

Traitement des infections à *Pseudomonas aeruginosa*

David Boutoille

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...**

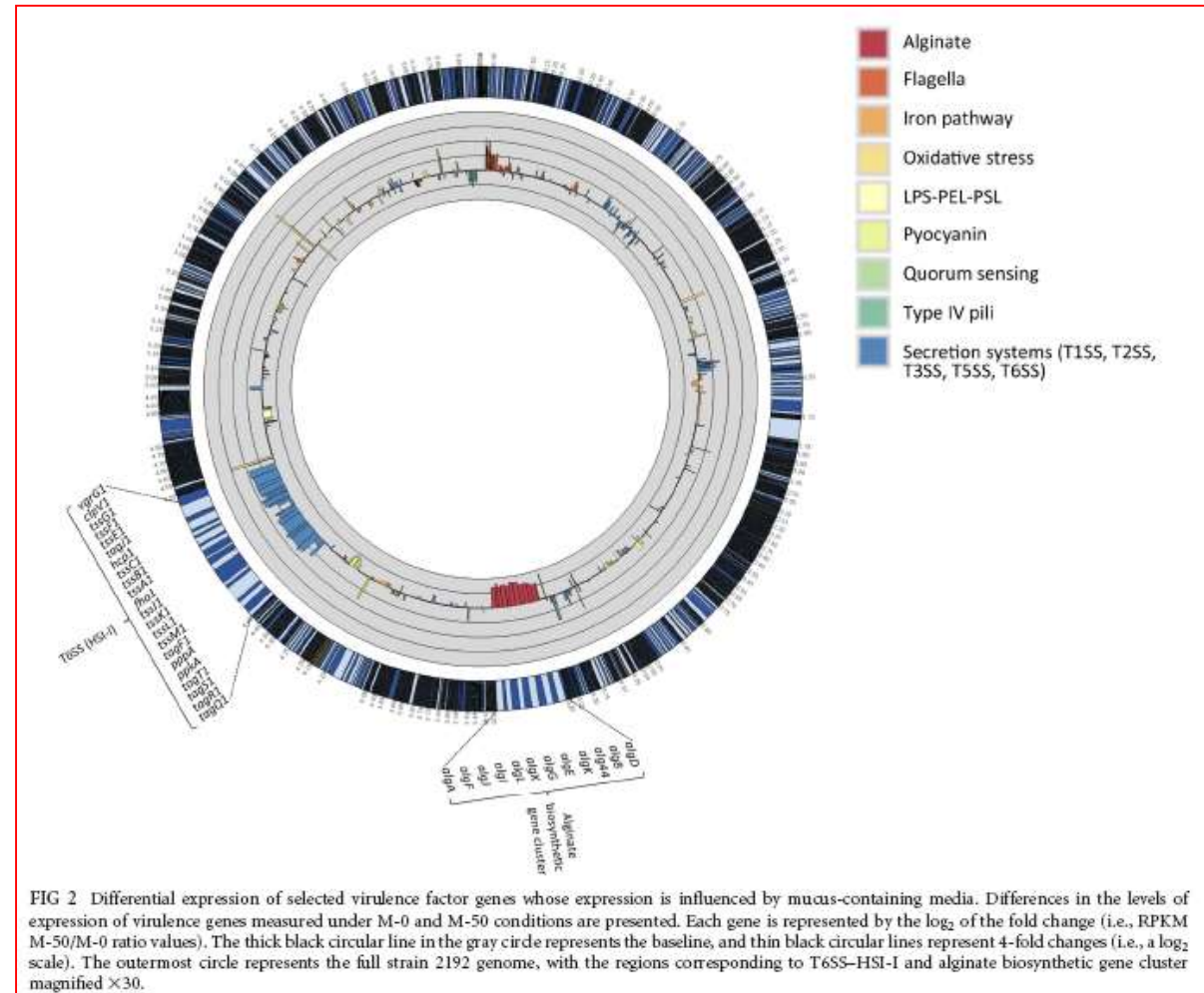


Tableau des phénotypes de *Ps aeruginosa* « sauvage » et de résistance aux bêta-lactamines

