

Les anti-pyocyaniques à redécouvrir

Cédric ETIENNE

Journée du RésO-Infectio-PACA-Est

19/05/2017



Centre Hospitalier de Grasse

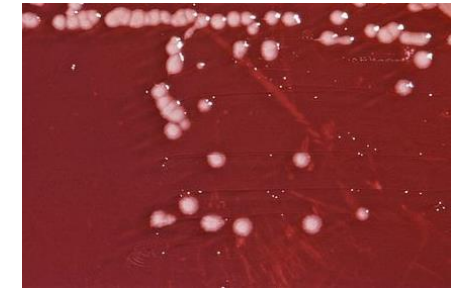
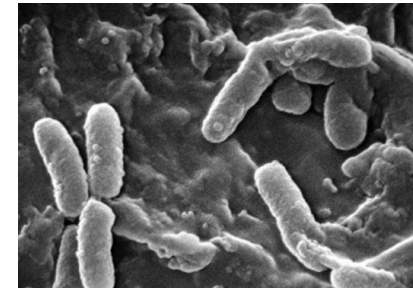
Pseudomonas aeruginosa

- Quelques notions clés...
 - Bactérie **environnementale** et des **structures de soins**
 - Bactérie **opportuniste**
 - Faible pouvoir invasif face à une immunité intacte
 - Pouvoir pathogène intense chez l'immunodéprimé, diabétique, grands brûlés, DMI
 - Bactérie dont l'adaptabilité aux antibiotiques est illimitée
 - Résistance naturelle élevée
 - Résistance acquise très rapide

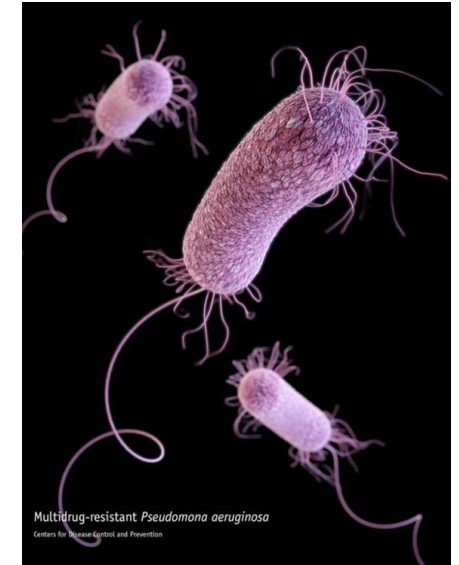
Plan

- Généralités
- Les infections à *Pseudomonas aeruginosa*
- Les mécanismes de résistance
- *Pseudomonas* et les antibiotiques
 - Bétalactamines
 - Aminosides
 - Fluoroquinolones
 - Autres
- Bithérapie vs monothérapie...

Pseudomonas aeruginosa



- Bacille pyocyanique / bacille du pus bleu / pyo
- **Bactérie à gram-négatif – aérobie strict – non fermentant**
 - Fins, droits et très mobiles grâce à une flagelle polaire
 - Isolés ou en diplobacilles
- Plusieurs sérotypes (épidémies O:11, O:12)
- Lactose négative / oxydase positive
- Sécrète un certain nombre de pigment
 - Pyocyanique (bleu-vert)
 - Fluoresceine (jaune-vert fluorescent)
 - Pyorubine (brun-rouge)
- **Ubiquitaire**
 - Sols, plantes, milieux humides (eau douce, robinets, bouchons), milieu hospitalier, colonisation humaine (digestive +++, PM + rare)
- **Résistant** à de nombreux antiseptiques



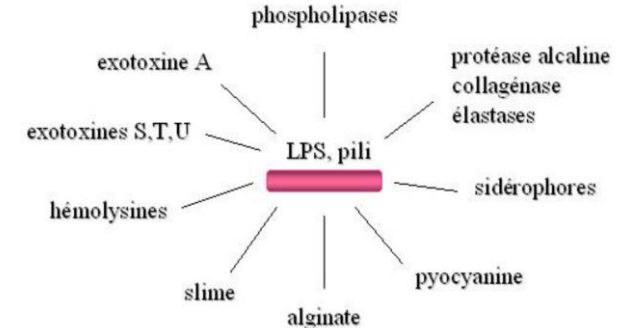
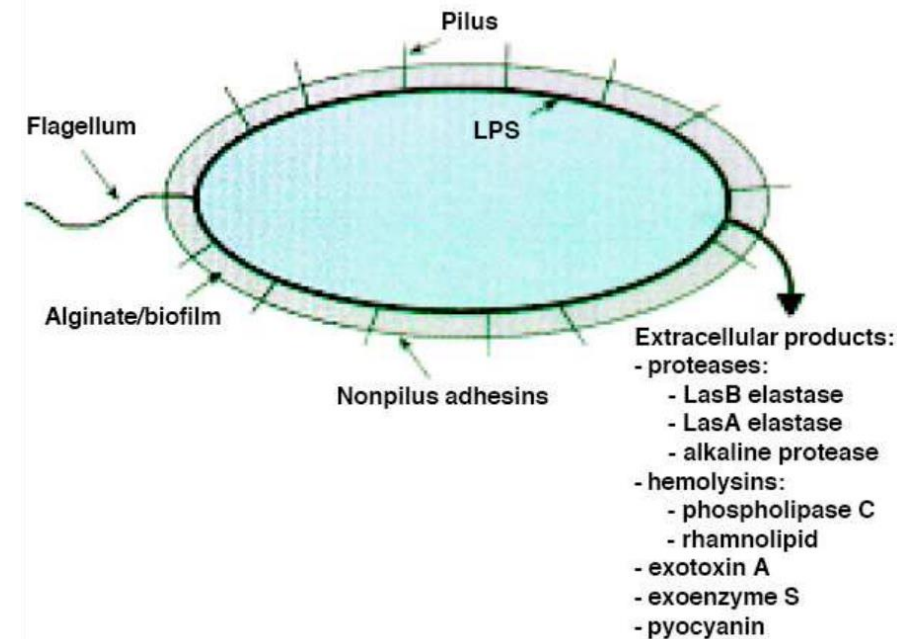
Pseudomonas aeruginosa

- Un arsenal de **facteurs de virulence**

- Structuraux
- Exoproduits
- Systèmes génétiques

- Différentes étapes

- Adhésion
 - FF = épithélium lésé
- Infection aiguë
 - Invasion
 - Résistance aux défenses de l'hôte (locales, générales)
- Colonisation
 - « Camouflage et économie »
 - Alginate
 - Biofilm
- Plasticité génétique
 - An « hypermutable bacteria » → adaptation à l'environnement
 - Quorum sensing → Système de coordination du comportement bactérien vis à vis d'un environnement particulier dépendant de la densité cellulaire

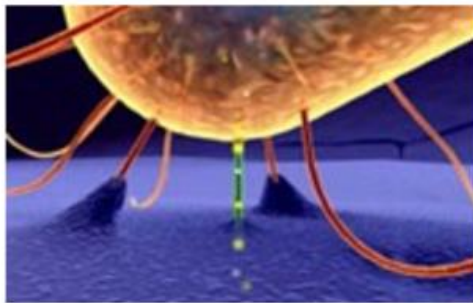


Les infections à *Pseudomonas aeruginosa*

Infection aiguë



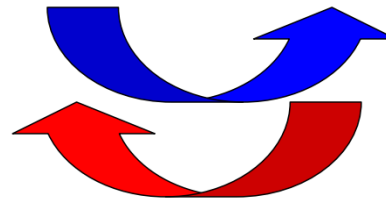
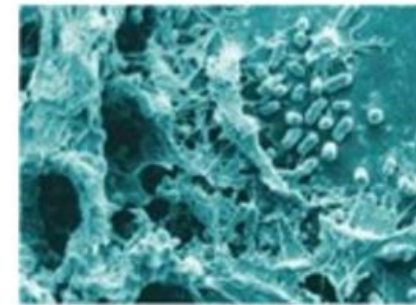
Infection invasive caractérisée par la sécrétion de nombreuses toxines (injectisome)



Infection chronique



Infection inflammatoire associée à la capacité de *P. aeruginosa* à former une communauté appelée biofilm



Les infections à *Pseudomonas aeruginosa*

- Pathogène **opportuniste**
- Responsable d'**infections nosocomiales** / associées aux soins
 - **3^{ème} germe¹**

Tableau 42 - Part relative et prévalence des micro-organismes les plus fréquents, par ordre de fréquence décroissante. ENP, France, juin 2012

Micro-organisme	N	Part relative (%)	Prévalence des IN associées (%)	Prévalence des patients infectés (%)
<i>Escherichia coli</i>	3 265	26,0	1,1	1,1
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 997	15,9	0,7	0,7
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 053	8,4	0,4	0,3

- Défenses immunitaires affaiblies
- Matériel invasif +++
- Rupture des barrières naturelles
- Antibiothérapie antérieure : sélection au sein de la flore endogène

Les infections à *Pseudomonas aeruginosa*

- 3 types de patients exposés :
 - **Patients de réanimation**
 - 1^{er} germe (14% en 2012¹, **15,1%** en 2015²)

Tableau 45 - Part relative des micro-organismes les plus fréquents, par type de séjour. ENP, France, juin 2012

Micro-organisme	Type séjour								
	(N)	CS (%)	Médecine (%)	Chirurgie (%)	Obstétrique (%)	Réanimation (%)	SSR (%)	SLD (%)	Psychiatrie (%)
<i>E. coli</i>	3 265	21,8	24,8	22,3	35,7	13,1	33,6	33,0	42,9
<i>S. aureus</i>	1 997	15,5	14,5	19,1	9,2	12,3	15,7	22,1	14,8
<i>P. aeruginosa</i>	1 053	9,0	8,4	7,1	1,0	14,0	7,0	8,8	3,8

- 18,7% (26,2% en 2004) sont R à la ceftazidime et 18,4% sont I/R à l'imipenème
- **Patients neutropéniques**
- **Patients atteints de mucoviscidose**

Les infections à *Pseudomonas aeruginosa*

• Sites infectieux prédominants

Tableaux 46 a, b, c et d - Distribution des sites infectieux pour *E. coli* (N=3 265), *S. aureus* (N=1 997), *P. aeruginosa* (N=1 053) et *K. pneumoniae* (N=599) isolés des IN. ENP, France, juin 2012

c. *P. aeruginosa*

Site infectieux	<i>P. aeruginosa</i>	
	N	%
Infection urinaire	328	31,1
Pneumonie	229	21,7
Infection du site opératoire	149	14,2
Bactériémie	101	9,6
Peau et tissus mous	83	7,9
Autre	163	15,5
Total	1 053	100,0

- Infections urinaires documentées : 2^{ème} agent (6,9%)
- Pneumonies documentées : **1^{er} agent (18,1%)**
- Infections du site opératoire documentées : 4^{ème} agent (6,9%)
- IPTM documentées : **1^{er} agent (44,1%)**
- Bactériémies nosocomiales : 4^{ème} agent (5,8%)

Les infections à *Pseudomonas aeruginosa*

- **Pneumonies nosocomiales**

- 1^{er} germe

- Pneumonies aiguës

- 20% VAP
- Mortalité 50 – 70%
- FDR : terrain, retard à l'administration d'une antibiothérapie efficace et adaptée
- 30% de mortalité attribuable
 - Œdème pulmonaire, choc septique, défaillance multi-viscérale

- Pneumonies chroniques

- 80% patients > 26 ans avec mucoviscidose = colonisation, poussées infectieuses successives, antibiothérapies itératives → sélection de souches de + en + R
 - Détérioration de la fonction respiratoire, décès

- **Infections cutanées**

- Brulés
- Surinfections de plaies, escarres, ulcères

- **Bactériémies (cathéters)**

- Infections diverses... urinaires, ORL, digestives, ostéo-articulaires...

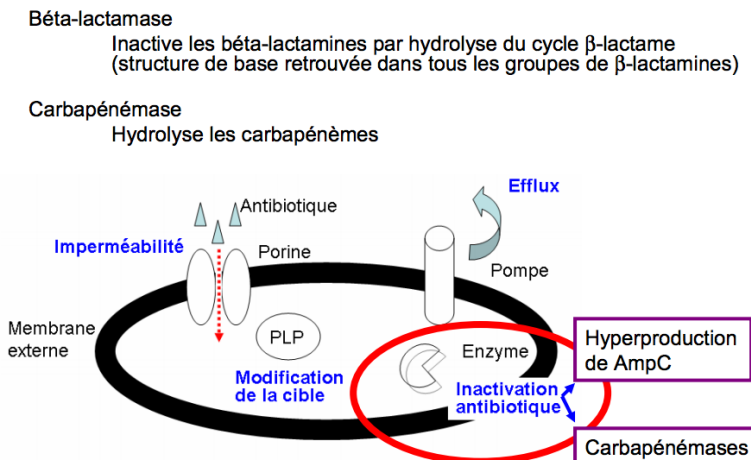
Les mécanismes de résistance chez *Pseudomonas aeruginosa*

- Préambule
 - Complexité génétique de *P. aeruginosa*
 - Génome de très grande taille
 - Grande capacité d'adaptation +++
 - Environnement
 - Résistance aux antibiotiques

Les mécanismes de résistance chez *Pseudomonas aeruginosa*

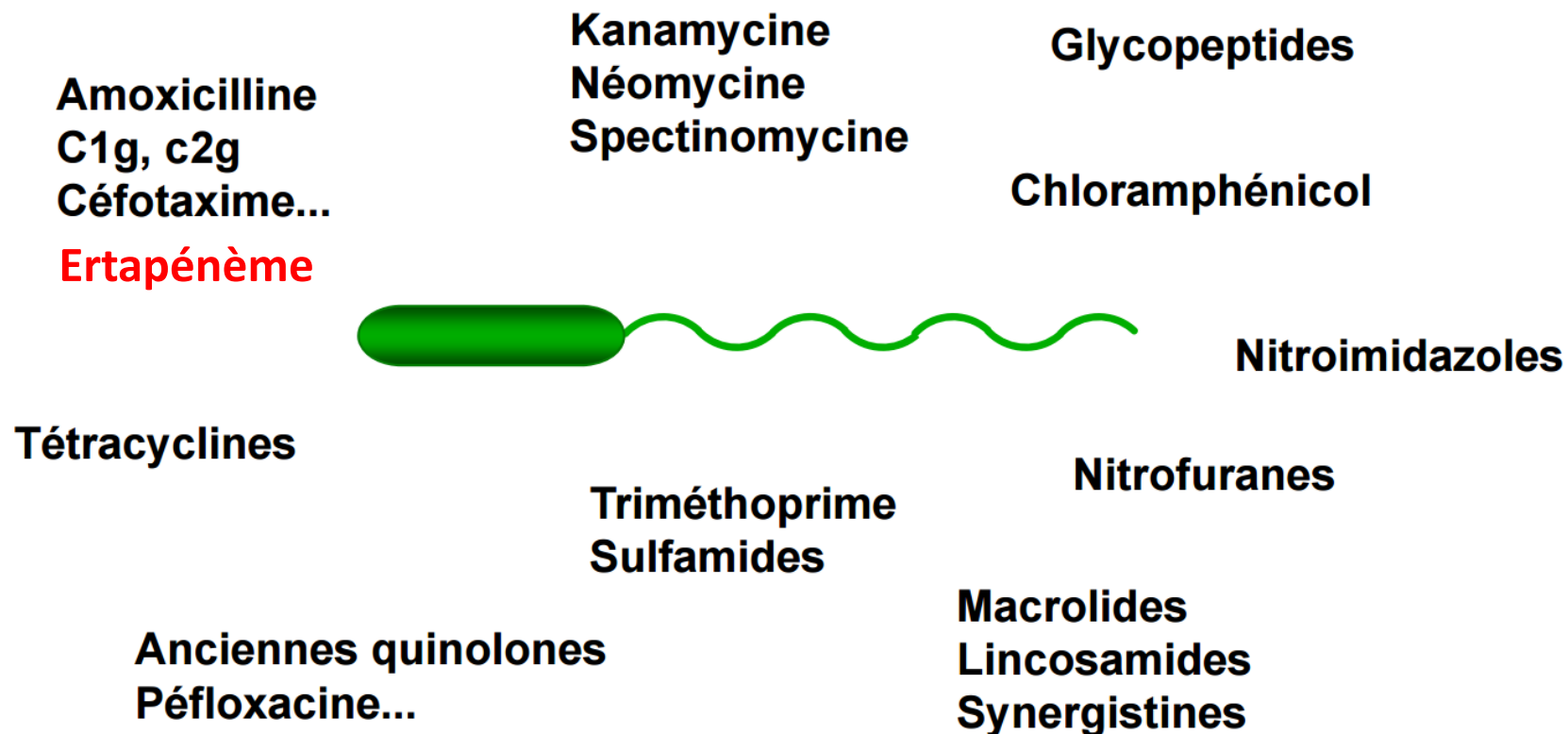
• Résistance naturelle

- *P. aeruginosa* est naturellement résistant à de nombreux antibiotiques
- Mécanismes
 - Mauvaise perméabilité de la membrane externe
 - +/- marquée
 - R aux β -lactamines hydrophobes
 - Production d'une β -lactamase à large spectre, inducible (Céphalosporinase AmpC)
 - Aminopénicillines et C1G / C2G
 - β -lactamase de type OXA
 - Systèmes d'efflux actif constitutif
 - MexAB-OprM
 - MexXY-OprM



Les mécanismes de résistance chez *Pseudomonas aeruginosa*

- **Résistance naturelle**
 - Molécules inactives



Les mécanismes de résistance chez *Pseudomonas aeruginosa*

- Les anti-pyocyaniques

- **β Lactamines**

- Ticarcilline +/- A. clav
 - **Pipéracilline +/- Tazo**
 - Aztréonam
 - Cefsulodine
 - Céfopérazone
 - **Ceftazidime**
 - Cefpirome
 - Céfépime
 - **Imipénème**
 - Méropénème
 - Doripénème

- **Aminosides**

- Gentamicine
 - Nétilmicine
 - Tobramycine
 - Amikacine

- **Fluoroquinolones**

- Ofloxacine
 - **Ciprofloxacine**
 - Levofloxacine

- **Autres**

- **Colistine**
 - Polymyxine B
 - Rifampicine
 - Fosfomycine

La résistance aux β -lactamines chez *Pseudomonas aeruginosa*

- **Résistance acquise**

- Enzymatique 80 %

- **Pénicillinases** plasmidiques transférables : PSE, TEM, OXA (bas ou haut niveau)

