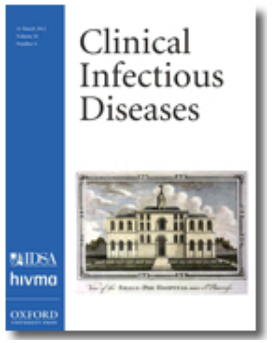
Une pneumonie compliquée

M. Wolff

Hôpital Bichat-Claude Bernard
UFR Paris Diderot, Paris 7

Tunis mars 2017

IDSA GUIDELINE



Septembre 2016

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

Andre C. Kalil,[1,a] Mark L. Metersky,[2,a] Michael Klompas,[3,4] John Muscedere,[5] Daniel A. Sweeney,[6] Lucy B. Palmer,[7] Lena M. Napolitano,[8] Naomi P. O'Grady,[9] John G. Bartlett,[10] Jordi Carratalà,[11] Ali A. El Solh,[12] Santiago Ewig,[13] Paul D. Fey,[14] Thomas M. File Jr,[15] Marcos I. Restrepo,[16] Jason A. Roberts,[17,18] Grant W. Waterer,[19] Peggy Cruse,[20] Shandra L. Knight,[20] and Jan L. Brozek[21]

Recommandations internationales 2017 imminentes

A Torres et coll.

Mr H… 75 ans

Suites post-opératoires compliquées d'une chirurgie cardiaque valvulaire au début mai 2016

1m75 et 76 kg, IMC : 25

Histoire clinique (1)

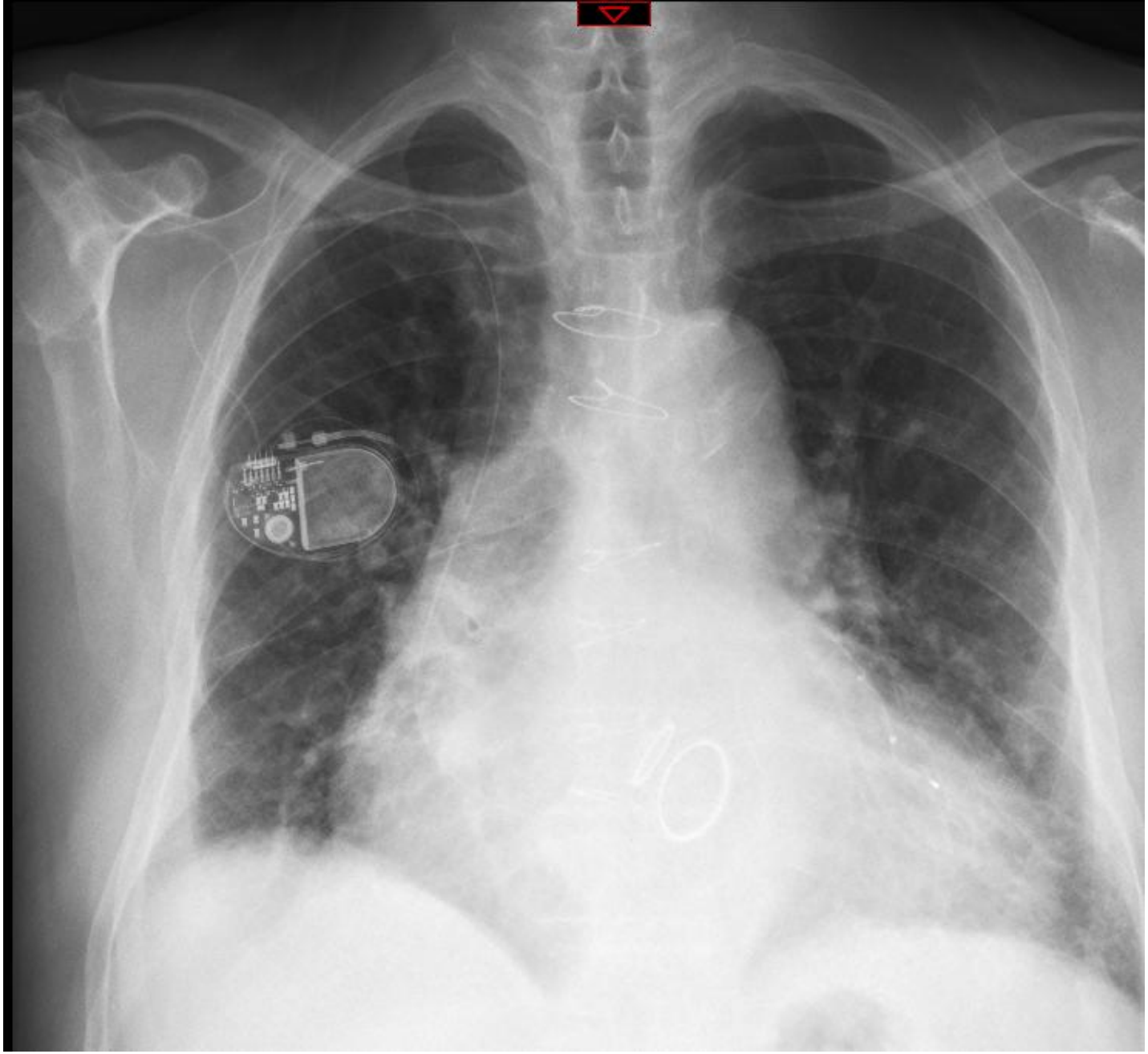
- RAA ancien
- 1993 remplacement mitro-aortique mécanique
- Maladie de l'oreillette (fibrillation auriculaire permanente)

  2015 : pacemaker mono-chambre
- 01/2016, échocardiographie : VG très dilaté, fraction d'éjection : 35 %, hypokinésie globale +++, thrombose OG, prothèse aortique sténosante, dilatation ventricule droit, insuffisance tricuspide moyenne et PAPS à 60 mmHg.

  Coronarographie : coronaires saines

Histoire clinique (2)

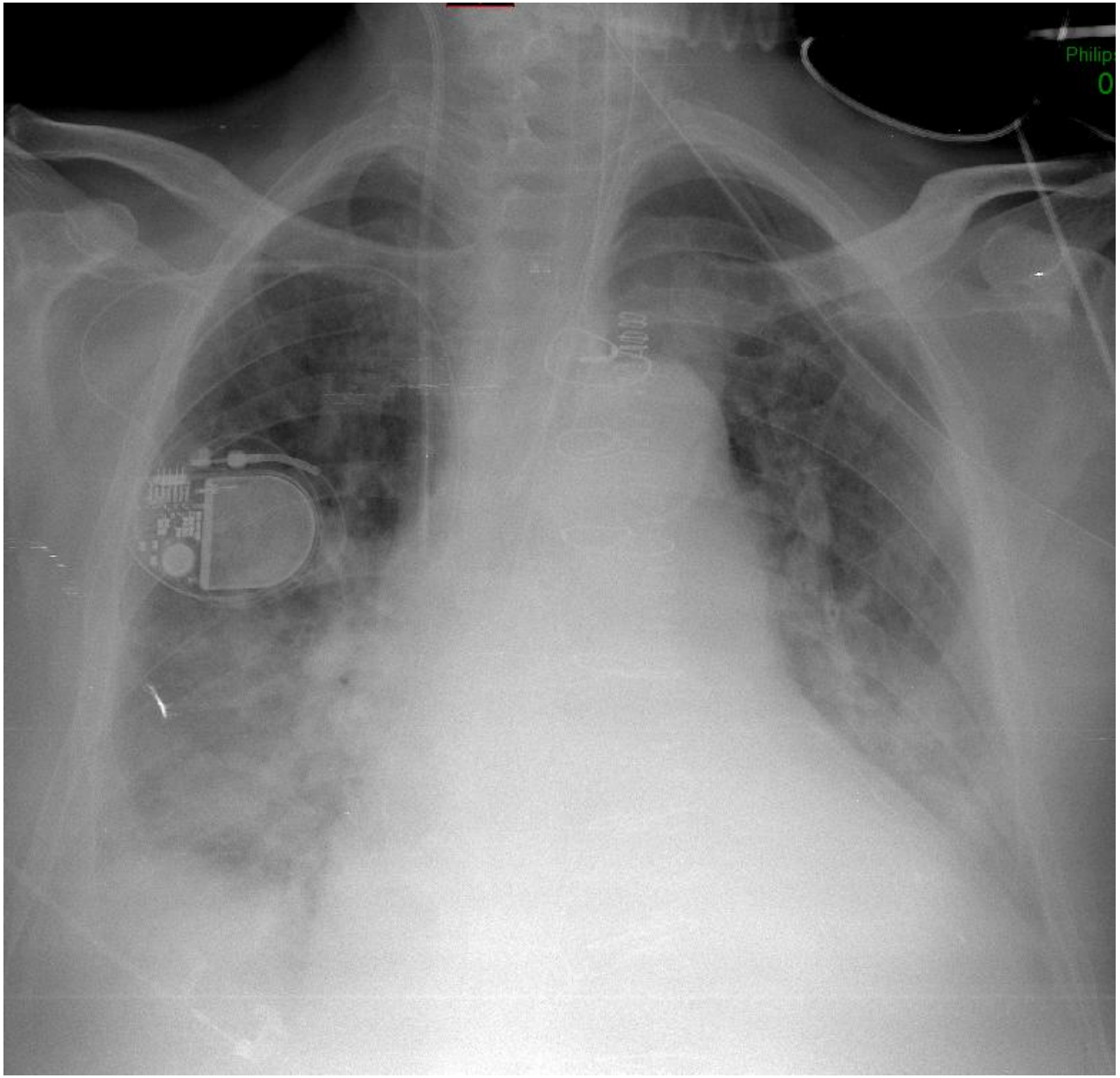
- 2008 : maladie de Horton (sevrée de la corticothérapie)
- 2012 : pneumopathie interstitielle diffuse non documentée
  EFR (2012) : VEMS à 64 %, capacité pulmonaire totale 78 %, DLCO 50 % et trouble ventilatoire obstructif à 63 %
- HTA, Diabète de type II, dyslipidémie
- Insuffisance rénale chronique sur néphro-angiosclérose et néphropathie diabétique : créatinine =170 µmol/l
- Février 2016 : réanimation (10 jours) pour décompensation cardiaque globale + choc hémorragique sur hématome du psoas ► 2 embolisations artérielles ↗ insuffisance rénale
  Acquisition d'une colonisation rectale à *E. coli* BLSE
  PAVM à *E. cloacae*: méropénème puis pipéracilline



RT préopératoire

Les ennuis « commencent »

- Hospitalisé le 28/04/2016
- Le 2/05/16 : RVA et RVM biologiques, annuloplastie tricuspide et pace-maker simple chambre. Temps de CEC 148 min, clampage Ao122 min
- A J3
  - toujours ventilé (non sevrable…), KT artériel, VVC
  - Température: 38°2 C
  - Aspirations trachéales purulentes
  - Leucocytes: 12 000/ mm^3 stable
  - PCT: 4, versus 5 à J1 et 4 à J2
  - Baisse de 20 points de PaO_2/FiO_2: 160 à 140 mmHg
  - Etat hémodynamique stable (pas de vasopresseurs)
  - Créatinine: 200 µmol/ml avec diurèse horaire: 60 ml/h



5 mai 2016

Un LBA est effectué à J3

- Procédure réalisée à 11 h
- Résultat en début d'après-midi de l'examen direct
    - 500 000 cellules/mL
    - 80% de polynucléaires
    - 6% de cellules infectées
    - Assez nombreux bacilles à Gram négatif

Question 1

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

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

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

RFE SRLF/SFAR/SPILF *Juin 2014*

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

Accord faible

Question 2

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

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

Facteurs de risques d'infections à BMR

Présence d'au moins deux des critères suivants[1]:

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

.

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

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

FDR PAVM à BMR: IDSA 2016

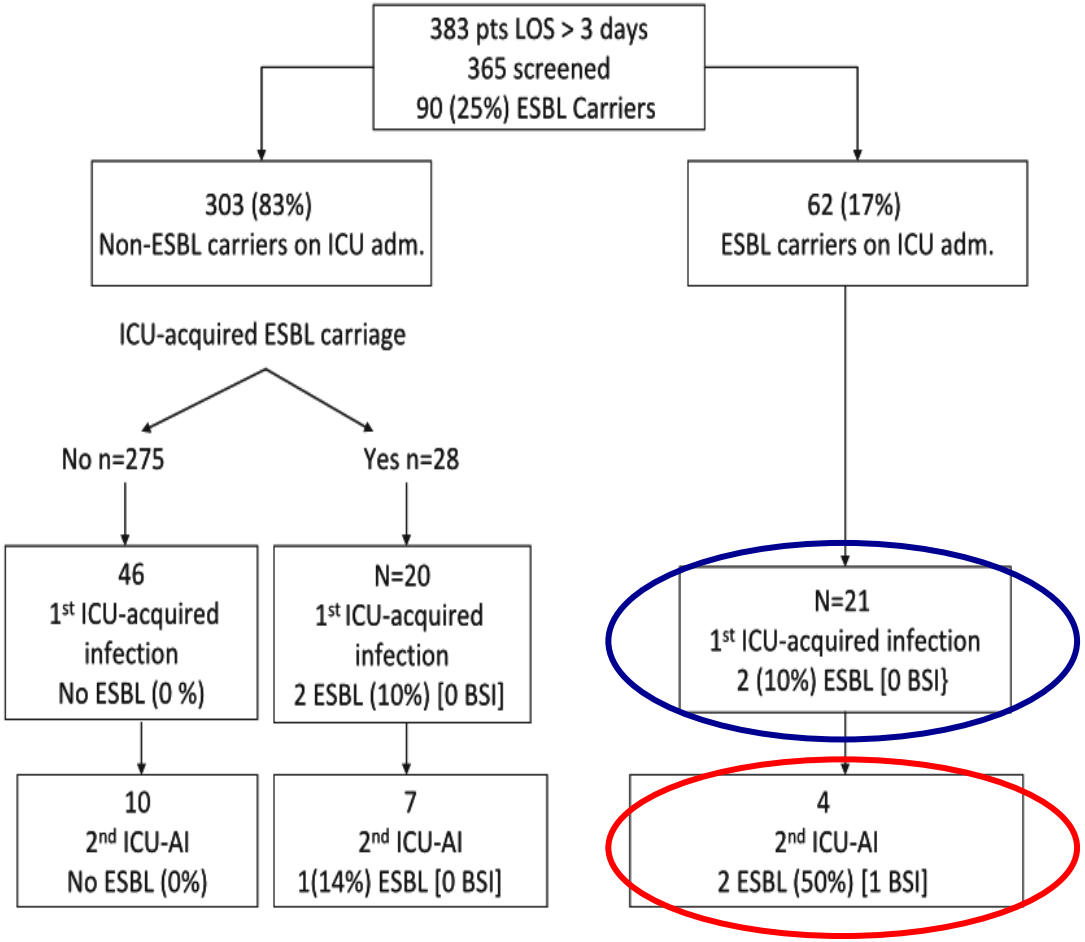
Variables	OR	IC95%
Antibiotiques dans les 90 j	12,3	6,48-23,35
Hospitalisation ≥ 5 j	ND	ND
Choc septique lors de la PAVM	2,01	1,12-3,61
SDRA avant PAVM	2,5	1,14-5,49
EER avant PAVM	2,5	1,14-5,49

Kalil AC CID online july 2016

France Prospectif

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

Infections acquises en ICU



Razazi K ICM 2012 ;38:1769

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

Predictor	3GC-R EB Bacteremia (n = 64 [0.7%])	Any 3GC-R EB Infection[a] (n = 331 [3.5%])	3GC-S EB Bacteremia (n = 709 [7.5%])
	Sensitivity for Outcome		
Prior[b] colonization with 3GC-R EB: 90 d	27 (42)	125 (38)	30 (4)
Prior[b] colonization with 3GC-R EB: 1 y	31 (48)	144 (44)	41 (6)
Prior 2GC or 3GC use: 30 d	15 (23)	85 (26)	61 (9)
Prior FQ use: 30 d	10 (16)	47 (14)	41 (6)
Prior 2GC, 3GC, or FQ use: 30 d	20 (31)	111 (34)	88 (12)
Prior 2GC, 3GC, or FQ use: 90 d	33 (52)	162 (49)	158 (22)
Prior[b] colonization with 3GC-R EB (90 d) or prior 2GC, 3GC, or FQ use (30 d)	32 (50)	172 (52)	107 (15)
Prior[b] colonization with 3GC-R EB (1 y) or prior 2GC, 3GC, or FQ use (90 d)	42 (66)	210 (63)	176 (25)

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

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

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

⬇

Mauvaise sensibilité (maximum 66%)

Rottier WC CID 2015 ;60 :1622

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

Predictor		Any 3GC-R EB Infection[a]	3GC-S EB Bacteremia
Prior[b] colon 3GC-R EB			
Prior[b] colon 3GC-R EB			
Prior 2GC o 30 d			
Prior FQ use: 30 d	10 (16)	47 (14)	41 (6)
Prior 2GC, 3GC, or FQ use: 30 d	20 (31)	111 (34)	88 (12)
Prior 2GC, 3GC, or FQ use: 90 d	33 (52)	162 (49)	158 (22)
Prior[b] colonization with 3GC-R EB (90 d) or prior 2GC, 3GC, or FQ use (30 d)	32 (50)	172 (52)	107 (15)
Prior[b] colonization with 3GC-R EB (1 y) or prior 2GC, 3GC, or FQ use (90 d)	42 (66)	210 (63)	176 (25)

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

VPP

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

ctif (2008

ns à

ec Hc +)

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

⬇

Mauvaise sensibilité (maximum 66%)

Rottier WC CID 2015 ; 60 : 1622

Journal of Antimicrobial Chemotherapy Advance Access published January 10, 2016

J Antimicrob Chemother
doi:10.1093/jac/dkv423

Journal of Antimicrobial Chemotherapy

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

François Barbier[1], Cécile Pommier[2], Wafa Essaied[2], Maïté Garrouste-Orgeas[3], Carole Schwebel[4], Stéphane Ruckly[5], Anne-Sylvie Dumenil[6], Virginie Lemiale[7], Bruno Mourvillier[8], Christophe Clec'h[9], Michaël Darmon[10], Virginie Laurent[11], Guillaume Marcotte[12], Jean-Christophe Lucet[2,13], Bertrand Souweine[14], Jean-Ralph Zahar[15] and Jean-François Timsit[2,8*] on behalf of the OUTCOMEREA Study Group†

- Résultats allant dans le même sens dans une cohorte de16734 pts de réanimation dont 594 (3,5%) sont porteurs : parmi eux 98 (16%) vont faire une infection (43 pneumonies, 50% d'*E. coli*)

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

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

En fait

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

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

Bruyere R CCM 2016; 44: 699

Question 3

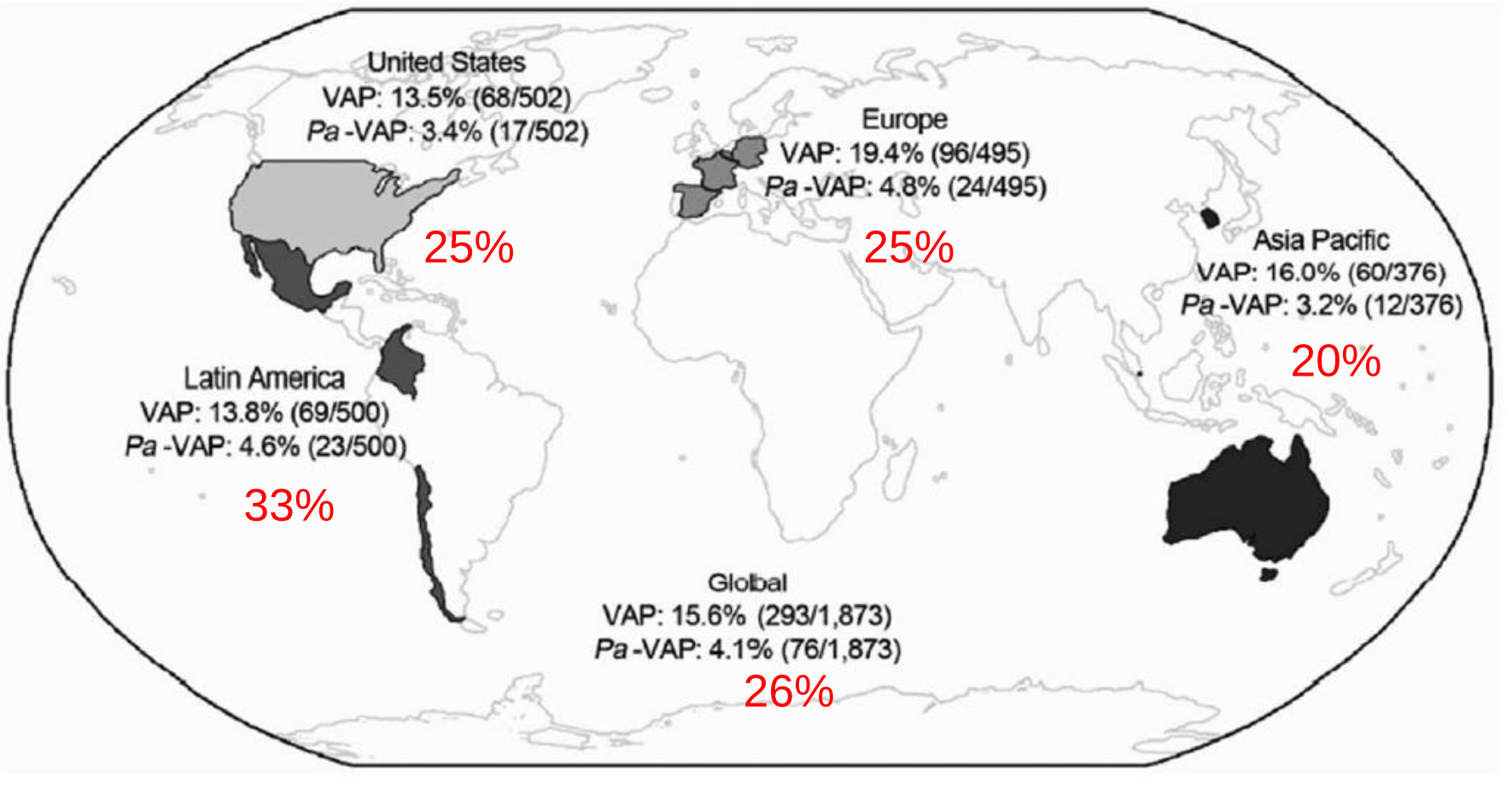
Vous décidez de commencer le jour même : quelle(s) molécule (s)?

