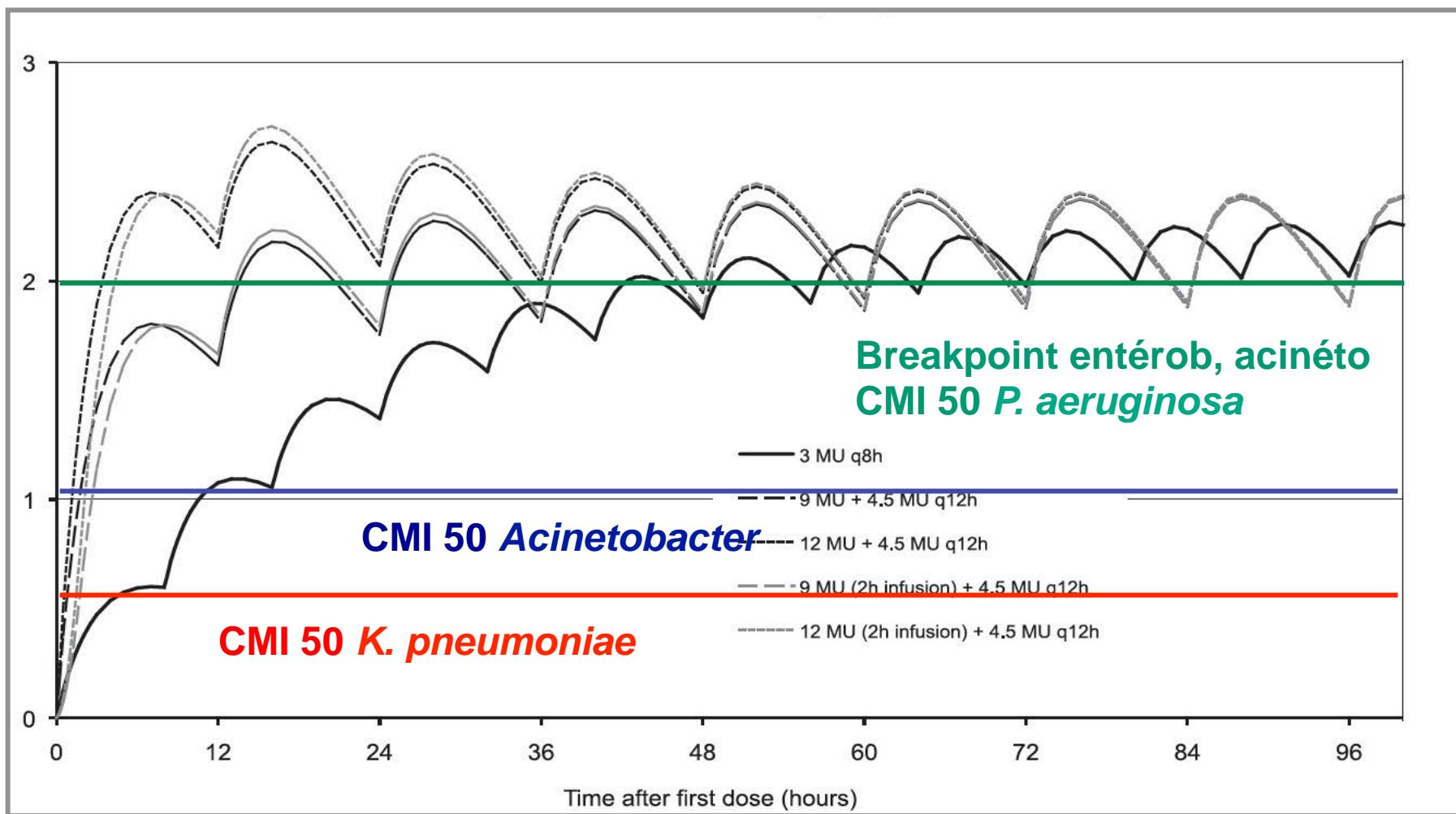
D. Plachouras,^{1*} M. Karvanen,² L. E. Friberg,³ E. Papadomichelakis,⁴ A. Antoniadou,¹ I. Tsangaris,⁴ I. Karaikos,¹ G. Poulakou,¹ F. Kontopidou,¹ A. Armaganidis,⁴ O. Cars,² and H. Giamarellou¹



Population Pharmacokinetic Analysis of Colistin Methanesulfonate and Colistin after Intravenous Administration in Critically Ill Patients with Infections Caused by Gram-Negative Bacteria^{▽†}

AAC Antimicrobial Agents and Chemotherapy
Août 2009

D. Plachouras,^{1*} M. Karvanen,² L. E. Friberg,³ E. Papadomichelakis,⁴ A. Antoniadou,¹ I. Tsangaris,⁴ I. Karaikos,¹ G. Poulakou,¹ F. Kontopidou,¹ A. Armaganidis,⁴ O. Cars,² and H. Giamarellou¹

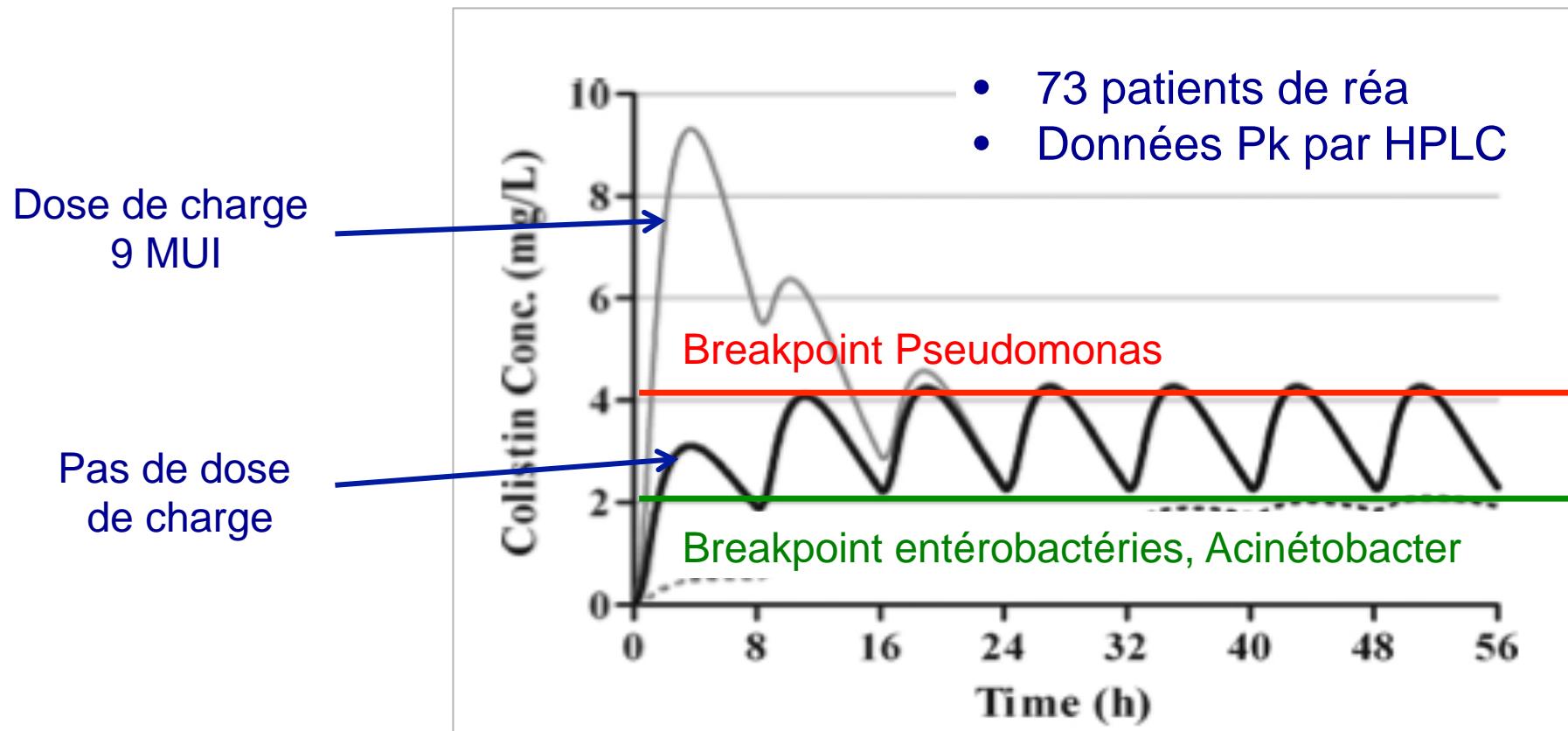


New Colistin Population Pharmacokinetic Data in Critically Ill Patients Suggesting an Alternative Loading Dose Rationale

