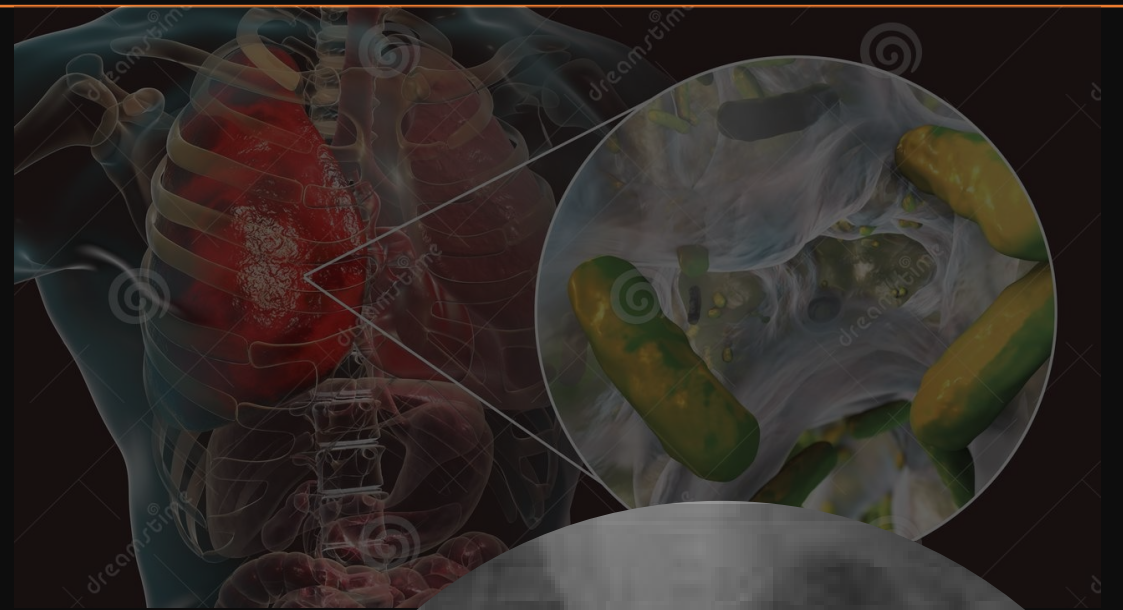


Infections à *Pseudomonas aeruginosa*

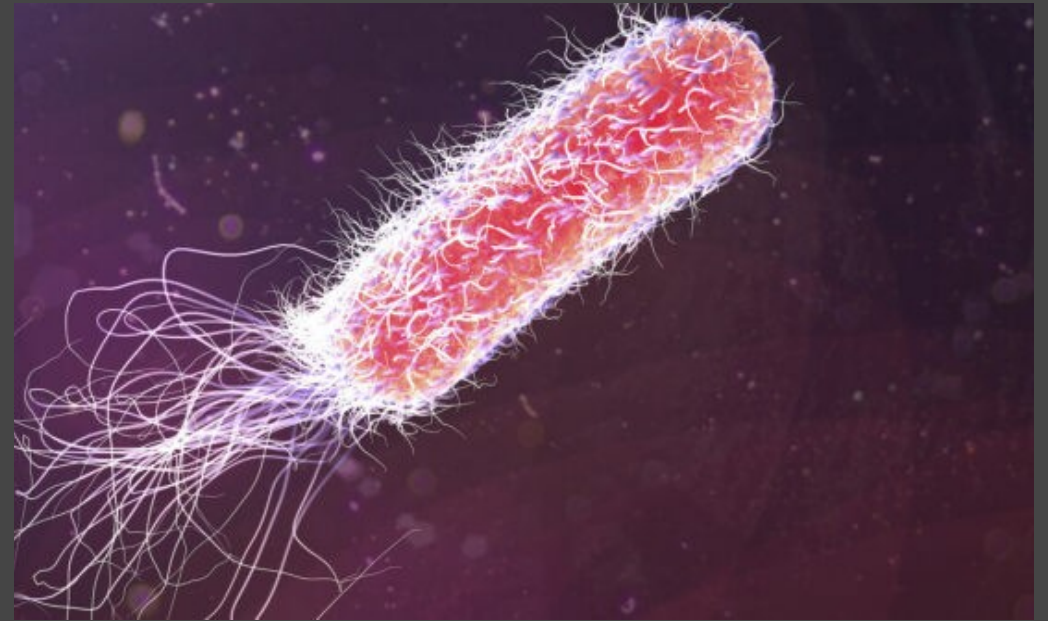
Pr Emmanuel FAURE

SUMIT - CHU de Lille



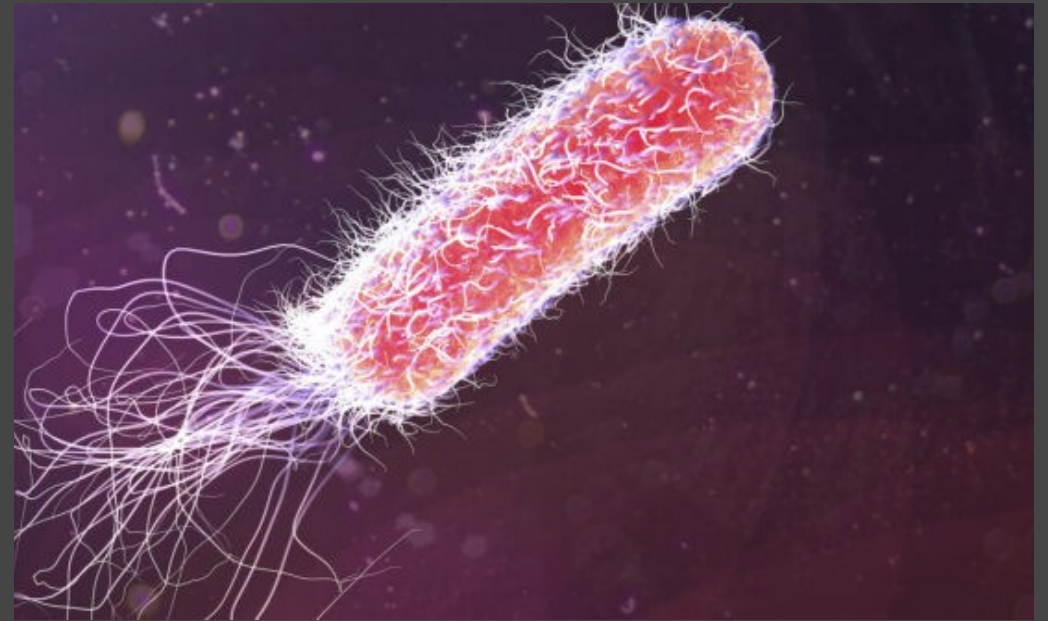
PLAN

1. Présentation
2. Données épidémiologique (Monde / France / CNR)
3. Antibiogramme & Résistance : comment interpréter ?
4. La multirésistance : épidémiologie et impact
5. Mono ou Bithérapie ?
6. 7 ou 14 jours ?
7. Les antibiotiques « socles »
8. Intérêt Nouvelles molécules ?
 - i. Ceftolozane-tazobactam
 - ii. Ceftazidime-avibactam
 - iii. Meropénème-Vaborbactam
 - iv. Imipénème-Relebactam
 - v. Cefiderocol
9. Comment je traite mon infection respiratoire à *Pseudomonas aeruginosa* en réanimation



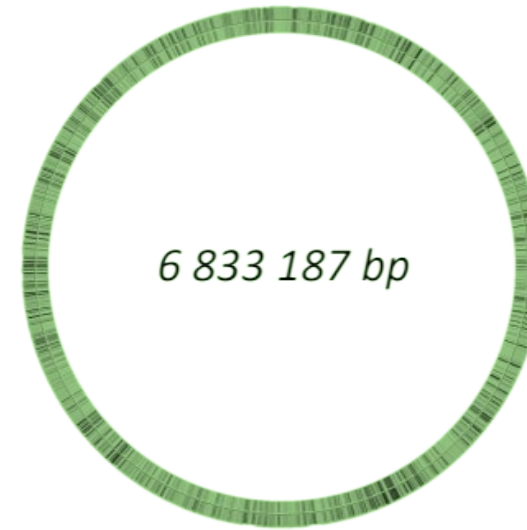
PLAN

1. Présentation
2. Données épidémiologique (Monde / France / CNR)
3. AntibioGramme & Résistance : comment interpréter ?
4. La Multirésistance : épidémiologie et impact
5. Mono ou Bithérapie ?
6. 7 ou 14 jours ?
7. Les antibiotiques « socles »
8. Intérêt Nouvelles molécules ?
 - i. Ceftolozane-tazobactam
 - ii. Ceftazidime-avibactam
 - iii. Meropénème-Vaborbactam
 - iv. Imipénème-Relebactam
 - v. Cefiderocol
9. Comment je traite mon infection à Pseudomonas

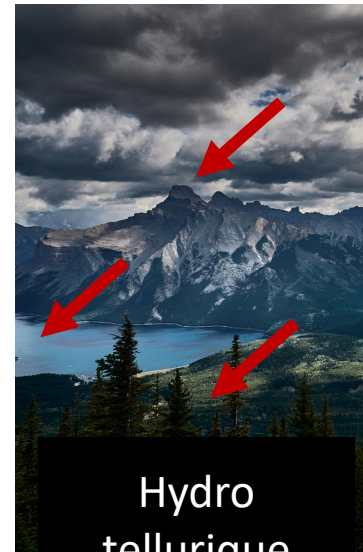
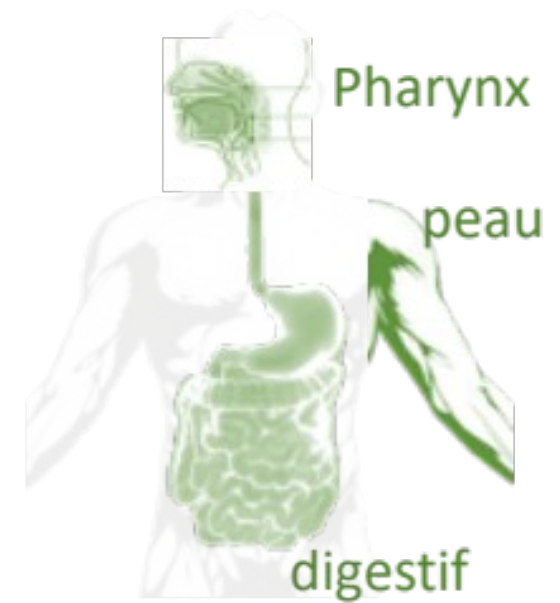


Une bactérie versatile et adaptative

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



Weigand et al, PNAS 2012

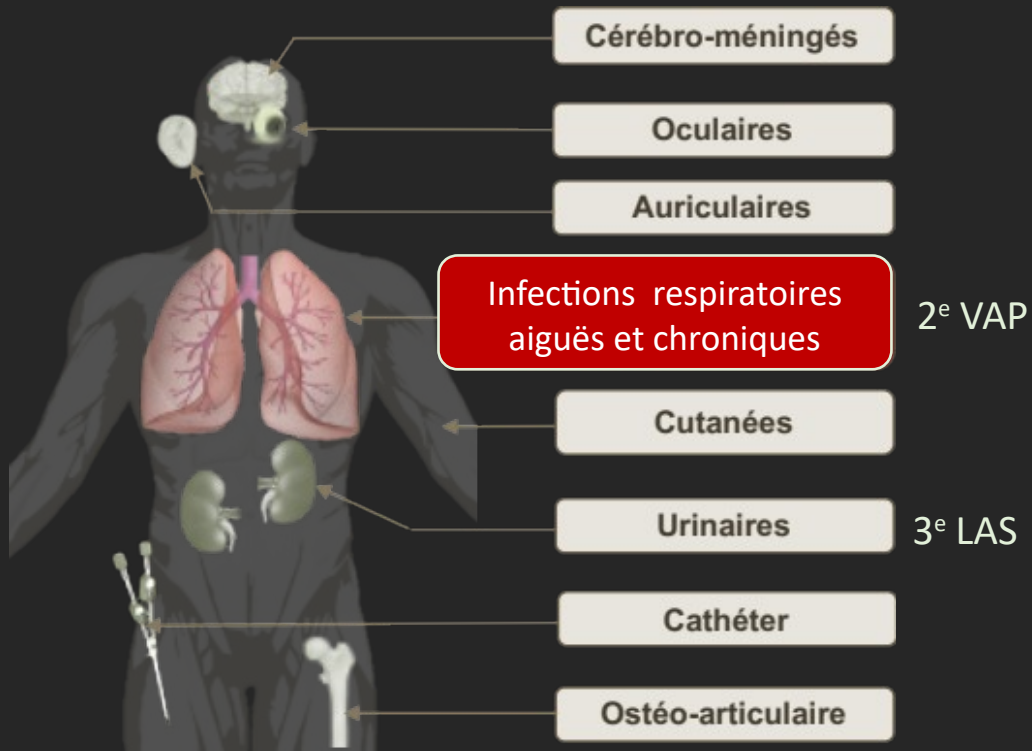


Hydro
tellurique

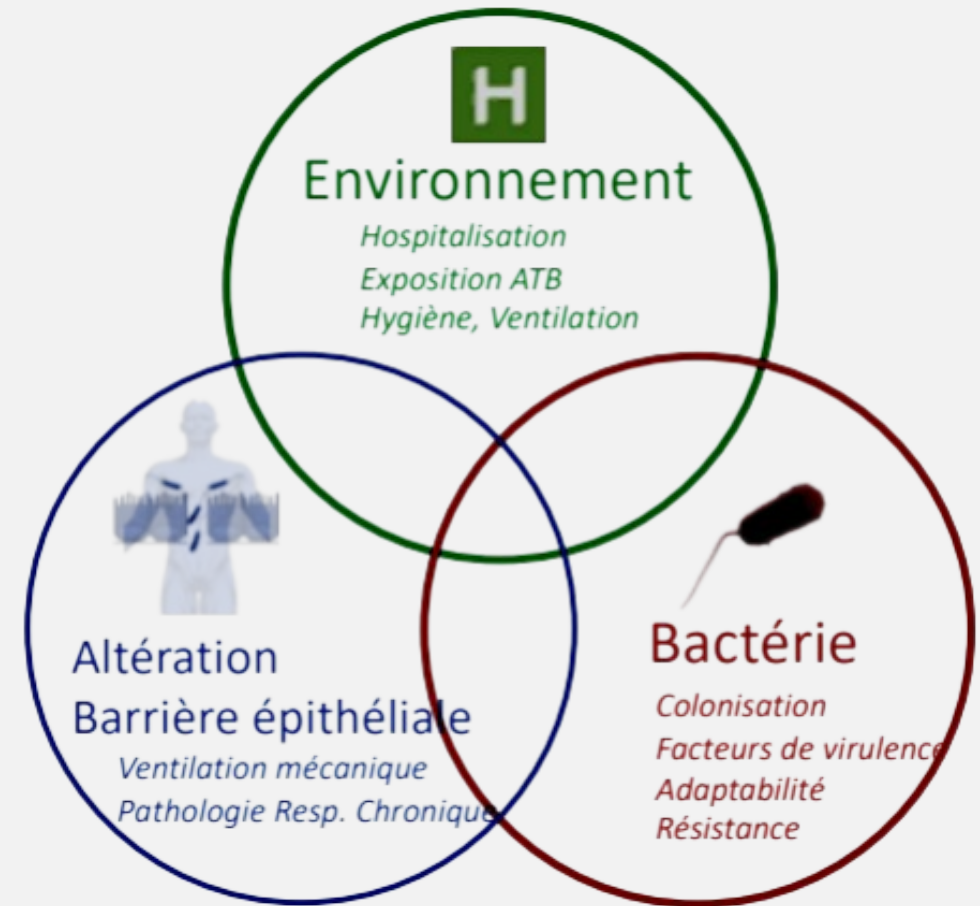


Ventilation
KT - Clim
Circuit d'eau

Pathogène respiratoire **opportuniste** nécessitant un déficit de **l'immunité innée**

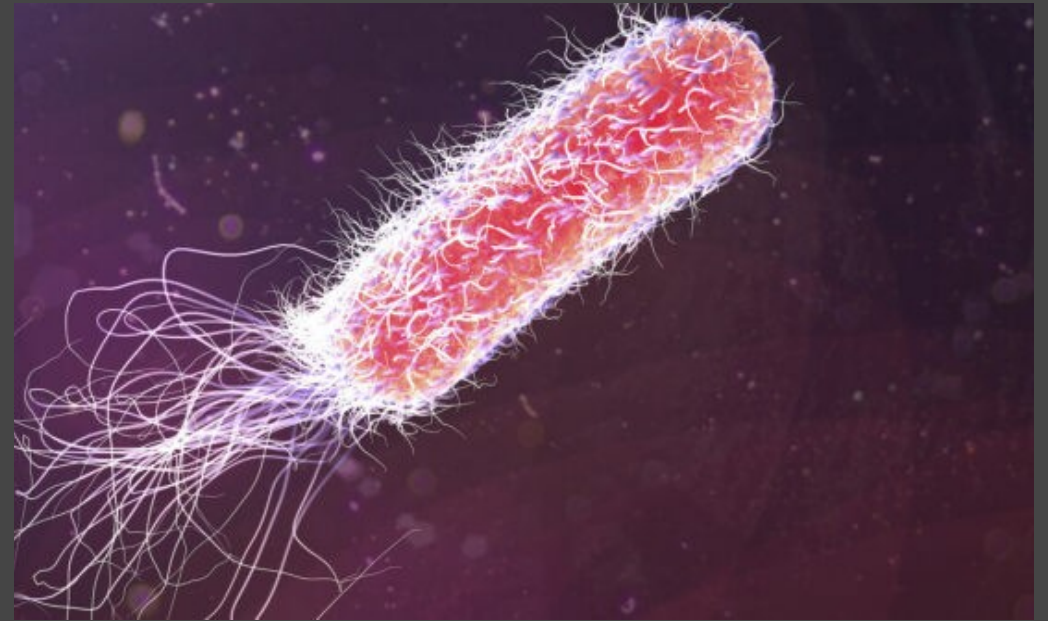


Relation hôte pathogène



PLAN

1. Présentation
2. Données épidémiologique (Monde / France / CNR)
3. Antibiogramme & Résistance : comment interpréter ?
4. La Multirésistance : épidémiologie et impact
5. Mono ou Bithérapie ?
6. 7 ou 14 jours ?
7. Les antibiotiques « socles »
8. Intérêt Nouvelles molécules ?
 - i. Ceftolozane-tazobactam
 - ii. Ceftazidime-avibactam
 - iii. Meropénème-Vaborbactam
 - iv. Imipénème-Relebactam
 - v. Cefiderocol
9. Comment je traite mon infection à Pseudomonas



P. aeruginosa : 1er BGN impliqué dans les VAP et HCAP dans le monde

Microbiology	HCAP (n = 199) n (%)	HAP (n = 379) n (%)	VAP (n = 606) n (%)
Gram-positive pathogens	117 (58.8)	226 (59.6)	441 (72.8)
MRSA	82 (41.2)	125 (33.0)	259 (42.7)
MSSA	12 (6.0)	51 (13.5)	107 (17.7)
<i>Pneumococcus</i>	4 (2.0)	10 (2.6)	15 (2.5)
Other <i>Streptococcus</i> spp.	7 (3.5)	15 (4.0)	18 (3.0)
Gram-negative pathogens	53 (26.6)	113 (29.8)	222 (36.6)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	22 (11.1)	28 (7.4)	57 (9.4)
<i>Acinetobacter</i> spp.	8 (4.0)	16 (4.2)	44 (7.3)
<i>Haemophilus</i> spp.	6 (3.0)	5 (1.3)	23 (3.8)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	4 (2.0)	1 (0.3)	2 (0.3)
<i>Klebsiella</i> spp.	5 (2.5)	32 (8.4)	41 (6.8)
<i>Escherichia coli</i>	10 (5.0)	19 (5.0)	17 (2.8)
<i>Enterobacter</i> spp.	3 (1.5)	15 (4.0)	31 (5.1)
<i>Proteus mirabilis</i>	1 (0.5)	8 (2.1)	13 (2.1)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0 (0)	2 (0.5)	13 (2.1)
Polymicrobial	111 (55.8)	191 (50.4)	387 (63.9)
Culture negative	50 (25.1)	101 (26.6)	79 (13.0)
Bacteremia	28 (14.1)	49 (12.9)	103 (17.0)

1184 patients
analyse post-hoc d'un
ERC international

1^{ère} BGN pneumonies :
- liées aux soins (HCAP)
- acquises à l'hospital (HAP)
- acquises sous VM (VAP)

EPIC II 2009 (Monde)

	All 7087 (51.4)	Western Europe 3683 (49)
No. (%)		
Site of infection		
Respiratory tract	4503 (63.5)	2332 (63.3)
Abdominal	1392 (19.6)	778 (21.1)
Bloodstream	1071 (15.1)	546 (14.8)
Renal/urinary tract	1011 (14.3)	411 (11.2)
Skin	467 (6.6)	242 (6.6)
Catheter-related	332 (4.7)	171 (4.6)
CNS	208 (2.9)	100 (2.7)
Others	540 (7.6)	289 (7.8)

