

Bactériémie à *Pseudomonas aeruginosa*



Workshop Franco-Tunisien
Sousse, Septembre 2024

A votre tour !



1 Allez sur wooclap.com

2 Entrez le code d'événement dans le bandeau supérieur

Code d'événement
GTJPDC

 Activer les réponses par SMS

Présentation d'un cas

▶ Patient âgé de 66 ans

2017

Carcinome épidermoïde bronchique T1N1 :

- Mai : **Bi-lobectomie** droite + curage
- Juillet : **Fistule broncho-pleurale** : Thoracotomie "en gueule de four"
- Août : **Choc hémorragique** sur saignement artère pulmonaire : **Embolisation**

2018

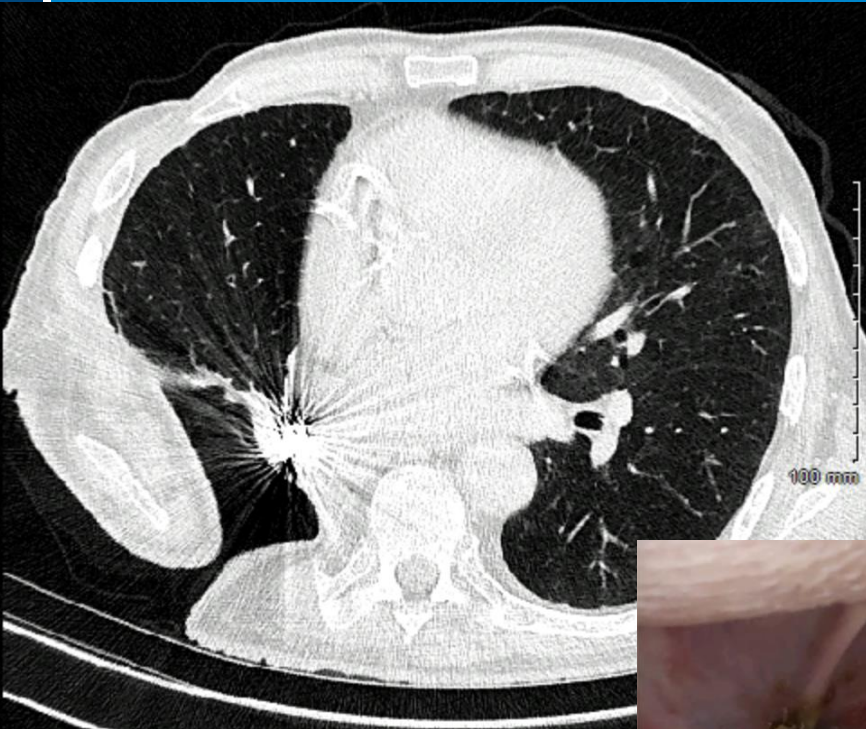
◀ Bactériémie à *S. aureus* :

- Janvier : + **Spondylodiscite** : **Céfazoline + Daptomycine 6 semaines**
- Mars : Récidive de **bactériémie à *S. aureus* sur matériel d'embolisation (TEP +)**
Oxacilline puis **Lévofloxacine + Rifampicine 6 semaines au total**

▶ Traitement

◀ Clopidogrel - Kardegic - Esomeprazole - **Lévofloxacine - Rifampicine**

Fistule broncho-pleurale - « Gueule de four »



► Consultation de maladies infectieuses

- ❖ Suivi fin de traitement
- ❖ Syndrome inflammatoire (CRP 100mg/L, Leucocyte 8,9G/L)

➔ Hémocultures :

17/04/2019 11:23 Flacon hémoculture vert (Hémoculture aérobie, Périphérique)
AEROBIES
Examen direct: ^[i] Bacilles gram négatif .
Culture aérobie : 1. Pseudomonas aeruginosa
Antibiogramme joint.
^[i]

► Hospitalisation

- ❖ Apyrétique, 135/73, asthénie marquée, perte de poids
- ❖ Ecoulement de la « gueule de four », habituel selon le patient

Question 1 : Prise en charge

Que proposez-vous pour ce patient ?

- A) PIPERACILLINE-TAZOBACTAM 4g sur 4h x3/24h
- B) CEFTAZIDIME 2g x3/24h
- C) MEROPENEME 2g x3/24h
- D) CIPROFLOXACINE 750 mg x 2/24h
- E) + AMIKACINE 20-30 mg/kg

Mono ou bithérapie ?



Beta-lactam monotherapy or combination therapy for bloodstream infections or pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*: a meta-analysis

Lorenzo Onorato^a, Margherita Macera^a, Federica Calò^a, Paolo Cirillo^b, Gio Nicola Coppola^{a,*}

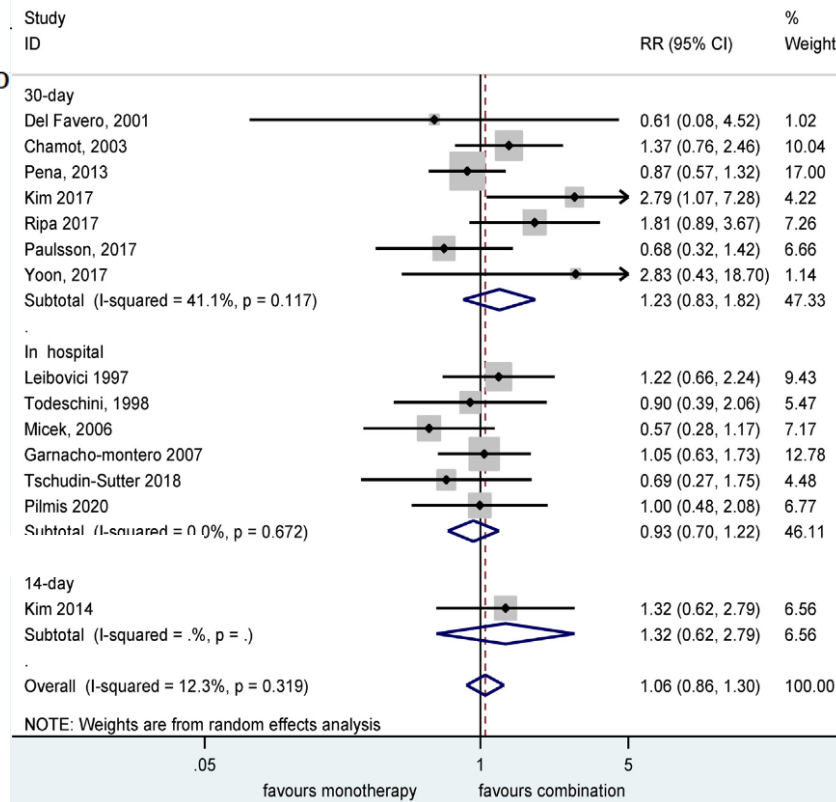
- ▶ Méta analyse (2021) : 34 études, 6 ECR, 6 prospectives et 22 rétrospectives
- ▶ 4980 patients analysés
- ▶ RR mortalité 30j : 1.06 [0.86–1.30]; P=0.6

Recommandations HAS 2023

▶ Mono ou bithérapie

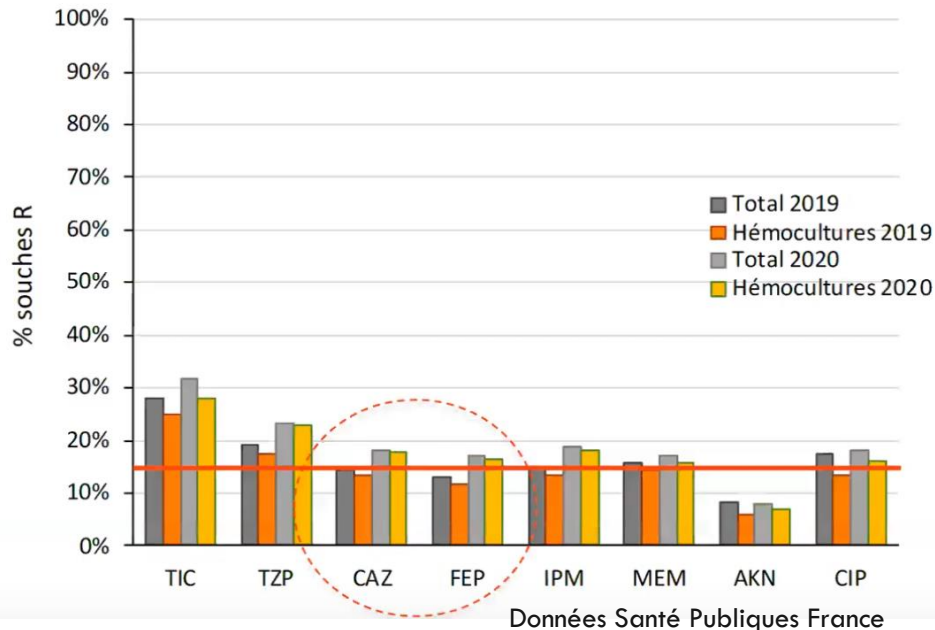
Il est recommandé de débiter une bithérapie (avec un aminoside, amikacine ou tobramycine) jusqu'à réception de l'antibiogramme en cas d'infection à *P. aeruginosa* avec signes de gravité (grade B).

Une fois l'antibiogramme disponible, une bithérapie active sur *P. aeruginosa* n'est pas recommandée (grade B).



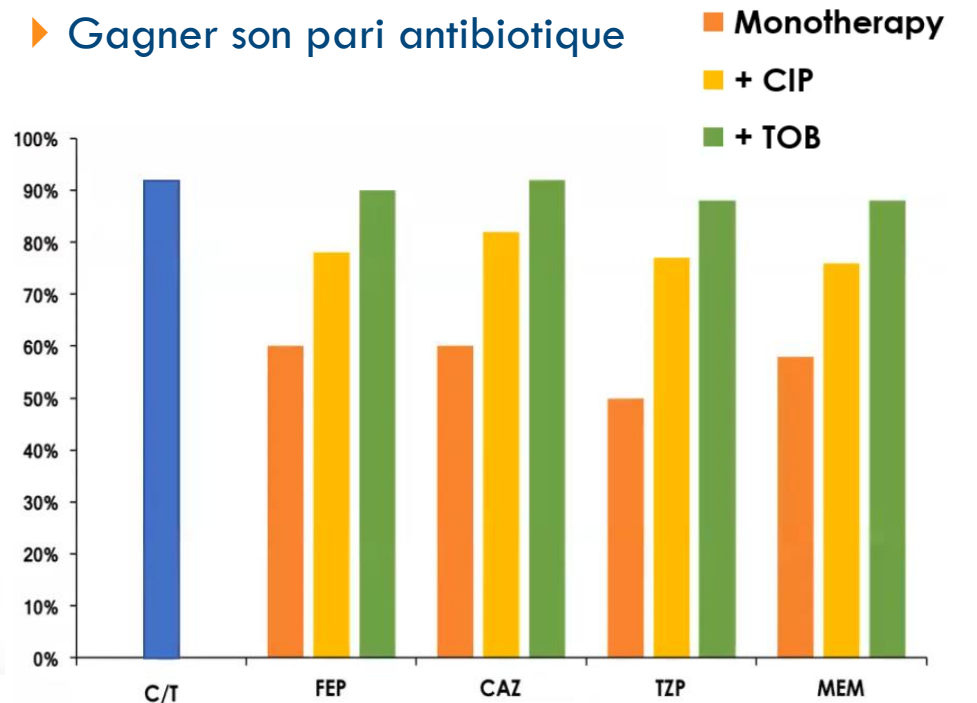
Pourquoi la bithérapie ?

