

# 16<sup>e</sup> Journée des Référents en Antibiothérapie



**lundi 30 août 2021**

MONTPELLIER, Le Corum

## Antibiothérapie des infections à *Pseudomonas aeruginosa*

Katy JEANNOT<sup>1</sup> & Nahéma ISSA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Laboratoire de Bactériologie, CNR de la Résistance aux Antibiotiques, CHU Besançon

<sup>2</sup>Réanimation médicale et maladies infectieuses, CHU Bordeaux

# 16<sup>e</sup> Journée des Référents en Antibiothérapie



lundi 30 août 2021

MONTPELLIER, Le Corum

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

**Intervenant :** Katy JEANNOT

**Titre :** Antibiothérapie des infections à *Pseudomonas aeruginosa*

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

# 16<sup>e</sup> Journée des Référents en Antibiothérapie



lundi 30 août 2021

MONTPELLIER, Le Corum

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

**Intervenant** : Nahéma ISSA

**Titre** : Antibiothérapie des infections à *Pseudomonas aeruginosa*

L'orateur ne souhaite pas répondre

- |                                                                                                                                            |                                         |                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|
| <input checked="" type="radio"/> Consultant ou membre d'un conseil scientifique                                                            | <input type="checkbox"/> OUI            | <input checked="" type="checkbox"/> NON |
| <input checked="" type="radio"/> Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents                                         | <input type="checkbox"/> OUI            | <input checked="" type="checkbox"/> NON |
| <input checked="" type="radio"/> Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations | <input checked="" type="checkbox"/> OUI | <input type="checkbox"/> NON            |
| <input checked="" type="radio"/> Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique                                           | <input type="checkbox"/> OUI            | <input checked="" type="checkbox"/> NON |

# 16<sup>e</sup> Journée des Référents en Antibiothérapie



**lundi 30 août 2021**

MONTPELLIER, Le Corum

## CAS CLINIQUE 1



# 16<sup>e</sup> Journée des Référents en Antibiothérapie



**lundi 30 août 2021**

**MONTPELLIER, Le Corum**

Une modification majeure dans le rendu des antibiogrammes est apparue dans les recommandations en 2019. Les catégorisations cliniques de sensibilité des bactéries aux antibiotiques (S : sensible ; I : intermédiaire ; R : résistant) ont été redéfinies par l'EUCAST en août 2018 et mise en pratique en France avec la version 1.0 du CASFM 2019. Elle sont désormais directement reliées au niveau d'exposition à l'antibiotique de la bactérie au sein du site infectieux et aux posologies. L'impact se situe surtout sur la catégorisation « intermédiaire » rédefinie comme « Sensible à forte exposition à l'antibiotique » assimilée à « Sensible à forte Posologie » (SFP). De ce fait certaines espèces bactériennes, dont *P.aeruginosa*, ne sont sensibles à certains antibiotiques qu'à forte dose.

Le laboratoire de l'hôpital de Marmande (47, Lot et Garonne) a décidé de procéder en 2 étapes pour intégrer ce changement de paradigme afin de prendre le temps de former et informer les cliniciens. Dans un premier temps, en 2020, une note a été diffusée à l'ensemble du corps médical expliquant ces modifications de définitions. Les catégorisations cliniques n'ont pas été modifiées dans un premier temps mais un commentaire sous l'antibiogramme rappelait ces nouvelles définitions. Enfin, en février 2021, les nouvelles catégorisations ont été mises en place. Une nouvelle note a été diffusée et plusieurs formations effectuées pour les prescripteurs (Commission anti-infectieux, cas cliniques,...).

# 16<sup>e</sup> Journée des Référents en Antibiothérapie



**lundi 30 août 2021**

MONTPELLIER, Le Corum

En mai 2021, la pharmacie de l'hôpital alerte le référent antibiothérapie de la présence de 4 patients infectés par *P.aeruginosa* en médecine gériatrique sous MÉROPÉNÈME. Ces patients sont situés dans différents secteurs du service et sont suivis par des médecins différents. Les souches de *P.aeruginosa* isolées sont responsables respectivement d'une infection urinaire, d'une infection broncho-pulmonaire, d'une otite maligne externe et d'une bactériémie. Elles ne présentent pas de résistances particulières et sont donc classés conformément au référentiel 'SFP' notamment pour CEFTAZIDIME, PIPÉRACILLINE-TAZOCILLINE et CIPROFLOXACINE ce qui aurait pu constituer l'arsenal nécessaire pour traiter ces infections. La méconnaissance des nouveaux référentiels ont conduit ces prescripteurs à écarter les molécules catégorisées 'SFP' au profit de molécule catégorisée Sensible comme le MÉROPÉNÈME. Après échanges avec les médecins du service, ce carbapénème a été préféré au traitement de 1<sup>ère</sup> intention par « peur » de l'échec et l'absence de données sur les posologies à utiliser. Une réévaluation de l'antibiothérapie des différents patients a permis de réduire le spectre et d'utiliser des molécules de 1<sup>ère</sup> ligne tout en arrêtant le MÉROPÈNEME. L'évolution de ces patients a été favorable au décours de l'hospitalisation.

# 16<sup>e</sup> Journée des Référents en Antibiothérapie



**lundi 30 août 2021**

**MONTPELLIER, Le Corum**

Les modifications de catégorisation cliniques en 2019 ont eu un impact important sur l'interprétation et la prescription en antibiologie. Outre les recommandations d'utilisations de fortes posologies pour traiter les infections à *P.aeruginosa*, d'autres couples bactérie-antibiotique ont pu poser des problèmes tel que l'utilisation de la ciprofloxacine sur *S.aureus*. Malgré une transition par étapes et une campagne d'information, le rendu de l'antibiogramme avec les nouvelles catégorisations cliniques a entraîné une défiance vis à vis des molécules classées 'SFP'. Celle-ci tient en 2 arguments selon les prescripteurs auditionnés, la peur de l'échec et l'absence de consensus et de recommandations accessibles sur les posologies à utiliser. Un tableau des posologies a été élaboré à partir des recommandations de la société française de microbiologie afin de guider les prescripteurs. Un consensus doit cependant être trouvé et publié afin d'asseoir définitivement ces recommandations.

# 16<sup>e</sup> Journée des Référents en Antibiothérapie



**lundi 30 août 2021**

MONTPELLIER, Le Corum

## EPIDEMIOLOGIE & DONNES MICROBIOLOGIQUES



# Modifications EUCAST, CA-SFM

- La catégorisation clinique de sensibilité des bactéries aux antibiotiques a été redéfinie par l'EUCAST en aout 2018 après plusieurs années de consultations des Comités Nationaux Européens.
- Les catégories S, I et R subsistent, et prennent désormais les significations suivantes :

**S : sensible à posologie STANDARD**

→ probabilité élevée de succès thérapeutique à posologie standard de l'antibiotique

**R : résistant.**

→ forte probabilité d'échec thérapeutique même en cas de forte exposition de la bactérie à l'antibiotique

**I : SENSIBLE SOUS CONDITIONS D'UNE FORTE EXPOSITION.**

→ forte probabilité de succès thérapeutique due au fait que l'exposition de la bactérie à l'antibiotique est AUGMENTEE par l'utilisation **DE POSOLOGIES ELEVEES** ou par la **CONCENTRATION SPONTANEMENT ELEVEE** de l'antibiotique au site infectieux en raison de ses caractéristiques pharmacocinétiques.

## *Pseudomonas* spp. 2019

Pénicillines	Concentrations critiques (mg/L)	
	S ≤	R >
Pipéracilline <sup>1</sup>	16	16
Pipéracilline-tazobactam <sup>2</sup>	16 <sup>2</sup>	16 <sup>2</sup>
Ticarcilline <sup>3/A</sup>	16	16
Ticarcilline-acide clavulanique <sup>3</sup>	16 <sup>4</sup>	16 <sup>4</sup>

Céphalosporines	Concentrations critiques (mg/L)	
	S ≤	R >
Une synergie entre un disque contenant de l'acide clavulanique à spectre étendu (BLSE).		
Céfépime	8 <sup>1</sup>	8
Ceftazidime	8 <sup>2</sup>	8

## 2020

Pénicillines	Concentrations critiques (mg/L)		
	S ≤	R >	ZIT
Pipéracilline	0,001 46	16	
Pipéracilline-tazobactam <sup>1</sup>	0,001 <sup>1</sup> 46	16 <sup>1</sup>	
Ticarcilline <sup>A</sup>	0,001 46	16	
Ticarcilline-acide clavulanique	0,001 <sup>2</sup> 46	16 <sup>2</sup>	

Céphalosporines	Concentrations critiques (mg/L)		
	S ≤	R >	ZIT
Une synergie entre un disque contenant de l'acide clavulanique à spectre étendu (BLSE).			
Céfépime	0,001 8 <sup>1</sup>	8	
Ceftazidime	0,001 8 <sup>2</sup>	8	

Pénicillines	Posologie standard	Forte posologie
Piperacilline-tazobactam	(4 g piperacilline + 0,5 g tazobactam) x 3 IV	(4 g piperacilline + 0,5 g tazobactam) x 4 IV
Ticarcilline	3 g x 4 IV	3 g x 6 IV
Ticarcilline- acide clavulanique	(3 g ticarcilline + 0,1 g acide clavulanique) x 4 IV	(3 g ticarcilline + 0,1 g acide clavulanique) x 6 IV

<b><i>Pseudomonas</i> spp. : forte posologie uniquement</b>
<b><i>Pseudomonas</i> spp. : forte posologie uniquement</b>
<b><i>Pseudomonas</i> spp. : forte posologie uniquement</b>

Ceftazidime	1 g x 3 IV	2 g x 3 IV ou 1 g x 6 IV
-------------	------------	--------------------------

# Interprétation antibiogramme *Pseudomonas aeruginosa*

Molécules antibiotiques	S (mg/L)	R	Interprétation <b>Souche Sauvage</b> à partir de <b>2019</b>	
<b>Pipéracilline/tazobactam</b>	<b>0,001</b>	<b>16</b>		I ou SFP
<b>Ceftazidime</b>	<b>0,001</b>	<b>8</b>		I ou SFP
Ceftazidime/avibactam	8	8		S
Ceftolozane/tazobactam	4	4		S
<b>Céfépime</b>	<b>0,001</b>	<b>8</b>		I ou SFP
<b>Imipénème</b>	<b>0,001</b>	<b>4</b>		I ou SFP
Méropénème	2	8		S
Céfidérol	2	2		S
<b>Ciprofloxacine</b>	<b>0,001</b>	<b>0,5</b>		I ou SFP
Amikacine	16	16		S
Tobramycine	2	2		S
Colistine	2	2		S

*Souche sauvage: Absence phénotypique de mécanisme de résistance acquis*

# Sensible à forte exposition

Carbapénèmes	Posologie standard	Forte posologie	Infections urinaires non compliquées	Situations particulières
Ertapénème	1 g x 1 IV sur 30 minutes	-		
Doripénème	0,5 g x3 IV sur 1h	1g x3 IV sur 1h		Non-disponible en France.
Imipénème	0,5 g x 4 IV sur 30 minutes	1 g x 4 IV sur 30 minutes		
Imipénème - relebactam	(0,5 g imipénème + 0,25 g relebactam) x 4 IV en perf. 30 min.	-		
Méropénème	1 g x 3 IV sur 30 minutes	2 g x 3 IV sur 3 heures		Méningites : 2 g x 3 IV sur 30 minutes (ou 3 heures)
Méropénème-vaborbactam	(2 g méropénème + 2 g vaborbactam) x 3 IV sur 3 heures			
Céfépime	1 g x 3 ou 2 g x 2 IV	2 g x 3 IV		
Céfidérocol	2g x 3 en perfusion de 3h	-		
Céfixime	0,2-0,4 g x 2 oral	-	0,2 - 0,4 g x 2 oral	
Céfotaxime	1 g x 3 IV	2 g x 3 IV		<b>Méningites</b> : 2 g x 4 IV <b>S. aureus</b> : 2 g x 3 IV
Cefpodoxime	0,1-0,2 g x 2 oral	-	0,1 - 0,2 g x 2 oral	
Ceftaroline	0,6 g x 2 IV sur 1 heure	0,6 g x 3 IV sur 2 heures		<i>S. aureus</i> dans les infections compliquées de la peau et des tissus mous : les données de PK/PD suggèrent que les souches de CMI's égales à 4 mg/l peuvent être traitées à forte posologie.
Ceftazidime	1 g x 3 IV	2 g x 3 IV ou 1 g x 6 IV		
Ceftazidime-avibactam	(2 g ceftazidime + 0,5 g avibactam) x IV 3 sur 2 heures			
Ceftibuten	0,4 g x 1 oral	-		Non-disponible en France.
Ceftobiprole	0,5 g x 3 IV sur 2 heures	-		
Ceftolozane-tazobactam (infections intra-abdominales ou urinaires)	(1 g ceftolozane + 0,5 g tazobactam) x 3 IV sur 1 heure	-		
Ceftolozane-tazobactam (pneumonies nosocomiales y compris PAV)	(2 g ceftolozane + 1 g tazobactam) x 3 IV sur 1 heure	-		

Carbapénèmes	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 >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
Une résistance isolée aux carbapénèmes correspond à une imperméabilité spécifique. Cette résistance n'est pas croisée avec les autres bêta-lactamines. Les recommandations pour la détection des carbapénémases sont en préparation.								
Ertapénème	-	-			-	-		1. Pour la mesure de la CMI, la concentration de relebactam est de 4 mg/L. 2. Pour la mesure de la CMI, la concentration de vaborbactam est de 8 mg/L.
Imipénème	0,001	4		10	50	20		
Imipénème-relebactam, <i>P. aeruginosa</i>	2 <sup>1</sup>	2 <sup>1</sup>		10-25	22	22		
Méropénème	2	8		10	24	18		
Méropénème (méningites)	2	2		10	24	24		
Méropénème-vaborbactam <i>P. aeruginosa</i>	8 <sup>2</sup>	8 <sup>2</sup>		EP	EP	EP		

Céphalosporines	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 >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
Une synergie entre un disque contenant de l'acide clavulanique et un disque de ceftazidime, d'aztréonam ou de céfépime permet la détection de certaines bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE).								
Céfépime	0,001	8		30	50	21		1. La détermination de la CMI par microdilution en milieu liquide doit être réalisée dans un bouillon de Mueller-Hinton déplété en fer et une lecture spécifique doit être réalisée (instructions techniques et conditions de lecture consultables sur le site de l'EUCAST). 2. La concentration d'avibactam est 4 mg/L. 3. Pour évaluer la sensibilité, la concentration du tazobactam est fixée à 4 mg/L. 4. Une diminution de sensibilité à l'imipénème (diamètre < 20 mm) et une résistance à l'association ceftolozane-tazobactam (< 24 mm) est évocatrice de la production de carbapénémase.
Céfiderocol	2 <sup>1</sup>	2 <sup>1</sup>		30	22	22	14-22	
Ceftazidime	0,001	8		10	50	17		
Ceftazidime-avibactam	8 <sup>2</sup>	8 <sup>2</sup>		10-4	17	17	16-17	
Ceftolozane-tazobactam <sup>A</sup>	4 <sup>3</sup>	4 <sup>3</sup>		30-10	24 23	24 23		

- **Introduction de la notion de Zone d'Incertitude Technique (ZIT)**

Recommandations 2020  
V.1.1 Avril

## Que faire si valeur dans la ZIT ?

L'EUCAST a identifié trois principales situations dans lesquelles la variabilité technique peut engendrer une incertitude dans le résultat :

- Lorsque la valeur critique coupe la distribution de la population sauvage
- Lorsque la valeur critique coupe une population résistante
- Lorsqu'il existe des problèmes de lecture inévitables : ex. trainées de cupules plus ou moins troubles en microdilution, micro-colonies dans les zones

**Répéter les tests** : uniquement s'il y a lieu de penser qu'une erreur technique puisse être en cause (inoculum ou CIQ suboptimal).