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

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

Marin H. Kollef, MD[1]; Jean Chastre, MD[2]; Jean-Yves Fagon, MD[3]; Bruno François, MD[4]; Michael S. Niederman, MD, MACP, FCCP, FCCM[5,6]; Jordi Rello, MD, PhD[7]; Antoni Torres, MD[8]; Jean-Louis Vincent, MD, PhD[9]; Richard G. Wunderink, MD, FACP, FCCP[10]; Kerry W. Go, PhD[11]; Christine Rehm, MD, MBA, FAAP[11]

(*Crit Care Med* 2014; 42:2178–2187)



Risk factors and prognosis of post-operative pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa* following cardiac surgery

	OR	IC95%	p
Antibiothérapie dans les 3 mois	6,66	1,8-25,2	0,005
IGS 2 (/point)	1,1	1,0-1,2	0,003
BPCO	6	1,5-20,3	0,01

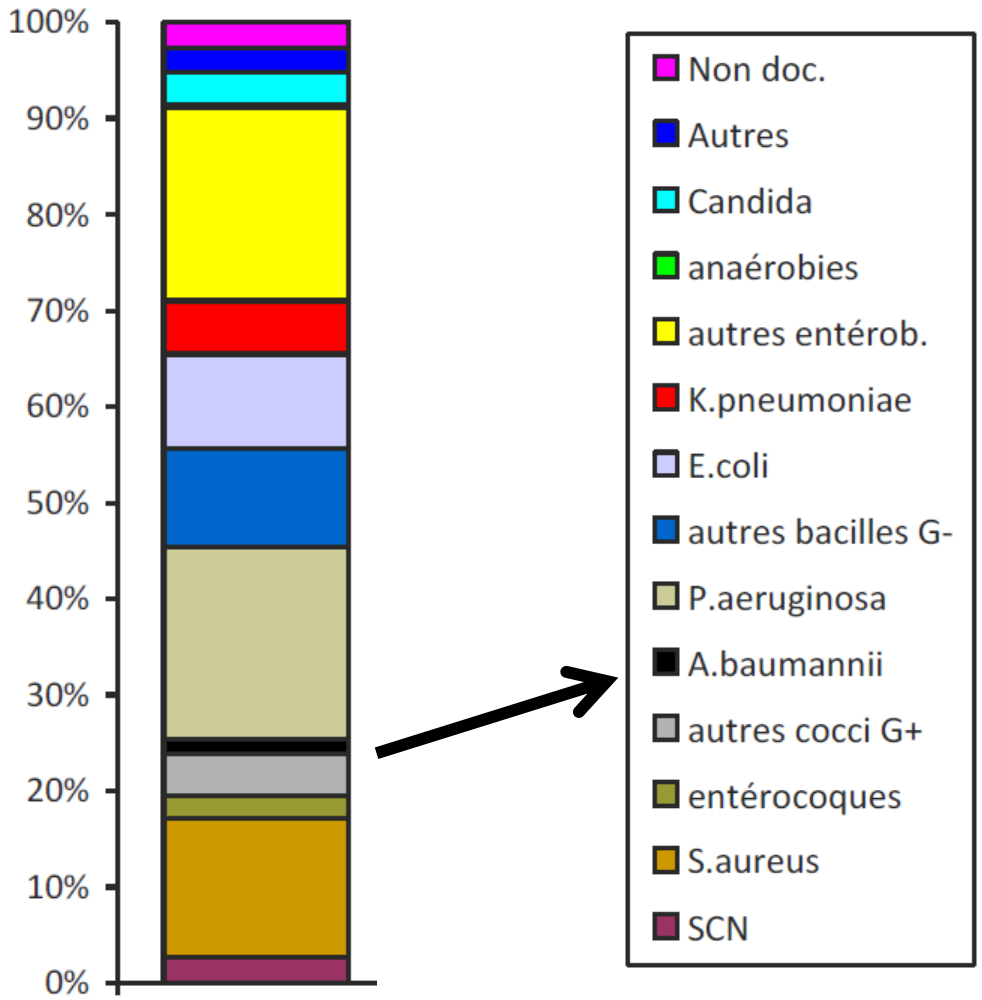
Allou N JAC 2010 doi: 10.1093/jac/dkq030

Question 4

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

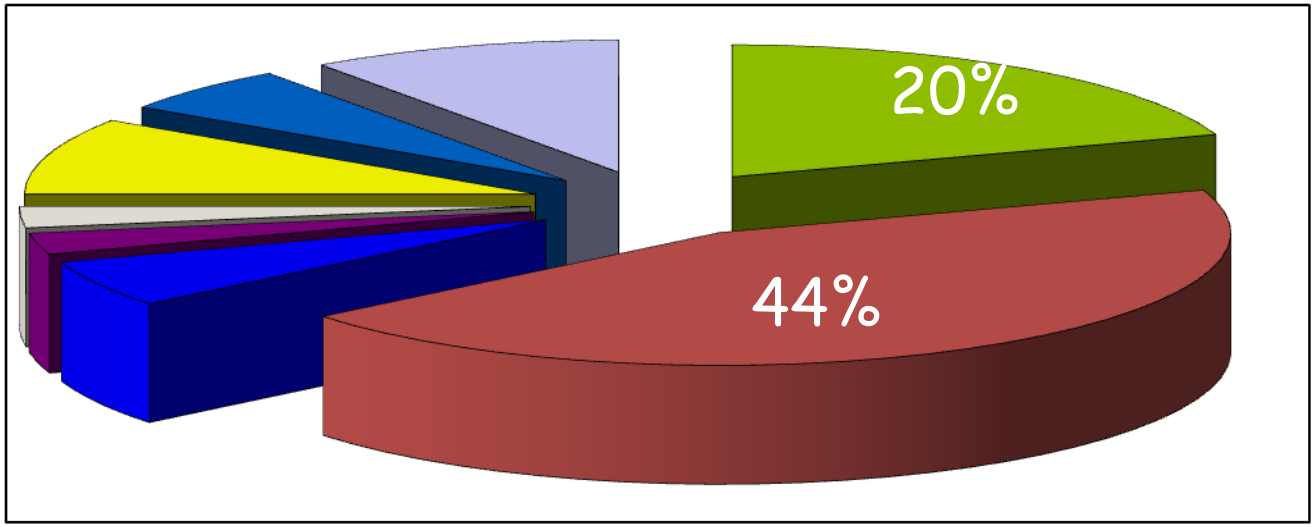
- *Prise en compte… ou non de la colonisation à E. coli BLSE ?*
- *Prise en compte de P. aeruginosa ?*
- *Et Acinetobacter baumannii ?*

Pneumonies nosocomiales: bactéries RéaRAISIN France



PAVM: 141 premiers épisodes

Réanimation médicale Bichat: janvier 2009-juin 2011



E. coli: 14%, *E. cloacae*: 10%, *K. pneumoniae*: 4%, *S. marcescens*: 4%

F. Barbier et al. 2013, Scand J Infect Dis

Pneumonies hospitalières à BGN

	ACURASY[1] VAP: SDRA n= 98	Espagne[2] HAP/VAP n=238	ANSRPRG[3] HAP/VAP n=2554	SENTRY[4] HAP/VAP n=31436
Entérobactéries	35%	19%	23%	26%
P. aeruginosa	34%	18%	19%	22%
A. baumannii	-	1%	22%	7%
S. maltophilia	5%	3%	4%	3%

[1] Forel JM Crit Care 2012, [2] Ferrrer M CID 2010, [3] Chung DR AJRCCM 2011 [4] Jones RN CID 2010

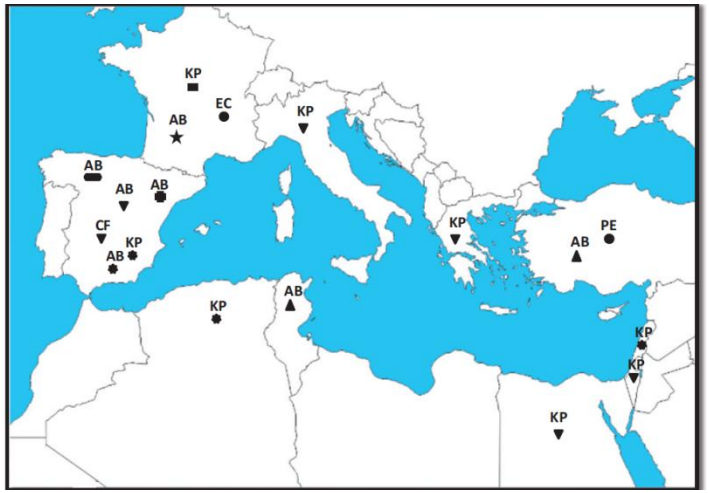
CRITICAL REVIEWS IN MICROBIOLOGY, 2017
VOL. 43, NO. 1, 43–61
http://dx.doi.org/10.3109/1040841X.2016.1160867

Taylor & Francis
Taylor & Francis Group

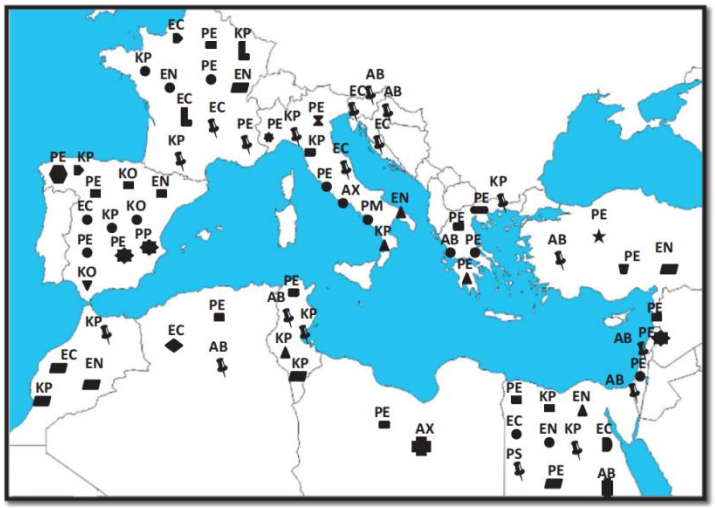
REVIEW ARTICLE

Prevalence and emergence of carbapenemases-producing Gram-negative bacteria in Mediterranean basin

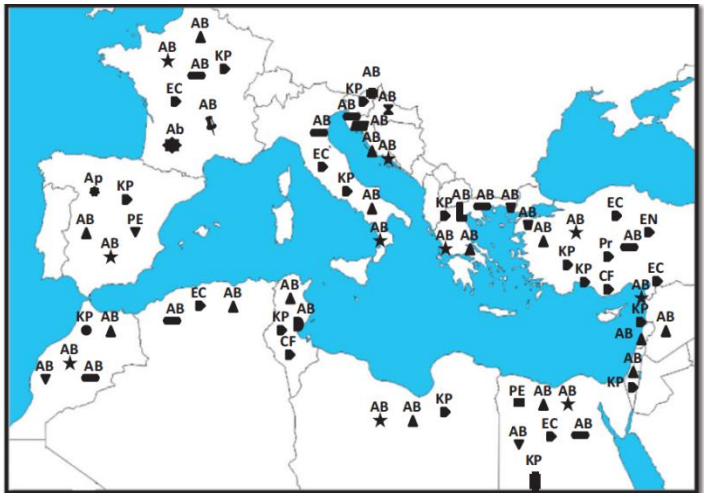
Najla Mathlouthi[a,b,c], Charbel Al-Bayssari[b], Sofiane Bakour[b], Jean Marc Rolain[b] and Chedly Chouchani[a,c]



Classe A



Classe B



Classe D

Question 5

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

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

Quelle β-lactamine en probabiliste ?

Molécule	EBLSE	Commentaires
C3G	Non	Pas *P. aeruginosa*
Ceftazidime	Non	Possibilité de *P. aeruginosa*
Pip/Tazobactam	Ça dépend	Possibilité de *P. aeruginosa*
IMP/MERO	Oui	Et l'épargne alors? D'autant que malade stable. *A. baumannii*
Ceftolozane-Tazobactam	Oui	Pas encore de data PAVM (étude *vs* méropénème)
Ceftazidime-Avibactam	Oui	Non-infériorité dans étude PAVM *vs* méropénème

Question 6

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

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

Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis (Review)

2014

Paul M, Lador A, Grozinsky-Glasberg S, Leibovici L

69 études 7863 patients

Pour la monothérapie

	RR	IC95%
Mortalité		
BL idem	0.97	0,73-1,30
BL#	0.85	0.71-1,01
Toxicité rénale	0,30	0,23-0,39

L'amikacine sauve très souvent la mise si erreur sur la β-lactamine et EBLSE

Tableau 4.23 - *Entérobactéries* productrice de BLSE : évolution de la sensibilité (%) aux principaux antibiotiques.
Table 4.23 - ESBL-producing Enterobacteria: *evolution of the susceptibility (%) to the main antibiotics (réseau AP-HP, 2001-2013)*

Antibiotique *Antibiotic*	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Nombre de souches / *N strains*	(n=149)	(n=220)	(n=238)	(n=271)	(n=487)	(n=453)	(n=744)	(n=829)	(n=955)	(n=1035)	(n=1216)	(n=1260)	(n=1399)
Gentamicine	59,1	57,3	45,4	43,5	51,3	51,5	50,3	49,2	49,5	48,2	48,1	47,1	42,6
Tobramycine	23,5	16,9	26,8	23,0	29,7	29,1	31,2	31,6	35,5	33,6	37,3	34,8	31,6
Amikacine	49,7	56,8	54,2	56,2	58,8	61,7	66,0	69,9	76,9	78,9	81,6	84,6	79,7
Imipénème	99,3	99,5	100,0	95,5	95,5	98,7	99,0	99,1	99,8	99,6	99,4	99,4	99,3
Quinolones classiques / *Classical quinolones*	28,6	13,8	19,7	15,3	16,5	15,3	16,8	18,6	19,8	19,0	21,3	21,3	17,7
Ciprofloxacine	39,6	24,2	27,8	24,8	24,3	22,0	27,2	23,6	25,4	27,6	27,9	24,9	21,6

Enquête durant 2 mois à partir de 2002, et 3 mois à partir de 2005
Study duration: 2 months/year after 2001 and 3 months after 2004

Site Onerba

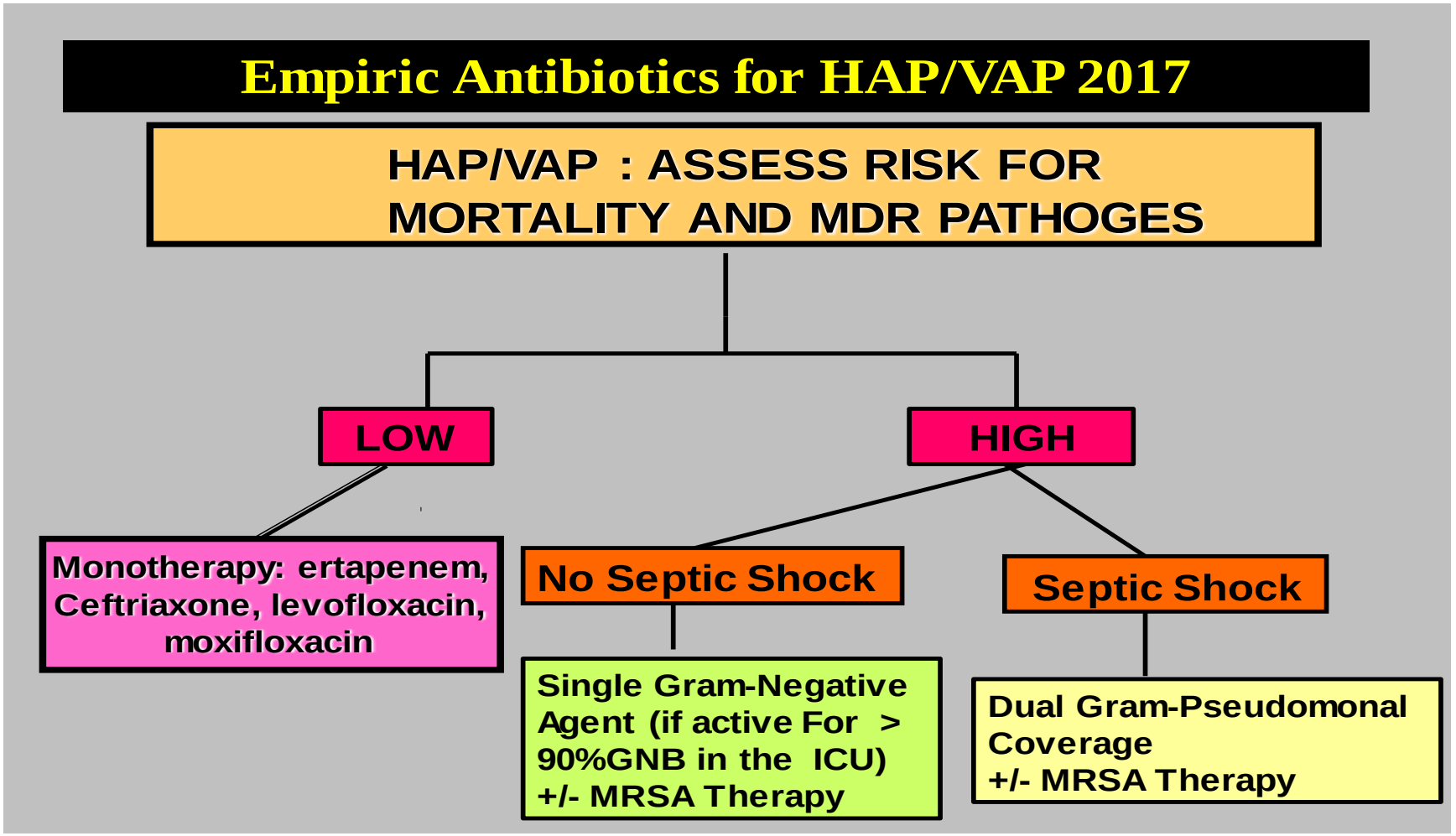
80% de sensibilité
(87% pour *E. coli*)

IDSA GUIDELINE

4. We suggest prescribing 2 antipseudomonal antibiotics

Variables	OR	IC95%
Antibiotiques dans les 90 j	12,3	6,48-23,35
Hospitalisation ≥ 5 j	ND	ND
Choc septique lors de la PAVM	2,01	1,12-3,61
SDRA avant PAVM	2,5	1,14-5,49
EER avant PAVM	2,5	1,14-5,49

Kalil CA CID online july 2016



Recommandations internationales en cours (J. Chastre, Durpi 2017)

Ce qui fut fait et ce que l'on trouva

1) Meropénème : 2 g en IVL puis 1g/8 h
(créatinine 200 µmol/l)

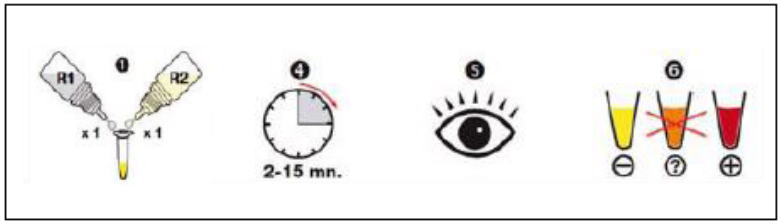
2) H24, donc à J4 de la chirurgie: LBA
   - 10^6 *E. coli* (Maldi-Tof®)
   - β lacta test : négatif

3) H24, dé-escalade pour cefotaxime 1 g x 3
Durée prévue de 8 jours

Tests phénotypiques prédictifs de résistance

Test colorimétrique : β LACTA™ test (Biorad)
→ Prédiction de la résistance aux C3G

● Principe : clivage d'une céphalosporine chromogénique (jaune → rouge) en présence d'enzymes de type BLSE ou AmpC acquises



● Test réalisable sur colonies bactériennes :
- sensibilité de 96% pour *E. coli* et *K. pneumoniae*
- Mais, sens de 67.4% chez Eb. du groupe 3 hyperproductrice d'AmpC