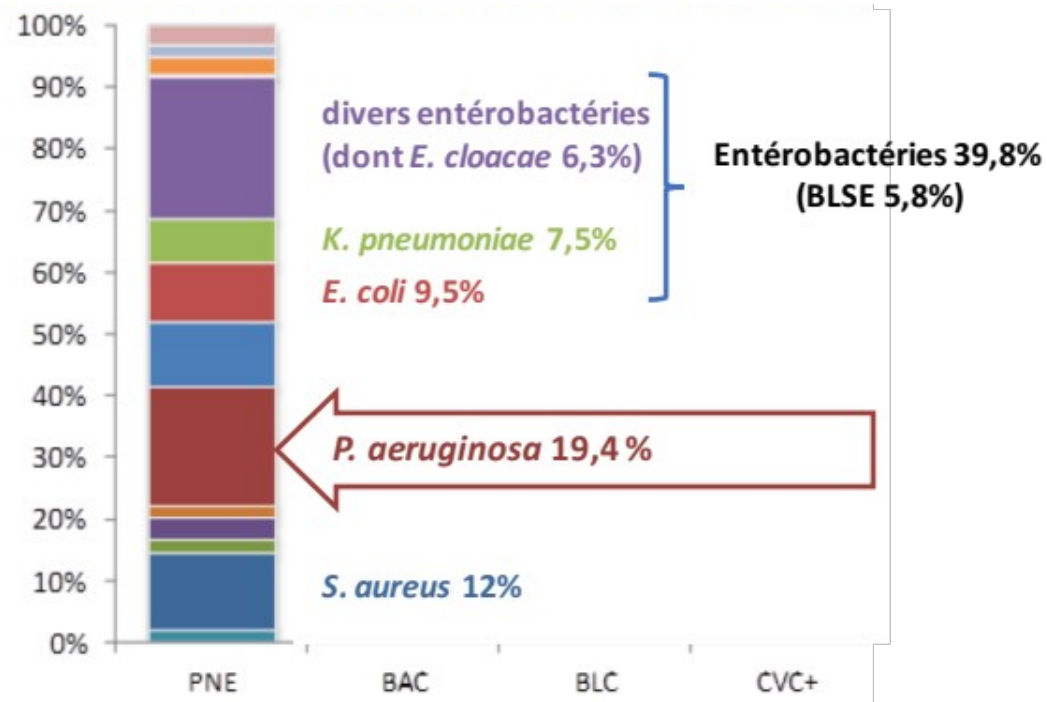
	All 7087 (51.4)	Western Europe 3683 (49)
No. (%)		
Microorganisms		
Positive isolates	4947 (69.8)	2678 (72.7)
Gram-positive	2315 (46.8)	1311 (49.0)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1012 (20.5)	525 (19.6)
MRSA	507 (10.2)	233 (8.7)
<i>S. epidermidis</i>	535 (10.8)	301 (11.2)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	203 (4.1)	127 (4.7)
VSE	352 (7.1)	250 (9.3)
VRE	186 (3.8)	113 (4.2)
Other	319 (6.4)	184 (6.9)
Gram-negative	3077 (62.2)	1573 (68.7)
<i>Escherichia coli</i>	792 (16.0)	458 (17.1)
<i>Enterobacter</i>	345 (7.0)	184 (6.9)
<i>Klebsiella</i> species	627 (12.7)	261 (9.7)
<i>Pseudomonas</i> species	984 (19.9)	458 (17.1)
<i>Acinetobacter</i> species	435 (8.8)	149 (5.6)
Other	840 (17.0)	487 (18.2)
ESBL-producing	93 (1.9)	47 (1.8)
Anaerobes	222 (4.5)	142 (5.3)
Other bacteria	76 (1.5)	33 (1.2)
Fungi		
<i>Candida</i>	843 (17)	495 (18.5)
<i>Aspergillus</i>	70 (1.4)	44 (1.6)
Other	50 (1)	22 (0.8)
Parasites	34 (0.7)	18 (0.7)
Other organisms	192 (3.9)	122 (4.6)

BGN

- *P. aeruginosa* 19 %
- *E. coli* 17 %
- *Klebsiella* spp. 10 %
- *Enterobacter* spp. 7 %

Pneumonies nosocomiales reanimation : Données France / Europe

Réa-RAISIN 2015 (France)



Causative pathogen	VAP* (n = 465)	
	Early VAP (<5 days; n = 193)	Late sVAP (≥5 days; n = 272)
Unknown, n (%)	48 (24.9)	61 (22.4)
Other, n (%)	43 (22.3)	26 (9.6)
<i>Staphylococcus aureus</i> , n (%)	58 (30.1)	58 (21.3)
MRSA, n (%)	18 (9.3)	34 (12.5)
MSSA, n (%)	40 (20.7)	24 (8.8)
<i>P. aeruginosa</i> , n (%)	26 (13.5)	55 (20.2)
<i>Acinetobacter</i> spp., n (%)	16 (8.3)	56 (20.6)
Enterobacteriaceae, n (%)	61 (31.6)	92 (33.8)
Polymicrobial infection, n (%)	50 (25.9)	64 (23.5)

PAVM à
P. aeruginosa :

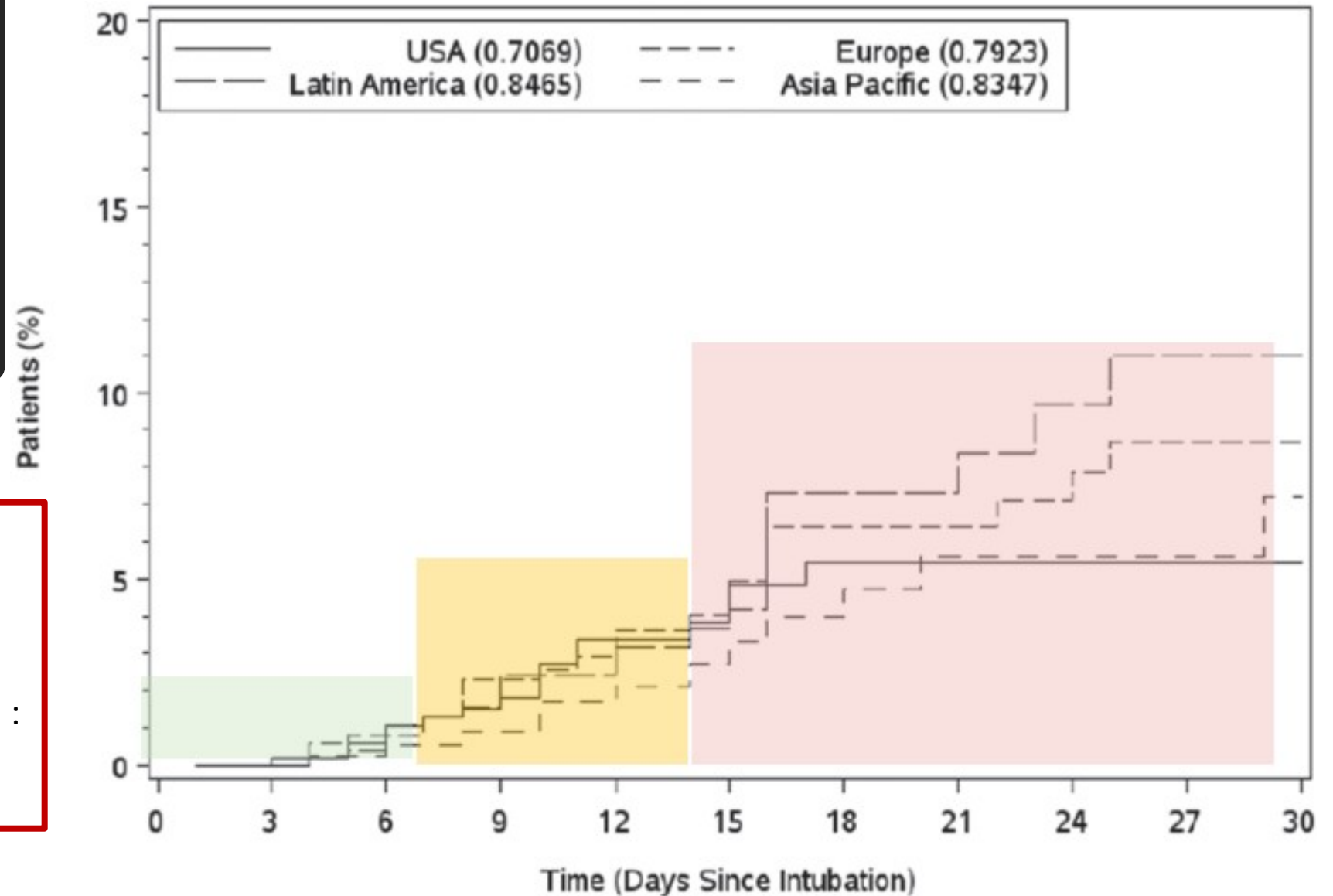
*Incidence et délai de
survenue*

Le principal facteur de risque

PAVM à *P. aeruginosa* =
Colonisation préalable

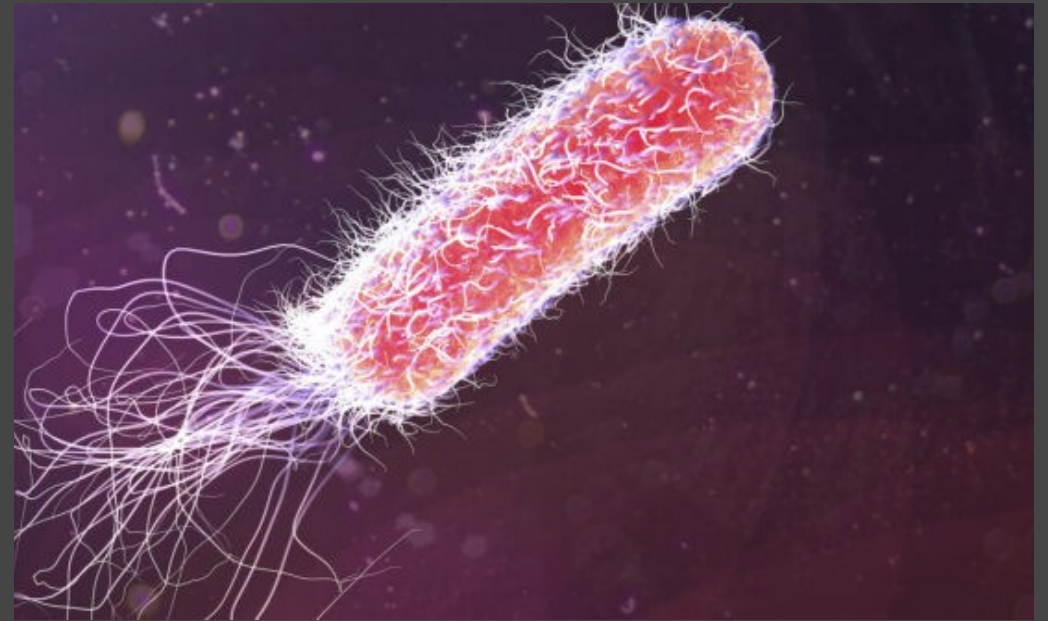
Facteur de risque de colonisation :

- ATBthérapie préalable
- Durée de ventilation



PLAN

1. Présentation
2. Données épidémiologique (Monde / France / CNR)
3. **Antibiogramme & Résistance : comment interpréter ?**
4. La Multirésistance : épidémiologie et impact
5. Mono ou Bithérapie ?
6. 7 ou 14 jours ?
7. Les antibiotiques « socles »
8. Intérêt Nouvelles molécules ?
 - i. Ceftolozane-tazobactam
 - ii. Ceftazidime-avibactam
 - iii. Meropénème-Vaborbactam
 - iv. Imipénème-Relebactam
 - v. Cefiderocol
9. Comment je traite mon infection à Pseudomonas



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

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

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

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

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

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

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

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

				Classe C	Classe D
				éphalosporinases	Oxacillinases
				AmpC AmpC (Pa) AmpC dérèprimé (AmpR)	
Chromosomique		PIB-1 (Pa)			
Plasmidique	étroit	Hyper production Oxacillinase OXA-50 Ceftazidime-S mais céfépime-R_			OXA spectre étroit OXA-50 (Pa)
	large	PER BLSE = rare <5%		ESAC	OXA-BLSE OXA-1
	Carba		Carbapénèmases : VIM, IMP, NDM-1	VIM-1 Hydrolysent toutes les BL sauf l'aztréonam. Hydrolysent aussi Cefta+AVI et CEFTO/TAZ	

Pa : Résistance
acquises par
hydrolyse
enzymatique

β -lactamine	Céphalosporin ase hyperproduite	Pénicillinase (TEM)	Oxacillinase (spectre étroit)	BLSE classe A (PER, VEB)	BLSE classe D (type OXA)	Carbapénéma se classe B (VIM, IMP)
Pipéracilline	SFP/R	R	R	R	R	R
Tazocilline	SFP/R	SFP/R	SFP/R	SFP/R	SFP/R	R
Ceftazidime	SFP/R	SFP	SFP	R	SFP/R	R
Céfépime	SFP/R	SFP	SFP/R	SFP/R	SFP/R	R
Aztreonam	SFP/R	SFP	SFP	R	SFP/R	SFP
Imipénème	SFP	SFP	SFP	SFP	SFP	R
Méropénème	S	S	S	S	S	R

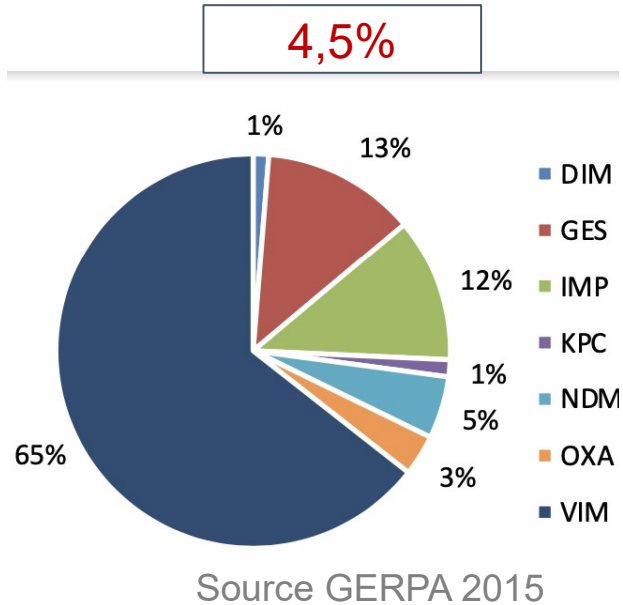
"Antibiogramme" Patrice Courvalin et Roland Leclercq

IV: *Pseudomonas aeruginosa* : Résistance multimodale

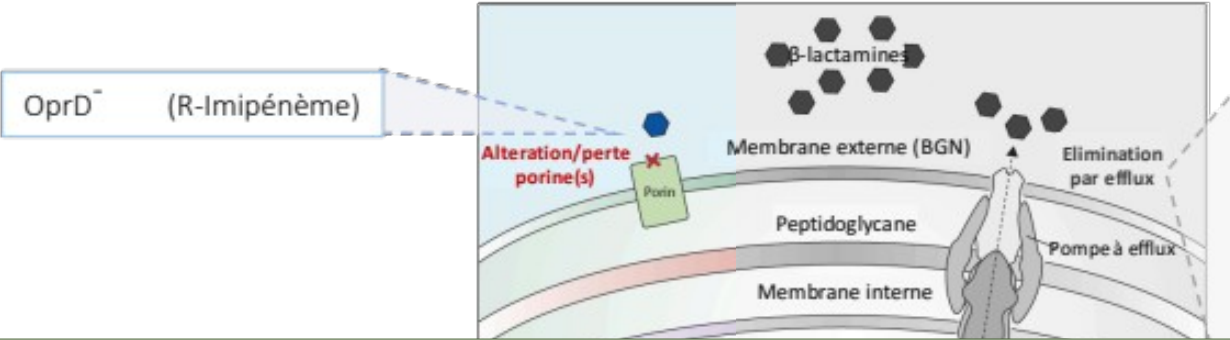
Résistance aux Carbapénèmes = Non enzymatique dans 95% des cas

□ Bactéries à Gram négatif <i>P. aeruginosa</i>		Classe A	Classe B	Classe C	Classe D
		Sérine-β-lactamases	Métallo-β-lactamases	Céphalosporinases	Oxacillinas
	Chromosomiques	Pénicillinas		AmpC • non inductible • inductible • dérégulée	
	Plasmidiques	TEM, SHV		AmpC plasmidique	OXA spectre étroit
		BLSE : BLSE < 5% Carbapénèmes : KPC, GES	Carbapénèmes : ++ VIM ++		BLSE : OXA BLSE Carbapénèmes : OXA-48
		Mutation Porine OprD+		Mécanismes Efflux +++	

Carbapénémase classe B



Pseudomonas aeruginosa : Résistance multimodale **non enzymatique**
Non enzymatique : Mutation de la Porine oprD = Intérêt Imipénème-Rélébactam ++



Perte porine OprD = Résistance aux CarbaP (ImiP)

- fréquent - 10% des souches
- Diminution de la concentration disponible ImiP
- Diminution entrée l'imipénème + hydrolyse par AmpC

= intérêt Imipénème+Rélébactam

Adapté de Sherrard LJ et al, Lancet 2014

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

Smith JR et al, 2020

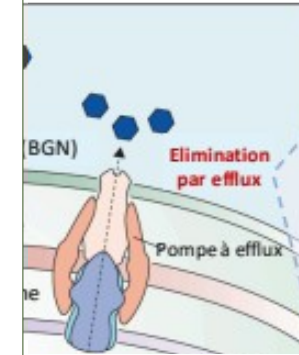
P. aeruginosa Multirésistance

Expression de base + Surexpression des systèmes d'efflux

1. MexAB-OprM Si Surexpression

- **Meropénème**
- **Aztreonam**
- **Avibactam ++**

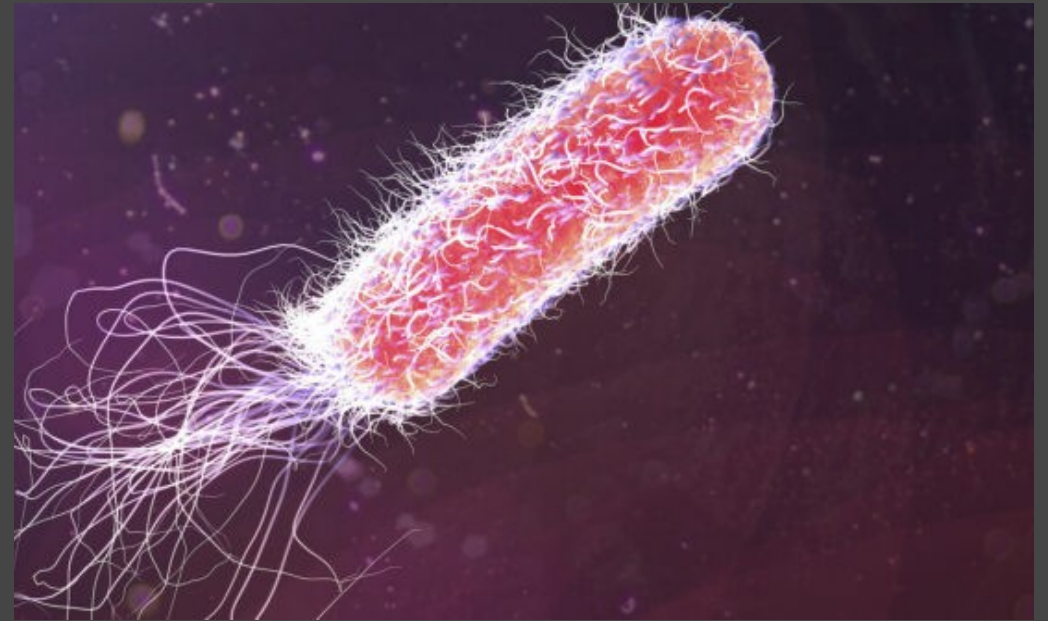
Modifié d'après Sherrard LJ et al, Lancet 2014



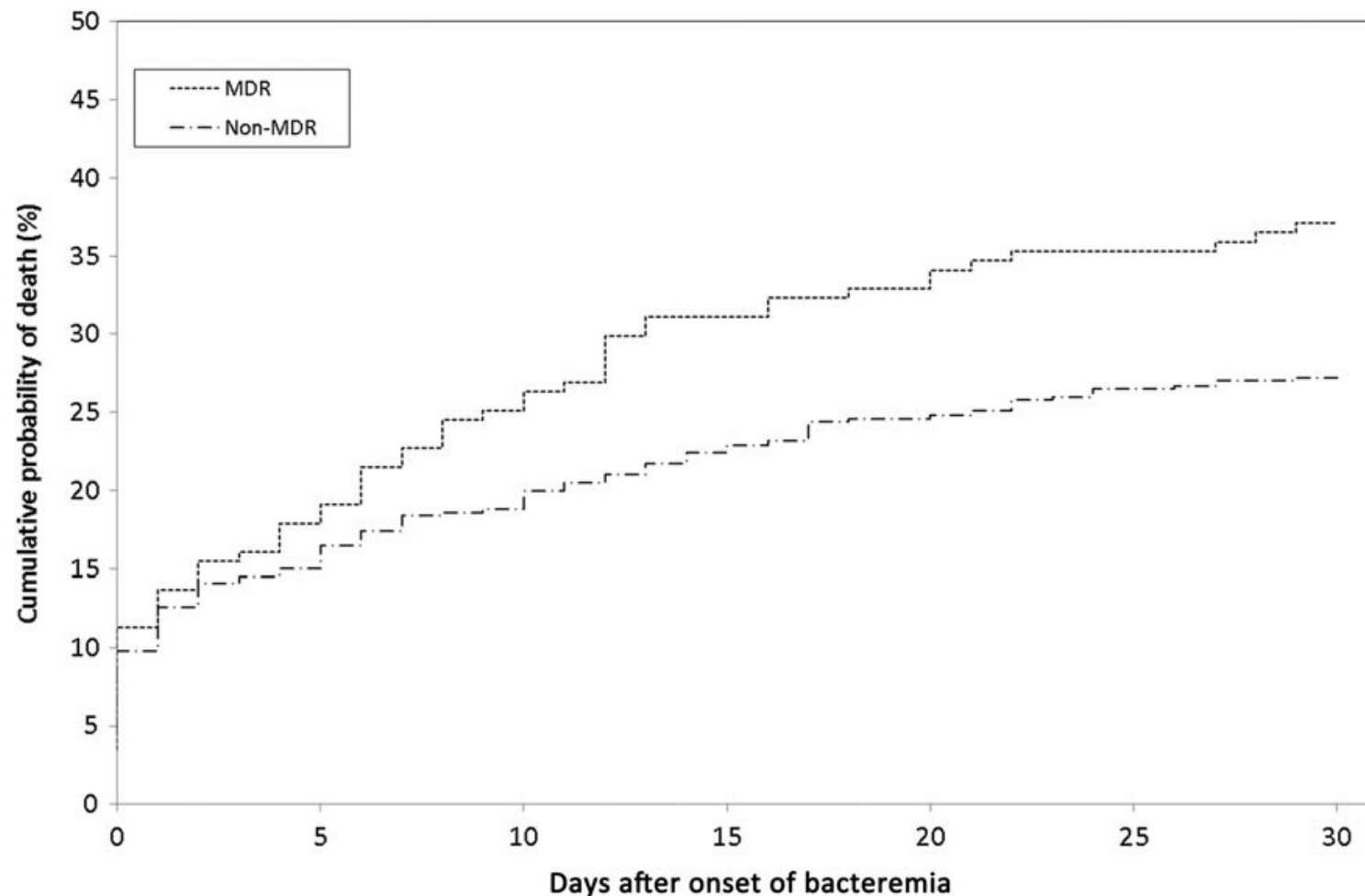
RND system	Substrates
MexAB-OprM	β -lactams except imipenem
	Aztreonam
	Quinolones
	Meropenem
	Macrolides
	Tetracyclines
	Chloramphenicol
MexCD-OprJ	Penicillin, cefepime, cefpirome, meropenem
	Céfépime
	Quinolones
	Macrolides
	Tetracyclines
	Chloramphenicol
MexEF-OprN	Carbapenems
	CarbaP
	Quinolones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