**Utiliser un test alternatif (CMI, test génotypique)** : pertinent si l'antibiogramme ne fournit que peu d'alternatives, et si le résultat de l'antibiotique concerné est jugé important. Si la bactérie est multi-résistante, les CMI peuvent inclure les dernières molécules commercialisées.

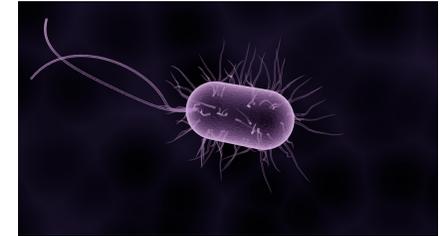
**Inclure la ZIT dans le rapport** : attirer l'attention sur l'incertitude d'un résultat est fréquent en biologie. Cette alternative peut s'avérer nécessaire lorsqu'aucun test alternatif n'est disponible au laboratoire ou lorsque le biologiste n'estime pas utile de poursuivre les investigations après examen du contexte (cf. plus haut).

## ZIT chez *Pseudomonas aeruginosa*

Molécules antibiotiques	S (mm)	R		Interprétation à partir de 2020
<b>Pipéracilline/tazobactam</b>	<b>50</b>	<b>18</b>	<b>ZIT 18-19</b>	I
Ceftazidime	50	17	-	I
<b>Ceftazidime/avibactam</b>	<b>17</b>	<b>17</b>	<b>ZIT 16-17</b>	S
Ceftolozane/tazobactam	23	23	-	S
Céfépime	50	21	-	I
Imipénème	50	20	-	I
Méropénème	24	18	-	S
<b>Céfidérol</b>	<b>22</b>	<b>22</b>	<b>ZIT 14-22</b>	S
Ciprofloxacine	50	26	-	I
Amikacine	15	15	-	S
Tobramycine	18	18	-	S
	(mg/L)			
<b>Colistine</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>ZIT 4</b>	S

# *Pseudomonas aeruginosa* : généralités

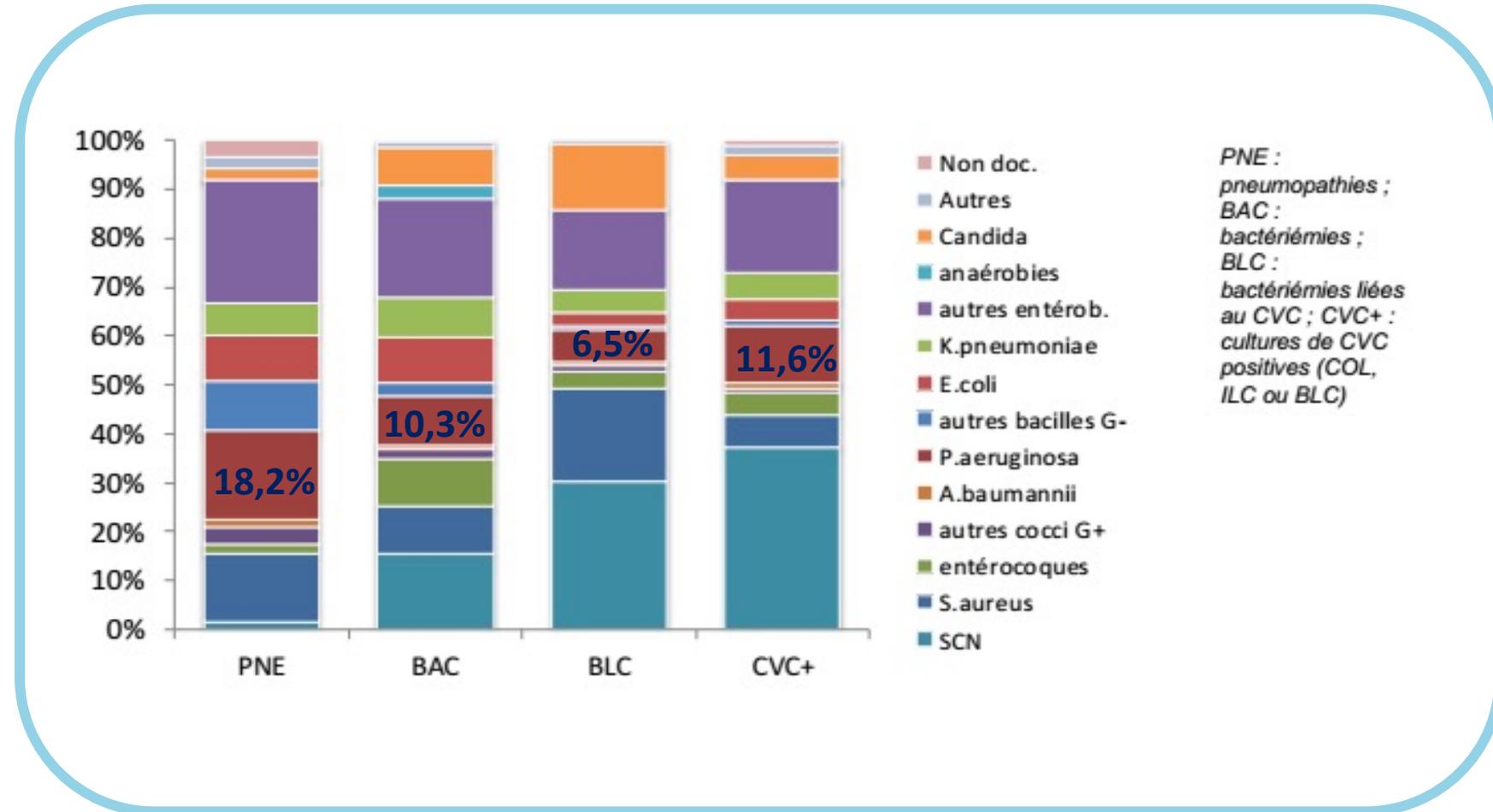
- BGN non fermentaire (bacille pyocyanique) opportuniste
- Un des principaux responsable d'infections nosocomiales
  - 1<sup>er</sup> responsable de pneumonies : 70% mortalité
  - 2<sup>ème</sup> responsable d'infections urinaires sur sonde : < 5% mortalité
  - 2<sup>ème</sup> BGN responsable de chocs septiques
  - représente 5% des bactériémies du neutropénique avec morbi-mortalité record (RR = 5 contre 1 pour SCN)
  - colonise les plaies chroniques, l'arbre respiratoire des BPCO ( 7 à 23%) et des mucoviscidoses



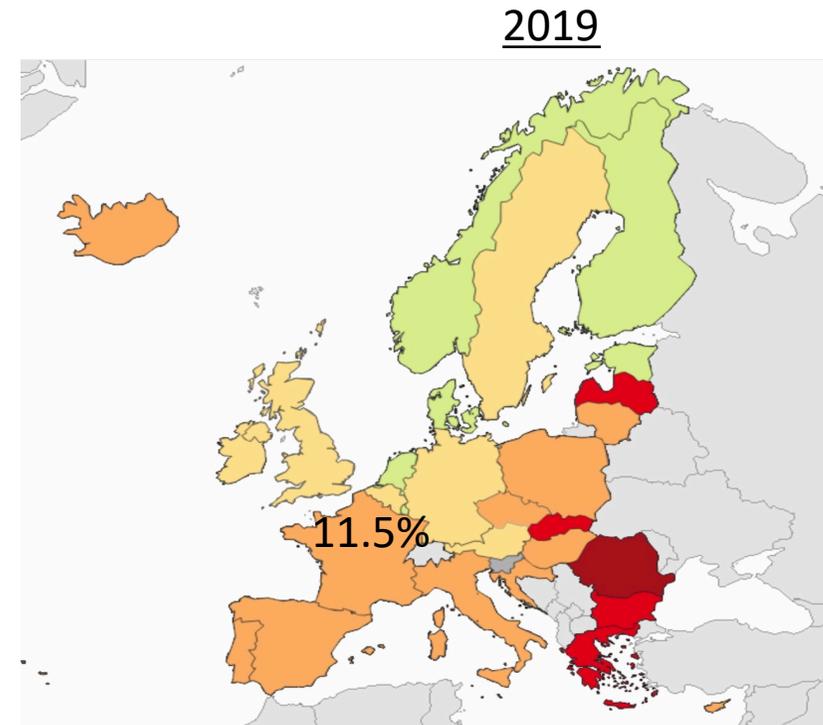
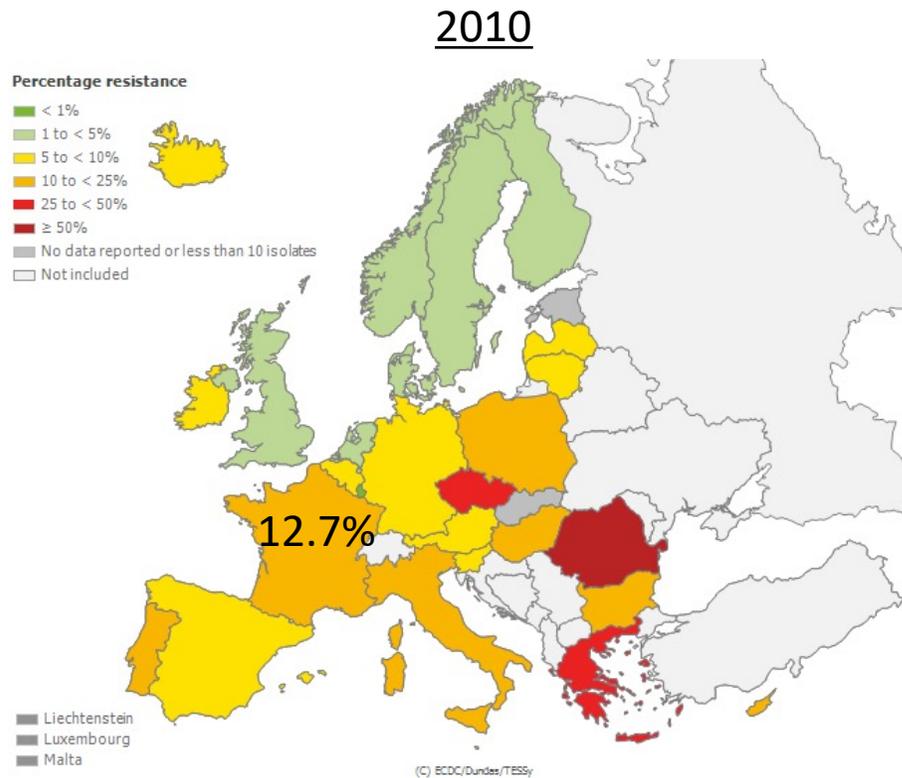
# Pseudomonas aeruginosa en réanimation



Avril 2019

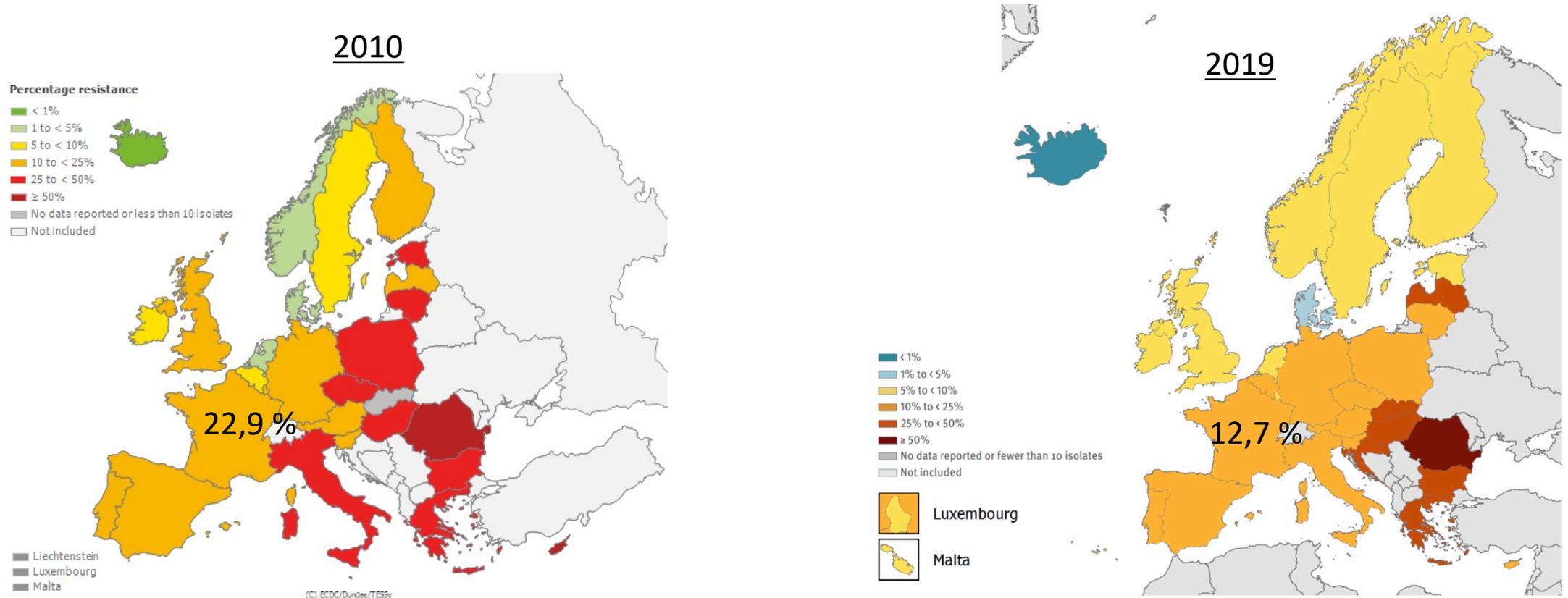


# Résistance à la ceftazidime chez *P. aeruginosa* en Europe



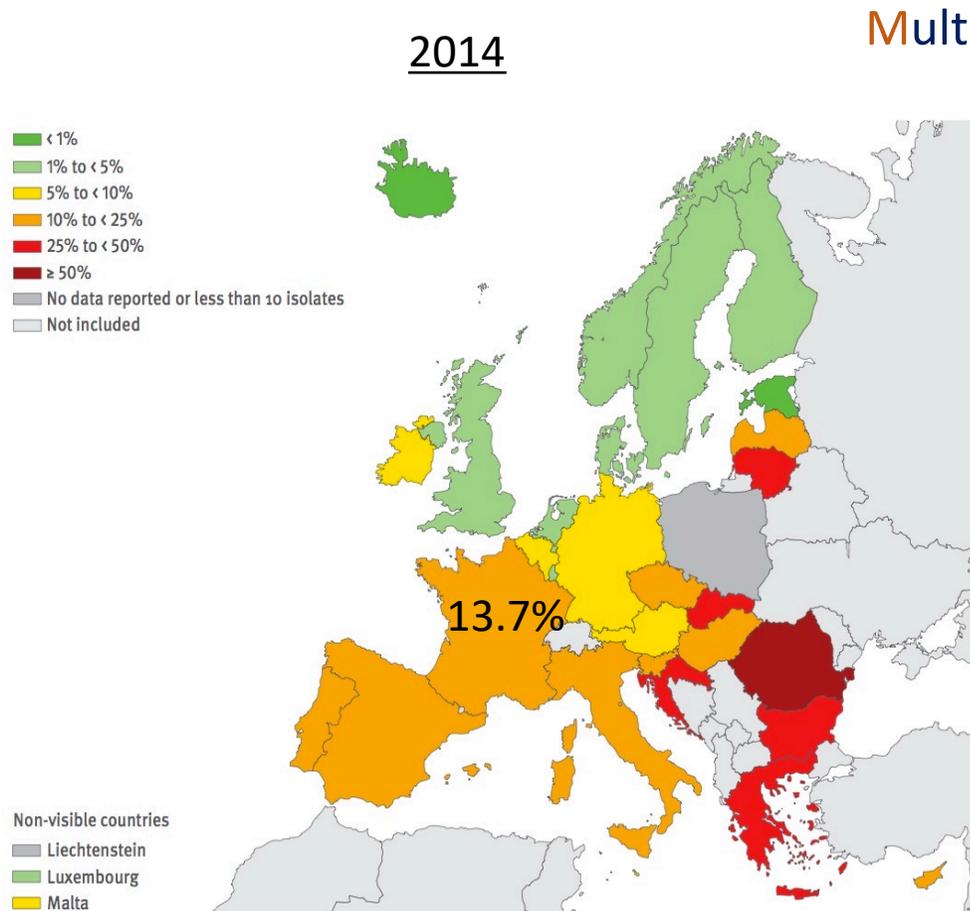
European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) - Annual Epidemiological Report 2019. Stockholm: ECDC; 2020.