AAC Antimicrobial Agents and Chemotherapy

Dec 2014

N. Grégoire,^{a,b} O. Mimo^{a,b,c} B. Mégarbane,^d E. Comets,^{e,f,g} D. Chatelier,^c S. Lasocki,^h R. Gauzit,ⁱ D. Balayn,^c P. Gobin,^{a,c} S. Marchand,^{a,b,c} W. Couet^{a,b,c}



Confirmation clinique du modèle

Dalfino CID 2012

The Effectiveness and Safety of High-Dose Colistin: Prospective Cohort Study

Etude israélienne, 2 cohortes prospectives

2006/2009 : 3 à 6 M/j sans dose de charge (n=267)

2006/2009 : 3 à 6 M/j sans dose de charge (n=118)
9 M dose de charge, puis 4,5 M/12 h (n= 144)

	Forte posologie	Faible posologie	p
Mortalité à J28	34,7%	42,9%	0,1
Mortalité à J7	22,2%	20,8%	0,7
Mortalité à J14	29,2%	30,9%	0,7
Toxicité rénale	25%	20,8%	0,003
Convulsions	4,9%	1%	0,012

1^{ère} étude clinique remettant en question les posologies élevées

...et chez l'insuffisant rénal ?

- Pour atteindre AUC/CMI > 50, il faut maintenir la concentration plasmatique > 2 mg/l



Clairance de la créatinine (ml/min)	Dose quotidienne	L'Afssaps devient ansm Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
< 50-30	5,5-7,5 MUI	
<30-10	4,5-5,5 MUI	
<10	3,5 MUI	

Hémodialyse intermittente

- Jour sans dialyse 1,5 à 2 MUI/12 h
- Jour avec dialyse : rajouter 1,5 à 2 MUI en fin dialyse

Jacobs M AAC 2016; 60 : 1788 – Nation RL CID 2017 online first

EER continue

- Posologie idem sujet N

Jacobs M AAC 2016; 60 : 1788 – Nation RL CID 2017 online first

3 raisons pour l'utiliser en association

- Modalités d'action (déstabilisation de la membrane)
- Taux de mutation élevé (10^{-6} - 10^{-7})
- Efficacité

Association avec quoi ?

Associations : carba or not carba ?

- 9 études/cas cliniques
- 234 patients (215 bactériémies)
- 132 VIM et 102 KPC

TABLE 3. Efficacy of antimicrobial regimens used to treat infections caused by carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*

Antibiotic regimen	No. of patients (%)	Outcome success (%)	Failure (%)
<hr/>			
Monotherapy			
Colistin	64 (24.2)	35 (54.7)	29 (45.3)
Tigecycline	8 (4.7)	5 (62.5)	3 (37.5)
Aminoglycoside	16 (6.8)	12 (75.0)	4 (25.0)
Carbapenem	23 (9.8)	18 (78.3)	5 (21.7)
Total	111 (47.5)	70 (63.1)	41 (36.9)
Combination therapy			
Two or more active drugs (carbapenem not included)	52 (22.2)	38 (73.1)	14 (26.9)
Two or more active drugs (carbapenem included)	30 (12.8)	28 (93.3)	2 (6.7)
Total	82 (35.0)	66 (80.5)	16 (19.5)
'Inappropriate' therapy	41 (17.5)	23 (56.1)	18 (43.9)
Total	234 (100)	159 (67.9)	75 (32.1)

Confirme l'intérêt des associations
($p = 0,01$; OR = 2,41)

Associations avec carbapénème +++
($p = 0,04$; OR = 5,15)

Associations : carbapénèmes +++

A. ≥ 2 ATB actifs (dont 1 carba)

B. ≥ 2 ATB actifs (sans

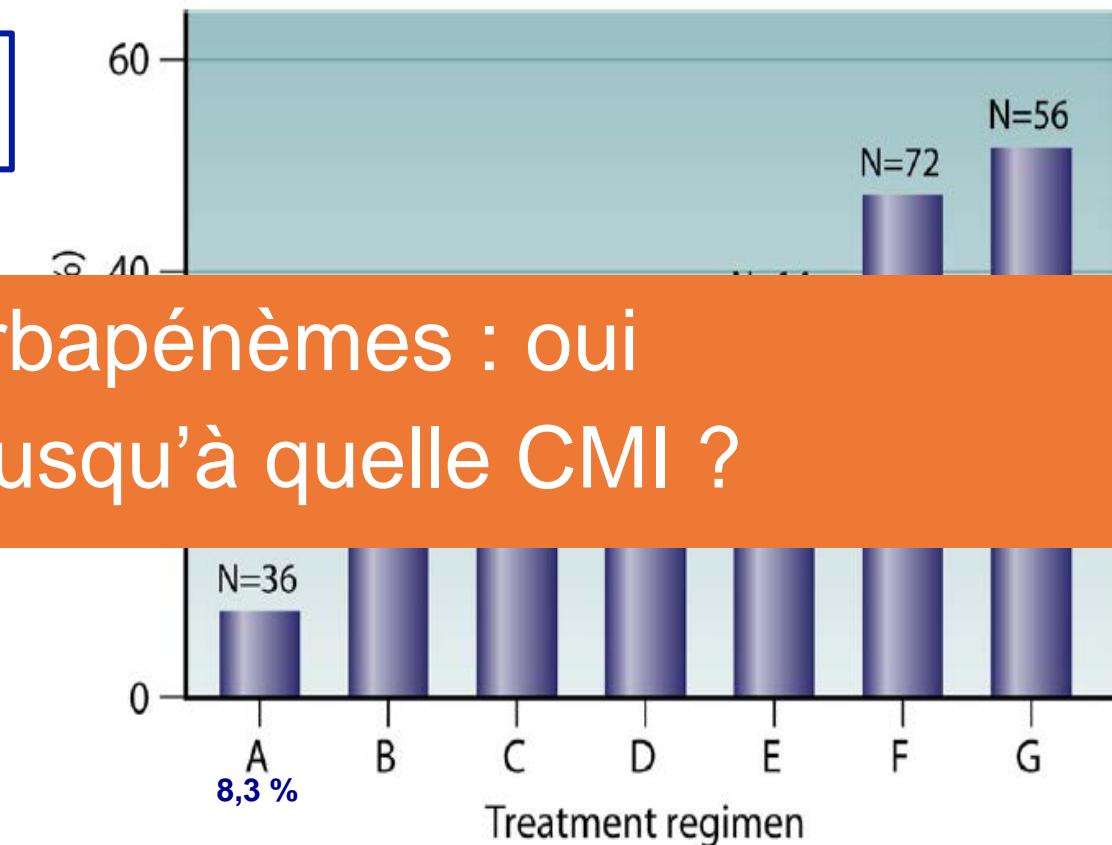
C. Mono ATB actif

D. Mono ATB inactif

E. Mono COL

F. Mono COL

G. TTT inapproprié



Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Infections: Lowering Mortality by Antibiotic Combination Schemes and the Role of Carbapenems

Antimicrobial Agents and Chemotherapy p. 2322-2328

April 2014 Volume 58 Number 4

George L. Daikos,^a Sophia Tsaousi,^b Leonidas S. Tzouvelekis,^c Ioannis Anyfantis,^a Mina Psichogiou,^a Athina Argyropoulou,^d