PLAN

1. Présentation
2. Données épidémiologique (Monde / France / CNR)
3. AntibioGramme & Résistance : comment interpréter ?
4. **La Multirésistance : épidémiologie et impact**
5. Mono ou Bithérapie ?
6. 7 ou 14 jours ?
7. Les antibiotiques « socles »
8. Intérêt Nouvelles molécules ?
 - i. Ceftolozane-tazobactam
 - ii. Ceftazidime-avibactam
 - iii. Meropénème-Vaborbactam
 - iv. Imipénème-Relebactam
 - v. Cefiderocol
9. Comment je traite mon infection à Pseudomonas



Multirésistance *P. aeruginosa* est responsable d'une surmortalité



Souches **MDR**

Surmortalité **globale** (< j30)

OR ajusté : 1.40 (1.01–1.94) $p = 0.04$

No. at risk per day	day 0	day 5	day 10	day 15	day 20	day 30
Non-MDR	422	359	339	324	315	307
MDR	168	138	125	115	112	108

Log-rank test ($P < .02$)

Difficult to treat
(DTR)

P. aeruginosa

= Resistance to all first-line
agents

- all β -lactams, including carbapenems
- fluoroquinolones

β -lactamines

 Pipéracilline $\pm$ tazo	R
 Aztréonam	R
 Ceftazidime	R
 Céfépime	R
 Imipénème-Cilastatine	R
 Méropénème	R

β -lactamines + Inhibiteur

- Pipéracilline + Tazo	R
------------------------	---

Aminosides

- Tobramycine	S
- Amikacine	R

Fluoroquinolones

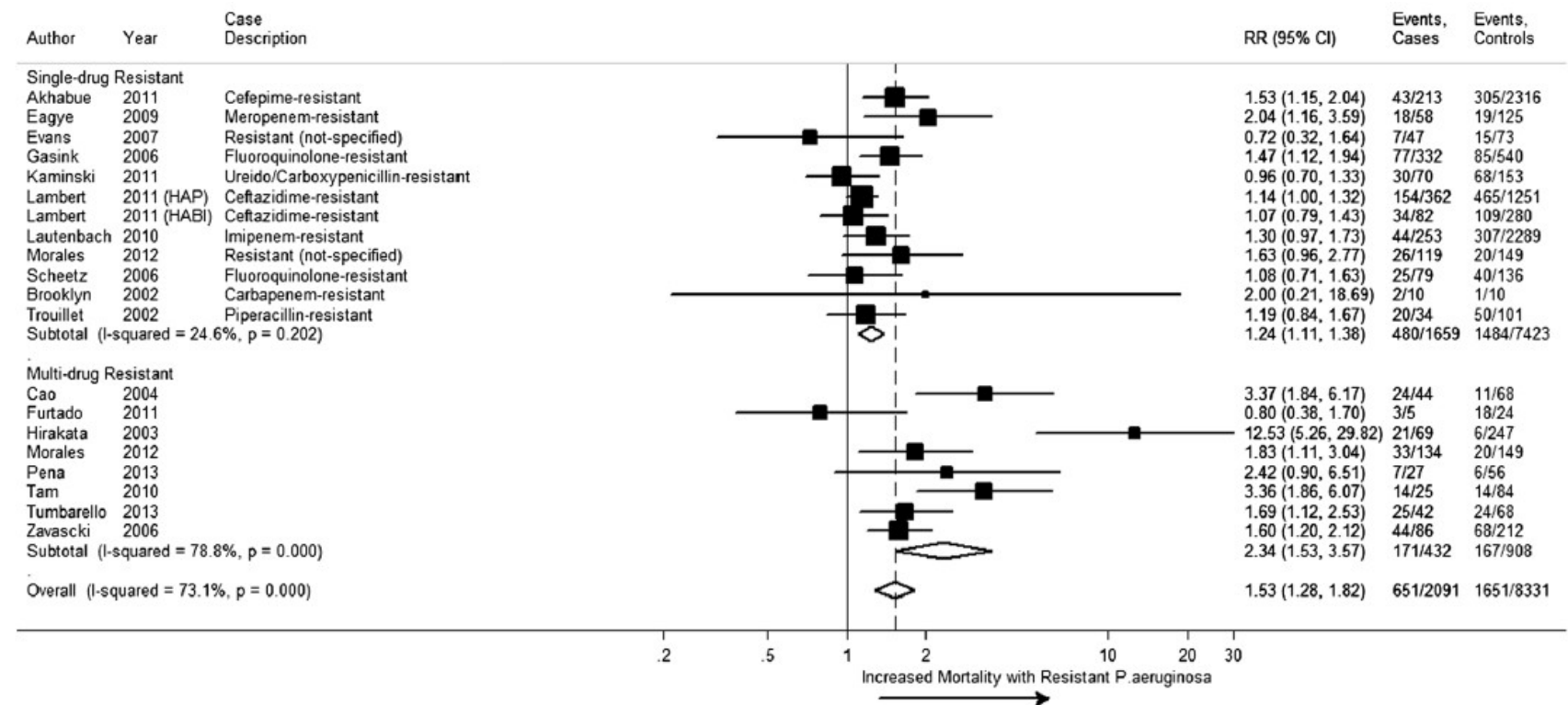
- Ciprofloxacin	R
 lévofloxacin	R

Autres

- Colistine	S
-------------	---

Characteristic	Mutually Exclusive Categories of Unique Encounters With GNBSI Isolates, No. (%) ^a			
	No First-line Agent Active	≥ 1 First-line Agent Active		
		Car-R : 526	ESAC : 2756	Other (Nonresistant) (n = 21 410)
Discharge status				
Death ^f	190 (43.2)	183 (34.8)	609 (22.1)	795 (18.3)
Discharge to an institution	230 (52.3)	276 (52.5)	1594 (57.8)	2162 (49.8)
Other ^g	20 (4.6)	67 (12.7)	553 (20.1)	1385 (31.9)

Multirésistance *P. aeruginosa* est responsable d'une surmortalité



23 études de 2000 à 2013
infections à *P. aeruginosa*

- 7,881 Sensibles
- 1653 Résistants
- 559 MDR

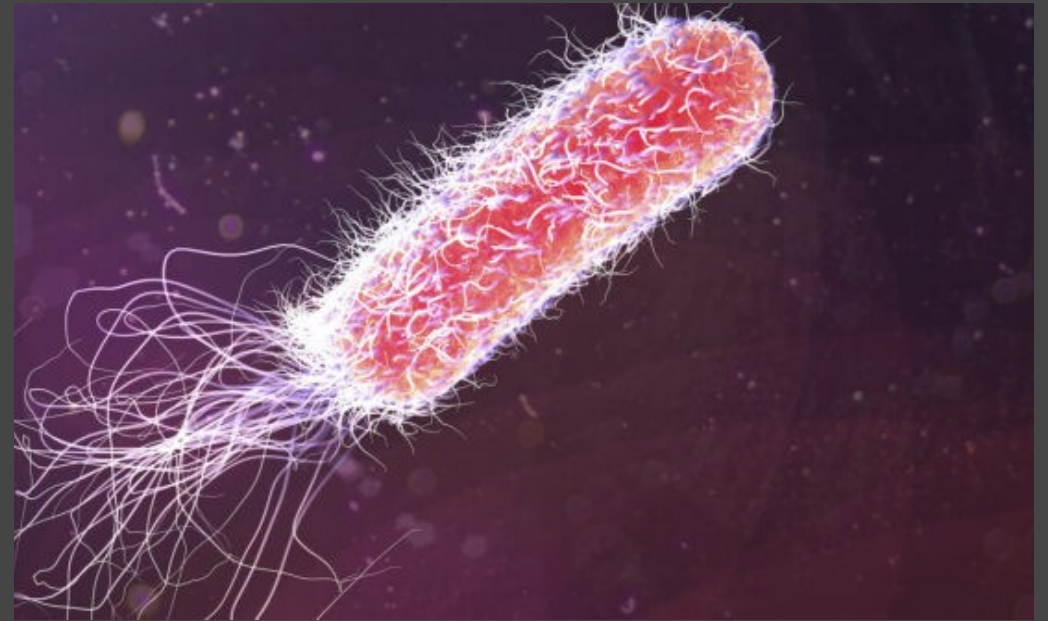
Mortalité toutes causes

- 34% IC95% (27% - 41%) : Résistants
- 22% (95% CI 14% - 29%) : Sensibles
- > 2-fold increased risk of mortality with MDR *P. aeruginosa* (relative risk (RR) 2.34, 95% CI 1.53 - 3.57)

L'enjeu = traitement des infections sévères à *P. aeruginosa*

PLAN

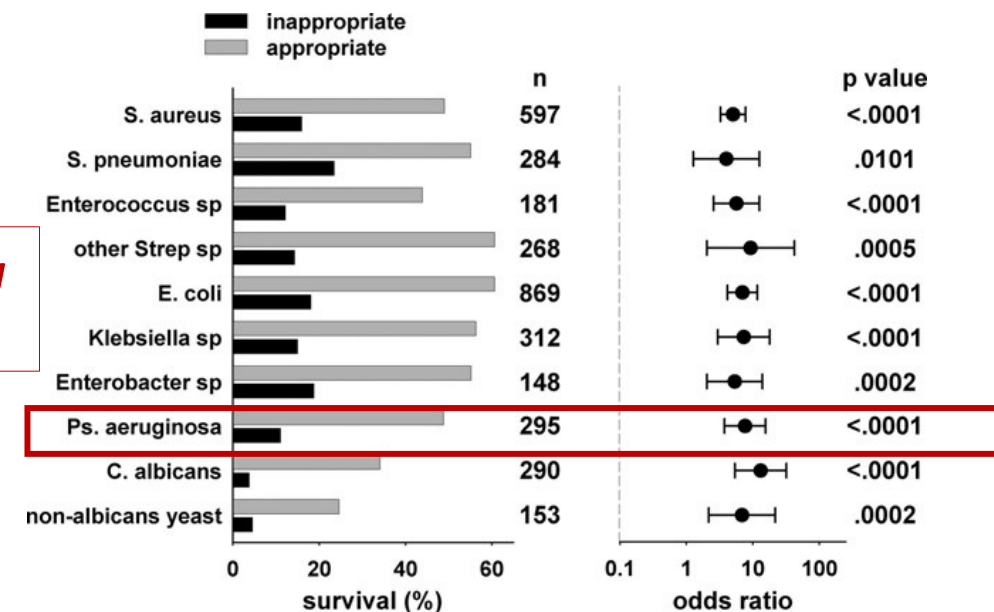
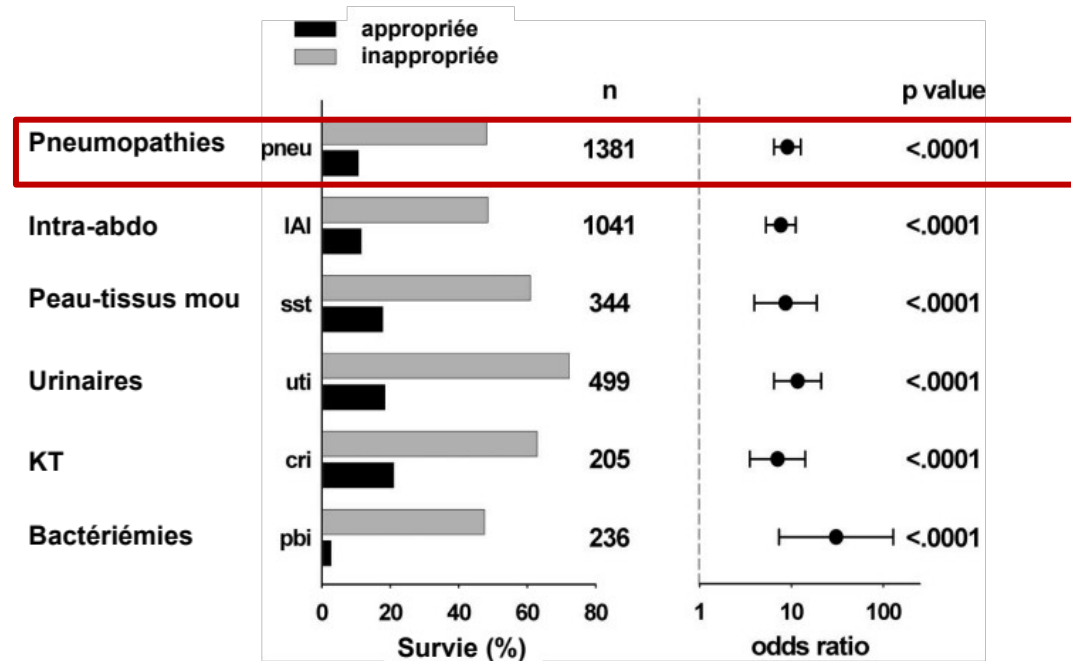
1. Présentation
2. Données épidémiologique (Monde / France / CNR)
3. Antibiogramme & Résistance : comment interpréter ?
4. La Multirésistance : épidémiologie et impact
5. **Mono ou Bithérapie ?**
6. 7 ou 14 jours ?
7. Les antibiotiques « socles »
8. Intérêt Nouvelles molécules ?
 - i. Ceftolozane-tazobactam
 - ii. Ceftazidime-avibactam
 - iii. Meropénème-Vaborbactam
 - iv. Imipénème-Relebactam
 - v. Cefiderocol
9. Comment je traite mon infection à Pseudomonas



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

- choc septique
- cohorte rétrospective
- Nord-américaine
- n= 5715

**Inadéquation et *P. aeruginosa*
OR x10**



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

- choc septique
- 2008-2012
- n= 254

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

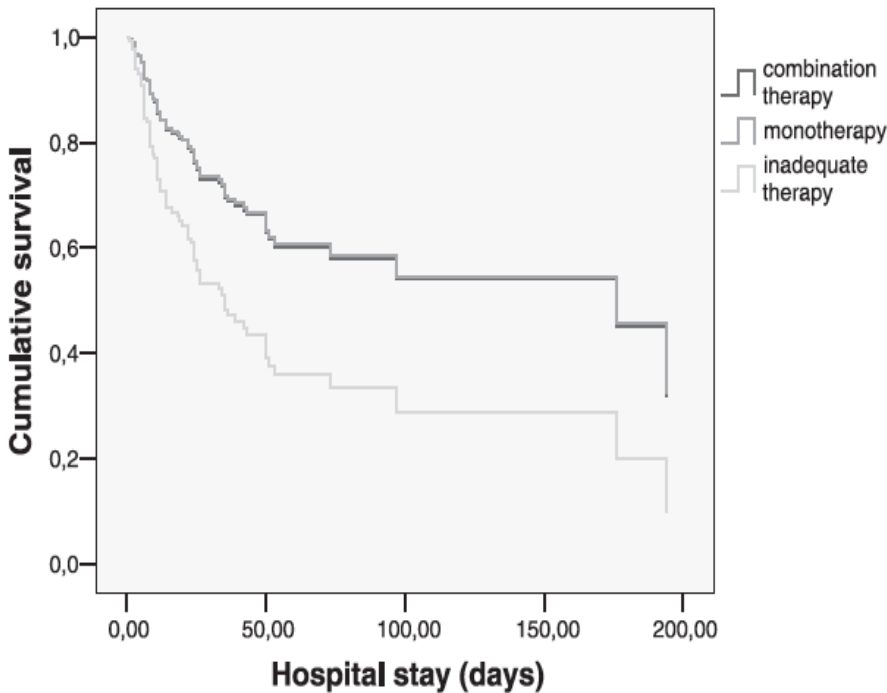
Species	Adjusted Mortality in Inappropriate Antibiotics Group	Adjusted Mortality in Appropriate Antibiotics Group	NNT (95% CI)
<i>Candida</i>	57.4	29.0	3.5 (2.9–4.3)
MDR-all	47.5	29.4	5.5 (4.4–6.9)
MDR-Gram-negative bacteria only	51.4	26.1	4.0 (2.6–6.2)
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	45.7	26.5	5.0 (4.1–6.2)
Methicillin-sensitive <i>S. aureus</i>	41.2	21.5	5.0 (3.8–6.9)
Vancomycin-resistant enterococci	45.6	33.3	8.1 (5.5–12.2)
Vancomycin-sensitive enterococci	47.6	20.6	4.0 (3.2–5.2)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	72.9	33.1	2.5 (2.1–3.1)
<i>Enterobacter</i> species	36.9	18.4	5.0 (3.6–7.4)
<i>Acinetobacter</i> species ^a	54.6	26.0	3.0 (2.2–4.2)
<i>Klebsiella</i> species	37.2	17.3	5.0 (3.9–6.6)
<i>Escherichia coli</i>	44.0	21.2	4.0 (3.3–4.9)
Anaerobes ^b	26.2	19.9	16.0 (8.4–28.8)

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

183 épisodes de VAP à *P. aeruginosa*

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

Ce qui compte dans les infections sévères =
ANTIBIOTHERAPIE APPROPRIEE ...
... que ce soit en mono ou bithérapie



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

Données REA-RAISIN

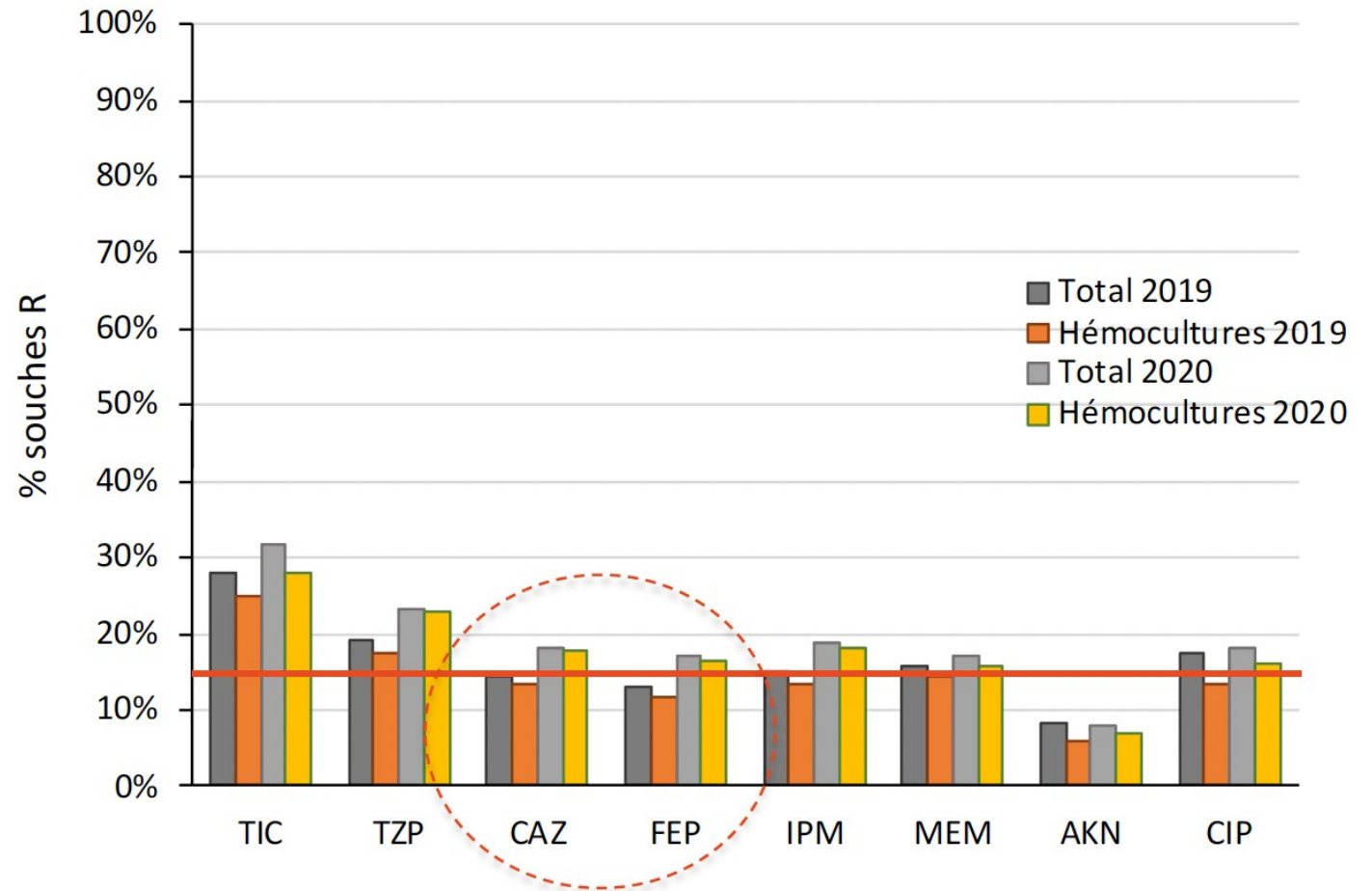
- ~ 30 % non-multisensibles
- 1 chance sur 2 de perdre le pari entre CAZ et IMP
- ~ 7% multirésistantes

Micro-organisme	Indicateur	n	n'	%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (2 233)	Pipéracilline/tazobactam	2 187	619	28,3
	Ceftazidime	2 191	426	19,4
	Carbapénème	2 169	505	23,3
	Colistine	1 510	40	2,6
	PanR probable	2 158	27	1,3
	confirmé		7	0,3

Micro-organisme	Indicateur	n	%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (2 075) (+66 profils inconnus)	0. CAZ-S & IMP-S	1 439	69,3
	1. CAZ-R & IMP-S	254	12,2
	2. CAZ-S & IMP-I/R	247	11,9
	3. CAZ-R & IMP-I/R	135	6,5