# Résistance aux carbapénèmes chez *P. aeruginosa* en Europe

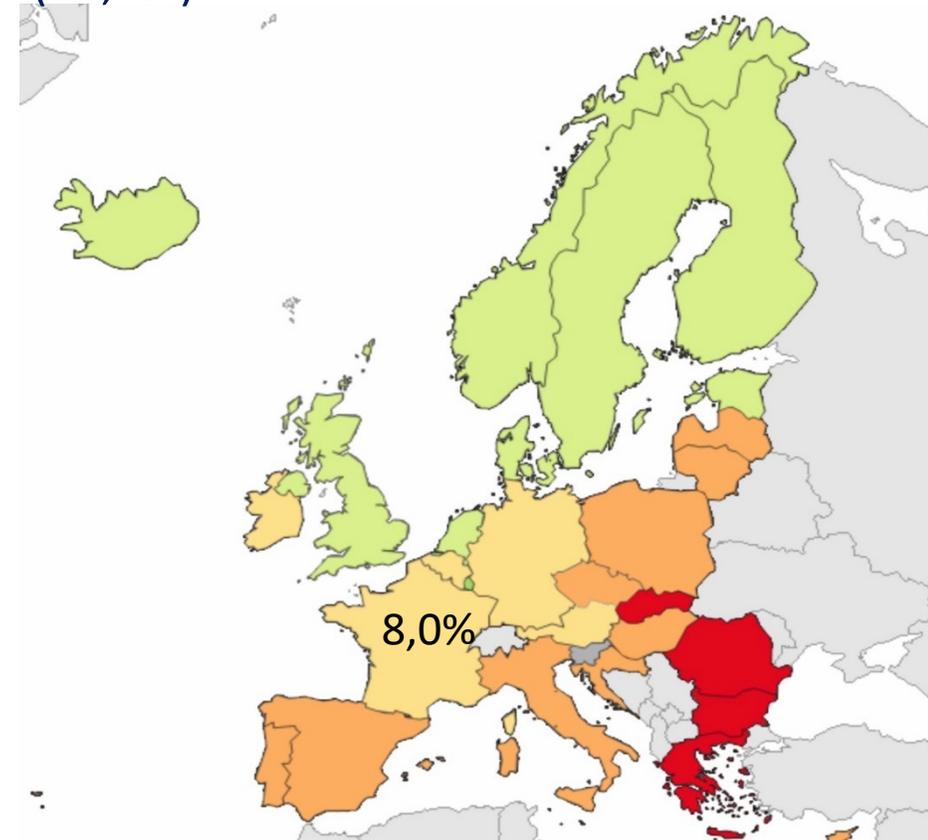


European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) - Annual Epidemiological Report 2019. Stockholm: ECDC; 2020.

# Multirésistance aux antibiotiques chez *P. aeruginosa* en Europe



## Multirésistance (12,1%)



European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) - Annual Epidemiological Report 2019. Stockholm: ECDC; 2020.

# Epidémiologie de la Résistance

## En Réanimation

Résistance:	2011 (n=1 113)	2012 (n=1 278)	2013 (n=1 107)	2014 (n=1 084)	2015 (n=2 075)	2016 (n= 2 339)	2017 (n=2 199)
Ceftazidime <sup>R</sup> :	28.5 %	23.6%	20.8%	17.1%	18.7%	19.4%	21.6%
Imipénème <sup>R</sup> :	22.6 %	23.4%	24.6%	19.7%	18.4%	23.3%	19.6%

Data Réseau REA-Raisin



**2019:** n= 41 748 souches

- **CAZ<sup>R</sup> 14.5%**
- **IMP<sup>R</sup> 15.2%**
- **MER<sup>R</sup> 15.7%**



Mission SPARES (Rapport Mai 2021)

# 16<sup>e</sup> Journée des Référents en Antibiothérapie



**lundi 30 août 2021**

MONTPELLIER, Le Corum

## CAS CLINIQUE 2



# 16<sup>e</sup> Journée des Référents en Antibiothérapie



**lundi 30 août 2021**

MONTPELLIER, Le Corum

Adolescent 18 ans sous chimiothérapie pour lymphome de Burkitt. Dernière cure 23/02/2021.

-3/03 au 12/03: aplasie.

- 6/03 : aplasie fébrile → antibiothérapie probabiliste par TAZOCILLINE, AMIKACINE et VANCOMYCINE puis ajout d'AMBISOME.

-8/03: diagnostic pneumopathie lingula au TDM → switch par MÉROPÉNÈME et CIPROFLOXACINE + poursuite VANCOMYCINE et AMBISOME.

-11/03 : <10 PNN/champ, <10.6 *P. aeruginosa* toto-R

-12/03: reste fébrile, toux productive, auscultation pulmonaire pathologique et oxygénodépendance. CRP = 556 mg/L .

-15/03 : TDM → majoration PNP et apparition épanchement pleural bilatéral.

Devant persistance fièvre et pneumopathie, décision de réaliser une ponction pleurale avec PCR 16S et de modifier l'antibiothérapie pour cibler le *P. aeruginosa*.

# 16<sup>e</sup>

# Journée des Référents en Antibiothérapie



**lundi 30 août 2021**

MONTPELLIER, Le Corum

I	<i>Pénicillines</i>	Ticarcilline-clavulanate Pipéracilline-tazobactam	
II	<i>3<sup>ème</sup> génération céphalosporines</i>	Ceftazidime Céfépime	<b>MDR:</b> I or R ≥ 3 groupes
III	<i>Monobactams</i>	Aztréonam	
IV	<i>Carbapénèmes</i>	Imipénème Méropénème Doripénème	<b>XDR:</b> I or R ≥ 6 groupes
V	<i>Fluoroquinolones</i>	Ciprofloxacine Lévofloxacine	<b>PDR:</b> I or R à tout
VI	<i>Aminoglycosides</i>	Amikacine Gentamicine Nétilmicine Tobramycine	
VII	<i>Polymyxines</i>	Colistine/polymyxine B	
VIII	<i>Autres</i>	Fosfomycine	

Magiorakos AP et al. CMI 2012, 18:268

# 16<sup>e</sup> Journée des Référents en Antibiothérapie



**lundi 30 août 2021**

MONTPELLIER, Le Corum

## Sur le plan microbiologique :

- **Ponction pleurale 17/03**

- ✓ 125 GB avec PM

Colistine <sup>1</sup>	2	2	4
------------------------	---	---	---

- ✓ pas de bactérie

- ✓ culture négative

- ✓ PCR 16S négative

- **ECBC 18/03**

- ✓ >25 PNN/champ, 5.10.6

- ✓ *P. aeruginosa*: antibiogramme ci-joint

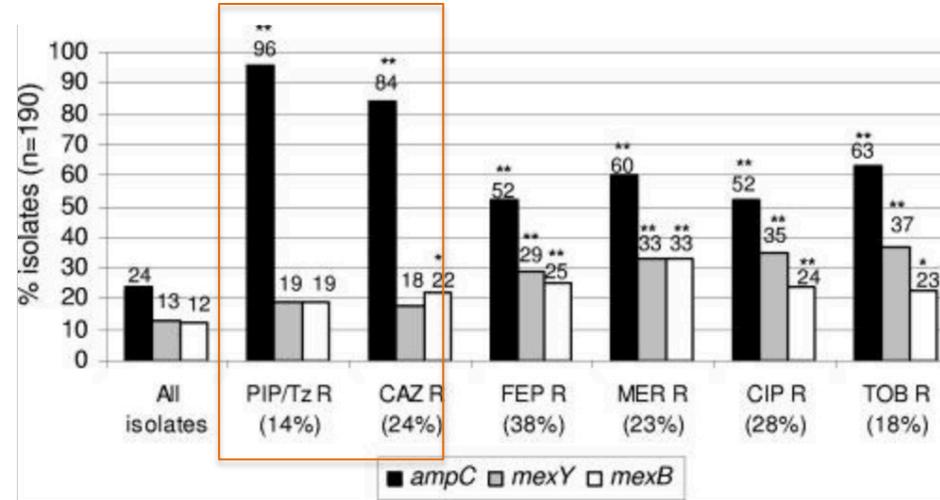
1. Interprétation valable pour la polymyxine B.  
 A. Les diamètres d'inhibition ne permettent pas de détecter toutes les résistances acquises, ce qui impose de déterminer la CMI en cas d'utilisation thérapeutique. Déterminer la CMI par dilution en milieu liquide (la micro-dilution est la méthode de référence). Les autres méthodes ne doivent plus être utilisées pour cet antibiotique.

Antibiogramme		1 : <i>Pseudomonas aeruginosa</i> CMI E-Test (mg/l)
Ticarcline	R	
Ticarcline + ac. clavulanique	R	
	R	
	R	
	R	24
Ceftazidime/Avibactam	S	8
Cefiderocol	S	0.032
Ceftolozane/Tazobactam	S	
Aztréonam	R	
Ciprofloxacine	R	
Imipénème	R	
Méropénème	R	32
Tobramycine	R	
Amikacine	R	
Ciprofloxacine	R	
Colistine	S	1

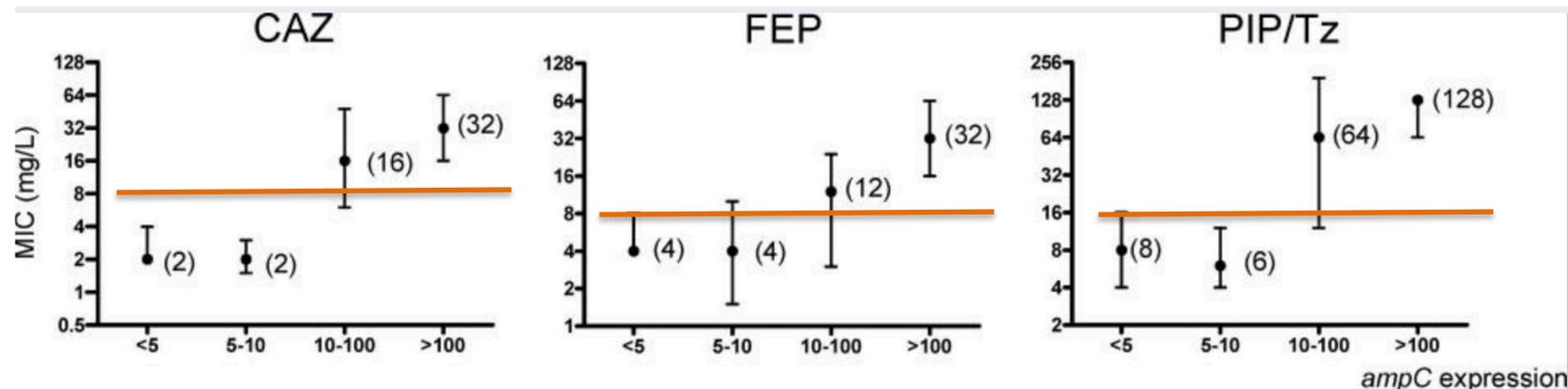
Mécanisme de résistance ? CMI de l'imipénème / relebactam ?

# Surproduction de l'enzyme AmpC

★ Mécanisme de résistance le plus fréquent chez les isolats cliniques de *P. aeruginosa* résistants à la **ceftazidime** ou à la **pipéracilline/tazobactam**



