

# Infections à *Pseudomonas aeruginosa*

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



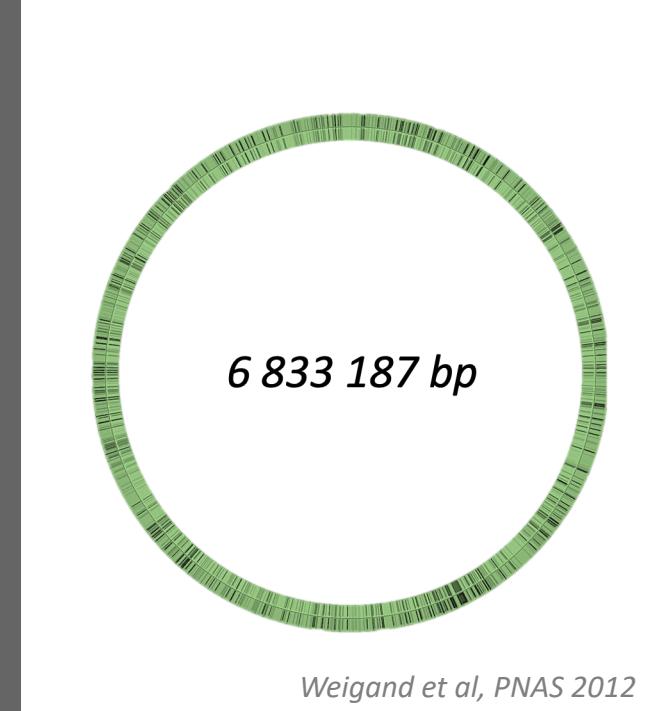
# PLAN

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

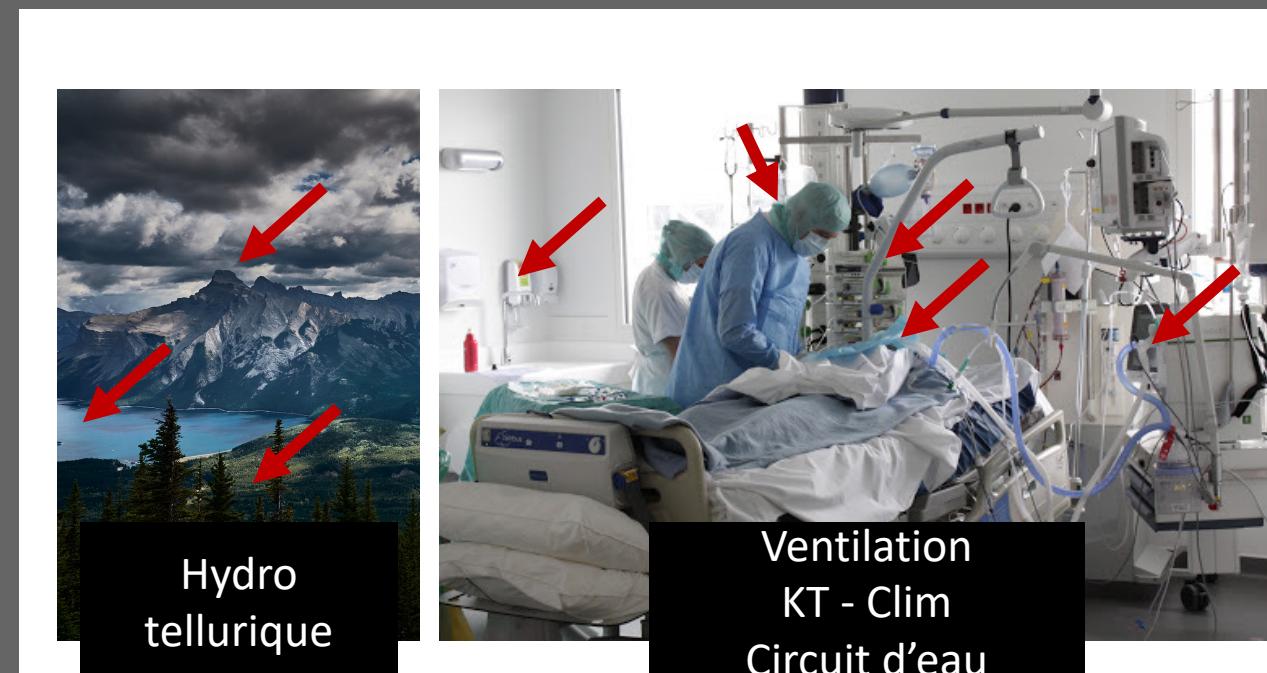
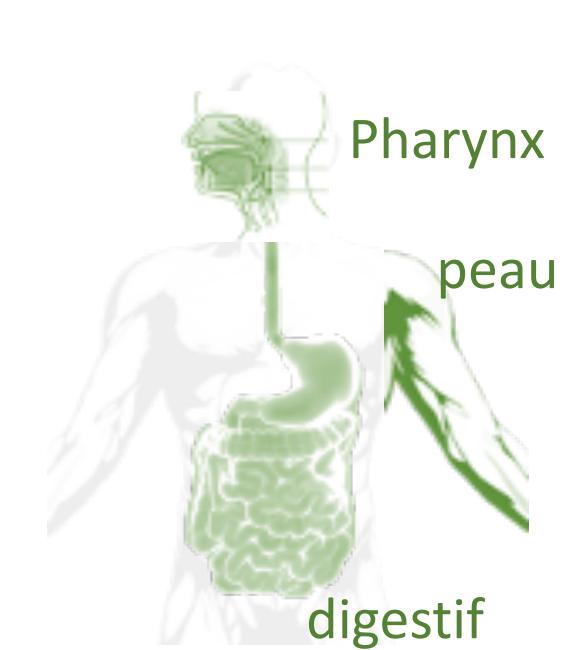


# Une bactérie versatile et adaptative

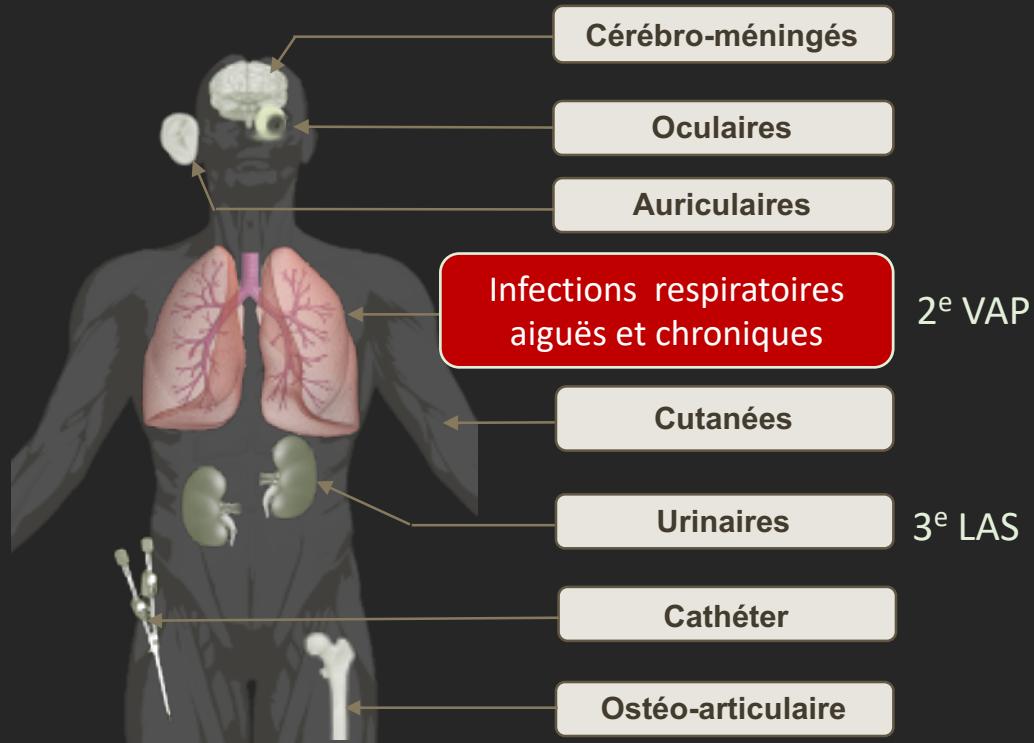
- Un des plus grands génomes bactériens
- Voies de régulations complexes
- Colonisation permanente et transitoire
- Environnement



Weigand et al, PNAS 2012

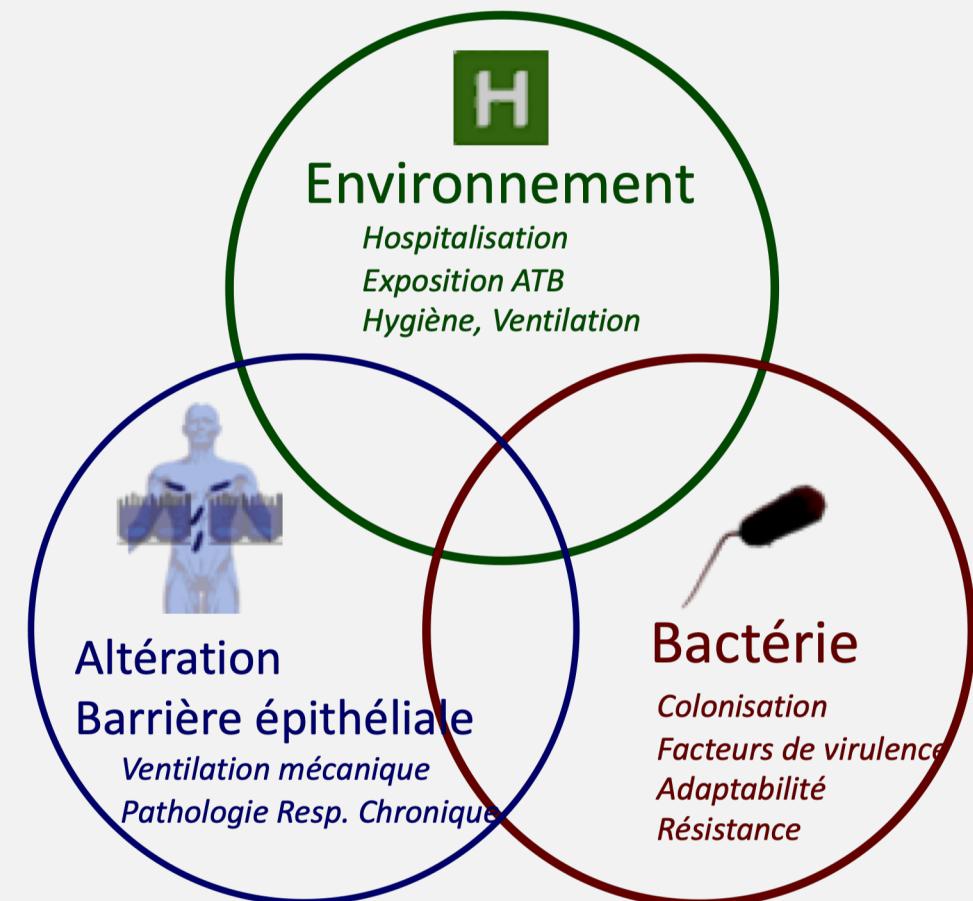


# Pathogène respiratoire opportuniste nécessitant un déficit de l'immunité innée



Pseudomonas, Pilly 2020

## Relation hôte pathogène



Bassetti, et al, 2018, Faure et al, 2018, Jenny et al 2019

# 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	HAP	VAP
	(n = 199)	(n = 379)	(n = 606)
	n (%)	n (%)	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)
Pneumococcus	4 (2.0)	10 (2.6)	15 (2.5)
Other Streptococcus 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)
Acinetobacter spp.	8 (4.0)	16 (4.2)	44 (7.3)
Haemophilus spp.	6 (3.0)	5 (1.3)	23 (3.8)
Moraxella catarrhalis	4 (2.0)	1 (0.3)	2 (0.3)
Klebsiella spp.	5 (2.5)	32 (8.4)	41 (6.8)
Escherichia coli	10 (5.0)	19 (5.0)	17 (2.8)
Enterobacter spp.	3 (1.5)	15 (4.0)	31 (5.1)
Proteus mirabilis	1 (0.5)	8 (2.1)	13 (2.1)
Stenotrophomonas maltophilia	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<sup>ère</sup> BGN pneumonies :
- liées aux soins (HCAP)
  - acquises à l'hospital (HAP)
  - acquises sous VM (VAP)

	All	Western Europe
No. (%)	7087 (51.4)	3683 (49)
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)

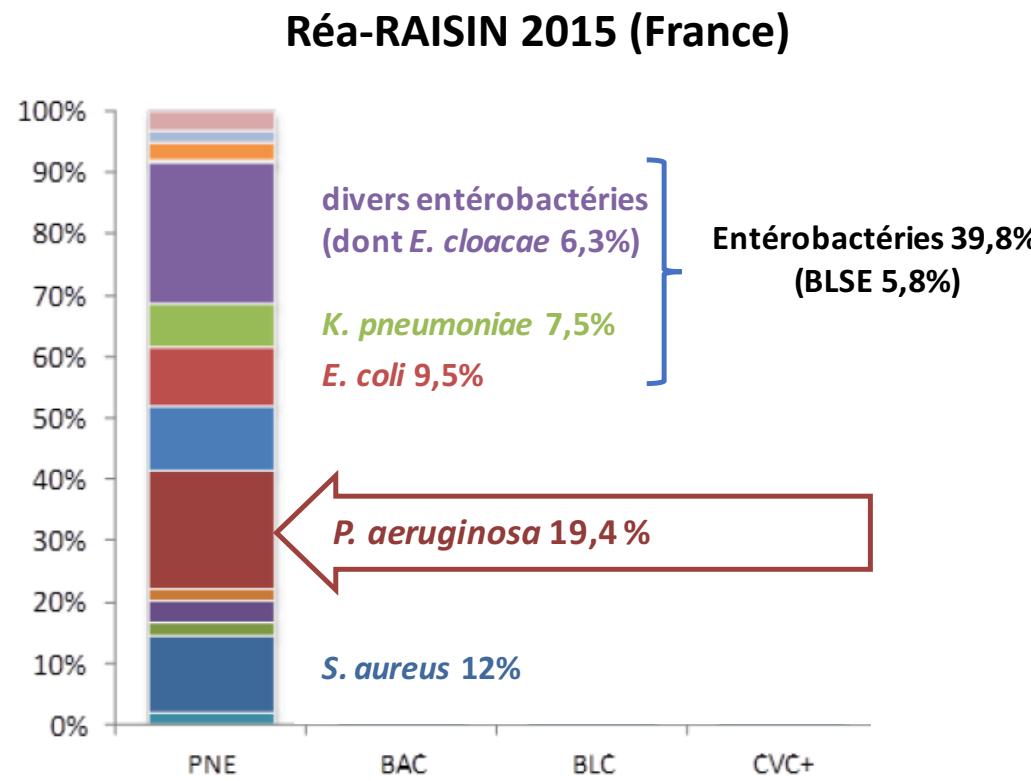
## EPIC II 2009 (Monde)

	All	Western Europe
No. (%)	7087 (51.4)	3683 (49)
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 (58.7)
<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 réanimation : Données France / Europe