Données de résistance en France



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

Gagner son pari antibiotique



Goodlet KJ et al, Antimicrob Agents Chemother nov 2017

Question 1 : Prise en charge

Que proposez-vous pour ce patient ?

A) PIPERACILLINE-TAZOBACTAM 4g sur 4h x3/24h

B) CEFTAZIDIME 2g x3/24h

C) MEROPENEME 2g x3/24h

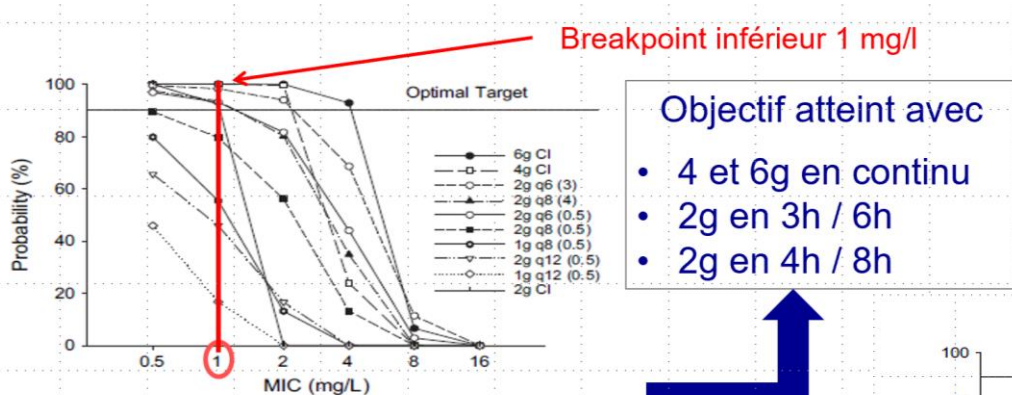
D) CIPROFLOXACINE 750 mg x 2/24h

E) + AMIKACINE 20-30 mg/kg

Sensible à forte posologie

► *Pseudomonas aeruginosa*

- ❖ CMI x2 (Tazocilline, Imipénème) à 8 (Ceftazidime, Céfépime)
- ❖ Temps > CMI doit être >60%



Cefepime pharmacodynamics in patients with extended spectrum β -lactamase (ESBL) and non-ESBL infections[☆]

Su Young Lee, Joseph L. Kuti, David P. Nicolau^{*}

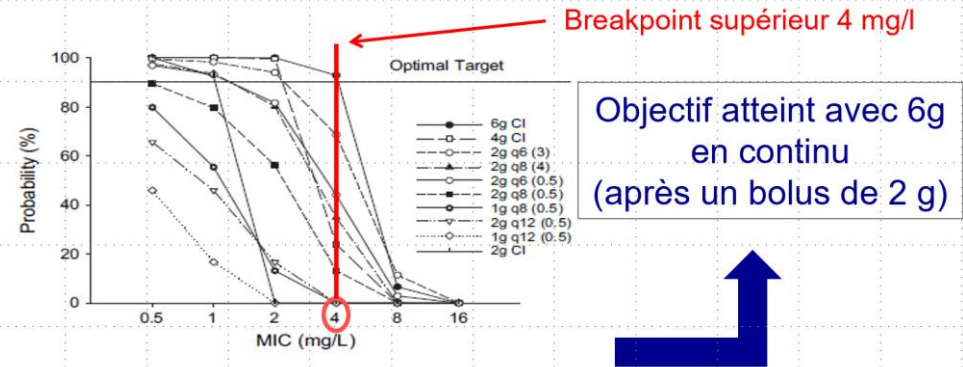
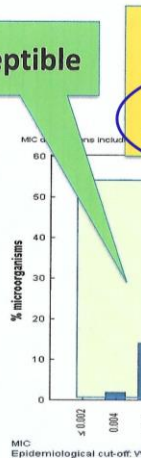


Figure 2 Probability of target attainment (PTA) of each drug regimen (infusion time) to obtain $fC_{min}/MIC > 7.6$ for simulated subjects with CL_{CR} between 60 and 120 ml/min.

Profil de sensibilité d'une souche sauvage de *P. aeruginosa*

Susceptible



Antibiotiques	Rendu 2019	Rendu 2020-2021	Rendu 2022
Pipéracilline/tazobactam	S	I	SFP* (F)
Céfépime	S	I	SFP (F)
Ceftazidime	S	I	SFP (F)
Imipénème	S	I	SFP (F)
Méropénème	S	S	S
Ciprofloxacine	S	I	S
Amikacine	S	S	S
Tobramycine	S	S	S

*Sensible à Forte Posologie

S: **Sensible** à posologie standard

SFP: **Sensible** à Forte Posologie

R: **Résistant**

Resistant



Ceftazidime

Standard dosage	High dosage
1 g x 3	2 g x 3 or 1 g x 6

Cefepime

Standard dosage	High dosage
1 g x 3 or 2 g x 2	2 g x 3

Imipenem

Standard dosage	High dosage
0,5 g x 4	1 g x 4

Levofloxacin

Standard dosage	High dosage
0,5 g x 1 or 2 g x 2	0,5 g x 2

► 24 - 48h sans ajustement

Piperacilline/tazobactam

Standard dosage	High dosage
4 g x 4 IVL 4g x 3 over 4 h	4 g x 4 en 3 h

Et les carbapénèmes ?

DONT LE PSEUDOMONAS

Il est recommandé de prendre en compte les facteurs de risque suivants d'infection à entérobactérie résistante aux C3G (grade B) :

- l'exposition à un antibiotique (amoxicilline-acide clavulanique, C2G, C3G, fluoroquinolones) dans les 3 mois précédents ;
- une infection nosocomiale ou liée aux soins (= associée aux soins) ;
- un antécédent de colonisation ou d'infection à entérobactérie résistante aux C3G dans les 3 mois ;
- un voyage à l'étranger dans les 3 mois dans les zones géographiques connues à risque (notamment le sous-continent indien, l'Asie du Sud-Est, le Moyen-Orient et l'Afrique du Nord, le Bassin méditerranéen) ;
- une anomalie fonctionnelle ou organique de l'arbre urinaire (en cas d'infection urinaire).

En l'absence de signes de gravité¹, la présence d'un facteur de risque d'infection à entérobactérie résistante aux C3G ne justifie pas en soi la prescription de carbapénèmes (AE).

Et les quinolones ?



- ▶ Pas de quinolones en probabiliste

► CEFTAZIDIME 2gx3/24h

17/04/2019 11:23 Flacon hémoculture vert (Hémoculture aérobie, Périphérique)

AEROBIES

Examen direct: Bacilles gram negatif .

Culture aérobie : 1. Pseudomonas aeruginosa
Antibiogramme joint.

TICARCILLINE	S
TICAR+ AC. CLAV	S
PIPERACILLINE	S
PIPERA+TAZOBACTAM	S
AZTREONAM	S
CEFEPIME	R
IMIPENEME	S
MEROPENEME	S
TOBRAMYCINE	S
AMIKACINE	S
CIPROFLOXACINE	R
CEFTAZIDIME (E-test)	S (0.75)

 **Durée?**

Durée de traitement : 7, 14, plus ?

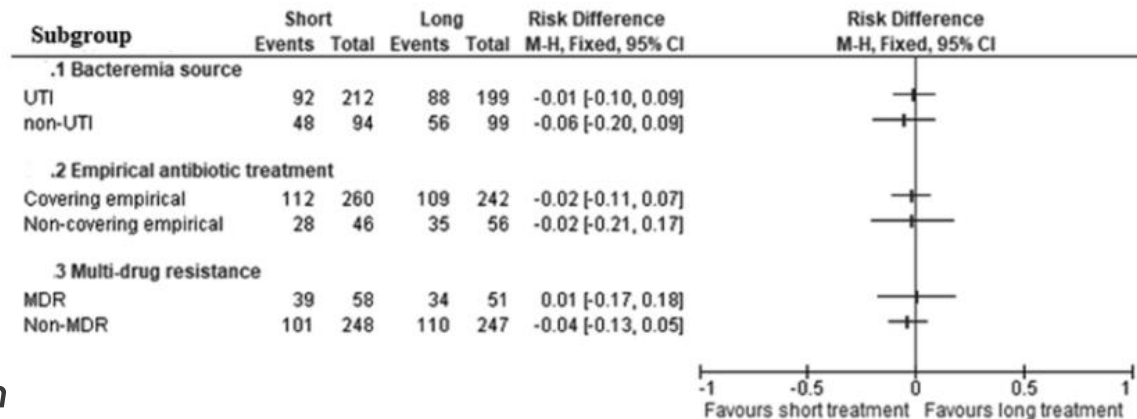
Seven Versus 14 Days of Antibiotic Therapy for Uncomplicated Gram-negative Bacteremia: A Noninferiority Randomized Controlled Trial

Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE

▶ RCT en ouvert :

- ❖ Non infériorité (10%)
- ❖ Bactériémie à BGN
 - ~10% de *P. aeruginosa*
- ❖ 7jours vs 14jours
- ❖ Critère : Mortalité toute cause, récurrence, hospitalisation



D. Yahav et al. CID 2019

Pas de modification de la durée de traitement à cause du germe ou de la résistance

PLOS ONE

STUDY PROTOCOL

Study protocol for a randomized clinical trial to assess *7 versus 14*-days of treatment for *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections (SHORTEN-2 trial)

José Molina ^{1,2,3}, Clara María Rosso-Fernández⁴, Enrique Montero-Mateos⁵, José Ramón Paño-Pardo^{3,6,7}, María Solla^{1,4}, Ana Belén Guisado-Gil^{1,2,3,8}, Rocío Álvarez-

Question 3 : Mécanismes de résistance

Concernant l'antibiogramme, ce profil de résistance suggère :

- A) Une céphalosporinase dérégulée (AmpC ?)
- B) Un mécanisme d'efflux
- C) La présence d'une OXA-1
- D) Une imperméabilité membranaire

TICARCILLINE	S
TICAR+ AC, CLAV	S
PIPERACILLINE	S
PIPERA+TAZOBACTAM	S
AZTREONAM	S
CEFEPIME	R
IMIPENEME	S
MEROPENEME	S
TOBRAMYCINE	S
AMIKACINE	S
CIPROFLOXACINE	R
CEFTAZIDIME (E-test)	S (0.75)

P. aeruginosa : profil "sauvage"

		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				OXA spectre étroit OXA-50 (<i>Pa</i>) <i>Expression variable</i>

► Résistance naturelle à plusieurs bêta-lactamines + pompe à efflux MexAB + OprM

- ❖ Amoxicilline et Amoxi-clav
- ❖ C1G et C2G
- ❖ C3G (ceftriaxone et cefotaxime)
- ❖ Ertapénème

Les résistances de *P. aeruginosa* "sauvage"

		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				OXA spectre étroit OXA-50 (<i>Pa</i>) <i>Expression variable</i>

► Autres mécanismes :

