

Infections à pyocyanique : Quelle prise en charge ?

R. Gauzit

W. Hachfi

1^{er} Workshop franco-tunisien
Tunis, 11 et 12 Novembre 2016

Cas clinique

- Mr M..., 56 ans
- Bronchitique chronique (tabac : 66 paquets années)
 - dyspnée au moindre effort
 - corticothérapie inhalée depuis 12 mois
- RAA ancien (bioprothèse mitrale et aortique)
Pacemaker dans les suites de la chirurgie (BAV)
- Il y a 1 mois : Hospitalisation pour une exacerbation de BPCO traitée par levofloxacine pendant 5 jours
- Depuis 5 jours:
 - aggravation de la dyspnée associée
 - expectorations : augmentées de volume, verdâtres)

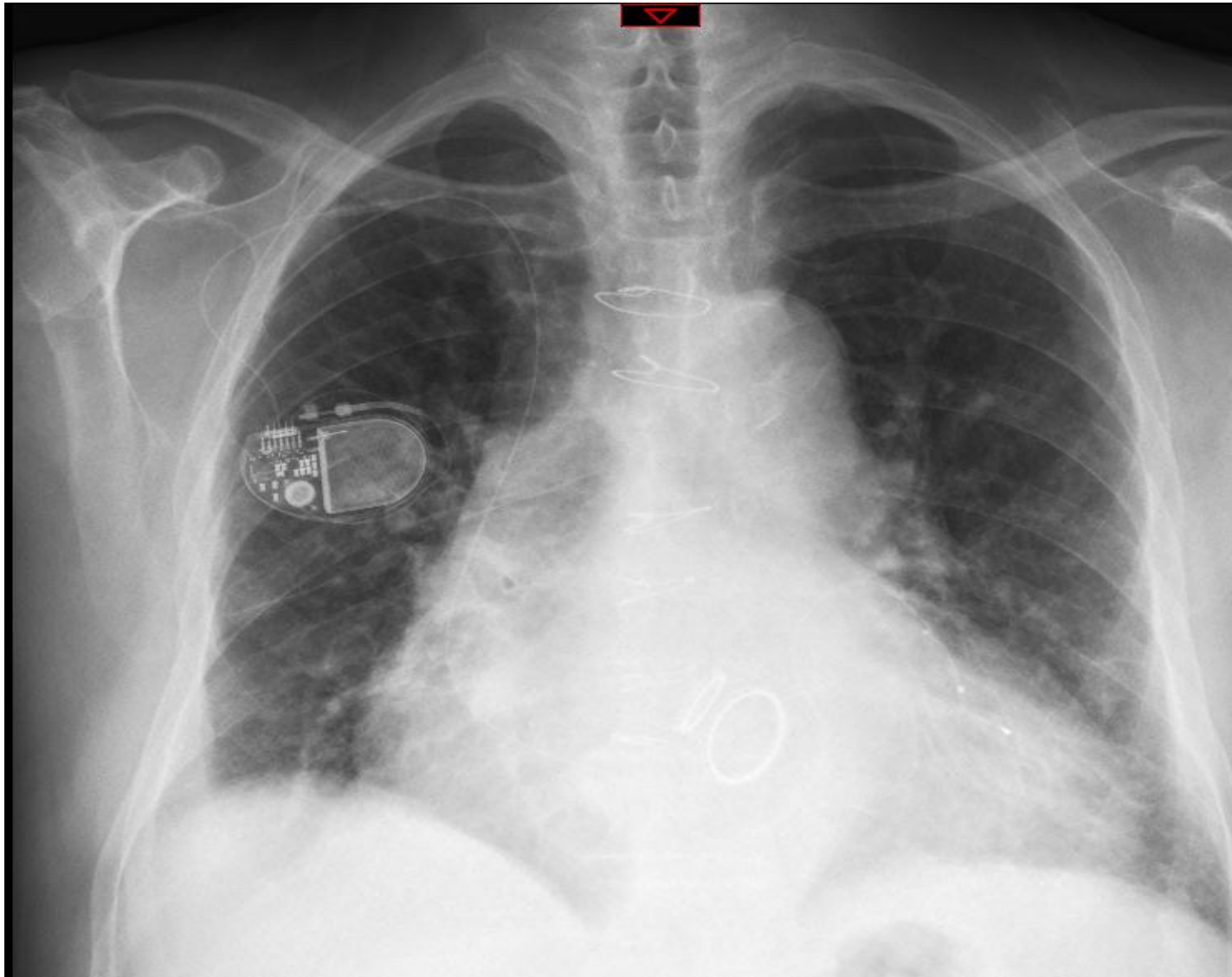
Cas clinique

- Température 39°C
 - FR 30/min, respiration abdominale avec tirage sous-costal
 - Râles crépitant lobe inférieur droit
 - Leucocytose : 14 500 elts/mm³
- pH 7,31, PaO₂ 57 mm Hg, PaCO₂ 51 mmHg



Hospitalisation en USI
où il est intubé et ventilé

Cas clinique



Quelle antibiothérapie
probabiliste ?

Tableau 9 : Exacerbations de BPCO : Indications et choix de l'antibiothérapie

Stade clinique de gravité de la BPCO évalué en dehors de toute exacerbation		Indications à l'antibiothérapie	Choix de l'antibiothérapie
<u>En absence d'EFR connus</u> Absence de dyspnée	<u>Résultats EFR connus</u> VEMS > 50%	Pas d'antibiotique	
Dyspnée d'effort	VEMS < 50%	Antibiothérapie seulement si expectoration franchement purulente verdâtre	Amoxicilline ou céfuroxime-axétil ou cefpodoxime-proxétil* ou céfotiam-hexétil* ou macrolide ou pristinamycine ou télichromycine ¹⁰
Dyspnée au moindre effort ou dyspnée de repos	VEMS < 30%	Antibiothérapie systématique + recherche des autres causes d'exacerbation de la dyspnée	Amoxicilline/acide clavulanique ou C3G injectable (céfotaxime ou ceftriaxone) ou FQAP (lévofloxacine) ¹¹

Stratégies de réduction de l'utilisation des antibiotiques à visée curative en réanimation

RFE SRLF/SFAR/SFILF Juin 14

Quand et comment diminuer l'utilisation des FQ ?

- Pas de (FQ) quand d'autres antibiotiques peuvent être utilisés (*Accord faible*)
- Sauf certaines indications (cf recommandation FQ) : prostatites, inf ostéo-articulaires, pied diabétique
- Pas prescrire de FQ de façon répétée chez un même patient (prendre en compte les prescriptions antérieures de FQ dans les 6 mois précédents quelle qu'en soit l'indication) (*Accord fort*)
- Pas de FQ sur les souches d'entérobactéries résistantes à l'acide nalidixique et/ou acide pipémidique (ayant acquis une résistance de 1er niveau) (*Accord fort*).

Cas clinique

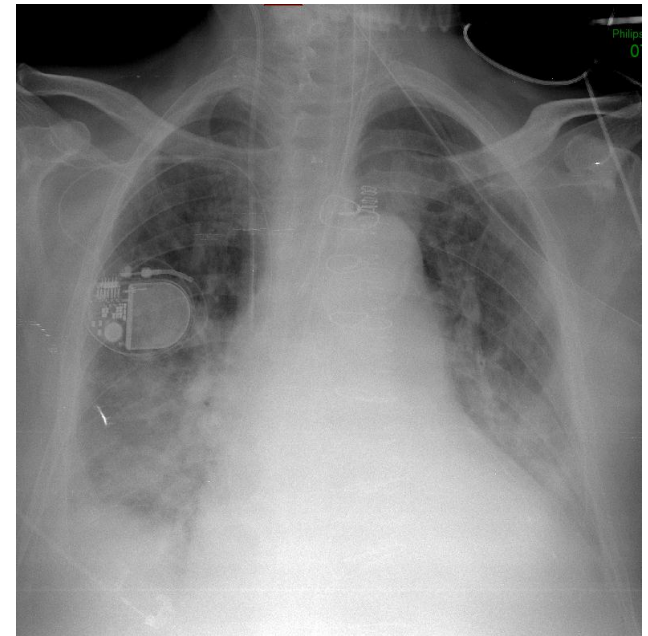
- Antibiothérapie prescrite :
Céfotaxime 1 g x 3/j

Quelle durée de traitement ?

5 jours

Cas clinique

- Découverte d'une colonisation digestive à *E. coli* BLSE
- Amélioration initiale, début sevrage du respirateur
- J7 température 38° C
- J8 : FiO₂ 30 % → 50 %
 - pas de problème hémodynamique
 - température à 38°2 C
 - 10 200 leucocytes
 - Aspiration trachéale « dirigée » :
au direct très nombreux BGN



Question

Commencez-vous l'antibiothérapie le jour même ou attendez-vous le résultat de la culture?

- *Attendre : malade stable, biologie pas convaincante, radio : composante cardiaque ?, relation précocité de l'antibiothérapie et pronostic montrée pour choc septique ce qui n'est pas le cas ici*
- *Commencer : infection très probable et donc risque d'aggravation, autre argument ?*

Stratégies de réduction de l'utilisation des antibiotiques à visée curative en réanimation

RFE SRLF/SFAR/SFILF Juin 14

Dans le cadre des PAVM, *en présence de signes de gravité, il faut probablement* débuter une antibiothérapie adaptée en fonction de l'examen direct positif, sous réserve que les critères de qualité de ce prélèvement soient réunis (qualité du prélèvement, relation clinicien-microbiologiste).

Accord faible

Question

Vous décidez de commencer le jour même :
quelle(s) molécule (s)?

- *Prise en compte... ou non de la colonisation à E. coli BLSE ?*

La question principale est :

La seule connaissance d'une colonisation digestive à entérobactérie BLSE impose-t-elle une antibiothérapie probabiliste par un carbapénème?



Colonisation à EBLSE → Infection EBLSE ?
→ TTr probabiliste par carbapénème ?

Facteurs de risques d'infections à BMR

Présence d'au moins deux des critères suivants¹:

1. Antibiothérapie au cours des 3 derniers mois par C3G, fluoroquinolone ou pipéracilline-tazobactam,
2. Colonisation connue ou infection à EBLSE ou *P. aeruginosa* ceftazidime résistant (CAZ R) au cours des 3 derniers mois
3. Hospitalisation au cours des 12 mois derniers mois,
4. Vie en établissement de long séjour + cathéter et/ou gastrostomie,
5. Episode épidémique à BMR en cours dans l'établissements de santé pour lesquels la seule option de traitement sont les carbapénèmes.

La SFAR ajoute²:

- Hospitalisation dans un pays étranger au cours des 12 derniers mois,
- Echec d'une antibiothérapie avec une C3G ou fluoroquinolone ou pipéracilline-tazobactam,
- Récidive précoce d'une infection traitée ≥ 3 j par pipéracilline-tazobactam.

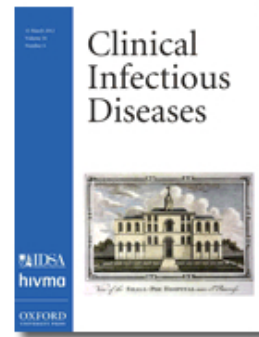
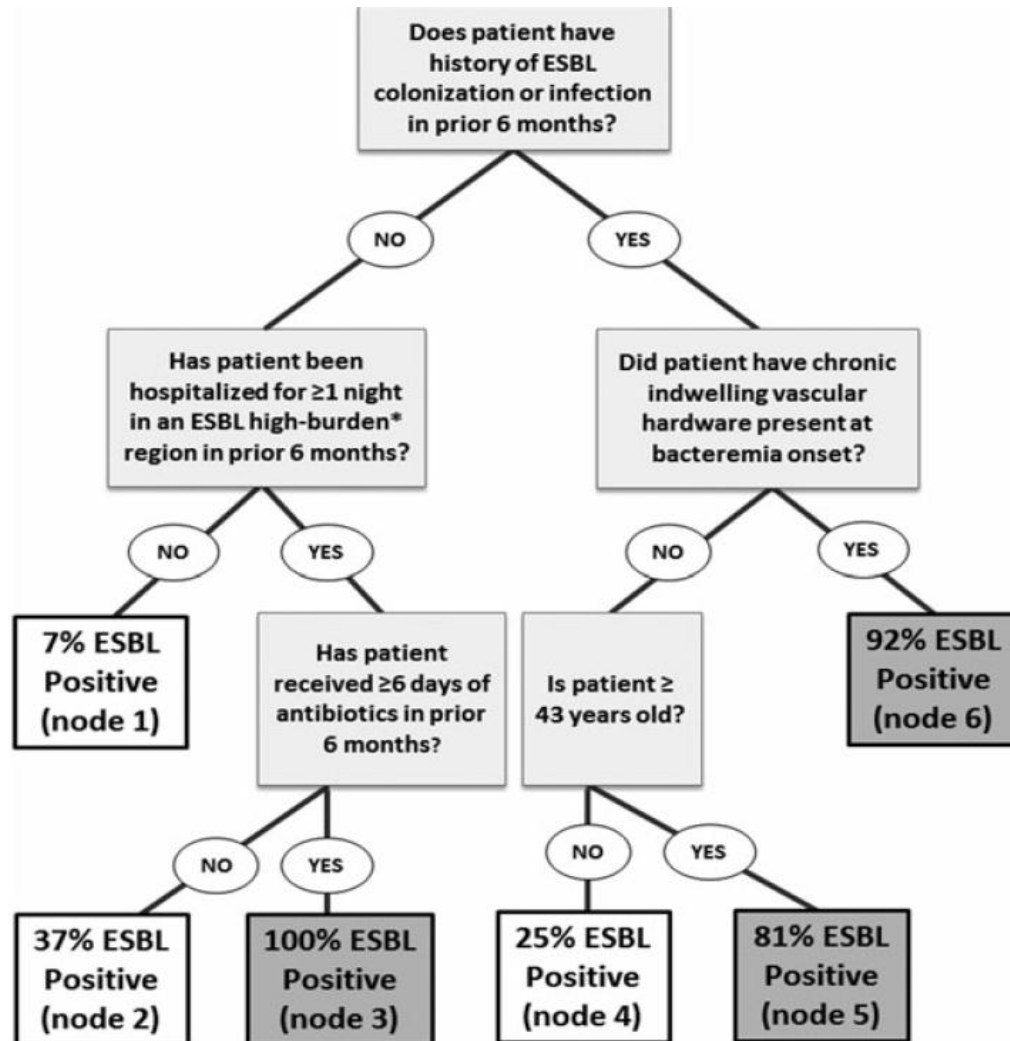
¹ Bretonnière C, et al. Strategies to reduce curative antibiotic therapy in intensive care units (adult and paediatric) - *Intensive Care Med* (2015) 41:1181–1196; DOI 10.1007/s00134-015-3853-7

² Guidelines for management of intra-abdominal infections, P. Montravers and al., *Anaesth Crit Care Pain Med* 34 (2015) 117–130.

A Clinical Decision Tree to Predict Whether a Bacteremic Patient Is Infected With an Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Organism

July 2016

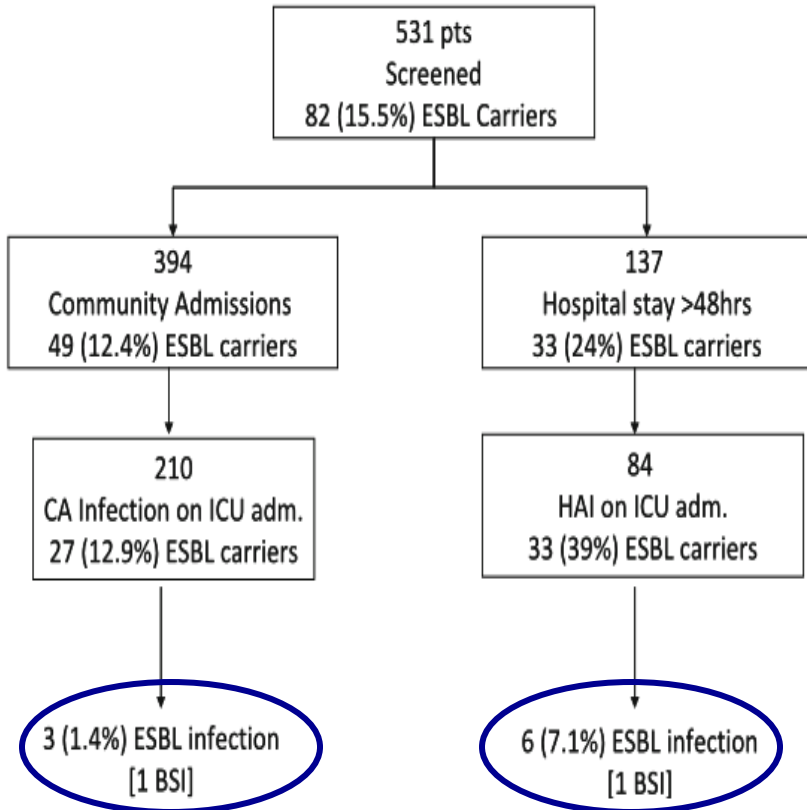
Katherine E. Goodman,¹ Justin Lessler,¹ Sara E. Cosgrove,² Anthony D. Harris,³ Ebbing Lautenbach,⁴ Jennifer H. Han,⁴ Aaron M. Milstone,⁵ Colin J. Massey,⁶ and Pranita D. Tamma⁵; for the Antibacterial Resistance Leadership Group