Phénotype	Pénicillines		Céphalosporines		Carbapénèmes
	Amox/ Acide clav	Ticar Pipéra	Ceftazidime/Aztréonam		Imipénème
<i>Sauvage</i>	R/R	S	S	S	S
<i>Pénicillinase</i>	R/R	R	S	S	S
<i>Céphalosporinase hyperproduite</i>	R/R	I/R	I/R	I/R	S
<i>Efflux</i>	R/R	I/S S Pipéra	S	I/R	S
Mutation OprD	R/R	S	S	S	R

Grands principes de l'antibiothérapie anti-pyocyanique

HE2

```
HEMOCULTURE 2 FLACONS
Analyseur automatique d'hémocultures BD BACTEC
  Mode de prélèvement ponction veineuse/artérielle
  Validation technique Examen Validé
Flacon N° 1
Flacon N° 1
  CULT.FLACON.1 positive après moins de 1 jour d'observatio
n
  DELAI.POS.FLACON.1 14h57mn
  STATUT FLACON 1 Prlt. POSITIF
  Examen direct présence de bacilles Gram négatif
Flacon N° 2
Flacon N° 2
  CULT.FLACON.2 stérile après 5 jours d'observation
  STATUT FLACON 2 Prlt. STERILE
CULTURE ET IDENTIFICATION
  Identité bactérie Pseudomonas aeruginosa
ANTIB. AUTOM. : BACILLE GRAM NEGATIF NON FERMENTANT
  automate Vitek 2
  TECHNIQUE SIR
  TICAR+CLAV [TCC] SIR S. FORTE DOSE
  TICAR+CLAV [TCC] CMI 16.
  PIPERACILLINE [PIL/PIR] SIR S. FORTE DOSE
  PIPERACILLINE [PIL/PIR] CMI 8.
  PIPE.TAZOB [PTZ/TZP] SIR S. FORTE DOSE
  PIPE.TAZOB [PTZ/TZP] CMI 8.
  AZTREONAM [ATM] SIR S. FORTE DOSE
  AZTREONAM [ATM] CMI 4.
  IMIPENEME [IPM] SIR S. FORTE DOSE
  IMIPENEME [IPM] CMI 1.
  CEFTAZIDIME [CZD/CAZ] SIR S. FORTE DOSE
  CEFTAZIDIME [CZD/CAZ] CMI 4.
  CEFEPIME [FEP] SIR S. FORTE DOSE
  CEFEPIME [FEP] CMI <=1.
  TOBRAMYCINE [TMN] SIR S. DOSE STANDARD
  TOBRAMYCINE [TMN] CMI <=1.
  GENTAMICINE [GMN] SIR -
  GENTAMICINE [GMN] CMI <=1.
  AMIKACINE [AKN] SIR S. DOSE STANDARD
  AMIKACINE [AKN] CMI <=2.
  CIPROFLOXACINE [CIP] SIR S. FORTE DOSE
  CIPROFLOXACINE [CIP] CMI <=0.25
  LEVOFLOXACINE [LVX] SIR S. FORTE DOSE
  LEVOFLOXACINE [LVX] CMI 1.
COMMENTAIRE ANTIBIOGRAMME
  S. DOSE STANDARD = sensible à dose standard
  S. FORTE DOSE = sensible à forte dose
  Les posologies sont consultables dans les r
  ecommandations CASFM/EUCAST 2021.
  ZIT = zone d'incertitude technique : contac
  ter le laboratoire pour d'éventuels tests c
  omplémentaires.
```

Antibiogramme de *P. aeruginosa* sauvage

Paramètres PK/PD : bêta-lactamines

CMI :

Multipliées d'un facteur 2 (Pipéracilline-Tazobactam, Imipénème,) à 8 (Ceftazidime, Céfépime) par rapport aux entérobactéries. => « sensible à fortes posologies »

fT>CMI pour les bêta-lactamines doit être supérieure à 60 %.

