



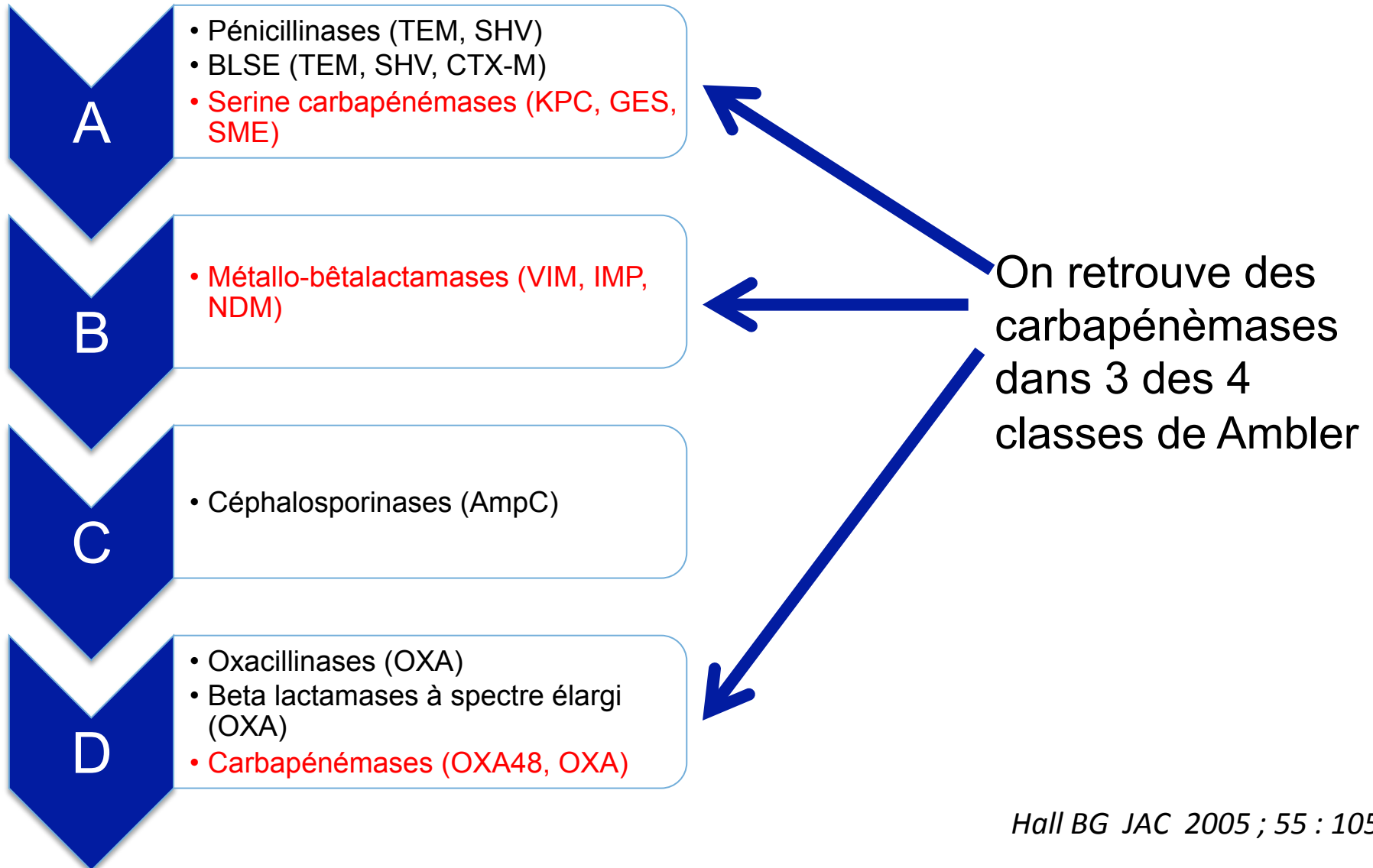
Bacilles à Gram négatif toto-R En pratique...?

Rémy Gauzit
Unité de réanimation thoracique
Unité mobile d'infectiologie
CHU Cochin - Paris V

Déclarations d'intérêts de 2014 à 2016

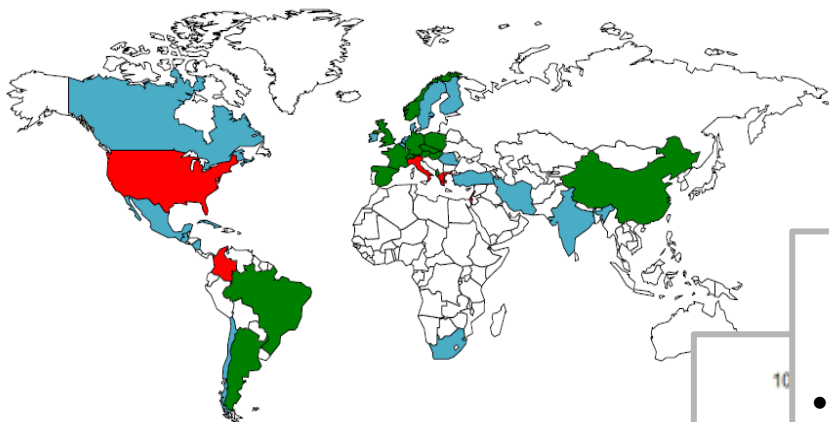
- **Intervenant au titre d'orateur**
MSD, Sanofi-Aventis, Bayer,
Astra-Zeneca, Novartis, Eumédica
- **Participation à des groupes de travail**
MSD, Sanofi-Aventis, Astellas,
Astra- Zeneca, Eumédica, Pfizer
- **Invitation congrès/journées scientifiques**
MSD, Sanofi-Aventis, Astellas, Pfizer,
Astra-Zeneca, Eumédica
- **Vice-président de la Spilf**

Classification des bêta-lactamases



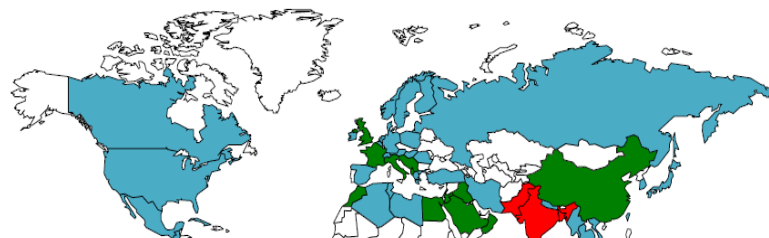
KPC

- Unknown distribution of KPC producers
- Sporadic spread of KPC producers
- Outbreaks caused by KPC producers
- Endemicity of KPC producers



NDM

- Unknown distribution of NDM producers
- Sporadic spread of NDM producers
- Outbreaks caused by NDM producers
- Endemicity of NDM producers

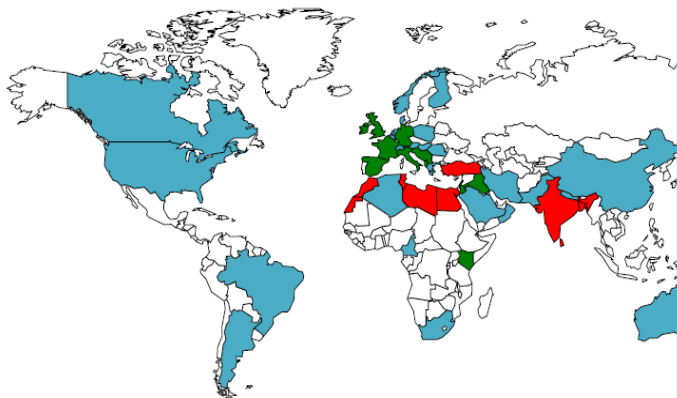


CNR résistance aux antibiotiques 2015

- Oxa-48-like 85,6%
- NDM 8,5%
- KPC 1,8%
- Oxa-48 +NDM 0,8%

Oxa-48 like

- Unknown distribution of OXA-48 producers
- Sporadic spread of OXA-48 producers
- Outbreaks caused by OXA-48 producers
- Endemicity of OXA-48 producers



Nombre d'épisodes d'EPC

<i>K. pneumoniae</i>	62 %
<i>E. coli</i>	32 %
<i>E. cloacae</i>	12 %



Mois

* données au 4 mars 2015

■ Episodes sans lien rapporté avec l'étranger

□ Episodes avec lien avec un pays étranger

Trends in the annual incidence of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: a 8-year retrospective study in a large teaching hospital in northern Italy