- ❖ Membrane Externe peu **perméable** : Porine OprF (Macrolides, Aminosides, FQ, BL)
- ❖ **Efflux** Actif : MexAB-OprM, MexXY-OprM (Macrolides, Aminosides, FQ, BL, Cyclines)
- ❖ Enzymes modificatrices des Aminosides : APH(3')-II

Les résistances acquises de *P. aeruginosa*

Hyperproduction d'AmpC =

- Affecte la plupart des BL
- C4G (céfépime) théoriquement plus stable à AmpC
- Hyperproduction ampC = mécanisme le plus fréquent

		Classe C	Classe D
		céphalosporinases	Oxacillinases
Chromosomique		AmpC AmpC (<i>Pa</i>) AmpC dérégulé (<i>AmpR</i>)	
Plasmidique	étroit		OXA spectre étroit OXA-50 (<i>Pa</i>)
	large	ESAC	OXA-BLSE OXA-1
	Carba		

Hyper production Oxacilline OXA-1 Ceftazidime-S mais céfépime-R

BLSE = rare
<5%

Carbapénèmases :
VIM, IMP, NDM-1

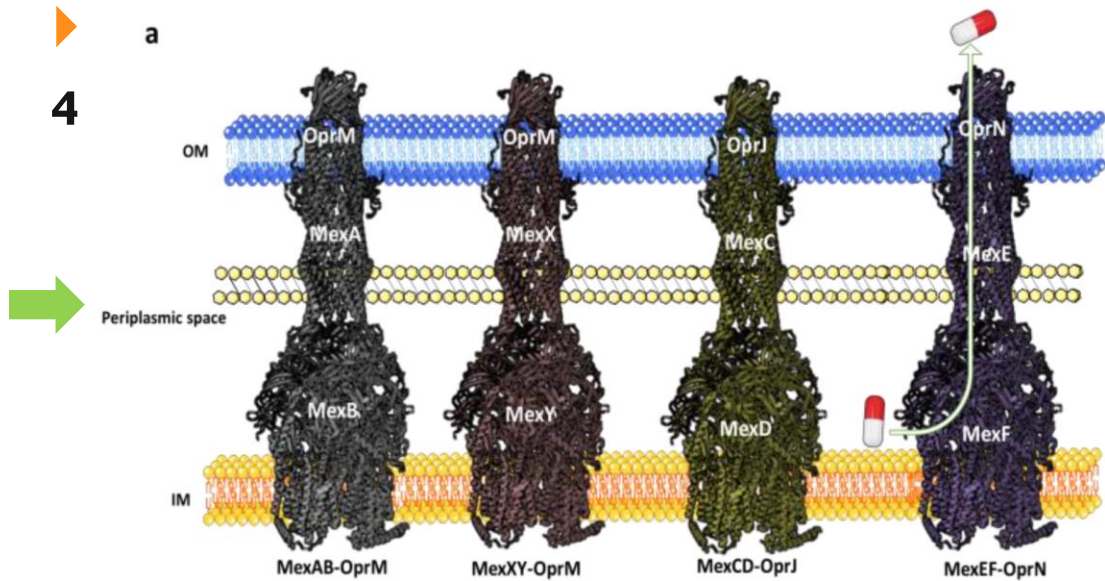
VIM-1

Hydrolysent toutes les BL sauf l'aztréonam.
Hydrolysent aussi Cefta+AVI et CEFTO/TAZ

Imperméabilité par perte de la porine OprD =

- Résistance aux pénèmes (Imipénème ++)
- Fréquent (10%)

Question 2 : Mécanismes de résistance



Mex AB- OprM	Mex XY- OprM	Mex CD- OprJ	Mex EF- OprN
I/R	S	S	S
I/R	S	S	S
S	S	S	S
S	S	S	S
S	I/R	I/R	S
I/R	S	S	S

Question 3 : Mécanismes de résistance

Concernant l'antibiogramme, ce profil de résistance suggère :

- A) Une céphalosporinase dérégulée (AmpC ?)
- B) Un mécanisme d'efflux
- C) La présence d'une OXA-1
- D) Une imperméabilité membranaire

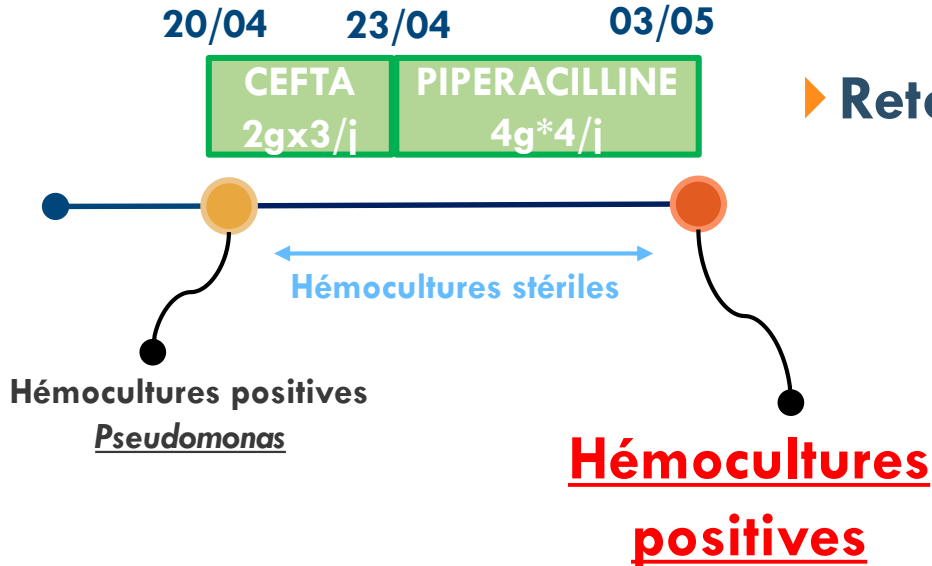
TICARCILLINE	S
TICAR+ AC. CLAV	S
PIPERACILLINE	S
PIPERA+TAZOBACTAM	S
AZTREONAM	S
CEFEPIME	R
IMIPENEME	S
MEROPENEME	S
TOBRAMYCINE	S
AMIKACINE	S
CIPROFLOXACINE	R
CEFTAZIDIME (E-test)	S (0.75)

Revenons à Mr. N...

► Contrôle :

❖ Hémocultures : 19/04, 25/04 stériles

► Retour à domicile sous Pipéracilline



▶ Hémoculture de contrôle en fin de traitement 03/05

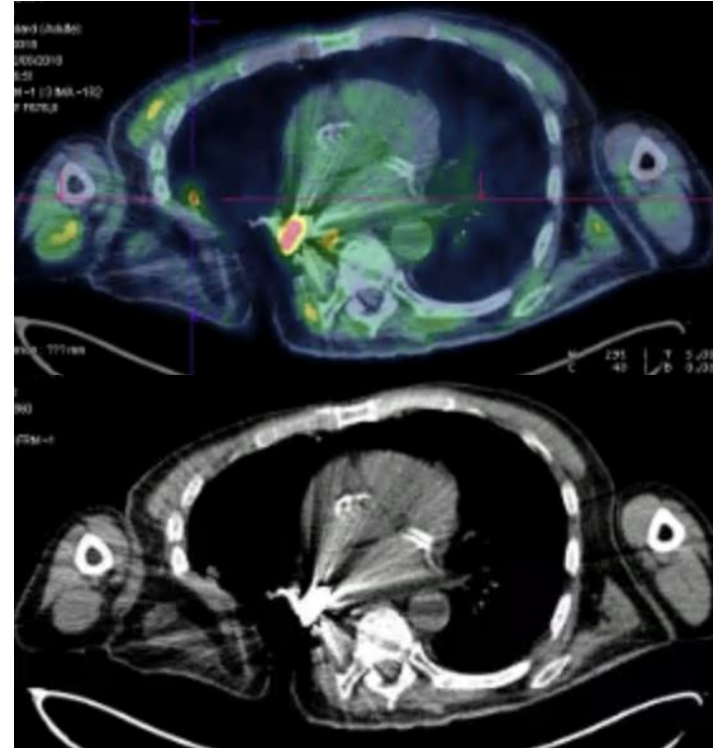
- ❖ *Pseudomonas aeruginosa* 2/4 flacons
- ❖ ECBU stérile

▶ Clinique

- ❖ Absence de point d'appel

▶ Imagerie

- ❖ TEP-TDM 03/05 : Pas de foyer infectieux
Diminution de la fixation du matériel
d'artério-embolisation (SUV : 6)
- ❖ ETT 15/05: pas d'El



Question 4 :

▶ Quelle antibiothérapie débutez-vous?

Quelques règles pour les récives

3.1 Quelle antibiothérapie avant réception de l'antibiogramme ?

Pour traiter une infection à *P. aeruginosa*, il est recommandé de choisir un antibiotique n'ayant pas été prescrit dans le mois précédent et d'éviter les carbapénèmes si d'autres molécules sont possibles (grade C).

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

Ne pas choisir successivement 2 molécules sélectionnant le même mécanisme de résistance !

Mr. N... 2^{ème} épisode

▶ **Même** ...

▶ **Prise en** ...

❖ CEFT

▶ **Survei** ...

❖ Hém



	S
	S
	S
M	S
	S
	S
	R (8.0)
	S
	S
	S
	S
	R

↳ **Evolution clinique favorable**

Le 16/05/2019 (= J13 du traitement)



Appel du laboratoire :

"2 souches identifiées sur les hémocultures du 03/05"

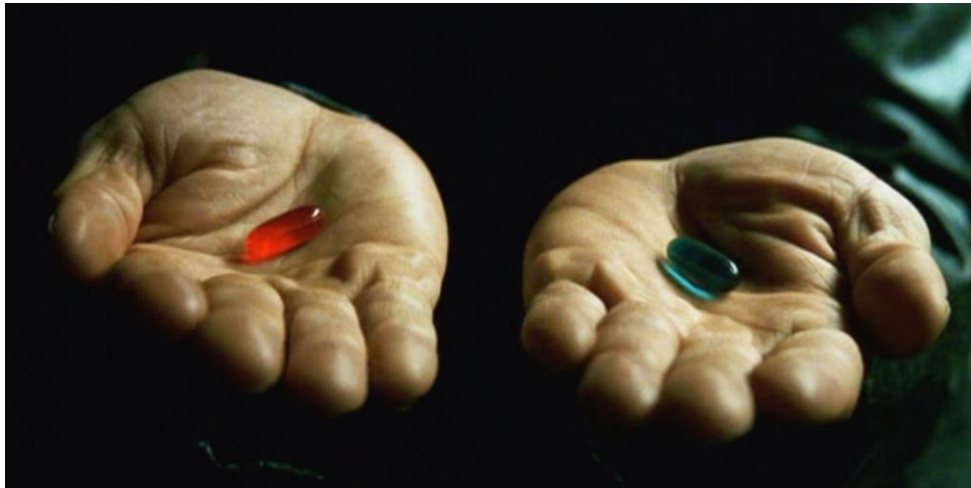
TICARCILLINE	S
TICAR+ AC. CLAV	S
PIPERACILLINE	S
PIPERA+TAZOBACTAM	S
AZTREONAM	S
CEFTAZIDIME	S
CEFEPIME (E-test)	R (8.0)
IMIPENEME	S
MEROPENEME	S
TOBRAMYCINE	S
AMIKACINE	S
CIPROFLOXACINE	R

TICARCILLINE	R
TICAR+ AC. CLAV	R
PIPERACILLINE	R
PIPERA+TAZOBACTAM	R
CEFTAZIDIME	R
AZTREONAM	R
CEFTAZIDIME	R
CEFEPIME	R
IMIPENEME	S
MEROPENEME	S
TOBRAMYCINE	S
AMIKACINE	S
CIPROFLOXACINE	R

Question 5 :

Compte tenu de cette information quelle est votre attitude thérapeutique ?