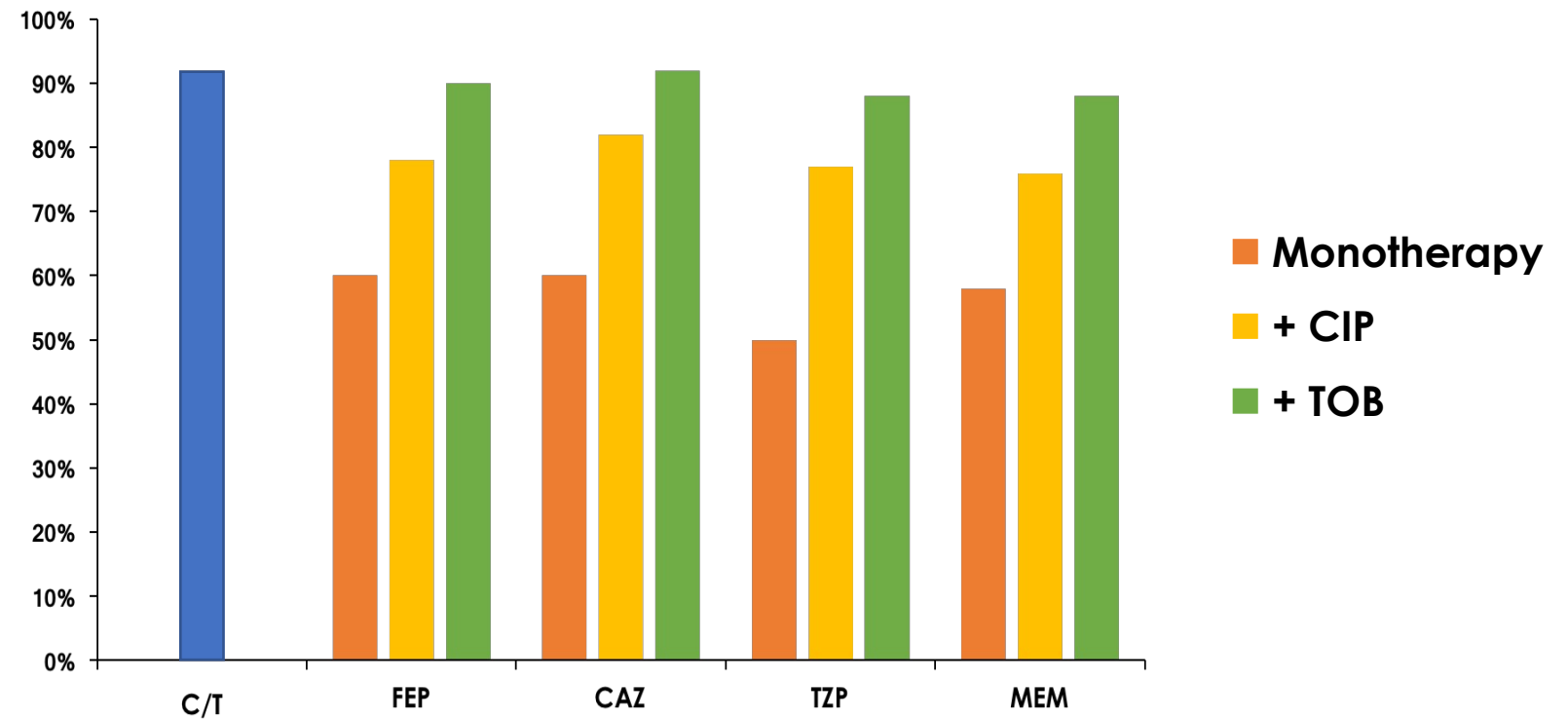
Résistances dans les établissements de santé 2019-2020 en France

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

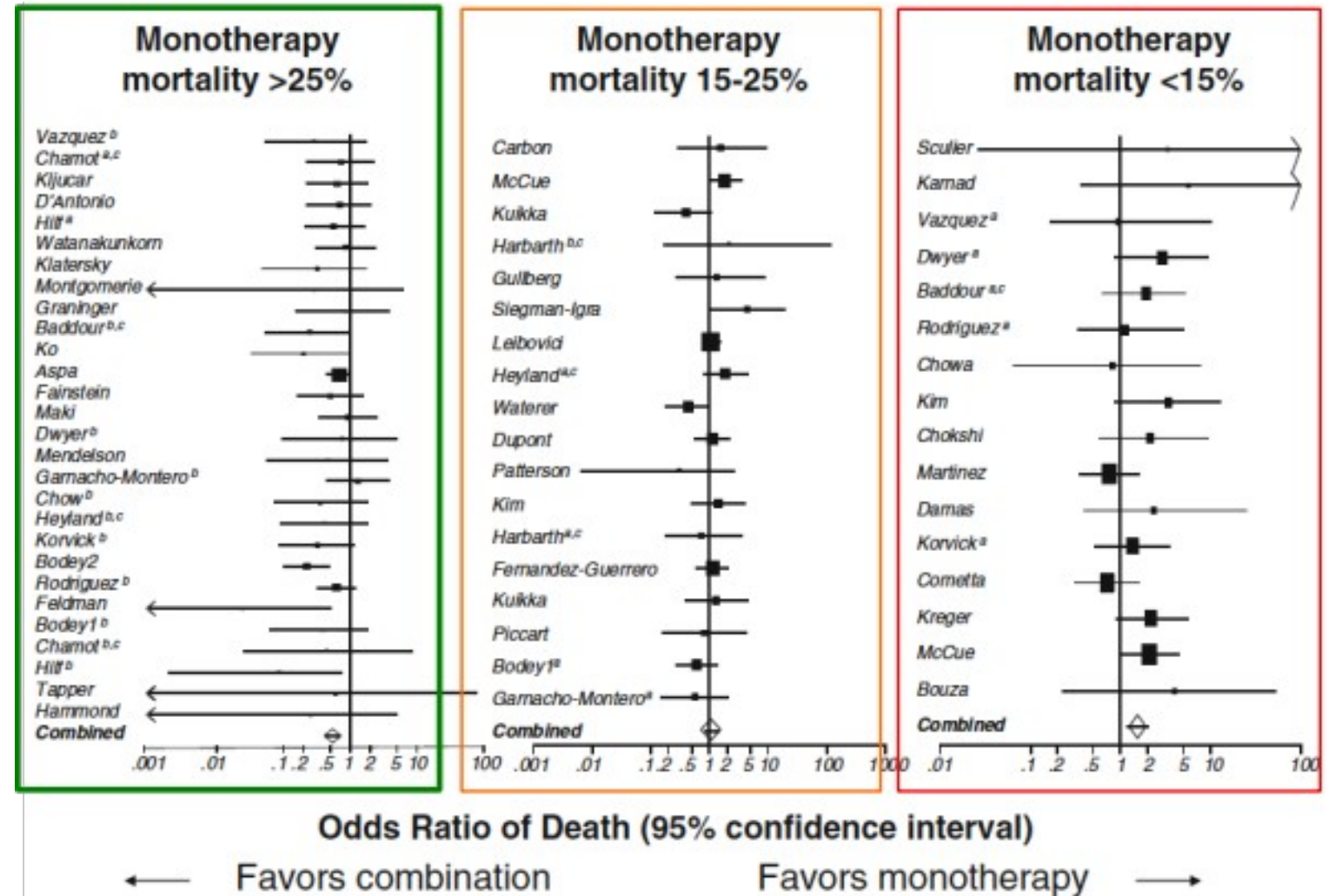


Elargir le spectre pour gagner le pari microbiologique
Dans les infections sévère à *P. aeruginosa*

Parier sans Perdre
= Tricher



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

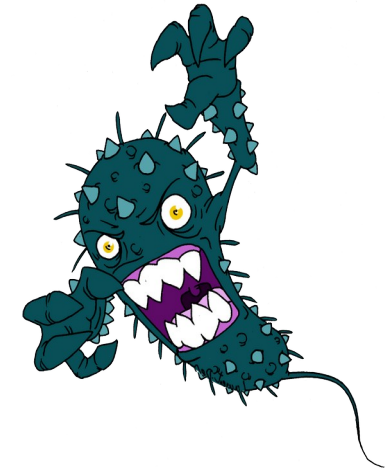


Quand faire des combinaisons ?

- Le patient?
 - La gravité (inadaptation initiale)
 - Donc ça depend ...



- Le pathogène?
 - BMR / TDR
 - CMI élevée
 - Inoculum Important/Source Control



USA : Pneumonie nosocomiale ou PAVM (IDSA 2016)

B. Gram-Negative Antibiotics With Antipseudomonal Activity: β -Lactam-Based Agents	C. Gram-Negative Antibiotics With Antipseudomonal Activity: Non- β -Lactam-Based Agents
Antipseudomonal penicillins ^b Piperacillin-tazobactam 4.5 g IV q6h ^b	Fluoroquinolones Ciprofloxacin 400 mg IV q8h Levofloxacin 750 mg IV q24h
OR	OR
Cephalosporins ^b Cefepime 2 g IV q8h Ceftazidime 2 g IV q8h	Aminoglycosides ^{a,c} Amikacin 15–20 mg/kg IV q24h Gentamicin 5–7 mg/kg IV q24h Tobramycin 5–7 mg/kg IV q24h
OR	OR
Carbapenems ^b Imipenem 500 mg IV q6h ^d Meropenem 1 g IV q8h	Polymyxins ^{a,e} Colistin 5 mg/kg IV $\times$ 1 (loading dose) followed by 2.5 mg $\times$ (1.5 $\times$ CrCl + 30) IV q12h (maintenance dose) [135] Polymyxin B 2.5–3.0 mg/kg/d divided in 2 daily IV doses
OR	
Monobactams ^f Aztreonam 2 g IV q8h	

Toujours utilisée une B-lactamine anti-Pseudomonas

Bithérapie anti Pyo initiale si :

- **Fdr MDR**
- **Résistance >10%**
- **Choc septique**

France : Pneumonie nosocomiale ou PAVM

R3.2 – Il faut traiter par monothérapie en probabiliste les pneumonies associées aux soins du patient immunocompétent sous ventilation mécanique,

en dehors de la présence de

- 1. facteurs de risque de bactéries multirésistantes**
- 2. facteurs de risque élevé de mortalité (choc septique, défaillances d'organes)*

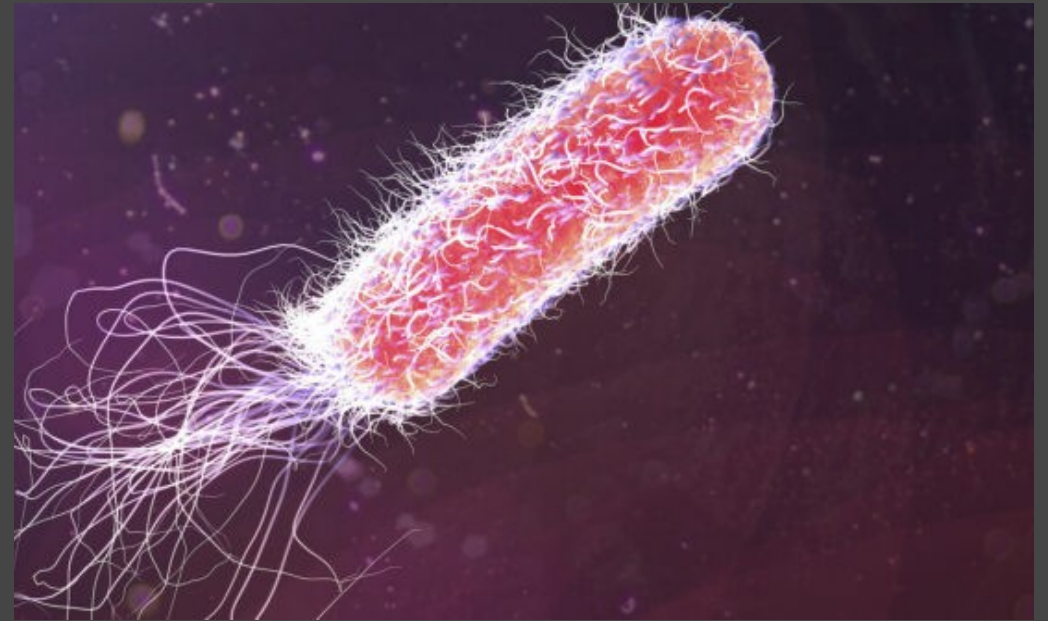
GRADE 1+, ACCORD FORT

FdR

- antibiothérapie dans les 90 jours précédant l'épisode de pneumonie
- hospitalisation de plus de 5 jours précédant l'épisode de pneumonie
- séance d'épuration extra-rénale lors du diagnostic de pneumonie

PLAN

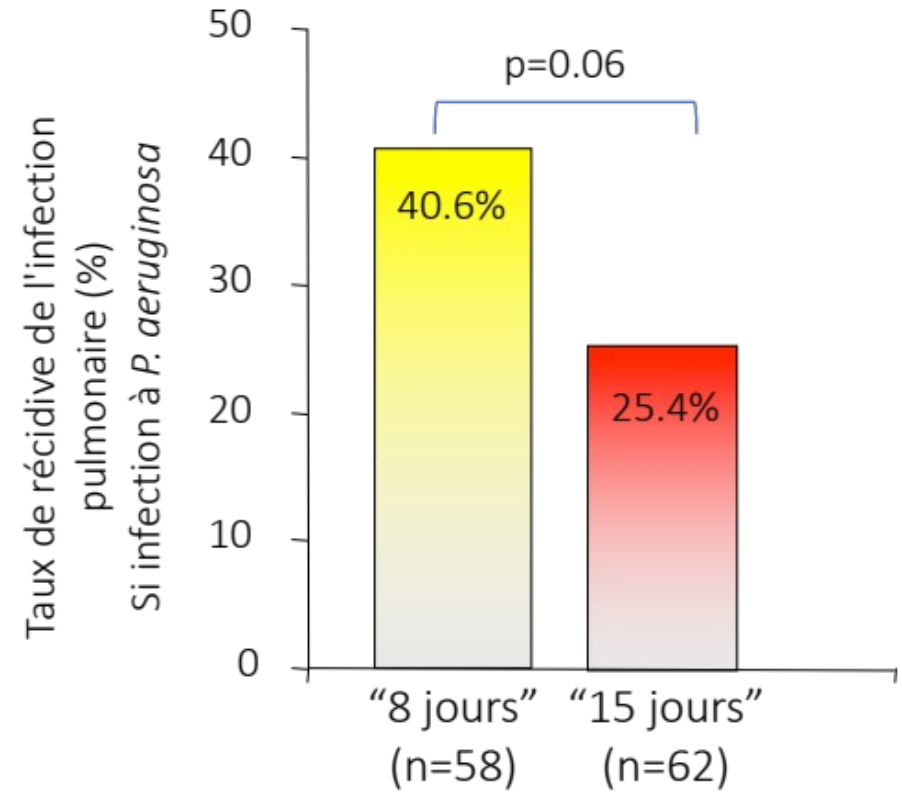
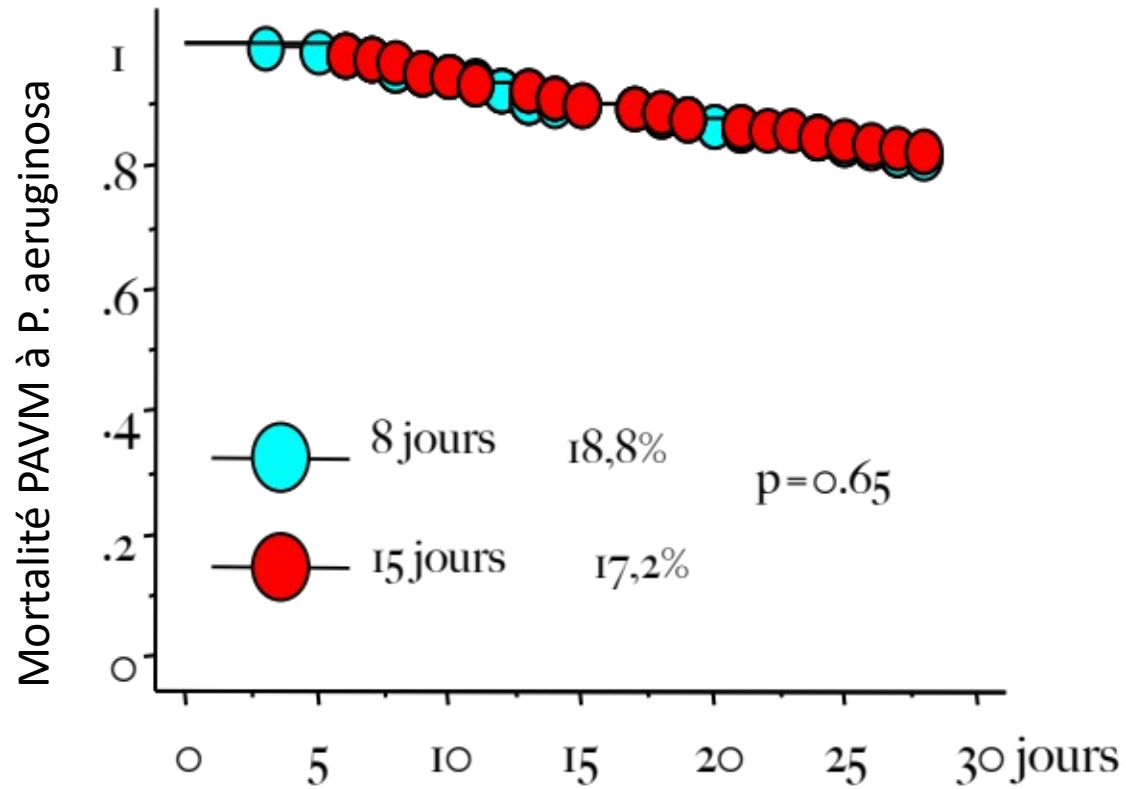
1. Présentation
2. Données épidémiologique (Monde / France / CNR)
3. Antibiogramme & Résistance : comment interpréter ?
4. La Multirésistance : épidémiologie et impact
5. Mono ou Bithérapie ?
6. 7 ou 14 jours ?
7. Intérêt Nouvelles molécules ?
 - i. Ceftolozane-tazobactam
 - ii. Ceftazidime-avibactam
 - iii. Meropénème-Vaborbactam
 - iv. Imipénème-Relebactam
 - v. Cefiderocol
8. Comment je traite mon infection à Pseudomonas



PAVM à *P. aeruginosa* : 7 versus 14 jours

Même outcome mais plus de récurrences

Comparison of 8 vs 15 Days of Antibiotic Therapy for Ventilator-Associated Pneumonia in Adults
A Randomized Trial



PAVM à *P. aeruginosa* 7 vs 14 ?

20 ans après Chastre et al

Comparison of 8 versus 15 days of antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized, controlled, open-label trial

- N = 186 patients
- infériorité non prouvée Mais faible puissance d'étude

Datas :

- Pop Hétérogènes ..
- Posologies ?
- Bithérapies ..
- ATB adaptée initiale ?
- % MDR ?
- ATB inadaptées 10%
- Durée entre arrêt ATB et extubation

Table 2 Primary outcome and its components, according to study group

Outcome or event	15-day group (N = 98)	8-day group (N = 88)	Difference (90% CI)
Death or PA-VAP recurrence rate at day 90 during hospitalization in the ICU in ITT population—no. (%)	25/98 (25.5)	31/88 (35.2)	9.7% (− 1.9–21.2%)
Death or PA-VAP recurrence rate at day 90 during hospitalization in the ICU in PP population—no. (%)	22/80 (27.5)	29/72 (40.3)	12.8% (− 0.4–25.6%)
PA-VAP recurrence rate during hospitalization in the ICU in ITT population—no. (%)	9/98 (9.2)	15/88 (17)	7.9% (− 0.5–16.8%)

PA-VAP, pseudomonas aeruginosa ventilator-associated pneumonia; ICU, Intensive Care Unit; PP, per protocol; ITT, intention-to-treat

Table 3 Secondary outcomes, according to study group

Outcome or event	15-day group (N = 98)	8-day group (N = 88)	Difference (95% CI)
Duration of mechanical ventilation, days ^a	25 (15.5–35)	22 (12–41)	− 3 (− 9 to 5)
Duration of ICU stay, days	34 (23–56)	34 (20–54)	0 (− 7 to 6)
Exposure to antibiotics during ICU stay, days	23 (15–34)	18 (11.5–28.5)	− 5 (− 9 to 0)
Number of extra pulmonary infections during ICU stay ^a	1 (0–2)	1 (0–2)	0 (− 1 to 1)
Acquisition of MDR pathogens during ICU stay—no. (%)	24/97 (24.7)	17/84 (20.2)	− 4.5% (− 16.8 to 8.3%)

Data are no. (%) or median (IQR)

ICU, intensive care unit; MDR, multidrug-resistant

^a Data available: n = 96 in “15-day” group, n = 84 in “8-day” group

CCL 7 vs 14 jours ?

R3.5 – Il ne faut pas prolonger plus de 7 jours la durée du traitement antibiotique pour les pneumonies associées aux soins, y compris pour les pneumonies à bacille à Gram négatif non fermentant

en dehors de certaines situations

(immunodépression, empyème, pneumonie nécrosante ou abcédée)

GRADE 1-, ACCORD FORT

- 
1. Contrôle de la source +++ : Sinon résistance, mauvaise évolution, récurrence
 2. Considérer ou Reverser le déficit immunitaire inné (Neutropénie, Barotraumatisme, etc)

Bithérapie ou Monothérapie ?

ATB
Adaptée

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

**Si Facteurs de risque MDR
Bithérapie initiale**

Garnacho et al, 2007

Poursuivre la bithérapie ?
Souche MDR / DTR / XDR
et résistance induite ?

7 ou 14 jours ?

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

7 jours au prix de récidence

14 jours si

1. Immunodéprimé
2. Pleuro-Pneumonie
3. Abscess ..

Chastre et al, 2003

Source control ?
Quel Immunodéprimé ?
Neutropénie/altération barrière
épithéliale
Evolution- extubation ?

