

17<sup>e</sup>

# Journée des Référents en Antibiothérapie (des établissements de santé)



Mercredi 15 juin 2022  
PULLMAN BORDEAUX lac

## Antibiothérapie des infections à *Pseudomonas aeruginosa*

Nahéma ISSA<sup>1</sup> & Vanina MEYSSONNIER<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Réanimation médicale et maladie infectieuses , CHU Bordeaux

<sup>2</sup>CRIOA, GH Diaconesses Croix Saint Simon, Paris / Médecine interne-Infectiologie, HUG, Genève

# 17<sup>e</sup>

# Journée des Référents en Antibiothérapie (des établissements de santé)







Organisme de Développement Professionnel Continu (ODPC)  
spécialité en Infectiologie  
21 rue Beaurepaire, 75010 Paris  
Référencement ANDPC N°1468

Mercredi 15 juin 2022  
PULLMAN BORDEAUX lac

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

**Intervenant : Nahéma ISSA**

**Titre : traitement des infections à *Pseudomonas***

-  Consultant ou membre d'un conseil scientifique  OUI  NON
-  Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents  OUI  NON
-  Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations  OUI  NON
-  Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique  OUI  NON

# 17<sup>e</sup>

# Journée des Référents en Antibiothérapie (des établissements de santé)







Mercredi 15 juin 2022  
PULLMAN BORDEAUX lac

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

**Intervenant : Vanina MEYSSONNIER**

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

-  Consultant ou membre d'un conseil scientifique  OUI  NON
-  Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents  OUI  NON
-  Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations  OUI  NON
-  Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique  OUI  NON

17<sup>e</sup>

# Journée des Référents en Antibiothérapie (des établissements de santé)



Organisme de Développement Professionnel Continu (ODPC)  
spécialisé en Infectiologie  
21 rue Beaurepaire, 75010 Paris  
Référencement ANDPC N°1468

Mercredi 15 juin 2022  
PULLMAN BORDEAUX lac

## CAS CLINIQUE 1



# 17<sup>e</sup>

# Journée des Référents en Antibiothérapie (des établissements de santé)



Organisme de Développement Professionnel Continu (ODPC)  
spécialité en Infectiologie  
21 rue Beaurepaire, 75010 Paris  
Référencement ANDPC N°1468

Mercredi 15 juin 2022  
PULLMAN BORDEAUX lac

**EUCAST 2018** : nouvelles catégorisations cliniques de sensibilité des bactéries aux antibiotiques (S : sensible ; I : intermédiaire ; R : résistant)

→ **Version 1.0 du CASFM 2019** :

- sensibilité posologie-dépendante = directement liée au niveau d'exposition à l'antibiotique de la bactérie au sein du site infectieux
- catégorisation « intermédiaire » → « **Sensible à forte exposition à l'antibiotique** » assimilée à « **Sensible à forte Posologie** » (SFP)

→ ***Pseudomonas aeruginosa*** : sensibles à certains antibiotiques qu'à forte dose.

Le laboratoire de l'hôpital de Marmande a décidé de procéder en 2 étapes pour intégrer ce changement de paradigme afin de prendre le temps de former et informer les cliniciens.

**Août 2020** :

- note diffusée à l'ensemble du corps médical expliquant ces modifications de définitions.
- Rendu ATBgramme inchangé MAIS commentaire sous l'antibiogramme rappelant ces nouvelles définitions

**Février 2021** :

- nouvelles catégorisations mises en place
- nouvelle note diffusée + formations pour les prescripteurs (Commission anti-infectieux, cas cliniques...)

# 17<sup>e</sup>

# Journée des Référents en Antibiothérapie (des établissements de santé)



Organisme de Développement Professionnel Continu (ODPC)  
spécialisé en Infectiologie  
21 rue Beaurepaire, 75019 Paris  
Référencement ANDPC N°1468

Mercredi 15 juin 2022  
PULLMAN BORDEAUX lac

Mai 2021, **alerte de la pharmacie** de l'hôpital auprès du référent antibiothérapie :

- **4 patients de médecine (services et médecins différents) traités par MÉROPÉNÈME pour une infection à *P.aeruginosa* sauvage**
  - **Site** : infection urinaire, broncho-pneumonie, otite et bactériémie
  - **Rendu ATBgramme** : 'SFP' pour CEFTAZIDIME, PIPÉRACILLINE-TAZOCILLINE et CIPROFLOXACINE  
'Sensible' pour MÉROPÉNÈME
- molécules catégorisées 'SFP' non choisies : « **peur** » de l'échec et absence de données sur **posologies à utiliser**
- réévaluation de l'antibiothérapie → molécules de 1<sup>ère</sup> ligne
- L'évolution de ces patients a été favorable au décours de l'hospitalisation.

# 17<sup>e</sup>

# Journée des Référents en Antibiothérapie (des établissements de santé)



Mercredi 15 juin 2022  
PULLMAN BORDEAUX lac

Malgré une transition par étapes et une campagne d'information, défiance des prescripteurs vis à vis des molécules classées 'SFP'

→ (sur)prescription des carbapénèmes dans les infections à *P.aeruginosa*

## **Actions menées en interne :**

-Tableau des posologies élaboré à partir des recommandations de la société française de microbiologie afin de guider les prescripteurs de l'hôpital : posologies standards et fortes des principales molécules, validé en commission anti-infectieux.

- Rendu restreint des molécules de 1<sup>ère</sup> intention quand celles-ci sont « SFP », et autres molécules automatiquement démasquées selon résistances observées.

→ **Attente d'un consensus officiel**

17<sup>e</sup>

# Journée des Référents en Antibiothérapie (des établissements de santé)



Organisme de Développement Professionnel Continu (ODPC)  
spécialisé en Infectiologie  
21 rue Beaurepaire, 75010 Paris  
Référencement ANDPC N°1468

Mercredi 15 juin 2022  
PULLMAN BORDEAUX lac

Germe N° 1 : *Pseudomonas aeruginosa*

Antibiotiques	Sensibilité	Spécialités
PIPERACILLINE + TAZOBACTAM	Sensible à FORTE posologie	Tazocilline
AZTREONAM	Sensible à FORTE posologie	Azactam
CEFTAZIDIME	Sensible à FORTE posologie	Fortum
CEFEPIME	Sensible à FORTE posologie	Axepim
AMIKACINE	Sensible à dose standard	
CIPROFLOXACINE	Sensible à FORTE posologie	Ciflox, Uniflox
LEVOFLOXACINE	Sensible à FORTE posologie	Tavanic

Germe N° 1 : *Pseudomonas aeruginosa*

Antibiotiques	Sensibilité	Spécialités
PIPERACILLINE + TAZOBACTAM	RESISTANT	Tazocilline
AZTREONAM	RESISTANT	Azactam
CEFTAZIDIME	RESISTANT	Fortum
CEFEPIME	RESISTANT	Axepim
IMIPENEME	Sensible à forte posologie	Tienam
MEROPENEME	Sensible à dose standard	Meronem
AMIKACINE	Sensible à dose standard	
CIPROFLOXACINE	Sensible à forte posologie	Ciflox, Uniflox
LEVOFLOXACINE	Sensible à forte posologie	Tavanic



17<sup>e</sup>

# Journée des Référents en Antibiothérapie (des établissements de santé)



Organisme de Développement Professionnel Continu (ODPC)  
spécialité en Infectiologie  
21 rue Beauséjour, 75013 Paris  
Référencement ANDPC N°1468

Mercredi 15 juin 2022  
PULLMAN BORDEAUX lac

## EPIDEMIOLOGIE & DONNES MICROBIOLOGIQUES



# Modifications EUCAST, CA-SFM

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

**S : sensible à posologie STANDARD**

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

**R : résistant.**

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

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

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

# Modifications CA-SFM, *Pseudomonas aeruginosa*

Recommandations 2020  
V.1.1 Avril

## *Pseudomonas* spp. 2019

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

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

## 2020

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

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

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





***Pseudomonas* spp. : forte posologie uniquement**

***Pseudomonas* spp. : forte posologie uniquement**

***Pseudomonas* spp. : forte posologie uniquement**

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

# Interprétation antibiogramme *Pseudomonas aeruginosa*

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

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

# Sensible à forte exposition

<b>Imipénème</b>	0,5 g toutes les 6 h en perfusions de 30 min ou 1 g toutes les 8 h en perfusions de 30 min	1 g toutes les 6 h en perfusions de 30 min	Du fait de la faible stabilité de l'imipénème, il n'est pas recommandé de réaliser des perfusions prolongées ou continues avec cette molécule. Posologie maximale journalière : 4 g. <b>Morganellaceae, Pseudomonas spp., Enterococcus spp. et anaérobies stricts</b> : forte posologie uniquement.
<b>Imipénème-relebactam</b>	[0,5 g imipénème + 0,25 g relebactam] toutes les 6 h en perfusions de 30 min	Non applicable	
<b>Méropénème</b>	1 g toutes les 8 h en perfusions de 30 min	2 g toutes les 8 h en perfusions de 3 à 8 h	La posologie de 2 g toutes les 8 h en perfusions de 30 min ne permet pas d'atteindre les objectifs d'efficacité PK/PD pour les souches catégorisées « SFP ». <b>Anaérobies stricts</b> : forte posologie uniquement.
<b>Méropénème-vaborbactam</b>	[2 g méropénème + 2 g vaborbactam] toutes les 8 h en perfusions de 3 h	Non applicable	

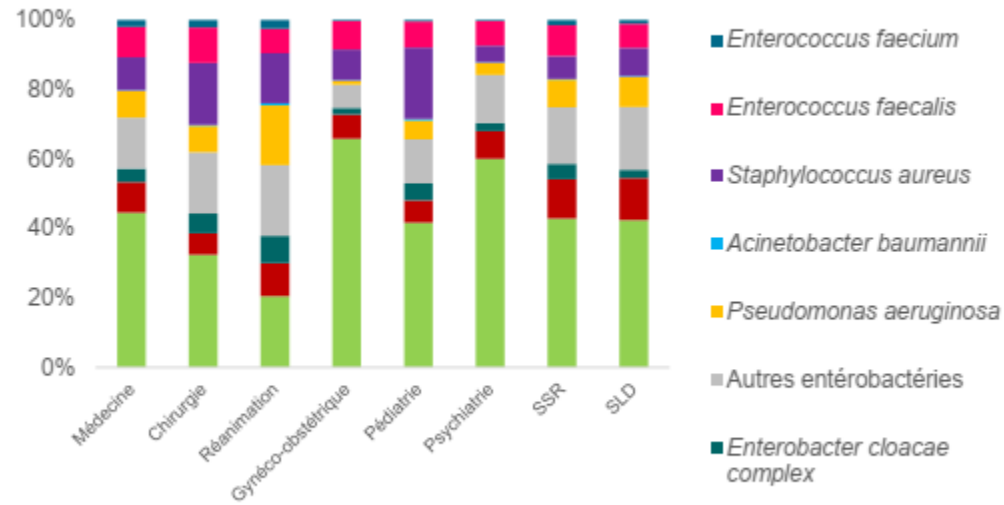
<b>Ceftazidime</b>	Administration discontinuée en perfusions courtes : 1 g toutes les 8 h en perfusions de 30 min	Administration discontinuée en perfusions courtes : 2 g toutes les 8 h en perfusions de 30 min	<b>Pseudomonas spp. et Burkholderia pseudomallei</b> : forte posologie uniquement.
	Administration discontinuée en perfusions prolongées : 1 g toutes les 8 h en perfusions de 4 h	Administration discontinuée en perfusions prolongées : 2 g toutes les 8 h en perfusions de 4 h	
	Administration continue : 2 g/jour [stabilité jusqu'à 8 h] après dose de charge de 2 g en perfusion de 30 min	Administration continue : ≥ 4 g/jour [stabilité jusqu'à 8 h] après dose de charge de 2 g en perfusion de 30 min	
<b>Ceftazidime-avibactam</b>	[2 g ceftazidime + 0,5 g avibactam] toutes les 8 h en perfusions de 2 h	Non applicable	
<b>Ceftobiprole</b>	0,5 g toutes les 8 h en perfusions de 2 h	Non applicable	
<b>Ceftolozane-tazobactam (infections intra-abdominales et infections urinaires)</b>	[1 g ceftolozane + 0,5 g tazobactam] toutes les 8 h en perfusions de 1 h	Non applicable	
<b>Ceftolozane-tazobactam (pneumonies nosocomiales, y compris pneumonies acquises sous ventilation mécanique)</b>	[2 g ceftolozane + 1 g tazobactam] toutes les 8 h en perfusions de 1 h	Non applicable	

<b>Céfépime (infection à Pseudomonas spp.)</b>	Non applicable	Administration discontinuée en perfusions courtes : 2 g toutes les 6 h en perfusions de 30 min	
		Administration discontinuée en perfusions prolongées : 2 g toutes les 8 h en perfusions de 4 h	
		Administration continue : ≥ 6 g/jour [stabilité jusqu'à 8 h] après dose de charge de 2 g en perfusion de 30 min	
<b>Céfiderocol</b>	2 g toutes les 8 h en perfusions de 3 h	Non applicable	

