

12^e



Le pyocyanique dans tous ses états

Dr Yves WELKER

CHI Poissy-Saint-Germain en Laye

Déclarations d'intérêts de 2014 à 2017

- **Intérêts financiers : aucun**
- **Liens durables ou permanents : aucun**
- **Interventions ponctuelles : BMS, VIV-Healthcare, Gilead**
- **Intérêts indirects : aucun**

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

Intervenant : WELKER YVES

Titre : Le pyocyanique dans tous ses états

L'orateur ne souhaite pas répondre

- Consultant ou membre d'un conseil scientifique OUI NON
- Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents OUI NON
- Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations OUI NON
- Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique OUI NON

Pour vous, en ce lieu marin vous satisfaire

J'ai fait appel à des amis sincères

Pour lesquels tous les **pseudos**

Ne servent qu'à gravir des **monts**

Pour ne pas tomber dans la **nasse**

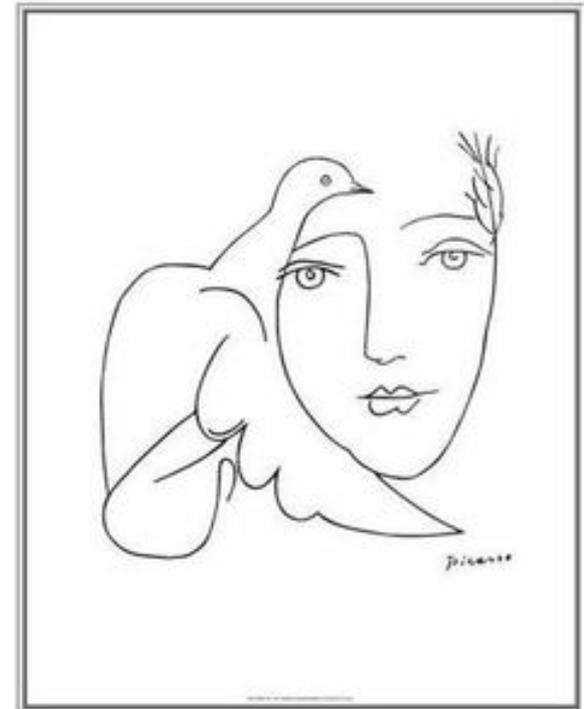
Des ignorants qui touchent le fond

Place est ici, de tous les deux les remercier

Pour leurs images et leurs idées bien ficelées

Qu'un hôtel en ce Paris soit à son nom, le Remy **Gauzit**

Qu'une Suisse du Haut de France soit à ses pieds, le Benoit **Guery**



PENSEES...et OUI.....

Marc-Aurèle « Rien n'est mal qui est selon la nature. »

Montaigne « Nature peut tout et fait tout.»

Gandhi « Il faut savoir servir avec intelligence les fatalités de sa nature. »



Pseudomonas aeruginosa est elle une bactérie philosophe ?

Freud « C'est en effet la tâche principale de la culture, le véritable fondement de son existence que de nous défendre contre la nature »

L'antibiothérapie est elle une réponse philosophique ?

Pseudomonas aeruginosa

BGN, non sporulé, mobile, aérobic stricte

Bactérie aquaphile

eaux de rivière,
d'égouts,
de piscine,
de mer



eau potable, minérales ou thermales



Environnement hospitalier

Matériel:

hôtelier (robinetterie)

médical (sondes, trocars, cathéters)

chirurgical (instruments, prothèses)



Solutions:

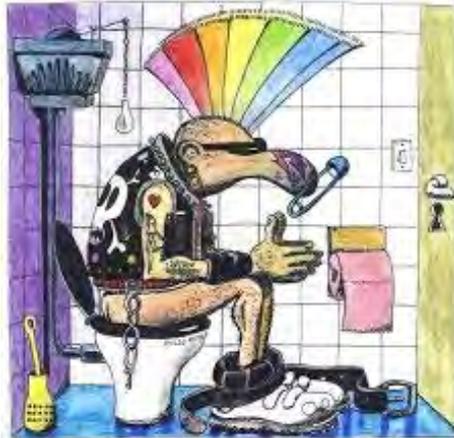
antiseptiques,

injectables



Flore intestinale transitoire

de l'homme



de l'animal



Pseudomonas aeruginosa

Pathogène opportuniste



Infections nosocomiales +++

Réservoir

- Endogène
- Exogène
 - . Vecteurs inertes
 - . Mains souillées



Hôte susceptible

- Immunodéprimé: **neutropénie**
- Malnutrition
- Lésions des barrières muqueuses ou épithéliales
 - . Procédures invasives: **réanimation**
 - . Maladies sous-jacentes: **mucoviscidose**

Sites infectieux principaux :

Infections urinaires

Pneumonies

Infections cutanées et suppurations

Facteurs de virulence dans l'infection aiguë

Facteurs impliqués dans la mobilité et l'adhérence

Flagelle **très immunogène** qui disparaît en chronique

Pili de type IV

Facteurs d'attachement type fimbriae (Cup)

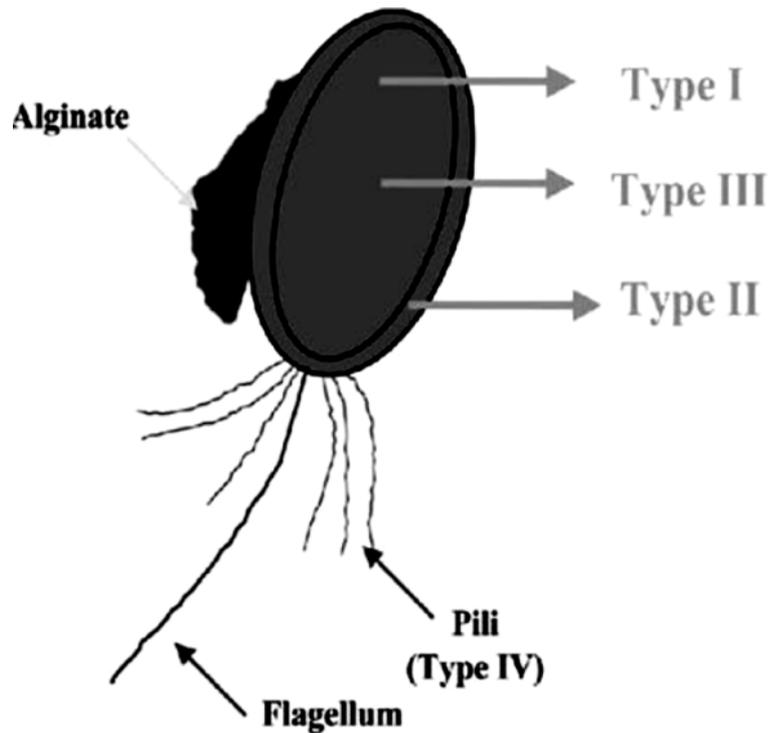
LPS (lipide A, cœur polysaccharidique, antigène O)

A: O présent = lisse = plus virulent

B: O absent = rugueux



Facteurs extra cellulaires de virulence



Type I Protéase alcaline, HasAp, AprX

Type III SST3: Exo enzymes S,T,U,Y

Type II Protéases, (elastases Las A, LasB)
Exotoxine A
Exotoxines à activité ADP ribosyl transferase
Phospholipases
Lipase
Phosphatase alcaline
Hémolysines

Important changement phénotypique
Formation du biofilm

Facteurs impliqués dans la colonisation de l'hôte

Facteurs Quorum Sensing dépendants

Communication par des phéromones diffusibles auto inductibles
(AHL: N acyl- monosérine-lactone)

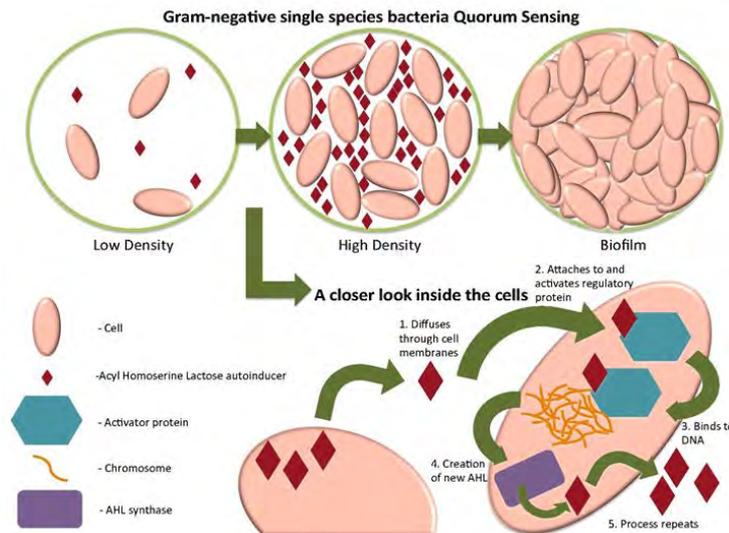
Activation des gènes (10%) impliqués dans la virulence et les processus cellulaires

3 systèmes :

Las R/Las I

Rh1R/Rh1I

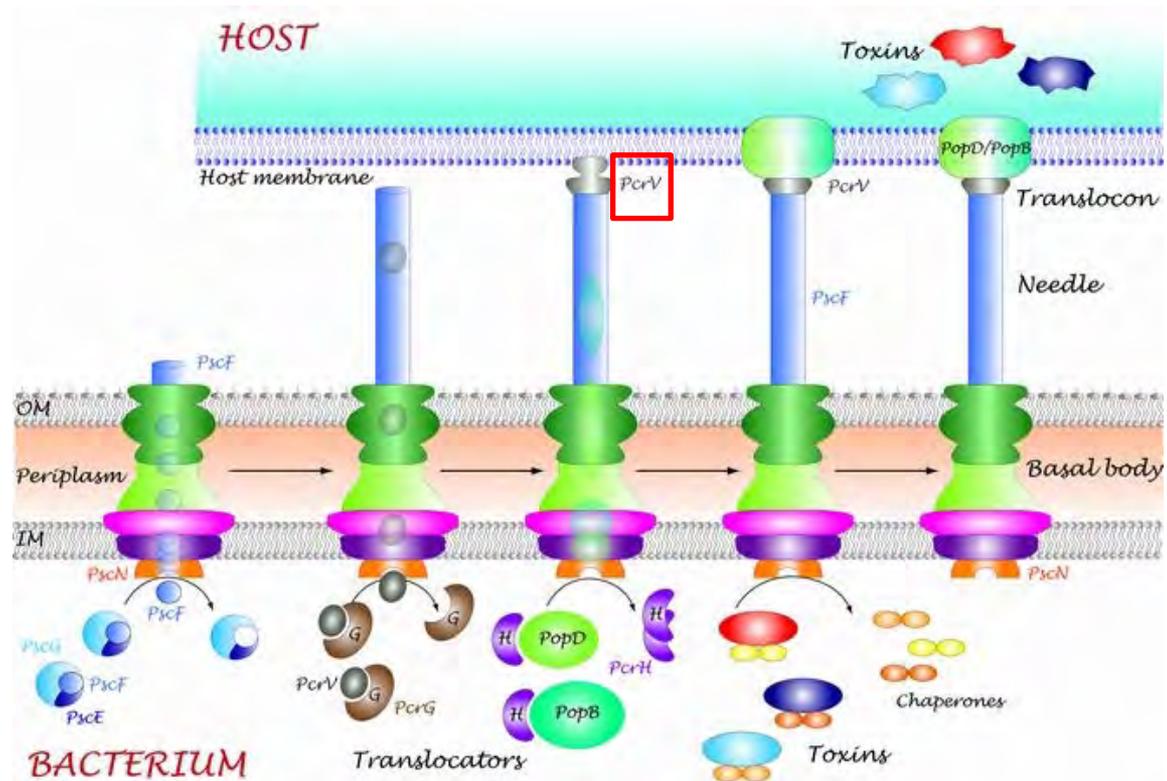
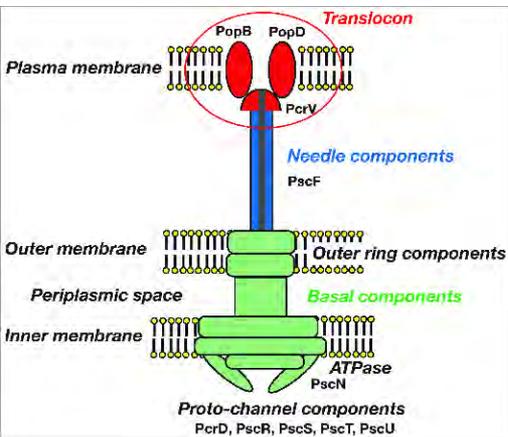
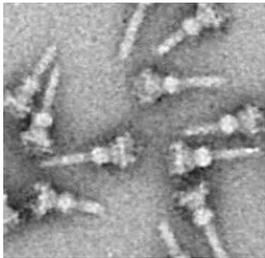
2-heptyl-3-hydroxy-4-quinolone



Exotoxine A
Elastase (pseudolysine)
Phospholipase C
Ramnolipides
Pyoicanine
Pyoverdine (sidérophore)
Protéase alcaline

Facteurs NON Quorum Sensing dépendants

Système de sécrétion de type III



Exo S
Exo T
Exo U
Exo Y

Type III Protein Secretion Is Associated with Death in Lower Respiratory and Systemic *Pseudomonas aeruginosa* Infections

décès

	Infection aiguë	Infection chronique
SSTT [+]	89%	41%
	SSTT [+]	SSTT [-]
Mortalité	21%	3%

Risque de décès

PcrV seule 7,4
 PcrV + toxine(s) 8,7

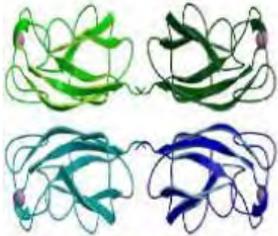
Phenotype, result	Acute infection/ non-cystic fibrosis	Cystic fibrosis	All patients	RR (95% CI) ^a
Type III secretory proteins				
All negative	0/8 (0)	1/22 (5)	1/30 (3)	1.0
≥1 Positive	15/63 (24)	1/15 (7)	16/78 (21)	6.2 (1.2–31.1)
ExoS positive	6/28 (21)	0/4 (0)	6/32 (19)	1.3 (0.5–3.2)
ExoT positive	9/36 (25)	0/2 (0)	9/38 (24)	2.1 (0.9–4.9)
ExoU positive	6/21 (29)	1/4 (25)	7/25 (28)	2.3 (1.0–5.5)
PcrV positive	15/62 (24)	1/12 (8)	16/74 (22)	6.5 (1.3–32.2)
PcrV				
Negative	0/9 (0)	1/25 (4)	1/34 (3)	1.0
Positive	15/62 (24)	1/12 (8)	16/74 (22)	7.4 (1.5–35.6)
Positive; ExoS, ExoT, and				
ExoU negative	3/16 (19)	0/7 (0)	3/23 (13)	<1.0
Positive; ExoS or ExoU positive	12/46 (26)	1/5 (20)	13/51 (25)	8.7 (1.8–40.4)

NOTE. Data are no. of deaths/no. of cases (mortality rate [%]). CI, confidence interval.
^a RRs (χ^2 test) of mortality were calculated in reference to mortality data for patients in whom either all type III secretory proteins were negative or PcrV was negative.

Les lectines solubles

Affinité galactose

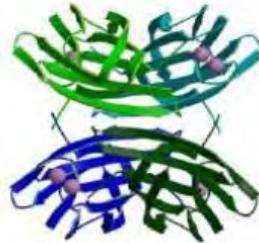
LecA (PA-IL)



(Cioci et al., 2003)

Affinité fuctose

LecB (PA-IIL)



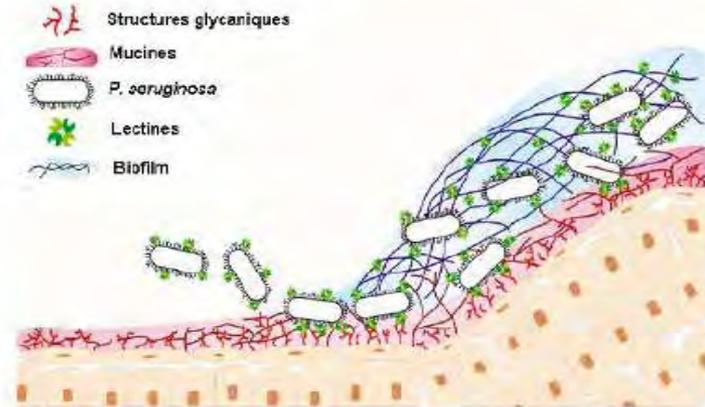
(Loris et al., 2003)

Activité cytotoxique

Wu 2004

Inhibition battements ciliaires
Formation du biofilm

Diggles 2006
Mewe 2005

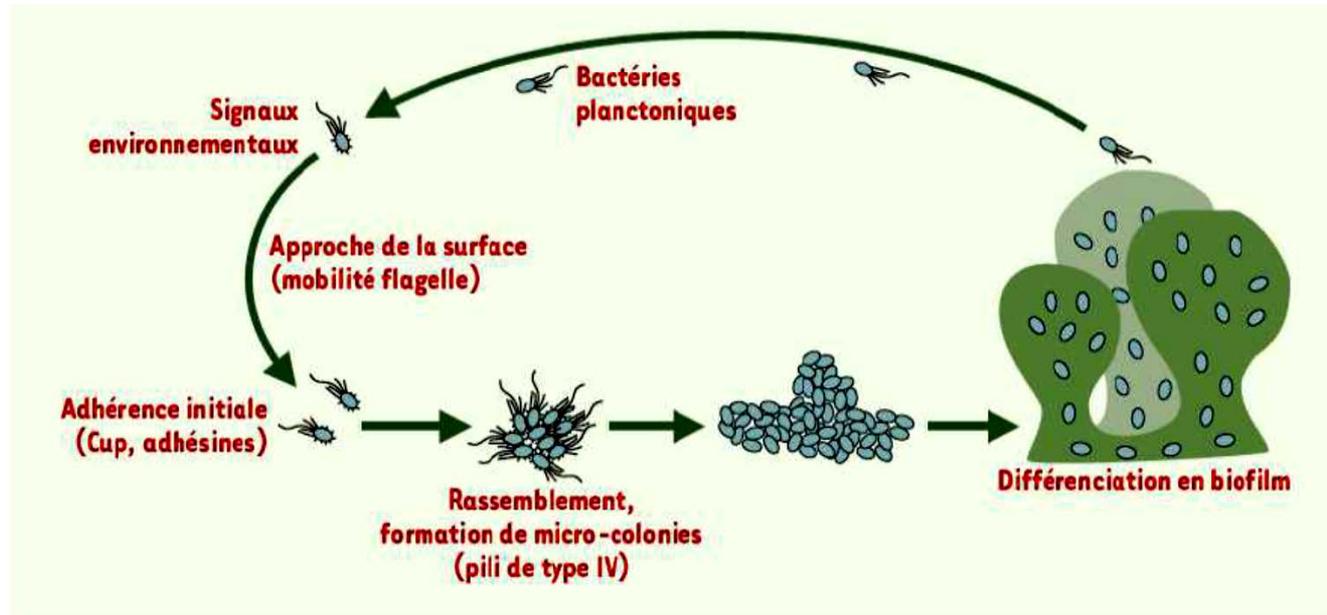


Inhibition de Lec A ou Lec B

In vitro: diminution de la cytotoxicité

In vivo:
diminution de la perméabilité alvéolaire
du nombres d'hémocultures
de la capacité à former du biofilm

