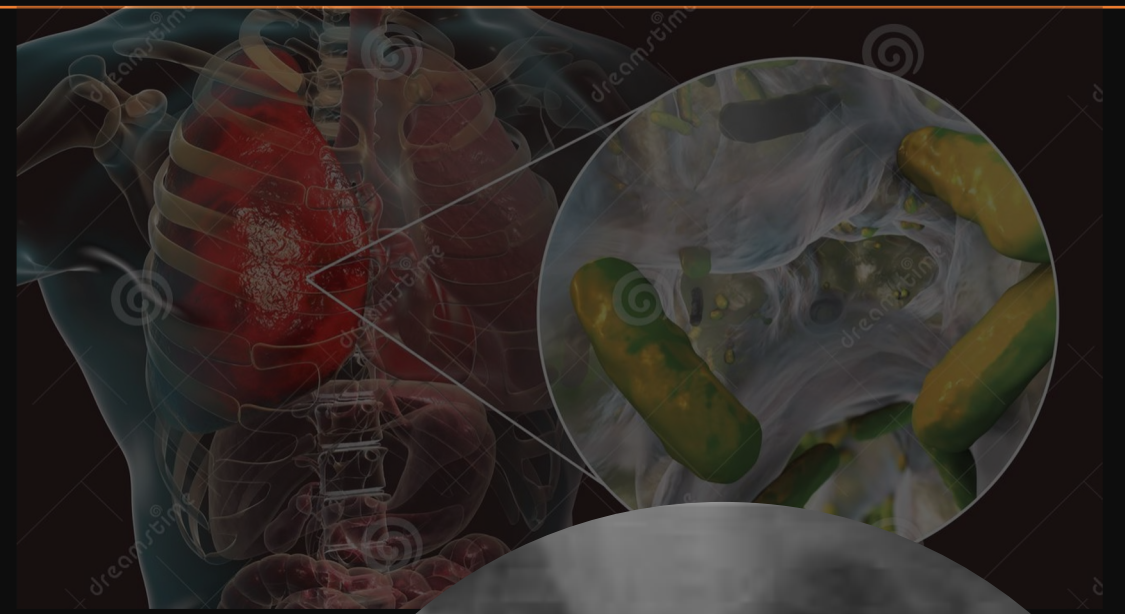


Overview des infections à *Pseudomonas aeruginosa* chez les receveurs de transplantation d'organe



Dr Emmanuel FAURE

CHU de Lille

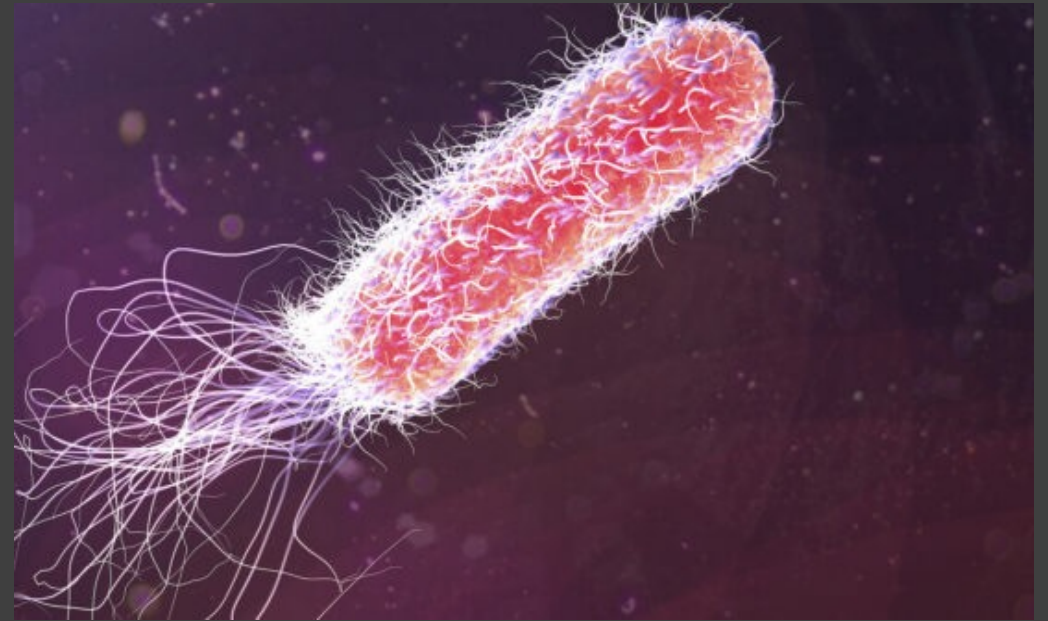
Séminaire national du DES de Maladies infectieuses

Vendredi 31 mars 2023



PLAN

1. Introduction
2. Infections à PA plus fréquentes en TOS ?
3. Infections à PA associées à une plus grande mortalité en TOS ?
4. Infections à PA médiées par des souches plus résistantes en TOS ?
5. La résistance chez *P. aeruginosa* (en France)
6. Les antibiotiques « socles »
7. Intérêt des nouvelles molécules ?
 - i. Ceftolozane-tazobactam
8. Comment je traite mon infection à *Pseudomonas aeruginosa* en TOS ?



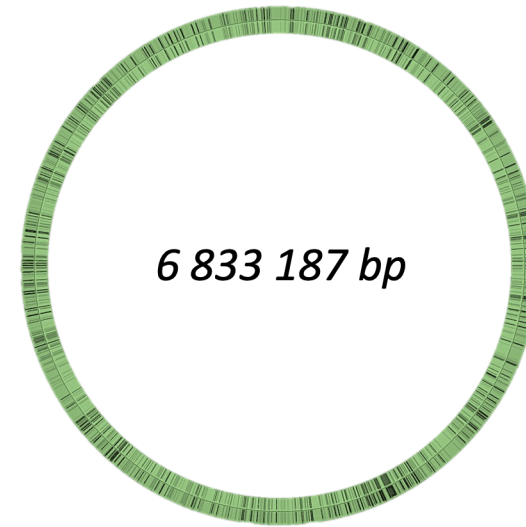
PLAN

1. Introduction
2. Infections à PA plus fréquentes en TOS ?
3. Infections à PA associées à une plus grande mortalité en TOS ?
4. Infections à PA médiées par des souches plus résistantes en TOS ?
5. La résistance chez *P. aeruginosa* (en France)
6. Les antibiotiques « socles »
7. Intérêt des nouvelles molécules ?
 - i. Ceftolozane-tazobactam
8. Comment je traite mon infection à *Pseudomonas aeruginosa* en TOS ?

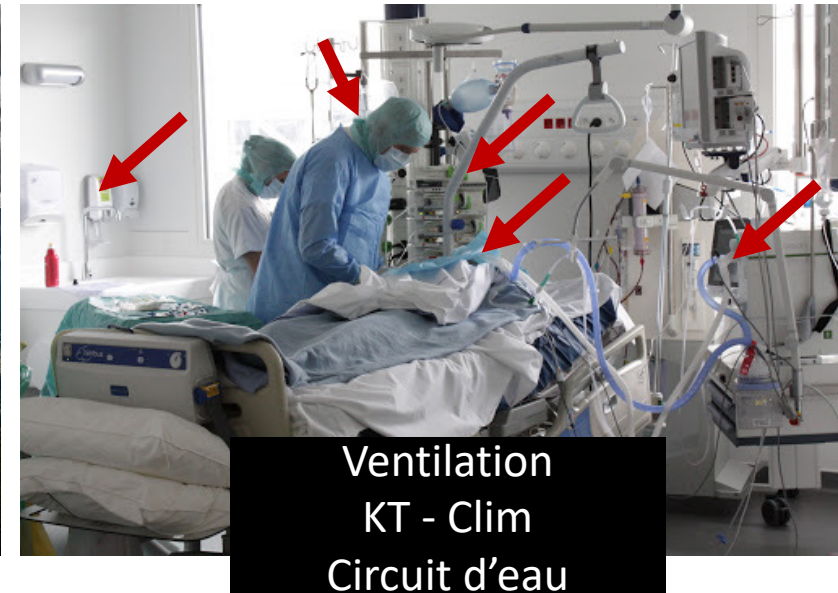
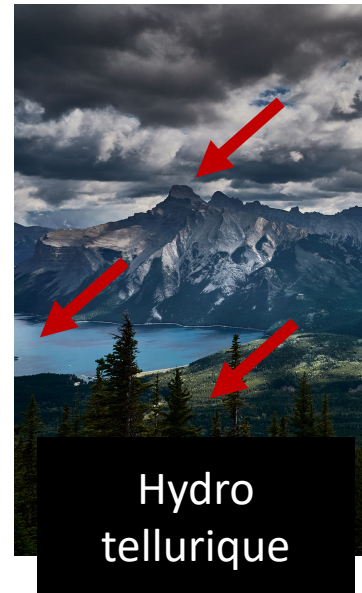
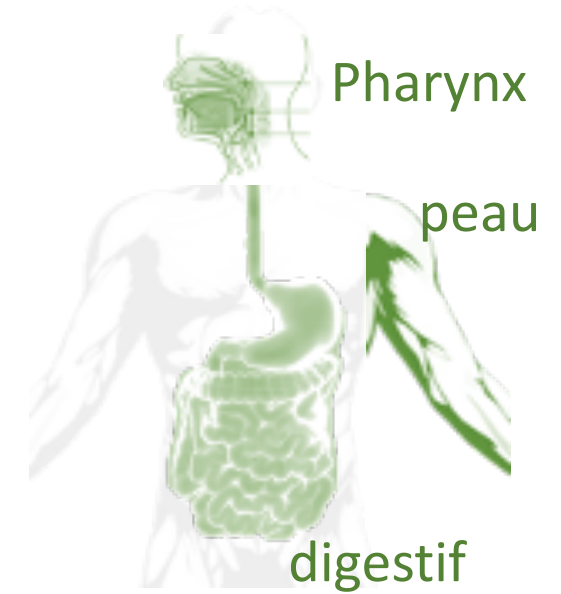


Pseudomonas aeruginosa

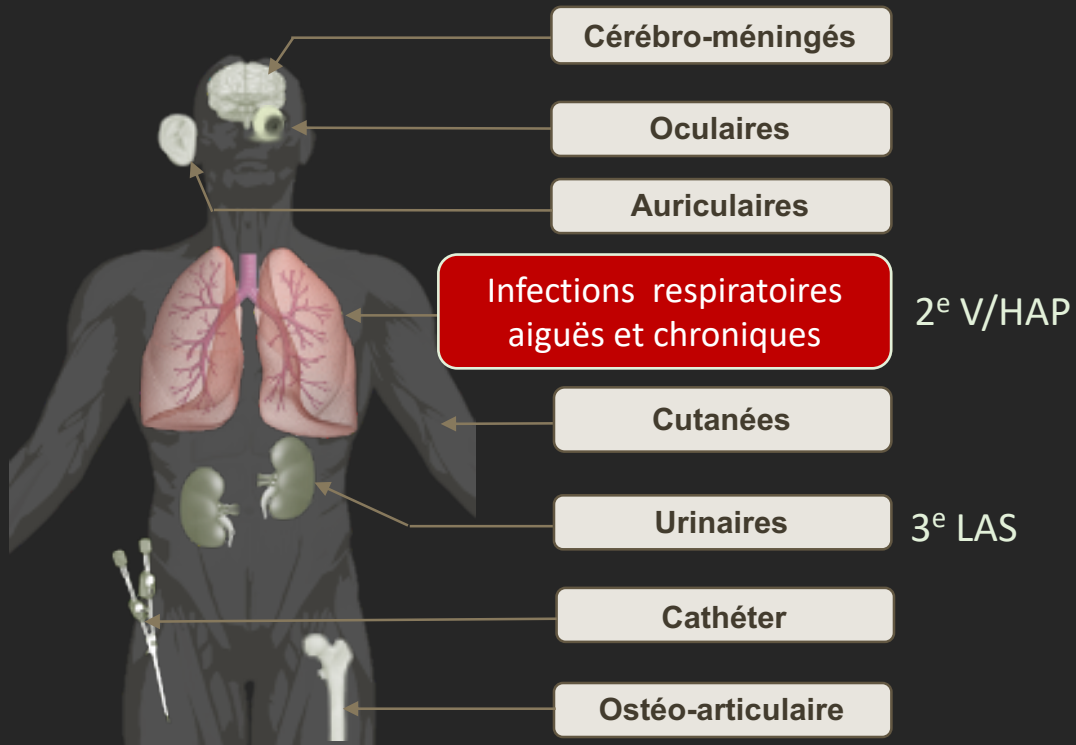
- Un des plus grands génomes bactériens
- Voies de régulations complexes
- Colonisation permanente et transitoire
- Environnement