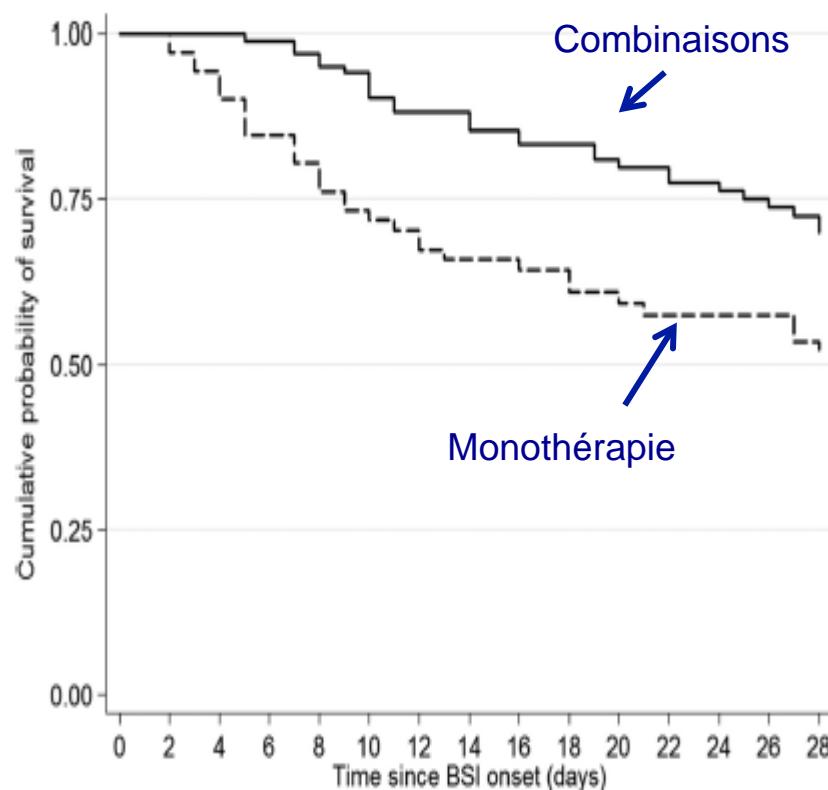


TABLE 4 Outcomes of 79 patients with CP-Kp bloodstream infections treated with carbapenem combinations stratified by carbapenem MIC

Carbapenem MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Result for carbapenem combination with:			
	<i>In vitro</i> active agent(s)	<i>In vitro</i> inactive agent(s)	No. of patients who survived/died	Mortality, %
≤ 8	25/6	5/7	19.3	58.3
> 8	20/11	4/2	35.5	33.3

TABLE 5 Cox proportional hazards model of factors associated with all-cause 28-day mortality in 175 patients with carbapenemase-producing *K. pneumoniae* bloodstream infections

Variable	HR (95% CI)	P
Monotherapy/combination therapy	2.08 (1.23–3.51)	0.006

Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: differences in therapy and mortality in a multicentre study

J Antimicrob Chemother 2015; 70: 2133–2143

Mario Tumbarello^{1*}, Enrico Maria Trecarichi¹, Francesco Giuseppe De Rosa^{2,3}, Maddalena Giannella⁴,

Rétrospectif, multicentrique

- 661 patients
- dont 447 bactériémies

Table 5. Multivariate analysis of risk factors for 14 day mortality in patients with infections caused by KPC-Kp

Variable	P value	OR (95% CI)
Combination therapy	0.001	0.52 (0.35–0.77)
BSI	<0.001	2.09 (1.34–3.29)
Septic shock at infection onset	0.001	2.45 (1.47–4.08)
APACHE III score	<0.001	1.05 (1.04–1.07)
Chronic renal failure	<0.001	2.27 (1.44–3.58)
Colistin-resistant isolate	0.001	2.18 (1.37–3.46)
Inadequate empirical antimicrobial therapy	0.04	1.48 (1.01–2.18)

Si CMI méropénème ≤ 8mg/l



Méropénème « protecteur »

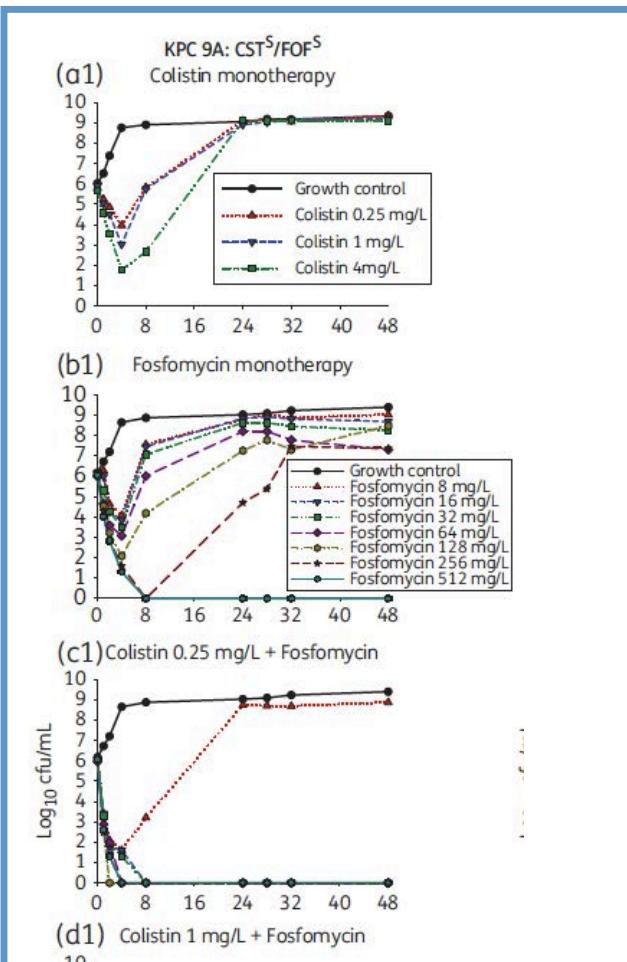
Mme D... 57 ans

- Méropènème 2 g x 3
- Colistine 9 M UI puis 4,5 M IU x 2

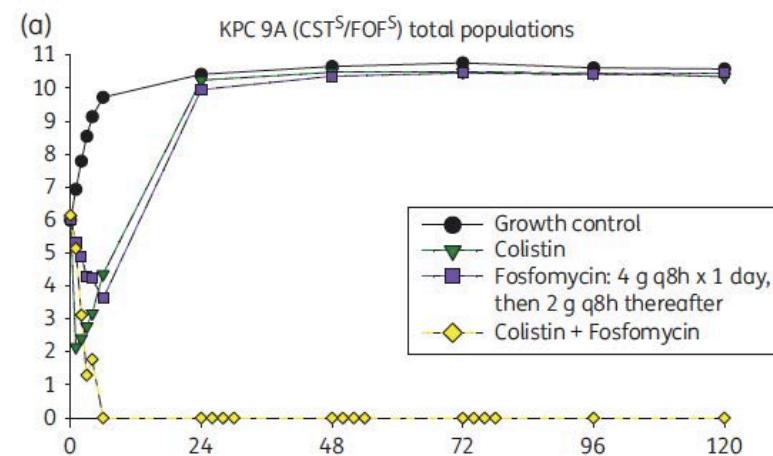
Autres associations possibles ?

Colistin and fosfomycin : a treasure trove combination ?