Facteurs de virulence dans l'infection chronique



Acquisition du fer grâce à la pyoverdine

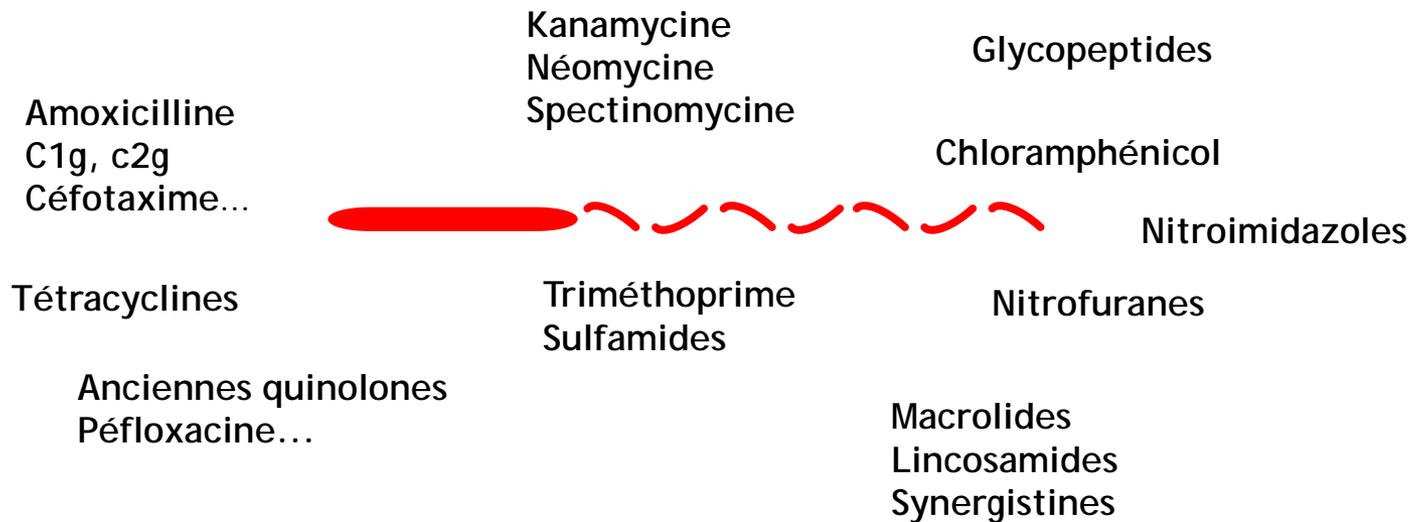
Exopolysaccharide codé par le gène PSL et le gène pel initie la formation du biofilm

Autant de cibles thérapeutiques

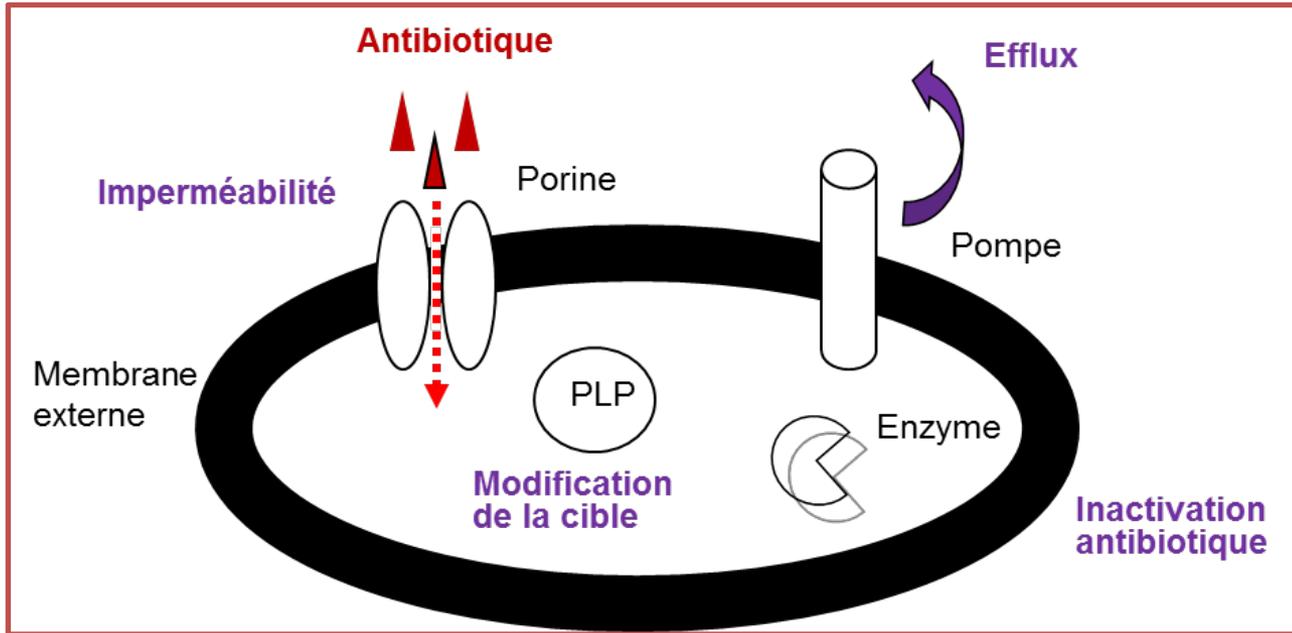
Facteurs de virulence	Mécanisme de virulence	Effet pathogène induit
Lipopolysaccharide (LPS)	Stimulation de la production de cytokines	Choc
Pili	Adhésion aux cellules épithéliales respiratoires	Pathogénicité respiratoire
Flagelle	Adhésion aux mucines Mobilité : rôle dans l'internalisation	Diffusion bactérienne
Alginate	Provoque le phénotype muqueux Adhésion aux cellules trachéales Inhibition de la phagocytose, de l'action des antibiotiques et de la réponse immunitaire	Pathogénicité respiratoire Résistance aux défenses de l'hôte (phagocytose) et aux antibiotiques Responsable du caractère mucoïde des souches
Exotoxine A	Inhibition des synthèses protéiques des cellules cibles	Mort cellulaire : nécrose tissulaire Rôle important dans la virulence
Exoenzyme S	Effet cytotoxique Prolifération des LT	Nécrose tissulaire Entraîne des lésions du glycopeptide, de la vimentine et des IgG et IgA
Exoenzyme U	Rôle antiphagocytaire	Lésions des cellules épithéliales Responsable de bactériémie voire de choc septique
Rhamnolipide	Effet détergent	Hydrolyse du surfactant
Elastases (LasA+LasB)	Dégradation de l'élastine, de la fibrine, de l'interféron, du complément et du collagène	Destruction des tissus contenant de l'élastine Rôle important dans la virulence
Protéase alcaline	Protéolyse	Rôle dans les infections cornéennes
Pyocyanine + Pyoverdine	Action bactéricide sur les autres bactéries Augmentation de la libération d'élastase Inhibition des battements des cils Captage du fer Induisent la synthèse de radicaux libres	Favorise l'émergence du bacille pyocyanique Diminution de la clairance des bacilles Rôle dans la survenue de vascularite d'artères pulmonaires.
Lectines solubles	Inhibition des battements ciliaires des cellules pulmonaires	Pathogénicité respiratoire Rôle dans l'infection chronique
Phospholipase C	Effet cytolytique local	Lyse des cellules cibles (atélectasie pulmonaire) Rôle dans l'infection aiguë et chronique.

Résistance aux antibiotiques

Résistance naturelle



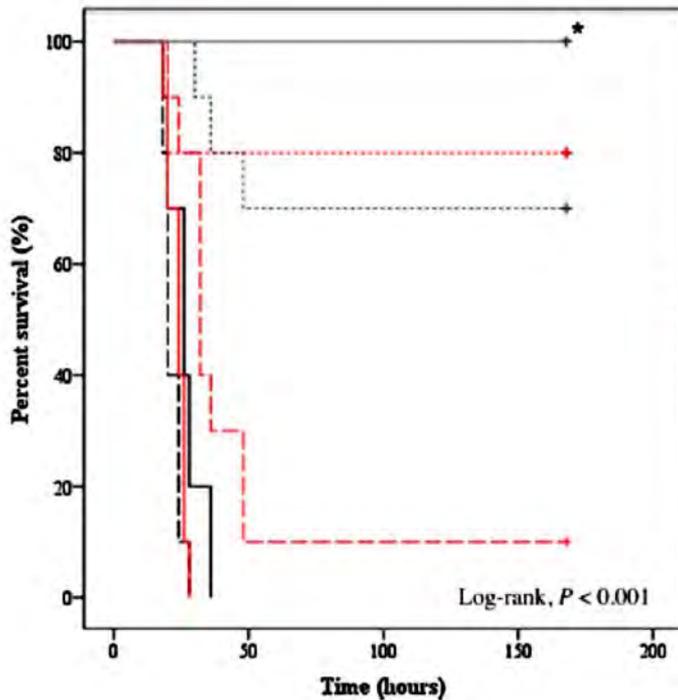
Résistance acquise



Impact of multidrug resistance on the pathogenicity of *Pseudomonas aeruginosa*: in vitro and in vivo studies

Modèle de péritonite chez la souris

Souches sensibles et MDR clonales ou non de PA



Mortalité à 48h

70% Sen vs 7.5% MDR

Réduction de la virulence

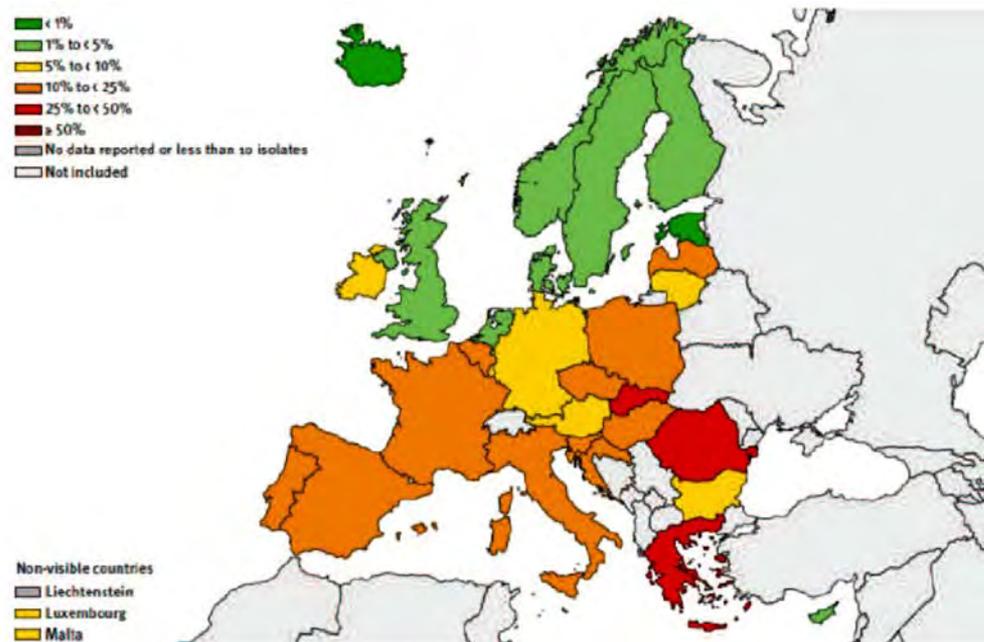
Me 1

Genetic features, susceptibility profiles and resistance mechanisms of the *Pseudomonas aeruginosa* isolates studied.

	Strain 1	Strain 2	Strain 3	Strain 4	Strain 5	Strain 6	Strain 7	Strain 8	Strain 9
Genetic features	Reference strain PA01	Reference strain PA14	Clinical strain HUB282853/12	Clinical strain HUB302353/12	Clinical strain HUB205003/13	Clinical strain HUB246520/12	Clinical strain HUB250463/12	Clinical strain HUB203881/13	Clinical strain HUB273708/12
Clinical sample	NA	NA	Blood	Respiratory	Respiratory	Respiratory	Respiratory	Peritoneal fluid	Blood
HLST ^a	ST549	ST253	ST17	ST381	ST1707	ST274	ST111	ST235	ST175
PCGE	ND	ND	Non-epidemic	Non-epidemic	Non-epidemic	Non-epidemic	Epidemic clone	Epidemic clone	Epidemic clone
Resistance profile	multis ^b	multis ^b	multis ^b	multis ^b	multis ^b	MDR, non-XDR	MDR, non-XDR	XDR	XDR
Resistance mechanisms ^c	NA	NA	NA	NA	NA	AmpC hyperproduction: AME	MexXY-OprM overexpression: AME: QRDR mutations	VIM-2 MBL: AME: QRDR mutations	OprD porin deletion: AmpC hyperproduction: AME: QRDR mutations
Resistance phenotype									
Carbapenems									
MEM	S	S	S	S	S	S	S	R	R
IPM	S	S	S	S	S	S	S	R	R
Aminoglycosides									
CEN	S	S	S	S	S	R	R	R	R
TOB	S	S	S	S	S	S	R	R	R
AMK	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Antipseudomonal cephalosporins									
FEF	S	S	S	S	S	I	I	R	R
CAZ	S	S	S	S	S	R	S	R	R
Antipseudomonal penicillins									
TZP	S	S	S	S	S	R	R	R	R
TIC	S	S	S	S	S	R	R	R	R
Fluoroquinolones									
CIP	S	S	S	S	S	S	R	R	R
Monobactams									
ATM	S	S	S	S	S	R	S	R	R
Phosphonic acid derivatives									
FOF	S	S	S	S	S	R	S	R	R
Polymyxins									
Colistin	S	S	S	S	S	S	S	S	S

	Tous prélèvements	
Nombre	14 225	17426
	R+I (%)	R+I (%)
Ticarcilline	42,9	
Ticarc/ac. clav		
Ceftazidime	9,9	13,8
Imipénème	14,4	24,7
Gentamicine		
Tobramycine		
Amikacine	9,3	
Ciprofloxacine	16,5	
Colistine		

CCLIN Paris Nord



Pseudomonas aeruginosa Antimicrobial Susceptibility Results from Four Years (2012 to 2015) of the International Network for Optimal Resistance Monitoring Program in the United States

7452 souches
 50.5% pneumonie
 24% peau et tissus mous
 7.8% urines
 7.7% bactériémie

TABLE 4 Yearly susceptibility rates for *P. aeruginosa* isolates from U.S. medical centers (2012 to 2015)

Antimicrobial agent or phenotype	% susceptible ^a /frequency by yr (no. of isolates)			
	2012 (1,966)	2013 (1,935)	2014 (1,742)	2015 (1,809)
Ceftazidime-avibactam	96.9	96.8	96.3	98.0
Ceftazidime	83.2	84.3	84.0	85.8
Cefepime	83.8	83.5	86.6	87.9
Piperacillin-tazobactam	78.3	78.7	83.0	82.5
Meropenem	82.0	81.9	83.1	80.9
Ciprofloxacin	77.5	76.6	77.8	78.1
Levofloxacin	75.3	74.5	75.1	74.7
Gentamicin	88.8	89.0	88.0	87.2
Amikacin	97.5	97.3	96.8	96.4
Colistin	98.7	99.9	99.1	99.9
MDR phenotype	15.7	16.1	15.9	14.4
XDR phenotype	10.1	9.1	9.8	8.4

^aAccording to FDA (10) and EUCAST (20) criteria for ceftazidime-avibactam and CLSI (18) criteria for comparators.

Bon choix du traitement empirique

Antibiotiques anti pseudomonas

β -lactamines

- ticarcilline \pm clavu
- pipéracilline \pm tazo
- aztréonam
- cefsulodineA
- céfopérazone
- ceftazidime
- cefpirome
- céfépime
- imipénème
- méropénème

Nouvelles β -lactamines

- ceftolozane/tazobactam
- ceftazidime/avibactam

Aminosides

- gentamicine
- nétilmicine
- tobramycine
- amikacine
- iséпамicine

Fluoroquinolones

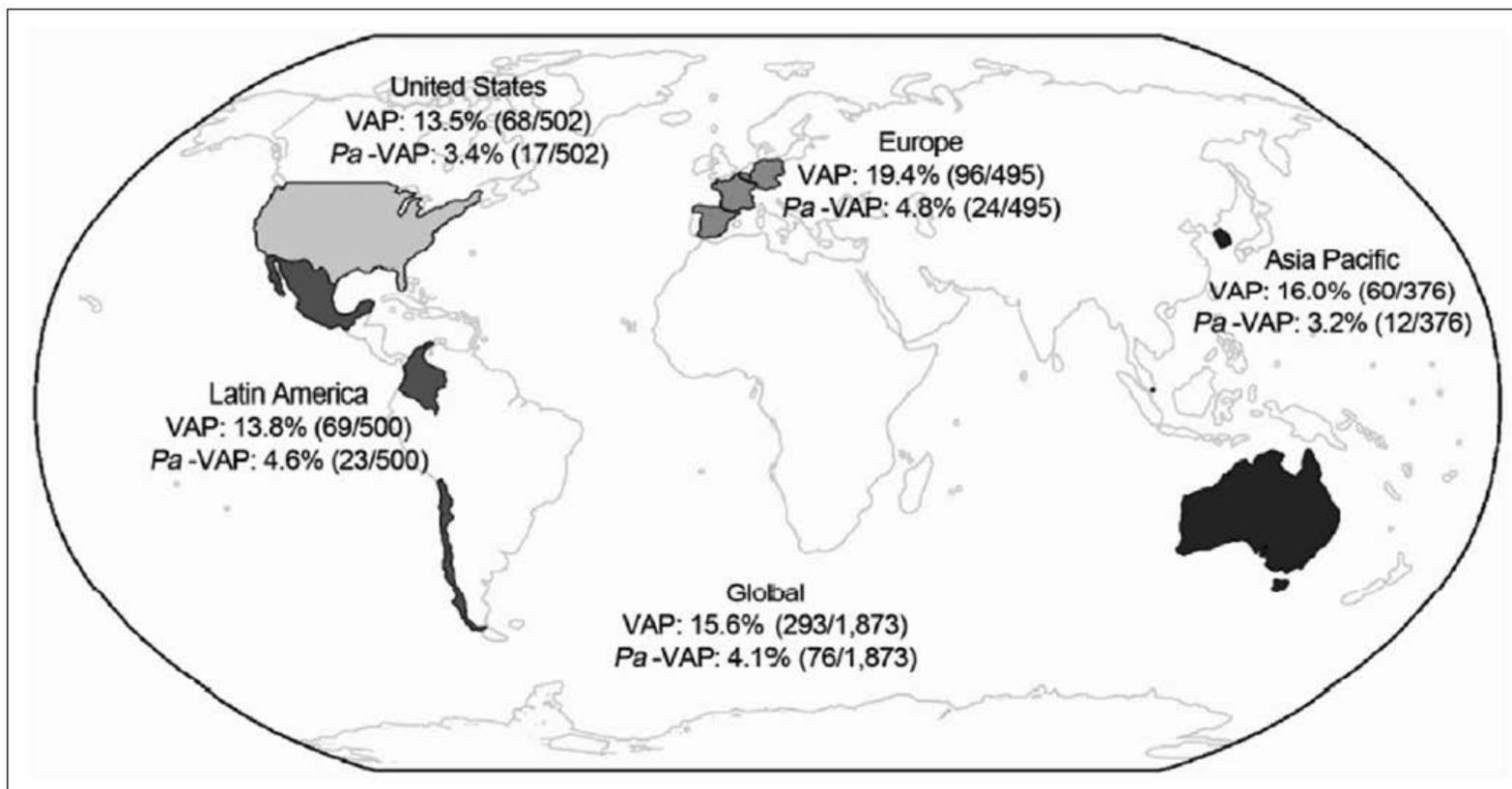
- ofloxacin
- ciprofloxacine
- lévofloxacine
- sitafloxacine

Autres

- colistine
- polymyxine B
- rifampicine
- fosfomycine

Je respire donc je vis

Global Prospective Epidemiologic and Surveillance Study Of VAP due to *Pseudomonas aeruginosa*



Pseudomonas aeruginosa **Ventilator-associated Pneumonia** Predictive Factors of Treatment Failure

Etude rétrospective de données observationnelles
314 patients en France 393 PA-VAP
112 échecs

	Sensible (%)	MDR (%)	XDR (%)
1 ^{er} épisode	57	32,5	10,5
2 ^{ème} épisode	44	32	23