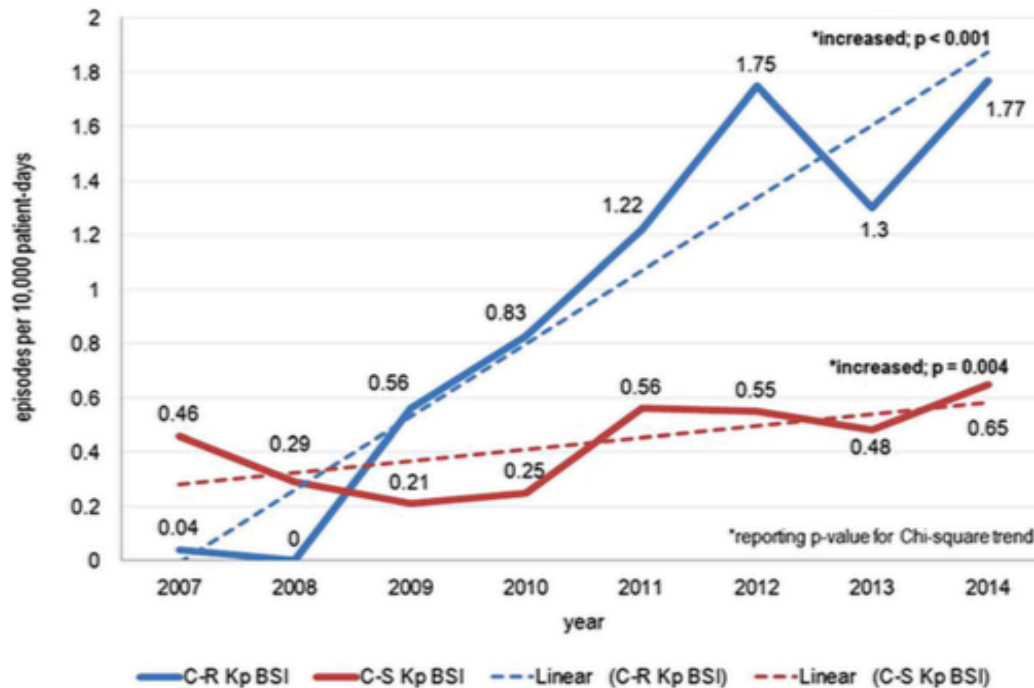
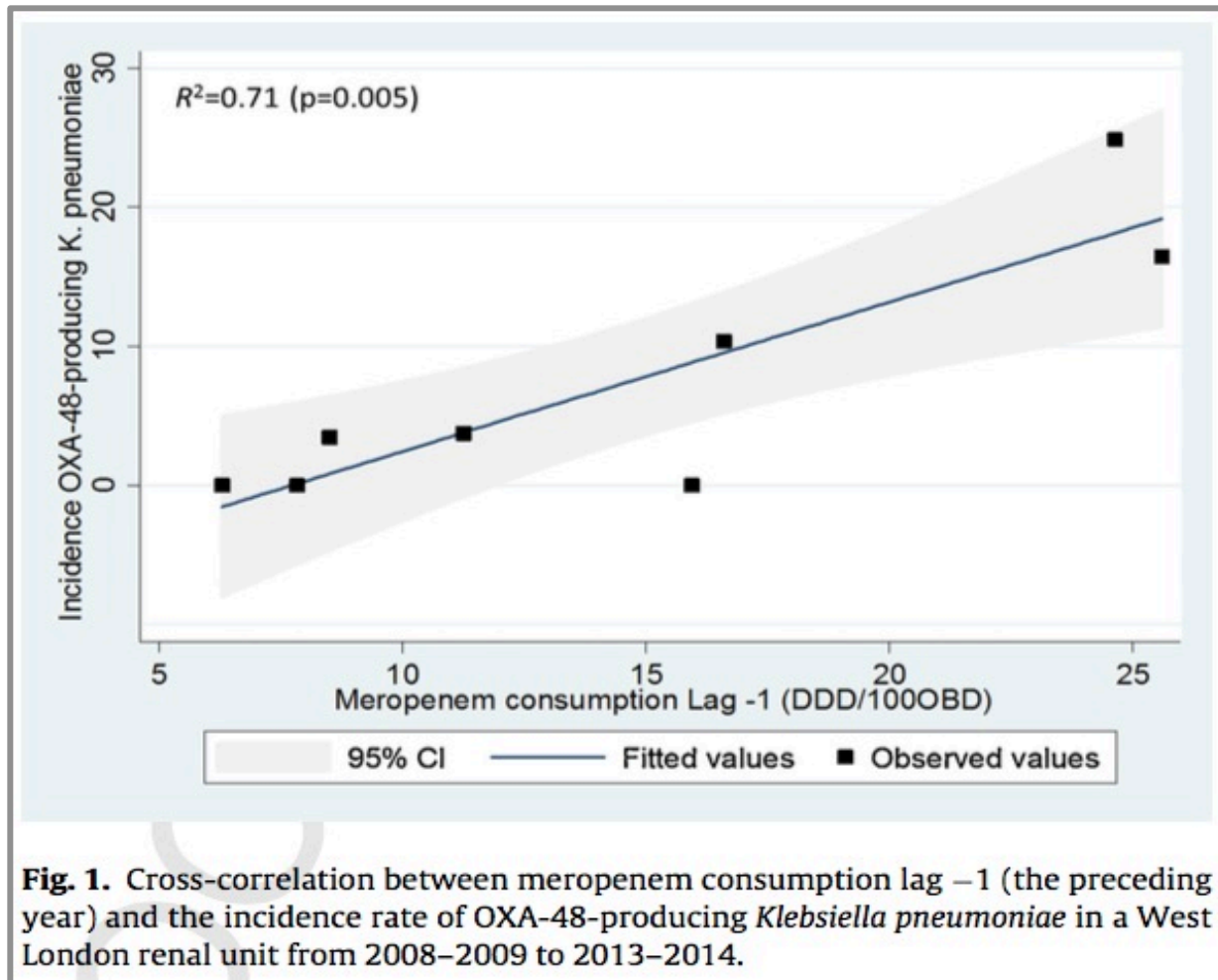


Fig. 1 Annual incidences of health-care associated *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections (C-R and C-S)

Consommation de carbapénèmes et émergence EPC



EPC : le pire est à venir

Les carbapénémases copient les BLSE

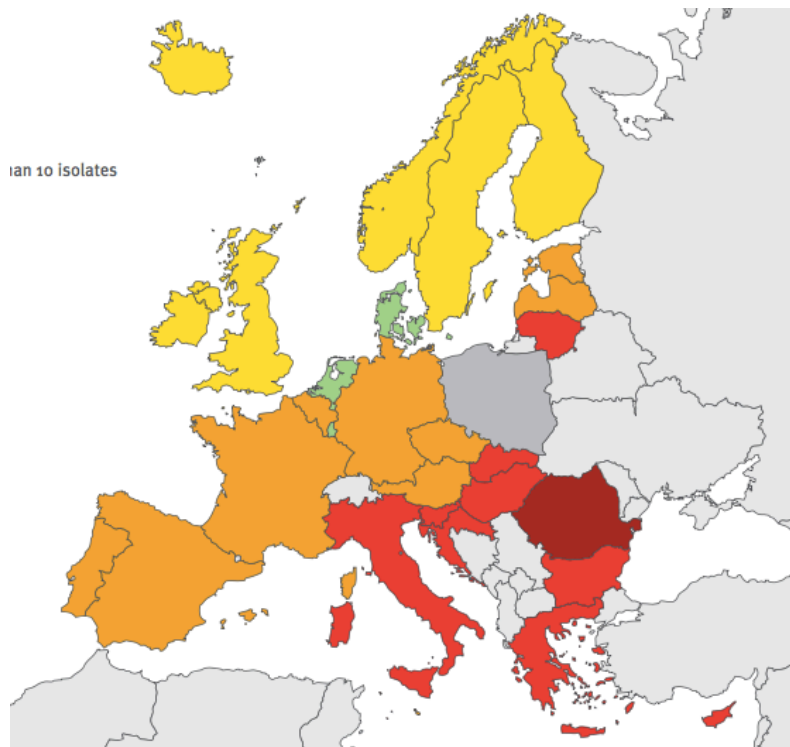
- On en trouve dans :
 - les stations de traitement des eaux usées
 - la communauté : *Salmonelle sp*
 - animaux de compagnie, oiseaux
 - élevage
 - alimentation : produits alimentaires animaux
 - eaux de baignade
 - ...