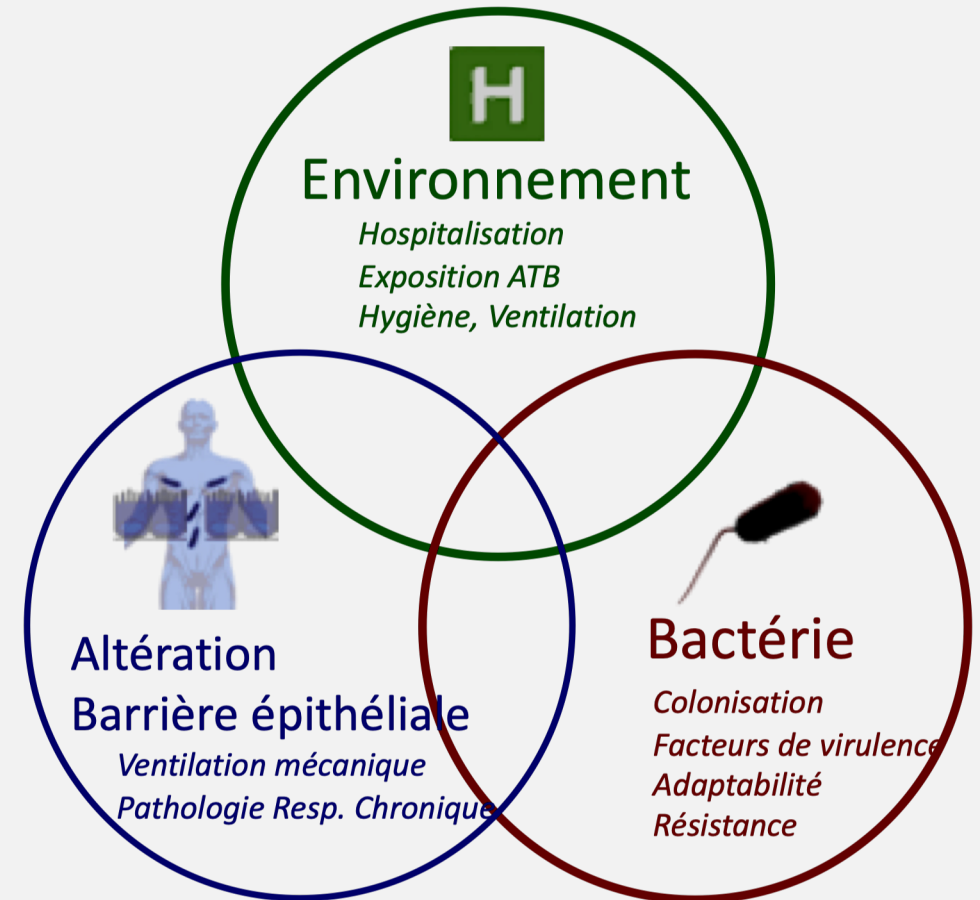
Weigand et al, PNAS 2012



P. aeruginosa : pathogène respiratoire opportuniste



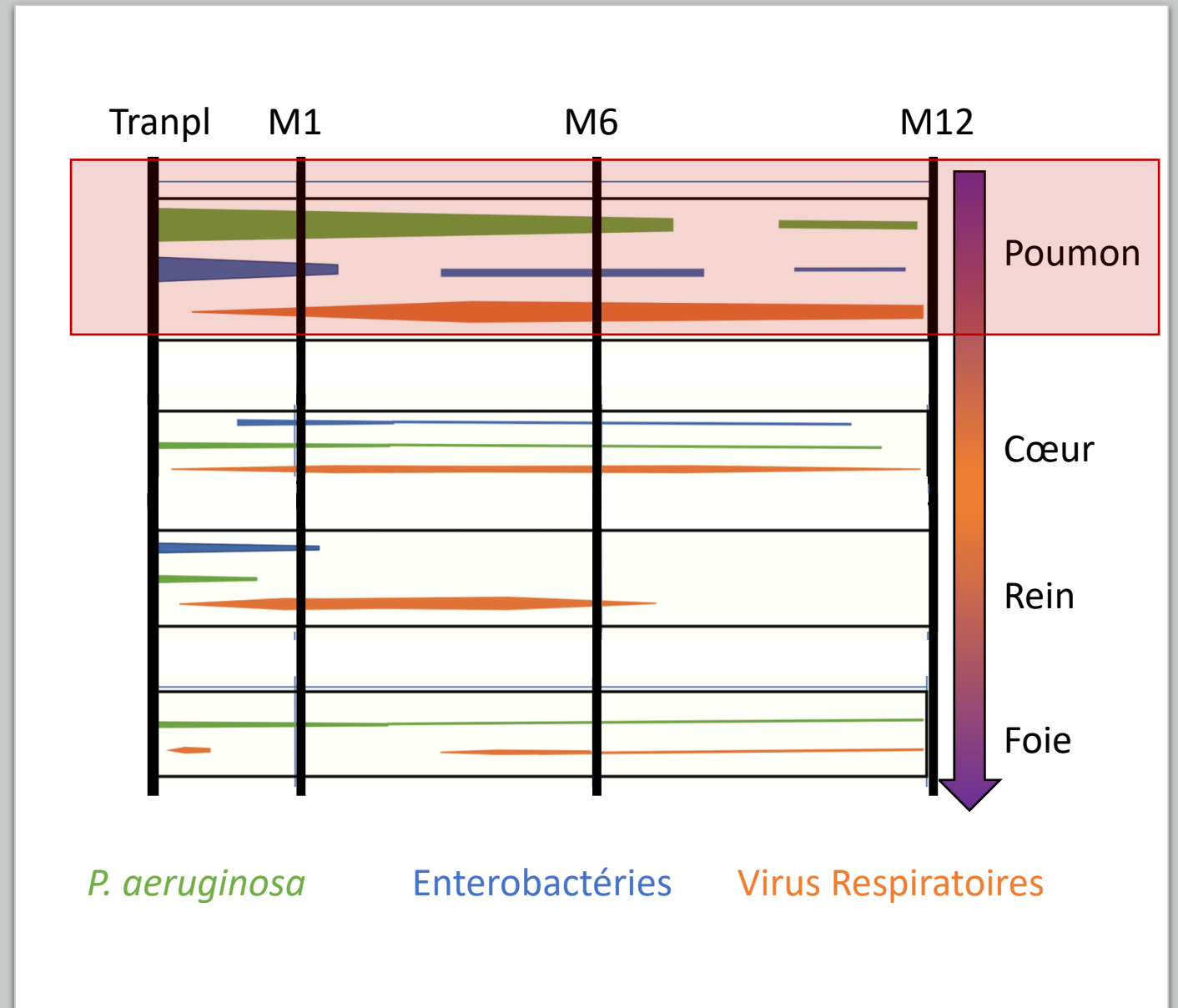
Relation hôte pathogène



P. aeruginosa & infections en transplantation

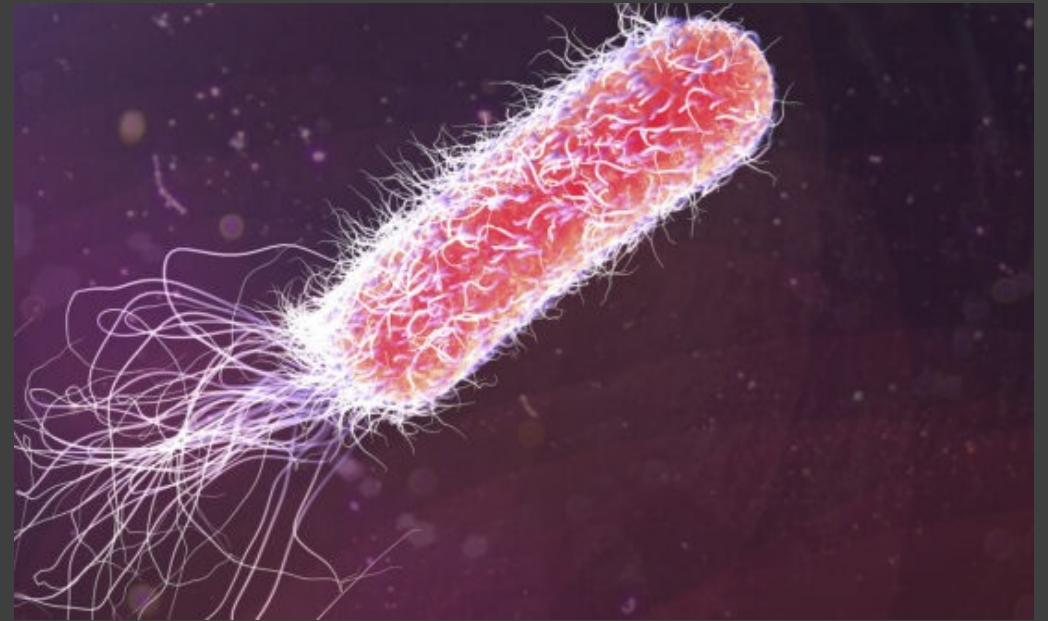
Messages clés

1. Touche l'ensemble des TOS
2. Sur-risque en T. pulmonaire
3. Sur-risque les 3 premiers mois Post-transplantation surtout pour Organes intra-abdominaux (>50% des cas)
→ Nosocomiaux vs communautaires



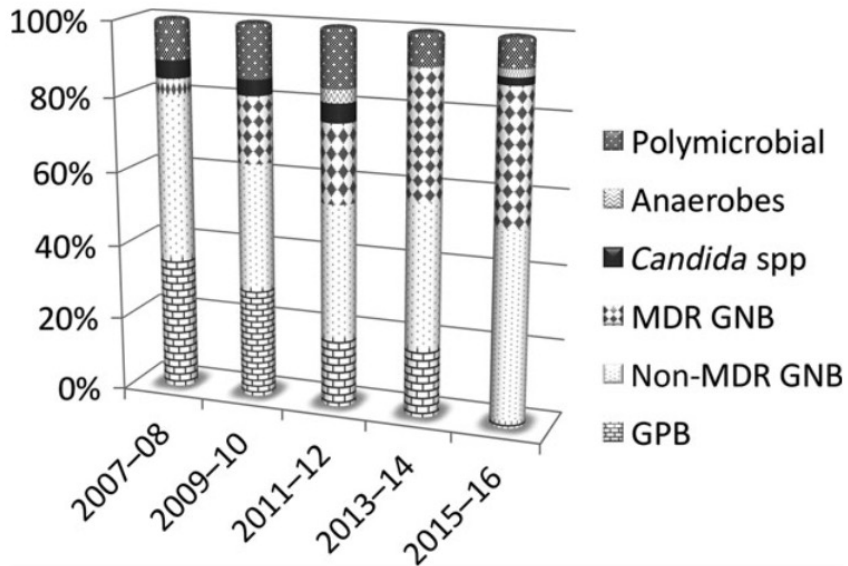
PLAN

1. Introduction
2. Infections à PA plus fréquence en TOS ?
3. Infections à PA associée à une plus grande mortalité en TOS ?
4. Infections à PA médiées par des souches plus résistantes en TOS ?
5. La résistance chez *P. aeruginosa* en France
6. Les antibiotiques « socles »
7. Intérêt Nouvelles molécules ?
 - i. Ceftolozane-tazobactam
8. Comment je traite mon infection à *Pseudomonas aeruginosa* en TOS ?



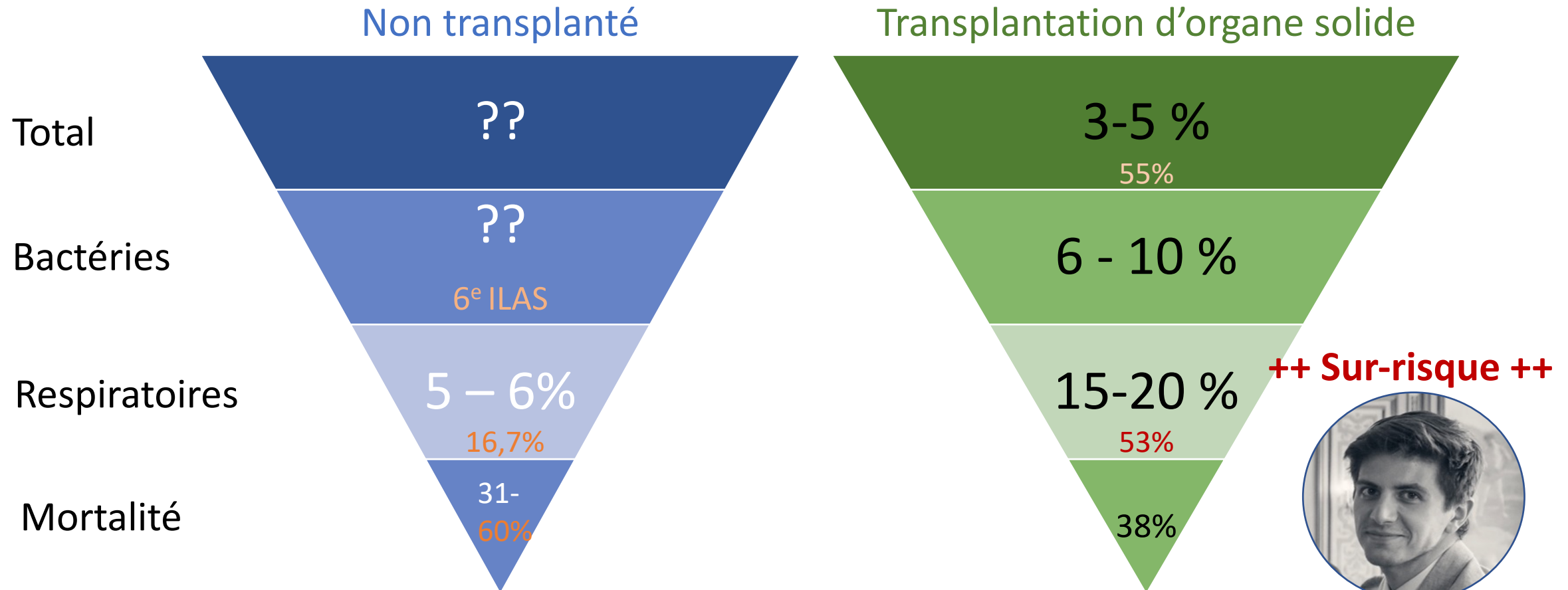
Les Bactériémies à *P. aeruginosa* sont en augmentation en SOT (sans la transplantation pulmonaire)

- Barcelone
- 2007-2016
- 1829 TOS
 - 1113 Rein
 - 547 foie
 - 169 coeur



| Aetiology | All episodes of BSI | 2007-2008 (N=42) | 2009-2010 (N=24) | 2011-2012 (N=60) | 2013-2014 (N=43) | 2015-2016 (N=49) |
|-------------------------------------|---------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n,%) | 29 (13.3) | 1 (2.4) | 3 (12.5) | 8 (13.3) | 7 (16.3) | 10 (20.4) |
| MDR <i>P.aeruginosa</i> (n,%) | 16 (7.3) | 1 (2.4) | 3 (12.5) | 4 (6.7) | 5 (11.6) | 3 (6.1) |

Epidémiologie : Infections respiratoires aiguës à *P. aeruginosa*



Weiner et al, 2016, Morissey et al, 2016

El sohl et al, 2012, Ruiz et al, 1999

Eyüboğlu et al, 2016, Honghui Su et al, 2016

Vandelden et al, 2020, Zeglen et al, 2009

Liu et al, 2016, Luo et al, 2016



Dr Sermet

Les infections à
P. aeruginosa en transplantation
d'organe solide sont-elles plus
fréquentes ?

Il semble que à Barcelone Oui

Infections respiratoires plus fréquentes
Communautaires & Nosocomiales

Manque de donnéesen France ...

PLAN

1. Introduction
2. Infections à PA plus fréquence en TOS ?
3. Infections à PA associée à une plus grande mortalité en TOS ?
4. Infections à PA médiées par des souches plus résistantes en TOS ?
5. La résistance chez *P. aeruginosa* en France
6. Les antibiotiques « socles »
7. Intérêt Nouvelles molécules ?
 - i. Ceftolozane-tazobactam
8. Comment je traite mon infection à *Pseudomonas aeruginosa* en TOS ?



Mortalité des infections à *P. aeruginosa* en Chine (Wuhan) estimée à 32%

- 55 patients SOT
- 2003 – 2015
- Multicentrique Hôpitaux Sud de la Chine

| Characteristics | Value | |
|---|-------|--------|
| Septic shock, no. of cases (%) | 6 | (10.9) |
| Site of infection, no. of cases (%) | | |
| Lung | 31 | (56.4) |
| Blood | 13 | (23.6) |
| Urinary tract | 2 | (3.6) |
| Abdomen | 2 | (3.6) |
| Wound | 1 | (1.8) |
| Vascular catheter | 1 | (1.8) |
| Multiple culture-positive sites | 5 | (9.1) |
| Type of transplantation, no. of cases (%) | | |
| Liver | 15 | (27.3) |
| Kidney | 39 | (70.9) |
| Kidney-pancreas | 1 | (1.8) |
| Time of infection onset, no. of cases (%) | | |
| <2 months posttransplant | 25 | (45.5) |
| ≥2 months posttransplant | 30 | (54.5) |
| Related mortality, no. of cases (%) | 18 | (32.7) |

Mortalité en Transplantation
32,7%

Mortalité des infections à *P. aeruginosa* en Chine (Wuhan)

Check list of parasites and bacteria recorded from pangolins (*Manis* sp.)

Rajesh Kumar Mohapatra · Sudarsan Panda ·
Manoj V. Nair · Lakshmi Narayan Acharjyo

Bacteria

Indian pangolin (*Manis crassicaudata*)

Chinese pangolin (*Manis pentadactyla*)

Malayan pangolin (*Manis javanica*)

Escherichia coli

Klebsiella aerogenes

Klebsiella pneumoniae

Proteus vulgaris

Pseudomonas fluorescens

Escherichia coli

Klebsiella aerogenes

Proteus vulgaris

Pseudomonas aeruginosa

Staphylococcus sp.

Streptococcus faecalis

Mycoplasma sp.