Pseudomonas aeruginosa **Ventilator-associated Pneumonia** Predictive Factors of Treatment Failure

facteurs associés

Age ($p= 0,02$)
présence d'une maladie chronique ($p=0,004$)
score de sepsis élevé ($p=0,0001$)
Bactériémie ($p=0,003$)
Utilisation préalable de FQ avant le premier épisode ($p=0,0007$)

Facteurs non associés

caractère résistant ou non de la souche
(mais augmente la durée d'hospitalisation)
Utilisation d'une association d'antibiotique

facteur diminuant l'échec

utilisation de FQ durant l'épisode($p=0,0006$)

Planquette AJCCM 2013

Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society

Table 2. Risk Factors for Multidrug-Resistant Pathogens

Risk factors for MDR VAP

- Prior intravenous antibiotic use within 90 d
- Septic shock at time of VAP
- ARDS preceding VAP
- Five or more days of hospitalization prior to the occurrence of VAP
- Acute renal replacement therapy prior to VAP onset

Risk factors for MDR HAP

- Prior intravenous antibiotic use within 90 d

Risk factors for MRSA VAP/HAP

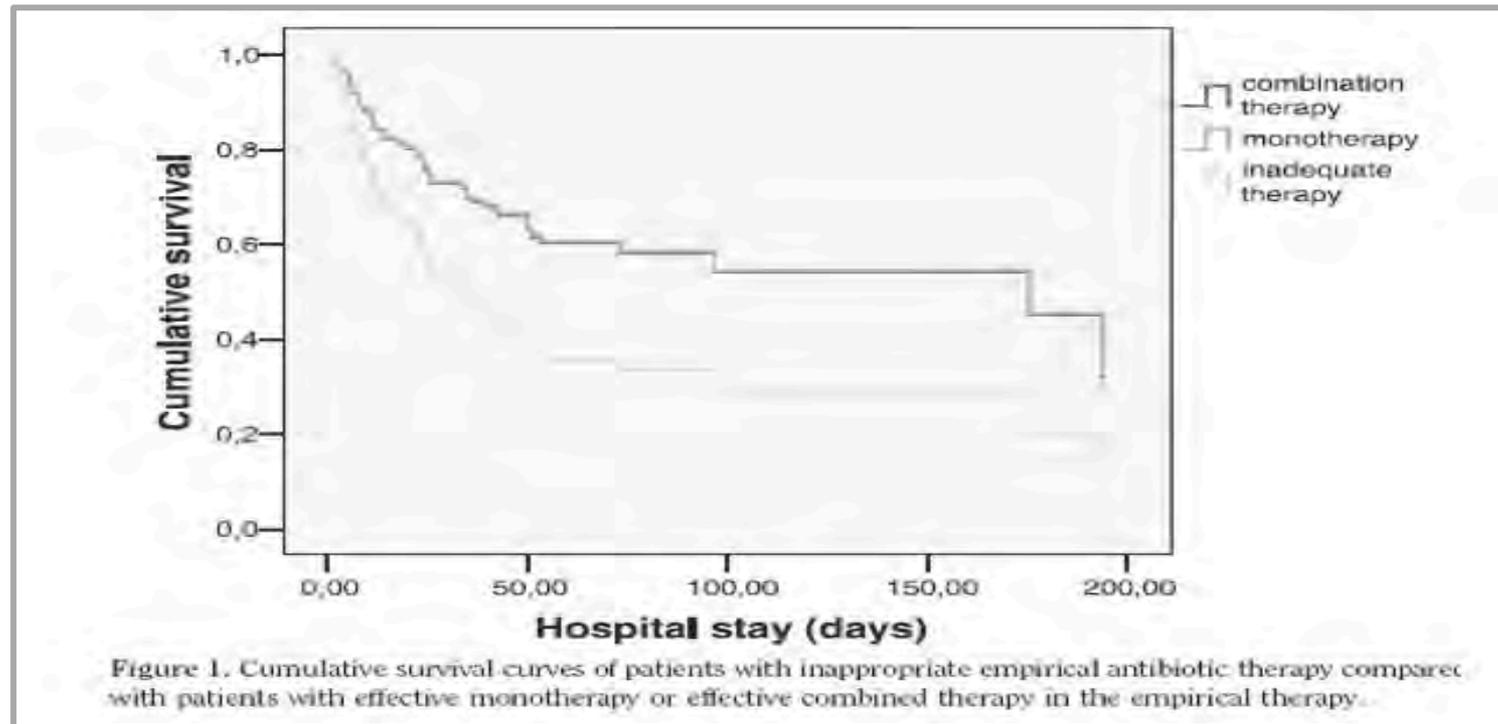
- Prior intravenous antibiotic use within 90 d

Risk factors for MDR *Pseudomonas* VAP/HAP

- Prior intravenous antibiotic use within 90 d

Abbreviations: ARDS, acute respiratory distress syndrome; HAP, hospital-acquired pneumonia; MDR, multidrug resistant; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; VAP, ventilator-associated pneumonia.

Optimal management therapy for *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: An observational, multicenter study comparing monotherapy with combination antibiotic therapy*



Empiric antibiotic therapy for suspected ventilator-associated pneumonia: A systematic review and meta-analysis of randomized trials

Méta analyse
Pas d'analyse par bactérie
Nombreuses associations

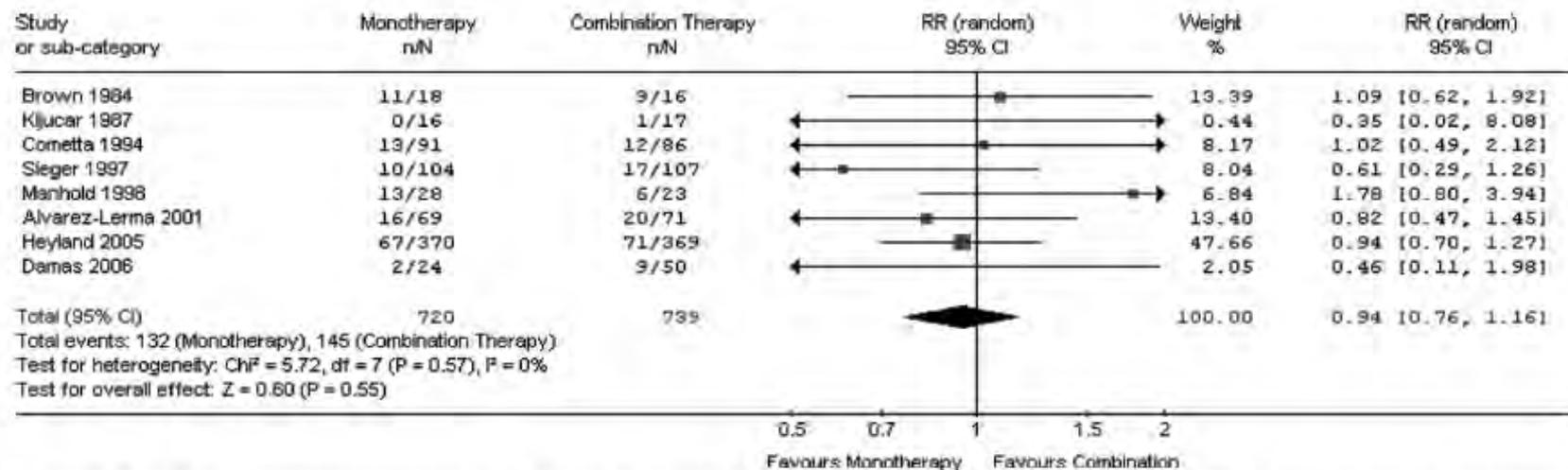


Figure 4. Mortality in pooled trials comparing monotherapy to combination therapy. There is no evidence that combination therapy improves survival when compared with monotherapy. RR, relative risk; CI, confidence interval.

Randomized trial of combination versus monotherapy for the empiric treatment of suspected ventilator-associated pneumonia*

- Etude randomisée, 740 PAVM

Meropénème vs méropénème/ciprofloxacine

- **Pas de différence**
 - mortalité à 28 jours
 - durée séjour
 - réponse clinique et microbiologique
 - émergence de résistance
- Si *P. aeruginosa*, *Acinetobacter*, ou MDR (n 56)
 - adéquation traitement meilleure dans le groupe association
 - MAIS, **pas de différence sur le pronostic**

Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: A propensity-matched analysis*

Anand Kumar, MD; Ryan Zarychanski, MD; Bruce Light, MD; Joseph Parrillo, MD; Dennis Maki, MD; Dave Simon, MD; Denny Laporta, MD; Steve Lapinsky, MD; Paul Ellis, MD; Yazdan Mirzanejad, MD; Greg Martinka, MD; Sean Keenan, MD; Gordon Wood, MD; Yaseen Arabi, MD; Daniel Feinstein, MD; Aseem Kumar, PhD; Peter Dodek, MD; Laura Kravetsky, BSc; Steve Doucette, MSc; the Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock (CATSS) Database Research Group

- Etude rétrospective; 4 662 chocs septiques
ATB initiale adaptée

2 948 : monothérapie

1 714 : association

- Appariement sur un score de propension permettant d'éliminer les \neq entre les 2 groupes

Mortalité
29 vs 36 %

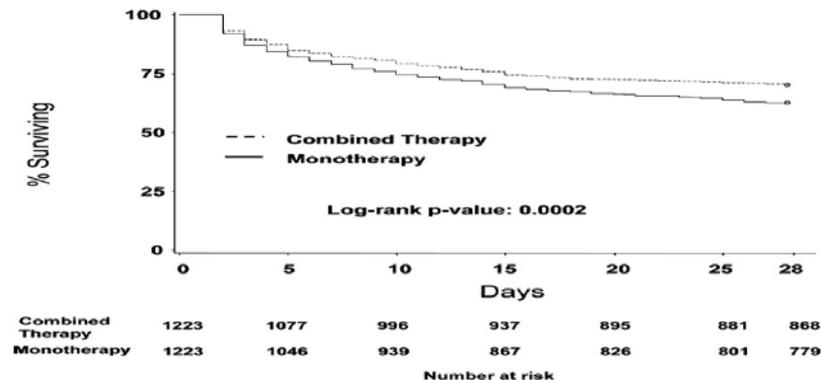


Figure 2. Adjusted Cox proportional hazards of mortality associated with combination antibiotic therapy of septic shock.

4. We suggest prescribing 2 antipseudomonal antibiotics from different classes for the empiric treatment of suspected VAP only in patients with any of the following: a risk factor for antimicrobial resistance (Table 2), patients in units where >10% of gram-negative isolates are resistant to an agent being considered for monotherapy, and patients in an ICU where local antimicrobial susceptibility rates are not available (*weak recommendation, low-quality evidence*).

Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society

ATB documentée

PAVM ou pneumonie nosocomiale à *P. aeruginosa*

- Pas de choc septique ou de risque important de décès :
monothérapie recommandée

- Si choc septique ou risque important de décès
bithérapie suggérée

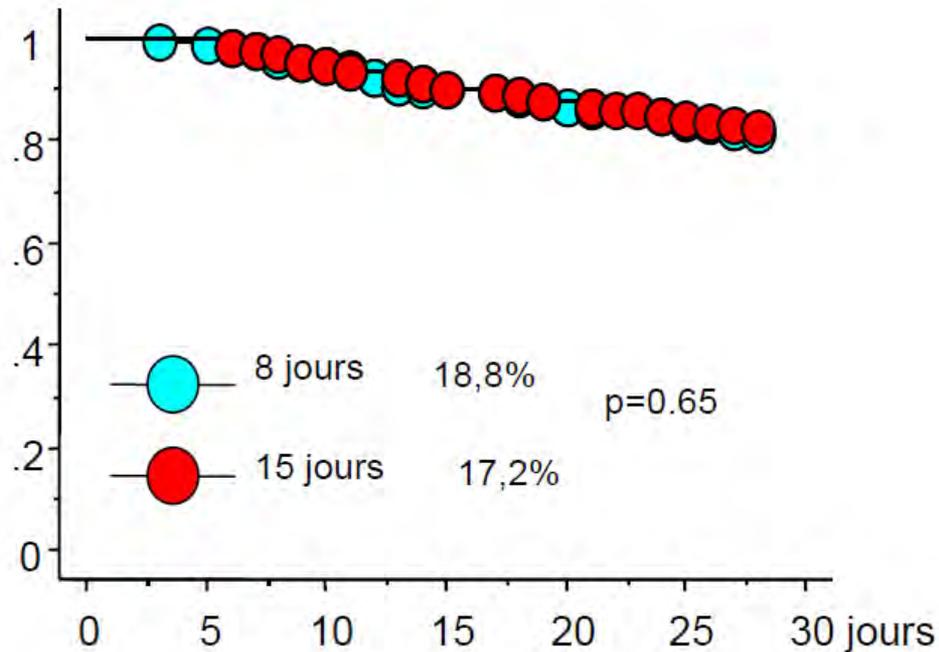
Résolution rapide du choc septique : poursuite bithérapie non recommandée

- Pas de monothérapie aux aminosides

Kalil C.A.CID 2016

Comparison of 8 vs 15 Days of Antibiotic Therapy for Ventilator-Associated Pneumonia in Adults

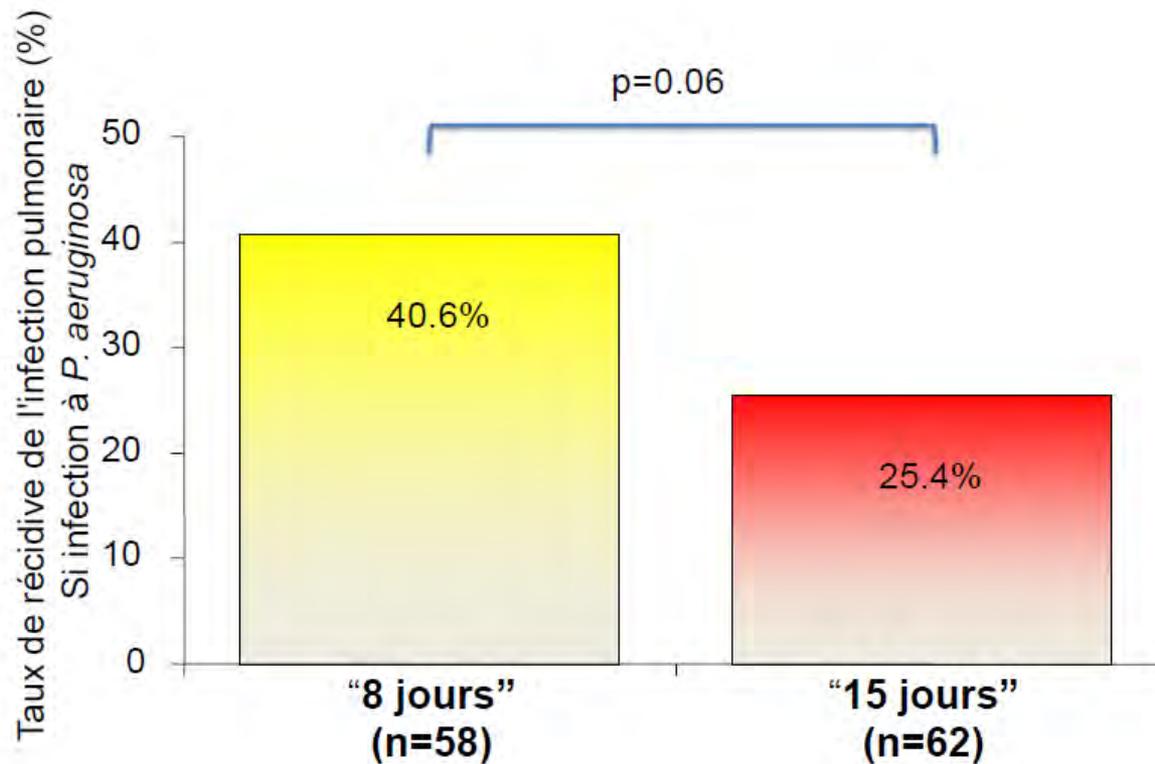
A Randomized Trial



Mortalité 8=15

Comparison of 8 vs 15 Days of Antibiotic Therapy for Ventilator-Associated Pneumonia in Adults

A Randomized Trial



Plus de récidence à 15 jours

Short- vs Long-Duration Antibiotic Regimens for Ventilator-Associated Pneumonia

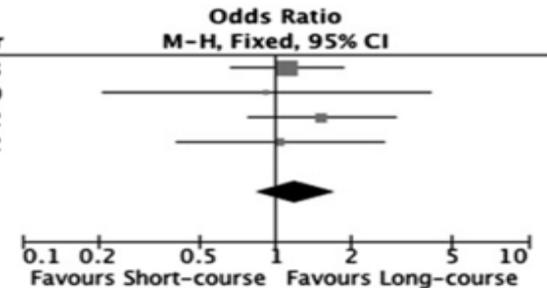
A Systematic Review and Meta-analysis

George Dimopoulos, MD, PhD; Garyphallia Poulakou, MD, PhD;

- 4 randomized controlled trials (RCTs)
- comparing short (7-8 days) with long (10-15 days) regimens

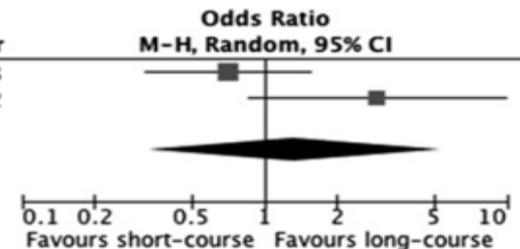
Mortalité, BGN

Study or Subgroup	Short-course		Long-course		Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
	Events	Total	Events	Total			
Chastre et al	37	197	35	204	51.6%	1.12 [0.67, 1.86]	2003
Fekih Hassen et al	5	14	6	16	6.7%	0.93 [0.21, 4.11]	2009
Kollef et al	26	115	18	112	26.1%	1.53 [0.78, 2.97]	2012
Capellier et al	10	116	9	109	15.7%	1.05 [0.41, 2.69]	2012
Total (95% CI)		442		441	100.0%	1.20 [0.84, 1.72]	
Total events	78		68				
Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 0.77$, $\text{df} = 3$ ($P = 0.86$); $I^2 = 0\%$							
Test for overall effect: $Z = 0.99$ ($P = 0.32$)							



Mortalité, BGN NF

Study or Subgroup	Short-course		Long-course		Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
	Events	Total	Events	Total			
Chastre et al	15	64	19	63	55.7%	0.71 [0.32, 1.56]	2003
Kollef et al	12	47	4	38	44.3%	2.91 [0.86, 9.93]	2012
Total (95% CI)		111		101	100.0%	1.33 [0.33, 5.26]	
Total events	27		23				
Heterogeneity: $\text{Tau}^2 = 0.73$; $\text{Chi}^2 = 3.62$, $\text{df} = 1$ ($P = 0.06$); $I^2 = 72\%$							
Test for overall effect: $Z = 0.40$ ($P = 0.69$)							



Récidive au même germe : tendance en faveur 15 j de traitement

Ultra-Short-Course Antibiotics for Patients With Suspected Ventilator-Associated Pneumonia but Minimal and Stable Ventilator Settings