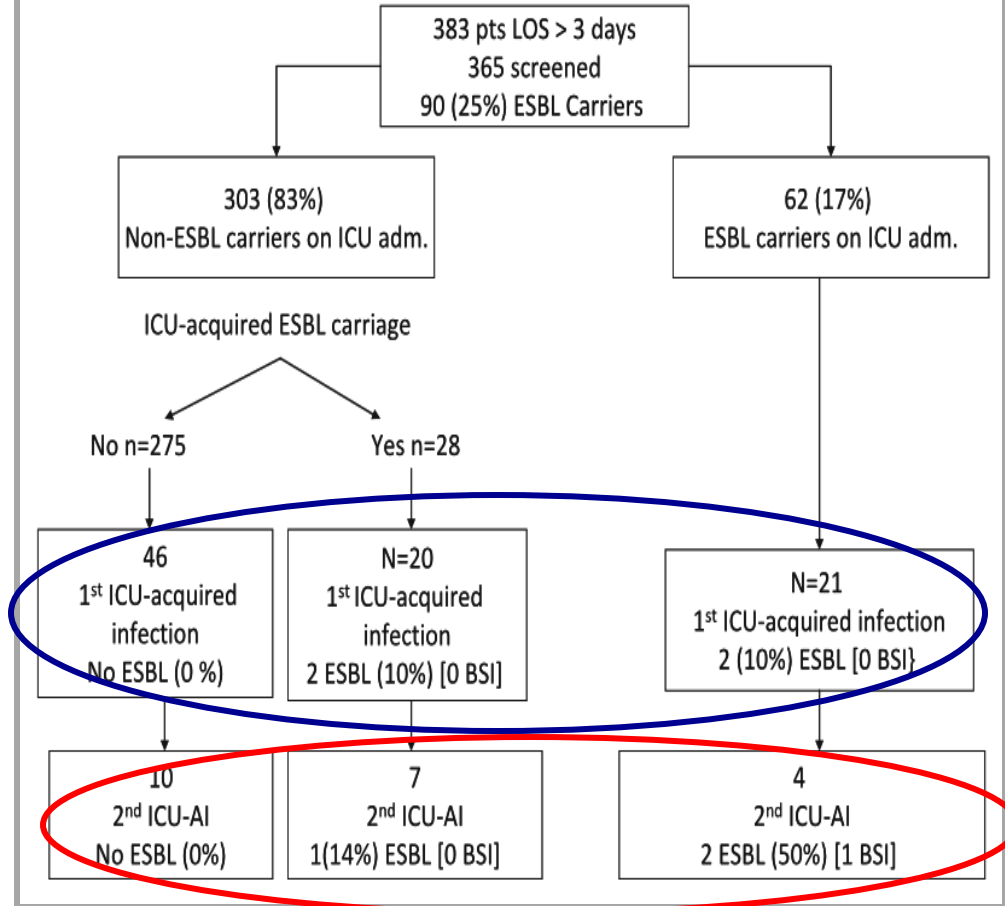
Clinical impact and risk factors for colonization with extended-spectrum β -lactamase-producing bacteria in the intensive care unit

France
Prospectif

Patients infectés à l'entrée



Infections acquises en ICU



Predictive Value of Prior Colonization and Antibiotic Use for Third-Generation Cephalosporin-Resistant Enterobacteriaceae Bacteremia in Patients With Sepsis

	3GC-R EB Bacteremia (n = 64 [0.7%])	Any 3GC-R EB Infection ^a (n = 331 [3.5%])	3GC-S EB Bacteremia (n = 709 [7.5%])
--	--	---	---

Predictor	Sensitivity for Outcome		
Prior ^b colonization with 3GC-R EB: 90 d	27 (42)	125 (38)	30 (4)
Prior ^b colonization with 3GC-R EB: 1 y	31 (48)	144 (44)	41 (6)
Prior 2GC or 3GC use: 30 d	15 (23)	85 (26)	61 (9)
Prior FQ use: 30 d	10 (16)	47 (14)	41 (6)
Prior 2GC, 3GC, or FQ use: 30 d	20 (31)	111 (34)	88 (12)
Prior 2GC, 3GC, or FQ use: 90 d	33 (52)	162 (49)	158 (22)
Prior ^b colonization with 3GC-R EB (90 d) or prior 2GC, 3GC, or FQ use (30 d)	32 (50)	172 (52)	107 (15)
Prior ^b colonization with 3GC-R EB (1 y) or prior 2GC, 3GC, or FQ use (90 d)	42 (66)	210 (63)	176 (25)

Data are presented as No. (%) unless otherwise indicated.

- Hollande, rétrospectif (2008 à 2010), 2 hôpitaux
- 9 422 sepsis
- 331 (3,5%) infections à entérobact C3G-R (dont 64 (0,7%) avec Hc +)

- Antécédents de :
 - colonisation C3G-R
 - traitement C2G, C3G, FQ



Mauvaise sensibilité
(maximum 66%)

Predictive Value of Prior Colonization and Antibiotic Use for Third-Generation Cephalosporin-Resistant Enterobacteriaceae Bacteremia in Patients With Sepsis

VPP

- Colonisation dans les 3 mois 7,4%
- C2G,C3G ou FQ dans les 3 mois 1,3%
- L'un ou l'autre 1,8%

Predictor

Prior^b colonization with 3GC-R EB

Prior^b colonization with 3GC-R EB

Prior 2GC or 3GC use: 30 d

Prior FQ use: 30 d 10 (16) 47 (14) 41 (6)

Prior 2GC, 3GC, or FQ use: 30 d 20 (31) 111 (34) 88 (12)

Prior 2GC, 3GC, or FQ use: 90 d 33 (52) 162 (49) 158 (22)

Prior^b colonization with 3GC-R EB (90 d) or prior 2GC, 3GC, or FQ use (30 d) 32 (50) 172 (52) 107 (15)

Prior^b colonization with 3GC-R EB (1 y) or prior 2GC, 3GC, or FQ use (90 d) 42 (66) 210 (63) 176 (25)

Data are presented as No. (%) unless otherwise indicated.

- Antécédents de :
 - colonisation C3G-R
 - traitement C2G,C3G, FQ



Mauvaise sensibilité (maximum 66%)

Colonization and infection with extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in ICU patients: what impact on outcomes and carbapenem exposure?

François Barbier¹, Cécile Pommier², Wafa Essaied², Maïté Garrouste-Orgeas³, Carole Schwebel⁴, Stéphane Ruckly⁵, Anne-Sylvie Dumenil⁶, Virginie Lemiale⁷, Bruno Mourvillier⁸, Christophe Clec'h⁹, Michaël Darmon¹⁰, Virginie Laurent¹¹, Guillaume Marcotte¹², Jean-Christophe Lucet^{2,13}, Bertrand Souweine¹⁴, Jean-Ralph Zahar¹⁵ and Jean-François Timsit^{2,8*} on behalf of the OUTCOMEREA Study Group†

- Résultats allant dans le même sens dans une cohorte de 16734 pts de réanimation dont 594 (3,5%) sont porteurs : parmi eux 98 (16%) vont faire une infection (43 pneumonies, 50% d'*E. coli*)
- La consommation de carbapénèmes est x 3 chez les patients colonisés à EBLSE et NON infectés à EBLSE !!!!....

Significance of Prior Digestive Colonization With Extended-Spectrum β -Lactamase–Producing *Enterobacteriaceae* in Patients With Ventilator-Associated Pneumonia*

As a conclusion, we showed herein that ESBL-EB rectal carriage could predict the subsequent isolation of such bacterial species within the airways of patients with suspected VAP in a low-prevalence area. The choice of first-line antibiotics could be thus more accurate.

En fait

- 587 PAVM
- 20 PAVM à EBLSE
- Dont 17 étaient colonisés à EBLSE

- Présentés tels quels ces résultats incitent à la prescription de carbapénèmes
- Alors que la bonne question était : « parmi les patients colonisés à EBLSE combien ont fait 1 PAVM à EBLSE ? »

Au total

- Colonisation digestive isolée à BLSE est **insuffisamment** prédictive d'un risque d'infection à BLSE
- **Amélioration de la prédiction du risque** : antibiothérapie préalable, procédures invasives (KT, Sonde U...), immunodépression sévère
- Connaissance d'une colonisation à BLSE conduit à une surprescription de carbapénèmes
- **Limiter la prescription des carbapénèmes** :
 - Infections communautaires graves (choc septique), si colonisation à BLSE **ET** ≥ 1 facteur de risque
 - Infections nosocomiales tardives, post-antibiothérapie **ET** colonisation connue

Question

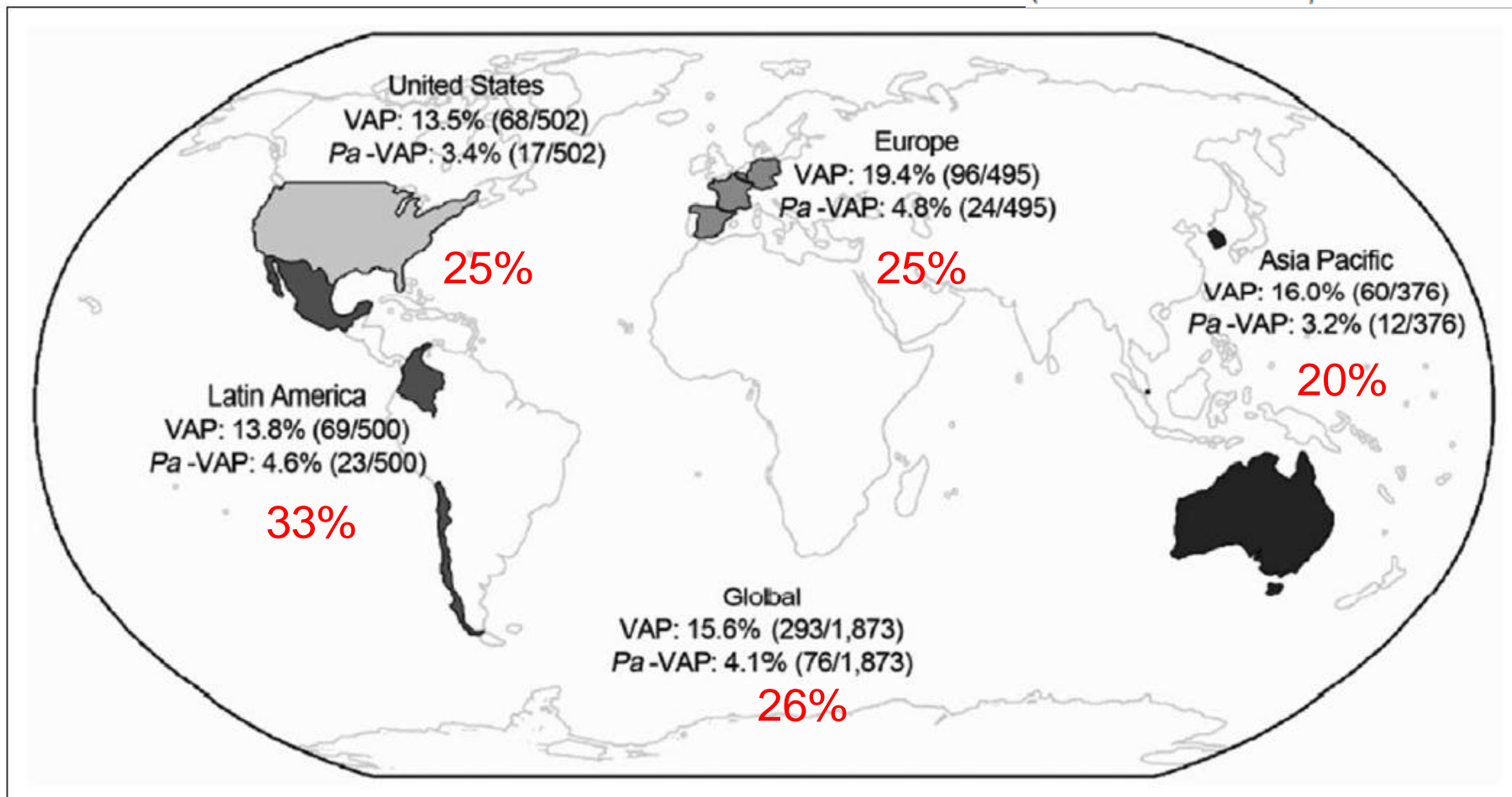
Vous décidez de commencer le jour même :
quelle(s) molécule (s)?

- *Prise en compte... ou non de la colonisation à E. coli BLSE ?*
- *Prise en compte de P. aeruginosa ?*

Global Prospective Epidemiologic and Surveillance Study of Ventilator-Associated Pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa**

Marin H. Kollef, MD¹; Jean Chastre, MD²; Jean-Yves Fagon, MD³; Bruno François, MD⁴;
Michael S. Niederman, MD, MACP, FCCP, FCCM^{5,6}; Jordi Rello, MD, PhD⁷; Antoni Torres, MD⁸;
Jean-Louis Vincent, MD, PhD⁹; Richard G. Wunderink, MD, FACP, FCCP¹⁰; Kerry W. Go, PhD¹¹;
Christine Rehm, MD, MBA, FAAP¹¹

(Crit Care Med 2014; 42:2178–2187)



Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society

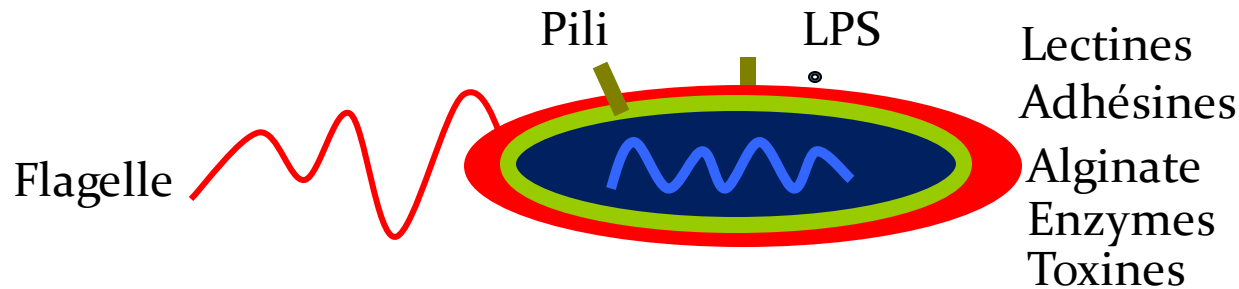
CID 2016:63 (1 September) • Kalil et al

X. What Antibiotics Are Recommended for Empiric Treatment of Clinically Suspected VAP?

1. In patients with suspected VAP, we recommend including coverage for *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, and other gram-negative bacilli in all empiric regimens (*strong recommendation, low-quality evidence*).

Pseudomonas aeruginosa

BGN, non sporulé, mobile, aérobie stricte



Bactérie aquaphile

eaux de rivière, d'égouts, de piscine, de mer
eau potable, minérales ou thermales



Environnement hospitalier

Matériel: hôtelier (robinetterie)

médical (sondes, trocarts, cathéters)

chirurgical (instruments, prothèses)

Solutions: antiseptiques, injectables

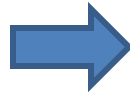


Flore intestinale transitoire

de l'homme ou de l'animal

Pseudomonas aeruginosa

Pathogène opportuniste



Infections nosocomiales +++

Réservoir

- Endogène
- Exogène
 - . Vecteurs inertes
 - . Mains souillées



Hôte susceptible

- Immunodéprimé: **neutropénie**
- Malnutrition
- Lésions des barrières muqueuses ou épithéliales
 - . Procédures invasives: **réanimation**
 - . Maladies sous-jacentes: **mucoviscidose**

Sites :

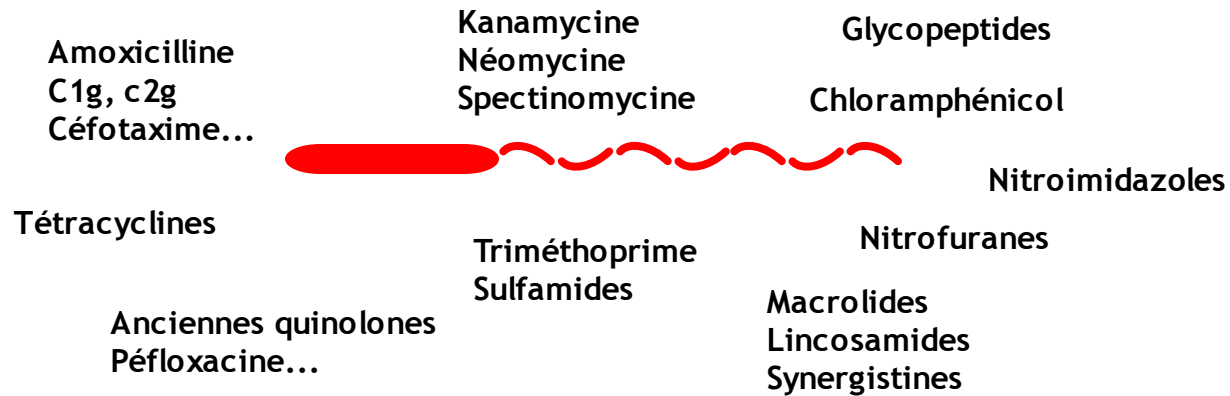
Infections urinaires

Infections cutanées et suppurations

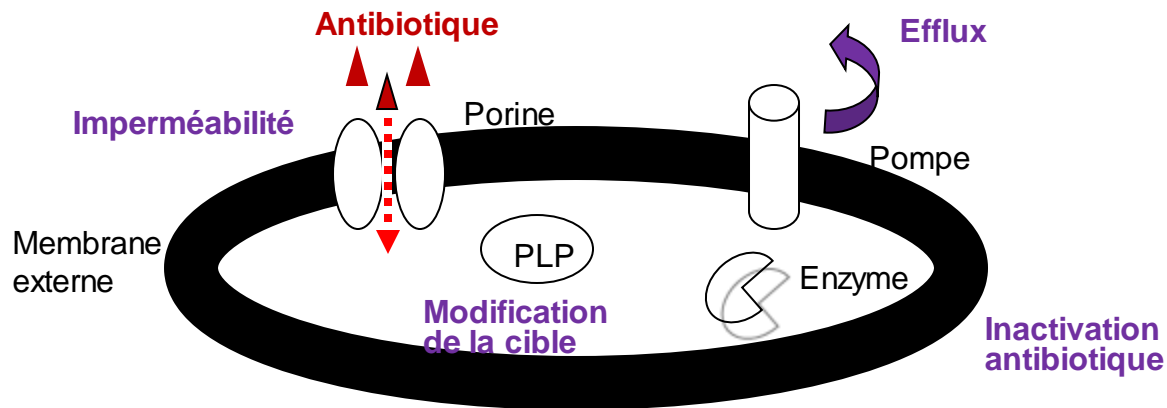
Pneumonies

Résistance aux antibiotiques

Résistance naturelle



Résistance acquise



Antibiotiques anti-*Pseudomonas*

β -lactamines

- ticarcilline \pm clavu
- pipéracilline \pm tazo
- aztréonam
- cefsulodineA
- céfopérazone
- ceftazidime
- cefpirome
- céfépime
- imipénème
- méropénème

Nouvelles β -lactamines

- ceftolozane/tazobactam
- ceftazidime/avibactam

Aminosides

- gentamicine
- nétilmicine
- tobramycine
- amikacine
- isépamicine

Fluoroquinolones

- ofloxacin
- ciprofloxacine
- lévofloxacine
- sitafloxacine

Autres

- colistine
- polymyxine B
- rifampicine
- fosfomycine

Question

Vous décidez de commencer le jour même :
quelle(s) molécule (s)?