- R aux carboxypénicillines, uréidopénicillines, céfopérazone

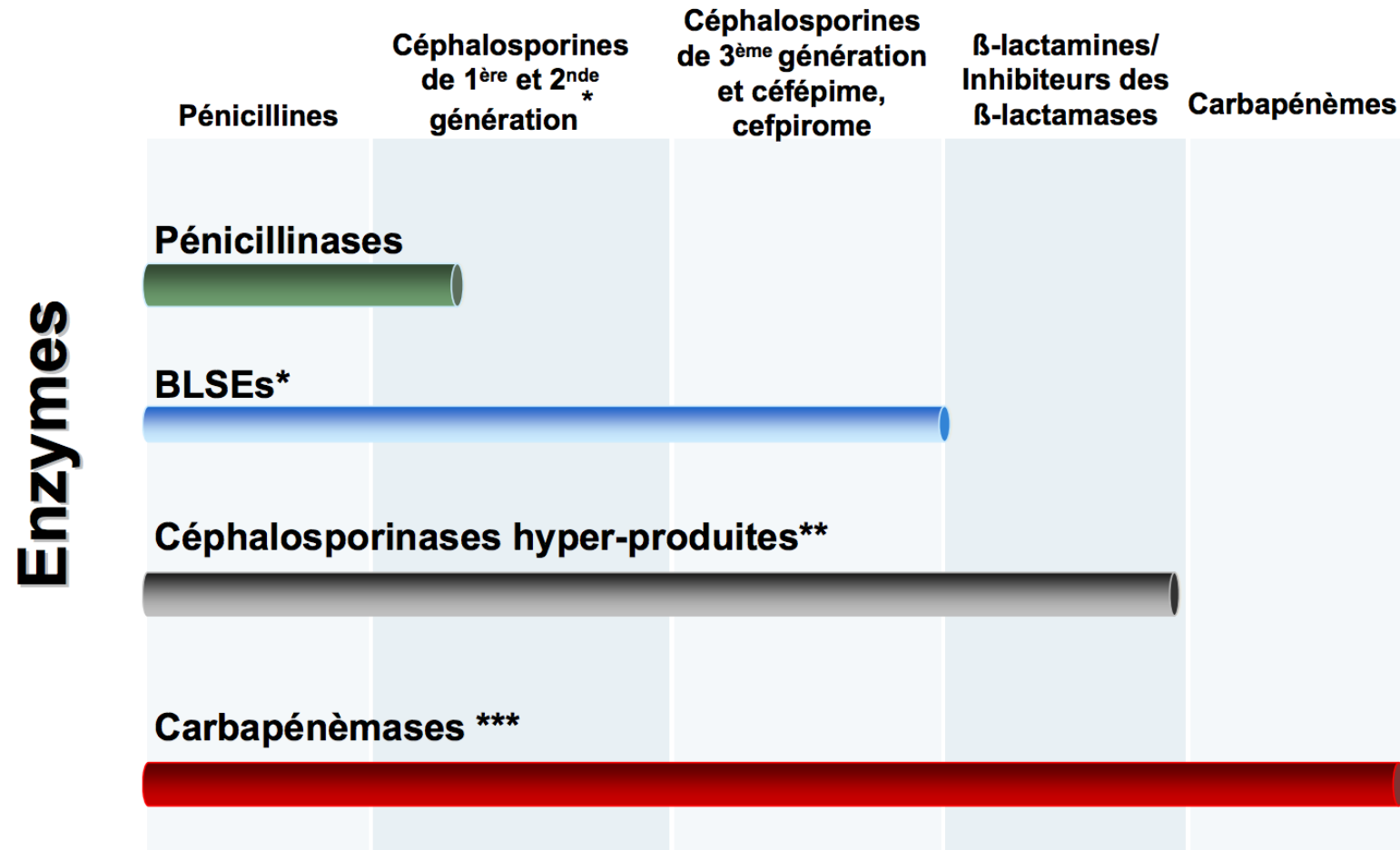
- **BLSEs**

Les β -lactamases - Classification d'Ambler

Classe	Enzymes	Bactéries	Inhibiteur	Résistances	Stables
A	<p>Pénicillinases BLSE (Carbapénèmases KPC, GES) Chromosomiques ou Plasmidiques TEM, SHV, MEN, PSE, PER, VEB, CTX</p>	<p>Entérobactéries <i>Pseudomonas aeruginosa</i></p>	<p>Acide boronique Acide clavulanique +++ (sauf KPC)</p>		
B	<p>Métallo β lactamases (Carbapénémases) IMP, VIM, NDM</p>	<p><i>Pseudomonas aeruginosa</i> Entérobactéries <i>Acinetobacter</i></p>	<p>EDTA Acide dipicolinique</p>	<p>Pénicillines Céphalosporines Carbapénèmes</p>	<p>Aztréonam</p>
C	<p>Céphalosporinases Chromosomiques ou Plasmidiques</p>	<p><i>Pseudomonas aeruginosa</i> Entérobactéries</p>	<p>Cloxacilline (1000 mg pour Pyo)</p>	<p>Aminopénicillines C1G</p>	<p>Carboxypénicillines Uréidopénicillines C3G Carbapénèmes Aztréonam</p>
D	<p>Oxacillinases (Carbapénèmases) Plasmidiques OXA-50/51/60, OXA-48, OXA-23</p>	<p><i>Pseudomonas aeruginosa</i> Entérobactéries <i>Acinetobacter spp</i></p>	<p>Acide clavulanique + (Bof...)</p>	<p>Témocilline</p>	

Les β -lactamases

Spectres de résistance conférés par les β -lactamases



* Céphamycines (céfoxitine, céfotétan) exclues pour BLSEs

** Céfépime, cefpirome exclues pour les céphalosporinases hyper-produites

*** OXA-48 n'hydrolyse pas les céphalosporines

La résistance aux β -lactamines chez *Pseudomonas aeruginosa*

- **Résistance acquise**

- Enzymatique 80 %

- **Pénicillinases** plasmidiques transférables : PSE, TEM, OXA (bas ou haut niveau)

- R aux carboxypénicillines, uréidopénicillines, céfopérazone

- **BLSEs**

- Type pénicillinase (TEM, SHV, PER, VEB) : sensibilité à l'imipénème, aux carboxy/uréidopénicillines + IBL
 - Type oxacillinase (OXA-2, OXA-10) : sensibilité à l'imipénème

- **Céphalosporinases** chromosomiques dérégulées

- Hyperproduite à bas niveau : R à toutes les β lactamines sauf céfépime et imipénème
 - Hyperproduite à haut niveau : imipénème-S seulement

- **Carbapénèmases** : aztréonam-S uniquement

La résistance aux β -lactamines chez *Pseudomonas aeruginosa*

- **Résistance acquise**

- Non enzymatique 20 %

- **Efflux +++** : 3 systèmes

- *MexA – MexB – OprM*, constitutif, confère la résistance naturelle mais peut-être surexprimée et induire une résistance aux carboxypénicillines et aztréonam
 - *MexC – MexD – OprJ* : résistance au céfépime et cefpirome
 - *MexE – MexF – OprN*, souvent couplée à la diminution de D2, résistance à l'imipénème

- Déficit en porines

- Perte de la porines D2, résistance variable aux carbapénèmes (parfois associé à une céphalosporinase dérprimée)
 - Modification du LPS : perméabilité diminuée à toutes les β lactamines, sauf imipénème
 - Modification des PLPs :
 - PLPs 2 ou 4 : résistance à l'imipénème
 - PLP 3 : résistance à toutes les β lactamines, sauf imipénème

La résistance aux β -lactamines chez *Pseudomonas aeruginosa*

ANTIBIOTIQUE	Phénotype sauvage	Pénicillinase	CHN	BLSE		Carbapénémases	Efflux			D2
				OXA	PER		OprM	OprJ	OprN	
Ticarcilline	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S
Ticarcilline - acide clavulanique	S	S	R	R	S	R	R	S	S	S
Pipéracilline	S	R	R	R	R	S	s	S	S	S
Pipéracilline - tazobactam	S	S	R	R	S	S	s	S	S	S
Céfopérazone	S	R	R	R	R	R	s	S	S	S
Céftazidime	S	S	R	R	R	R	s	S	S	S
Céfépime	S	S	S/R	R	R	R	s	R	S	S
Cefpirome	S	S	S/R	R	R	R	s	R	S	S
Aztréonam	S	S	R	R	R	S	R	S	S	S
Imipénème	S	S	S	S	S	R	S	S	R	R
fréquence		+	+				+			+

CHN : céphalosporinase à haut niveau
 BLSE : β -lactamase à spectre étendu
 s : sensibilité diminuée

Certaines souches de phénotype sauvage peuvent être sensibles à la ticarcilline et résistantes à l'association ticarcilline-acide clavulanique.
 Une synergie entre claventin et aztréonam et/ou ceftazidime et/ou céfépime et/ou cefpirome, permet la détection de certaines BLSE.

Tableau XVII : Phénotypes principaux de résistance de *P. aeruginosa* aux β -lactamines

La résistance aux aminoglycosides chez *Pseudomonas aeruginosa*

- Phénotype sauvage : sensible à tous les aminosides
- **Résistance acquise**
 - Imperméabilité
 - Fréquente
 - Efflux
 - Inactivation enzymatique
 - Mutants respiratoires
 - Combinaisons ++

La résistance aux quinolones chez *Pseudomonas aeruginosa*

- Phénotype sauvage : sensible *in vitro* à toutes les fluoroquinolones
 - En pratique, seule la ciprofloxacine est utilisable
- **Résistance acquise**
 - Imperméabilité
 - Porines et LPS
 - Modification d'affinité de la cible
 - Sous-unités A et B de l'ADN gyrase
 - Sous-unités C et D de la topoisomérase IV
 - Efflux actifs
 - OprM, OprJ, OprN : confèrent une résistance de bas niveau

La résistance aux quinolones chez *Pseudomonas aeruginosa*

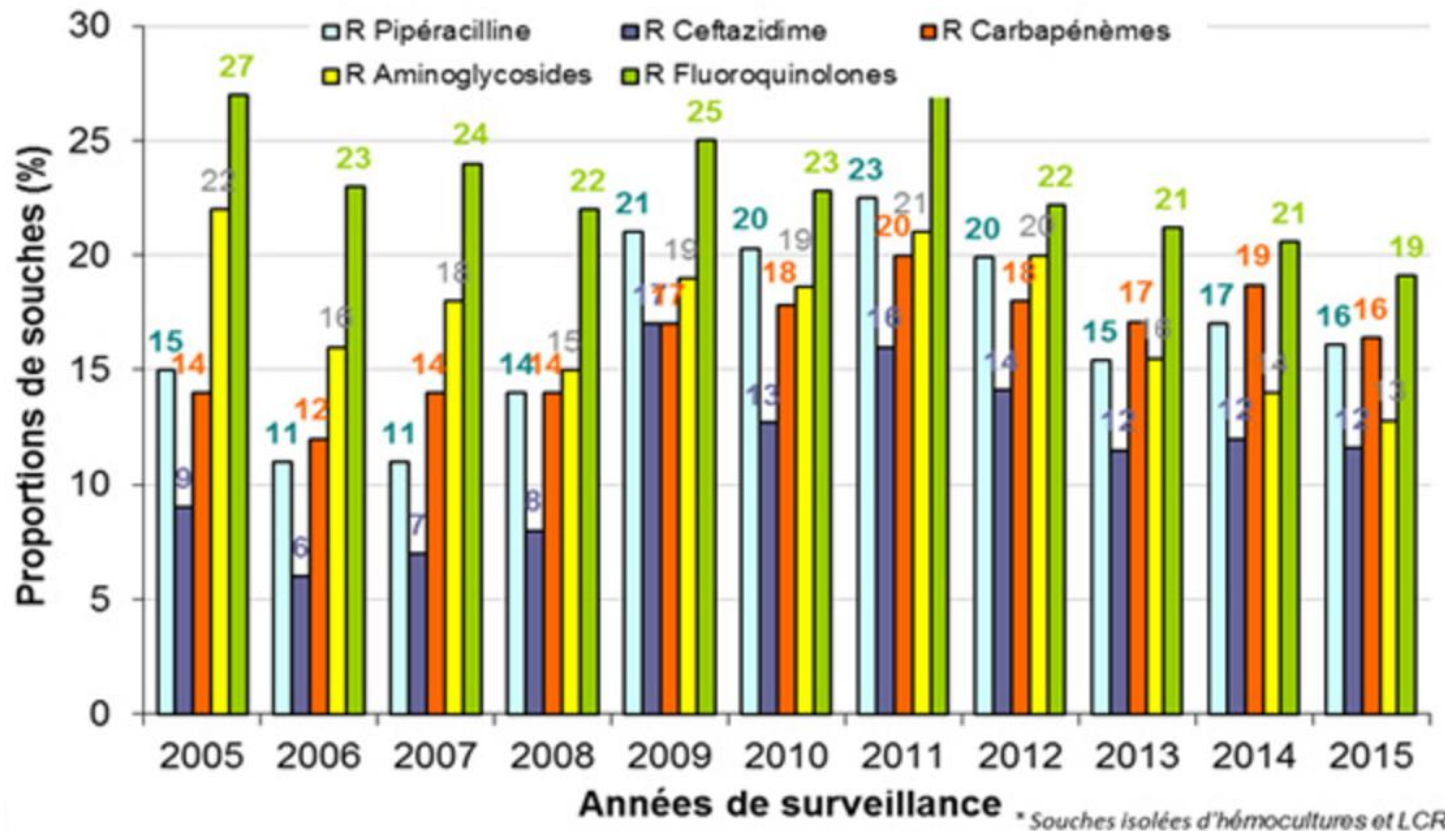
PHÉNOTYPE	Norfloxacine	Péfloxacine	Ofloxacine Lévofloxacine	Ciprofloxacine
I (sauvage)	S	S	S	S
II	I	I	I	S
III	R	R	R	S
IV	R	R	R	R
Efflux	R	S	S	R

Tableau XIX : Phénotypes de résistance possibles aux fluoroquinolones de *P. aeruginosa*

Épidémiologie de la résistance en France

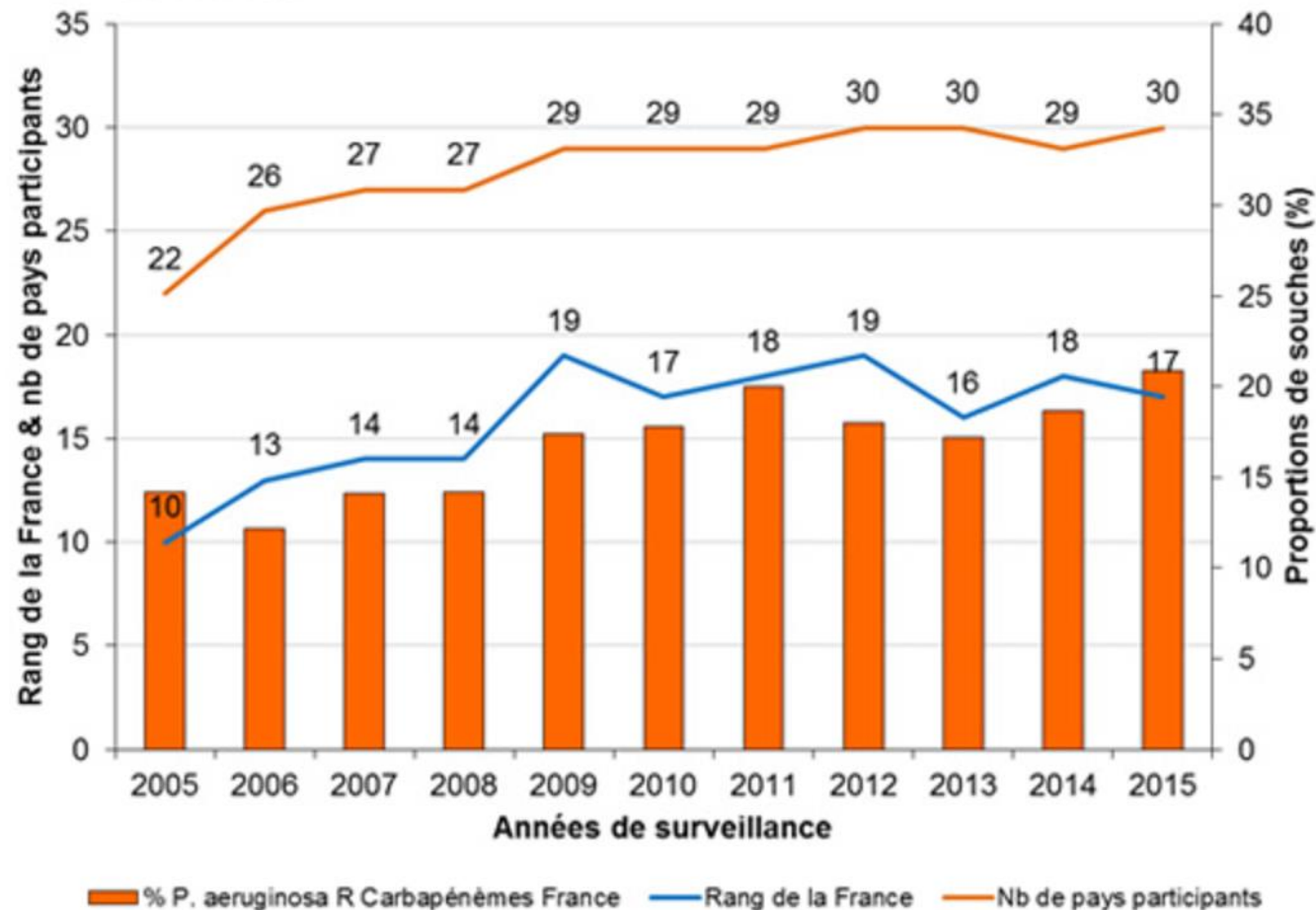
Pseudomonas aeruginosa

Infections invasives*, EARS-Net France 2005-2015.



Épidémiologie de la résistance en France

Pseudomonas aeruginosa
Prélèvements infections invasives*, EARS-Net France
2005-2015.



Épidémiologie de la résistance en France



EARS-Net France, chiffres clefs 2015

	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
R+I Pénicilline	22,9%						
R+I Macrolides	24,4%						
R Vancomycine			0,3%	0,8%			
R Oxacilline/Métilcilline		17,4%					
R Céphalosporines de 3 ^e gén.					11%*	30,5%*	11,6%**
R Carbapénèmes					0%***	0,5%***	16,4%***
R Fluoroquinolones					17,7%		

Les évolutions de proportions de résistance (ou de sensibilité diminuée) sur la période 2011-2015, issues du Résumé préliminaire EARS-Net 2015 (disponible à partir de l'URL : http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial-resistance-and-consumption/antimicrobial_resistance/pages/index.aspx) sont figurées selon les codes couleurs suivants :

Diminution significative,
 Pas d'évolution significative,
 Augmentation significative et
 Test non disponible.

* céfotaxime ou ceftriaxone ou ceftazidime

** ceftazidime seul

*** imipénème ou mérépénème

Attention : Les chiffres repris ici sont issus du rapport EARS-Net. Ainsi, la plupart des résultats figurant ici sont exprimés en pourcentage de résistance (majoritairement souches résistantes (R) uniquement prises en compte) en cohérence avec les choix du réseau EARS-Net.

