

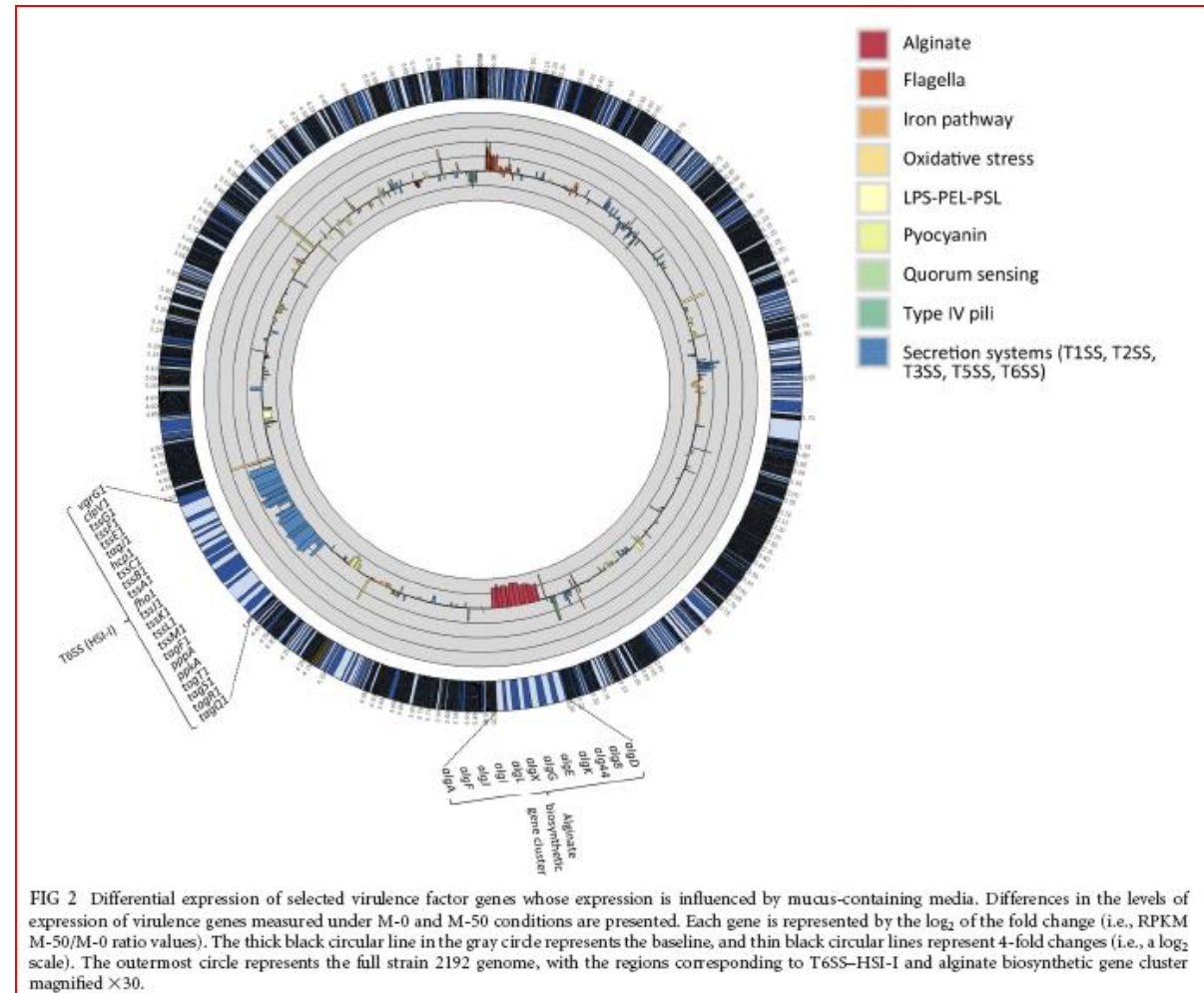
Traitement des infections à *Pseudomonas aeruginosa* multi-résistant

David Bouteille

Maladies Infectieuses et Tropicales – CHU de Nantes

Génome de *Pseudomonas aeruginosa* :

- Core stable : 90 %
- **10 % hypervariable : virulence, résistance, adaptation à l'environnement, adaptations métaboliques, biofilm...**



Nouvelle définition : la résistance difficile à traiter

Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE



Impact of Difficult-to-Treat Resistance in Gram-negative Bacteremia on Mortality: Retrospective Analysis of Nationwide Surveillance Data

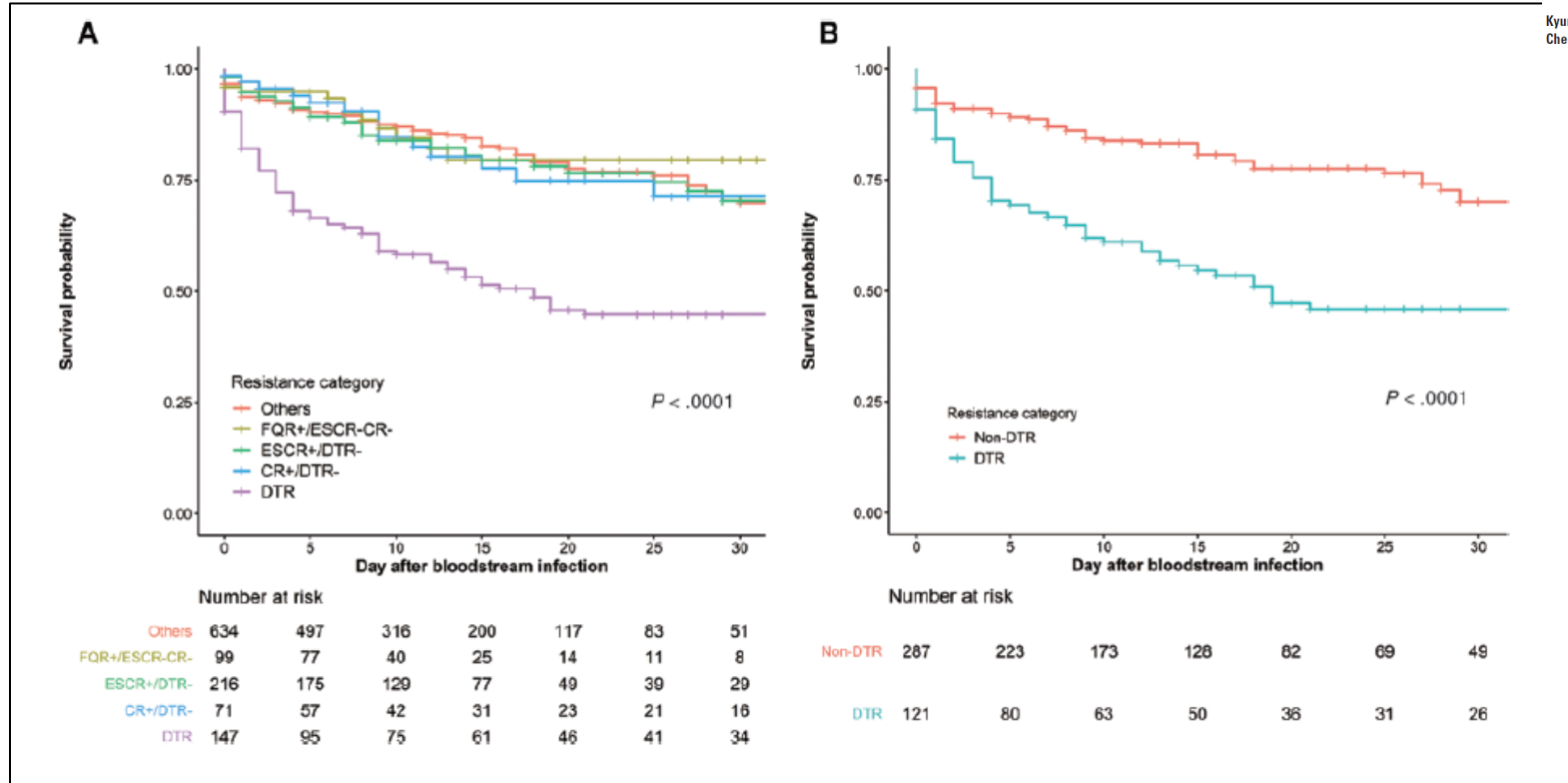
Kyungmin Huh,^{1,2} Doo Ryeon Chung,^{1,2} Young Eun Ha,³ Jae-Hoon Ko,¹ Si-Ho Kim,¹ Min-Ji Kim,⁴ Hee Jae Huh,⁵ Nam Yong Lee,⁵ Sun Young Cho,¹ Cheol-In Kang,¹ Kyong Ran Peck,¹ and Jae-Hoon Song^{1,2}, for the Korean Antimicrobial Resistance Surveillance Network (KARS-Net) Investigators^a