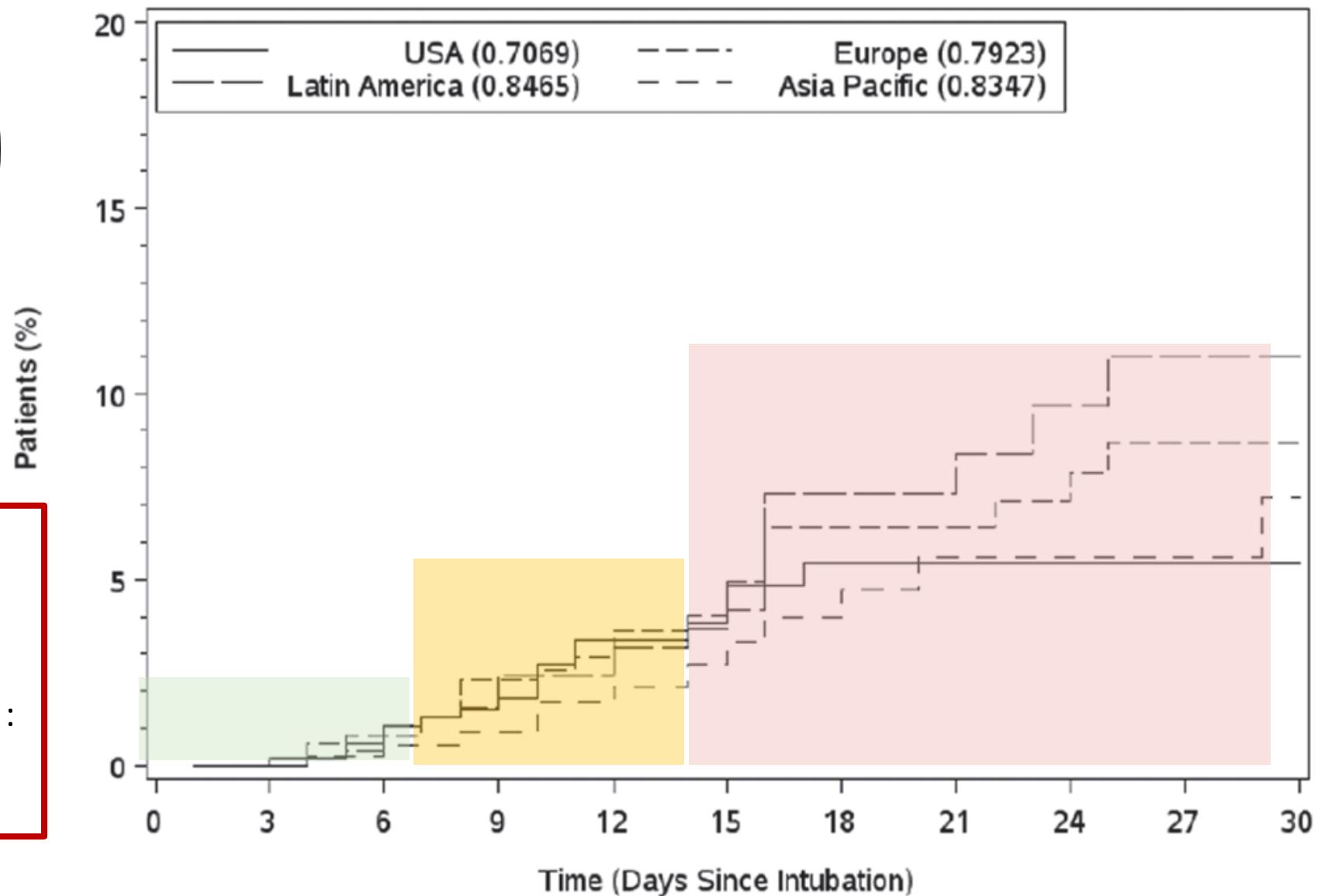
Causative pathogen	VAP* (n = 465)	
	Early VAP (<5 days; n = 193)	Late sVAP ( $\geq 5$ days; n = 272)
Unknown, n (%)	48 (24.9)	61 (22.4)
Other, n (%)	43 (22.3)	26 (9.6)
Staphylococcus aureus, n (%)	58 (30.1)	58 (21.3)
MRSA, n (%)	18 (9.3)	34 (12.5)
MSSA, n (%)	40 (20.7)	24 (8.8)
<i>P. aeruginosa</i> , n (%)	26 (13.5)	55 (20.2)
Acinetobacter 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	Oxacillinas
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
Céf épime	<= 1	SFP
Aztréonam	4	SFP
Imipénème	2	SFP
Méropénème	1	S

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

		<b>Hyperproduction d'AmpC =</b>	Classe C	Classe D
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Affecte la plupart des BL (et les CarbaP si HProduite)</li> <li>C4G (céfèpime) théoriquement plus stable à AmpC</li> <li>Hyperproduction ampC = mécanisme le plus fréquent</li> </ul>	éphalosporinases	Oxacillinases
			AmpC AmpC (Pa) <i>AmpC déréprimé (AmpR)</i>	
Chromosomique	étroit	TEM SHV	<b>Hyper production Oxacillinase OXA-50</b> Ceftazidime-S mais céfèpime-R	OXA spectre étroit OXA-50 (Pa)
	large	PER TEM, SHV		OXA-BLSE OXA-1 OXA-2
	Carba	BLSE = rare <5% KPC ++	<b>Carbapénèmases :</b> <b>VIM, IMP, NDM-1</b>	<b>VIM-1</b> Hydrolysent toutes les BL sauf l'aztréonam. Hydrolysent aussi Cefta+AVI et CEFTO/TAZ

Pa :  
Résistance  
acquises par  
hydrolyse  
enzymatique

	<b>β-lactamase</b>	Céphalosporinase hyperproduite	Pénicillinase (TEM)	Oxacillinase (spectre étroit)	BLSE classe A (PER, VEB)	BLSE classe D (type OXA)	Carbapénémaise classe B (VIM, IMP)
Pipéracilline	SFP/R	R	R	R	R	R	R
Tazocilline	SFP/R	SFP/R	SFP/R	SFP/R	SFP/R	SFP/R	R
Ceftazidime	SFP/R	SFP	SFP	R	SFP/R	SFP/R	R
Céf épime	SFP/R	SFP	SFP/R	SFP/R	SFP/R	SFP/R	R
Aztreonam	SFP/R	SFP	SFP	R	SFP/R	SFP/R	SFP
Imipénème	SFP	SFP	SFP	SFP	SFP	SFP	R
Méropénème	S	S	S	S	S	S	R

"Antibiogramme" Patrice Courvalin et Roland Leclercq

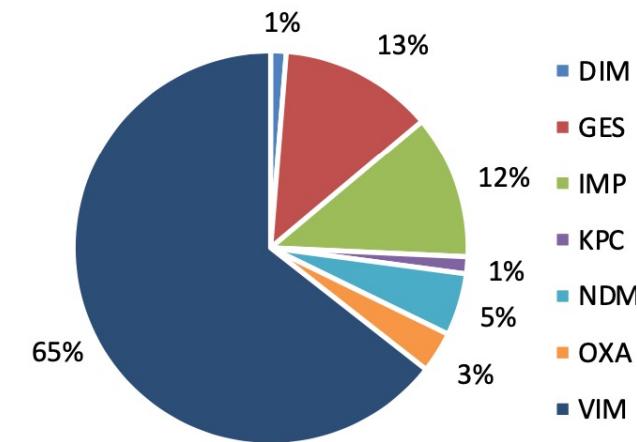
## IV: *Pseudomonas aeruginosa* : Résistance multimodale

Résistance aux Carbapénèmes = Non enzymatique dans 95% des cas

Bactéries à Gram négatif		Classe A	Classe B	Classe C	Classe D
<i>P. aeruginosa</i>	Chromosomiques	Sérine-β-lactamases Pénicillinasées	Métallo-β-lactamases	Céphalosporinases	Oxacillinasées
	Plasmidiques	TEM, SHV <b>BLSE :</b> <b>BLSE &lt; 5%</b> Carbapénémases : KPC, GES		AmpC • non inducible • inducible • déréprimée	OXA spectre étroit <b>BLSE : OXA-BLSE</b> Carbapénémases : OXA-48

Carbapénémase classe B

4,5%



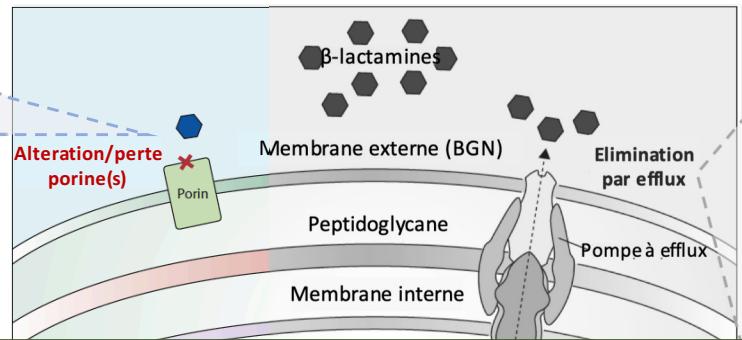
Source GERPA 2015

**Mutation  
Porine OprD+**

**Mécanismes Efflux  
+++**

# *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 <sup>a</sup>	77.0	0	42.7
Ceftolozane/tazobactam <sup>a</sup>	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

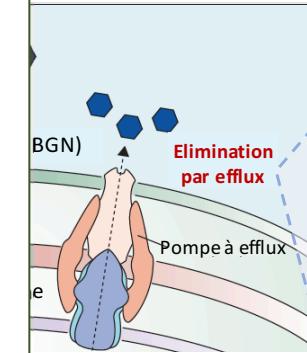
## Expression de base + Surexpression des systèmes d'efflux

### 1. MexAB-OprM

Si Surexpression

- Meropénème
- Aztreonam
- Avibactam

Modifié d'après Sherrard LJ et al, Lancet 2014



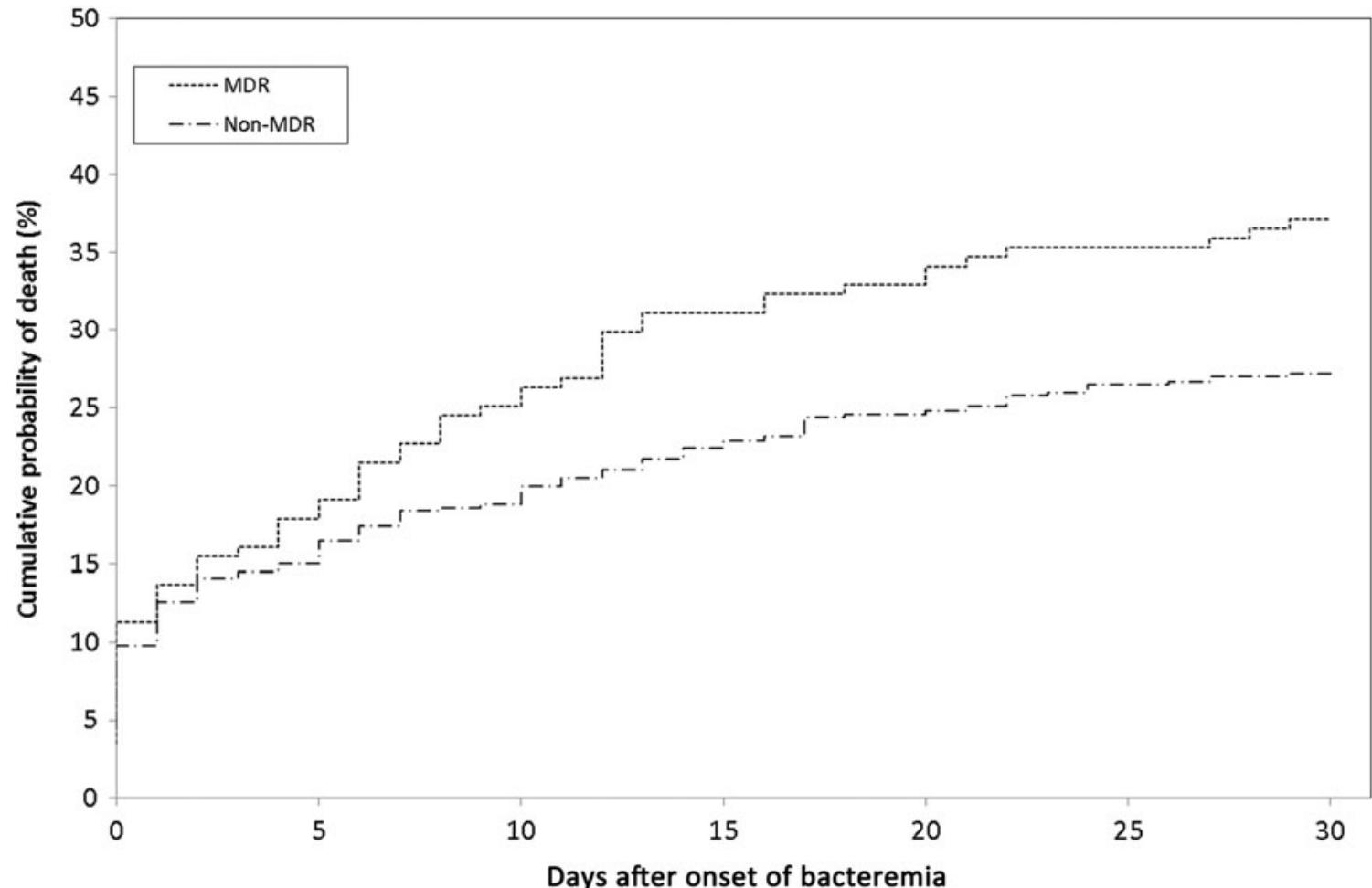
RND system	Substrates
MexAB-OprM	β-lactams except imipenem
Aztreonam	Quinolones
Meropenem	Macrolides
	Tetracyclines
	Chloramphenicol
MexCD-OprJ	Penicillin, cefepime, cefpirome, meropenem
Céfèpime	Quinolones
	Macrolides
	Tetracyclines
	Chloramphenicol
MexEF-OprN	Carbapenems
CarbaP	Quinolones
MexXY-OprM	Penicillin, cefepime, cefpirome, meropenem
Céfèpime	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  $\beta$ -lactams, including carbapenems
- fluoroquinolones

## $\beta$ -lactamines

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

## Aminosides

- Tobramycine S
- Amikacine R

## Fluoroquinolones

- Ciprofloxacine R
- lévofloxacine R

## $\beta$ -lactamines + Inhibiteur

- Pipéracilline + Tazo R

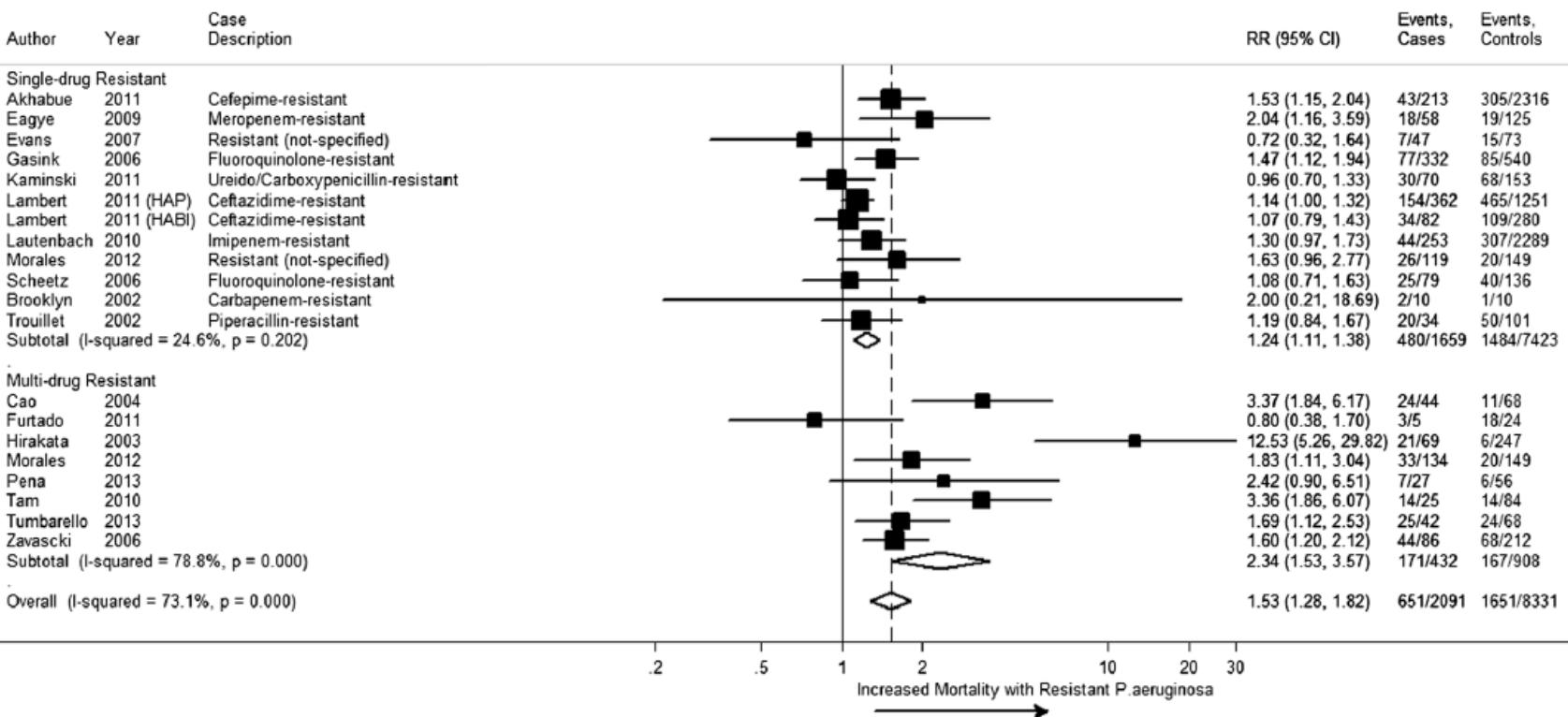
## Autres

- Colistine S

Mutually Exclusive Categories of Unique Encounters With GNBSI Isolates, No. (%)<sup>a</sup>