Clinical Characteristics and Outcomes of Possible Pneumonias

Characteristic	All Patients Prescribed 1-3 Days of Antibiotics (n = 259)	All Patients Prescribed >3 Days of Antibiotics (n = 1031)	PValue	Propensity-Matched Patients Prescribed 1-3 Days of Antibiotics (n = 257)	Propensity-Matched Patients Prescribed >3 Days of Antibiotics (n = 257)	PValue
Clinical characteristics on the day antibiotics started						
Days since start of mechanical ventilation, mean (SD)	8.1 (8.4)	7.3 (6.1)	.08	8.1 (8.4)	7.6 (6.3)	.45
Maximum temperature, mean (SD)	99.9 (1.4)	100.1 (1.4)	.15	99.9 (1.4)	99.9 (1.4)	.78
Maximum WBC count, mean (SD)	14.0 (9.0)	13.2 (6.8)	.13	14.0 (8.9)	14.7 (8.4)	.36
≥25 neutrophils per low-power field on Gram stain of respiratory secretions	121 (46.7)	545 (52.9)	.08	121 (47.1)	127 (49.4)	.60
Vasopressors required	25 (9.7)	132 (12.8)	.17	25 (9.7)	25 (9.7)	1.00
Organisms isolated from pulmonary specimens						
<i>Staphylococcus aureus</i>	39 (15.1)	264 (25.6)	.0002	39 (15.2)	34 (13.2)	.63
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	21 (8.1)	95 (9.2)	.58	21 (8.2)	23 (9.0)	.75
<i>Klebsiella</i> species	8 (3.1)	78 (7.6)	.01	8 (3.1)	8 (3.1)	1.00
<i>Enterobacter</i> species	8 (3.1)	56 (5.4)	.12	8 (3.1)	10 (3.9)	.63
<i>Serratia</i> species	8 (3.1)	39 (3.8)	.59	8 (3.1)	3 (1.2)	.13
<i>Haemophilus</i> species	4 (1.5)	40 (3.9)	.06	4 (1.6)	5 (2.0)	1.00
<i>Escherichia coli</i>	8 (3.1)	36 (3.5)	.75	8 (3.1)	9 (3.5)	.81
<i>Acinetobacter</i> species	6 (2.3)	27 (2.6)	.78	6 (2.3)	7 (2.7)	.78
Oral flora	158 (61.0)	592 (57.4)	.30	156 (60.7)	160 (62.3)	.72

Etude rétrospective 2006-2014
30336 épisodes VAP

2549 avec critères
stables ou non de ventilation

PEEP ≤ 5 cm H2O
Fio2 ≤ 40%

259 ATB 1-3j
1031 ATB >3 j

Affiner le diagnostic de VAP

Klompas M.CID 2017

Ultra-Short-Course Antibiotics for Patients With Suspected Ventilator-Associated Pneumonia but Minimal and Stable Ventilator Settings

Table 3. Competing Risk Analyses of Outcomes Among Patients Prescribed 1–3 Days Versus >3 Days of Antibiotics

Patient Population	No.	Time to Extubation Alive		Ventilator Death		Time to Hospital Discharge Alive		Hospital Death	
		HR (95% CI)	PValue	HR (95% CI)	PValue	HR (95% CI)	PValue	HR (95% CI)	PValue
All patients	1290	1.16 (.98–1.36)	.08	0.82 (.55–1.22)	.32	1.07 (.91–1.26)	.43	0.99 (.75–1.31)	.96
Propensity-matched population	514	1.15 (.97–1.38)	.12	0.89 (.57–1.38)	.60	1.08 (.88–1.32)	.45	0.92 (.67–1.27)	.62
Patients with VAP diagnosis codes (propensity-matched population)	104	1.27 (.86–1.88)	.24	0.69 (.26–1.79)	.44	0.94 (.59–1.51)	.80	1.24 (.66–2.34)	.51
Patients with ≥ 25 neutrophils per low-power field and positive cultures for potentially pathogenic organisms (propensity-matched population)	100	1.00 (.67–1.49)	.98	0.85 (.29–2.50)	.77	1.33 (.85–2.07)	.21	0.60 (.27–1.31)	.20

Hazard ratios >1 indicate a greater probability of extubation per day and hence less time to extubation alive and hospital discharge. Hazard ratios <1 indicate a lower probability of death per day and hence greater overall probability of survival.

Abbreviations: CI, confidence interval; HR, hazard ratio; VAP, ventilator-associated pneumonia.

Pas de différence

Aerosolized Antibiotics

Table 2. Treatment Outcomes Suggested to Assess the Efficacy of Aerosolized Antibiotics for Treatment of Bacterial Infections in Patients With CF, NCFB, and VAP

Outcome	CF	NCFB	VAP
Survival			Yes
Prophylactic			Yes
Bacterial eradication			Yes
Clinical improvement*			Yes
Reduce exacerbations	Yes	Yes	
Improve quality of life	Yes	Yes	
Decrease sputum bacterial load	Yes	Yes	
Decrease local inflammation	Yes	Yes	

* Some studies used Clinical Pulmonary Infection Scores.

CF = cystic fibrosis

NCFB = non-CF bronchiectasis

VAP = ventilator-associated pneumonia

Table 1. List of the Available and Tested Aerosolized Antibiotics Reported in the Literature for Treatment of Infections Associated With Specific Clinical Conditions

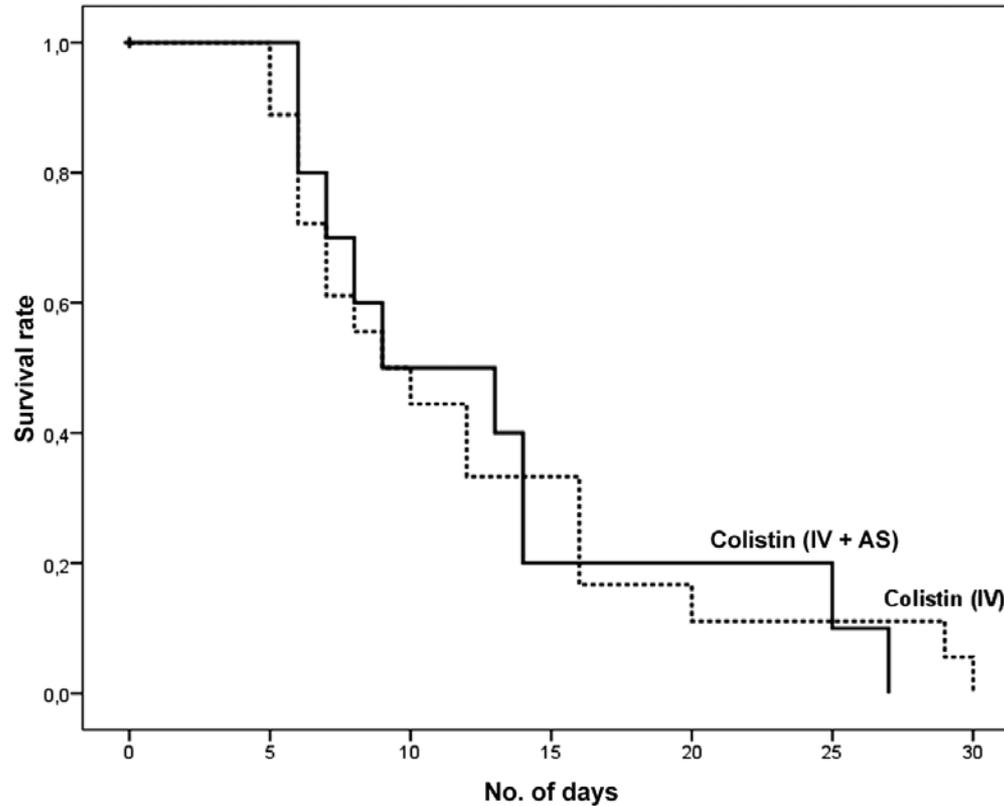
Antibiotic	CF	NCFB	VAP
Aminoglycosides			
Gentamicin	Yes	Yes	Yes
Colomycin	Yes	Yes	
Amikacin	Yes	Yes	Yes
Liposomal amikacin	Yes		
Neomycin	Yes		
Sisomicin	Yes		Yes
Tobramycin	Yes	Yes	Yes
Polymyxins			
Colistin/polymyxin B	Yes	Yes	Yes
Glycopeptides			
Vancomycin			Yes
Monobactams			
Aztreonam lysine	Yes		
β-Lactams			
Ceftazidime	Yes		Yes
Ticarcillin	Yes		
Fluoroquinolones			
Ciprofloxacin	Yes		
Levofloxacin	yes		

CF = cystic fibrosis

NCFB = non-CF bronchiectasis

VAP = ventilator-associated pneumonia

Aerosolized plus Intravenous Colistin versus Intravenous Colistin Alone for the Treatment of Ventilator-Associated Pneumonia: A Matched Case-Control Study



Pas d'intérêt

Comparison of Inhaled Antibiotics for the Treatment of Chronic *Pseudomonas aeruginosa* Lung Infection in Patients With Cystic Fibrosis: Systematic Literature Review and Network Meta-analysis

Table 2. Comparison of dosing characteristics of liposomal amikacin for inhalation with other inhaled antibiotic drugs for treatment of *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis.

Antibiotic	Drug class	Dosing and delivery
Liposomal amikacin for inhalation (LAI; Arikayce™)	Aminoglycoside	560 mg QD by nebulization with eFlow®
Tobramycin inhalation solution (TIS)	Aminoglycoside	300 mg/5 ml BID by nebulization with PARI LC Plus nebulizer
Tobramycin inhalation powder (TIP)	Aminoglycoside	112 mg BID by dry-powder inhaler with T-326 device
Nebulized concentrated tobramycin (NCT; T100; Vantobra)	Aminoglycoside	170 mg/1.7 ml BID by nebulization with TOLERO operated with eBase controller
Aztreonam solution for inhalation (AZLI; Cayston®)	Beta-lactam	75 mg TID by nebulization with eFlow
Colistimethate sodium (Colobreathe™)	Polymixin	1,662,500 IU inhalation powder, hard capsules. One capsule inhaled BID
Fosfomycin/tobramycin for inhalation (FTI)	Phosphoenolpyruvate synthetase inhibitor	80 mg/20 mg TID by nebulization with eFlow
Levofloxacin (Aeroquin™)	Fluoroquinolone	240 mg BID by nebulization with eFlow

BID: Twice daily; QD: Once a day; TID: Three-times daily; IU: International units.

Pas de différence entre ces différentes molécules en terme de

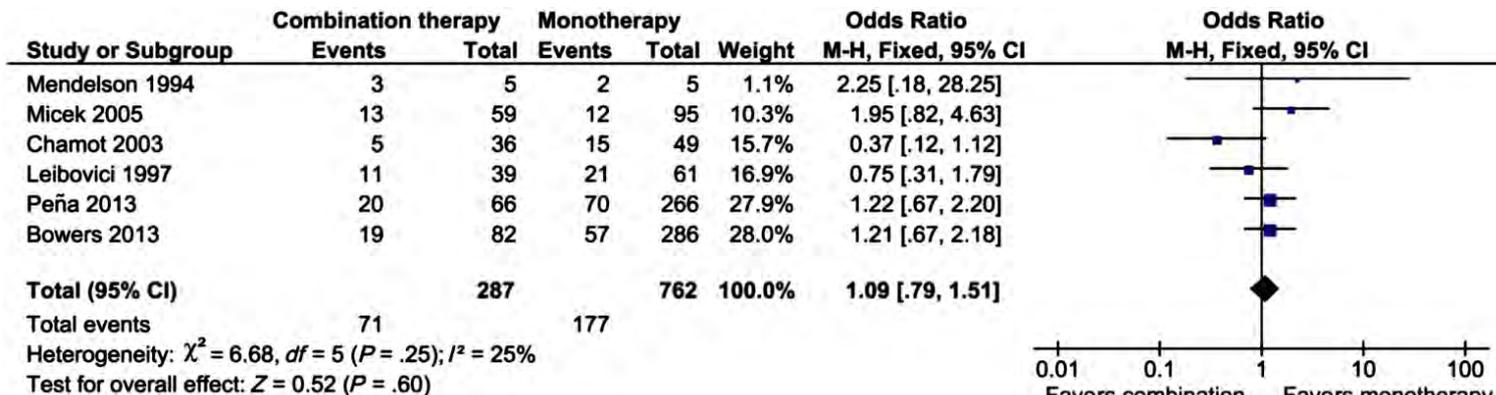
FEV

Densité de *pseudomonas* dans les crachats

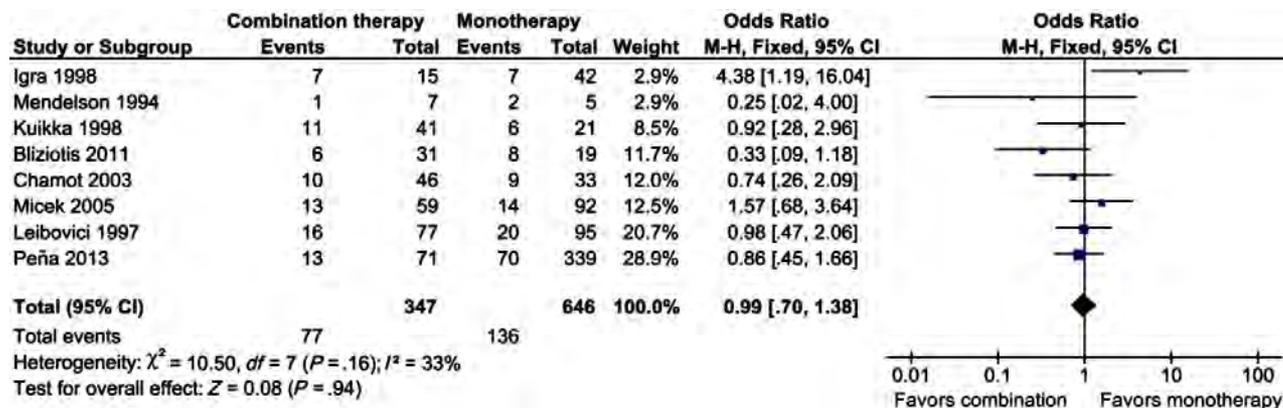
Et les Bactériémies.....

Combination Therapy for *Pseudomonas aeruginosa* Bacteremia: Where Do We Stand? Analyse de la mortalité

Traitement empirique

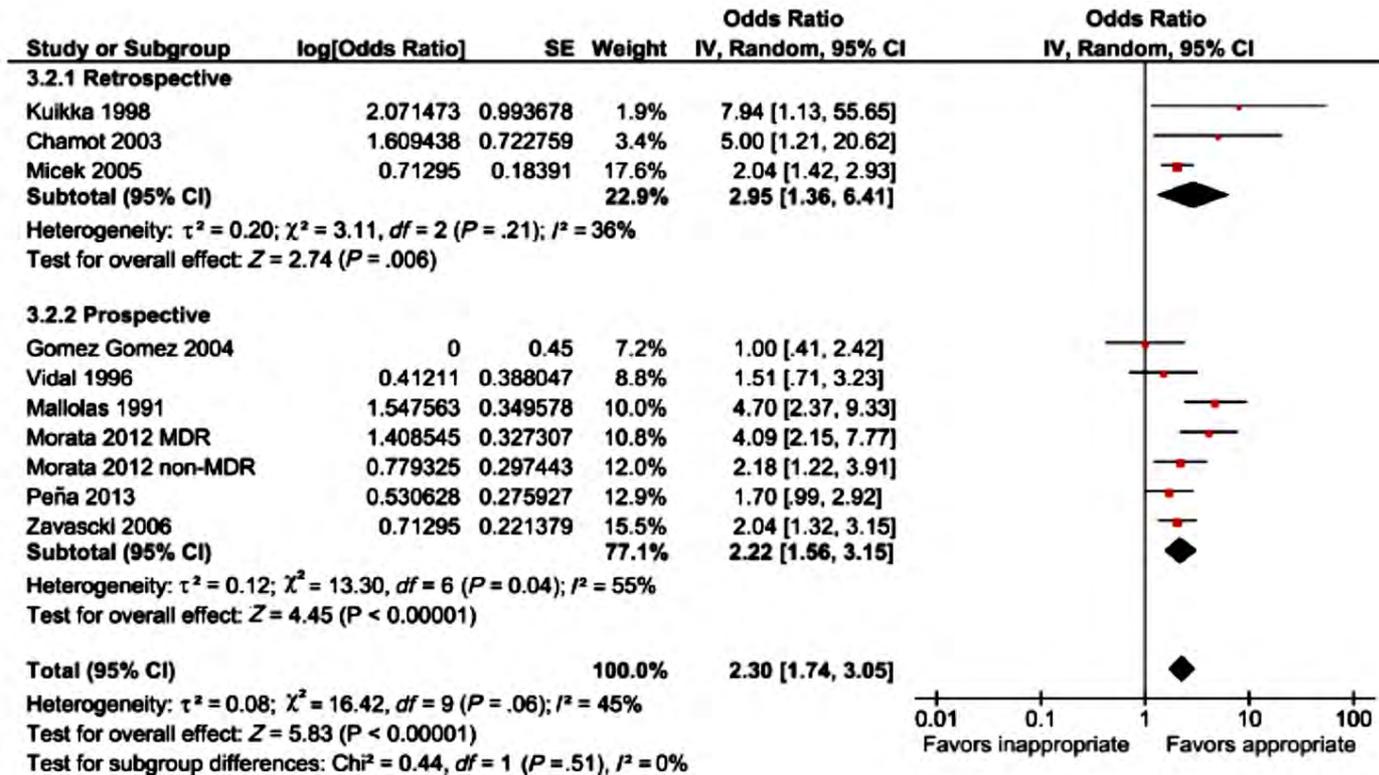


Traitement définitif



Combination Therapy for *Pseudomonas aeruginosa* Bacteremia: Where Do We Stand? Analyse de la mortalité

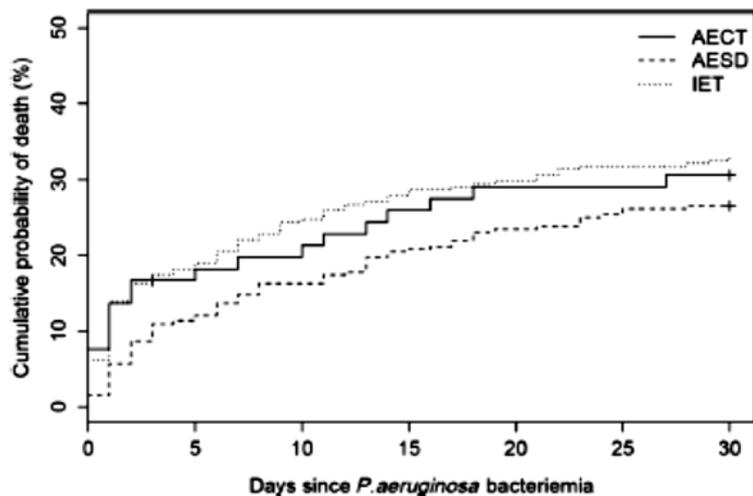
Traitement adéquat ou non



Paul M.CID 2013

Effect of Adequate Single-Drug vs Combination Antimicrobial Therapy on Mortality in *Pseudomonas aeruginosa* Bloodstream Infections: A Post Hoc Analysis of a Prospective Cohort

Analyse post hoc de données prospectives
593 patients bactériémiques
Étude de mortalité



Abbreviations: ADCT, adequate definitive combination therapy; ADSD, adequate definitive single-drug therapy; AECT, adequate empirical combination therapy; AESD, adequate empirical single-drug therapy; AHR, adjusted hazard ratio; CI, confidence interval; IDT, inadequate definitive therapy; IET, inadequate empirical therapy.

Table 3. Cox Regression Analysis of Relation Between Empirical and Definitive Antimicrobial Therapy and 30-Day Mortality

Characteristic	AHR	95% CI	P Value
Empirical antimicrobial therapy			
AECT	1.0 (reference)		
AESD	1.17	.70–1.96	.54
IET	1.70	.99–2.92	.052
Definitive antimicrobial therapy			
ADCT	1.0 (reference)		
ADSD	1.34	.73–2.47	.35
IDT	0.86	.36–2.02	.73

Inadéquante therapy ?
en rapport avec critères bactériologiques choisis ?