- A)** Vous arrêtez la Ceftazidime et vous débutez de nouveau un traitement pour 14 jours
- B)** Vous ne modifiez pas le schéma thérapeutique prévu (14j) compte tenu de l'évolution clinique



Difficult-To-Treat

▶ Résistance à toutes les molécules de premières lignes

- ❖ β -lactamines y compris carbapénèmes
- ❖ Fluoroquinolones

▶ Facteur de risque

- ❖ Réanimation
- ❖ Comorbidités (ID, neutropénie, cancer, maladie pulmonaire chronique)
- ❖ Traitement anti-pyocyanique <3mois)



Bassetti M et al. Curr Opin Infect Dis 2018

Characteristic	No First-line Agent Active	≥1 First-line Agent Active			
	DTR (n = 440)	Car-R (n = 526)	ESAC (n = 2756)	FQR (n = 4342)	Other (Nonresistant) (n = 21 410)
Discharge status					
Death ^f	190 (43.2)	183 (34.8)	609 (22.1)	795 (18.3)	3161 (14.8)
Discharge to an institution	230 (52.3)	276 (52.5)	1594 (57.8)	2162 (49.8)	8731 (40.8)
Other ^g	20 (4.6)	67 (12.7)	553 (20.1)	1385 (31.9)	9518 (44.5)

P. aeruginosa en France: on en est où ? (2021)

► **Cefta-R** : 12,8% vs 11,3% en 2016

► **Carba-R** : 12,6% vs 15,6% en 2016

Figure 3.15. *Pseudomonas aeruginosa*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to ceftazidime, by country, EU/EEA countries, 2018

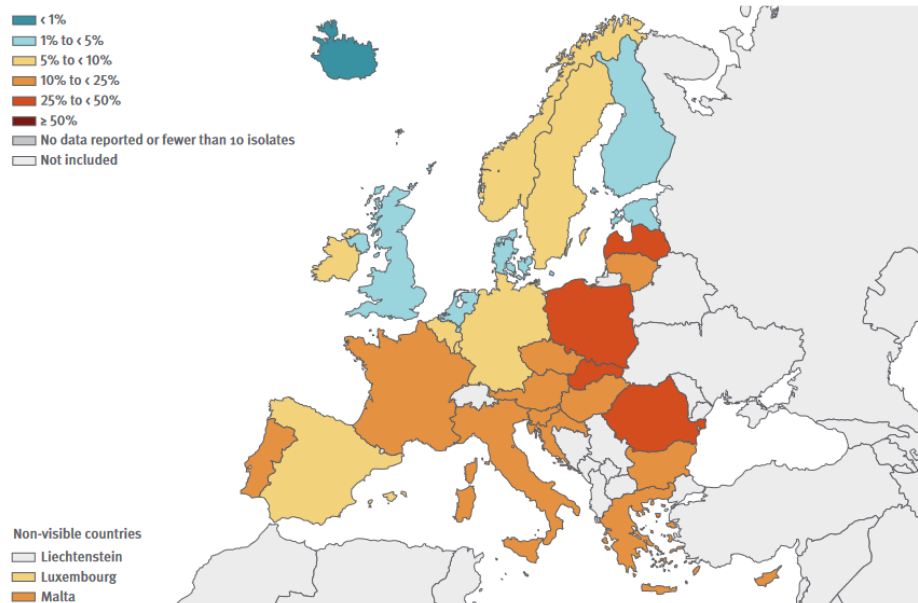
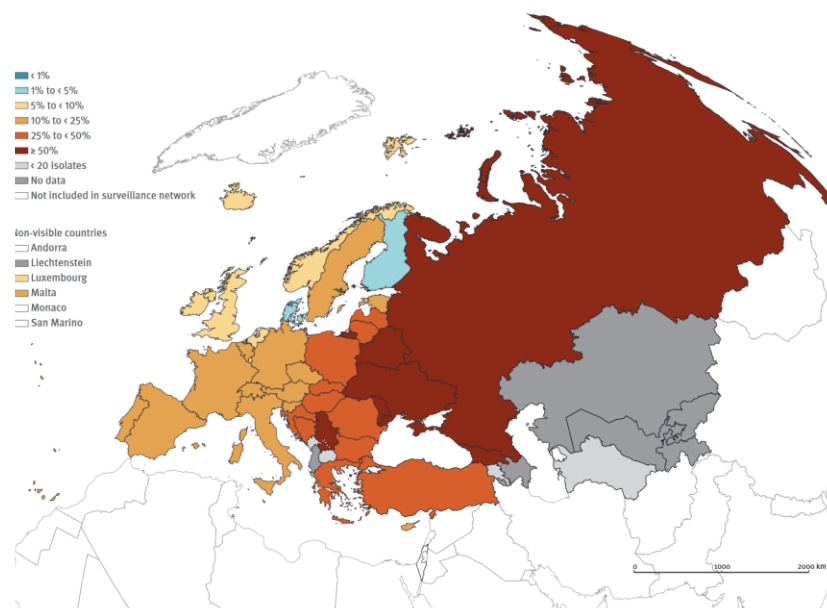


Fig. 6 *Pseudomonas aeruginosa*. Percentage of invasive isolates with resistance to carbapenems (imipenem/meropenem), by country, WHO European Region, 2021

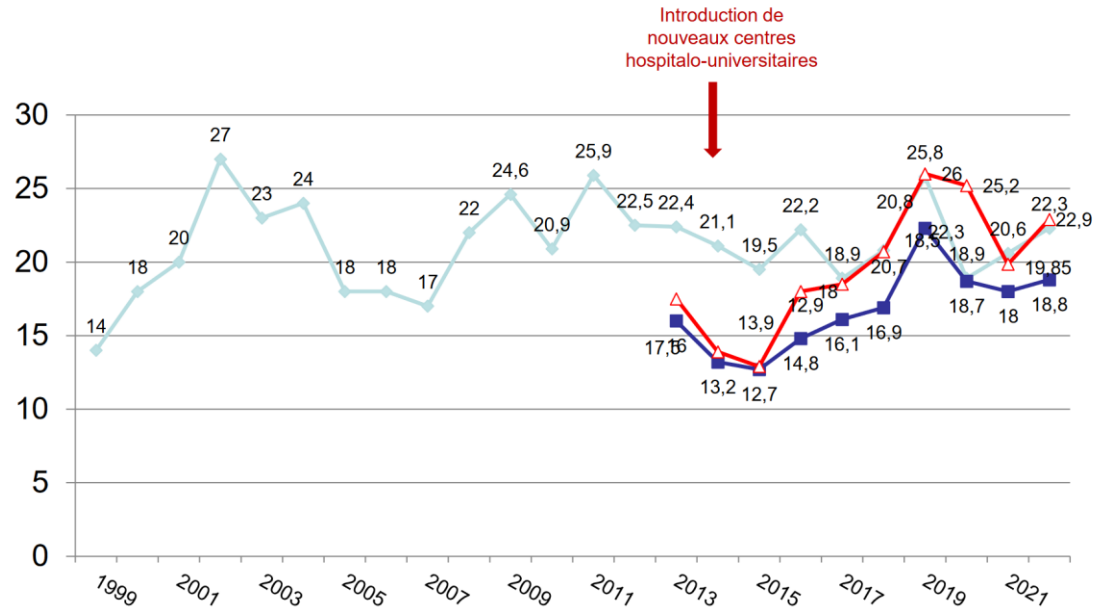


Et en Tunisie (2022)

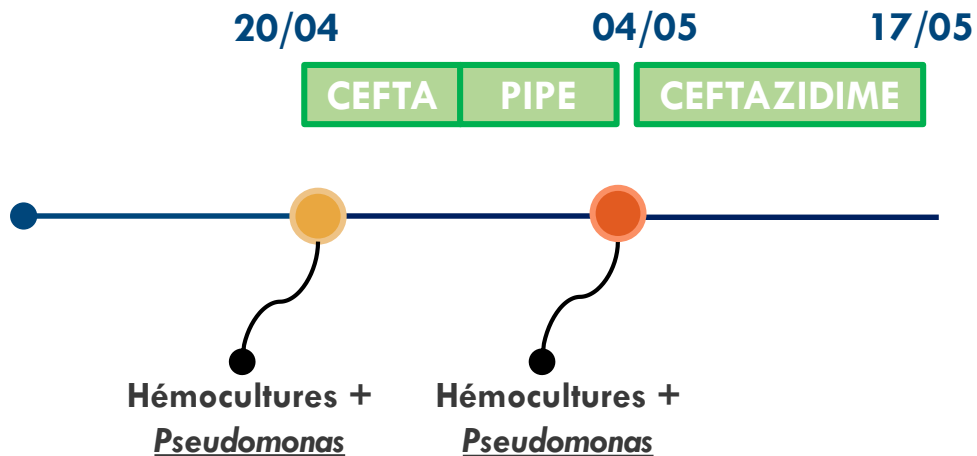
► **Cefta-R** : 18,8% vs 14,9% en 2016

► **Carba-R** : 24,8% vs 21,8% en 2016

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



Finalement...