Heath and Vanderlip (1988)

Heath and Vanderlip (1988)

Heath and Vanderlip (1988)

Heath and Vanderlip (1988)

Heath and Vanderlip (1988)

Narayanan et al. (1977)

Narayanan et al. (1977)

Narayanan et al. (1977)

Narayanan et al. (1977)

Narayanan et al. (1977)

Narayanan et al. (1977)

Jamnah et al. (2014)

Mortalité en transplantation hépatique des bactériémies à *P. aeruginosa* estimée entre 0 et 38%

Table 2 The mortality rates of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in LT recipients

| Author (year/ country) | Transplantation type | Microbiology of NLF GNB | Mortality due to <i>P. aeruginosa</i> bacteremia |
|---------------------------------|-------------------------|---|---|
| Korvick et al (1991/USA) | LT | <i>P. aeruginosa</i> + the other NLF GNB | 30% (7/23) for 14-day mortality rate after bacteremia. |
| Singh et al (2004/ USA) | LT | <i>P. aeruginosa</i> | 30% (3/10) for 30-day mortality rate after bacteremia. |
| Bert et al (2010/ France) | LT | <i>Acinetobacter baumannii</i> + <i>P.</i> <i>aeruginosa</i> + <i>Stenotrophomonas</i> <i>maltophilia</i> + <i>Burkholderia cepacia</i> | 28% (7/25) for 15-day mortality after bacteremia. |
| Kim et al (2009/ Korea) | LDLT | <i>P. aeruginosa</i> + <i>A. baumannii</i> + <i>Chryseobacterium meningosepticum</i> + <i>Acinetobacter lwoffii</i> | 0% (0/1) within 6 months after transplantation. |
| Hashimoto et al (2009/Japan) | LDLT | <i>P. aeruginosa</i> | 0% (0/4) within 3 months after transplantation. |
| Linares et al (2009/Spain) | SOT | <i>P. aeruginosa</i> | 0% (0/13) for 30-day mortality after bacteremia. |
| Johnson et al (2009/USA) | SOT + HSCT | <i>P. aeruginosa</i> | 40% (31/77) for 28-day mortality after bacteremia. |
| Bodro et al (2015/Spain) | SOT | XDR <i>P. aeruginosa</i> | 38% (11/31) of XDR <i>P. aeruginosa</i> bacteremia for 30-day overall mortality. |

Abbreviations: GNB, non-lactose fermenting Gram-negative bacilli; HSCT, hematopoietic stem cell transplant recipients; LDLT, living donor liver transplantation; LT, liver transplantation; NLF, non-lactose fermenting; SOT, solid organ transplantation; XDR, extensively drug-resistant.

Pas de différence de mortalité entre TOS et non TOS dans les Bactériémies à *P. aeruginosa*

- Monocentrique – USA
- 1996-2005
- 243 BSI *P. aeruginosa*
- 91 patients transplantés

| | |
|------------------------------|----------|
| Transplant recipient | 149 (30) |
| Single | 124 (83) |
| Multiple | 25 (17) |
| Transplant type ¹ | |
| Liver | 77 (52) |
| Kidney | 23 (15) |
| Lung | 19 (13) |
| Intestine | 15 (10) |
| Heart | 15 (10) |
| Pancreas | 12 (8) |

Mortalité SOT 38% vs non-SOT 32% (OR 1.55; 95% CI 0.87-2.76)

Predictors of 28-day in-hospital mortality in the 91 transplant recipients with hospital-acquired, monomicrobial *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection (BSI)

| | Died (38 patients), n (%) | Survived (53 patients), n (%) | Unadjusted OR (95% CI) | P value | Adjusted OR (95% CI) ¹ |
|---|---------------------------|-------------------------------|--------------------------|--------------|-----------------------------------|
| Age ≥ the mean of 58 | 14 (37) | 23 (43) | 0.76 (0.30–1.94) | 0.530 | – |
| Non-Caucasian | 2 (5) | 10 (20) | 0.23 (0.02–1.23) | 0.055 | – |
| Female gender | 18 (47) | 23 (43) | 1.17 (0.47–2.94) | 0.707 | – |
| Charlson score ≥ 3 | 22 (58) | 33 (62) | 0.83 (0.33–2.13) | 0.674 | – |
| Onset of BSI while in ICU | 36 (95) | 36 (68) | 8.50 (1.77–79.61) | 0.002 | 8.00 (1.71–37.42) |
| ICU admission in previous year | 33 (87) | 46 (87) | 1.00 (0.25–4.38) | 0.995 | – |
| Neutropenia 7 days before BSI | 15 (40) | 13 (25) | 2.00 (0.74–5.46) | 0.128 | – |
| Receipt of antibiotic in the 30 days before BSI | 35 (92) | 53 (100) | 0.00 (0.00–0.88) | 0.038 | – |
| Length of stay > mean (17 days) before BSI | 30 (79) | 31 (59) | 2.66 (0.95–7.96) | 0.041 | – |
| Mechanical ventilation prior to bacteremia | 28 (74) | 31 (59) | 1.99 (0.74–5.53) | 0.134 | – |
| MDR pseudomonal BSI | 15 (40) | 26 (49) | 0.68 (0.27–1.71) | 0.365 | – |
| Effective empiric therapy | 29 (76) | 39 (74) | 1.38 (0.44–4.62) | 0.541 | – |
| Effective combination empiric therapy | 9 (24) | 17 (32) | 0.68 (0.21–2.08) | 0.450 | – |

Facteurs prédictifs de mortalité des bactériémies à *P. aeruginosa*

- Monocentrique, Barcelone
- 1991 – 2019
- Bactériémies à *P. aeruginosa*
- 2057 épisodes
 - 265 épisodes chez TOS

Facteurs prédictifs de mortalité dans les bactériémie à *P. aeruginosa*

| | OR (95% C.I.) | p Value |
|----------------------------|------------------|---------|
| Sex | 0.86 (0.60–1.23) | 0.417 |
| Age | 1.03 (1.02–1.04) | <0.001 |
| Solid organ transplant | 0.58 (0.31–1.11) | 0.104 |
| Hospital-acquired | 1.42 (0.83–2.43) | 0.196 |
| Diabetes mellitus | 1.13 (0.73–1.75) | 0.560 |
| COPD | 1.01 (0.59–1.70) | 0.970 |
| HIV | 1.88 (0.78–4.55) | 0.157 |
| Hematologic malignancy | 1.87 (1.11–3.15) | 0.017 |
| Solid malignancy | 1.11 (0.70–1.74) | 0.645 |
| Neutropenia | 0.88 (0.53–1.47) | 0.640 |
| Urinary catheter | 2.05 (0.37–3.06) | 0.157 |
| Steroid therapy | 1.35 (0.92–1.98) | 0.114 |
| Persistent bacteremia | 1.64 (0.97–2.77) | 0.065 |
| Septic shock | 6.57 (4.54–9.51) | <0.001 |
| High-risk source * | 4.96 (3.32–7.43) | <0.001 |
| Adequate empirical therapy | 0.52 (0.35–0.75) | 0.001 |
| Carbapenem-resistant PAE | 1.53(1.01–2.29) | 0.036 |

Mortalité équivalente .. Voire réduite dans les bactériémies à *P. aeruginosa* chez le patient TOS

| | Total n = 2057 | SOT Patients n = 265 | Non-SOT Patients n = 1792 | <i>p</i> |
|--|-------------------|-------------------------|------------------------------|----------|
| Men | 64% | 76% | 63% | <0.001 |
| Age, median (SD) | 63 (SD19) | 56 y (SD 13) | 65 y (SD 20) | 0.03 |
| Heart transplant | | 9 (3%) | | |
| Kidney transplant | | 130 (54 %) | | |
| Liver transplant | | 105 (40%) | | |
| Kidney-pancreas transplant | | 21 (8%) | | |
| Hospital-acquired | 85% | 92% | 84% | 0.04 |
| Community-acquired | 15% | 8.3% | 16.1% | 0.001 |
| Source | | | | |
| Catheter-related | 31% | 25% | 32% | <0.001 |
| Primary | 22% | 16% | 23% | 0.8 |
| Urinary tract infection | 15% | 27% | 13% | 0.02 |
| Abdominal infection | 14% | 14% | 14% | 0.9 |
| Respiratory | 15% | 11% | 16% | 0.04 |
| Outcomes | | | | |
| ICU admission | 15% | 11% | 16% | 0.002 |
| Mechanical ventilation | 10% | 7% | 11% | 0.034 |
| Septic shock | 19% | 18% | 19% | 0.85 |
| Inappropriate empirical antibiotic therapy | 29% | 28% | 29% | 0.34 |
| Persistent BSI | 13% | 9% | 14% | 0.3 |
| Mortality (30 days) | 20% | 13% | 21% | 0.002 |

Les infections à
P. aeruginosa en
transplantation d'organe
solides sont elles associées
à une mortalité plus
importante ?

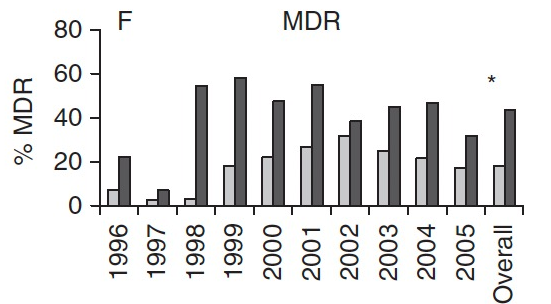
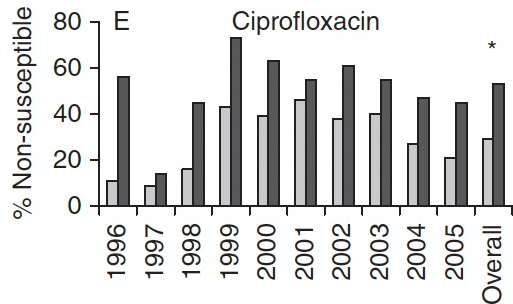
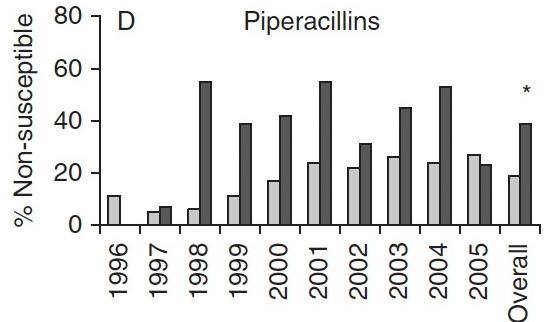
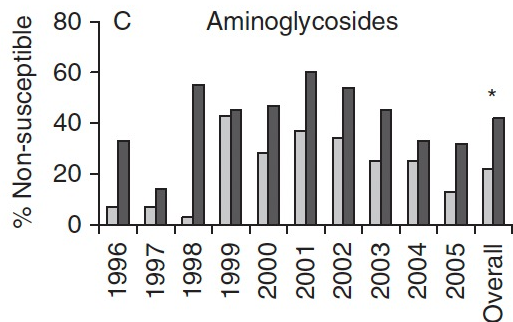
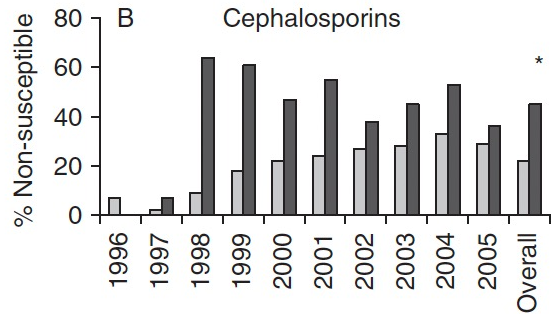
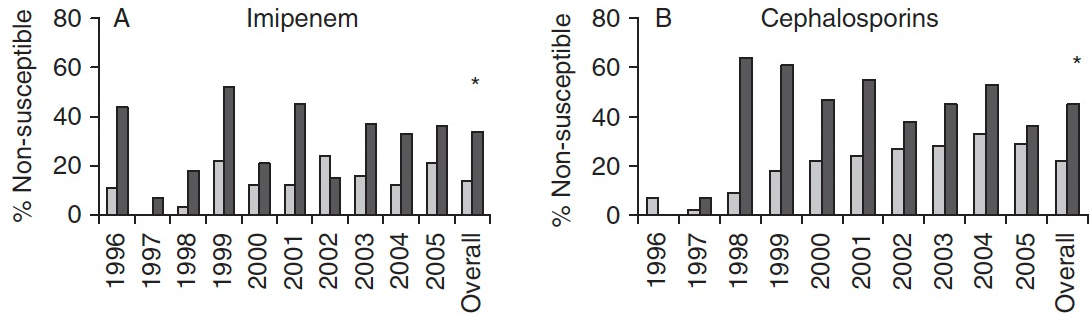
NON, plutôt pas

PLAN

1. Introduction
2. Infections à PA plus fréquentes en TOS ?
3. Infections à PA associées à une plus grande mortalité en TOS ?
4. Infections à PA médiées par des souches plus résistantes en TOS ?
5. La résistance chez *P. aeruginosa* (en France)
6. Les antibiotiques « socles »
7. Intérêt des nouvelles molécules ?
 - i. Ceftolozane-tazobactam
8. Comment je traite mon infection à *Pseudomonas aeruginosa* en TOS ?



Les bactériémies à *P. aeruginosa* sont médiées par des souches plus résistantes en TOS

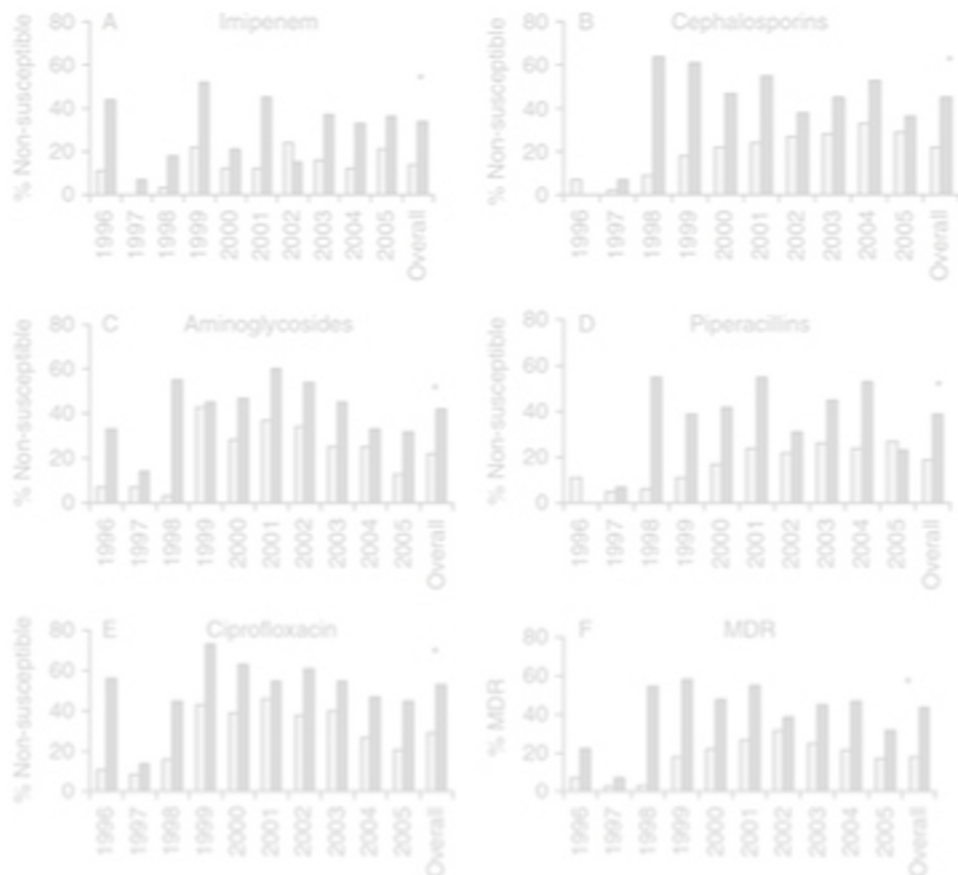


- Monocentrique – USA
- 1996-2005
- 243 BSI *P. aeruginosa*
- 91 patients transplantés
- 75% sont Rein ou Foie

Souches MDR : TOS 43% vs non TOS 18% (p<0,0001)

■ Non TOS ■ TOS

Les bactériémies à *P. aeruginosa* sont médiées par des souches plus résistantes en TOS