Bactériémie à Pseudomonas aeruginosa : 7 vs 14 jours

ORIGINAL ARTICLE

Antibiotic Treatment for 7 versus 14 Days in Patients with Bloodstream Infections

The BALANCE Investigators, for the Canadian Critical Care Trials Group, the Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada Clinical Research Network, the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group, and the Australasian Society for Infectious Diseases Clinical Research Network

Review

Short versus prolonged duration of therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia: a systematic review and meta-analysis

N. Ranganath^{a,*}, L.C. Hassett^b, O.M.A. Saleh^a, Z.A. Yetmar^{a,c}

EU

Clinical Trials

Easy Understand

#1 Clinical Trials Search in Europe

Select region:

EU

FR

IT

DE

ES

AT

PL

RO

Find a Clinical Trial

Rare Diseases Treatments

Resources for Patients

For Sites and Sponsors

About Us

Contact us

Clinicaltrials.eu

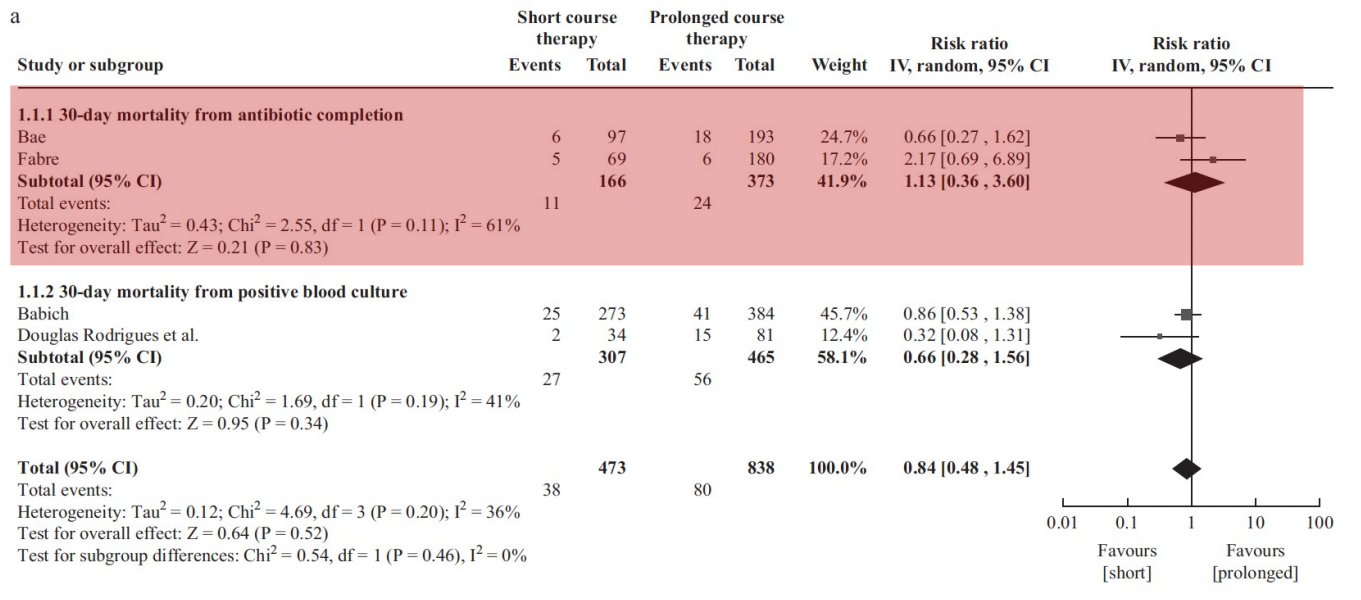
Trial search

Infection Pseudomonas aeruginosa

Study on the Effectiveness and Safety of 7 vs. 14 Days of Antibiotic Treatment with Meropenem for Patients with Pseudomonas Aeruginosa Blood Infection

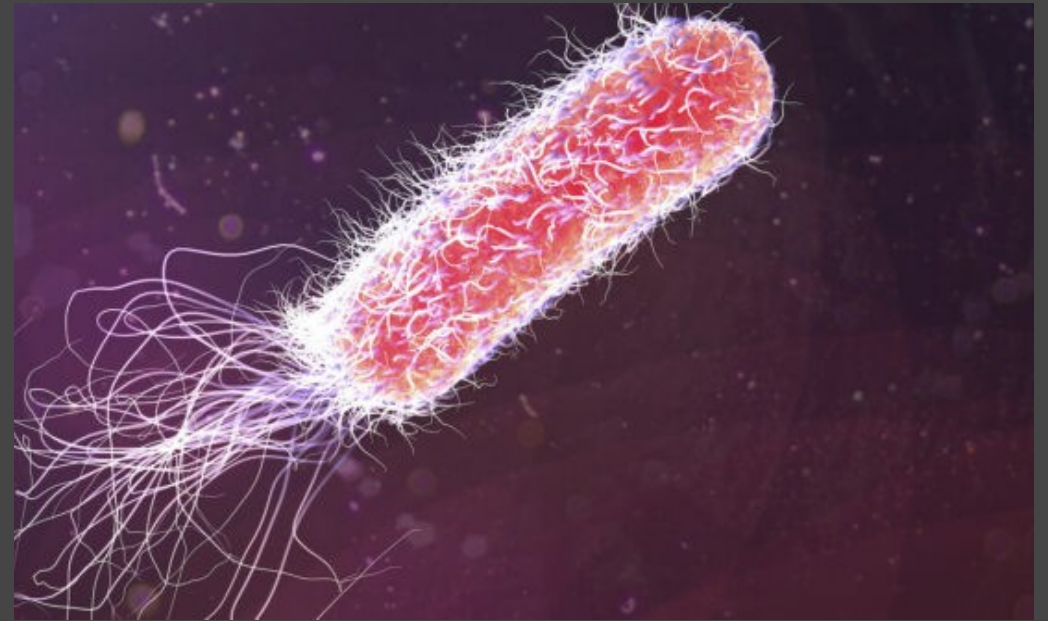
Most commonly isolated pathogens in blood cultures — no. (%)

<i>Escherichia coli</i>	1582 (43.8)	805 (44.4)	777 (43.3)
<i>Klebsiella</i> species	552 (15.3)	273 (15.0)	279 (15.6)
<i>Enterococcus</i> species	250 (6.9)	119 (6.6)	131 (7.3)
Coagulase-negative staphylococci	174 (4.8)	81 (4.5)	93 (5.2)
<i>Pseudomonas</i> species	170 (4.7)	80 (4.4)	90 (5.0)

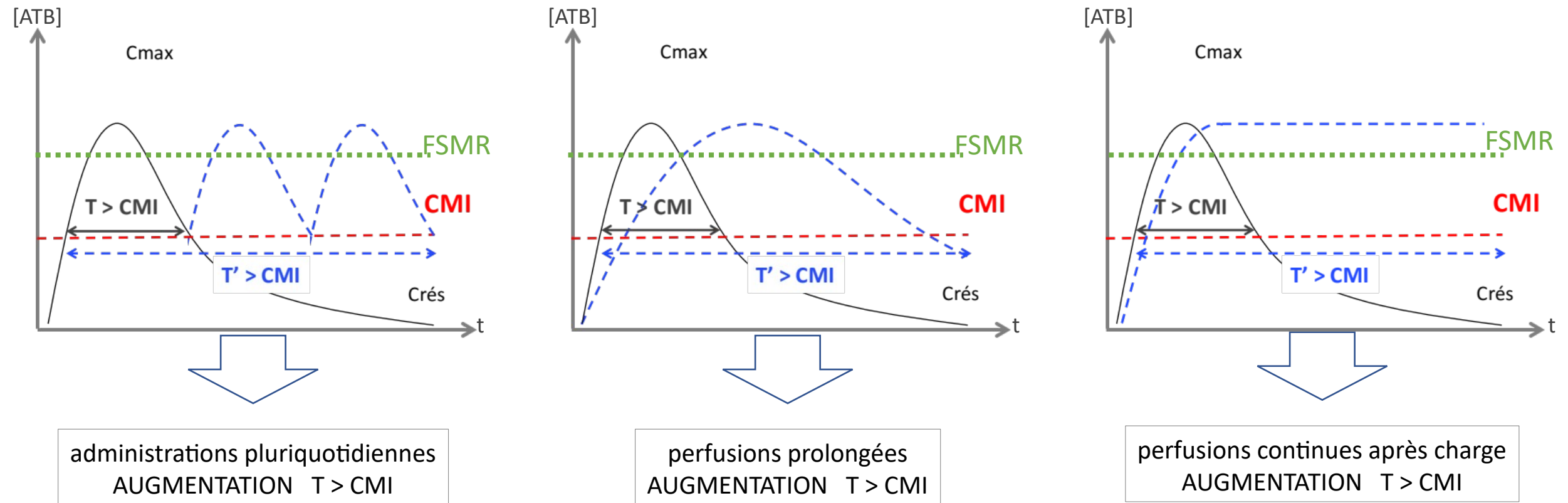


PLAN

1. Présentation
2. Données épidémiologique (Monde / France / CNR)
3. AntibioGramme & Résistance : comment interpréter ?
4. La Multirésistance : épidémiologie et impact
5. Mono ou Bithérapie ?
6. 7 ou 14 jours ?
7. Les « antibiotiques socles »
8. Intérêt Nouvelles molécules ?
 - i. Ceftolozane-tazobactam
 - ii. Ceftazidime-avibactam
 - iii. Meropénème-Vaborbactam
 - iv. Imipénème-Relebactam
 - v. Cefiderocol
9. Comment je traite mon infection à Pseudomonas



Optimisation β -lactamines : perfusions prolongées et continues



1. Eviter la selection des souches résistantes (CMI élevées)
2. Optimiser la diffusion
3. Volume distribution augmentée (Neutropénie, Réa, Brûlés, etc.)

Optimisation β -lactamine : Cefépime prolongée

Infections à *P. aeruginosa*

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

- ✓ Extended infusion was associated to
 - ✓ Diminution mortalité (20% vs 3%; $p=0.03$).
 - ✓ Diminution DMS-3.5 jours

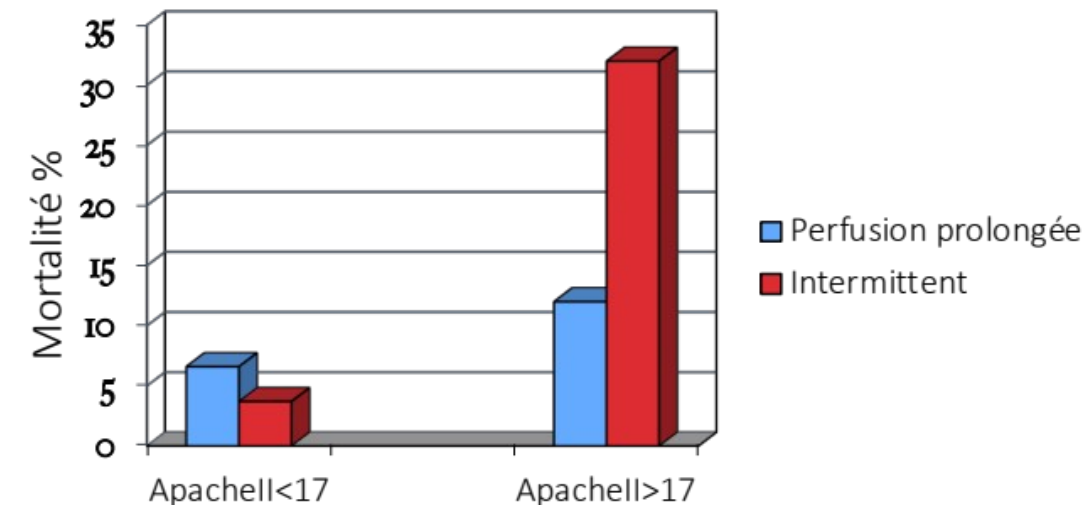
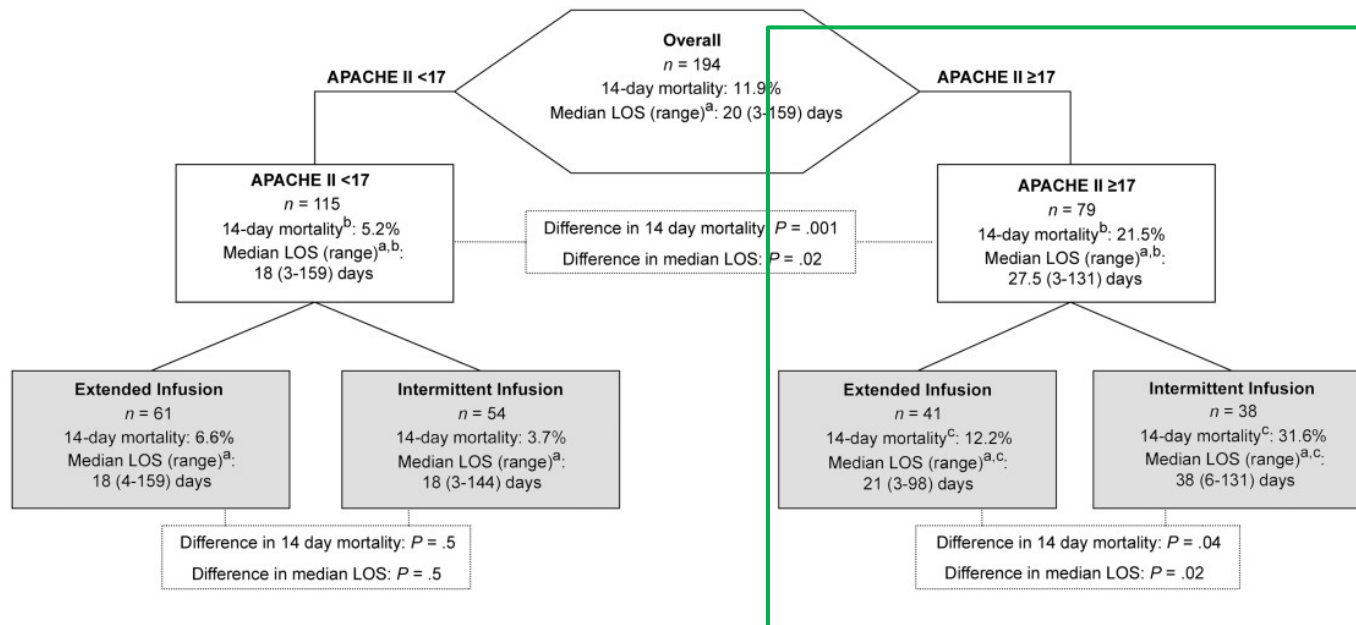
Clinical or economic outcome	Infusion treatment ^a		<i>P</i> ^b
	Intermittent (<i>n</i> = 54)	Extended (<i>n</i> = 33)	
Mortality	11 (20)	1 (3)	0.03
LOS			
Hospital	14.5 (6–30)	11 (7–20)	0.36
Infection related	12 (6–21)	10 (6–16)	0.45
ICU	18.5 (5.5–32.5)	8 (4–20)	0.04
Duration (days) of mechanical ventilation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

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

Optimisation β -lactamine : PIP/TAZ (Tazocilline®) prolongée

Perfusions prolongées 4g sur 4h / 8h

infections à *P. aeruginosa*



Beta-Lactamines : Perfusions prolongée vs. intermittente dans les infections à *P. aeruginosa*

Modalités :

✓ Continue ou ≥ 3 h

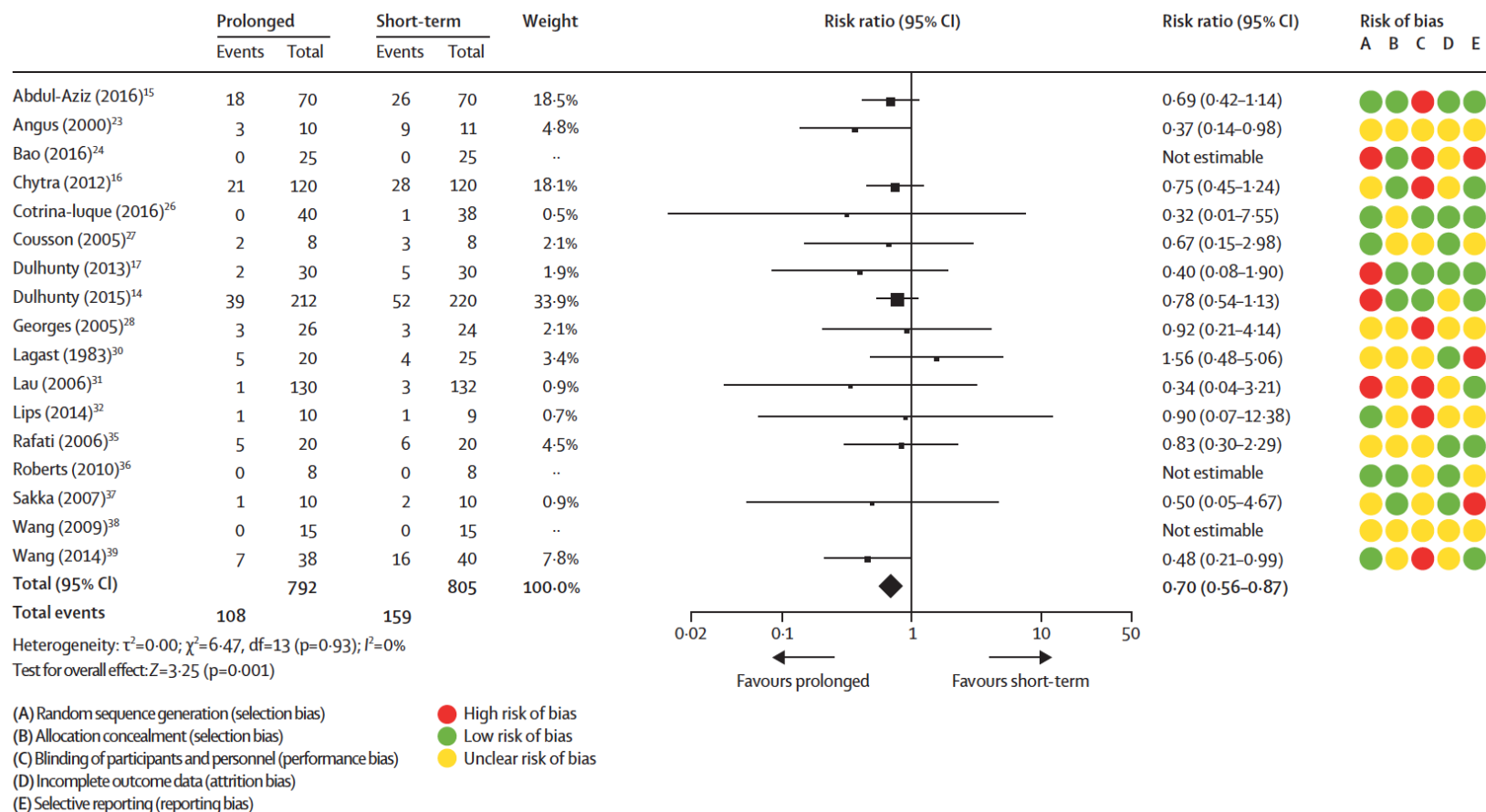
versus

✓ Intermittente (≤ 60 min)

✓ 2196 articles analysés

✓ 22 études incluses

✓ 1876 patients



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

Fluoroquinolones en monothérapie pour les infections à *P. aeruginosa*

- ✓ Retrospective
- ✓ 1 an
- ✓ Taipei General Hospital
- ✓ 105 patients
 - 78 Béta-Lactamines
 - 27 FQ (20 Cipro et 7 Levo)
- ✓ **Type d'infection**
 - Bactériémie sur KT (39.0%)
 - UTI (37.1%)

Contrôle de la source

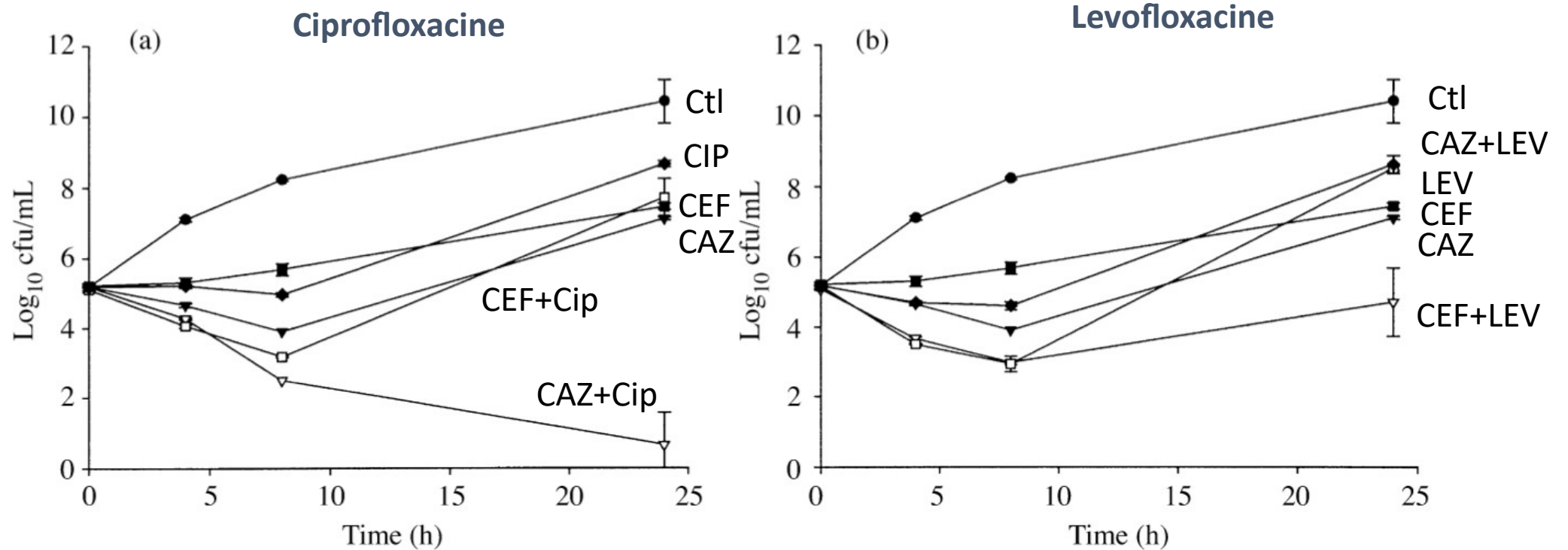
Is fluoroquinolone monotherapy a useful alternative treatment for *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia?

Outcome	Total (N= 105)	Fluoroquinolone group (N= 27)	Beta-lactam group (N= 78)	P value
28-day mortality	28 (26.7)	3 (11.1)	25 (32.1)	0.062
Bacteraemia-associated mortality	21 (20.0)	3 (11.1)	18 (23.1)	0.289
In-hospital mortality	35 (33.3)	5 (18.5)	30 (38.5)	0.097
Duration of definitive therapy, days ^a	11.5 ± 4.9	11.6 ± 4.6	11.5 ± 5.1	0.731

Fluoroquinolone might be an alternative to beta-lactam as a definitive monotherapy for *P. aeruginosa* bacteraemia provided they are active *in vitro*

Fluoroquinolones en bithérapie.. Au dela de prévenir la résistance dans les infections à *P. aeruginosa*

✓ Souche de *Pseudomonas aeruginosa* « 00-14 » **résistante au Fluoroquinolones CMI 2:32**



Association :
CAZ & Ciprofloxacin : Synergique à 24h
CEF & Levofloxacin : Synergique à 24h

Fluoroquinolones en bithérapie.. Prévention de la résistance ?