Asie du SE
Amérique latine
Europe

Feasey NA PLoS Negl Trop Dis. 2015
Day MR JAC 2015
Guerra B Vet Microbiology 2014
Fischer J JAC 2013
Montezzi LF Int J Antimicrob Agents 2015

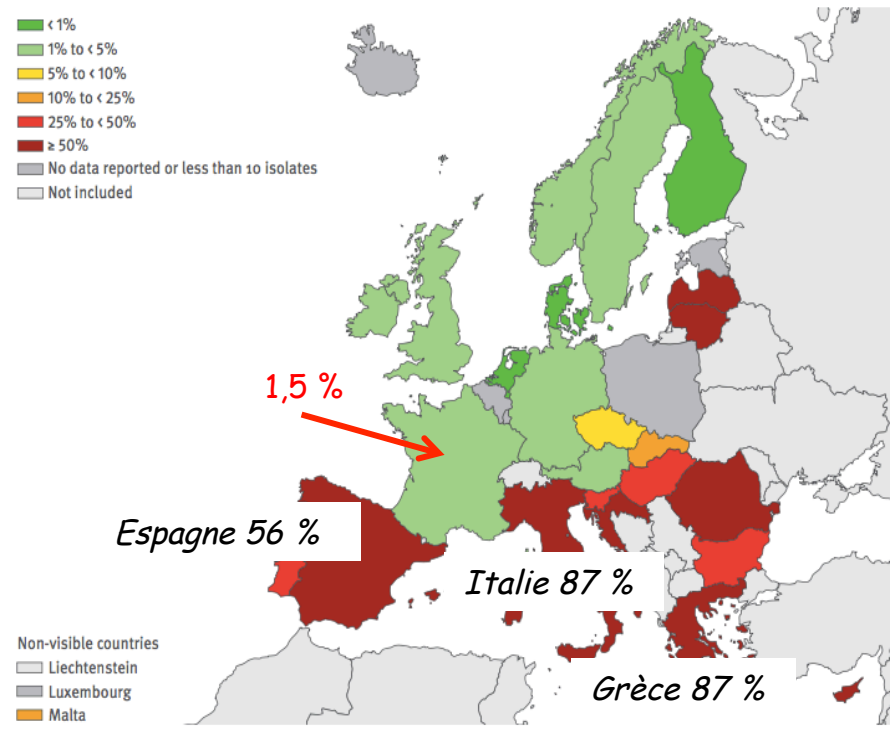
P. aeruginosa

Résistance aux carbapénèmes



A. baumannii

Résistance aux aminosides, FQ et carbapénèmes



Les carbapénèmases chez les entérobactéries

ENZYME	Pénicillines	C16, C26	C36, C46	β -lactamine / Ac. clavulanique	Carbapénèmes
A	Pénicillinases : KPC, IMI, GES ...				
B	Métallo- β -lactamases : VIM, IMP, NDM-1				
D	Oxacillinases : OXA-48, OXA-181, OXA-204				

On traite comment ?

K. Pneumoniae

- CMI carbapénèmes
 - IMP > 32 mg/l
 - MEM > 32 mg/l
 - ETP > 32 mg/L
- Rifam R
- CMI
 - CS : 0,25 mg/l
 - TIG : 1 mg/l
 - Fosfo : 32 mg/l

KP (Oxa-48)

Boîte 1



Molécules « traditionnelles » ?

- **Associations de carbapénèmes** : ertapénème probable meilleur substrat pour les carbapénémases que autres pénèmes → utilisation comme « leurre »
 - Efficacité in vitro sur certaines souches KPC et OXA-48
 - Modèles animaux
 - Quelques succès cliniques

Bulik CC AAC 2011 ; 55 : 3002

Poirel L JAC 2016 ; 71 : 156

Ceccarelli AAC 2013 ; 57 : 2900

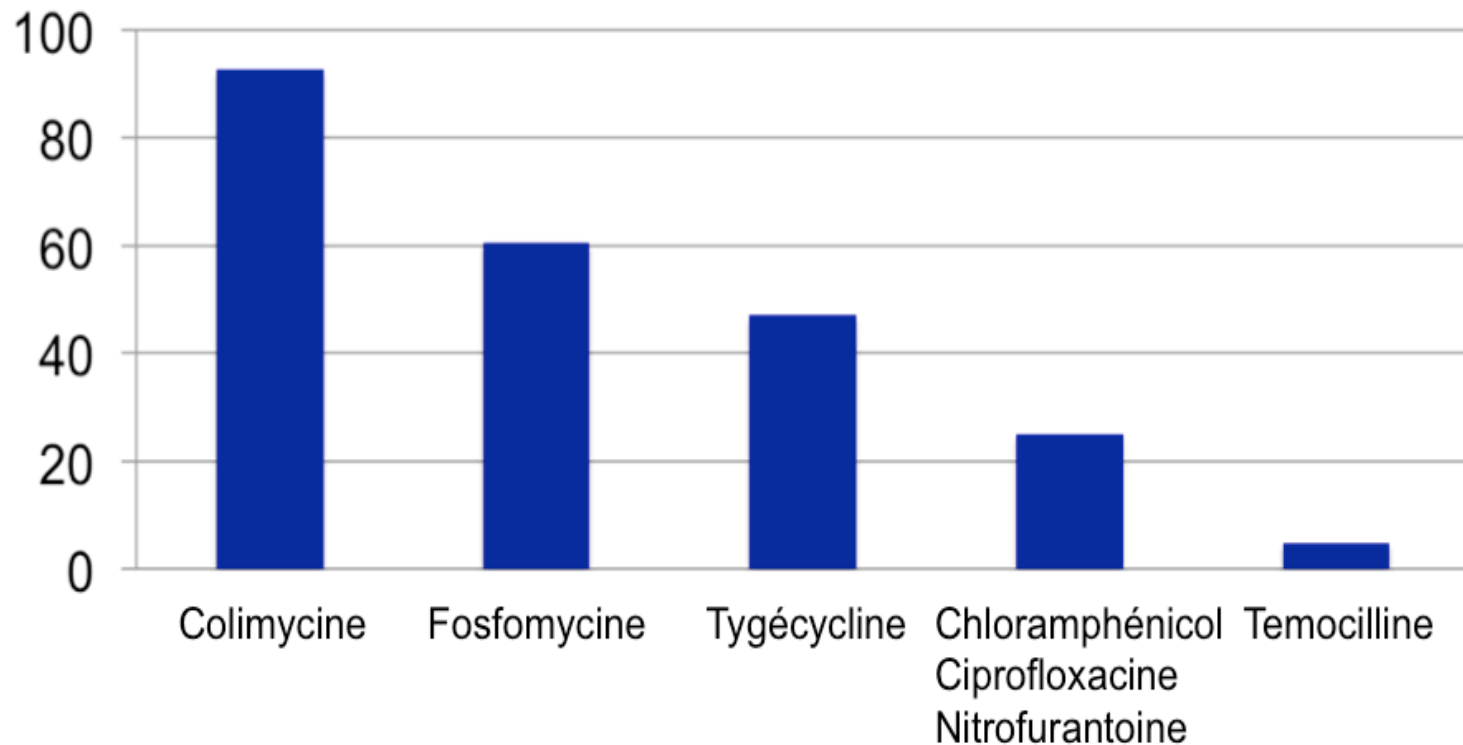
Giamarellou AAC 2013 ; 57 : 2388

- **Ceftazidime** : modèle expérimental murin à *E. coli* OXA-48
 - ✓ Ceftazidime (2g x 3) :
 - bactéricide en 24h si CMI $\leq 0,25$ mg/l
 - non bactéricide en 24 h si CMI ≥ 1 mg/l

Wiskirchen AAC 2014

Colistine : molécule pivot

Données de sensibilité/carbapénémases



Livermore Int J Antimicrob Agents 2011 ; 37 : 415

Colistine : activité microbiologique

ESPECES HABITUELLEMENT SENSIBLES

Aérobies à Gram négatif

Acinetobacter sp.

Aeromonas sp.

Alcaligenes denitrificans

Citrobacter freundii

Citrobacter koseri

Enterobacter sp.

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella sp.

Moraxella sp.

Moraxella catarrhalis (*Branhamella catarrhalis*) (\$))

Pseudomonas aeruginosa

Salmonella sp.

Shigella sp.