Cabot G et al., AAC, 2011



Cabot G et al., AAC, 2011

# Ceftolozane/tazobactam *versus* ceftazidime/avibactam

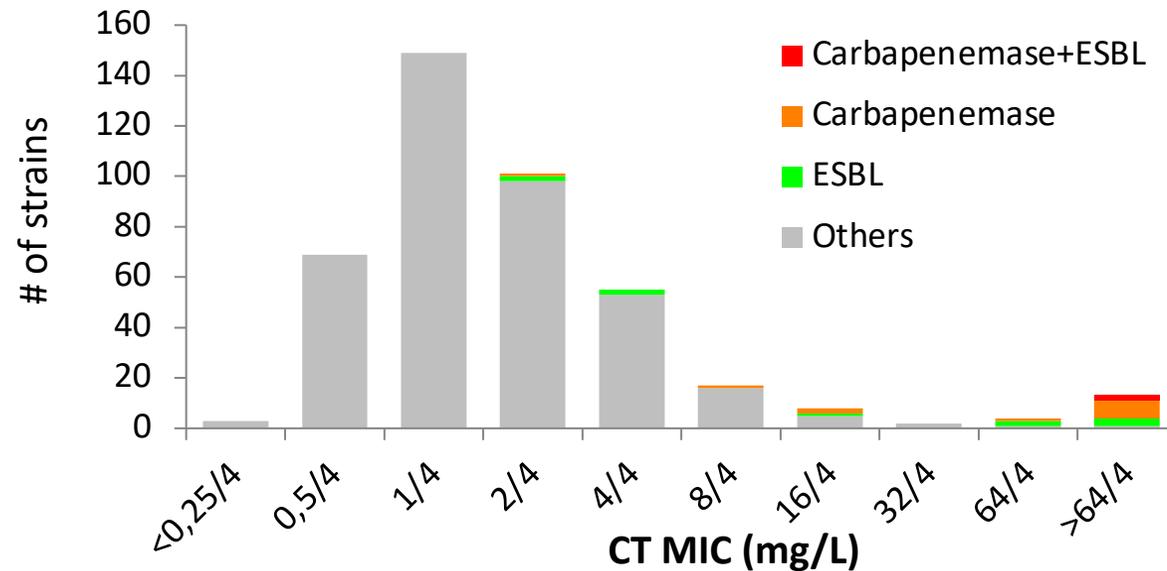
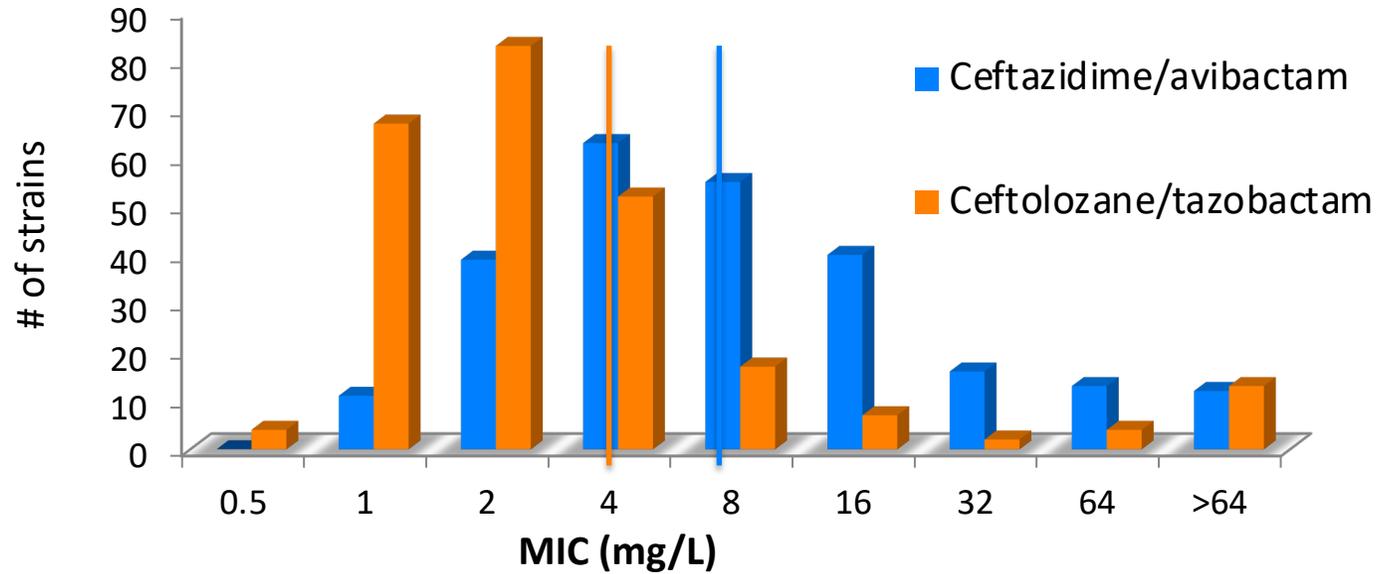
- Etude prospective réalisée en octobre **2015**
- 36 hôpitaux français,  $n= 420$  souches de *P. aeruginosa*
- Résistante à la **ceftazidime** ( $> 8$  mg/L) et/ou I ou R à l'**imipénème** ( $>4$ mg/L) (EUCAST, 2016)
- **90 %** des souches étaient sensibles au **C/T** *versus* **80.7 % CZA**
- Population **CAZ<sup>R</sup> et IPM<sup>R</sup>** ( $n=112$ )
  - **77.8 %** de souches sensibles à l'association ceftolozane/tazobactam
- **55.6%** des souches CZA<sup>R</sup> sont sensibles au **C/T** *versus* **14.3%** des souches C/T<sup>R</sup> sont sensibles au CZA



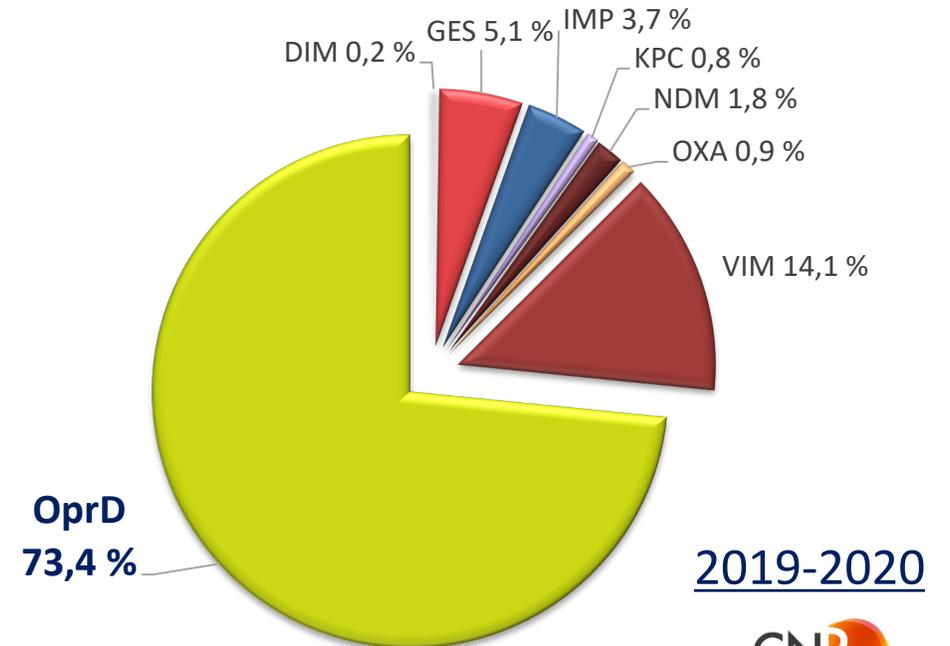
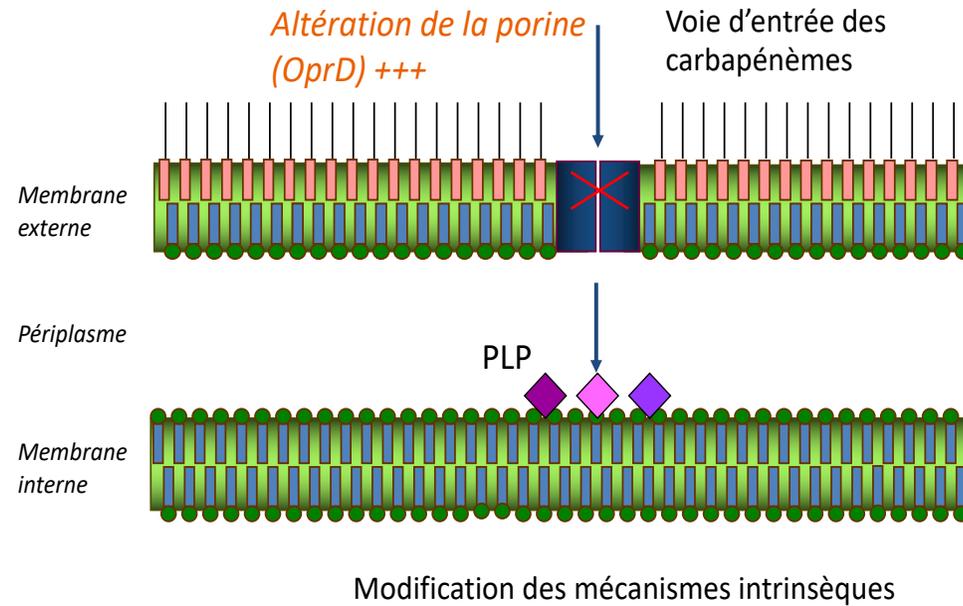
**Très bonne activité du C/T chez les souches multirésistantes**

*Fournier D, AAC, 2020*

# Ceftolozane/tazobactam *versus* ceftazidime/avibactam



# Résistance aux carbapénèmes en France



- $\frac{3}{4}$  des souches présentaient une altération de la porine OprD
- $\frac{1}{3}$  des souches produisaient une carbapénémase

# 16<sup>e</sup> Journée des Référents en Antibiothérapie



**lundi 30 août 2021**

**MONTPELLIER, Le Corum**

## Antibiothérapie anti-pyo toto-R :

-CEFTAZIDIME-AVIBACTAM (2g/8h) du 17 au 20/03 + COLIMYCINE (2 MUIx2/j) en nébulisation le 17/03 + TOBRAMYCINE IV (6 mg/kg/j soit 300 mg/j) du 19/03 au 25/03.

-20/03 : switch pour CÉFIDÉROCOL (2g/8h) devant acquisition de la résistance au CEFTAZIDIME-AVIBACTAM du pyo. Antibiogramme relu 48h plus tard finalement sensible au CEFTAZIDIME-AVIBACTAM → Décision de poursuivre CÉFIDÉROCOL + COLIMYCINE 9MUIx2/j en nébulisation avec embout buccal pour optimiser l'inhalation

-Poursuite CÉFIDÉROCOL ET COLIMYCINE en nébulisation 3x/j jusqu'au 28/03 inclus (10 jours au total). Amélioration clinique avec apyrexie le 20/03, baisse de la CRP. Relais avec nébulisations de COLIMYCINE à 2 MUI x2/jour jusqu'à la prochaine cure de chimiothérapie.

# 16<sup>e</sup> Journée des Référents en Antibiothérapie



**lundi 30 août 2021**

MONTPELLIER, Le Corum

## PRISE EN CHARGE D'UNE INFECTION NON COMPLIQUEE



# Facteurs de risque d'infection à *Pseudomonas*

## PATIENT RISK FACTORS

**CRITICALLY ILL  
OR  
SEPTIC SHOCK**

**AND/  
OR**

### Associated Comorbidities:

- Diabetes
- COPD
- Moderate/severe renal/liver disease
- Immunosuppression/neutropenia
- Elderly
- Solid tumor
- Structural lung disease
- Trauma
- Organ transplantation
- Hemodialysis

**AND/  
OR**

### Risk factors for *P. aeruginosa*

- Receipt of broad-spectrum antimicrobial therapy in last 90 days (mainly cephalosporines, fluoroquinolones or carbapenems)
- History of prolonged hospitalization and/or LTCFs
- Invasive devices
- Immunosuppression
- current or prior ICU admission

**Connaitre les  
FDR liés à l'hôte**



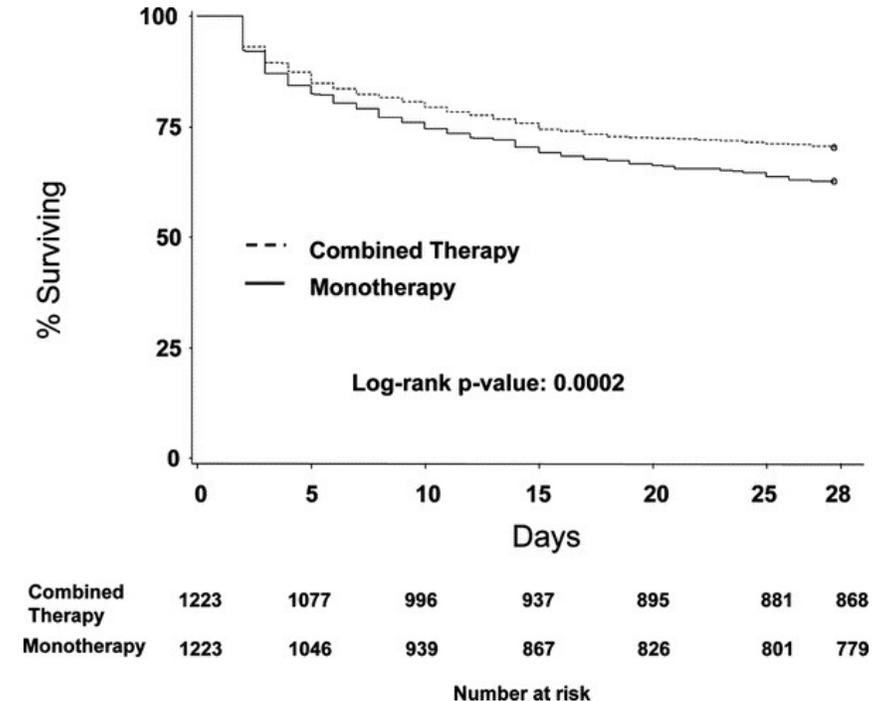
# Quel traitement en empirique : mono ou bithérapie?

## 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 2010



- Etude rétrospective multicentrique de cohorte: 28 ICU, 3 Pays
- Inclusion: 1996-2007
- 4 662 chocs septiques documentés traités en mono ou bithérapie
- Appariés à 1 223 cas recevant une bithérapie
- Documentation : Gram+ ou Gram-
- Objectif principal : mortalité à J28
- Résultats: **réduction de mortalité**
  - ✓ mortalité J28 = 29% si combinaison vs 36,3% si monothérapie
  - ✓ mortalité hospitalière= 37,4% si combinaison vs 47,8 % si monothérapie



# Quel traitement en empirique : mono ou bithérapie?

## *Pseudomonas aeruginosa* Bloodstream Infection: Importance of Appropriate Initial Antimicrobial Treatment

Scott T. Micek,<sup>1</sup> Ann E. Lloyd,<sup>1</sup> David J. Ritchie,<sup>1,2</sup> Richard M. Reichley,<sup>3</sup>  
Victoria J. Fraser,<sup>4</sup> and Marin H. Kollef<sup>5\*</sup> 2005

- Etude rétrospective de cohorte américaine
- Inclusion : 6 ans: 1997-2002
- 305 patients ayant une bactériémie à *P. aeruginosa*
- Mortalité hospitalière 21%
- Mortalité plus élevée en cas d'antibiothérapie initiale inadaptée : 30,7% vs 17,8%, p=0,018
- Antibiothérapie adaptée plus fréquente en cas de bithérapie que monothérapie: 79,4% vs 65,5%; p=0,011

Multivariate analysis of independent risk factors for hospital mortality<sup>a</sup>

Predictor	Adjusted odds ratio	95% CI	P value
Inappropriate initial antimicrobial treatment	2.04	1.42–2.92	0.048
Respiratory failure	5.18	3.30–8.13	<0.001
Circulatory shock	4.00	2.71–5.91	<0001

# Choix de l'antibiothérapie initiale?

- Le choix de la bêta-lactamine dépend des données d'épidémiologie locale, des données microbiologiques du patient et des antibiothérapies déjà reçues par celui-ci .
- Il est recommandé de choisir un antibiotique n'ayant pas été prescrit dans le mois précédent et d'éviter les carbapénèmes si d'autres molécules sont possibles.
- Les carbapénèmes ne sont pas recommandés en probabiliste chez un patient traité par un carbapénème (y compris l'ertapénème) dans le mois précédent.
- Il est recommandé de débiter une bithérapie (avec un aminoside) jusqu'à réception de l'antibiogramme en cas d'infection à *P. aeruginosa* avec signes de gravité .
- Les associations ceftazidime-avibactam et ceftolozane-tazobactam ne sont pas recommandées en traitement probabiliste.