24-h AUC/MIC ratio	Patients with resistance/total patients (%)			
	Ciprofloxacin therapy		β -Lactam therapy	
	<i>Pseudomonas</i>	Other GNB	<i>Pseudomonas</i>	Other GNB
<100	10/10 (100)	2/4 (50)	2/3 (67)	
≥ 100	2/8 (25)	2/28 (7)	2/3 (67)	10/28 (36)
<i>P</i>	.002	.07	2/3 (67)	

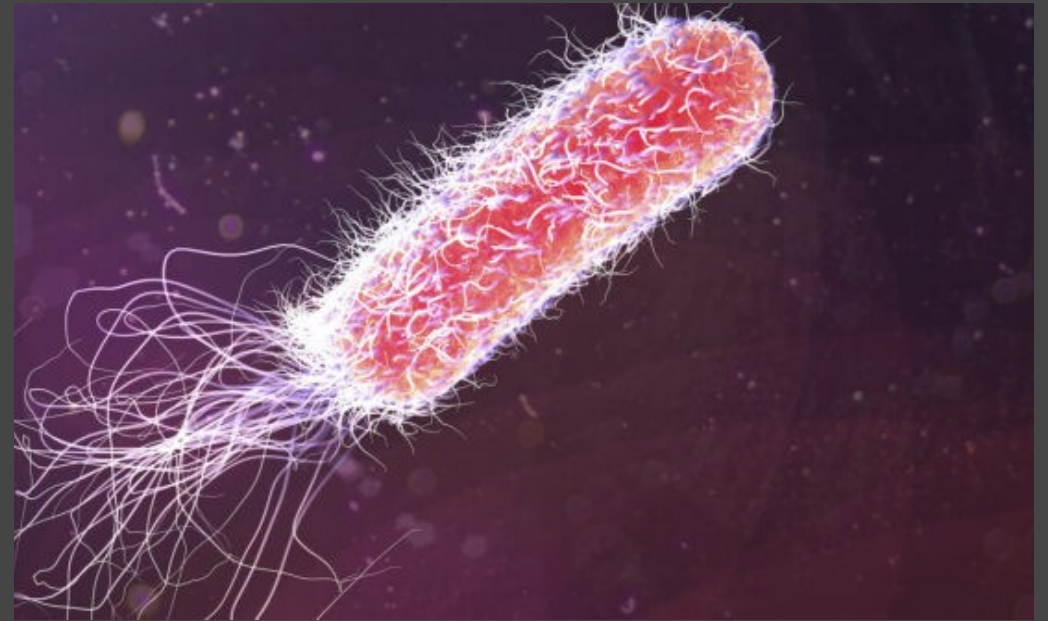
AUC/CMI_{24h} = Meilleur
marqueur pour
Prévention
Sélection des mutants
Résistants des FQ (pour
les BGN)



- ✓ FQ : Utilisation des antibiotiques à FORTES DOSES ++++
- ✓ Intérêt de la DELAFLOXACINE dont AUC/CMI_{24h} pour les BGN est à 15

PLAN

1. Présentation
2. Données épidémiologique (Monde / France / CNR)
3. Antibiogramme & Résistance : comment interpréter ?
4. La Multirésistance : épidémiologie et impact
5. Mono ou Bithérapie ?
6. 7 ou 14 jours ?
7. Les antibiotiques « socles »
8. Intérêt Nouvelles molécules ?
 - i. Ceftolozane-tazobactam
 - ii. Ceftazidime-avibactam
 - iii. Meropénème-Vaborbactam
 - iv. Imipénème-Relebactam
 - v. Cefiderocol
9. Comment je traite mon infection à Pseudomonas



Antibiotiques avec une activité contre *P. aeruginosa*



β -lactamines

-  Aztréonam
-  Ceftazidime
-  Céfépime
-  Imipénème-Cilastatine
-  Méropénème
-  **Ceftobiprole-medocaril**
-  **Cefiderocol**

β -lactamines + Inhibiteur

- Pipéracilline + tazocilline
- **Ceftolozane + tazobactam**
- **Ceftazidime + avibactam**
- **Imipénème-Ci + Rélébactam**
- **Méropénème + Vaborbactam**
- *Céfépime + Taniborbactam*
- *Céfépime + entazobactam*
- *Céfépime + Zidébactam*

Aminosides

- Gentamicine
- tobramycine
- amikacine

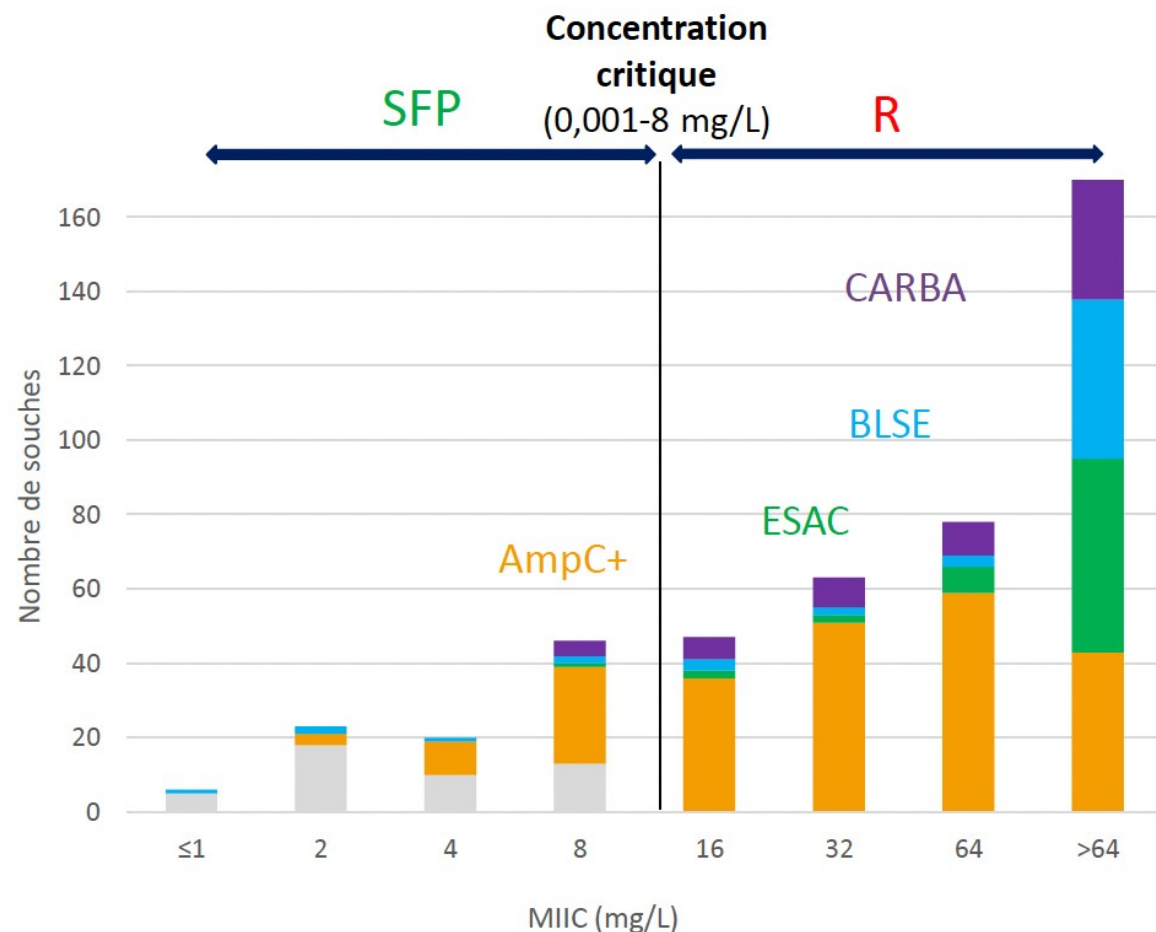
Fluoroquinolones

- ciprofloxacin
-  lévofloxacin
-  **delafloxacin**

Autres

- colistine
- fosfomycine

Distribution des CMI à la Ceftazidime selon les mécanismes de résistances

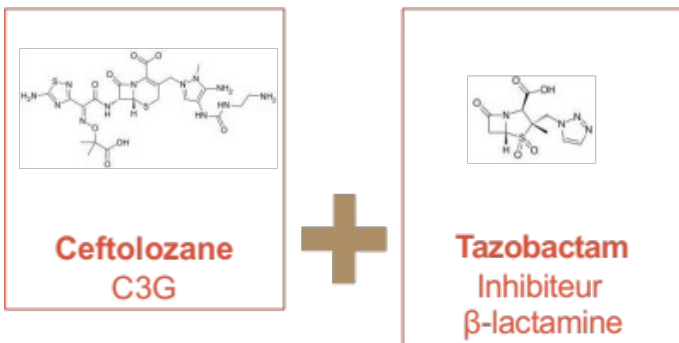


(n=507 souches)

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

Ceftolozane-Tazobactam

Nouvelle « C3G »
+ Inhibiteur de β -lactamase



Espèce	[Critique] (mg/l)	
	S	R
Entérobactéries	≤ 2	> 2
<i>P. aeruginosa</i>	≤ 4	> 4
non liées à l'espèce	≤ 4	> 4

- Classe : **nouvelle** céphalosporine de « 3^{ème} génération » + inhibiteur de β -lactamase

- Ceftolozane 1000 mg** Spectre = ceftazidime
 - Vitesse de bactéricidie meilleure
 - Liaison forte PBP1b, 1c, 2, 3
 - Affinité diminuée PBP4** $\rightarrow$ pas induction AmpC
 - Stabilité vis-à-vis des céphalosporinases hyperproduites meilleure
 - Activité sur *P.aeruginosa* 8 à 16 fois supérieure
 - Activité moindre sur les E-BLSE

- Tazobactam 500mg** = inhibiteur β -lactamine structuellement apparentée aux pénicillines,

Faible **liaison aux protéines** : 20%

Coefficient extraction HD^{4h} : 60%

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

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

Ceftolozane-Tazobactam

Inactif sur Carbapénémase

☐ Bactéries à Gram négatif : • Entérobactéries dont E-BLSE - Classe A : TEM, SHV, CTX-M - Classe D : OXA-BLSE • <i>Pseudomonas aeruginosa</i> • OprD • Efflux		Classe A	Classe B	Classe C	Classe D
		Sérine-β-lactamases	Métallo-β-lactamases	Céphalosporinases	Oxacillinases
	Chromosomiques	Pénicillinases		AmpC non inductible AmpC inductible AmpC déréprimée	
	Plasmidiques	TEM, SHV			OXA spectre étroit
		BLSE : TEM, SHV, CTX-M			BLSE : OXA-BLSE
		Carbapénémases : KPC, GES	Carbapénémases : VIM, IMP, NDM-1		Carbapénémases : OXA-48
☐ Bactéries à Gram positif : streptocoques • <i>S. anginosus</i>, <i>S. constellatus</i>, <i>S. salivarius</i>					
☐ Anaérobies: Mauvais					

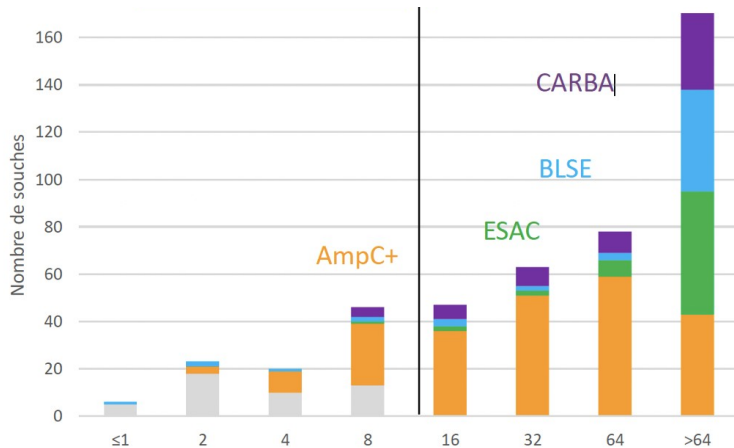
 Infections intra-abdominales compliquées

 Infections urinaires compliquées / Pyélonéphrites aiguës

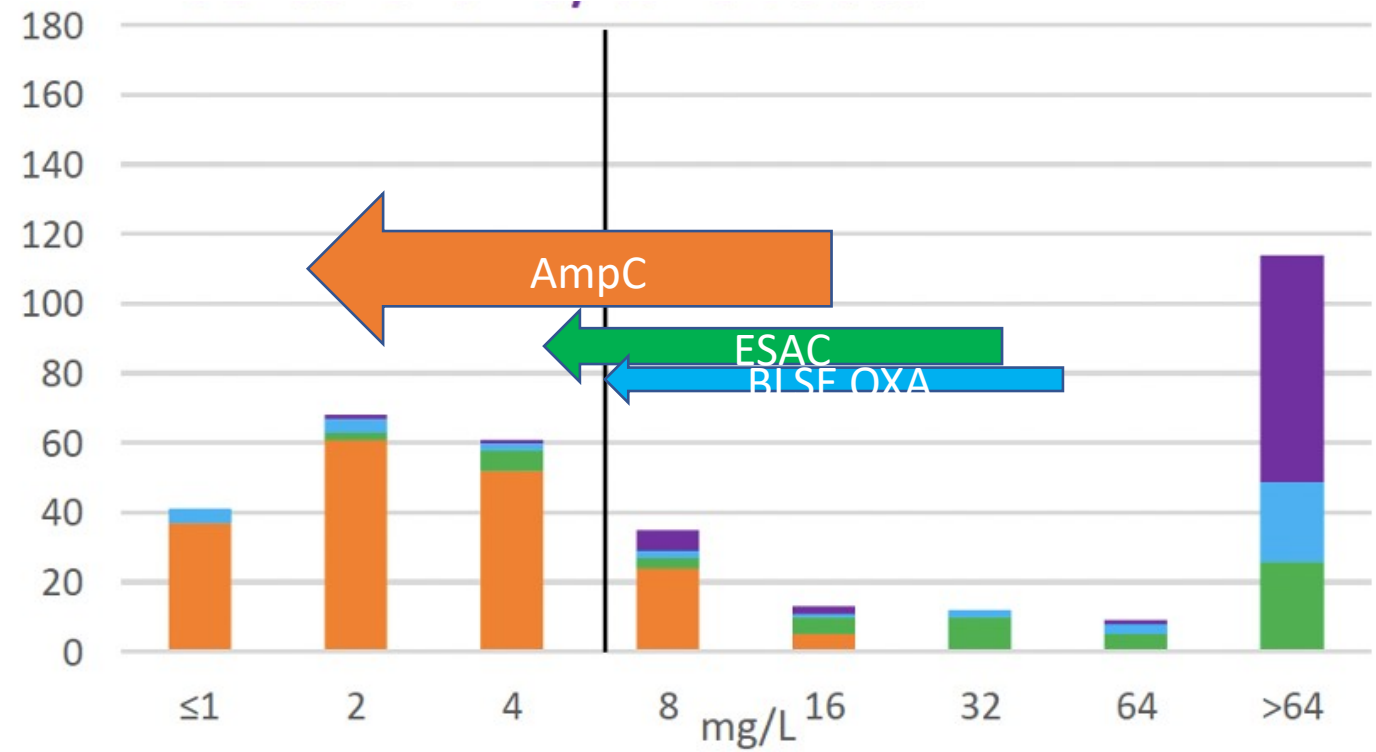
 infections respiratoires, PAVM

ceftolozane-Tazobactam : Céphalosporinases AmpC

Distribution souche selon sensibilité à la
CEFTAZIDIME

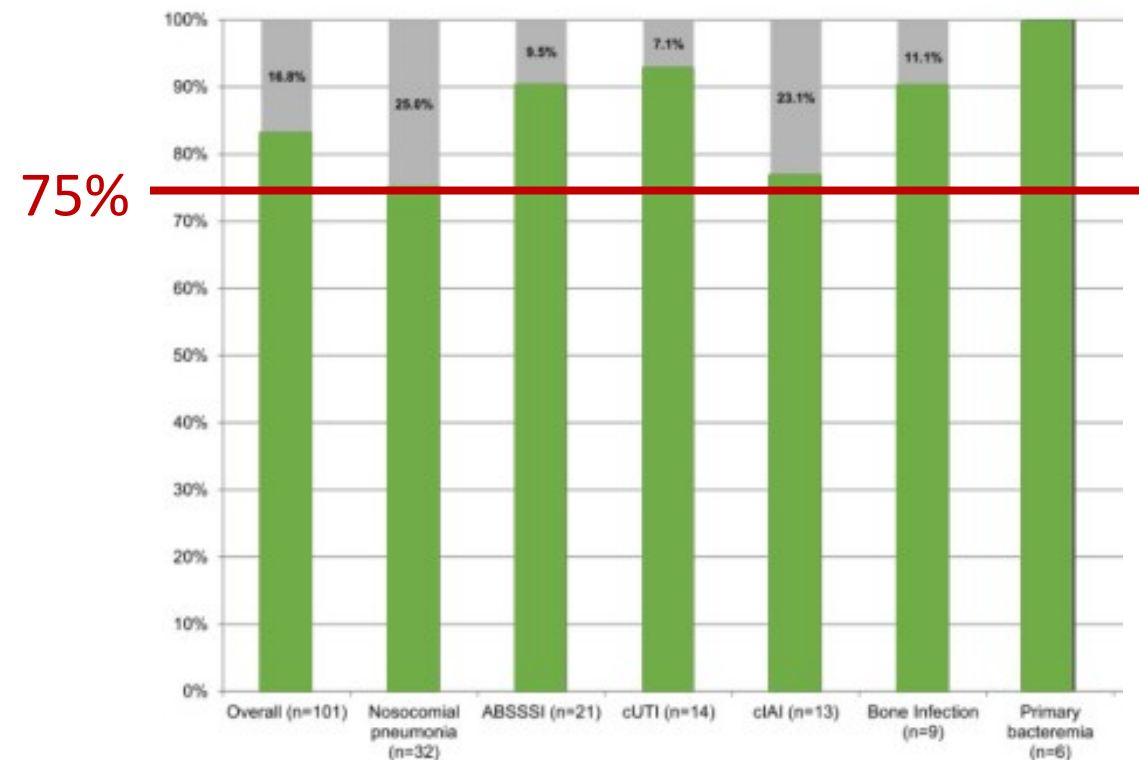
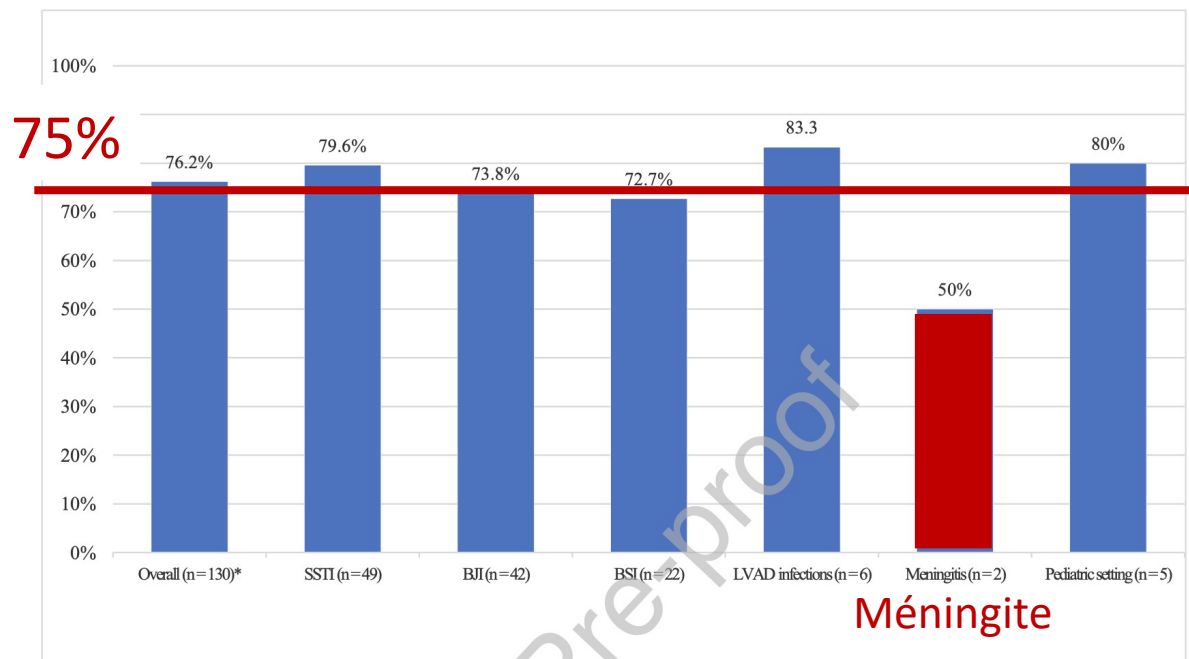


Distribution souche selon sensibilité au
CEFTOLOZANE - TAZOBACTAM



ceftolozane-Tazobactam : Efficacité *in vivo* hors urine, abdo et poumon

Posologie 1gr/500 mg. Toutes les 8 heures



ceftolozane-Tazobactam : Efficacité *in vitro* souches résistantes

Souches cliniques variées
de 2008-2016

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

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

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

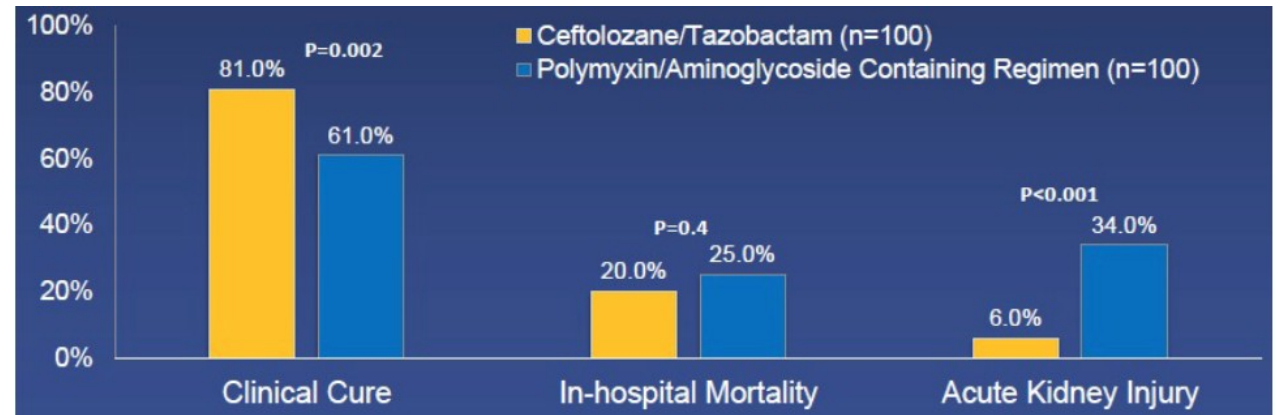
Organism (n)/antimicrobial agents	MIC ₅₀ (mg/L)	MIC ₉₀ (mg/L)	%S	%I	%R
<i>P. aeruginosa</i> , all (n = 3229)					
ceftolozane/tazobactam	0.5	1	98.3	0.8	0.9
amikacin	4	16	93.3	3	3.8
ceftazidime	4	32	83	6	11.0
ciprofloxacin	0.25	4	77.3	7.7	15.0
colistin	1	2	95.2		4.8
gentamicin	2	8	83.5	7.3	9.2
meropenem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