● Test réalisable sur prélèvement :
- Culots urinaires avec Eb productrices de BLSE (Sens 94% Spé 100%)
- Hémocultures positives à BGN (Sens 97% Spé 100%)
  Mauvaise prédiction de la résistance aux C3G chez Eb gr 3 déréprimé

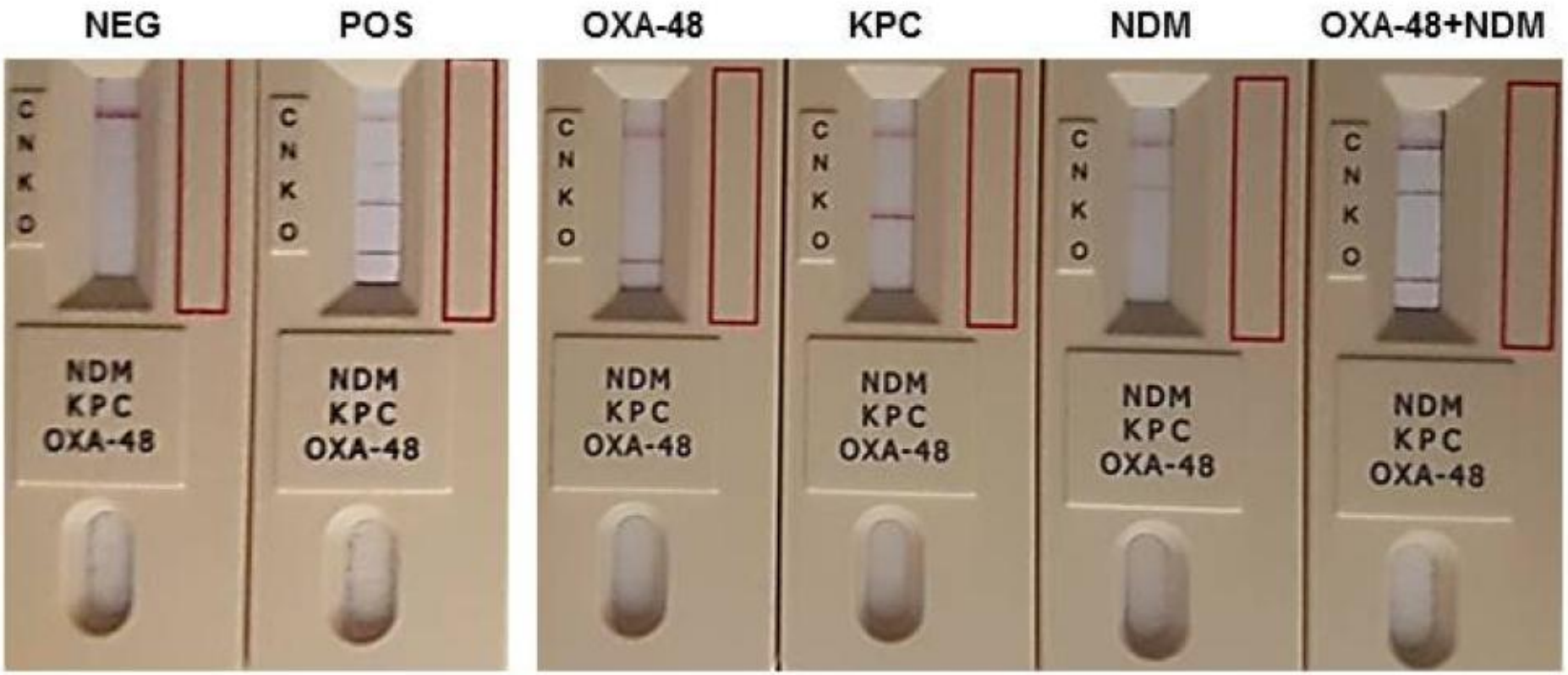
Renvoisé et al, J. Clin Microb., 2013 *Amzalag et al, RICAI 2014*
Gallah et al, J. Clin. Microb, 2014 *Waleski et al, RICAI 2014*

Rapid Detection of Carbapenemases in *Enterobacteriaceae*: Evaluation of the RESIST-3 O.K.N (OXA-48, KPC, NDM) Multiplexed Lateral Flow Assay

JCM Accepted Manuscript Posted Online 1 February 2017
J. Clin. Microbiol. doi:10.1128/JCM.02471-16

David W Wareham[1*,2], Muhd Haziq F Abdul Momin[1]

Immunochromatographie: rapide (15 min) très spécifique, coût faible



E. coli: l'antibiogramme

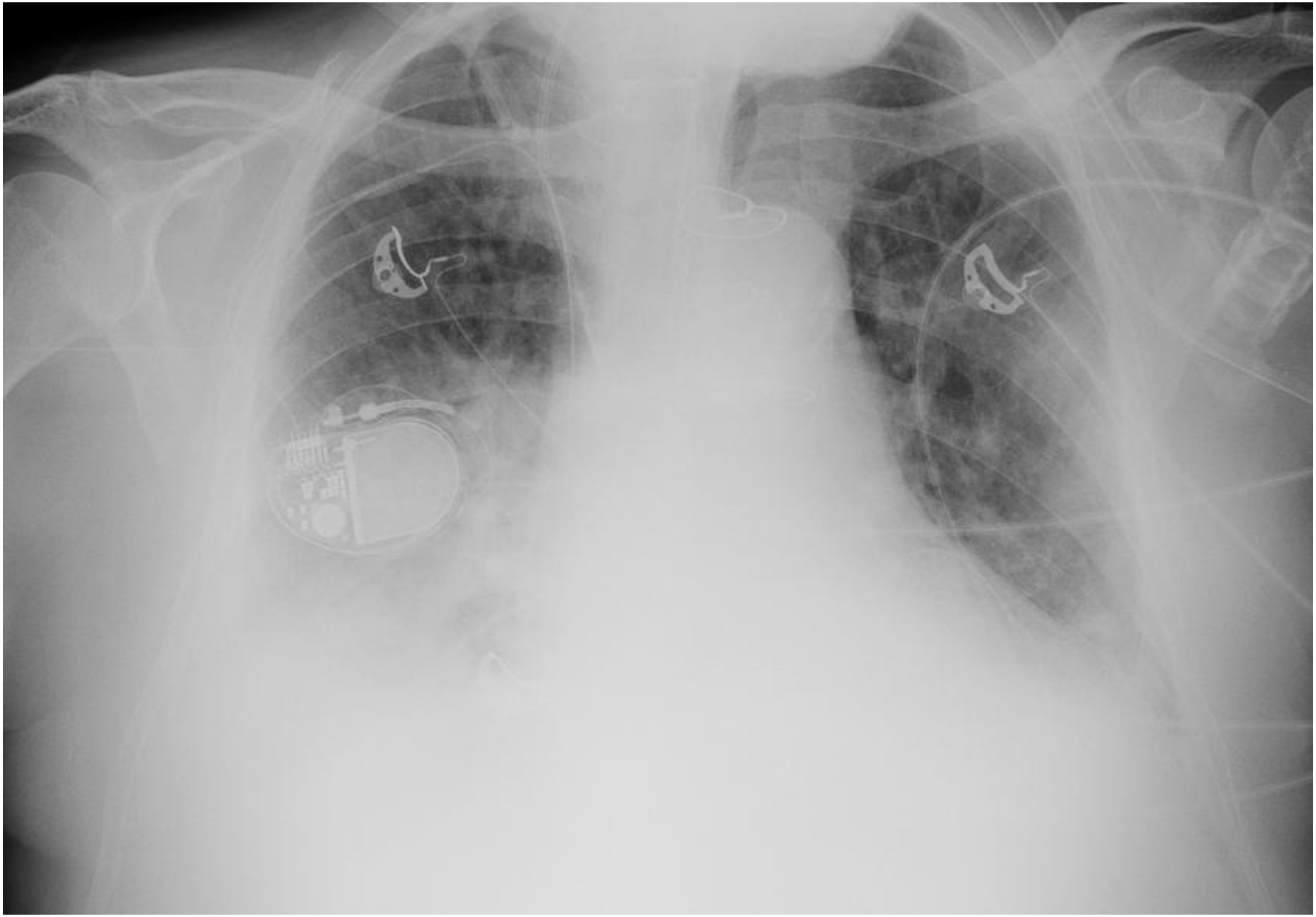
Antibiotiques	
Amoxicilline	R
Amoxicilline/clavulanate	I
Ticarcilline	R
Pipéracilline	R
Pipéracilline/tazobactam	I
Céfotaxime	S
Aztréonam	S
Carbapénèmes	S
Amikacine	S
Ofloxacine/Ciprofloxacine	S
Fosfomycine	S

Pénicillinase haut niveau

La situation s'améliore et puis…

- Retour à l'apyrexie en 48 h, normalisation des GB et baisse progressive de la PCT
- Arrêt du céfotaxime après 8 jours de traitement
- Tentatives infructueuses de sevrage de la VM
- 3 jours après l'arrêt des antibiotiques :
  - dégradation respiratoire franche
  - état de choc ➔ noradrénaline: 2 mg/h

- Nouveau LBA réalisé à 12 h
- Résultat en début d'après-midi de l'examen direct
  - 600 000 cellules/mL
  - 85% de polynucléaires
  - 7% de cellules infectées
  - Assez nombreux bacilles à Gram négatif



15 mai 2016

Question 7

1) Quelle β-lactamine parmi ces molécules?
   - Pipéracilline-tazobactam
   - Cefépime
   - Ceftazidime
   - Imipénème
   - Méropénème
   - Ertapéneme

2) Vous utilisez une mono ou une bithérapie et dans ce cas par quelle molécule?

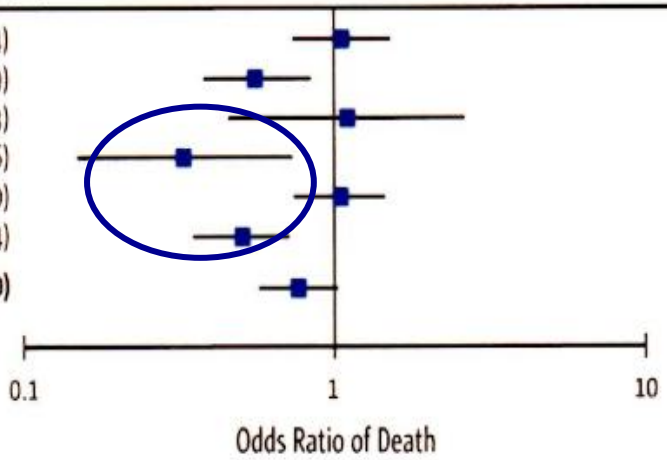
Car choc…. mais

Les critères de choix

	EBLSE	Entérobactéries AmpC	*P. aeruginosa*	*A. baumannii*
Pip/Taz	+/-	+/-	++	-
Céfépime	+/-	++	++	-
Ceftazidime	-	-	++	+/-
IMP/MER	++	++	++	++ mais ABRI
ERTA	++	+	-	-

Combination antibiotic therapy vs monotherapy: meta-analysis of 12 studies

Group	Monotherapy Mortality (%)	Combination Therapy Mortality (%)	Odds ratio	I^2 (%)	P-value
Non-shock	86/680 (12.6)	96/666 (14.4)	1.06 [0.73–1.52]	13.7	.7721
Shock	96/188 (51.1)	177/422 (41.9)	0.56 [0.39–0.83]	0.8	.0043
Non-critically ill	23/313 (7.3)	35/339 (10.3)	1.10 [0.46–2.60]	45.3	.8321
Critically ill	32/64 (50.0)	34/128 (26.6)	0.33 [0.15–0.74]	0	.0067
Non-shock/Non-critically ill	109/993 (11.0)	131/1005 (13.0)	1.06 [0.76–1.47]	19.1	.7178
Shock/Critically ill	128/252 (50.1)	211/550 (38.4)	0.51 [0.36–0.72]	0	.0002
Overall	**237/1245 (19.0)**	**342/1555 (22.0)**	**0.76 [0.57–1.02]**	**33.8**	**.0622**



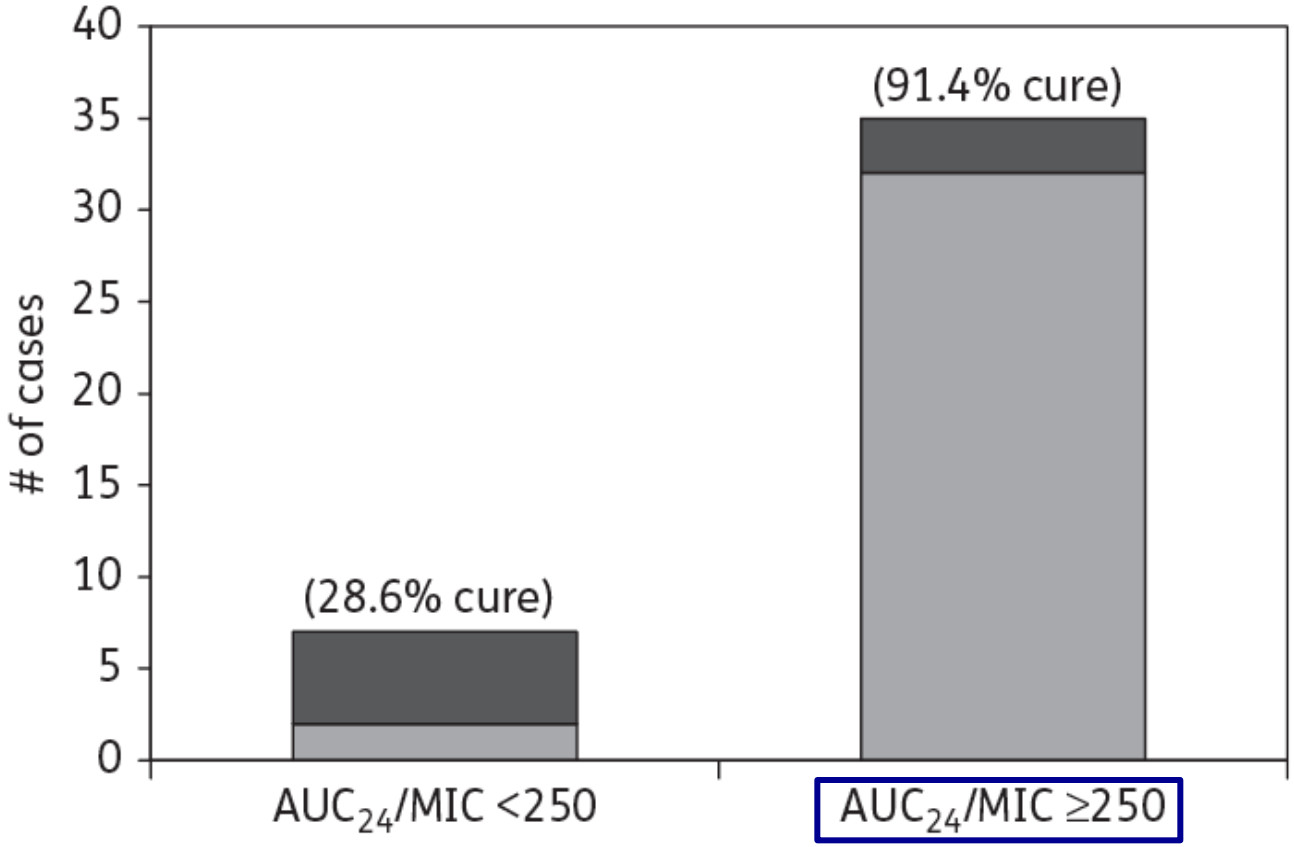
Kumar A Crit Care Med 2010

Aminoside, ciprofloxacine, colistine?

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

Support for higher ciprofloxacin AUC_{24}/MIC targets in treating Enterobacteriaceae bloodstream infection

Sheryl A. Zelenitsky[1,2]* and Robert E. Ariano[1,2]

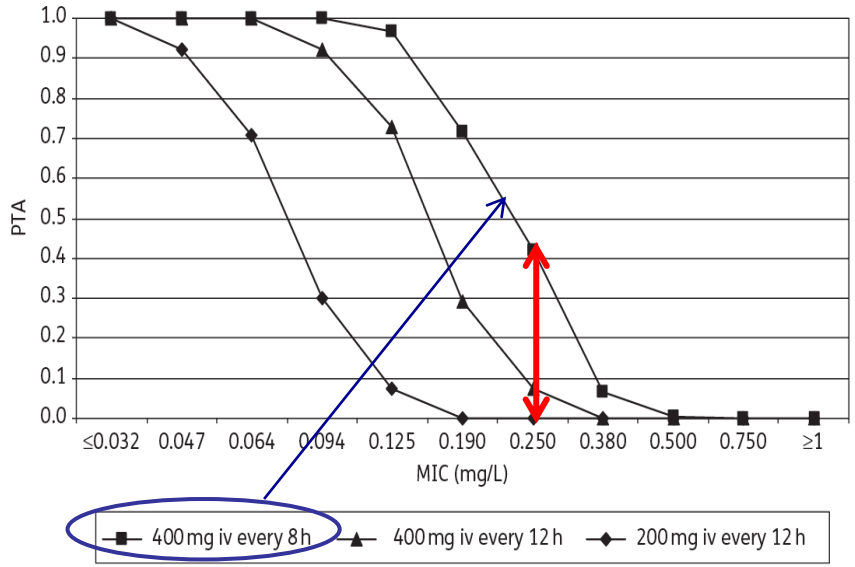


JAC 2010;65: 1725

Support for higher ciprofloxacin AUC_{24}/MIC targets in treating Enterobacteriaceae bloodstream infection

Sheryl A. Zelenitsky[1,2]* and Robert E. Ariano[1,2]

Probabilités d'atteindre AUC/CMI > 250 stratifiées sur la CMI (Monte Carlo 5000 pts)



Avec 400 mg/8 h : objectif atteint dans < 50 % des cas si CMI = 0,25

P.aeruginosa **:**

CMI 50% : 0,25 mg

CMI 90% = 2 mg/l

Nécessité de mesurer la CMI (le plus souvent non fait)

JAC 2010;65: 1725

Ce qui fut fait et ce que l'on trouva

1) Meropénème: 2 g h en 30 min puis 1g/8 h
   + amikacine: 25 mg/kg: 1 dose (pic : 50 mg/L)

Bactéricidie concentration dépendante

1ères études

Clinical Response to Aminoglycoside Therapy: Importance of the Ratio of Peak Concentration to Minimal Inhibitory Concentration

Moore, J Infect Dis 1987

- Evaluation de la cible optimale de C_{max}/CMI
- 236 patients, infection à BGN
- Amikacine 8mg/kg, Genta/Tobra 2mg/kg

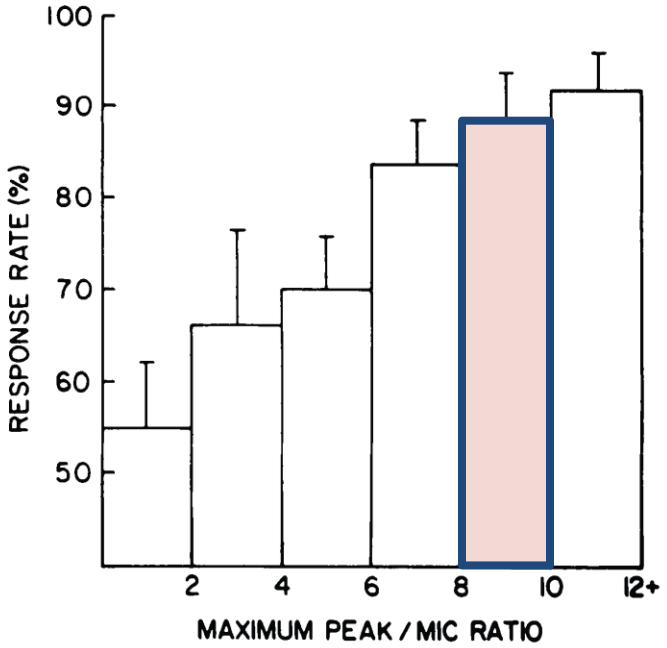


Table 4. Association between maximal peak/MIC ratio and relative odds of clinical response to aminoglycoside therapy.