- Contexte : la classification en MDR et XDR ne rend pas forcément compte des difficultés thérapeutiques, et ne rend pas forcément compte de l'impact sur le pronostic.
- DTR (difficult-to-treat resistance) = Résistance à tous les antibiotiques de 1^{ère} ligne, spécifiquement les β -lactamines et les fluoroquinolones

Résultats

Impact of Difficult-to-Treat Resistance in Gram-negative Bacteremia on Mortality: Retrospective Analysis of Nationwide Surveillance Data

Kyungmin Huh,^{1,2} Doo Ryeon Chung,^{1,2} Young Eun Ha,³ Jae-Hoon Ko,¹ Si-Ho Kim,¹ Min-Ji Kim,⁴ Hee Jae Huh,⁵ Nam Yong Lee,⁵ Sun Young Cho,¹ Cheol-In Kang,¹ Kyong Ran Peck,¹ and Jae-Hoon Song^{1,2}; for the Korean Antimicrobial Resistance Surveillance Network (KARS-Net) Investigators*



**Seule la catégorie DTR sort
comme FDR de mortalité**

aOR : 3,48 [IC95 % : 1,82-6,79]

Analyse multivariée (A) et en score de propension (B)

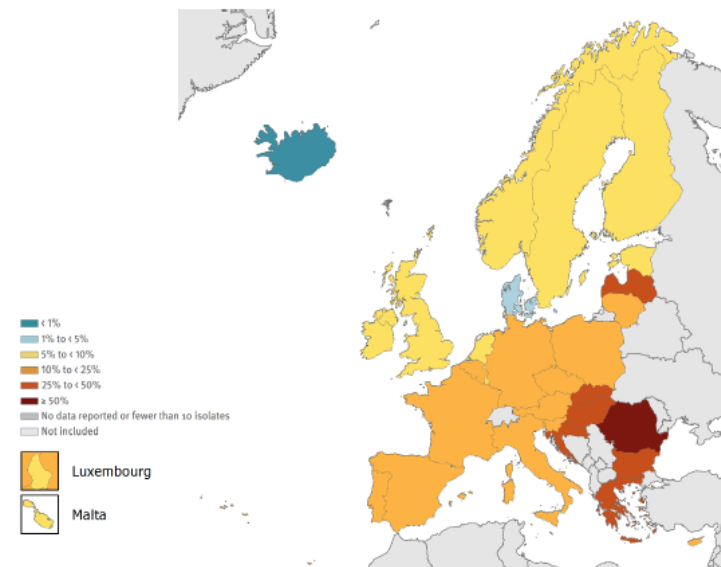
DTR-PA : définition

- Non-sensibilité à :
 - Pipéracilline-tazobactam
 - Ceftazidime
 - Céfépime
 - Aztréonam
 - Méropénème
 - Imipénème-Cilastatine

- Ciprofloxacine
- Lévofloxacine

Résistance de *P. aeruginosa* aux antibiotiques : Données EARSS 2019

Figure 6. *Pseudomonas aeruginosa*. Percentage of invasive isolates with resistance to carbapenems (imipenem or/and meropenem), by country, EU/EEA, 2019



Données françaises

Souches sauvages	69,2 %
Résistance Pipéracilline-tazobactam (PIP/TAZ)	21,5 %
Résistance Ceftazidime (CAZ)	13 %
Résistance Carbapénèmes (CARBA)	16 %
Résistance Fluoroquinolones (FQ)	15,1 %
Résistance Aminosides (AMG)	9,3 %
Résistance PIP/TAZ + CAZ + FQ + AMG + CARBA	11 %

Résistance aux carbapénèmes chez *P. aeruginosa* :

- **Seulement 11 % médiée par des carbapénémases**
- Associations complexes de différents mécanismes :
 - mutations d'OprD
 - hyperproduction d'AmpC
 - Efflux
 - Mutations des PBP

Facteurs de risque de DTR-PA

- Hospitalisation en réanimation
- Comorbidités :
 - Immunodépression sévère
 - Neutropénie, cancer
 - Maladie pulmonaire chronique
- Traitement avec une bêta-lactamine anti-pyocyanique < 3 mois
- Prévalence locale > 15-20 %

Bassetti M *et al.* Curr Opin Infect Dis 2018

Place des nouvelles molécules

Table 2. Spectrum of activity of new antibiotics for difficult-to-treat resistance (DTR) gram-negative bacteria (GNB).

	ESBL	CRE-KPC	CRE-OXA48	CRE-MBL	DTR <i>P. Aeruginosa</i>	DTR <i>Acinetobacter</i>
BL/BLI Combination						
• Ceftolozane/Tazobactam	●	●	●	●	1 ●	●
• Ceftazidime-Avibactam	●	●	●	●	●	●
• Imipenem-Relebactam	●	●	2 ●	●	3 ●	●
• Meropenem-Vaborbactam	●	●	●	●	●	●
• Aztreonam-Avibactam	●	●	●	4 ●	5 ●	●
• Cefepime/Zidebactam	●	●	●	●	●	●
• Meropenem/Nacubactam	●	●	●	●	●	●
• Ceftaroline/Avibactam	●	●	●	●	●	●
Novel Cephalosporine						
• Cefiderocol	●	●	●	●	●	●

Bassetti M. Antibiotics 2020

Critères de choix ?