ESPECES INCONSTAMMENT SENSIBLES

(RESISTANCE ACQUISE \geq 10%)

Aérobies à Gram négatif

Stenotrophomonas maltophilia

Breakpoints EUCAST (janvier 16):

Entérobactéries S \leq 2 mg/l R > 2 mg/l

Acinetobacter spp S \leq 2 mg/l R > 2 mg/l

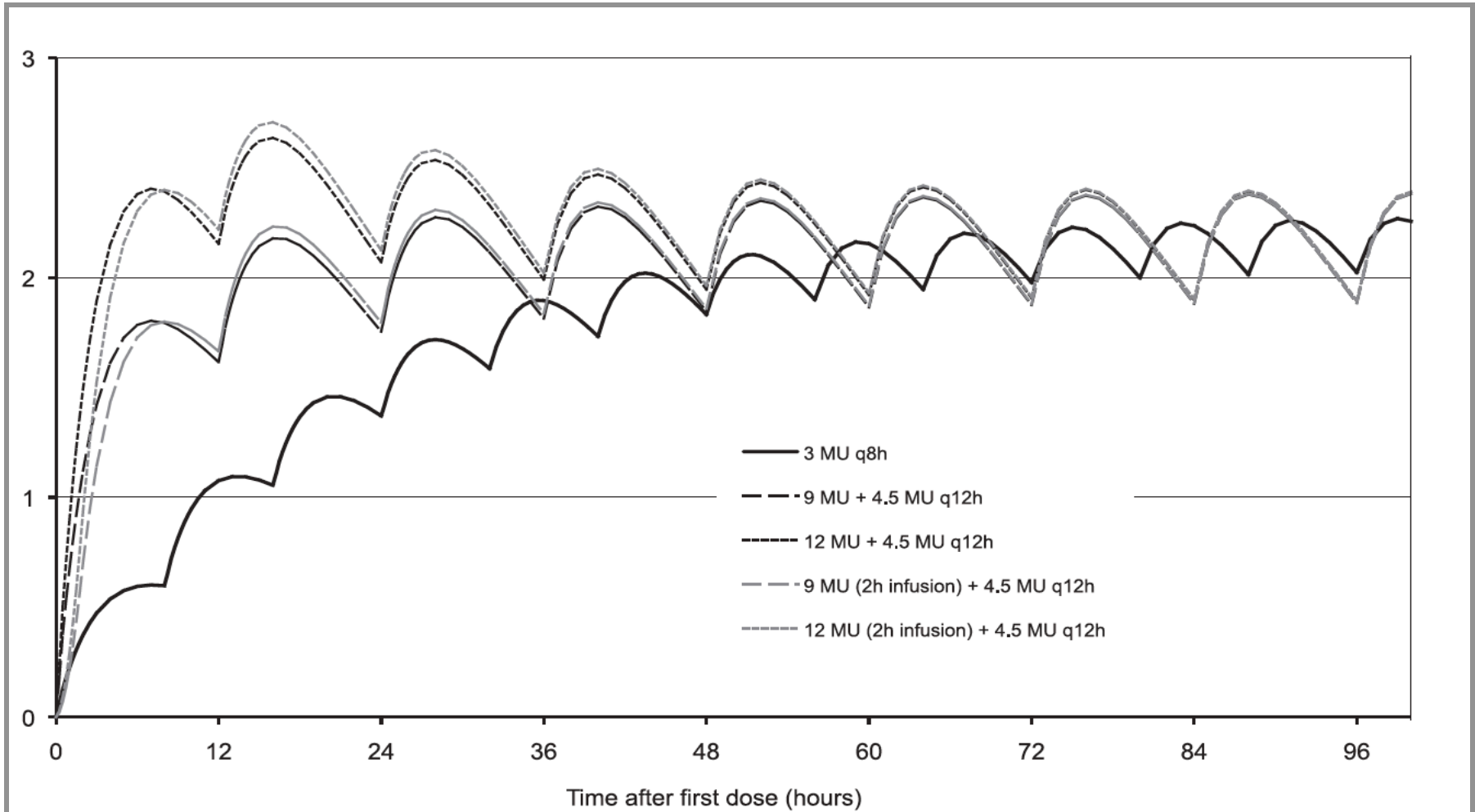
Pseudomonas spp S \leq 4 mg/l R > 4 mg/l

Détermination de la sensibilité :

- mesure systématique de la CMI ou E-test
- disques : faux positifs si résistance acquise

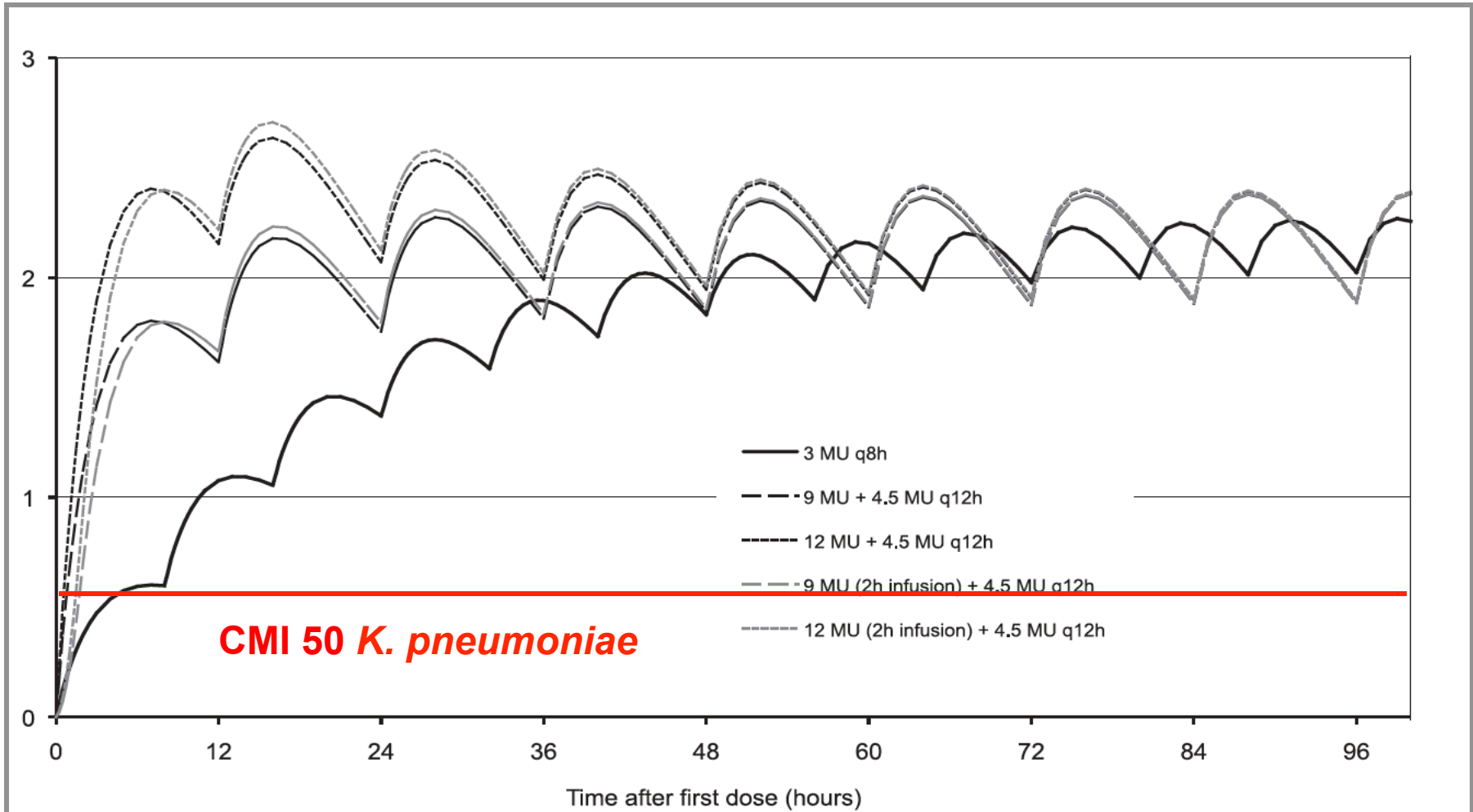
Population Pharmacokinetic Analysis of Colistin Methanesulfonate and Colistin after Intravenous Administration in Critically Ill Patients with Infections Caused by Gram-Negative Bacteria^{∇†}

D. Plachouras,^{1*} M. Karvanen,² L. E. Friberg,³ E. Papadomichelakis,⁴ A. Antoniadou,¹ I. Tsangaris,⁴ I. Karaiskos,¹ G. Poulakou,¹ F. Kontopidou,¹ A. Armaganidis,⁴ O. Cars,² and H. Giamarellou¹