▶ Abstention thérapeutique

❖ Surveillance rapprochée

	1
TICARCILLINE	R
TICAR+ AC. CLAV	R
PIPERACILLINE	R
PIPERA+TAZOBACTAM	R
CEFTAZIDIME	R
CEFEPIME	R
CEFTOLOZANE-TAZO(E-test)	S (1.0)
CEFTA+AVIBACTAM (E-test)	S (1.5)
IMIPENEME	S
MEROPENEME	S
AZTREONAM	R
TOBRAMYCINE	S
AMIKACINE	S
CIPROFLOXACINE	R

▶ Clinique

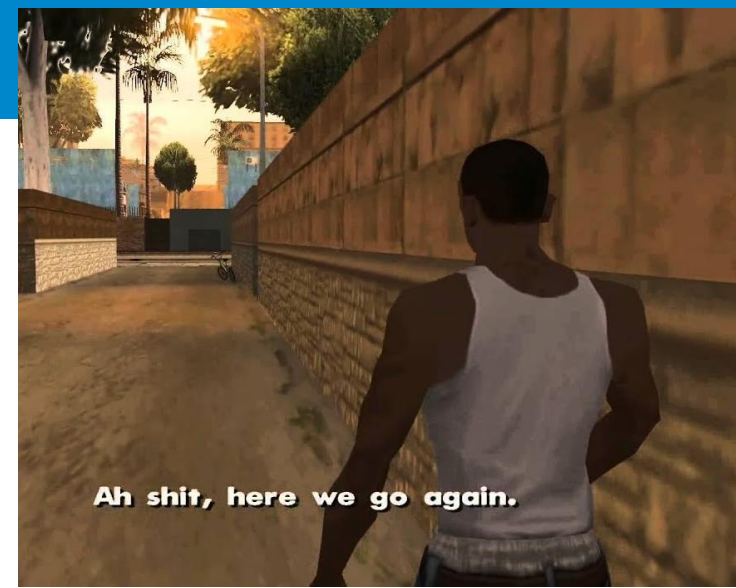
- ❖ Récidive fébrile à J8 de la fin du traitement
- ❖ Stabilité hémodynamique
- ❖ Pas de point d'appel

▶ Biologie

- ❖ Syndrome inflammatoire : Leuco 11,9G/L (PNN++), CRP 131mg/L

▶ Hémoculture

- ❖ 27/05 : *Pseudomonas aeruginosa*



► Antibiogramme

TICARCILLINE	R
TICAR+ AC. CLAV	R
PIPERACILLINE	R
PIPERA+TAZOBACTAM	R
CEFTAZIDIME	R
CEFTAZIDIME (E-test)	R (32.0)
CEFEPIME	R
CEFEPIME (E-test)	R (16.0)
CEFTOLOZANE-TAZO(E-test)	S (3.0)
CEFTA+AVIBACTAM (E-test)	S (2.0)
IMIPENEME	S
MEROPENEME	S
AZTREONAM	R
TOBRAMYCINE	S
AMIKACINE	S
CIPROFLOXACINE	R
RIFAMPICINE(E-test)	R (> 32.0)
FOSFOMYCINE(E-test)	R (128.0)
COLISTINE (Umic)	S (1.0)

Question 6 : prise en charge ?

- A) MEROPENEME plutôt qu'IMIPENEME
- B) Epargne des carbapénèmes avec CEFTOLOZANE - TAZOBACTAM
- C) + AMIKACINE
- D) + RIFAMPICINE
- E) + FOSFOMYCINE

Question 6 : prise en charge ?

Antibiothérapie des infections à entérobactéries et *P. aeruginosa* chez l'adulte : place des carbapénèmes et de leurs alternatives (HAS, MàJ 2023)

► Association ceftazidime-avibactam

Il est recommandé de ne pas utiliser comme alternative aux carbapénèmes l'association ceftazidime-avibactam afin de préserver son activité sur les bactéries résistantes aux carbapénèmes (AE).

► Association ceftolozane-tazobactam

Il est recommandé de ne pas utiliser comme alternative aux carbapénèmes l'association ceftolozane-tazobactam afin de préserver son activité sur les bactéries résistantes aux carbapénèmes (AE).

Les nouvelles β -lactamines (1)

► CEFTOLOZANE-TAZOBACTAM

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

DIU ATB D. Boutoille 2024

Les nouvelles β -lactamines (2)

► CEFTAZIDIME-AVIBACTAM

Actif sur Carbapénémase type OXA-48

	Classe A	Classe B	Classe C	Classe D
	Sérine β -lactamases	Metallo- β -lactamases	Céphalosporinases	Oxacillinases
Chromosomiques				
	Pénicillinases (<i>C. koseri</i> , <i>Klebsiella</i>)		AmpC non inductible (<i>E. coli</i>)	
			AmpC inductible	
Plasmidiques			AmpC déréprimée	
	TEM, SHV			
	BLSE TEM, SHV, CTX-M		AmpC plasmidique	OXA spectre étroit
	Carbapénémases KPC	Carbapénémases VIM, IMP, NDM-1		Carbapénémases Ex. OXA-48

DIU ATB D. Boutoille 2024



Plutôt molécule de recours | 42

Les nouvelles β -lactamines (3)

► IMIPENEME-RELEBACTAM

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

DIU ATB D. Boutoille 2024

+/- récupération sensibilité à l'Imipénème sur souches OprD mutée + AmpC dérégulée

Les nouvelles β -lactamines (4)

► CEFIDEROCOL

Transport actif d'une céphalosporine couplée à un sidérophore à travers membrane externe
 Activité: Carbapénémases types A, B, D

Infections outside of the urinary tract

Ceftazidime-avibactam, meropenem-vaborbactam, and imipenem-cilastatin-relebactam

Resistant to ertapenem, resistant to meropenem, AND carbapenemase testing results are either not available or negative

Klebsiella pneumoniae carbapenemases identified (or carbapenemase positive but identify of carbapenemase unknown²)

Ceftazidime-avibactam, meropenem-vaborbactam, imipenem-cilastatin-relebactam

Metallo- β -lactamase (ie, NDM, VIM, IMP) carbapenemase identified

Ceftazidime-avibactam + aztreonam, **cefiderocol**

OXA-48-like carbapenemase identified

Ceftazidime-avibactam

	Classe A	Classe B	Classe C	Classe D
	Sérine β -lactamases	Metallo- β -lactamases	Céphalosporinases	Oxacillinases
Chromosomiques				
	Pénicillinases (<i>C. koseri</i> , <i>Klebsiella</i>)		AmpC non inductible (<i>E. coli</i>)	
			AmpC inductible	
			AmpC déréprimée	
Plasmidiques	TEM, SHV		AmpC plasmidique	OXA spectre étroit
	BLSE TEM, SHV, CTX-M			BLSE de type OXA
	Carbapénémases KPC	Carbapénémases VIP, IMP, NDM-1		Carbapénémases Ex. OXA-48

Cefiderocol

Falagas ME *et al.* J Antimicrob Chemother 2017

Tigecycline, eravacycline (generally limited to intra-abdominal infections)

Cefiderocol

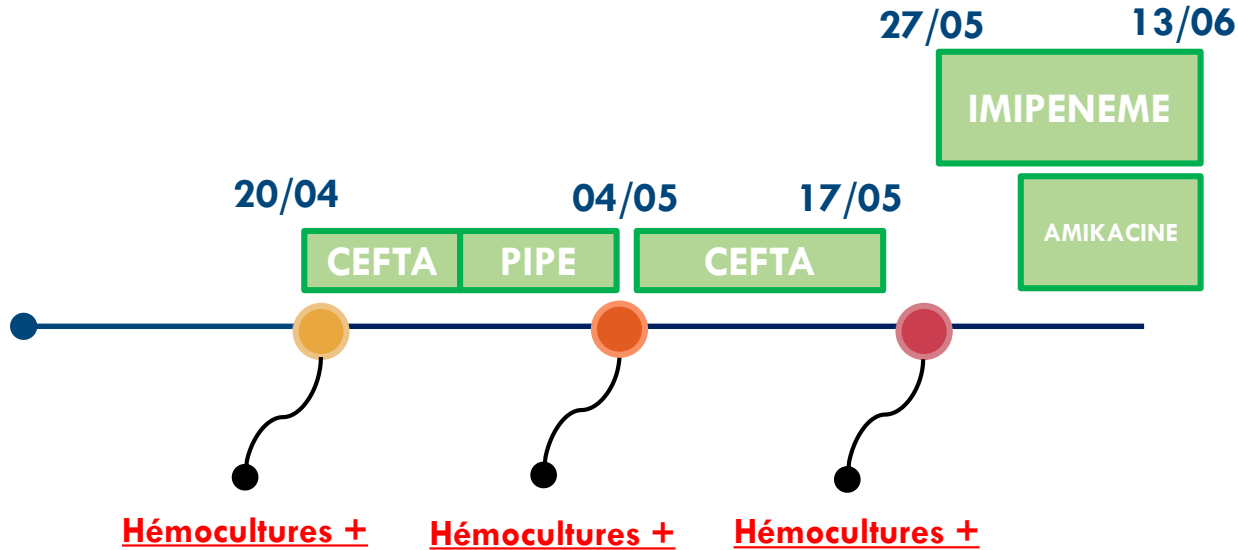
Tigecycline, eravacycline (generally limited to intra-abdominal infections)

Tigecycline, eravacycline (generally limited to intra-abdominal infections)

Cefiderocol

Tigecycline, eravacycline (generally limited to intra-abdominal infections)

Mr. N... Suite et fin?



- ▶ **Avis chirurgical :**
 - ❖ Geste non réalisable
- ▶ **Avis Infectieux Lyon :**
 - ❖ Ok pour Phages

▶ Consultation avant transfert à Lyon:

- ❖ **Asthénie, frissons** sans fièvre objectivée
- ❖ **Gueule de four** avec écoulement
- ❖ Pas d'autres point d'appel évident

▶ Hémocultures

- ❖ *Pseudomonas aeruginosa*

TICARCILLINE	S
TICAR+ AC. CLAV	S
PIPERACILLINE	S
PIPERA+TAZOBACTAM	S
AZTREONAM	S
CEFTAZIDIME	S
CEFEPIME	S
CEFEPIME (E-test)	S (4.0)
CEFTOLOZANE-TAZO(E-test)	S (0.75)
CEFTA+AVIBACTAM (E-test)	S (1.0)
IMIPENEME	S
MEROPENEME	S
TOBRAMYCINE	S
AMIKACINE	S
CIPROFLOXACINE	R
CEFTAZIDIME (E-test)	S (1.0)
FOSFOMYCINE(E-test)	S (64.0)

▶ **Prise en charge :**

- ❖ **Ceftazidime-Avibactam** 22/07 – 01/09
- ❖ **Colimycine** 22/07 – 30/08

▶ **Hospitalisation CHU Lyon**

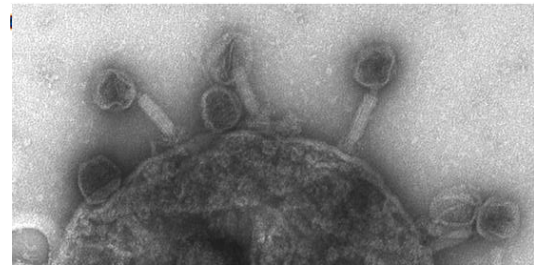
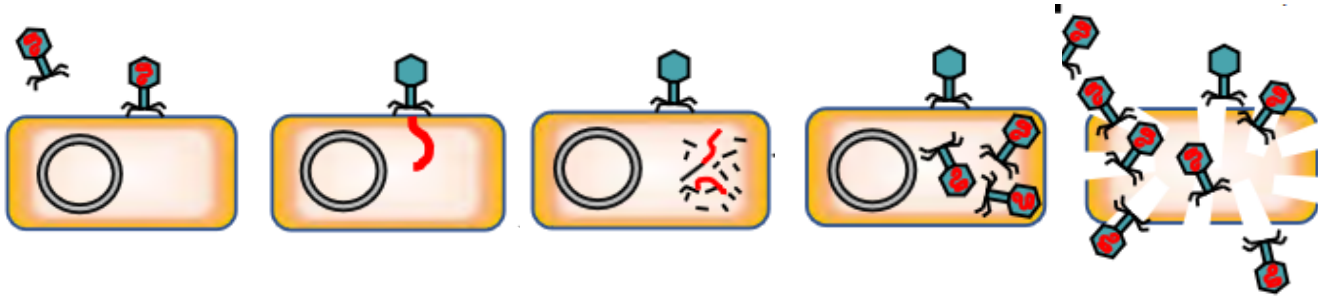
- ❖ **Phagothérapie locale + IV 3 Semaines**