Maximal peak/MIC (μg/ml)	Relative odds	95% confidence interval
<2	1.00	
2 to <4	1.63	.84, 3.16
4 to <6	1.83	1.09, 3.03
6 to <8	4.35	2.53, 7.46
8 to <10	6.49	3.56, 11.82
≥10	8.41	4.62, 15.33

Choix de la dose – Etude PEAK MIK

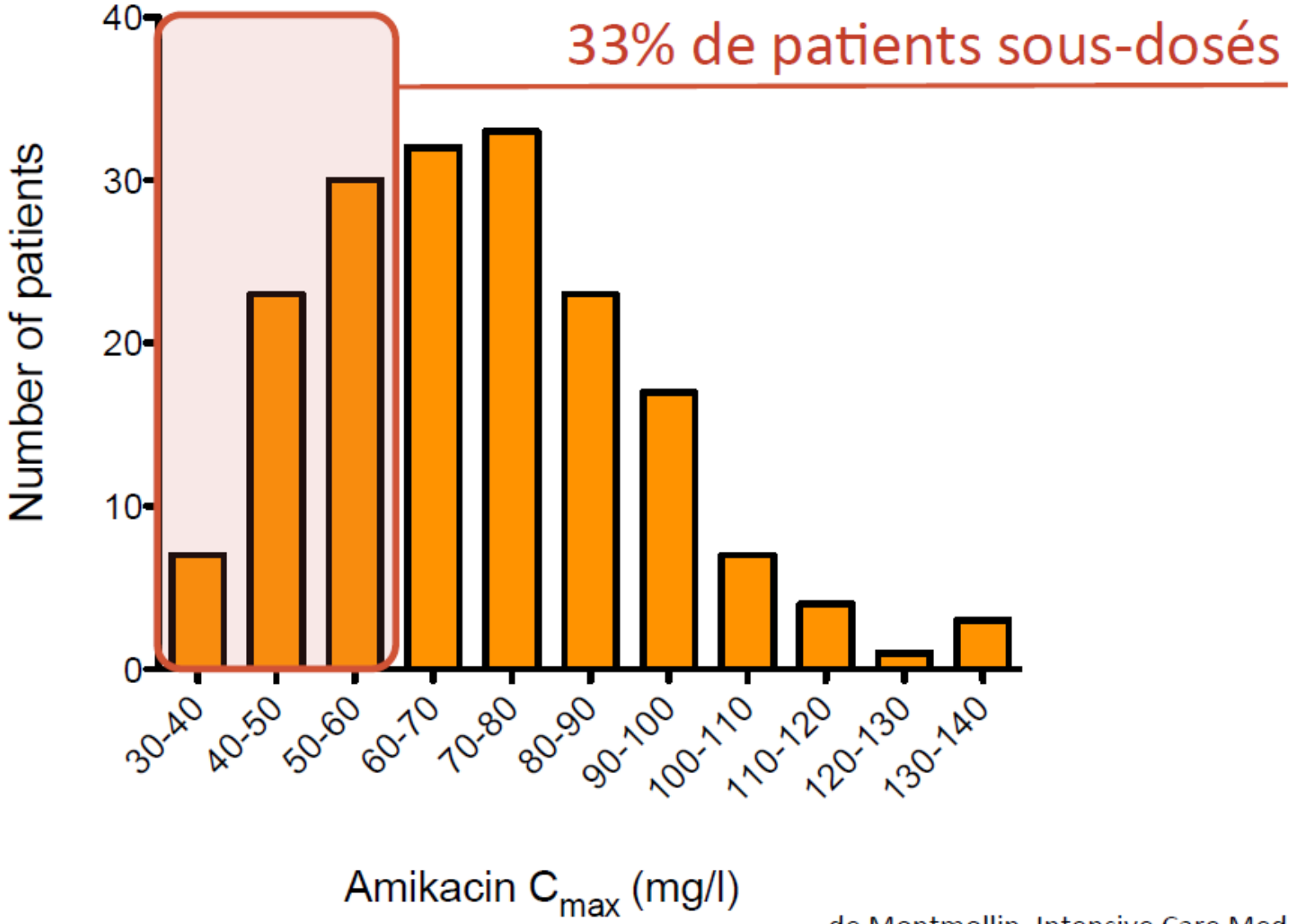
Etienne de Montmollin
Lila Bouadma
Nathalie Gault
Bruno Mourvillier
Eric Mariotte
Sarah Chemam
Laurent Massias
Emmanuelle Papy
Florence Tubach
Michel Wolff
Romain Sonneville

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

Intensive Care Med (2014) 40:998–1005

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

Choix de la dose – Etude PEAK MIK

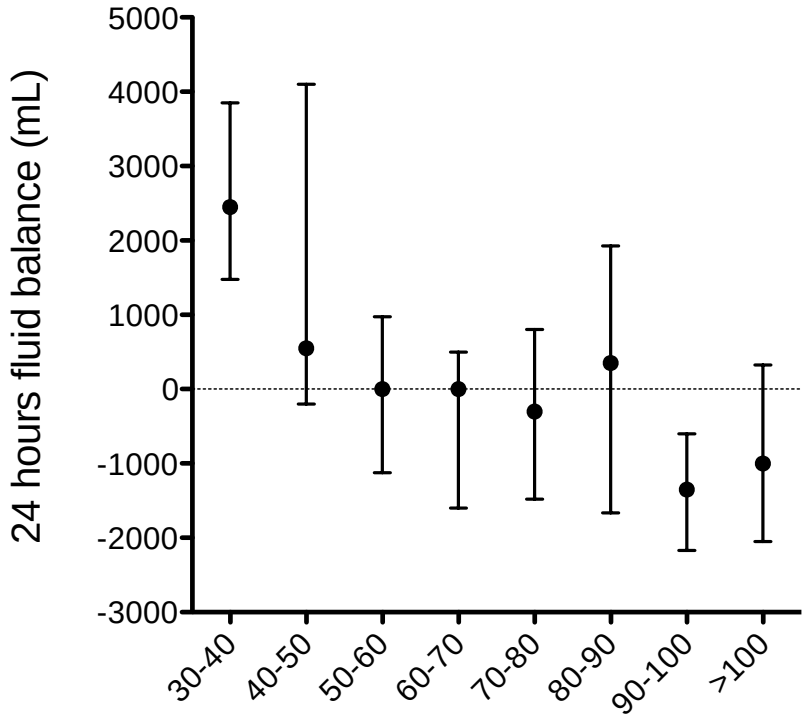


de Montmollin, Intensive Care Med 2014

Choix de la dose

- **Facteurs de risque de sous-dosage identifiés**

- **BMI < 25 kg/m2**
- **Bilan entrées-sorties des 24h positif**



de Montmollin, ICM 2014

Choix du poids pour le calcul de dose

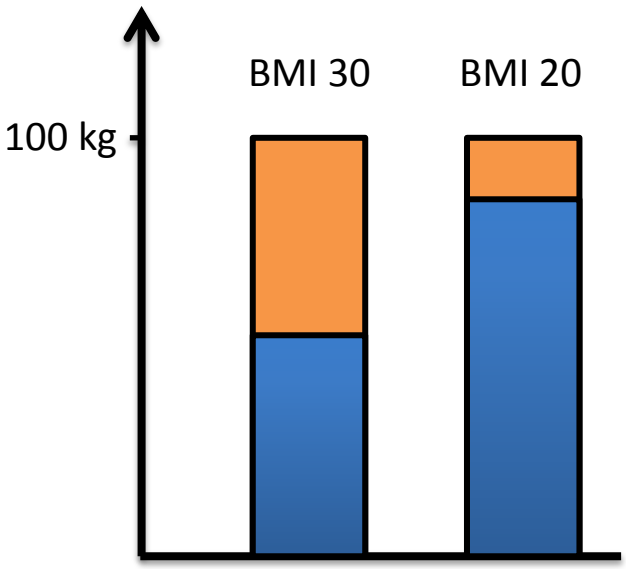
TBW – Total Body Weight

Avantages

- Mesure simple
- Prise en compte des œdèmes

Inconvénients

- Surestimation du Vd chez les patients obèses



76 kg x 25mg
= 1900 mg

Masse grasse

Masse maigre
= Vd aminoside

BMI	C_{max} ≥ 64µg/L
<20	54%
20-25	64%
25-30	83%
>30	89%

Taccone, Crit Care 2010

Choix du poids pour le calcul de dose

ABW – Adjusted Body Weight

Avantages

- Anticipation des variations de Vd dans les extrêmes de poids

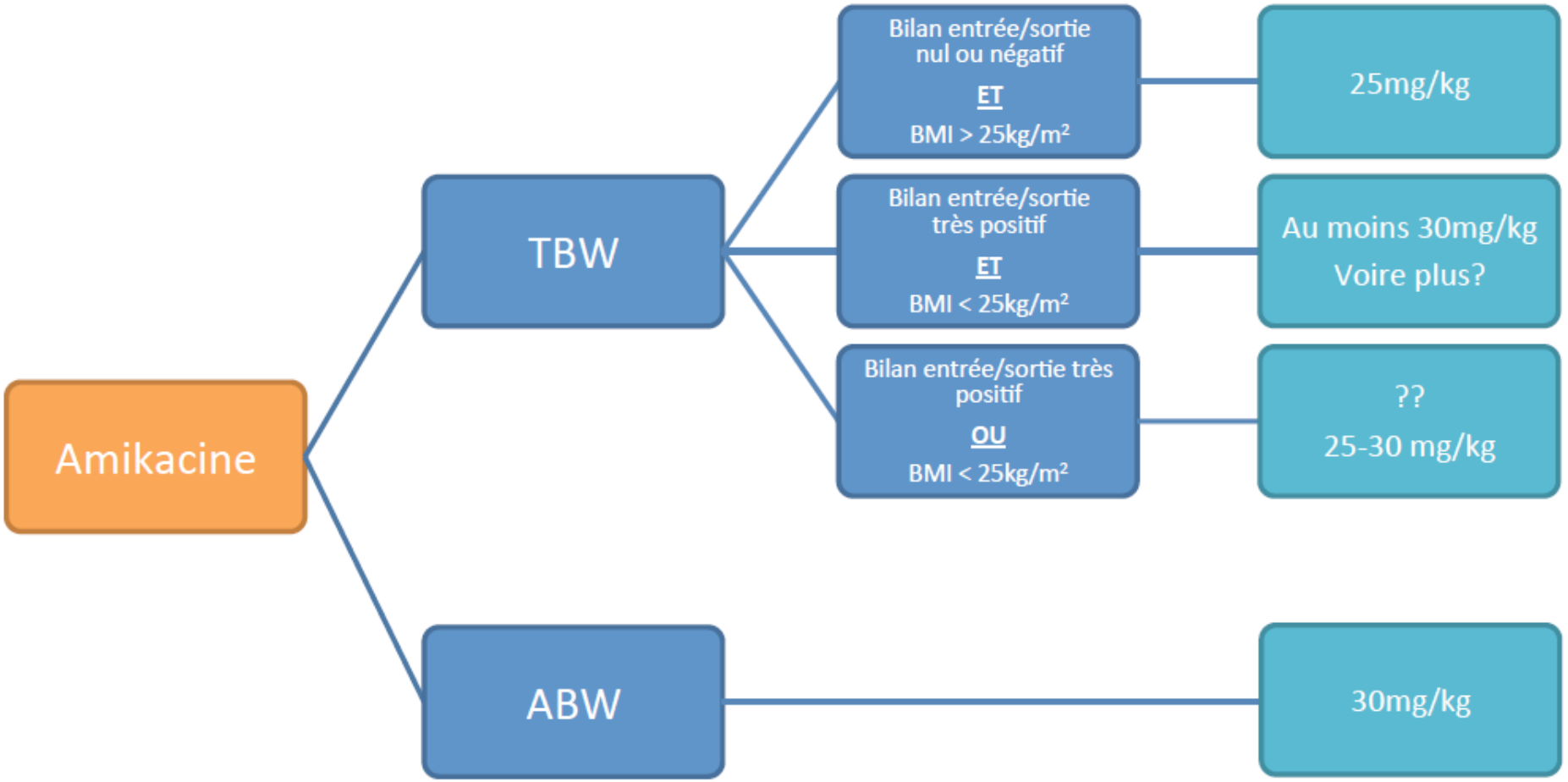
Inconvénients

- Calcul + complexe
- Précision de l'IBW à relativiser
  - 30% du tissus adipeux est de l'eau
  - 20-40% de l'excès de masse est sous forme de masse maigre
- Obèses :↘ ou ↗Qc et ↗ vol plasmatique
- Non validé chez les patients de réanimation
- Pas de prise en compte des oedèmes

Pour les aminosides

- ABW = IBW + 0.4 (TBW-IBW)

Choix de la dose - synthèse



Choix de la dose

Perspectives – Monter toujours plus les doses?

- **Très hautes doses**
- **15 patients avec BGN MDR**
  - Aminoside, dose titrée pour C_{max}/CMI >8, administration quotidienne
  - Association systématique d'une CVVHDF haut debit
  - 2ème ligne après échec antibiothérapie comprenant coli et/ou tigecycline

Table 3. Characteristics of aminoglycoside dosing

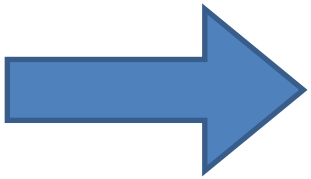
Drug	Initial dose (mg/kg)	Maximal daily dose (mg/kg)	Initial peak (mg/L)	Number of patients with optimal C_{peak}/MIC on day 1	Total dose (mg)
Amikacin ($n=11$)	29 (25–37)	29 (26–67)	77 (66–89)	8	22 500 (14 250–37 875)
Gentamicin ($n=3$)	11 (10–18)	13 (11–18)	27 (21–39)	2	14 400 (7900–16 800)
Tobramycin ($n=1$)	16	20	15	0	12 480

Brasseur, JAC 2016

Choix de la dose

Perspectives – Monter toujours plus les doses?

- **Très hautes doses**
- **15 patients avec BGN MDR**
  - Aminoside, dose titrée pour C_{max}/CMI >8, administration quotidienne
  - Association systématique d'une CVVHDF haut débit
  - 2ème ligne après échec antibiothérapie comprenant coli et/ou tigecycline



- Réponse clinique favorable 8/15 (53%)
- Pas de toxicité rénale chez les survivants – à voir...
- Ototoxicité non évaluée

Brasseur, JAC 2016

Ce qui fut fait et ce que l'on trouva

1) Meropénème: 2 g h en 30 min puis 1g/8 h
   + amikacine: 25 mg/kg: 1 dose (Pic : 50 mg/L)

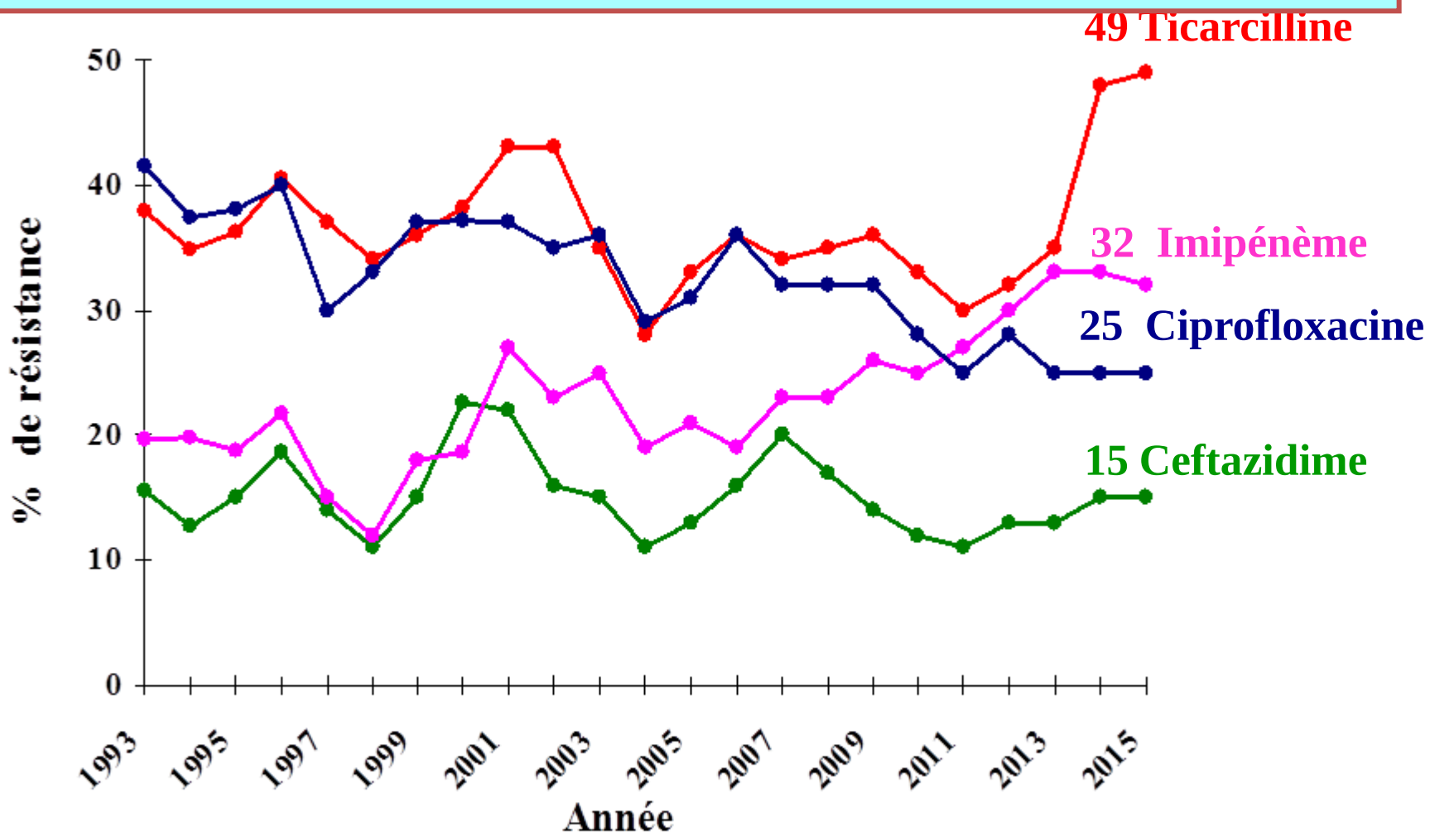
2) H24, résultats du LBA
   - 10^6 *P. aeruginosa* (Maldi-Tof®)

Question 8

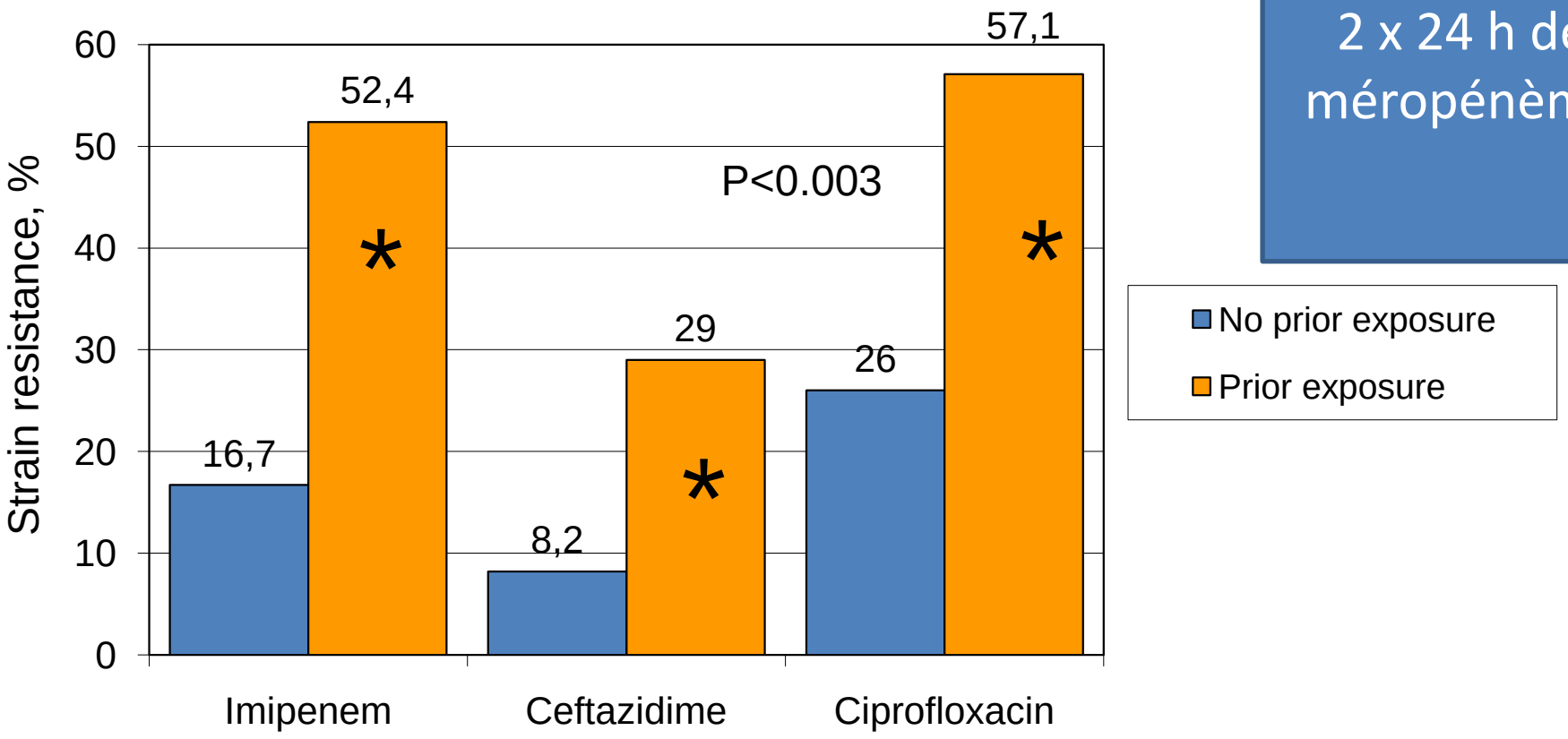
Quelle molécule « mère » ?