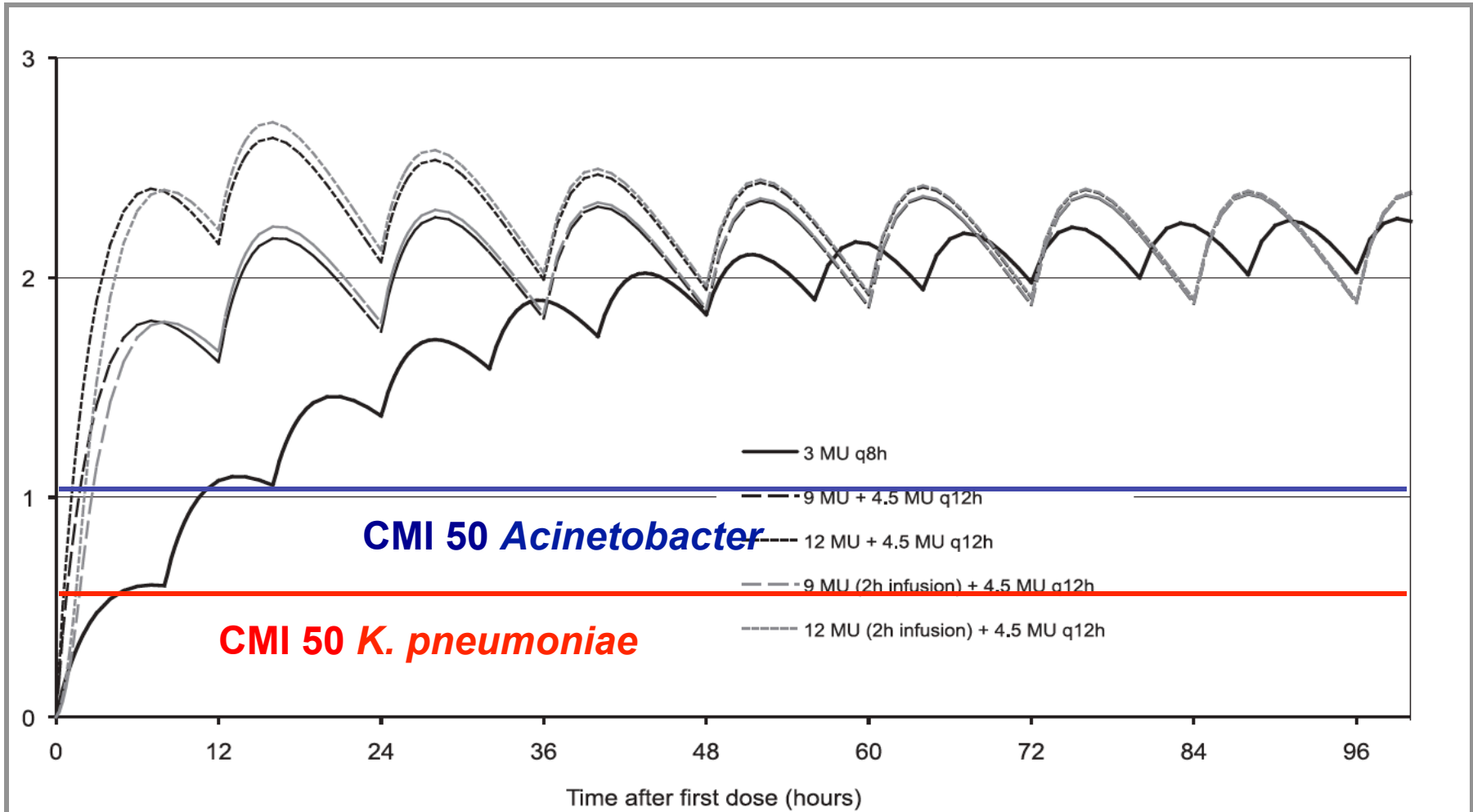
Population Pharmacokinetic Analysis of Colistin Methanesulfonate and Colistin after Intravenous Administration in Critically Ill Patients with Infections Caused by Gram-Negative Bacteria^{∇†}

D. Plachouras,^{1*} M. Karvanen,² L. E. Friberg,³ E. Papadomichelakis,⁴ A. Antoniadou,¹ I. Tsangaris,⁴ I. Karaikos,¹ G. Poulakou,¹ F. Kontopidou,¹ A. Armaganidis,⁴ O. Cars,² and H. Giamarellou¹



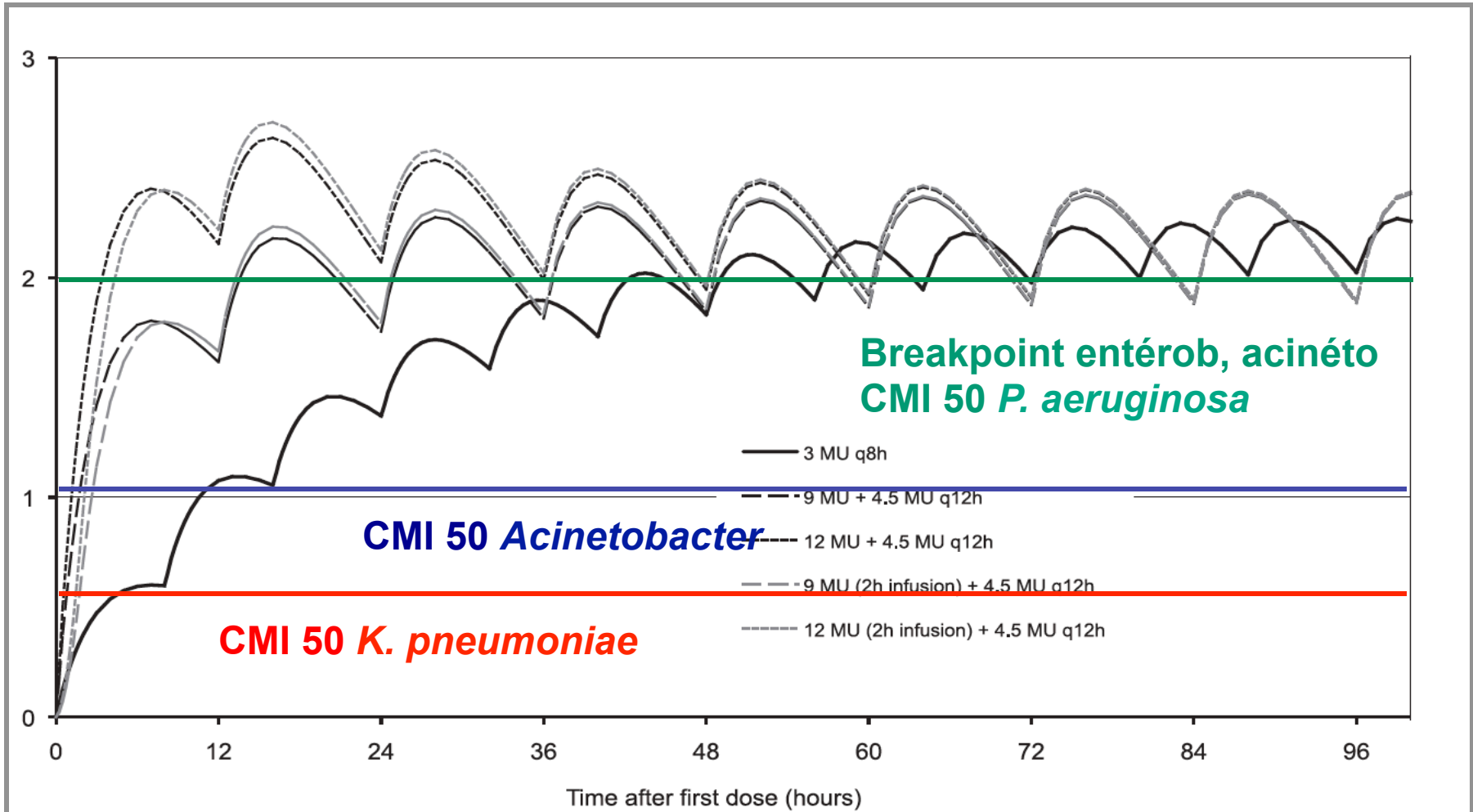
Population Pharmacokinetic Analysis of Colistin Methanesulfonate and Colistin after Intravenous Administration in Critically Ill Patients with Infections Caused by Gram-Negative Bacteria^{∇†}

D. Plachouras,^{1*} M. Karvanen,² L. E. Friberg,³ E. Papadomichelakis,⁴ A. Antoniadou,¹ I. Tsangaris,⁴ I. Karaikos,¹ G. Poulakou,¹ F. Kontopidou,¹ A. Armaganidis,⁴ O. Cars,² and H. Giamarellou¹



Population Pharmacokinetic Analysis of Colistin Methanesulfonate and Colistin after Intravenous Administration in Critically Ill Patients with Infections Caused by Gram-Negative Bacteria^{∇†}

D. Plachouras,^{1*} M. Karvanen,² L. E. Friberg,³ E. Papadomichelakis,⁴ A. Antoniadou,¹ I. Tsangaris,⁴ I. Karaiskos,¹ G. Poulakou,¹ F. Kontopidou,¹ A. Armaganidis,⁴ O. Cars,² and H. Giamarellou¹