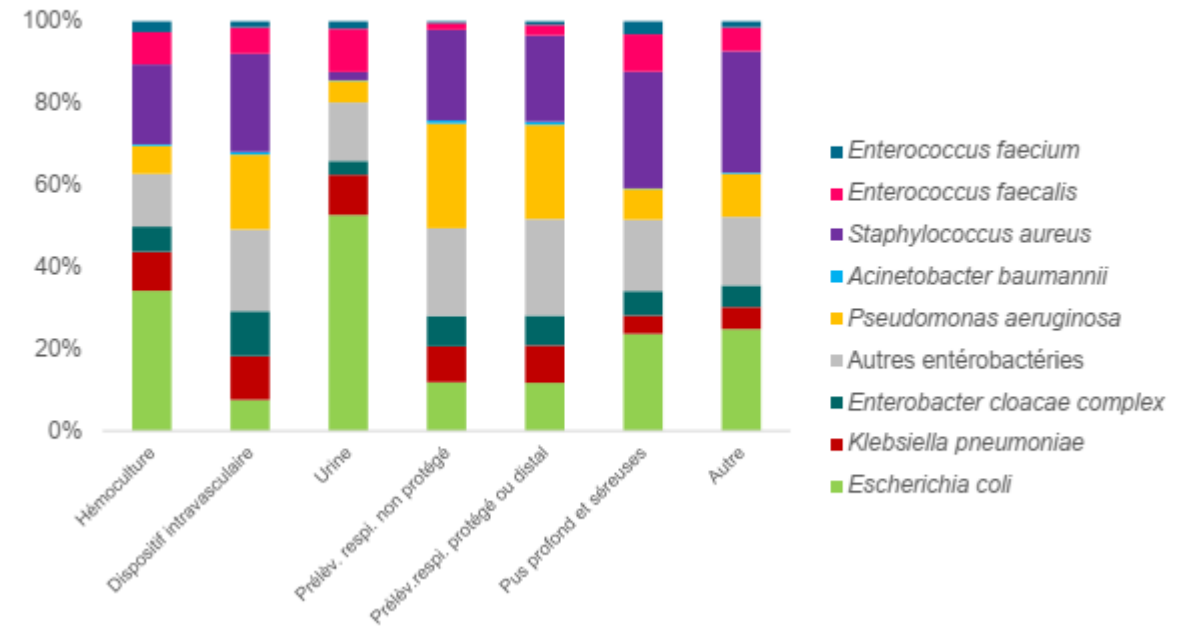


# Pseudomonas aeruginosa: est-ce fréquent?

Souches bactériennes recueillies : répartition par secteur d'activité clinique, tous prélèvements confondus (n=575 599)



Espèces bactériennes : répartition par type de prélèvement (n=60 676)



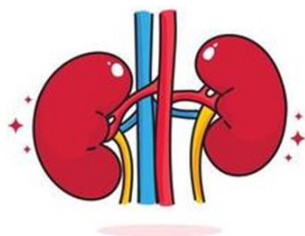
- 1752 établissements de santé ,2012-2020
- *Pseudomonas aeruginosa* = 8,3% des isolats au total mais 17,2% des isolats en réanimations
- 47 958 souches de *P.aeruginosa* recueillies

# Pseudomonas aeruginosa: dans quel prélèvement?

Répartition des souches de *P. aeruginosa* par type de prélèvement (n=47 958)

Type de prélèvement	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
	Nb souches	Répartition (%)
Hémoculture	4 164	8,1%
Dispositif intravasculaire	1 366	2,7%
Urine	17 744	34,5%
Prélèv. respi. non protégé	11 447	22,3%
Prélèv. respi. protégé ou distal	3 533	6,9%
Pus profond et séreuses	5 047	9,8%
Autre	8 089	15,7%
Tous prélèvements confondus	47 958 <sup>1</sup>	100,0%

<sup>1</sup> Un seul isolat ayant le même antibiotype quel que soit le prélèvement est retenu ; ne correspond donc pas à la somme des isolats par type de prélèvement (51 390), un patient pouvant présenter un isolat de même antibiotype dans des prélèvements de natures différentes.



# Pseudomonas aeruginosa: résistance?

Résistance de *P. aeruginosa* aux antibiotiques, tous prélèvements confondus (n=47 958)  
et hémocultures (n=4 164)

Antibiotique	Tous prélèvements confondus		Hémocultures	
	Nb total de souches	% (R+I)	Nb total de souches	% (R+I)
Ticarcilline	28 059	31,6	2 484	27,9
Pipéracilline - tazobactam	44 767	23,4	3 913	22,9
Ceftazidime	46 862	18,2	4 067	17,9
Céfépime	43 362	17,0	3 778	16,6
Imipénème	45 667	19,0	4 026	18,3
Méropénème	37 949	17,3	3 220	15,8
Amikacine	44 707	8,0	3 866	6,8
Ciprofloxacine	47 096	18,3	4 066	16,2

-Augmentation du nombre de souches isolées dans les dispositifs intravasculaire entre 2019 et 2020 (+43%)

-Augmentation globale des résistances aux  $\beta$ lactamines observée

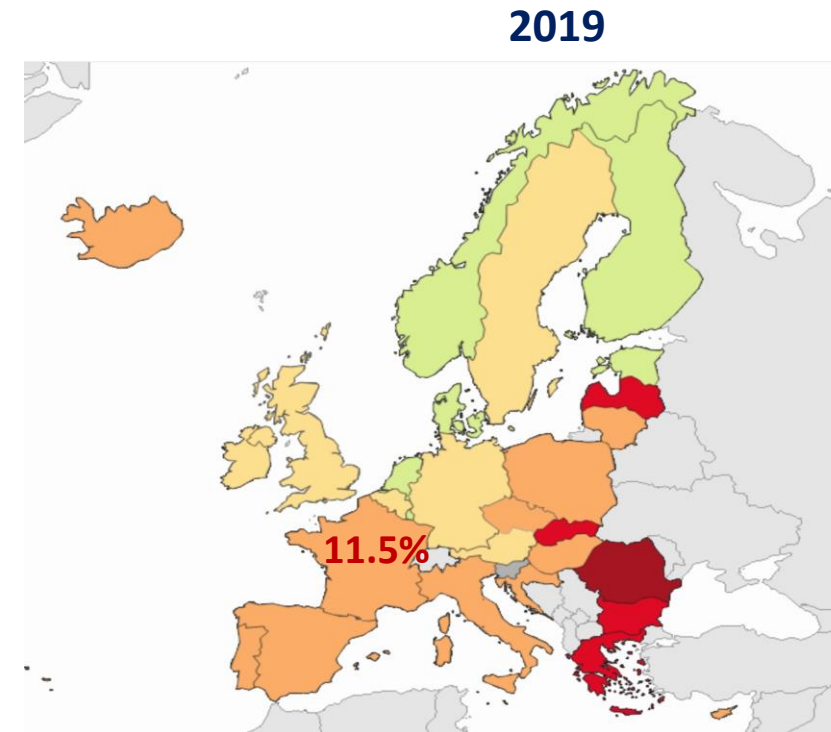
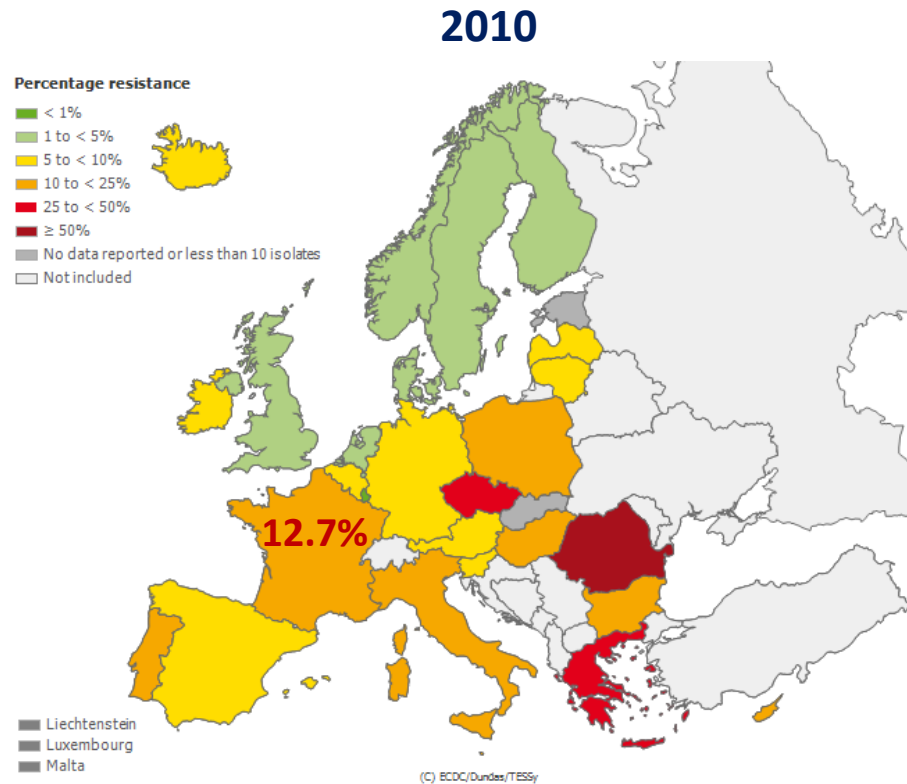
- ✓ Pipéracilline-tazobactam : 19,3% en 2019 vs 23,4% en 2020
- ✓ Ciprofoxacine : 13,4% en 2019 vs 16,2% en 2020

Importance de  
connaître son  
épidémiologie



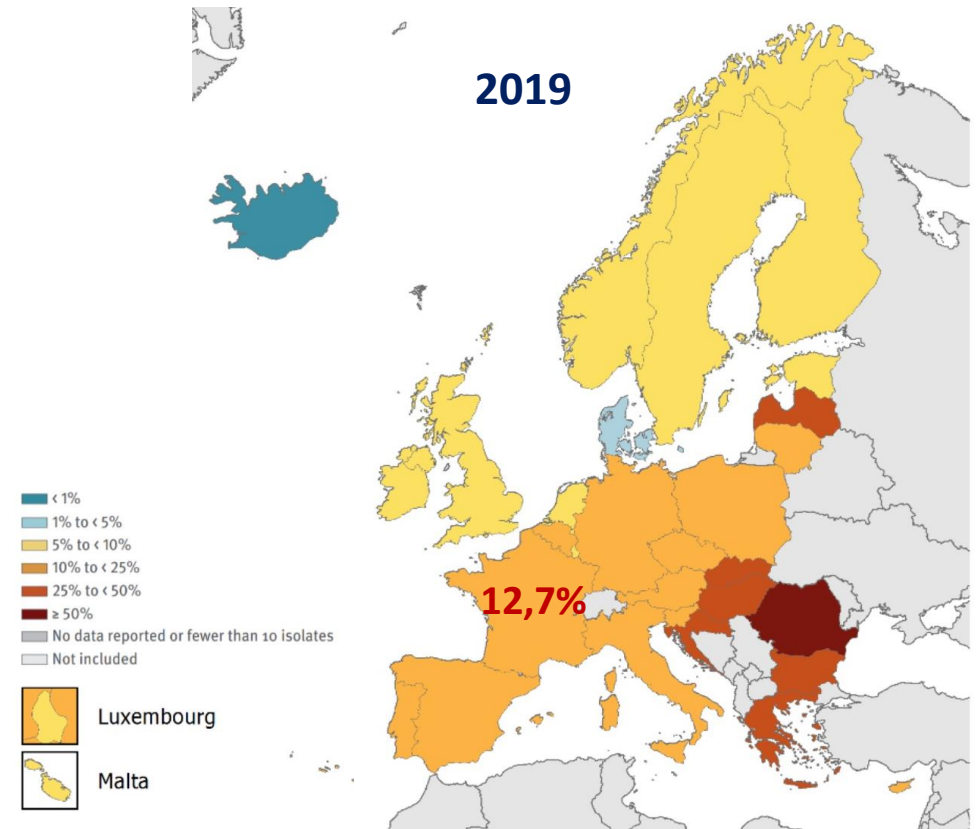
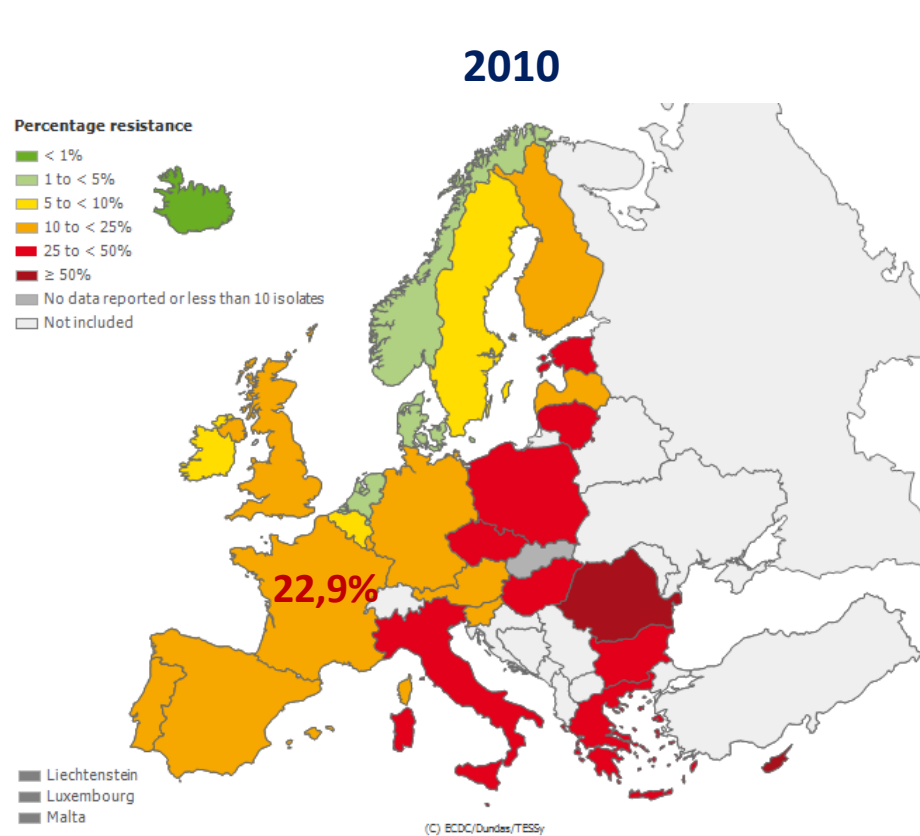