- *Prise en compte... ou non de la colonisation à E. coli BLSE ?*
- *Prise en compte de P. aeruginosa ?*
- *Quelle β -lactamine ?*

Résistance *P.aeruginosa*

Tunisie 2012 (10 CHU, N= 1 888)

	Total		Hémocultures		Poumons	
Nombre	1 888		153		623	
	R (%)	R+I (%)	R (%)	R+I (%)	R (%)	R+I (%)
Ticarcilline	25,9	28,7	30,8	30,8	28,4	28,4
Ticarc/ac. clav	24,7	28,7	28,5	29,6	26,2	27,4
Ceftazidime	12,9	14,8	20,4	21,1	17,9	18,1
Imipénème	16,4	22,5	19,2	22,7	24,1	26,7
Gentamicine	17,3	18,9	20,4	20,4	21,2	21,2
Tobramycine	14,4	16	21,5	21,5	17,7	17,7
Amikacine	10,4	13,4	13,2	15,1	11,0	12,6
Ciprofloxacine	21,2	24,7	26,6	26,9	22,9	24,5
Colistine	0,09	0,09	0,8	0,8	2,6	2,6

LART 2012

France

2010

2013

Tous prélèvements	
14 225	17426
R+I (%)	R+I (%)
42,9	
9,9	13,8
14,4	24,7
9,3	
16,5	

CCLIN Paris-Nord

Taux de résistance aux antibiotiques de *P. aeruginosa* imipénème-résistant (N=489)

	R	R+I
Ticarcilline	59,5	70,1
Ticarcilline - A. clavulanaique	53,9	65
Ceftazidime	40,3	51,6
Gentamicine	50,1	56,1
Tobramycine	44,4	51,5
Amikacine	32,8	38,9
Ciprofloxacine	51,2	59,8
Colistine	0,1	0,1

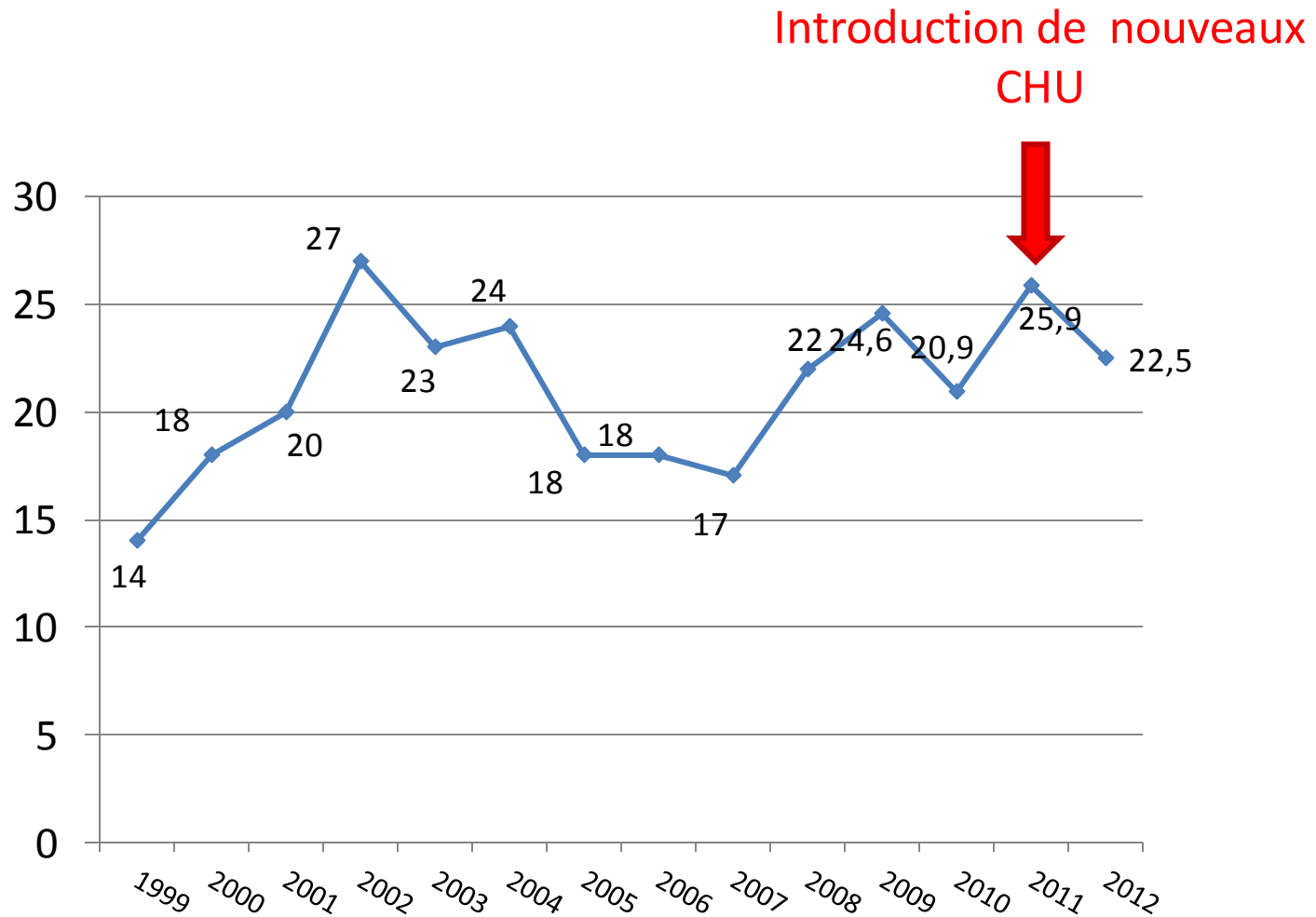
Prévalence des souches de *P. aeruginosa* résistantes à l'imipénème selon les services

	Nombre de souches imipénème - résistantes	Nombre total de souches	%
Chirurgie	101	464	17
Réanimation	67	404	10,8
Médecine	0	14	0
Pédiatrie	14	33	11,7
Gynécologie	50	296	2,1
Néonatalogie	18	111	3,4
Onco-hématologie	216	481	34,4
Ambulatoire	12	68	10,4

Prévalence des souches de *P. aeruginosa* résistantes à l'imipénème selon les prélèvements

	Nombre de souches imipénème - résistantes	Nombre total de souches	%
Urines	82	275	14,1
Pus	185	623	33,0
Hémocultures	9	45	1,2
P. pulmonaires	49	153	7,7
Ponctions	105	523	21,9
ORL	26	114	3,13
Autres	45	155	8,9

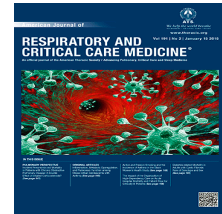
Evolution annuelle de la résistance de *P. aeruginosa* à l'imipénème



Pseudomonas aeruginosa **Ventilator-associated Pneumonia**

Predictive Factors of Treatment Failure

314 patients en France



Antibiotiques	% résistance
Pipéracilline	32
Ceftazidime	15
Imipénème	40
Fluoroquinolones	38
Amikacine	12

	Sensible (%)	MDR (%)	XDR (%)
1 ^{er} épisode	57	32,5	10,5
2 ^{ème} épisode	44	32	23

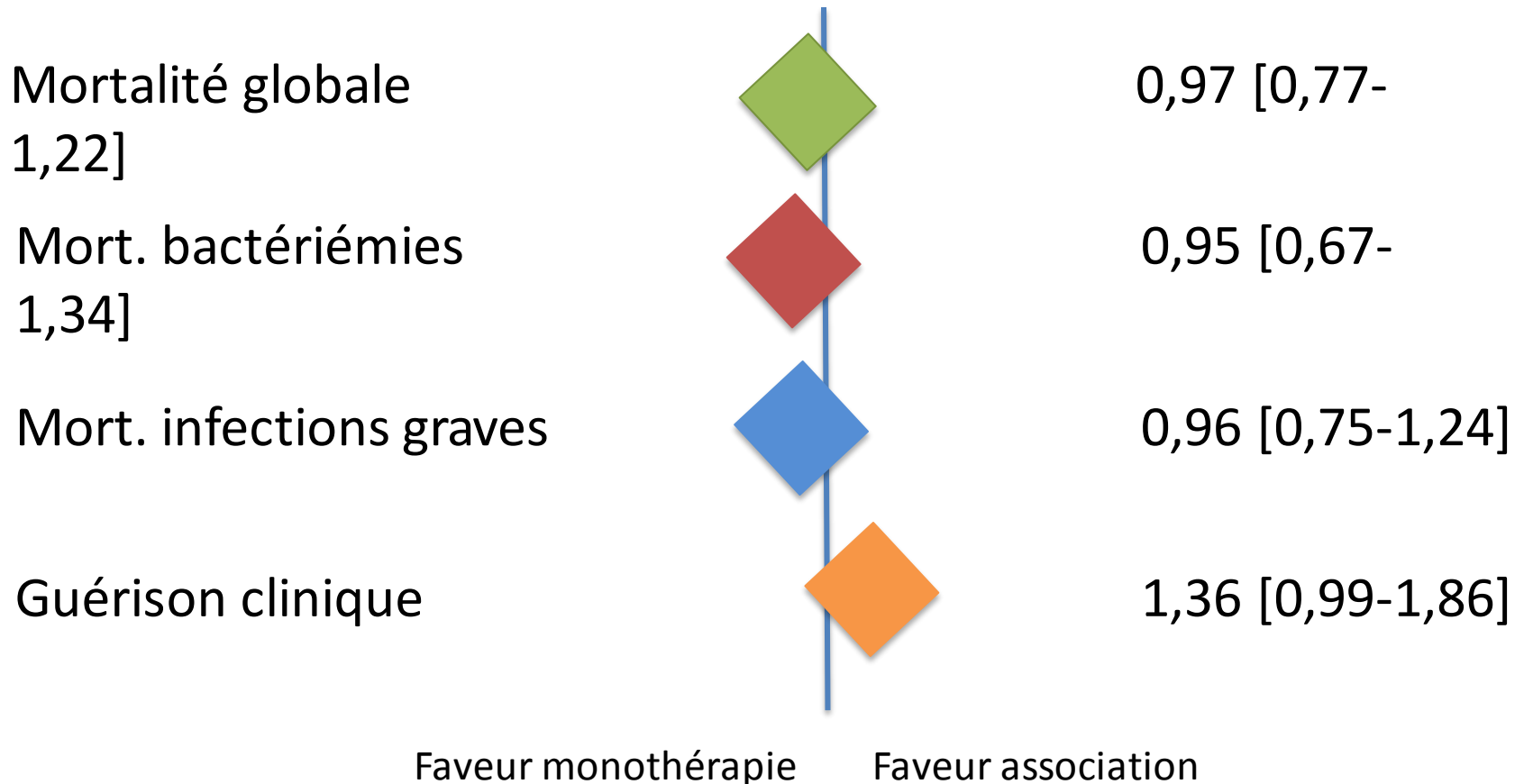
Cas clinique

- Antibiothérapie prescrite :
Pipéracilline/tazobactam 4 g x 4/j

- *Mono ou bithérapie ?*

Pseudomonas aeruginosa

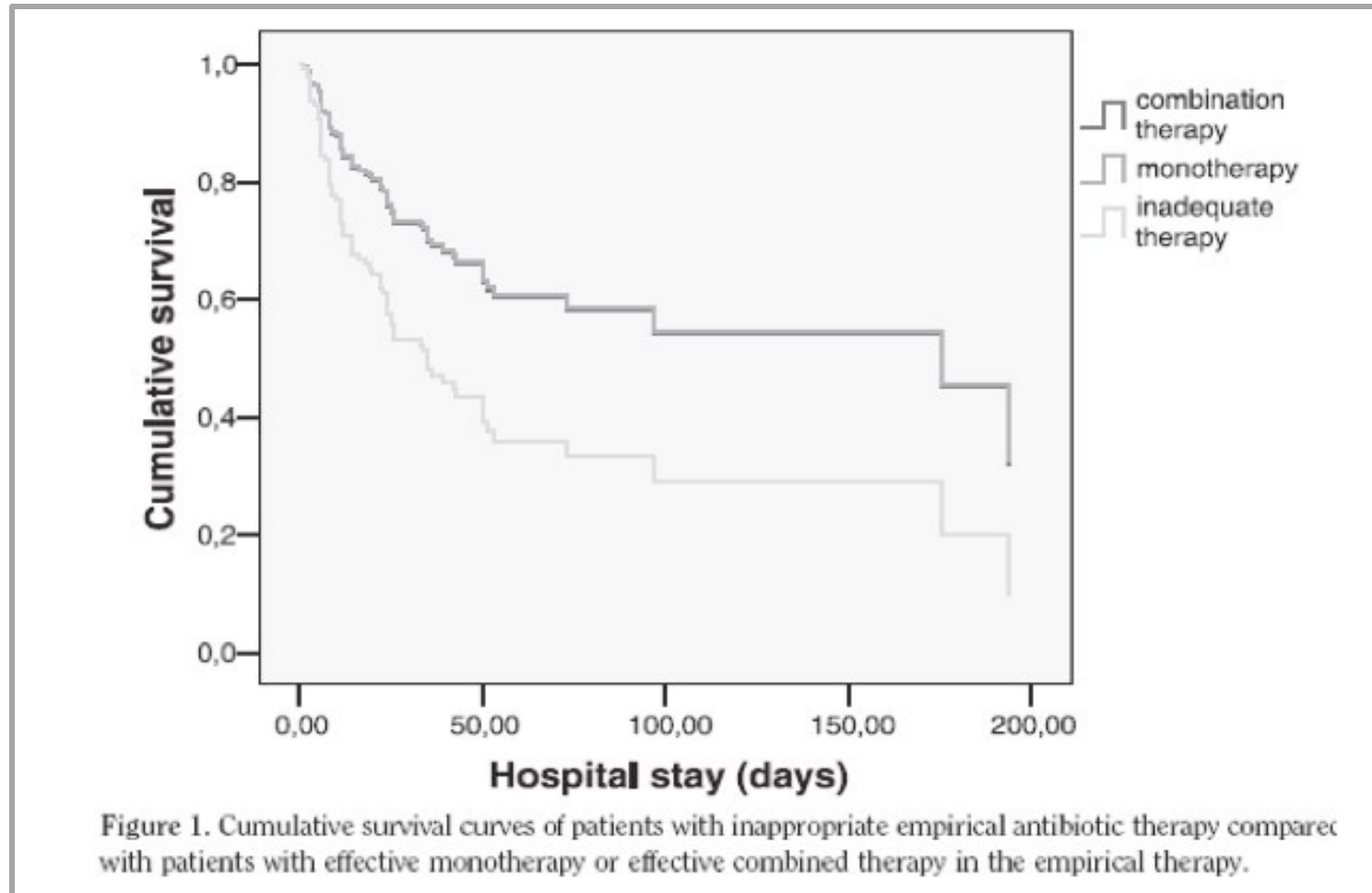
Méta-analyse BL+AG ou FQ vs BL: 1721 patients inclus



Randomized trial of combination versus monotherapy for the empiric treatment of suspected ventilator-associated pneumonia*

- Etude randomisée, 740 PAVM
Meropénème vs méropénème/ciprofloxacine
- Pas de différence
 - mortalité à 28 jours
 - durée séjour
 - réponse clinique et microbiologique
 - émergence de résistance
- Si *P. aeruginosa*, *Acinetobacter*, ou MDR (n 56)
 - adéquation traitement meilleure dans le groupe association
 - MAIS, pas de différence sur le pronostic

Optimal management therapy for *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: An observational, multicenter study comparing monotherapy with combination antibiotic therapy*



Empiric antibiotic therapy for suspected ventilator-associated pneumonia: A systematic review and meta-analysis of randomized trials

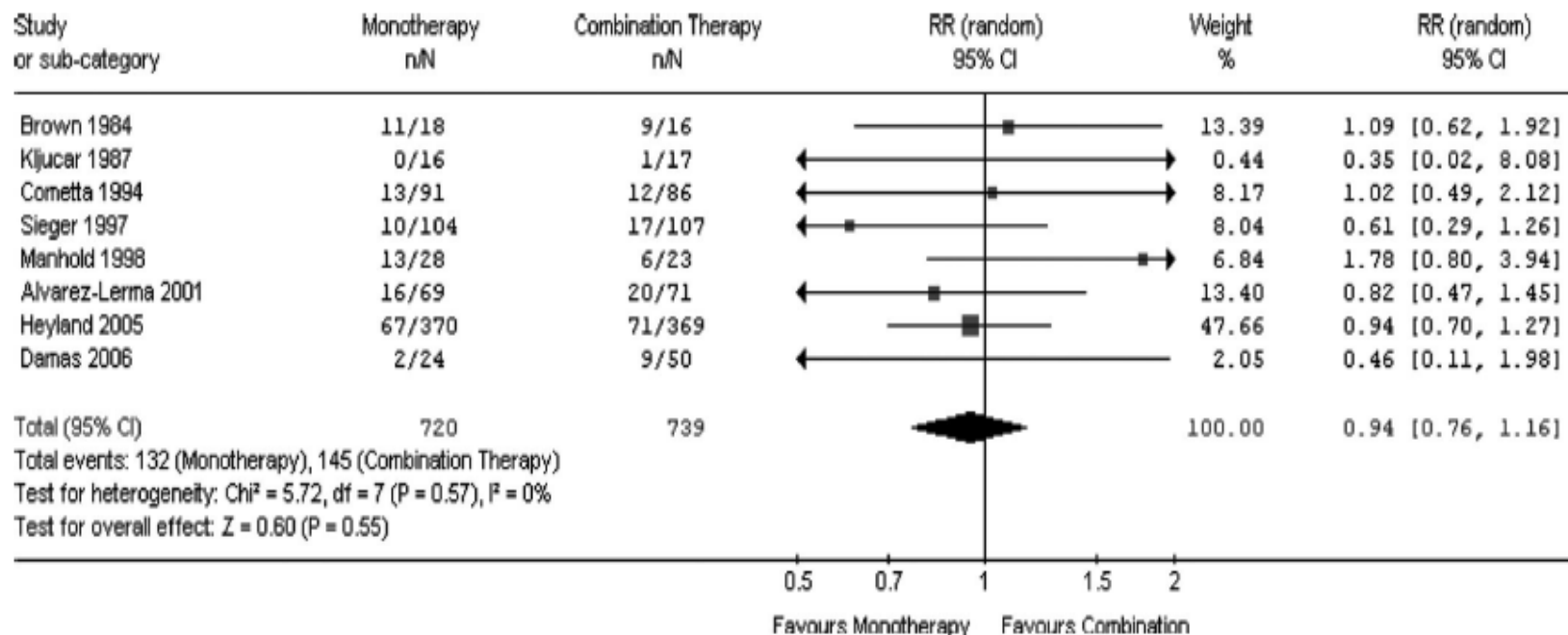


Figure 4. Mortality in pooled trials comparing monotherapy to combination therapy. There is no evidence that combination therapy improves survival when compared with monotherapy. *RR*, relative risk; *CI*, confidence interval.