Characteristic	No First-line Agent Active		$\geq 1$ First-line Agent Active			Other (Nonresistant) (n = 21 410)
	DTR (n = 440)	Car-R (526)	ESAC (n = 2756)	FQR (n = 4342)		
Discharge status						
Death <sup>f</sup>	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 <sup>g</sup>	20 (4.6)	67 (12.7)	553 (20.1)	1385 (31.9)	9518 (44.5)	

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*

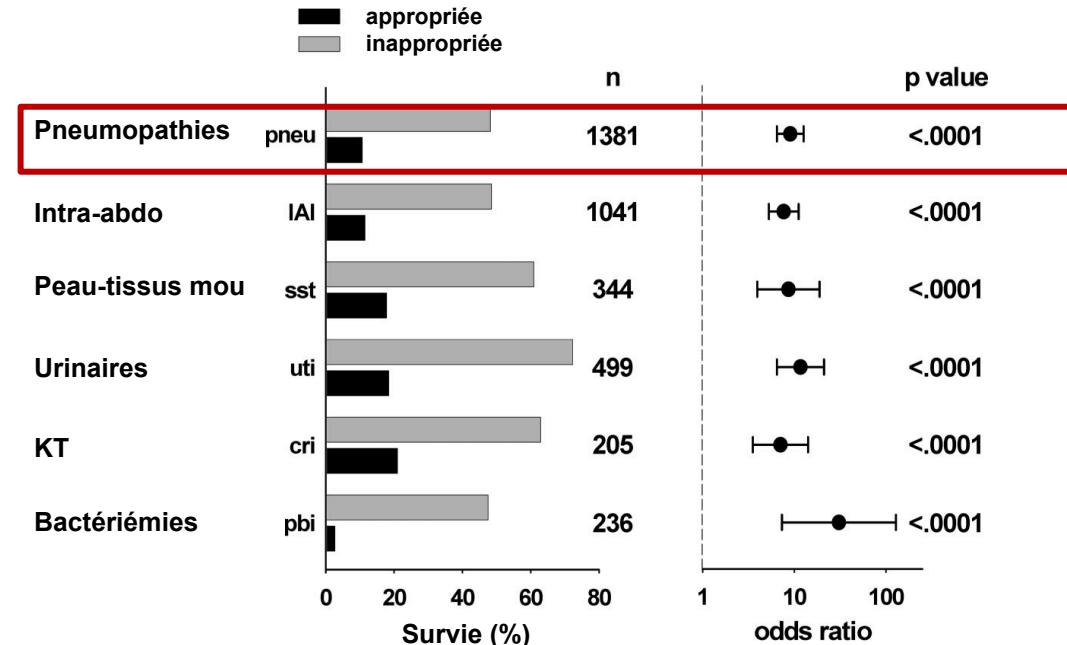
# PLAN

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

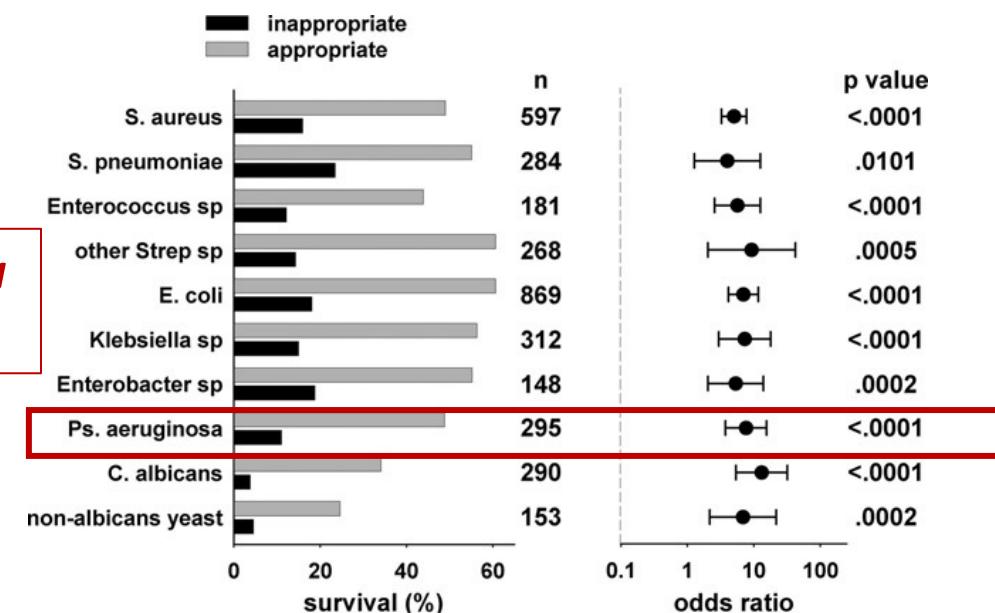


Enjeu =  
adéquation de  
l'antibiothérapie  
(probabiliste)  
initiale dans les  
infections sévères  
à *P. aeruginosa*

- 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 APPROPRIEE ...

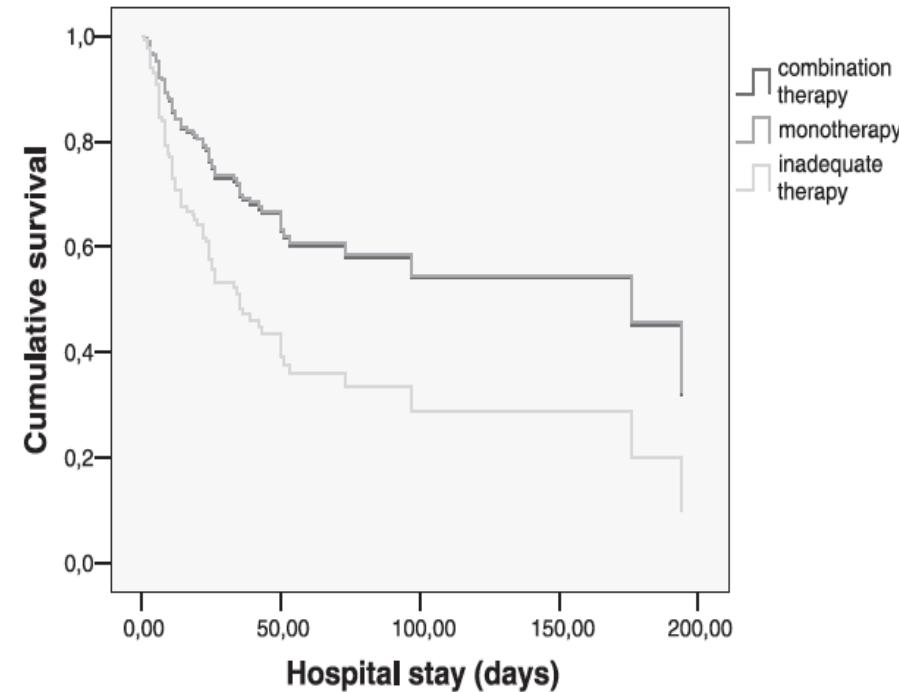
Species	Adjusted Mortality in Inappropriate Antibiotics Group	Adjusted Mortality in Appropriate Antibiotics Group	NNT (95% CI)
<i>Candida</i>	57.4	29.0	3.5 (2.9–4.3)
MDR-all	47.5	29.4	5.5 (4.4–6.9)
MDR-Gram-negative bacteria only	51.4	26.1	4.0 (2.6–6.2)
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</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 <sup>a</sup>	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 <sup>b</sup>	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

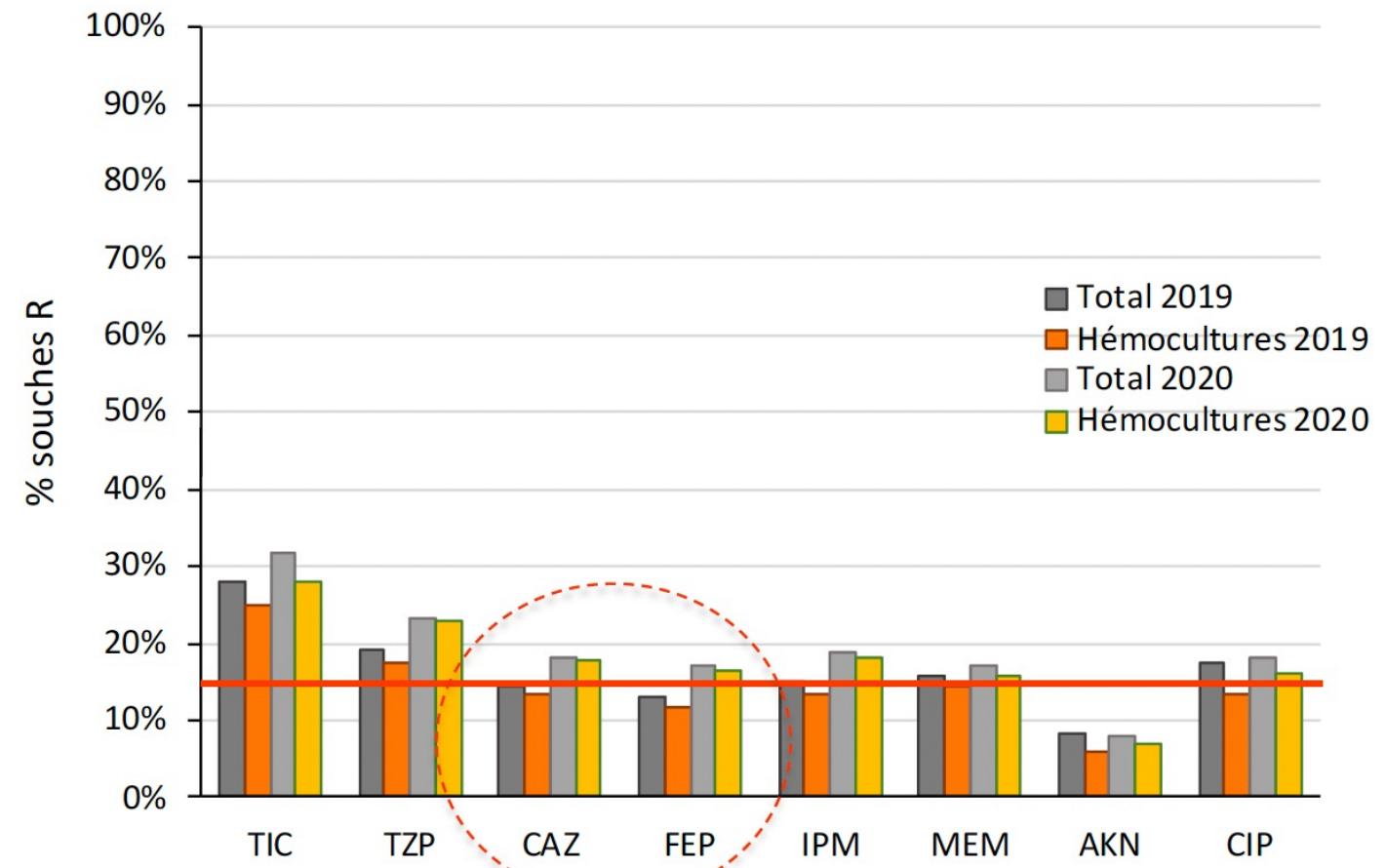
- ~ 30 % non-multisensibles
- 1 chance sur 2 de perdre le pari entre CAZ et IMP
- ~ 7% multirésistantes

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

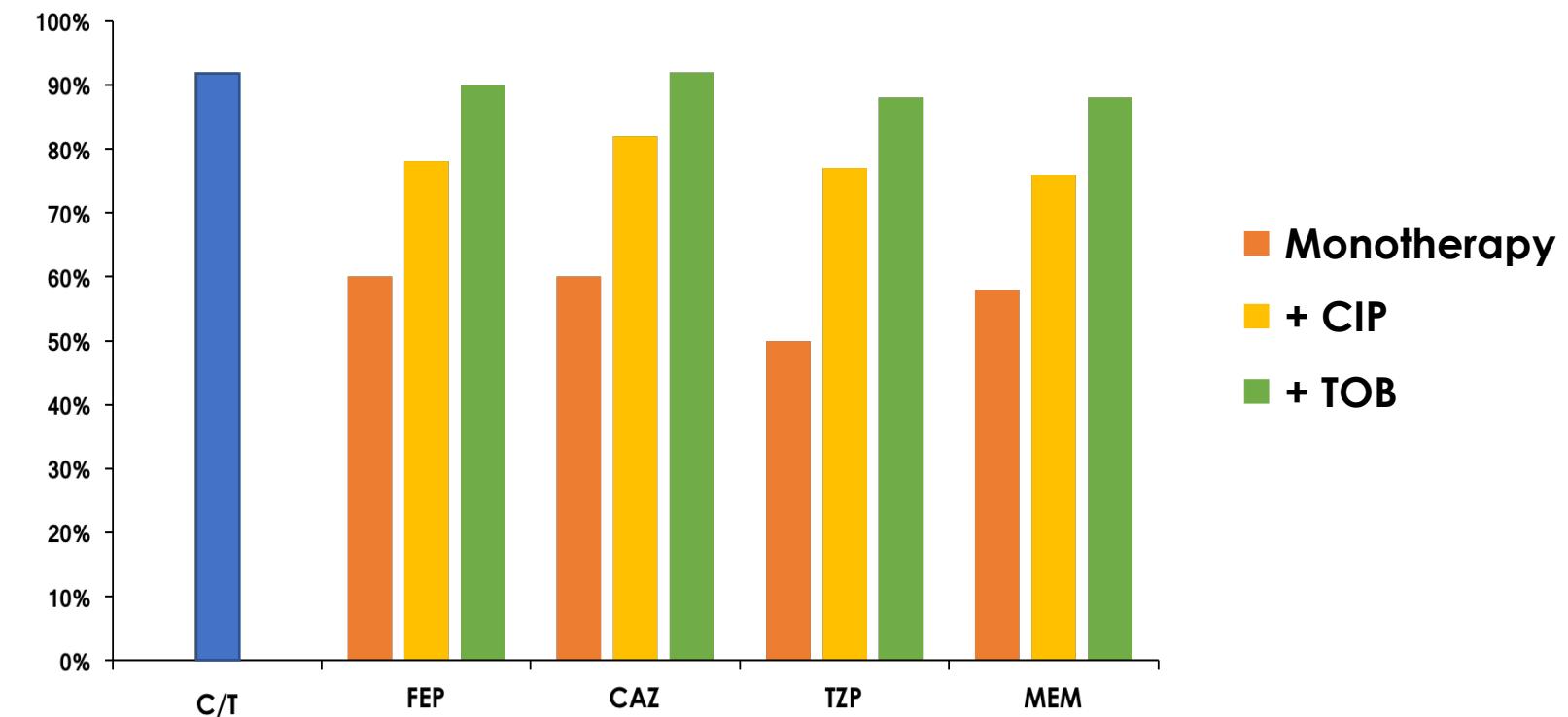
✓ 18-19% d'isolats résistants à la CAZ<sup>R</sup>, FEP<sup>R</sup>