Risk factors for mortality in patients with *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia; retrospective study of impact of combination antimicrobial therapy

Etude rétrospective 2010-2012

234 patients dont 50% PA

carbapénème R

Mortalité à 14j 22%

Table 4 Comparison of outcomes according to adequacy of antibiotics

			Survivor (n = 182)	Non survivor (n = 52)	P value
All patients (n = 234)	Empirical	Combination	31 (17.0%)	7 (13.5%)	0.74
		Monotherapy	78 (42.9%)	25 (48.1%)	
		Inappropriate	31 (17.0%)	7 (13.5%)	
	Targeted	Combination	36 (19.8%)	6 (11.5%)	0.31
		Monotherapy	109 (59.9%)	32 (61.5%)	
		Inappropriate	37 (20.3%)	14 (26.9%)	
Patients with neutropenia (n = 54)	Empirical	Combination	19 (52.7%)	4 (22.2%)	0.001
		Monotherapy	16 (44.4%)	7 (38.8%)	
		Inadequate	1 (2.7%)	7 (38.8%)	
	Targeted	Combination	21 (58.3%)	10 (55.5%)	0.01
		Monotherapy	14 (38.8%)	3 (16.7%)	
		Inadequate	1 (2.7%)	5 (27.7%)	

Bithérapie > Monothérapie chez la patient neutropénique

Effectiveness of Combination Antimicrobial Therapy for *Pseudomonas aeruginosa* Bacteremia

- Rétrospectif, 99 pts
- Mortalité à J30

Risque de décès à J30

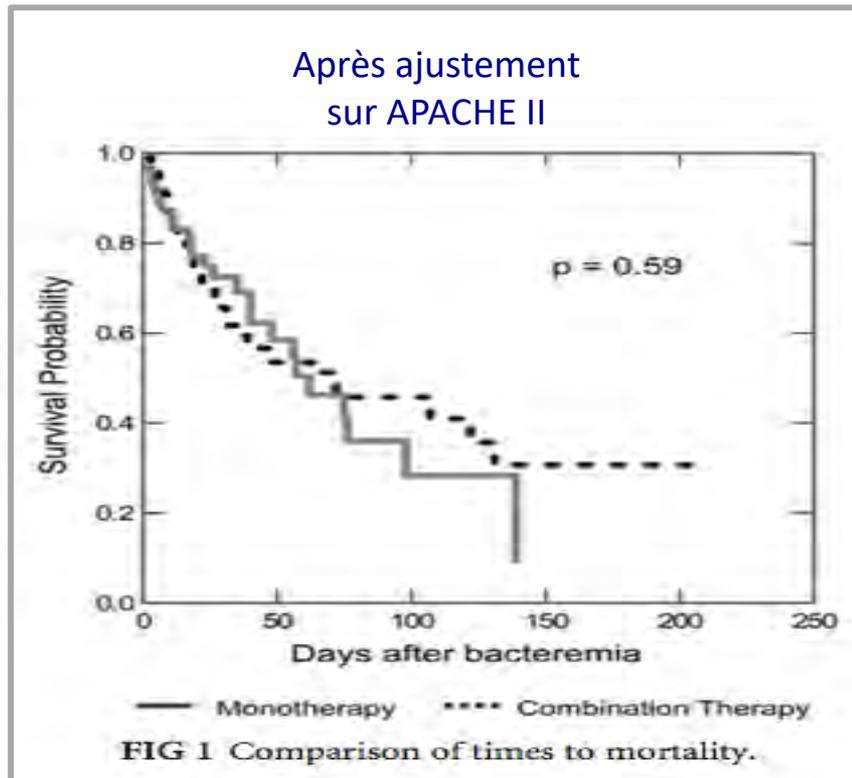
Characteristic	Hazard ratio	95% CI	P value
Empirical antimicrobial therapy			
Adequate combination therapy	1.0		
Adequate monotherapy	3.7	1.0–14.1	0.05
Inadequate therapy	5.0	1.2–20.4	0.02
Definitive antimicrobial therapy			
Adequate combination therapy	1.0		
Adequate monotherapy	0.70	0.30–1.7	0.42
Inadequate therapy	2.6	1.1–6.7	0.04

Conclusions des auteurs

- Si suspicion bactériémie à *P. aeruginosa* : traitement **probabiliste** en **bithérapie**
- Si bactériémie à *P. aeruginosa* est prouvé désescalade en **monothérapie**

Outcomes of Appropriate Empiric Combination versus Monotherapy for *Pseudomonas aeruginosa* Bacteremia

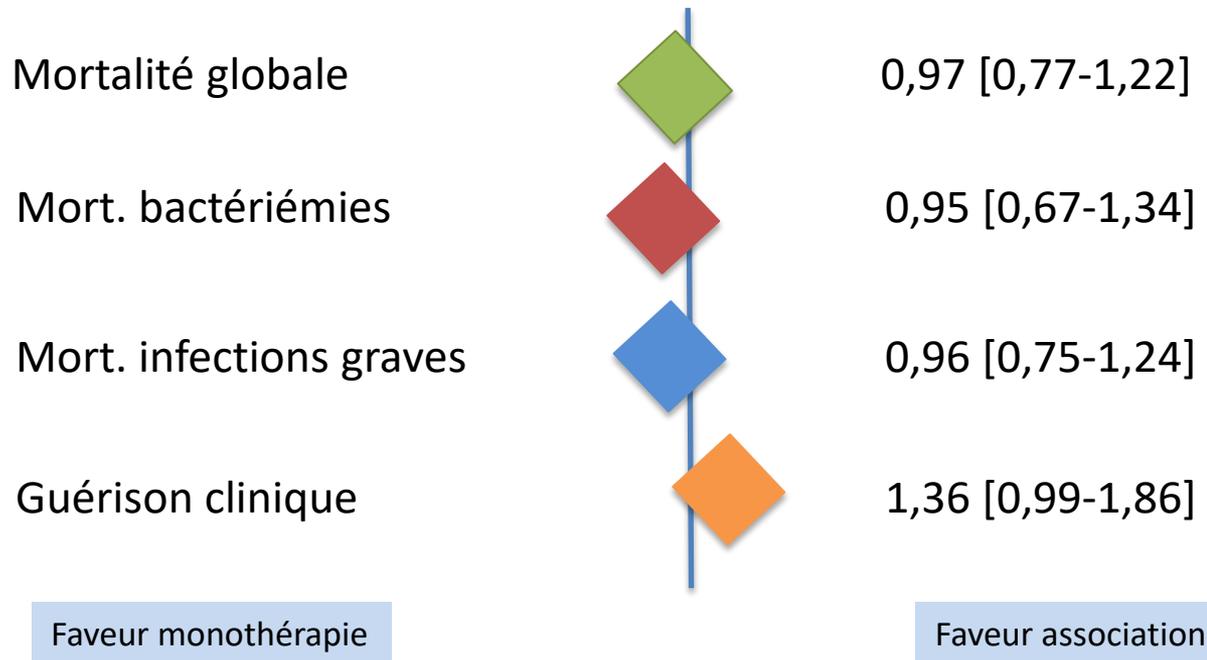
- Rétrospectif
- 383 pts



Association probabiliste pas de bénéfice si
bactérie-S à un des partenaires

β -Lactam plus aminoglycoside or fluoroquinolone combination versus β -lactam monotherapy for *Pseudomonas aeruginosa* infections: a meta-analysis.

1721 patients inclus



Et si malgré tout

Aminoside ou ciprofloxacine?

	Aminosides	Ciprofloxacine
Pour	Moins d'effet sur microbiote, relation pic/effet	Bonne diffusion tissulaire, pas de néphrotoxicité
Contre	Faible diffusion tissulaire, toxicité, résistance adaptative	PK-PD pas évident Effet microbiote++

Choix de la dose – Etude PEAK MIK

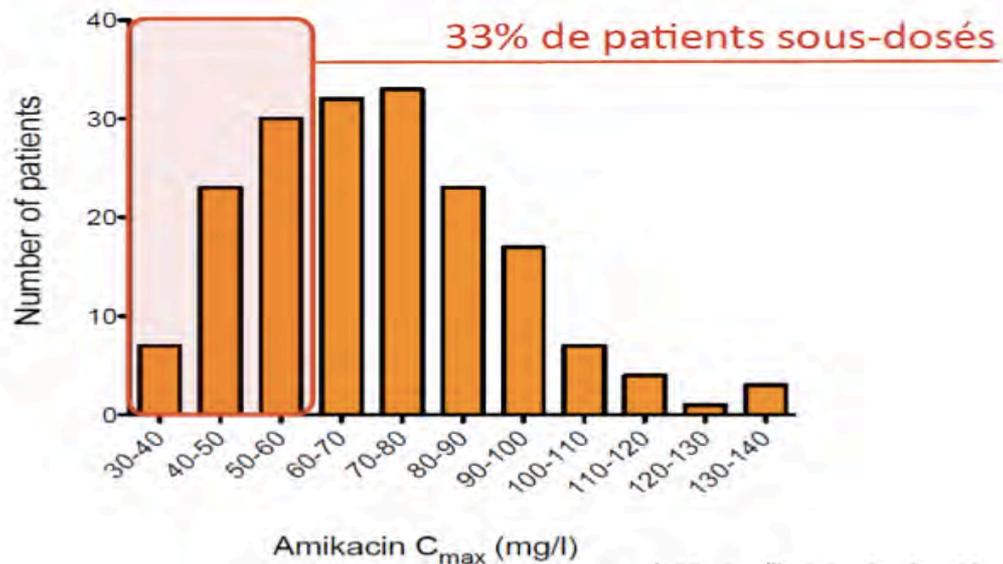
Etienne de Montmollin
Lila Bouadma
Nathalie Gault
Bruno Mourvillier
Eric Mariotte
Sarah Chemam
Laurent Massias
Emmanuelle Papy
Florence Tubach
Michel Wolff
Romain Sonnevile

Predictors of insufficient amikacin peak concentration in critically ill patients receiving a 25 mg/kg total body weight regimen

Intensive Care Med (2014) 40:998–1005

- **Identification de facteurs prédictifs de sous dosage en amikacine**
 - Etude observationnelle monocentrique
 - 181 épisodes d'administration d'amikacine en réanimation
 - 25mg/kg de poids réel

Etude PEAK MIK



Facteurs de risque de sous-dosage

BMI < 25 kg/m²

OR 15.95 [3.68 - 69.20]

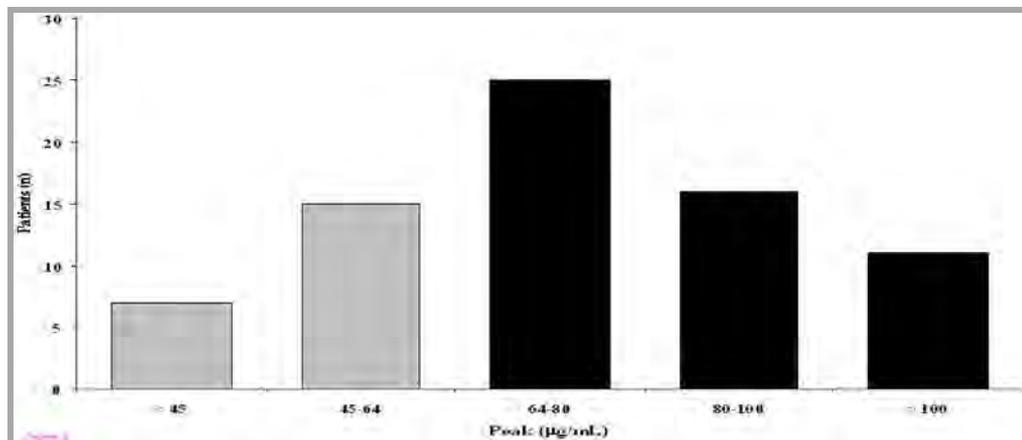
Bilan entrée/sorties des 24 h positif

OR 1.06 [1.01 – 1.11] par 250 ml

Revisiting the loading dose of amikacin for patients with severe sepsis and septic shock

Fabio Silvio Taccone¹, Pierre-François Laterre², Herbert Spapen³, Thierry Dugernier⁴,
Isabelle Delattre⁵, Brice Layeux⁶, Daniel De Backer¹, Xavier Wittebole², Pierre
Wallemacq⁵, Jean-Louis Vincent¹, Frédérique Jacobs^{6,*}

- 74 pts ICU, sepsis sévère ou choc septique
- AMK 25 mg/kg en 30 min **calculé sur poids total**
- Pic 30 min après fin perfusion



Seuls 70 % des pts
C_{max} \geq 64 mg/l
(8 x breakpoint sup)

Revisiting the loading dose of amikacin for patients with severe sepsis and septic shock

Fabio Silvio Taccone¹, Pierre-François Laterre², Herbert Spapen³, Thierry Dugernier⁴,
Isabelle Delattre⁵, Brice Layeux⁶, Daniel De Backer¹, Xavier Wittebole², Pierre
Wallemacq⁵, Jean-Louis Vincent¹, Frédérique Jacobs^{6,*}

Suivant le mode de calcul utilisé/déterminer la posologie
si objectif = pic \geq 60 mg/l

Poids total
Objectif atteint

54 % si BMI < 20

64 % si BMI 20-25

89 % si BMI > 30

Simulation/poids idéal



Objectif atteint
seulement chez 47 % des pts

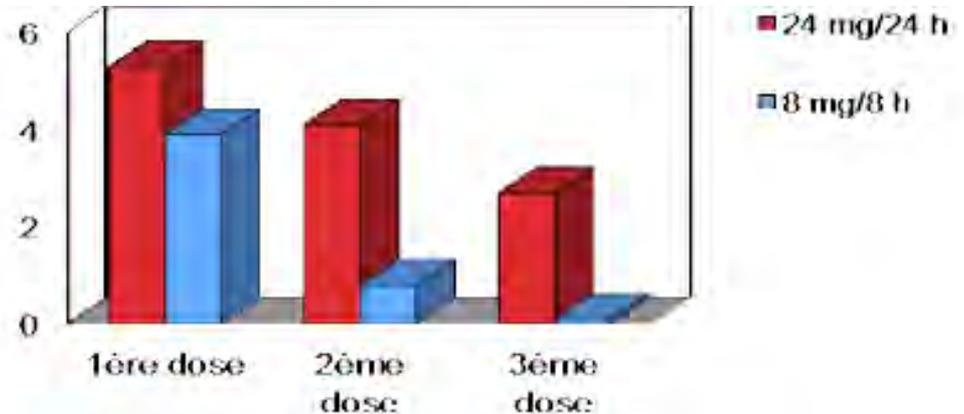
Si on utilise le poids corrigé
(poids idéal + 0.43 x surcharge)



Persistance du risque de sous dosage

RESISTANCE ADAPTATIVE DES AMINOSIDES

«Down régulation» du transport entre l'aminoside et sa cible ribosomiale chez les bactéries survivantes après la 1^{ère} dose d'aminoside



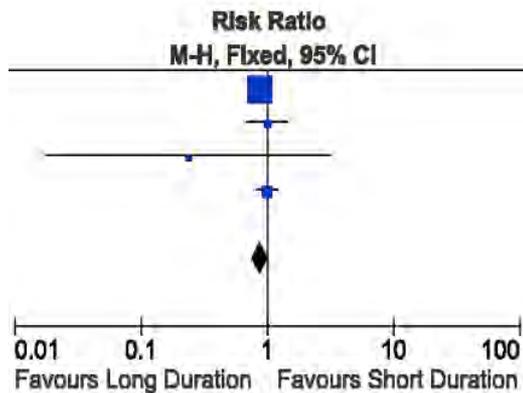
Conséquences

- CMI augmente
- ⚡ vitesse de la bactéricidie et de l'EPA
- Réversible après 24h
- Implique principalement Pyocyanique et *E coli*

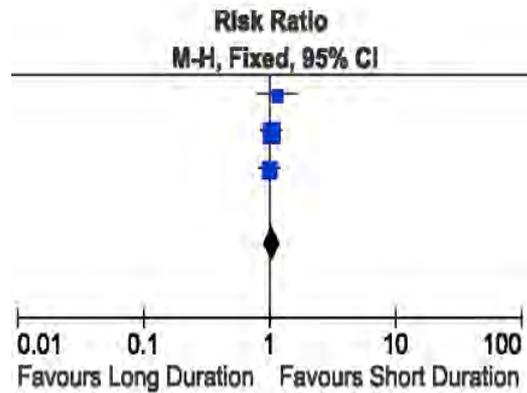
Duration of antibiotic therapy for bacteremia: a systematic review and meta-analysis

- 40 484 références
- 7 essais exploitables/bactériémie

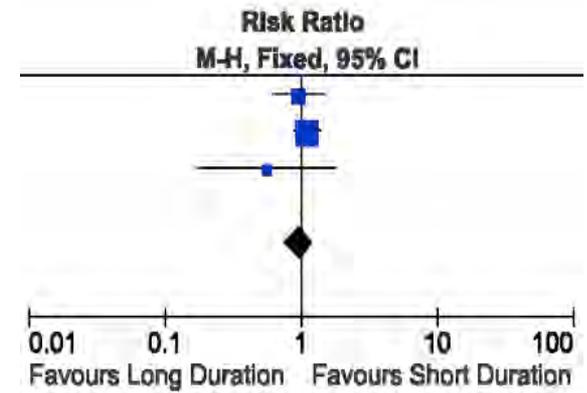
Court : 5 à 7 j
Long : 7 à 21 j



Clinical cure
101 pts



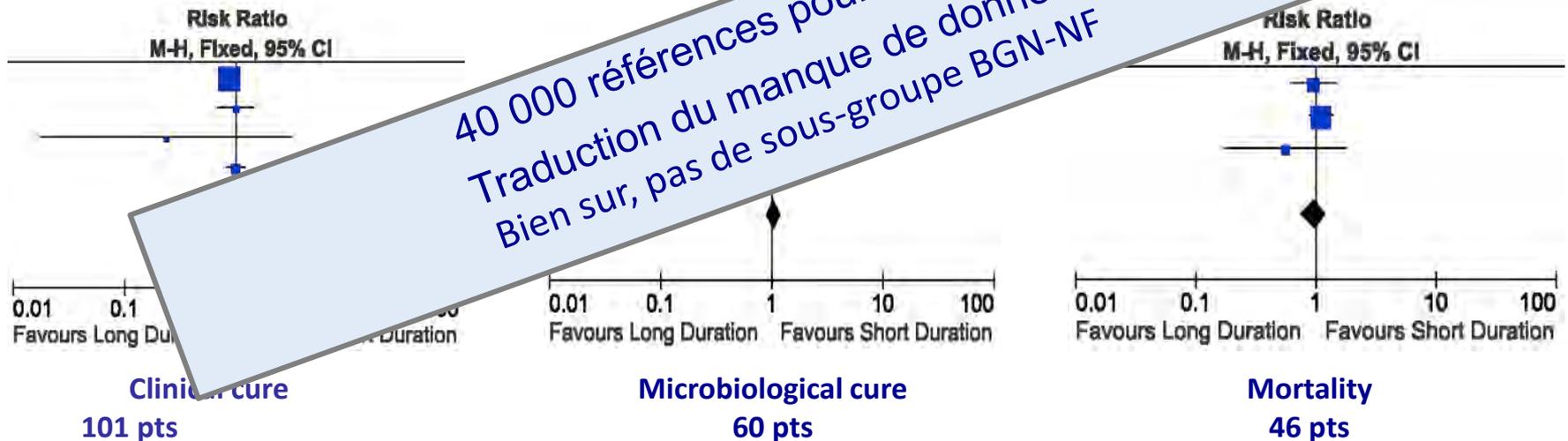
Microbiological cure
60 pts



Mortality
46 pts

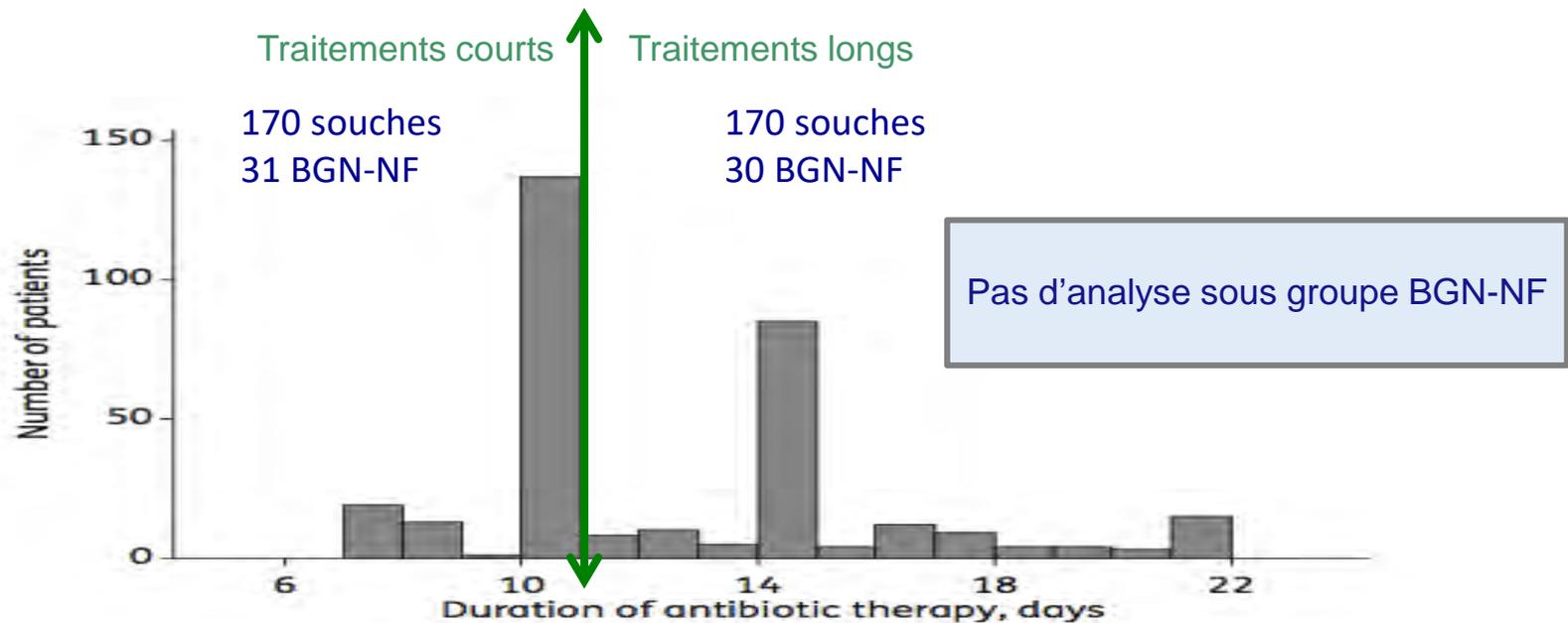
Duration of antibiotic therapy for bacteremia: a systematic review and meta-analysis

