



Acinetobacter résistant à l'imipénème : à quoi faut-il s'attendre ?

Rémy Gauzit



Déclaration de liens d'intérêt avec les industriels de santé
en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

L'orateur ne
souhaite
pas répondre

☐

- **Intervenant** : Rémy Gauzit
- **Titre** : Acinetobacter résistant à l'imipénème : à quoi faut-il s'attendre ?

Aucun lien d'intérêt sur le sujet



Déclaration d'intérêt de 2014 à 2025

- Interventions ponctuelles : MSD – SANOFI – PFIZER – EUMEDICA – VIATRIS - CORREVIO
- Intérêts indirects : Coordinateur Groupe recommandations SPILF

PAIEMENT APRÈS RÉSULTAT

M. BANABA

VOYANT MEDIUM GUÉRISSEUR CLAIRE ET PRÉCIS

35 ans d'expérience : Vous aide à résoudre vos problèmes avec efficacité grâce à mon don héréditaire étonnant et surprenant. Retour immédiat de l'être aimé, même les cas désespérés, problème familial, je rends ton ami(e) fidèle et soumis(e) à ta volonté, protection, entreprises en difficultés, attraction clientèle, santé, impuissance sexuelle, anélie les mauvais sorts de la sorcellerie, travail, justice, abandon de drogue et l'alcool etc ...

Résultat rapide et efficace à 100% garantie. PAS DE DECEPTION
Reçoit sur RDV de 9h à 22h30. Travail à distance, déplacement possible.

LA MÉTHODE RAOULT EXPOSÉE

PARFAITEMENT
SCIENTIFIQUE

Grand Maître Didi
Hydrochloro

- Détruit le Covid 🌸
- Fait revenir l'être aimé ❤️
- Résout problèmes financiers, envoûtements ☆

CHAPPATTE

Je ne suis pas devin

Evidence based-medecine
(à ma façon)