Épidémiologie de la résistance en Europe en 2015

Figure 3.11. *Pseudomonas aeruginosa*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to piperacillin-tazobactam, by country, EU/EEA countries, 2015

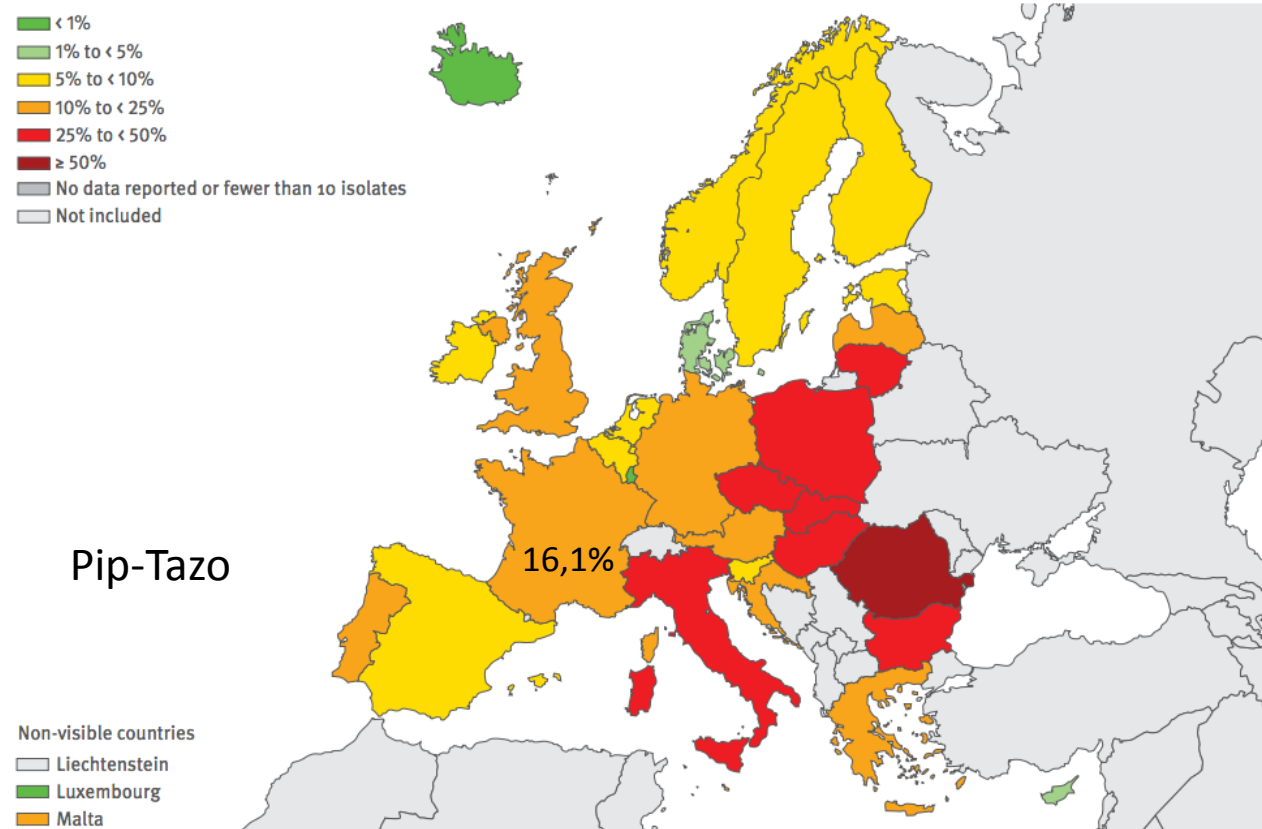
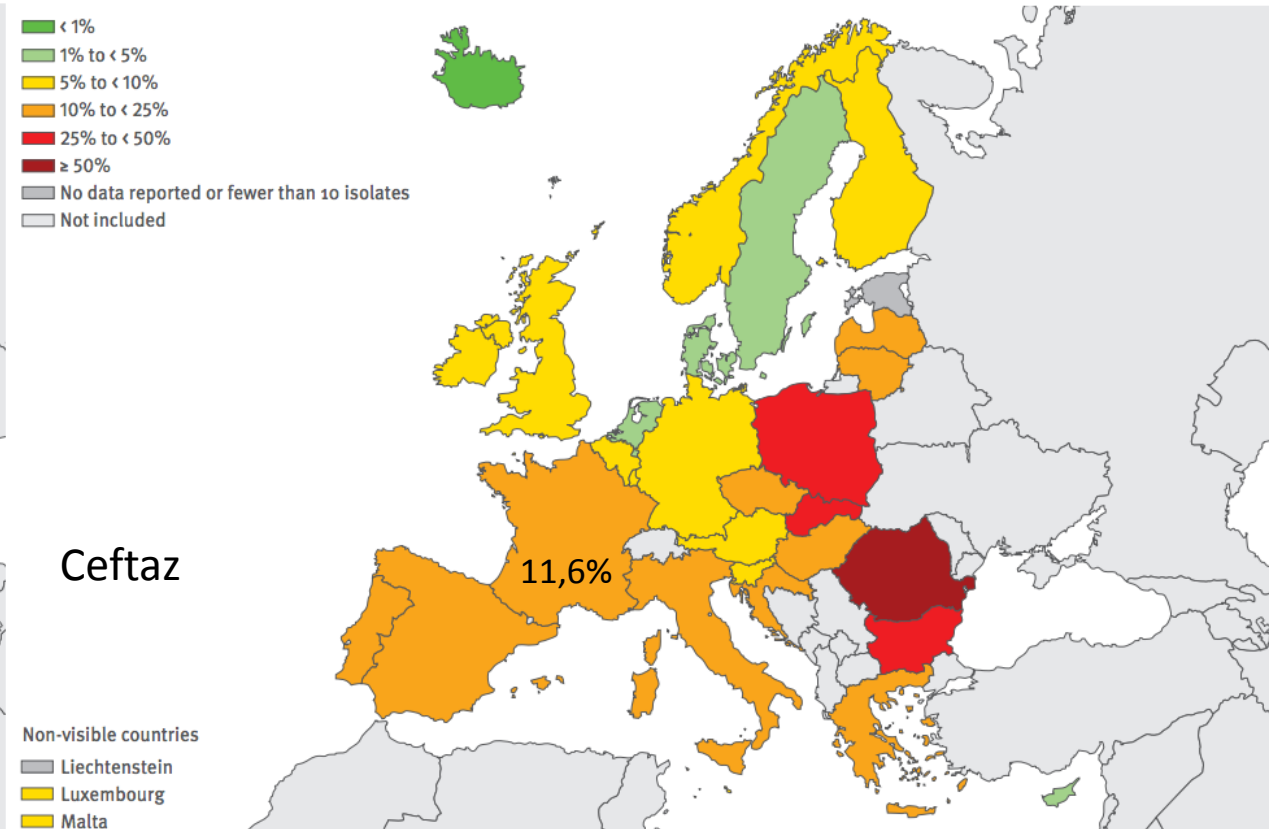


Figure 3.13. *Pseudomonas aeruginosa*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to ceftazidime, by country, EU/EEA countries, 2015



Épidémiologie de la résistance en Europe en 2015

Figure 3.12. *Pseudomonas aeruginosa*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to fluoroquinolones, by country, EU/EEA countries, 2015

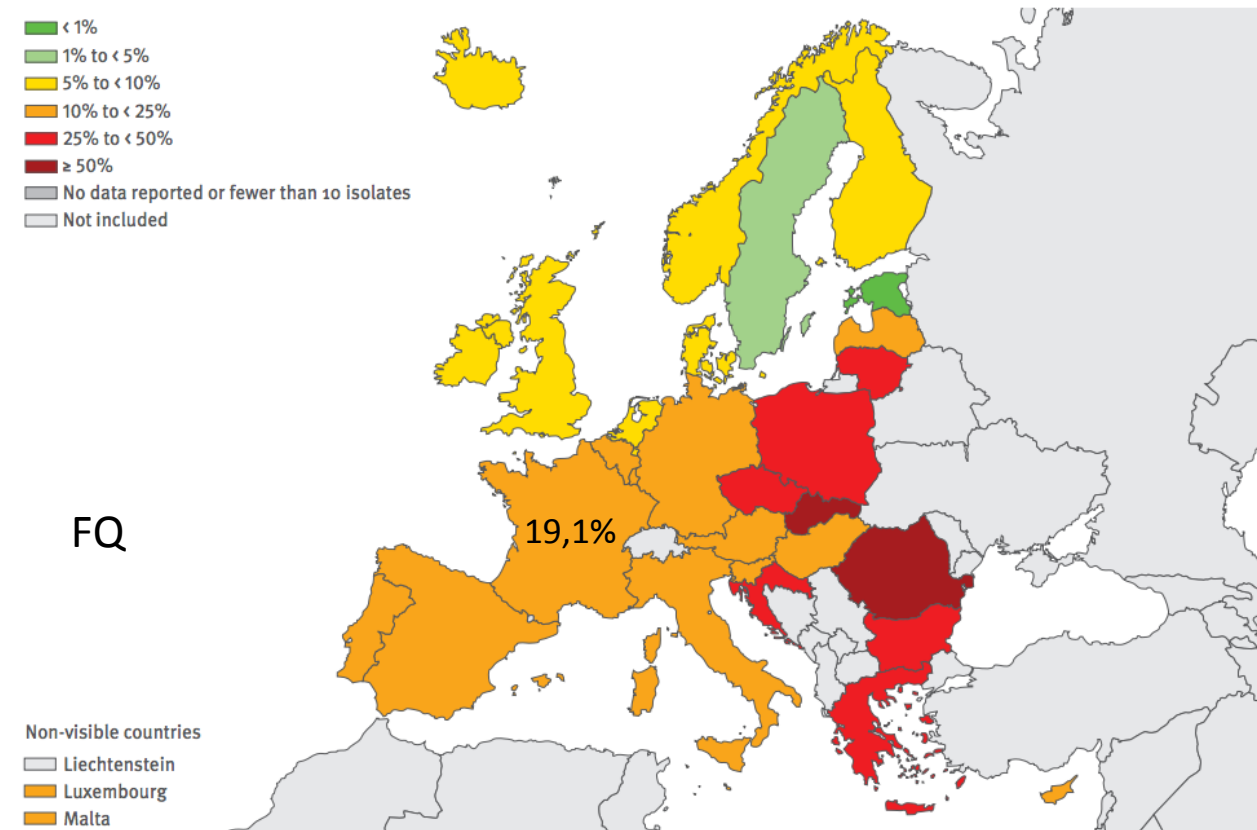
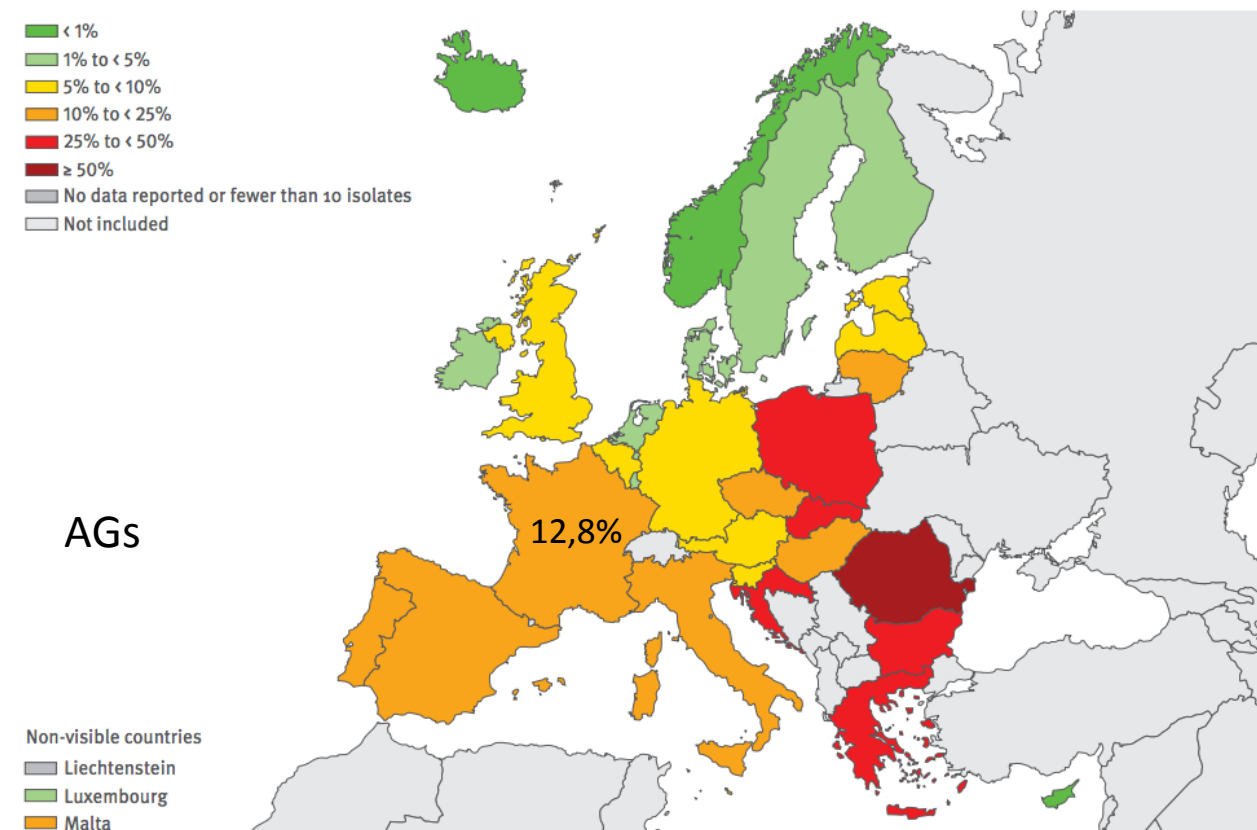


Figure 3.14. *Pseudomonas aeruginosa*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to aminoglycosides, by country, EU/EEA countries, 2015



Épidémiologie de la résistance en Europe en 2015

Figure 3.15. *Pseudomonas aeruginosa*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to carbapenems, by country, EU/EEA countries, 2015

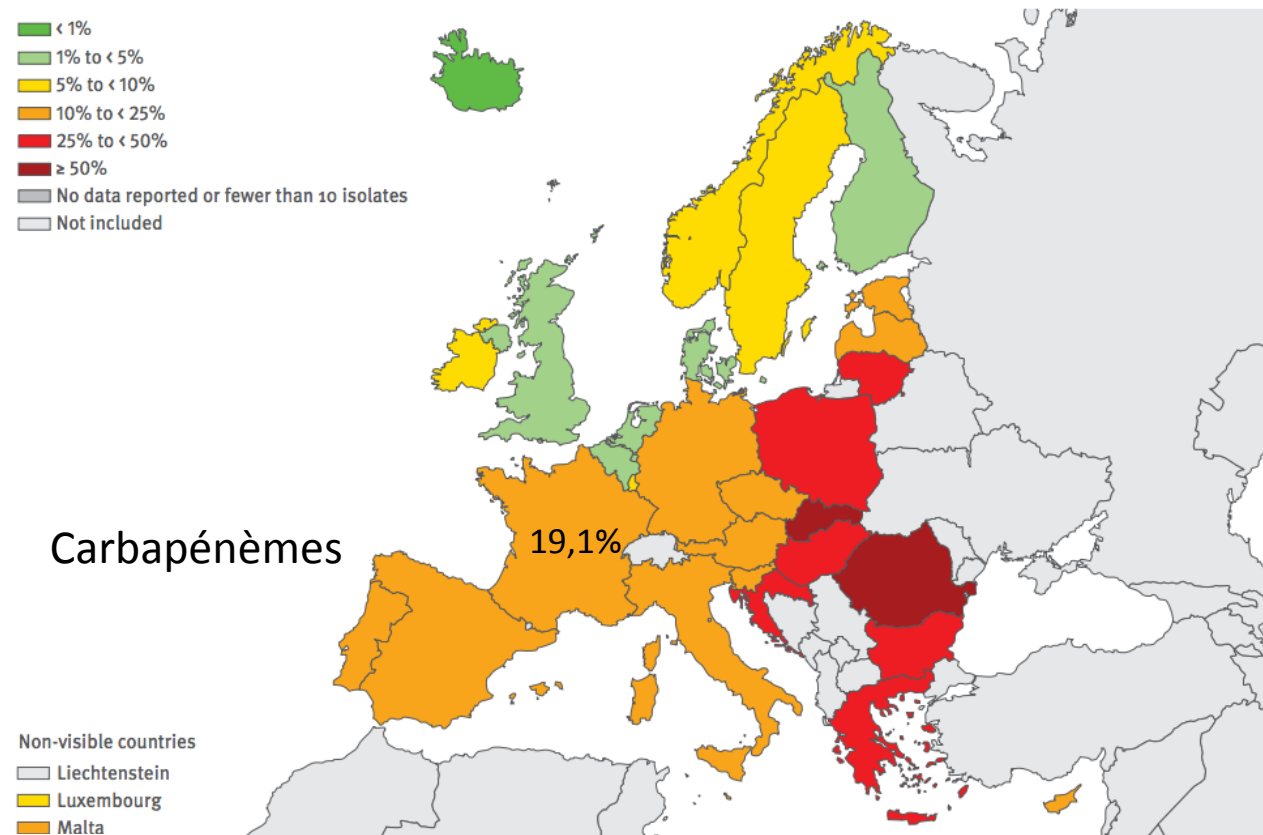
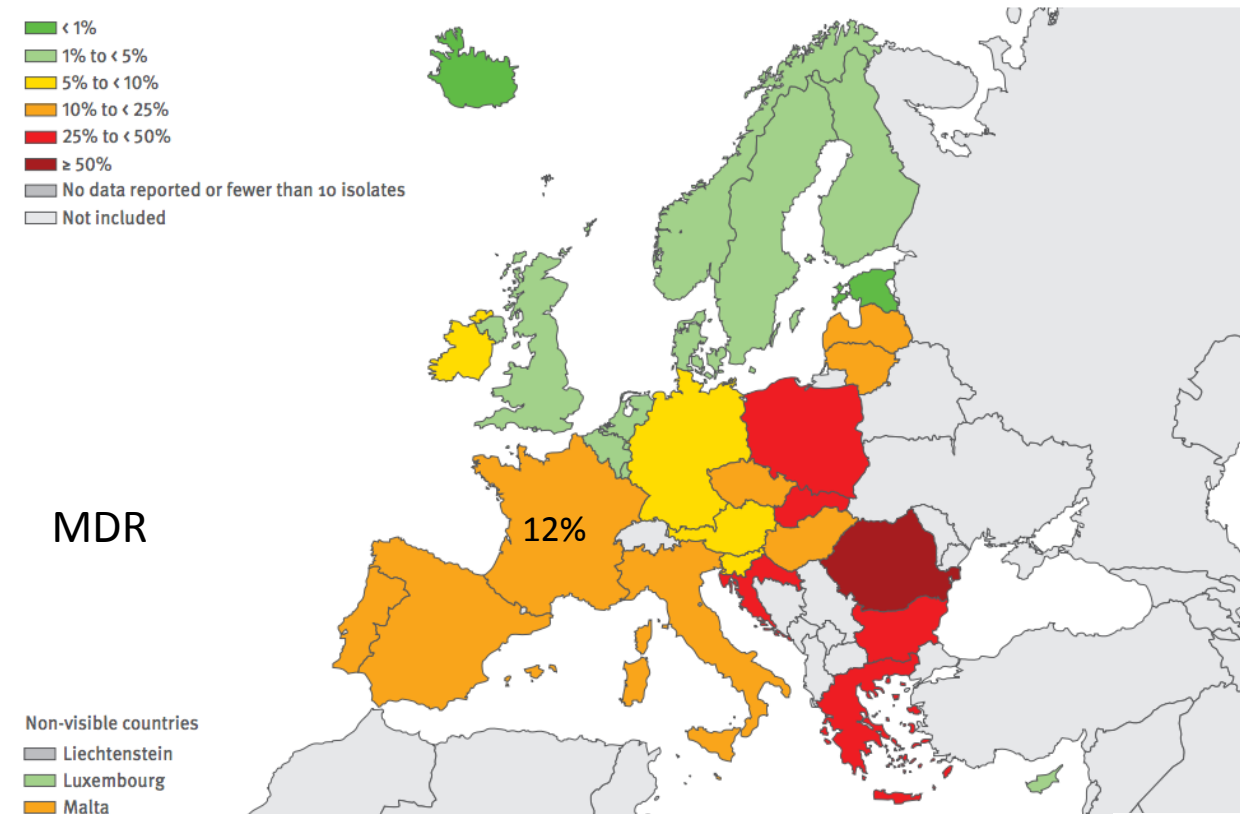


Figure 3.16. *Pseudomonas aeruginosa*. Percentage (%) of invasive isolates with combined resistance (resistance to three or more antimicrobial groups among piperacillin + tazobactam, ceftazidime, fluoroquinolones, aminoglycosides and carbapenems), by country, EU/EEA countries, 2015