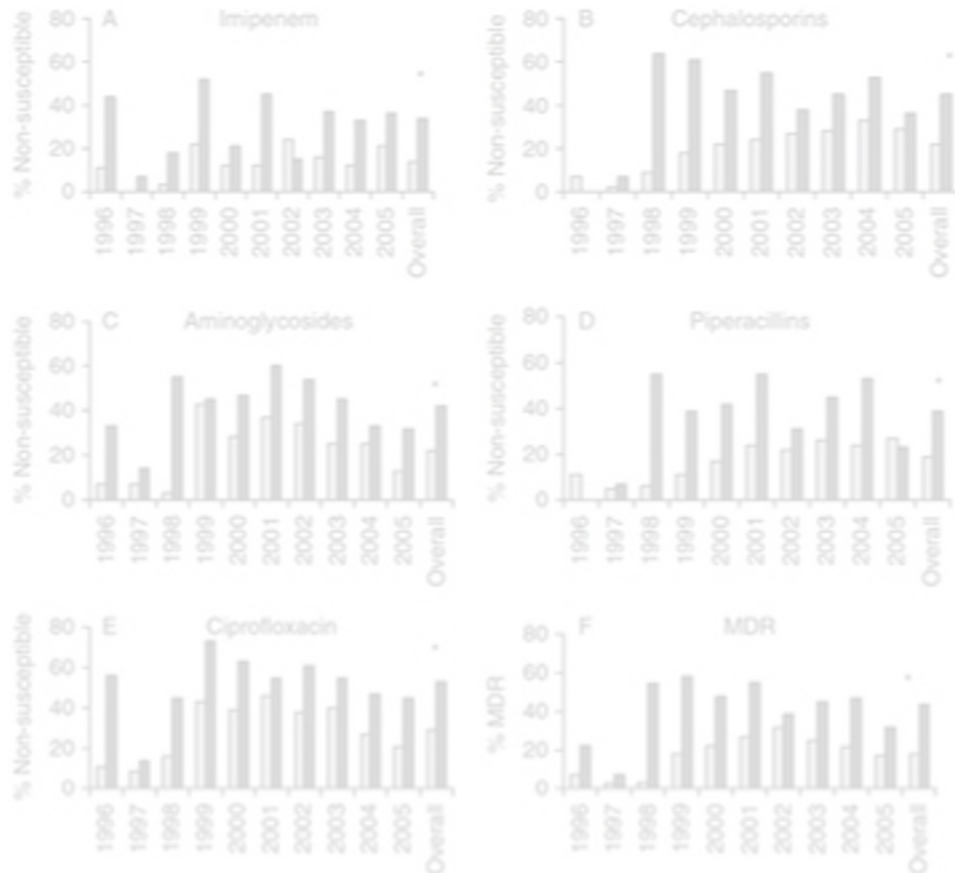


■ Non TOS ■ TOS

Facteurs de risque de bactériémie à *P. aeruginosa* MDR overall

| | Patients with MDR <i>P. aeruginosa</i> (113 patients), n (%) | Patients with non-MDR <i>P. aeruginosa</i> (390 patients), n (%) | Adjusted OR (95% CI) ¹ |
|---|--|--|--------------------------------------|
| Age \geq the mean of 58 | 49 (43) | 214 (55) | - |
| Non-Caucasian | 15 (13) | 82 (22) | - |
| Female gender | 48 (43) | 169 (43) | - |
| Onset of BSI while in ICU | 75 (66) | 174 (45) | - |
| Onset of BSI while in ER | 4 (4) | 78 (20) | - |
| Charlson score \geq 3 | 55 (49) | 163 (42) | - |
| Previous transplantation | 55 (49) | 94 (24) | 2.38 (1.51–3.76) |
| ICU admission in previous year | 92 (81) | 212 (54) | 2.04 (1.15–3.63) |
| Neutropenia 7 days before BSI | 25 (22) | 64 (16) | - |
| Receipt of antibiotic in the 30 days before BSI | 100 (89) | 261 (67) | - |
| Hospital-acquired BSI | 90 (78) | 203 (52) | 2.41 (1.39–4.18) |
| Polymicrobial BSI | 23 (20) | 55 (14) | - |

Les bactériémies à *P. aeruginosa* sont médiées par des souches plus résistantes en TOS



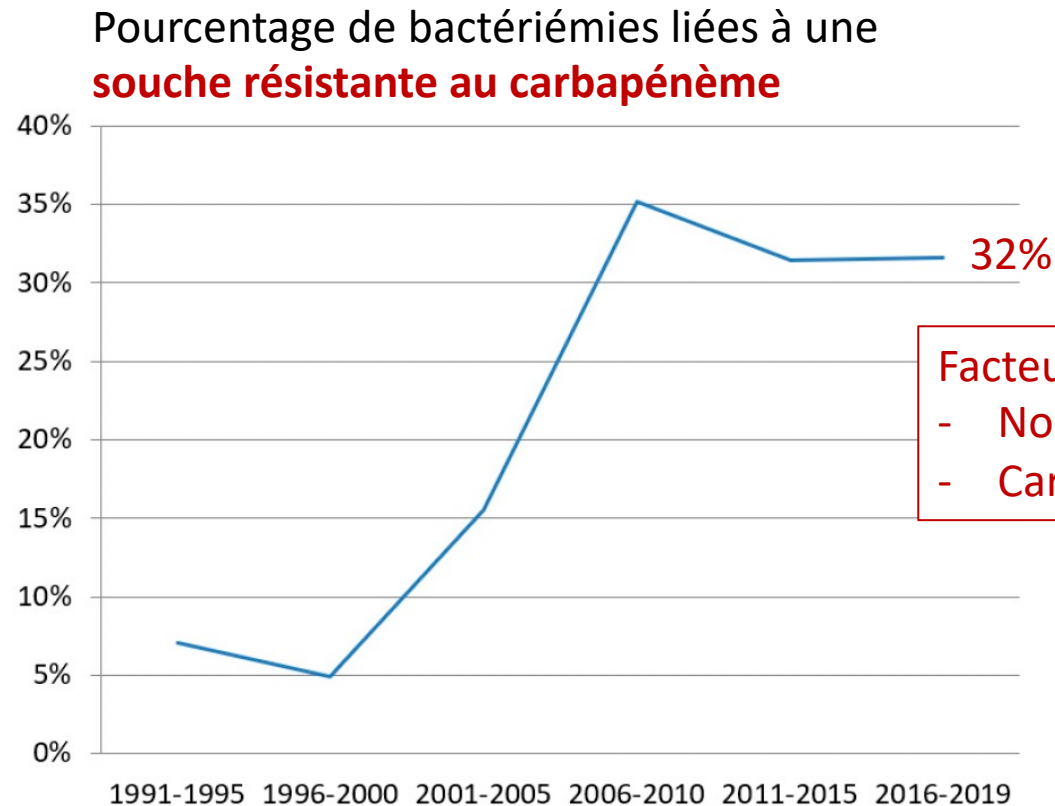
■ Non TOS ■ TOS

Facteurs de risque de bactériémie à *P. aeruginosa* MDR chez les TOS

| | Patients with MDR <i>P. aeruginosa</i> (55 patients), n (%) | Patients with non-MDR <i>P. aeruginosa</i> (94 patients), n (%) | Adjusted OR (95% CI) ¹ |
|---|---|---|-----------------------------------|
| Age \geq the mean of 58 | 21 (38) | 35 (37) | - |
| Non-Caucasian | 3 (6) | 12 (13) | - |
| Female gender | 25 (46) | 40 (43) | - |
| Onset of BSI while in ICU | 36 (66) | 54 (58) | - |
| Onset of BSI while in ER | 0 (0) | 7 (8) | - |
| Charlson score \geq 3 | 29 (53) | 45 (48) | - |
| ICU admission in previous year | 51 (93) | 67 (71) | 3.82 (1.22–12.00) |
| Neutropenia 7 days before BSI | 20 (36) | 25 (27) | - |
| Receipt of antibiotic in the 30 days before BSI | 52 (95) | 71 (76) | - |
| Hospital-acquired BSI | 47 (86) | 57 (61) | 2.95 (1.21–7.16) |
| Polymicrobial BSI | 8 (15) | 14 (15) | - |

Augmentation des souches résistantes aux carbapénèmes y compris en TOS

- Monocentrique, Barcelone
- 1991 – 2019
- Bactériémie à *P. aeruginosa*
- 2057 épisodes
 - 265 épisodes chez TOS



Les bactériémies à *P. aeruginosa* sont médiées par des souches plus résistantes y compris résistantes aux carbapénèmes

- 16 CH Brésil
- 2007-2010
- 2447 bactériémies
- 87 TOS

Rates of antimicrobial resistance among organisms most frequently isolated from patients with monomicrobial blood stream infections

| Organism | Solid organ transplant % (n) | Others % (n) | P-value |
|--|------------------------------|----------------|---------|
| Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> | 42.9 (6/14) | 44.3 (156/352) | 0.914 |
| Methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci | 80.0 (8/10) | 86.7 (267/308) | 0.542 |
| Cefepime-resistant <i>Klebsiella</i> species | 81.8 (9/11) | 48.9 (156/319) | 0.032 |
| Ciprofloxacin-resistant <i>Escherichia coli</i> | 40.0 (4/10) | 35.1 (61/174) | 0.750 |
| Cefepime-resistant <i>Enterobacter</i> species | 62.5 (5/8) | 24.3 (34/140) | 0.017 |
| Meropenem-resistant <i>Acinetobacter</i> species | 75.0 (3/4) | 55.6 (168/302) | 0.438 |
| Meropenem-resistant <i>Pseudomonas</i> species | 87.5 (7/8) | 31.9 (69/216) | 0.001 |

Surmortalité liée aux souches de *P. aeruginosa* XDR en TOS

2013-2020

Monocentrique, Barcelone

318 bactériémie en SOT

- 49 à *P. aeruginosa*
- 31/49 XDR
- Clone ST-175

Importance de la colonisation
Pré-transplantation

Logistic regression model of variables evaluated as predictive factors of bacteremia caused by XDR *P. aeruginosa* in solid organ transplant recipients

| | Category | n | XDR <i>P. aeruginosa</i> bacteremia n (%) | Univariate analysis | | Multivariate analysis | |
|--------------------------------|----------|-----|---|---------------------|--------|-----------------------|-------|
| | | | | OR (95% CI) | P | OR (95% CI) | P |
| Sex | Male | 224 | 24 (10.4) | 0.6 (2.8–1.6) | 0.37 | | |
| | Female | 94 | 7 (7.4) | | | | |
| Age | Age ≥ 60 | 199 | 15 (7.5) | 0.5 (0.2–1.1) | 0.09 | | |
| | Age < 60 | 119 | 16 (13.4) | | | | |
| Prior transplantation | Yes | 20 | 6 (30) | 4.7 (1.6–13.2) | 0.004 | 5.2 (1.6–16.8) | 0.006 |
| | No | 298 | 25 (8.4) | | | | |
| Urinary catheter | Yes | 118 | 21 (17.8) | 4.1 (1.8–9) | <0.001 | | |
| | No | 200 | 10 (5) | | | | |
| Venous catheter | Yes | 160 | 22 (13.8) | 2.4 (1.1–5.3) | 0.02 | | |
| | No | 155 | 9 (5.8) | | | | |
| Septic shock ^a | Yes | 57 | 13 (22.8) | 4 (2–9) | <0.001 | 3.3 (1.4–7.7) | 0.006 |
| | No | 257 | 17 (6.6) | | | | |
| ≤ 90 days from transplantation | Yes | 108 | 17 (15.7) | 2.4 (1.1–5.3) | 0.02 | | |
| | No | 168 | 12 (7.1) | | | | |
| Nosocomial acquisition | Yes | 193 | 27 (14) | 5 (1.6–14.4) | 0.004 | 7 (1.5–30.7) | 0.01 |
| | No | 125 | 4 (3.2) | | | | |

Outcomes of patients with XDR *P. aeruginosa* bacteremia compared with other etiologies

| Variables | XDR <i>P. aeruginosa</i> n=31, n (%) | Other etiologies n=287, n (%) | P |
|---|--------------------------------------|-------------------------------|-------|
| Early case-fatality rate ^d | 6 (20.7) | 21 (8.5) | 0.04 |
| Overall case-fatality rate ^e | 11 (38) | 40 (16) | 0.009 |

Surmortalité liée aux souches de *P. aeruginosa* XDR en TOS

Logistic regression model of variables evaluated as predictive factors of bacteremia caused by XDR *P. aeruginosa* in solid organ transplant recipients

| | Category | n | XDR <i>P. aeruginosa</i> bacteremia n (%) | Univariate analysis | | Multivariate analysis | |
|--------------------------------|----------|-----|---|---------------------|--------|-----------------------|-------|
| | | | | OR (95% CI) | P | OR (95% CI) | P |
| Sex | Male | 224 | 24 (10.4) | 0.6 (2.8–1.6) | 0.37 | | |
| | Female | 94 | 7 (7.4) | | | | |
| Age | Age ≥ 60 | 199 | 15 (7.5) | 0.5 (0.2–1.1) | 0.09 | | |
| | Age < 60 | 119 | 16 (13.4) | | | | |
| Prior transplantation | Yes | 20 | 6 (30) | 4.7 (1.6–13.2) | 0.004 | 5.2 (1.6–16.8) | 0.006 |
| | No | 298 | 25 (8.4) | | | | |
| Urinary catheter | Yes | 118 | 21 (17.8) | 4.1 (1.8–9) | <0.001 | | |
| | No | 200 | 10 (5) | | | | |
| Venous catheter | Yes | 160 | 22 (13.8) | 2.4 (1.1–5.3) | 0.02 | | |
| | No | 155 | 9 (5.8) | | | | |
| Septic shock ^a | Yes | 57 | 13 (22.8) | 4 (2–9) | <0.001 | 3.3 (1.4–7.7) | 0.006 |
| | No | 257 | 17 (6.6) | | | | |
| ≤ 90 days from transplantation | Yes | 108 | 17 (15.7) | 2.4 (1.1–5.3) | 0.02 | | |
| | No | 168 | 12 (7.1) | | | | |
| Nosocomial acquisition | Yes | 193 | 27 (14) | 5 (1.6–14.4) | 0.004 | 7 (1.5–30.7) | 0.01 |
| | No | 125 | 4 (32) | | | | |

Outcomes of patients with XDR *P. aeruginosa* bacteremia compared with other etiologies

| Variables | XDR <i>P. aeruginosa</i> n=31, n (%) | Other etiologies n=287, n (%) | P |
|--|--------------------------------------|-------------------------------|--------|
| Early case-fatality rate ^d | 6 (20.7) | 21 (8.5) | 0.04 |
| Overall case-fatality rate ^e | 11 (38) | 40 (16) | 0.009 |
| Inadequate empirical antibiotic therapy ^c | 18 (58) | 59 (22) | <0.001 |

2013-2020

Monocentrique, Barcelone

318 bactériémie en SOT

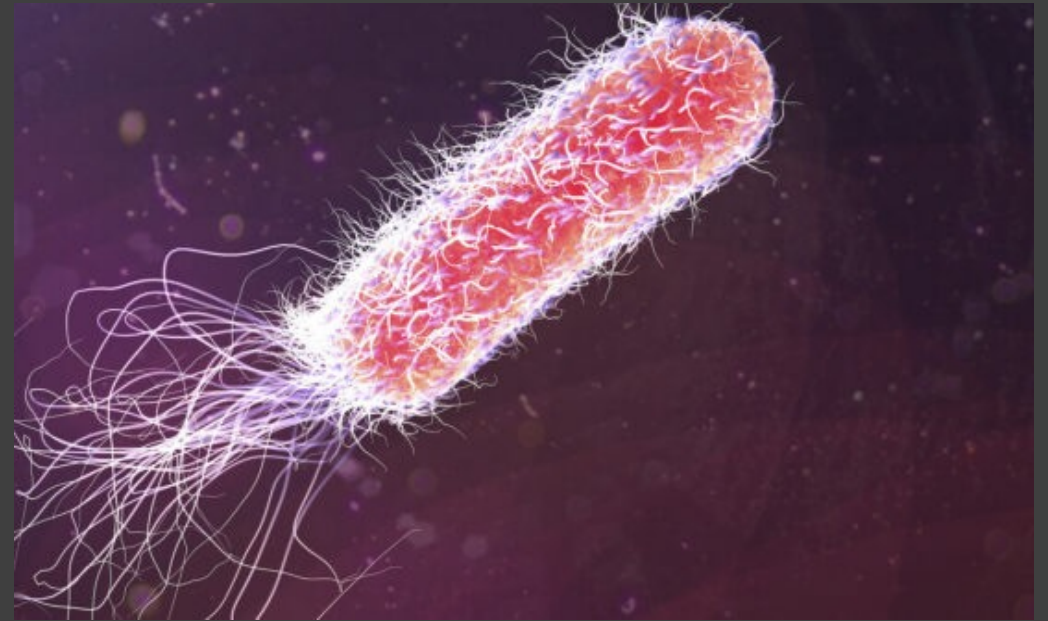
- 49 à *P. aeruginosa*
- 31/49 XDR
- Clone ST-175

Les infections à *P. aeruginosa* en transplantation d'organe solide sont-elles médiées par des souches plus résistantes ?