Clinical Infectious Diseases

IDSA FEATURES



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

Pranita D. Tamma,¹ Samuel L. Aitken,² Robert A. Bonomo,³ Amy J. Mathers,⁴ David van Duin,⁵ and Cornelius J. Clancy⁶

Clinical Infectious Diseases® 2021;72(7):1109–16

Recommandations d'experts, appelées à évoluer régulièrement, en fonction des données cliniques :

- **plus importantes pour des molécules + anciennes (ceftolozane/tazobactam, ceftazidime/avibactam)**
- **que pour les plus récentes (céfidérocol).**

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

Pranita D. Tamma,¹ Samuel L. Aitken,² Robert A. Bonomo,³ Amy J. Mathers,⁴ David van Duin,⁵ and Cornelius J. Clancy⁵

Table 4. 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 ^a	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 ^b

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

Pranita D. Tamma,¹ Samuel L. Aitken,² Robert A. Bonomo,³ Amy J. Mathers,⁴ David van Duin,⁵ and Cornelius J. Clancy⁵

Table 4. 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 ^a	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 ^b

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

Pranita D. Tamma,¹ Samuel L. Aitken,² Robert A. Bonomo,³ Amy J. Mathers,⁴ David van Duin,⁵ and Cornelius J. Clancy⁵

Table 4. 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 ^a	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 ^b

Tamma PD *et al.* Clin Infect Dis 2021

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

Pranita D. Tamma,¹ Samuel L. Aitken,² Robert A. Bonomo,³ Amy J. Mathers,⁴ David van Duin,⁵ and Cornelius J. Clancy⁵

Table 4. 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 ^a	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 ^b

Tamma PD *et al.* Clin Infect Dis 2021

Critères de choix

- **Spectre** : épargne des molécules de recours pour les indications où elles sont les seules actives.
- Expérience clinique – études
- Coût

Spectre

	BLSE	OXA-48	MBL (dont NDM)	KPC	DTR-PA*	DTR-AB**
Cefto/tazo	Green	Light Blue	Light Blue	Light Blue	Green	Light Blue
Imi/Rele	Green	Light Blue	Light Blue	Green	Green	Light Blue
Mero-Vabor	Green	Light Blue	Light Blue	Green	Light Blue	Light Blue
CAZAVI	Green	Green	Light Blue	Green	Green	Light Blue
AZT/AVI	Green	Molécules de recours		Green	Light Blue	Light Blue
Cefiderocol	Green	Green	Green	Green	Green	Green

Cefto/Tazo : Ceftolozane/Tazobactam

Imi/Rele : Imipénème/Cilastatine/Relebactam

Mero/Vabor : Méropénème/Vaborbactam

CAZAVI : Ceftazidime/Avibactam

AZT/AVI : Aztreonam/Avibactam

*Difficult-to-treat *P. aeruginosa*

** Difficult-to-treat *A. baumannii*



RECOMMANDATION DE BONNE PRATIQUE

Antibiothérapie des infections à entérobactéries et à *Pseudomonas aeruginosa* chez l'adulte : place des carbapénèmes et de leurs alternatives

Infections à *P. aeruginosa* : antibiothérapie documentée (2)

- Il est recommandé de ne pas utiliser la ceftazidime/avibactam, une des rares molécules actuelles actives sur certaines entérobactéries productrices de carbapénémases, pour le traitement des infections à *P. aeruginosa*. (AE)
- En l'absence de donnée écologique comparative et compte tenu de la nécessité de préserver son efficacité, il est recommandé de ne pas utiliser le ceftolozane/tazobactam dans une stratégie d'épargne des carbapénèmes. Son utilisation peut être envisagée après avis spécialisé en antibiothérapie, sur des souches avec un profil de résistance particulier (AE)
- Choix du carbapénème en l'absence d'alternative :
 - ✓ Les données de la littérature ne permettent pas de recommander préférentiellement le méropénème ou l'imipénème en termes d'efficacité. (Grade C)
 - ✓ Le méropénème peut être administré avec une posologie élevée et en perfusion prolongée avec une bonne tolérance. Son utilisation doit être préférée dans les infections nécessitant des posologies élevées ou chez des patients à risque de toxicité neurologique. (Grade C)



Activity of Ceftolozane-Tazobactam and Ceftazidime-Avibactam against Beta-Lactam-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Isolates

Romney M. Humphries,^{2*} Janet A. Hindler,² Annie Wong-Beringer,^{2,c} Shelley A. Miller²

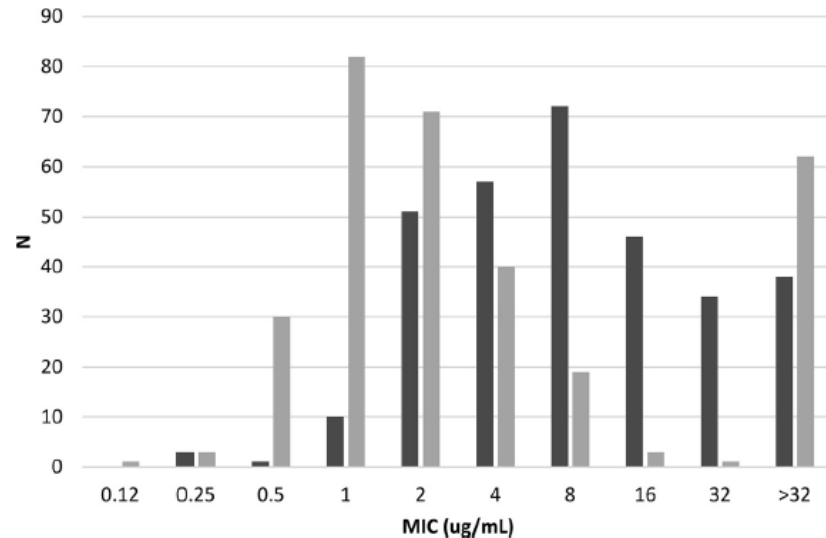


FIG 1 MIC distribution for ceftolozane-tazobactam (light gray bars) and ceftazidime-avibactam (dark gray bars) for a collection of 309 *P. aeruginosa* isolates with beta-lactam resistance.