Épidémiologie de la résistance en France

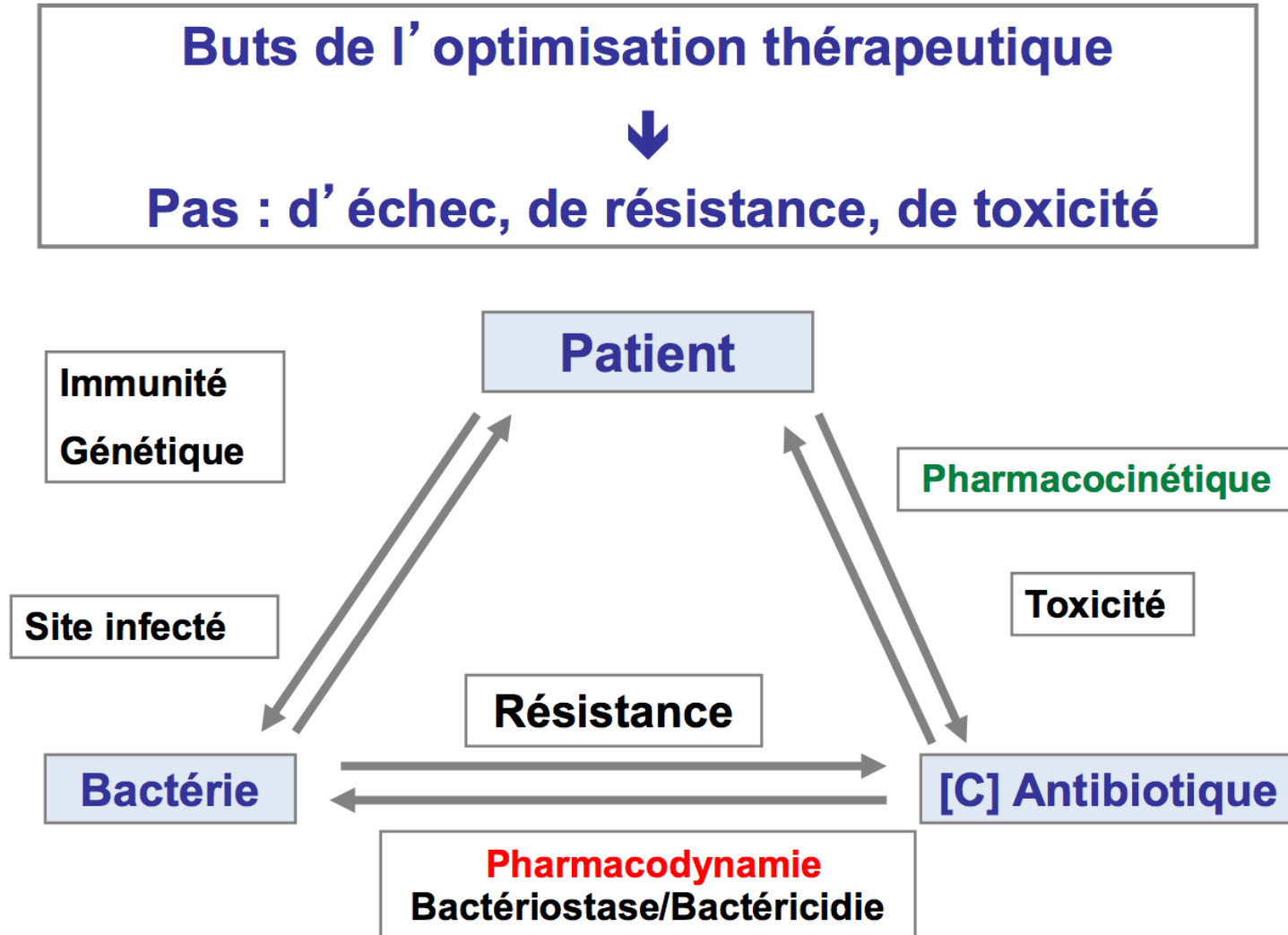
- CNR Résistance aux Antibiotiques
 - Bacilles à Gram négatif non fermentants → CHRU de Besançon
 - Analyse les mécanismes de résistance des souches MDR / XDR
 - Pseudomonas aeruginosa, 844 souches (64,5%)
 - Carbapénémases : 112 souches (13,3%)
 - BLSE : 93 souches (11%)
 - Les 2 : 16 souches (< 2%)
 - Le reste des isolats (mutations)
 - Altération de la porine OprD (porte entrée spécifique des carbapénèmes)
 - Surexpression de la céphalosporinase naturelle AmpC
 - Surproduction de pompes d'efflux actif



Les anti-pyocyaniques

- Le trio hôte – molécule – pathogène
- Sensibilité aux principales molécules
- Paramètres pharmacologiques : PK / PD
- Durée
- Associations
- La multi-totorésistance
- Thérapeutiques alternatives

Le trio hôte – molécule – pathogène



Le pathogène = *Pseudomonas aeruginosa*

• Emergence de la résistance sous traitement

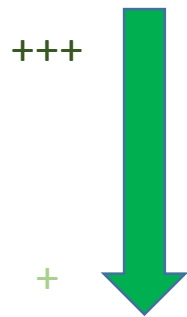
- Méta-analyse rétrospective 1970 – 1992, 173 études - 14000 patients
- Emergence : 4% des pathogènes / 5,6% des infections traitées

	Céphalosporines	Pénicillines	Quinolones	Imipénème	AGs	Association
<i>E. coli</i>	0	2.7	0	0	8	0.7 %
<i>Proteus sp</i>	0	0.9	0	1.6	4	0.5 %
<i>Klebsiella</i>	3.2	6	2.8	1.4	1.5	2.7 %
<i>Enterobacter</i>	10.1	10	4.1	4.1	26.1	6.8 %
<i>Serratia</i>	5.8	20	11.7	4	21.7	7.8 %
<i>Acinetobacter</i>	16.7	25	Nd	Nd	Nd	Nd
<i>P. aeruginosa</i>	10.6%	14.4%	15.5%	34.7%	13.4%	15.4%

Le pathogène = *Pseudomonas aeruginosa*

• Effet inoculum

- Augmentation de la CMI dans le cadre d'une forte densité bactérienne
- Collection : 10^9 bactéries/mL, ATBg : 10^5 bactéries/mL
 - CMI mesurée au laboratoire sous-estimée



- Pipéracilline, céfotaxime
- Ticarcilline, ceftazidime, céfépime, quinolones
- Imipénème, aminosides

La molécule = antibiotique

- **Emergence de résistants**

- Modèle de péritonite expérimentale à *P. aeruginosa* 10⁸ UFC/mL

Molécule	Emergence de résistants
Ciprofloxacine	> 60 %
Ceftazidime	25 %
Céfépime	< 10 %
Imipénème	< 5 %
Amikacine	< 5 %

La molécule = antibiotique

- **Emergence de résistants**

- Etude de cohorte, 271 patients avec des infections à *P. aeruginosa*
- Résistance apparue chez 28 patients (10,2 %)

TABLE 2

Multivariable Cox hazard models for the emergence of resistance to any of the four study drugs^a

Antibiotic	Events (no./total Rx)	Multivariable model	
		HR (95% CI)	P value
Culturing score	NI	2.5 (1.1–6.0)	0.04
Aminoglycosides	13/77	0.8 (0.4–2.0)	0.8
Ceftazidime	10/125	0.7 (0.3–1.7)	0.4
Ciprofloxacin	12/98	0.8 (0.3–2.0)	0.6
Imipenem	11/37	2.8 (1.2–6.6)	0.02
Piperacillin	9/91	1.7 (0.7–4.1)	0.3

^aRx, treatment; CI, confidence interval; NI, not included.

La molécule = antibiotique

- **Emergence de résistants**

- Influence de l'exposition antérieure à un anti-pyocyanique sur l'isolement de souches résistantes de *Pseudomonas aeruginosa*
- 267 bactériémies, 25% avec une exposition à un anti-pyo
- 81 souches résistantes à au moins 1 antibiotique (30 %)

La molécule = antibiotique

• Emergence de rés

- Influence de l'exp
- 267 bactériémies
- 81 souches résista

Antipseudomonal agent, included in previous therapy	Resistance of the bacteremic strain to this agent		OR (95% CI)	P
	Yes (cases)	No (controls)		
Ceftazidime				
Yes	3	5	—	
No	13	246	11.4 (1.6–64.7)	.008
Piperacillin^a				
Yes	3	6	—	
No	26	231	4.4 (0.67–22.1)	.06
Imipenem^a				
Yes	11	25	—	
No	30	186	2.7 (1.1–6.5)	.02
Ciprofloxacin				
Yes	0	9	—	
No	15	243	0.0 (0.0–9.1)	1.0
Aminoglycoside				
Yes	6	26	—	
No	37	198	1.2 (0.39–3.4)	.61

que sur l'isolement de

yo

)

Analyse univariée

^a One isolate was not tested against piperacillin, and 15 were not tested against imipenem.

La molécule = antibiotique

• Emergence de résistants

- Influence de l'usage de
souches résis
- 267 bactériém
- 81 souches ré

Characteristic	Adjusted OR (95% CI)	<i>P</i>
Previous monotherapy with the agent	2.5 (1.3–4.8)	.006
Previous combination therapy including the agent	1.8 (0.55–5.6)	.34
Severe sepsis or septic shock	1.6 (0.94–2.6)	.08

lement de

Analyse multivariée

NOTE. Stratified logistic regression analysis in which each episode of bacteremia contributed 5 times to the model (i.e., once per antipseudomonal agent). Variance estimates were adjusted for the resulting dependence among observations.

La molécule = antibiotique

- **Emergence de résistants**

- 107 patients, 128 pathogènes, 37 *Pseudomonas aeruginosa*, 5 antibiothérapies
- 32/128 (25%) ont développé une résistance sous traitement

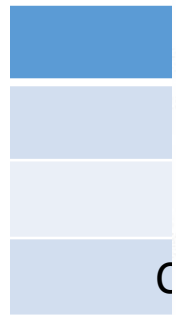
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (CMI)		
	Avant traitement	Après traitement
Ceftazidime	6 (4)	> 32 (1)
Ciprofloxacine	0,5 (24)	5 (12)

- Facteurs univariés : *Pseudomonas aeruginosa*, ASC/CMI < 100

La molécule = antibiotique

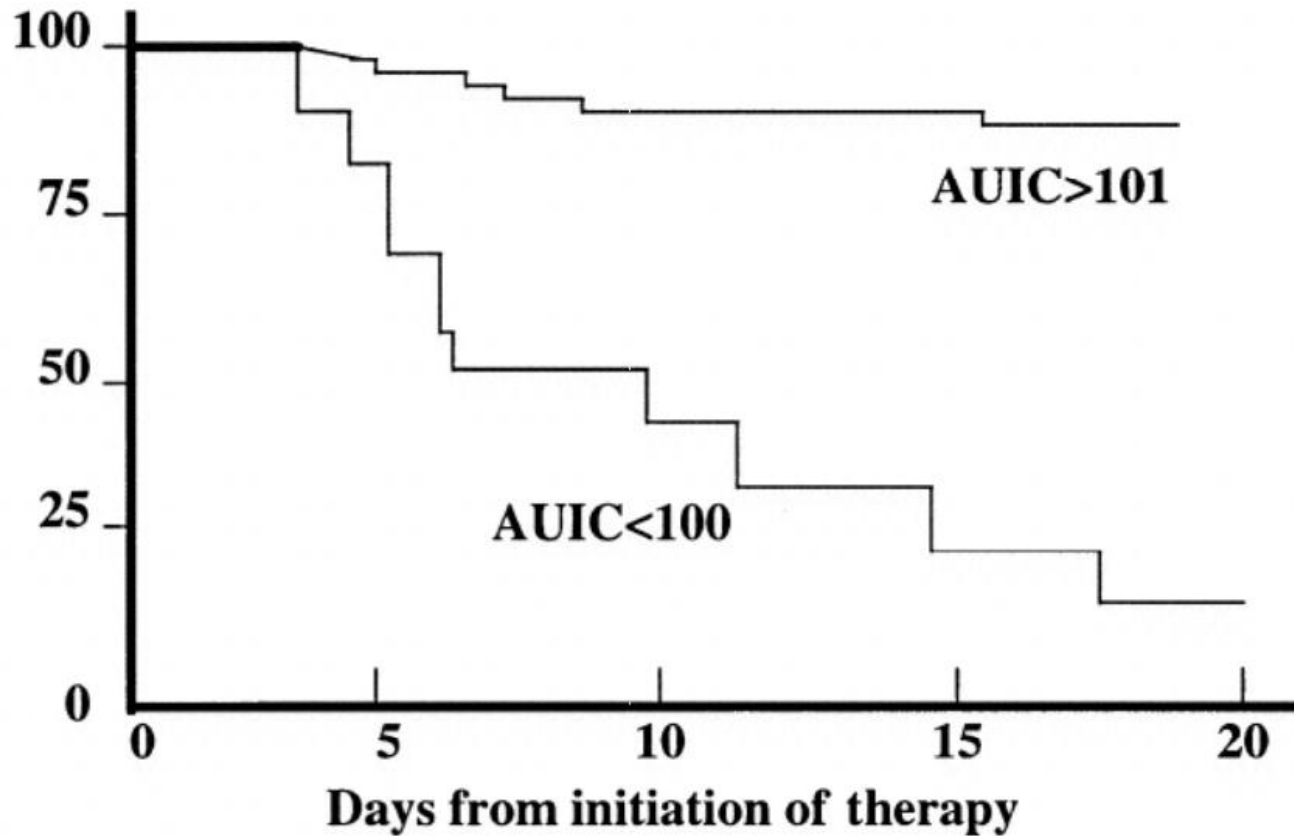
- **Emergence**

- 107 patients
- 32/128 (25%)

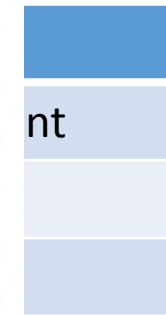


- Facteurs u

Probability of remaining susceptible (%)



antibiothérapies



La molécule = antibiotique

- Un germe naturellement multi-résistant
- Une grande capacité à acquérir d'autres résistances
- Des patients souvent graves
- Un pronostic vital engagé



Utilisation optimale de antibiotiques

Différentes paramètres entre en jeu

• Paramètres microbiologiques

- CMI Concentration Minimale Inhibitrice
- CMB Concentration Minimale Bactéricide
- CPM Concentration Préventive de Mutants
- EPA Effet Post-Antibiotique
- Résistance adaptative



Population bactérienne « hétérogène »

- Sensible... mais CMI variables
- Effet inoculum
- Présence de mutant-R qui ↑ sous ttt

• Paramètres pharmacocinétiques (Ce que l'hôte fait avec le médicament...)

PK

- Absorption
- Métabolisme
- Elimination



C_{max}/CMI
ASC 24h/CMI
T (% 24h) > CMI
Demi-vie

• Paramètres pharmacodynamiques (Ce que le médicament fait au micro-organisme...)