1. Augmentation globale de la résistance des BGN
..... Y Compris *P. aeruginosa*
2. Quelques études : Une augmentation encore plus importante chez les TOS
3. Facteurs de risque :
 - Infections Nosocomiales (3 mois post-T) >> communautaires
 - Séjour en réanimation
 - Expositions récente aux ATB
 - Colonisation pré-transplantation
 - Epidémie locale

PLAN

1. Introduction
2. Infections à PA plus fréquentes en TOS ?
3. Infections à PA associées à une plus grande mortalité en TOS ?
4. Infections à PA médiées par des souches plus résistantes en TOS ?
5. La résistance chez *P. aeruginosa* (en France)
6. Les antibiotiques « socles »
7. Intérêt des nouvelles molécules ?
 - i. Ceftolozane-tazobactam
8. Comment je traite mon infection à *Pseudomonas aeruginosa* en TOS ?



Hydrolyse enzymatique du « *P. aeruginosa des bois* »

| | | Classe A | Classe B | Classe C | Classe D |
|----------------------|---------------|---------------------------------------|------------------------------|--|--|
| | | Sérine- β -lactamases | Métallo- β -lactamases | Céphalosporinases | Oxacillinases |
| Chromosomique | | Pénicillinases PIB-1 (<i>Pa</i>) | | AmpC AmpC (<i>Pa</i>) <i>Expression variable</i> | |
| Plasmidique | étroit | TEM | | AmpC plasmidique | OXA spectre étroit OXA-50 (<i>Pa</i>) <i>Expression variable</i> |

Résistance naturelle à plusieurs beta-lactamines + Pompe à efflux:

- Amoxicilline et à l'amoxiclav (Augmentin)
- C1G et C2G
- C3G (ceftriaxone et céfotaxime)
- Ertapénème

Hydrolyse enzymatique du « *P. aeruginosa des bois* »

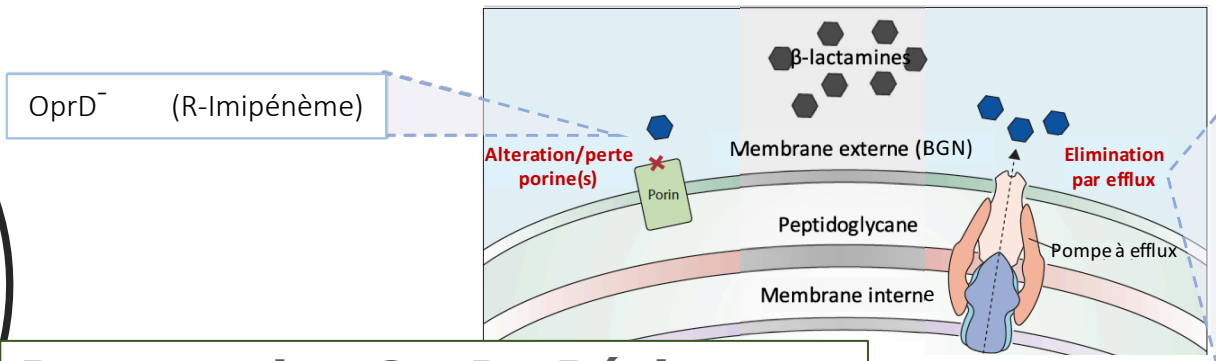
| | | Classe A | Classe B | Classe C | Classe D |
|----------------------|---------------|---|------------------------------|--|--|
| | | Sérine- β -lactamases | Métallo- β -lactamases | Céphalosporinases | Oxacillinases |
| Chromosomique | | Pénicillinases PIB-1 (<i>Pa</i>) | | AmpC AmpC (<i>Pa</i>) | |
| Plasmidique | étroit | TEM | | AmpC plasmidique | OXA spectre étroit OXA-50 (<i>Pa</i>) |

| Antibiotique | CMI | Interprétation |
|---------------------------------|----------|----------------|
| Ticarcilline | | |
| Ticarcilline/acide clavulanique | 16 | SFP |
| Pipéracilline | ≤ 4 | SFP |
| Pipéracilline/tazobactam | 8 | SFP |
| Ceftazidime | 2 | SFP |
| Céfépime | ≤ 1 | SFP |
| Aztréonam | 4 | SFP |
| Imipénème | 2 | SFP |
| Méropénème | 1 | S |

Résistance par Association de mécanismes d'hydrolyse enzymatique acquises : « *Pseudomonas des villes* »

| | | | Classe C | Classe D |
|--|---------------|---|---|---|
| Hyperproduction d'AmpC = <ul style="list-style-type: none"> Affecte la plupart des BL (et les CarbaP si HProduite) C4G (céfépime) théoriquement plus stable à AmpC Hyperproduction ampC = mécanisme le plus fréquent | | | éphalosporinases | Oxacillinases |
| | | | AmpC AmpC (Pa) <i>AmpC dérégulé (AmpR)</i> | |
| Chromosomique | | PIB-1 (Pa) | | |
| Plasmidique | étroit | TEM SHV | Hyper production Oxacillinase OXA-50 Ceftazidime-S mais céfépime-R | |
| | large | B PER TEM, SHV, BLSE = rare <5% | ESAC | OXA spectre étroit OXA-50 (Pa) OXA-BLSE OXA-1 OXA-2 |
| | Carba | Carbapénèmases : VIM, IMP, NDM-1 | VIM-1 Hydrolysent toutes les BL sauf l'aztréonam. Hydrolysent aussi Cefta+AVI et CEFTO/TAZ | |

P. aeruginosa Multirésistance



Perte porine OprD = Résistance aux CarbaP (ImiP)

- fréquent
- 10% des souches
- Diminution entrée l'imipénème + hydrolyse par AmpC

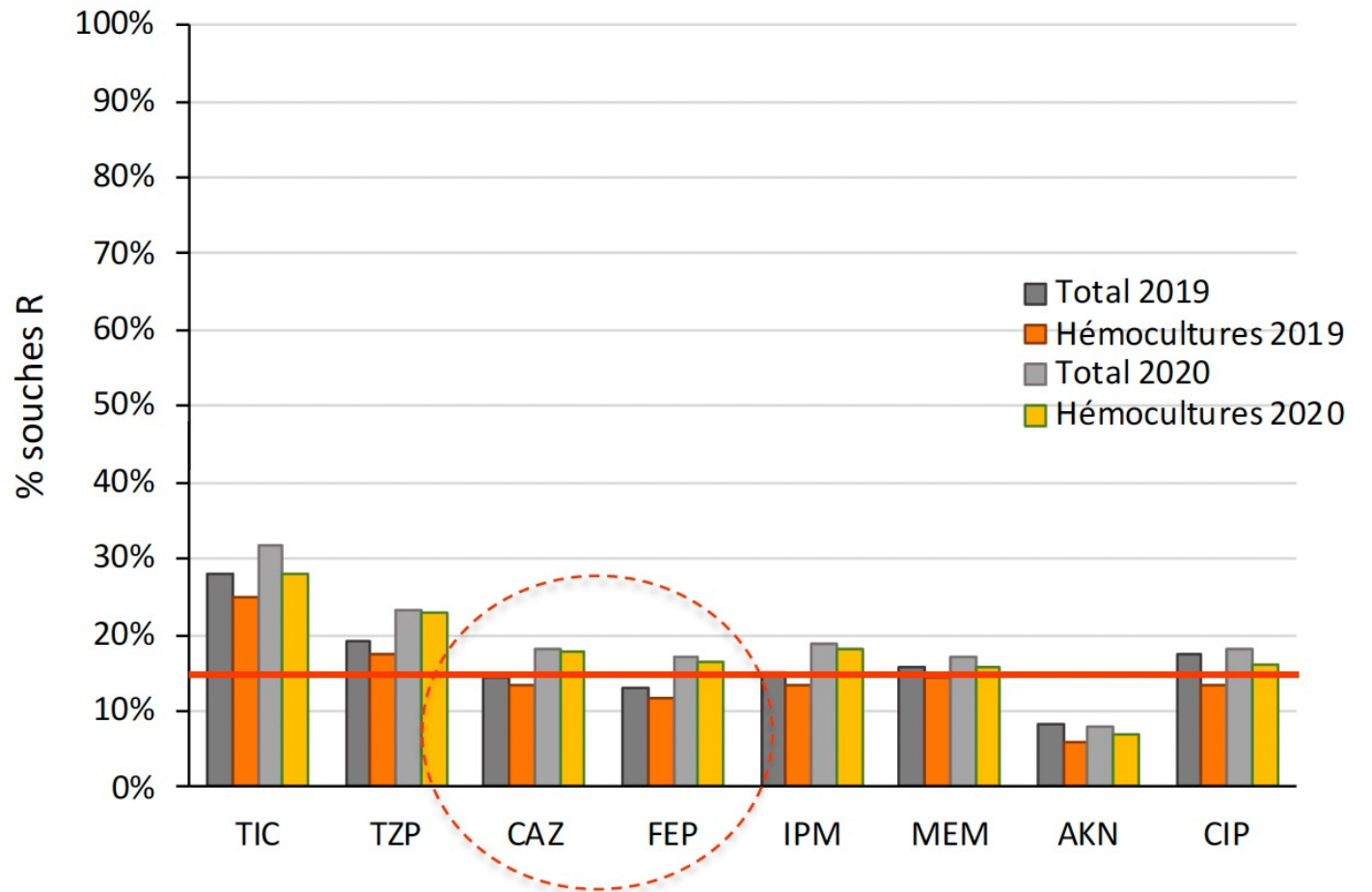
= Seul intérêt Imipénème+Rélebactam

Surexpression des systèmes d'efflux
MexAB-OprM = BL, fluoroquinolones

| RND system | Substrates |
|--------------------|--|
| MexAB-OprM | β-lactams except imipenem |
| Aztreonam | Quinolones |
| Meropenem | Macrolides |
| Avibactam++ | Tetracyclines |
| | Chloramphenicol |
| MexCD-OprJ | Penicillin, cefepime, cefpirome, meropenem |
| Céfépime | Quinolones |
| | Macrolides |
| | Tetracyclines |
| | Chloramphenicol |
| MexEF-OprN | Carbapenems |
| CarbaP | Quinolones |
| MexXY-OprM | Penicillin, cefepime, cefpirome, meropenem |
| | Aminoglycosides |
| | Quinolones |
| | Macrolides |
| | Tetracyclines |
| | Chloramphenicol |

Résistance dans les établissements de santé 2019-2020 en France

✓ 18-19% d'isolats résistants à la CAZ^R, FEP^R



Bithérapie ou Monothérapie ?

| | aHR | 95% CI | p |
|---------------|------|-----------|-----|
| Combined | | | |
| Monotherapy | 0.90 | 0.50-1.63 | .73 |
| Inappropriate | 1.85 | 1.07-3.10 | .02 |

**Si Facteurs de risque MDR
Bithérapie initiale**

Garnacho et al, 2007

7 ou 14 jours ?

| | 7 jours | 14 jours |
|------------|--------------|--------------|
| Décès | 15/64 (23.4) | 19/63 (30.2) |
| Récurrence | 26/64 (40.6) | 16/63 (25.4) |

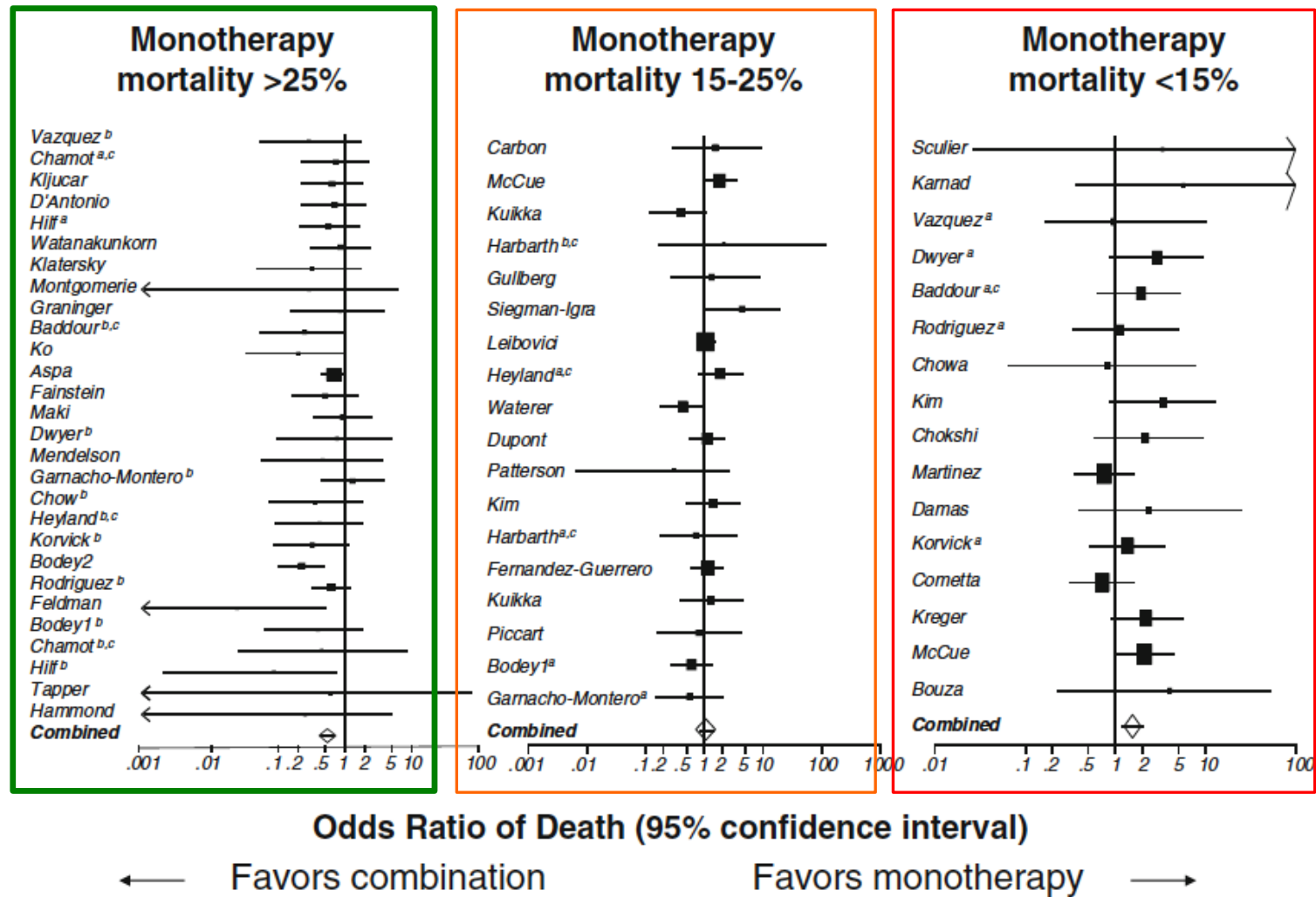
14 jours si

1. Bactériémie
2. Pleuro-Pneumonie
3. Immunodérprimé
4. XDR

Chastre et al, 2003

Traitements des infections respiratoires aiguës
à *P. aeruginosa*

Associations vs. *P. aeruginosa* :
 Amélioration de la survie .. Que dans les infections graves
 Hors TOS