# Quel traitement après documentation: Monothérapie –bithérapie ?

## Effectiveness of Combination Antimicrobial Therapy for *Pseudomonas aeruginosa* Bacteremia

Eric Chamot,<sup>1†</sup> Emmanuelle Boffi El Amari,<sup>2</sup> Peter Rohner,<sup>3</sup> and Christian Van Delden<sup>4\*</sup>

Institute of Social and Preventive Medicine<sup>1</sup> and Department of Microbiology and Genetics,<sup>4</sup> University of Geneva, and Department of Medicine<sup>2</sup> and Laboratory of Clinical Microbiology,<sup>3</sup> University Hospital Geneva, Geneva, Switzerland

2003

### Etude rétrospective

-115 bactériémies à *Pseudomonas aeruginosa*

-Période d'inclusion: 1988-1998

-Résultats:

Amélioration

- ✓ Survie à J30 si ATB adéquat vs inadéquat
- ✓ Bithérapie initiale vs monothérapie adaptée
- ✓ Après obtention de l'antibiogramme (J3-J5): pas d'avantage à la bithérapie

TABLE 5. Results of a stratified Cox proportional hazard model describing independent relations between both empirical and definitive antimicrobial therapy and risk of death during late follow-up<sup>a</sup>

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
Hospitalization on the surgical intensive care unit			
No	1.0		
Yes	3.2	1.2–8.9	0.02
Bacteremia of urinary or vascular origin			
No	1.0		
Yes	0.21	0.05–0.94	0.04

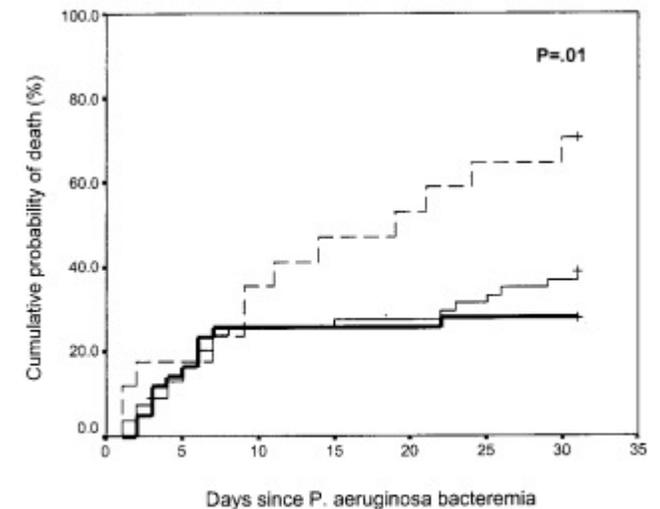


FIG. 1. Cumulative risk of death for patients who received adequate empirical combination therapy (bold solid line), adequate empirical monotherapy (narrow solid line), and inadequate empirical therapy (broken line).

# Quelle durée de traitement?

Durées des traitements anti-infectieux. Recommandations françaises SPILF et GPIIP

R. Gauzit<sup>a,\*</sup>, B. Castan<sup>b</sup>, E. Bonnet<sup>c</sup>, J.P. Bru<sup>d</sup>, R. Cohen<sup>e</sup>, S. Diamantis<sup>f</sup>, A. Faye<sup>g</sup>, H. Hitoto<sup>h</sup>, N. Issa<sup>i</sup>, D. Lebeaux<sup>j,k</sup>, P. Lesprit<sup>l</sup>, L. Maulin<sup>m</sup>, D. Poitrenaud<sup>n</sup>, J. Raymond<sup>o</sup>, C. Strady<sup>p</sup>, E. Varon<sup>q</sup>, R. Verdon<sup>r,s</sup>, F. Vuotto<sup>t</sup>, Y. Welker<sup>u</sup>, J.P. Stahl<sup>v</sup>

2021



**SURE,**  
THERE ARE TIMES WHEN  
SHORTER IS BETTER.

## Bactériémies et candidémies liées aux cathéters veineux centraux

### 1) Après ablation du cathéter et première hémoculture négative

- Staphylocoque à coagulase négative :
  - 3 jours si apyrexie et absence de matériel endovasculaire
  - La seule ablation du cathéter peut suffire en fonction de l'évolution clinique (sur avis spécialisé) – Avis d'expert
- Streptocoque, entérocoque, et bacilles à Gram négatif : 7 jours
- *Staphylococcus aureus* : 14 jours
- Si thrombophlébite septique : 21 jours
- *Candida spp* : 14 jours

### 2) Cathéter laissé en place associé à un verrou antibiotique :

- Streptocoque, entérocoque, staphylocoque à coagulase négative et bacilles à Gram négatif :
  - 10 jours de traitement systémique

Durée du verrou associé : 10 jours

### Bactériémies primitives non compliquées :

- Bacilles à Gram négatif (dont entérobactéries et BGN non-fermentants), streptocoques, entérocoques : 7 jours
- *S. aureus* et *Staphylococcus lugdunensis* : 14 jours



# Comment optimiser le traitement des infections à *Pseudomonas*

- Utilisation de posologies élevées dans les infections sévères
- Administration par voie intraveineuse prolongée ou continue après doses de charge pour les molécules suivantes :  
piperacilline-tazobactam, céfépime, ceftazidime, méropénème
- Ajustement posologique en fonction des dosages plasmatiques et de la CMI
  - ✓ mesure de la résiduelle si perfusion prolongée
  - ✓ équilibre si perfusion continue



# 16<sup>e</sup> Journée des Référents en Antibiothérapie



**lundi 30 août 2021**

MONTPELLIER, Le Corum

## CAS CLINIQUE 2

# 16<sup>e</sup> Journée des Référents en Antibiothérapie



**lundi 30 août 2021**

MONTPELLIER, Le Corum

## PRISE EN CHARGE D'UNE INFECTION COMPLEXE



# MULTIDRUG-RESISTANT *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

THREAT LEVEL **SERIOUS**



**32,600**  
Estimated cases  
in hospitalized  
patients in 2017



**2,700**  
Estimated  
deaths in 2017



**\$767M**  
Estimated attributable  
healthcare costs in 2017

*Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) causes many types of healthcare-associated infections, including pneumonia, bloodstream infections, urinary tract infections, and surgical site infections.

## WHAT YOU NEED TO KNOW

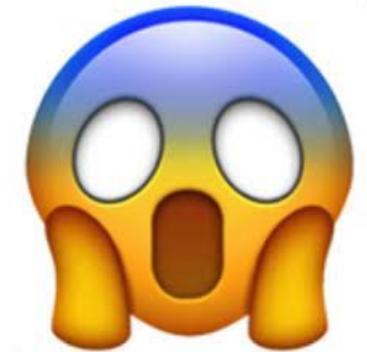
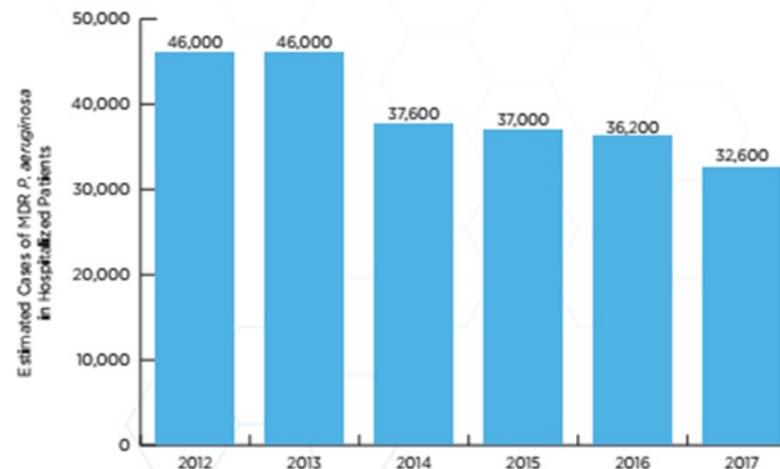
- *P. aeruginosa* infections usually occur in people in the hospital or with weakened immune systems. It is particularly dangerous for patients with chronic lung diseases.
- Some types of multidrug-resistant (MDR) *P. aeruginosa* are resistant to nearly all antibiotics, including carbapenems.
- Two to 3% of carbapenem-resistant *P. aeruginosa* carry a mobile genetic element that makes a carbapenemase enzyme. This enzyme makes carbapenem antibiotics ineffective. Mobile genetic elements are easily shared between bacteria, rapidly spreading resistance that destroys these important drugs.



U.S. Department of  
Health and Human Services  
Centers for Disease  
Control and Prevention

## CASES OVER TIME

Continued infection control and appropriate antibiotic use are important to maintain decreases in MDR *P. aeruginosa* infections.



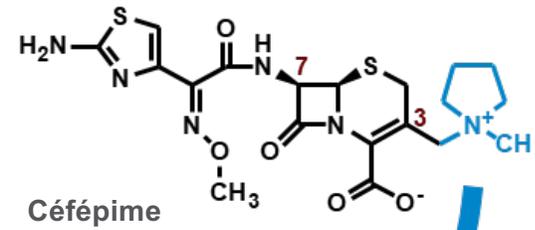
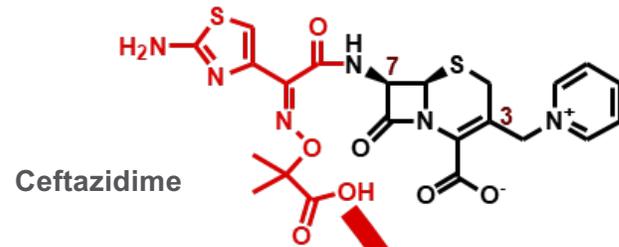
# CDC'S CONTAINMENT STRATEGY

CDC's Containment Strategy helps public health teams launch early, aggressive responses at the first sign of new or unusual resistance.

**Healthcare facilities, health departments, and CDC are on alert for antibiotic resistance.**



# Céfidérocol, (Fetcroja®)

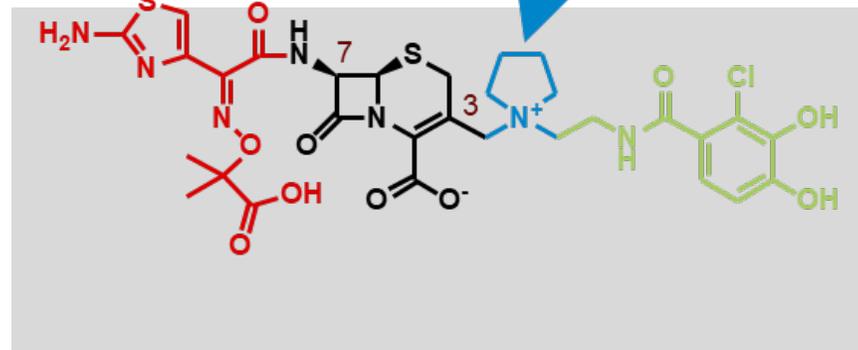


## Chaîne latérale en C<sub>3</sub>

- Facilite le passage à travers la membrane externe des BGN
- Limite l'affinité pour les bêta-lactamases

## Chaîne latérale en C<sub>7</sub>

- Renforce la stabilité vis-à-vis des bêta-lactamases



## Groupe ment catéchol

- Renforce encore la stabilité vis-à-vis des bêta-lactamases
- Fixe le fer libre

*Shionogi*

- ★ Céphalosporine sidérophore, groupement chlorocatéchol en position 3 de la chaîne latérale
- ★ Voie d'entrée de la molécule par les sidérophores selon la stratégie du cheval de Troie
- ★ Inhibiteur des  $\beta$ -lactamases de classes A, B, C et D
- ★ 2 g x 3 (infusion de 3h)

# Activité *in vitro* du céfidérocol chez *P. aeruginosa*

- 82 souches de *P. aeruginosa* MER<sup>R</sup>
- Grèce, 18 hôpitaux
- CMI<sub>50</sub>/CMI<sub>90</sub> = 0.12/0.5 mg/L

Falagas ME et al., JAC, 2017

- 262 souches de *P. aeruginosa* MDR
- 52 pays, 2014-2016
- CMI<sub>50</sub>/CMI<sub>90</sub> = 0.25/1 mg/L
- 199 souches MDR non-S C/T  
CMI<sub>50</sub>/CMI<sub>90</sub> = 0.25/2 mg/L
- 167 souches MDR non-S CZA  
CMI<sub>50</sub>/CMI<sub>90</sub> = 0.25/2 mg/L

Hackel MA et al., AAC, 2018

- 100 souches de *P. aeruginosa* IMPR
- Isolées de bactériémies, Taiwan (2016-17)
- CMI<sub>50</sub>/CMI<sub>90</sub> = 0.12/1 mg/L

Hsueh S-C et al., JAC, 2018

- 130 souches de *P. aeruginosa* CarbaR
- Isolées New-York, 2013-2014
- CMI<sub>50</sub>/CMI<sub>90</sub> = 0.5/1 mg/L

Iregui A et al., Microb Drug R, 2021

# Activité *in vitro* du céfidérocol chez *P. aeruginosa*

- 30 souches de *P. aeruginosa* productrices de **MBLs** (IMP, KPC, VIM, SPM, or GIM)
- 2012-2016
- **CMI<sub>50</sub>/CMI<sub>90</sub> = 0.5/2 mg/L**

Dobias J et al., *EJCMID*, 2017

Mechanism	No. of isolates with MIC (µg/ml) of:												% susceptible at MIC (µg/ml) of:		
	≤0.03	0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	≥128	2	4
<i>P. aeruginosa</i>															
VIM	1	2	10	4	6	4	1			1			1	93.3	93.3
IMP		5	4	7	3	1			3	2				80.0	80.0
GES		4	2	5	5	1	1	2						90.0	100
PER		1		2	2	3	2	1	2	2				66.7	73.3
NDM						2	3	3	1	1			1	45.5	72.7
VEB					4	3	2		1					90.0	90.0

Mushtaq S et al., *AAC*, 2020

- *P. aeruginosa* productrices de **MBLs**
  - 13 IMP- : 0.12-1 mg/L
  - 16 VIM- : 0.06-8 mg/L
  - 3 SPM-1 : 0.03-2 mg/L
  - GIM-1: 0.5 mg/L

Ito A et al., *AAC*, 2018

- IMP-1, VIM-1, VIM-2, VIM-6 : 0.125-0.5 mg/L
- **PER-1 : 4 mg/L**

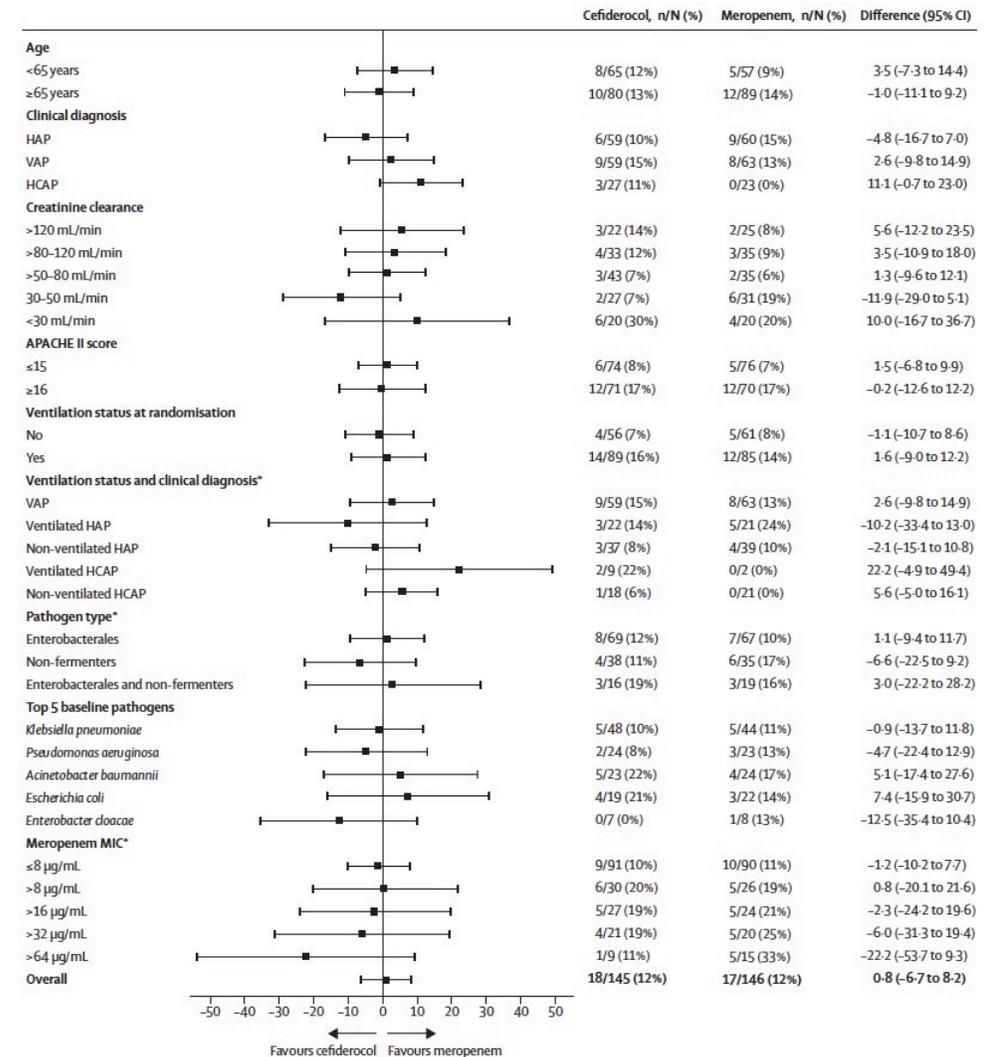
Ito A et al., *JAC*, 2016

- 4 GES- : 0.12-0.25 mg/L
- 4 IMP- : 1-2 mg/L
- 26 VIM- : 0.008-2 mg/L

Kazmierczak KM et al., *IJAA*, 2019

# Etude clinique de non-infériorité, APEKS-NP

- Céfiderocol (FDC) *versus* méropénème (MER) (2g x 3 perfusion de 3h)
- 76 centres, 17 pays 2017-2019
- Pneumopathie noscomiale
- 145 patients FDC et 147 MER
- 16% *P. aeruginosa*
- Efficacité clinique 65% FDC *versus* 67% MER
- Eradication bactérienne 41% FDC *versus* 42% MER
- Mortalité 12,4% FDC *versus* 11,6% MER