- 40 484 références
- 7 essais exploitables/bactériémie



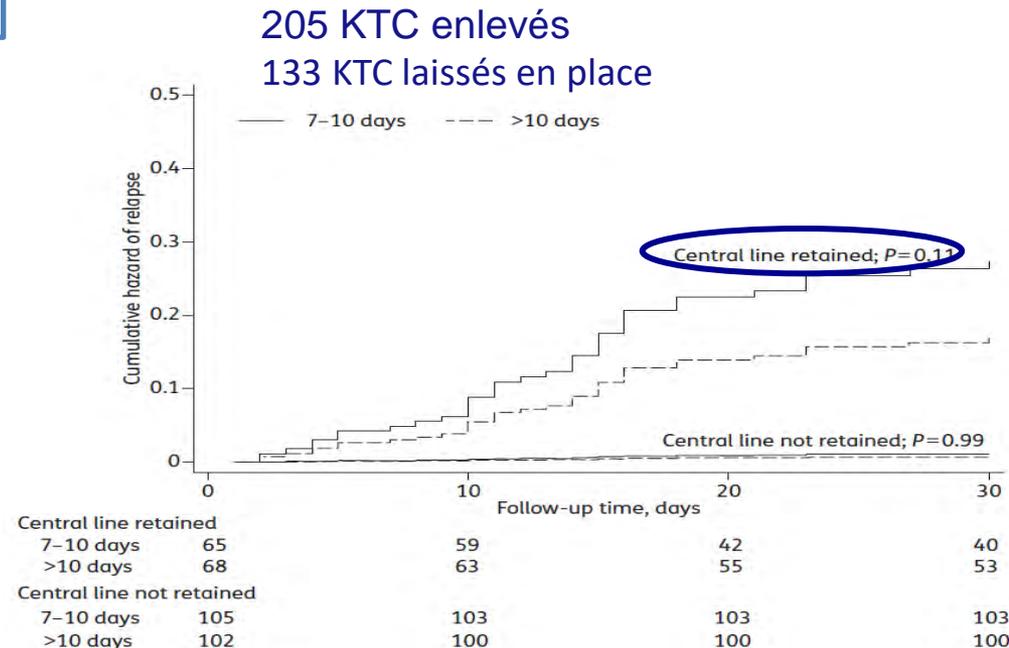
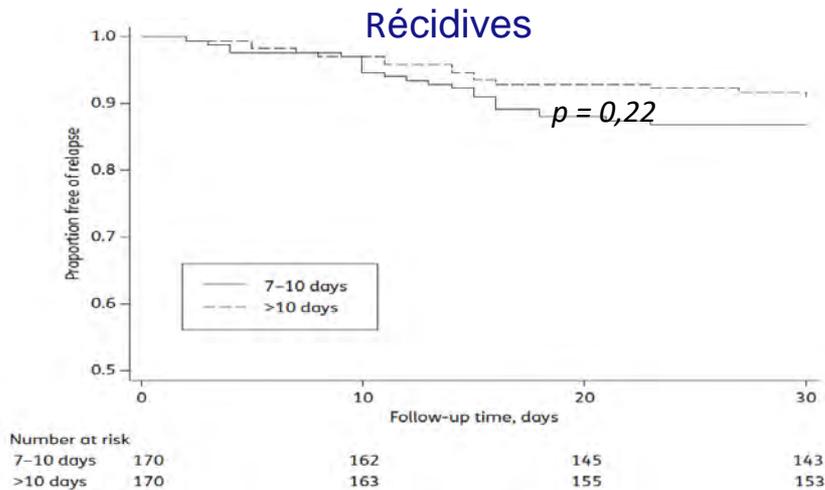
Short versus prolonged courses of antibiotic therapy for children with uncomplicated Gram-negative bacteraemia

- Monocentrique, rétrospectif 2002-2012
- Appariement sur score de propension



Short versus prolonged courses of antibiotic therapy for children with uncomplicated Gram-negative bacteraemia

Pas de différence de mortalité



- Si ablation KTC ou pas de KTC : < 10 j équivalent à > 10 j
- Si KTC laissé en place : 25% récidives vs 1% ($p < 0,001$)
Moins de récidives si > 10 j (HR 0,57, $p = 0,11$)

Et pour quelques infections de plus.....

Pseudomonas aeruginosa urinary tract infections in hospitalized patients: Mortality and prognostic factors

Pseudomonas 5 à 10% des IU nosocomiales
Mortalité à 30 j 5 à 33% quand bactériémie

Etude rétrospective observationnelle

62 infections 52,6% hommes
43% nosocomiale 32% liée aux soins 25% communautaires
5 en sepsis sévère
1 patient avec bactériémie
20 (32%) ECBU polymicrobiens
13 (21%) MDR *Pseudomonas*
15(24%) traitement inadéquat

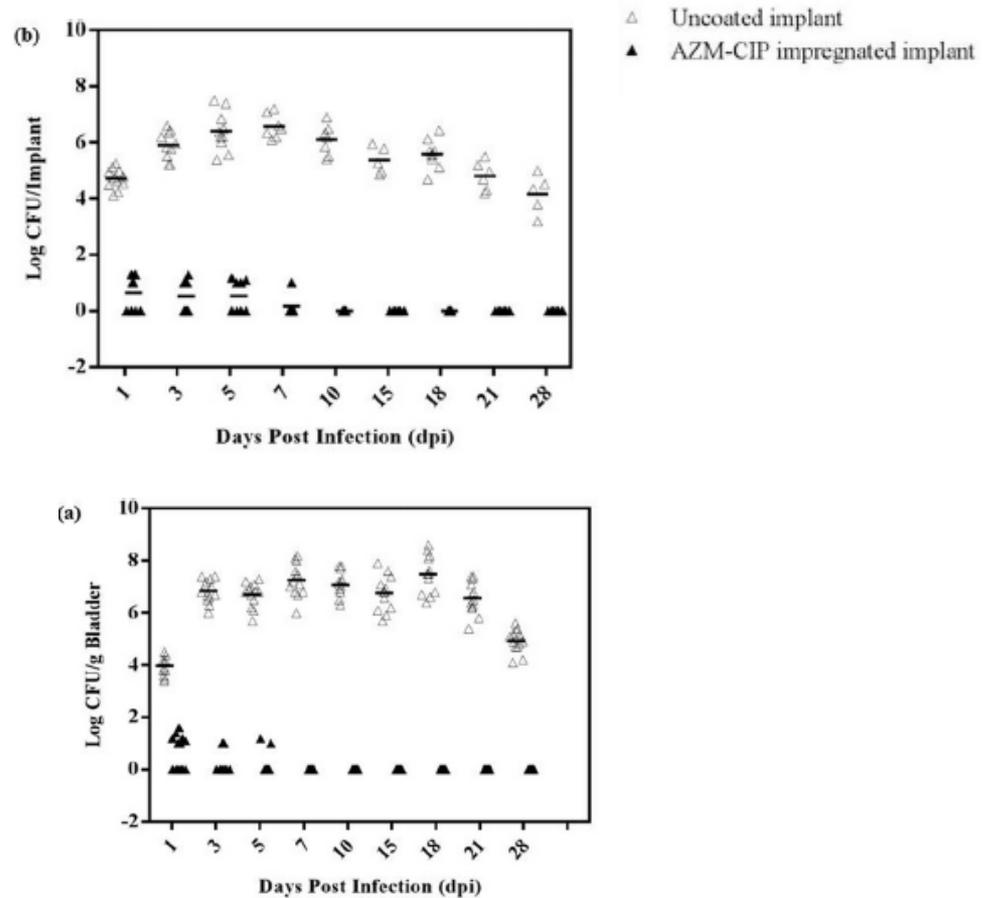
Ferreiro JLL Plos One 2017

Table 3. Independent risk factors associated with mortality at 30 days (multivariate analysis made by Cox regression).

VARIABLE		30-DAY MORTALITY	P	HR (CI 95%)
Advanced liver disease	+	100%	<0,01	77,4(8,3–718,2)
	-	15,3%		
Diabetes mellitus	+	31,6%	0,04	3,6 (1,009–13,3)
	-	11,6%		
Chronic renal failure	+	38,5%	0,03	4,1 (1,07–16)
	-	12,2%		
Inadequated antibiotic treatment	+	40%	0,01	6,8 (1,5–29,5)
	-	11,1%		

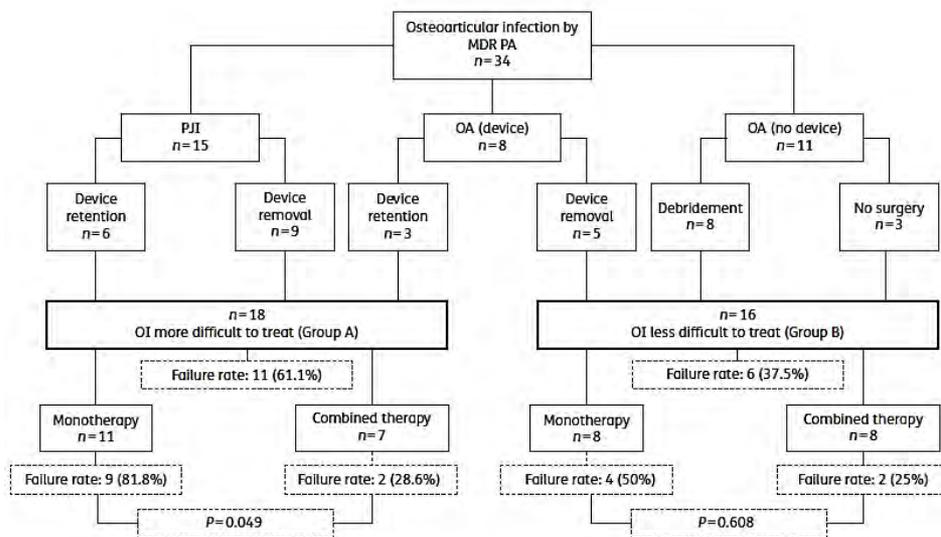
Ferreiro JLL Plos One 2017

Azithromycin-Ciprofloxacin-Impregnated Urinary Catheters Avert Bacterial Colonization, Biofilm Formation, and Inflammation in a Murine Model of Foreign-Body-Associated Urinary Tract Infections Caused by *Pseudomonas aeruginosa*



Osteoarticular infection caused by MDR Pseudomonas aeruginosa: The benefits of combination therapy with colistin plus b-lactams

Etude rétrospective d'une cohorte prospective
 34 infections
 59% hommes
 70% avec comorbidités
 92% acte chirurgicale
 Traitement 6 semaines



	n (%) or n
Antibiotic	
monotherapy	19 (55.9)
colistin	4
BL-IB	14
BL continuous infusion	1
combined therapy	15 (44.1)
colistin + BL-IB	3
colistin + BL continuous infusion	10
amikacin + BL-IB	2
Surgery	
no surgery	3 (8.8)
surgery without device maintenance ^a	22 (64.7)
debridement with device retention	9 (26.5)

50% de guérison en première ligne

	Cured infection, n=17	Non-cured infection, n=17	P
Main characteristics			
age (years), median (IQR)	71 (59–76)	67 (51–79)	1
male, n (%)	12 (70.6)	8 (47.1)	0.163
polymicrobial infection, n (%)	6 (35.3)	10 (58.8)	0.169
super-infection, n (%)	11 (64.7)	9 (52.9)	0.486
MDR PA, n (%)	3 (17.6)	8 (47.1)	0.067
XDR PA, n (%)	14 (82.4)	9 (52.9)	
related to an orthopaedic device, n (%)	10 (58.8)	13 (76.5)	0.271
Antibiotic			
monotherapy, n (%)	6 (35.3)	13 (76.5)	0.016
combined therapy, n (%)	11 (64.7)	4 (23.5)	
BL-IB, n (%)	8 (53.3)	11 (73.3)	0.256
BL continuous infusion, n (%)	7 (46.7)	4 (26.7)	

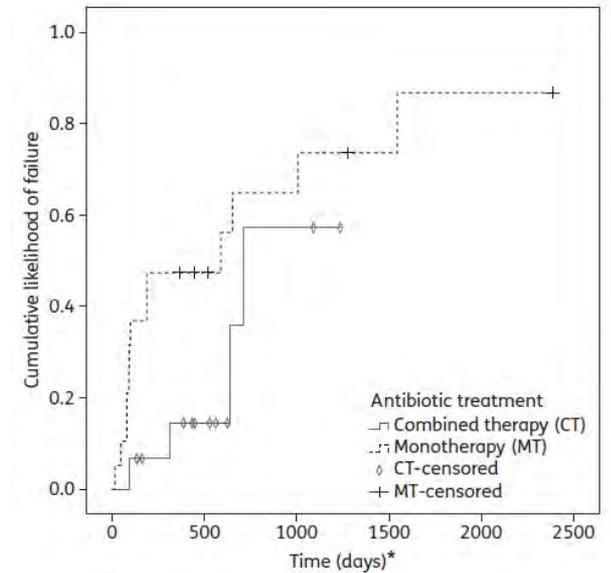
Valour F. Int J Antimicrob Agents.2013

16 IO à Pyocianique traitées par colistine seule 41% de guérison

Ribera A.J Antimicrob Chemother 2015

83% en deuxième ligne 100% chirurgie

Case	Age (years)	Type of infection	PA	Orthopaedic device	Initial therapy			Rescue therapy			Final outcome
					managed with device retention	antibiotic		managed with device retention	antibiotic		
						MT/CT	BL-IB/BL continuous infusion		MT/CT	BL-IB/BL continuous infusion	
1	63	PJI	XDR	yes	device retention	MT (colistin)	—	no	MT (colistin)	—	cured
2	67	PJI	MDR	yes	device retention	MT	IB	no	CT	IB	cured
3	71	PJI	MDR	yes	no	MT	IB	no	MT	IB	cured
4	70	PJI	MDR	yes	no	MT	IB	no	CT	IB	cured
5	28	PJI	XDR	yes	device retention	CT	continuous infusion	no	—	—	amputation
6	78	PJI	XDR	yes	device retention	MT	IB	no	MT	IB	cured
7	79	PJI	MDR	yes	no	CT	IB	—	—	—	persistence
8	84	PJI	XDR	yes	no	MT	IB	no	CT	continuous infusion	died
9	67	OA	XDR	yes	no	MT (colistin)	—	no	CT	IB	cured
10	41	OA	XDR	yes	device retention	MT	IB	no	CT	IB	cured
11	39	OA	MDR	yes	device retention	MT	IB	no	MT	IB	cured
12	30	OA	MDR	no	no	MT	IB	no	MT (colistin)	—	cured
13	61	OA	MDR	no	no	CT	continuous infusion	no	CT	continuous infusion	cured
14	82	OA	MDR	no	—	MT	IB	no	MT	IB	cured
15	61	OA	XDR	no	no	CT	continuous infusion	no	CT	continuous infusion	cured
16	79	PJI	XDR	yes	no	MT	continuous infusion	—	—	died	died
17	93	OA	XDR	yes	no	MT	IB	—	—	—	died

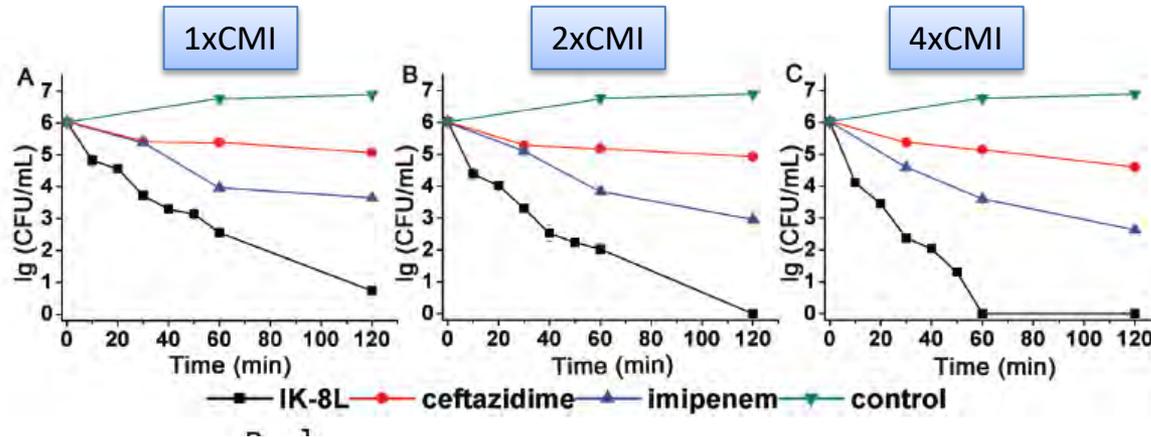


PA, *P. aeruginosa*; MT, monotherapy; CT, combined therapy; BL, β -lactam; IB, intermittent bolus.

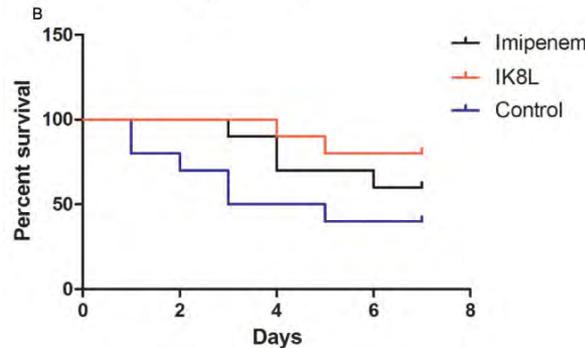
Bithérapie avec colistine supérieure dans les cas difficile
Perfusion BL continue meilleure
6 millions UI colistine en association avec BL

Short Synthetic β -Sheet Antimicrobial Peptides for the Treatment of Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Burn Wound Infections

In vitro



Modèle brulure souris



Et pour les résistants.....