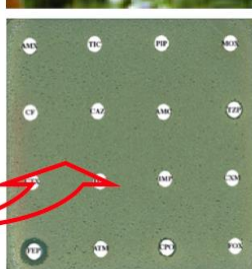


A. baumannii

1980s



2000s

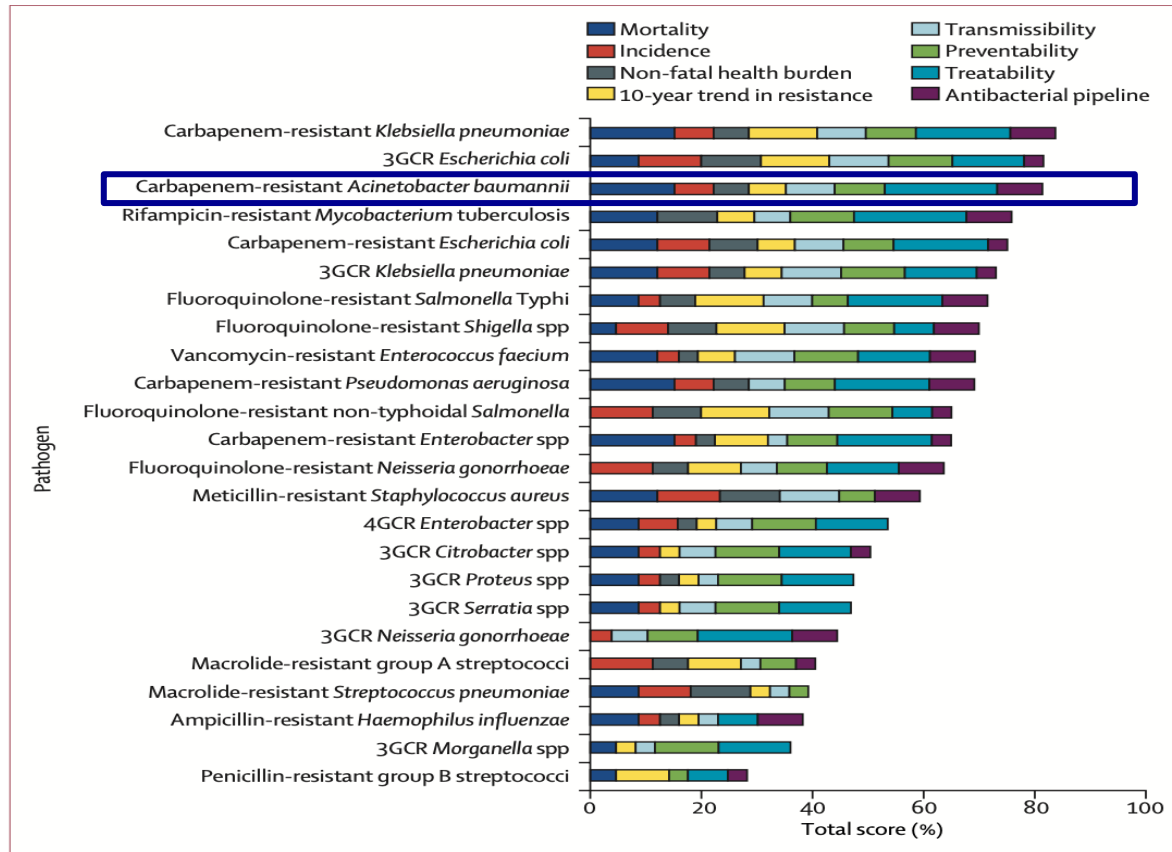


Résistance aux carbapénèmes

- Le plus souvent par pompe à efflux ou OXA-B.lactamases (**OXA-23**, OXA-24/40, Oxa-58)
- Mais, le CDC (surveillance 2022-2023) rapporte une résistance par production de NDM de l'ordre de 70 %

The WHO Bacterial Priority Pathogens List 2024: a prioritisation study to guide research, development, and public health strategies against antimicrobial resistance

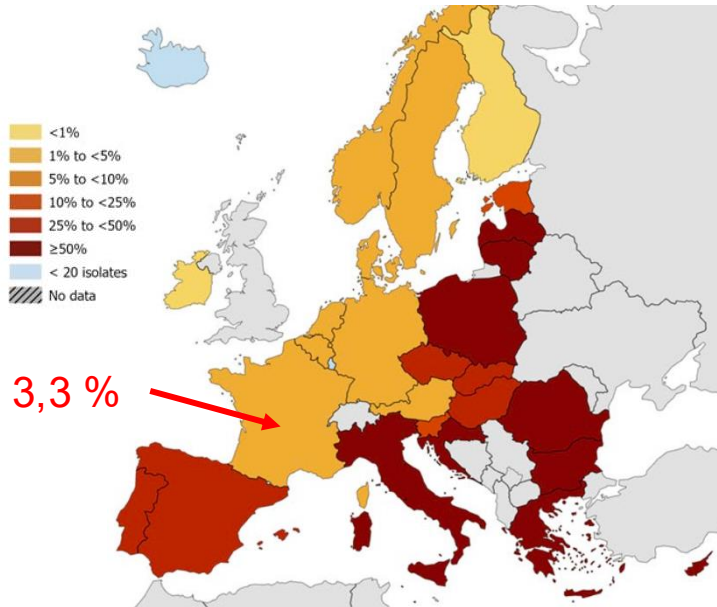
LID 2025



ABRI



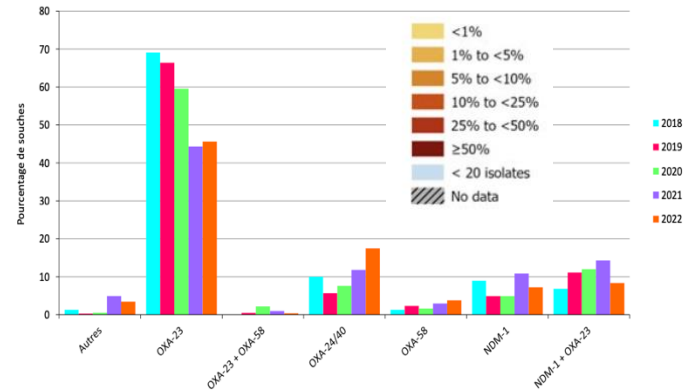
Incidence des ABRI Bactériémie - LCR



Rapport 2024

France (CNR rapport 2023)

ABRI estimé 8 à 10 % (plus si
contexte épidémie locale)
R carba + FQ + Aminosides 4 à 8 %



Quelle est l'antibiothérapie de choix pour traiter les infections à *Acinetobacter baumannii* résistant aux carbapénèmes (CRAB) ?

