PEC THÉRAPEUTIQUE DES BACTÉRIÉMIE À BGN MDR, DTR

Aurélien DINH

Service de Maladies Infectieuses et Tropicales

Hôpital Raymond-Poincaré, Garches, APHP

Paris Saclay Université

Laurent DORTET

Service de Bactériologie-Hygiène

Hôpital de Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, APHP

Paris Saclay Université

Hôpital Raymond-Poincaré AP-HP

UVSQ université PARIS-SACLAY

Hôpitaux universitaires Paris-Sud Antoine-Béclère Bicêtre Paul-Brousse

CNR RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

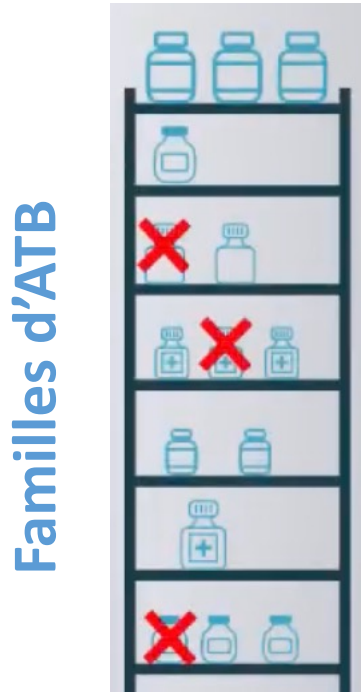
Définitions BMR / XDR / PDR

- Les classifications MDR / XDR / PDR = **Définition microbiologiques**
- Nécessité que les **bactéries soient testées pour toutes les familles d'antibiotiques (voir tous les antibiotiques disponibles)**

Définitions BMR / XDR / PDR

- ❑ Les classifications MDR / XDR / PDR = **Définition microbiologiques**
- ❑ Nécessité que les **bactéries soient testées pour toutes les familles d'antibiotiques (voir tous les antibiotiques disponibles)**
  - BMR = bactérie multi-résistance : Résistance à ≥ 1 molécule parmi ≥ 3 familles d'antibiotiques