# Résistance à la ceftazidime chez *P. aeruginosa* en Europe



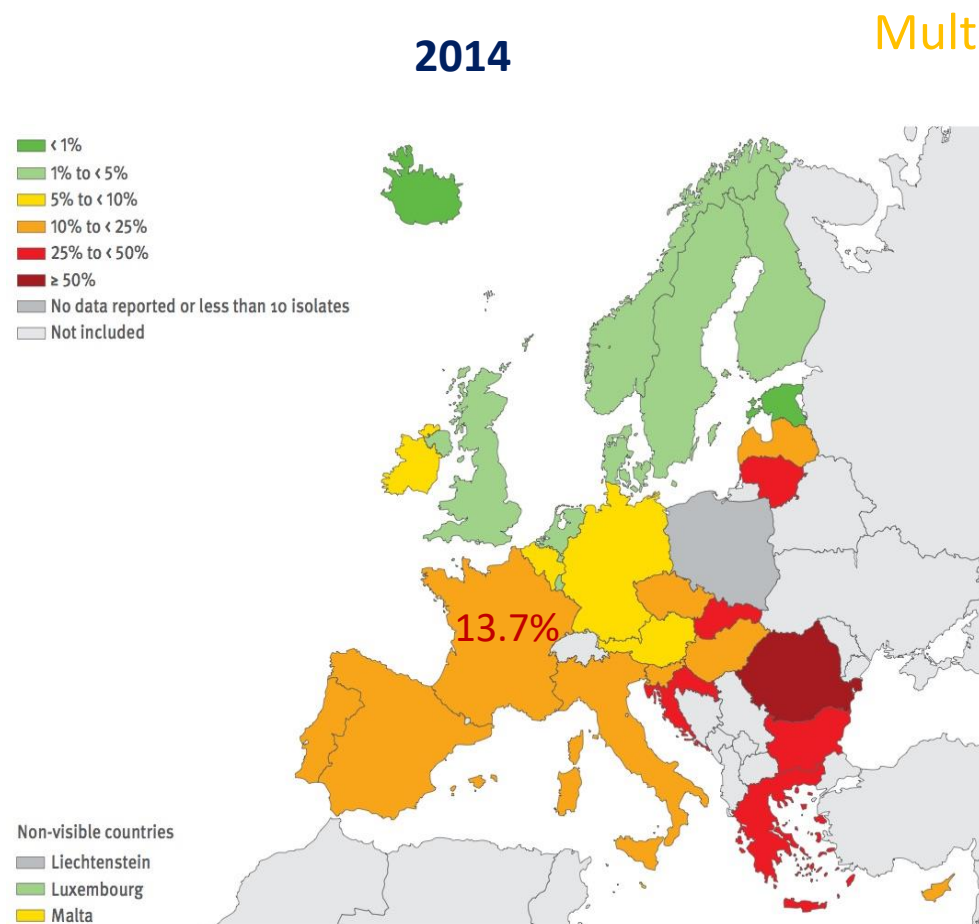
European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) - Annual Epidemiological Report 2019. Stockholm: ECDC; 2020.

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

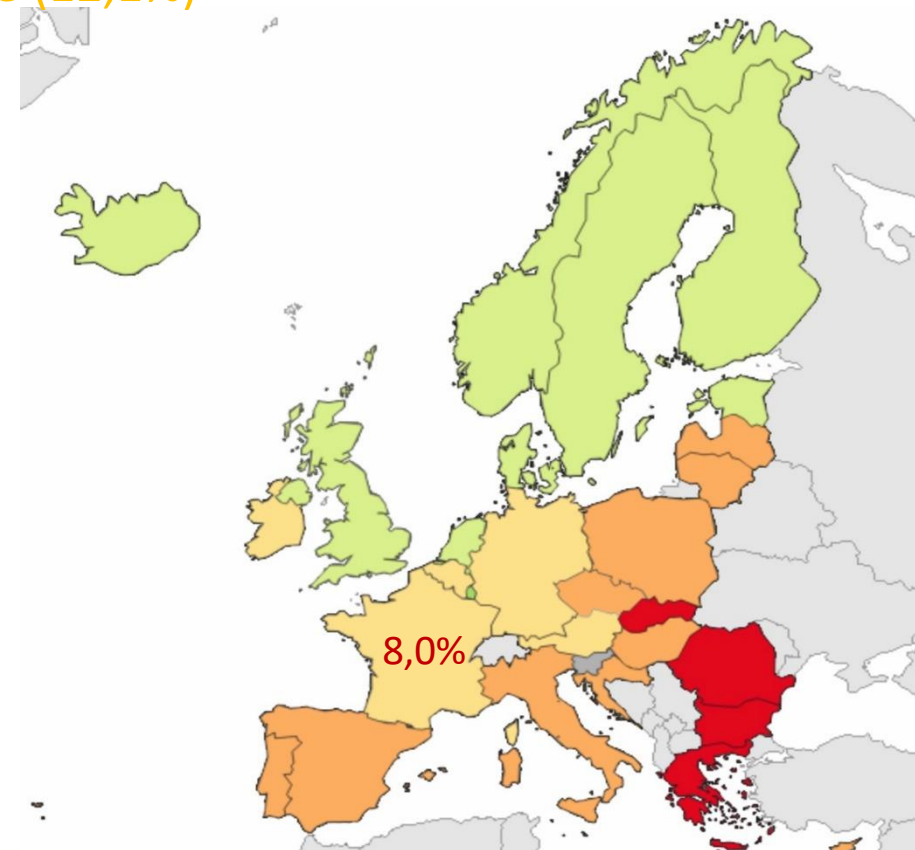


European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) - Annual Epidemiological Report 2019. Stockholm: ECDC; 2020.

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



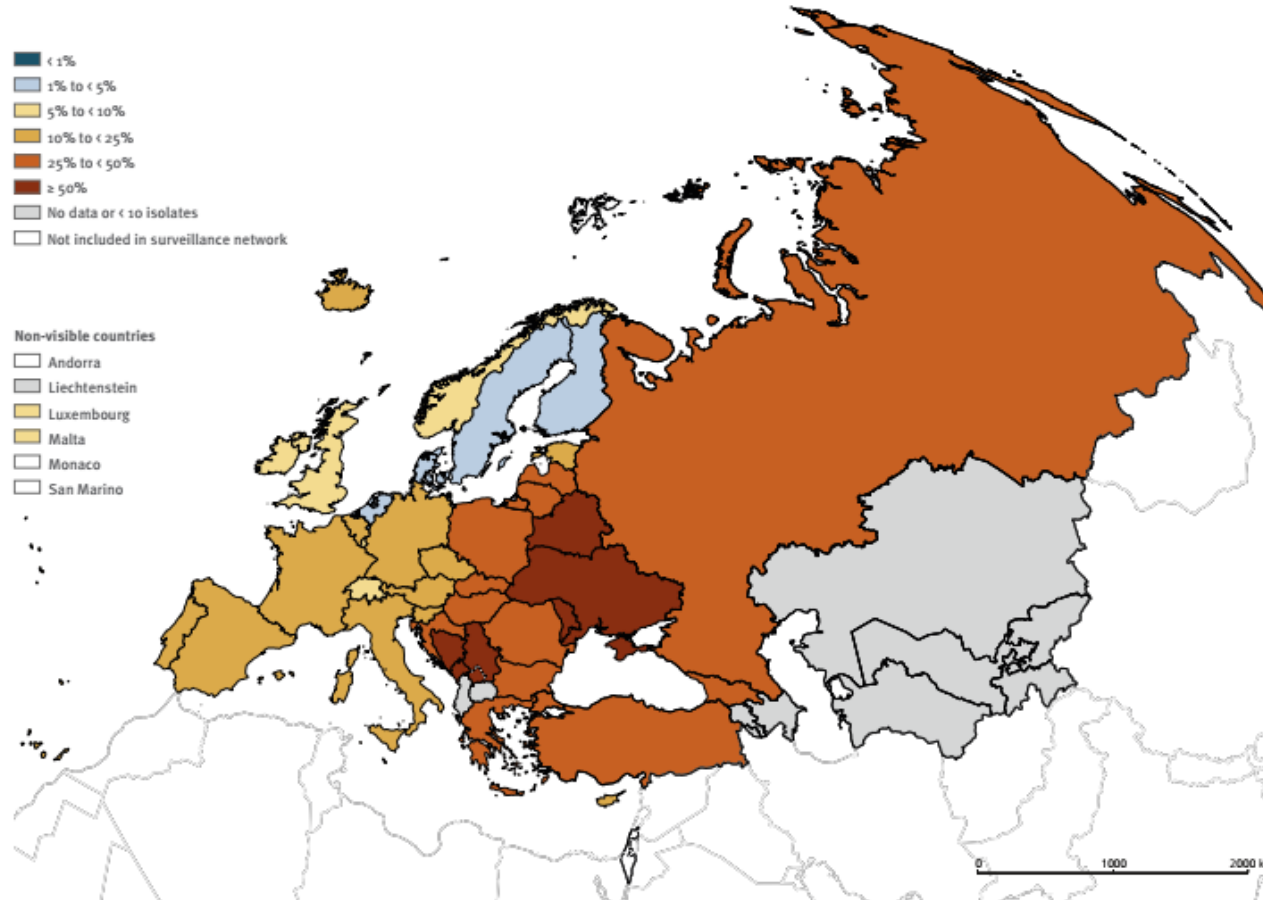
Multirésistance (12,1%)



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

# Résistance en 2022

6 *P. aeruginosa*: percentage of invasive isolates with resistance to carbapenems (imipenem/meropenem), by country/area, WHO European Region, 2020



EARS-Net data showed that at EU/EEA (excluding the United Kingdom) level, trends in resistance decreased significantly for *P. aeruginosa* in relation to several antimicrobial groups under surveillance during the period 2016 to 2020. High AMR percentages and combined AMR nevertheless persisted in many countries, especially in the eastern and south-eastern parts of Europe. As *P. aeruginosa* is intrinsically resistant to many antimicrobial agents, additional acquired resistance is further complicating the treatment of *P. aeruginosa* infections.

The public health implications of AMR in *P. aeruginosa* should not be ignored, as *P. aeruginosa* remains one of the major causes of health-care-associated infection in Europe (28). *P. aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. bloodstream infections are proportionally far more commonly reported from some EU/EEA countries than others (6). An



# *Pseudomonas aeruginosa* en 2022

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



17<sup>e</sup>

# Journée des Référents en Antibiothérapie (des établissements de santé)



Organisme de Développement Professionnel Continu (ODPC)  
spécialisé en Infectiologie  
21 rue Beauséjour, 75013 Paris  
Référencement ANDPC N°1468

Mercredi 15 juin 2022  
PULLMAN BORDEAUX lac

## CAS CLINIQUE 2



# 17<sup>e</sup>

# Journée des Référents en Antibiothérapie (des établissements de santé)

- Océane, 18 ans, suivie à l'institut Bergonié pour sarcome d'Ewing localement avancé au niveau de l'extrémité supérieure du tibia gauche en cours de chimiothérapie
- Plusieurs épisodes de neutropénie fébrile dans contexte d'incurie et d'escarre fessière
- 09/05: nouveau sepsis sur infection de picline
- 10/05: culture picline (+) à *Pseudomonas aeruginosa*, hémocultures négatives
- 10/05 : début de la chimiothérapie sur CCI : pas de fièvre, pas d'antibiothérapie



## MICROBIOLOGIE

### Examen cyto-bactériologique de dispositifs biomédicaux

Origine du prélèvement ..... Picc-Line

**x Examen direct**

(Coloration de May-Grunwald-Giemsa - Coloration de Gram)

**x Bactériologie**

(Milieux de culture - Identification VITEK-MS (spectrométrie de masse) - Antibiogramme VITEK2 (Biomérieux) - selon la méthode de BRUN-BUISSON)

Cultures POSITIVES :

**Pseudomonas aeruginosa : 1 000 UFC/ml**  
**Proteus mirabilis Enterobacter cloacae complex : 1 000 UFC/ml**

Colonisation du cathéter si UFC ≥ 1000/ml.

**x Mycologie**

(Milieux de culture - Identification VITEK-MS (spectrométrie de masse) (Biomérieux))

Cultures stériles

**x Antibiogramme (galerie Vitek II)**

Germe testé <b>Pseudomonas aeruginosa</b>			
Antibiotiques	Sensibilité	CMI (mg/L)	Spécialités

Demande n° 10/05/22-1-0076

Ticarcline + acide clavulanique	- Sensible à forte posologie -	16	Claventin
Pipéracilline	- Sensible à forte posologie -	8	Pipéracilline
Pipéracilline + tazobactam	- Sensible à forte posologie -	8	Tazocilline
<u>Bêta-lactamines: Céphalosporines</u>			
Céftazidime	- Sensible à forte posologie -	<=1	Fortum, Fortumset
Céfépime	- Sensible à forte posologie -	<=1	Axepim
<u>Bêta-lactamines: Carbapénèmes</u>			
Impénème	- Sensible à forte posologie -	1	Tienam
Méropénème	Sensible	<=0.25	Meropenem
<u>Bêta-lactamines: Monobactames</u>			
Aztréonam	- Sensible à forte posologie -	4	Azactam
<u>Aminosides</u>			
Tobramycine	Sensible	<=1	Nebcine
Amikacine	Sensible	<=2	Amiklin
Gentamicine	IE	<=1	Gentalline
<u>Quinolones</u>			
Ciprofloxacine	- Sensible à forte posologie -	<=0.25	Ciflox,
Lévofloxacine	- Sensible à forte posologie -	0.5	Tavanic
<u>Tetracyclines</u>			
<u>Sulfamides et associations</u>			
<u>Polypeptides</u>			

Quelle antibiothérapie proposez vous ?