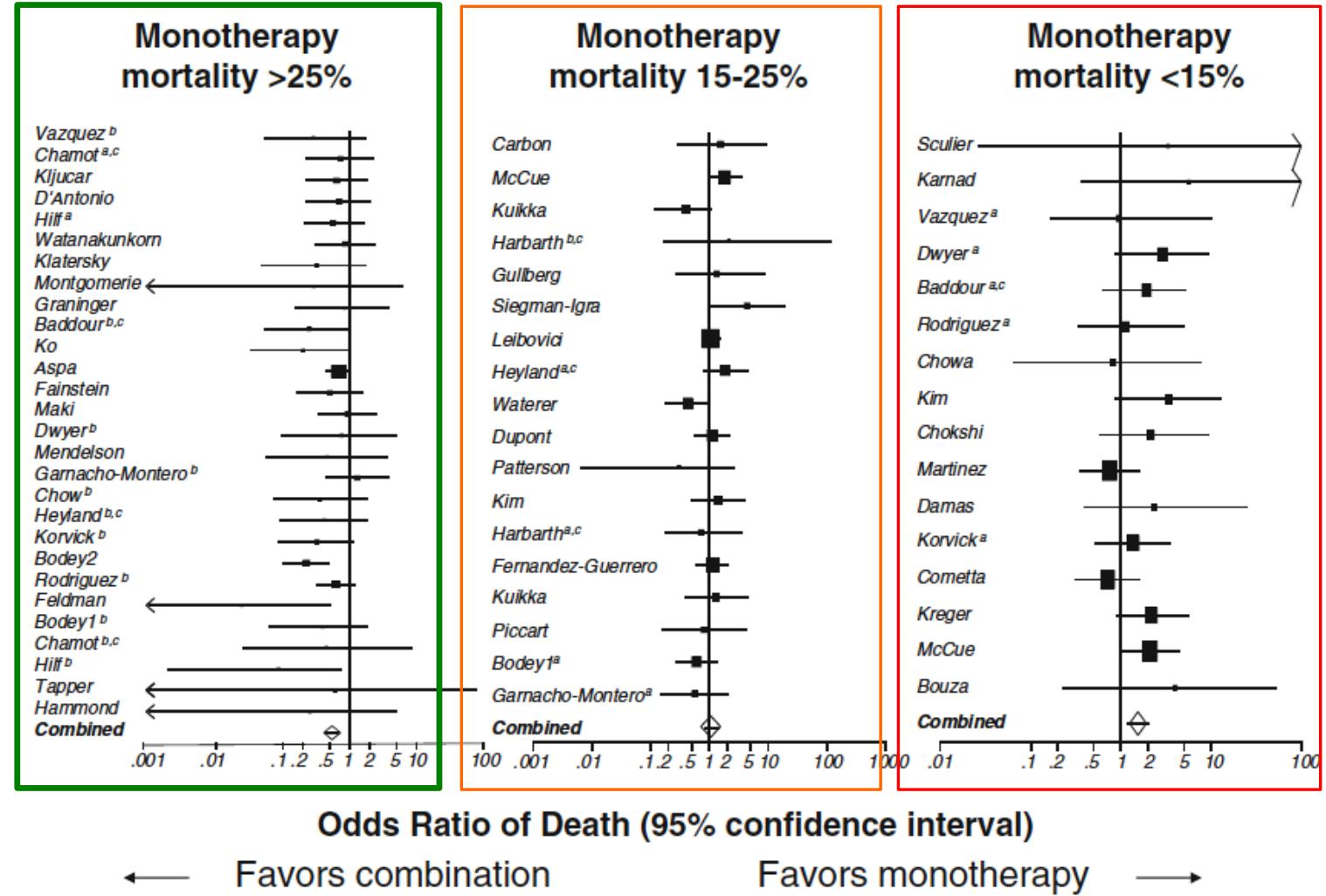
*Parier sans Perdre  
= Tricher*



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

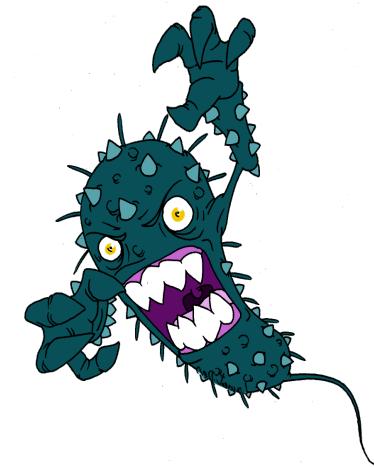


# Associations vs. *P. aeruginosa* : Amélioration de la survie .. Que dans les infections graves



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

**Toujours utilisée une  $\beta$ -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 précédent l'épisode de pneumonie
- hospitalisation de plus de 5 jours précédent l'épisode de pneumonie
- séance d'épuration extra-rénale lors du diagnostic de pneumonie

# PLAN

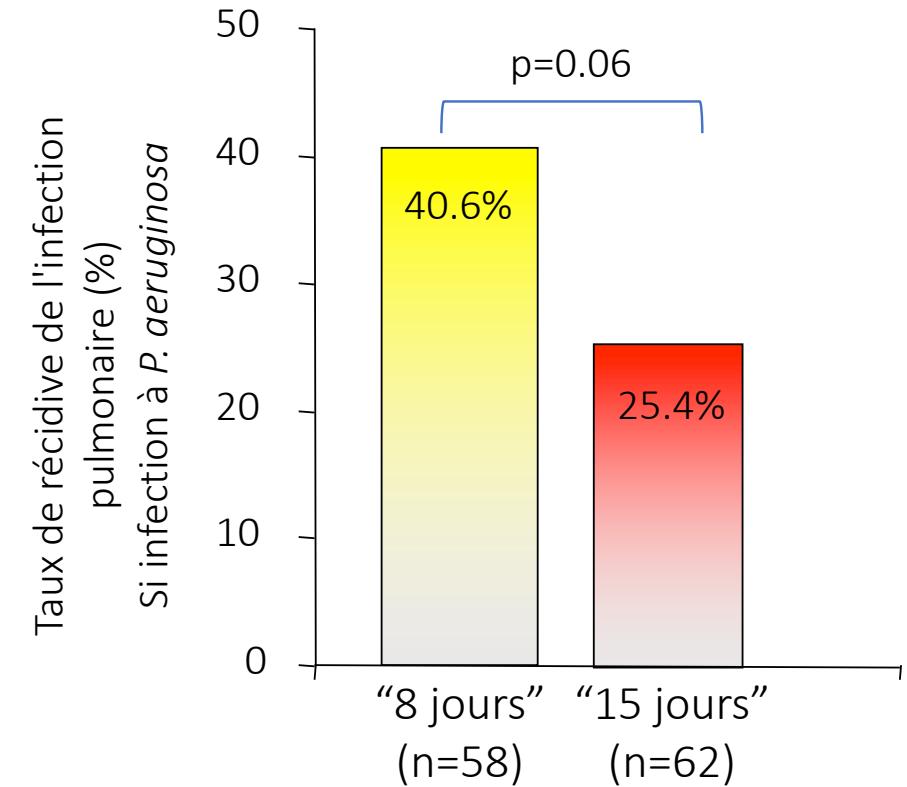
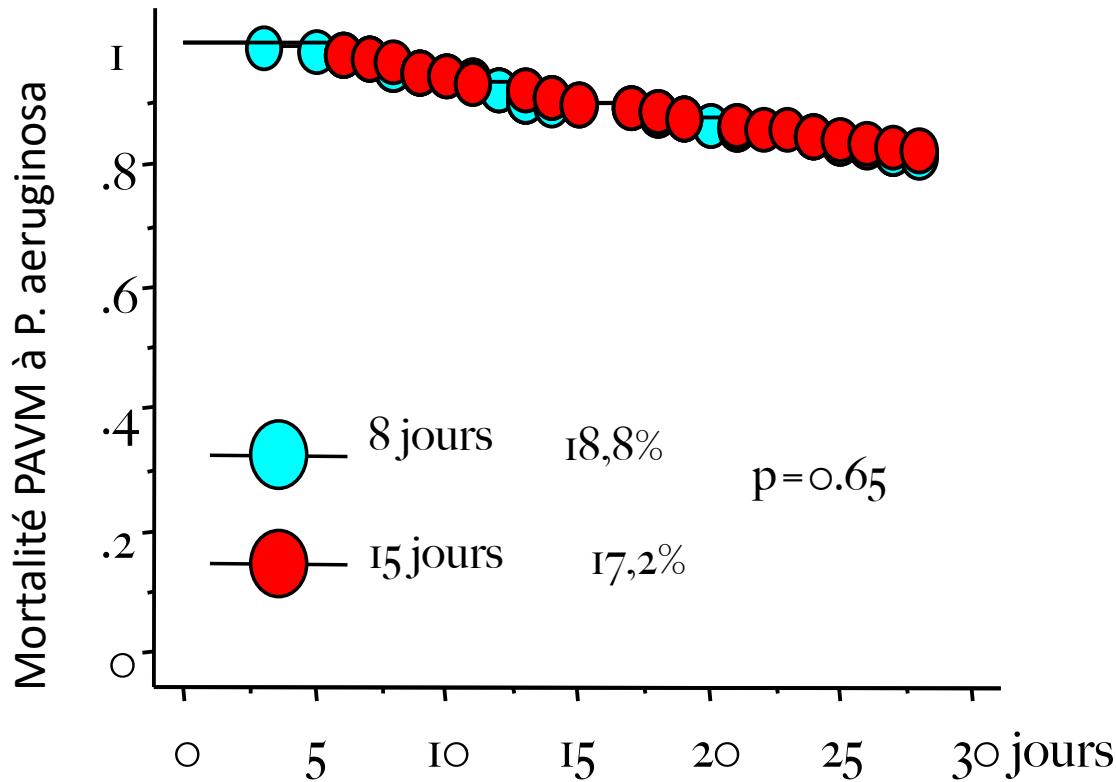
1. Présentation
2. Données épidémiologique (Monde / France / CNR)
3. Antibiogramme & Résistance : comment interpréter ?
4. La Multirésistance : épidémiologie et impact
5. Mono ou Bithérapie ?
6. 7 ou 14 jours ?
7. Intérêt Nouvelles molécules ?
  - i. Ceftolozane-tazobactam
  - ii. Ceftazidime-avibactam
  - 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 récidives

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 <sup>a</sup>	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 <sup>a</sup>	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

<sup>a</sup> 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, récidive
  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 resistance 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 récidive

14 jours si

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

Chastre et al, 2003

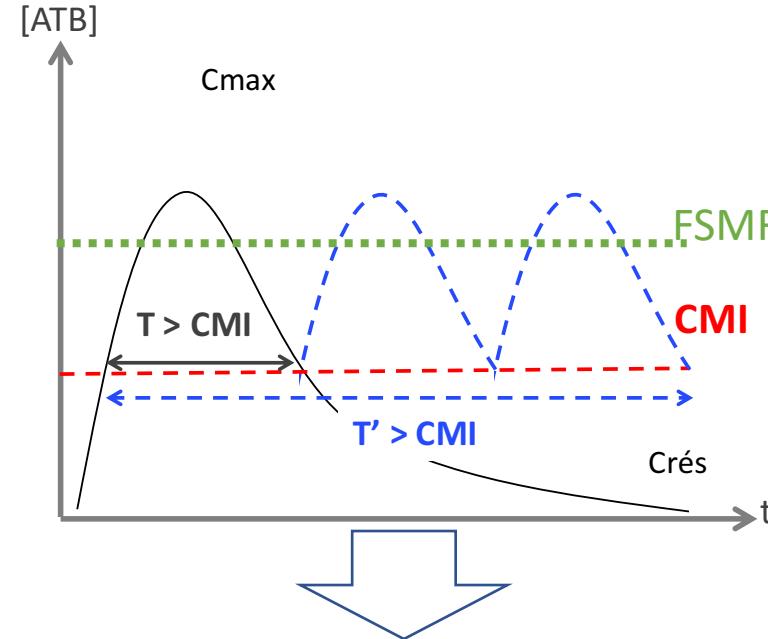
Source control ?  
Quel Immunodéprimé ?  
Neutropénie/alteration barrière  
épithéliale  
Evolution- extubation ?

# PLAN

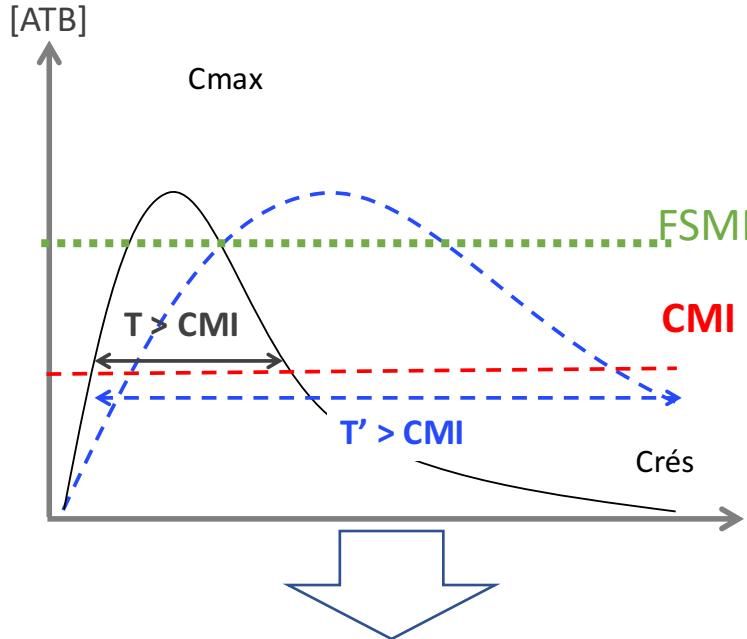
1. Présentation
2. Données épidémiologique (Monde / France / CNR)
3. Antibiogramme & Résistance : comment interpréter ?
4. La Multirésistance : épidémiologie et impact
5. Mono ou Bithérapie ?
6. 7 ou 14 jours ?
7. Les « antibiotiques socles »
8. Intérêt Nouvelles molécules ?
  - i. Ceftolozane-tazobactam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



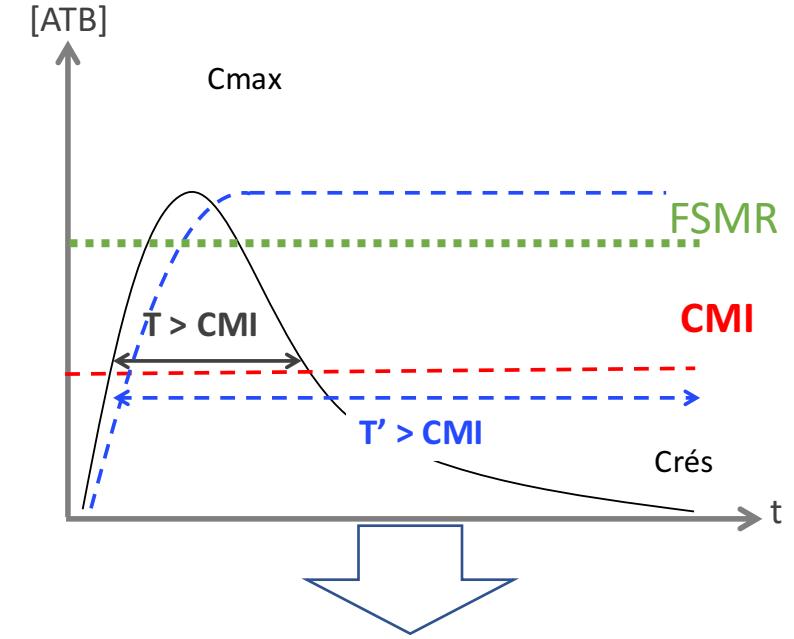
# Optimisation $\beta$ -lactamines : perfusions prolongées et continues



administrations pluriquotidiennes  
AUGMENTATION  $T > CMI$



perfusions prolongées  
AUGMENTATION  $T > CMI$



perfusions continues après charge  
AUGMENTATION  $T > CMI$

1. Eviter la sélection 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

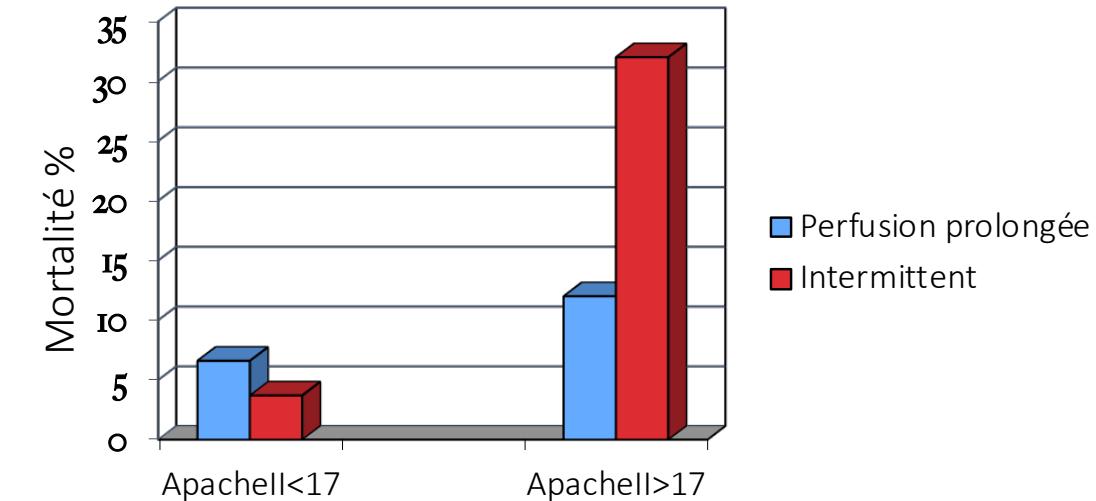
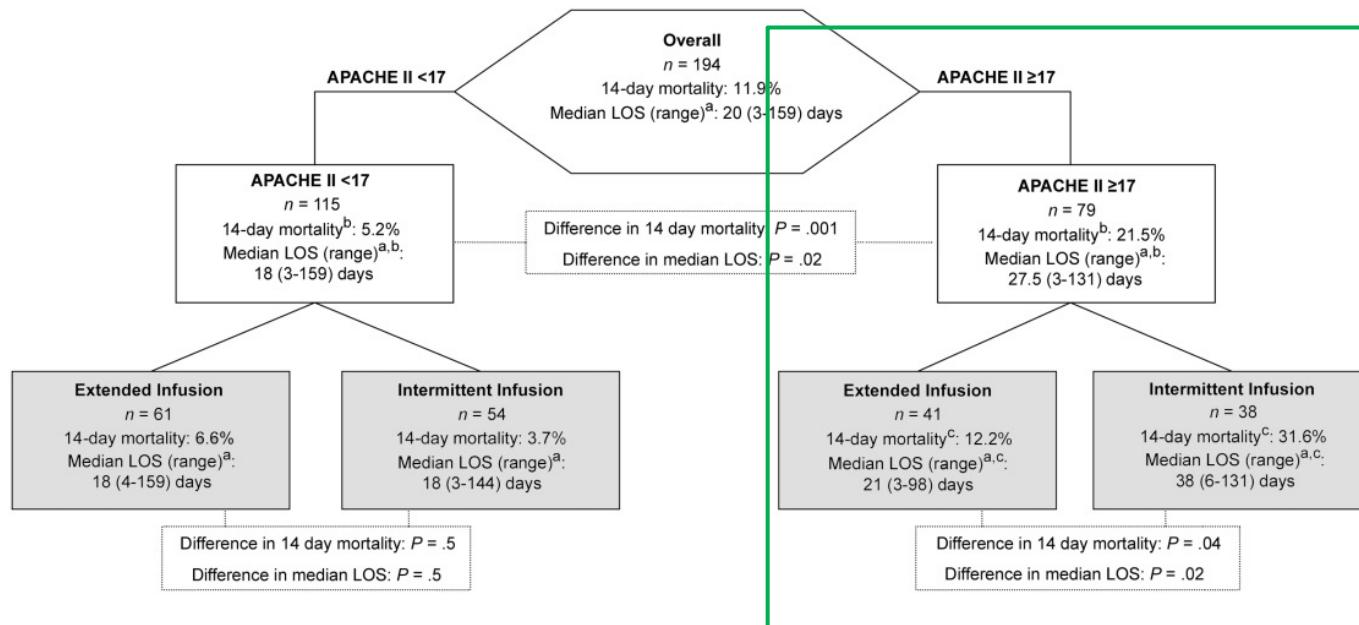
- ✓ Extended infusion was associated to
  - ✓ Diminution mortalité (20% vs 3%; p=0.03).
  - ✓ Diminution DMS -3.5 jours