4. We suggest prescribing 2 antipseudomonal antibiotics from different classes for the empiric treatment of suspected VAP only in patients with any of the following: a risk factor for antimicrobial resistance (Table 2), patients in units where >10% of gram-negative isolates are resistant to an agent being considered for monotherapy, and patients in an ICU where local antimicrobial susceptibility rates are not available (*weak recommendation, low-quality evidence*).

Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society

Table 2. Risk Factors for Multidrug-Resistant Pathogens

Risk factors for MDR VAP

- Prior intravenous antibiotic use within 90 d
- Septic shock at time of VAP
- ARDS preceding VAP
- Five or more days of hospitalization prior to the occurrence of VAP
- Acute renal replacement therapy prior to VAP onset

Risk factors for MDR HAP

- Prior intravenous antibiotic use within 90 d

Risk factors for MRSA VAP/HAP

- Prior intravenous antibiotic use within 90 d

Risk factors for MDR *Pseudomonas* VAP/HAP

- Prior intravenous antibiotic use within 90 d
-

Abbreviations: ARDS, acute respiratory distress syndrome; HAP, hospital-acquired pneumonia; MDR, multidrug resistant; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; VAP, ventilator-associated pneumonia.

Cas clinique

- Pas de choc septique :

Monothérapie par pipéracilline/tazobactam 4 g x 4/j

Si choc septique dans le tableau clinique :

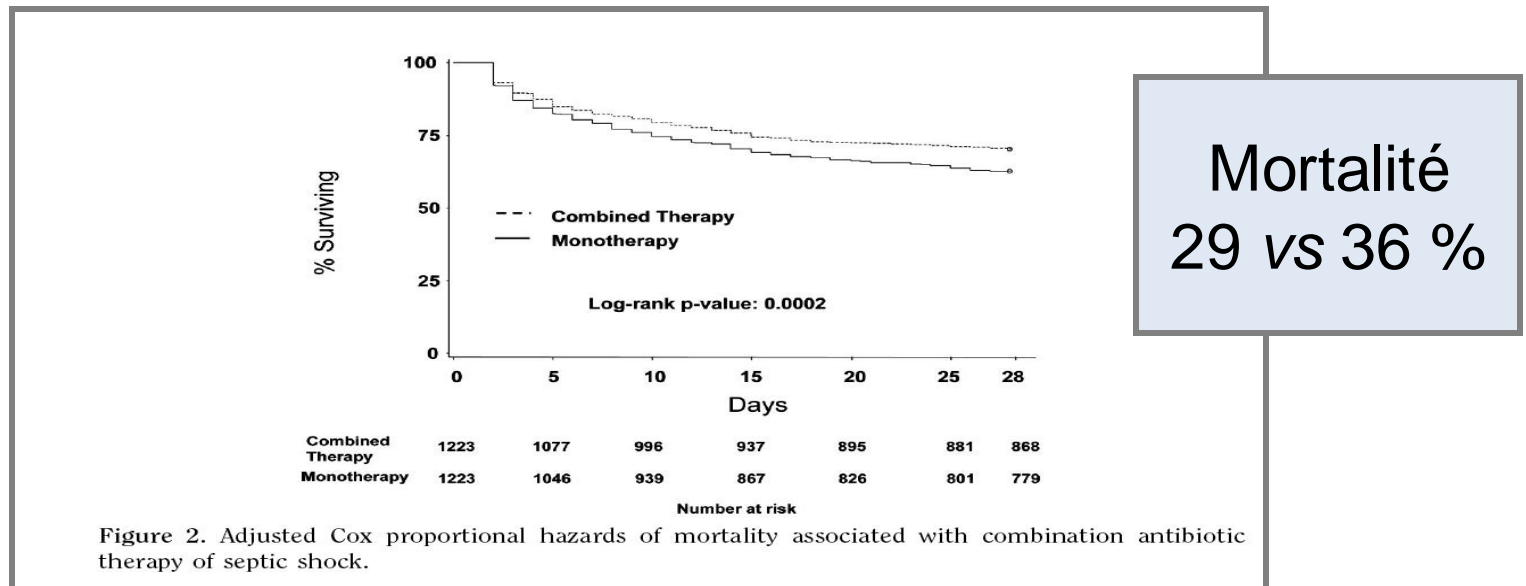
- *Mono ou bithérapie ?*

Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: A propensity-matched analysis*

Anand Kumar, MD; Ryan Zarychanski, MD; Bruce Light, MD; Joseph Parrillo, MD; Dennis Maki, MD; Dave Simon, MD; Denny Laporta, MD; Steve Lapinsky, MD; Paul Ellis, MD; Yazdan Mirzanejad, MD; Greg Martinka, MD; Sean Keenan, MD; Gordon Wood, MD; Yaseen Arabi, MD; Daniel Feinstein, MD; Aseem Kumar, PhD; Peter Dodek, MD; Laura Kravetsky, BSc; Steve Doucette, MSc; the Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock (CATSS) Database Research Group

CCM 2010; 38: 1773

- Etude rétrospective; 4 662 chocs septiques
ATB initiale adaptée | 2 948 : monothérapie
| 1 714 : association
- Appariement sur un score de propension permettant d'éliminer les ≠ entre les 2 groupes



Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society

ATB documentée

PAVM ou pneumonie nosocomiale à *P. aeruginosa*

- Pas de choc septique ou de risque important de décès :
monothérapie **recommandée**
- Si choc septique ou risque important de décès
bithérapie **suggérée**

Résolution rapide du choc septique : poursuite bithérapie **non recommandée**

- Pas de monothérapie aux aminosides

Aminoside ou ciprofloxacine?

	Aminosides	Ciprofloxacine
Pour	Moins d'effet sur microbiote, relation pic/effet	Bonne diffusion tissulaire, pas de néphrotoxicité
Contre	Faible diffusion tissulaire, toxicité, résistance adaptative	PK-PD pas évident Effet microbiote++

Stratégies de réduction de l'utilisation des antibiotiques à visée curative en réanimation

RFE SRLF/SFAR/SFILF Juin 14

Quand et comment diminuer l'utilisation des FQ ?

- Pas de (FQ) quand d'autres antibiotiques peuvent être utilisés (*Accord faible*)
- Sauf certaines indications (cf recommandation FQ) : prostatites, inf ostéo-articulaires, pied diabétique
- Pas prescrire de FQ de façon répétée chez un même patient (prendre en compte les prescriptions antérieures de FQ dans les 6 mois précédents quelle qu'en soit l'indication) (*Accord fort*)
- Pas de FQ sur les souches d'entérobactéries résistantes à l'acide nalidixique et/ou acide pipémidique (ayant acquis une résistance de 1er niveau) (*Accord fort*).
- En probabiliste pas de FQ en monothérapie dans les infections nosocomiales sévères (*Accord fort*).
- Dans le choc septique, en cas d'association avec une bêtalactamine, il faut préférer les aminosides plutôt qu'une FQ (*Accord fort*) y compris chez l'insuffisant rénal (*Accord faible*).

Predicting Hospital Rates of Fluoroquinolone-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* from Fluoroquinolone Use in US Hospitals and Their Surrounding Communities

CID 2004:39 (15 August) • 497

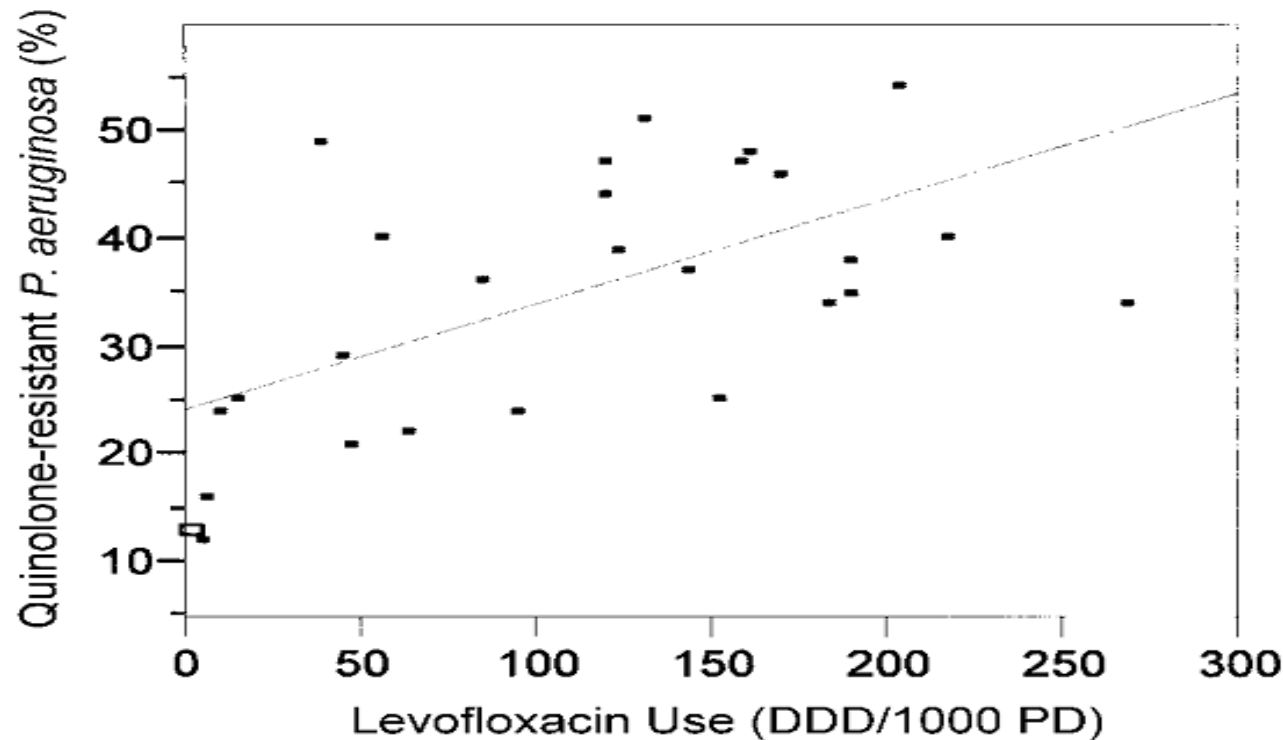


Figure 3. Individual hospital levofloxacin use during the year 2000, expressed as defined daily doses (DDD) per 1000 patient-days (PD), versus hospital rates of fluoroquinolone-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. The relationship is significant ($R^2 = .38$; $P = .0006$; 27 hospitals). *Box*, A women and children's hospital, which was not included in calculation of the regression line but is shown for contrast.

Ce qui a été fait

- Mr M... n'était en choc septique il a pourtant a reçu :
pipéracilline/tazobactam 4 g x 4/j
amikacine 25 mg/kg : 1 dose (1^{er} pic 50 mg/l)

Choix de la dose – Etude PEAK MIK

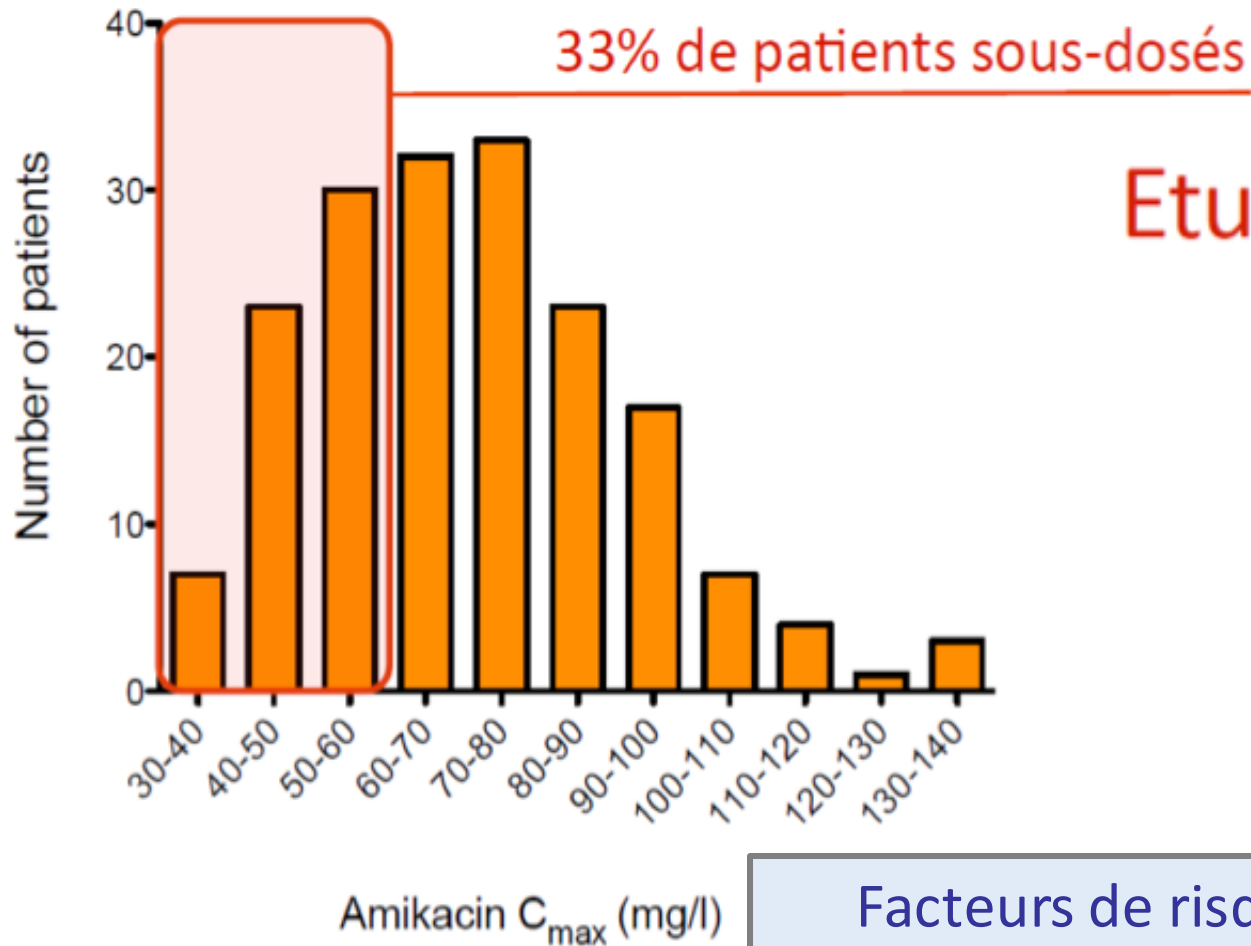
Etienne de Montmollin
Lila Bouadma
Nathalie Gault
Bruno Mourvillier
Eric Mariotte
Sarah Chemam
Laurent Massias
Emmanuelle Papy
Florence Tubach
Michel Wolff
Romain Sonnevile

Predictors of insufficient amikacin peak concentration in critically ill patients receiving a 25 mg/kg total body weight regimen

Intensive Care Med (2014) 40:998–1005

- **Identification de facteurs prédictifs de sous dosage en amikacine**
 - Etude observationnelle monocentrique
 - 181 épisodes d'administration d'amikacine en réanimation
 - 25mg/kg de poids réel

Etude PEAK MIK



Facteurs de risque de sous-dosage

- BMI < 25 kg/m²
OR 15.95 [3.68 - 69.20]
- Bilan entrée/sorties des 24 h positif
OR 1.06 [1.01 – 1.11] par 250 ml

Revisiting the loading dose of amikacin for patients with severe sepsis and septic shock

Crit Care 2010, 14:R53

Fabio Silvio Taccone¹, Pierre-François Laterre², Herbert Spapen³, Thierry Dugernier⁴,
Isabelle Delattre⁵, Brice Layeux⁶, Daniel De Backer¹, Xavier Wittebole², Pierre
Wallemacq⁵, Jean-Louis Vincent¹, Frédérique Jacobs^{6,*}

- 74 pts ICU, sepsis sévère ou choc septique
- AMK 25 mg/kg en 30 min **calculé sur poids total**
- Pic 30 min après fin perfusion