**LE GRAND RÉSISTANT
RAYMOND AUBRAC
EST MORT**

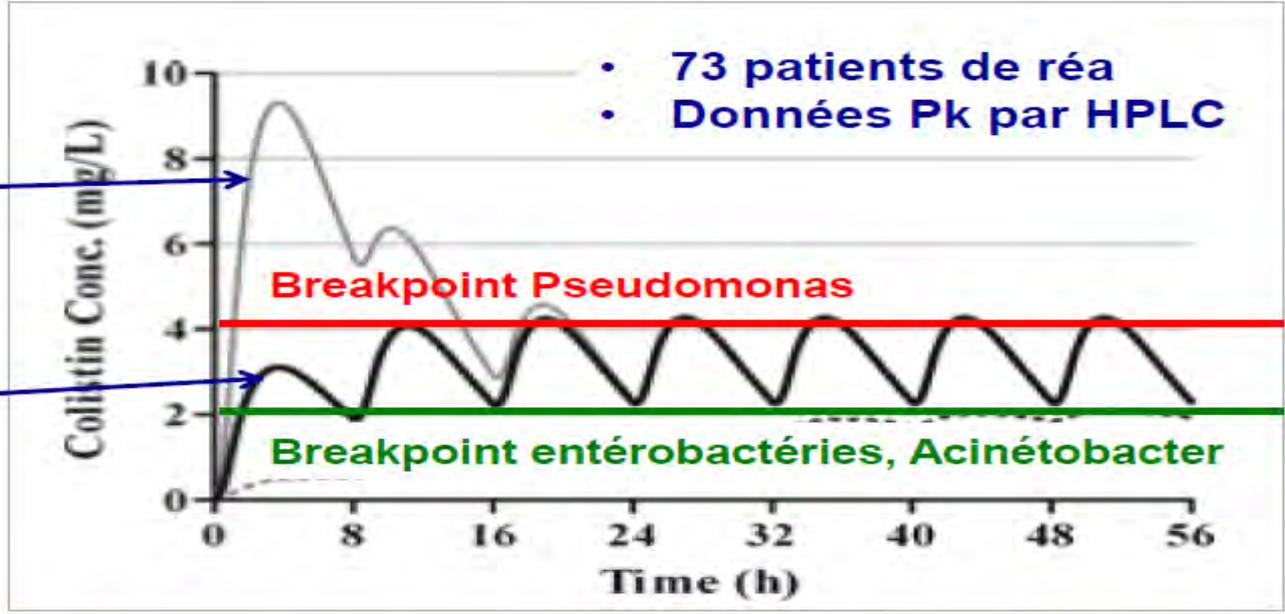


New Colistin Population Pharmacokinetic Data in Critically Ill Patients Suggesting an Alternative Loading Dose Rationale

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

Dose de charge
9 MUI

Pas de dose
de charge



**Confirmation du modèle de Plachouras
Dose de charge 9 M UI , puis 4,5 M UI/12 h**

Taux de mutation élevé
+ mécanisme d'action

→ colistine et quoi ...?

Nombreuses « synergies » décrites

- β -lactamines (ceftazidime ++)
- Rifampicine +++
- Glycopeptides (*A. baumannii*)
- Fosfomycine
- Tigécycline (forte posologie)
- Carbapénèmes

Aucune étude avec méthodologie
assez solide permettant des
recommandations

Cirioni O AAC 2003
Bratu R 2005
Timurkaynak F IJAA 2006
Fishbain CID 2010
Hornsey AAC 2011
Pournaras S IJAA 2011
Mayo Clin Proc 2011
Livermore DM IJAA 2011
Cho Y AAC 2012
Deris ZZ AAC 2012
Ozbeck B JAC 2012
Corvec S AAC 2013
Durante-Mangoni E CID 2013
Garnacho-Montero Chemotherapy J 2013
Petrosillo N AAC 2014
...

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

**BGN aérobie essentiellement
MDR XDR**

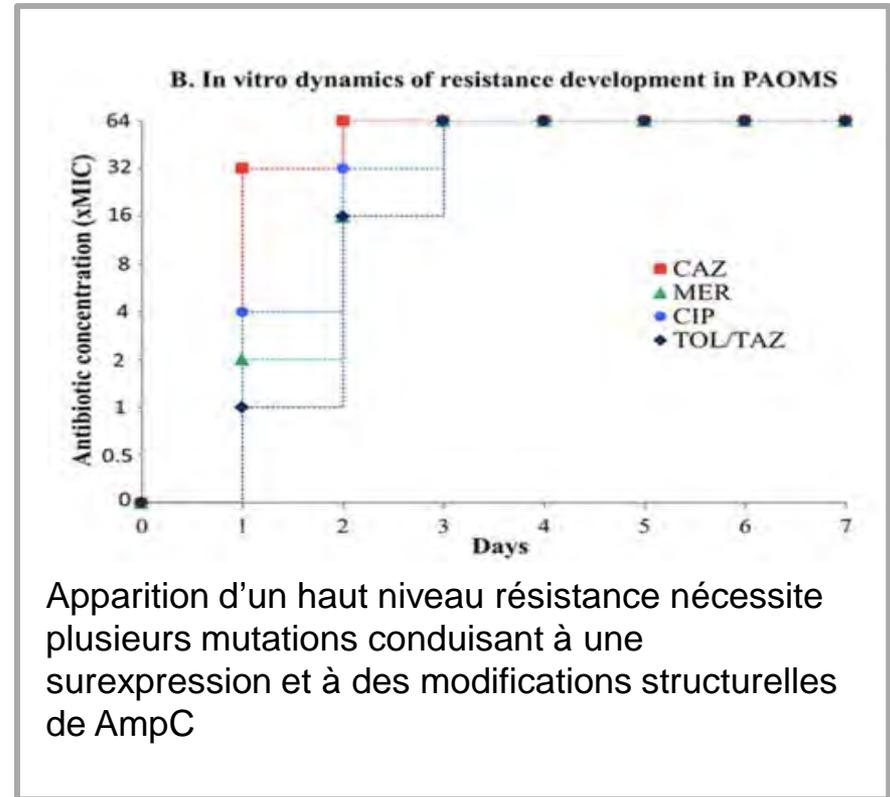
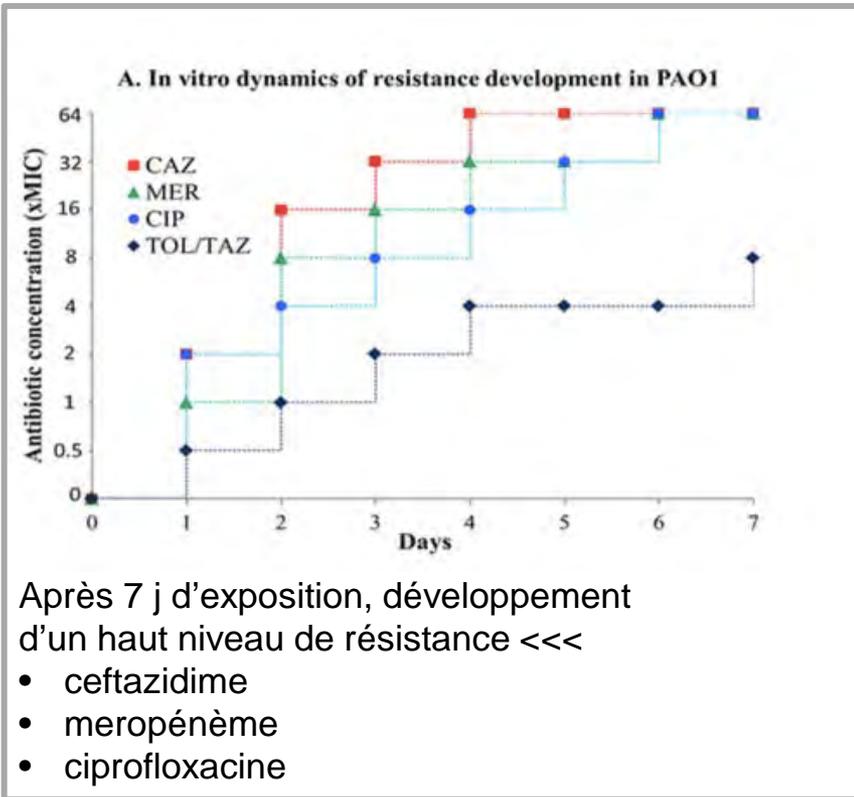
Faible activité streptocoque, staphylocoque,
Entérocoque R
Clostridium R bacteroides plutôt R
Acinetobacter, stenotrophomonas R

Enzymes	Class	Substrates	Inhibited by	
			Tazobactam	Avibactam
TEM-1, TEM-2, SHV-1	A	Penicillins, early cephalosporins	Yes	Yes
TEM-3, SHV-2, CTX-M-14	A	Extended-spectrum cephalosporins, monobactams	Yes	Yes
KPC-2, KPC-3	A	Broad spectrum including carbapenems	No	Yes
IMP-1, NDM-1, VIM-1	B	Broad spectrum including carbapenems, but not monobactams	No	No
<i>Escherichia coli</i> AmpC	C	Cephalosporins	High concentrations	Yes
OXA-48	D	Carbapenems	No	Yes

Abbreviation: KPC, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase

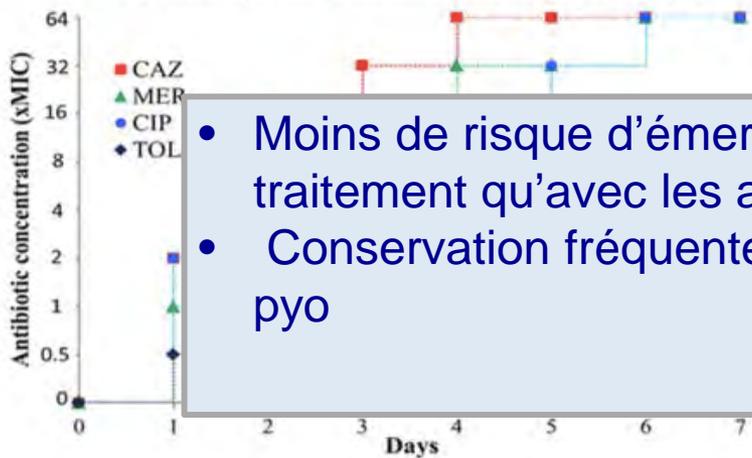
Estimated Creatinine Clearance, mL/min	Ceftolozane/ Tazobactam, mg	Estimated Creatinine Clearance, mL/min	Ceftazidime/ Avibactam, mg
>50	1000/500 q8h	>50	2000/500 q8h
30–50	500/250 q8h	31–50	1000/250 q8h
15–29	250/125 q8h	16–30	750/190 q12h
ESRD on hemodialysis ^a	500/250 × 1 loading dose, followed by 100/50 q8h	6–15 <6 ^a	750/190 q24h 750/190 q48h

***Pseudomonas aeruginosa* Ceftolozane-Tazobactam Resistance Development Requires Multiple Mutations Leading to Overexpression and Structural Modification of AmpC**



***Pseudomonas aeruginosa* Ceftolozane-Tazobactam Resistance Development Requires Multiple Mutations Leading to Overexpression and Structural Modification of AmpC**

A. In vitro dynamics of resistance development in PAOI

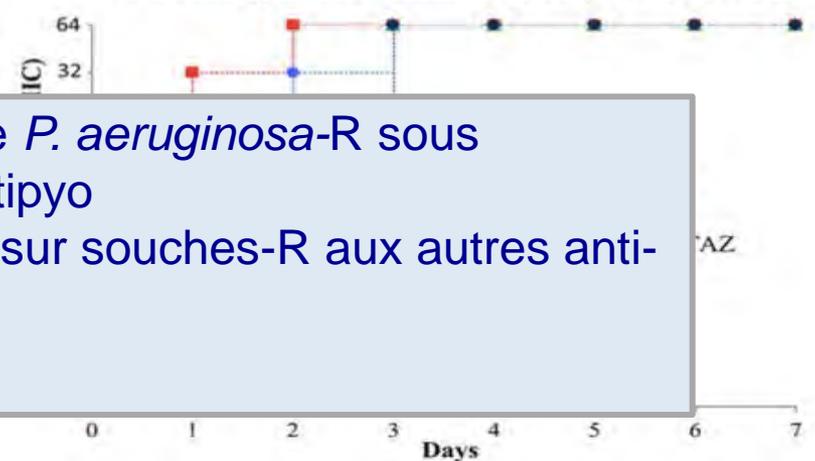


- Moins de risque d'émergence de *P. aeruginosa*-R sous traitement qu'avec les autres anti-pyo
- Conservation fréquente activité sur souches-R aux autres anti-pyo

Après 7 j d'exposition, développement d'un haut niveau de résistance <<<

- ceftazidime
- meropénème
- ciprofloxacine

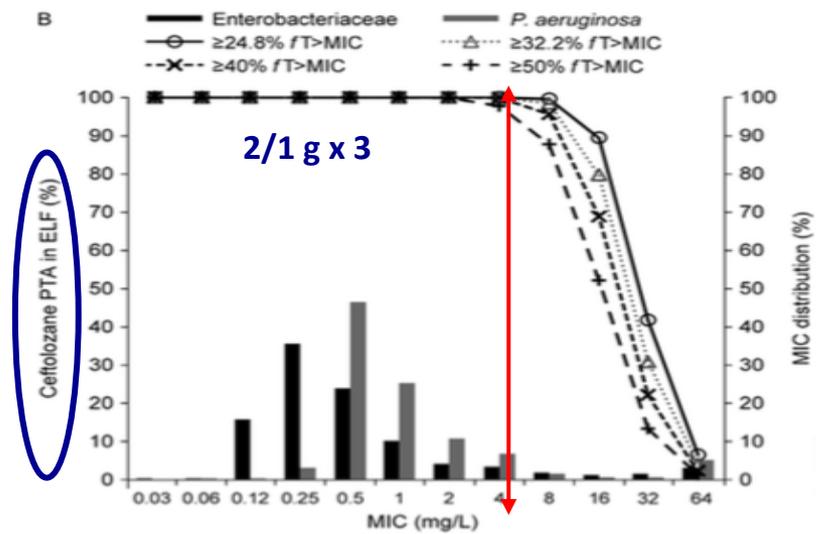
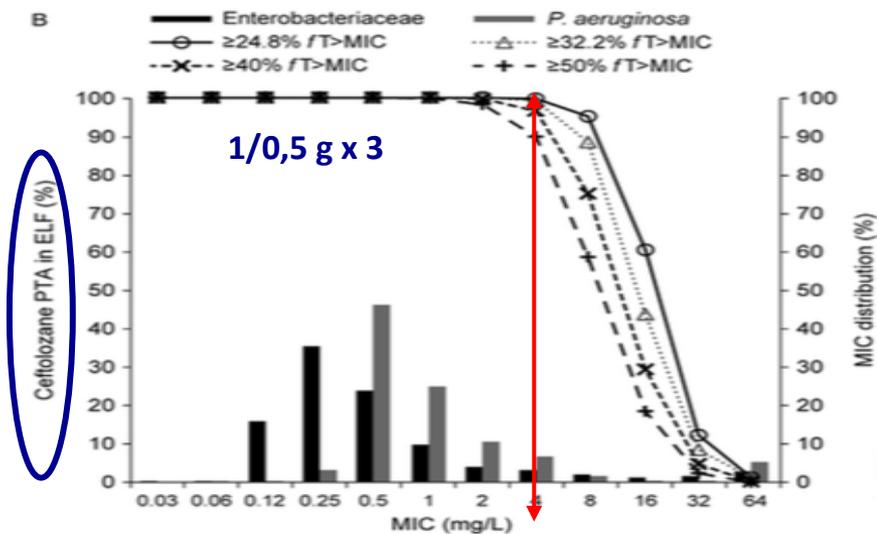
B. In vitro dynamics of resistance development in PAOMS



Nécessité de plusieurs mutations (aboutissant à une surexpression et à des modifications structurales de AmpC) pour acquisition haut niveau-R

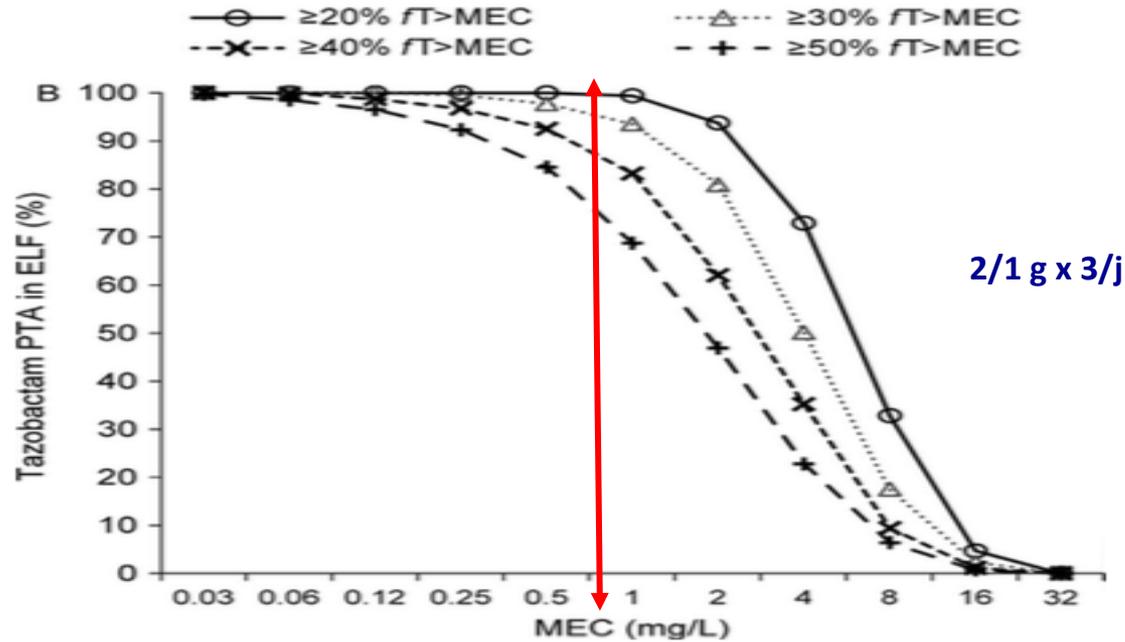
Ceftolozane/tazobactam pharmacokinetic/pharmacodynamic-derived dose justification for phase 3 studies in patients with nosocomial pneumonia

- Rapport concentration plasma/alvéole : 2/1
- *P. aeruginosa* dans plus de 30 % des PAVM
- *P. aeruginosa* R si CMI > 4 MG/L



Alors que objectifs fT > CMI modeste (max 50 % > CMI)...