Clinical or economic outcome	Infusion treatment <sup>a</sup>		P <sup>b</sup>
	Intermittent (n = 54)	Extended (n = 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)	P	
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 $\beta$ -lactamine : PIP/TAZ (Tazocilline<sup>®</sup>) prolongée

## Perfusions prolongées 4g sur 4h / 8h

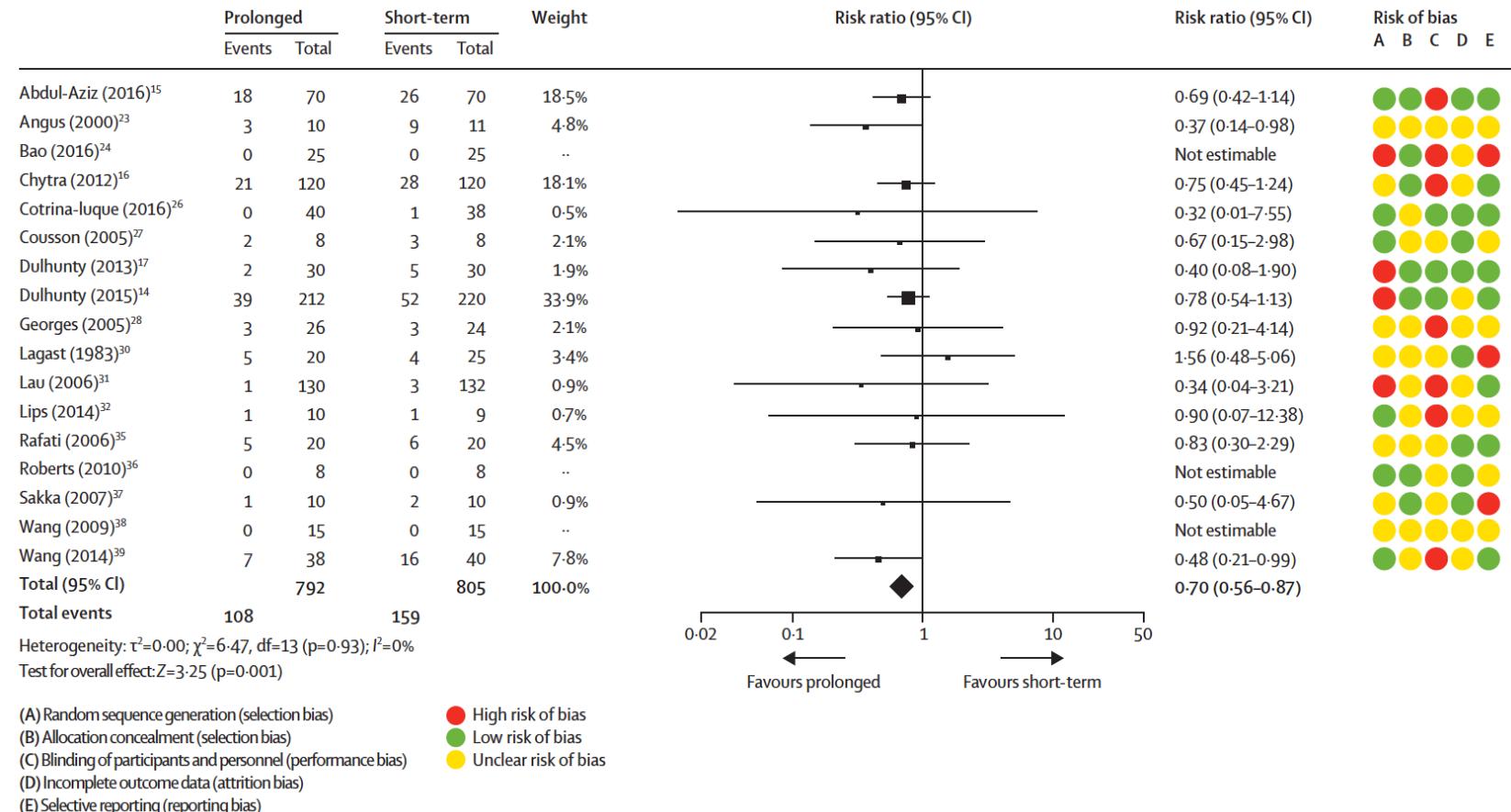
### infections à *P. aeruginosa*



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

## Modalités :

- ✓ Continue ou  $\geq 3$  h
- versus
- ✓ Intermittente ( $\leq 60$  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

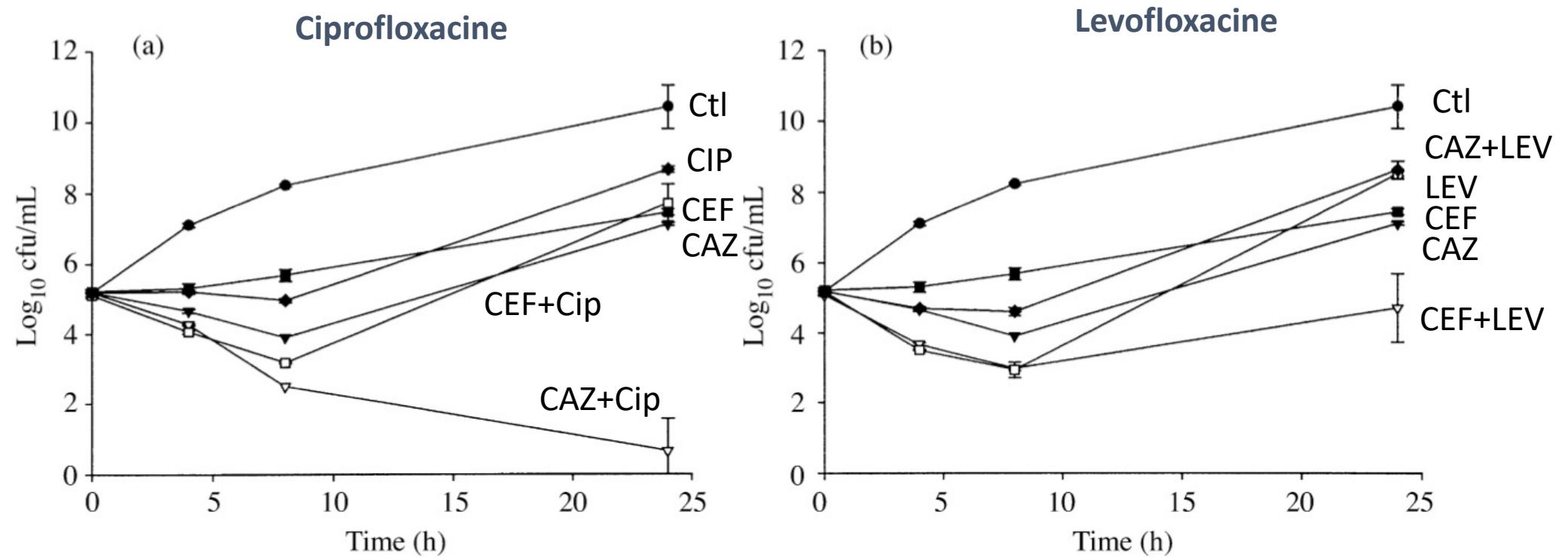
### Is fluoroquinolone monotherapy a useful alternative treatment for *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia?

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 <sup>a</sup>	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 delà de prévenir la résistance dans les infections à *P. aeruginosa*

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



Association :

CAZ & Ciprofloxacine : Synergique à 24h  
CEP & Levofloxacine : Synergique à 24h

# Fluoroquinolones en bithérapie.. Prévention de la résistance ?

AUC/CMI<sub>24h</sub> = Meilleur marqueur pour Prévention Sélection des mutants Résistants des FQ (pour les BGN)



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

- ✓ FQ : Utilisation des antibiotiques à FORTES DOSES ++++
- ✓ Intérêt de la DELAFLOXACINE dont AUC/CMI<sub>24h</sub> 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
- Céfémipe
- Imipénème-Cilastatine
- Méropénème
- Ceftobiprole-medocaril**
- Cefiderocol**

## β-lactamines + Inhibiteur

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

## Aminosides

- Gentamicine
- tobramycine
- amikacine

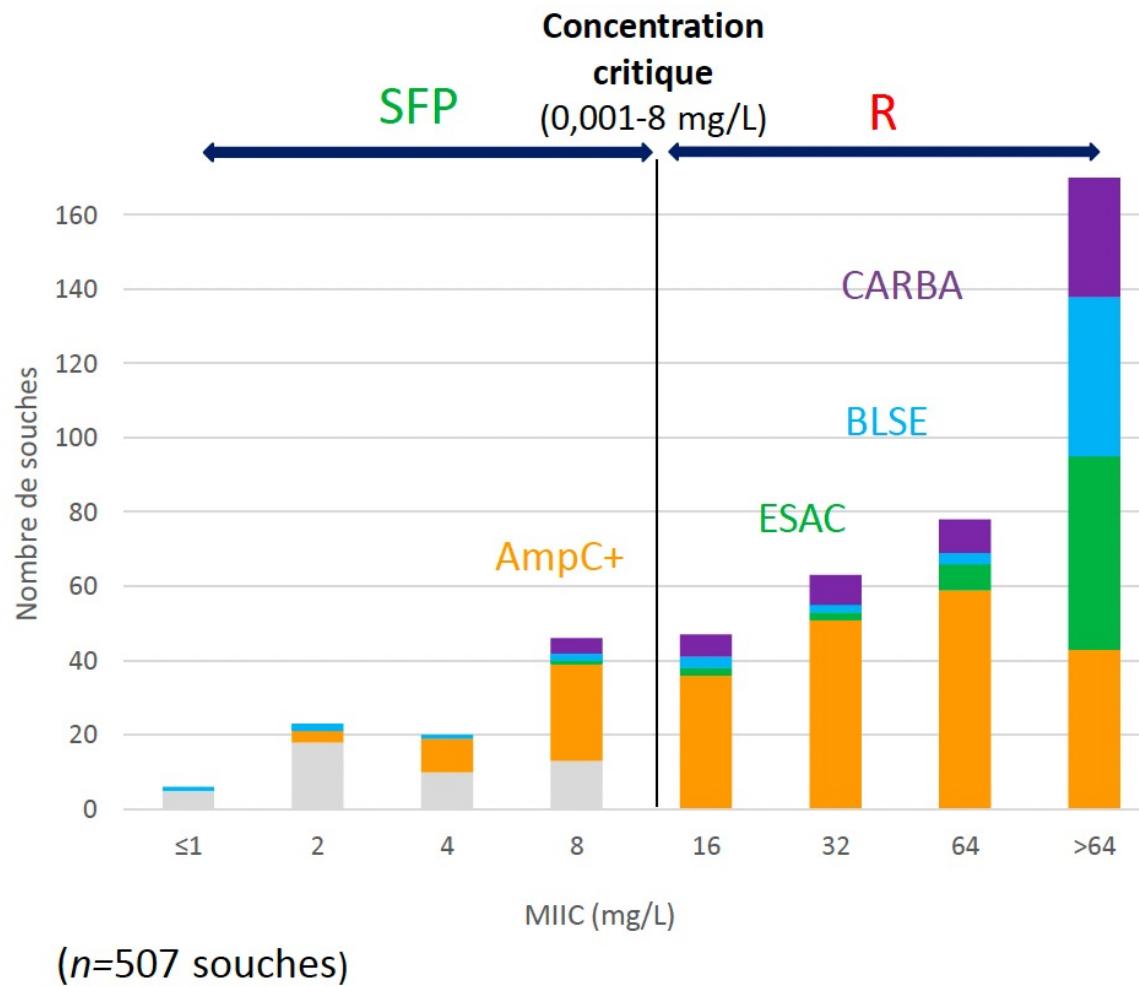
## Fluoroquinolones

- ciprofloxacine
- lévofloxacine
- delafloxacine**

## Autres

- colistine
- fosfomycine

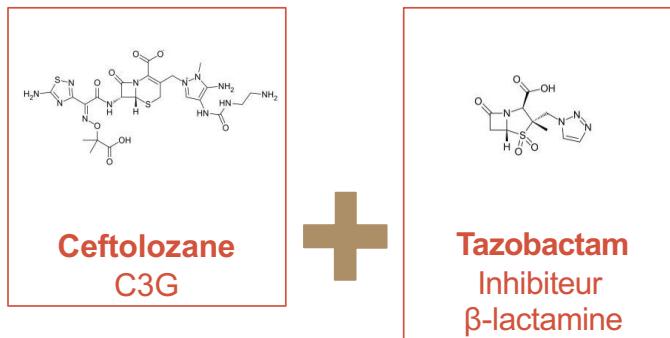
# Distribution des CMI à la Ceftazidime selon les mécanismes de résistances



- ★ 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 carbapénèmase est le plus souvent synonyme de R à la ceftazidime

# Ceftolozane-Tazobactam

Nouvelle « C3G »  
+ Inhibiteur de  $\beta$ -lactamase



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

- Classe : nouvelle céphalosporine de « 3<sup>ème</sup> génération » + inhibiteur de  $\beta$ -lactamase

- Ceftolozane 1000 mg** Spectre = ceftazidime
  - Vitesse de bactéricidie meilleure
  - Liaison forte PBP1b, 1c, 2, 3
  - Affinité diminuée PBP4** → 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  $\beta$ -lactamase structurellement apparentée aux pénicillines,

Faible liaison aux protéines : 20%  
Coefficient extraction HD<sup>4h</sup>: 60%  
Diffusion dans le film alvéolaire = 50%  
Perfusion continue : OUI stable à 25°C pendant 24h

# Ceftolozane-Tazobactam

## Inactif sur Carbapénémase

<input type="checkbox"/> Bactéries à Gram négatif :		Classe A	Classe B	Classe C	Classe D
• Entérobactéries dont E-BLSE	Sérolactamases	Métallo-β-lactamases	Céphalosporinases	Oxacillinasées	
- Classe A : TEM, SHV, CTX-M	Chromosomiques	Pénicillinases	AmpC non inducible AmpC inducible AmpC déréprimée		
- Classe D : OXA-BLSE	Plasmidiques	TEM, SHV		OXA spectre étroit	
• Pseudomonas aeruginosa		BLSE : TEM, SHV, CTX-M		BLSE : OXA-BLSE	
• OprD		<del>Carbapénémases : KPC, GES</del>	<del>Carbapénémases : VIM, IMP, NDM-1</del>	<del>Carbapénémases : OXA-48</del>	
• Efflux					