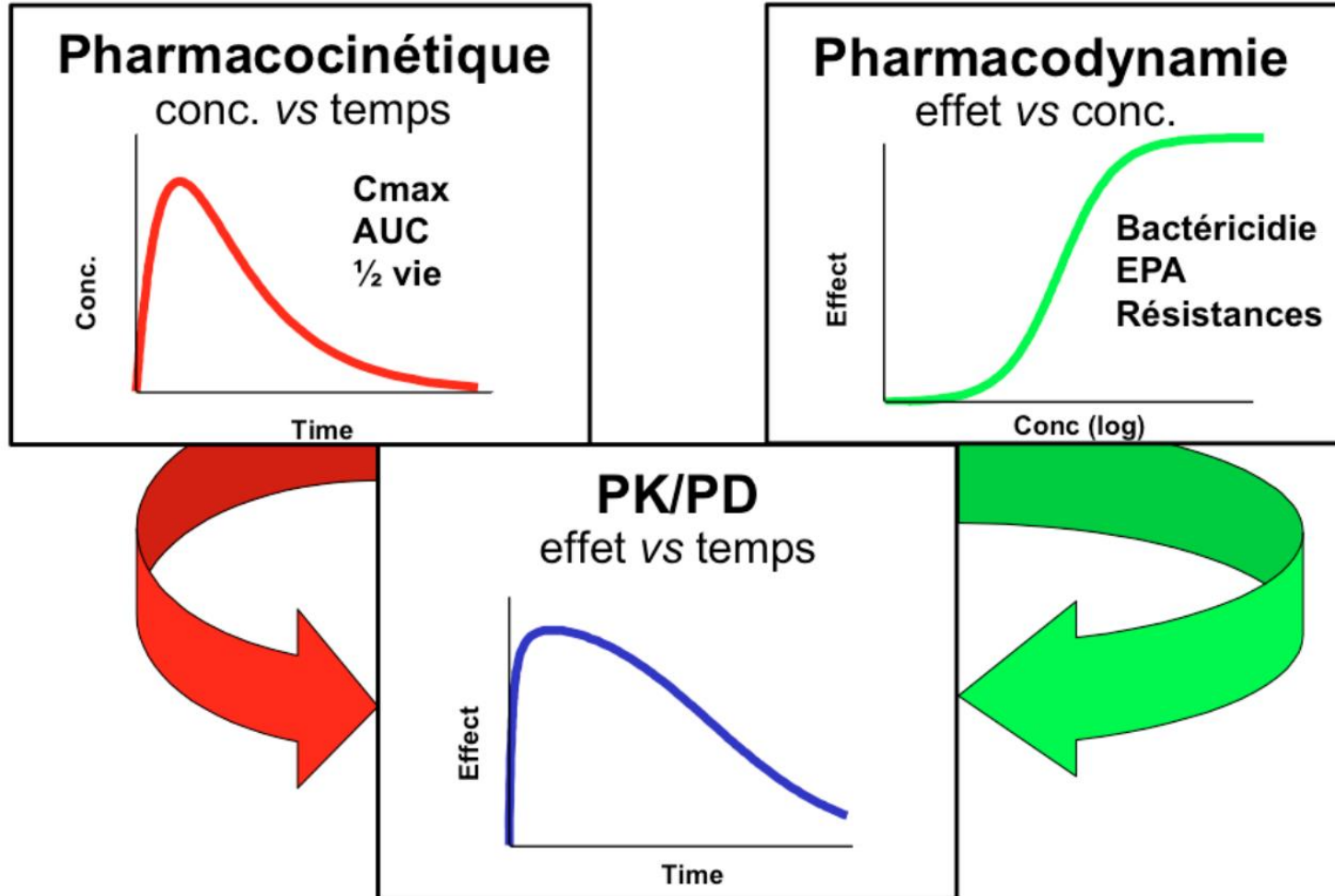
PD

- Effets directs
- EPA Effet Post-Antibiotique
- Sélection / induction

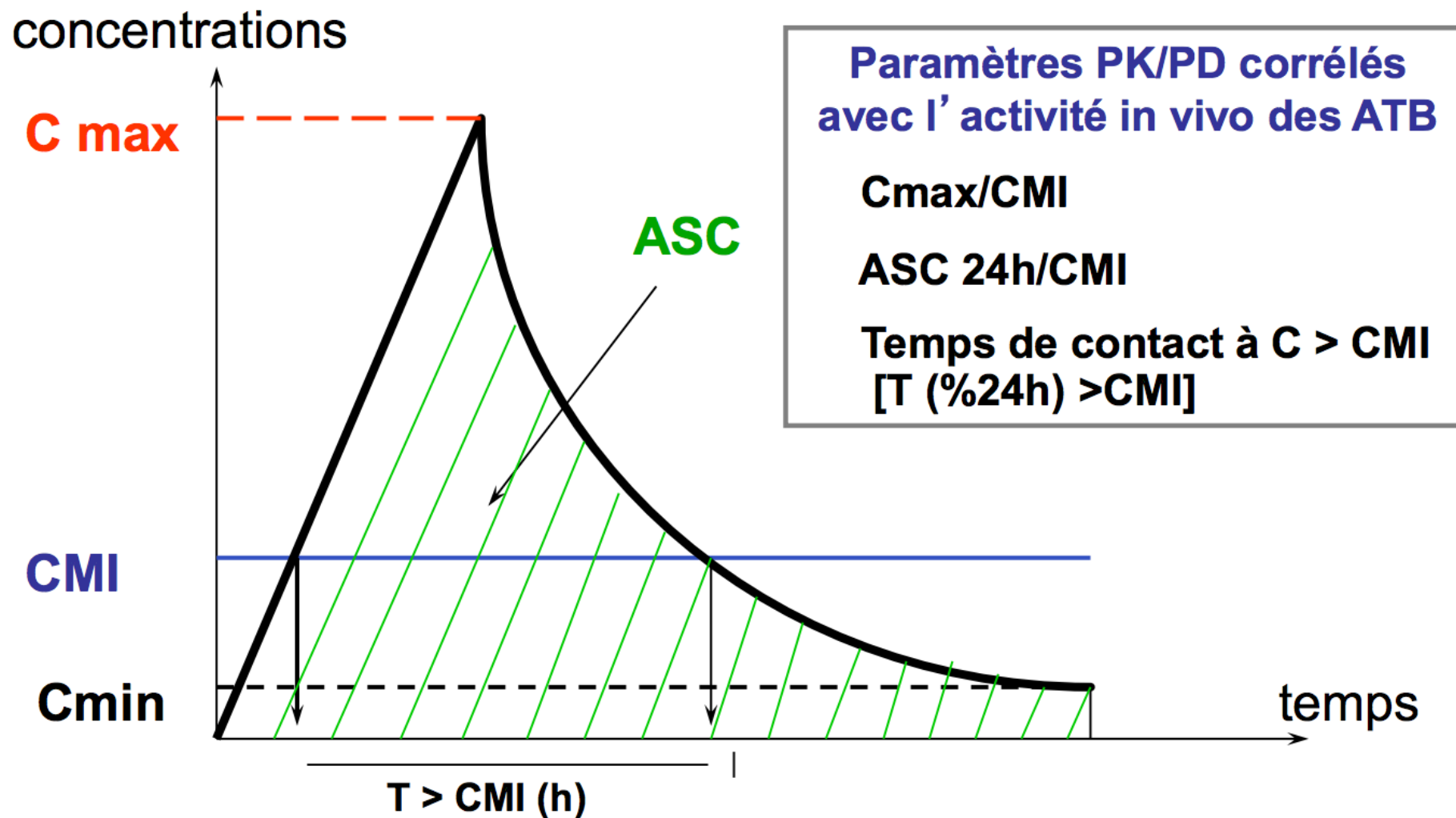


Vitesse de bactéricidie
EPA
Résistance

Intégration des relations PK / PD

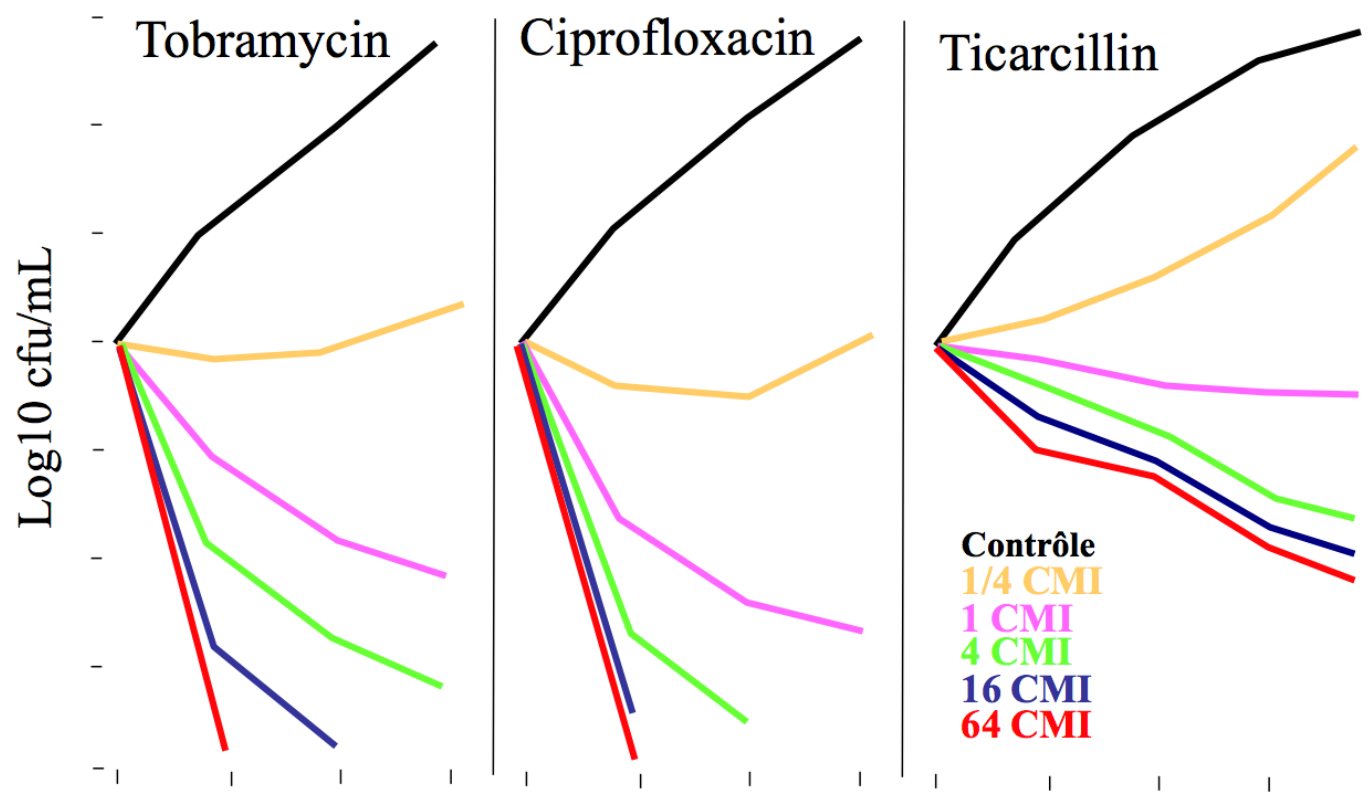


Optimisation des paramètres PK / PD



Optimisation des paramètres PK / PD

Bacterial killing : concentration-dependent vs-independent



▪ Time-kill curves of *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27 27853 with exposures to tobramycin, ciprofloxacin and ticarcillin at 0.25 to 64-times MIC R. Garraffo Nov 1999

Optimisation des paramètres PK / PD

- Patients « hétérogènes »

- Réanimation, hématologie : conditions défavorables

- Risque d'infections avec des souches de sensibilité diminuée
 - Terrain +++
 - Sepsis, choc, œdèmes, ventilation mécanique
 - Dysfonction rénale, hépatique
 - Hypo albuminémie
 - Interactions médicamenteuses...

- Obèses

- Conséquences :

- Diffusion tissulaire altérée
 - Modification PK

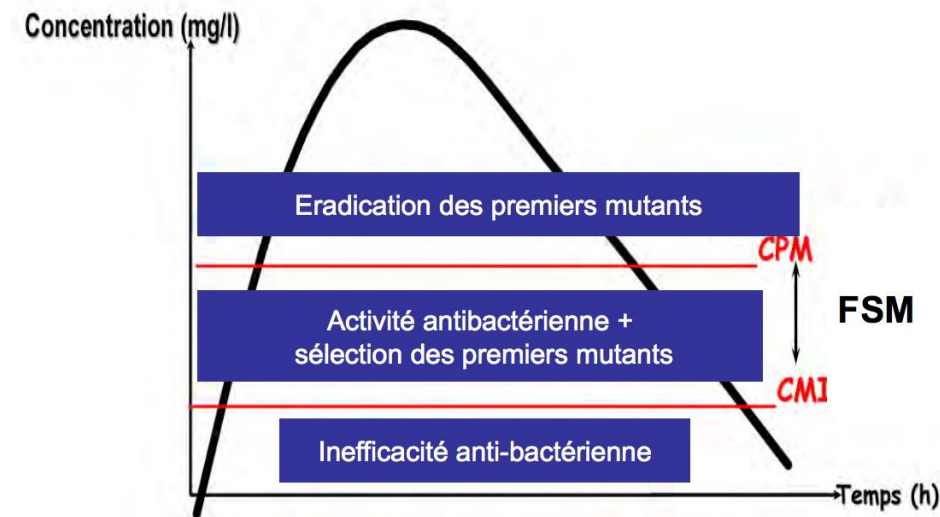


Vd ↑ (x 2 à 4) → C_{max} diminuée
½ vie ↑ (x 2 à 3) → Crériduelle augmentée
Clairance rénale ↑ si sepsis ou ↓ si IR
→ Risque de **SOUS-DOSAGE**

Variabilités +++ inter patients / intra patients

Intérêt des dosages pour la surveillance de l'antibiothérapie

- But :
 - Contrôle de l'efficacité optimale par respect des paramètres PK/PD propres à chaque classe ATB
 - C_{max}/CMI : pic
 - $ASC/CMI, T (\% 24h) > CMI$: résiduelle
 - Réduction du risque d'émergence de mutants-R
 - Contrôle du risque toxique



Drlica Rev Med Microbiol 2004

- Important si :
 - Infections sévères (inoculum +++, site) et/ou bactéries avec CMI élevées

Deux grandes familles d'antibiotiques

- **Concentration – dépendants**

- Aminosides
- Fluoroquinolones



C_{max}/C_{MI}
ASC
24h/C_{MI}
C_{max}

- **Temps – dépendants**

- β-lactamines
- Macrolides



T (% 24h) > C_{MI}

CASFM Mars 2017

Concentrations critiques pour l'interprétation des CMI

Liste standard	Liste complémentaire
Ticarcilline Ticarcilline - acide clavulanique Pipéracilline Pipéracilline - tazobactam Ceftazidime Céfépime Ceftolozane-tazobactam Imipénème Méropénème Tobramycine Amikacine Ciprofloxacine Aztréonam Gentamicine	Doripénème Nétilmicine Lévofloxacine Colistine Fosfomycine

Les β -lactamines anti-pyocyaniques

- **Pénicillines** +/- inhibiteur de β -lactamase
 - Carboxypénicilline : TICARCILLINE +/- acide clavulanique
 - Uréidopénicilline : PIPERACILLINE +/- tazobactam
- **Céphalosporines**
 - C3G : CEFTAZIDIME
 - C4G : CEFEPIME
- **Monobactames**
 - AZTREONAM
- **Carbapénèmes**
 - IMIPENEME
 - MEROPENEME
 - DORIPENEME

Molécules	Mécanisme de résistance			
	Pénicillinase	Céphalosporinase hyperproduite	Imperméabilité (D2)	Pénicillinase + céphalosporinase
Ticarcilline	R	R	S	R
Tic + Ac clav	S/I	R	S	R
Piperacilline	R	R	S	R
Pip + Tazob	S/I	R	S	R
Ceftazidime	S/I	I/R	S	R
Céfépime	I	S/I	S	R
Imipénème	S	S	R	S

Les β -lactamines anti-pyocyaniques

- Mécanisme d'action

- Inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne

- Commentaires ?

- Fixation PLPs

- PLP1a, 1b et 2 ++
 - PLP3 +/- (pénicillines et céphalosporines surtout)

- Inhibition de la synthèse et du remodelage du peptidoglycane (effet bactériostatique)

- Effet bactéricide

- Par rupture de la paroi bactérienne fragilisée, du fait de la pression osmotique
 - Par interaction avec le système de régulation de l'activité des autolysines

Les β -lactamines

CASFM Mars 2017

Breakpoint

Pénicillines	Concentrations critiques (mg/L)		Charge du disque (μ g)	Diamètres critiques (mm)		Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S \leq	R >		S \geq	R <	
Pipéracilline ¹	16	16	30	18	18	1. Concentrations critiques valables uniquement pour des fortes posologies (avec ou sans tazobactam, 4 g x 4).
Pipéracilline-tazobactam ²	16 ²	16 ²	30-6	18	18	2. Concentration fixe de tazobactam (4 mg/L).
Ticarcilline ^{3/A}	16	16	75	18	18	3. Concentrations critiques valables uniquement pour des fortes posologies (avec ou sans clavulanate, 3 g x 4). A. Un résultat «sensible» à la ticarcilline et «intermédiaire» ou «résistant» pour l'association ticarcilline-acide clavulanique est dû à l'induction de la céphalosporinase par l'acide clavulanique (antagonisme). Il n'y a pas lieu de changer la catégorisation de la ticarcilline ni de l'association ticarcilline-acide clavulanique.
Ticarcilline-acide clavulanique ³	16 ⁴	16 ⁴	75-10	18	18	4. Concentration fixe d'acide clavulanique (2 mg/L).

Céphalosporines	Concentrations critiques (mg/L)		Charge du disque (μ g)	Diamètres critiques (mm)		Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S \leq	R >		S \geq	R <	
Une synergie entre un disque contenant de l'acide clavulanique et un disque de ceftazidime, d'aztréonam ou de céfépime permet la détection de certaines bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE).						
Céfépime	8 ¹	8	30	19	19	1. Concentrations critiques valables uniquement pour des fortes posologies (2 g x 3).
Ceftazidime	8 ²	8	10	16	16	2. Concentrations critiques valables uniquement pour des fortes posologies (2g x 3) ou 4 g en perfusion continue.

Les β -lactamines

CASFM Mars 2017

Breakpoint

Monobactames	Concentrations critiques (mg/L)		Charge du disque (μ g)	Diamètres critiques (mm)		Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S \leq	R >		S \geq	R <	
Aztréonam	2	8	30	25	22	

Carbapénèmes	Concentrations critiques (mg/L)		Charge du disque (μ g)	Diamètres critiques (mm)		Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S \leq	R >		S \geq	R <	
Une résistance isolée aux carbapénèmes correspond à une imperméabilité spécifique. Cette résistance n'est pas croisée avec les autres bêta-lactamines. Les recommandations pour la détection des carbapénémases sont en préparation.						
Doripénème	1	2	10	25	22	
Ertapénème	-	-		-	-	
Imipénème	4 ¹	8	10	20	17	1. Concentrations critiques valables uniquement pour des fortes posologies (1 g x 4).
Méropénème	2	8	10	24	18	

Les β -lactamines anti-pyocyaniques

- Antibiotiques **bactéricides**
- Inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne (peptidoglycane) en se fixant sur PLP
- **Temps-dépendants**
 - **T (% 24h) > CMI** (intensité et vitesse de bactéricidie n'↑ plus à partir d'une certaine C°)
 - Valeur variable et fonction du couple ATB-Bactérie
 - Infections modérées : T > CMI = 40 - 50 %
 - Infections sévères / immunodéprimés : T > 8 CMI = 100 %
 - QI sérique résiduel ≥ 8
 - Administrations fractionnées dans le temps
 - Perfusion continue
 - Stabilité ++ (<http://www.stabilis.org/>)
 - Dilution / température / temps
 - Incompatibilité / interactions (ligne « dédiée »)
 - Contrôle thérapeutique → plateau de concentration variable (patient, pathologie)
→ dose journalière variable
- Pas d'effet post-antibiotique
- Effet inoculum

Les β -lactamines anti-pyocyaniques

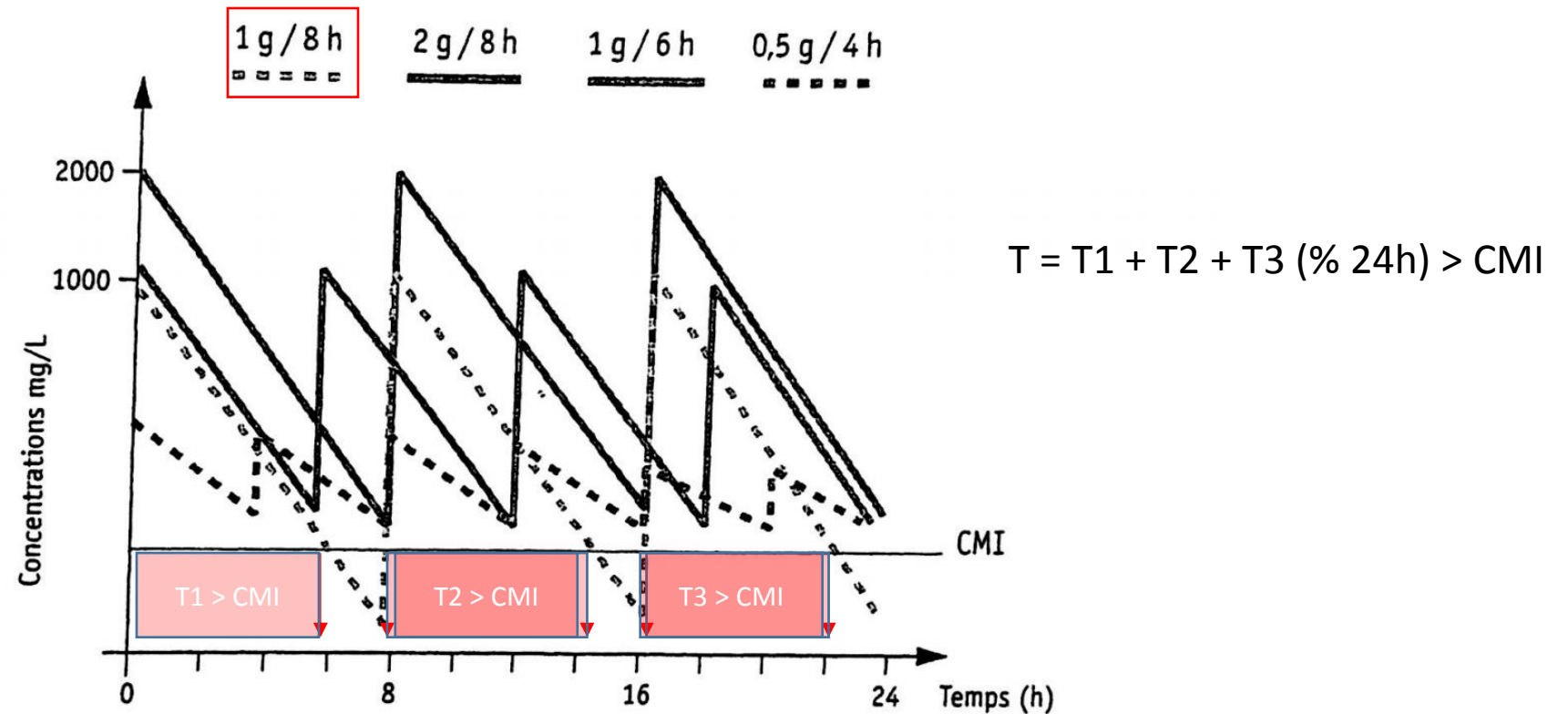


Figure 10 : Influence du rythme d'administration et de la dose unitaire sur les valeurs prises par $T > CMI$.

1 g / 8 h (3 g total) : les concentrations passent sous la CMI, il faut 2 g / 8 h (6 g total) pour rester au dessus des CMI.

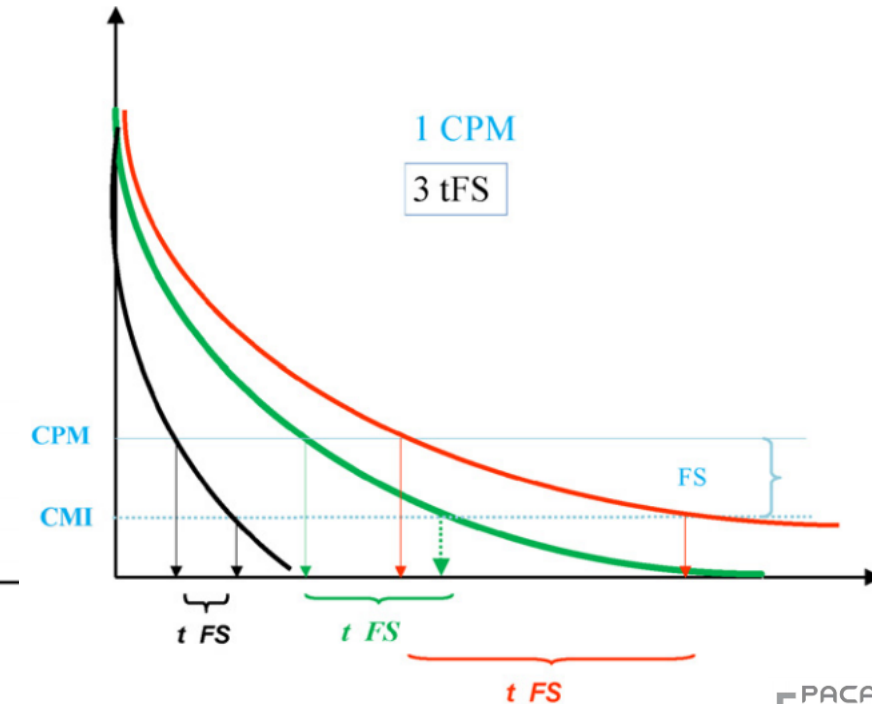
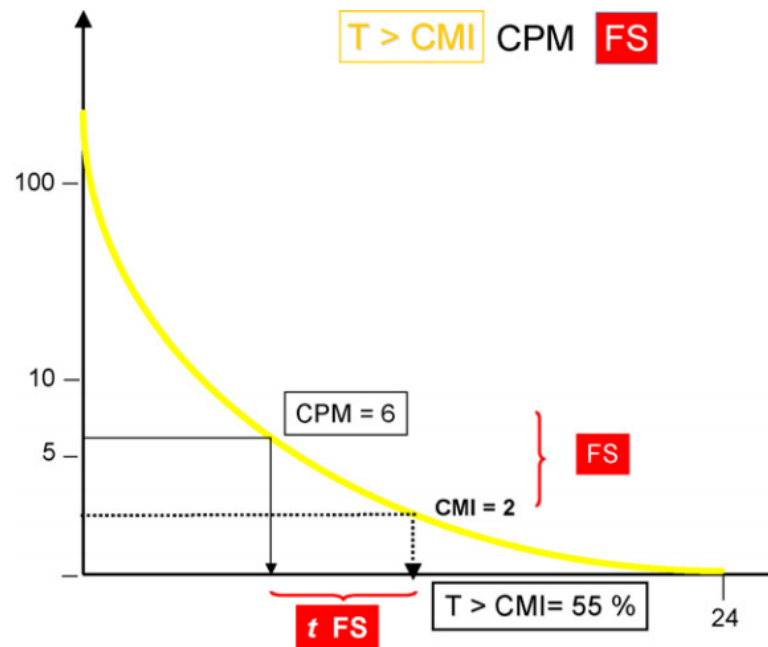
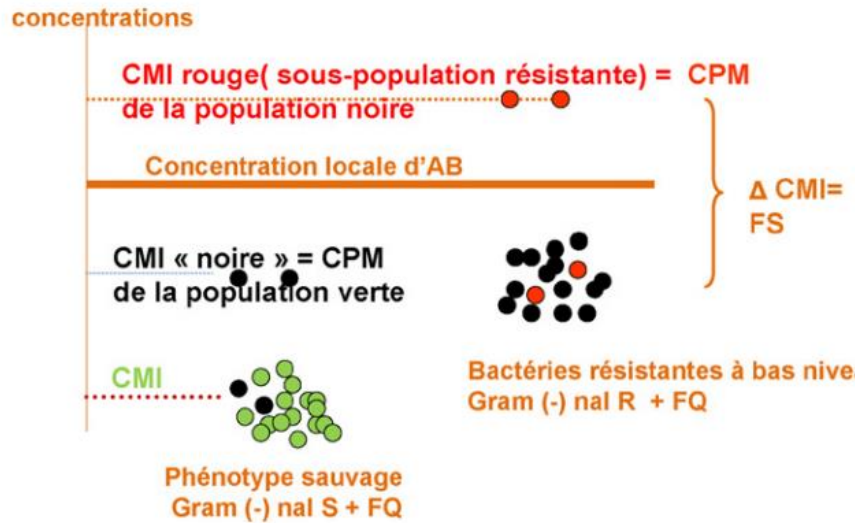
1 g toutes les 6 h (4 g total) est équivalent à 2 g / 8 h (6 g total).