Taux de sensibilité

Imipénème	12 %
Méropénème	15,9 %
Pipéracilline/Tazobactam	20,7 %
Ceftazidime	24,6 %
Céfépime	25,9 %
Ceftolozane/Tazobactam	72,5 %
Ceftazidime/Avibactam	61,8 %

- Si résistance Ceftolozane-Tazobactam :
9,1 % de sensibilité à Ceftazidime-Avibactam
- Si résistance à Ceftazidime-Avibactam :
36,4 % de sensibilité à Ceftolozane-Tazobactam



Activity of Ceftolozane-Tazobactam and Ceftazidime-Avibactam against Beta-Lactam-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Isolates

Romney M. Humphries,^{2*} Janet A. Hindler,² Annie Wong-Beringer,^{b,c} Shelley A. Miller^a

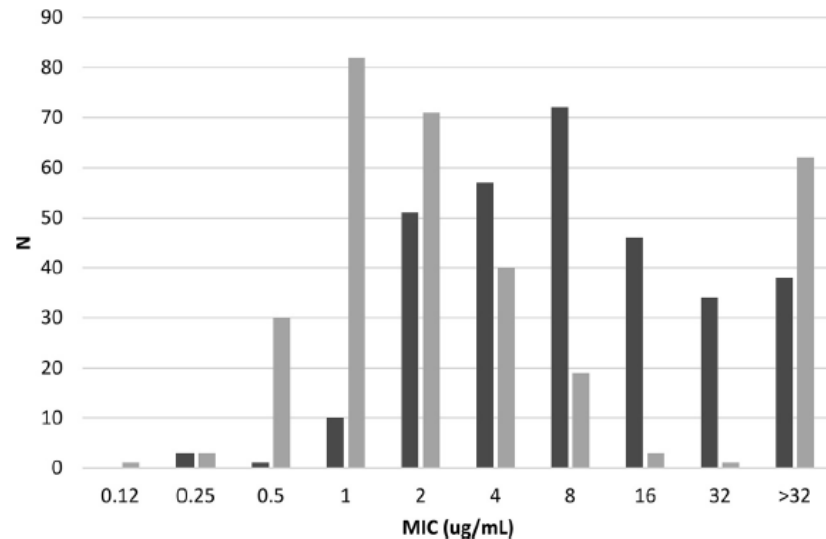


FIG 1 MIC distribution for ceftolozane-tazobactam (light gray bars) and ceftazidime-avibactam (dark gray bars) for a collection of 309 *P. aeruginosa* isolates with beta-lactam resistance.

Taux de sensibilité

Imipénème	12 %
Méropénème	15,9 %
Pipéracilline/Tazobactam	20,7 %
Ceftazidime	24,6 %
Céfépime	25,9 %
Ceftolozane/Tazobactam	72,5 %
Ceftazidime/Avibactam	61,8 %

- **Si résistance Ceftolozane-Tazobactam : 9,1 % de sensibilité à Ceftazidime-Avibactam**
- **Si résistance à Ceftazidime-Avibactam : 36,4 % de sensibilité à Ceftolozane-Tazobactam**

Nécessité de tester les différentes molécules de recours disponibles dans votre établissement.

Imipénème/cilastatine/relebactam (Recarbrio*) : activité en cas de mutation d'OprD ?

Table 3. In Vitro Susceptibility of All, Difficult-to-Treat Resistance, and Multidrug-resistant Isolates of *Pseudomonas aeruginosa* to Imipenem/Relebactam, Ceftolozane/Tazobactam, and Comparator Antimicrobial Agents

Antimicrobial Agent	% Susceptible		
	All Isolates	DTR Isolates	MDR Isolates
Imipenem/relebactam	93.9	62.2	82.2
Imipenem	72.0	0	38.9
Meropenem ^a	77.0	0	42.7
Ceftolozane/tazobactam ^a	94.7	67.5	84.0
Cefepime	75.6	0	29.6
Ceftazidime	76.9	0	32.4
Piperacillin/tazobactam	70.2	0	15.8
Aztreonam	63.1	0	8.1
Ciprofloxacin	65.7	0	34.2
Levofloxacin	56.8	0	20.1
Amikacin	96.0	84.8	89.8
Colistin	99.6	98.7	99.0

- Sur les souches mutées sur OprD, le relebactam réduit les CMI en inhibant la céphalosporinase AmpC.

Smith JR *et al.* Pharmacotherapy 2020

Stratégie de choix (avis personnel)

- 1- Utiliser en priorité les molécules sans activité anti-carbapénémase :
Ceftolozane/Tazobactam (mais rupture de stock actuellement...)

 - 2- Imipénème/Cilastatine/Relebactam : activité anti-pyocyanique et anti-KPC,
pas d'action sur OXA-48 et MBL

 - 3- Ceftazidime/avibactam et Cefiderocol : molécules de recours sur OXA-48 et
MBL
- Meropenem/Vaborbactam : le vaborbactam amène pas ou peu d'activité
supplémentaire sur le pyocyanique par rapport au méropénème

**Mais tester toutes les nouvelles molécules sur les pyocyaniques DTR, pour ne pas
perdre de temps +++**

Illustration clinique

- Patient de 35 ans
- Cirrhose B7, hypertension portale, 125 kg
- **Août 2020** : Choc septique sur angiocholite en juin 2020 : *E. coli*
- Sphinctérotomie endoscopique.
- Pas de cholécystectomie (programmée à distance).

- Puis Covid grave en **octobre 2020** : 2 mois d'hospitalisation

- Mars 2021 : Abscès sous-diaphragmatique gauche
 - Drainage radiologique

18/03/2021

CULTURE ET IDENTIFICATION

En aérobiose nombreuses colonies microbiennes de 2 types
En anaérobiose négatif
Identité bactérie Pseudomonas aeruginosa

ANTIB. DIFFUSION : BACIL. GRAM NEGATIF NON FERMENTANT

TECHNIQUE SIR diffusion (Disques)
TICARCILLINE [TIC] SIR RESISTANT
TICAR+CLAV [TCC] SIR RESISTANT
PIPERACILLINE [PIL/PIR] SIR RESISTANT
PIPE.TAZOB [PTZ/TZP] SIR RESISTANT
AZTREONAM [ATM] SIR INTERMEDIAIRE
IMIPENEME [IPM] SIR RESISTANT
IMIPENEME.RELEBACTAM [IPR] SIR RESISTANT
MEROPENEME [MEM] SIR RESISTANT
MEROPENEME.VABOR [MV] SIR RESISTANT
CEFTAZIDIME [CZD/CAZ] SIR RESISTANT
CEFEPIME [FEP] SIR RESISTANT
CEFTAZIDIME.AVIB [CZA] SIR SENSIBLE
CEFTOLOZ.TAZOB [C/T] SIR SENSIBLE
TOBRAMYCINE [TMN] SIR RESISTANT
AMIKACINE [AKN] SIR SENSIBLE
CIPROFLOXACINE [CIP] SIR RESISTANT
LEVOFLOXACINE [LVX] SIR RESISTANT

CMI de BACTERIE AEROBIE

CMI Ceftazidime + avibactam 2,000 mg/L
CMI Ceftolozane + tazobactam 2,000 mg/L
CMI méropénème + vaborbactam 24,000 mg/L
CMI Imipénème - relebactam 6,000 mg/L

Identité bactérie Enterococcus faecium

Cholécystectomie non réalisée du fait de l'état général.