### Bactéries à Gram positif : streptocoques

- S. anginosus, S. constellatus, S. salivarius

### Anaérobies: Mauvais



Infections intra-abdominales compliquées



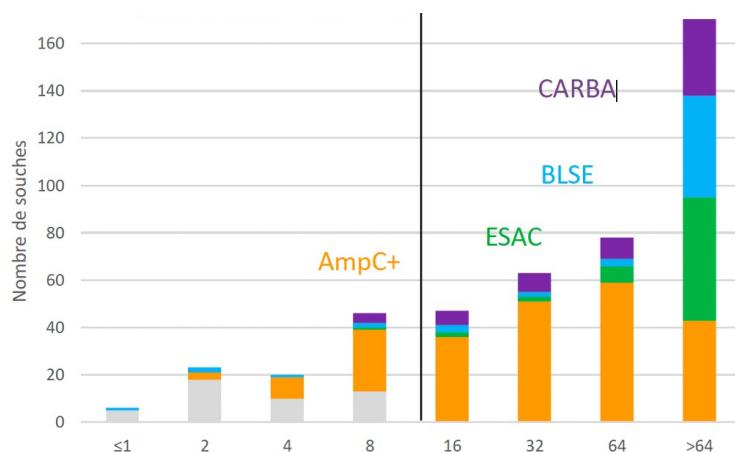
Infections urinaires compliquées / Pyélonéphrites aiguës



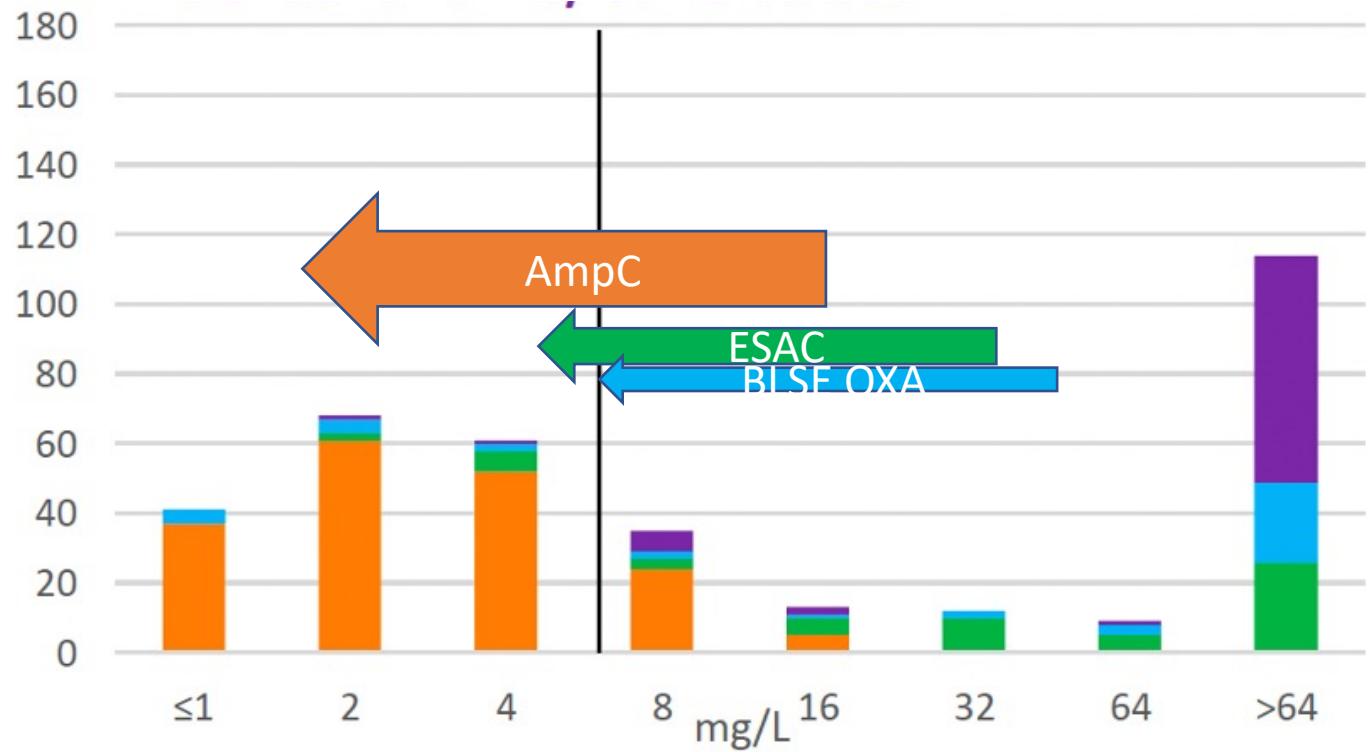
Infections respiratoires, PAVM

# ceftolozane-Tazobactam : Céphalosporinases AmpC

Distribution souche selon sensibilité à la CEFTAZIDIME



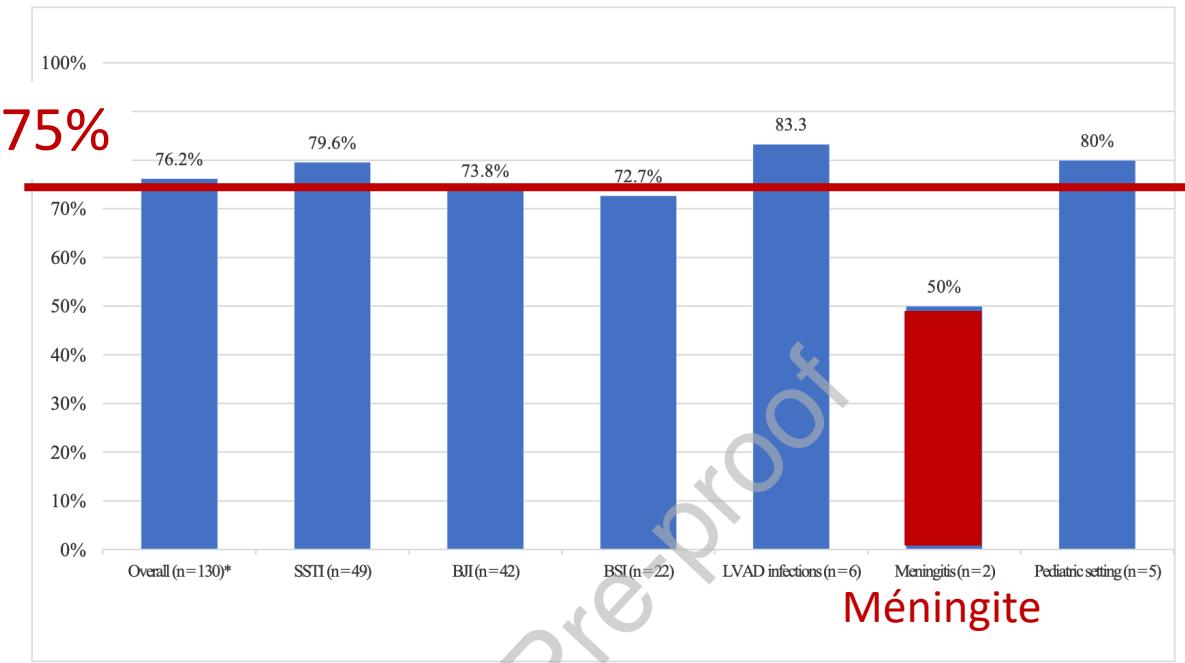
Distribution souche selon sensibilité au CEFTOLOZANE - TAZOBACTAM



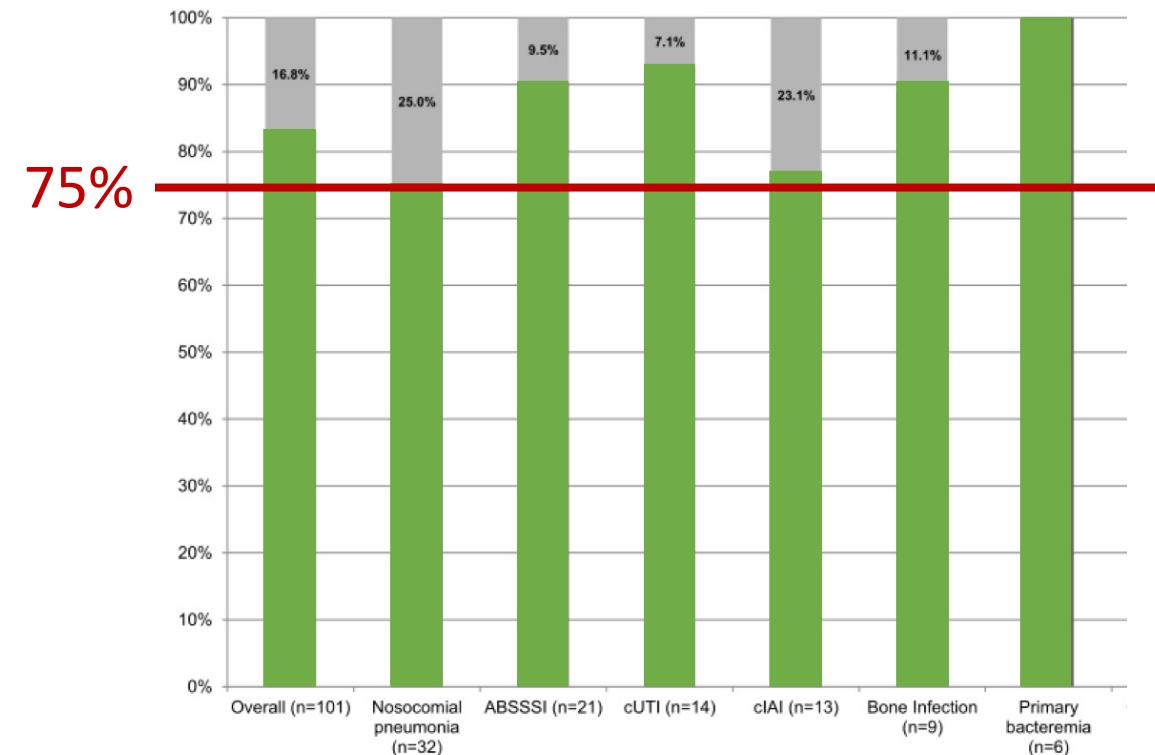
Données CNR – 507 souches

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

Posologie 1gr/500 mg. Toutes les 8 heures



Bassetti et al, 2019



Maraolo et al, 2020

# 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

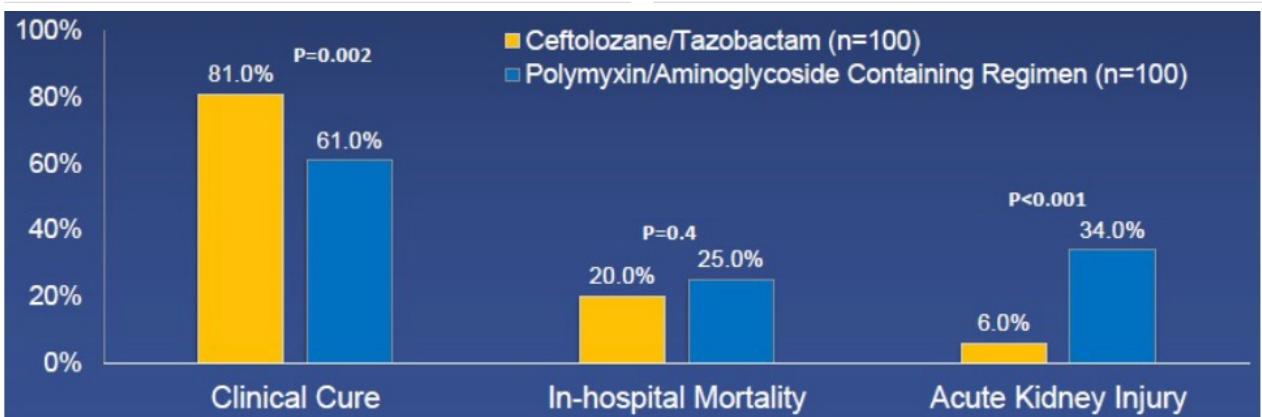
*In vitro activity of ceftolozane/tazobactam versus antimicrobial non-susceptible *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates including MDR and XDR isolates obtained from across Canada as part of the CANWARD study, 2008–16*

Organism (n)/antimicrobial agents	MIC <sub>50</sub> (mg/L)	MIC <sub>90</sub> (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

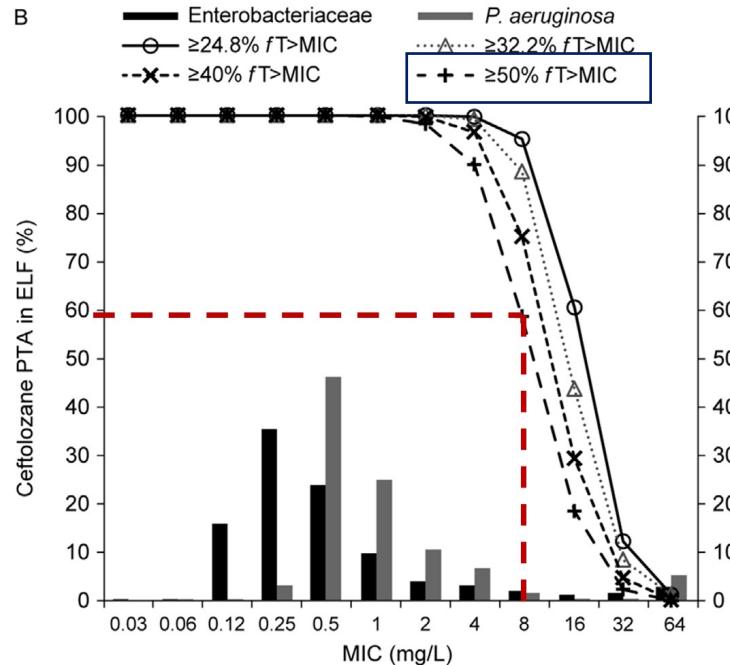
- Etude rétrospective multicentrique observationnelle
  - Cefto-tazo (100)
  - Polymixin ou aminoglycoside (100)
- Associations
  - Cefto-tazo: 15/100
  - Poly/amino: 72/100
- En faveur de cefto-tazo vs Poly/Amino

Covariate	Ceftolozane/ Tazobactam (N = 100)	Polymyxin/ Aminoglycoside (N = 100)	P Value
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	