Pour les infections sévères :

fT>CMI = 100 %

Et rapport concentration d'antibiotique /CMI > 4



Très fortes doses de bêta-lactamines
Perfusion prolongée ou continue (après bolus initial)

Mac Vane SH *et al.* Antimicrob Ag Chemother 2014

Tam VH *et al.* J Antimicrob Chemother 2017

Antibiotic	Posology
Ceftazidime	1-2 g loading dose + 6 g/24 h CI
Ceftazidime-avibactam	2/0.5 g/8 h EI
Piperacillin-tazobactam	2/0.25 g loading dose + 16/2 g/24 h CI
Ceftolozane-tazobactam	1/0.5 or 2/1 g/8 h EI
Aztreonam	1-2 g loading dose + 6 g/24 h CI
Meropenem	1-2 g loading dose + 2 g/8 h EI
Fosfomicin	2-4 g loading dose + 16-24 g/24 h CI
Colistin	6-9 MU loading dose + 4.5 MU/12 h
Ciprofloxacin	400 mg/8 h in 30-60 minutes
Levofloxacin	500 mg/12 h in 30-60 minutes
Tobramycin	8 mg/kg/24 h in 60 minutes
Amikacin	25 mg/kg/24 h in 60 minutes

CI: continuous infusion; EI: extended infusion (3-4 h); MU: million units

J. Mensa *et al.* Rev Esp Quimioter 2018

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 (p.ex. 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.

Quelle bêta-lactamine choisir en cas de traitement préalable (< 1 mois) par bêta-lactamine ?

- **Ne pas choisir successivement 2 molécules sélectionnant le même mécanisme de résistance en probabiliste.**

Antibiotique	Mécanisme le plus souvent impliqué dans la résistance
Pipéracilline-Tazobactam	Hyperexpression d' AmpC (céphalosporinase)
Ceftazidime	
Céfépime	MexAB/XY (efflux)
Atréonam	
Imipénème	Mutation d'OprD (porine)
Méropénème	
Ceftolozane/Tazobactam	Hyperexpression d'AmpC + mutation AmpC
Ceftazidime/Avibactam	

Paramètres PK/PD : aminosides

CMI :

- Multipliées par un facteur 2
- 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*

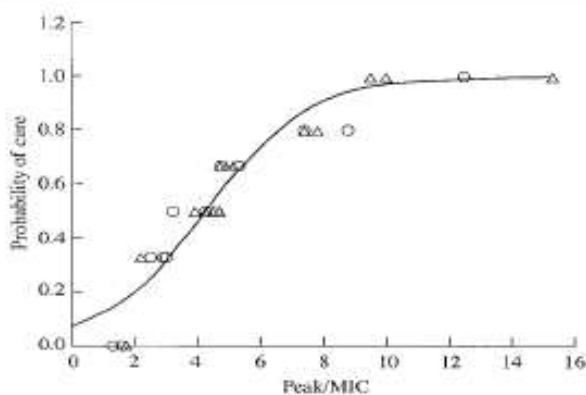
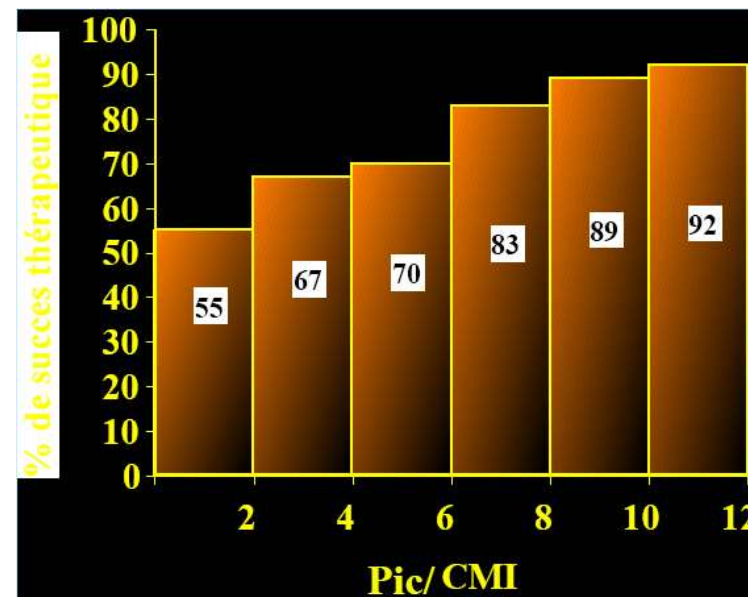