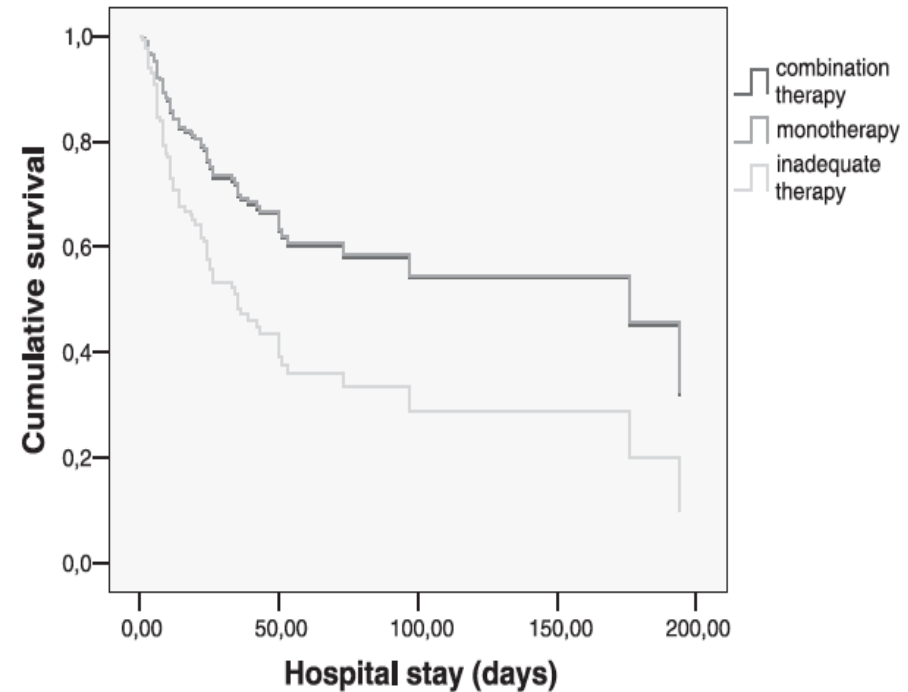
Enjeu =
adéquation de
l'antibiothérapie
initiale dans les
infections sévères
à *P. aeruginosa*
(hors TOS)

183 épisodes de VAP à *P. aeruginosa*

| Tt final | Survivants n=106 | Décédés n=77 |
|---------------|---------------------|-----------------|
| APACHE II | 18.7 | 19.8 |
| Choc septique | 38 (35.8) | 52 (67.5) |
| Monothérapie | 22 (19.9) | 12 (15.6) |
| Association | 84 (81.1) | 60 (84.4) |

Ce qui compte dans les infections sévères =
ANTIBIOTHERAPIE APPROPRIEE ...

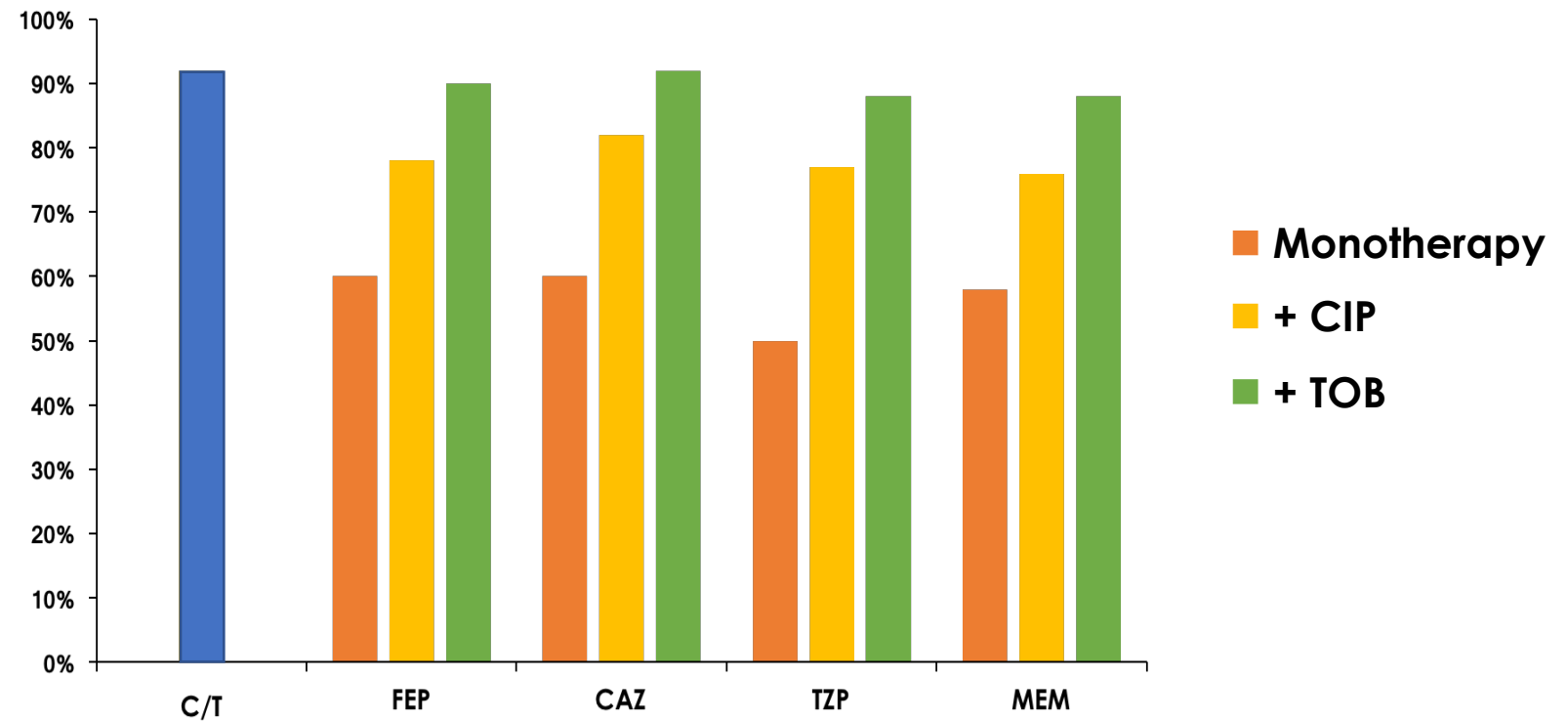
... que ce soit en mono ou bithérapie



| | aHR | 95% CI | p |
|-----------------------------|------|-----------|-----|
| Effective empirical therapy | | | .02 |
| Combined therapy | 1 | | |
| Monotherapy | 0.90 | 0.50–1.63 | .73 |
| Inappropriate therapy | 1.85 | 1.07–3.10 | .02 |

Elargir le spectre pour gagner le pari microbiologique
Dans les infections sévères à *P. aeruginosa*
Particulièrement si risque de souche MDR/DTR

Parier sans Perdre
= Tricher



PLAN

1. Introduction
2. Infections à PA plus fréquentes en TOS ?
3. Infections à PA associées à une plus grande mortalité en TOS ?
4. Infections à PA médiées par des souches plus résistantes en TOS ?
5. La résistance chez *P. aeruginosa* (en France)
6. Les antibiotiques « socles »
7. Intérêt des nouvelles molécules ?
 - i. Ceftolozane-tazobactam
8. Comment je traite mon infection à *Pseudomonas aeruginosa* en TOS ?



Optimisation β -lactamine : Cefépime prolongée (Hors TOS)

Infections à *P. aeruginosa*

- 2 g sur 4h / 8h
- VS
- 2g sur 30' /8h

- ✓ Perfusions prolongées associées à :
 - ✓ Diminution mortalité (20% vs 3%; $p=0.03$).
 - ✓ Diminution DMS-3.5 jours

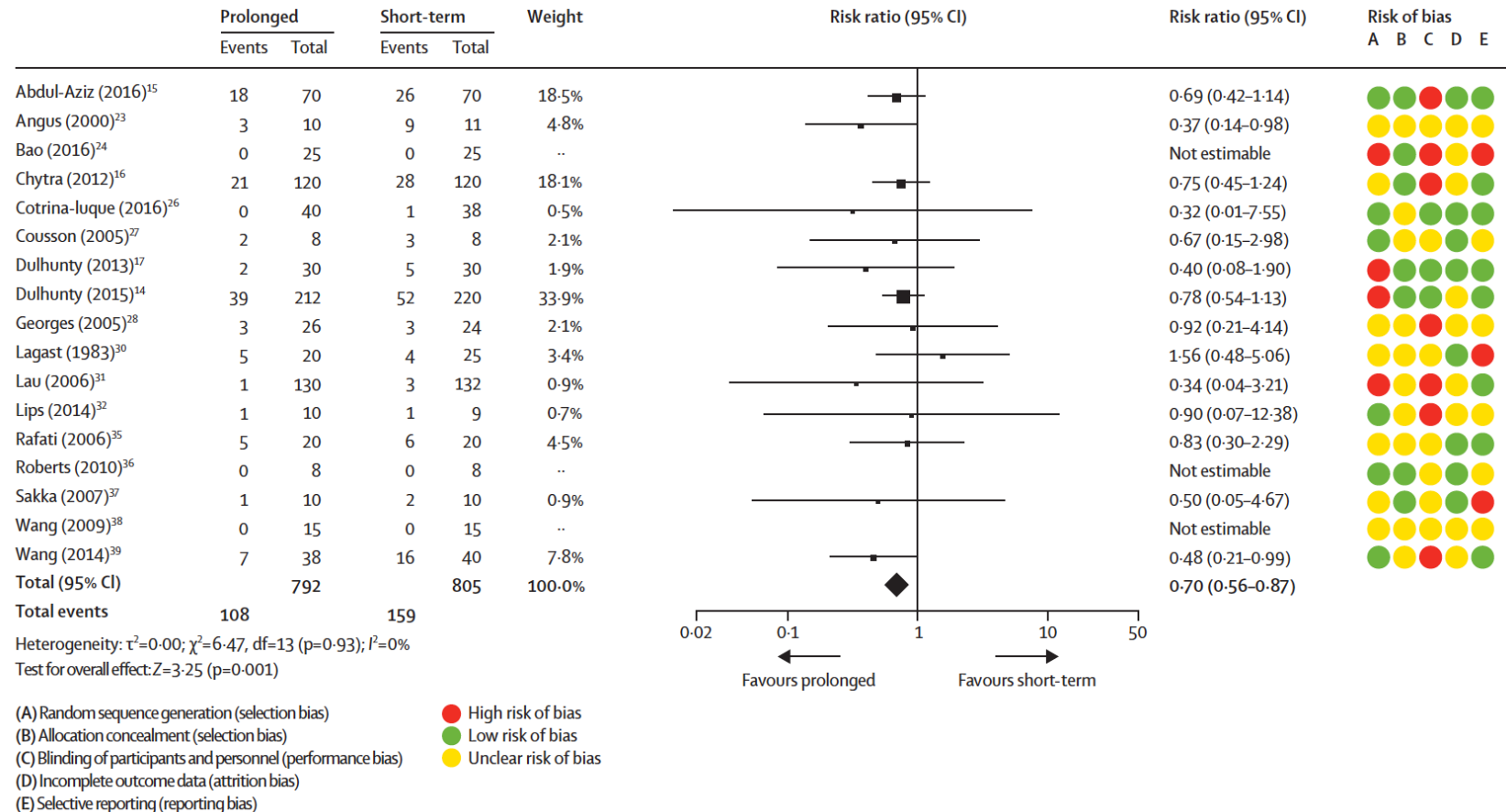
| Clinical or economic outcome | Infusion treatment ^a | | <i>p</i> ^b |
|---|---------------------------------|---------------------------|-----------------------|
| | Intermittent (<i>n</i> = 54) | Extended (<i>n</i> = 33) | |
| Mortality | 11 (20) | 1 (3) | 0.03 |
| LOS | | | |
| Hospital | 14.5 (6–30) | 11 (7–20) | 0.36 |
| Infection related | 12 (6–21) | 10 (6–16) | 0.45 |
| ICU | 18.5 (5.5–32.5) | 8 (4–20) | 0.04 |
| Duration (days) of mechanical ventilation | 14.5 (5–30) | 10.5 (8–18) | 0.42 |
| Cost (US\$) | | | |
| Total hospital costs | 51,231 (17,558–107,031) | 28,048 (13,866–68,991) | 0.13 |
| Infection-related hospital costs | 15,322 (8,343–27,337) | 13,736 (10,800–23,312) | 0.78 |

| Variable | OR (95% CI) | <i>P</i> |
|---|--------------------|----------|
| Infusion type | 0.06 (0.001–0.64) | 0.01 |
| ICU admission at time of culture collection | 8.88 (1.45–100.85) | 0.01 |
| APACHE II score | 1.13 (1.03–1.27) | 0.01 |

Beta-Lactamines : Perfusion prolongée vs. intermittente dans les infections à *P. aeruginosa* (hors TOS)

Modalités :

- ✓ Continue ou ≥ 3 h
- versus
- ✓ Intermittente (≤ 60 min)
- ✓ 2196 articles analysés
- ✓ 22 études incluses
- ✓ 1876 patients



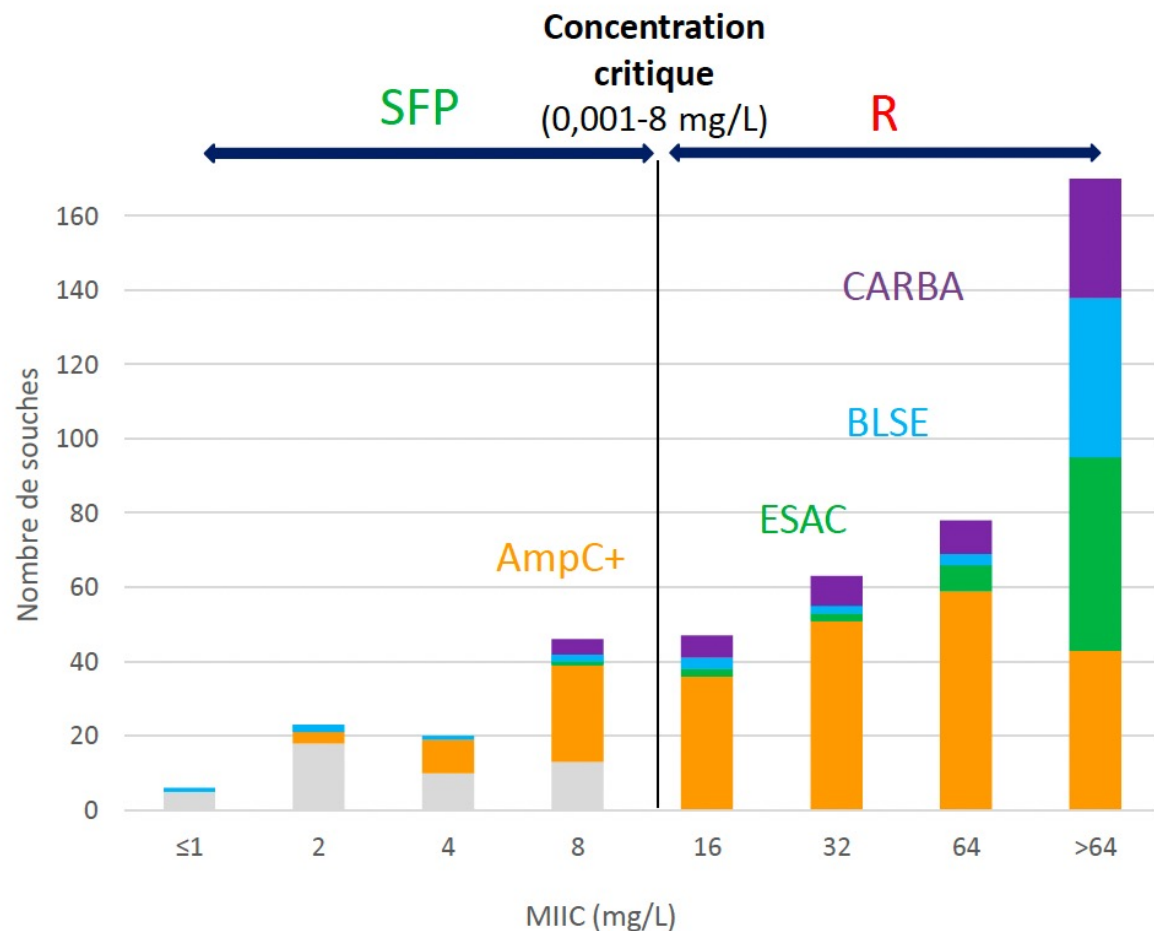
Les perfusions continues/prolongées sont associées à une moindre infection dans les infections à *P. aeruginosa*

PLAN

1. Introduction
2. Infections à PA plus fréquentes en TOS ?
3. Infections à PA associées à une plus grande mortalité en TOS ?
4. Infections à PA médiées par des souches plus résistantes en TOS ?
5. La résistance chez *P. aeruginosa* (en France)
6. Les antibiotiques « socles »
7. Intérêt des nouvelles molécules ?
 - i. Ceftolozane-tazobactam
8. Comment je traite mon infection à *Pseudomonas aeruginosa* en TOS ?