Cefto/tazo : rupture de stock

Ceftazidime-avibactam : 6 sem

- Août 2021 : sepsis sur récurrence
 - Nouveau drainage radiologique

```

Identité bactérie                Pseudomonas aeruginosa
ANTIB. DIFFUSION : BACIL. GRAM NEGATIF NON FERMENTANT
TECHNIQUE SIR                    diffusion (Disques)
TICARCILLINE [TIC] SIR           RESISTANT
TICAR+CLAV [TCC] SIR            RESISTANT
PIPERACILLINE [PIL/PIR] SIR     RESISTANT
PIPE.TAZOB [PTZ/TZP] SIR       RESISTANT
AZTREONAM [ATM] SIR            INTERMEDIAIRE
IMIPENEME [IPM] SIR            RESISTANT
IMIPENEME.RELEBACTAM [IPR] SIR  RESISTANT
IMIPENEME.RELEBACTAM [IPR] CMI  >32
MEROPENEME [MEM] SIR           RESISTANT
CEFTAZIDIME [CZD/CAZ] SIR      RESISTANT
CEFEPIME [FEP] SIR            RESISTANT
CEFTAZIDIME.AVIB [CZA] SIR     SENSIBLE
CEFTAZIDIME.AVIB [CZA] CMI     3
CEFTOLOZ.TAZOB [C/T] SIR       SENSIBLE
TOBRAMYCINE [TMN] SIR          RESISTANT
GENTAMICINE [GMN] SIR          RESISTANT
AMIKACINE [AKN] SIR            SENSIBLE
CIPROFLOXACINE [CIP] SIR       RESISTANT
LEVOFLOXACINE [LVX] SIR        RESISTANT
COLISTINE SIR                   SENSIBLE
COLISTINE CMI                   1

```

Remis sous Ceftazidime/Avibactam le 26 août

CMI de BACTERIE AEROBIE

CMI Ceftazidime + avibactam	3,000	mg/L
CMI Imipénème - relebactam	>32	mg/L
CMI méropénème + vaborbactam	8,000	mg/L
CMI Colistine	1,000	mg/L

- 28 septembre : récurrence fièvre et collection
- Nouveau drainage radiologique le 2 octobre

```

Identité bactérie          Pseudomonas aeruginosa
ANTIB. AUTOM. : BACILLE GRAM NEGATIF NON FERMENTANT
TECHNIQUE SIR              automate Vitek 2
TICAR+CLAV [TCC] SIR      RESISTANT
TICAR+CLAV [TCC] CMI      >64.
PIPERACILLINE [PIL/PIR] SIR RESISTANT
PIPERACILLINE [PIL/PIR] CMI >64.
PIPE.TAZOB [PTZ/TZP] SIR  RESISTANT
PIPE.TAZOB [PTZ/TZP] CMI >64.
AZTREONAM [ATM] SIR       RESISTANT
AZTREONAM [ATM] CMI       >32.
IMIPENEME [IPM] SIR       RESISTANT
IMIPENEME [IPM] CMI       >8.
MEROPENEME [MEM] SIR      RESISTANT
MEROPENEME [MEM] CMI      >8.
IMIPENEME.RELEBACTAM [IPR] SIR RESISTANT
IMIPENEME.RELEBACTAM [IPR] CMI 32
MEROPENEME.VABOR [MV] SIR RESISTANT
MEROPENEME.VABOR [MV] CMI 16
CEFTAZIDIME [CZD/CAZ] SIR RESISTANT
CEFTAZIDIME.AVIB [CZA] SIR RESISTANT
CEFTAZIDIME.AVIB [CZA] CMI 12
CEFTOLOZ.TAZOB [C/T] SIR  SENSIBLE
CEFTOLOZ.TAZOB [C/T] CMI 3
CEFEPIME [FEP] SIR       RESISTANT
CEFEPIME [FEP] CMI       16
CEFIDEROCOL [FDC] SIR    SENSIBLE
CEFIDEROCOL [FDC] CMI    0,19
TOBRAMYCINE [TMN] SIR    RESISTANT
TOBRAMYCINE [TMN] CMI    >8.
GENTAMICINE [GMN] SIR    RESISTANT
GENTAMICINE [GMN] CMI    >8.
AMIKACINE [AKN] SIR      SENSIBLE
AMIKACINE [AKN] CMI      8.
CIPROFLOXACINE [CIP] SIR RESISTANT
CIPROFLOXACINE [CIP] CMI >2.
LEVOFLOXACINE [LVX] SIR  RESISTANT
LEVOFLOXACINE [LVX] CMI >4.
COLISTINE SIR            SENSIBLE
COLISTINE CMI            1
TEMOCILLINE [TEM] SIR    RESISTANT
TEMOCILLINE [TEM] CMI    >1024
DELAFLOXACINE [DLX] SIR  RESISTANT
DELAFLOXACINE [DLX] CMI >32

```

Cefiderocol + Colistine le 7 octobre...

CMI Ceftazidime + avibactam	12,000	mg/L
CMI Imipénème - relebactam	32,000	mg/L
CMI méropénème + vaborbactam	16,000	mg/L
CMI Colistine	1,000	mg/L
CMI Témocilline	>1024	mg/l
CMI Delafloxacine	>32	mg/L
CMI Ceftolozane + tazobactam	3,000	mg/L

Coût journalier

- Ceftolozane/Tazobactam (Zerbaxa*) 2g/1g X 3/j : 280,26 € TTC
- Ceftazidime/Avibactam (Zavicefta*) 2g/500 X 3/j : 352,44 € TTC
- Imipenem/Cilastatine/Relebactam (Recarbrio*) 500/500/250 X 4/j : 421,16 € TTC
- Meropenem/Vaborbactam (Vaborem*) 2g/2g X 3/j : 392,01 € TTC
- Cefiderocol (Fetcroja*) 2g X 3/j : 891 € TTC

Grands principes PK/PD

Posologies

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
Meropenem-vaborbactam	4 g IV every 8 hours, infused over 3 hours
Imipenem-cilastatin-relebactam	1.25 g IV every 6 hours, infused over 30 minutes

Toutes ces molécules sont indiquées en perfusion de 3 heures, sauf imipénème/cilastatine/relebactam au dosage de l'AMM (perfusions de 30 min).

Tamma PD *et al.* Clin Infect Dis 2021



Short Communication

Pharmacokinetics of imipenem in critically ill patients during empirical treatment of nosocomial pneumonia: A comparison of 0.5-h and 3-h infusions[☆]



Michal Lips^a, Michal Šiller^b, Jan Strojil^b, Karel Urbánek^b,
Martin Balík^a, Hana Suchánková^{b,*}

Table 2

Pharmacokinetic parameters of imipenem following short and extended infusion (mean ± standard deviation).