Figure 2. Probability of clinical cure in relation to peak/MIC based on the logistic regression model (solid line). Data points for aminoglycosides (open triangles) and ciprofloxacin (open circles) were derived by forming ranges with 4-6 individual peak/MICs and calculating mean probability of cure.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

Paramètres PK/PD : fluoroquinolones

- Prévention de la sélection de mutations de résistance par respect de :
 - $C_{max}/CMI > 8$
 - $AUC_{24H}/CMI > 100$
- MPC Ciprofloxacin = 2
- MPC Levofloxacin = 8

Thomas JK *et al.* Antimicrob Ag Chemother 1998

Drusano GL *et al.* J Infect Dis 2004

Hansen GT *et al.* Int J Antimicrob Ag 2006

Table 3. Active efflux pumps operating in *P. aeruginosa* with known antibiotic substrates.

RND system	Substrates
MexAB-OprM	β-lactams except imipenem
	Quinolones
	Macrolides
	Tetracyclines
MexCD-OprJ	Chloramphenicol
	Penicillin, cefepime, ceftazidime, meropenem
	Quinolones
	Macrolides
MexEF-OprN	Tetracyclines
	Chloramphenicol
	Carbapenems
	Quinolones
MexXY-OprM	Penicillin, cefepime, ceftazidime, meropenem
	Aminoglycosides
	Quinolones
	Macrolides
	Tetracyclines
	Chloramphenicol

- Les fluoroquinolones sont un substrat de l'ensemble des systèmes d'efflux et surtout un facteur inducteur +++, susceptible d'engendrer des multirésistances.
- Usage raisonné, notamment si risque d'autres infections à *P. aeruginosa* (ex. réanimation)

Critères de choix : molécules

Efficacité :

- Bêta-lactamines > colistine
- > aminosides
- Bêta-lactamines = Ciprofloxacine
- Fluoroquinolones > Bêta-lactamines :
 - Liquide cérébro-spinal
 - Otite externe maligne
 - Prostatite

Toxicité :

- Colistine > bêta-lactamines
 - Aminosides > bêta-lactamines
- Fink MP *et al.* Antimicrob Ag Chemother 1994
 - Giamarellou H *et al.* Antimicrob Ag Chemother 2000
 - Torres A *et al.* Thorax 2000

Emergence de résistance :

Lien entre l'utilisation d'un antibiotique et l'émergence de résistance à cet antibiotique :

- Imipénème : HR 44 (p=0,001)
- Ciprofloxacine : HR 9,2 (p=0,04)
- Pipéracilline : HR 5,2
- Ceftazidime : HR 0,8 (p=0,7)

Carmeli *et al.* AAC 1999

Monothérapie ou bithérapie ?

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

Carmen Peña,¹ Cristina Suarez,¹ Alain Ocampo-Sosa,² Javier Merillas,³ Benito Almirante,⁴ Virginia Ponsar,⁵ Manuela Aguilar,⁶ Ana Granados,⁷ Esther Calbo,⁸ Jesús Rodríguez-Baño,⁹ Fernando Rodríguez,¹⁰ Fe Tubau,¹ Antonio Oliver,³ and Luis Martínez-Martínez^{2,11}, for the Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REPI)

CID 2013

Analyse post-hoc cohorte de 593 bactériémies à *P. aeruginosa*

Exclusion des monothérapies adéquates d'aminosides.

Pas de différence entre monothérapie et bithérapie adéquate sur la mortalité à J30.