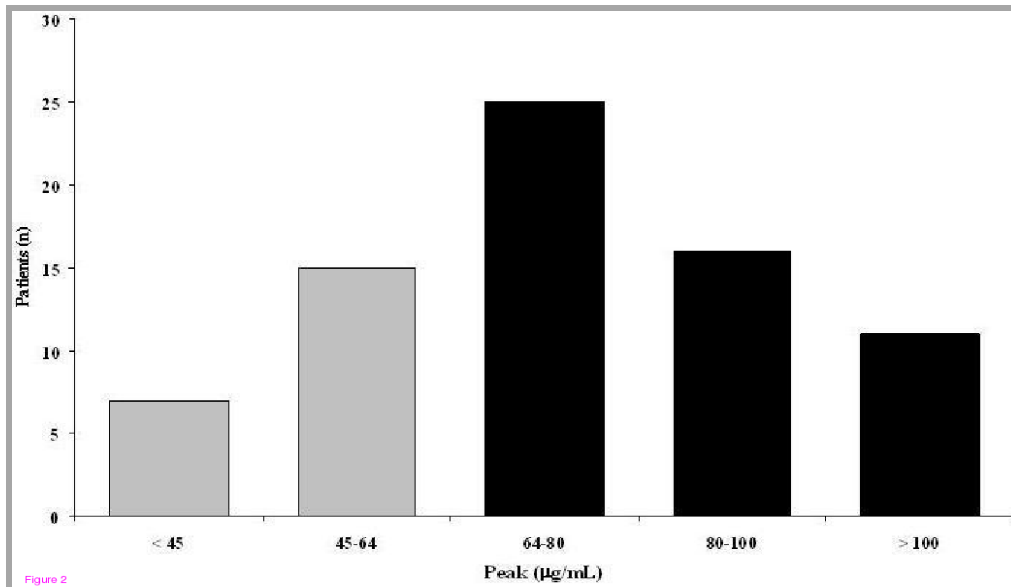


Figure 2

Seuls 70 % des pts
C_{max} ≥ 64 mg/l
(8 x breakpoint sup)

Revisiting the loading dose of amikacin for patients with severe sepsis and septic shock

Crit Care 2010, 14:R53

**Fabio Silvio Taccone¹, Pierre-François Laterre², Herbert Spapen³, Thierry Dugernier⁴,
Isabelle Delattre⁵, Brice Layeux⁶, Daniel De Backer¹, Xavier Wittebole², Pierre
Wallemacq⁵, Jean-Louis Vincent¹, Frédérique Jacobs^{6,*}**

Suivant le mode de calcul utilisé/déterminer la posologie
si objectif = pic \geq 60 mg/l

Poids total
Objectif atteint

54 % si BMI < 20

64 % si BMI 20-25

89 % si BMI > 30

Simulation/poids idéal



Objectif atteint
seulement chez 47 % des pts

Si on utilise le poids corrigé
(poids idéal + 0.43 x surcharge)



Persistance du risque de sous dosage

Cas clinique

- Patiente sous pipéracilline/tazobactam +AMK

Pseudomonas aeruginosa

Ticarcilline	Résistant
Ticarcilline + ac. clavulanique	Résistant
Pipéracilline	Résistant
Pipéracilline + tazobactam	Résistant
Ceftazidime	Sensible
Latamoxef	Résistant
Aztréonam	Intermédiaire
Céfépime	Sensible
Imipénème	Sensible
Méropénème	Sensible
Gentamicine	Intermédiaire
Tobramycine	Sensible
Amikacine	Sensible
Ofloxacine	Intermédiaire
Ciprofloxacine	Sensible
Triméthoprime + sulfaméthoxazole	Résistant
Fosfomycine	Sensible

Question

Dans « l'idéal » qu'attendez vous d'autre de la microbiologie?

Pseudomonas aeruginosa

Ticarcilline	Résistant	
Ticarcilline + ac. clavulanique	Résistant	
Pipéracilline	Résistant	
Pipéracilline + tazobactam	Résistant	
Ceftazidime	Sensible	CMI: 4 mg/l
Latamoxef	Résistant	
Aztréonam	Intermédiaire	
Céfépime	Sensible	CMI: 4 mg/l
Imipénème	Sensible	
Méropénème	Sensible	
Gentamicine	Intermédiaire	
Tobramycine	Sensible	
Amikacine	Sensible	CMI: 4 mg/l
Ofloxacine	Intermédiaire	
Ciprofloxacine	Sensible	CMI: 1 mg/l
Triméthoprim + sulfaméthoxazole	Résistant	
Fosfomycine	Sensible	

Question : la β -lactamine que vous choisissez est :

- A. Ceftazidime
- B. Céfépime
- C. Imipénème
- D. Méropénème

Méta-analyses: carbapénèmes
vs autres BL ou FQ

CARBAPENEMES

- Moins de guérisons cliniques
- Moins de guérisons microbiologiques
- Plus de résistance sous traitement

Ce qui a été fait

- Le céfépime a été choisi :
2 g en 30 minutes puis 6 g en continu (cf atelier Pk/Pd)
- Une 2^{ème} dose de 25 mg/kg d'amikacine
(résiduelle à H 48: 4 mg/L) → pic: 80 mg/l
- Concentration plasmatique céfépime H 48 : 100 mg/l
(hémodiafiltration veino-veineuse continue)

RESEARCH

Open Access

Cefepime neurotoxicity in the intensive care unit: a cause of severe, underappreciated encephalopathy

Table 3 Characteristics of 100 ICU patients receiving intravenous (IV) cefepime

	Cefepime neurotoxicity n = 15	Rest of cohort n = 85	P value
Age, years, mean	69	66	0.16
Male gender, n (%)	11 (73)	50 (59)	0.39
Acute kidney injury, n (%)	13 (87)	64 (75)	0.51
Chronic kidney disease, n (%)	10 (67)	30 (35)	0.042
Hemodialysis, n (%)	4 (27)	28 (33)	0.77
Peak creatinine, median (IQR)	2.8 (1.7-3.1)*	2.3 (1.5-3)	0.36
Nadir eGFR, median (IQR)	22.5 (20.8-34.3)	27.5 (18-45)	0.53
Mean daily cefepime dose, g, median (IQR)	2.5 (1.7-4)*	2.5 (2-3.5)	0.66
Cefepime duration, days, median (IQR)	5 (4.8-7.3)*	7 (4-10)	0.26
Appropriate dose reduction for renal function, n (%)	4 (29)*	64 (75)	0.001

*Data available for 14 of the 15 cases of cefepime neurotoxicity. IQR, interquartile range; g, grams.

Elevated β -lactam concentrations associated with neurological deterioration in ICU septic patients

M. BEUMIER¹, G. S. CASU¹, M. HITES², F. WOLFF³, F. COTTON³,
J.-L. VINCENT¹, F. JACOBS², F. S. TACCONE¹

(Minerva Anesthesiol 2015;81:497-506)

TABLE III.—*Multivariable logistic regression analysis for the development of worsening neurological status (NWS) during β -lactam therapy.*

Variable	Multivariable analysis	OR (95% CI)
	P value	
C_{\min}/MIC	0.003	1.12 (1.04-1.20)
Mechanical ventilation	0.01	2.17 (1.20-3.91)
Bilirubin, mg/dL	0.005	1.06 (1.02-1.10)
Anesthetics/Sedatives, N. (%)	0.028	1.97 (1.08-3.59)

Ce qui a été fait

- Réduction posologie de céfépime à 4g puis à 3 g/24h (concentration en plateau = 40 mg/l)
- Pas de nouvelle dose d'amikacine

Question : quelle durée de traitement?

IDSA GUIDELINE

2016

1. For patients with VAP, we recommend a 7-day course of antimicrobial therapy rather than a longer duration (*strong recommendation, moderate-quality evidence*).

Remarks: There exist situations in which a shorter or longer duration of antibiotics may be indicated, depending upon the rate of improvement of clinical, radiologic, and laboratory parameters.

Pas de recommandation différente pour *P. aeruginosa*

Short- vs Long-Duration Antibiotic Regimens for Ventilator-Associated Pneumonia

A Systematic Review and Meta-analysis

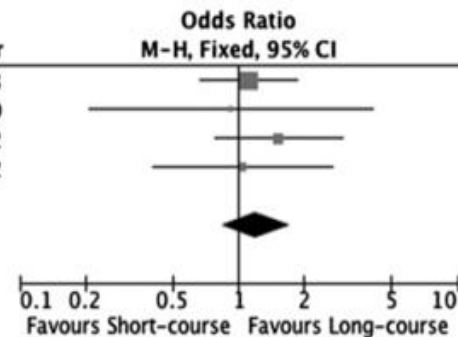
George Dimopoulos, MD, PhD; Garyphallia Poulakou, MD, PhD;

CHEST 2013; 144(6):1759–1767

- 4 randomized controlled trials (RCTs)
- comparing short (7-8 days) with long (10-15 days) regimens

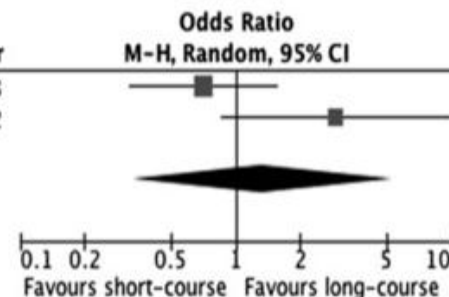
Mortalité, BGN

Study or Subgroup	Short-course		Long-course		Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
	Events	Total	Events	Total			
Chastre et al	37	197	35	204	51.6%	1.12 [0.67, 1.86]	2003
Fekih Hassen et al	5	14	6	16	6.7%	0.93 [0.21, 4.11]	2009
Kollef et al	26	115	18	112	26.1%	1.53 [0.78, 2.97]	2012
Capellier et al	10	116	9	109	15.7%	1.05 [0.41, 2.69]	2012
Total (95% CI)		442		441	100.0%	1.20 [0.84, 1.72]	
Total events	78		68				
Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 0.77$, $\text{df} = 3$ ($P = 0.86$); $I^2 = 0\%$							
Test for overall effect: $Z = 0.99$ ($P = 0.32$)							



Mortalité, BGN NF

Study or Subgroup	Short-course		Long-course		Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
	Events	Total	Events	Total			
Chastre et al	15	64	19	63	55.7%	0.71 [0.32, 1.56]	2003
Kollef et al	12	47	4	38	44.3%	2.91 [0.86, 9.93]	2012
Total (95% CI)		111		101	100.0%	1.33 [0.33, 5.26]	
Total events	27		23				
Heterogeneity: $\text{Tau}^2 = 0.73$; $\text{Chi}^2 = 3.62$, $\text{df} = 1$ ($P = 0.06$); $I^2 = 72\%$							
Test for overall effect: $Z = 0.40$ ($P = 0.69$)							



Récidive au même germe : tendance en faveur 15 j de traitement

Question

Et si la patient avait été bactériémique ?

- *Est ce que cela aurait modifié quelque chose ?*

Effectiveness of Combination Antimicrobial Therapy for *Pseudomonas aeruginosa* Bacteremia

- Rétrospectif, 99 pts
- Mortalité à J30

Risque de décès à J30

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

Conclusion des auteurs

- Si suspicion bactériémie à *P. aeruginosa* : traitement probabiliste avec 2 anti-pyo
- Si bactériémie à *P. aeruginosa* est prouvé désescalade en monothérapie

Outcomes of Appropriate Empiric Combination versus Monotherapy for *Pseudomonas aeruginosa* Bacteremia

Après ajustement
sur APACHE II

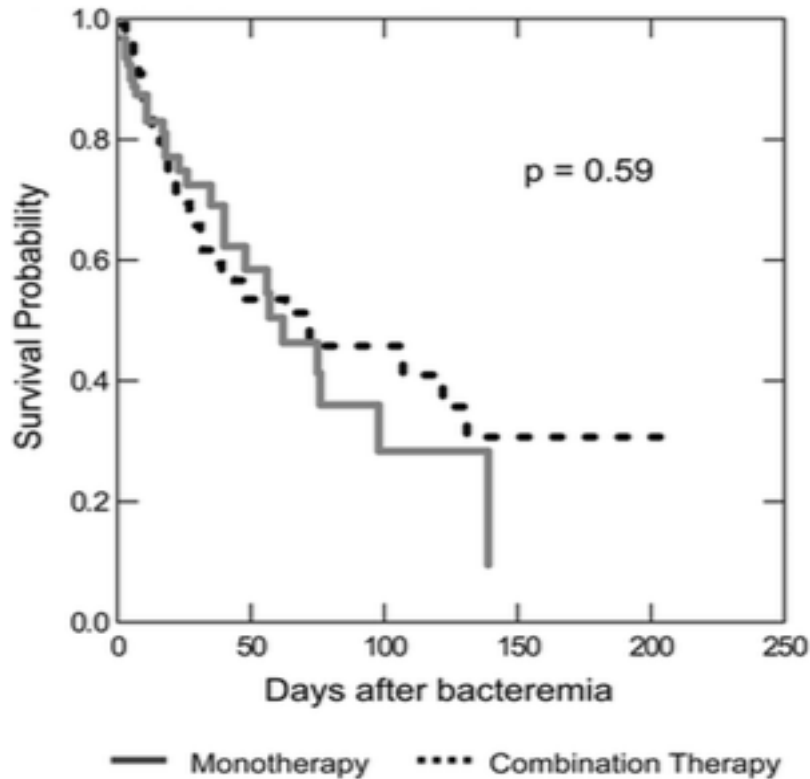


FIG 1 Comparison of times to mortality.

- Rétrospectif, 383 pts

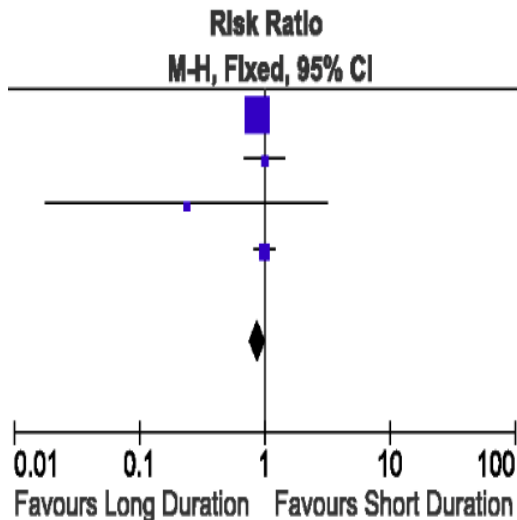
Association probabiliste pas de
bénéfice, si bactérie-S à un
des partenaires

Quelle durée pour la bactériémie
à *P. aeruginosa* ?

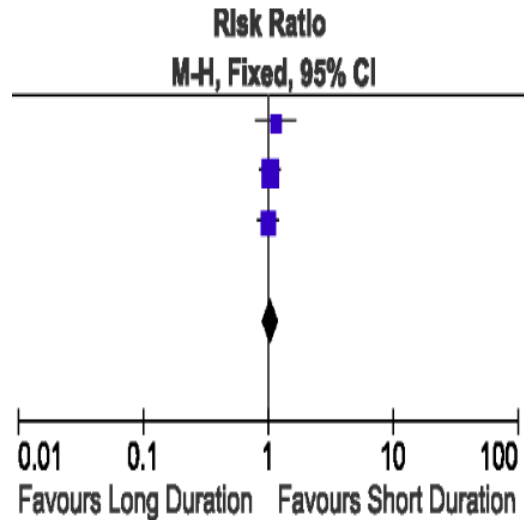
Duration of antibiotic therapy for bacteremia: a systematic review and meta-analysis