2023



Position statement/recommandations IDSA (update 2023) et recommandations ESMID (2021)

Ampicilline-sulbactam est le traitement de référence
(forte dose : ampicilline 6g/sulbactam 3g IV toutes les 8h)

Recommandation reposant sur
2 méta-analyses + 1 essai randomisé
avec des effectifs faibles



Niveau de preuve faible
Mais, tous les résultats vont dans le même sens

Makris D. Indian J Crit Care Med 2018

Liu J. J Glob Antimicrob Resist 2021

Jung SY. Crit Care 2017

Quelle est l'antibiothérapie de choix pour traiter les infections à *Acinetobacter baumannii* résistant aux carbapénèmes

2023

(CRAB) ?

Ampicilline-sulbactam est le traitement de référence
(forte dose : ampicilline 6g/sulbactam 3g IV toutes les 8h)

Traitement des infections graves ou à haut risque

Une association est recommandée, comportant 2 antibiotiques actifs in vitro en privilégiant une association à base d'Ampicilline-sulbactam, parmi :

- Ampicilline-sulbactam,
- Colimycine,
- Aminoglycosides,
- Tigécycline,
- Meropénème (si CMI < 8mg/L, à dose élevée en perfusion prolongée)

Associations Colimycine/Carbapénèmes et Colimycine/Rifampicine non-recommandées.

Comparative effectiveness and safety of colistin-based versus high-dose ampicillin/sulbactam-based combination therapy for nosocomial pneumonia caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*

- Rétrospectif – Pneumonies documentées à ABRI
- 84 Colimycine + Méropénème ou Céfépime ou Pip/tazocilline
- 95 Ampi/sulbactam + Minocycline
- CMI Colimycine < 0,5 → 99 %
CMI Ampi/sulbactam > 8 mg/l → 94 % (dont 42 % ≥ 32 mg/l)
→ classés R par EUCAST/CASFM

- Succès clinique à J14 : 23 % vs 39 % (RR 2.19 – p<0.001)
- Mortalité à J28 : 61 % vs 20 % (RR 0.16 – p=0.024)
- Toxicité rénale à J28 sur le score RIFLE <<

Très forte posologie ampi/sulbactam
9 g/8 h (de sulbactam) en perfusion de 4 h

Cette étude conforte les recommandations
de 2023

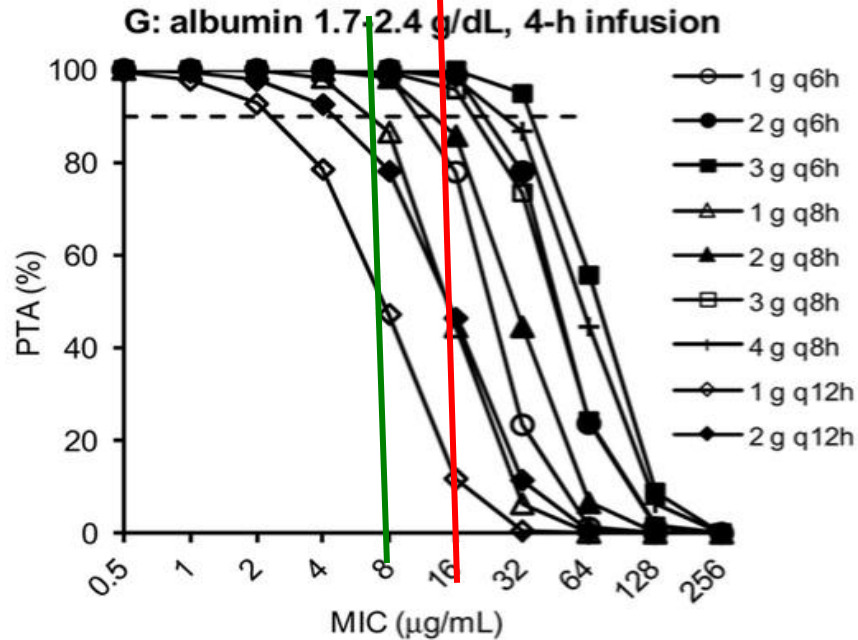
La différence de mortalité est +++



Suggérant une réelle perte de
chance si ampi/sulbactam non-utilisé

Population pharmacokinetics and Monte Carlo simulations of sulbactam to optimize dosage regimens in patients with ventilator-associated pneumonia caused by *Acinetobacter baumannii*