Question 7 : A propos de la phagothérapie

- A) Les phages s'utilisent toujours en association avec des antibiotiques
- B) Leur large spectre est l'un de leurs atouts
- C) La quantité de phages augmente dans le temps après injection
- D) Ils existent en très grands nombres dans la nature
- E) Il n'y a pas d'immunité contre les phages

La phagothérapie



Merabishvili et al. PloS ONE 2009

- ▶ **Virus de l'environnement**
- ▶ **Spectre étroit**
- ▶ **Rapidité d'action**
- ▶ **Auto-entretien**

« Toute la beauté de la phagothérapie c'est qu'on repasse de la pêche à la grenade à la pêche à la ligne »

Dr Alexandre Bleibtreu

La phagothérapie



▶ Historique :

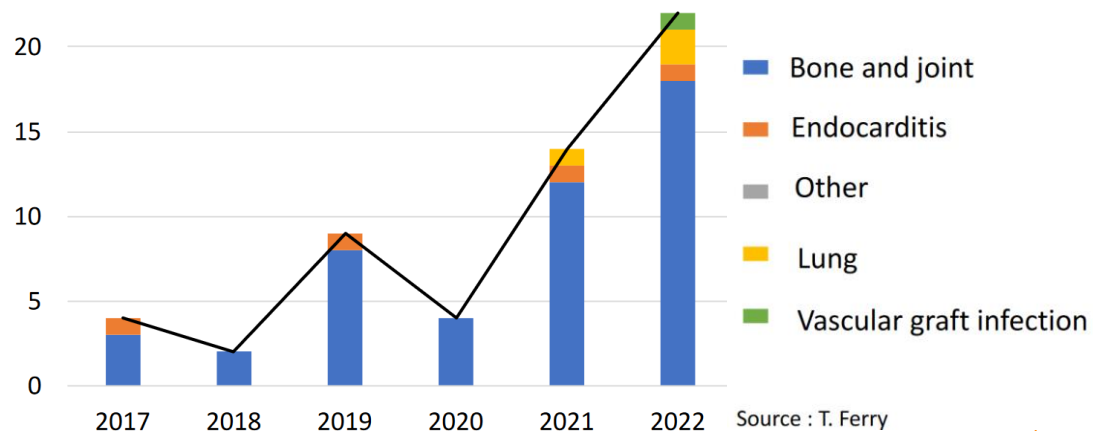
- ❖ **Félix d'Hérelle** : 1^{ère} publication **1917**
- ❖ Prometteurs mais avènement des antibiotiques

▶ Des zones d'ombres :

- ❖ **Synergie/antagonisme**
- ❖ Immunité anti-phage
- ❖ Résistance bactérienne

▶ Difficulté de la recherche :

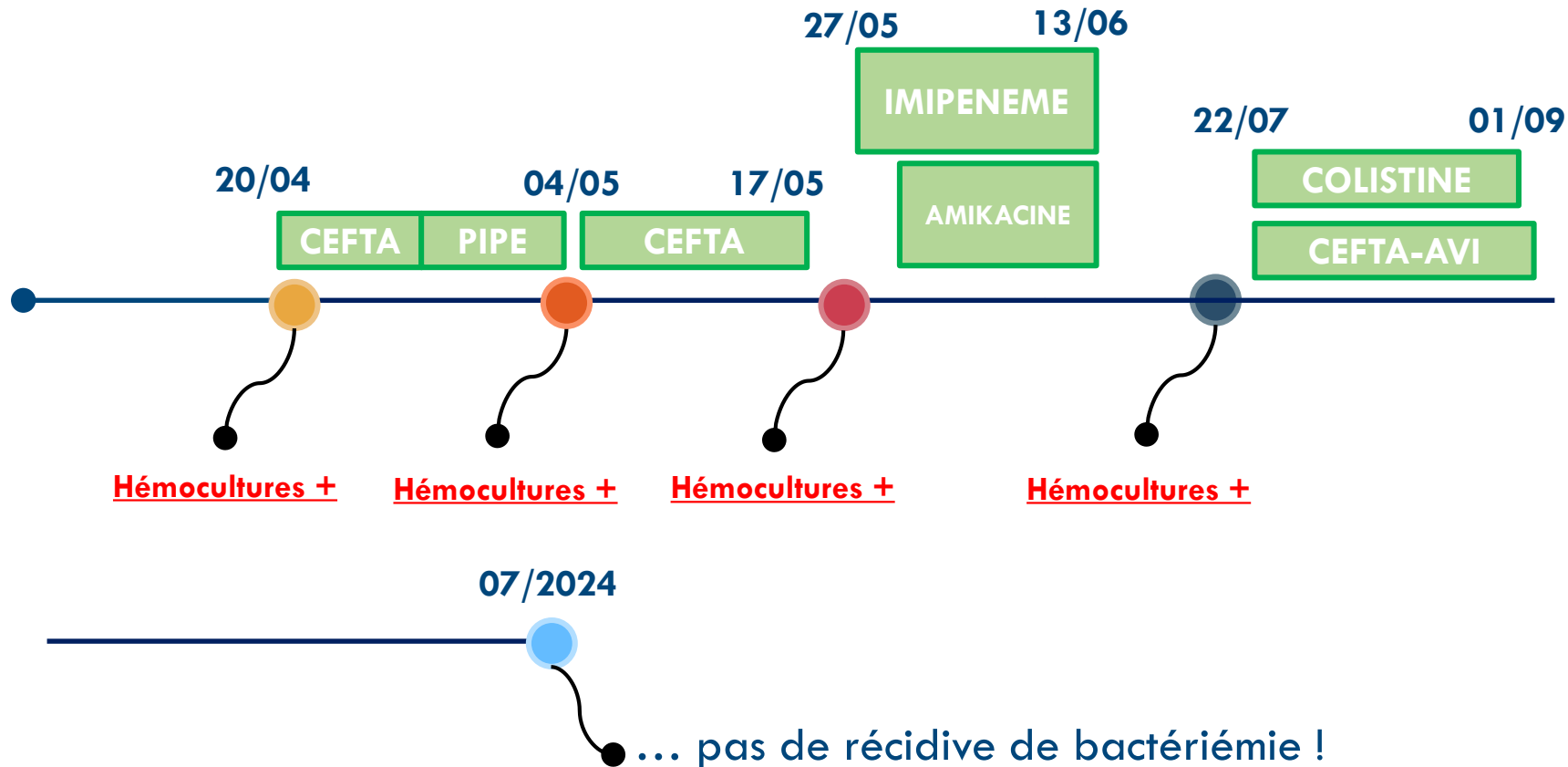
- ❖ **Cadre légal inadapté**



Question 7 : A propos de la phagothérapie

- A) Les phages s'utilisent toujours en association avec des antibiotiques
- B) Leur large spectre est l'un de leurs atouts
- C) La quantité de phages augmente dans le temps après injection
- D) Ils existent en très grands nombres dans la nature
- E) Il n'y a pas d'immunité contre les phages

That's all folks !



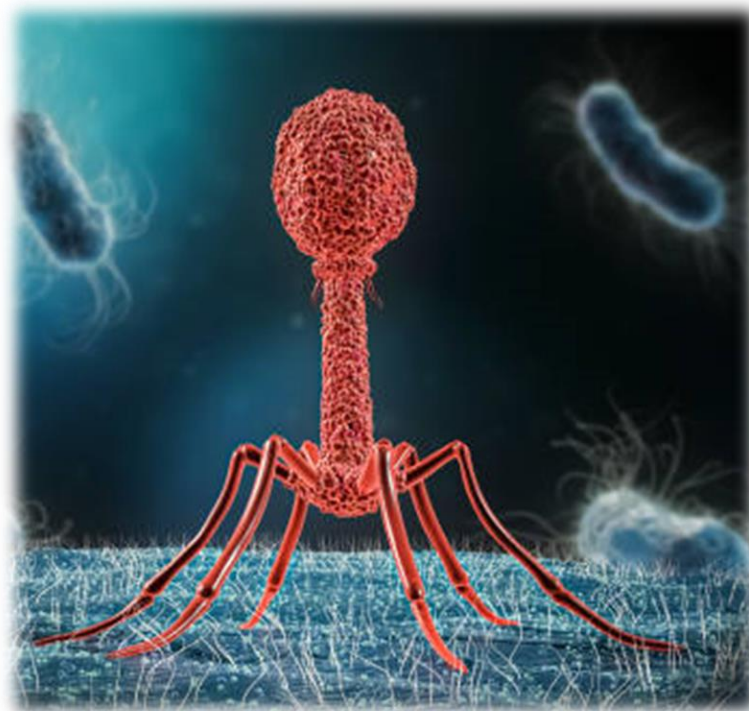
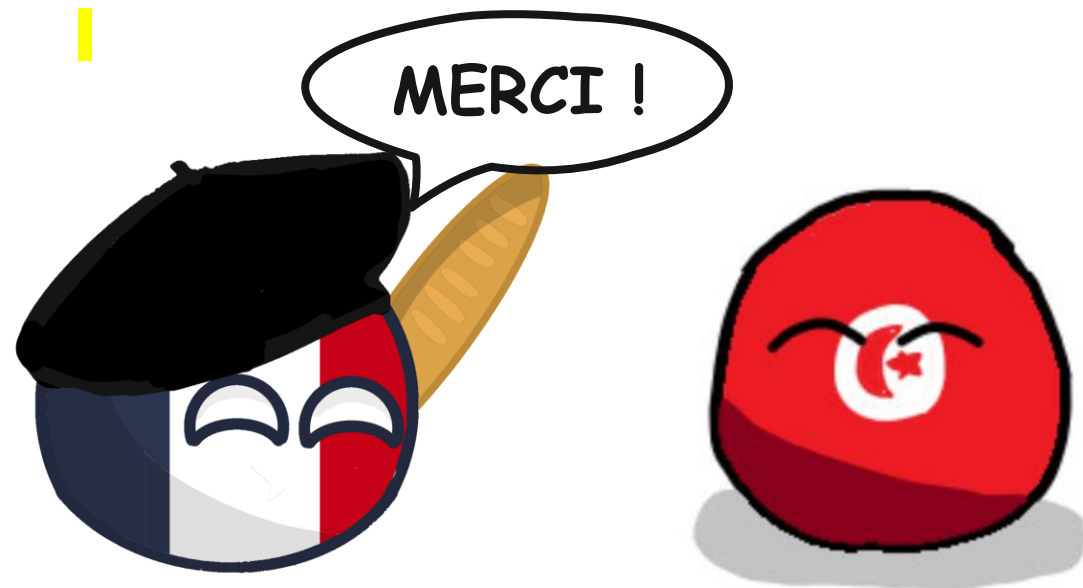
Take home messages

- ▶ Quelle molécule ?
- ▶ Quelle posologie ?
- ▶ Quelle durée ?
- ▶ Epargne des carbapénèmes
- ▶ « Modèle expérimental » du bon usage