Sensibilité globale des souches de *P. aeruginosa* Bichat- Claude Bernard

Changement de la résistance à la ticarcilline : artefact du à un changement de disques d'antibiogramme



Crude Risk of Resistance to an antibiotic after exposure to that same antibiotic in 135 episodes of *P. aeruginosa* VAP



2 x 24 h de méropénème

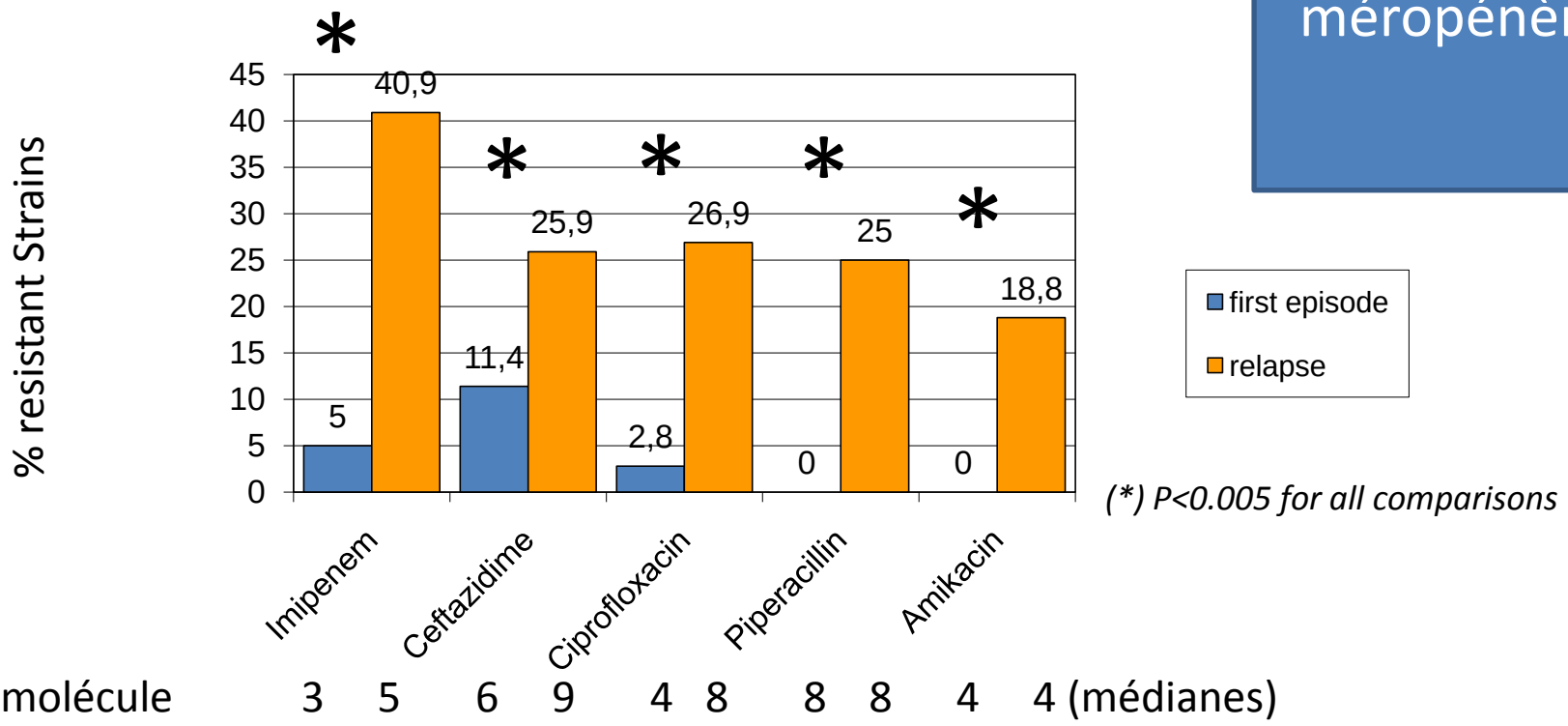
Do not use antimicrobial that has been already used !

Trouillet et al. CID 2002

Do not use antimicrobial that has been already used

62 recurrences in 314 patients with *P. aeruginosa* VAP

2 x 24 h de méropénème



(*) P<0.005 for all comparisons

n j avec molécule	3	5	6	9	4	8	8	8	4	4 (médianes)

OUTCOMEREA

Planquette B et al – Am J Respir crit care Med 2012

Pseudomonas aeruginosa

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

Question 9

Qu’attendez vous d’autre de la microbiologie?

Pseudomonas aeruginosa

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

Question 10 : la β-lactamine que vous choisissez est :

A. Ceftazidime

B. Céfépime

C. Imipénème

D. Méropénème

Méta-analyses: carbapénèmes *vs* autres BL ou FQ

CARBAPENEMES

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

Kalil AC et al. CID 2016

Le céfépime est choisie

- Quelles modalités d'utilisation ? (CMI 4 mg/l) (EER continue)

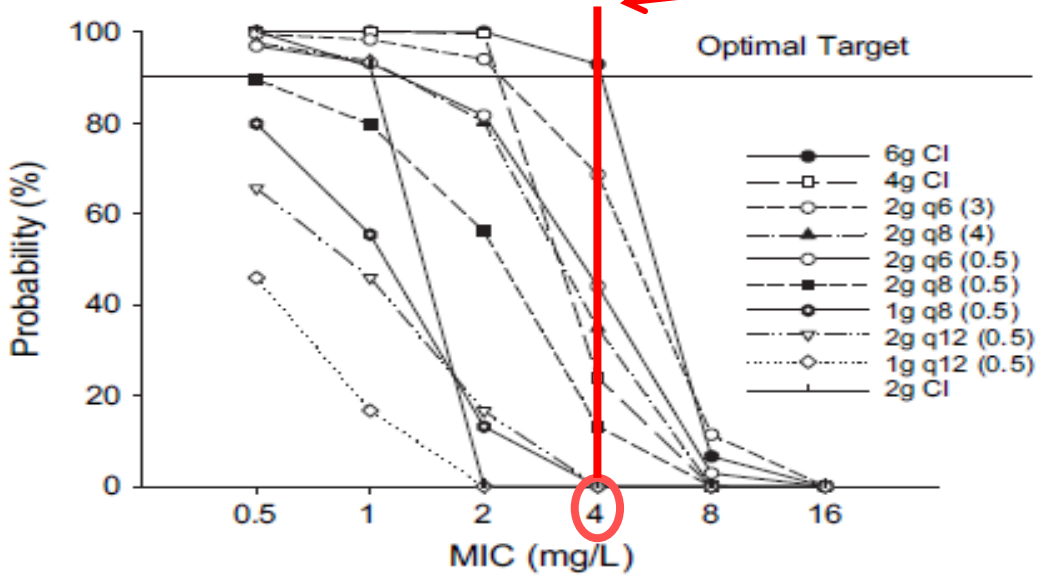
Objectif de concentration chez les patients graves

Cmin > 4 à 6 x CMI

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

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

CMI 4 mg/l



Objectif atteint avec 6g en continu (après un bolus de 2 g)

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

Journal of Infection 2007, 54: 463-68

Continuous versus Intermittent β-Lactam Infusion in Severe Sepsis

A Meta-analysis of Individual Patient Data from Randomized Trials

Jason A. Roberts[1,2,3,4], Mohd-Hafiz Abdul-Aziz[2,5], Joshua S. Davis[6,7], Joel M. Dulhunty[1,2,8], Menino O. Cotta[1,2,3,4], John Myburgh[9,10], Rinaldo Bellomo[11,12], and Jeffrey Lipman[1,2]

Am J Respir Crit Care Med Vol 194, Iss 6, pp 681–691, Sep 15, 2016

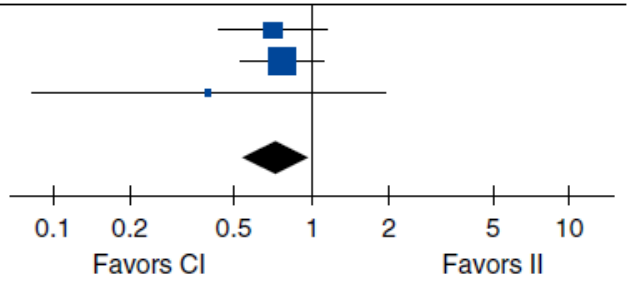
Mortalité hospitalière

A

Study or Subgroup	CI Events	CI Total	II Events	II Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Abdul-Aziz 2016	20	70	28	70	33.3%	0.71 [0.45, 1.14]
Dulhunty 2015	39	212	52	220	60.7%	0.78 [0.54, 1.13]
Dulhunty 2013	2	30	5	30	5.9%	0.40 [0.08, 1.90]
Total (95% CI)		**312**		**320**	**100.0%**	**0.73 [0.55, 0.98]**
Total events	61		85			

Heterogeneity: $Chi^2 = 0.69$, df = 2 (P = 0.71); $I^2 = 0\%$

Test for overall effect: Z = 2.11 (P = 0.03)



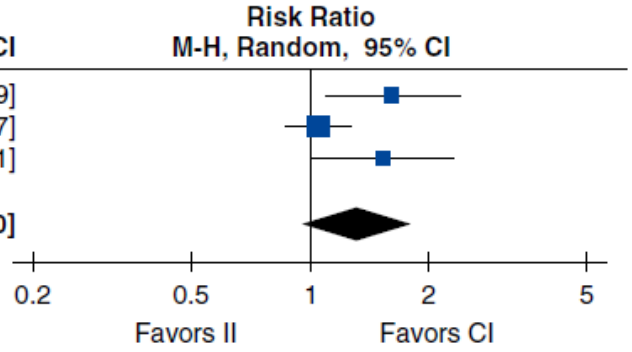
Guérison clinique

D

Study or Subgroup	CI Events	CI Total	II Events	II Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Abdul-Aziz 2016	39	70	24	70	28.8%	1.63 [1.10, 2.39]
Dulhunty 2015	111	212	109	220	44.0%	1.06 [0.88, 1.27]
Dulhunty 2013	23	30	15	30	27.2%	1.53 [1.02, 2.31]
Total (95% CI)		**312**		**320**	**100.0%**	**1.32 [0.97, 1.80]**
Total events	173		148			

Heterogeneity: $Tau^2 = 0.05$; $Chi^2 = 5.56$, df = 2 (P = 0.06); $I^2 = 64\%$

Test for overall effect: Z = 1.78 (P = 0.07)



Intensive Care Med (2015) 41:1181–1196
DOI 10.1007/s00134-015-3853-7

CONFERENCE REPORTS AND EXPERT PANEL

Cédric Bretonnière
Marc Leone
Christophe Milési

Strategies to reduce curative antibiotic therapy in intensive care units (adult and paediatric)

Recommendation

Given large unpredictable pharmacokinetic variability, we recommend therapeutic drug monitoring (TDM) of antibiotics in intensive care unit adults and paediatric patients	1B
For assessing efficacy and toxicity, we suggest determining residual concentrations of broad-spectrum β-lactam antibiotics, in discontinuous and prolonged administration, or of the steady-state concentration in continuous infusion	2C

- TDM
- Extended and continuous infusions
- Weight-based dosing

IDSA GUIDELINE

1. For patients with HAP/VAP, we suggest that antibiotic dosing be determined using PK/PD data, rather than the manufacturer's prescribing information *(weak recommendation, very low-quality evidence)*.

The ANTIBIOPERF study: a nationwide cross-sectional survey about practices for β-lactam administration and therapeutic drug monitoring among critically ill patients in France

A. Charmillon [1, 2], E. Novy [2, 3], N. Agrinier [4, 5], M. Leone [6], A. Kimmoun [3, 7], B. Levy [3, 7], B. Demoré [8, 9], J. Dellamonica [10, 11], C. Pulcini [1, 5, 12, *]

Clinical Microbiology and Infection 22 (2016) 625–631

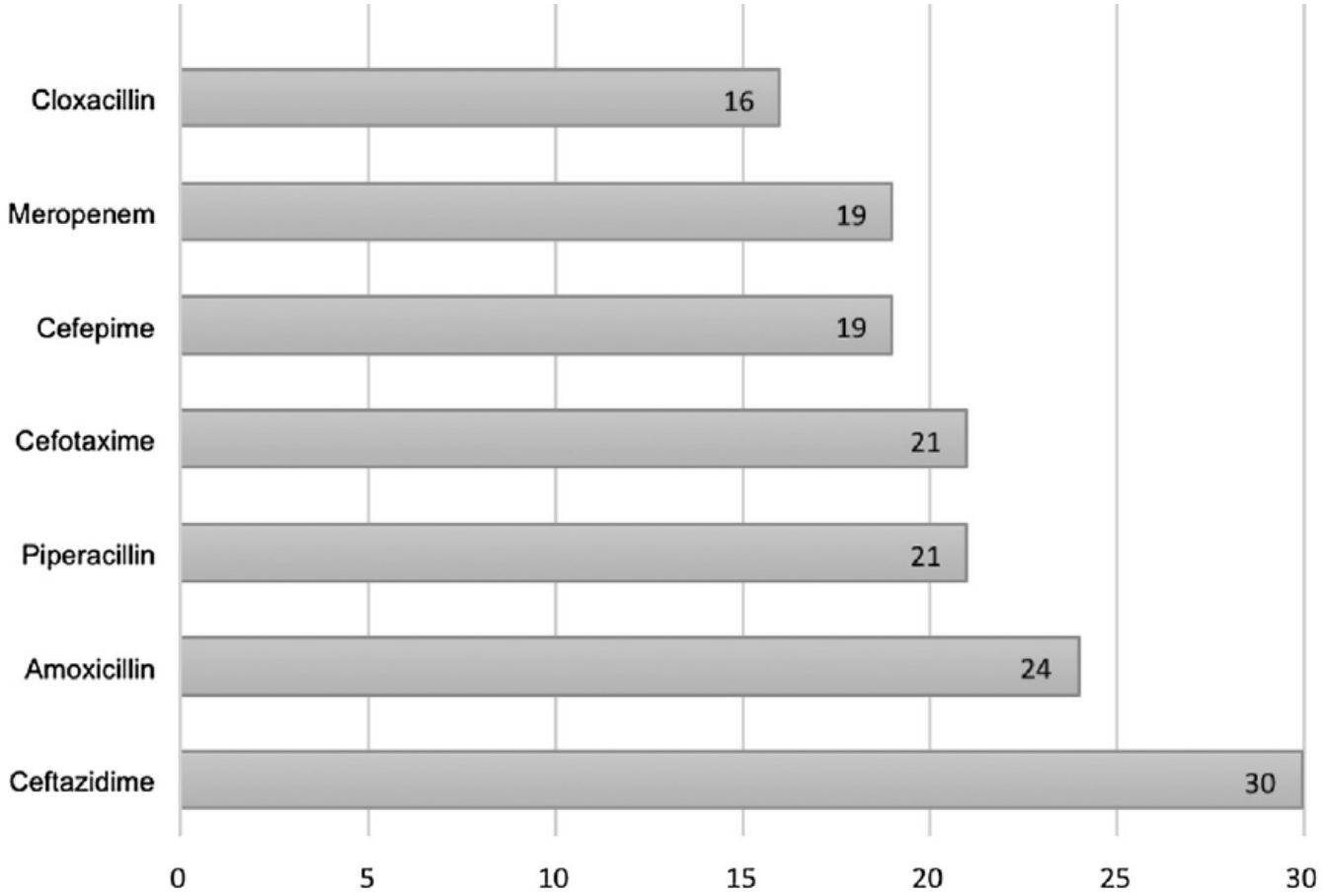
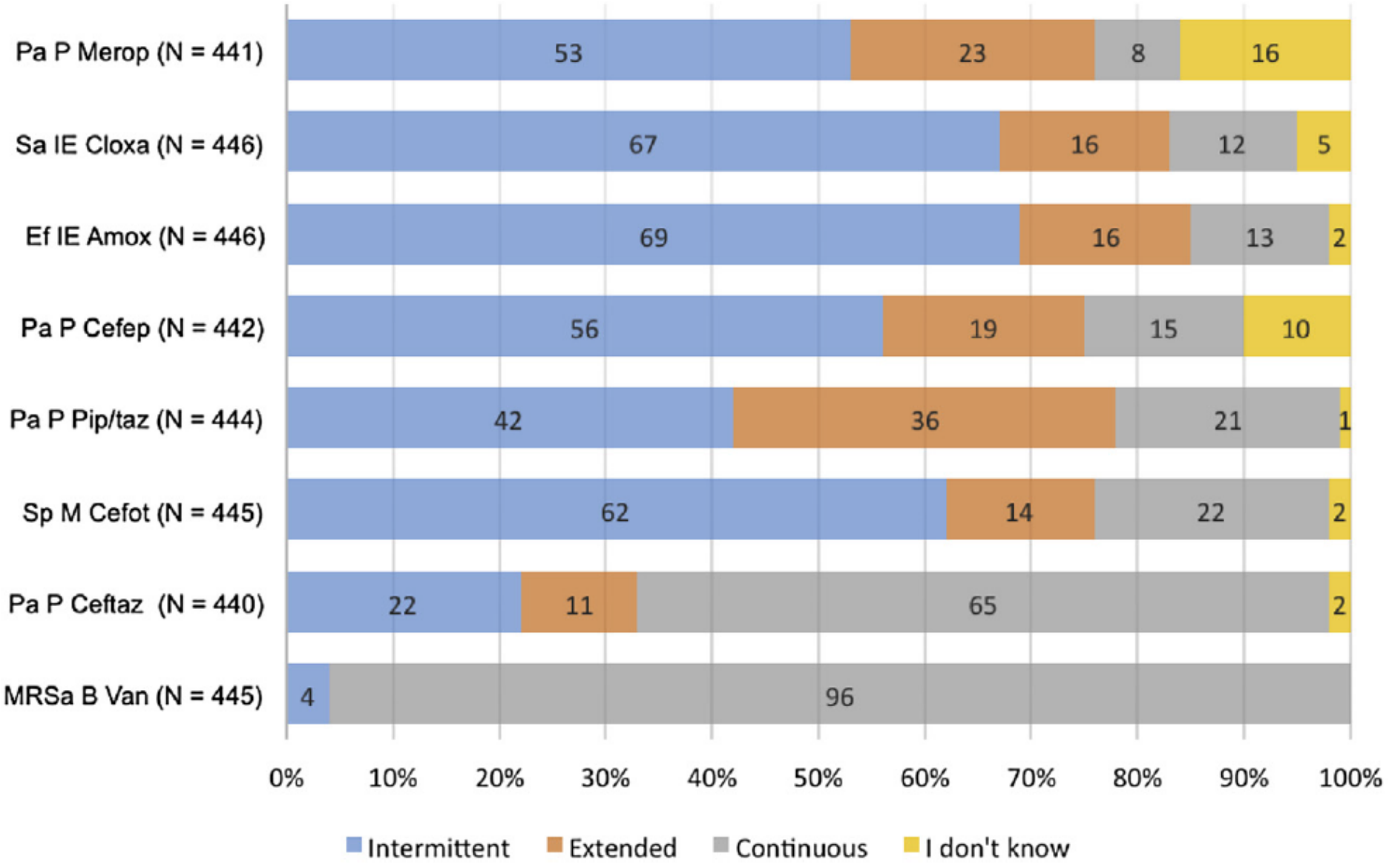


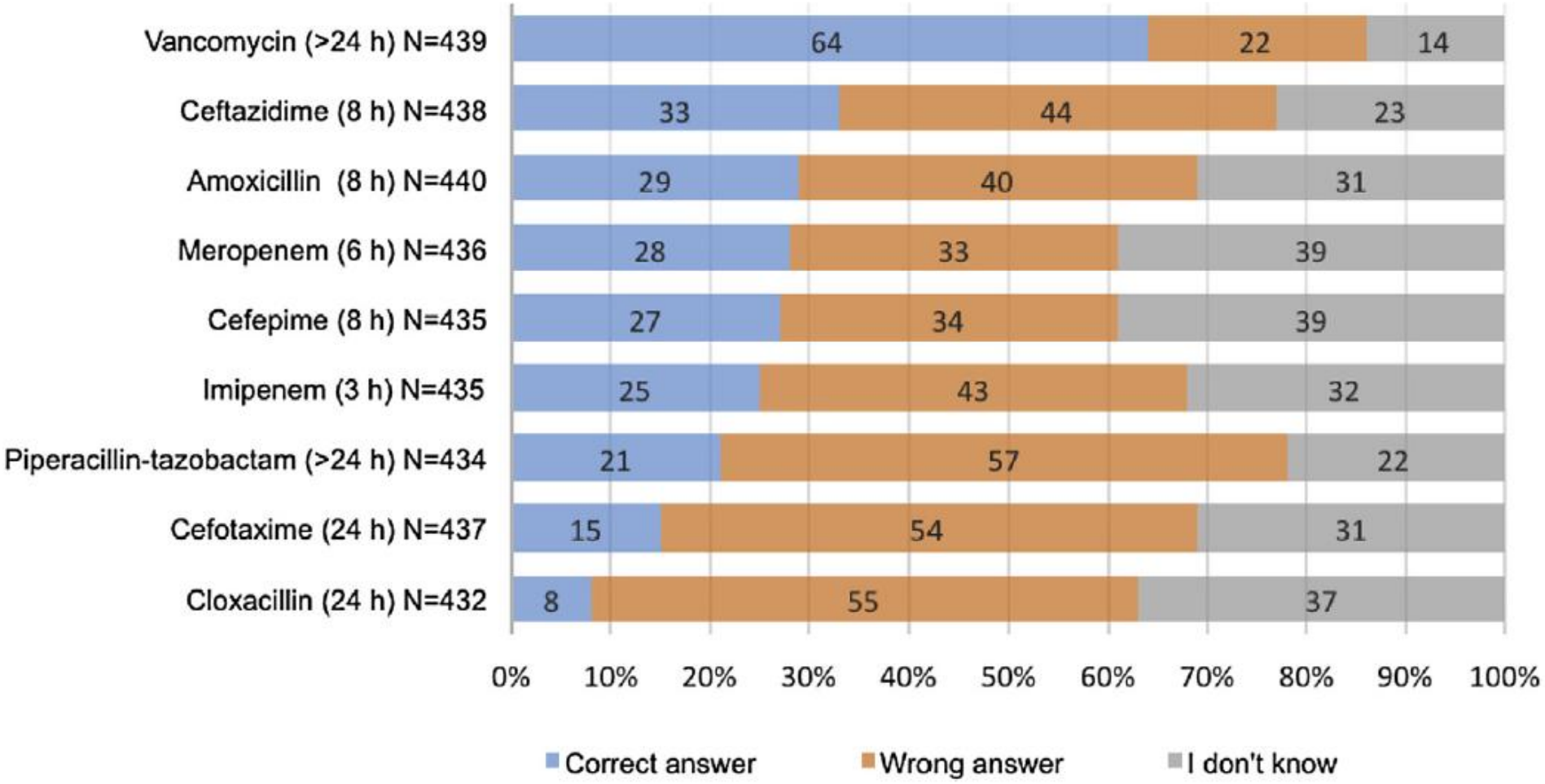
FIG. 1. Availability of therapeutic drug monitoring of β-lactam antibiotics (in %, $n = 490$).