M. Zhao et al JAC 2017



Time –kill experiment against KPC 9-A
MIC col=0.25 (S) MIC fosfo ≤8 (S)



Holo-fiber infection models simulating fosfo
And coli infusion in human

With susceptible KPC -2 producing Kp
Synergy coli (1-MIC) with complete suppression
of regrowth of resistant subpopulation until 120h

Activity of tigecycline alone and in combination with colistin and meropenem against *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing Enterobacteriaceae strains by time-kill assay

8 souches KPC

K. pneumoniae (n = 4)

E. coli (n = 2)

E. cloacae (n = 1)

S. marcescens (n = 1)

Tigécycline + méropénème

- Non bactéricide sur les 4 *K. pneumoniae*
- Pas de synergie sur les 8 souches

Tigécycline + colistine

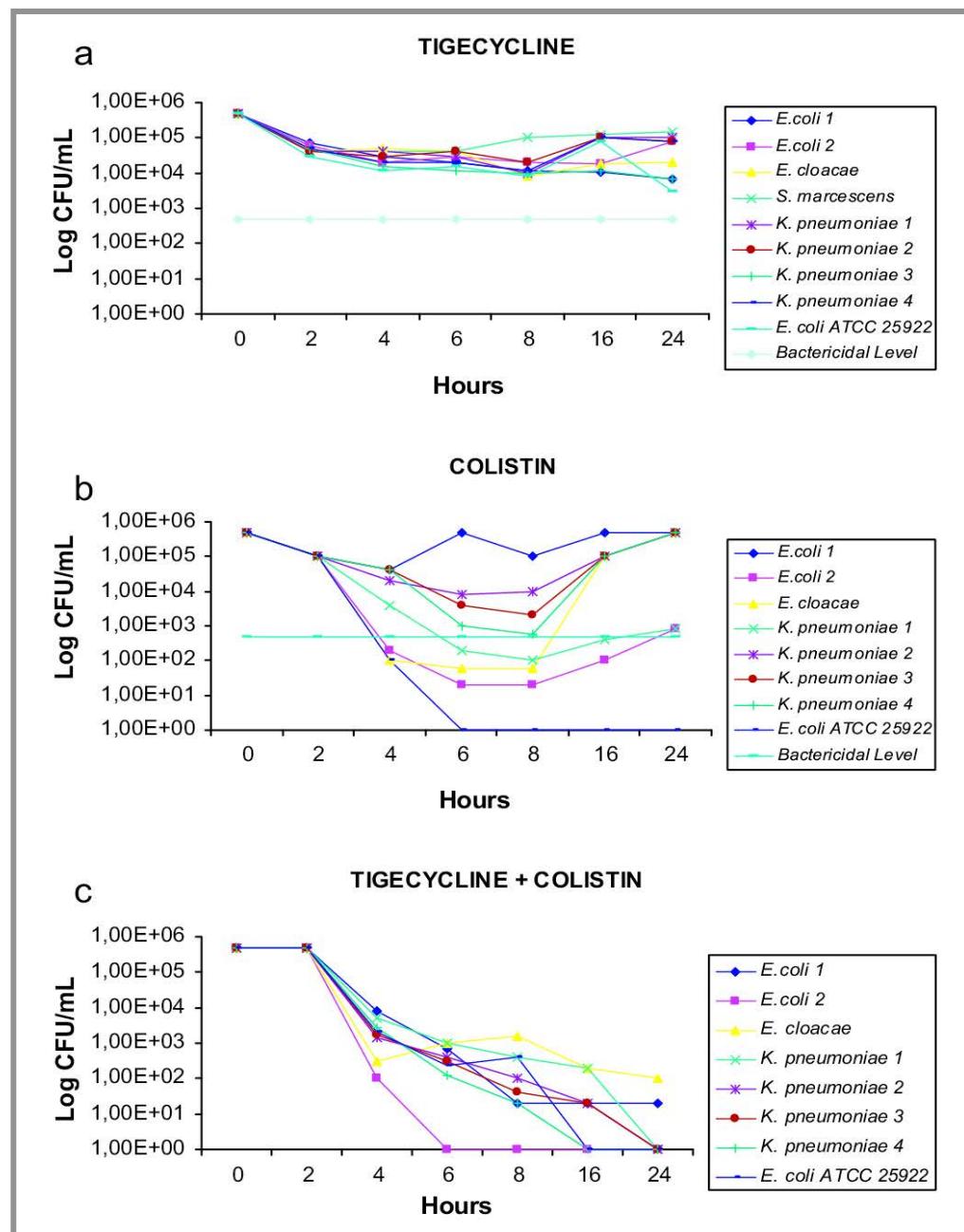


Bactéricidie sur les
8 souches

Attention antagonismes
décrits :

Tigécycline/méropénème
Tigécycline/colistine

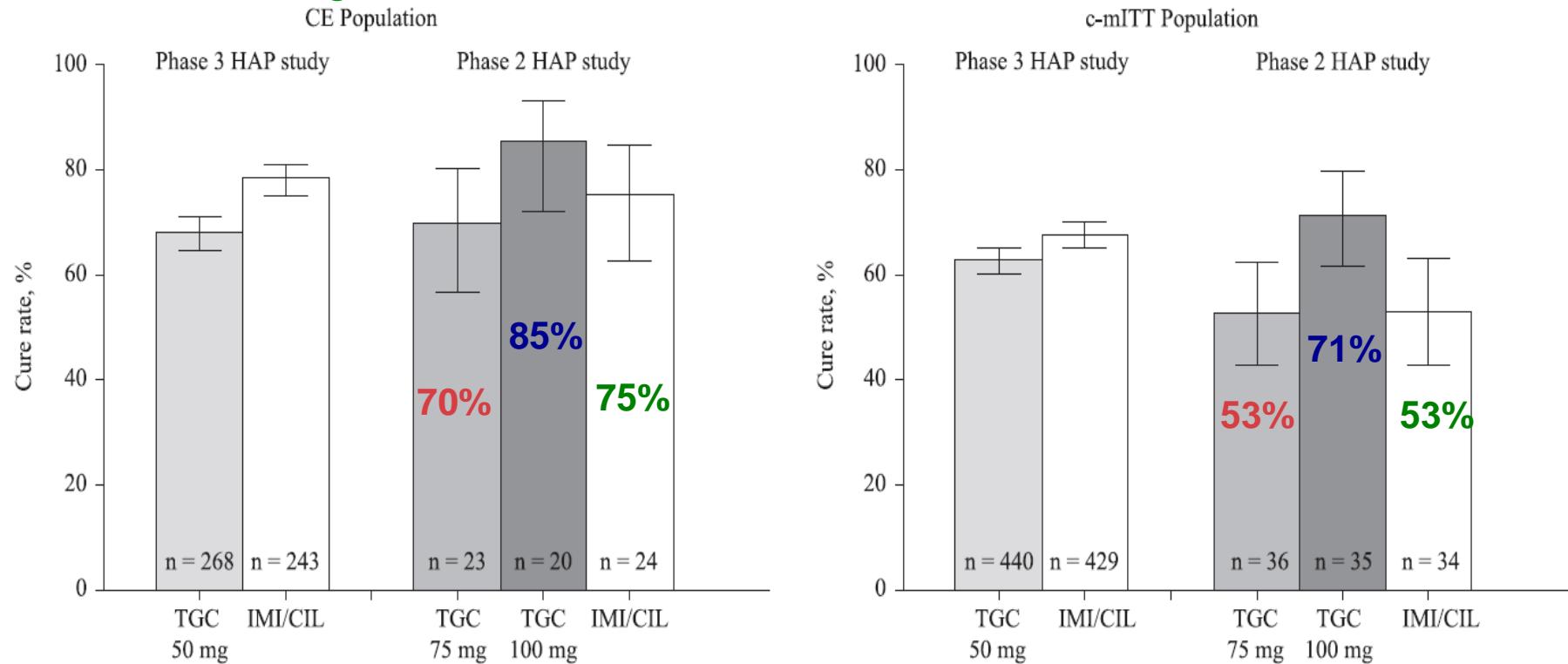
Albur M AAC 2012; 56 : 3441
Michail B AAC 2013; 57 : 6028



Si utilisation tigécycline : fortes posologies

Essais randomisés de phase II :

- TIG 150 mg puis 75 mg/12 h
- TIG 200 mg puis 100 mg/12h
- IMP 1 g/8h



Résistance à la colistine

Accélération récente de la résistance dans le monde entier :

- *A. baumannii*
- *P. aeruginosa*
- Mais aussi : *E.coli*, *K. pneumoniae*...