0,5 g toutes les 4 h (3 g total) est équivalent à 1 g toutes les 6 h (4 g total).

Les β -lactamines anti-pyocyaniques

- Fenêtre de sélection de mutant

CPM et FS: Fenêtre de Sélection



Les β -lactamines anti-pyocyaniques

- **Pénicillines**

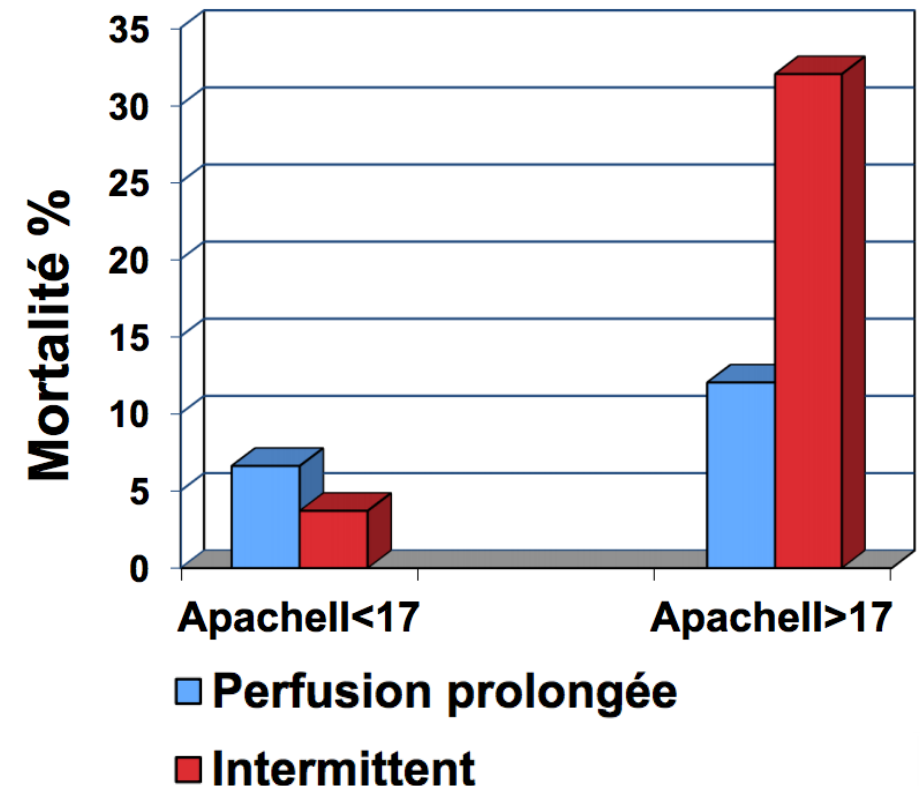
ATB	Posologie	T $\frac{1}{2}$ vie	Diffusion	Elimination	Particularité
Pipéracilline +/- Tazobactam TAZOCILLINE®	3 à 4 g x 4/24h	0,7 à 1,2h	Bonne (sauf œil, os, prostate, LCR non inflammatoire) Mauvaise pour IBL	Urinaire 80 %	
Ticarcilline +/- Ac Clav TICARPEN® CLAVENTIN®	12 à 15 g/24h	1h		Urinaire 70 à 80 %	Actif sur <i>Stenotrophomas maltophilia</i>

Durée de perfusion

- Pipéracilline + tazobactam

Piperacillin-Tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* Infection: Clinical Implications of an Extended-Infusion Dosing Strategy

- ✓ Étude sur cohorte de 194 patients
- ✓ Deux modalités d'administration
 - 3.375g en 30 min toutes les 4 à 6 H
 - 3.375g en 4 H toutes les 8 H
- ✓ Analyse de 2 paramètres en fonction du Score Apache II
 - Mortalité
 - Durée d'hospitalisation



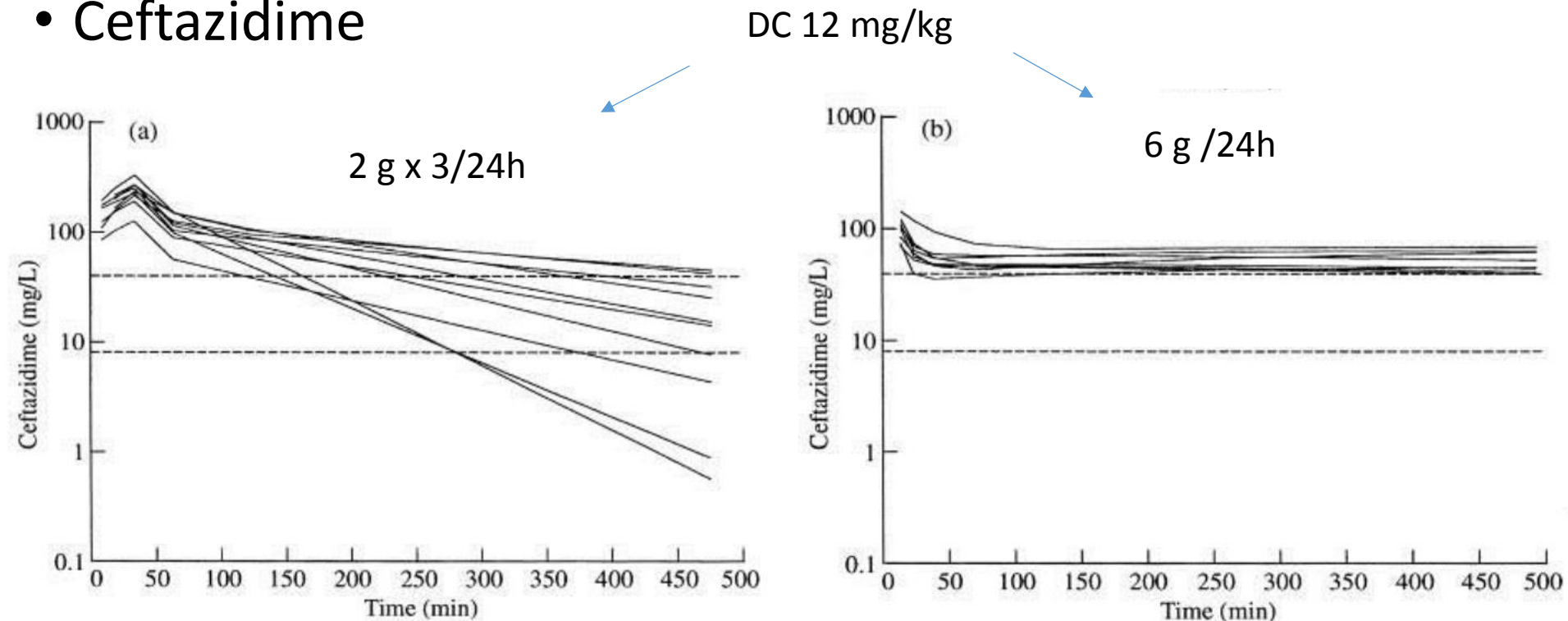
Les β -lactamines anti-pyocyaniques

- **Céphalosporines**

ATB	Posologie	T $\frac{1}{2}$ vie	Diffusion	Elimination	Précautions	Particularité
Ceftazidime FORTUM®	4 à 6 g/24h	2h	Bonne (LCR : uniquement si inflammation)	Urinaire 70 - 80 %		C3G anti-pyo
Cefepime AXEPIM®	2 g x 2 à 3/24h	2h		Urinaire 85 %	Neurotoxicité	C4G anti-pyo Actif si HCase déréprimée

Perfusion continue vs intermittenne

- Ceftazidime



Continuous
infusion of
Ceftazidime in
intensive care

Figure. Ceftazidime serum concentrations vs time (logarithmic scale) for the bolus group (a) and continuous infusion group (b) over 8 h. Broken lines are at 8 mg/L (high MIC for *P. aeruginosa*) and five times that, i.e. 40 mg/L.

Perfusion continue vs intermittente

- Ceftazidime

- ✓ 18 patients de réanimation
- ✓ Dose de charge 12mg/kg, suivie de 6 g/24 h de ceftazidime
 - soit en continu (n=8)
 - soit en 3 bolus de 2g/8h (n = 10)
- ✓ Durant les 8 premières heures, concentrations sériques < 40 mg/L (5 fois la conc. crit. inf):
 - groupe perfusion continue: 1 patient / 8 (38 mg/L)
 - groupe bolus: 8 patients / 10 (2 - 33 mg/L)
- ✓ Durant les 40 heures suivantes, temps avec des concentrations sériques > 40 mg/L:
 - groupe perfusion continue: 100%
 - groupe bolus: 20 - 30%

Durée de perfusion

- Cefepime

Extended-Infusion Cefepime Reduces Mortality in Patients with *Pseudomonas aeruginosa* Infections

Karri A. Bauer,^a Jessica E. West,^b James M. O'Brien,^c Debra A. Goff^a

- ✓ Single-center study compared cefepime for bacteremia and/or pneumonia
 - ✓ admitted from 1 January 2008 through 30 June 2010 (a 30-min infusion of 2 g every 8 h)
 - ✓ admitted from 1 July 2010 through 31 May 2011 (a 4-h infusion of 2 g every 8 h).
- ✓ Extended infusion was associated to
 - ✓ **Decreased mortality (20% versus 3%; p=0.03).**
 - ✓ Decreased mean length of stay of 3.5 days less
 - ✓ Decreased mean length of stay was significantly less in the extended-infusion group (18.5 days versus 8 days; P0.04).
 - ✓ Decreased Hospital costs were \$23,183 less per patient,
- ✓ Extended-infusion treatment with cefepime provides increased clinical and economic benefits in the treatment of invasive *P. aeruginosa* infections.

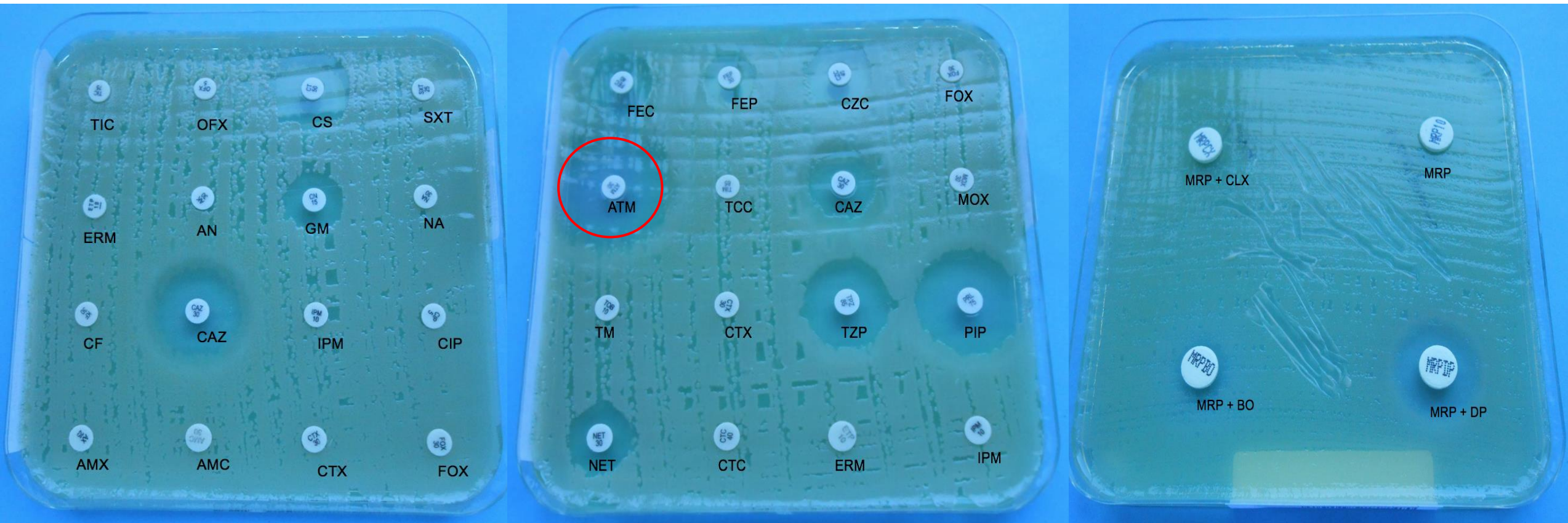
Les β -lactamines anti-pyocyaniques

- **Monobactam**

ATB	Posologie	T $\frac{1}{2}$ vie	Diffusion	Elimination	Précautions	Particularité
Aztréonam AZACTAM®	1 à 2 g x 3 à 4/24h	1,7h	Bonne	Urinaire 70 %		Anti-pyo VIM-2

Les β -lactamines anti-pyocyaniques

- Aztréonam et Pyo VIM-2



Les β -lactamines anti-pyocyaniques

- **Emergence de *Pseudomonas aeruginosa* VIM-2**
 - VIM-2 : Métalloenzyme (carbapénémase)
 - Codée par un gène situé dans un transposon : **transférable**
 - Multi résistance y compris l'imipénème
 - Epidémie de souches en Belgique :
 - 8 hôpitaux touchés
 - 86 souches VIM-2 caractérisées chez 86 patients
(Deplano.A and coll, Eurosurveillance 2007;12)
 - Plusieurs clones dont 2 majoritaires (X : 58 isolats et Q : 16 isolats)

Les β -lactamines anti-pyocyaniques

- **Pénèmes**

ATB	Posologie	T $\frac{1}{2}$ vie	Diffusion	Elimination	Précautions	Liaison protéique
Imipénème TIENAM®	500 mg x 4 à 1 g x 3/24h	1h	Bonne	Urinaire 70 % (forme inchangée)	Neurotoxicité Perfusion discontinue (instable ++)	20 %
Méropénème MEREONEM®	1 à 2 g x 3/24h	1h	Grande variation inter- individuelle des C° tissulaires		2 %	

Forte liaison aux protéines

- Allongement demi-vie
- Limitation de la diffusion en dehors du plasma

Les aminosides

- Mécanisme d'action
 - Inhibition de la synthèse protéique
 - Fixation sur le ribosome : sous-unités 30S et 50S
 - Altération de la synthèse protéique
 - Désorganisation et altération de la membrane cytoplasmique
- Pourquoi un aminoside ?
 - Synergie d'association (β -lactamines) = atteindre une vitesse de bactéricidie supérieure à celle de l'antibiotique seul
 - Limiter l'apparition de mutants

Les aminosides

CASFM Mars 2017

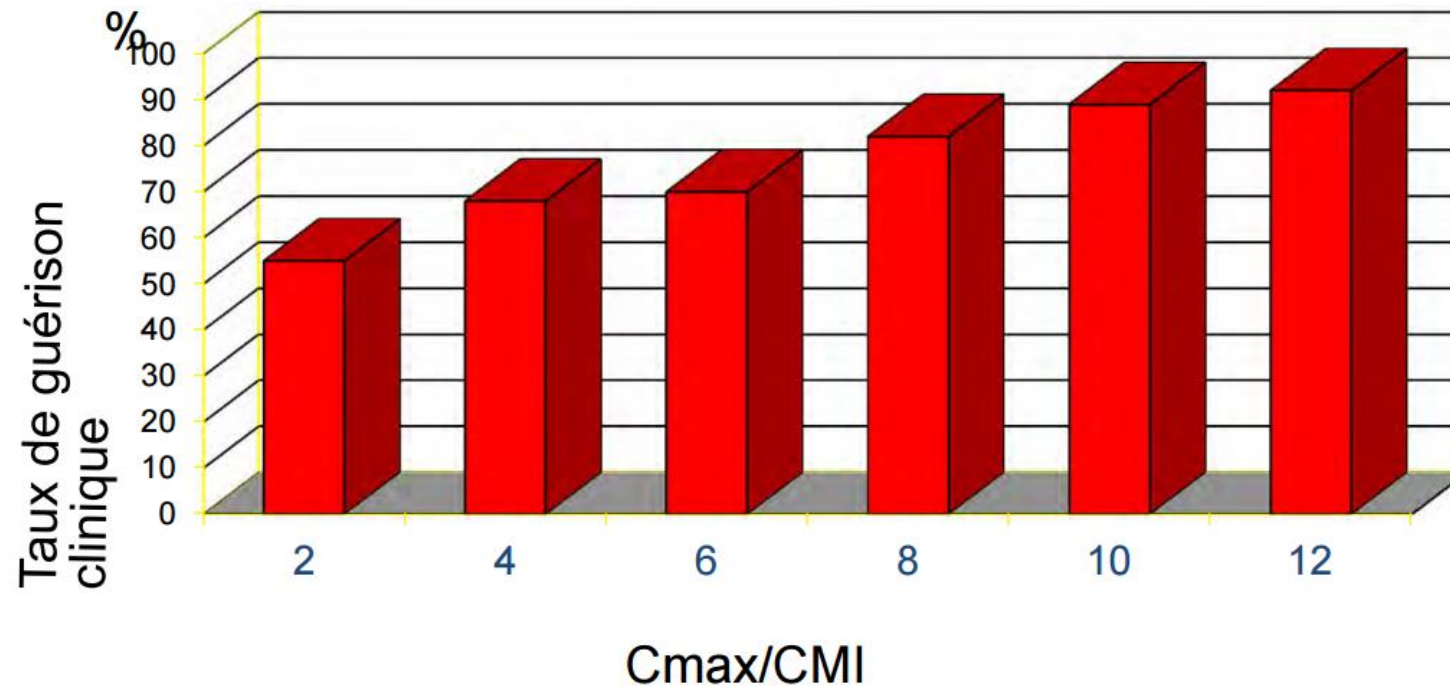
Breakpoint

Aminosides	Concentrations critiques (mg/L)		Charge du disque (μg)	Diamètres critiques (mm)		Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S \leq	R >		S \geq	R <	
Concentrations critiques correspondant à une dose journalière unique d'aminoside administré à forte posologie. Dans la majorité des cas, l'aminoside est associé à une β -lactamine. A. Si une souche apparaît «intermédiaire» ou «résistante» à la tobramycine et «sensible» à la gentamicine et à l'amikacine, alors interpréter l'amikacine «résistante». L'expression d'une AAC(6')-I peut être faible et ne pas conférer un phénotype de résistance alors que l'amikacine est modifiée (expert rule 12.7).						
Amikacine	8	16	30	18	15	
Gentamicine	4	4	10	15	15	
Nétilmicine	4	4	10	12	12	
Tobramycine	4	4	10	16	16	