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

- Etude rétrospective multicentrique observationnelle
 - Cefto-tazo (100)
 - Polymixin ou aminoglycoside (100)
- Associations
 - Cefto-tazo: 15/100
 - Poly/amino: 72/100
- En faveur de cefto-tazo vs Poly/Amino

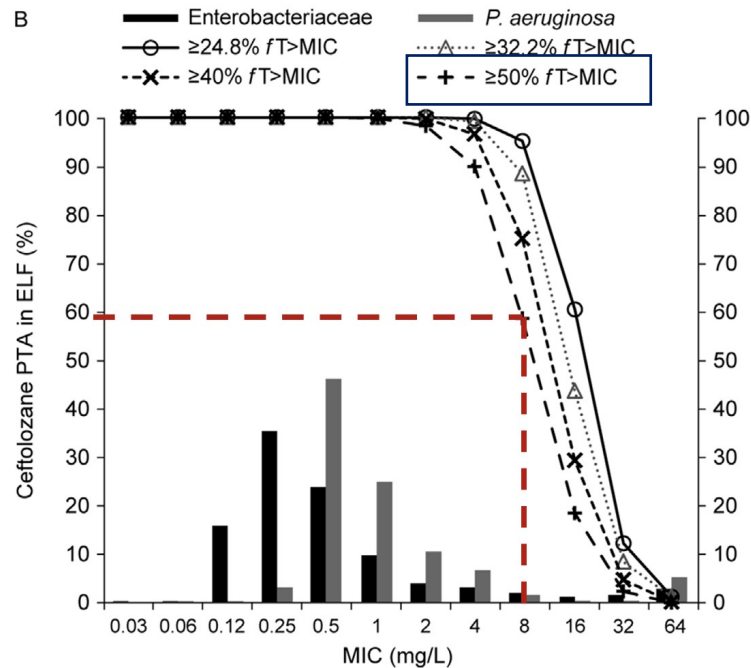
Covariate	Ceftolozane/ Tazobactam (N = 100)	Polymyxin/ Aminoglycoside (N = 100)	PValue
Severity of illness and infection-related variables			
Intensive care unit at infection onset	70	68	.76
No sepsis	14	11	.67
Sepsis	48	43	.57
Severe sepsis	15	23	.21
Septic shock	23	23	1.00
Severe sepsis or septic shock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

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

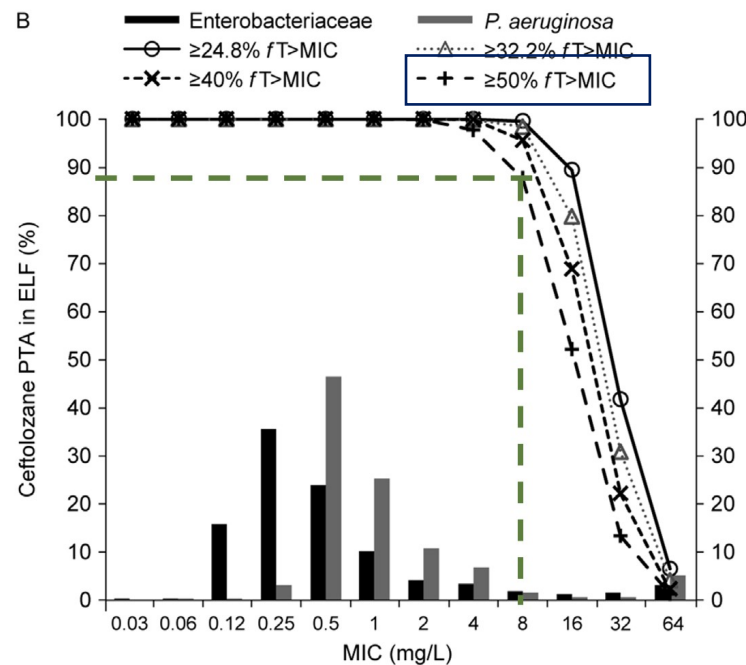


ceftolozane-Taz : Doubler les posologies dans les PAVM et infections respiratoires sévères

1000/500 mg x 3



2000/1000 mg x 3



✓ Rapport concentration
ceftolozane plasma/alvéole :
2/1

✓ R si CMI > 4 MG/L

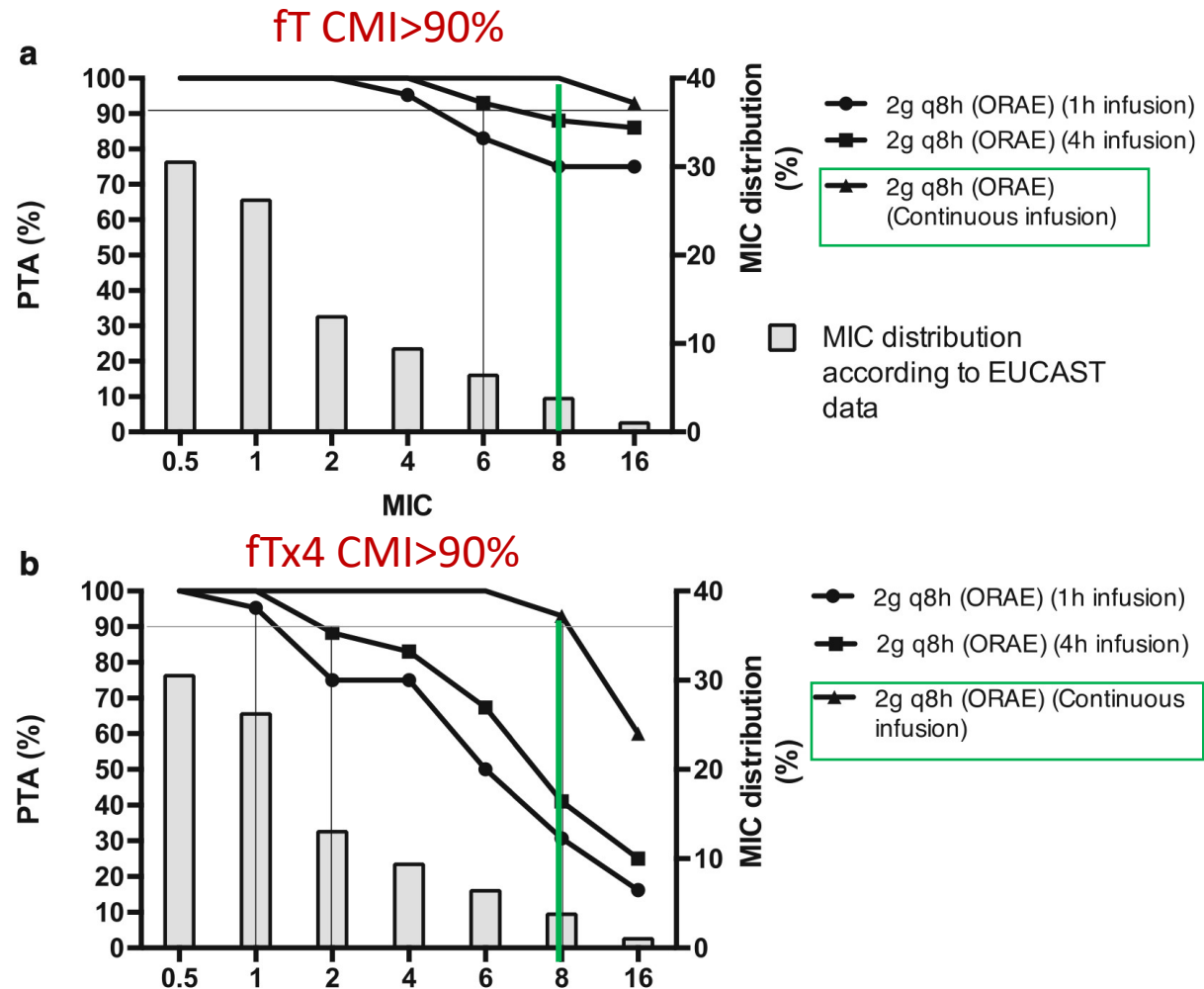
✓ Il faut x 2 la posologie dans
les PAVM

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

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

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

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



✓ R si CMI > 4 MG/L

✓ Idéalement $fT > 4-5 \times \text{CMI}$ pour bactéricidie optimale ET prévention mutants résistants

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Take Home Messages

1000/500 x 3 en perfusion continue .. BOF

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

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

Pseudomonas aeruginosa MDR / DTR

Pas activité sur Carbapénémase

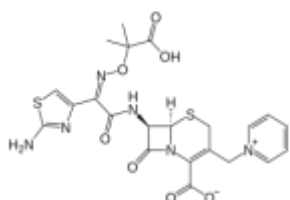
Dose élevée / Infection sévère : Succès et prévenir la résistance ?

Bithérapie prolongée si CMI élevée : prévenir résistance ?

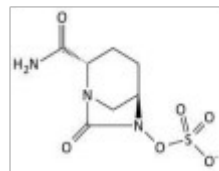
Ceftazidime-avibactam

C3G

+ nouvel inhibiteur de β -lactamase



Ceftazidime
C3G



Avibactam
Inhibiteur
non β -lactamine

2g



0.5g

- Classe : **céphalosporine de troisième génération + nouvel inhibiteur de β -lactamase**
 - Mode d'action : ratio 4/1
 - Diffusion Méningée : 40 % des concentrations sériques
 - **Avibactam** = **inhibiteur non β -lactamine**, inhibant de nombreuses β -lactamases par liaison réversible au site actif des β -lactamases
- Pas d'activité intrinsèque anti-bactérienne

Espèce	[CC](mg/l)	
	S	R
Entérobactérie	≤ 8	> 8
<i>P. aeruginosa</i>	≤ 8	> 8

Faible **liaison aux protéines** : 5-20%

Coefficient extraction HD^{4h} : 55%

Diffusion dans le **film alvéolaire** = 30%

Perfusion continue : OUI stable à 25°C pendant 12h

Ceftazidime-avibactam

		Classe A	Classe B	Classe C	Classe D
☐ BGN: Entérobactéries - E-BLSE - certaines EPC <i>P. aeruginosa</i>		Sérine- β -lactamases	Métallo- β -lactamases	Céphalosporina ses	Oxacillinases
	Chromo	Pénicillinases		AmpC	
	Plasm	TEM, SHV		AmpC plasmidique	OXA spectre étroit
		BLSE : TEM, SHV, CTX-M			BLSE : OXA- BLSE
		Carbapenemase KPC	Carbapénèmases : VIM, IMP, NDM-1		OXA-48

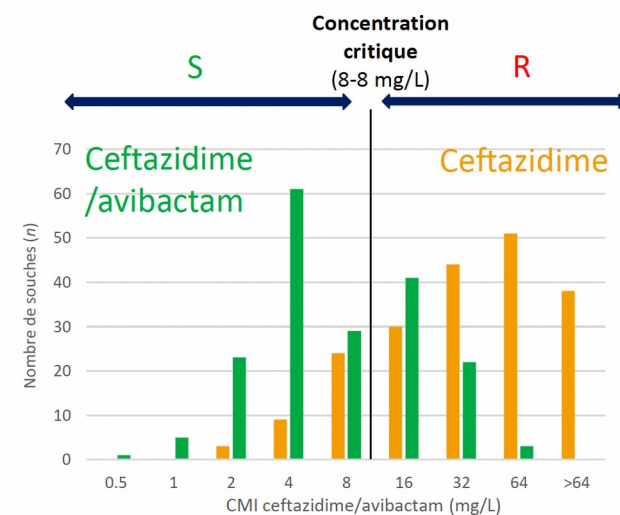
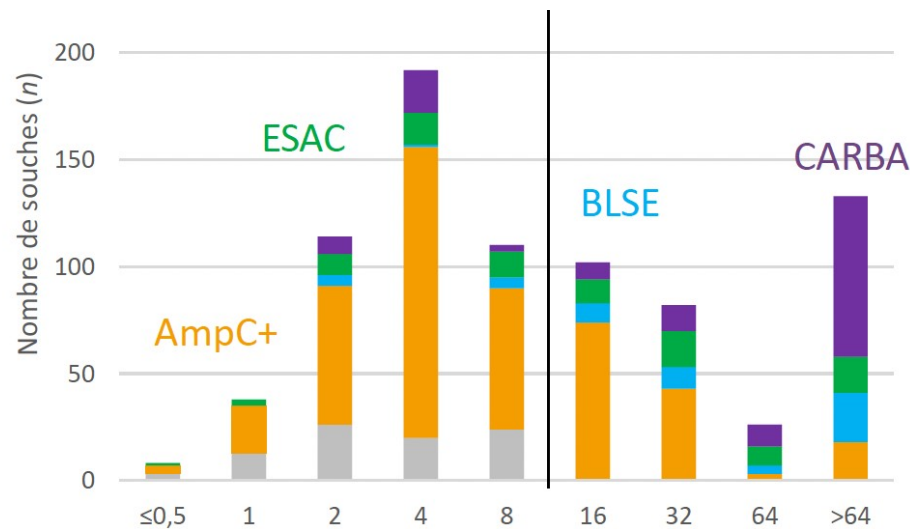
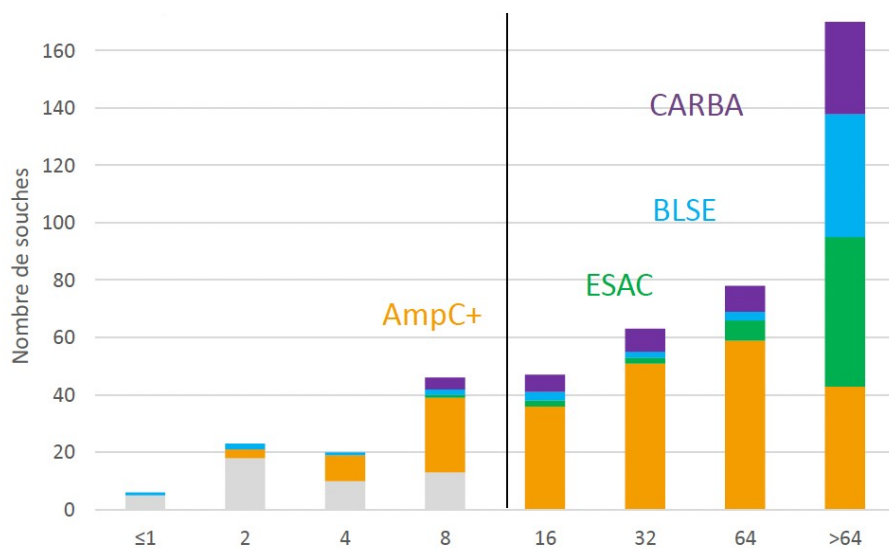
☐ Inactif sur :

- ☐ *S.aureus*, *Enterococcus spp.*
- ☐ *Acinetobacter* ?
- ☐ Carbapénèmases de **classe B**

Ceftazidime-avibactam : Rattrapage ampC – BLSE- ESAC

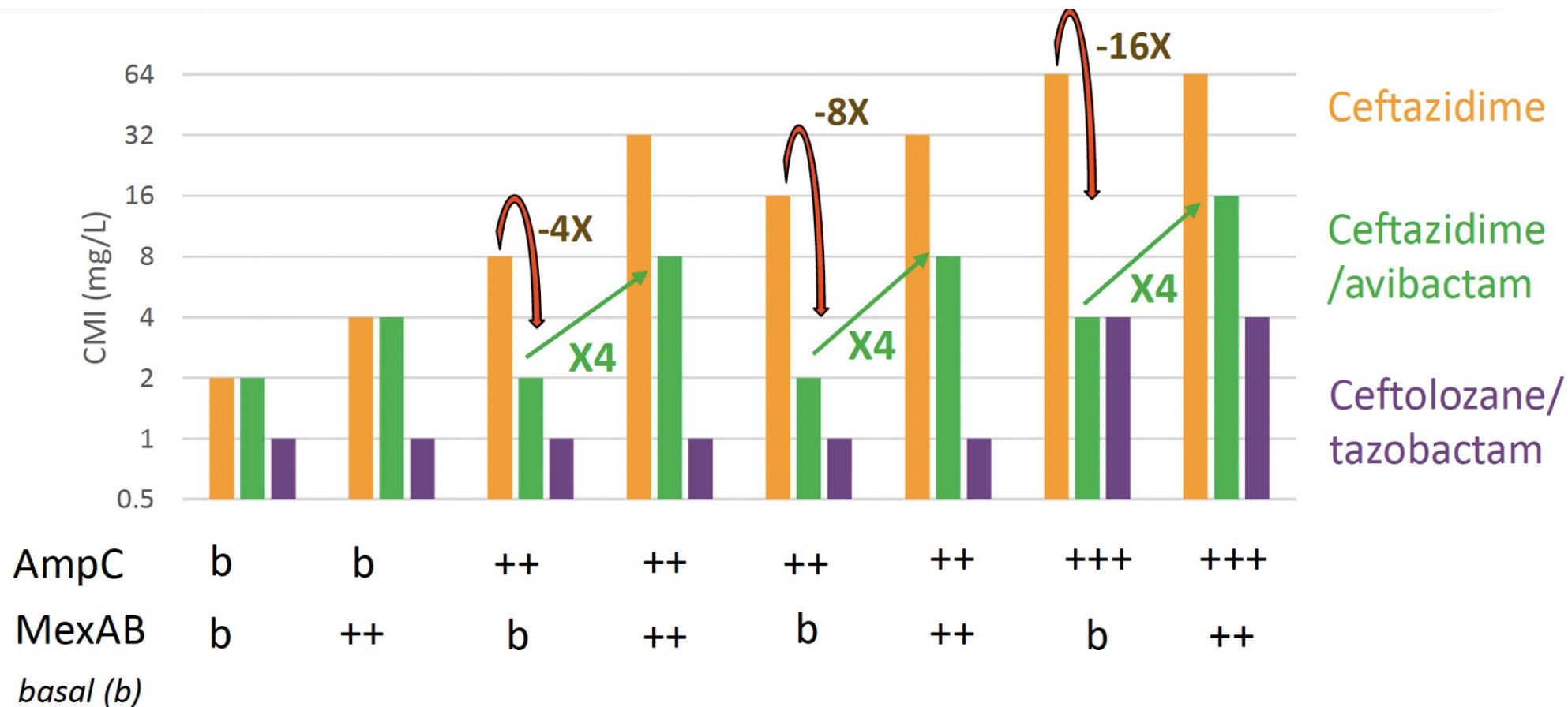
Ceftazidime

Ceftazidime-avibactam



Avibactam : Substrat de l'efflux MexAB-oprM

Ceftolozane ne l'est pas ...



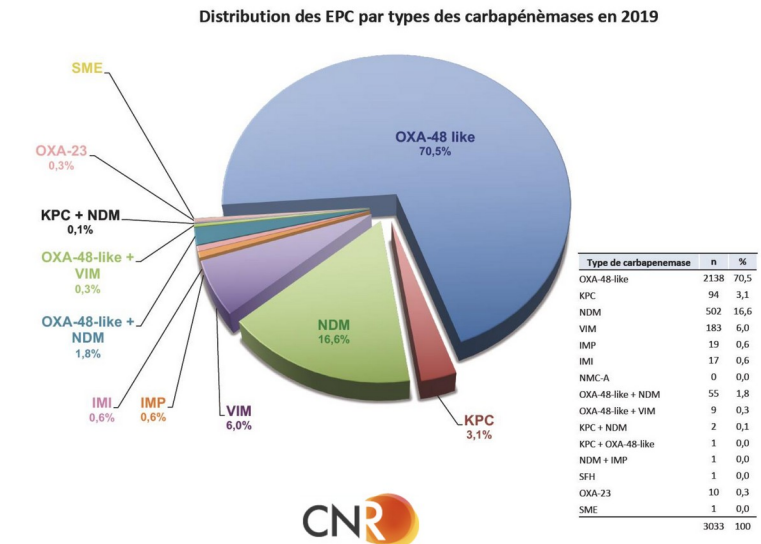
Cefta/Avi : Risque d'émergence de résistance si CMI proche Breakpoint → Bithérapie si CMI élevée?

	MIC (µg/mL) (category*)	
Antimicrobial Agent	PA-1	PA-2
amikacin	≤8 (S)	≤8 (S)
gentamycin	8 (I)	8 (I)
ampicillin	>32 (R)	>32 (R)
ampicillin/sulbactam	>32 (R)	>32 (R)
cefoperazone/sulbactam	>64 (R)	>64 (R)
piperacillin/tazobactam	>128 (R)	>128 (R)
cefixime	>4 (R)	>4 (R)
cefepime	>32 (R)	>32 (R)
cefotaxime	>128 (R)	>128 (R)
ceftazidime	>128 (R)	>128 (R)
ceftazidime/avibactam[#]	4 (S)	>256 (R)
ceftolozane/tazobactam [#]	>32 (R)	>32 (R)
aztreonam [#]	>32 (R)	>32 (R)
cotrimoxazole	>80 (R)	>80 (R)
meropenem	>16 (R)	>16 (R)
imipenem	>16 (R)	>16 (R)
colistin	≤2 (S)	≤2 (S)
nitrofurantoin	>128 (R)	>128 (R)
fosfomycin	>256 (R)	>256 (R)
ciprofloxacin	>4 (R)	>4 (R)

Infection urinaire à *P. aeruginosa*

- Souche PA1 : avant
- Traitement par CAZ-AVI
- Souche PA2 : après
- **Souche PA1 & PA2 :**
 - Variant OprD
 - Céphalosporinase AmpC
 - Carbapénémase KPC-2
 - Efflux MexAB-OprM

R>8



D179Y substitution in the omega-loop of KPC-2 (designated KPC-33 variant) has been associated with CAZ/AVI resistance

Expérience partagée ici Au CHU

Cefta/Avi : Perfusion continue à Haute dose

Short Communication

Continuous infusion, therapeutic drug monitoring and outpatient parenteral antimicrobial therapy with ceftazidime/avibactam: a retrospective cohort study

- Rétrospectifs
- 10 patients
- 60% de *P. aeruginosa* MDR
- CMI CZA = 2-8 +++
- Monothérapie

Posologie : 4000/1000 mg toutes les 12 heures continue
4 à 5x CMI dans le plasma
Et
Eviter la sélection de mutants résistants

Patient	Type of infection	Type of organism(s)	Daily dose of CAZ/AVI (g)	CAZ/AVI MIC (mg/L)	Mean CAZ plasma conc. by TDM (mg/L)
1 ^a	BJI	KPC-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i>	10	2	35.1
2	cUTI and bacteraemia	KPC-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i>	7.5 for 18 days 5 for 5 days	8	47.6 44.6
3 ^a	VAP and empyema	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10	8	84.3
4 ^a	VAT	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5	8	82.0
5	VAT	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10	0.5	124
6 ^a	cIAI	<i>Enterobacter aerogenes</i>	5	6	≥80
7	VAP	ESBL-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> and <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10	ESBL-producing <i>K. pneumoniae</i> , 1 <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , 2	76.2
8	cUTI (prostatitis)	ESBL-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i>	5	0.25	17.6
9	PJI and bacteraemia	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 for 3 days 7.5 for 5 days 10 for 4 days	4	51.5 48.1 63.6
10	cIAI and bacteraemia	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10	2	67.4
Median (IQR)			10 (5-10)	2 (1.5-7)	63.6 (47.6-80)

- 80% guérison clinique
- 90% éradication
- 10% mortalité

Take Home Messages



Infections **intra-abdominales compliquées**



Infections des **voies urinaires compliquées** dont pyélonéphrites



Pneumonies nosocomiales dont les pneumonies nosocomiales acquises sous ventilation mécanique (PAVM)



Infections dues à des **bactéries aérobies à Gram négatif** chez des patients adultes pour qui les options thérapeutiques sont limitées

2000/500 mg toutes les 8 heures sur 2 heures

Perfusion continue 4000/500 par 12 heures $\text{ft} > 5 \times \text{CMI}$

NE PAS UTILISER EN REMPLACEMENT DES CARBAPENEMES

Activité contre B-lactamase classe A (KPC), classe C (AmpC) et classe D (OXA)

Pas d'activité sur métallo-bétalactamases

Attention CMI élevée (2-4) : risque induction résistance mutation : bithérapie si CMI élevée ? Dose ?