**x Antibiogramme (Galerie Vitek 2)**

Germe testé : Proteus mirabilis  
Bêta-lactamase à spectre étendu : Recherche négative

Antibiotiques	Sensibilité	CMI (mg/L)	Spécialités	Equivalences	
<u>Bêta-lactamines: Pénicillines</u>					
Ampicilline	Sensible	<=2		Amoxicilline Clamoxyl	
Amoxicilline + acide clavulanique	Sensible	<=2	Augmentin		
Ticarcline	Sensible	<=8	Ticarpen		
Ticarcline + acide clavulanique	Sensible	<=8	Claventin		
Pipéracilline + Tazobactam	Sensible	<=4	Tazocilline		
<u>Bêta-lactamines: Céphalosporines</u>					
Céfoxitine	Sensible	<=4	Mefoxin	Ceftriaxone Rocephine	
Céfotaxime	Sensible	<=1	Claforan		
Céftazidime	Sensible	<=1	Fortum		
<u>Bêta-lactamines: Carbapénèmes</u>					
	- Sensible à forte posologie -	2	Tienam		
Imipenem	Sensible	<=0.5	Invanz		
<u>Aminosides</u>					
Amikacine	Sensible	<=2	Amiklin		
Gentamicine	Sensible	<=1	Gentalline		
<u>Quinolones</u>					
Ofloxacine	Sensible	<=0.25	Ofloccet	Péfloxacin Péflacine Enoxacin Enoxor	
Ciprofloxacine	Sensible	<=0.25	Ciflox		
<u>Sulfamides et associations</u>					
Triméthoprim + sulfamides	Sensible	<=20	Bactrim		
<u>Furanes</u>					
Furanes	----- Résistant	128	Furadantine		

**x Antibiogramme (Galerie Vitek 2)**

Demande n° 10/05/22-1-0076

Germe testé : Enterobacter cloacae  
Bêta-lactamase à spectre étendu : Recherche négative

Antibiotiques	Sensibilité	CMI (mg/L)	Spécialités	Equivalences
<u>Bêta-lactamines: Pénicillines</u>				
Amoxicilline + acide clavulanique	----- Résistant	>16	Augmentin	
Ticarcline	Sensible	<=8	Ticarpen	
Ticarcline + acide clavulanique	Sensible	<=8	Claventin	
Pipéracilline + Tazobactam	Sensible	<=4	Tazocilline	
<u>Bêta-lactamines: Céphalosporines</u>				
Céfoxitine	----- Résistant	>32	Mefoxin	Ceftriaxone Rocephine
Céfotaxime	Sensible	<=1	Claforan	
Céftazidime	Sensible	<=1	Fortum	
<u>Bêta-lactamines: Carbapénèmes</u>				
Imipenem	Sensible	<=0.25	Tienam	
Ertapenem	Sensible	<=0.5	Invanz	
<u>Aminosides</u>				
Amikacine	Sensible	<=2	Amiklin	
Gentamicine	Sensible	<=1	Gentalline	
<u>Quinolones</u>				
Ofloxacine	Sensible	<=0.25	Ofloccet	Péfloxacin Péflacine Enoxacin Enoxor
Ciprofloxacine	Sensible	<=0.25	Ciflox	
<u>Sulfamides et associations</u>				
Triméthoprim + sulfamides	Sensible	<=20	Bactrim	
<u>Furanes</u>				



# Ce qui a été fait

- 18/05: neutropénie fébrile avec tableau de diarrhées
- ✓ atcd de *P.aeruginosa* mero S, pipé-tazo R) et de SERM (8/4) → MEROPENEM 1g/j + DAPTOMYCINE
- LE 20/05: résultats bactériologie
  - ✓ ILC à *Pseudomonas* BMR: retrait CCI
  - ✓ ECBU +: *E.coli* et *K. pneumoniae* mero S

Né(e) MEYNARD le 22/02/2002

x Antibiogramme (galerie Vitek 2®)

Germe testé : **Escherichia coli**

Béta-Lactamase à spectre étendu : Recherche négative

Antibiotiques	Sensibilité	CMI (mg/L)	Spécialités	Equivalences
<u>Béta-lactamines: Pénicillines</u>				
Ampicilline	---- Résistant	>16	Totapen	Amoxicilline Clamoxyl
Amoxicilline + acide clavulanique	---- Résistant	>16	Augmentin, Ciblor	
Mecillinam	Sensible	2	Selexid	
Ticarcilline	---- Résistant	>64	Ticarpen	
Pipéracilline + tazobactam	---- Résistant	64	Tazocilline	
<u>Béta-lactamines: Céphalosporines</u>				
Céfoxitine	Sensible	<=4	Mefoxin	Céfotaxime Claforan
Céfixime	Sensible	<=0.25	Oroken	
Céftazidime	Sensible	<=1	Fortum	
Céftriaxone	Sensible	<=1	Rocéphine	
<u>Béta-lactamines: Carbapénèmes</u>				
Ertapenem	Sensible	<=0.12	Invanz	
<u>Aminosides</u>				
Amikacine	Sensible	<=2	Amiklin	Gentalline, Indobiotic
Gentamicine	Sensible	<=1	Gentalline, Indobiotic	
<u>Sulfamides et associations</u>				
Triméthoprim + sulfamides	---- Résistant	>160	Bactrim, Cotrimoxazole	
<u>Quinolones</u>				
Ofloxacine	---- Résistant	>4	Oflocet	
<u>Autres</u>				
Furanes	Sensible	<=16	Furadantine	Fosfocine, Monuril, Uridoz
Fosfomycine	Sensible	<=16	Fosfocine, Monuril, Uridoz	

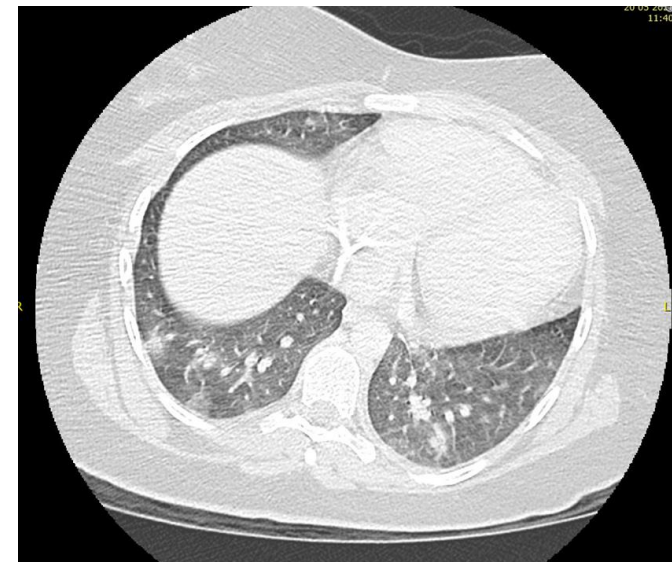
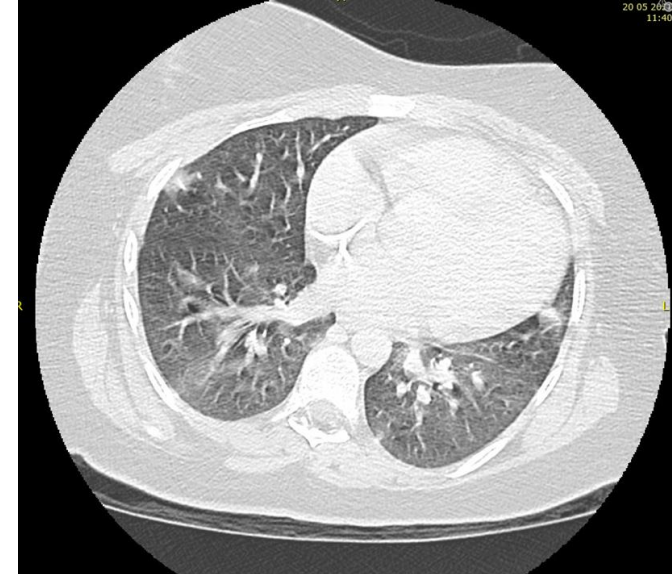
Germe testé : **Klebsiella pneumoniae**

Béta-Lactamase à spectre étendu : Recherche négative

Antibiotiques	Sensibilité	CMI (mg/L)	Spécialités	Equivalences
<u>Béta-lactamines: Pénicillines</u>				
Ampicilline	---- Résistant	>16	Totapen	Amoxicilline Clamoxyl
Amoxicilline + acide clavulanique	Sensible	<=2	Augmentin, Ciblor	
Ticarcilline	---- Résistant	>64	Ticarpen	
Pipéracilline + tazobactam	Sensible	<=4	Tazocilline	
<u>Béta-lactamines: Céphalosporines</u>				
Céfoxitine	Sensible	<=4	Mefoxin	Céfotaxime Claforan
Céfixime	Sensible	<=0.25	Oroken	
Céftazidime	Sensible	<=1	Fortum	
Céftriaxone	Sensible	<=1	Rocéphine	
<u>Béta-lactamines: Carbapénèmes</u>				
Ertapenem	Sensible	<=0.12	Invanz	
<u>Aminosides</u>				
Amikacine	Sensible	<=2	Amiklin	Gentalline, Indobiotic
Gentamicine	Sensible	<=1	Gentalline, Indobiotic	
<u>Sulfamides et associations</u>				
Triméthoprim + sulfamides	Sensible	<=20	Bactrim, Cotrimoxazole	
<u>Quinolones</u>				
Ofloxacine	Sensible	<=0.25	Oflocet	
<u>Autres</u>				

# Ce qui a été fait

- Le 20/05:
  - ✓ hyperthermie bien tolérée sur le plan clinique, pauci symptomatique, légère toux
  - ✓ Résultats bacterio: ILC à *P.aeruginosa* BMR: retrait CCI et pose d'une VVC
  - ✓ TDM: signes de pneumopathie infectieuse ( PCR COVID-19 et Grippe neg)
- 22/5: hémocultures VVC + à *S.haemolyticus*, RAS sur VVP
- le 24/5:
  - ✓ sortie de la neutropénie, CRP en diminution, PCT neg, mais persistance hyperthermie
  - ✓ Fibro pour LBA
  - ✓ PCR covid-19, grippe, agU légionelle, dosages sanguins (Gmananes et  $\beta$  D glucanes)
  - ✓ patiente mise sous VORICONAZOLE après le LBA pour suspicion d'aspergillose au TDM
  - ✓ Hemocs + à *P.aeruginosa* BMR



**MICROBIOLOGIE****Lavage broncho-alvéolaire**

Origine du prélèvement ..... Lavage broncho-alvéolaire  
 Aspect ..... Légèrement trouble

**x Examen direct**

(Cellules Kova Slide - Coloration de May-Grunwald-Giemsa - Coloration de Gram)

✓ Cellularité ..... 170 000 /ml

Répartition alvéolaire :

		Normes	Diagnosics suggérés
✓ Macrophages alvéolaires .....	<b>78</b> %	Sup. à 85%	
✓ Lymphocytes .....	<b>14</b> %	10 à 15%	Sup. à 15% : sarcoidose, pneumonie interstitielle non spécifique, pneumonie d'hypersensibilité, pneumonie médicamenteuse, collagénose, pneumonie radique, pneumonie interstitielle lymphoïde, pneumonie organisante cryptogénique
✓ Polynucléaires neutrophiles .	<b>8</b> %	Inf. à 3%	Sup. à 3% : Dommage alvéolaire diffus, pneumonie bactérienne, collagénose, fibrose pulmonaire idiopathique, bronchiolite oblitérante
✓ Cellules épithéliales .....	<b>0</b> %	Inf. à 5%	Sup. à 5% : contamination
✓ Cellules bronchiques .....	<b>0</b> %	Inf. à 5%	Sup. à 5% : prélèvement inadéquat

Absence de polynucléaires infectés

Demande n° 24/05/22-1-0385

Flore non décelable à l'examen direct  
 Absence de levures et de filaments mycéliens

**x Bactériologie**

(Milieux de culture - Identification VITEK-MS (spectrométrie de masse) - Antibiogramme VITEK2 (Biomérieux))

**Cultures POSITIVES :****Pseudomonas aeruginosa : 10 000 UFC/ml****x Mycologie**

((Milieux de culture - Identification VITEK-MS (spectrométrie de masse) (Biomérieux))

Cultures stériles

**x Antibiogramme (galerie Vitek II)**

Germe testé		<b>Pseudomonas aeruginosa</b>	
Antibiotiques	Sensibilité	CMI (mg/L)	Spécialités
<u>Bêta-lactamines: Pénicillines</u>			
Ticarcilline + acide clavulanique	----- Résistant	32	Claventin
Pipéracilline	- Sensible à forte posologie -	8	Pipéradilline
Pipéracilline + tazobactam	- Sensible à forte posologie -	8	Tazocilline
<u>Bêta-lactamines: Céphalosporines</u>			
Céftazidime	- Sensible à forte posologie -	2	Fortum, Fortumset
Céfépime	- Sensible à forte posologie -	2	Axeplim
<u>Bêta-lactamines: Carbapénèmes</u>			
Imipénème	- Sensible à forte posologie -	1	Tienam
Méropénème	Sensible	<=0.25	Meronom
<u>Bêta-lactamines: Monobactames</u>			
Aztréonam	- Sensible à forte posologie -	4	Azactam
<u>Aminosides</u>			
Tobramycine	Sensible	<=1	Nebcine
Amikacine	Sensible	<=2	Amiklin
Gentamicine	IE	<=1	Gentalline
<u>Quinolones</u>			
Ciprofloxacine	- Sensible à forte posologie -	<=0.25	Ciflox,

Demande n° 19/05/22-1-0235

Lévofloxacine	- Sensible à forte posologie -	0.5	Tavanic
<u>Tétracyclines</u>			
<u>Sulfamides et associations</u>			
<u>Polypeptides</u>			

**Que proposez-vous?**

# Ce qui a été fait

- Le 24/05: hemocultures négatives
  - ✓ Stop VORICONAZOLE, stop DAPTOMYCINE après les résultats du LBA + hémocs
  - ✓ Echo doppler en regard picc line: pas de thrombophlébite septique
  - ✓ Ajout du CIPROFLOXACINE (750 mgX2/j) pour bithérapie avec MEROPENEM (2gx3/j) jusqu'au 7/06
- Conclusions:
  - ✓ Patiente hospitalisée pour neutropénie fébrile associée à une bactériémie et pneumopathie à *P. aeruginosa*, une bactériémie à *S. haemolyticus* et infection urinaire à *K. pneumoniae* et *E. coli* dans le cadre de la prise en charge néoadjuvante d'un sarcome d'Ewing du genou gauche.
  - ✓ Infection d'évolution très lentement favorable après sortie d'aplasie avec une apyrexie obtenue au bout de 8 jours de bi-antibiothérapie par MEROPENEM-DAPTOMYCINE.
  - ✓ Adjonction de CIPROFLOXACINE 750mg x2/j au MEROPENEM 2gx3/j à poursuivre jusqu'au mardi 7/06 inclus pour l'infection à *Pseudomonas*.