MEC (concentration minimale efficace) du tazobactam : **07 mg/l**



Il faut sans doute x 2 la posologie dans les PAVM
Etude en cours

Activité in vitro de l'association ceftolozane-tazobactam (TOL-TAZ) sur *P. aeruginosa*

- Evaluation de l'activité de TOL-TAZ sur *P. aeruginosa* chez des patients de réanimation, 20 pays Europe + Israël (2013-2014)
- TOL-TAZ testé avec une concentration de 4 mg/l de TAZ

Activité de TOL-TAZ sur *P. aeruginosa*

	CMI ₅₀ (mg/l)	CMI ₉₀ (mg/l)	% sensible (critère EUCAST 2015 : ≤ 4 mg/l)
Toutes les souches (n = 502)	1	4	90,2 %
CAZ-R (n = 147)	4	> 32	68 %
PIP-TAZ-R (n = 163)	4	> 32	70,6 %
FEP-R (n = 125)	4	> 32	64,8 %
MER-R (n = 70)	8	> 32	45,7 %
Lévoﬂoxacine-R (n = 175)	2	> 32	73,7 %
Gentamicine-R (n = 104)	2	> 32	64,4 %
MDR (n = 197)	2	> 32	75,1 %
XDR (n = 88)	4	> 32	52,3 %

- TOL-TAZ : taux de sensibilité > PIP-TAZ, CAZ, FEP, MER, LEV, GEN sur *P. aeruginosa*

Ceftazidime + avibactam

- **Modèle animaux**
- - **Probable intérêt dans les PAVM (respect du ratio 4/1 dans liquide alvéolaire)**
 - **Discordance CMI *in vitro* et *in vivo* avec efficacité clinique sur certaines entérobactéries NDM1**
- **Première souche *K. pneumoniae* KPC-R décrite...**
- **Risque ++ de colonisation à *C. difficile***

Berkhout J AAC 2015;
Housman ST AAC 2014
MacVane SH AAC 2014
Humphries RH AAC 2015
Rashid MU IJAA 2015
Aitken SM CID 2016



AMERICAN
SOCIETY FOR
MICROBIOLOGY

Antimicrobial Agents
and Chemotherapy

Août 2016



CrossMark
click for updates

In Vitro Susceptibility of Global Surveillance Isolates of *Pseudomonas aeruginosa* to Ceftazidime-Avibactam (INFORM 2012 to 2014)

Wright W. Nichols,^{a*} Boudewijn L. M. de Jonge,^a Krystyna M. Kazmierczak,^b James A. Karlowsky,^b Daniel F. Sahn^b

Region (no. of isolates)	Antimicrobial agent ^a	MIC ₉₀ (μ g/ml)	% Susceptible ^b
All (1,627)	Ceftazidime-avibactam	64	65.4
	Ceftazidime	>128	0
	Cefepime	>16	19.7
	Piperacillin-tazobactam	>128	5.4
	Doripenem	>4	32.4
	Meropenem	>8	31.8
	Imipenem	>8	26.1
	Colistin	1	99.1
	Amikacin	>32	65.7
	Levofloxacin	>4	32.3

Souches résistantes à la
ceftazidime

Ceftazidime-avibactam Versus Doripenem for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infections, Including Acute Pyelonephritis: RECAPTURE, a Phase 3 Randomized Trial Program

CAZ-Avi 2g/500mg toutes les 8h
Doripénem 500 mg

Relais PO dès J5 possible
Durée 10 à 14j (bactériémie)

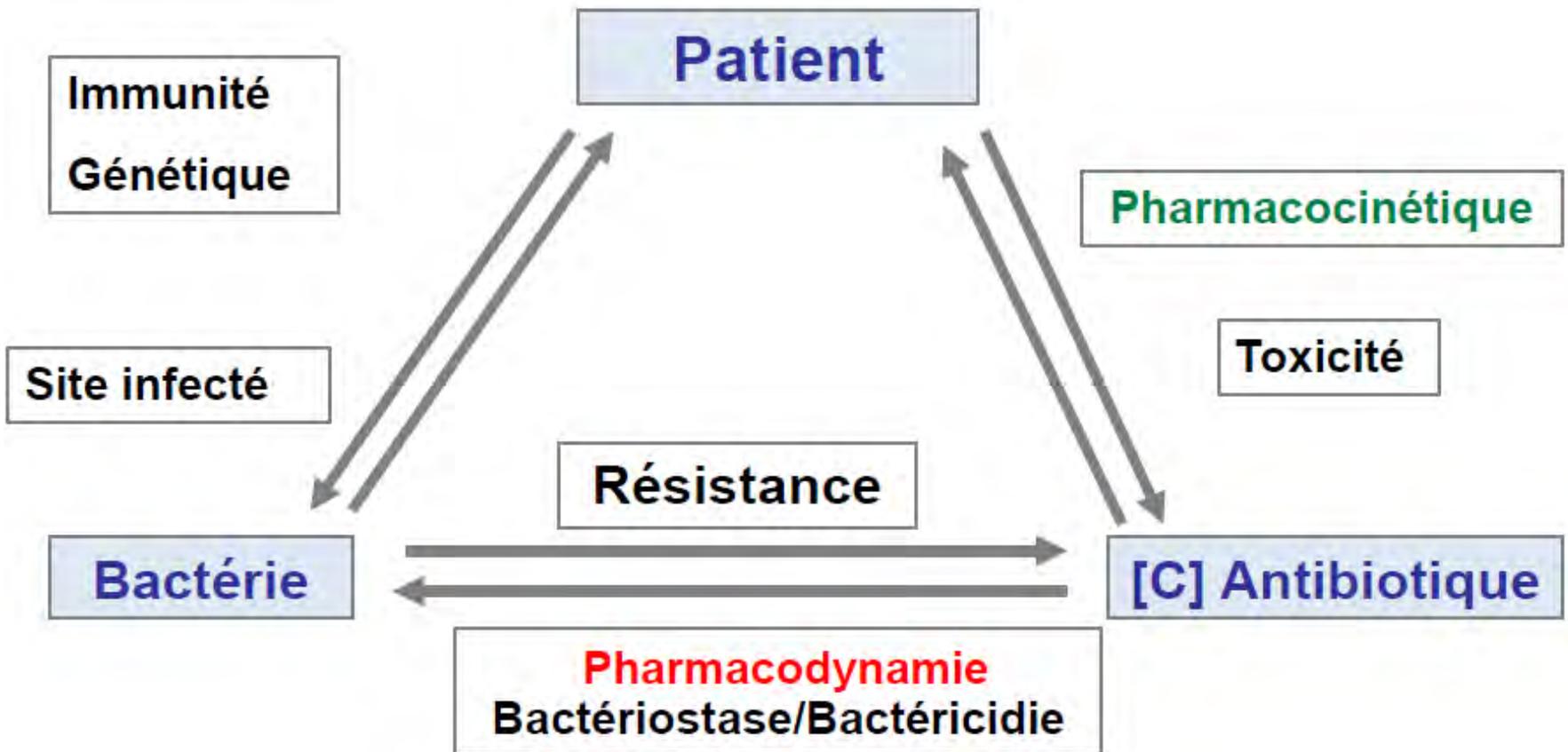
	Ceftazidime-Avibactam	Doripenem
Enterobacteriaceae	376 (95.7)	396 (95.0)
<i>Escherichia coli</i>	292 (74.3)	306 (73.4)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	44 (11.2)	56 (13.4)
<i>Proteus mirabilis</i>	17 (4.3)	13 (3.1)
<i>Enterobacter cloacae</i>	11 (2.8)	13 (3.1)
ESBL-positive Enterobacteriaceae	73 (18.6)	82 (19.7)
Other gram-negative bacteria	18 (4.6)	21 (5.0)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	18 (4.6)	20 (4.8)
Prior systemic antibiotic use	28 (7.1)	27 (6.5)

Favorable Response Rate, no./No. (%)		
Ceftazidime-Avibactam (n = 393)	Doripenem (n = 417)	Difference, % (95% CI)
Caz NS		
5/7 (71.4)	5/6 (83.3)	-11.9 (-54.78 to 37.60)
Caz S		
7/10 (70.0)	10/14 (71.4)	-1.4 (-38.84 to 33.69)

Wagenlehmer F.M CID 2016

Buts de l'optimisation thérapeutique

Echec Résistance toxicité



QUELQUE SOIT SON CHOIX

Bonne Dose adaptée

au poids

aux fonctions excrétrices

au site

Bithérapie dans les formes graves avec désescalade

Traitement empirique

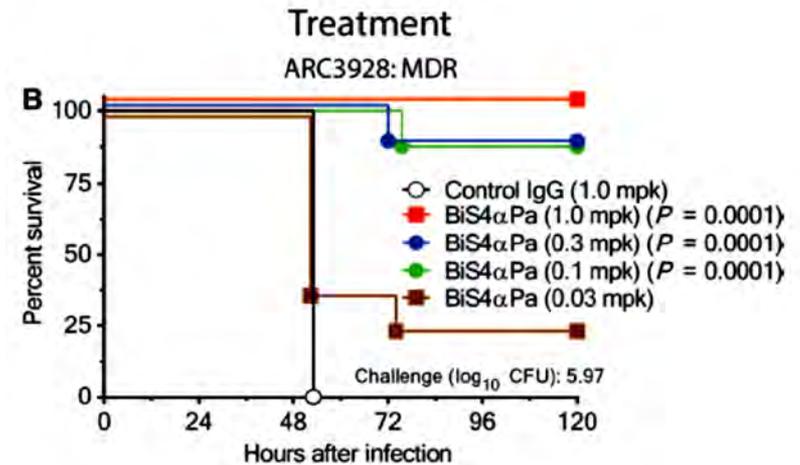
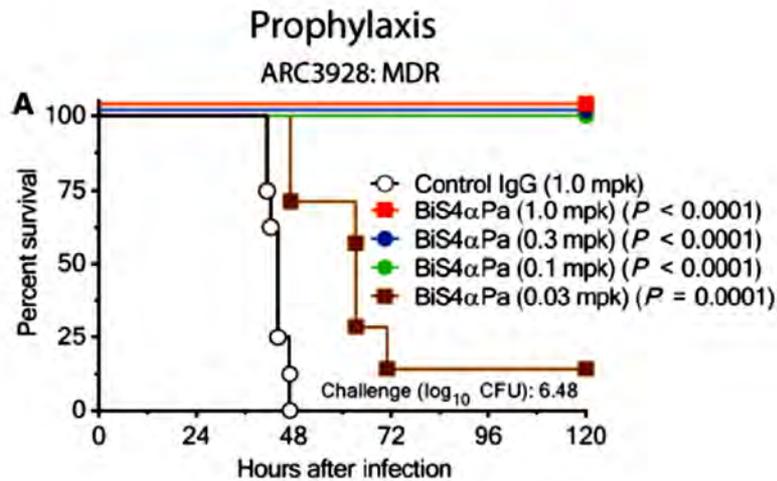
**Monothérapie adaptée
dans les formes peu sévères**

molecules	dosage	administration
Piperacilline	4g / 6h	
Tazocilline	4g/6h	Perfusion sur 4h ou continue (DDC)
Imipénem	50mg/kg max 4g	Perfusion de 30mn
Ceftazidime	15 mg/kg puis 2g/8h	Dose de charge (DDC) perfusion continue
Cefepime	2g puis 2g/8h	Perfusion 4h ou 8h
Ceftolozane/tazobactam	1-0,5g/8h voir 2-1g/8h	Perfusion de 4 h
Ceftazidime/avibactam	2-0,5g/8h	
Ciprofloxacine	400mg/8h	
Colistine	9Mui puis 6Mui/12h en ASS	Dose de charge Perfusion de 60 mn
Fosfomycine	4g/6h en ASS	Perfusion de 1h ASS
aminosides	Dose optimum même si IR	

De nouvelles solutions ?

A multifunctional bispecific antibody protects against *Pseudomonas aeruginosa*

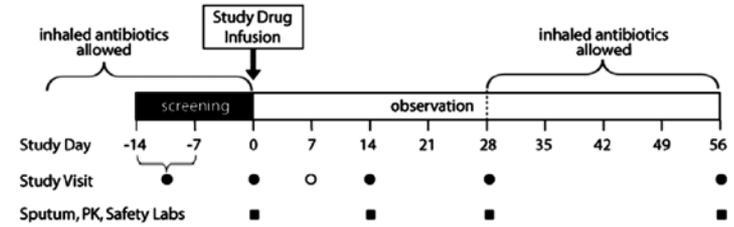
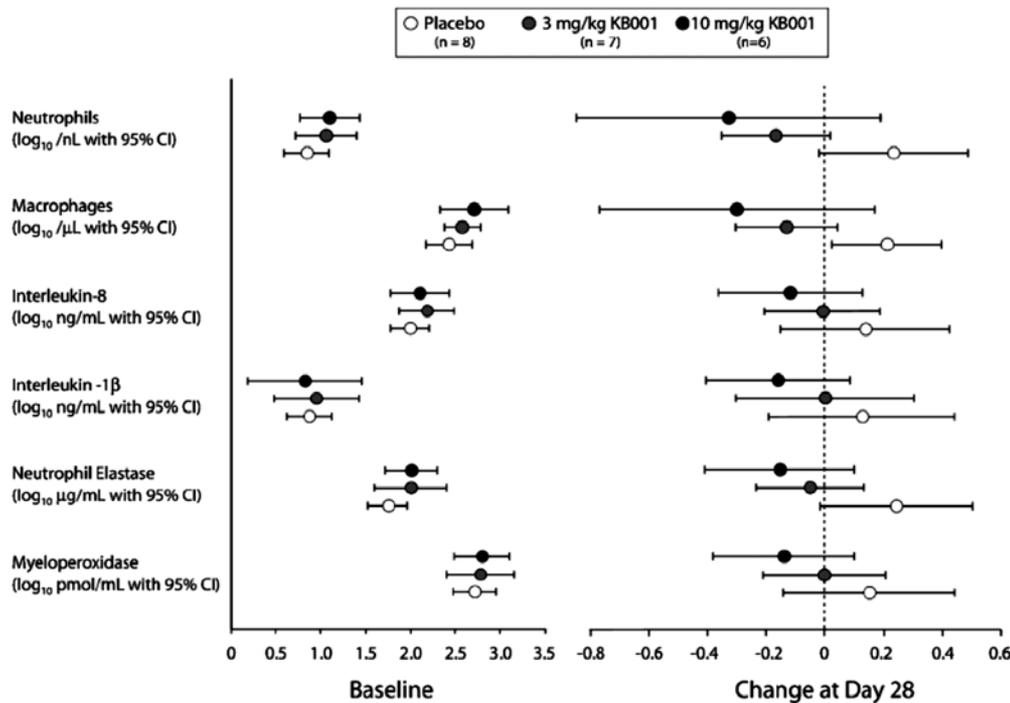
Modèle de pneumonie de la souris
Traitées avec anti PcrV et Psl combinés



DiGiandomenico A. Sci Tranl Med.2014

Anti-PcrV Antibody in Cystic Fibrosis: A Novel Approach Targeting *Pseudomonas aeruginosa* Airway Infection

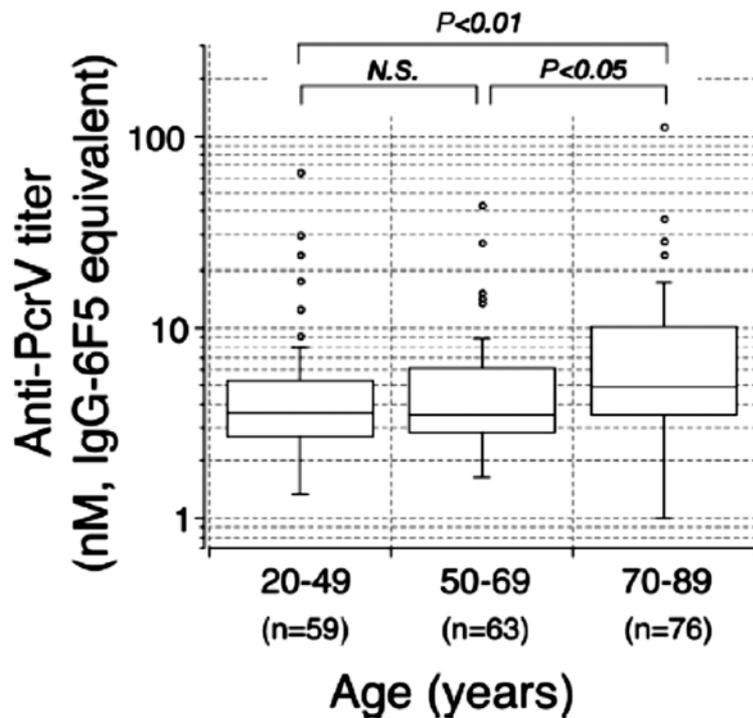
27 Enfants avec mucoviscidose
22 évaluables



Pas de différence de densité en PA après 1 dose

Diminution de l'inflammation à J28

Epidemiological analysis of serum anti-Pseudomonas aeruginosa PcrV titers in adults



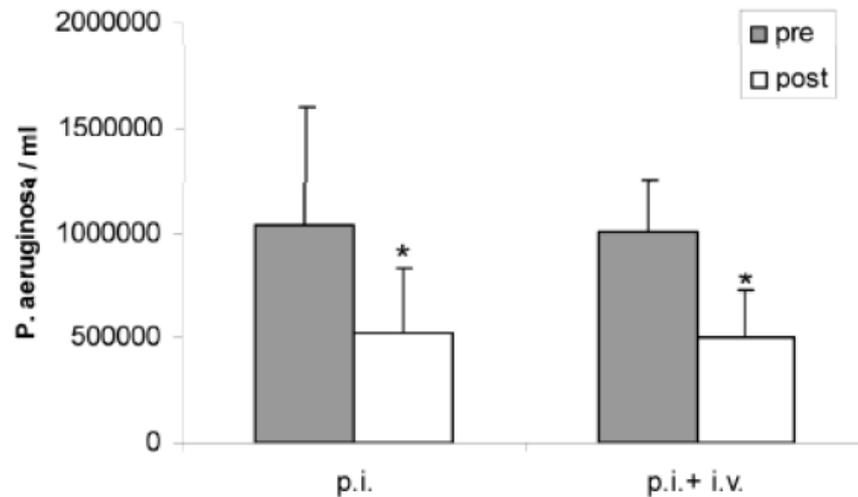
Anti PcrV est présent chez les patients non CF et non infectés par PA

FDR:

Atcd traumatisme, chirurgie

Variation par 10 années d'Age

Inhalation with Fucose and Galactose for Treatment of Pseudomonas Aeruginosa in Cystic Fibrosis Patients



- 11 adult CF patients with
- chronic infection with *P. aeruginosa*
- treated twice daily with inhalation of a fucose/galactose solution for 21 days

Et les phages.....

Activité antipyocianique
Activité contre le biofilm
Pas de résistance

Bacteriophages can treat and prevent *Pseudomonas aeruginosa* lung infections.

Debarbieux, L. *Infect. Dis.* 2010.

Pulmonary bacteriophage therapy on *Pseudomonas aeruginosa* cystic fibrosis strains: First steps towards treatment and prevention.

Morello.E. *PLoS One* 2011

Bacteriophages MR299-2 and NH-4 can eliminate *Pseudomonas aeruginosa* in the murine lung and on cystic fibrosis lung airway cells.

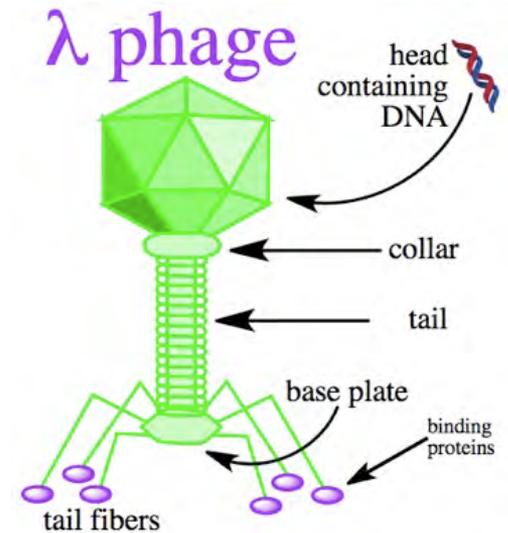
Alemayehu.D. *Mbio* 2012

Effectiveness of bacteriophages in the sputum of cystic fibrosis patients.

aussereau.E. *Clin. Microbiol. Infect.* 2014

A proposed integrated approach for the preclinical evaluation of phage therapy in *Pseudomonas* infections

Danis-Wlodarczyk K.*Sci. Rep.* 2016



Et demain....

3 associations β -lactamines + inhibiteurs

ceftaroline + avibactam

imipénème + MK-7655 (inhibiteur \approx avibactam)

méropénème + RPX-7009 (carbavance)

1 fluorocycline (éravacycline)

2 inhibiteurs de la synthèse protéique

1 aminoside (plazomicine)

1 peptide de défense naturel (brilacidine)



MAIS aucune molécule n'a d'activité sur métallo β -lactamases , ni sur *A. baumannii*...

Association antibiotique et thérapeutique ciblée

Immunothérapie, phagothérapie, glucidothérapie et le.....

MICROBIOTE