- 40 484 références
- 7 essais exploitables/bactériémie

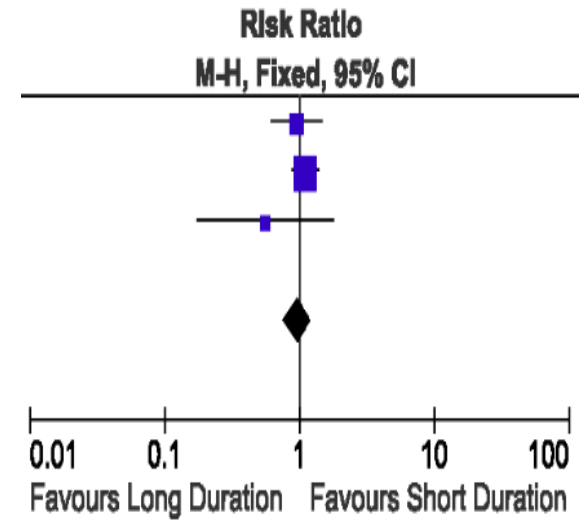
Court : 5 à 7 j
Long : 7 à 21 j



Clinical cure
101 pts



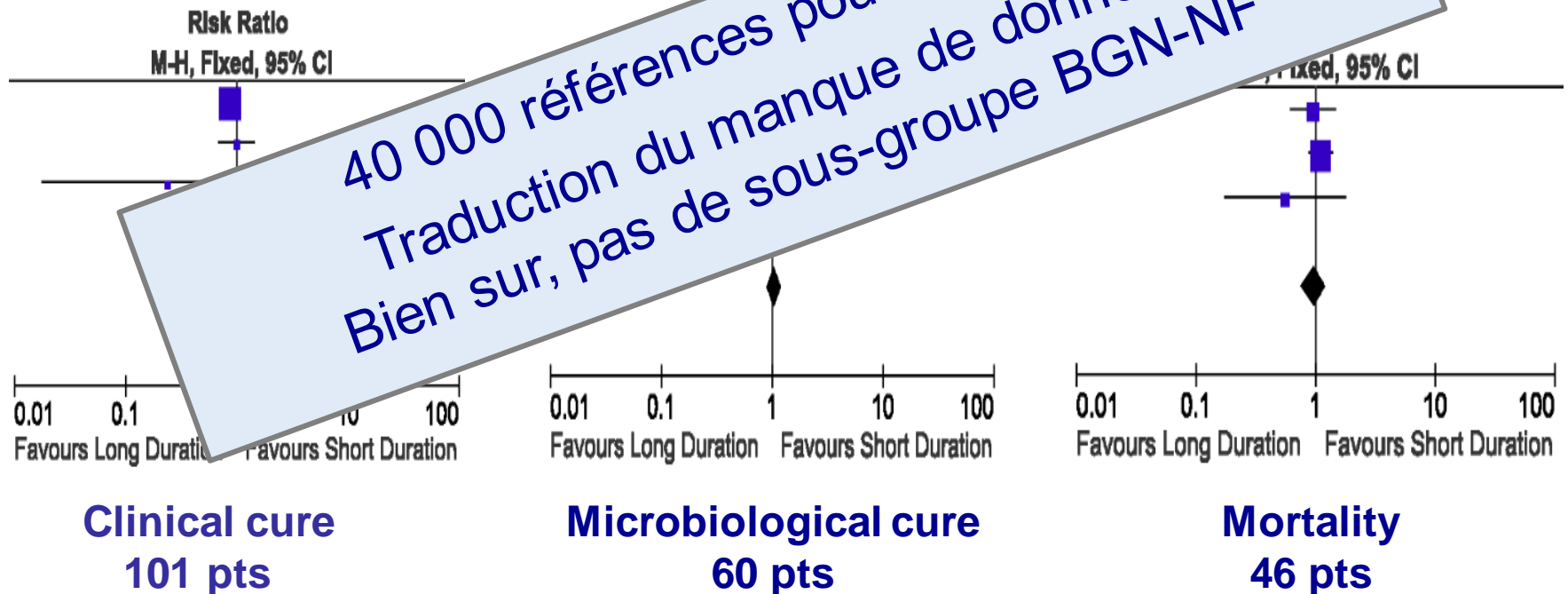
Microbiological cure
60 pts



Mortality
46 pts

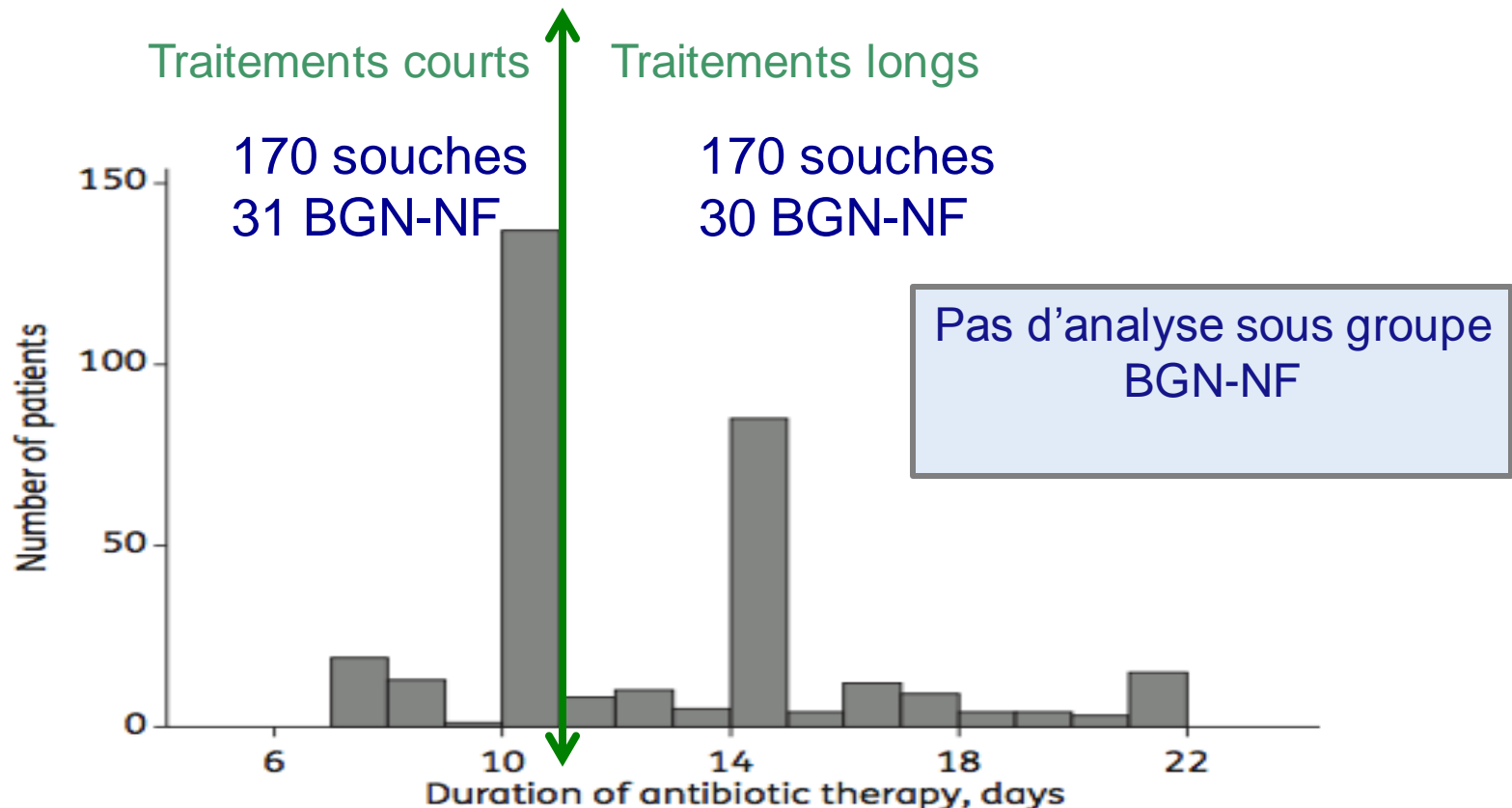
Duration of antibiotic therapy for bacteremia: a systematic review and meta-analysis

- 40 484 références
- 7 essais exploitables/bactériémie



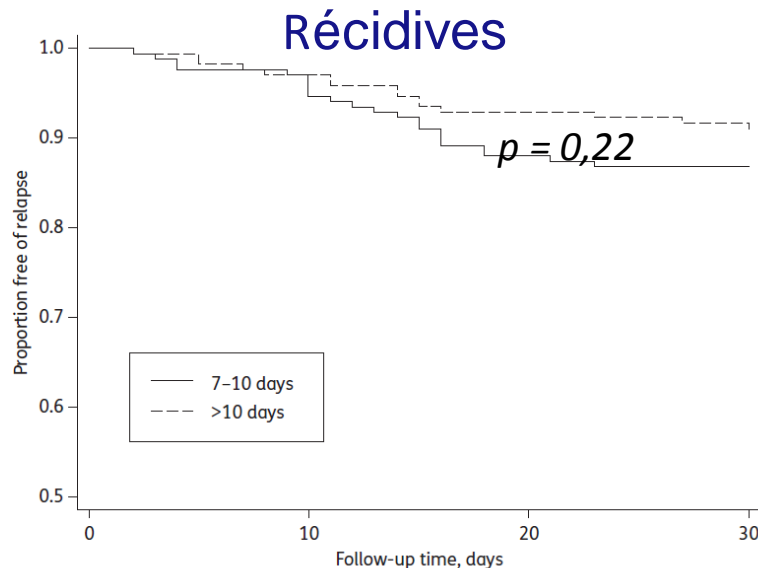
Short versus prolonged courses of antibiotic therapy for children with uncomplicated Gram-negative bacteraemia

- Monocentrique, rétrospectif 2002-2012
- Appariement sur score de propension

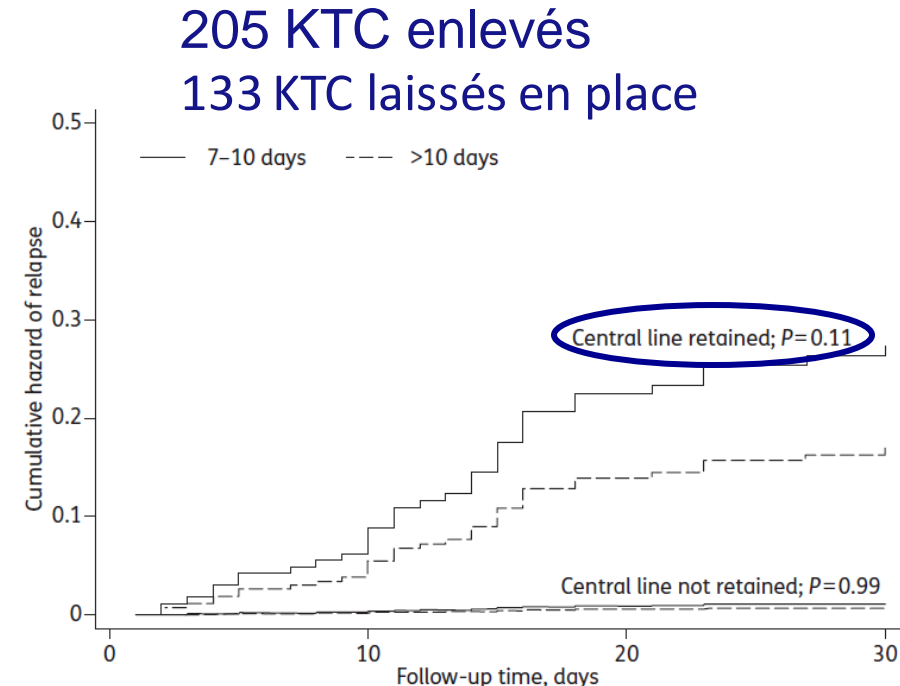


Short versus prolonged courses of antibiotic therapy for children with uncomplicated Gram-negative bacteraemia

Pas de différence de mortalité



Number at risk				
7-10 days	170	162	145	143
>10 days	170	163	155	153



Central line retained				
7-10 days	65	59	42	40
>10 days	68	63	55	53

- Si ablation KTC ou pas de KTC : < 10 j équivalent à > 10 j
- Si KTC laissé en place : 25% récidives vs 1% ($p < 0,001$)
Moins de récidives si > 10 j (HR 0,57, $p = 0,11$)

Propositions pour des antibiothérapies plus courtes

(Groupe Recommandations de la SPILF)

Propositions durée traitement spécifique si *P. aeruginosa*

(extrapolation si spécificité = BGN)

- ILC avec bactériémie : 7 j si BGN (après retrait du KT et en l'absence de thrombose suppurée)
- Bactériémie I non compliquée à BGN non-fermentant : 10 j

Evolution

- Progressivement favorable
- Durée de traitement 10 jours (sur évolution PCT)
- Trachéotomie à J25
- Sevrage de la ventilation mécanique
- Poursuite EER mais en discontinu
- Conscient
- A J32, fièvre à 38°5C
 - 2 hémocultures positives à BGN
 - ECBU sur sonde : 10⁶ UFC de *P. aeruginosa*

Hémocultures et ECBU

Pseudomonas aeruginosa

Ticarcilline	Résistant
Ticarcilline + ac. clavulanique	Résistant
Pipéracilline	Résistant
Pipéracilline + tazobactam	Résistant
Ceftazidime	Résistant
Latamoxef	Résistant
Aztréonam	Intermédiaire
Céfépime	Résistant
Imipénème	Résistant
Méropénème	Résistant
Gentamicine	Résistant
Tobramycine	Résistant
Amikacine	Résistant
Ofloxacine	Résistant
Ciprofloxacine	Résistant
Colistine	Sensible (CMI:1.5 mg/L)
Fosfomycine	Résistant

Carbapénèmase CARBA-R Cepheid: Effectué (sur culture positive)

Gène IMP-1: Négatif

Gène VIM: Positif

Gène NDM: Négatif

Gène KPC: Négatif

Gène OXA-48: Négatif

PCR locale carbapénèmase: Effectué (sur culture positive)

Cible: Gène VIM

Résultat cible: Positif

Conclusion: présence de genes de resistance

2: en flacon aérobie => Présence de Pseudomonas aeruginosa

CARBAPENEMASE: Positif

Antibiotiques	CMI (mg/L)
Aztréonam	4
Colistine	1,5

Acquired resistance in *P. aeruginosa*: a combination of mechanisms

Antibiotics	Chromosome	Plasmid
β -lactams	<i>ampC</i> Hyperefflux, <i>oprD2</i>	PASE, OXA, ESBL, carbapenemases (MBL)
Aminoglycosides	Hyperefflux	AME (AAC, ANT) Ribosomal methylases
Fluoroquinolones	QRDR (target modification)	NA

Multiyear, Multinational Survey of the Incidence and Global Distribution of Metallo- β -Lactamase-Producing *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa*

Krystyna M. Kazmierczak,^a Sharon Rabine,^a Meredith Hackel,^a Robert E. McLaughlin,^b Douglas J. Biedenbach,^a Samuel K. Bouchillon,^a Daniel F. Sahm,^a Patricia A. Bradford^b

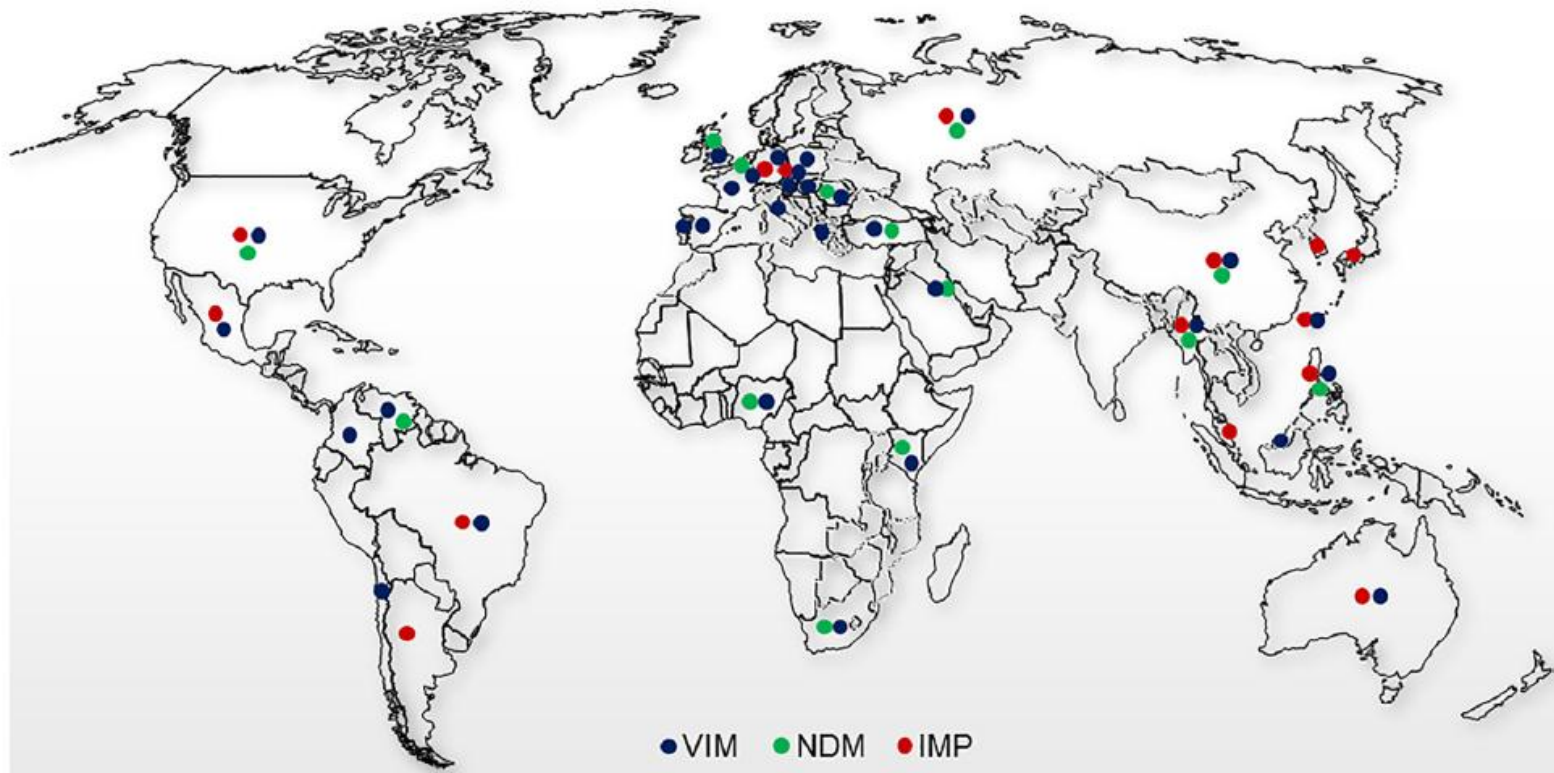


FIG 1 Distribution of metallo- β -lactamase-positive *Enterobacteriaceae* and *P. aeruginosa* collected from 2012 to 2014.

Multiyear, Multinational Survey of the Incidence and Global Distribution of Metallo- β -Lactamase-Producing *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa*

Krystyna M. Kazmierczak,^a Sharon Rabine,^a Meredith Hackel,^a Robert E. McLaughlin,^b Douglas J. Biedenbach,^a Samuel K. Bouchillon,^a Daniel F. Sahn,^a Patricia A. Bradford^b

Organism, genotype (no.), and drug ^a	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
	Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
VIM positive (270)			
Ceftazidime	2 to >128	64	>128
Cefepime	8 to >16	>16	>16
Aztreonam	0.5 to >128	16	64
Aztreonam-avibactam	0.25 to >128	16	32
Piperacillin-tazobactam	16 to >128	64	>128
Meropenem	1 to >8	>8	>8
Amikacin	0.5 to >32	>32	>32
Levofloxacin	0.25 to >4	>4	>4
Colistin	≤ 0.06 to 2	0.5	1

Quelle possibilité thérapeutique
pour *P. aeruginosa* multi-résistant ?