## Nos remarques sur ce cas

- L'interprétation SFP ≠ souche résistante
- Les carbapénèmes ne sont pas indiqués en première intention en cas d'alternative
- L'introduction de la DAPTOMYCINE et VORICONAZOLE est discutable dans ce contexte

17<sup>e</sup>

# Journée des Référents en Antibiothérapie (des établissements de santé)

Mercredi 15 juin 2022  
PULLMAN BORDEAUX lac

## PRISE EN CHARGE D'UNE INFECTION NON COMPLIQUEE



# Facteurs de risque d'infection à *Pseudomonas*

## PATIENT RISK FACTORS

**CRITICALLY ILL  
OR  
SEPTIC SHOCK**

**AND/  
OR**

### Associated Comorbidities:

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

**AND/  
OR**

### Risk factors for *P. aeruginosa*

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

**Connaitre les  
FDR liés à l'hôte**



# Quel **traitement empirique** : mono ou bithérapie?

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

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

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

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

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



# Choix de l'antibiothérapie initiale?

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

# Quelle antibiothérapie initiale si aplasie?

Escalation approach	De-escalation approach
<b>Indication B-II for all</b> <ol style="list-style-type: none"><li>1) Uncomplicated presentation;</li><li>2) No known colonization with resistant bacteria;</li><li>3) No previous infection with resistant bacteria;</li><li>4) In centers where infections due to resistant pathogens are rarely seen at the onset of febrile neutropenia;</li></ol>	<ol style="list-style-type: none"><li>1) Complicated presentations;</li><li>2) Known colonization with resistant bacteria;</li><li>3) Previous infection with resistant bacteria;</li><li>4) In centers where resistant pathogens are regularly seen at the onset of febrile neutropenia.</li></ol>
<b>Options for initial antibiotic therapy</b> <ol style="list-style-type: none"><li>1) Anti-pseudomonal cephalosporin (cefepime*, ceftazidime*) <b>AI</b></li><li>2) Piperacillin-tazobactam <b>AI</b></li><li>3) Other possible options include:<ul style="list-style-type: none"><li>- Ticarcillin-clavulanate<sup>o</sup></li><li>- Cefoperazone-sulbactam<sup>o</sup></li><li>- Piperacillin + gentamicin<sup>+</sup></li></ul></li></ol>	<ol style="list-style-type: none"><li>1) Carbapenem monotherapy <b>BII</b><sup>o</sup></li><li>2) Combination of anti-pseudomonal <math>\beta</math>-lactam + aminoglycoside or quinolone<sup>o</sup> (with carbapenem as the <math>\beta</math>-lactam in seriously ill patients) <b>BIII</b></li><li>3) Colistin + <math>\beta</math>-lactam <math>\pm</math> rifampicin <b>BIII</b><sup>+</sup></li><li>4) Early coverage of resistant-Gram-positives with a glycopeptide or newer agent (If risk factors for Gram-positives present) <b>CIII</b></li></ol>

**ESCALADE**



**DEESCALADE**



# Quel traitement après documentation: Monothérapie –bithérapie ?

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

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

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

2003

### Etude rétrospective

-115 bactériémies à *Pseudomonas aeruginosa*

-Période d'inclusion: 1988-1998

-Résultats:

Amélioration

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

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

Characteristic	Hazard ratio	95% CI	P value
Empirical antimicrobial therapy			
Adequate combination therapy	1.0		
Adequate monotherapy	3.7	1.0–14.1	0.05
Inadequate therapy	5.0	1.2–20.4	0.02
Definitive antimicrobial therapy			
Adequate combination therapy	1.0		
Adequate monotherapy	0.70	0.30–1.7	0.42
Inadequate therapy	2.6	1.1–6.7	0.04
Hospitalization on the surgical intensive care unit			
No	1.0		
Yes	3.2	1.2–8.9	0.02
Bacteremia of urinary or vascular origin			
No	1.0		
Yes	0.21	0.05–0.94	0.04

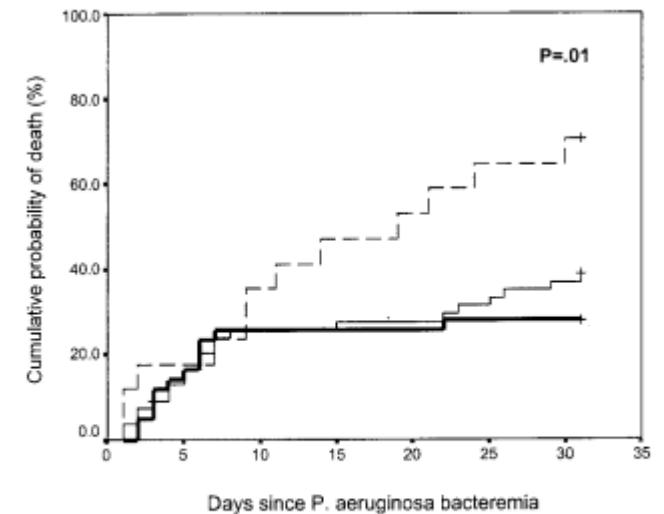


FIG. 1. Cumulative risk of death for patients who received adequate empirical combination therapy (bold solid line), adequate empirical monotherapy (narrow solid line), and inadequate empirical therapy (broken line).

# Quelle durée de traitement?

## Duration of Treatment for *Pseudomonas aeruginosa* Bacteremia: a Retrospective Study

Tanya Babich · Pontus Naucler · John Karlsson Valik · Christian G. Giske · Natividad Benito · Ruben Cardona · Alba Rivera · Celine Pulcini · Manal Abdel Fattah · Justine Haquin · Alasdair Macgowan · Sally Grier · Bibiana Chazan · Anna Yanovskay · Ronen Ben Ami · Michal Landes · Lior Neshet · Adi Zaidman-Shimshovitz · Kate McCarthy · David L. Paterson · Evelina Tacconelli · Michael Buhl · Susanna Mauer · Jesús Rodríguez-Baño · Marina de Cueto · Antonio Oliver · Enrique Ruiz de Gopegui · Angela Cano · Isabel Machuca · Monica Gozalo-Marguello · Luis Martinez-Martinez · Eva M. Gonzalez-Barbera · Iris Gomez Alfaro · Miguel Salavert · Bojana Beovic · Andreja Saje · Manica Mueller-Premru · Leonardo Pagani · Virginie Vitrat · Diamantis Kofteridis · Maria Zacharioudaki · Sofia Maraki · Yulia Weissman · Mical Paul · Yaakov Dickstein · Leonard Leibovici · Dafna Yahav 

Received: March 30, 2022 / Accepted: May 9, 2022

**Results:** We included 657 patients; 273 received a short antibiotic course and 384 a long course. There was no significant difference in baseline characteristics of patients. The composite primary outcome occurred in 61/384 patients in the long-treatment group (16%) versus 32/273 in the short-treatment group (12%) ( $p = 0.131$ ). Mortality accounted for 41/384 (11%) versus 25/273 (9%) of cases, respectively. Length of hospital stay was significantly shorter in the short group [median 13 days, interquartile range (IQR) 9–21 days, versus median 15 days, IQR 11–26 days,  $p = 0.002$ ]. Ten patients in the long group discontinued antibiotic therapy owing to adverse events, compared with none in the short group. On univariate and multivariate analyses, duration of therapy was not associated with the primary outcome.

Data from 657 patients with *P. aeruginosa* bacteremia collected retrospectively demonstrated no association between duration of therapy and mortality or bacteremia recurrence.

Short therapy was associated with less drug discontinuation and shorter length of stay.

Short course of antibiotics (6–10 days) may be considered for *P. aeruginosa* bacteremia.

Etude multicentrique rétrospective : 25 centres  
657 patients inclus entre 2009–2015

42% ayant un cancer

Comparaison : durée courte ( 6-10 j) vs longue ( 11-15j)

Objectif principal : mortalité 30 jours - récurrence / persistance

**Table 2** Outcomes by duration of treatment group (short/long)

Variable	Short treatment <i>N</i> = 273	Long treatment <i>N</i> = 384	All cohort <i>N</i> = 657	<i>p</i> value
30-Day mortality*	25 (9.2%)	41 (10.7%)	66 (10%)	0.523
Days of hospital stay—entire cohort, <i>N</i> = 544 (median, 25–75%)	13 (9–21)	15 (11–26)	15 (10–23)	<b>0.002</b>
Fever duration, <i>N</i> = 562 (median, 25–75%)	2 (1–3)	1 (1–3)	2 (1–3)	0.280
Recurrent/persistent bacteremia*	8/264 (3%)	21/375 (5.6%)	29/639 (4.5%)	0.124
Adverse events				0.398
Renal failure	<i>N</i> = 265	<i>N</i> = 372	<i>N</i> = 637	
No	240 (90.6%)	328 (88.2%)	568 (89.2%)	
Risk	12 (4.5%)	23 (6.2%)	35 (5.5%)	
Injury	4 (1.5%)	11 (3%)	15 (2.4%)	
Failure	6 (2.3%)	3 (0.8%)	9 (1.4%)	
Loss	2 (0.8%)	5 (1.3%)	7 (1.1%)	
End stage kidney disease	1 (0.4%)	2 (0.5%)	3 (0.5%)	
<i>Clostridioides difficile</i>	10/270 (3.7%)	9/379 (2.4%)	19/649 (2.9%)	0.322
Drug discontinuation <i>d/t</i> adverse events	0	10 (2.8%)	10 (1.6%)	0.006

# Quelle durée de traitement?

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

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

2021



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

## Bactériémies et candidémies liées aux cathéters veineux centraux

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

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

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

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

Durée du verrou associé : 10 jours

### Bactériémies primitives non compliquées :

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

bactériémie à  
*Pseudomonas* ≠  
traitement  
prolongé



# Quelle durée de traitement si aplasie?

- En cas de documentation clinico-microbiologique
  - ✓ jusqu'à éradication microbiologique
  - ✓ jusqu'à résolution des signes de l'infection
  - ✓ au moins 7 jours dont 4 d'apyrexie
- En l'absence de documentation clinico-microbiologique
  - ✓ arrêt après 72H si hémodynamique stable et apyrexie  $\geq$  48H (quelque soit la profondeur de la neutropénie)
  - ✓ surveillance clinique 24-48H
  - ✓ si récurrence de la fièvre : reprise des ATB

# Comment optimiser le traitement des infections à *Pseudomonas*

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



17<sup>e</sup>

# Journée des Référents en Antibiothérapie (des établissements de santé)



Organisme de Développement Professionnel Continu (ODPC)  
spécialisé en Infectiologie  
21 rue Beaurepaire, 75013 Paris  
Référencement ANDPC N°1468

Mercredi 15 juin 2022  
PULLMAN BORDEAUX lac

## CAS CLINIQUE 3





# 17<sup>e</sup>

# Journée des Référents en Antibiothérapie (des établissements de santé)



Mercredi 15 juin 2022  
PULLMAN BORDEAUX lac

- **Mars 2022**, Monsieur V. 67 ans, hospitalisé pour détresse respiratoire aiguë
- ATCD : carcinome épidermoïde œsophage, insuffisance respiratoire sur silicose 90% sous OLD, FA avec DAI, cardiopathie ischémique stentée
- Colonisation chronique expectorations à *Pseudomonas aeruginosa*
- 3 épisode d'exacerbation de BPCO à *Pseudomonas aeruginosa* entre novembre 2021, et février 2022.
- cycles de chimio régulièrement décalés du fait des épisodes d'infection respiratoire
- Dernière antibiothérapie (février 2022) par méropénem 7 jours

# Cas 3

- Dernière antibiothérapie en février 2022 par méropénem 7 jours selon dernier antibiogramme sur ECBC de 02/22

✓ **ANTIBIOGRAMME** AST-N240

Germe ..... Pseudomonas aeruginosa

Antibiotiques	Sensibilité	CMI (mg/L)	Spécialités
Amoxicilline	Résistant		Clamoxyl
Amoxicilline + acide clavulanique	Résistant		Augmentin, Ciblor
Ampicilline	Résistant		Ampicilline, Unacim
Pipéracilline + tazobactam	Résistant	>64	Tazocilline
Ticarcilline + acide clavulanique	Résistant	64	Claventin
Céftazidime	Intermédiaire	8	Fortum, Fortumset
Céftriaxone	Résistant		Ceftriaxone, Rocephine, Triacefan
Céfépime	Intermédiaire	2	Axepim
Aztréonam	Intermédiaire	8	Azactam
Imipénème	Intermédiaire	<= 0.250	Tienam
Méropénèm	<b>Sensible</b>	1	Meronem
Amikacine	<b>Sensible</b>	<= 2	Amikacine, Amiklin
Tobramycine	<b>Sensible</b>	<= 1	Nebcine, Tobi, Tobradex, Tobramycine, Tobrex
Ciprofloxacine	Intermédiaire	<= 0.250	Ciflox, Ciloxan, Ciprofloxacine, Uniflox
Lévofloxacine	Intermédiaire	0.500	Tavanic
Triméthoprime + sulfamides	Résistant		Bactrim, Cotrimoxazole, Eusaprim

« Les résultats des Concentrations Minimales Inhibitrices (CMI) sont rendus à titre indicatif. Pour rappel, le choix d'une antibiothérapie doit suivre, sauf exception, les recommandations de traitement émises par les conférences de consensus ou d'experts (nationales ou internationales). »  
Examen réalisé par: CERBALLIANCE Hauts-de-France - 17 rue de la digue - 59016 LILLE Cedex

-Traitement sur la base du précédent antibiogramme?