Sulbactam



PTA (>90%) d'avoir 60% T>CMI

CMI 8 mg/l

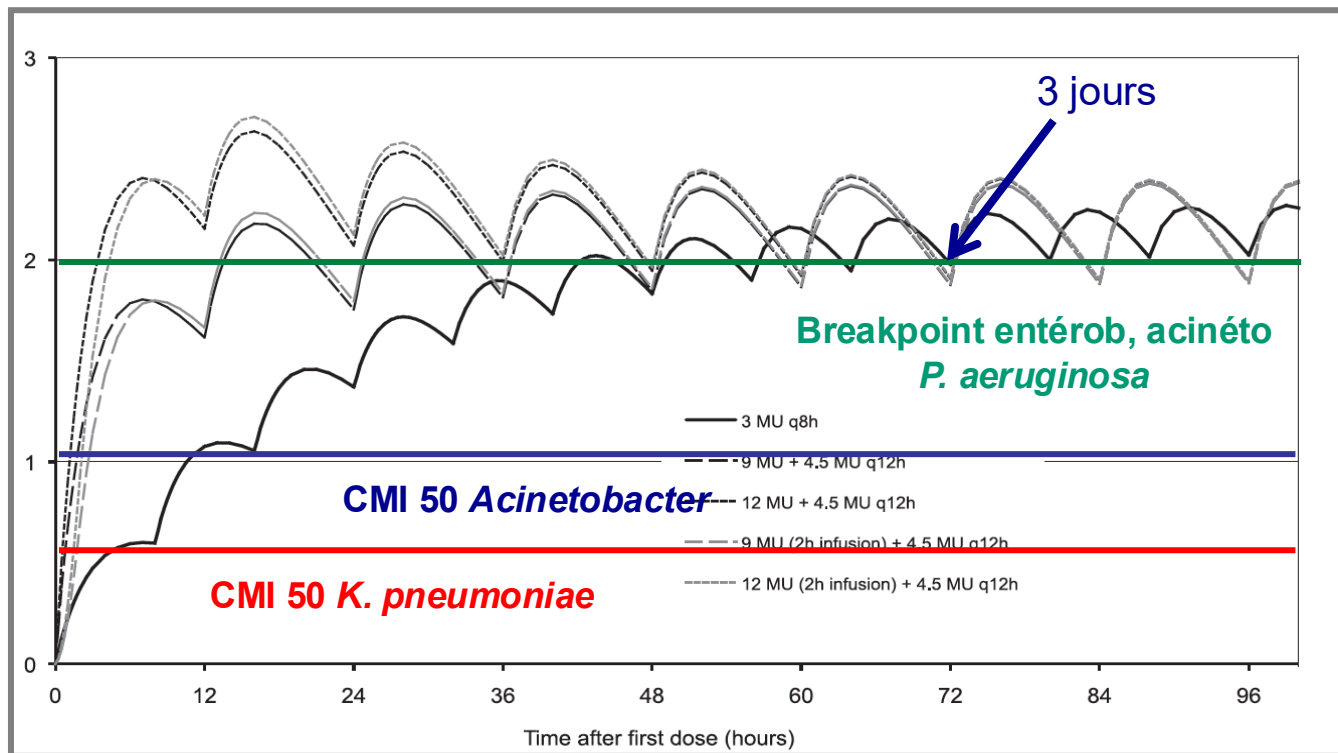
- 1 g/6 h 99 %
- 2 g/12 h 78 %
- 2 g/8 h 98 %