Wunderink RG et al. Lancet Infect Dis, 2021

# Etude CREDIBLE-CR

- Etude de phase 3 (Sept 2016-Avril 2019)
- 95 hôpitaux (16 pays)
- **Bacilles à Gram négatif résistants aux carbapénèmes** (n=152 patients)
- Céfidéocol 2g x 3 (n=101) *versus* meilleure ATB (n=49)
- PNP nosocomiale (n=45/22), cUTI (n=26/10), bactériémies (n=30/17)
- Céfidéocol MIC<sub>90</sub>= 2 mg/L *P. aeruginosa*
- 83% monothérapie FDC
- Efficacité clinique : chez les non-fermentants pas de différence entre les deux groupes (FDC= 45% *versus* 52%)
- Pas de différence de mortalité J14 et J28 entre les deux groupes en l'absence de *A. baumannii*

All patients	N=87†	N=40‡
<i>Acinetobacter baumannii</i>	37 (46%)	17 (45%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	27 (34%)	12 (32%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12 (15%)	10 (26%)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	5 (6%)	0
<i>Acinetobacter nosocomialis</i>	2 (3%)	0
<i>Enterobacter cloacae</i>	2 (3%)	0
<i>Escherichia coli</i>	2 (3%)	1 (3%)
Nosocomial pneumonia		
<i>A baumannii</i>	26/40 (65%)	10/19 (53%)
<i>P aeruginosa</i>	6/40 (15%)	5/19 (26%)
<i>K pneumoniae</i>	6/40 (15%)	5/19 (26%)
<i>S maltophilia</i>	5/40 (13%)	0
<i>A nosocomialis</i>	2/40 (5%)	0
<i>E cloacae</i>	2/40 (5%)	0
<i>E coli</i>	0	1/19 (5%)
Bloodstream infections or sepsis		
<i>K pneumoniae</i>	10/23 (44%)	4/14 (29%)
<i>A baumannii</i>	10/23 (44%)	7/14 (50%)
<i>P aeruginosa</i>	2/23 (9%)	3/14 (21%)
<i>E coli</i>	1/23 (4%)	0
Complicated urinary tract infections		
<i>K pneumoniae</i>	11/17 (65%)	3/5 (60%)
<i>P aeruginosa</i>	4/17 (24%)	2/5 (40%)
<i>A baumannii</i>	1/17 (6%)	0
<i>E coli</i>	1/17 (6%)	0

Bassetti M et al. Lancet ID, 2021

# Carbapénèmases chez *P. aeruginosa*

1980's



## Classe A Pénicillinases

- TEM-, LCR-
- SHV-, PSE- (CARB-)

1990's



## BLSE

- TEM-, SHV-2a, -12, CTX-M-
- PER-, VEB-, GES-, BEL-
- PME-

2000's



## Carbapénèmases

- KPC-2
- **GES-2, -4, -5, -6, -14, -18, -20, -21**  
-24, -27, -39

## Classe B

### Carbapénèmases

- **IMP-**
- **VIM-**
- **NDM-**
- DIM-, SPM, AIM-
- GIM-, SIM-, FIM-
- HMB-, KHM-

## Classe D: Oxacillinases

### Pénicillinases

- OXA-1, -2, -3, -4, -10...

### BLSE : ES-OXA

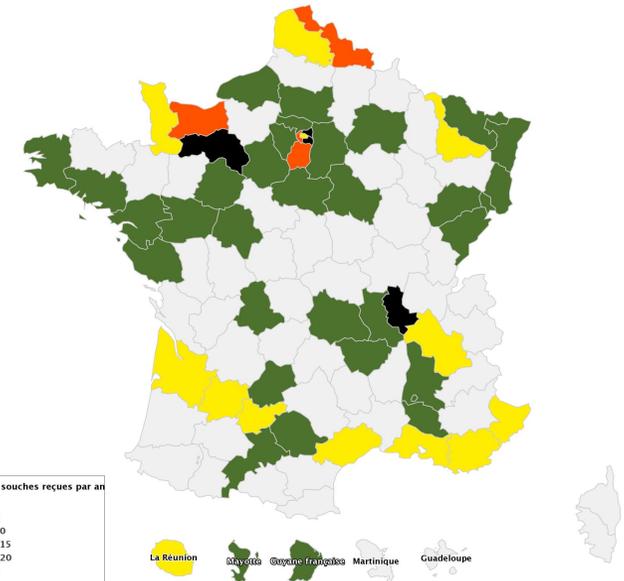
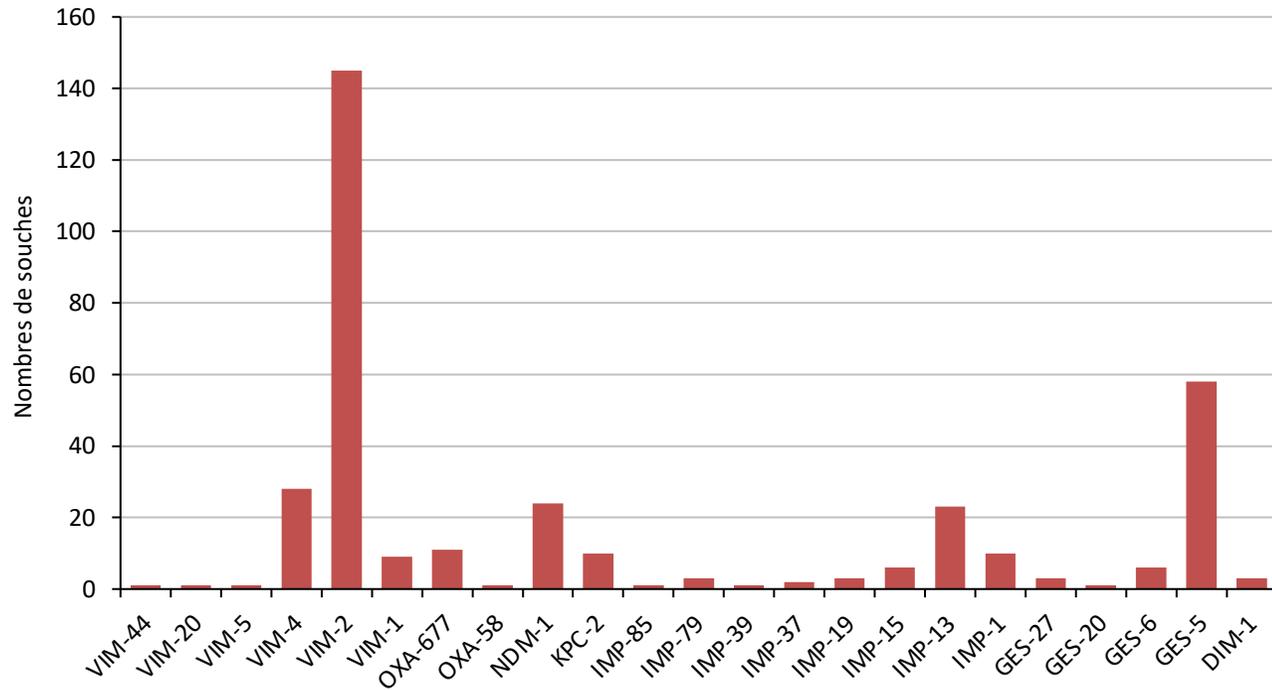
- Dérivés OXA-1: -31
- Dérivés OXA-2: -15, -34, -36, 141, -161, 210
- Dérivés OXA-10: -11, -14, -16, -17, -19, 28, 35,...

### Carbapénèmases

- OXA-198
- OXA-variants

# Carbapénèmases chez *P. aeruginosa* en France

2019-2020

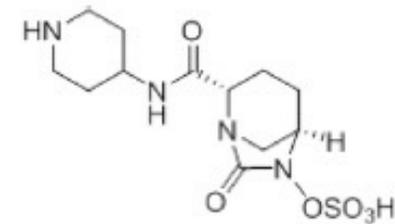


2019-2020

- Prédominance des carbapénèmases de type VIM-

# Imipénème/cilastatine/relebactam (RECARBRIO®)

- 500 mg imipénème/500 mg cilastatine/250 mg relebactam x 4 (IV 30 min)
- Elimination urinaire sous forme inchangée
- Relebactam: inhibiteur pipéridine analogue diazabicyclooctane (DABO)
  - Non  $\beta$ -lactamine
  - Absence d'activité antibactérienne
  - Inhibiteur des  **$\beta$ -lactamases de classes A et C**
  - Absence d'activité contre les MBLs (IMP, VIM, NDM,...)
  - Activité variable contre les classes D (oxacillinases)

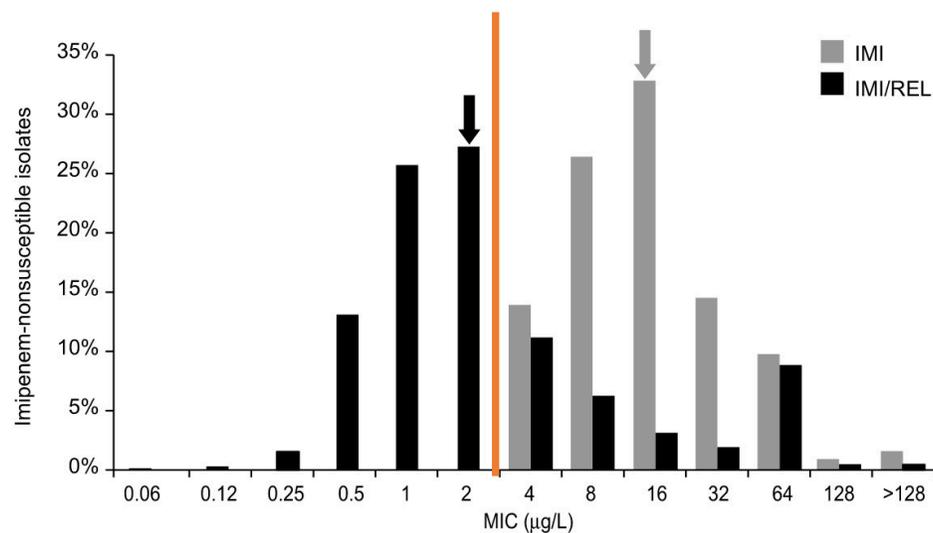


→ **Cible : Baisse de production de la porine OprD +/- surproduction de AmpC (céphalosporinase)**

# Activité *in vitro* de l'imipénème/cilastatine/relebactam

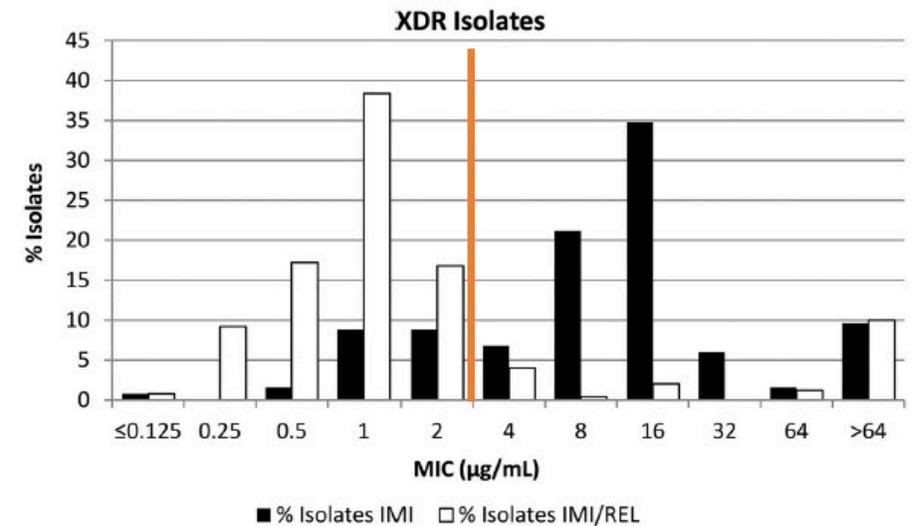
- ★ Souches isolées de bactériémies et d'infections respiratoires ( $n=759$ )
  - 95.7% de sensibilité
  - Diminution de **3-4 fois des CMI** de l'imipénème en présence du relebactam

*Horner C et al. JAC, 2019*



$n= 4\ 650$  souches

*Young K et al. BMC, 2019*



- ★ Etude espagnole (hôpital,  $n=17$ )
  - $n=185$  souches XDR
  - **86.4 %** de sensibilité en présence du relebactam

*Fraile-Ribot PA et al. AAC, 2020*

# Activité *in vitro* de l'imipénème/cilastatine/relebactam

Strain	Resistance mechanism	MIC (mg/liter)	
		IMI	IMI-REL
PAO1	Wild type	0.5	0.125
PAO1 $\Delta dacB$	AmpC $\uparrow$	1	0.125
PAO $\Delta dacC$	AmpC $\uparrow$	0.5	0.125
PAO $\Delta dacB \Delta dacC$	AmpC $\uparrow$	1	0.125
PAO $\Delta dacB \Delta dacC \Delta pbpG$	AmpC $\uparrow$	0.125	0.125
PAO $\Delta ampD$	AmpC $\uparrow$	0.5	0.125
PAO $\Delta ampD \Delta ampDh2 \Delta ampDh3$	AmpC $\uparrow$	0.5	0.0625
PAO $\Delta dacB \Delta ampD$	AmpC $\uparrow$	1	0.125
PAOD1 ( <i>oprD</i> <sup>-</sup> )	OprD <sup>-</sup>	8	0.25
PAO $\Delta mexR$	MexAB-OprM $\uparrow$	0.5	0.125
PAO $\Delta nfxB$	MexCD-OprJ $\uparrow$	0.5	0.125
PAO $\Delta mexZ$	MexXY $\uparrow$	1	0.125
PAO $\Delta ampD \Delta mexR$	AmpC $\uparrow$ + MexAB-OprM $\uparrow$	0.5	0.125
PAOD1 $\Delta ampD$	OprD <sup>-</sup> + AmpC $\uparrow$	8	0.5
PAOD1 $\Delta dacB$	OprD <sup>-</sup> + AmpC $\uparrow$	8	0.5
PAOD $\Delta mexR$	OprD <sup>-</sup> + MexAB-OprM $\uparrow$	8	0.5
PAOD $\Delta mexZ$	OprD <sup>-</sup> + MeXY $\uparrow$	16	1