Parameter	0.5-h infusion of 1 g t.i.d.	3-h infusion of 0.5 g q.i.d.	P-value
%T _{>4xMIC}			
MIC of 0.5 mg/L	87.40 ± 12.19	85.15 ± 17.57	0.765
MIC of 1 mg/L	68.60 ± 15.08	53.14 ± 27.27	0.172
MIC of 2 mg/L	47.31 ± 6.64	13.55 ± 24.47	0.001 [†]
MIC of 4 mg/L	27.81 ± 9.52	0 ± 0	<0.001 [†]

La perfusion prolongée sur 3h d'imipénème est inférieure aux bolus, à la posologie de 500 mg toutes les 6 h.

Réduire l'inoculum +++

- Ablation des corps étrangers
- Drainage
- **En cas d'inoculum élevé : association initiale d'antibiotiques avec mécanismes d'action différents dans les 48-72 premières heures ?**
- **Posologies élevées** (pas d'adaptation à la fonction rénale dans les 24 premières heures +++)

Renal Dosing of Antibiotics: Are We Jumping the Gun?

Ryan L. Crass,¹ Keith A. Rodvold,² Bruce A. Mueller,¹ Manjunath P. Pai¹

¹Department of Clinical Pharmacy, College of Pharmacy, University of Michigan, Ann Arbor; ²Departments of Pharmacy Practice and Medicine, Colleges of Pharmacy and Medicine, University of Illinois at Chicago

Les adaptations de doses sont proposées d'après des études réalisées chez des petits effectifs de patients avec insuffisance rénale chronique stable

Alors que les patients en sepsis ont le plus souvent une insuffisance rénale aiguë, avec variations importantes dans les 48 premières heures.

Risque important de sous-dosage (la plupart des émergences de résistance à Ceftazidime/Avibactam ont été décrites sur des inocula élevés et des patients insuffisants rénaux).

Les auteurs proposent que pour les antibiotiques avec marge thérapeutique large (bêta-lactamines), l'ajustement posologique ne soit réalisé qu'au-delà de 48 heures.

Paramètres PK/PD : aminosides

CMI :

- Multipliées par un facteur 2 (Gentamicine, Tobramicine)
- Par rapport aux entérobactéries.
- Pic de concentration antibiotique/CMI = 8-10 X

Posologies :

- Tobramycine : 8 mg/kg
- Amikacine : 20-30 mg/kg

Relation Cmax / CMI pour les aminosides chez 50 patients avec bactériémie à *P. aeruginosa*

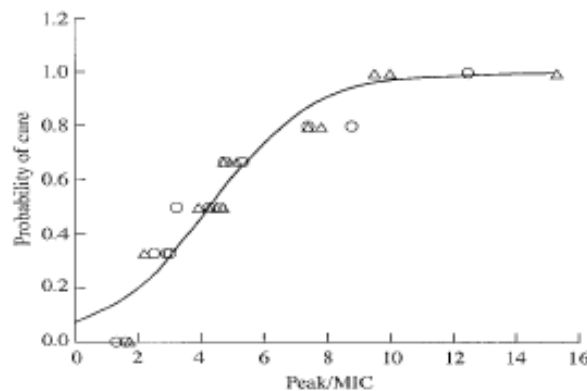
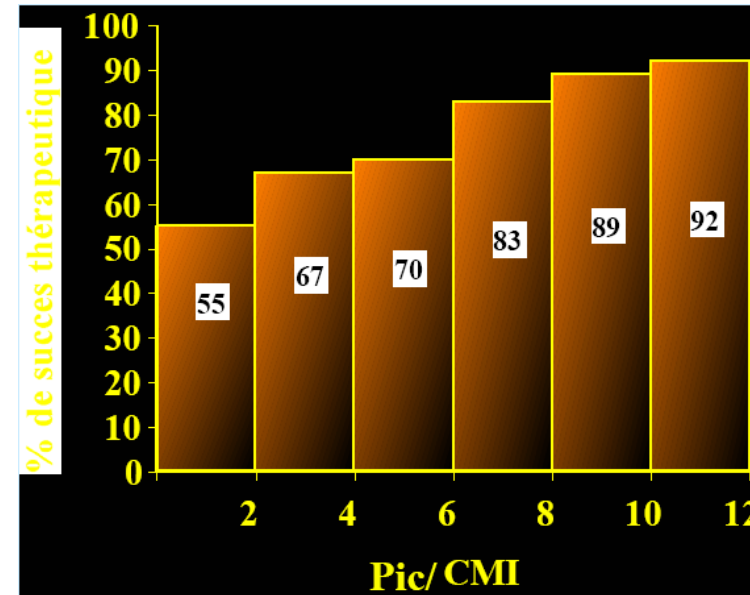


Figure 2. Probability of clinical cure in relation to peak/MIC based on the logistic regression model (solid line). Data points for aminoglycosides (open triangles) and ciprofloxacin (open circles) were derived by forming ranges with 4-6 individual peak/MICs and calculating mean probability of cure. Each case was then plotted using the mean probability of the respective range.