CMI 16 mg/l

- 2 g/6 h 99 %
- 3 g/8 h 96 %

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

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

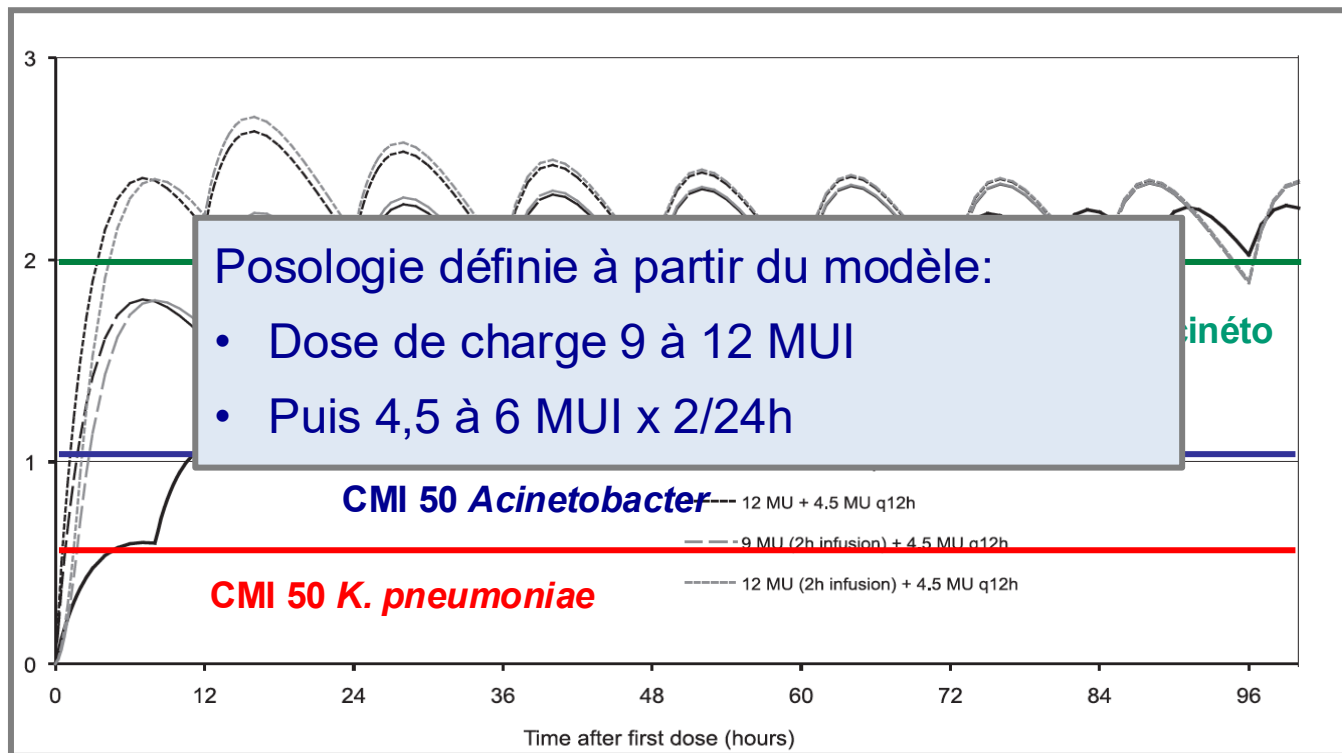


Population Pharmacokinetic Analysis of Colistin Methanesulfonate and Colistin after Intravenous Administration in Critically Ill Patients with Infections Caused by Gram-Negative Bacteria^{▽†}

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



Standard- versus high-dose tigecycline in pneumonia due to carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: A propensity score-matched retrospective study

Turquie – Rétrospectif - Pneumonies à ABRI
 Tigécycline forte dose vs dose standard
 62 pts apariés par groupe