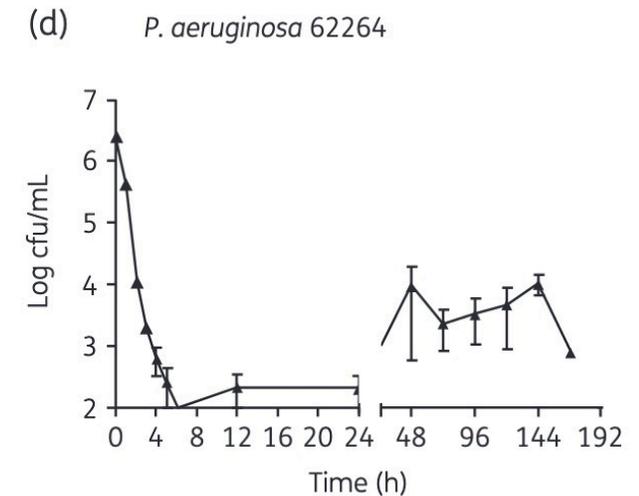
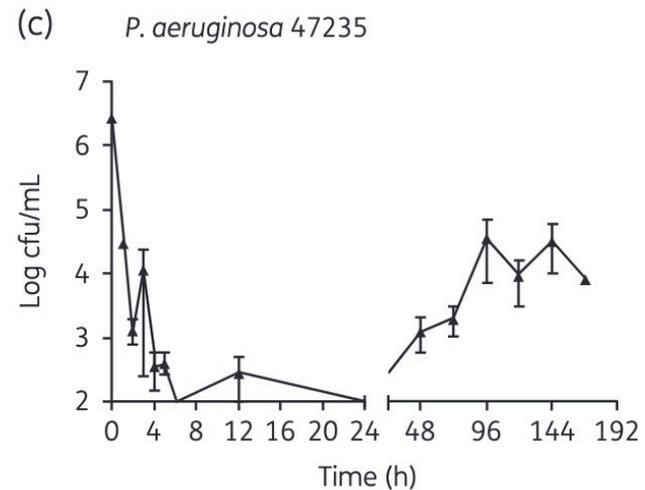
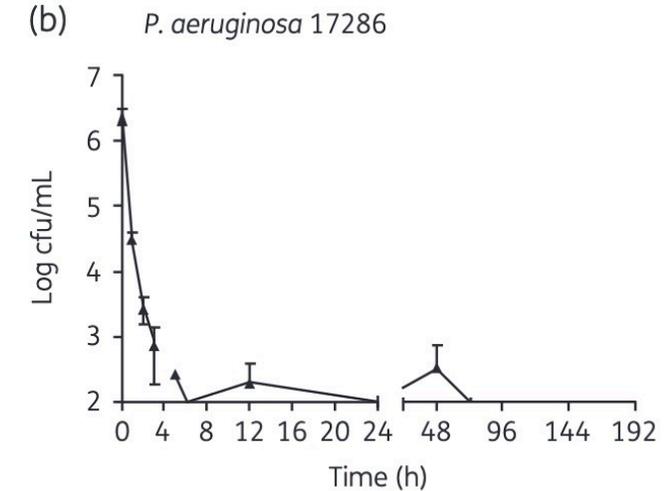
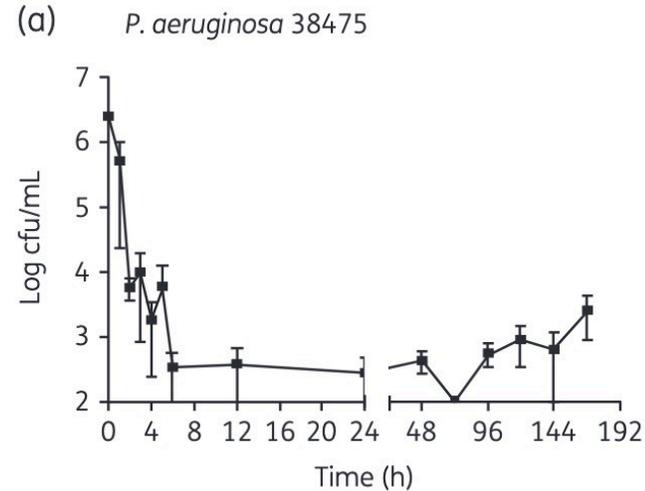
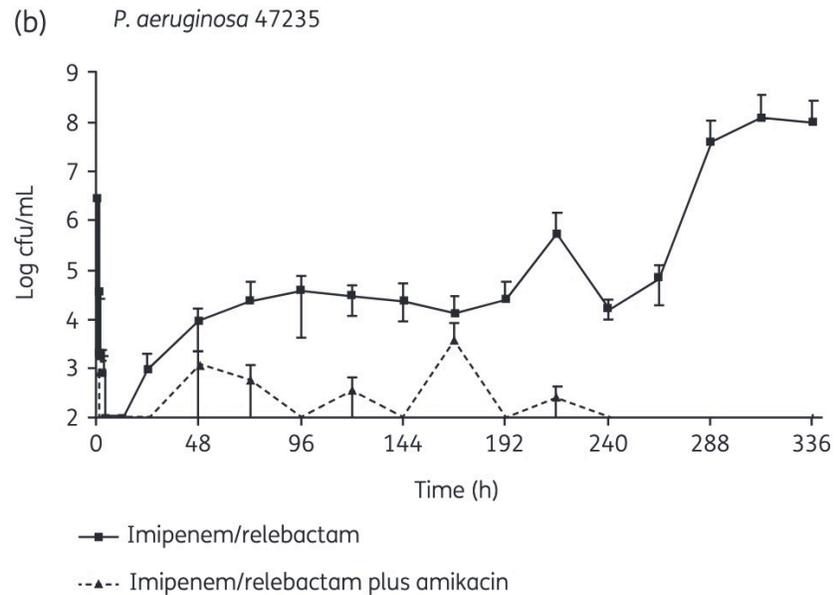
## ★ Résistance à l'imipénème/relebactam

- **Métallo- $\beta$ -lactamases** (IMP, VIM, ...)
- Classe A carbapénémase **GES-5**
- Variants de AmpC ?
- Variants PBP-2/ PBP-3 ?

Fraile-Ribot PA *al.* AAC, 2020

# Activité *in vitro* de l'imipénème/cilastatine/relebactam

- Liaison aux protéines plasmatisque du **relebactam 22%**



Simulation d'un traitement de 7 et 14 jours

# Etudes cliniques, imipénème/cilastatine/relebactam

## RESTORE IMI-2

- Imipénème/cilastatine/relebactam (500/500/250mg) (*n*=268) *versus* pipéracilline/tazobactam (4g/500mg) (*n*=269)
- **HAP et VAP chez l'adulte**
- *K. pneumoniae* (25.6%), *P. aeruginosa* (18.9%), *A. baumannii* complex (15.7%), *E. coli* (15.5%)
- *P. aeruginosa* :
- Evolution clinique favorable à 7 jours : 41,2% (PTZ) *versus* 60,4% (IPR)
- Mortalité à 28 jours 32,4% (PTZ) *versus* 14,6% (IPR)

Titov I et al. CID, 2020

## RESTORE IMI-1

- Imipénème/cilastatine/relebactam (500/500/250mg) *versus* imipénème (500/500mg) /colistine (*n*=47)
- infections associées avec une souche résistante aux carbapénèmes chez l'adulte (cUTI, HAP, VAP, cIAI)
- *P. aeruginosa* (77%), *K. pneumoniae* (16%), Autres entérobactéries (6%)
- Evolution clinique favorable à 7 jours  
*P. aeruginosa*: 81% (IPR) *versus* 63% (I/col)
- Mortalité à 28 jours (toutes espèces) : 9,5% (IPR) *versus* 30% (I/col)

Motsch J et al. CID, 2020

# Traitement des *Pseudomonas* R

Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum  $\beta$ -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-*P. aeruginosa*)



**Recommended Antibiotic Treatment Options for Difficult-to-Treat *Pseudomonas aeruginosa*, Assuming In Vitro Susceptibility to Agents in Table**

Source of Infection	Preferred Treatment	Alternative Treatment if First-line Options not Available or Tolerated
Cystitis	Ceftolozane-tazobactam, ceftazidime-avibactam, imipenem-relebactam, cefiderocol, or a single dose of an aminoglycoside	Colistin
Pyelonephritis or complicated urinary tract infection <sup>a</sup>	Ceftolozane-tazobactam, ceftazidime-avibactam, imipenem-cilastatin-relebactam, and cefiderocol	Once-daily aminoglycosides
Infections outside of the urinary tract	Ceftolozane-tazobactam, ceftazidime-avibactam, or imipenem-cilastatin-relebactam	Cefiderocol Aminoglycoside monotherapy: limited to uncomplicated bloodstream infections with complete source control <sup>b</sup>

<sup>a</sup>A complicated urinary tract infection (UTI) is defined as a UTI that occurs in association with a structural or functional abnormality of the genitourinary tract, or any UTI in a male patient.  
<sup>b</sup>Uncomplicated bloodstream infections include a bloodstream infection that is due to a urinary source or a catheter-related bloodstream infection with removal of the infected vascular catheter.

**Suggested Dosing of Antibiotics for the Treatment of Extended-spectrum  $\beta$ -Lactamase-Producing Enterobacterales, Carbapenem-resistant Enterobacterales, and *Pseudomonas aeruginosa* With Difficult-to-Treat Resistance Infections**

Agent	Adult Dosage, Assuming Normal Renal and Liver Function
Amikacin	Cystitis: 15 mg/kg/dose <sup>a</sup> IV once All other infections: 20 mg/kg/dose <sup>a</sup> IV $\times$ 1 dose; subsequent doses and dosing interval based on pharmacokinetic evaluation
Amoxicillin-clavulanate	Cystitis: 875 mg (amoxicillin component) PO every 12 hours
Cefiderocol	2 g IV every 8 hours, infused over 3 hours
Ceftazidime-avibactam	2.5 g IV every 8 hours, infused over 3 hours
Ceftazidime-avibactam and aztreonam (infused together)	Ceftazidime-avibactam: 2.5 g IV every 8 hours, infused over 3 hours <i>plus</i> Aztreonam: 2 g IV every 8 hours, infused over 3 hours
Ceftolozane-tazobactam	Cystitis: 1.5 g IV every 8 hours, infused over 1 hour All other infections: 3 g IV every 8 hours, infused over 3 hours
Ciprofloxacin	400 mg IV every 8 hours or 750 mg PO every 12 hours
Colistin	Refer to international consensus guidelines on polymyxins <sup>10</sup>
Eravacycline	1 mg/kg/dose IV every 12 hours
Ertapenem	1 g IV every 24 hours, infused over 30 minutes
Fosfomycin	Cystitis: 3 g PO $\times$ 1 dose
Gentamicin	Cystitis: 5 mg/kg/dose <sup>a</sup> IV once All other infections: 7 mg/kg/dose <sup>a</sup> IV $\times$ 1 dose; subsequent doses and dosing interval based on pharmacokinetic evaluation
Imipenem-cilastatin	Cystitis (standard infusion): 500 mg IV every 6 hours, infused over 30 minutes All other infections (extended-infusion): 500 mg IV every 6 hours, infused over 3 hours
Imipenem-cilastatin-relebactam	1.25 g IV every 6 hours, infused over 30 minutes
Levofloxacin	750 mg IV/PO every 24 hours
Meropenem	Cystitis (standard infusion): 1 g IV every 8 hours All other infections (extended-infusion): 2 g IV every 8 hours, infused over 3 hours

# Pneumonies à BGN R : intérêt des ATB nébulisés

**R3.6 – Dans le cadre des pneumonies documentées à bacilles à Gram négatif multirésistants, définis comme sensibles à la colimycine et/ou aux aminosides et lorsqu’aucun autre antibiotique n’est efficace, il faut probablement administrer la colimycine (colistiméthate sodique) et/ou un aminoside par voie nébulisée.**

**GRADE 2+, ACCORD FORT**

## Argumentaire :

Parmi les études publiées ces 10 dernières années, quatre études contrôlées et randomisées (136-139) (de qualité méthodologique faible à modérée) sur sept (136-142) ont conclu à un impact favorable de l’administration nébulisée d’aérosols d’antibiotiques en termes de guérison clinique (136,139) et microbiologique (137-139) dans le cadre des PAVM. Par la suite, trois méta-analyses (71,143,144) (de qualité méthodologique allant de très bas à modérée) ont conclu à un bénéfice de l’utilisation des antibiotiques en aérosol pour la guérison clinique ((RR : 1,29 IC 95 % [1,13-1,47]) (71); (RR : 1,57 ; IC 95% [1,14-2,15]) (143) ; (RR : 1,23 ; IC 95 % [1,05-1,43]) (144)). Une seule méta-analyse a conclu à une supériorité des antibiotiques nébulisés en termes de réponse microbiologique (143). Deux études positives (en termes de guérison clinique et microbiologique pour la première (139) et de guérison microbiologique uniquement pour la seconde (137)) n’étaient pas incluses dans les méta-analyses. Aucune des méta-analyses n’a démontré un effet favorable des antibiotiques inhalés sur la mortalité. Cependant, Valachis *et al.* ont montré un bénéfice sur la mortalité induite par le sepsis (RR : 0,58 ; IC 95 % [0,34-0,96] ; qualité méthodologique très faible).