Les aminosides

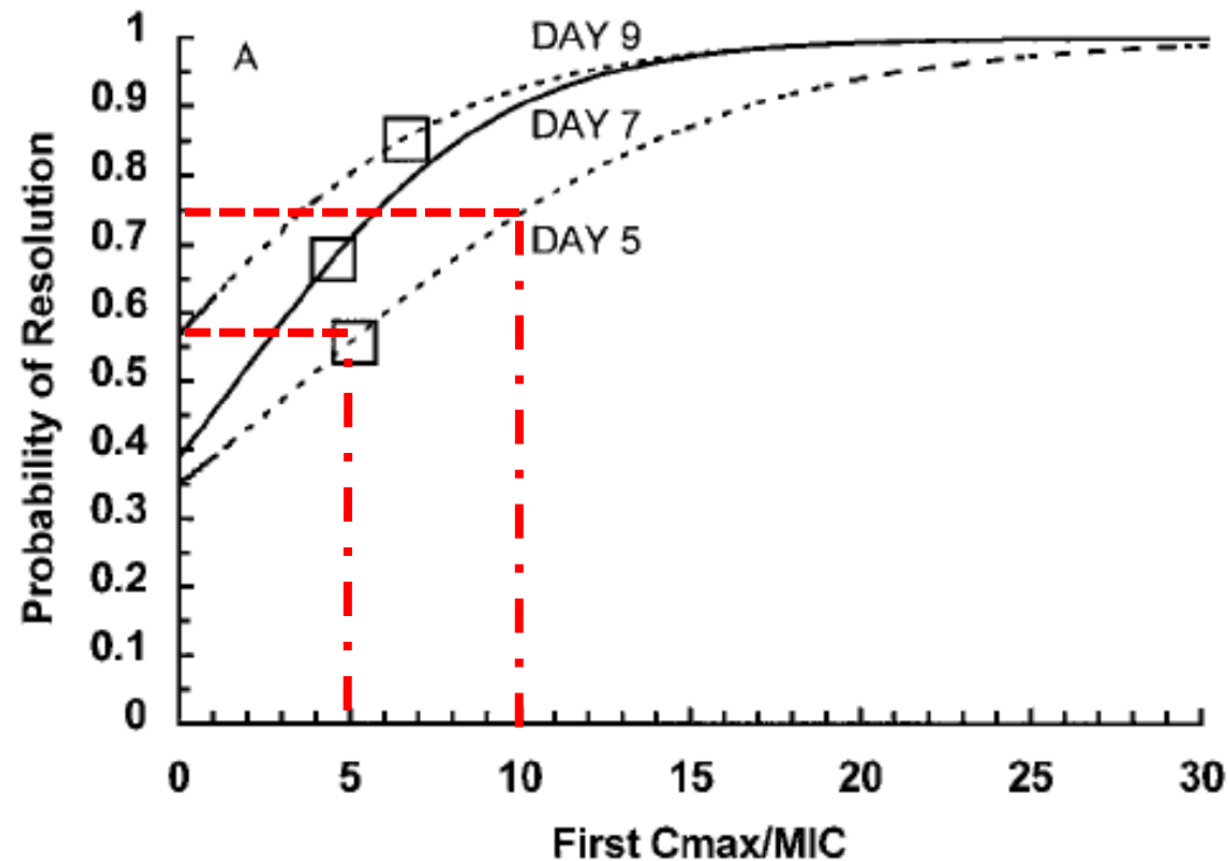
- **Relation Cmax/CMI – Guérison clinique**

- 236 patients, infections à bacilles gram-négatif, gentamicine/tobramycine/amikacine



Les aminosides

- **Importance de la 1^{ère} dose d'aminoside sur l'évolution clinique**



Les aminosides

- **Résistance adaptative**

- Effet 1^{ère} dose, 1^{ère} exposition
- Élévation régulière de la CMI de la population bactérienne sous l'action de l'administration répétée d'AG
- Phénomène réversible de diminution de perméabilité de la bactérie aux Ags
 - Amikacin / *endocarditic rabbit* : effet maximal 6 à 18h après le pic
- Entraîne une diminution de la bactéricidie et de la valeur de l'EPA

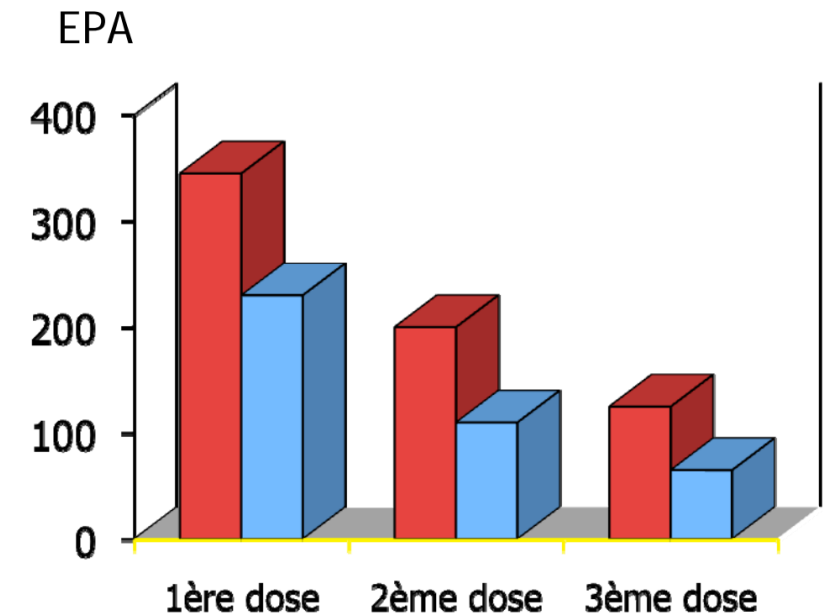
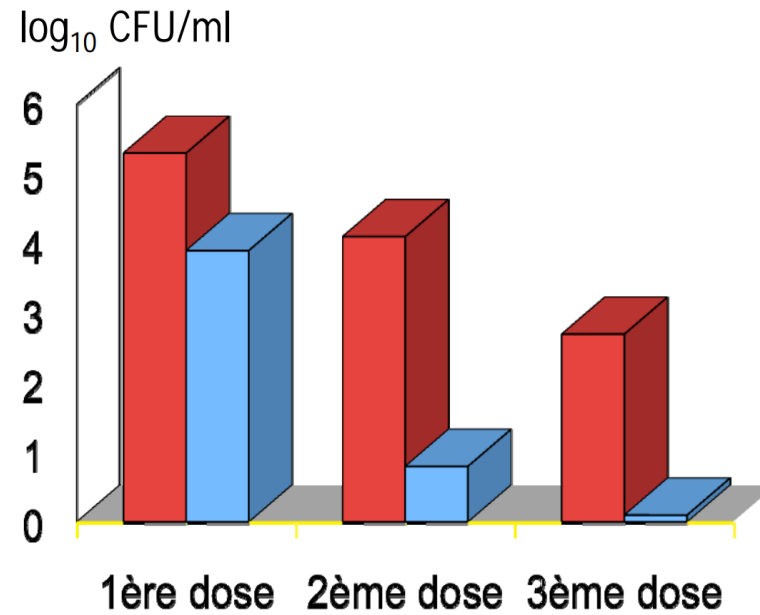
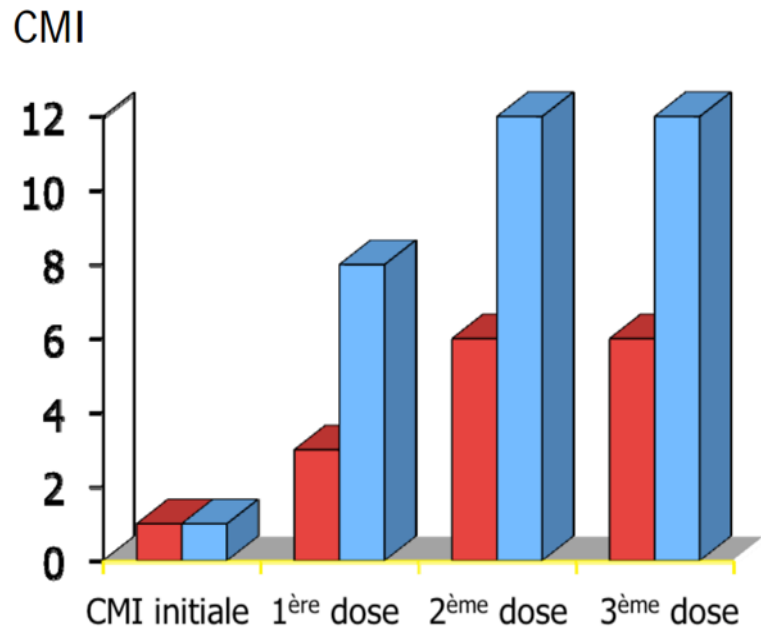
Les aminosides

- **Résistance adaptative**

■ 24 mg/24 h

■ 8 mg/8 h

Tobramycine
Pseudomonas aeruginosa
Contact = 2h



Les aminosides



Bactéricidie rapide
 C_{max}/C_{MI} = 8-10
 Effet post antibiotique
 Résistance adaptative
 Dose unique journalière

	Posologie	T _½ vie	Diffusion	Elimination	Précautions	Pic (C _{max}) mg/l	Résiduel (C _{min}) mg/l
Gentamicine GENTALLINE®	3 à 8 mg/kg/j	2h	Vd faible Tx tiss < tx sériques	Urinaire Sous forme inchangée (active)	Néphrotoxicité	30 à 40	< 0,5
Tobramycine NEBCINE®					Durée ≤ 5 jours (sauf EI)		
Amikacine AMIKLIN®	15 à 30 mg/kg/j		Bonne : rein		Dosages plasmatiques (sauf si ≤ 3 jours)	60 à 80	< 2,5

La tobramycine est l'aminoside le plus bactéricide et celui qui présente le pourcentage de résistance le plus bas chez *Pseudomonas aeruginosa*

Les fluoroquinolones

- Transport intracellulaire via porines (membrane externe)
- Mécanisme d'action
 - Inhibe l'élongation de l'ADN bactérien et bloque la réplication
 - Cible : topo-isomérase de type II
 - ADN-gyrase : Bactéries Gram négatif
 - 2 sous-unités : A = *GyrA* et B = *GyrB*
 - Topo-isomérase IV : Bactéries Gram positif
 - 2 sous-unités : A = *ParC* et B = *ParE*

Les fluoroquinolones

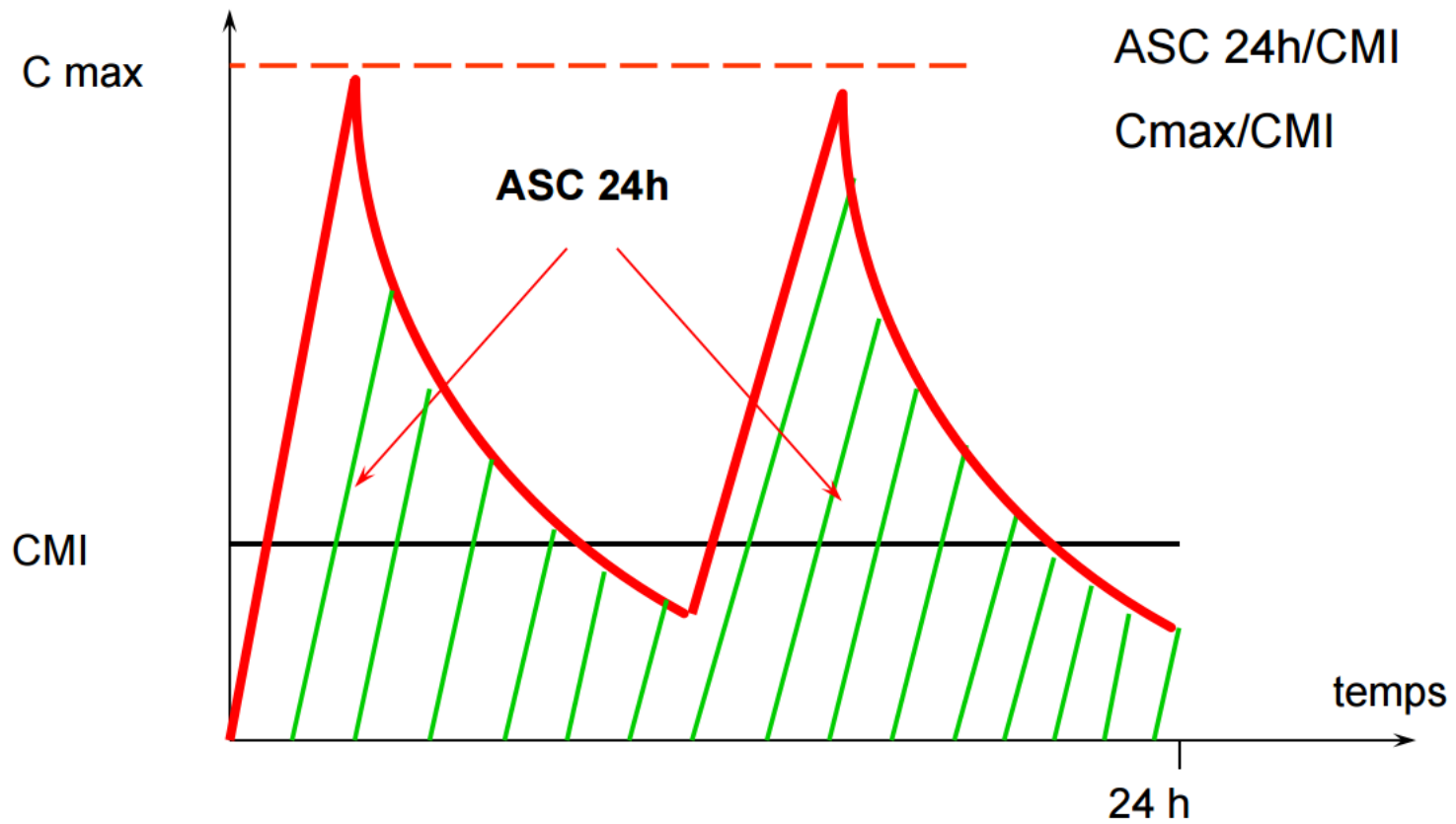
CASFM Mars 2017

Breakpoint

Fluoroquinolones	Concentrations critiques (mg/L)		Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Ciprofloxacine	0.5	0,5	5	26	26	Valable en cas d'utilisation à la posologie maximale (750 mg x 2, voie orale ou 400 mg x 3 en iv).
Lévofloxacine	1	1	5	22	22	Valable en cas d'utilisation à la posologie maximale (500 mg x 2).

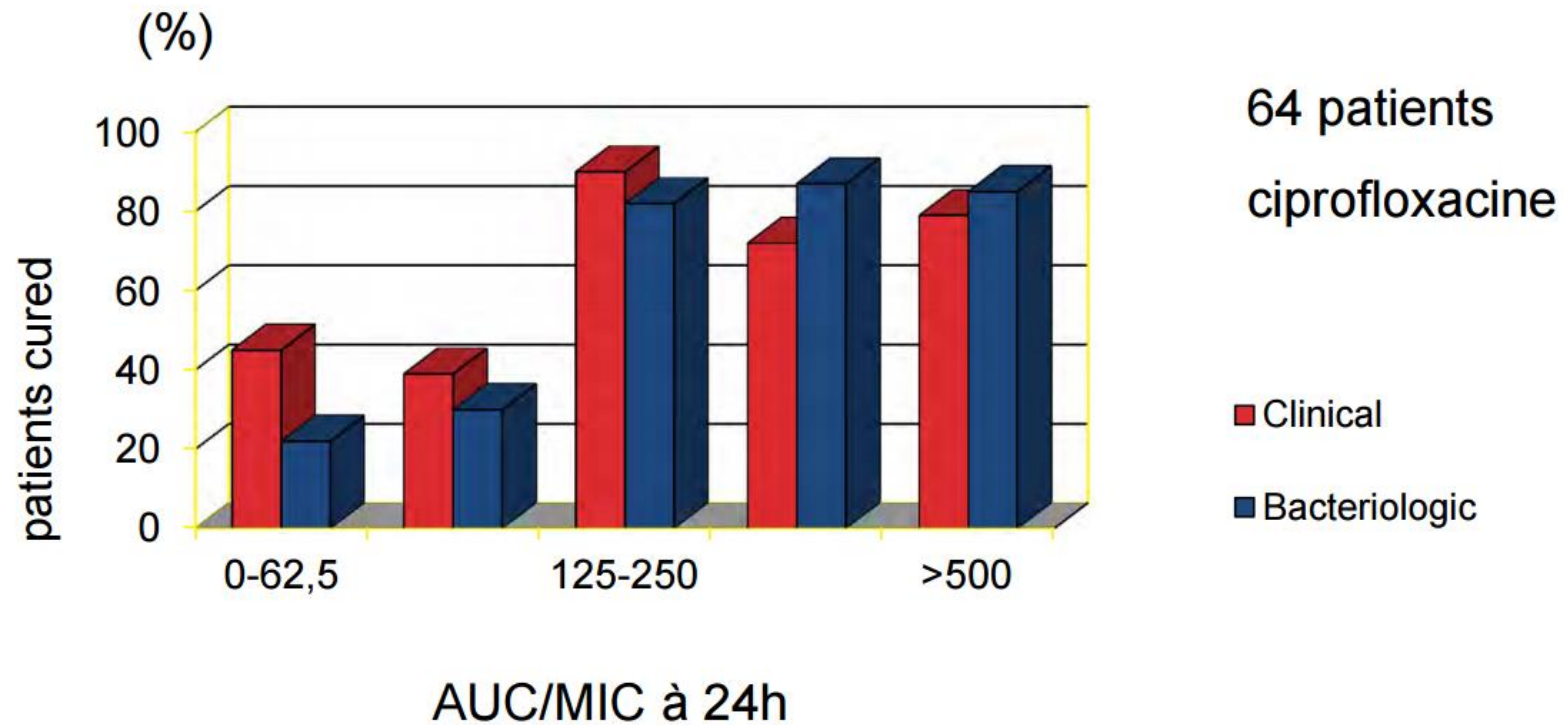
Les fluoroquinolones

Paramètres pharmacodynamiques



Les fluoroquinolones

Relation ASC 24h/CMI et efficacité



Les fluoroquinolones

	Posologie	T ½ vie	Diffusion	Elimination	Précautions	Particularité
Ciprofloxacine CIFLOX®	400 mg x 1 à 2/24h IV 500 mg à 750 mg x 1 à 2/jour PO	4 à 7h	Excellente	Urinaire 50 %	Photosensibilité Tendinopathie Confusion (sujet âgé)	FQ anti-pyo

Problématique des souches « toto-R »

- Impasses thérapeutiques
- Intérêt reconsidéré pour des molécules anciennes : colistine

Les autres...

CASFM Mars 2017

Breakpoint

Divers	Concentrations critiques (mg/L)		Charge du disque (μ g)	Diamètres critiques (mm)		Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S \leq	R $>$		S \geq	R $<$	
Colistine	2	2		Note ^A	Note ^A	A. En raison de l'absence de corrélation CMI/diamètre, il y a lieu de déterminer la CMI de la colistine en cas d'utilisation thérapeutique. La détermination de la CMI doit se faire par microdilution.
Fosfomycine iv ¹						1. Des observations cliniques suggèrent que les infections dues à des souches pour lesquelles la CMI de la fosfomycine est ≤ 128 mg/L (ECOFF) pourraient être traitées avec de la fosfomycine . Les souches qui présentent un diamètre de 6 mm autour du disque fosfomycine chargé à 200 μ g sont catégorisées «résistantes».