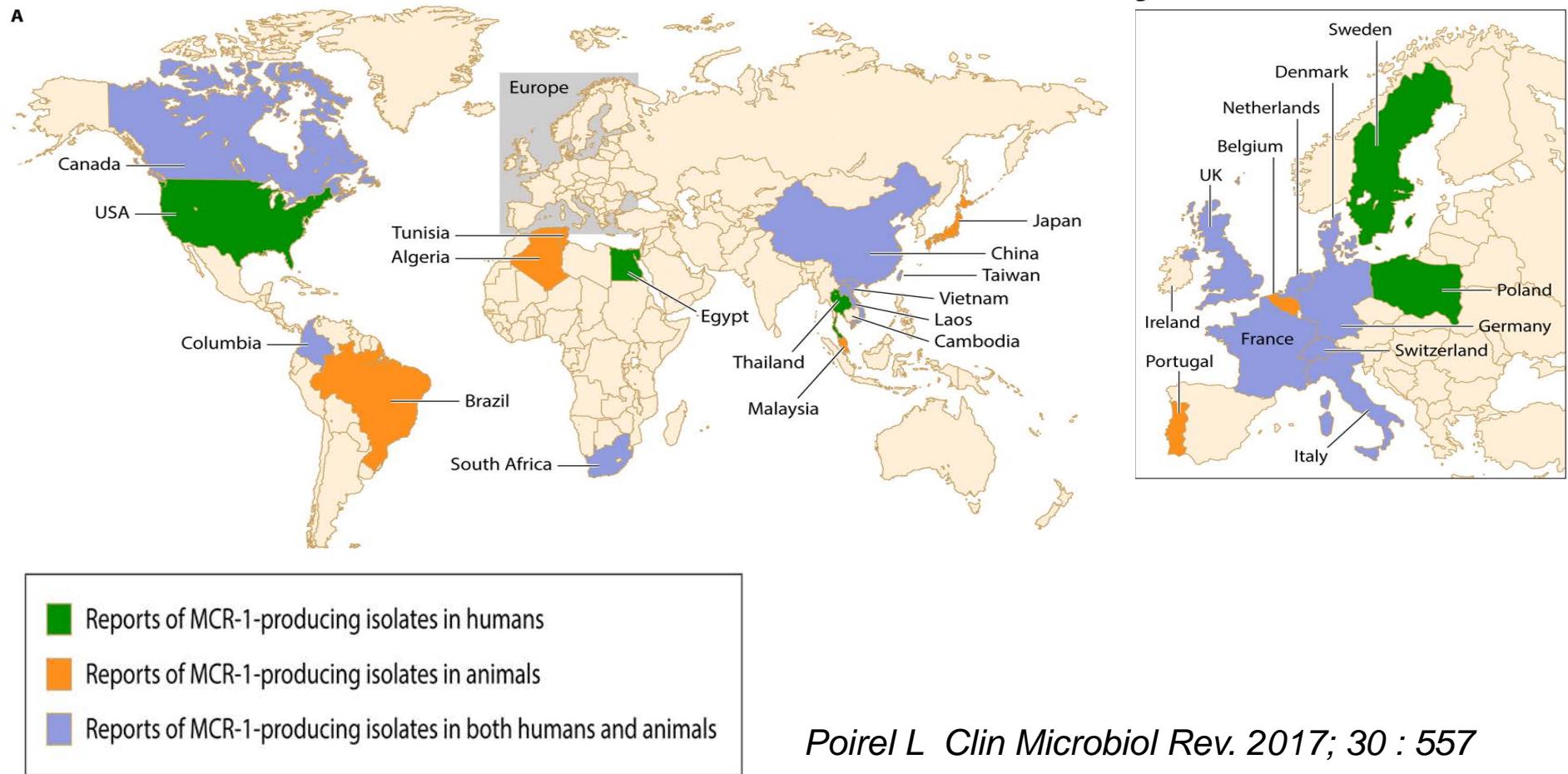
Etude multicentrique (n=31) européenne 2011-2012

Giske CMI 2015

Spécies (n)	% R colistine (EUCAST)
<i>E. coli</i> (3843)	0,5
<i>E. coli</i> BLSE (715)	0,6
<i>K. pneumoniae</i> (1408)	5,4
<i>K. pneumoniae</i> BLSE (633)	9,7
<i>K. oxytoca</i> (304)	0,7
<i>Enterobacter</i> spp. (899)	10,9
<i>Citrobacter</i> spp. (389)	0,3

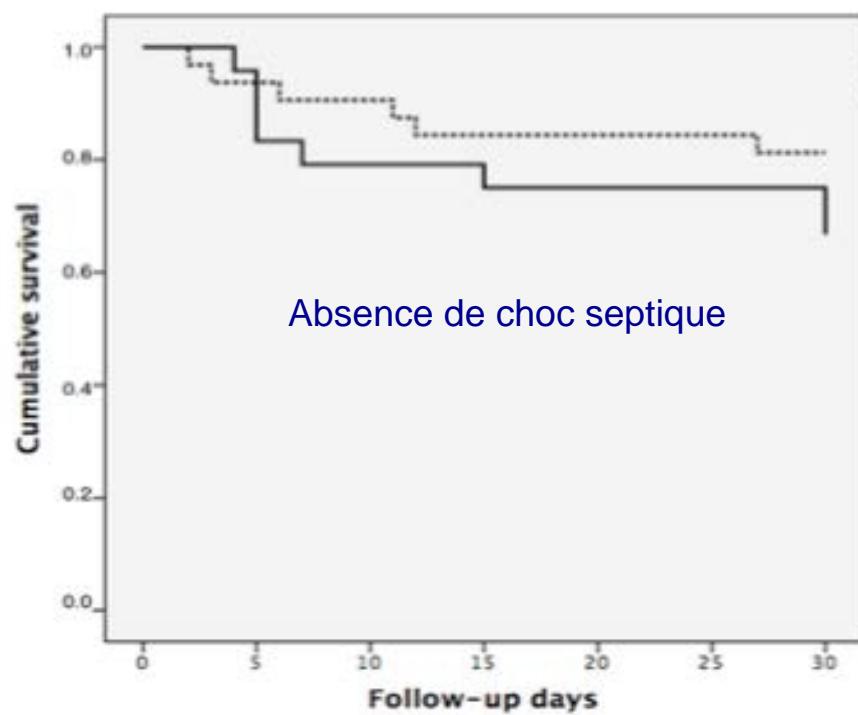
Polymyxins: Antibacterial Activity, Susceptibility Testing, and Resistance Mechanisms Encoded by Plasmids or Chromosomes

Encore plus grave...

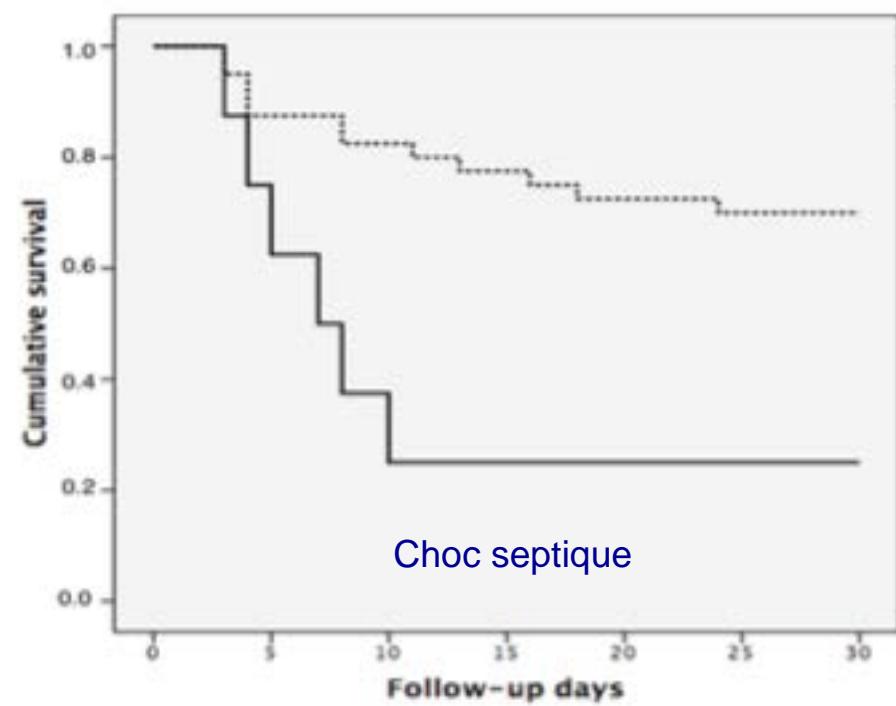


Mortality Associated with Bacteremia Due to Colistin-Resistant *Klebsiella pneumoniae* with High-Level Meropenem Resistance: Importance of Combination Therapy without Colistin and Carbapenems