-Bi ou monothérapie ?

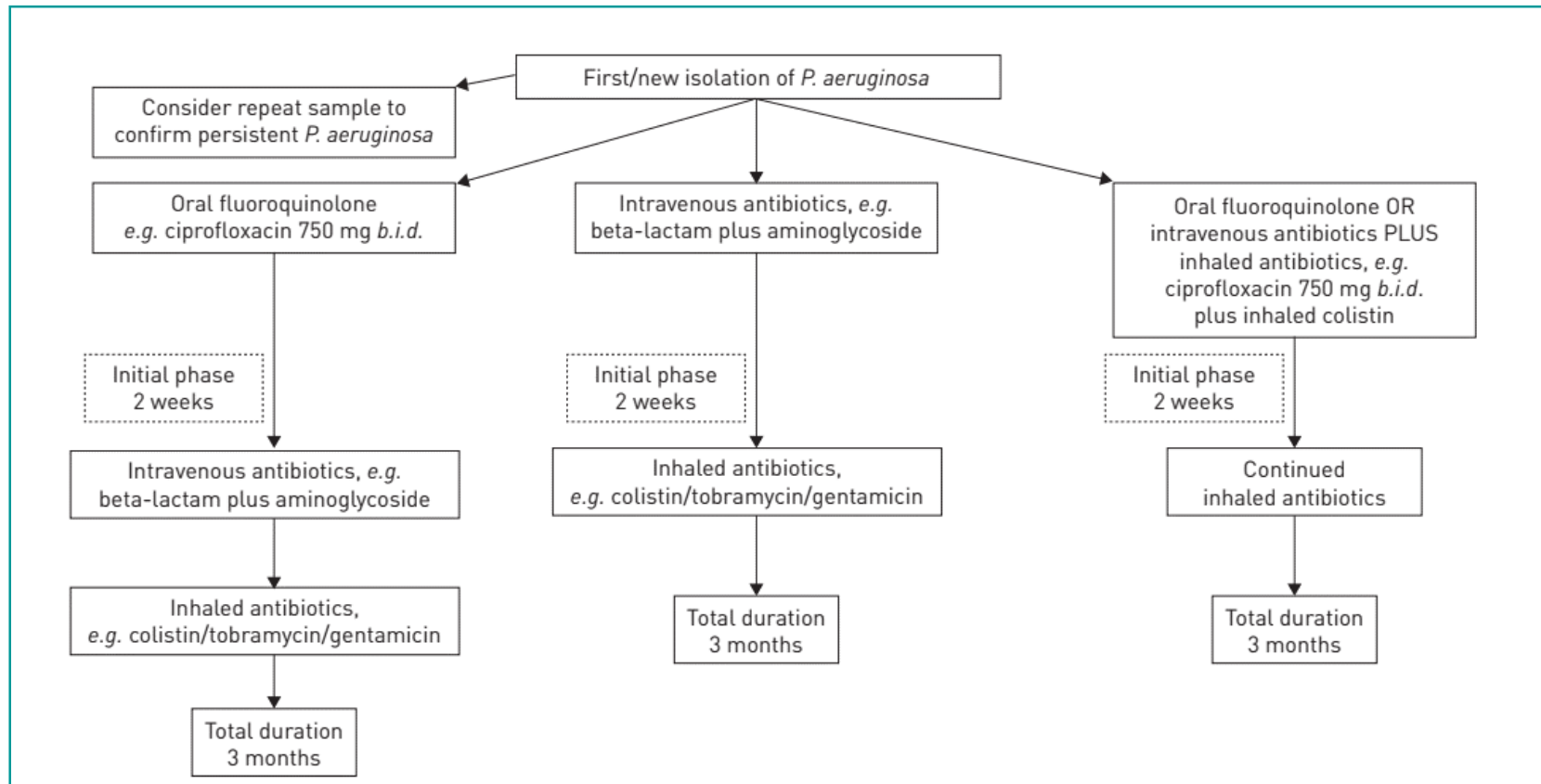
-Durée de traitement ?

## Cas 3

- **Traitement sur la base du précédent antibiogramme ?**
  - CP non recommandée en probabiliste si ttt récent
  - Cefta-avibactam / ceftolozane-tazobactam non recommandé en probabiliste
- **Intérêt de la bithérapie AVANT documentation**
- **c/o patients à risque d'infection récidivante avec PA multi-R**
  - **tester les nouvelles BL+inh en prévision des infections suivantes**
- Durée de traitement ?      14 jours**

# European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis 2017

Eva Polverino<sup>1</sup>, Pieter C. Goeminne<sup>2,3</sup>, Melissa J. McDonnell<sup>4,5,6</sup>, Stefano Aliberti<sup>7</sup>, Sara E. Marshall<sup>8</sup>, Michael R. Loebinger<sup>9</sup>, Marlene Murriss<sup>10</sup>, Rafael Cantón<sup>11</sup>, Antoni Torres<sup>12</sup>, Katerina Dimakou<sup>13</sup>, Anthony De Soya<sup>14,15</sup>, Adam T. Hill<sup>16</sup>, Charles S. Haworth<sup>17</sup>, Montserrat Vendrell<sup>18</sup>, Felix C. Ringshausen<sup>19</sup>, Dragan Subotic<sup>20</sup>, Robert Wilson<sup>9</sup>, Jordi Vilaró<sup>21</sup>, Bjorn Stallberg<sup>22</sup>, Tobias Welte<sup>19</sup>, Gernot Rohde<sup>23</sup>, Francesco Blasi<sup>7</sup>, Stuart Elborn<sup>9,24</sup>, Marta Almagro<sup>25</sup>, Alan Timothy<sup>25</sup>, Thomas Ruddy<sup>25</sup>, Thomy Tonia<sup>26</sup>, David Rigau<sup>27</sup> and James D. Chalmers<sup>28</sup>



17<sup>e</sup>

# Journée des Référents en Antibiothérapie (des établissements de santé)



Organisme de Développement Professionnel Continu (ODPC)  
spécialisé en Infectiologie  
21 rue Beauséjour, 75010 Paris  
Référencement ANDPC N°1468

Mercredi 15 juin 2022  
PULLMAN BORDEAUX lac

## CAS CLINIQUE 4



# 17<sup>e</sup>

# Journée des Référents en Antibiothérapie (des établissements de santé)



Mercredi 15 juin 2022  
PULLMAN BORDEAUX lac

Septembre 2021 : plaie variqueuse ancienne ne cicatrisant pas → cicatrisation dirigée

11/10 2021 prélèvement de plaie : *Pseudomonas* multirésistant + *Staphylococcus aureus*. Reprise Mellectis

**30/10/2021 au 11/11/2021** prescription de Méropénem 2g x3 / j (réévaluation le 5/11)

12/11/2021 : absence de *Pseudomonas*

07/12/2021 : prélèvement → *Pseudomonas aeruginosa* (souche différente) → cicatrisation dirigée

17/02 : belle plage d'épidermisation .. poursuite laluset

**26/03/2022 au 11/04/2022** : *Pseudomonas* + *S.aureus* . Prescription de Meropénèm pour 7j puis de nouveau 7j.

**30/04/2022 au 9/05/2022** : nouvelle infection dégradation de la cicatrisation -> Méropénèm jusqu'au 9/05

10/05/2022 : plaie va mieux poursuite laluset Plus

## Cas 4

- Site non stérile = **ne pas prélever sauf si bons arguments pour prendre en compte le résultat de la culture qui sera le + souvent positive**
- Ulcères cutanés chroniques : prélèvement local pour orienter l'antibiothérapie si DHA

17<sup>e</sup>

# Journée des Référents en Antibiothérapie (des établissements de santé)



Organisme de Développement Professionnel Continu (ODPC)  
spécialisé en Infectiologie  
21 rue Beauséjour, 75013 Paris  
Référencement ANDPC N°1468

Mercredi 15 juin 2022  
PULLMAN BORDEAUX lac

## CAS CLINIQUE 5





# 17<sup>e</sup>

# Journée des Référents en Antibiothérapie (des établissements de santé)

Pierre 19 ans

- Admission en réanimation pour choc septique avec défaillance multi-viscérale dans un contexte d'aplasie fébrile / LAL multiréfractaire à J15 d'une injection de CAR-T cells
- A l'examen : patient marbré, fébrile, hypotendu
- Point d'appel: petite ulcération anale, cathéter tunnelisé
- Le patient est intubé ventilé, épuré, nécessite des amines à fortes doses\*
- Plusieurs lignes d'antibiothérapie préalables anti *Pseudomonas*
- Vous modifiez son antibiothérapie par MEROPENEME, DAPTOMYCINE, AMIKACINE
- Les hémocultures sont positives à *Pseudomonas*



# Concernant le traitement: que proposez vous ?

## *Pseudomonas aeruginosa*

Ticarcilline	Résistant
Pipéracilline	Résistant
Ticarcilline+ac. clavulanique	Résistant
Pipéracilline+Tazobactam	Résistant
Ceftriaxone	Résistant
Ceftazidime	Résistant
Céfépime	Résistant
Aztreonam	Résistant
Imipénème	Résistant
Méropénème	Résistant

## AMINOSIDES

Tobramycine	Résistant
Gentamicine	Résistant
Amikacine	Résistant

## QUINOLONES

Ciprofloxacine	Résistant
Lévofloxacine	Résistant

<b>Colistine</b>	Sensible	0,500
<i>(CMI/dil.liq.système UMIC)</i>		
<b>Ceftolozane + Tazobactam</b>	<i>(CMI band.)</i> Résistant	6,000
<b>Ceftazidime + Avibactam</b>	Sensible	6,000

17<sup>e</sup>

# Journée des Référents en Antibiothérapie (des établissements de santé)



Organisme de Développement Professionnel Continu (ODPC)  
spécialité en Infectiologie  
21 rue Beauséjour, 75010 Paris  
Référencement ANDPC N°1468

Mercredi 15 juin 2022  
PULLMAN BORDEAUX lac

## PRISE EN CHARGE D'UNE INFECTION COMPLEXE



# MULTIDRUG-RESISTANT *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

THREAT LEVEL **SERIOUS**



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



**2,700**  
Estimated  
deaths in 2017



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

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

## WHAT YOU NEED TO KNOW

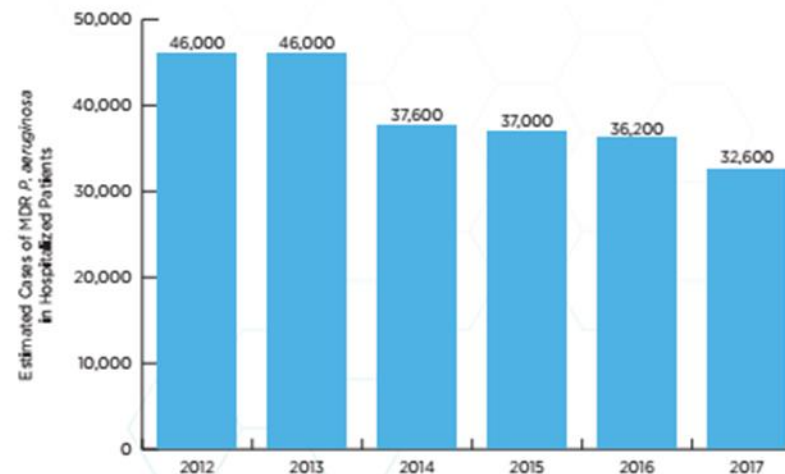
- *P. aeruginosa* infections usually occur in people in the hospital or with weakened immune systems. It is particularly dangerous for patients with chronic lung diseases.
- Some types of multidrug-resistant (MDR) *P. aeruginosa* are resistant to nearly all antibiotics, including carbapenems.
- Two to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