Merci pour votre attention

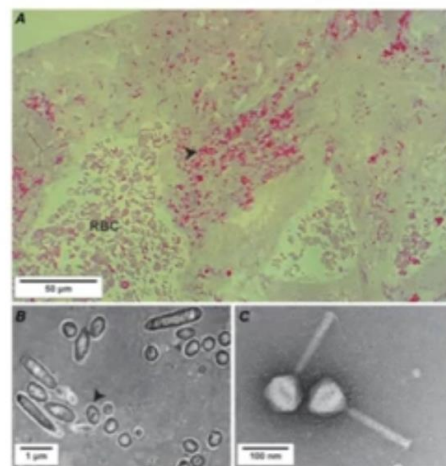
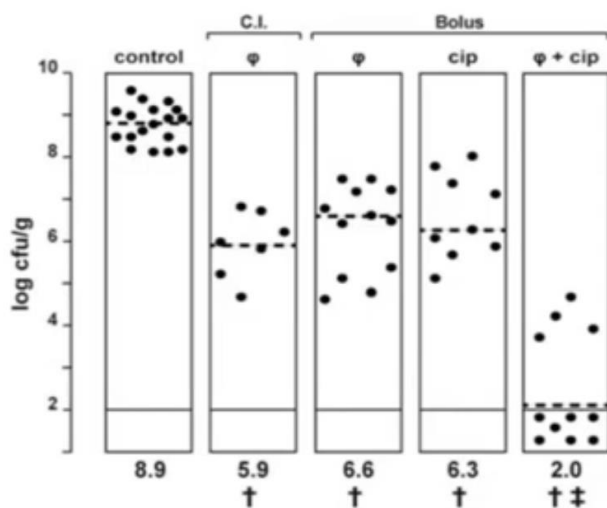
- ▶ **Reco HAS** : Antibiothérapie des infections à entérobactéries et *P. aeruginosa* chez l'adulte (HAS, MâJ 2023)
- ▶ **Reco ESCMID** : Paul et. al, CMI, 2022
- ▶ **Reco IDSA** : Tamma et. al, CID, 2021



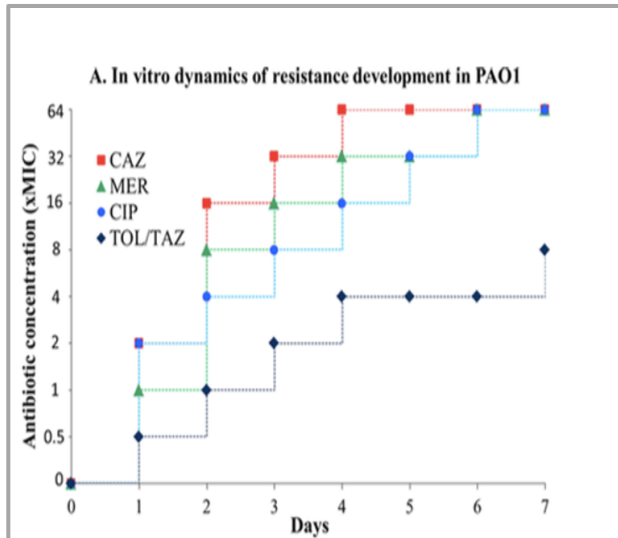
Synergistic Interaction Between Phage Therapy and Antibiotics Clears *Pseudomonas Aeruginosa* Infection in Endocarditis and Reduces Virulence

Frank Oechslin,¹ Philippe Piccardi,¹ Stefano Mancini,¹ Jérôme Gabard,³ Philippe Moreillon,¹ José M. Entenza,¹ Gregory Resch,¹ and Yok-Ai Que²

¹Department of Fundamental Microbiology, University of Lausanne, and ²Department of Intensive Care Medicine, Bern University Hospital, Switzerland; and ³Pherecydes Pharma, Romainville, France

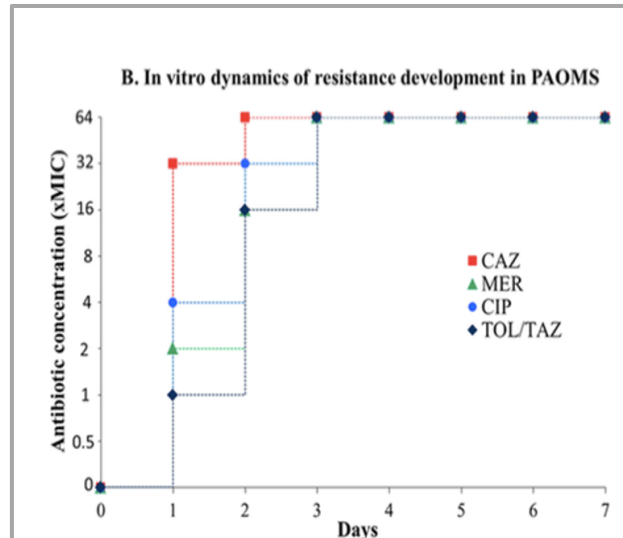


Pseudomonas aeruginosa Ceftolozane-Tazobactam Resistance
 Development Requires Multiple Mutations Leading to Overexpression
 and Structural Modification of AmpC



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

- ceftazidime
- meropénème
- ciprofloxacine



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

	BLSE	OXA-48	MBL (dont NDM)	KPC	DTR-PA*	DTR-AB**
Cefto/tazo	■	■	■	■	■	■
Imi/Rele	■	■	■	■	■	■
Mero-Vabor	■	■	■	■	■	■
CAZAVI	■	■	■	■	■	■
AZT/AVI	■	■	■	■	■	■
Cefiderocol	■	■	■	■	■	■

*Difficult-to-treat *P. aeruginosa*

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

'après Bassetti M *et al.* Antibiotics 2020

PRIORISATION	A		B		C		D		PA MDR	AB MDR	SM
	KPC, GES	NDM, VIM	AmpC	OXA-48	PA MDR	AB MDR	SM				
Ceftolozane tazobactam	NON	NON	1 ^e	NON	1 ^e	NON	NON	NON	NON	NON	
Ceftazidime avibactam	1 ^e	NON	2 ^e	1 ^e	2 ^e	NON	NON	NON	NON	NON	
Imipénème relebactam	2 ^e	NON	X	NON	3 ^e	X	NON	NON	X	NON	
Méropénème vaborbactam	2 ^e	NON	X	NON	NON	X	NON	NON	X	NON	
Aztréonam avibactam		1 ^e	X	X	4 ^e	1 ^e	1 ^e	4 ^e	1 ^e	1 ^e	
Céfiderocol	3 ^e	2 ^e	X	2 ^e	5 ^e	+/-	2 ^e	5 ^e	+/-	2 ^e	

Fortes posologies des bêta-lactamines: de quoi parle-t-on ?

CA-SFM : Annexe 7

	Posologie standard	Forte posologie	Commentaire
Pipéracilline-tazobactam	Perfusions courtes : [4 g pipéracilline + 0,5 g tazobactam] toutes les 6 h en perfusions de 30 min	Perfusions courtes : objectif non atteignable	<i>Pseudomonas spp. et anaérobies stricts</i> : forte posologie uniquement.
	Perfusions prolongées : [4 g pipéracilline + 0,5 g tazobactam] toutes les 8 h en perfusions de 4 h	Perfusions prolongées : [4 g pipéracilline + 0,5 g tazobactam] toutes les 6 h en perfusions de 3 h	
	Administration continue : [8 g pipéracilline + 1 g tazobactam]/jour [stabilité jusqu'à 24 h] après dose de charge de [4 g pipéracilline + 0,5 g tazobactam] en perfusion de 30 min	Administration continue : [12 g pipéracilline + 1,5 g tazobactam]/jour [stabilité jusqu'à 24 h] après dose de charge de [4 g pipéracilline + 0,5 g tazobactam] en perfusion de 30 min	
Méropénème	1 g toutes les 8 h en perfusions de 30 min	2 g toutes les 8 h en perfusions de 3 à 8 h	<i>Anaérobies stricts</i> : forte posologie uniquement.

Et si...

... l'antibiogramme était le suivant :

Confirmation du labo:

L'antibiogramme correspond à un
P. aeruginosa avec **Metallo-beta-lactamase + Surexpression AmpC** (fréquemment associé)

Quelle antibiothérapie peut-on proposer?

► On répondra plus tard?

TICARCILLINE	R
TICAR+ AC. CLAV	R
PIPERACILLINE	R
PIPERA+TAZOBACTAM	R
CEFTAZIDIME	R
CEFTAZIDIME (E-test)	R (32 . 0)
CEFEPIME	R
CEFEPIME (E-test)	R (16 . 0)
CEFTOLOZANE-TAZO(E-test)	R
CEFTA+AVIBACTAM (E-test)	R
IMIPENEME	R
MEROPENEME	R
AZTREONAM	R
TOBRAMYCINE	S
AMIKACINE	S
CIPROFLOXACINE	R
RIFAMPICINE(E-test)	R (> 32 . 0)
FOSFOMYCINE(E-test)	R (128 . 0)

	Classe A KPC (+/- BLSE)	Classe D OXA-48 <i>sans BLSE</i>	Classe D OXA-48 + BLSE	Classe B MBL <i>sans BLSE</i>	Classe B MBL + BLSE
<i>Ceftazidime</i>					
<i>Aztréonam</i>					
Ceftolozane/tazobactam					
Ceftazidime /avibactam					
<i>Cefta /avi + aztreonam</i>					
Imipenem / relebactam					
Meropenem / vaborbactam					
Céfidérocol					



Review

Microbiological, Clinical, and PK/PD Features of the New Anti-Gram-Negative Antibiotics: β -Lactam/ β -Lactamase Inhibitors in Combination and Cefiderocol—An All-Inclusive Guide for Clinicians

Luigi Principe¹, Tommaso Lupia², Lilia Andriani³, Floriana Campanile⁴, Davide Carcione⁵, Silvia Corcione⁶, Francesco Giuseppe De Rosa^{2,6}, Roberto Luzzati⁷, Giacomo Stroffolini⁶, Marina Steyde⁷, Giuliana Decorti^{7,8,*} and Stefano Di Bella⁷



ESCMID

Clinical Microbiology and Infection 28 (2022) 521–547

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



Last updated March 7, 2022, and posted online

<https://www.idsociety.org/practice-guideline/amr-guidance/>

Infectious Diseases Society of America 2022 Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum β -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-*P. aeruginosa*)

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

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

Présence de l'un des critères suivants :

- Sepsis sévère ou choc
- Charge bactérienne élevée sans possibilité de drainage chirurgical (pneumonie extensive et/ou avec nécrose/abcès)
- Immunodépression sévère
 - Neutropénie < 500/mm³
 - Corticoïdes > 20 mg/j depuis > 3 sem
 - Immunosuppresseurs
- Risque de colonisation à *P. aeruginosa* MDR
 - Bêta-lactamine anti-pyocyanique dans les 3 mois
 - Hospitalisation > 3-5 j en unité à prévalence > 10-20 %
 - Antécédent de colonisation à *P. aeruginosa* MDR

OUI

Bêta-lactamine ≠ celle utilisée dans les 3 mois
+ Amikacine ou Colistine

**Durée bithérapie 2-5 j
selon antibiogramme, évolution, localisation**

NON

- Monothérapie par bêta-lactamine si UTI ou KT (avec ablation du matériel infecté)
- Sinon bithérapie avec Amikacine (ou Ciprofloxacine si prostatite ou otite externe maligne ou SNC)

Adapté des guidelines espagnoles.
Mensa J et al. Rev Esp Quimioter 2016

- **INCREMENT : étude rétrospective internationale**
- 480 bactériémies à BGN résistant aux carbapénèmes
- Monothérapie (1 antibiotique approprié)
vs combinaison (> 1 antibiotique approprié)
Impact sur la mortalité