Souches *K. pneumoniae* : colistine-R et CMI carba > 8 mg/l



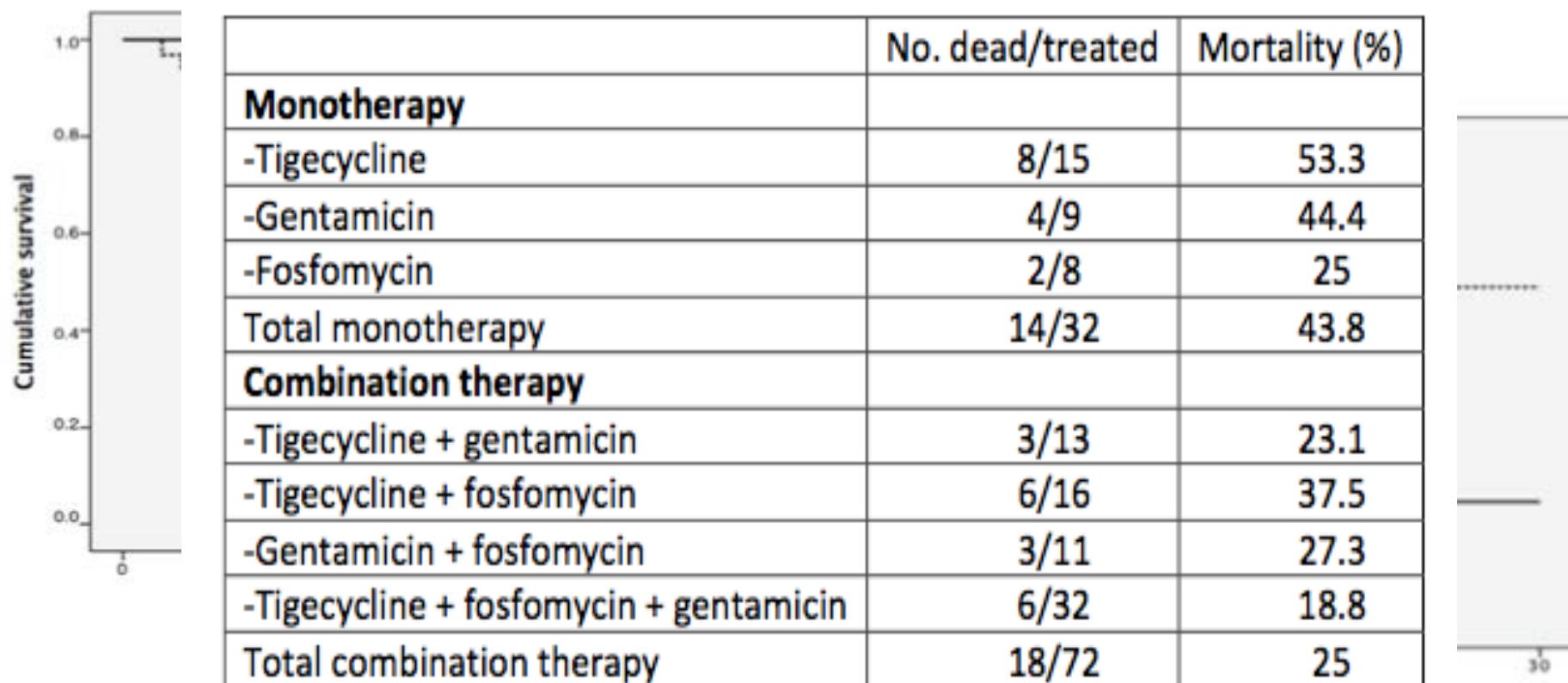
Absence de choc septique



Choc septique

Mortality Associated with Bacteremia Due to Colistin-Resistant *Klebsiella pneumoniae* with High-Level Meropenem Resistance: Importance of Combination Therapy without Colistin and Carbapenems

Souches *K. pneumoniae* : colistine-R et CMI carba > 8 mg/l





The management of multidrug-resistant *Enterobacteriaceae*

Matteo Bassetti, Maddalena Peghin, and Davide Pecori

Curr Opin Infect Dis 2016, 29:583 – 594

KPC-Kp meropenem MIC ≤ 8–16 mg/l			
Primary BSIs	Pneumonia	Abdominal infection	Urinary tract infection
Meropenem 2 g q 8 h i.v. (f) + tigecycline 100 mg every 12 h i.v. (g) + colistin 4.5 MU every 12 h i.v. (h) or gentamicin 3–5 mg/kg/day every 24 h i.v. (i) or fosfomycin 4 g every 4 h i.v.	Inhaled antibiotics ^b + meropenem 2 g q 8 h i.v. (f) + tigecycline 100 mg every 12 h i.v. (g) + colistin 4.5 MU every 12 h i.v. (h) or gentamicin 3–5 mg/kg/day every 24 h i.v. (i) or fosfomycin 4 g every 4 h i.v.	Meropenem 2 g q 8 h i.v. (f) + tigecycline 100 mg every 12 h i.v. (g) + colistin 4.5 MU every 12 h i.v. (h) or gentamicin 3–5 mg/kg/day every 24 h i.v. (i) or fosfomycin 4 g every 4 h i.v.	Meropenem 2 g q 8 h i.v. (f) + fosfomycin 4 g every 4 h i.v. + gentamicin 3–5 mg/kg/day every 24 h i.v. (i) or colistin 4.5 MU every 12 h i.v. (h)
Ceftazidime–avibactam 2.5 g every 8 h i.v.	Ceftazidime–avibactam 2.5 g every 8 h i.v.	Ceftazidime–avibactam 2.5 g every 8 h i.v. + metronidazole i.v.	Ceftazidime–avibactam 2.5 g every 8 h i.v.

KPC-Kp meropenem MIC ≤ 8–16 mg/l			
Primary BSIs	Pneumonia	Abdominal infection	Urinary tract infection
Meropenem 2 g q 8 h i.v. (f) + tigecycline 100 mg every 12 h i.v. (g) + colistin 4.5 MU every 12 h i.v. (h) or gentamicin 3–5 mg/kg/day every 24 h i.v. (i) or fosfomycin 4 g every 4 h i.v.	Inhaled antibiotics ^b + meropenem 2 g q 8 h i.v. (f) + tigecycline 100 mg every 12 h i.v. (g) + colistin 4.5 MU every 12 h i.v. (h) or gentamicin 3–5 mg/kg/day every 24 h i.v. (i) or fosfomycin 4 g every 4 h i.v.	Meropenem 2 g q 8 h i.v. (f) + tigecycline 100 mg every 12 h i.v. (g) + colistin 4.5 MU every 12 h i.v. (h) or gentamicin 3–5 mg/kg/day every 24 h i.v. (i) or fosfomycin 4 g every 4 h i.v.	Meropenem 2 g q 8 h i.v. (f) + fosfomycin 4 g every 4 h i.v. + gentamicin 3–5 mg/kg/day every 24 h i.v. (i) or colistin 4.5 MU every 12 h i.v. (h)
Ceftazidime–avibactam 2.5 g every 8 h i.v.	Ceftazidime–avibactam 2.5 g every 8 h i.v.	Ceftazidime–avibactam 2.5 g every 8 h i.v. + metronidazole i.v.	Ceftazidime–avibactam 2.5 g every 8 h i.v.
KPC-Kp meropenem MIC > 8–16 mg/l			
Primary BSIs	Pneumonia	Abdominal infection	Urinary tract infection
Tigecycline 100 mg every 12 h i.v. (g) + colistin 4.5 MU every 12 h i.v. (h) + fosfomycin 4 g every 4 h i.v. or gentamicin 3–5 mg/kg/day every 24 h i.v. (i)	Inhaled antibiotics ^b + colistin 4.5 MU every 12 h i.v. (h) + tigecycline 100 mg every 12 h i.v. (g) or gentamicin 3 mg/kg/day every 24 h i.v. (i) +/- rifampin 600–900 mg every 24 h i.v.	Tigecycline 100 mg every 12 h i.v. (g) + colistin 4.5 MU every 12 h i.v. (h) + gentamicin 3–5 mg/kg/day every 24 h i.v. (i)	Colistin 4.5 MU every 12 h i.v. (i) + fosfomycin 4 g every 6 h i.v. +/- trimethoprim–sulfamethoxazole 20 mg/kg/day (m)
Ceftazidime–avibactam 2.5 g every 8 h i.v.	Ceftazidime–avibactam 2.5 g every 8 h i.v.	Ceftazidime–avibactam 2.5 g every 8 h i.v. + metronidazole i.v.	Ceftazidime–avibactam 2.5 g every 8 h i.v.