Pa P Merop (N = 441)
53
23
8
16
Sa IE Cloxa (N = 446)
67
16
12
5
Ef IE Amox (N = 446)
69
16
13
2
Pa P Cefep (N = 442)
56
19
15
10
Pa P Pip/taz (N = 444)
42
36
21
1
Sp M Cefot (N = 445)
62
14
22
2
Pa P Ceftaz (N = 440)
22
11
65
2
MRSa B Van (N = 445)
4
96
0%
10%
20%
30%
40%
50%
60%
70%
80%
90%
100%
Intermittent
Extended
Continuous
I don't know

Question 11: Céfépime: stabilité à température ambiante ?

A. 4 heures
B. 8 heures
C. 6 heures
D. 12 heures
E. 24 heures

Réponses sur la stabilité des antibiotiques



Sime et al. Annals of Intensive Care 2012, 2:35
http://www.annalsofintensivecare.com/content/2/1/35

Annals of Intensive Care
a SpringerOpen Journal

REVIEW Open Access

Does Beta-lactam Pharmacokinetic Variability in Critically Ill Patients Justify Therapeutic Drug Monitoring? A Systematic Review

Fekade Bruck Sime[1,2], Michael S Roberts[1,2,3], Sandra L Peake[4], Jeffrey Lipman[5,6] and Jason A Roberts[1,5,6,7*]

Table 3 Characteristics of drugs traditionally considered to require TDM [92,93]

No.	BL	Criteria
1	Non	Narrow therapeutic range/index
2	+/-	Drug toxicity may lead to hospitalization, irreversible organ damage, and even death
3	+++	No clearly defined clinical parameter that allows dose adjustments
4	++	Correlation exists between serum concentration and efficacy as well as toxicity
5	+++	Unpredictable relationship between dose and clinical outcome
6	+++	Difficult to predict pharmacokinetics (e.g. non-linear pharmacokinetics)

Méthodes de dosage

Méthode	Temps de préparation	Temps de mesure	Délai théorique de rendu
HPLC UV	Long ► 24h	2,5-30 min	12-24h
HPLC+ SM*	Court (qqs min)	Quelques min	< 2-4 h
Immuno-enzymatique	Non disponible pour les β-lactamines		
Microbiologique	Délai incubation ≥18h		En pratique 24h

* Spectrométrie de masse

Ce qui fut fait

- Céfépime : 2 g en 30 minutes puis 6 g en continu (2 g sur 8h)
  (hémodiafiltration veino-veineuse continue)
- Concentration plasmatique céfépime H 48 : 100 mg/L

Beumier *et al. Critical Care* 2014, **18**:R105
http://ccforum.com/content/18/3/R105

CRITICAL CARE

RESEARCH Open Access

β-lactam antibiotic concentrations during continuous renal replacement therapy

Marjorie Beumier[1], Giuseppe Stefano Casu[1], Maya Hites[2], Lucie Seyler[2], Frederic Cotton[3], Jean-Louis Vincent[1], Frédérique Jacobs[2] and Fabio Silvio Taccone[1*]

50 patients

- Céfépime: 2 g en 30’ x 3
- Tazocilline: 4 g en 30’ x 4
- Méropénème: 1 g en 30’ x 3

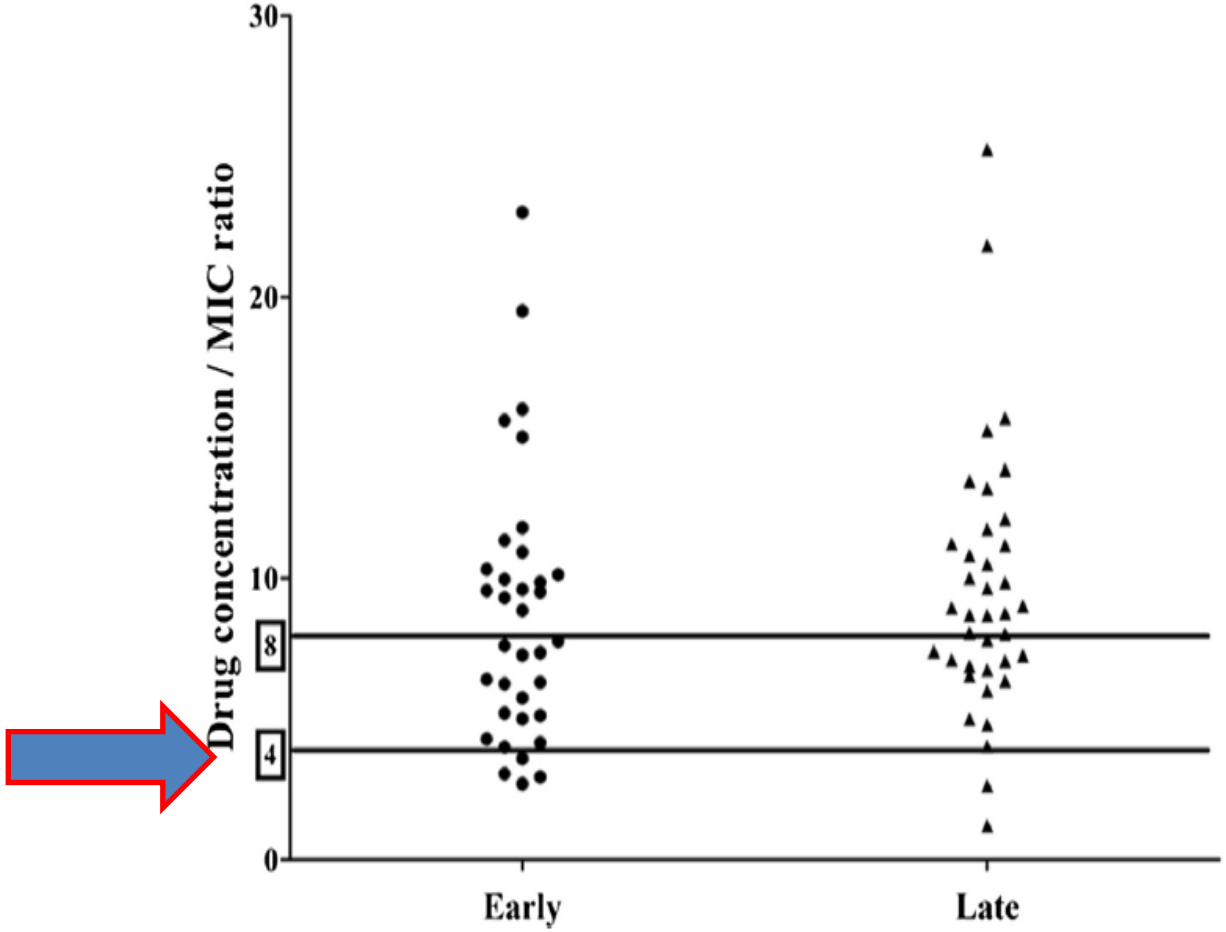


Figure 2 Distribution of the ratio between drug concentrations and the minimal inhibitory concentration (C/MIC) of *Pseudomonas aeruginosa*. Drug concentrations were considered at 40%, 50% and 70% for meropenem, piperacillin/tazobactam, and cephalosporin, respectively, and separated according to the early or late phase of therapy. Solid lines indicate a C/MIC of 4 and 8.

Table 4 Proportion of therapeutic drug monitoring (TDMs) with insufficient % time (T) >4 × the minimal inhibitory concentration (MIC) for various MICs

MIC (mg/L)	Target concentrations (mg/L)	Insufficient drug concentrations		
		CEF (n = 9)	TZP (n = 20)	MEM (n = 44)
32	128	8 (89)	9 (45)	44 (100)
16	64	1 (11)	**4 (20)**	44 (100)
8	32	**1 (11)**	0	41 (93)
4	16	1 (11)	0	20 (45)
2	8	0	0	**1 (2)**
1	4	0	0	0
0.5	2	0	0	0

Concentrations résiduelles « excessives » (> 8 CMI) dans 53%

Clairance des ATB et intensité de l'EER

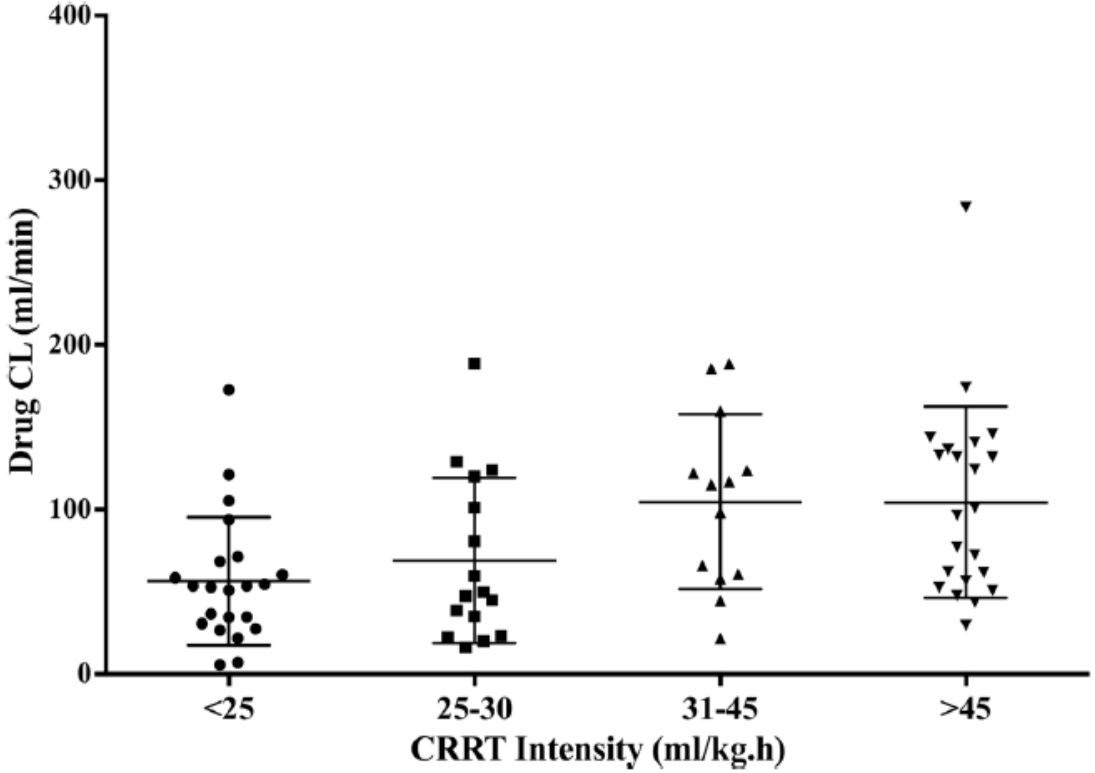


Figure 6 Drug clearance (CL) was greater in patients with higher continuous renal replacement therapy (CRRT) intensity (<25 mL/kg.h = 53 (ranges = 5 to 172) mL/minute; 25 to 30 mL/kg.h = 49 (16 to 188) mL/minute; 31 to 45 mL/kg.h = 115 (21 to 188) mL/minute; >45 mL/kg.h = 99 (30 to 283) mL/minute; $P = 0.02$).

CRITICAL CARE

RESEARCH Open Access

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

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

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

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

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

M. BEUMIER [1], G. S. CASU [1], M. HITES [2], F. WOLFF [3], F. COTTON [3], J.-L. VINCENT [1], F. JACOBS [2], F. S. TACCONE [1]

(Minerva Anestesiol 2015;81:497-506)

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

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

Ce qui fut fait

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

Question 12 : quelle durée de traitement?

IDSA GUIDELINE 2016

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

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

Pas de recommandation différente pour *P. aeruginosa*

Recommandations internationales

« 7- 8 days in patients with VAP and no immunodeficiency, cystic fibrosis, empyema, lung abscess, cavitation or necrotizing pneumonia if initial empiric therapy was appropriate, and a good clinical response to therapy was seen » (weak recommendation, moderate quality of evidence)

STUDY PROTOCOL Open Access

Impact of the duration of antibiotics on clinical events in patients with *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: study protocol for a randomized controlled study

Adrien Bouglé[1*], Arnaud Foucrier[2], Hervé Dupont[3,4], Philippe Montravers[5,6], Alexandre Ouattara[7,8], Pierre Kalfon[9], Pierre Squara[10], Tabassome Simon[11,12], Julien Amour[1,12] and for the iDIAPASON study group

Réponse 2018-2019

IDSA GUIDELINE 2016

1. For patients with HAP/VAP, we suggest using PCT levels plus clinical criteria to guide the discontinuation of antibiotic therapy, rather than clinical criteria alone *(weak recommendation, low-quality evidence)*.

Remarks: It is not known if the benefits of using PCT levels to determine whether or not to discontinue antibiotic therapy exist in settings where standard antimicrobial therapy for VAP is already 7 days or less.

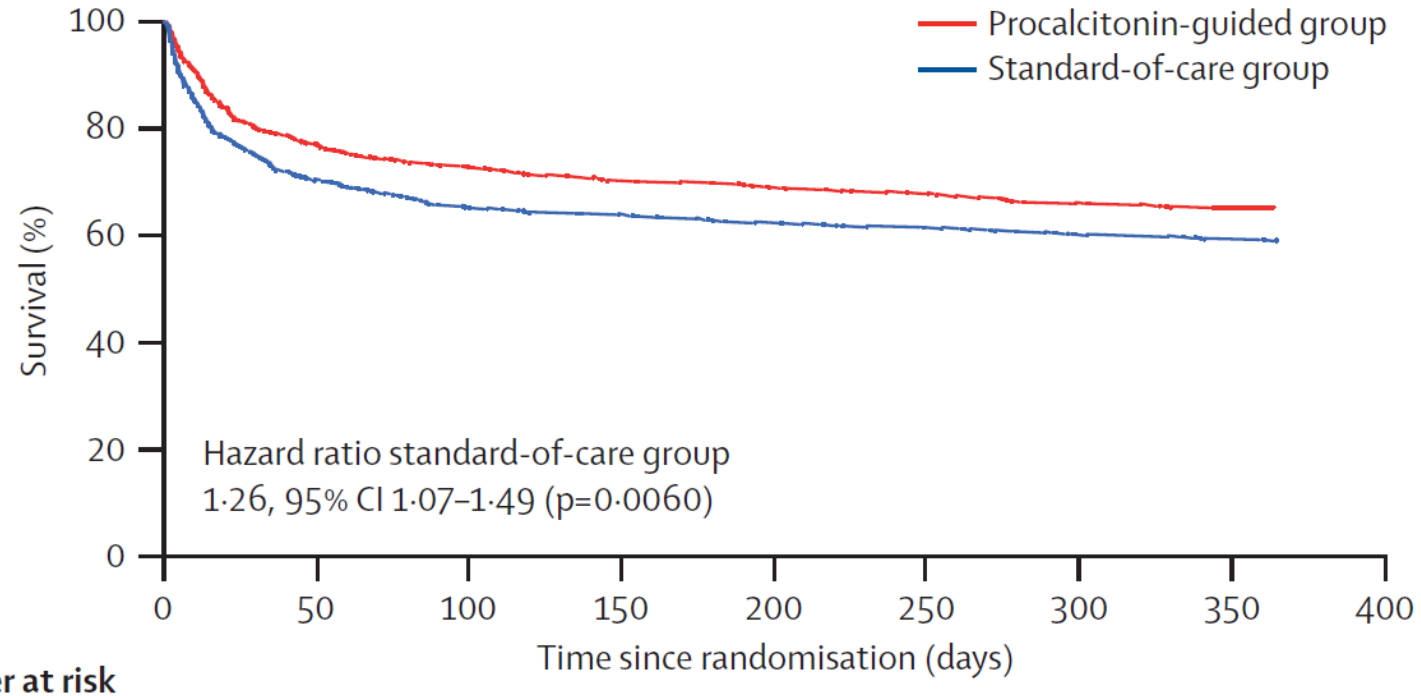
Durée ATB: HAP/VAP: PCT : recommandations internationales 201

- Pas nécessaire si durée < 8 jours
- Indications suggérées pour durée sur suivi de la PCT
  - ATB initiale non appropriée
  - Immunodépression sévère
  - *P. aeruginosa,* ABRI, EPC
- Antibiotiques de 2ème ligne (colistine, tigecycline…)

Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial

Lancet Infect Dis 2016; 16: 819–27

Evelien de Jong, Jos A van Oers, Albertus Beishuizen, Piet Vos, Wytze J Vermeijden, Lenneke E Haas, Bert G Loef, Tom Dormans, Gertrude C van Melsen, Yvette C Kluiters, Hans Kemperman, Maarten J van den Elsen, Jeroen A Schouten, Jörn O Streefkerk, Hans G Krabbe, Hans Kieft, Georg H Kluge, Veerle C van Dam, Joost van Pelt, Laura Bormans, Martine Bokelman Otten, Auke C Reidinga, Henrik Endeman, Jos W Twisk, Ewoudt M W van de Garde, Anne Marie G A de Smet, Jozef Kesecioglu, Armand R Girbes, Maarten W Nijsten, Dylan W de Lange



Number at risk					
Procalcitonin-guided group	761	554	525	503	496
Standard-of-care group	785	512	490	473	464

Evolution

- Progressivement favorable
- Durée de traitement 10 jours (sur évolution PCT)
- Trachéotomie à J25
- Sevrage de la ventilation mécanique
- Poursuite EER mais en discontinu
- Conscient
- A J32, fièvre à 38°5C
  - 2 hémocultures positives à BGN
  - ECBU sur sonde : 10^6 UFC de *P. aeruginosa*

Hémocultures et ECBU

Pseudomonas aeruginosa

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

Q13: le mécanisme de résistance le plus probable est

A. Une céphalosporinase hyperproduite

B. Un hyper-efflux

C. Une imperméabilité *opr*D2 isolée

D. L'association des 3

E. Une carbapénémase

F. Une BLSE

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

Antibiotics	Chromosome	Plasmid
β-lactams	*amp*C Hyperefflux, *opr*D2	PASE, CASE, OXA, ESBL, carbapenemases (MBL)
Aminogycosides	Hyperefflux	AME (AAC, ANT) Ribosomal methylases
Fluoroquinolones	QRDR (target modification)	NA

Question 14: quels tests supplémentaires faut-il demander au microbiologiste ?