Analyse multivariée:
Pic/CMI

Probabilité de guérison:
>90% si pic/CMI > 8

Zelenitzky et al, JAC 2003

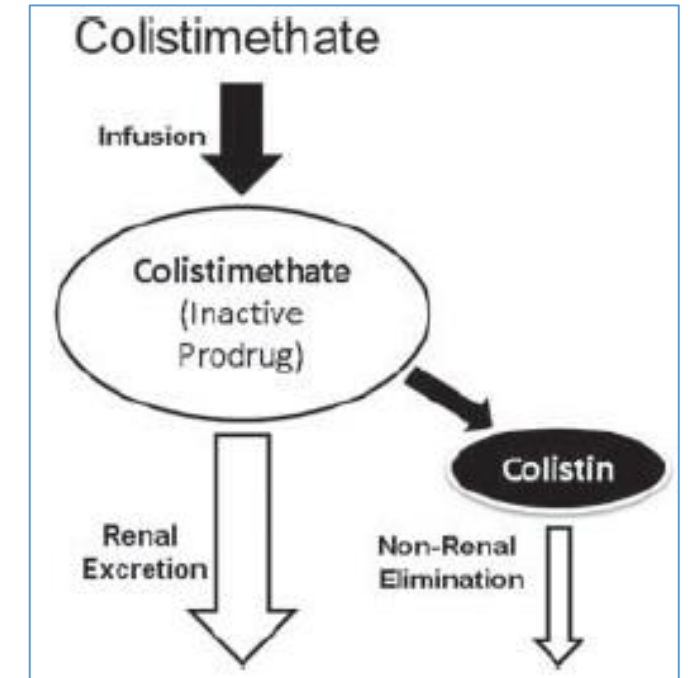


N = 236 patients
infection grave à BGN
association aminosides
/ β -lactamines

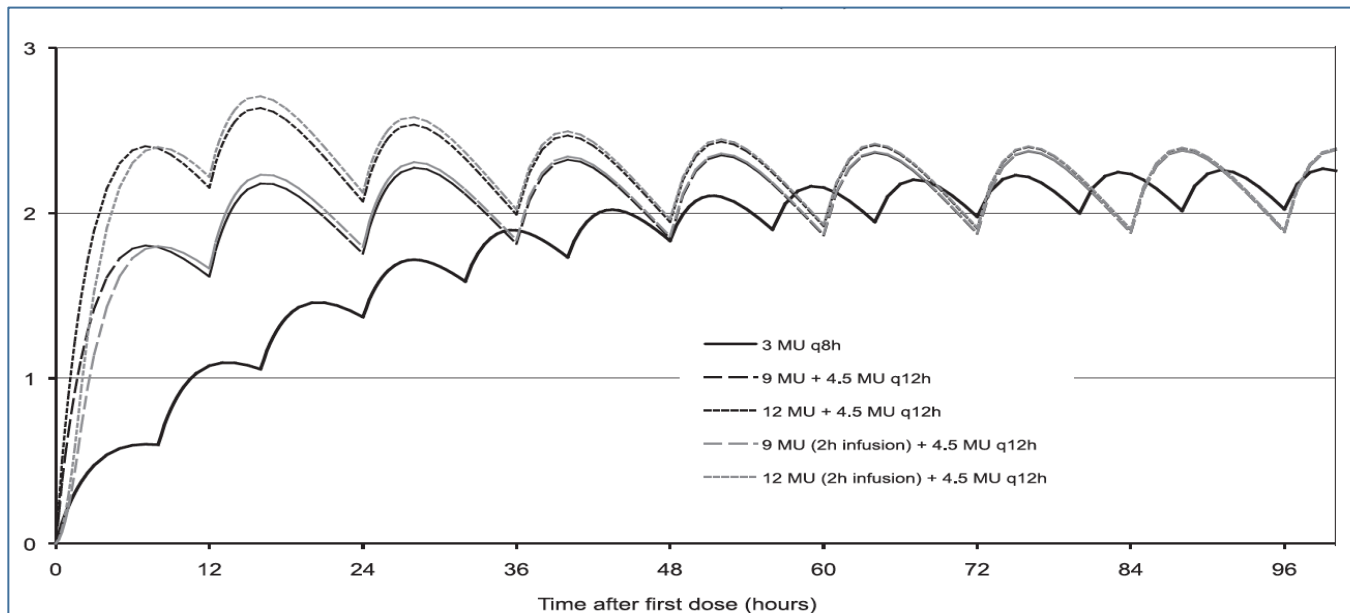
Moore, 1987

Colistine

- Elimination du colistiméthate sodique variable selon la fonction rénale.
- Breakpoint EUCAST pour colistine ≤ 2 mg/L
- Critère PK/PD : AUC/CMI
- **CMI 1 ou 2 mg/L nécessitent des concentrations difficiles à obtenir si le DFG > 70 ml/min.**



Neuner EA *et al.* Virulence 2017



Posologie = 9-12 MU en dose de charge, puis 4,5-6 MU toutes les 12 h

Plachouras D *et al.* Antimicrob Ag Chemother 2009

Monothérapie ou bithérapie ?

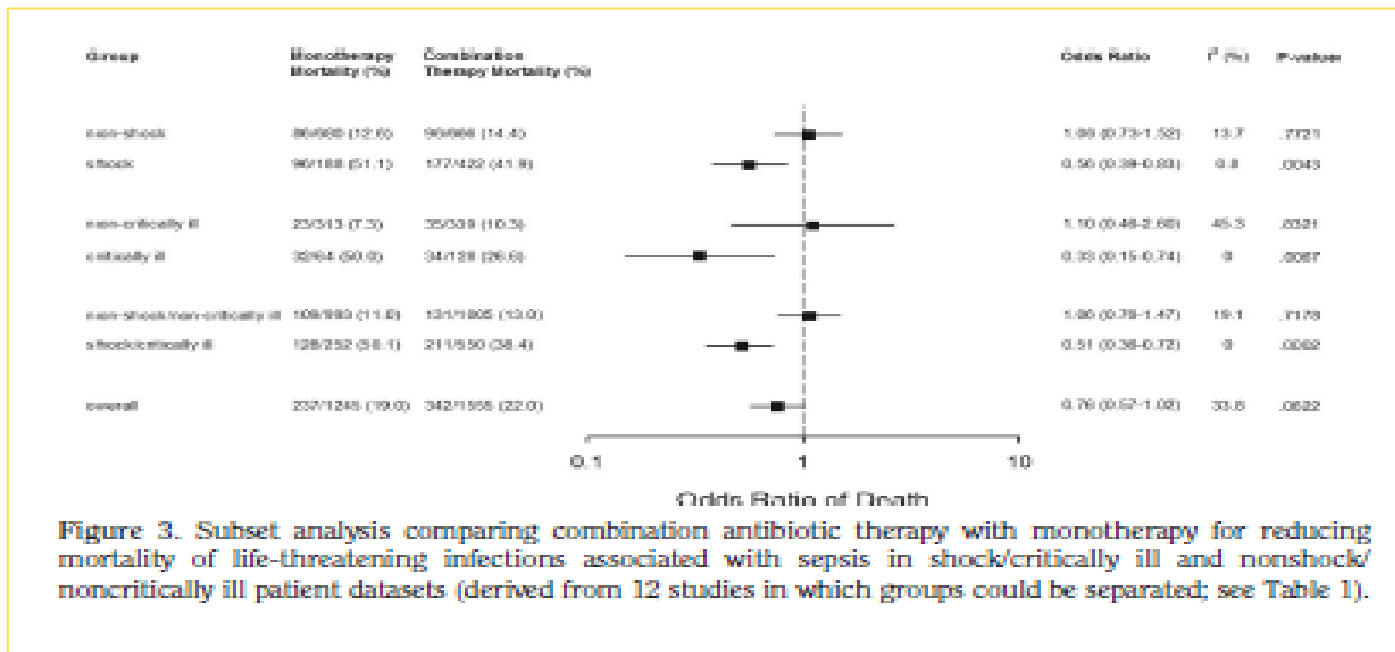
Méta-analyse 1950 – 2009

Toutes étiologies et étiologies microbiennes confondues.

Stratification selon la gravité.

Monothérapie ou bithérapie définie a posteriori sur les données de sensibilité.

Avantage de la combinaison uniquement dans les sepsis les plus sévères.



L'avantage de la bithérapie disparaît quand :

- la β -lactamine utilisée est une β -lactamine anti-pyocyanique et/ou un carbapénème.
- Le délai d'administration du traitement est très court.