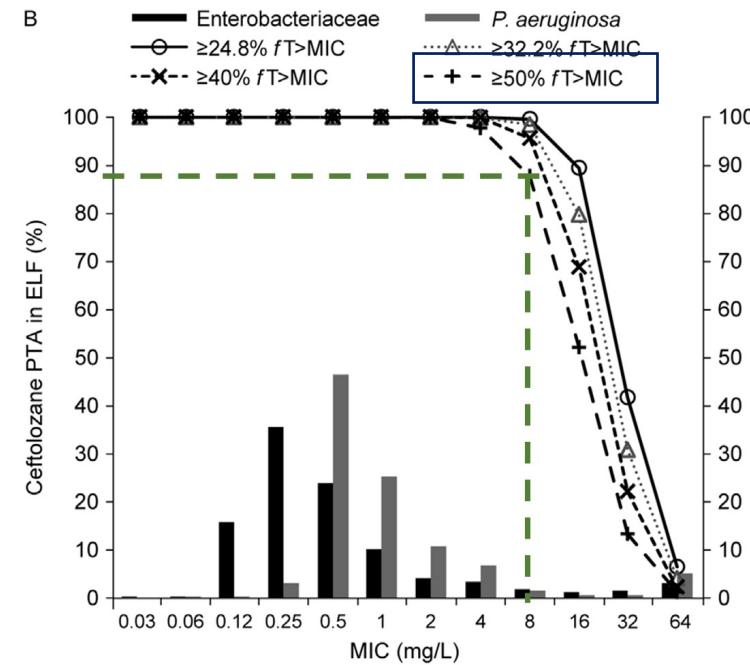


# ceftolozane-Taz : Doubler les posologies dans les PAVM et infections respiratoires sévères

1000/500 mg x 3



2000/1000 mg x 3



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

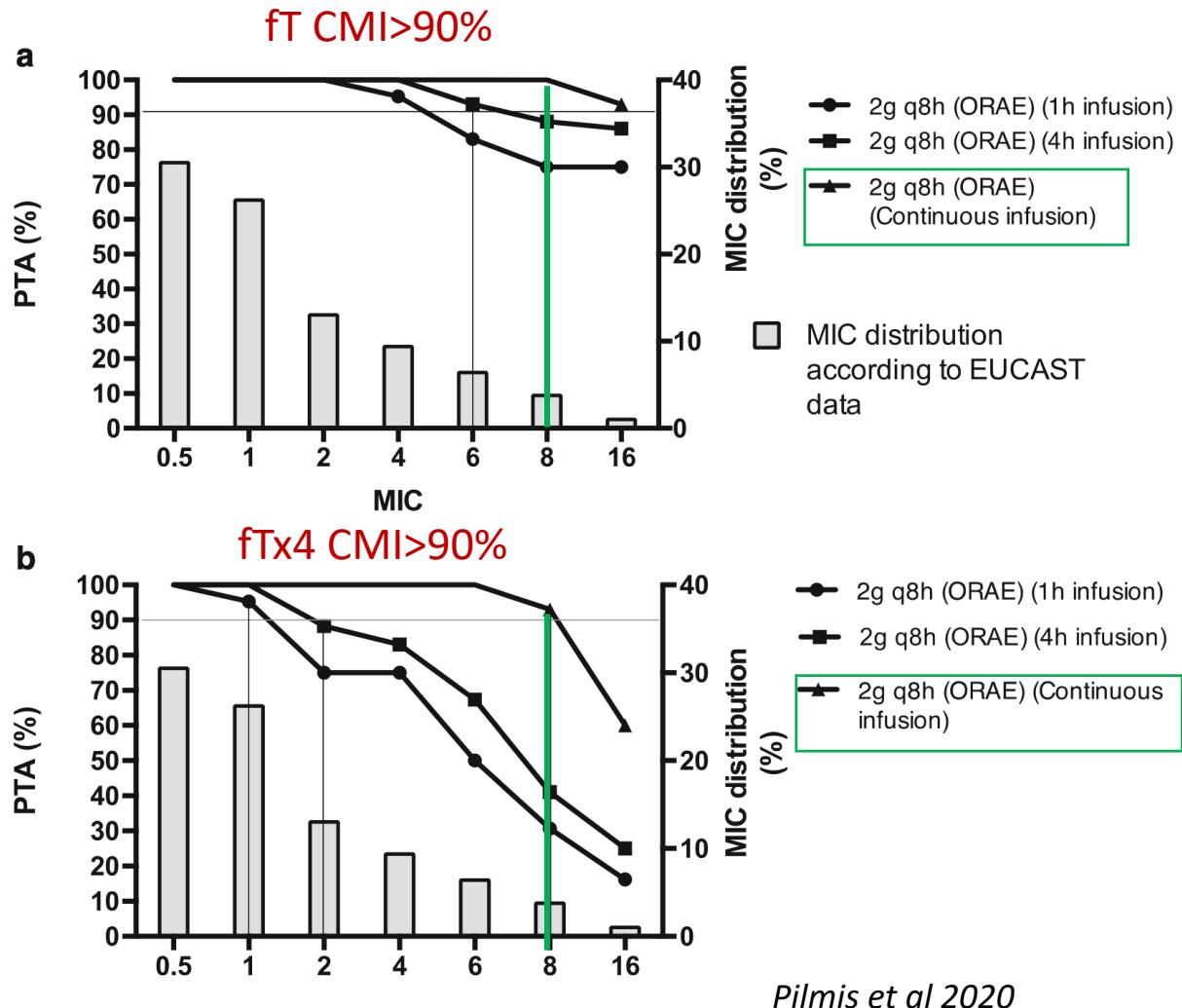
✓ %T > CMI est au minimum 60%-70% pour les Céphalosporines

✓ 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

# 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> 4-5x 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

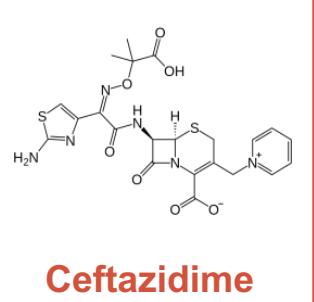
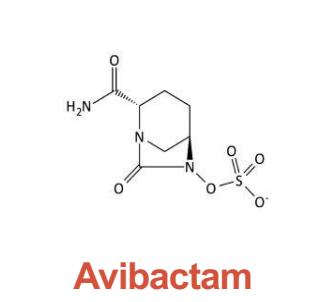
Spectre de la Ceftazidime .. (*Pas de S. aureus, Pas d'anaérobies*)

*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 $\beta$ -lactamase		
		
Ceftazidime C3G		Avibactam Inhibiteur non $\beta$ -lactamine
2g		0.5g
Espèce	[CC](mg/l)	
	S	R
Entérobactérie	$\leq 8$	$> 8$
<i>P. aeruginosa</i>	$\leq 8$	$> 8$

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

Faible liaison aux protéines : 5-20%  
Coefficient extraction HD<sup>4h</sup> : 55%  
Diffusion dans le film alvéolaire = 30%  
Perfusion continue : OUI stable à 25°C pendant 12h

# Ceftazidime-avibactam

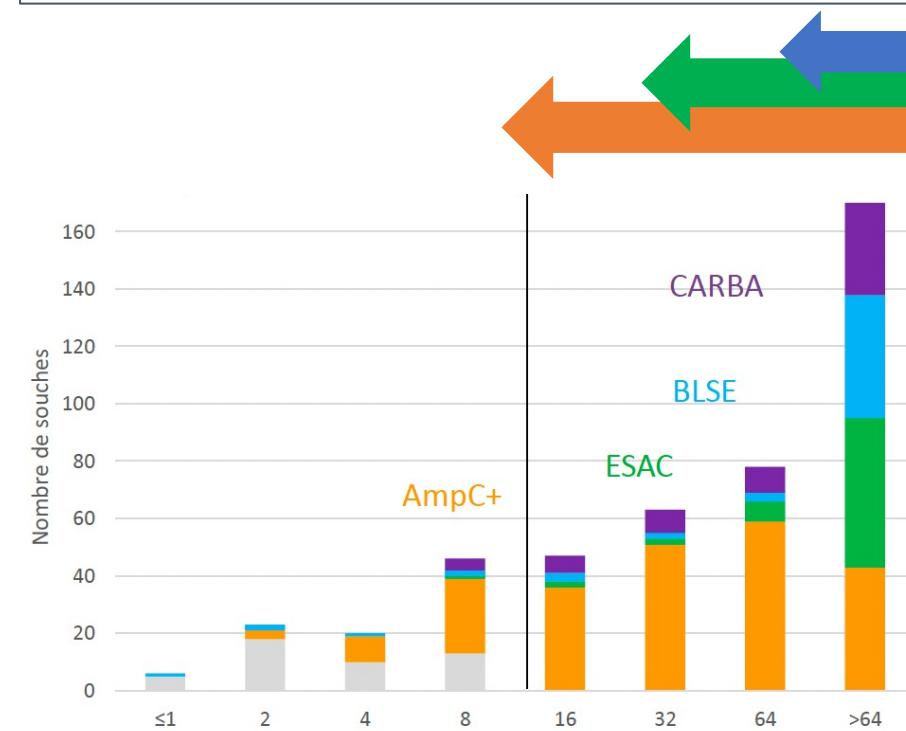
		Classe A	Classe B	Classe C	Classe D
<input type="checkbox"/> <b>BGN:</b> <b>Entérobactéries</b> • E-BLSE • certaines EPC <b>P. aeruginosa</b>		Sérine-β-lactamases	Métallo-β-lactamases	Céphalosporinases	Oxacillinases
	Chromo	Pénicillinases		AmpC	
	Plasm	TEM, SHV		AmpC plasmidique	OXA spectre étroit
		BLSE : TEM, SHV, CTX-M			BLSE : OXA-BLSE
		Carbapenemase KPC	Carbapénèmases : <b>VIM, IMP, NDM-1</b>		OXA-48

Inactif sur :

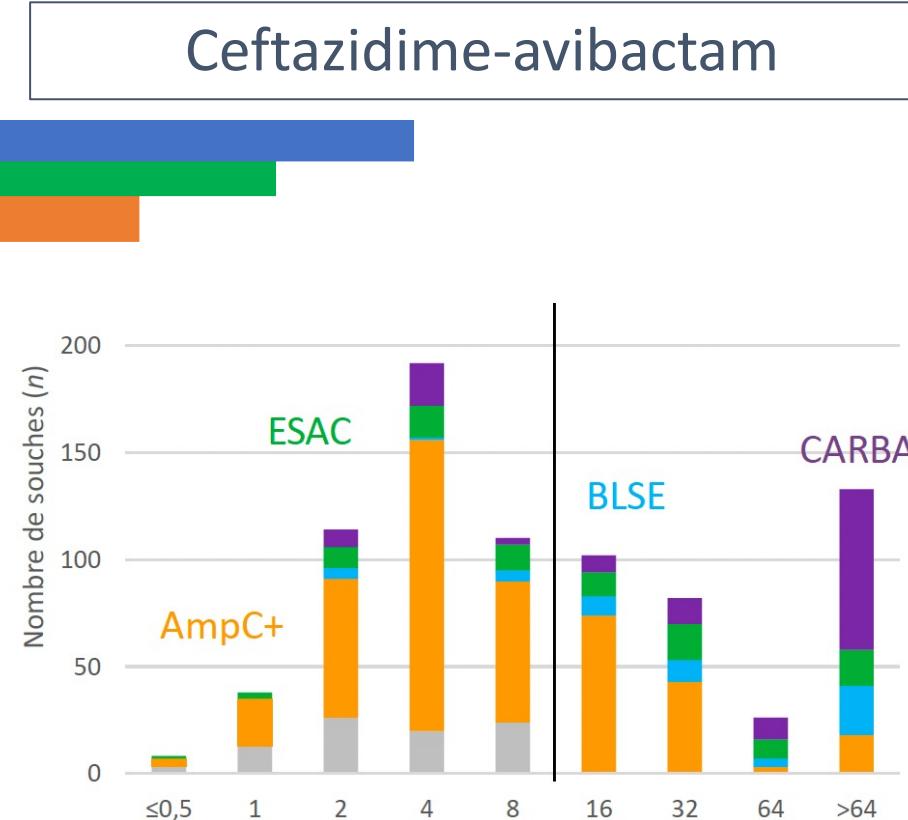
- S.aureus, Enterococcus spp.*
- Acinetobacter* ?
- Carbapénèmases de **classe B**

# Ceftazidime-avibactam : Rattrapage ampC – BLSE - ESAC

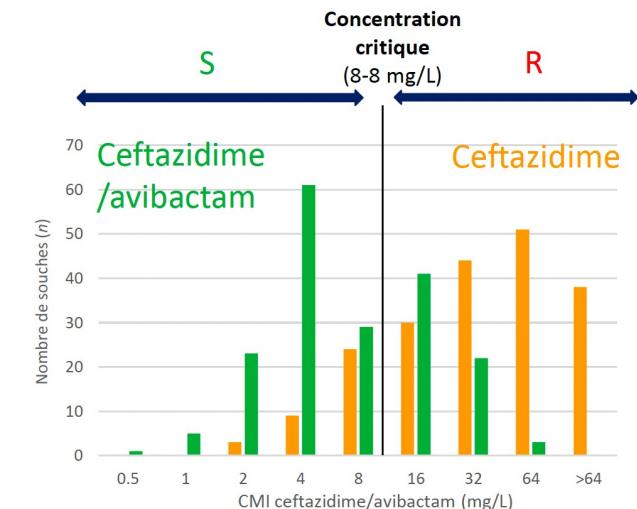
Ceftazidime



Ceftazidime-avibactam

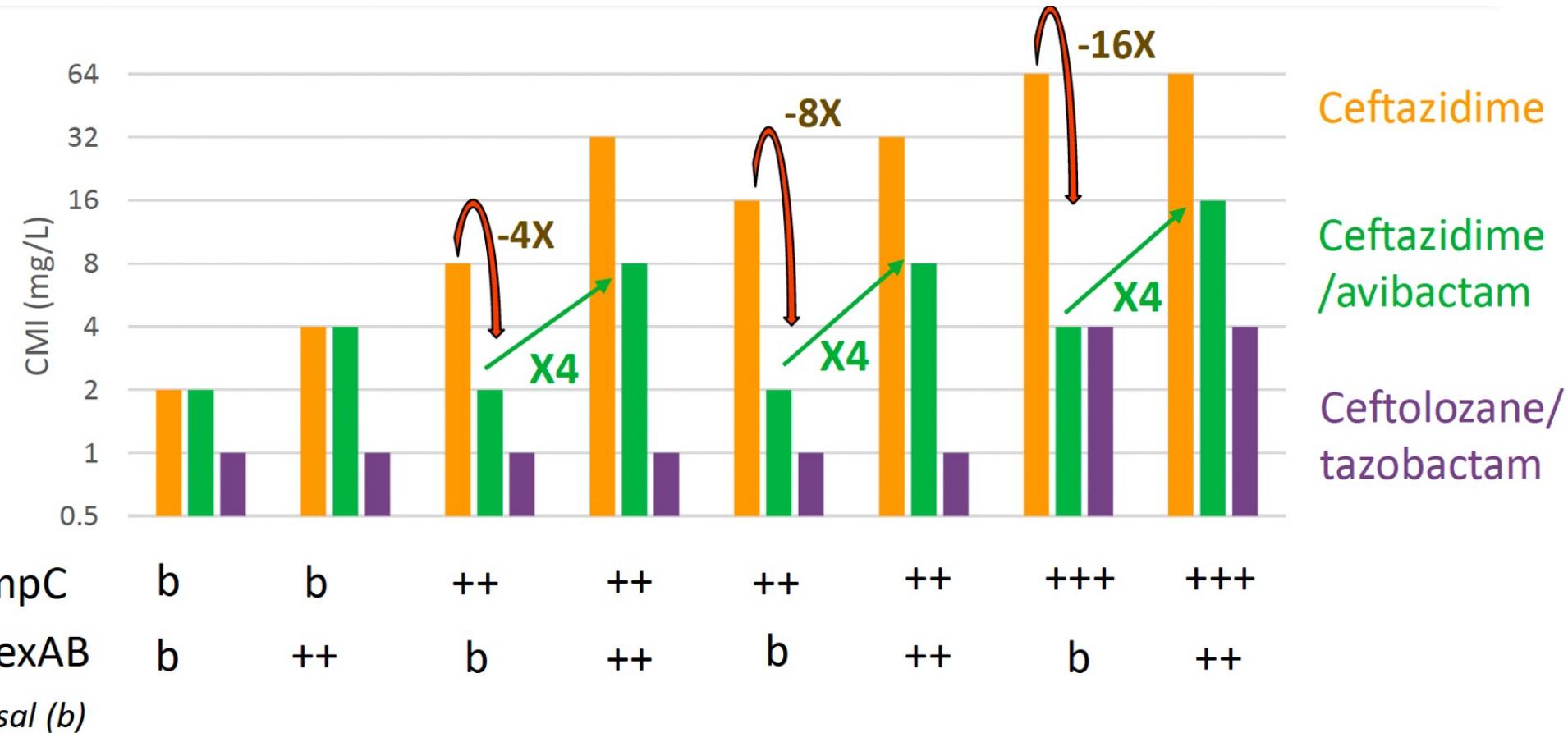


Concentration critique (8-8 mg/L)



# Avibactam : Substrat de l'efflux MexAB-oprM

## Ceftolozane ne l'est pas ...



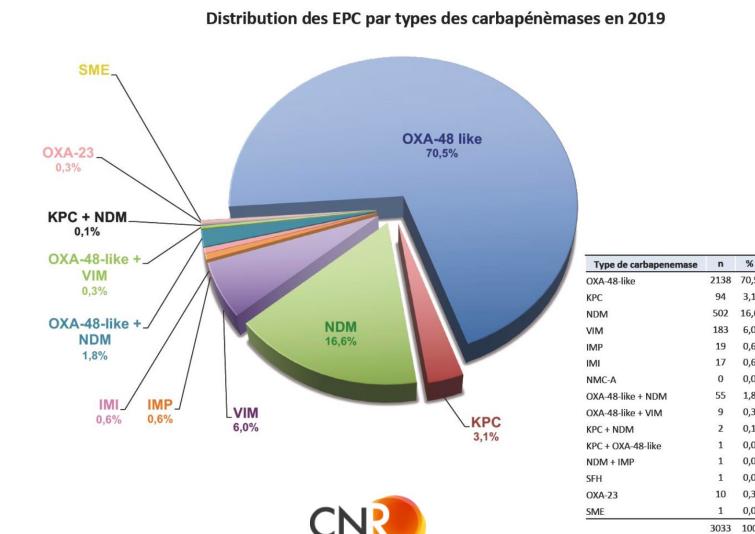
# Cefta/Avi : Risque d'émergence de résistance si CMI proche Breakpoint → Bithérapie si CMI élevée?