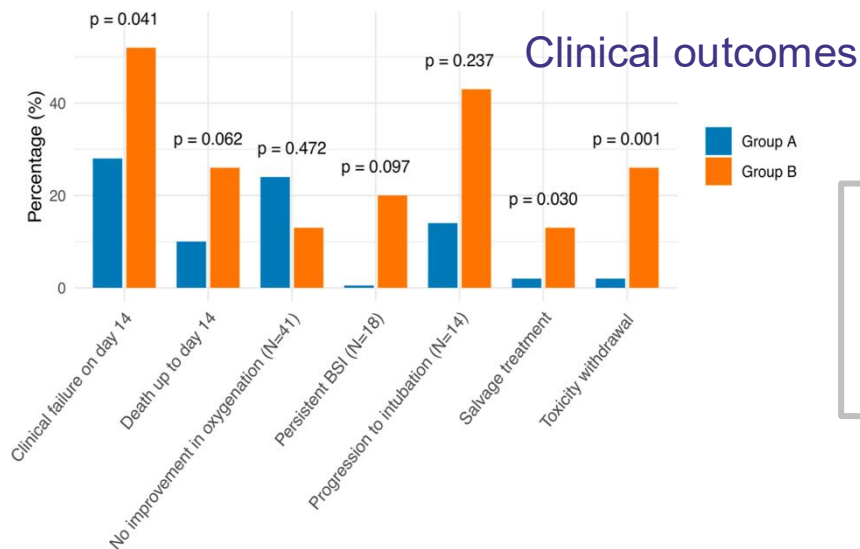
Outcomes	Standard-dose tigecycline (n = 62)	High-dose tigecycline (n = 62)	p Value
Clinical success (n = 110)	28 (48.3)	21 (40.4)	0.406
Microbiological success. (n = 102)	13 (26.5)	27 (50.9)	0.012
7-day mortality	5 (8.1)	7(11.3)	0.544
30-day mortality	27 (43.5)	35 (56.5)	0.151

En multivarié seul le score SOFA est prédictif de mortalité

Posologie élevée → altération du bilan hépatique et thrombopénie x 3

Comparative effectiveness of two antimicrobial regimens for the treatment of pan-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: results from the DESPAIR study

- Grèce - Analyse rétrospective d'une étude prospective 2022-2024
- Bactériémies ou pneumonies à ABRI – Colistine-R
- 61 ampi/sulbactam + colimycine + méropénème
25 ampi/sulbactam + colimycine + tigécycline



Groupe tigécycline

- Taux échec à J14 > (OR 3.11)
- Mortalité à J28 accrue (HR 2;53)

Quelle est l'antibiothérapie de choix pour traiter les infections à *Acinetobacter baumannii* résistant aux carbapénèmes

2023



(CRAB) ?

Ampicilline-sulbactam est le traitement de référence
(forte dose : ampicilline 6g/sulbactam 3g IV toutes les 8h)

Traitement des infections graves ou à haut risque

Une association est recommandée, comportant 2 antibiotiques actifs in vitro en privilégiant une association à base d'Ampicilline-sulbactam, parmi :

- Ampicilline-sulbactam,
- Colimycine,
- Aminoglycosides,
- Tigécycline,
- Meropénème (si CMI < 8mg/L, à dose élevée en perfusion prolongée)

Associations Colimycine/Carbapénèmes et Colimycine/Rifampicine non-recommandées

Le Céfidérol ne doit être utilisé qu'en l'absence
d'autre alternative et en association.

Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial

Dossier d'AMM

Céfidérocol n = 101

vs

BAT n = 51 (colistine 66 %)

Globalement : efficacité clinique identique (66 vs 58 %)

MAIS :

- Mortalité J14 supérieure avec le céfidérocol
 - Pneumopathie 24 vs 14 %
 - Bactériémie 17 vs 6 %
- Mortalité si *Acinetobacter spp* : 49 vs 18 %
- Résultats décevants si souche carbapénèmes-R
- Observations ➡ CMI basale sous traitement

Bassetti M. LID 2021

Méta analyse la plus récente : 736 pts céfidérol vs 473 pts MTD (le plus sv à base de colistine)

Signal favorable au céfidérol :

- Mortalité cefidérol vs MTD : RR 0.74 ($p=0.02$)
 - Sous groupe bactériémies : RR 0.61 ($p=0.01$)
 - Sous groupe pneumonies : non significatif
- Pas de différence échecs cliniques et microbiologiques
- Résultat favorable au céfidérol en monothérapie