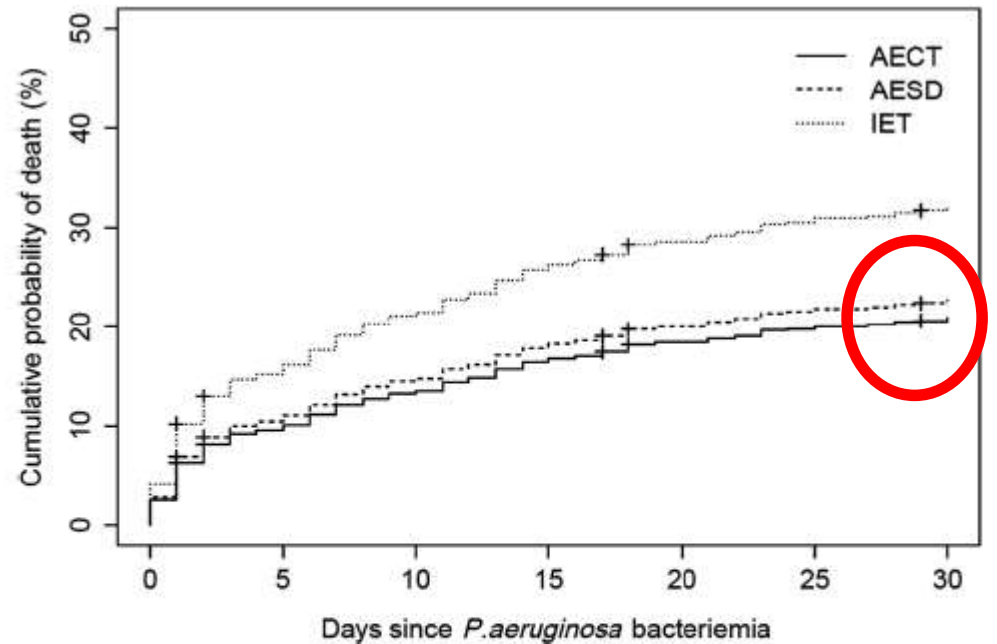


Figure 2. Cumulative risk of death for patients receiving adequate empirical antimicrobial therapy adjusted by Pitt score. Abbreviations: AECT, adequate empirical combination therapy; AESD, adequate empirical single-drug therapy; IET, inadequate empirical therapy.

Modifiable Risk Factors for the Emergence of Ceftolozane-tazobactam Resistance

Pranita D. Tamma,¹ Stephan Beisken,² Yehudit Bergman,³ Andreas E. Posch,⁴ Edina Avdic,⁵ Sima L. Sharara,^{1*}

Facteurs de risque d'augmentation des CMI d'au moins un facteur 4 dans une cohorte traitée par Ceftolozane-Tazobactam.

Clone ST175 +++

Résistance croisée avec Ceftazidime-Avibactam.

Mutations *ampR* et *ampC* (boucle Ω)

Pas d'influence des bithérapies, mais influence de la durée de perfusion.

Variable	Increase in TOL-TAZ MIC (mcg/mL) (n = 14, 50%)	No Increase in TOL-TAZ MIC (mcg/mL) (n = 14, 50%)	P-value
Demographics			
Age in years (median, IQR)	56 (40–65)	56 (48–60)	.95
Female	5 (36%)	3 (21%)	.40
Weight in kilograms (median, IQR)	62 (56–79)	63 (56–76)	.87
Renal replacement therapy	4 (29%)	1 (7%)	.14
Underlying medical condition			
Cystic fibrosis	2 (14%)	1 (7%)	.54
Chronic ventilator dependence	3 (21%)	4 (29%)	.66
Burn	1 (7%)	1 (7%)	.99
Active immunosuppressive therapy	8 (57%)	5 (36%)	.26
Complex cardiovascular disease with foreign material ^a	3 (21%)	1 (7%)	.28
Site of infection			
Pneumonia	9 (64%)	10 (71%)	.69
Bacteremia	4 (29%)	1 (7%)	.14
Intra-abdominal infection	1 (7%)	3 (21%)	.28
Treatment data			
3 grams IV every 8 hours of TOL-TAZ	12 (86%)	14 (100%)	.14
1.5 grams IV every 8 hours of TOL-TAZ	2 (14%)	0	.14
1-hour TOL-TAZ infusion	14 (100%)	10 (71%)	.04
3-hour TOL-TAZ infusion	0	4 (29%)	.04
Duration of TOL-TAZ therapy	15 (8–22)	8.5 (6–14)	.32
Combination therapy for > 48 hours	6 (43%)	4 (29%)	.43
No source control ^b	4 (29%)	0	.04

Durées de traitement

- A foyer équivalent, pas de modification des durées du fait de *P. aeruginosa*.