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

## CASES OVER TIME

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



# CDC'S CONTAINMENT STRATEGY

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

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



# Pseudomonas aeruginosa : impact de la résistance sur la mortalité

Clinical Infectious Diseases

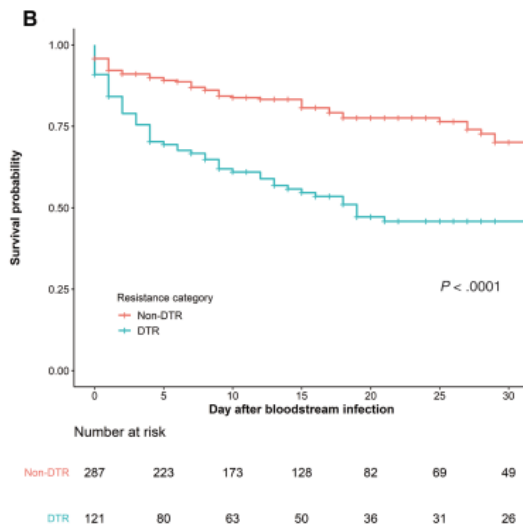
MAJOR ARTICLE

2020



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

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



Resistance	Survival	Death	Adjusted OR for mortality	Odds ratio (95% CI)	P value
<b>Total cohort</b>					
DTR	73 (7.9)	74 (30.5)		3.58 (1.27-10.19)	.016
CR+/DTR-	57 (6.2)	14 (5.8)		0.83 (.29-2.21)	.712
ESCR+/DTR-	175 (18.9)	41 (16.9)		1.20 (.63-2.22)	.576
FQR+/ESCR-CR-	86 (9.3)	13 (5.3)		0.98 (.43-2.08)	.958
Others	533 (57.7)	101 (41.6)		Reference	Reference
<b>Propensity score matched</b>					
DTR	63 (21.5)	58 (50.4)		3.48 (1.82-6.79)	< .001
Non-DTR	230 (78.5)	57 (49.6)		Reference	Reference

Difficult To Treat = résistance aux antibiotiques de première ligne ( $\beta$ -lactamines, carbapénèmes, fluoroquinolones)

# Pseudomonas aeruginosa : résistance

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

# Facteurs de risque de DTR-PA

- Hospitalisation en réanimation
- Comorbidités : immunodépression, neutropénie, cancer , maladie pulmonaire chronique
- Traitement avec  $\beta$ -lactamines anti-pyocyanique < 3 mois
- Prévalence locale >5-20%





# DTR-PA: place des nouvelles molécules

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

BL/BLI Combination	ESBL	CRE-KPC	CRE-OXA48	CRE-MBL	DTR <i>P. Aeruginosa</i>	DTR <i>Acinetobacter</i>
• Ceftolozane/Tazobactam	●	●	●	●	1 ●	●
• Ceftazidime-Avibactam	●	●	●	●	●	●
• Imipenem-Relebactam	●	●	2 ●	●	3 ●	●
• Meropenem-Vaborbactam	●	●	●	●	●	●
• Aztreonam-Avibactam	●	●	●	4 ●	5 ●	●
• Cefepime/Zidebactam	●	●	●	●	●	●
• Meropenem/Nacubactam	●	●	●	●	●	●
• Ceftaroline/Avibactam	●	●	●	●	●	●
Novel Cephalosporine						
• Cefiderocol	●	●	●	●	●	●
Novel Aminoglycoside						
• Plazomicin	●	●	6 ●	7 ●	8 ●	8 ●
Novel Tetracycline						
• Eravacyclin	●	●	●	●	●	●
• Murepavadin	●	●	●	●	●	●

● No activity or intrinsic or acquired resistance. ● Activity. Abbreviations: BL/BLI,  $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase Inhibitor CRE, carbapenem resistant Enterobacteriaceae; ESBL, extended-spectrum beta-lactamase; MBLs, metallo- $\beta$ -lactamases; OMPTA, outer membrane protein targeting antibiotics. 1. Decreased activity for carbapenemase-producing strains of CR *P. aeruginosa*; 2. Very weak activity; 3. Not have activity against MBL; 4. Reduced activity against certain NDM *Escherichia coli* isolates; 5. Activity comparable to aztreonam alone; 6. Activity against OXA-type CREs but increased resistance is observed; 7. Not active against many NDMs; 8. Activity toward *P. aeruginosa* and *A. baumannii* is overall comparable to existing aminoglycosides (tobramycin, amikacin, gentamicin).



# DTR-PA : recommendations

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



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

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

<sup>a</sup>A complicated urinary tract infection (UTI) is defined as a UTI that occurs in association with a structural or functional abnormality of the genitourinary tract, or any UTI in a male patient.

<sup>b</sup>Uncomplicated bloodstream infections include a bloodstream infection that is due to a urinary source or a catheter-related bloodstream infection with removal of the infected vascular catheter.



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



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

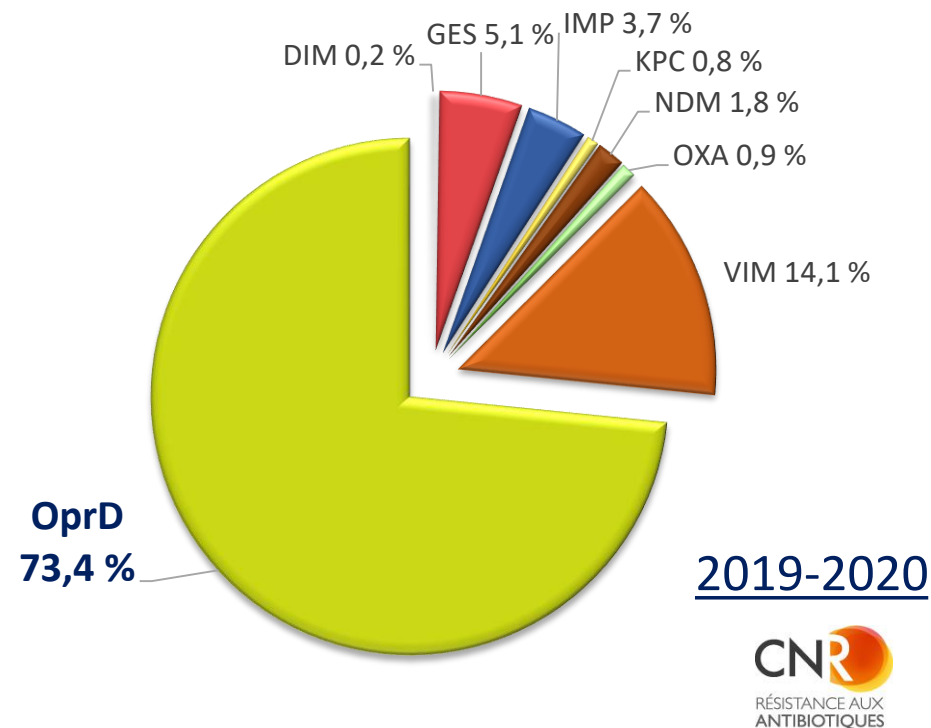
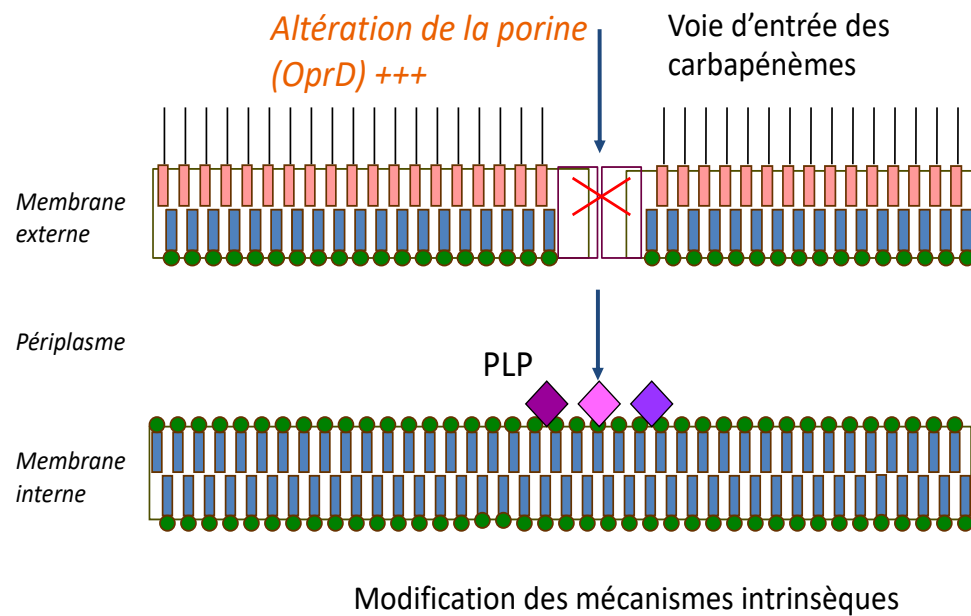
# Ceftolozane/tazobactam *versus* ceftazidime/avibactam