- ✓ Difficulté à évaluer l’impact sur la mortalité
- ✓ Bénéfices en termes de réduction d’émergence : 5 études
- ✓ Hétérogénéité des études: posologie, ATB systémique associée
- ✓ Effet délétère chez les patients les plus hypoxémiques

Recommandations formalisées d’experts

## PNEUMONIES ASSOCIÉES AUX SOINS DE RÉANIMATION



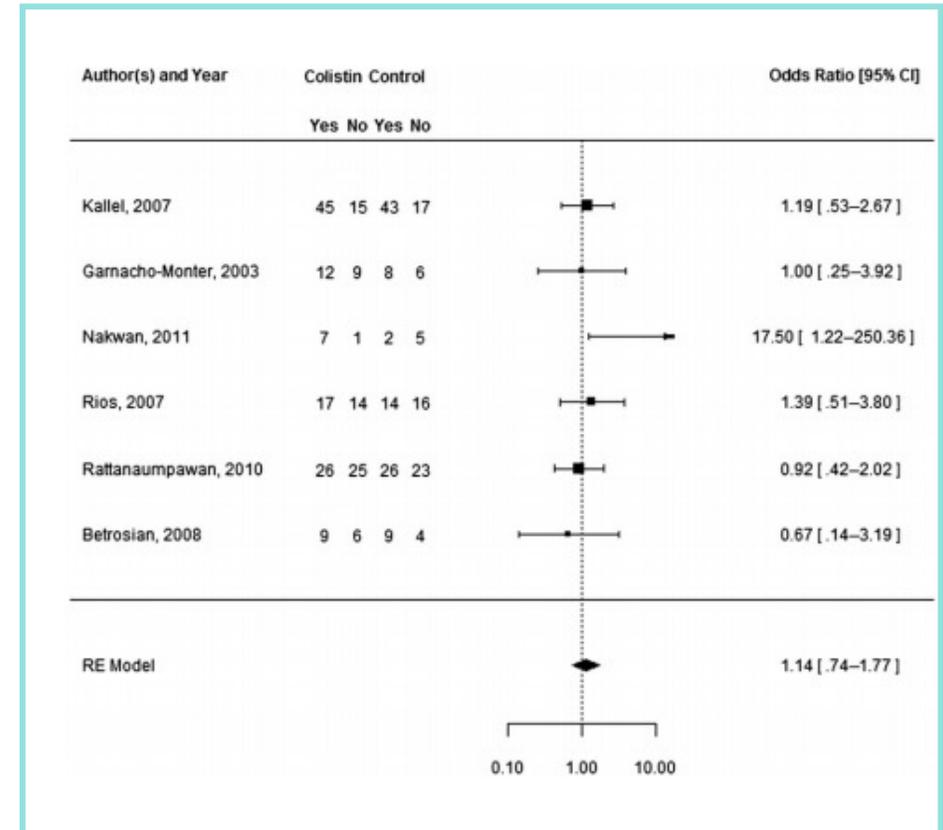
# Colistine et PAVM

## What Is the Efficacy and Safety of Colistin for the Treatment of Ventilator-Associated Pneumonia? A Systematic Review and Meta-Regression

Diana F. Florescu,<sup>1</sup> Fang Qiu,<sup>2</sup> Megan A. McCartan,<sup>3</sup> Cezarina Mindru,<sup>1</sup> Paul D. Fey,<sup>4</sup> and A. C. Kalil<sup>1</sup>

### Résultats des 6 études contrôlées

Réponse clinique	Pas de différence significative
Réponse microbiologique	Tendance à meilleure réponse
Mortalité	Pas de différence significative
Durée de séjour	Pas de différence
Toxicité ( rénale, neurologique)	Pas de différence



# Colistine et PAVM

## What Is the Efficacy and Safety of Colistin for the Treatment of Ventilator-Associated Pneumonia? A Systematic Review and Meta-Regression

Diana F. Florescu,<sup>1</sup> Fang Qiu,<sup>2</sup> Megan A. McCartan,<sup>3</sup> Cezarina Mindru,<sup>1</sup> Paul D. Fey,<sup>4</sup> and A. C. Kalil<sup>1</sup>

Variables	Studies, No. (Patients, No.)	Efficacy of Colistin, % (95% CI)
Adult patients only	13 (409)	71 (.62–.79)
By route of administration		
Intravenous	9 (178)	66 (.58–.74)
Aerosolized	3 (121)	80 (.60–.999)
Intravenous + aerosolized	3 (130)	78 (.71–.85)

### Résultats 14 études observationnelles

<b>Réponse clinique</b>	72%
<b>Réponse microbiologique</b>	61% : 46% en IV vs 73% nébulisé
<b>Mortalité</b>	34% : 29 % en réa
<b>Durée de séjour</b>	Hospit: 70,9 jours - Réa: 34,5 jours
<b>Toxicité</b>	Rénale: 5,7% - Respiratoire et Neuro: 0%

# Colistine: modalités d'administration

## Population Pharmacokinetic Analysis of Colistin Methanesulfonate and Colistin after Intravenous Administration in Critically Ill Patients with Infections Caused by Gram-Negative Bacteria<sup>∇†</sup>

D. Plachouras,<sup>1\*</sup> M. Karvanen,<sup>2</sup> L. E. Friberg,<sup>3</sup> E. Papadomichelakis,<sup>4</sup> A. Antoniadou,<sup>1</sup> I. Tsangaris,<sup>4</sup> I. Karaikos,<sup>1</sup> G. Poulakou,<sup>1</sup> F. Kontopidou,<sup>1</sup> A. Armaganidis,<sup>4</sup> O. Cars,<sup>2</sup> and H. Giamarellou<sup>1</sup>

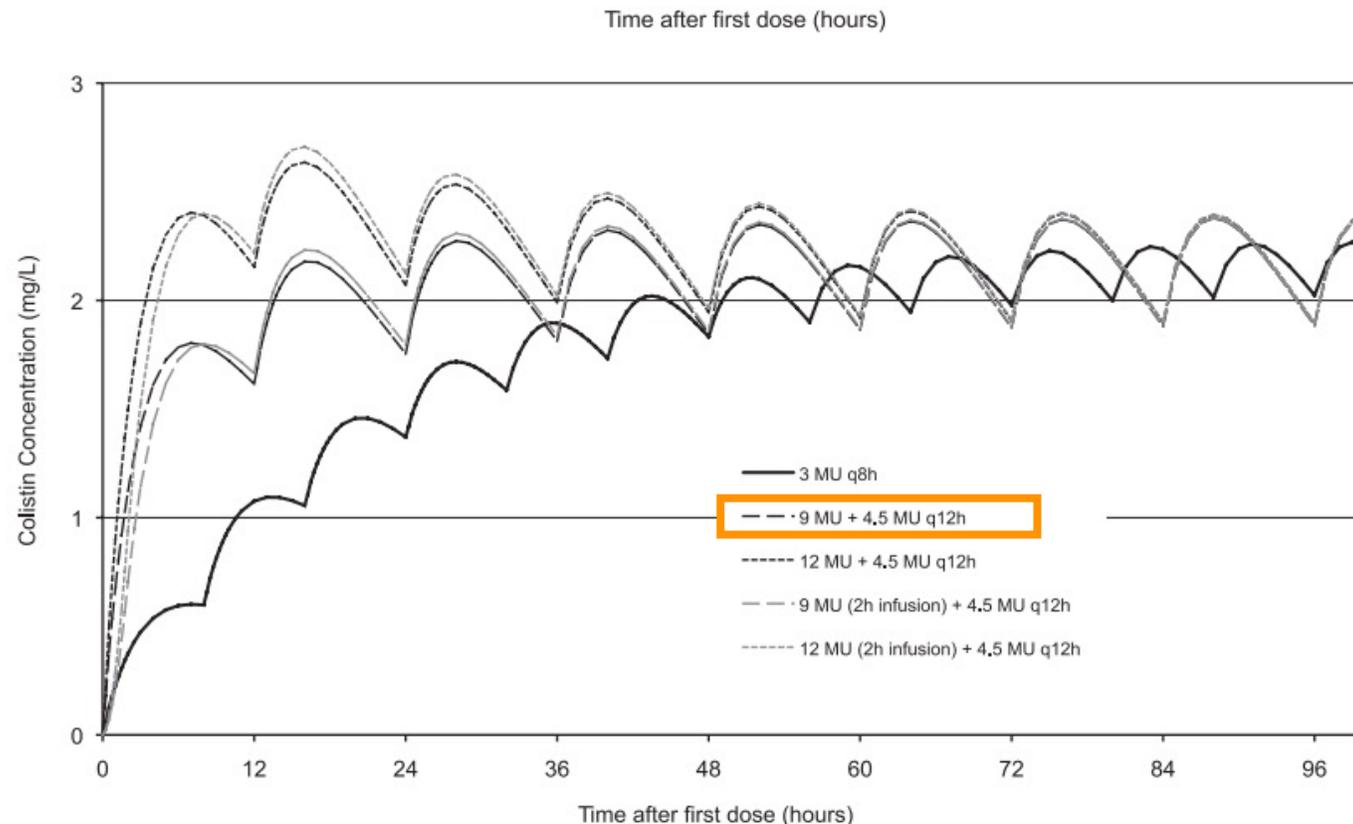


FIG. 4. Model-predicted CMS (A) and colistin (B) concentrations in a typical patient following the use of the current dosing regimen (3 MU as a 15-min infusion of CMS every 8 h [q8h]) and alternative dosing regimens with loading doses of 9 or 12 MU CMS as infusions of 15 min or 2 h and a maintenance dose of 4.5 MU CMS every 12 h (q12h).

Schéma optimal

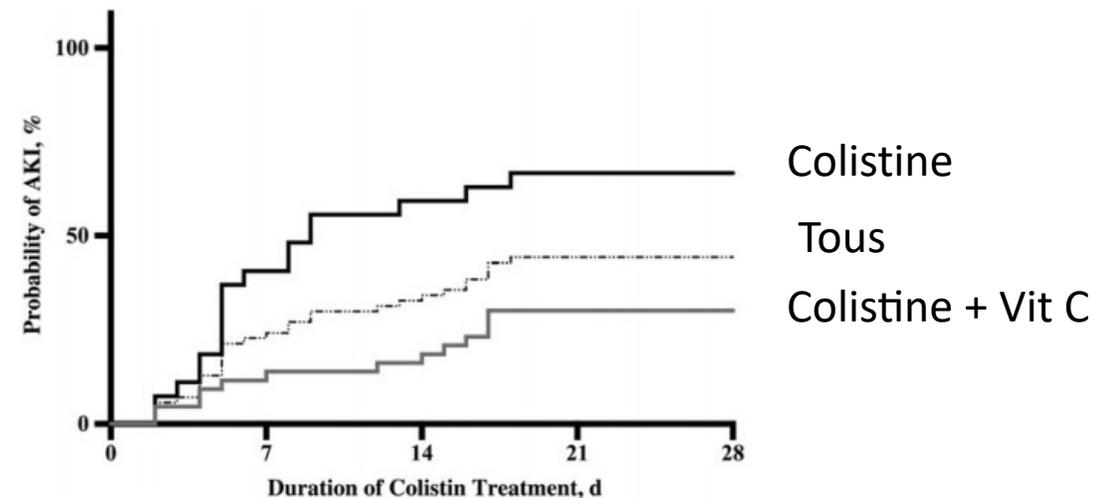
DDC : 9MUI

puis 4,5 MUI X 2/ 24H

## Colistin-associated Acute Kidney Injury in Severely Ill Patients: A Step Toward a Better Renal Care? A Prospective Cohort Study

Lidia Dalfino,<sup>1</sup> Filomena Puntillo,<sup>1</sup> Maria Josephine Mura Ondok,<sup>1</sup> Adriana Mosca,<sup>2</sup> Rosa Monno,<sup>3</sup> Sara Coppolecchia,<sup>1</sup> Maria Luigia Spada,<sup>1</sup> Francesco Bruno,<sup>1</sup> and Nicola Brienza<sup>1</sup>

- Etude prospective observationnelle
- 70 patients traités
- Dose médiane: 9 MUI
- 31 patients ont développé une insuffisance rénale
- Facteur protecteur rénale = adjonction de Vit C 2g x 3/j



# Colistine et Résistance

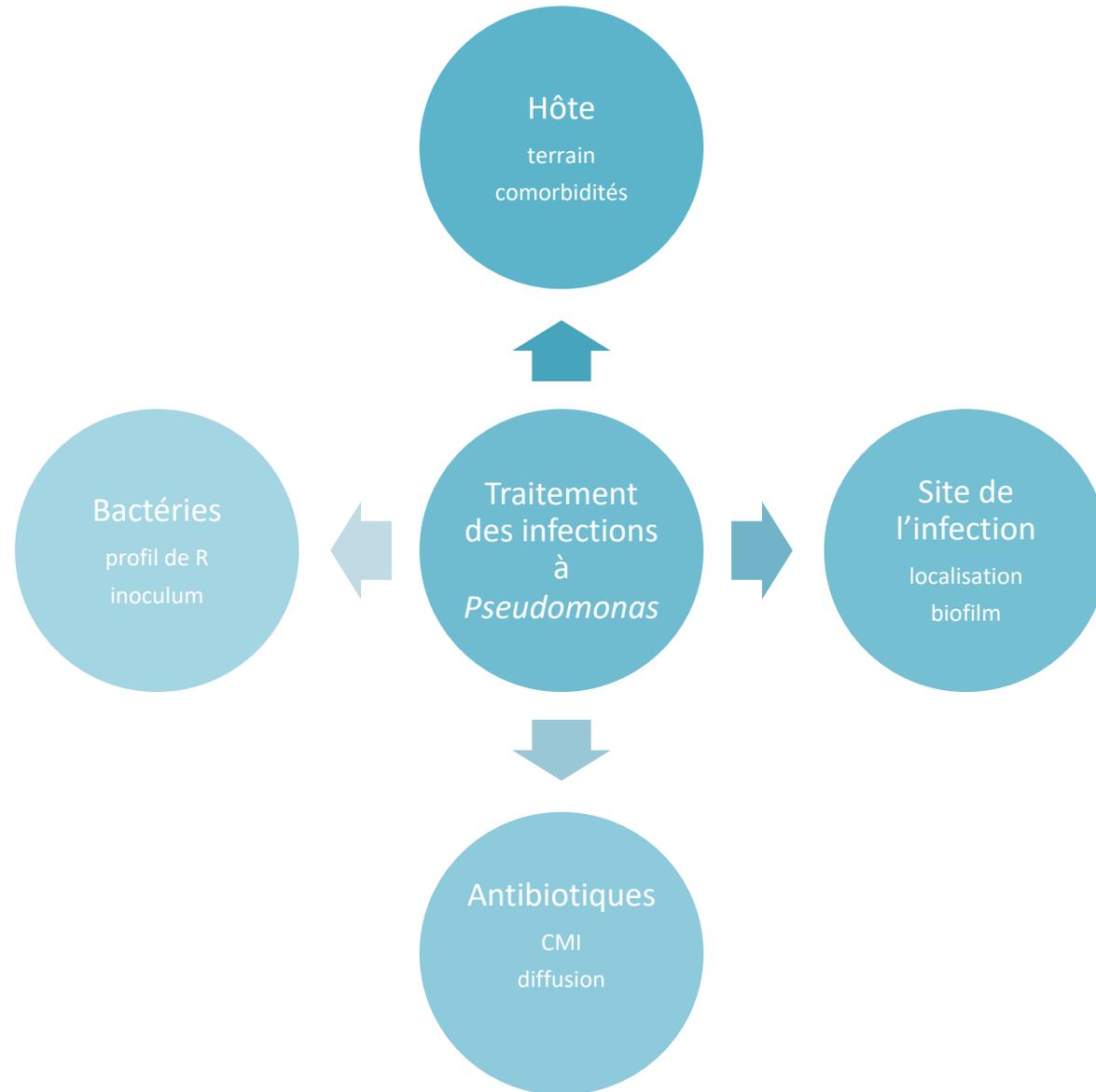
- Bas à haut niveaux de résistance **8-512 mg/L**
- Taux de résistance encore faible en **France** (moins de 5%)
- Rapport de SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2009-2012)

organism	United states		Europe + Turkey + Israel
	2009-12	2015-17	2009-12
<i>P.aeruginosa</i>	1.1%	0.2%	1%
<i>K. pneumoniae</i>	2.7%	<b>21.8%</b>	3.6%
<i>K. pneumoniae</i> (ESBL)	<b>11.5%</b>		<b>7.8%</b>
<i>E. coli</i>	0.3%		0.1%
<i>A. baumannii</i>	<b>4.8%</b>		<b>2.7%</b>

*Sader H J et al. AAC. 2014 & 2018*

- Chez *P. aeruginosa* la résistance aux polymyxines est uniquement associée à des mutations **chromosomiques**

# Traitement des infections à *Pseudomonas*: en conclusion



# 16<sup>e</sup> Journée des Référents en Antibiothérapie



**lundi 30 août 2021**

MONTPELLIER, Le Corum



**Bon antibiotique**

**Bon moment**

**Bonne dose**

**Bonne durée**

# 16<sup>e</sup> Journée des Référents en Antibiothérapie



**lundi 30 août 2021**

MONTPELLIER, Le Corum

**Merci de votre attention**