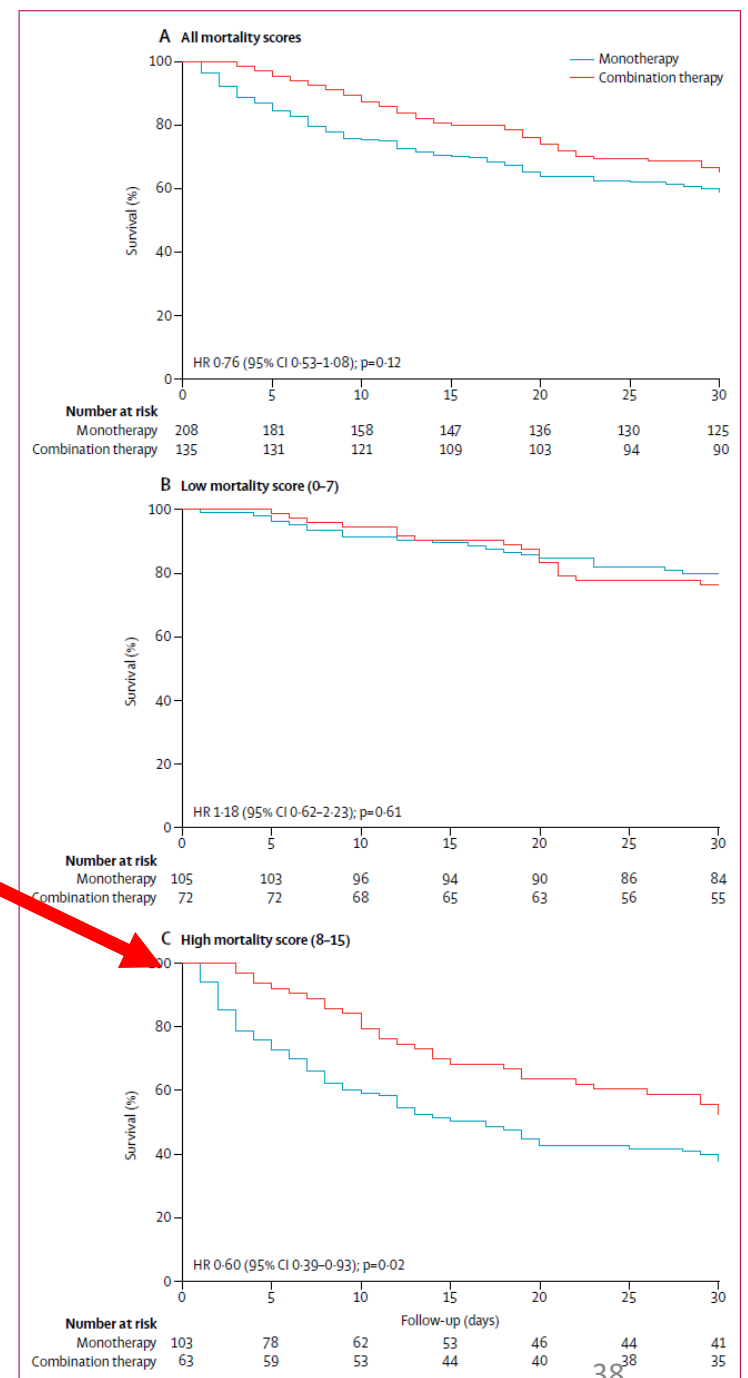
- **INCREMENT : étude rétrospective internationale**
- 480 bactériémies à BGN résistant aux carbapénèmes (**entérobactéries, pas de pyocyaniques**)
- Monothérapie (1 antibiotique approprié) vs combinaison (> 1 antibiotique approprié)
Impact sur la mortalité

Combinaison supérieure dans le groupe à haut risque de mortalité, défini par un score INCREMENT-CPE ≥ 8 :

- Sepsis ou choc : 5 pts
- Score de Pitt ≥ 6 : 4 pts
- Charlson ≥ 2 : 3 pts
- Infection autre qu'urinaire ou biliaire : 3 pts

Score de Pitt :

- Hypotension : 2 pts
- Ventilation mécanique : 2 pts
- Troubles neuro : 1 (désorientation) à 4 (coma)
- Fièvre : 1 pt
- $T^{\circ}C \leq 35$ ou ≥ 40 : 2 pts



**Traitement
probabiliste :
Recos
espagnoles**

Présence de l'un des critères suivants :

- Sepsis sévère ou choc
- Charge bactérienne élevée sans possibilité de drainage chirurgical (pneumonie extensive et/ou avec nécrose/abcès)
- Immunodépression sévère
 - Neutropénie < 500/mm³
 - Corticoïdes > 20 mg/j depuis > 3 sem
 - Immunosuppresseurs
- Risque de colonisation à *P. aeruginosa* MDR
 - Bêta-lactamine anti-pyocyanique dans les 3 mois
 - Hospitalisation > 3-5 j en unité à prévalence > 10-20 %
 - Antécédent de colonisation à *P. aeruginosa* MDR

OUI

NON

Bêta-lactamine ≠ celle utilisée dans les 3 mois
+ Amikacine ou Colistine

**Durée bithérapie 2-5 j
selon antibiogramme, évolution, localisation**

- Monothérapie par bêta-lactamine si UTI ou KT (avec ablation du matériel infecté)
- Sinon bithérapie avec Amikacine (ou Ciprofloxacine si prostatite ou otite externe maligne ou SNC)

Adapté des guidelines espagnoles.
Mensa J et al. Rev Esp Quimioter 2016

Pneumopathies et antibiothérapie inhalée

- Tobramycine, Colistine, ou Aztreonam
- Concentrations locales 100 fois supérieures à celles obtenues par voie IV
- Efficacité prouvée dans la mucoviscidose.
- **Pas de preuve de l'intérêt en-dehors de la mucoviscidose.**
- **A considérer si :**
 - XDR
 - Résistance modérée à la bêta-lactamine (CMI X 2-4)
 - Infection évolutive sous traitement
 - Cavitations
- Contre-indication = hypoxémie sévère : $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$

Au total

- Contrôle de la source +++
- Tester d'emblée toutes les nouvelles molécules disponibles dans votre établissement sur les DTR-PA (vu la diversité des mécanismes de résistance).
- La colistine n'est pas une alternative aux bêta-lactamines, si vous avez le choix.
- Place de la bithérapie discutée, au moins à la phase initiale, dans les infections les plus difficiles
 - Contre : intérêt non prouvé, et plus d'effets secondaires
 - Pour : INCREMENT, bon sens microbiologique ?
- Optimiser les posologies +++
 - **Fortes doses**
 - **Perfusions prolongées chaque fois que possible**
 - **Pas d'adaptation à la fonction rénale pour les 24 premières heures**