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

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

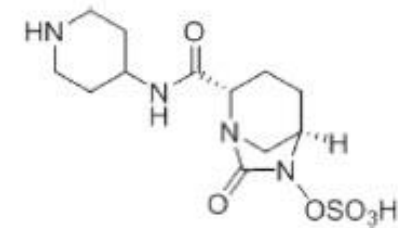
# Résistance aux carbapénèmes en France



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

# Imipénème/cilastatine/relebactam (RECARBRIO®)

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



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

# Etudes cliniques, imipénème/cilastatine/relebactam

## RESTORE IMI-2

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

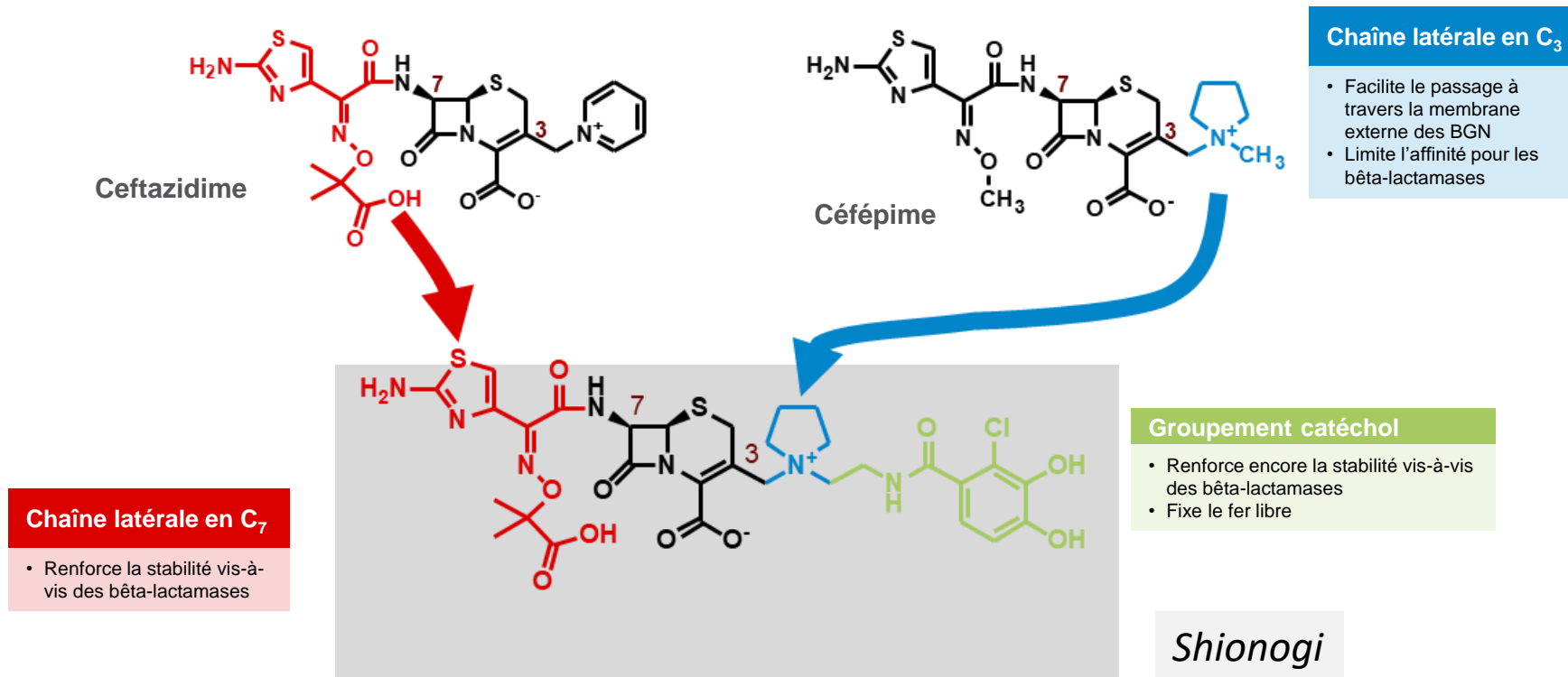
Titov I et al. CID, 2020

## RESTORE IMI-1

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

Motsch J et al. CID, 2020

# Céfidérocol, (Fetroja®)

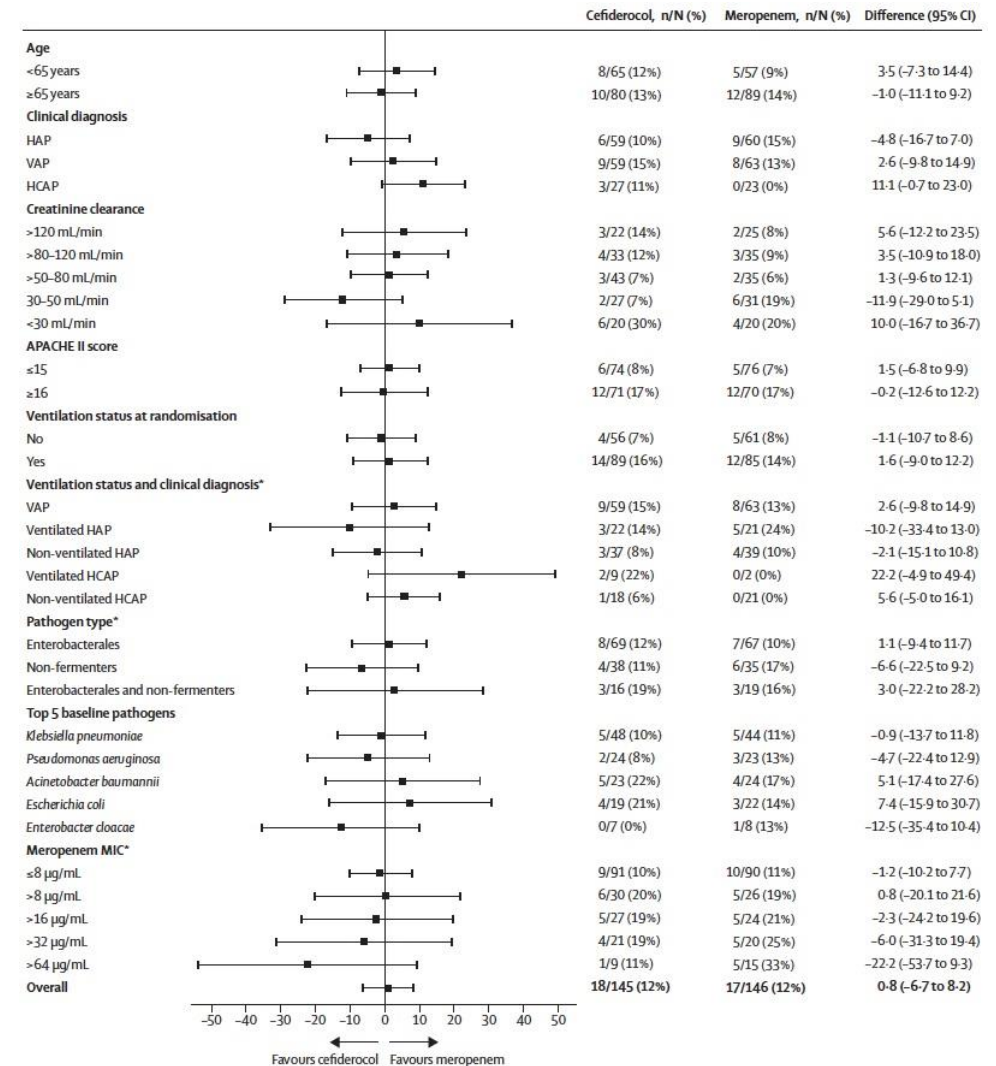


- ★ Céphalosporine sidérophore, groupement chlorocatéchol en position 3 de la chaîne latérale
- ★ Voie d'entrée de la molécule par les sidérophores selon la stratégie du cheval de Troie
- ★ Inhibiteur des β-lactamases de classes A, B, C et D
- ★ 2 g x 3 (infusion de 3h)



# Etude clinique de non-infériorité, APEKS-NP

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



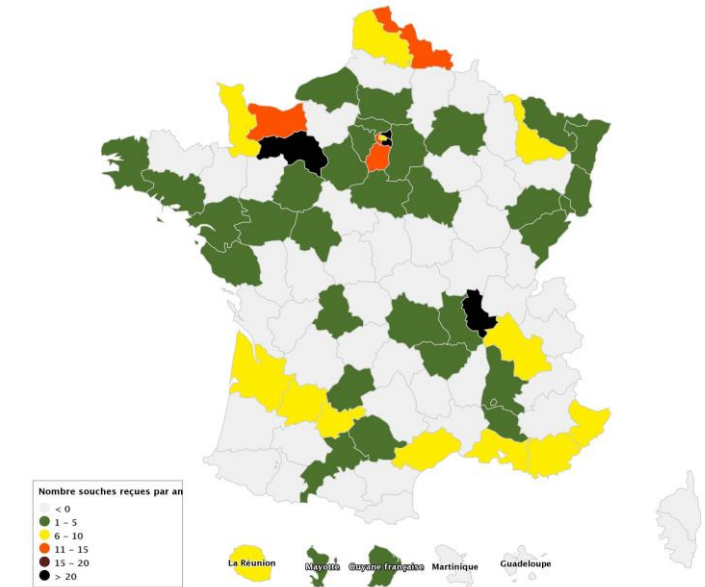
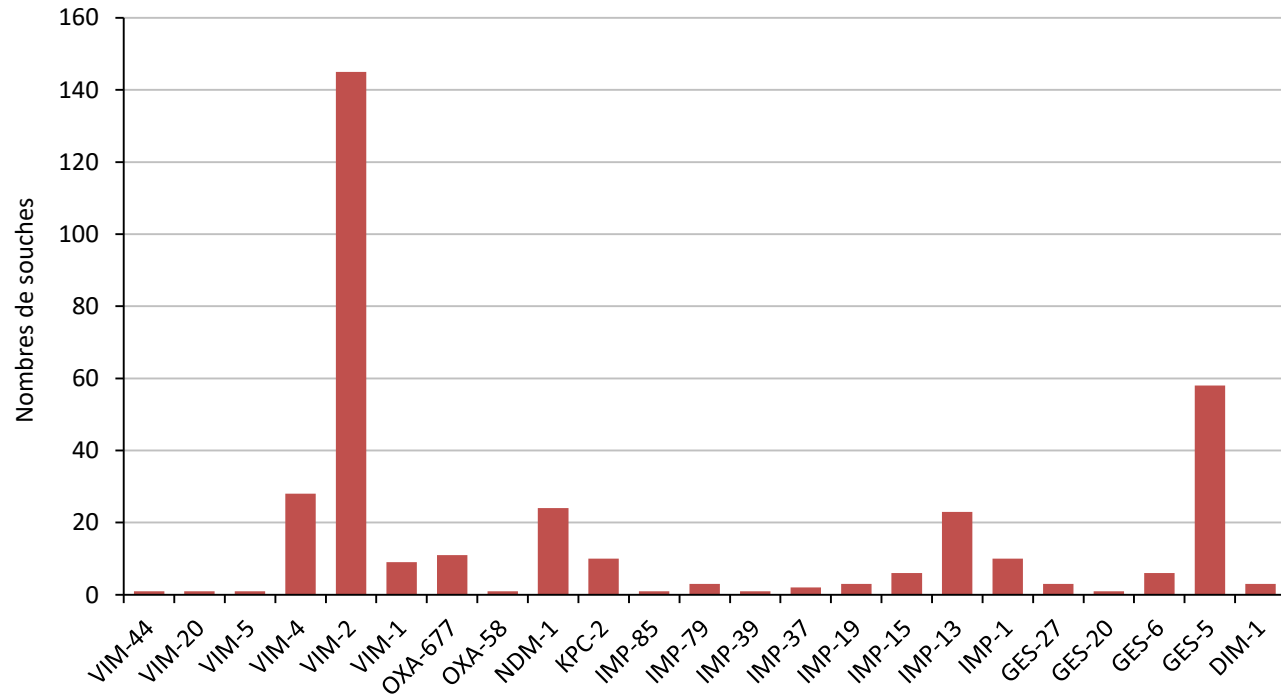
# Etude CREDIBLE-CR

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

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

# Carbapénèmases chez *P. aeruginosa* en France

2019-2020



2019-2020

- Prédominance des carbapénèmases de type VIM-

# Colistine et PAVM à *P. aeruginosa*

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

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

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

### Résultats 14 études observationnelles

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

# Colistine: modalités d'administration

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

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

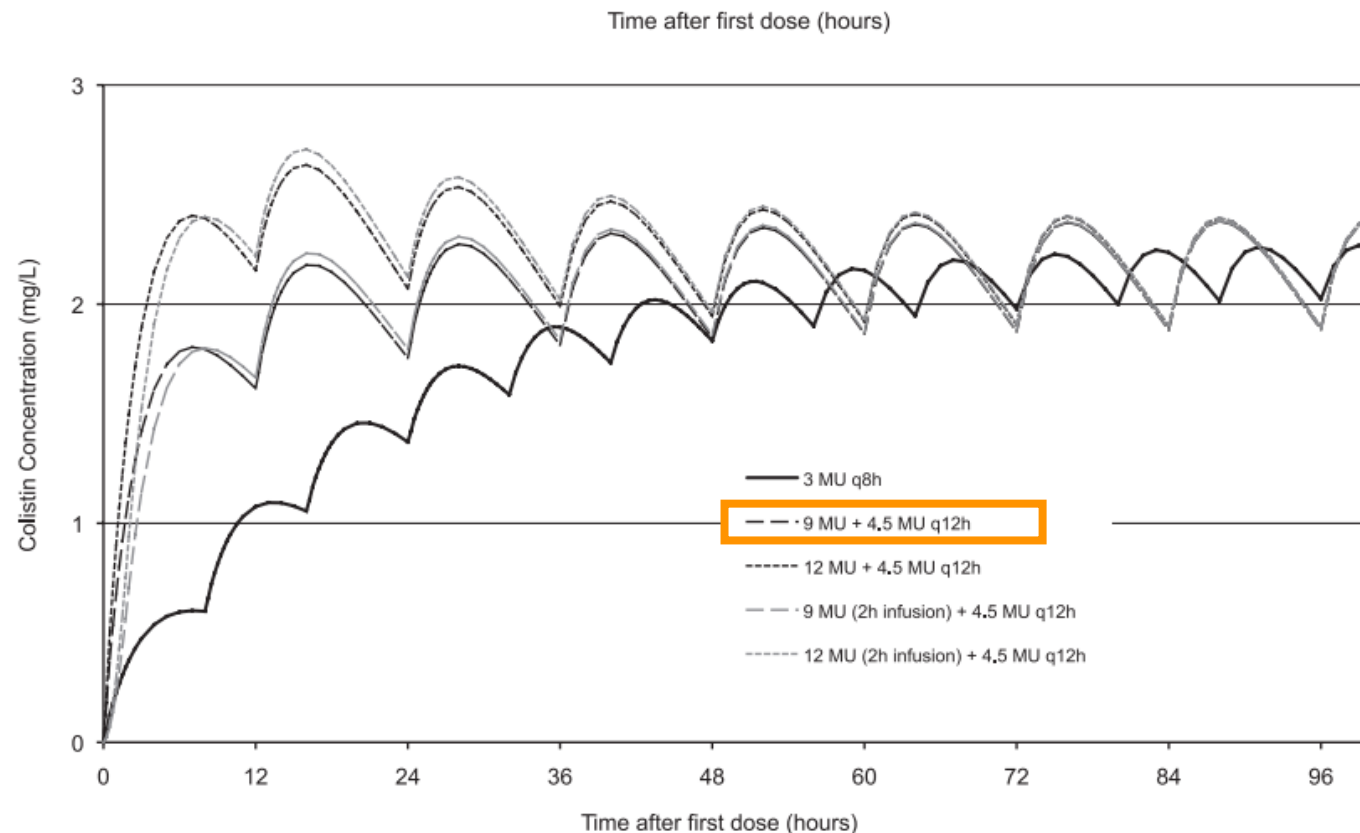


Schéma optimal

DDC : 9MUI

puis 4,5 MUI X 2/ 24H

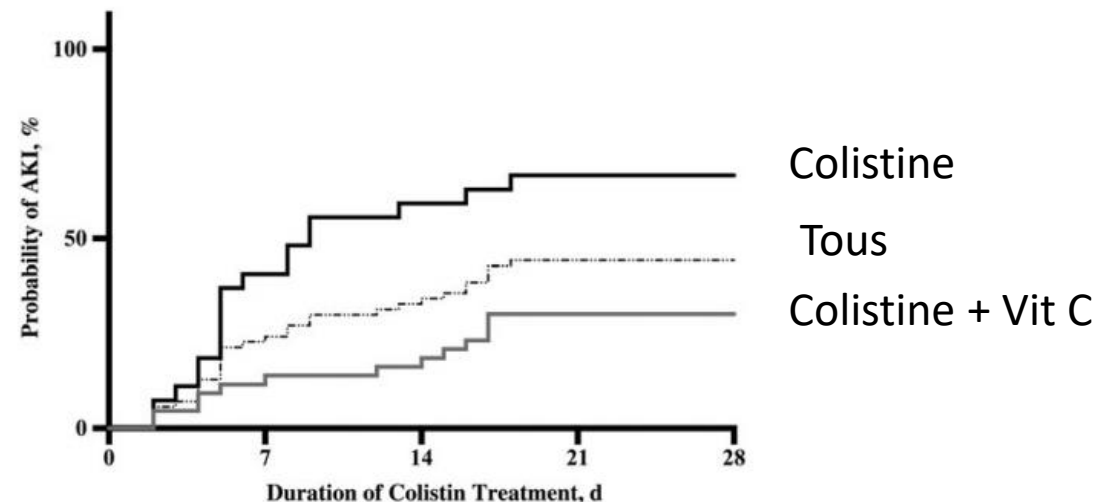
FIG. 4. Model-predicted CMS (A) and colistin (B) concentrations in a typical patient following the use of the current dosing regimen (3 MU as a 15-min infusion of CMS every 8 h [q8h]) and alternative dosing regimens with loading doses of 9 or 12 MU CMS as infusions of 15 min or 2 h and a maintenance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

# Colistine et toxicité rénale

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

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

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



# Colistine et Résistance

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

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

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

# Infection à *Pseudomonas* : en conclusion





17<sup>e</sup>

# Journée des Référents en Antibiothérapie (des établissements de santé)

Mercredi 15 juin 2022  
PULLMAN BORDEAUX lac



**Bon antibiotique**  
**Bon moment**  
**Bonne dose**  
**Bonne durée**