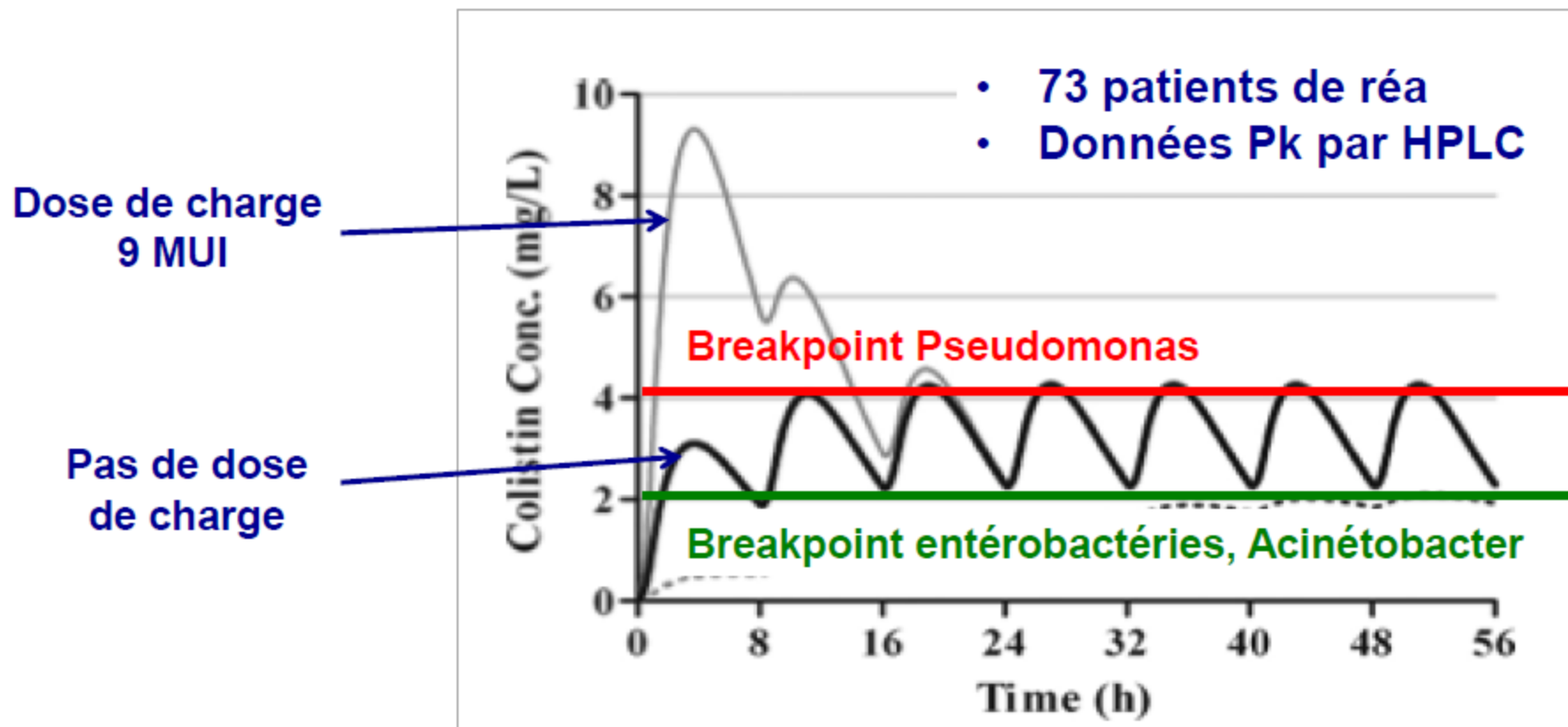
Antibiothérapie

- Aztréonam
 - 6 g/j
 - puis 3 g/ (EER/3j) : résiduel avant EER 171µg/ml, après EER 110 µg/ml
 - puis 1g/j
- Colistine
 - 9 MUI en dose de charge puis 4.5 MUI/24h
 - pic 5.3 µg/ml (N : 4-6), Rés 3.2 (N: 2-4)

Durée totale 15 jours

New Colistin Population Pharmacokinetic Data in Critically Ill Patients Suggesting an Alternative Loading Dose Rationale

N. Grégoire,^{a,b} O. Mimoz,^{a,b,c} B. Mégarbane,^d E. Comets,^{e,f,g} D. Chatelier,^o S. Lasocki,^h R. Gauzit,ⁱ D. Balayn,^o P. Gobin,^{a,o} S. Marchand,^{a,b,c} W. Couet^{a,b,c}



**Confirmation du modèle de Plachouras
Dose de charge 9 M UI , puis 4,5 M UI/12 h**

...et chez l'insuffisant rénal ?

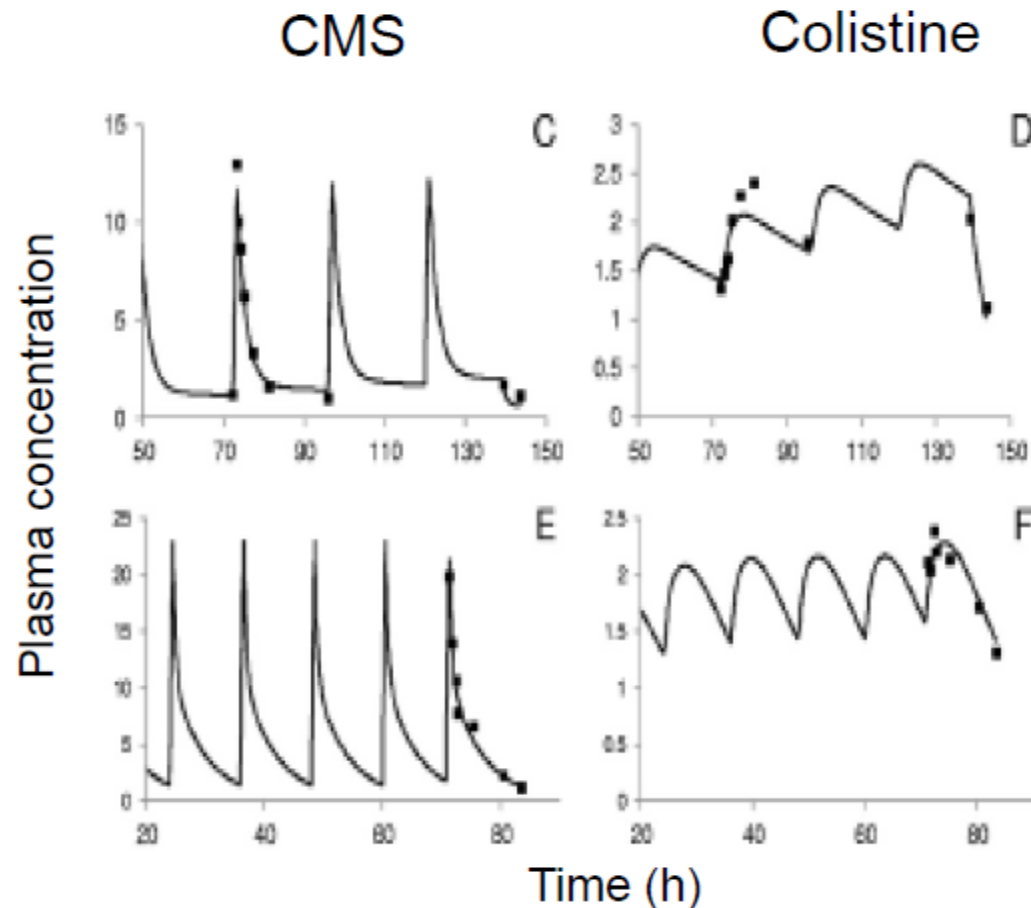


En absence de donnée Pk fiable, il est difficile de faire des recommandations de posologies précises

Clairance de la créatinine (ml/min)	Dose journalière	Fréquence d'administration = Nombre d'administrations journalières
> 30	75 000 à 150 000 UI/kg/j	<i>en 1 à 3 administrations journalières</i>
10 - 30	30 000 à 50 000 UI/kg	<i>Toutes les 12 à 18 h</i>
< 10	30 000 à 50 000 UI/kg	<i>Toutes les 18 à 24 h</i>

Population Pharmacokinetics of Colistin Methanesulfonate and Formed Colistin in Critically Ill Patients from a Multicenter Study Provide Dosing Suggestions for Various Categories of Patients[∇]

S. M. Garonzik,^{1†} J. Li,^{2†} V. Thamlikitkul,³ D. L. Paterson,⁴ S. Shoham,⁵ J. Jacob,² F. P. Silveira,^{6‡}
A. Forrest,^{1‡} and R. L. Nation^{2*‡}



Hémodialyse
Jour avec hémodialyse
Rajouter 50% de la poso journalière 1 h avant fin HD
OU ↗ 30% poso journalière si injection post HD

EER continue
Posologie idem sujet N

Taux de mutation élevé
+ mécanisme d'action → colistine et quoi ...?

Nombreuses « synergies » décrites

- β -lactamines (ceftazidime ++)
- Rifampicine +++
- Glycopeptides (*A. baumannii*)
- Fosfomycine
- Tigécycline (forte posologie)
- Carbapénèmes

Aucune étude avec
méthodologie assez
solide permettant des
recommandations

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

...

Polymyxines : données cliniques

- Revue de 15 études,
- Infections à Kp KPC (55 patients, 57 traitements)

TTT	Nb.	Succès clinique (%)
Aminosides (seuls ou en association)	8	75
Polymyxines (en association)	11	73
Tigécycline	7	71
Carbapénèmes	15	40
Polymyxines (seules)	7	14

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

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

TABLE 3. Cox regression analysis of factors associated with death

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

**3 facteurs
« protecteurs »**

**2 facteurs
de risque**

CI, confidence interval; HR, hazard ratio.

Activity of tigecycline alone and in combination with colistin and meropenem against *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing Enterobacteriaceae strains by time-kill assay

8 souches KPC

Tigécycline + colistine

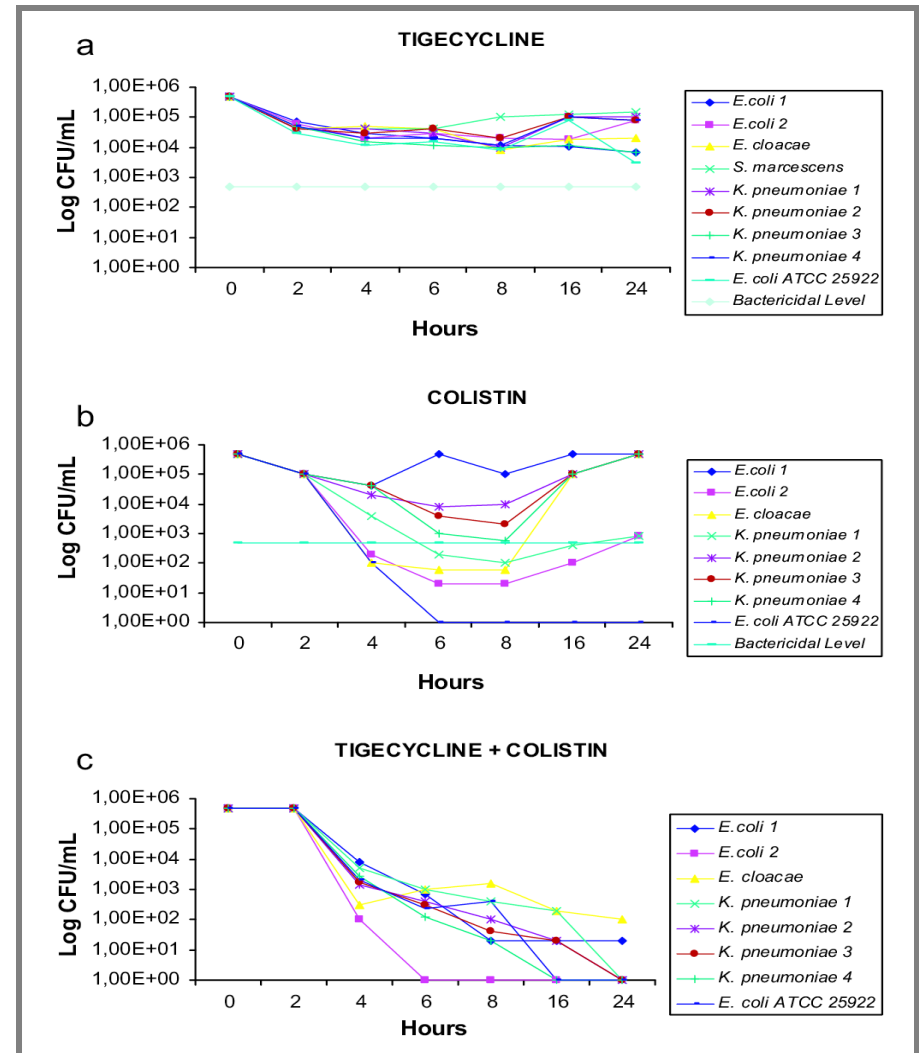


Bactéricidie sur les 8 souches

Si tigécycline : forte posologie :

- 200 mg
- puis 100 mg/12 h

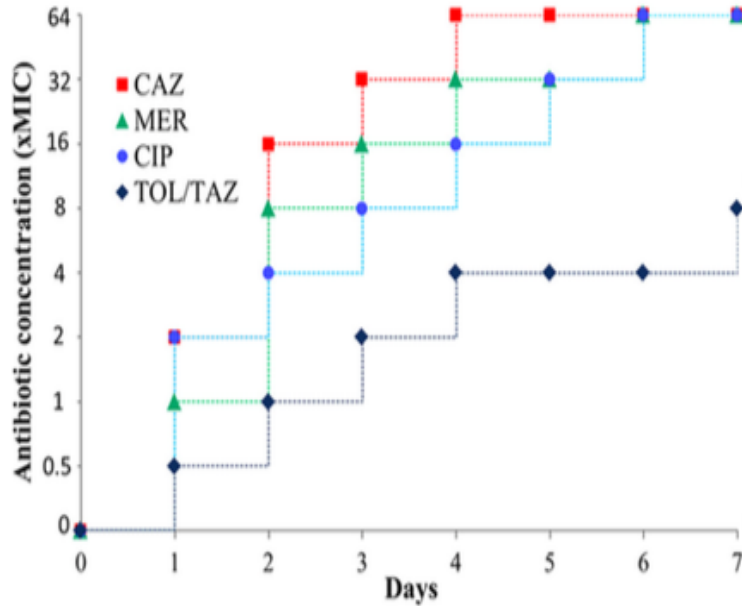
Ramirez AAC 2013;57 : 1756



	Ceftazidime-avibactam	Ceftolozane-tazobactam
Statut	AMM juin 16	AMM oct 2015 IIA et IU)
Forces	Activité sur : <ul style="list-style-type: none"> • BLSE • AmpC • Carbapénèmases (KPC, OXA 48) 	Activité sur : <ul style="list-style-type: none"> • <i>P. aeruginosa</i> - R cefta et imipénème • BLSE
Faiblesses	Pas d'activité sur : <ul style="list-style-type: none"> • Anaérobies • Metallo-carbapénèmases • Oxacillinases d'<i>Acinetobacter</i> 	Pas d'activité sur : <ul style="list-style-type: none"> • Anaérobies • Carbapénèmases • AmpC hyperproduite • Oxacillinases d'<i>Acinetobacter</i> Pk ≠ molécule et l'inhibiteur

***Pseudomonas aeruginosa* Ceftolozane-Tazobactam Resistance Development Requires Multiple Mutations Leading to Overexpression and Structural Modification of AmpC**

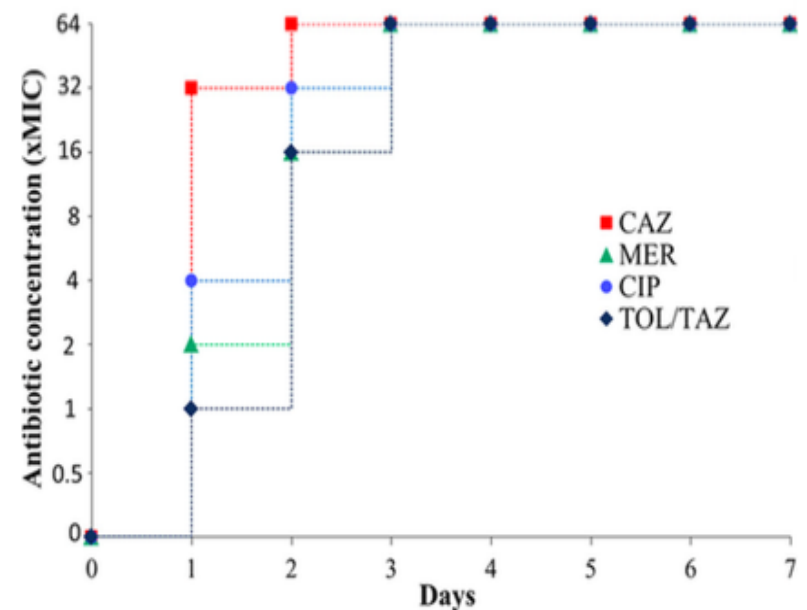
A. In vitro dynamics of resistance development in PAO1



Après 7 j d'exposition, développement d'un haut niveau de résistance <<<

- ceftazidime
- meropénème
- ciprofloxacine

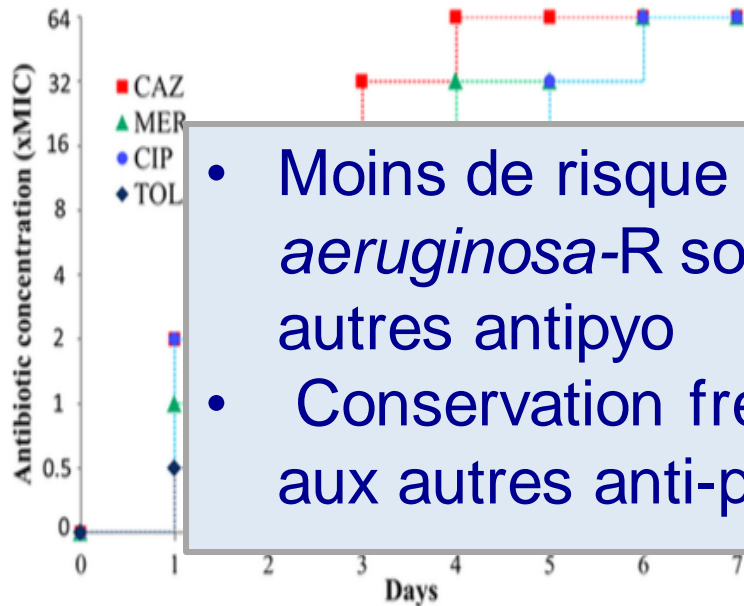
B. In vitro dynamics of resistance development in PAOMS