La colistine

= Polymixine E

- Mécanisme d'action

- Cible : **membrane externe**

- Interaction électrostatique initiale

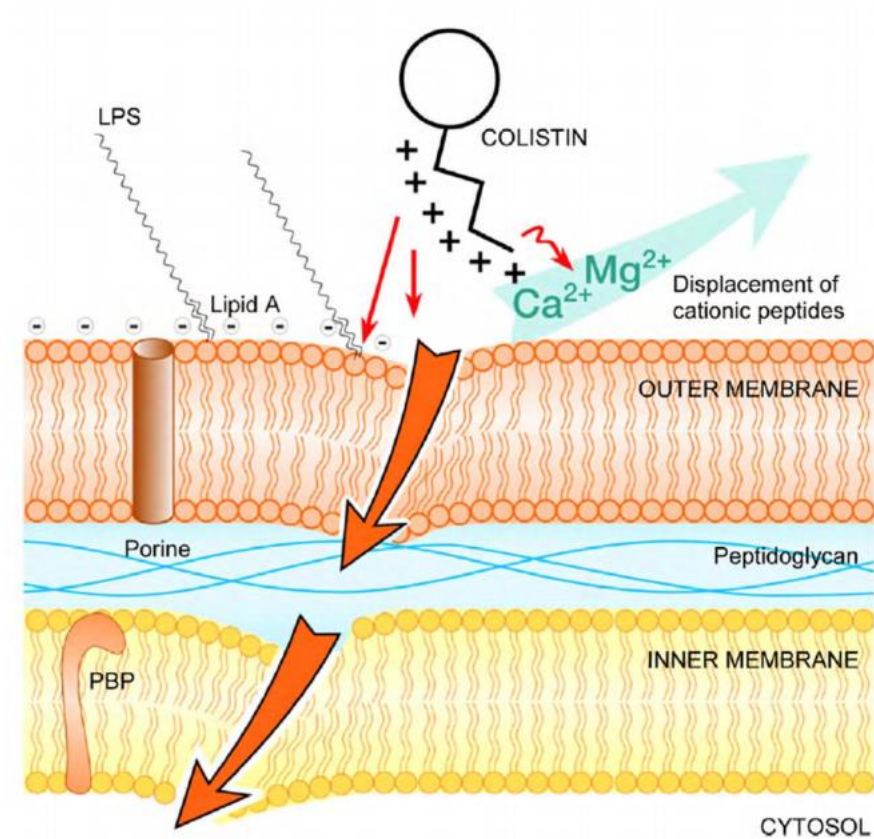
- Polypeptide cationique •
 - LPS anionique

- Déplacement du Mg et Ca

- Déstabilisation du LPS
 - Augmentation de perméabilité de la membrane
 - Fuite du contenu intracellulaire
 - Mort cellulaire

- Activité anti endotoxine

- Liaison et neutralisation du LPS
 - Rôle non prouvé en clinique



Journal of Infection (2014) 69, 1–12

La colistine

- **Bactéricidie** très rapide
- **Concentration dépendante**
- **PK / PD** : C_{max}/CMI ou ASC/CMI ++ (Durdhani AAC 2010)
- **EPA** :
 - Prolongé (in vivo +++) sur *P. aeruginosa* et *Acinetobacter spp*
 - Effet inoculum : net pour *P. aeruginosa*
 - Taux de mutation élevé 10⁶ à Li

JAC 2001, Gunderson AAC 2003

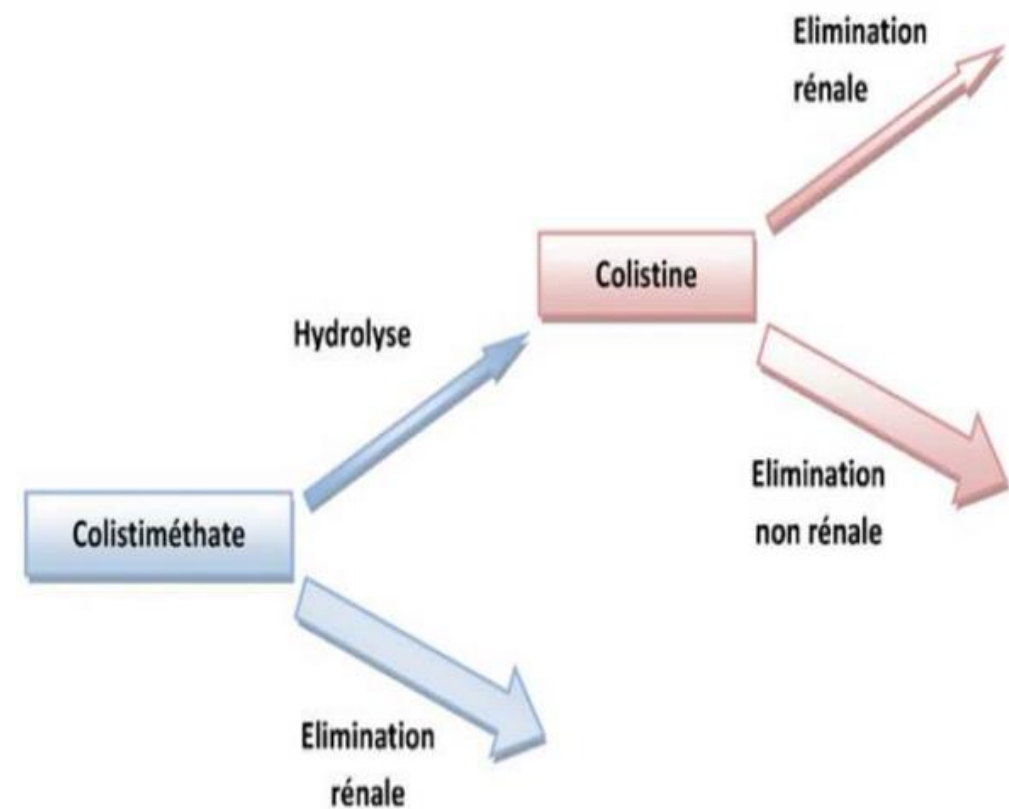
Dudhani ICAAC 2007

Bergen JAC 2008

Bulitta AAC 2010

La colistine

- Pas d'absorption gastro-intestinale
- Colistiméthate est hydrolysé
 - 32 dérivés potentiels
 - Colistine base activée
- 70-80 % excrété par le rein sous forme inchangée
- Pas d'élimination biliaire



La colistine

Posologie

Table 2 Recommended CMS (prodrug) dosages. Adjustments should be tailored to patient characteristics and clinical evolution.

Creatinine clearance ≥ 30 mL/mn OR hemodialysis/hemodiafiltration	
Loading dose of 9 MU	
+	
3 MU t.d.s ^a	Maximum 9 MU per day
OR	
75,000–150,000 U/kg/day in 3 doses	Maximum 12 MU per day
6–12 mg/kg/day in 3 doses	
Creatinine clearance < 30 mL/mn	
Loading dose of 9 MU is optional	
+	
30–50,000 U/kg per dose	
2.5–4 mg/kg per dose	
Clearance ≥ 10 mL/mn	Clearance < 10 mL/mn
1 dose b.i.d.	1 dose per day

^a If intensive care setting: 1st day dose can be delivered in two instalments (i.e. 4.5 MU b.i.d.).

Table 3 Results of *in vitro* studies of synergy against *P. aeruginosa* in various antimicrobial combinations associating colistin.

Author	Year	n	Method	Drug combined	Synergy	Comments	Ref.
Rynn	1999	1	Time-kill	Ceftazidime	100%	At 6 h Combination vs. monotherapy: results not statistically significant	76
				Aztreonam	100%		
				Gentamicin	0%		
				Piperacillin	0%		
				Ciprofloxacin	100%		
Giamarellos-Bourboulis	2003	28	Time-kill	Rifampicin	41.7%	At 6 h	72
Gunderson	2003	2	Time-kill	Ceftazidime	100%	Ciprofloxacin not synergistic	89
Tascini	2004	7	Checkerboard	Rifampicin	14%	71% partially synergistic	74
Time-kill						Successfully tested in patients	
Hill	2005	16	MCBT	Ciprofloxacin	100%	81% in anaerobic conditions	79
				Trimethoprim–sulfamethoxazole	100%	81.3% in anaerobic conditions	
				Ceftazidime	100%	93.8% in anaerobic conditions	
Timurkaynak	2006	5	Checkerboard	Azithromycin	94%	75% in anaerobic conditions	73
				Rifampicin	40%	40% partially synergistic	
				Doxycyclin	0%	60% partially synergistic	
				Meropenem	0%	Indifferent or additive	
				Tachyplestin III	100%	Results confirmed by time-kill method	
Cirioni	2007	2	Checkerboard (Time-kill)	Imipenem	100%		68
Pankuch	2008	51	Time-kill	Meropenem	25%	Subinhibitory concentrations	66
López-Fabal	2008	12	Checkerboard	Rifampicin	0%	16.6% partially synergistic	75
				Azithromycin	8.3%	16.6% partially synergistic	
				Doxycycline	8.3%	66.6% partially synergistic	
Pankuch	2010	25	Time-kill	Doripenem	76%	Subinhibitory concentrations	67
Bergen	2011	2	Time-kill	Doripenem	–	Combination better than monotherapy	65
He	2012	100	E-test	Doripenem	3%	28% additive	69
			Checkerboard	Vancomycin	0%	Intrinsic resistance to combined drug	
Vidaillac	2012	4	Checkerboard	Trimethoprim	0%		78
				Trimethoprim–sulfamethoxazole	0%		
Bozkurt-Guzel	2012	5	Time-kill	Amikacin	100%	At 24 h	80
Samonis	2012	15	E-test	Fosfomycin	13.3%	MDR strains	90

n – number of strains tested.

Ref. – reference.

MCBT – multiple combination bactericidal testing.

In checkerboard method, synergy is defined according to the fractional inhibitory concentration index (FICI) and results were interpreted as follows:

FICI ≤ 0.5 , synergistic; $0.5 < \text{FICI} < 1$, partially synergistic; FICI = 1, additive; $1 < \text{FICI} \leq 4$, indifferent; and FICI > 4 , antagonistic.
 $\text{FICI} = (\text{MIC of drug A in combination}) / (\text{MIC of drug A alone}) + (\text{MIC of drug B in combination}) / (\text{MIC of drug B alone})$.

La colistine

Posologie

Table 2 Recommended CMS (prodrug) dosages. Adjustments should be tailored to patient characteristics and clinical evolution.

Creatinine clearance ≥ 30 mL/mn OR hemodialysis/hemodiafiltration	
Loading dose of 9 MU	
+	
3 MU t.d.s ^a	Maximum 9 MU per day
OR	
75,000–150,000 U/kg/day in 3 doses	Maximum 12 MU per day
6–12 mg/kg/day in 3 doses	
Creatinine clearance < 30 mL/mn	
Loading dose of 9 MU is optional	
+	
30–50,000 U/kg per dose	
2.5–4 mg/kg per dose	
Clearance ≥ 10 mL/mn	Clearance < 10 mL/mn
1 dose b.i.d.	1 dose per day

^a If intensive care setting: 1st day dose can be delivered in two instalments (i.e. 4.5 MU b.i.d.).

Table 3 Results of *in vitro* studies of synergy against *P. aeruginosa* in various antimicrobial combinations associating colistin.

Author	Year	n	Method	Drug combined	Synergy	Comments	Ref.
Rynn	1999	1	Time-kill	Ceftazidime	100%	At 6 h Combination vs. monotherapy: results not statistically significant	76
				Aztreonam	100%		
				Gentamicin	0%		
				Piperacillin	0%		
				Ciprofloxacin	100%		
Giamarellos-Bourboulis	2003	28	Time-kill	Rifampicin	41.7%	At 6 h	72
Gunderson	2003	2	Time-kill	Ceftazidime	100%	Ciprofloxacin not synergistic	89
Tascini	2004	7	Checkerboard	Rifampicin	14%	71% partially synergistic	74
Time-kill						Successfully tested in patients	
Hill	2005	16	MCBT	Ciprofloxacin	100%	81% in anaerobic conditions	79
				Trimethoprim–sulfamethoxazole	100%	81.3% in anaerobic conditions	
				Ceftazidime	100%	93.8% in anaerobic conditions	

Pour certaines souches la coli restaure la sensibilité aux pénèmes

*Ullman ICAAC 2009, Souli AAC 2009, Lim TP ICAAC 2010
Srisupha-Olarn ICAAC 2010, Pankey ICAAC 2010*

Bergen	2011	2	Time-kill	Doripenem	–	Combination better than monotherapy	65
He	2012	100	E-test	Doripenem	3%	28% additive	69
Vidaillac	2012	4	Checkerboard	Vancomycin	0%	Intrinsic resistance to combined drug	78
				Trimethoprim	0%		
				Trimethoprim–sulfamethoxazole	0%		
Bozkurt-Guzel	2012	5	Time-kill	Amikacin	100%	At 24 h	80
Samonis	2012	15	E-test	Fosfomycin	13.3%	MDR strains	90

n – number of strains tested.

Ref. – reference.

MCBT – multiple combination bactericidal testing.

In checkerboard method, synergy is defined according to the fractional inhibitory concentration index (FICI) and results were interpreted as follows:

FICI ≤ 0.5 , synergistic; $0.5 < \text{FICI} < 1$, partially synergistic; FICI = 1, additive; $1 < \text{FICI} \leq 4$, indifferent; and FICI > 4 , antagonistic.
 $\text{FICI} = (\text{MIC of drug A in combination}) / (\text{MIC of drug A alone}) + (\text{MIC of drug B in combination}) / (\text{MIC of drug B alone})$.

La colistine

Restauration sensibilité des pénèmes

**7 souches de *P. aeruginosa* multi-résistantes
(CMI aux carbapénèmes >16 µg/ml)**

- **Pré-exposition à colistine (4-24 µg/ml) pdt 30 min**
- **6/7 souches ont récupéré une sensibilité aux carbapénèmes (CMI ≤4 µg/ml)**
- **Action sur la paroi bactérienne ?**

Ullman ICAAC 2009

En pratique → tester les associations

La colistine

- Toxicité

- **Neurotoxicité**

- **paresthésies**
 - **↘ acuité visuelle**
 - **ataxie**
 - **bloc neuro musculaire**

Rares et réversibles à l'arrêt du traitement

- **Néphrotoxicité**

- **vieilles études: posologies différente, voie IM**
 - **liée au contenu en D-amino acides et acides gras**
 - **nécrose tubulaire par augmentation de la perméabilité membranaire induisant une ↗ de l'influx de cations, d'anions et d'eau**

La fosfomycine

- Mécanisme d'action
 - Inhibe la synthèse des précurseurs du peptidoglycane
 - Etage intra-cytoplasmique
- Bactéricide
- Temps-dépendant

La fosfomycine

- Synergie ?

Synergy of fosfomycin with carbapenems, colistin, netilmicin, and tigecycline against multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, and *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates

G. Samonis · S. Maraki · D. E. Karageorgopoulos ·
E. K. Vouloumanou · M. E. Falagas

Table 3 Synergy of fosfomycin combinations against the isolates studied

Antibiotic in combination with fosfomycin	<i>Klebsiella pneumoniae</i> , all isolates (N=65)	ESBL-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> (N=14)	Serine carbapenemase-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> (N=50)	ESBL-producing <i>Escherichia coli</i> (N=20)	MDR <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (N=15)
Isolates exhibiting synergy, n (%)					
Imipenem	49 (75.4)	11 (78.6)	37 (74.0)	11 (55.0)	7 (46.7)
Meropenem	41 (63.1)	6 (42.9)	35 (70.0)	5 (25.0)	8 (53.3)
Doripenem	43 (66.2)	6 (42.9)	37 (74.0)	6 (30.0)	11 (73.3)
Colistin	19 (29.2)	1 (7.1)	18 (36.0)	3 (15.0)	2 (13.3)
Netilmicin	27 (41.5)	6 (42.9)	21 (42.0)	5 (25.0)	2 (13.3)
Tigecycline	18 (27.7)	3 (21.4)	15 (30.0)	5 (25.0)	2 (13.3)

Abbreviations: ESBL: extended-spectrum β -lactamase; MDR: multidrug-resistant

La fosfomycine

- Synergie ?



Review

The revival of fosfomycin

Argyris S. Michalopoulos*, Ioannis G. Livaditis, Vassilios Gougoutas

Studies dealing with the curative use of fosfomycin in adult patients (intravenous administration)

Study	Patients (n)	Age, mean years	Pathogens	Infection	Combination therapy	Mortality (%)
Alvarez et al. ⁷¹	1	-	<i>Serratia marcescens</i>	Endophthalmitis	Ceftriaxone + amikacin	0
Boulard et al. ⁷²	4	-	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	CSF shunt infection	Aminoglycoside	0
Bureau-Chalot et al. ⁷³	1	-	<i>Stomatococcus mucilaginosus</i>	Spondylodiscitis	Cefotaxime	0
Florent et al. ⁷⁰	72	55	Multiple	Multiple	Multiple	13
Gillard et al. ⁷⁴	8	-	-	Pyogenic discitis	Quinolone ^a	0
Guerin et al. ⁷⁵	1	46	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Prostatitis	Aztreonam	0
May et al. ⁷⁶	7	-	Multiple	Meningitis	Ceftriaxone	-
Meissner et al. ⁶⁹	60	37.4	Multiple	Chronic osteomyelitis	No combination therapy	26.4
Michalopoulos et al. ⁶⁵	11	67.5	MDR <i>Klebsiella pneumoniae</i>	ICU-acquired infection	Multiple	18.2
Mirakhur et al. ³³	15	23	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Cystic fibrosis	Multiple	0
Nakayama et al. ⁷⁷	1	64	MRSA	Toxic shock syndrome	Vancomycin	0
Nissen et al. ⁷⁸	17	-	Multiple	Pneumonia	Ampicillin	6
Ortler et al. ⁷⁹	1	35	<i>Staphylococcus aureus</i>	Wound infection	Cefmenoxime	0
Portier et al. ⁸⁰	16	-	MRSA	Bacteremia; bone/ joint infection/meningitis	Cefotaxime	0
Roualdes et al. ⁸¹	2	-	<i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Staphylococcus capitis</i> , <i>Micrococcus varians</i>	CSF shunt infection	Vancomycin, rifampin	0
Silbermann et al. ⁸²	1	17	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Meningitis	Vancomycin	0
Ueda et al. ⁸³	65	-	Multiple	Multiple	0	46.1
Yamaguchi et al. ⁶⁶	1	64	MRSA	Pneumonia and sepsis	Arbekacin	0
Zink et al. ⁸⁴	1	81	<i>Staphylococcus albus</i>	Ventriculoatrial shunt meningitis	Gentamicin	0

^a Eighteen patients received usually a fluoroquinolone with a beta-lactam or fosfomycin.

La fosfomycine

ATB	Posologie	T ½ vie	Diffusion	Elimination	Précautions	Particularité
Fosfomycine FOSFOCINE®	4 g x 3 à 4/24h IV	IV : 2h	Excellente	Urinaire 99 % (sous forme active)	Trouble hydro électrolytique (Hypernatrémie, Hypokaliémie)	Pas de monothérapie IV

Mono ou bithérapie...

Conclusion : quand faire une bithérapie ?

- **En traitement probabiliste** quand on suspecte *P. aeruginosa*
- **En cas d'infection documentée si :**
 - Infection sévère
 - Foyer difficile d'accès, non ou mal drainé
 - Matériel étranger
 - Biofilm
 - Infection chronique
 - Impossibilité d'utiliser une β -lactamine anti-pyocyanique
 - ET/OU CMI élevées

**Pour le pronostic, probablement.
Mais pour la prévention des résistances...**



Infections à *Pseudomonas aeruginosa* Mono ou bithérapie ? Le point de vue du clinicien

David Bouteille
Maladies Infectieuses et Tropicales – CHU de Nantes
EA3826 : « Thérapeutiques cliniques et expérimentales des infections »

17^{es} JNI Lille, du 7 au 9 juin 2016

1

Merci de votre attention