KPC-Kp meropenem MIC ≤ 8–16 mg/l			
Primary BSIs	Pneumonia	Abdominal infection	Urinary tract infection
Meropenem 2 g q 8 h i.v. (f) + tigecycline 100 mg every 12 h i.v. (g) + colistin 4.5 MU every 12 h i.v. (h) or gentamicin 3–5 mg/kg/day every 24 h i.v. (i) or fosfomycin 4 g every 4 h i.v.	Inhaled antibiotics ^b + meropenem 2 g q 8 h i.v. (f) + tigecycline 100 mg every 12 h i.v. (g) + colistin 4.5 MU every 12 h i.v. (h) or gentamicin 3–5 mg/kg/day every 24 h i.v. (i) or fosfomycin 4 g every 4 h i.v.	Meropenem 2 g q 8 h i.v. (f) + tigecycline 100 mg every 12 h i.v. (g) + colistin 4.5 MU every 12 h i.v. (h) or gentamicin 3–5 mg/kg/day every 24 h i.v. (i) or fosfomycin 4 g every 4 h i.v.	Meropenem 2 g q 8 h i.v. (f) + fosfomycin 4 g every 4 h i.v. + gentamicin 3–5 mg/kg/day every 24 h i.v. (i) or colistin 4.5 MU every 12 h i.v. (h)
Ceftazidime–avibactam 2.5 g every 8 h i.v.	Ceftazidime–avibactam 2.5 g every 8 h i.v.	Ceftazidime–avibactam 2.5 g every 8 h i.v. + metronidazole i.v.	Ceftazidime–avibactam 2.5 g every 8 h i.v.
KPC-Kp meropenem MIC > 8–16 mg/l			
Primary BSIs	Pneumonia	Abdominal infection	Urinary tract infection
Tigecycline 100 mg every 12 h i.v. (g) + colistin 4.5 MU every 12 h i.v. (h) + fosfomycin 4 g every 4 h i.v. or gentamicin 3–5 mg/kg/day every 24 h i.v. (i)	Inhaled antibiotics ^b + colistin 4.5 MU every 12 h i.v. (h) + tigecycline 100 mg every 12 h i.v. (g) or gentamicin 3 mg/kg/day every 24 h i.v. (i) +/- rifampin 600–900 mg every 24 h i.v.	Tigecycline 100 mg every 12 h i.v. (g) + colistin 4.5 MU every 12 h i.v. (h) + gentamicin 3–5 mg/kg/day every 24 h i.v. (i)	Colistin 4.5 MU every 12 h i.v. (i) + fosfomycin 4 g every 6 h i.v. +/- trimethoprim–sulfamethoxazole 20 mg/kg/day (m)
Ceftazidime–avibactam 2.5 g every 8 h i.v.	Ceftazidime–avibactam 2.5 g every 8 h i.v.	Ceftazidime–avibactam 2.5 g every 8 h i.v. + metronidazole i.v.	Ceftazidime–avibactam 2.5 g every 8 h i.v.
KPC-Kp meropenem MIC > 8–16 mg/l Colistin-R			
Primary BSIs	Pneumonia	Abdominal infection	Urinary tract infection
Tigecycline 100 mg every 12 h i.v. (g) + colistin 4.5 MU every 12 h i.v. (h) + rifampin 600–900 mg every 24 h i.v.	As for BSIs + inhaled antibiotics ^b	As for BSIs	As for BSIs
Ertapenem 500 mg every 6 h i.v. (c) + meropenem 2 g q 8 h i.v. (f)			
Ertapenem 500 mg every 6 h i.v. (c) + doripenem 500 mg every 8 h (l)			
Ceftazidime–avibactam 2.5 g every 8 h i.v.			

	Ceftazidime-avibactam	Ceftolozane-tazobactam
Statut	AMM juin 16 (IIA, IU,HAP dont PAVM) (2 g/500 mg x 3/j, en 2 h)	AMM oct 2015 (IIA et IU) (1 g/500 mg x 3/j, en 1 h)
Forces	Activité sur : <ul style="list-style-type: none"> • BLSE • AmpC • Carbapénèmases (KPC, OXA 48) 	Activité sur : <ul style="list-style-type: none"> • BLSE (coli +++, Kp ±) • <i>P. aeruginosa</i> - R cefta et imipénème
Faiblesses	Pas d'activité sur : <ul style="list-style-type: none"> • Anaérobies • Metallo-carbapénèmases • Oxacillinases <i>d'Acinetobacter</i> 	Pas d'activité sur : <ul style="list-style-type: none"> • Anaérobies • Carbapénèmases • AmpC hyperproduite • Oxacillinases <i>d'Acinetobacter</i> <p>Pk ≠ molécule et l'inhibiteur</p>

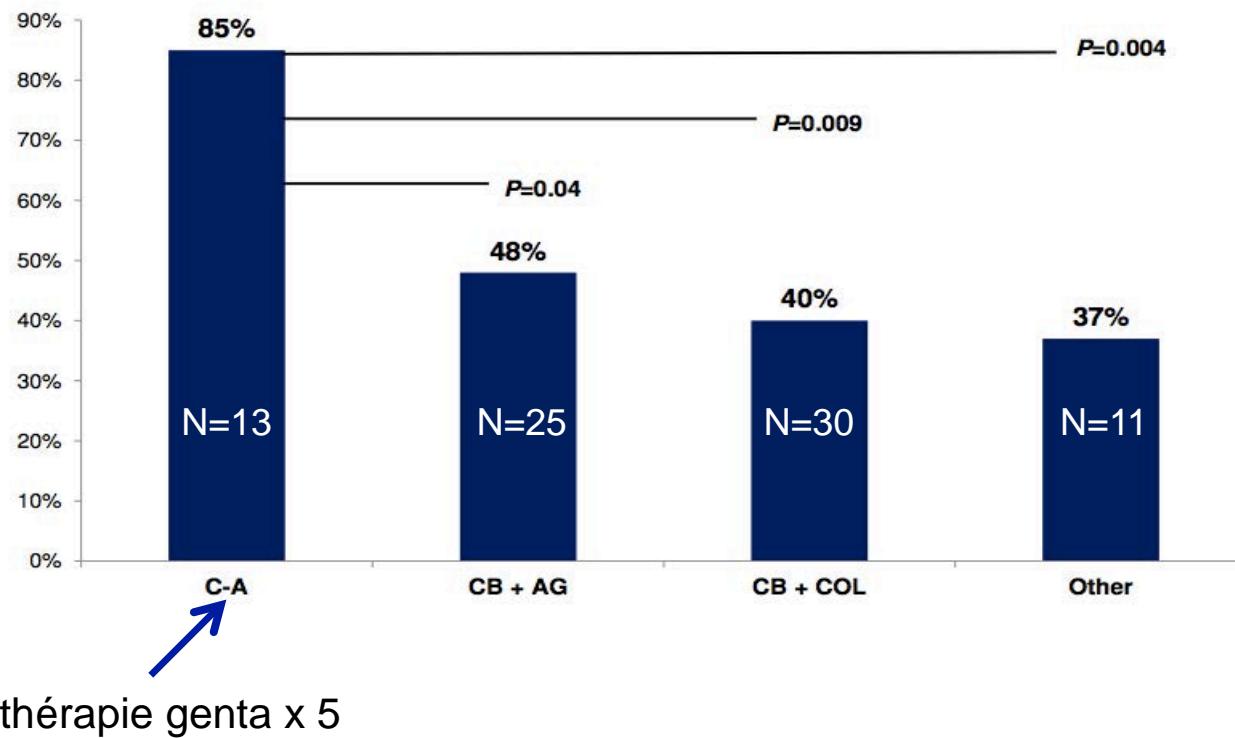
Ceftazidime/Avibactam and Ceftolozane/Tazobactam: Second-generation β -Lactam/ β -Lactamase Inhibitor Combinations