Meropenem-Vaborbactam & Imipénème-Ci-Relebactam

Meropénème-Vaborbactam

Peu d'intérêt sur *P. aeruginosa*

Activité classe A et C

Si Mero-R → Meropénème-Vabor-R

Seul intérêt :

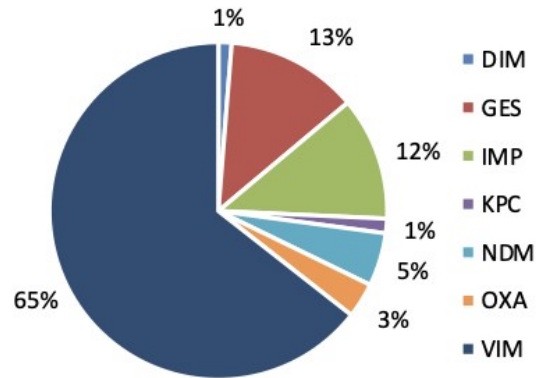
infection polymicrobienne

Imipénème-Cis-Relebactam

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

1. Relebactam indépendant Mutation OprD :
2. Relebactam inhibant la céphalosporinase AmpC et Restitue sensibilité de l'imipénème si OprD mutée

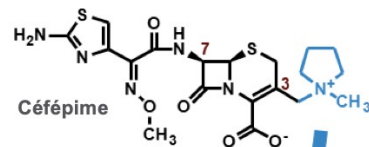
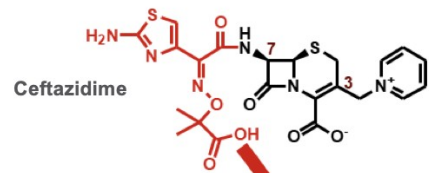
Céfidérol : Catéchol-céphalosporine



Source : CNR Pseudomonas

Souche E. coli mutée CirA

Stratégie du Cheval de Troie

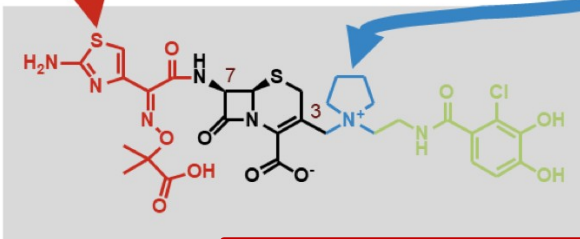


Chaîne latérale en C₃

- Facilite le passage à travers la membrane externe des BGN
- Limite l'affinité pour les bêta-lactamases

Chaîne latérale en C₇

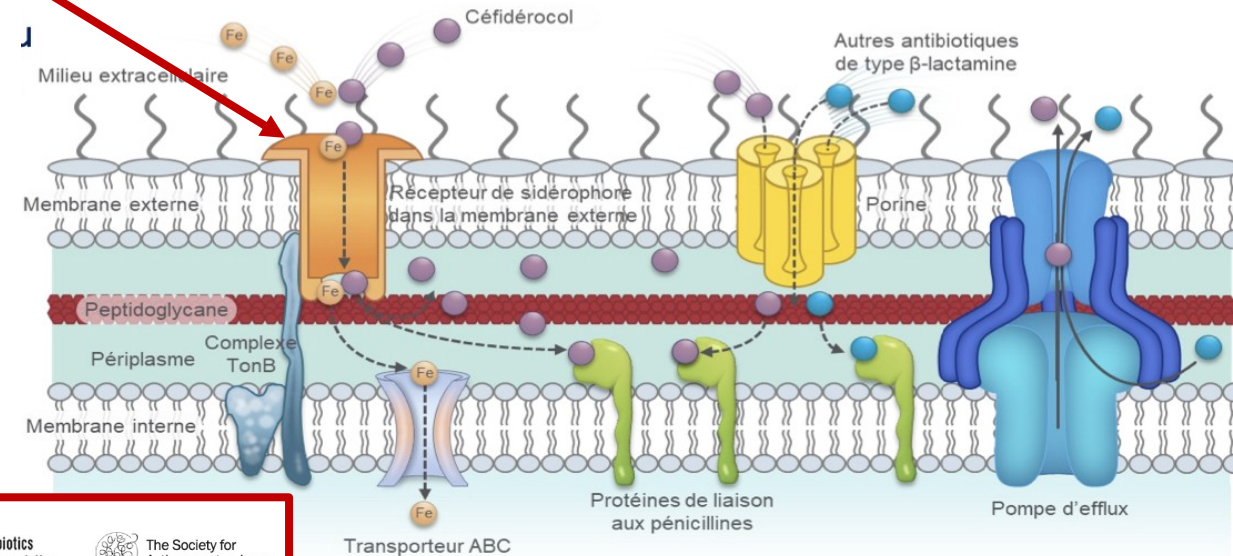
- Renforce la stabilité vis-à-vis des bêta-lactamases



Groupe catéchol

- Renforce encore la stabilité vis-à-vis des bêta-lactamases
- Fixe le fer libre

Ito, A. et al. AAC 2016,
Hancock, R. E. et al. JCM, 1996,



Liaison majoritaire à la PBP-3

The Journal of Antibiotics (2024) 77:757–767
<https://doi.org/10.1038/s41429-024-00762-y>

ARTICLE

In vitro resistance development gives insights into molecular resistance mechanisms against cefiderocol

Intérêt Cefepime-zidebactam

Ito, A. et al. AAC, 2016
Ito, A. et al. ASM microbe, 2017

Céfidérocol : pour les souches CAZ^R IMI^R et C/T^R

	Classe A	Classe B	Classe C	Classe D
	Sérine β -lactamases	Métallo- β -lactamases	Céphalosporinases	Oxacillinas
Chromosomiques	Pénicillines (<i>C. koseri</i> , <i>Klebsiella</i>)		AmpC non inductible (<i>E. coli</i>)	
			AmpC inductible	
			AmpC dérégulée	
Plasmidiques	TEM, SHV	BLSE	AmpC plasmidique	OXA spectre étroit
	TEM, SHV, CTX-M			BLSE de type OXA
	Carbapénèmes KPC	Carbapénèmes VIM, IMP, NDM-1		Carbapénèmes Ex. OXA-48 (OXA-23/58)

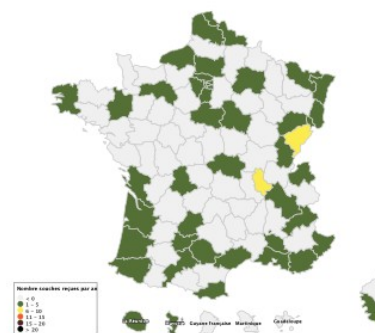
$R > 2 \text{ mg/L}$

Faible liaison aux protéines : 40 à 60%

Coefficient extraction HD^{4h} : 60%

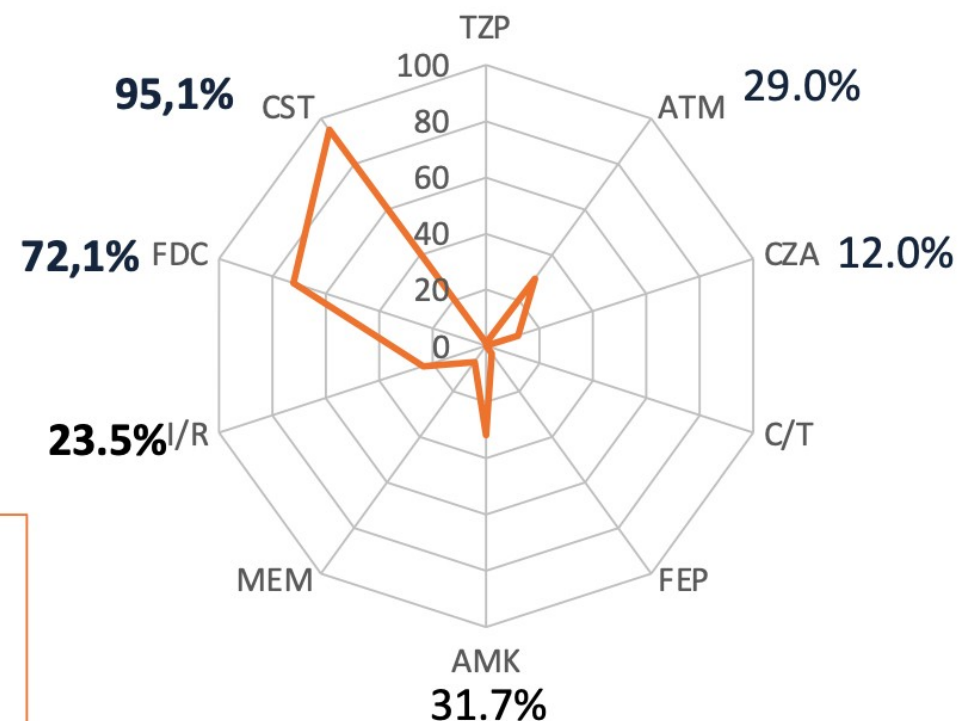
Diffusion dans le **film alvéolaire** = 10%...en réalité 40%

Perfusion continue : OUI stable à 25°C pendant 6h



2021-22

CAZ^R (>8 mg/L) et
IMI^R (>4 mg/L) et
C/T^R (> 4 mg/L)



$n = 183$ souches, EUCAST 2022

Cefiderocol ... avec précautions

Real world clinical outcome of cefiderocol for treatment of multidrug resistant non-fermenting Gram-negative bacilli infections: a case series

Clinical response after cefiderocol treatment was achieved in 2/10 patients. 30-day mortality was 60% (6/10 patients) only of infection-related causes. Microbiological failure was documented in 6/10 patients.

Hoellinger et al, CMI, 2022

Même expérience au CHU de Lille sur utilisation du CEFIDEROCOL en monothérapie Sur souches XDR

Cefiderocol ... avec précautions

Real world clinical outcome of cefiderocol for treatment of multidrug resistant non-fermenting Gram-negative bacilli infections: a case series

Clinical response after cefiderocol treatment was achieved in 2/10 patients. 30-day mortality was 60% (6/10 patients) only of infection-related causes. Microbiological failure was documented in 6/10 patients.

Hoellinger et al, CMI, 2022

Même expérience au CHU de Lille sur utilisation du CEFIDEROCOL en monothérapie Sur souches XDR

1. Dose LD 2g puis 6g/24h continue
 - a. Perfusion continue, augmentation des doses
 - b. Faible diffusion pulmonaire ?? → 10% liquide alvéolaire
2. Bithérapie systématique → prévenir la résistance
3. Adaptation des sidérophores ?? → versatilité de *P. aeruginosa*

Cefiderocol ... avec précautions

Pseudomonas aeruginosa adapts its iron uptake strategies in function of the type of infections

Pierre Cornelis^{1,2*} and Jozef Dingemans^{1,2}

¹ Research Group Microbiology, Department of Bioengineering Sciences, Vrije Universiteit Brussel, Bru.

² Department Structural Biology, VIB, Vrije Universiteit Brussel, Brussels, Belgium

Edited by:

Mathieu F. Cellier, Institut National de la Recherche Scientifique, Canada

Reviewed by:

Angela Wilks, University of Maryland, USA
Isabelle J. Schalk, Centre National de Recherche Scientifique, France

*Correspondence:

Pierre Cornelis, Research Group Microbiology, Department of Bioengineering Sciences, Department Structural Biology Brussels, VIB, Vrije Universiteit Brussel, Pleinlaan 2, 1050 Brussels, Belgium
e-mail: pcorne@vub.ac.be

Pseudomonas aeruginosa is a Gram-negative capacity to colonize various niches, including making it one of the most frequent bacteria capable to cause acute as well as chronic infections and virulence factors to do so. Infections range from wound colonization, and chronic colonization of the vast majority of organisms, *P. aeruginosa* utilizes different strategies to take up iron, depending on the type of infection. Two siderophores are produced by this bacterium by high and low affinities for iron respectively, siderophores from other microorganisms (siderophores) from hemoproteins via two different systems. *P. aeruginosa* is also able to take up ferrous phenazines. Depending on the type of infection, switching from one iron uptake system to another.

Keywords: *Pseudomonas aeruginosa*, iron, siderophores,

INFECTION AND IMMUNITY, Apr. 2000, p. 1834–1839

0019-9567/00/\$04.00+0

Copyright © 2000, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 68, No. 4

Impact of Siderophore Production on *Pseudomonas aeruginosa* Infections in Immunosuppressed Mice

HIROYUKI TAKASE,* HIRONOBU NITANAI, KAZUKI HOSHINO, AND TSUYOSHI OTANI

Pseudomonas aeruginosa produces siderophores, pyoverdine and pyochelin, for high-affinity iron uptake. To investigate their contribution to *P. aeruginosa* infections, we constructed allelic exchange mutants from strain PAO1 which were deficient in producing one or both of the siderophores. When inoculated into the calf muscles of immunosuppressed mice, pyochelin-deficient and pyoverdine-deficient mutants grew and killed the animals as efficiently as PAO1. In contrast, the pyochelin- and pyoverdine-deficient (double) mutant did not show lethal virulence, although it did infect the muscles. On the other hand, when inoculated intranasally, all mutants grew in the lungs and killed immunosuppressed mice. Compared with PAO1, however, the pyoverdine-deficient mutant and the double mutant grew poorly in the lungs, and the latter was significantly attenuated for virulence. Irrespective of the inoculation route, the pyoverdine-deficient and doubly deficient mutants detected in the blood were significantly less numerous than PAO1. Additionally, in vitro examination demonstrated that the growth of the double mutant was extremely reduced under a free-iron-restricted condition with apotransferrin but that the growth reduction was completely canceled by supplementation with hemoglobin as a heme source. These results suggest that both pyoverdine and pyochelin are required for efficient bacterial growth and full expression of virulence in *P. aeruginosa* infection, although pyoverdine may be comparatively more important for bacterial growth and dissemination. However, the siderophores were not always required for infection. It is possible that non-siderophore-mediated iron acquisition, such as via heme uptake, might also play an important role in *P. aeruginosa* infections.

Adaptation des sidérophores

Pseudomonas aeruginosa et Résistance aux Béta-Lactamines

Le Cefiderocol : Si pas autre choix et forte posologie et toujours en bithérapie

... sinon ...

Pseudomonas aeruginosa producteur de carbapénémase NDM

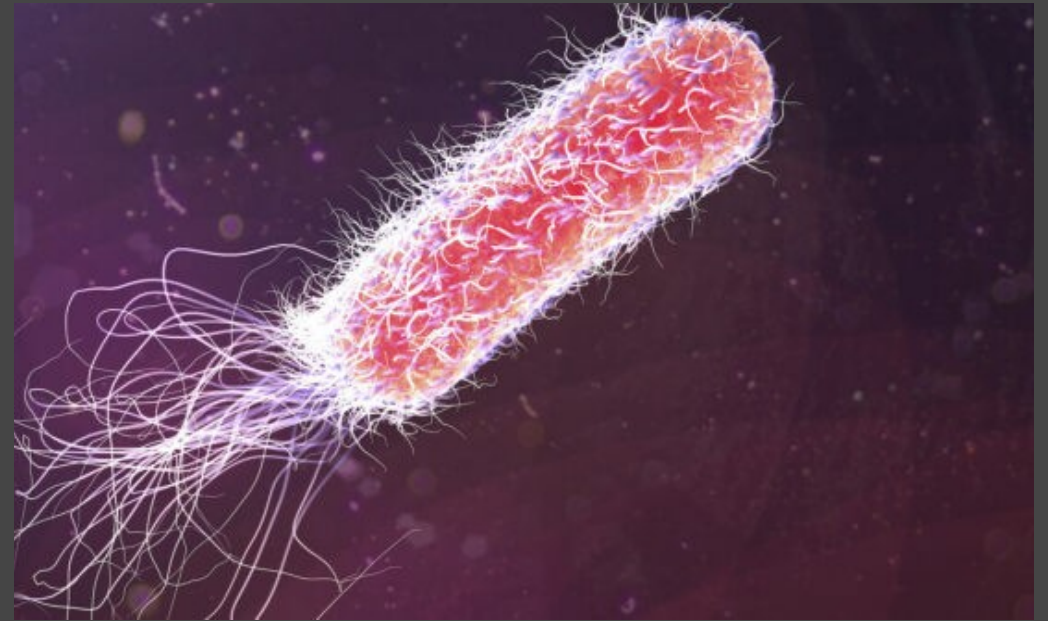
Antibiogramme réalisé par méthode automatisée, Vitek® BioMérieux , recommandations EL

12/5/23

	Résultat	CMI en mg/L	Résultat	CMI en mg/L	Résultat	CMI en
<u>Pénicillines</u>						
Ticarcilline/Acide clavulanique	Résistant	>64	Résistant	>64	Résistant	>64
Pipéracilline	Résistant	>64	Résistant	>64	Résistant	>64
Pipéracilline/Tazobactam	Résistant	>64	Résistant	>64	Résistant	>64
Imipénème	Résistant	>8	Résistant	>8	Résistant	>8
Méropénème	Résistant	>8	Résistant	>8	Résistant	>8
<u>Monobactam</u>						
Aztréonam	Résistant	16	Résistant	16	Résistant	16
<u>Céphalosporines</u>						
Ceftazidime	Résistant	>32	Résistant	>32	Résistant	>32
Céfépime	Résistant	>32	Résistant	>32	Résistant	>32
Céfiderocol	S à dose standard	0.75	S à dose standard	2	Résistant	12

PLAN

1. Présentation
2. Données épidémiologique (Monde / France / CNR)
3. AntibioGramme & Résistance : comment interpréter ?
4. La Multirésistance : épidémiologie et impact
5. Mono ou Bithérapie ?
6. 7 ou 14 jours ?
7. Les antibiotiques « socles »
8. Intérêt Nouvelles molécules ?
 - i. Ceftolozane-tazobactam
 - ii. Ceftazidime-avibactam
 - iii. Meropénème-Vaborbactam
 - iv. Imipénème-Relebactam
 - v. Cefiderocol
9. Comment je traite mon infection respiratoire à *Pseudomonas aeruginosa* en réanimation



La résistance multimodale de *P. aeruginosa* est différente des entérobactéries: Synthèse

Il faut tester les molécules
Car association de mécanismes de Résistance

	Enterobactérie productrice Carbapénémase			<i>P. aeruginosa</i>		
	Classe A KPC	Classe B NDM	Classe D Oxa-48	AmpC-HyperP	Carba-Resistant	MBL (VIM/NDM)
Ceftazidime-Avibactam						
Meropénème-Vaborbactam				Pas mieux Que Mero seul	Aucun intérêt	
Imipénème-Cis-Relebactam				Pas mieux que Imipénème seul	Mutation OprD	
Ceftolozane-Tazobactam						
Cefepime-Taniborbactam						VIM-1/VIM-2 bof
Céfépime-Zidebactam						
Cefiderocol		Echecs		Bithérapie et Echec ...		PLP3/adaptation Fe
Aztreonam-Avibactam						

< 30% souche

30-80%

>80%

Comment “je” pourrais suggérer de traiter les infections respiratoires à *P. aeruginosa* ? Quelques points de réflexion ...

PAVM ou HAP **probable** *P. aeruginosa*

Absence FdR de multi-résistance

Bêta-lactamine “socle”

CAZ/FEP/PIP-TAZ

(doses et modalités adaptées PK/PD réa

Microbiologie locale)

+/-

Si choc septique ou ImmunoDéprimé

Amikacine (25-30mg/Kg)

Colonisation récente ATBg *Pa* MDR

« BL-Socle-S »

Nouvelles BL/BLI

contre *P. aeruginosa* : TOL/TAZ > CAZ/AVI

LD 2g/1g + Perfusion continue

+

Amikacine

« BL-Socle-R »

BL-socle-S

FdR de multi-résistance*

**non-spécifiques à *P. aeruginosa*!
commun aux Entérobactéries*

Meropénème

+

Amikacine (25-30mg/Kg)

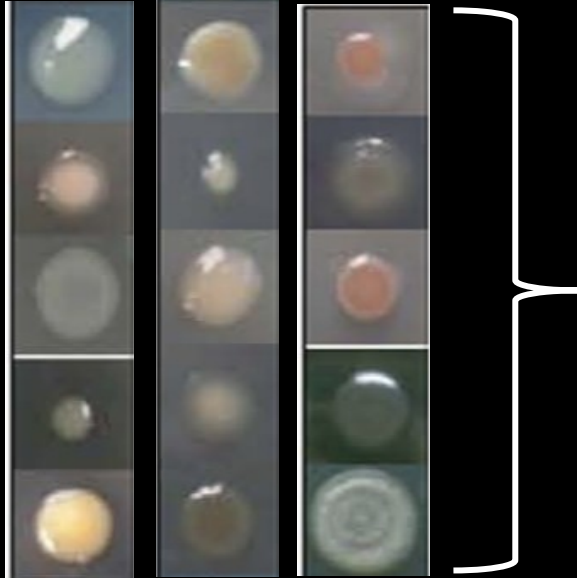
Antibiogramme : BL Socle –R

**Nouvelles BL/BLI : perfusion continue-Forte dose
Privilégier TOL/TAZ**

- CMI basse : arrêt OU courte bithérapie
- CMI élevée : considérer poursuite bithérapie ?

Discuter 14 jours si

- Déficit inné/muqueux respiratoire
- Neutropénique
- Pas contrôle source (abcès, nécrose)
- Evolution / Extubation ?



Merci
Questions ?