MAIS

- Données essentiellement observationnelles, hétérogénéité +++,
- Patients plus graves dans bras céfidérol
- Céfidérol monothérapie : patients les moins graves

Céfidérol – ABRI

Prudence de réserve d'autant plus que :

- Existence ➡ CMI et émergence de résistance sous traitement
- Détermination sensibilité complexe :
 - Pas de breakpoint EUCAST
 - Microdilution (disques non fiables)

Sensibilité in vitro → garantie efficacité clinique incertaine

Si R lié à MBL : d'emblée résistance de haut niveau (test rapide +++)

- Données Pk : pénétration dans film alvéolaire de 34 % → suffisant uniquement si CMI < 4 mg/l

*Katsube T. JAC 2021 - Jeannot K. CMI 2025
Iovleva A Drugs 2025 - Falcone M AAC 2022 - Bassetti M. LID 2021*

Intrapulmonary Pharmacokinetic Modeling and Simulation of Cefiderocol, a Parenteral Siderophore Cephalosporin, in Patients With Pneumonia and Healthy Subjects

Kawagushi N J Clin Pharmacol 2022

Optimal dosage regimens of cefiderocol administered by short, prolonged or continuous infusion: a PK/PD simulation study

Goutelle S. JAC 2025

RCP : posologies céfidérol

→ 2 g x 3 ou 4 (si clearance créat $\geq$ 120 ml/min) en perf de 3 h

Simulations PK/PD

- Probabilité d'atteindre 100 % fT > CMI dans le liquide alvéolaire ↘ significativement si CMI $\geq$ 4 mg/ml ET/OU clearance créa > 90 ml/min
- Alors que l'on voudrait 100 % fT > 4 x CMI



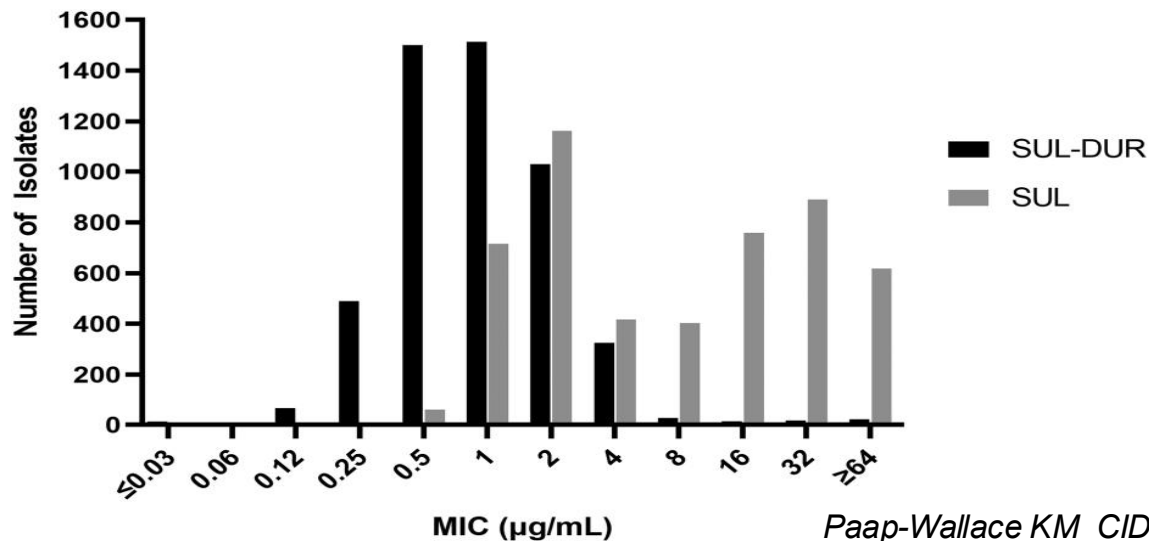
Perfusion continue ?