Combinaison supérieure dans le groupe à haut risque de mortalité, défini par un score INCREMENT-CPE ≥ 8 :

- Sepsis ou choc : 5 pts
- Score de Pitt ≥ 6 : 4 pts
- Charlson ≥ 2 : 3 pts
- Infection autre qu'urinaire ou biliaire : 3 pts

Score de Pitt :

- Hypotension : 2 pts
- Ventilation mécanique : 2 pts
- Troubles neuro : 1 (désorientation) à 4 (coma)
- Fièvre : 1 pt
- T°C ≤ 35 ou ≥ 40 : 2 pts

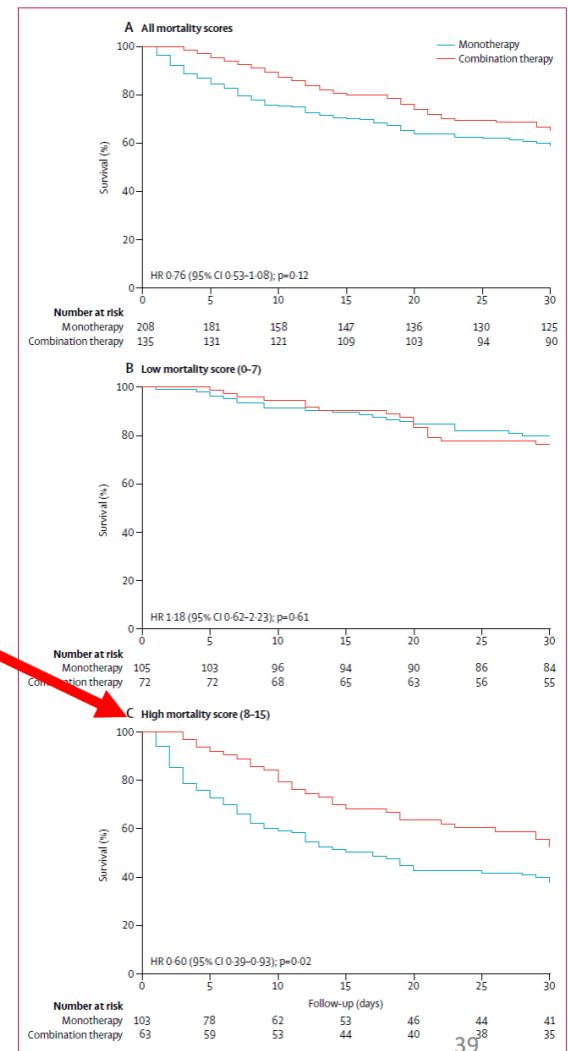


Figure 2: Monotherapy versus combination therapy

Méta-analyse 1950 – 2009

Toutes étiologies et étiologies microbiennes confondues.

Stratification selon la gravité.

Monothérapie ou bithérapie définie a posteriori sur les données de sensibilité.

Avantage de la combinaison uniquement dans les sepsis les plus sévères.

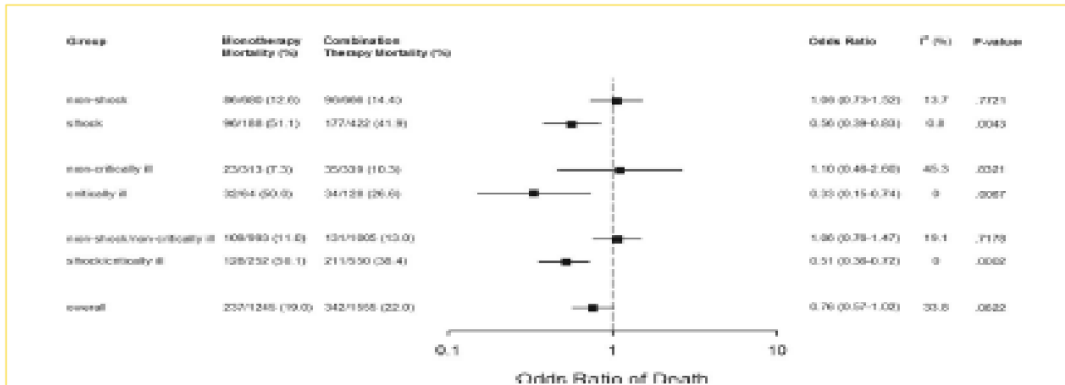


Figure 3. Subset analysis comparing combination antibiotic therapy with monotherapy for reducing mortality of life-threatening infections associated with sepsis in shock/critically ill and nonshock/noncritically ill patient datasets (derived from 12 studies in which groups could be separated; see Table 1).

L'avantage de la bithérapie disparaît quand :

- la β -lactamine utilisée est une β -lactamine anti-pyocyanique et/ou un carbapénème.
- Le délai d'administration du traitement est très court.

Intérêt d'une bithérapie ?

Garnacho-Montero *et al.* Crit Care Med 2007

- Etude rétrospective, multicentrique, observationnelle
- 5 réanimations espagnoles

- 183 pneumonies sous VM
- Monomicrobiennes : *P. aeruginosa*

- 49 % chocs septiques

Antibiothérapie probabiliste :

- 33,1 % monothérapie
- 66,9 % bithérapie

Probabilité que l'antibiothérapie probabiliste soit active

Monothérapie	Bithérapie	p
56,7 %	90,5 %	P<0,0001

Antibiothérapie probabiliste adaptée

	Monothérapie	Bithérapie	p
Mortalité	23,1 %	33,2 %	NS
Durée réa (j)	27	31	NS
Durée hospit (j)	40	43	NS
Récidives	3/34	8/144	P=0,4
Emergence résistances	N=1	N=3	

Dans cette étude, l'avantage de la bithérapie disparaît si la monothérapie est adaptée.

CMI :

Multipliées d'un facteur 2 (Pipéracilline-Tazobactam, Imipénème,) à 8 (Ceftazidime, Céfépime) par rapport aux entérobactéries.

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

Pour les infections sévères :

fT>CMI = 100 %

Et rapport concentration d'antibiotique /CMI > 4



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

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

Tam VH *et al.* J Antimicrob Chemother 2017

Paramètres PK/PD : bêta-lactamines

- Dans certaines infections (VAP, péritonites, colites, brûlés, pied diabétique)
- Inoculum $\geq 10^7 - 10^8$ (100 à 1000 fois plus que lors des déterminations de CMI).

Effet inoculum :

- plus il y a de bactéries,
- plus il y a de céphalosporinase
- Plus le rapport concentration d'antibiotique / céphalosporinase risque d'être défavorable
- Plus le risque de sélection de mutants résistants est élevé (selon les antibiotiques, taux entre 10^{-6} et 10^{-8} , supérieur en cas de biofilm

Impact maximum sur :

Pipéracilline/Tazobactam > Ceftazidime > Carbapénèmes > Ceftolozane/Tazobactam

Réduire l'inoculum +++

- Ablation des corps étrangers
- Drainage
- **En cas d'inoculum élevé : association initiale d'antibiotiques avec mécanismes d'action différents dans les 48-72 premières heures.**
- **Posologies élevées** (pas d'adaptation à la fonction rénale dans les 24 premières heures +++)

Conclusions

Les auteurs concluent que, en comparaison avec une administration intermittente, l'administration continue de méropénème n'améliorait pas un critère composite chez les malades graves (mortalité et émergence de multirésistance).

Interprétation / commentaires

- ECR de bonne méthodologie expérimentale. Effectif conséquent.
- La dose de 3g/24h semble faible, en particulier pour le traitement des infections à *Pseudomonas* et *Acinetobacter* qui représentent 1/3 des bactéries isolées dans cet essai.
- Il n'y a aucune information sur les modalités d'administration du méropénème en continu, sachant que sa stabilité n'est pas garantie au-delà de 8h après dilution dans le solvant approprié.

Ce travail ne permet pas de disqualifier la recommandation d'administrer le méropénème en perfusion prolongée de 3 à 8 heures toutes les 8h en cas de nécessité d'optimiser son activité.

Il alimente cependant légitimement le doute, d'autant que certains éléments PKPD sont en faveur d'un effet concentration dans l'efficacité de carbapénèmes.

Alternative thérapeutique (2) : Delafloxacine



Letter to the Editor

In vitro susceptibility to delafloxacin of *Pseudomonas aeruginosa* with resistance to other quinolones (ciprofloxacin and levofloxacin)

J.D.D. Jordán-Chaves^{1,*}, Ruben Lobato-Cano², Javier Casas-Ciria¹, Carolina Freyre-Carillo¹, J.D. Santotoribio³, M.F. de-la-Rubia-Martin⁴

Activity of Delafloxacin and Comparator Fluoroquinolones against Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* in an In Vitro Cystic Fibrosis Sputum Model

Vaughn D. Craddock¹, Evan L. Steere², Hannah Harman¹ and Nicholas S. Britt^{1,3,*}

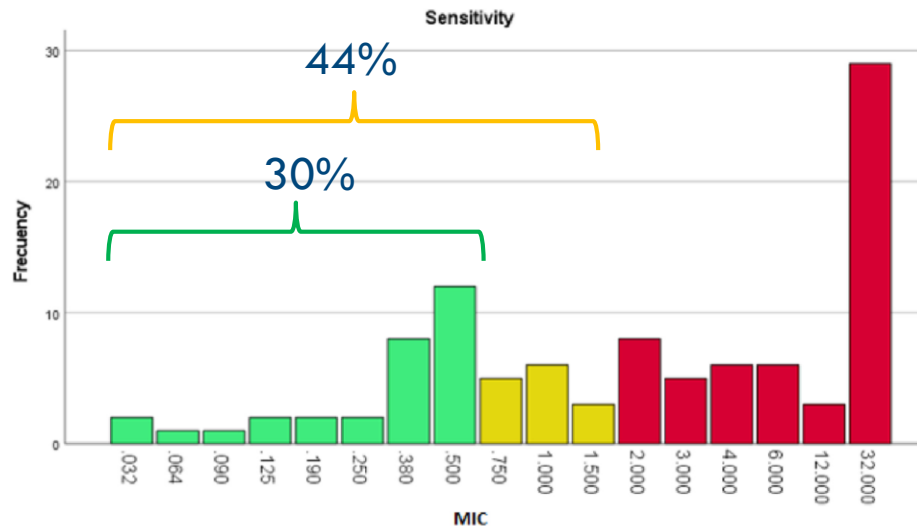


Fig. 1. Frequency of Delafloxacin MICs obtained in *Pseudomonas aeruginosa* Ciprofloxacin and Levofloxacin resistant strains.

concentrations (C_{max}, C_{med}, C_{min}). Delafloxacin exhibited 2- to 4-fold MIC reductions in ASM, which corresponded with significant improvements in bacterial killing in the CF sputum time-kill model between DLX and LVX at C_{med} ($p = 0.033$) and C_{min} ($p = 0.004$). Compared to CPX, DLX demonstrated significantly greater killing at C_{min} ($p = 0.024$). Overall, DLX demonstrated favorable *in vitro* activity compared to alternative fluoroquinolones against MDR-Psa. Delafloxacin may be considered as an option against MDR-Psa pulmonary infections in CF.