	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ ) (category*)	
Antimicrobial Agent	PA-1	PA-2
amikacin	$\leq 8$ (S)	$\leq 8$ (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)
<b>ceftazidime/avibactam<sup>#</sup></b>	<b>4 (S)</b>	<b><math>&gt;256</math> (R)</b>
ceftolozane/tazobactam <sup>#</sup>	$>32$ (R)	$>32$ (R)
aztreonam <sup>#</sup>	$>32$ (R)	$>32$ (R)
cotrimoxazole	$>80$ (R)	$>80$ (R)
meropenem	$>16$ (R)	$>16$ (R)
imipenem	$>16$ (R)	$>16$ (R)
colistin	$\leq 2$ (S)	$\leq 2$ (S)
nitrofurantoin	$>128$ (R)	$>128$ (R)
fosfomycin	$>256$ (R)	$>256$ (R)
ciprofloxacin	$>4$ (R)	$>4$ (R)

R>8

## 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



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 <sup>a</sup>	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	
3 <sup>a</sup>	VAP and empyema	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10	8	84.3	
4 <sup>a</sup>	VAT	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5	8	82.0	
5	VAT	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10	0.5	124	▪ 80% guérison clinique
6 <sup>a</sup>	cIAI	<i>Enterobacter aerogenes</i>	5	6	≥80	▪ 90% éradication
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	▪ 10% mortalité
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)	

Goncette et al, 2020

# 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 ft>5xCMI

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 ?

Shields RK et al. Clin Infect Dis 2016

Shields RK et al. Antimicrob Ag Chemother 2017

# Meropenem-Vaborbactam & Imipénème-Ci-Relebactam

## Meropénème-Vaborbactam

Peu d'intérêt sur *P. aeruginosa*

Activité classe A et C

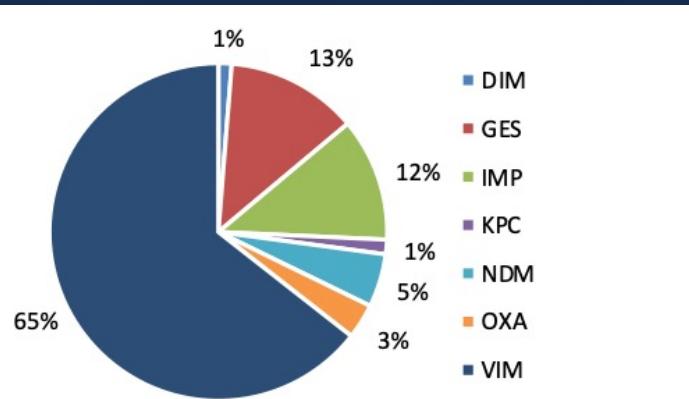
Si Mero-R → Meropénème-Vabor-R

Seul intérêt :  
infection polymicrobienne

## Imipénème-Cis-Relebactam

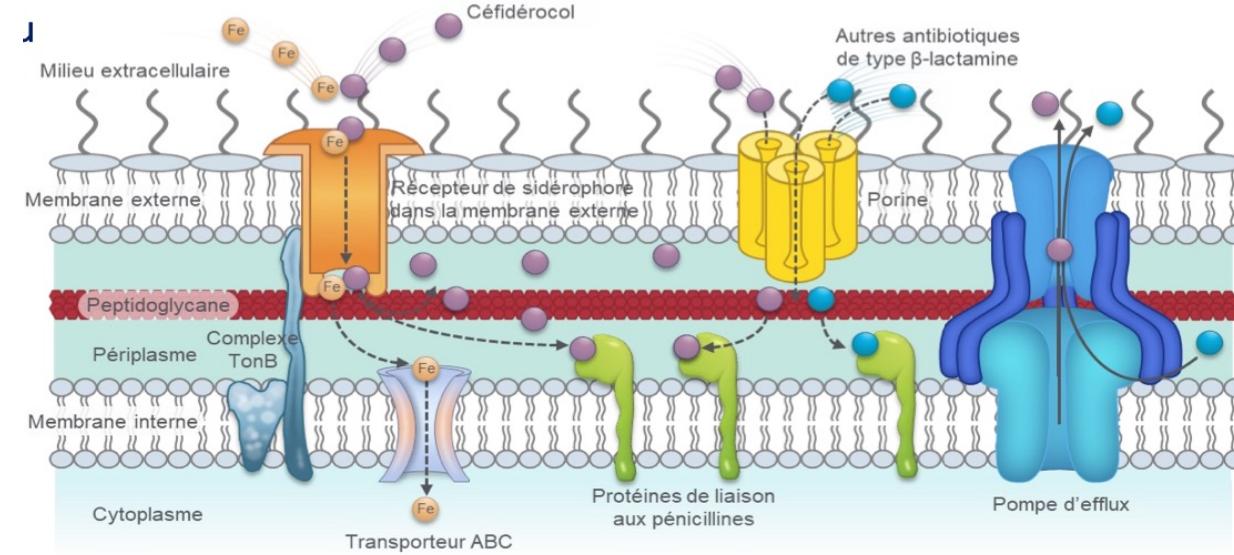
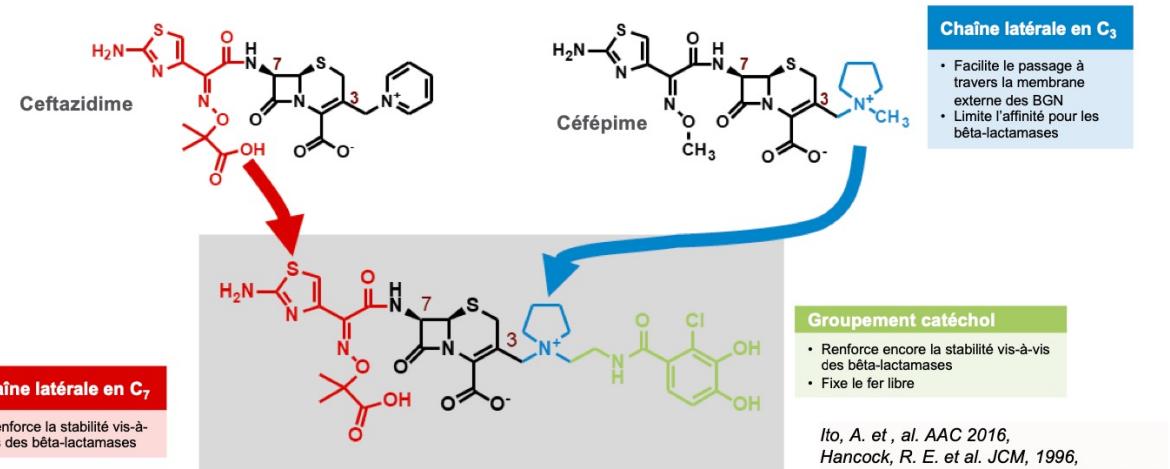
Antimicrobial Agent	% Susceptible		
	All Isolates	DTR Isolates	MDR Isolates
Imipenem/relebactam	93.9	62.2	82.2
Imipenem	72.0	0	38.9
Meropenem <sup>a</sup>	77.0	0	42.7
Ceftolozane/tazobactam <sup>a</sup>	94.7	67.5	84.0
Cefepime	75.6	0	29.6
Ceftazidime	76.9	0	32.4
Piperacillin/tazobactam	70.2	0	15.8
Aztreonam	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



Source : CNR Pseudomonas

# Céfidérocol : Catéchol-céphalosporine



Liaison majoritaire à la PBP-3

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

# Céfidérocol : pour les souches CAZ<sup>R</sup> IMI<sup>R</sup> et C/T<sup>R</sup>

	Classe A	Classe B	Classe C	Classe D
Chromosomiques	Sérine $\beta$ -lactamases	Metallo- $\beta$ -lactamases	Céphalosporinases	Oxacillinasées
	Pénicillinases ( <i>C. koseri</i> , <i>Klebsiella</i> )		AmpC non inducible ( <i>E. coli</i> )	
Plasmidiques	TEM, SHV <small>BLSE</small> TEM, SHV, CTX-M		AmpC plasmidique	OXA spectre étroit BLSE de type OXA
	Carbapénémases KPC	Carbapénémases VIM, IMP, NDM-1		Carbapénémases Ex. OXA-48 ( <small>OXA-23/58</small> )

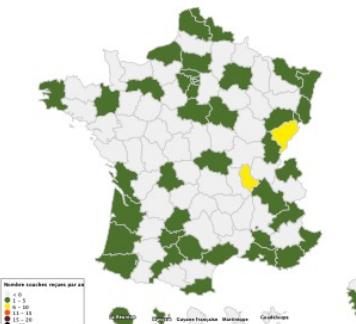
$R > 2 \text{ mg/L}$

Faible liaison aux protéines : 40 à 60%

Coefficient extraction HD<sup>4h</sup> : 60%

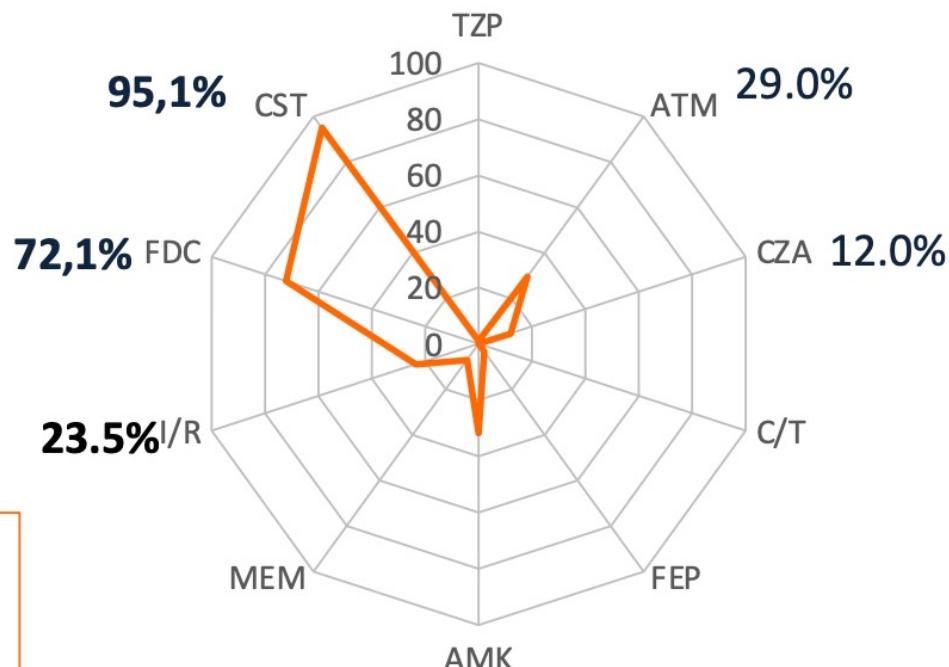
Diffusion dans le film alvéolaire = 10%...

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



2021-22

CAZ<sup>R</sup> (>8 mg/L) et  
IMI<sup>R</sup> (>4 mg/L) et  
C/T<sup>R</sup> (> 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 ???
  - 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<sup>1,2\*</sup> and Jozef Dingemans<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Research Group Microbiology, Department of Bioengineering Sciences, Vrije Universiteit Brussel, Brus-

<sup>2</sup> 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: pcornel@vub.ac.be

*Pseudomonas aeruginosa* is a Gram-negative capacity to colonize various niches, including making it one of the most frequent bacteria capable of causing acute as well as chronic infections. 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) and 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, pyoverdin 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 pyoverdin-deficient mutants grew and killed the animals as efficiently as PAO1. In contrast, the pyochelin- and pyoverdin-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 pyoverdin-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 pyoverdin-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 pyoverdin and pyochelin are required for efficient bacterial growth and full expression of virulence in *P. aeruginosa* infection, although pyoverdin 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 EU

29/3/23

8/4/23

12/5/23

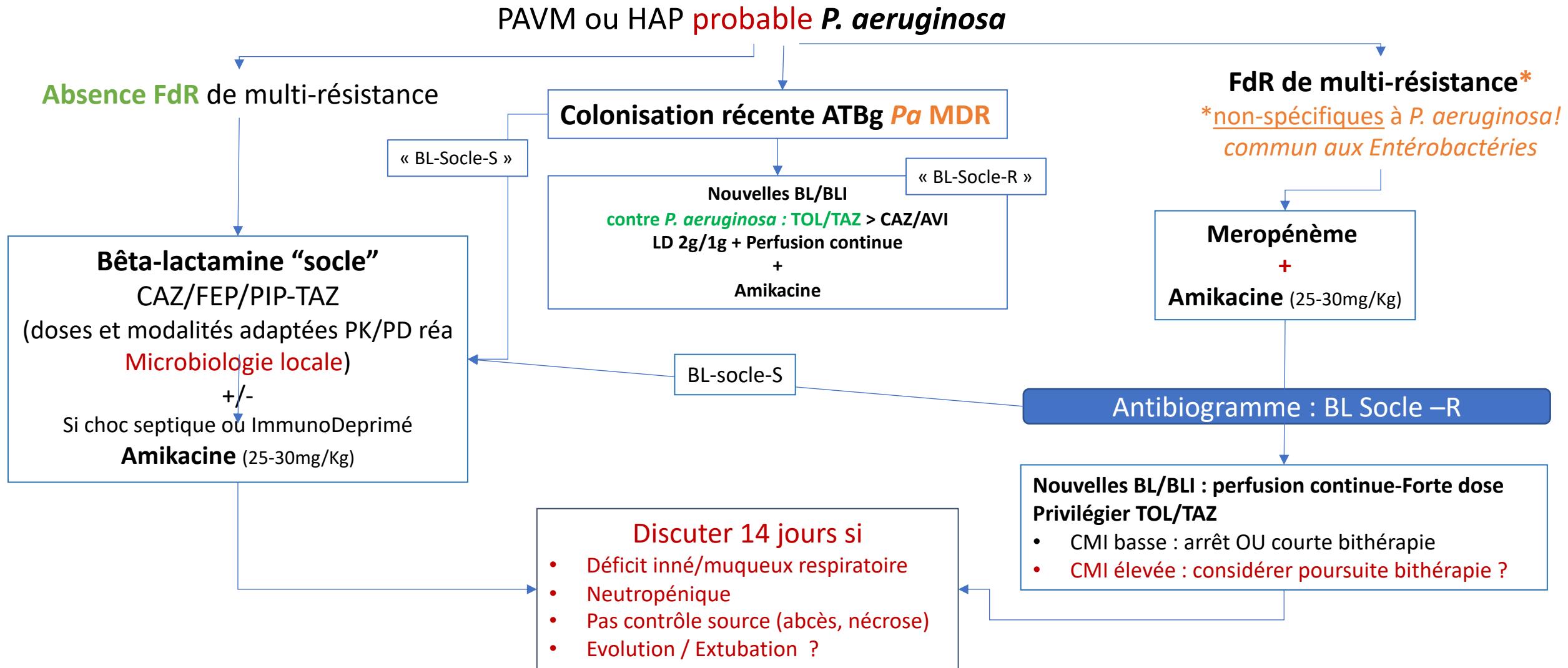
	Résultat	CMI en mg/L	Résultat	CMI en mg/L	Résultat	CMI en
<b>Pénicillines</b>						
Ticarcilline/Acide clavulanique	Résistant	>64	Résistant	>64	Résistant	>64
Pipéracilline	Résistant	>64	Résistant	>64	Résistant	>64
Pipéracilline/Tazobactam	Résistant	>64	Résistant	>64	Résistant	>64
Imipénème	Résistant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

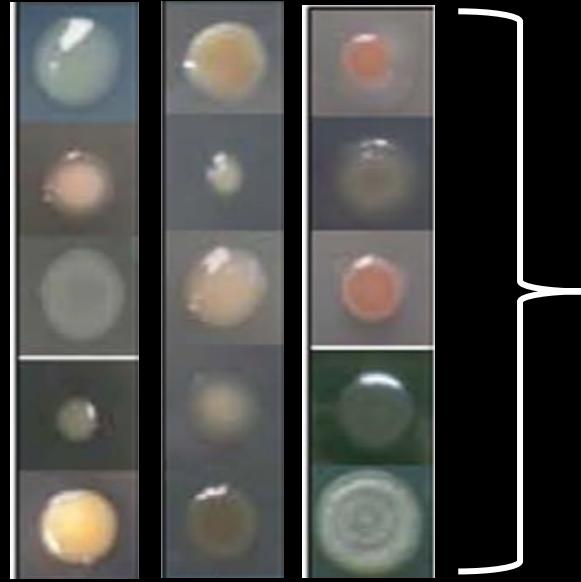
# PLAN

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



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





---

Merci  
Questions ?