Stabilité jusqu'à 12 h à température ambiante

Loeuille et al., Eur J Hosp Pharm 2023

	BLSE	AmpC	Carbapénémases			<i>Pseudomonas spp</i>	<i>Acinétoba cter</i>
			KPC	Oxa-48 like	MBL		
Sulbactam/durlobactam	++	+	+	+	-	-	++

- Association de 2 inhibiteurs développée spécifiquement pour restaurer l'activité du sulbactam sur les ABRI
- Synergie avec l'imipénème



Acinetobacter baumannii Resistance to Sulbactam/Durlobactam: A Systematic Review

9754 souches *A. baumannii* - R si CMI $\geq$ 8 mg/l

- Résistance globale 2,3 %
- Résistance si ABRI 3,4 %
- Résistance si Colistine-R 3,7 %
- Résistance si souche NDM 100 %

Efficacy and safety of sulbactam–durlobactam versus colistin for the treatment of patients with serious infections caused by *Acinetobacter baumannii*–*calcoaceticus* complex: a multicentre, randomised, active-controlled, phase 3, non-inferiority clinical trial (ATTACK)

Imipénème 1 g x 4

Sulbactam/Durlo
1g/1g sur 3h x 4/j
(n = 63)

Colistine
2,5 mg/kg /12 h
(n = 62)

Essentiellement pneumonies à *A. baumannii*

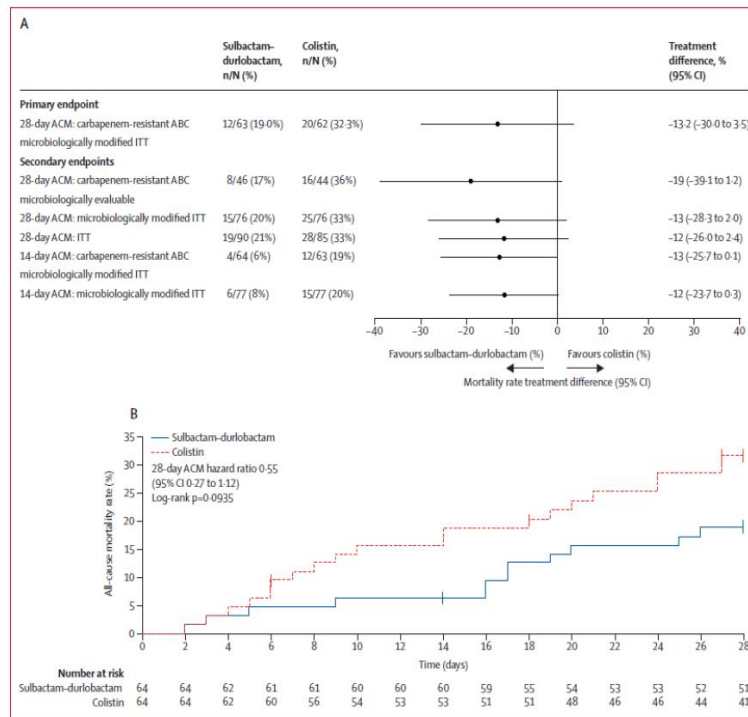
Quelques bactériémies

Critère principal : mortalité J28

Etude de non-infériorité (marge 20 %)

**AMM compassionnelle Oct 2025
(PAVM – Bactériémie)**

**Etude randomisée
+ 1 cohorte observationnelle
de 28 patients résistants ou
intolérants à la coli**



Kaye KS LID 2023

Dans les tuyaux... mais assez loin

- Zosurabapin : macrocycle – cible transport du LPS
- IBL
 - Méropénème/pilabactam
 - Imipénème/funobactam
- Rifabutine IV
- Nouvelles polymyxines
- Peptide ATB

*Zampoloni C Nature 2024 – Kemmer C AAC 2026 – Iovleva A Drugs 2025
Kontogiannis DS Expert Opin Investig Drugs 2025
Rodriguez-Pallares S AAC 2026 – Watkins M AAC 2024*

Conclusions

- Infections à *A. baumannii* $\approx$ « maladie orpheline »
- Ne pas oublier les anciennes molécules
- Tester de manière adéquate (mesure CMI, détection rapide NDM)
- De plus en plus nécessité ATB à « la carte » ou aux « petits oignons » (optimisation Pk/Pd, posologies, associations...) où toute erreur se paie cher (les bactéries sont capables de tout...)
- Discussion/aide avec microbiologistes, infectiologues, pharmaciens