Place des nouvelles molécules

La résistance difficile à traiter : DTR

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

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

 - Ciprofloxacine
 - Lévofloxacine

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

Résistance de *P. aeruginosa* aux antibiotiques : données ECDC 2021

Données françaises

Souches sauvages	69,2 %
Résistance Pipéracilline-tazobactam (PIP/TAZ)	17 %
Résistance Ceftazidime (CAZ)	12,5 %
Résistance Carbapénèmes (CARBA)	12,1 %
Résistance Fluoroquinolones (FQ)	14,1 %
Résistance Aminosides (AMG)	4,9 %
Résistance PIP/TAZ + CAZ + FQ + AMG + CARBA	8,2 %

Fig. 16 *Pseudomonas aeruginosa*. Percentage of invasive isolates with resistance to carbapenems (imipenem/meropenem), by country, EU/EEA, 2021



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

Action des nouvelles β -lactamines ou nouvelles associations BL-BLI

	BLSE	OXA-48	MBL (dont NDM)	KPC	DTR-PA*	DTR-AB**
Ceftolozane/tazobactam	■	■	■	■	■	■
Imipénème/Relebactam	■	■	■	■	■	■
Meropénème/Vaborbactam	■	■	■	■	■	■
Ceftazidime/Avibactam	■	■	■	■	■	■
Aztreonam/Avibactam	■	■	■	■	■	■
Cefiderocol	■	■	■	■	■	■

*Difficult-to-treat *P. aeruginosa*

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

D'après Bassetti M *et al.* Antibiotics 2020

Action des nouvelles β -lactamines ou nouvelles associations BL-BLI

- Ceftolozane :
 - Molécule proche de la ceftazidime mais avec une sensibilité moindre à l'hydrolyse par ampC et la perte de porine.
 - Résistance le plus souvent croisée avec Ceftazidime/Avibactam par mutations dans la boucle Ω d'ampC

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

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

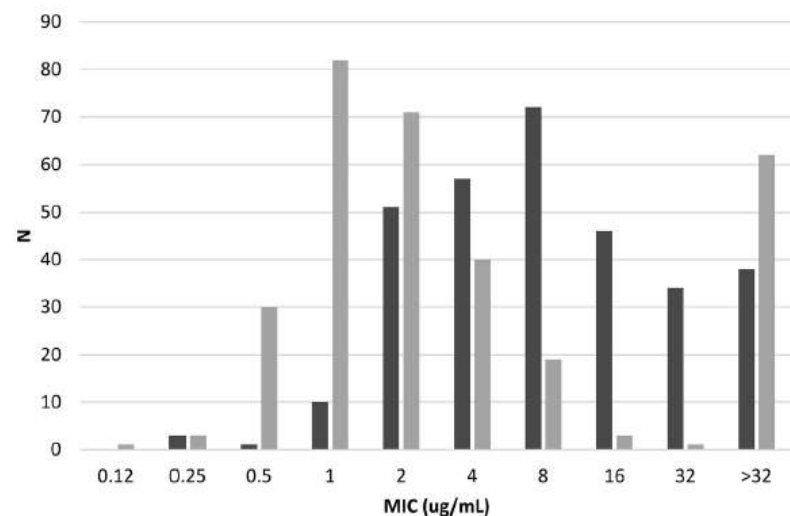


FIG 1 MIC distribution for ceftolozane-tazobactam (light gray bars) and ceftazidime-avibactam (dark gray bars) for a collection of 309 *P. aeruginosa* isolates with beta-lactam resistance.