Distribution des CMI à la Ceftazidime selon les mécanismes de résistances

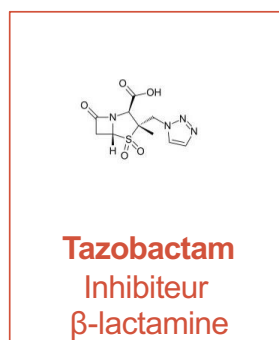
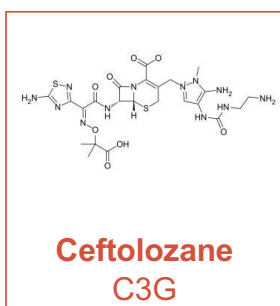


(n=507 souches)

- ★ Grande variabilité des niveaux de résistance de la ceftazidime chez les souches AmpC+
- ★ Absence de tests rapides de détection du niveau de production de AmpC
- ★ BLSE et/ou carbapénèmase est le plus souvent synonyme de R à la ceftazidime

Ceftolozane-Tazobactam

Nouvelle « C3G »
+ Inhibiteur de β -lactamase



| Espèce | [Critique] (mg/l) | |
|----------------------|-------------------|-------|
| | S | R |
| Entérobactéries | ≤ 1 | > 1 |
| <i>P. aeruginosa</i> | ≤ 4 | > 4 |
| non liées à l'espèce | ≤ 4 | > 4 |

- Classe : **nouvelle** céphalosporine de « 3^{ème} génération » + inhibiteur de β -lactamase
 - **Ceftolozane 1000 mg** Spectre = ceftazidime
 - Vitesse de bactéricidie meilleure
 - Liaison forte PBP1b, 1c, 2, 3
 - **Affinité diminuée PBP4** \rightarrow pas induction AmpC
 - Stabilité vis-à-vis des céphalosporinases hyperproduites meilleure
 - Activité sur *P.aeruginosa* 8 à 16 fois supérieure
 - Activité moindre sur les E-BLSE
 - **Tazobactam 500mg** = inhibiteur β -lactamine structurellement apparentée aux pénicillines,

Faible **liaison aux protéines** : 20%

Coefficient extraction HD^{4h} : 60%

Diffusion dans le **film alvéolaire** = 50%

Perfusion continue : OUI stable à 25°C pendant 24h

Ceftolozane-Tazobactam

Inactif sur Carbapénémase

| <input type="checkbox"/> Bactéries à Gram négatif : <ul style="list-style-type: none"> Entérobactéries dont E-BLSE <ul style="list-style-type: none"> - Classe A : TEM, SHV, CTX-M - Classe D : OXA-BLSE <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <ul style="list-style-type: none"> OprD Efflux | | Classe A | Classe B | Classe C | Classe D |
|---|----------------|--|---|--|--|
| | | Sérine- β -lactamases | Métallo- β -lactamases | Céphalosporinases | Oxacillinases |
| | Chromosomiques | Pénicillinases | | AmpC non inductible AmpC inductible AmpC déréprimée | |
| | Plasmidiques | TEM, SHV | | | OXA spectre étroit |
| | | BLSE : TEM, SHV, CTX-M | | | BLSE : OXA-BLSE |
| | | Carbapénémases : KPC, GES | Carbapénémases : VIM, IMP, NDM-1 | | Carbapénémases : OXA-48 |

Bactéries à Gram positif : streptocoques

- S. anginosus, S. constellatus, S. salivarius*

Anaérobies: Mauvais



Infections intra-abdominales compliquées



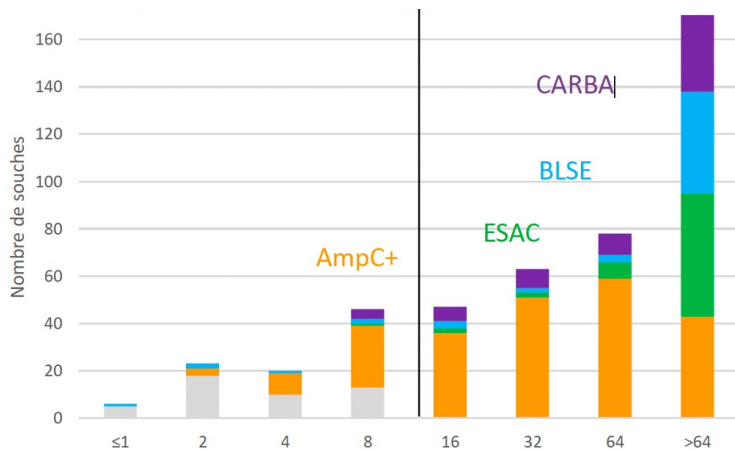
Infections urinaires compliquées / Pyélonéphrites aiguës



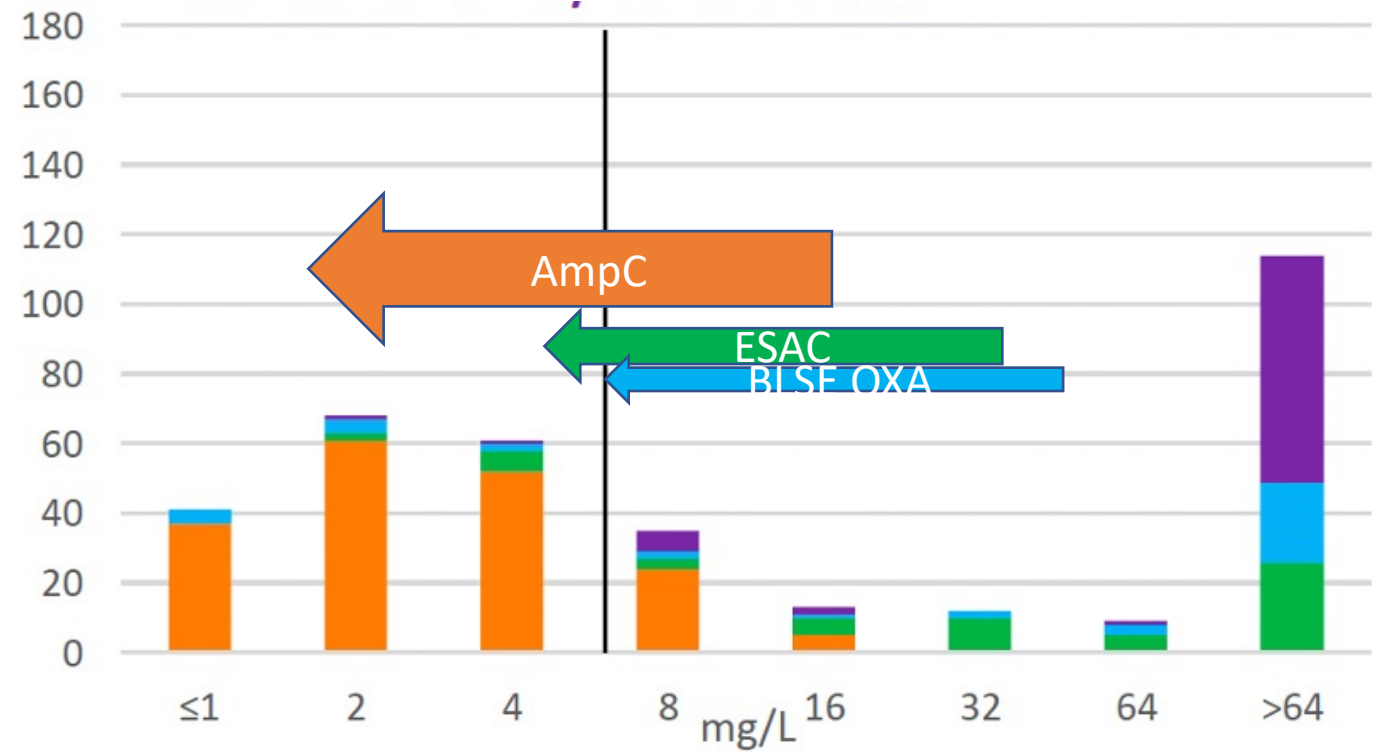
infections respiratoires, PAVM

ceftolozane-Tazobactam : Céphalosporinases AmpC

Distribution souche selon sensibilité à la CEFTAZIDIME



Distribution souche selon sensibilité au CEFTOLOZANE - TAZOBACTAM



ceftolozane-Tazobactam : Efficacité *in vitro* souches résistantes

Souches cliniques variées
de 2008-2016

Efficacité *in vitro* préservée
de Ceftolozane-Tazobactam
sur :

1. 98,3% des souches
2. 90,5% MDR
3. 78,6% XDR

In vitro activity of ceftolozane/tazobactam versus antimicrobial non-susceptible *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates including MDR and XDR isolates obtained from across Canada as part of the CANWARD study, 2008–16

| Organism (n)/antimicrobial agents | MIC ₅₀ (mg/L) | MIC ₉₀ (mg/L) | %S | %I | %R |
|---------------------------------------|--------------------------|--------------------------|------|------|------|
| <i>P. aeruginosa</i> , all (n = 3229) | | | | | |
| ceftolozane/tazobactam | 0.5 | 1 | 98.3 | 0.8 | 0.9 |
| amikacin | 4 | 16 | 93.3 | 3 | 3.8 |
| ceftazidime | 4 | 32 | 83 | 6 | 11.0 |
| ciprofloxacin | 0.25 | 4 | 77.3 | 7.7 | 15.0 |
| colistin | 1 | 2 | 95.2 | | 4.8 |
| gentamicin | 2 | 8 | 83.5 | 7.3 | 9.2 |
| meropenem | 0.5 | 8 | 81 | 7.1 | 11.9 |
| piperacillin/tazobactam | 4 | 64 | 84.1 | 8.6 | 7.3 |
| MDR <i>P. aeruginosa</i> (n = 462) | | | | | |
| ceftolozane/tazobactam | 1 | 4 | 90.5 | 4.7 | 4.8 |
| amikacin | 8 | 64 | 76.4 | 9.1 | 14.5 |
| ceftazidime | 32 | >32 | 19.5 | 22.7 | 57.8 |
| ciprofloxacin | 4 | >16 | 24.9 | 20.6 | 54.5 |
| colistin | 1 | 2 | 93.5 | | 6.5 |
| gentamicin | 8 | >32 | 47 | 13.6 | 39.4 |
| meropenem | 8 | 32 | 22.5 | 20.6 | 56.9 |
| piperacillin/tazobactam | 64 | 256 | 21.4 | 38.3 | 40.3 |
| XDR <i>P. aeruginosa</i> (n = 84) | | | | | |
| ceftolozane/tazobactam | 2 | 16 | 78.6 | 8.3 | 13.1 |
| amikacin | 16 | >64 | 51.2 | 14.3 | 34.5 |
| ceftazidime | >32 | >32 | 0 | 26.2 | 73.8 |
| ciprofloxacin | 8 | >16 | 0 | 20.2 | 79.8 |
| colistin | 1 | 4 | 89.3 | | 10.7 |
| gentamicin | 32 | >32 | 1.2 | 19 | 79.8 |
| meropenem | 16 | >32 | 0 | 15.5 | 84.5 |
| piperacillin/tazobactam | 128 | 512 | 0 | 42.9 | 57.1 |

ceftolozane-Taz : Efficacité *in vivo* *P. aeruginosa* Résistants

- Etude rétrospective multicentrique observationnelle

- Cefto-tazo (100)
- Polymixin ou aminoglycoside (100)

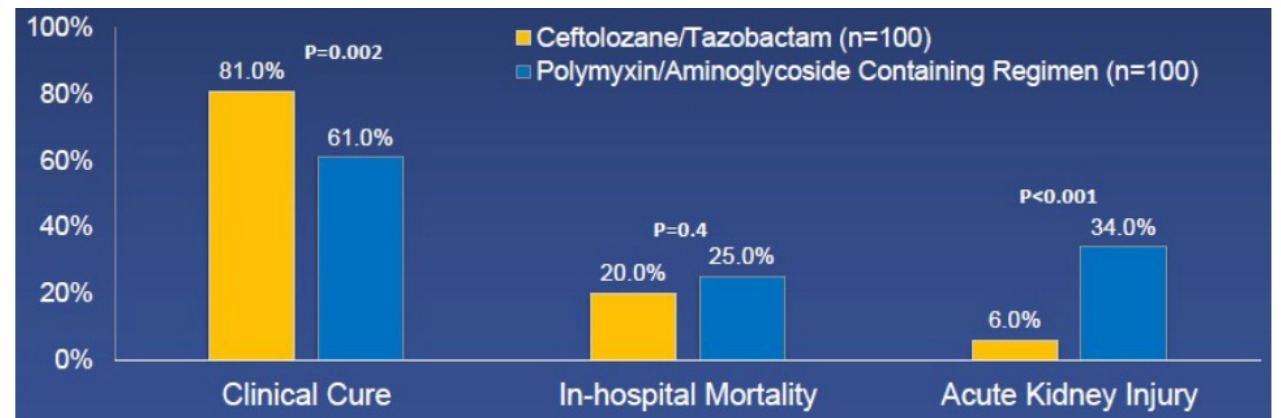
- Associations

- Cefto-tazo: 15/100
- Poly/amino: 72/100

- En faveur de cefto-tazo vs Poly/Amino

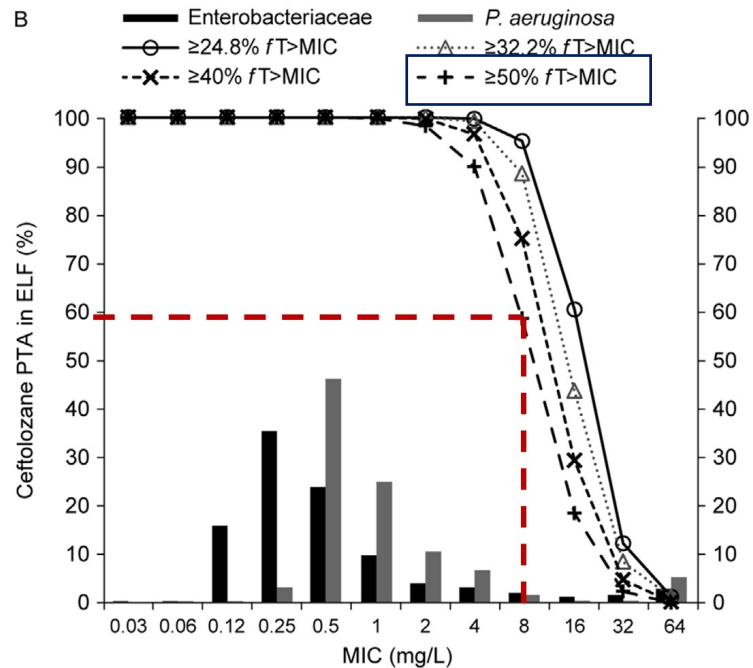
| Covariate | Ceftolozane/ Tazobactam (N = 100) | Polymyxin/ Aminoglycoside (N = 100) | PValue |
|--|---|---|--------|
| Severity of illness and infection-related variables | | | |
| Intensive care unit at infection onset | 70 | 68 | .76 |
| No sepsis | 14 | 11 | .67 |
| Sepsis | 48 | 43 | .57 |
| Severe sepsis | 15 | 23 | .21 |
| Septic shock | 23 | 23 | 1.00 |
| Severe sepsis or septic shock | 38 | 46 | .22 |
| Vasopressors during therapy | 30 | 34 | .54 |
| Site of infection | | | |
| Ventilator-associated pneumonia | 52 | 51 | 1 |
| Hospital-acquired pneumonia | 12 | 24 | .04 |
| Urinary tract | 16 | 11 | .41 |
| Wound | 13 | 8 | .36 |
| Other | 7 | 6 | |