Carbapénèmase CARBA-R Cepheid: Effectué (sur culture positive)
Gène IMP-1: Négatif
Gène VIM: Positif
Gène NDM: Négatif
Gène KPC: Négatif
Gène OXA-48: Négatif

PCR locale carbapénèmase: Effectué (sur culture positive)
Cible: Gène VIM
Résultat cible: Positif

Conclusion: presence de genes de resistance

2: en flacon aérobie => Présence de Pseudomonas aeruginosa

CARBAPENEMASE: Positif

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

Les carbapénémases

Classes	Dénominations, bactéries
A	KPC (*K. pneumoniae*), IM (*Enterobacter*), variants SME (*Serratia*)
B	Métallo ß-lactamases (MBL) (NDM, VIM, IMP)
D	OXA-48 (*E. coli*, *K. pneumoniae*) Nette prédominance en France

AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY | Antimicrobial Agents and Chemotherapy

2015

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

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

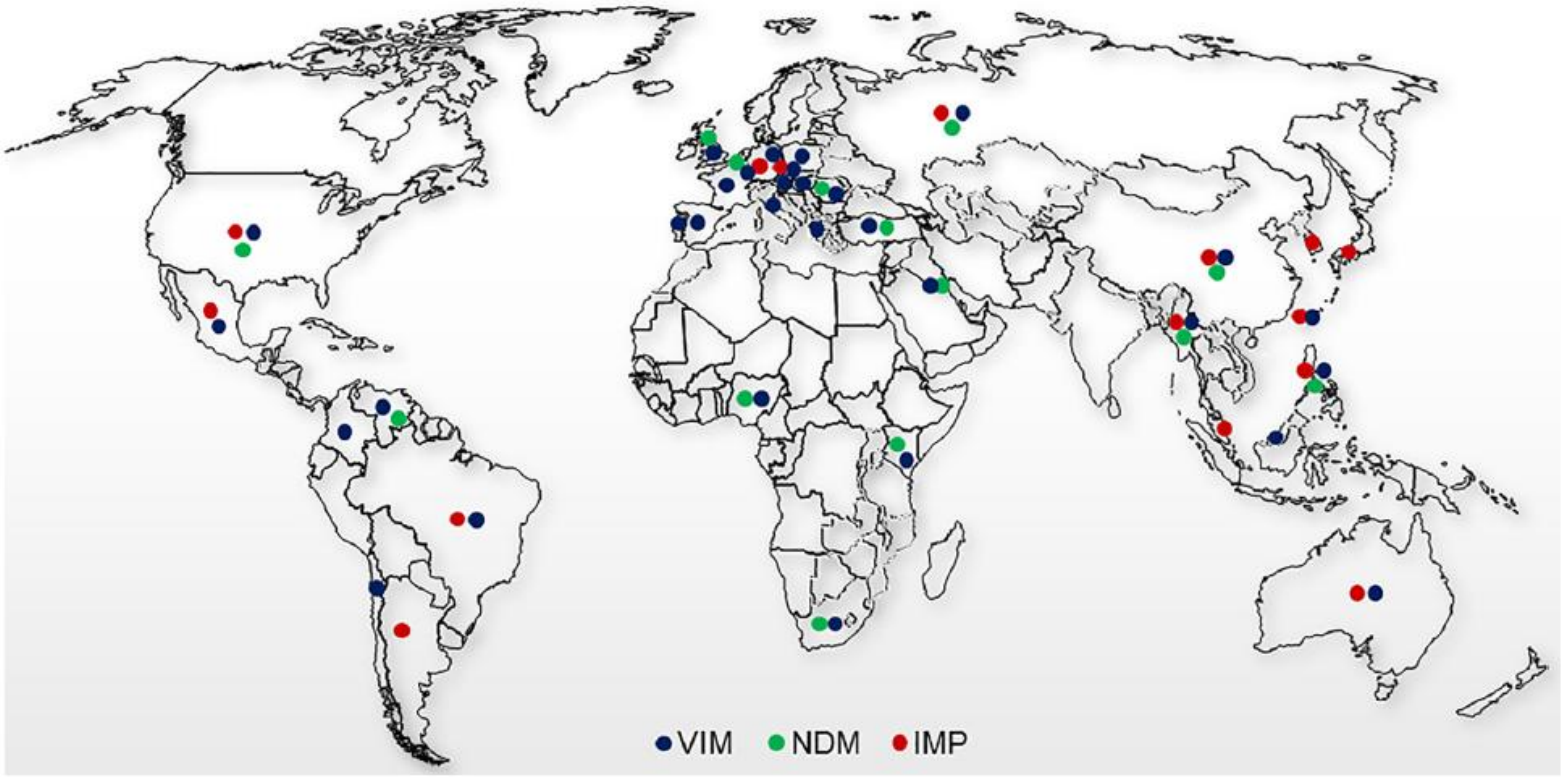


FIG 1 Distribution of metallo-β-lactamase-positive *Enterobacteriaceae* and *P. aeruginosa* collected from 2012 to 2014.

AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY | Antimicrobial Agents and Chemotherapy

August 2016 Volume 60 Number 8

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

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

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

	Ceftazidime-avibactam	Ceftolozane-tazobactam
Statut	AMM juin 2016	AMM octobre 2015
Forces	Activité sur : • EBLSE • AmpC • EPC: Carbapénèmases (KPC, OXA 48)	Activité sur : • *P. aeruginosa* - R cefta-imipénème • EBLSE (*E. coli* > KP)
Faiblesses	Pas d'activité sur : • Anaérobies • EPC: Metallo-carbapénèmases • Oxacillinases d'*Acinetobacter*	Pas d'activité sur : • Carbapénèmases • AmpC hyperproduite (EB) • Oxacillinases d'A*cinetobacter* • Activité variable sur anaérobies

Ceftolozane-tazobactam et *P. aeruginosa*

Mécanisme de résistance	Ceftolozane-tazobactam
Amp C	CMI < 8-64/CAZ,16-128/Pip-TAZ
Efflux	Pas un substrat pour les principales pompes
*OPR*D + AMPC/efflux	Actif

Aspect c-IAI: Eradication: CT: 26/26, Méropénème: 27/29 (Lancet 2015)
Aspect c-UTI: Eradication: CT: 6/7, Lévofloxcine: 7/12 (CID 2015)

Antibiothérapie

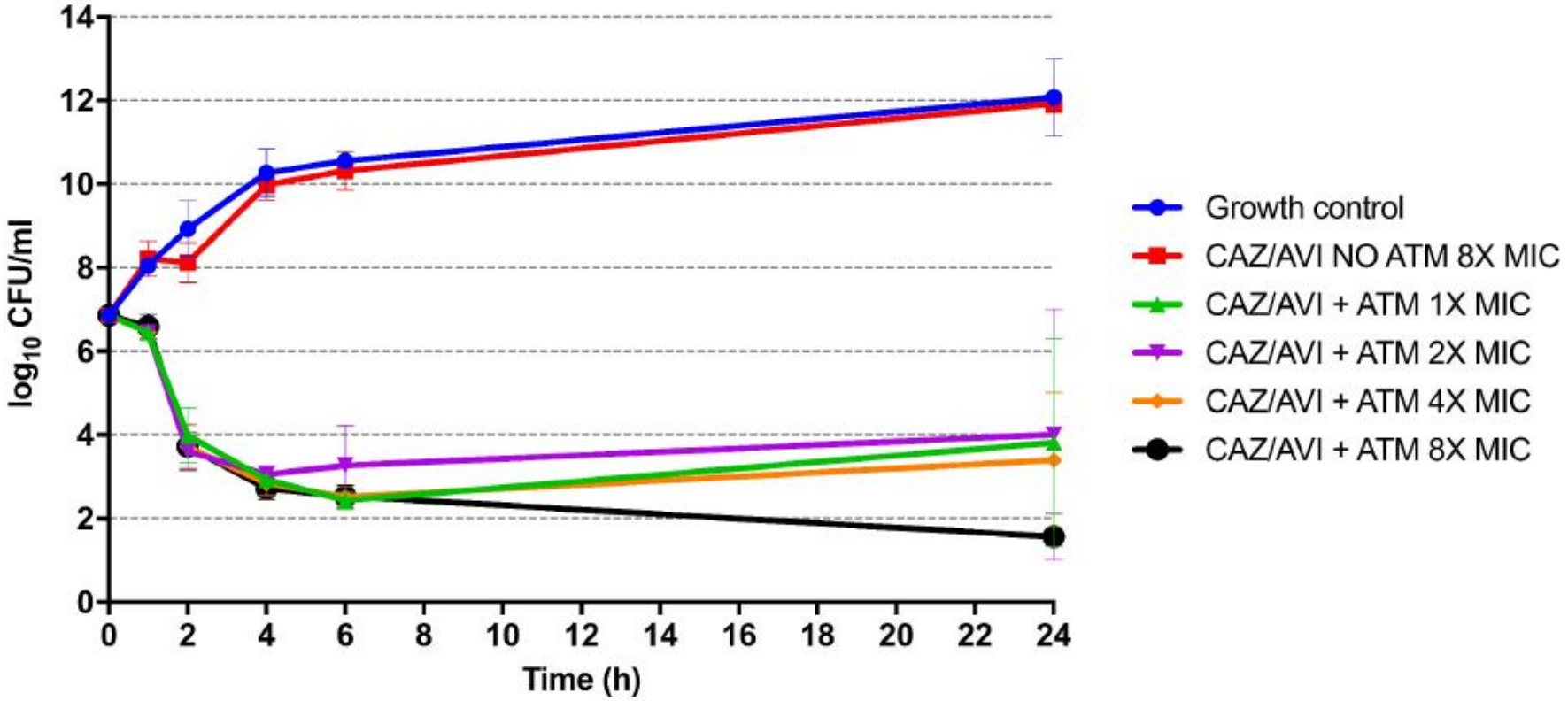
- Aztréonam 6 g puis 3 g (EER/3j) (Résiduel avant EER 171µg/ml, après EER 110 µg/ml) puis 1g
- et Colistine IV

Quelle future place pour Aztréonam-Avibactam ?

5. European component of a prospective, randomized, multicenter, assessor-blind, parallel group, comparative Phase III study to determine the efficacy, safety and tolerability of ATM-AVI for the treatment of serious infections due to metallo-β-lactamase producing Gram-negative pathogens.

Can ceftazidime/avibactam and aztreonam overcome β-lactam resistance conferred by metallo-β-lactamases in Enterobacteriaceae?

AAC Accepted Manuscript Posted Online 6 February 2017
Antimicrob. Agents Chemother. doi:10.1128/AAC.02243-16



Q15: Colistine IV et EER continue

A. Pas de dose de charge puis 2 MU x 2
B. Dose de charge de 4,5 MU puis 4,5 MU x 2
C. Dose de charge de 9 MU puis 4,5 MU x 2
D. Dose de charge de 9 MU puis 3 MU x 3

Q15: Colistine IV et EER continue

A. Pas de dose de charge puis 2 MU x 2
B. Dose de charge de 4,5 MU puis 4,5 MU x 2
C. Dose de charge de 9 MU puis 4,5 MU x 2
D. Dose de charge de 9 MU puis 3 MU x 3

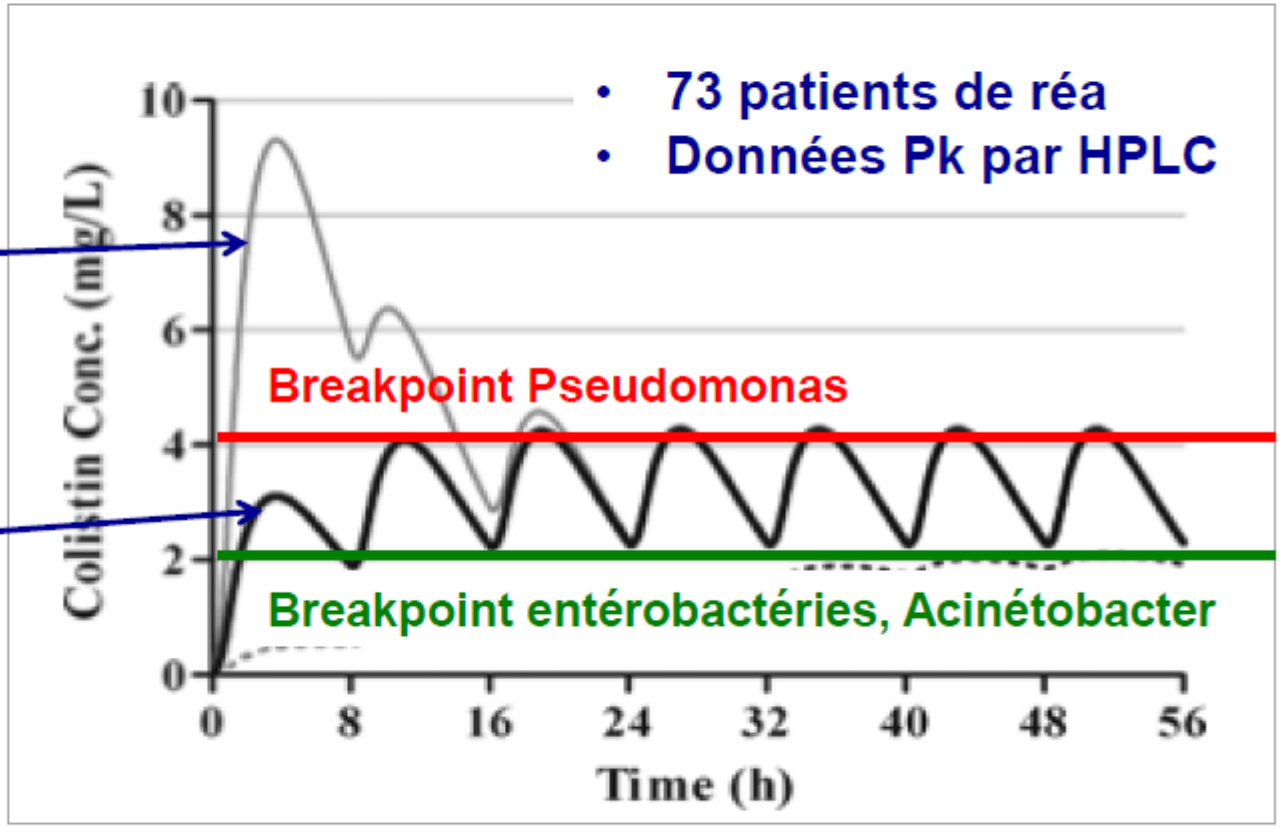
New Colistin Population Pharmacokinetic Data in Critically Ill Patients Suggesting an Alternative Loading Dose Rationale

AAC Antimicrobial Agents and Chemotherapy
Dec 2014

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

Dose de charge
9 MUI

Pas de dose
de charge



Confirmation du modèle de Plachouras

Dose de charge 9 M UI , puis 4,5 M UI/12 h

Patients sous hémofiltration continue

CLcreat autour de 30 mL/min sous Hémofiltration continue[1]

Diminution CL_RCMS mais augmentation CL_{NR}CMS et CL_RColistine[2,3,4]

Adsorption Colistine sur les membranes

Dépend de la membrane de dialyse, de l'anticoagulation choisie et des débits (++ citrate)[5]

9 MUI en 2 à 3 injections / jour
(= patient avec fonction rénale préservée)

Contrôle régulier des C_{res} de colistine

Avec l'autorisation d' O. Mimoz

[1]Journois, *MAPAR*, 2008
[2]Mariano, Leporati et al., *J Nephrol*, 2015
[3]Karvanen, Plachouras et al., *AAC*, 2013
[4]Markou, Fousteri et al., JAC 2012
[5]Honore, Jacobs et al., *Crit care*, 2015

Antibiothérapie

- Aztréonam 6 g puis 3 g (EER/3j) (Résiduel avant EER 171µg/ml, après EER 110 µg/ml) puis 1g
- Colistine 9 MUI en dose de charge puis 4.5 MUI x 2 /24h

  Pic 5.3 µg/ml (N: 4-6), Rés 3.2 (N: 2-4)

  Durée totale 15 jours

Q16: concernant les aérosols de colistine (si c'était une nouvelle PAVM…)

A. Les concentrations plasmatiques sont < 1 mg/L
B. La posologie recommandée est de 2 MU x 2
C. La posologie recommandée est de 4, 5 MU x 2
D. L'administration aérosol + IV est > IV seul en termes d'efficacité

A. Le ventilateur doit être réglé avec I:E 1:1

Q16: concernant les aérosols de colistine

A. Les concentrations plasmatiques sont < 1 mg/L
B. La posologie recommandée est de 2 MU x 2
C. La posologie recommandée est de 4, 5 MU x 2
D. L'administration aérosol + IV est > IV seul en termes d'efficacité
E. Le ventilateur doit être réglé avec I:E 1:1

Global survey on nebulization of antimicrobial agents in mechanically ventilated patients: a call for international guidelines

Clin Microbiol Infect 2016; 22: 359–364

	Europe (n = 32)	
Dose	**VAP, n (%)**	**VAT, n (%)**
1 MIU/8 hours	5 (15.6)	7 (21.8)
2 MIU/8 hours	10 (31.5)	6 (18.7)
2 MIU/12 hours	5 (15.6)	4 (12.5)
3 MU/8 hours	7 (21.8)	4 (12.5)
5 MIU/12 hours	0 (0)	1 (3.1)
5 MIU/8 hours	3 (9.3)	0 (0)
Other dose	1 (3.1)	3 (9.3)

AAC
Journals.ASM.org

Comparison of Intrapulmonary and Systemic Pharmacokinetics of Colistin Methanesulfonate (CMS) and Colistin after Aerosol Delivery and Intravenous Administration of CMS in Critically Ill Patients

2014

Matthieu Boisson,[a,b] Matthieu Jacobs,[b,c] Nicolas Grégoire,[b,c] Patrice Gobin,[a,b] Sandrine Marchand,[a,b,c] William Couet,[a,b,c] Olivier Mimoz[a,b,c]

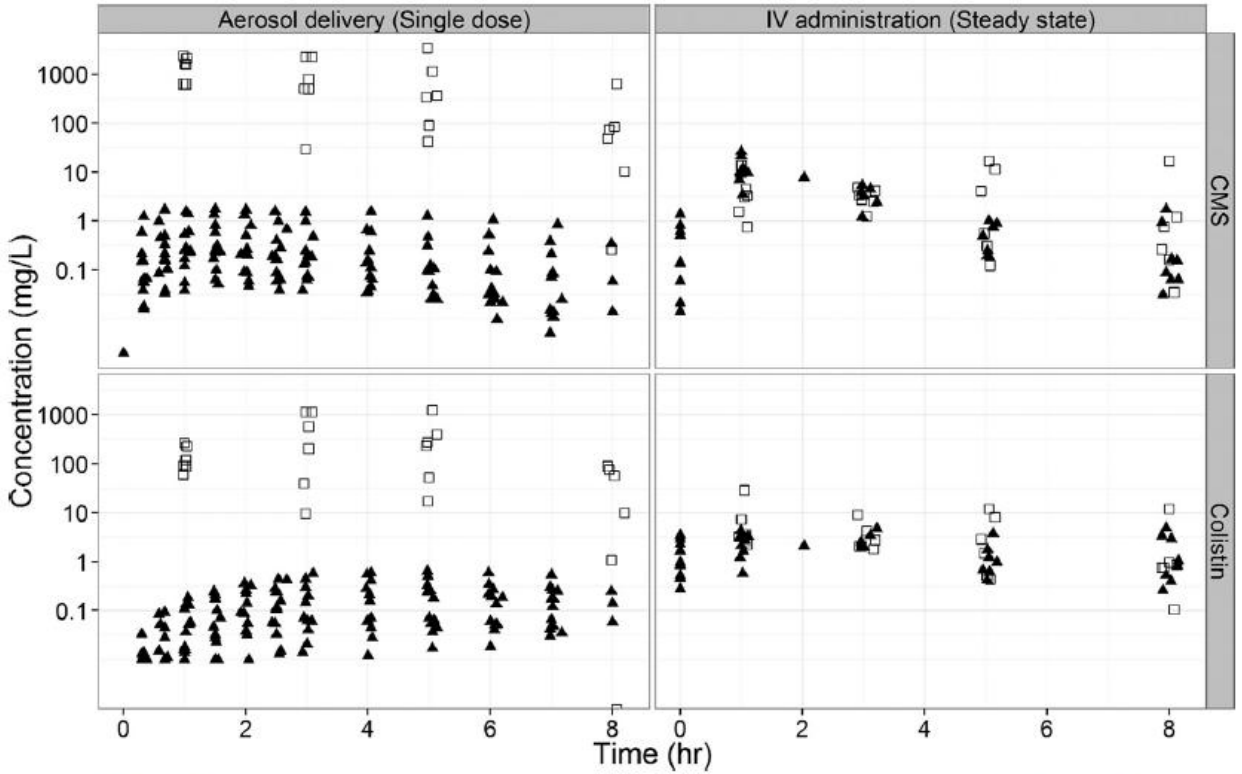
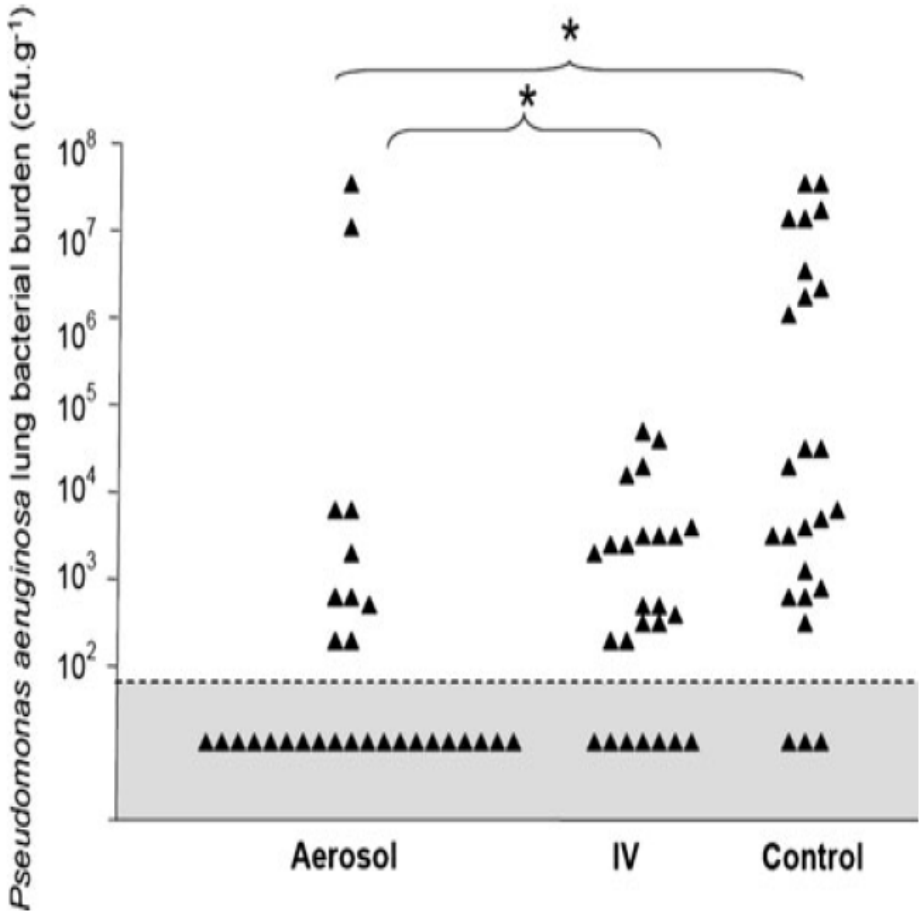


FIG 1 CMS (top panels) and colistin (bottom panels) concentrations in ELF (open squares) and plasma (filled triangles) following a single dose via aerosol or i.v. administration at steady state.