Population Pharmacokinetic Analysis of Colistin Methanesulfonate and Colistin after Intravenous Administration in Critically Ill Patients with Infections Caused by Gram-Negative Bacteria^{∇†}

D. Plachouras,^{1*} M. Karvanen,² L. E. Friberg,³ E. Papadomichelakis,⁴ A. Antoniadou,¹ I. Tsangaris,⁴ I. Karaiskos,¹ G. Poulakou,¹ F. Kontopidou,¹ A. Armaganidis,⁴ O. Cars,² and H. Giamarellou¹

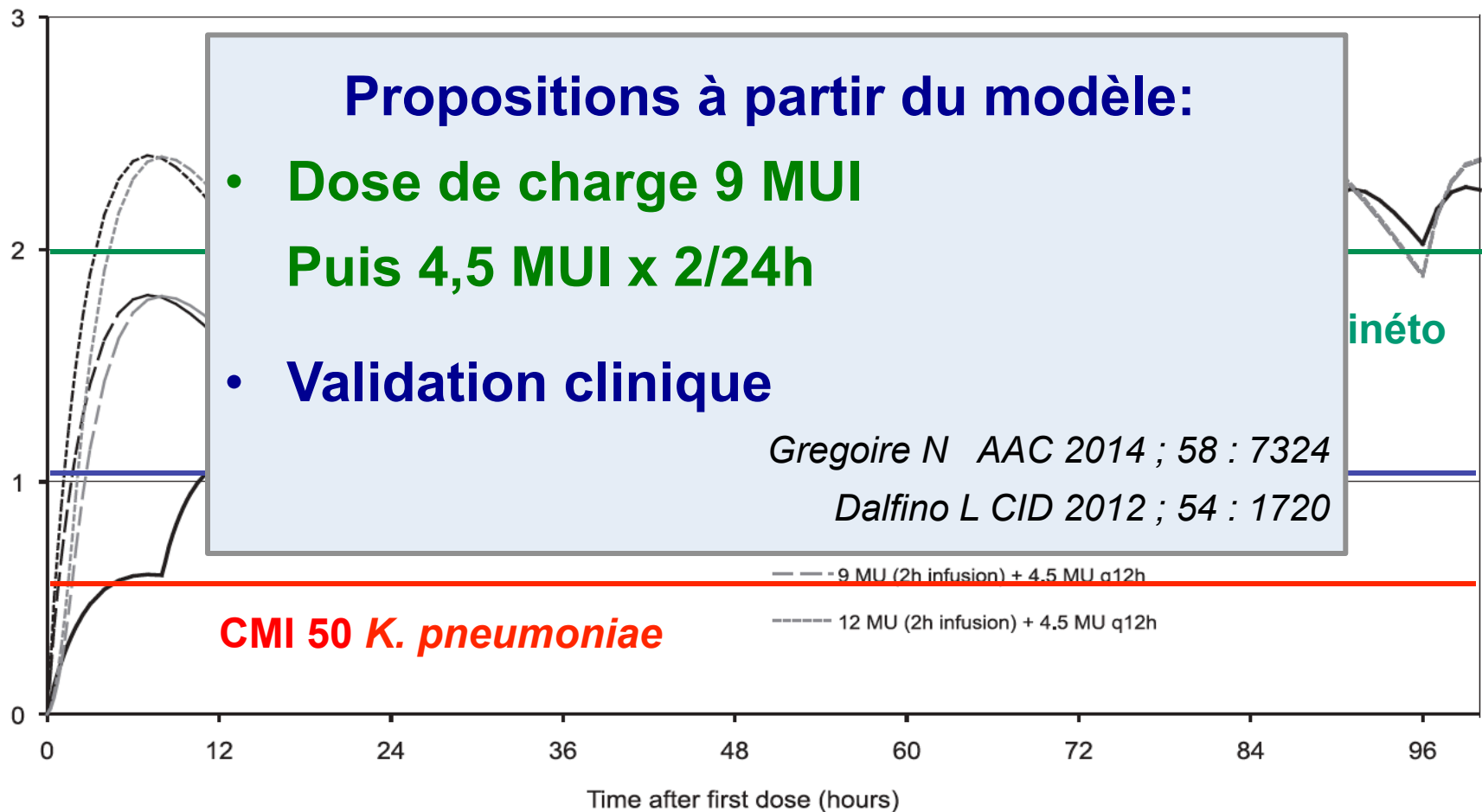
Propositions à partir du modèle:

- Dose de charge 9 MUI
Puis 4,5 MUI x 2/24h
- Validation clinique

Gregoire N AAC 2014 ; 58 : 7324

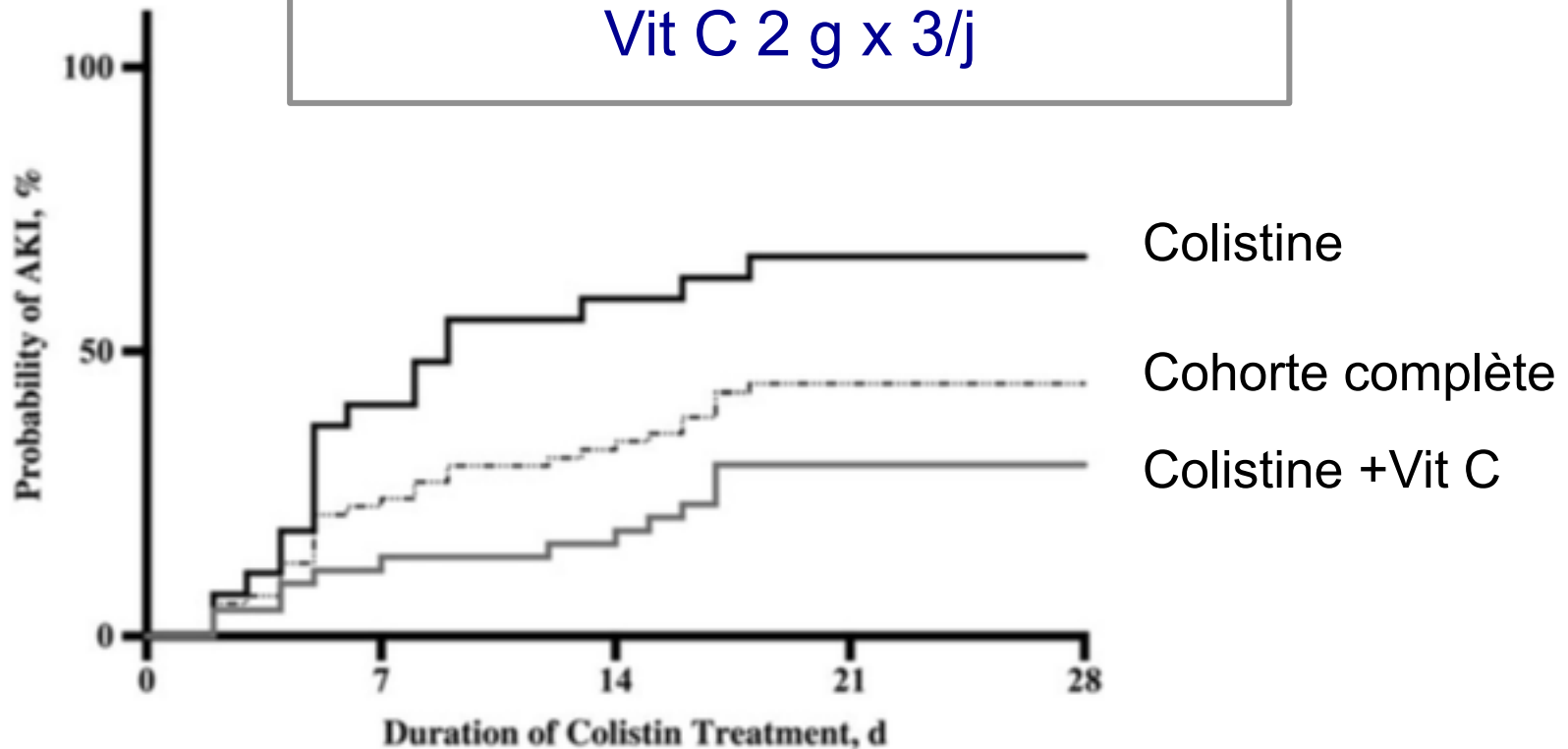
Dalino L CID 2012 ; 54 : 1720

CMI 50 *K. pneumoniae*



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

Prévention « toxicité » rénale
Vit C 2 g x 3/j



Colistine en association : 1^{ère} raison

- Bactéricidie très rapide

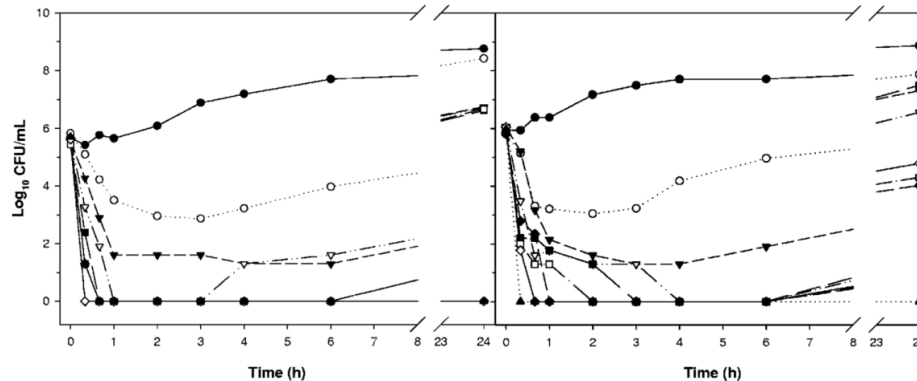


FIG. 2. Killing curves for ATCC 19606 (left panel) and isolate 6 (right panel) by colistin. Symbols: ●, control; ○, 0.5× MIC; ▼, 1× MIC; ▽, 2× MIC; ■, 4× MIC; □, 8× MIC; ◆, 16× MIC; ◇, 32× MIC; ▲, 64× MIC.

- Mais, une repousse survient :
 - les bactéries survivantes ont une CMI ↗
 - cette ↗ de CMI est stable dans le temps
 - mécanisme ?
- Taux de mutation élevé 10^{-6} - 10^{-7}

Résistance à la colistine

Accélération récente de la résistance dans le monde entier :

- *A. baumannii*
- *P. aeruginosa*
- Mais aussi : *E.coli*, *K. pneumoniae*...

Etude multicentrique (n=31)
européenne 2011-2012

Giske CMI 2015

Espèces (n)	% R colistine (EUCAST)
<i>E. coli</i> (3843)	0,5
<i>E. coli</i> BLSE (715)	0,6
<i>K. pneumoniae</i> (1408)	5,4
<i>K. pneumoniae</i> BLSE (633)	9,7
<i>K. oxytoca</i> (304)	0,7
<i>Enterobacter</i> spp. (899)	10,9
<i>Citrobacter</i> spp. (389)	0,3

Beaucoup plus grave...

Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study

Yi-Yun Liu*, Yang Wang*, Timothy R Walsh, Ling-Xian Yi, Rong Zhang, James Spencer, Yohei Doi, Guobao Tian, Baolei Dong, Xianhui Huang, Lin-Feng Yu, Danxia Gu, Hongwei Ren, Xiaojie Chen, Luchao Lv, Dandan He, Hongwei Zhou, Zisen Liang, Jian-Hua Liu, Jianzhong Shen

LID 2015 Online 18 nov

- Plasmidique donc transférable...
- Utilisation massive dans les élevages (ne fait pas partie des molécules critiques du Plan Vétérinaire)
- 10 réponses dans LID depuis la publication
 - Chine, Asie du Sud-Est, Afrique
- Danemark (*Hasman S Euro Surveill dec 2015*)
 - bactériémie chez un patient
 - poulets d'élevage provenant de Chine

Colistine en association : 2^{ème} raison

Mécanisme d'action

- **Cible: membrane cellulaire**
 - Interaction électrostatique initiale
 - Déplacement du Mg et Ca
 - Déstabilisation du LPS
 - Augmentation de perméabilité de la membrane
 - Fuite du contenu intracellulaire
 - Mort cellulaire

Ce mécanisme d'action peut → synergie avec ATB
apparaissant résistants sur l'antibiogramme



intérêt de tester les associations avec la colistine

Colistine en association : 3^{ème} raison

Efficacité clinique

- Italie, rétrospectif, 1 ICU
- 111 chocs septiques à KPC

TABLE 3. Cox regression analysis of factors associated with death

Factor	HR	95% CI	p
Colistin-containing antibiotic regimen	0.21	0.05–0.72	<0.001
Two or more <i>in vitro</i> active antibiotics as definitive therapy	0.08	0.02–0.21	<0.001
Control of removable source of infection	0.14	0.04–0.25	<0.001
Colistin-resistant strain	8.09	3.14–11.23	0.001
Intra-abdominal source of infection	2.92	2.11–4.12	0.002

CI, confidence interval; HR, hazard ratio.

3 facteurs
« protecteurs »

2 facteurs
de risque

Predictors of outcome in ICU patients with septic shock caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*

Falcone M CMI 2016; 22 : 444

**Taux de mutation élevé
+ mécanisme d'action**

→ colistine et quoi ...?

Nombreuses associations décrites

- β -lactamines (ceftazidime)
- Rifampicine
- Glycopeptides (*A. baumannii*)
- Fosfomycine
- Tigécycline

**Aucune étude avec
méthodologie assez
solide permettant des
recommandations**

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

...

Colistine/tigécycline

8 souches KPC

Tigécycline + colistine

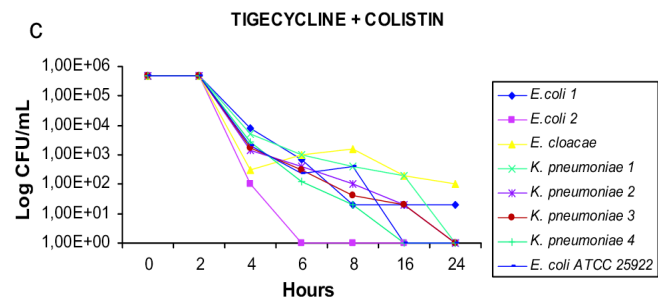
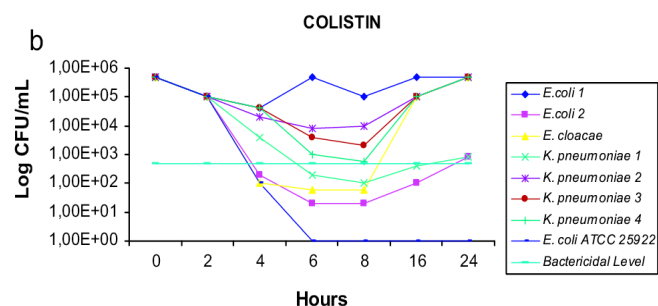
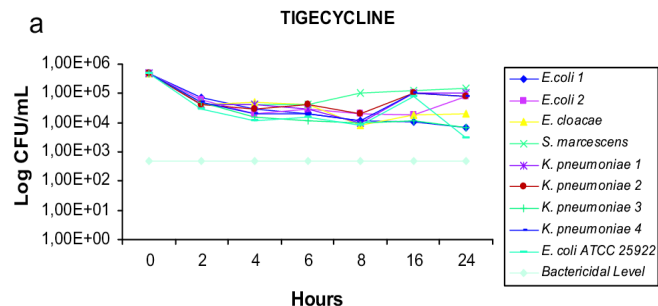


Bactéricidie sur les
8 souches

Si tigécycline : forte
posologie :

- 200 mg
- puis 100 mg/12 h

Ramirez AAC 2013; 57 : 1756



Colistine/carbapénème ?

- Pour certaines souches coli + carbapénème
 - restaure la sensibilité aux pénèmes
 - est actif sur les souches présentant une hétéro-résistance
 - même avec concentration de coli subthérapeutiques(0,5 x CMI)

*Bergen AAC 2011
Deris AAC 2012*

Colistine/carbapénème ?

- 9 études/cas cliniques
- 234 patients (215 bactériémies)
- 132 VIM et 102 KPC)

TABLE 3. Efficacy of antimicrobial regimens used to treat infections caused by carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*

Antibiotic regimen	No. of patients (%)	Outcome success (%)	Failure (%)
Monotherapy			
Colistin	64 (24.2)	35 (54.7)	29 (45.3)
Tigecycline	8 (4.7)	5 (62.5)	3 (37.5)
Aminoglycoside	16 (6.8)	12 (75.0)	4 (25.0)
Carbapenem	23 (9.8)	18 (78.3)	5 (21.7)
Total	111 (47.5)	70 (63.1)	41 (36.9)
Combination therapy			
Two or more active drugs (carbapenem not included)	52 (22.2)	38 (73.1)	14 (26.9)
Two or more active drugs (carbapenem included)	30 (12.8)	28 (93.3)	2 (6.7)
Total	82 (35.0)	66 (80.5)	16 (19.5)
'Inappropriate' therapy	41 (17.5)	23 (56.1)	18 (43.9)
Total	234 (100)	159 (67.9)	75 (32.1)

Confirme l'intérêt des associations
($p = 0,01$; OR = 2,41)

Associations avec carbapénème ++++
($p = 0,04$; OR = 5,15)

Colistine/carbapénème ?