| Covariate | Ceftolozane/ Tazobactam (N = 100) | Polymyxin/ Aminoglycoside (N = 100) | PValue |
|-------------------------|---|---|--------|
| Combination therapy | 15 | 72 | <.001 |
| Aminoglycoside | 0 | 2 | |
| Polymyxin | 0 | 2 | |
| Ciprofloxacin | 3 | 6 | |
| Meropenem | 0 | 36 | |
| Cefepime | 0 | 8 | |
| Ceftazidime | 0 | 2 | |
| Piperacillin/Tazobactam | 0 | 9 | |
| Aztreonam | 0 | 2 | |
| Inhaled colistin | 9 | 1 | |
| Inhaled aminoglycoside | 3 | 4 | |



ceftolozane-Taz : Doubler les posologies dans les PAVM et infections respiratoires sévères

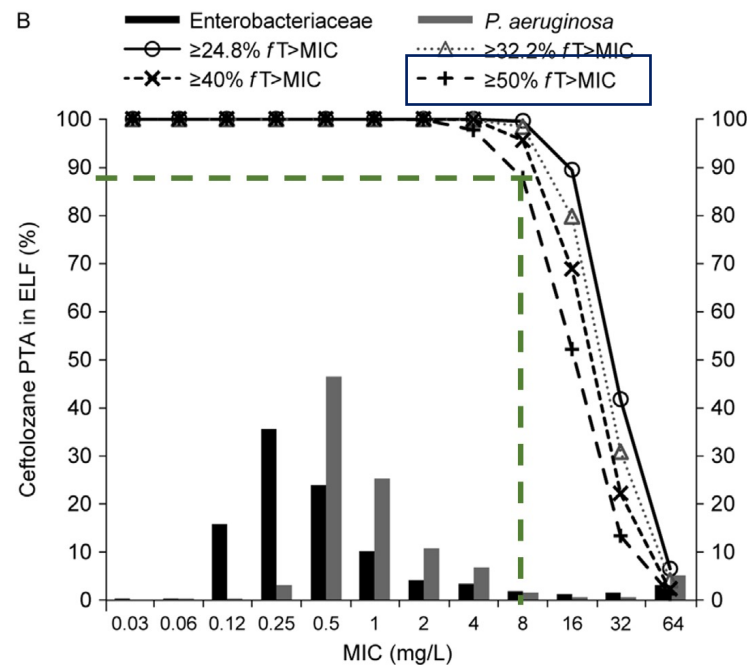
1000/500 mg x 3



fT > CMI : $\geq 50\%$... objectif modeste...

✓ %T > CMI est au minimum 60%-70% pour les Céphalosporines

2000/1000 mg x 3



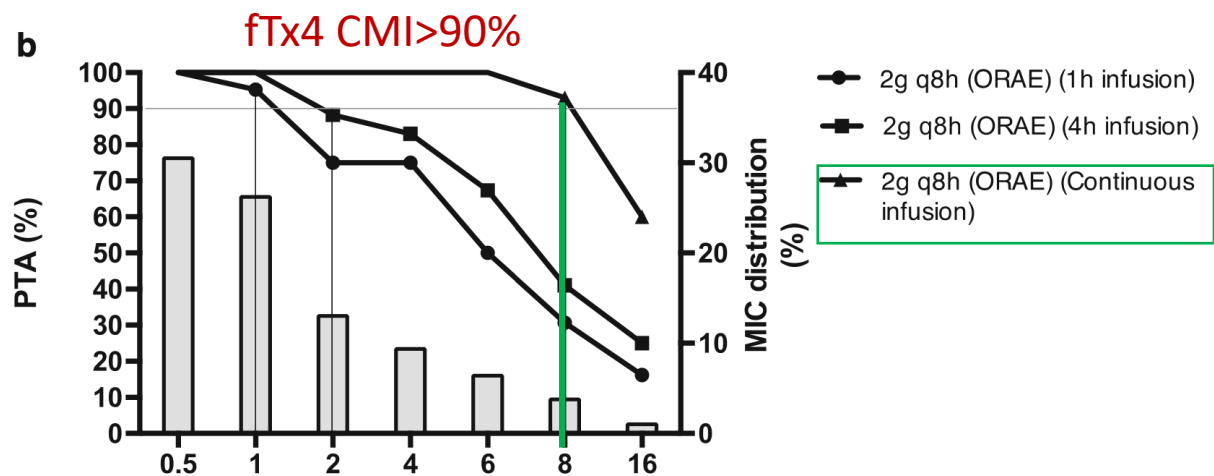
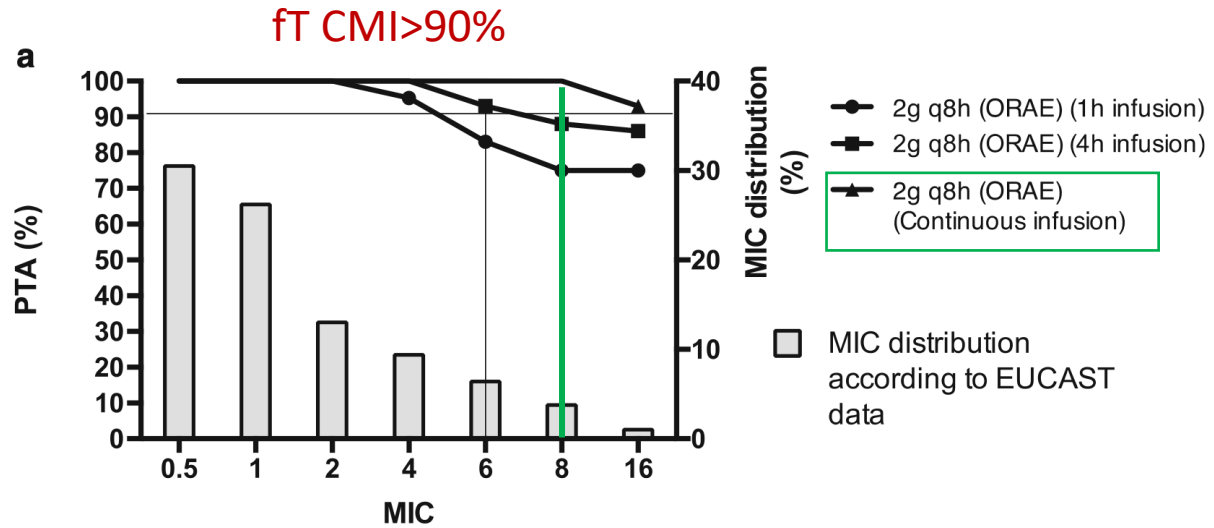
✓ Rapport concentration
ceftolozane plasma/alvéole :
2/1

✓ R si CMI > 4 MG/L

✓ Il faut x 2 la posologie dans
les PAVM

✓ la concentration du
tazobactam reste > MEC pdt
100 % du temps entre 2
injections

ceftolozane-Taz : Privilégier les perfusions continues et posologies doubles pour sites accès difficiles, infections sévères, CMI élevées



- ✓ R si CMI > 4 MG/L
- ✓ Idéalement fT > 4-5x CMI pour bactéricidie optimale ET prévention mutants résistants

ceftolozane-Taz : Le risque sous dosage : Emergence de resistance

Ceftolozane-tazobactam resistance induced in vivo during the treatment of MDR *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia.

- PAVM Pip-Taz- Cefta (isolate 1)
- PAVM : cefto-tazo (1,5g/8h)
- PAVM : Relapse isolate 3

| | Susceptibility [MIC (mg/L)] | | |
|-------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| | First isolate (1 January 2017) | Second isolate (5 January 2017) | Third isolate (5 February 2017) |
| Amikacin | ≤0.5 (S) | ≤0.5 (S) | 8 (S) |
| Gentamicin | ≤0.125 (S) | ≤0.125 (S) | 4 (S) |
| Tobramycin | ≤0.125 (S) | ≤0.125 (S) | 1 (S) |
| Aztreonam | 32 (R) | 32 (R) | 32 (R) |
| Ceftazidime | 8 (S) | 16 (R) | 64 (R) |
| Imipenem | 32 (R) | 32 (R) | 4 (S) |
| Meropenem | 16 (R) | >32 (R) | 32 (R) |
| Piperacillin-tazobactam | 16 (S) | 64 (R) | 32 (R) |
| Carbenicillin | 512 (R) | 256 (R) | 512 (R) |
| Ceftolozane-tazobactam | 0.5 (S) | 0.5 (S) | >16 (R) |
| Colistin | 1 (S) | 1 (S) | 1 (S) |
| Ciprofloxacin | >8 (R) | >8 (R) | >8 (R) |

ceftolozane-Taz : Le risque sous dosage : Emergence de resistance

Ceftolozane-tazobactam resistance induced in vivo during the treatment of MDR *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia.

- PAVM Pip-Taz - Cefta (isolate 1)
- PAVM : cefto-tazo (1,5g/8h)
- PAVM : Récidive isolat 3

| | Susceptibility [MIC (mg/L)] | | |
|-------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| | First isolate (1 January 2017) | Second isolate (5 January 2017) | Third isolate (5 February 2017) |
| Amikacin | ≤0.5 (S) | ≤0.5 (S) | 8 (S) |
| Gentamicin | ≤0.125 (S) | ≤0.125 (S) | 4 (S) |
| Tobramycin | ≤0.125 (S) | ≤0.125 (S) | 1 (S) |
| Aztreonam | 32 (R) | 32 (R) | 32 (R) |
| Ceftazidime | 8 (S) | 16 (R) | 64 (R) |
| Imipenem | 32 (R) | 32 (R) | 4 (S) |
| Meropenem | 16 (R) | >32 (R) | 32 (R) |
| Piperacillin-tazobactam | 16 (S) | 64 (R) | 32 (R) |
| Carbenicillin | 512 (R) | 256 (R) | 512 (R) |
| Ceftolozane-tazobactam | 0.5 (S) | 0.5 (S) | >16 (R) |
| Colistin | 1 (S) | 1 (S) | 1 (S) |
| Ciprofloxacin | >8 (R) | >8 (R) | >8 (R) |

Ceftolozane-Tazobactam for the Treatment of Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Infections: Clinical Effectiveness and Evolution of Resistance

- 21 patients avec *P. aeruginosa* MDR
- 86% patients PAVM
- Posologie 1,5g/8h
- C/T failure rate was 29% (6/21).
- C/T resistance emerged in 3 (14%) patients.
- Mutation de novo, pas acquisition d'un isolat résistant : Hyperexpression AmpC
- CMI initiale : [2-4] (R>4)

Take Home Messages

1000/500 x 3 en perfusion continue .. BOF

Sévère ou difficile accès 2000/1000 x 3 - perfusion continue +LD

Spectre de la Ceftazidime .. (*Pas de S. aureus, Pas d'anaérobies*)

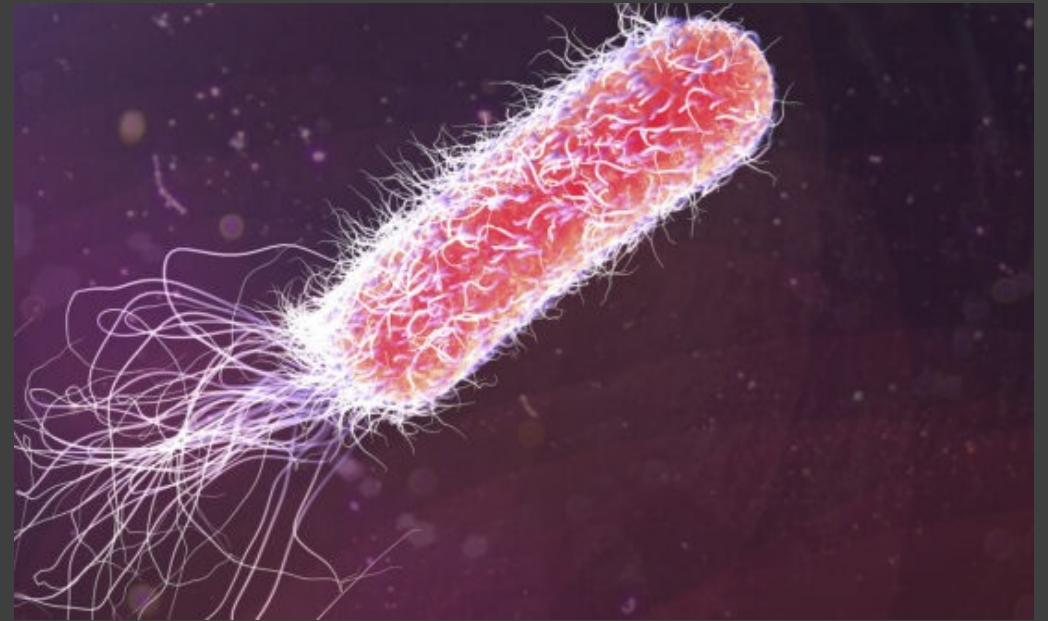
Pseudomonas aeruginosa MDR / DTR

Pas activité sur Carbapénémase

Dose élevée / Infection sévère : Succès et prévenir la résistance ?
Bithérapie prolongée si CMI élevée : prévenir résistance ?

PLAN

1. Introduction
2. Infections à PA plus fréquentes en TOS ?
3. Infections à PA associées à une plus grande mortalité en TOS ?
4. Infections à PA médiées par des souches plus résistantes en TOS ?
5. La résistance chez *P. aeruginosa* (en France)
6. Les antibiotiques « socles »
7. Intérêt des nouvelles molécules ?
 - i. Ceftolozane-tazobactam
8. Comment je traite mon infection à *Pseudomonas aeruginosa* en TOS ?



Comment je traite les suspicions d'infection à *P. aeruginosa* en TOS : Quelques clés pour raisonner

1. Ecologie particulière locale (clone ST-xxx) ?

2. Colonisation pré-transplantation

3. *Episode actuel*

- **Sévérité** (choc /bactériémie)

- Communautaire/**Nosocomiale**

- **Exposition** récente aux ATB

Considérer
Bithérapie
Initiale

ET

Adapter les
modalités de
perfusion

4. J'adapte mon traitement immunosuppresseur ...



Questions ?