	CMI ₅₀	CMI ₉₀	% S
KPC-producing Enterobacteriaceae (129)	0.5	2	100
KPC-producing Enterobacteriaceae (120)	0.25	1	97.5
<i>Escherichia coli</i> (6486)	0.06	0.12	100
<i>E. coli</i> (375)	0.06	0.12	100
ESBL-producing <i>E. coli</i> (90)	0.12	0.25	100
Gentamicin-resistant <i>E. coli</i> (166)	0.12	0.25	100
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (4421)	0.12	0.25	99.9
<i>K. pneumoniae</i> (254)	0.12	0.5	100
ESBL-producing <i>K. pneumoniae</i> (84)	0.25	1	100

Ceftazidime-Avibactam Is Superior to Other Treatment Regimens against Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia

Rétrospectif : 109 bactériémies à KPC (50 % ICU)

Figure 1. Rates of 30 day clinical success across treatment regimens



**Clinical Outcomes, Drug Toxicity, and
Emergence of Ceftazidime-Avibactam
Resistance Among Patients Treated for
Carbapenem-Resistant
Enterobacteriaceae Infections**

- Etude rétrospective monocentrique (**même équipe que dia d'avant**)
- 37 inf. à EPC (dont 31 KPC) traitées par cefta/avibactam
IGS II = 34, SOFA = 5
12 inf. pulmonaires (dont 6 PAVM), bactériémies (n=10)
- Monothérapie dans 70 % des cas
- J30 : succès clinique 59 %, avec 23 % récurrence à J90
- Mortalité globale : 24 % à J30, 38 % à J90
- Echecs microbiologiques 27 %
Dont 33 % de souches cefta/avibactam-R
- Meilleur tolérance (rénale) que alternatives (coli et/ou carbapénèmes et ou aminosides)

Ceftazidime-Avibactam and Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: “We’re Gonna Need a Bigger Boat”

Editorial qui souligne :

- Ceftazidime pas forcément le meilleur partenaire (émergence de BLSE ++)
- Dans les études pivot du dossier d’AMM : très peu de souches carbapénème-R
- Résultats décevants de cette 1^{ère} série en « en vraie vie »
 - mortalité élevée (alors que IGS II à 34 et SOFA à 5 → prédition mortalité entre 5 et 10 %)
 - émergence rapide de la résistance
- Question : utilisation en monothérapie sur les carbapénémases ?

Ceftazidime-Avibactam as Salvage Therapy for Infections Caused by Carbapenem-Resistant Organisms

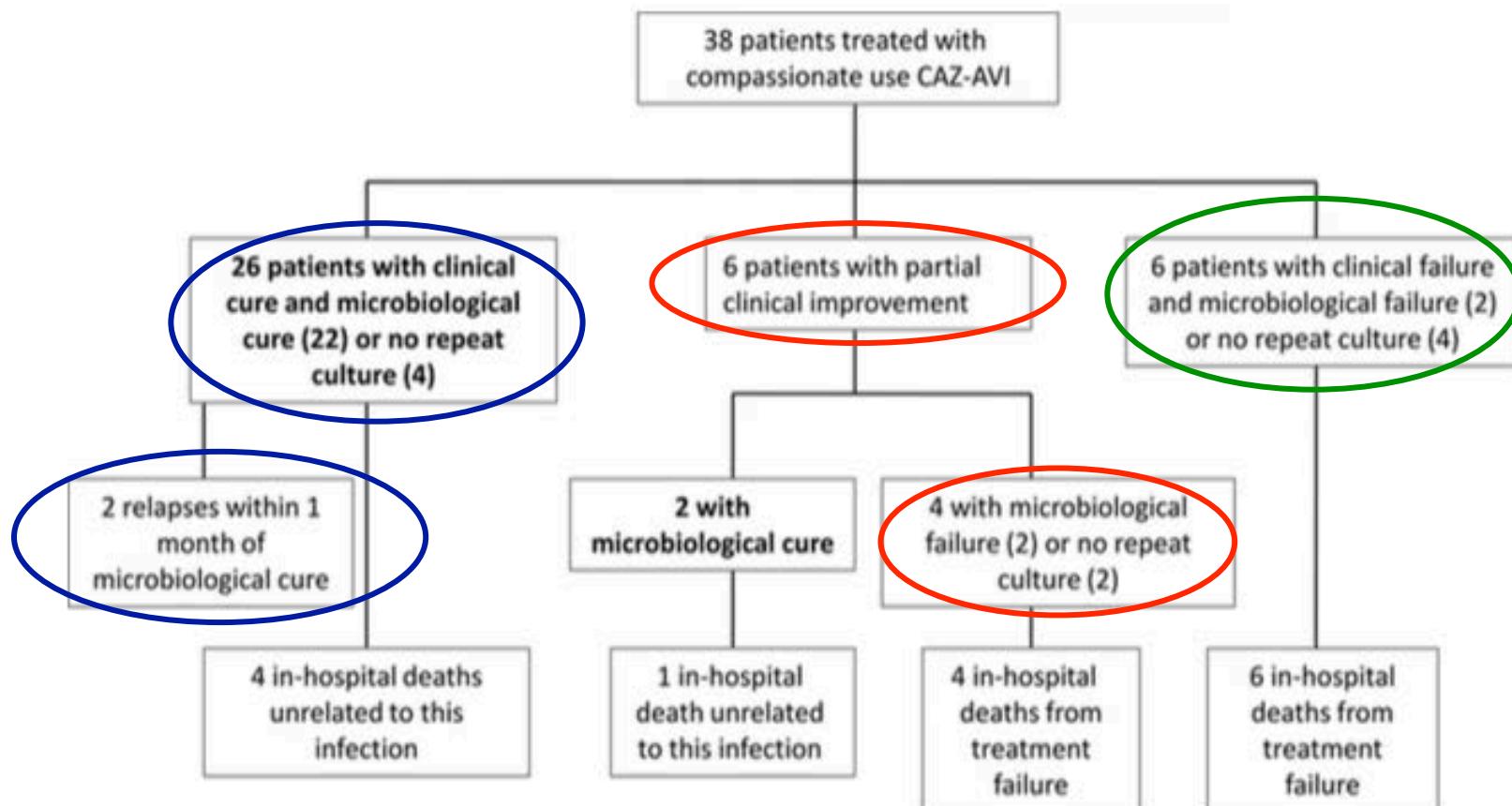


FIG 1 Outcomes of patients with carbapenem-resistant infections treated with compassionate-use CAZ-AVI.

Dans le futur ± proche ?

β -lactamines/inhibiteur ?

- Eravacycline : fluorocycline
 - très large » spectre... active sur MBL
 - pas d'activité anti-pyo... ni *Acinétobacter*
 - MAIS cycline... donnée Pk limites (Cmax peu élevées proches des CMI...)
- Zhanel GG Drugs 2016*
Solomkin J JAMA Surg 2017

- Plazomicine : super AMK
- Lopez-Diaz MD AAC 2017*
Rodriguez-Avial I IJAA 2015
Garcia-Salguero C AAC 2015

- Bactériiocines ou pyocines : petits peptides antimicrobiens produits par certaines bactéries
- Thuricidine, ABP 118, LL16 *Cotter PD Nature Rev Microbiol 2013*

- Brilacidine : peptide de défense naturelle
- Mensa B AAC 2014*
Scott RW Curr Opin Med Chem 2017

Cas n° 3 : conclusions, perspectives

- **Ne pas oublier les fondamentaux**
 - Bactéries capables de tout, les erreurs se paient cher
 - Arsenal très limité Antibiothérapie « aux petits oignons »
 - posologies optimisées, associations le + souvent possible
 - raisonnement bénéfices/risques
 - collaborations étroites microbiologistes/cliniciens
- **Améliorer les niveaux de preuve**
 - Tests de bactéricidie / combinaisons
 - Modèles animaux
 - Méthodologie d'études des cohortes
 - Essais randomisés ambitieux (devenus possibles...)
 - 2 en cours, multicentriques, colistine +/- carbapénème pour infections graves, à EPC !
- **Molécules en cours de développement?**