- 9 études/cas cliniques
- 234
- 132

TABLE 3. Efficacy of antibiotic regimens for hospital-acquired pneumoniae

Antibiotic regimen	Number of patients	Number of patients with clinical cure (%)	Number of patients with microbiological cure (%)
Monotherapy			
Colistin			
Tigecycline			
Aminoglycosides			
Carbapenems			
Total			
Combination therapy			
Two or more active drugs (carbapenem not included)	30 (12.8)	28 (93.3)	2 (6.7)
Two or more active drugs (carbapenem included)			
Total	82 (35.0)	66 (80.5)	16 (19.5)
'Inappropriate' therapy	41 (17.5)	23 (56.1)	18 (43.9)
Total	234 (100)	159 (67.9)	75 (32.1)

- Carbapénèmes : oui
- Mais jusqu'à quelle CMI ?
8 mg/l → oui
16 mg/l ? plus ?

Tzouveleki *Clin Microbiol Rev* 2012 ; 25 : 682
Daikos *AAC* 2014 ; 58 : 2322

Intérêt
Associations
(OR = 2,41)

avec
e ++++
(OR = 5,15)

Colistine en association : autres données cliniques

- Analyse rétrospective de 125 PAVM à KP-C
 - Colimycine + tigécycline + méropénème : facteur indépendant associé à la survie (OR 0.11)

Tumbarello CID 2012

- Analyse rétrospective de 41 bactériémies à KP-C
 - Colimycine en association : facteur indépendant associé à la survie (OR 0.007)
 - Associations les plus utilisées : colimycine + et/ou tigécycline et/ou carbapénème

Qureshi AAC 2012

Colistine/rifampicine

ABRI

Outcome	Colistin + Rifampicin Arm (n = 104)	Colistin Arm (n = 105)	P Value
Primary outcome			
30-d mortality			
Yes	45 (43.3%)	45 (42.9%)	.95 ^a
No	59 (56.7%)	60 (57.1%)	
Secondary outcomes			
Infection-related death at 30 d			
Yes	22 (21.15%)	28 (26.6%)	.29 ^a
No	23 (22.1%)	17 (16.2%)	
<i>Acinetobacter baumannii</i> eradication			
Yes	63 (60.6%)	47 (44.8%)	.034 ^a
No	38 (36.5%)	54 (51.4%)	
Median hospitalization length, d (IQR)	41 (26–61)	44 (27–59)	.96 ^b
Development of colistin resistance, %	0	0	...

Les carbapénèmases chez les entérobactéries

ENZYME	Pénicillines	C16, C26	C36, C46	β -lactamine / Ac. clavulanique	Carbapénèmes
A	Pénicillinases : KPC, IMI, GES ...				
B	Métallo- β -lactamases : VIM, IMP, NDM-1				
D	Oxacillinases : OXA-48, OXA-181, OXA-204				

Qu'attendre des molécules en « approche » ?

Pb +++ : aucune n'a d'activité sur métallo β -lactamases

Ceftolozane/tazobactam (Zerbaxa) AMM Europe 1/10/15

Ceftolozane/Tazobactam Plus **Metronidazole** for Complicated Intra-abdominal Infections in an Era of Multidrug Resistance: Results From a Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial (ASPECT-cIAI)

Joseph Solomkin,¹ Ellie Hershberger,² Benjamin Miller,² Myra Popejoy,² Ian Friedland,^{2,a} Judith Steenbergen,² Minjung Yoon,² Sylva Collins,² Guojun Yuan,² Philip S. Barie,³ and Christian Eckmann⁴

IIA (vs méropénème)

CID 2015 ; 60 : 1462

IU vs lévofloxacine

Lancet 2015 ; 385 : 1949

Ceftolozane-tazobactam compared with levofloxacin in the treatment of complicated urinary-tract infections, including pyelonephritis: a randomised, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cUTI)

Incertitude sur
la « bonne » posologie
Différence Pk molécule et
inhibiteur

- AMM 1 g/500 mg x 3/j
- « Bonne » posologie
2 g/1 g x 3/j (PAVM +++)

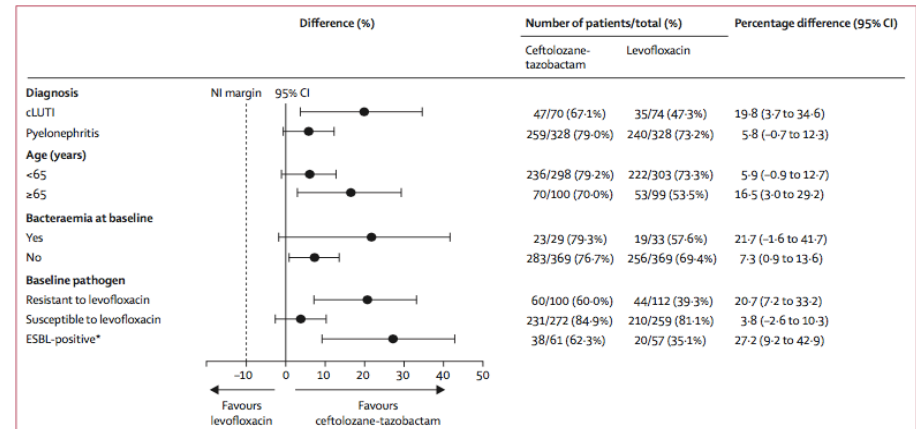


Figure 3: Composite cure at test-of-cure visit, by subgroup, in the microbiological modified intention-to-treat population
NI=non-inferiority. cLUTI=complicated lower-urinary-tract infection. ESBL=extended-spectrum β -lactamase. *Includes isolates of *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, and *Serratia marcescens*.

Avibactam (NLX-104)

- Plus « puissant » que les inhibiteurs de référence
Pas d'activité intrinsèque antibactérienne
 - Association avec ceftazidime (ratio 4/1)
 - 2 g/500 mg, perfusion de 2 h
- phase III vs carbapénème : IIA (+ métronidazole)
IU, PAVM

AMM USA (mars 2015)

AMM Europe courant 2016

- Association avec ceftaroline

début phase III vs doripénème : IU et IIA

Carmeli Y LID 2016

Mazuski JA CID 2016

Lucasti C JAC 2013

Vasquez JA Curr Med Res Opin 2012

Atkas Z Int J Antimicrob Agents 2012

Walktyl A AAC 2011

	Ceftazidime-avibactam	Ceftolozane-tazobactam
Forces	Activité sur : <ul style="list-style-type: none"> • BLSE • AmpC • Carbapénèmases (KPC, OXA 48) • Anaérobies 	Activité sur : <ul style="list-style-type: none"> • <i>P. aeruginosa</i> résistant cefta-imipénème • BLSE
Faiblesses	Pas d'activité sur : <ul style="list-style-type: none"> • Les anaérobies • Metallo-carbapénèmases • Oxacillinases d'<i>Acinetobacter</i> 	Pas d'activité sur : <ul style="list-style-type: none"> • Anaérobies • Carbapénèmases • AmpC hyperproduite • Oxacillinases d'<i>Acinetobacter</i> <p>Pk ≠ molécule et l'inhibiteur</p>

Dans les « tuyaux »

- **Imipénème + MK-7655 (Rélébactam)**
 - Inhibiteur très proche de l'avibactam
 - Pas d'activité sur MBL, pas terrible sur Oxa-48
 - Activité limitée sur *A. baumannii* et *S. maltophilia*
- **Méropénème + RPX 7009 (Carbavance)**
 - Activité +++ sur KPC
 - Peu d'activité sur *P. aeruginosa* carbapénèmes-R
 - Pas d'activité sur les ABRI (Oxa-23)
- **Eravacycline : fluorcycline à très large spectre (aérobies et anaérobies)**
 - Actif sur SARM, ERV, BLSE KPC, **MBL**
 - Pas d'activité sur *P. aeruginosa*, ni *Acinetobacter spp*

Lapuebla A AAC 2015 ; 59 : 5029

Lapuebla A AAC 2015 ; 59 : 5856

Zhanel GG Drugs 2016; 76 : 567

Au total

- Multiplications des situations d'impasses
- Traitement : peu de réponses « solides » en 2016
 - nouvelles molécules ?
 - études « evidence-based » quasi-impossibles
 - données modèles Pk/Pd, simulation, animaux, avec toutes leurs limites...
- En attendant mieux, optimiser ce qu'il nous reste !
 - associations
 - carbapénèmes jusqu'à CMI = 16 mg/l (voire plus ?)
 - posologies d'emblée suffisantes
- Antibiothérapie doit être associée à des mesures d'hygiène stricte