RM Humphries *et al.* Antimicrob Ag Chemother 2017

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.

Action des nouvelles β -lactamines ou nouvelles associations BL-BLI

- Cefotolozane :
 - Molécule proche de la ceftazidime mais avec une sensibilité moindre à l'hydrolyse par ampC et la perte de porine.
 - Résistance le plus souvent croisée avec Ceftazidime/Avibactam par mutations dans la boucle Ω d'ampC
- Imipénème/Cilastatine/Relebactam
 - Mécanismes de résistance moins clair nécessitant mutations d'ampC + perte d'OprD + hyperexpression d'efflux (MexAB-OprM, MexEF-OprN)
- Cefiderocol :
 - Résistance par mutations des systèmes de transport du fer et d'ampC.

Critères de choix ?

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).
- Pas d'études comparatives des nouvelles molécules

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. Clancy⁴

Last updated December 31st, 2022, and posted online at <https://www.idsociety.org/practice-guideline/amr-guidance/>. Please check website for most updated version of this guidance.

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. Clancy⁴

Situation clinique	Traitement préférentiel	Alternative
Cystite	Ceftolozane/Tazobactam OU Ceftazidime/Avibactam	Aminoside (tobramycine ou amikacine) monodose
Pyélonéphrite	OU Imipénème/Cilastatine/Relebactam OU Cefiderocol	Monothérapie d'aminoside en injection quotidienne
Infections extra-urinaires	Ceftolozane/Tazobactam OU Ceftazidime/Avibactam OU Imipénème/Cilastatine/Relebactam	Cefiderocol
Métallo-bêta-lactamase (rare)	Cefidérocol	

Posologies et temps de perfusion optimisées

+++

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



Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

Clinical Microbiology and Infection

journal homepage: www.clinicalmicrobiologyandinfection.com



Guidelines

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine)

- Au moment de la rédaction, peu de données en dehors des traitements par Ceftolozane-tazobactam => pas de positionnement pour :
 - Imipénème/Cilastatine/Relebactam
 - Ceftazidime/Avibactam
 - Cefiderocol

Stratégie de choix pour les nouvelles bêta-lactamines (avis personnel)

- 1- Utiliser en priorité les molécules sans activité anti-carbapénémase :
Ceftolozane/Tazobactam
 - 2- Imipénème/Cilastatine/Relebactam : activité anti-pyocyanique et anti-KPC, pas d'action sur OXA-48 et MBL, mécanisme de résistance différent de Ceftolozane/Tazobactam et Ceftazidime/Avibactam.
 - 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 +++

Action des nouvelles β -lactamines ou nouvelles associations BL-BLI

	BLSE	OXA-48	MBL (dont NDM)	KPC	DTR-PA*	DTR-AB**
Ceftolozane/tazobactam	■				■	
Imipénème/Relebactam	■			■	■	
Meropénème/Vaborbactam	■			■		
Ceftazidime/Avibactam	■	■		■	■	
Aztreonam/Avibactam	■	■	■	■		
Cefiderocol	■	■	■	■	■	■

Molécules de recours pour les entérobactéries productrices de carbapénémases

*Difficult-to-treat *P. aeruginosa*

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

D'après Bassetti M *et al.* Antibiotics 2020

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 et notamment si pas de possibilité d'utiliser une bêta-lactamine
 - Ou si résistance modérée à la bêta-lactamine (CMI X 2-4)
 - Infection évolutive sous traitement
 - Cavitations
- Contre-indication = hypoxémie sévère : $PaO_2/FiO_2 < 200$

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.
- Bithérapie non recommandée **sauf avant obtention d'un antibiogramme**.
 - Pas d'intérêt démontré dans la prévention d'émergence de résistance, toxicité
 - A discuter en cas de souches avec CMI augmentée (classée intermédiaire notamment)
- Optimiser les posologies +++
 - **Fortes doses**
 - **Perfusions prolongées chaque fois que possible**
 - **Pas d'adaptation à la fonction rénale au moins pour les 24 premières heures**