Nebulized and intravenous colistin in experimental pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa*

Qin Lu
Cassio Girardi
Mao Zhang
Belaïd Bouhemad
Kamel Louchahi
Olivier Petitjean
Frédéric Wallet
Marie-Helene Becquemin
Gilles Le Naour
Charles-Hugo Marquette
Jean-Jacques Rouby

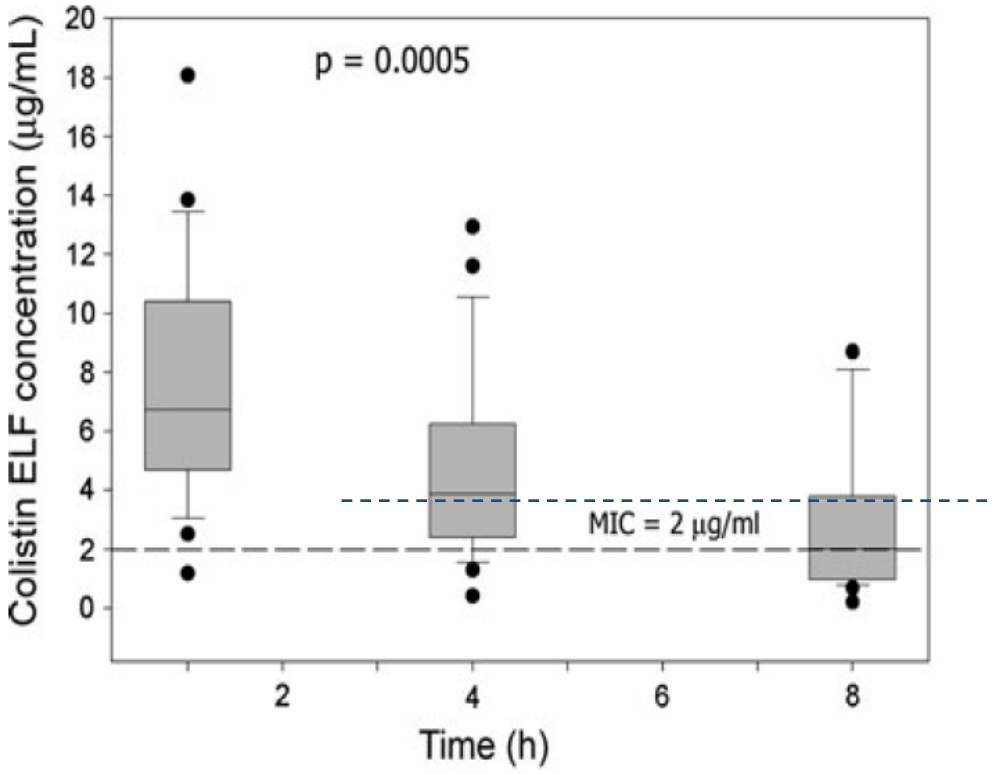


Intensive Care Med (2010) 36:1147–1155

Pharmacokinetics of inhaled colistimethate sodium (CMS) in mechanically ventilated critically ill patients

Zoe E. Athanassa
Sophia L. Markantonis
Marina-Zoe F. Fousteri
Pavlos M. Myrianthefs
Eleni G. Boutzouka
Athanassios Tsakris
George J. Baltopoulos

- 20 patients
- Nebulized colistin 1M IU / 8 hrs



P. aeruginosa
EUCAST breakpoint

Intensive Care Med (2012) 38:1779–1786

Aérosols

<u>Utilisation d'aérosols :</u>

Concentrations en Colistine dans l'ELF **très variables** après DU de 2 MUI de CMS

(entre 9,5 et 1100 µg/mL)

Supérieures à celles obtenues à l'état stable après administration IV de 2 MUI x 3/jour

(entre 1,5 et 28,9 µg/mL)

2 MUI x 2/jour + administration CMS IV si possible

Si tolérés, utiliser les **aérosols** dans les **infections pulmonaires du patient de réanimation non mucovisidose** pour **augmenter l'efficacité locale du traitement (avec la voie IV)**

Boisson, Jacobs et al., *AAC*, 2014

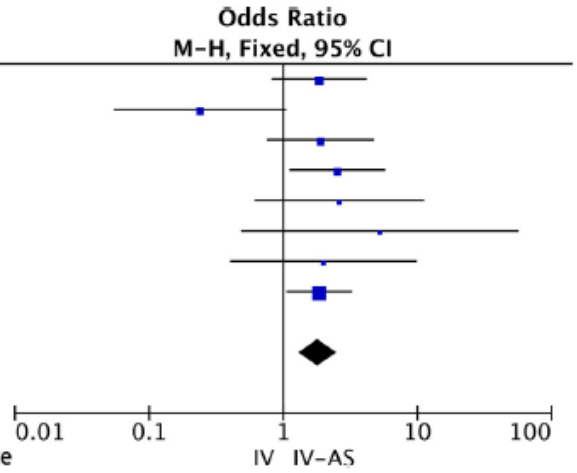
International Journal of Antimicrobial Agents 46 (2015) 603–609

Intravenous combined with aerosolised polymyxin versus intravenous polymyxin alone in the treatment of pneumonia caused by multidrug-resistant pathogens: a systematic review and meta-analysis

Dong Liu[a], Jing Zhang[b], Hai-Xia Liu[a], Ying-Gang Zhu[a], Jie-Ming Qu[a,c,*]

Study or Subgroup	IV–AS Events	IV–AS Total	IV Events	IV Total	Weight	Odds Ratio M–H, Fixed, 95% CI
Doshi, N. M 2013	24	44	20	51	16.5%	1.86 [0.82, 4.21]
Kalin, G 2012	4	29	6	15	13.3%	0.24 [0.05, 1.05]
Kofteridis, D. P 2010	32	43	26	43	13.0%	1.90 [0.76, 4.76]
Korbila, I. P 2010	62	78	26	43	13.4%	2.53 [1.11, 5.76]
Mohamed, A 2013	22	28	7	12	4.1%	2.62 [0.61, 11.28]
Naesens, R 2011	7	9	2	5	1.1%	5.25 [0.49, 56.80]
Perez-Pedrero, M. J 2011	12	15	12	18	4.3%	2.00 [0.40, 9.91]
Tumbarello, M 2013	72	104	57	104	34.3%	1.86 [1.05, 3.27]
Total (95% CI)		**350**		**291**	**100.0%**	**1.81 [1.30, 2.53]**
Total events	235		156			

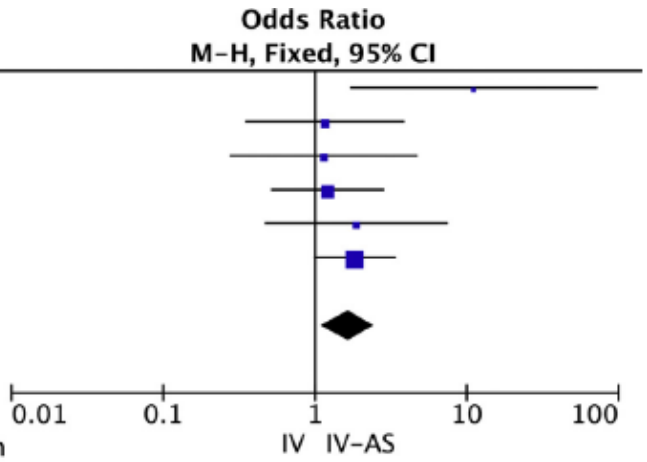
Heterogeneity: $Chi^2 = 8.88$, df = 7 (P = 0.26); $I^2 = 21\%$
Test for overall effect: Z = 3.49 (P = 0.0005)



Clinical Response Rate

Study or Subgroup	IV–AS Events	IV–AS Total	IV Events	IV Total	Weight	Odds Ratio M–H, Fixed, 95% CI
Bogovic, T. Z/2014	5	8	3	23	1.6%	11.11 [1.70, 72.56]
Doshi, N. M 2013	8	18	11	27	13.6%	1.16 [0.35, 3.89]
Kalin, G 2012	22	29	11	15	9.7%	1.14 [0.27, 4.76]
Kofteridis, D. P 2010	19	43	17	43	26.3%	1.21 [0.51, 2.86]
Perez-Pedrero, M. J 2011	9	15	8	18	8.1%	1.88 [0.47, 7.53]
Tumbarello, M 2013	53	82	42	84	40.7%	1.83 [0.98, 3.41]
Total (95% CI)		**195**		**210**	**100.0%**	**1.66 [1.11, 2.49]**
Total events	116		92			

Heterogeneity: $Chi^2 = 5.18$, df = 5 (P = 0.39); $I^2 = 3\%$
Test for overall effect: Z = 2.45 (P = 0.01)



Microbiological Eradication

Abdellatif et al. Ann. Intensive Care (2016) 6:26
DOI 10.1186/s13613-016-0127-7

Annals of Intensive Care

RESEARCH Open Access

Efficacy and toxicity of aerosolised colistin in ventilator-associated pneumonia: a prospective, randomised trial

Sami Abdellatif, Ahlem Trifi*, Foued Daly, Khaoula Mahjoub, Rochdi Nasri and Salah Ben Lakhal

- 149 patients: colistine en AS (n=73 ou IV (n=76)
- Aérosol US à plaque vibrante: 4,5 MU x 3
- Association: 83%
- Durée: 14 jours
- CPJ: guérison à J14

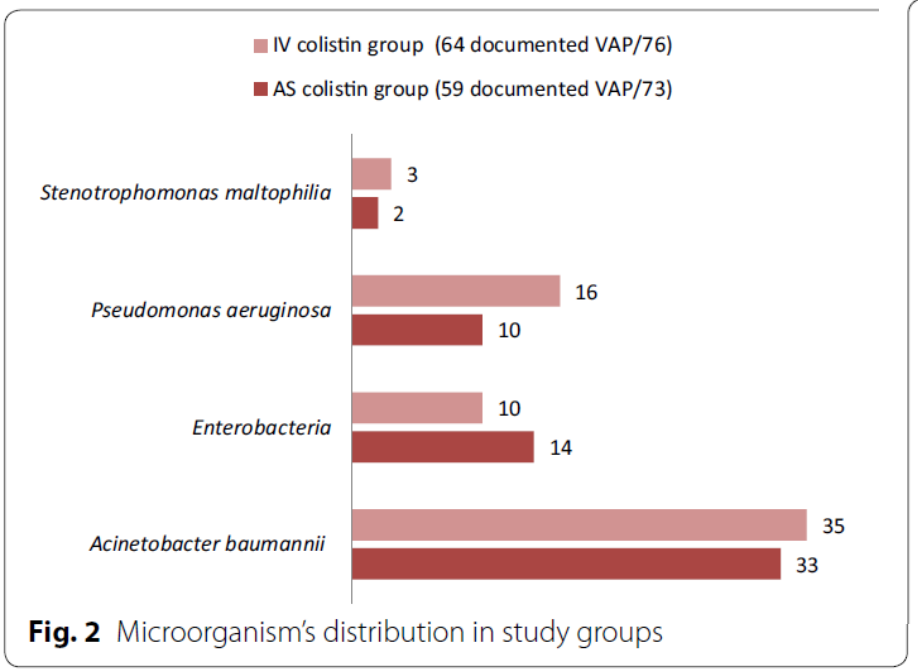
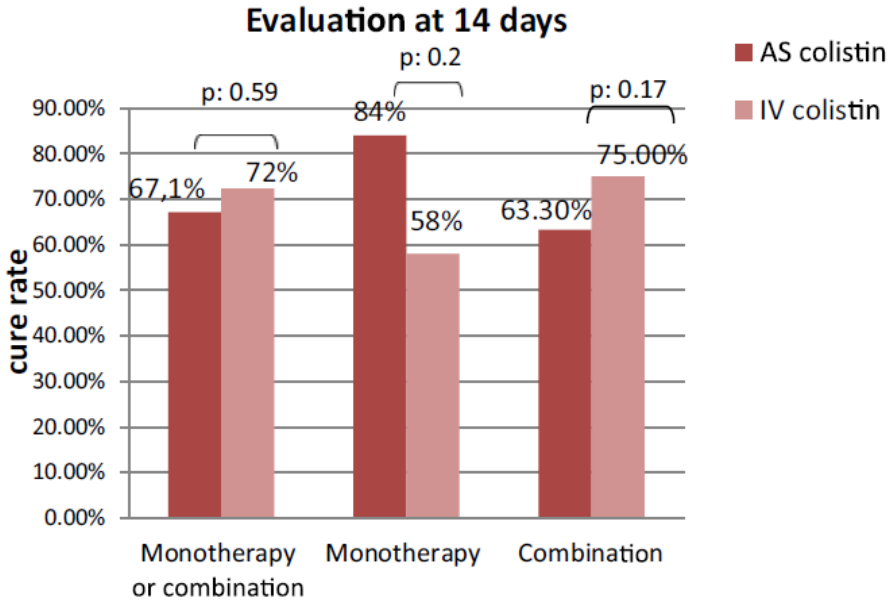
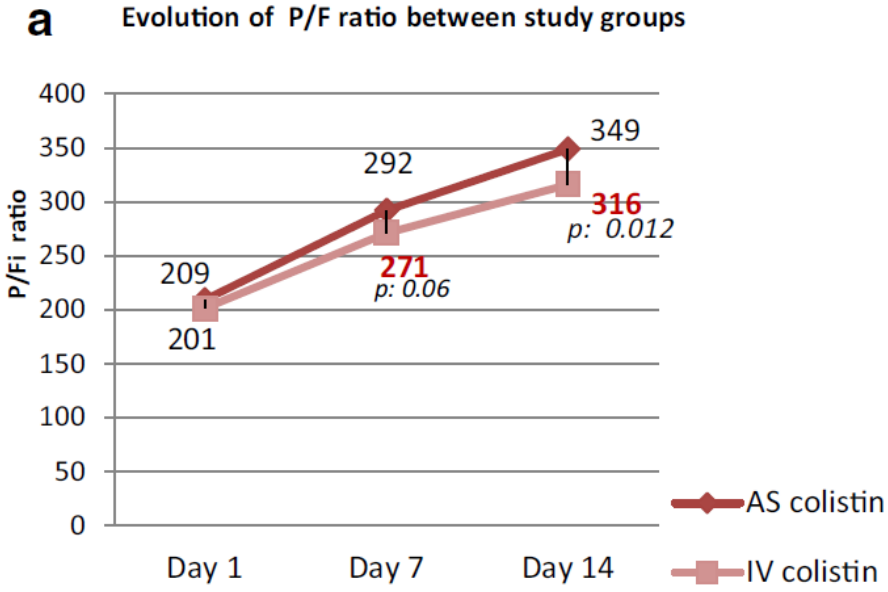
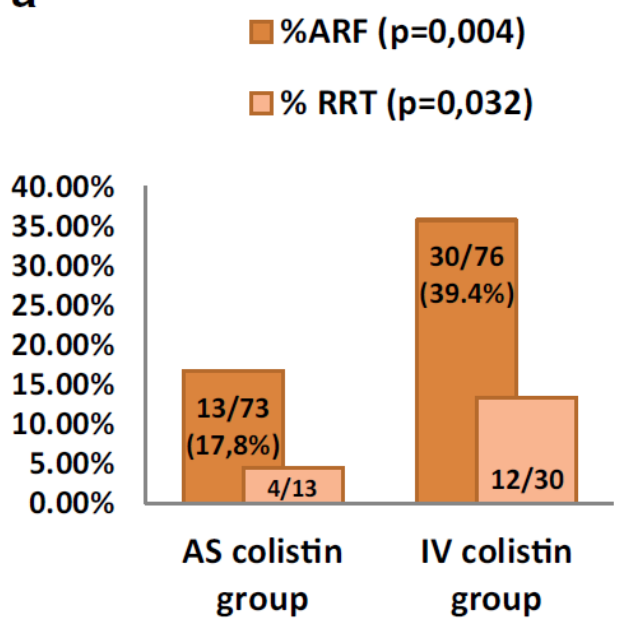


Fig. 2 Microorganism's distribution in study groups

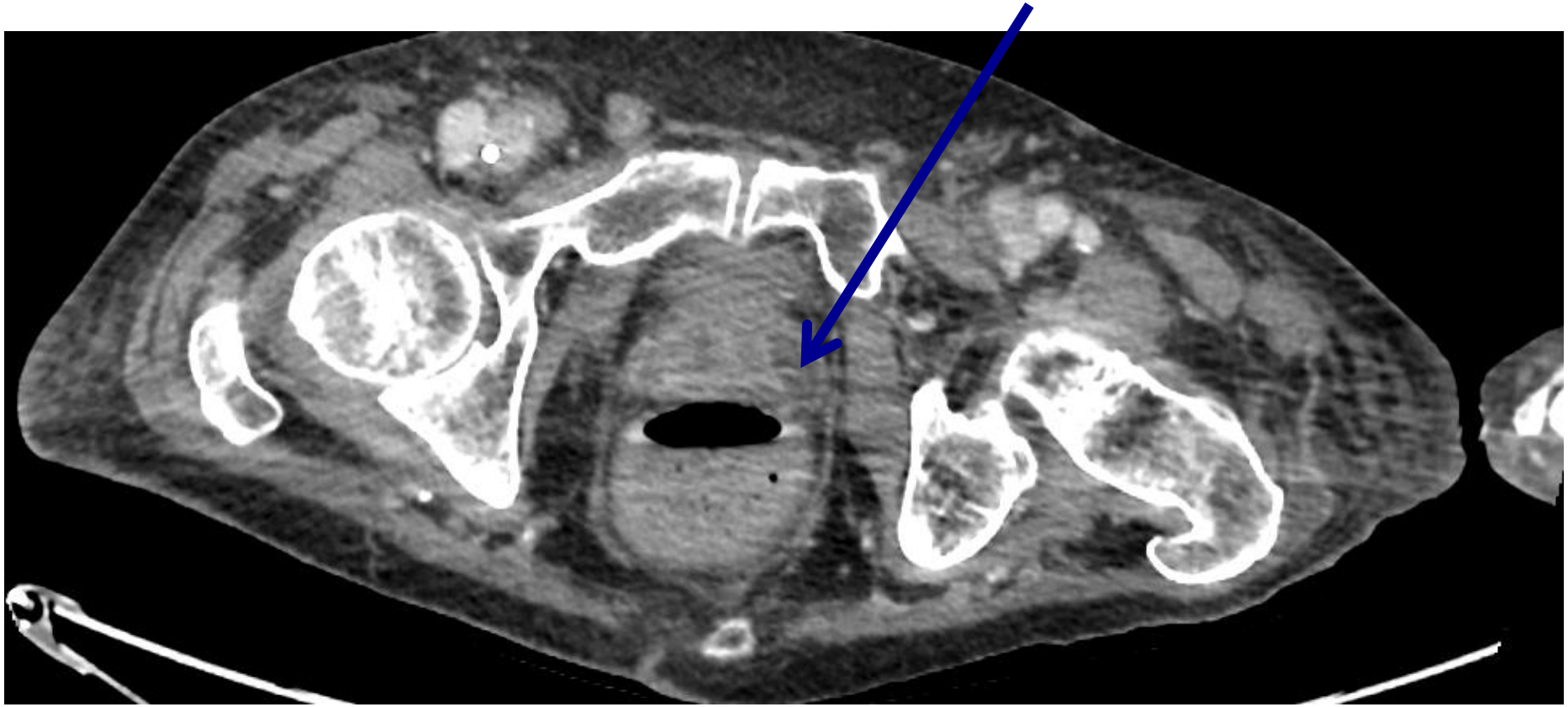


a





Question 17: quelles autres procédures?



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

Evolution: finalement favorable

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

Quelques messages clés

1) La colonisation digestive à EBLSE n'entraîne pas forcément la prescription de carbapénèmes au cours d'une PAVM (autres FDR???)
2) *P. aeruginosa* reste un acteur incontournable dans les PAVM et doit (souvent) être pris en compte
3) L'antibiothérapie des infections sévères en réanimation est en 2016 guidée par le diagnostic rapide, la pharmacodynamie (PK, CMI, dosages…)
4) Le traitement des infections à BHR reste complexe et mal standardisé avec peu de perspectives concernant les nouvelles molécules