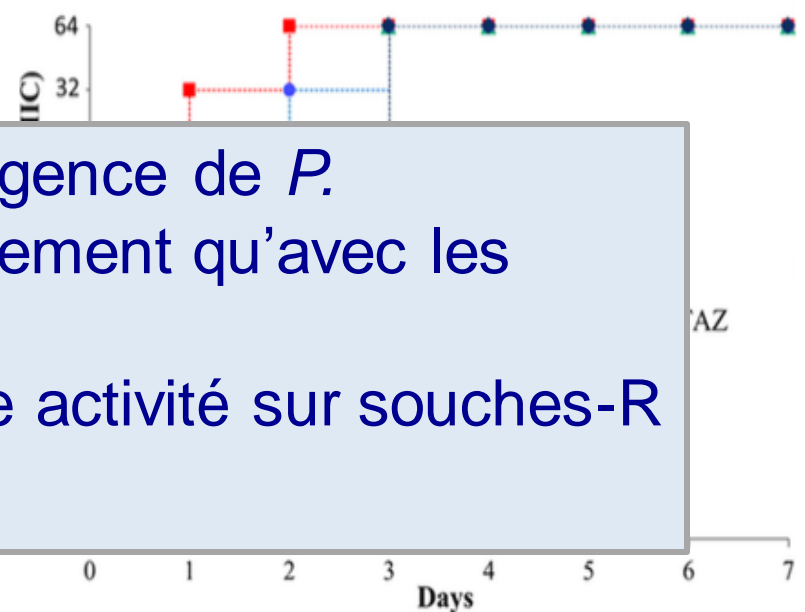
Apparition d'un haut niveau résistance nécessite plusieurs mutations conduisant à une surexpression et à des modifications structurales de AmpC

***Pseudomonas aeruginosa* Ceftolozane-Tazobactam Resistance Development Requires Multiple Mutations Leading to Overexpression and Structural Modification of AmpC**

A. In vitro dynamics of resistance development in PAO1



B. In vitro dynamics of resistance development in PAOMS



- Moins de risque d'émergence de *P. aeruginosa*-R sous traitement qu'avec les autres anti-pyo
- Conservation fréquente activité sur souches-R aux autres anti-pyo

Après 7 j d'exposition, développement d'un haut niveau de résistance <<<

- ceftazidime
- meropénème
- ciprofloxacine

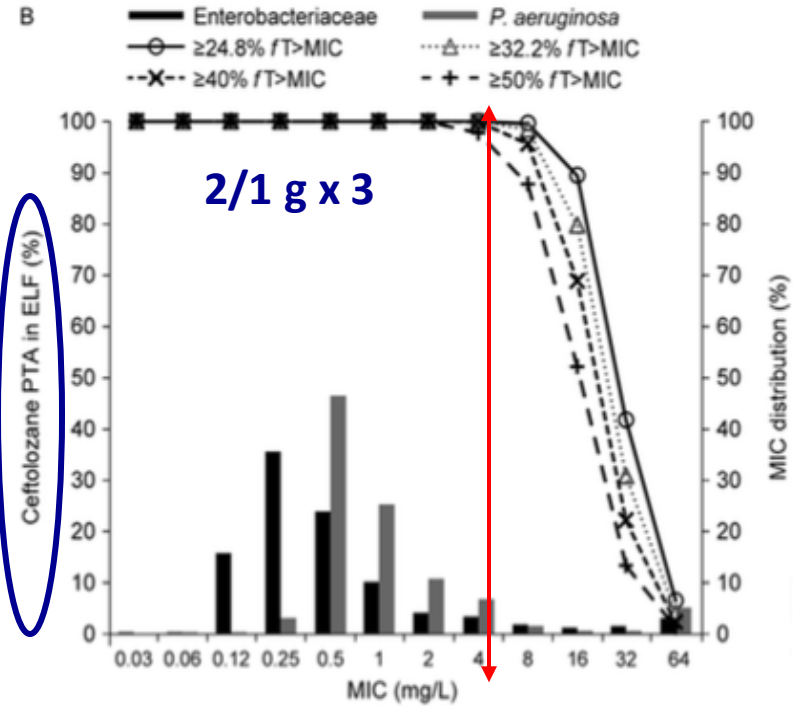
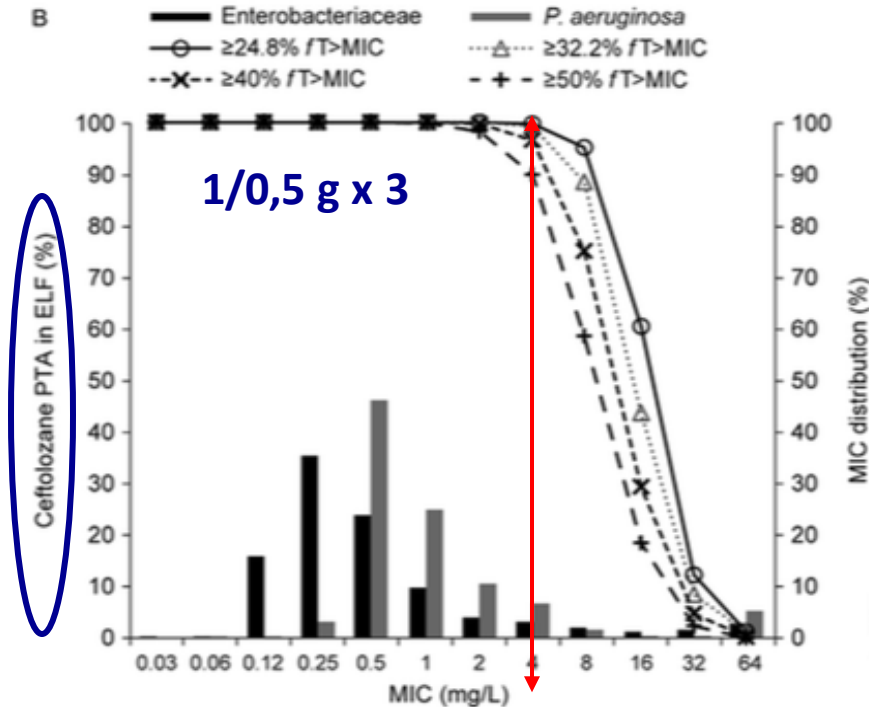
Nécessité de plusieurs mutations (aboutissant à une surexpression et à des modifications structurales de AmpC) pour acquisition haut niveau-R

**Ceftolozane/Tazobactam Pharmacokinetic/
Pharmacodynamic-Derived Dose Justification
for Phase 3 Studies in Patients With
Nosocomial Pneumonia**

- Rapport concentration plasma/alvéole : 2/1
- *P. aeruginosa* dans plus de 30 % des PAVM
- *P. aeruginosa* R si **CMI > 4 MG/L**

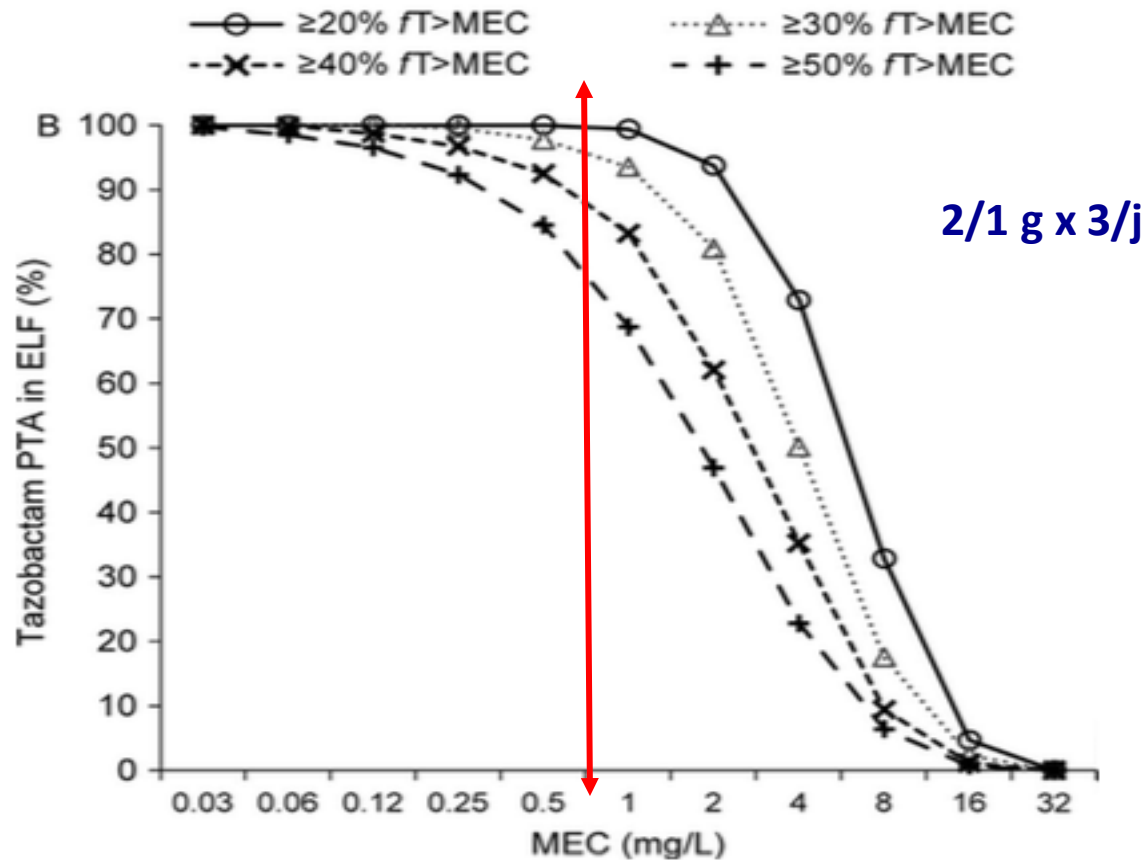
Ceftolozane/Tazobactam Pharmacokinetic/ Pharmacodynamic-Derived Dose Justification for Phase 3 Studies in Patients With Nosocomial Pneumonia

- Rapport concentration plasma/alvéole : 2/1
- *P. aeruginosa* dans plus de 30 % des PAVM
- *P. aeruginosa* R si CMI > 4 MG/L



Alors que objectifs fT > CMI modeste (max 50 % > CMI)...

MEC (concentration minimale efficace) du tazobactam : 07 mg/l



Il faut sans doute x 2 la posologie dans les PAVM
Etude actuellement en cours

Ceftazidime + avibactam

- Modèle animaux :
 - Probable intérêt dans les PAVM (respect du ratio 4/1 dans liquide alvéolaire)
 - Discordance CMI *in vitro* et *in vivo* avec efficacité clinique sur certaines entérobactéries NDM1
- Première souche *K. pneumoniae* KPC-R décrite...
- Risque ++ de colonisation à *C. difficile*

Berkhout J AAC 2015; 59 : 2299

Housman ST AAC 2014; 58 : 1365

MacVane SH AAC 2014; 58 : 7007

Humphries RH AAC 2015; 59 : 6605

Rashid MU IJAA 2015; 46 : 60

Aitken SM CID 2016; 63 : 954

Activité in vitro de l'association ceftolozane-tazobactam (TOL-TAZ) sur *P. aeruginosa*

- Evaluation de l'activité de TOL-TAZ sur *P. aeruginosa* chez des patients de réanimation, 20 pays Europe + Israël (2013-2014)
- TOL-TAZ testé avec une concentration de 4 mg/l de TAZ

Activité de TOL-TAZ sur *P. aeruginosa*

	CMI ₅₀ (mg/l)	CMI ₉₀ (mg/l)	% sensible (critère EUCAST 2015 : ≤ 4 mg/l)
Toutes les souches (n = 502)	1	4	90,2 %
CAZ-R (n = 147)	4	> 32	68 %
PIP-TAZ-R (n = 163)	4	> 32	70,6 %
FEP-R (n = 125)	4	> 32	64,8 %
MER-R (n = 70)	8	> 32	45,7 %
Lévoﬂoxacine-R (n = 175)	2	> 32	73,7 %
Gentamicine-R (n = 104)	2	> 32	64,4 %
MDR (n = 197)	2	> 32	75,1 %
XDR (n = 88)	4	> 32	52,3 %

- TOL-TAZ : taux de sensibilité > PIP-TAZ, CAZ, FEP, MER, LEV, GEN sur *P. aeruginosa*

In Vitro Susceptibility of Global Surveillance Isolates of *Pseudomonas aeruginosa* to Ceftazidime-Avibactam (INFORM 2012 to 2014)

Wright W. Nichols,^{a*} Boudewijn L. M. de Jonge,^a Krystyna M. Kazmierczak,^b James A. Karlowsky,^b Daniel F. Sahn^b

Region (no. of isolates)	Antimicrobial agent ^a	MIC ₉₀ (μ g/ml)	% Susceptible ^b
All (1,627)	Ceftazidime-avibactam	64	65.4
	Ceftazidime	>128	0
	Cefepime	>16	19.7
	Piperacillin-tazobactam	>128	5.4
	Doripenem	>4	32.4
	Meropenem	>8	31.8
	Imipenem	>8	26.1
	Colistin	1	99.1
	Amikacin	>32	65.7
	Levofloxacin	>4	32.3

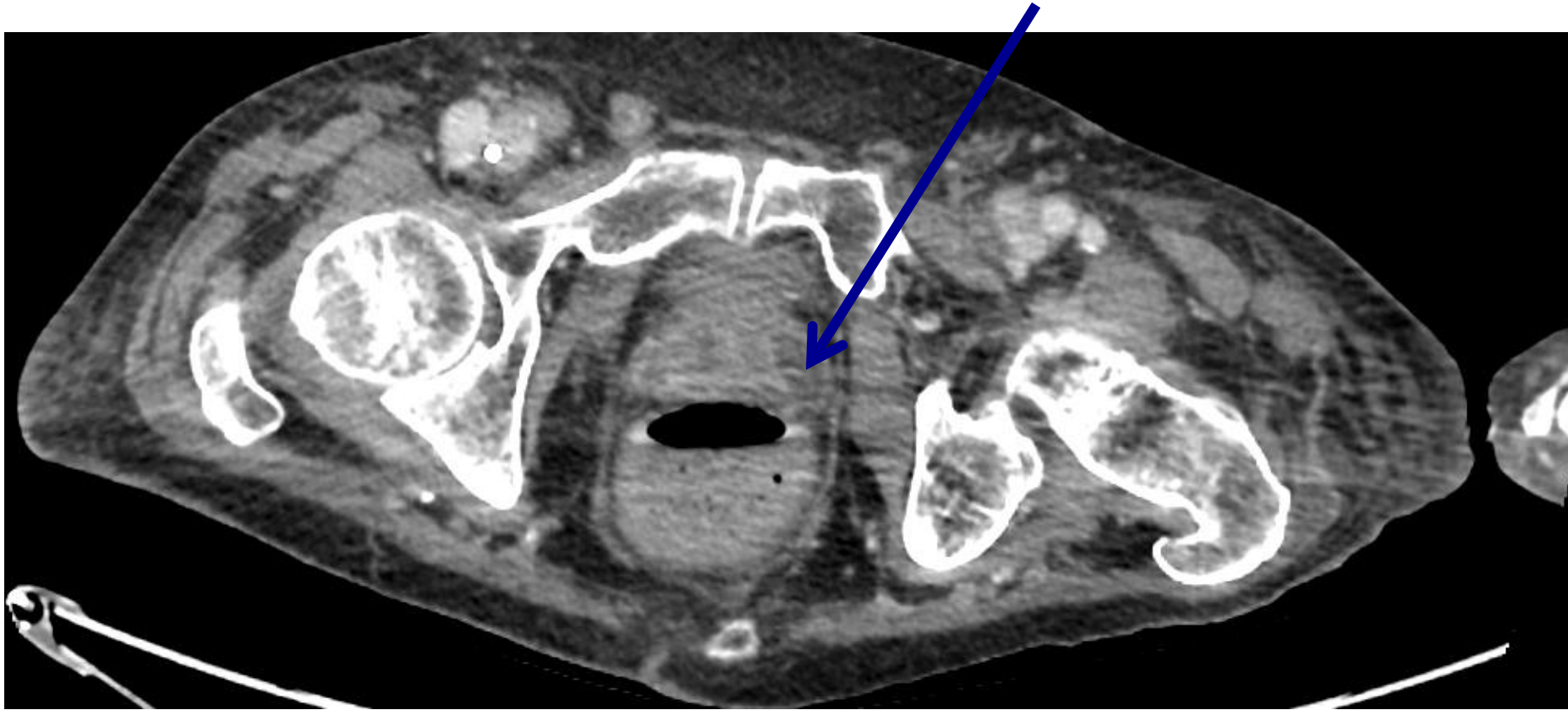
Souches résistantes
à la ceftazidime



Dans le futur \pm proche ?

- 3 associations β -lactamines + inhibiteurs
 - ceftaroline + avibactam
 - imipénème + MK-7655 (inhibiteur \approx avibactam)
 - méropénème + RPX-7009 (carbavance)
- 1 fluorocycline (éravacycline)
- 2 inhibiteurs de la synthèse protéique
- 1 aminoside (plazomicine)
- 1 peptide de défense naturel (brilacidine)
- MAIS aucune molécule n'a d'activité sur métallo β -lactamases (sauf éravacycline ?), ni sur *A. baumannii*...

Question: quelles autres procédures?



Ponction de l'abcès prostatique: *P. aeruginosa* XDR

Evolution: finalement favorable

- Reprise de la diurèse et arrêt EER à J40
- Poly-neuromyopathie
- Pas de troubles cognitifs
- Sortie de réanimation à J50
- Sortie de l'hôpital à J60 et retour à domicile

Quelques messages clés

- 1) La colonisation digestive à EBLSE ne doit pas pas forcément → carbapénèmes (autres FDR???)
- 2) *P. aeruginosa* acteur incontournable dans les PAVM et doit (souvent) être pris en compte
- 3) L'antibiothérapie des infections graves en réanimation est en 2016 guidée par le diagnostic rapide, la pharmacodynamie (Pk, CMI, dosages...)
- 4) Du nouveau (enfin!) pour le traitement des infections graves à BGN : ceftolozane-tazobactam, ceftazidime-avibactam (épargne des carbapénèmes pour les EBLSE, infections mixtes EBLSE + *P. aeruginosa*, *P. aeruginosa* CAZ/CARB-R...)