BMR



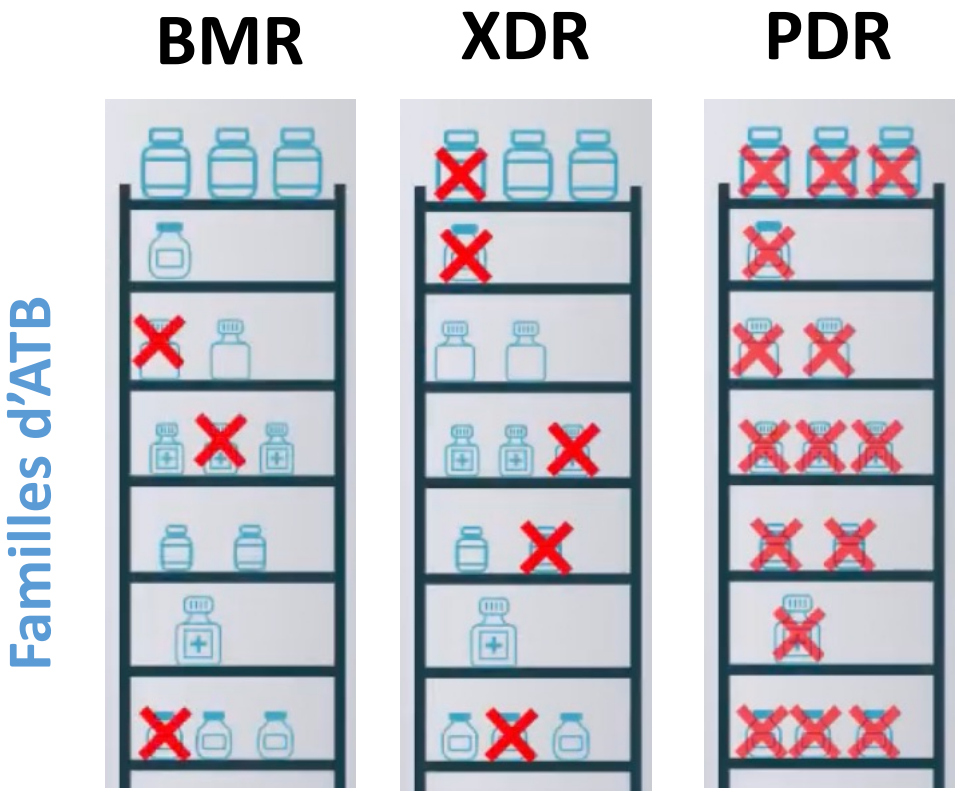
Définitions BMR / XDR / PDR

- ❑ Les classifications MDR / XDR / PDR = **Définition microbiologiques**
- ❑ Nécessité que les **bactéries soient testées pour toutes les familles d'antibiotiques (voir tous les antibiotiques disponibles)**
  - BMR = bactérie multi-résistance : Résistance à ≥ 1 molécule parmi ≥ 3 familles d'antibiotiques
  - XDR = bactérie extrêmement résistante: Résistance à ≥ 1 molécule parmi toutes les familles d'antibiotiques à l'exception de 2 familles

Définitions BMR / XDR / PDR

- ❑ Les classifications MDR / XDR / PDR = **Définition microbiologiques**
- ❑ Nécessité que les **bactéries soient testées pour toutes les familles d'antibiotiques (voir tous les antibiotiques disponibles)**

  - BMR = bactérie multi-résistance : Résistance à ≥ 1 molécule parmi ≥ 3 familles d'antibiotiques
  - XDR = bactérie extrêmement résistante: Résistance à ≥ 1 molécule parmi toutes les familles d'antibiotiques à l'exception de 2 familles
  - PDR = bactérie pan-résistante: Résistance à tous les antibiotiques dans toutes les familles d'antibiotique

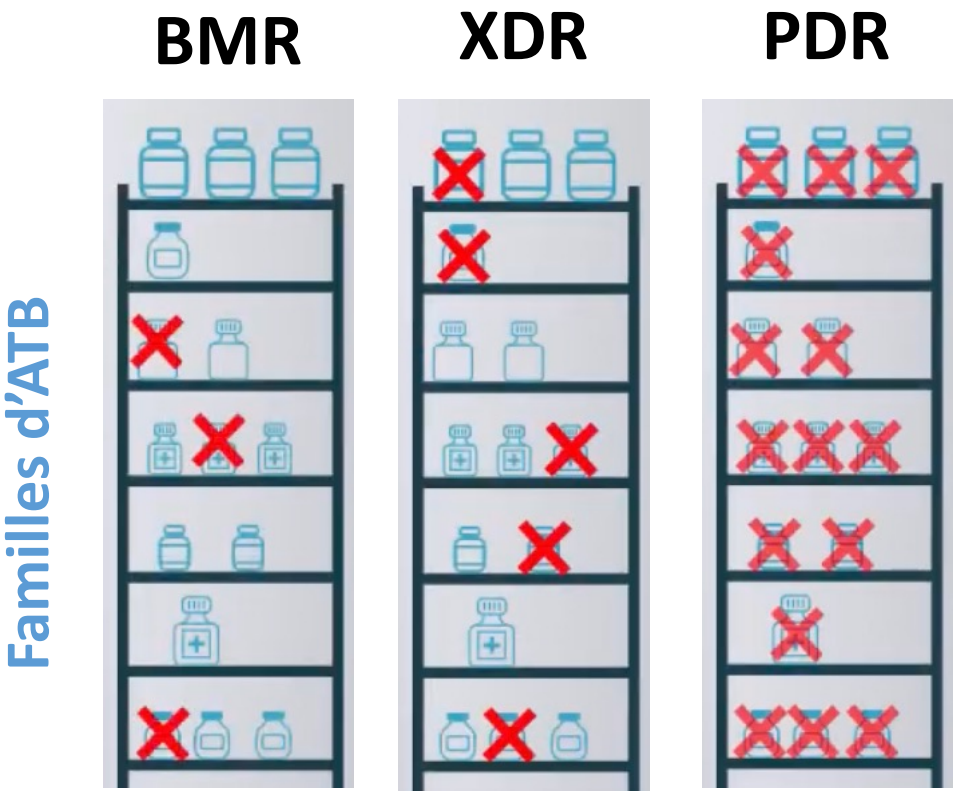


Définitions BMR / XDR / PDR

- ❑ Les classifications MDR / XDR / PDR = **Définition microbiologiques**
- ❑ Nécessité que les **bactéries soient testées pour toutes les familles d'antibiotiques (voir tous les antibiotiques disponibles)**

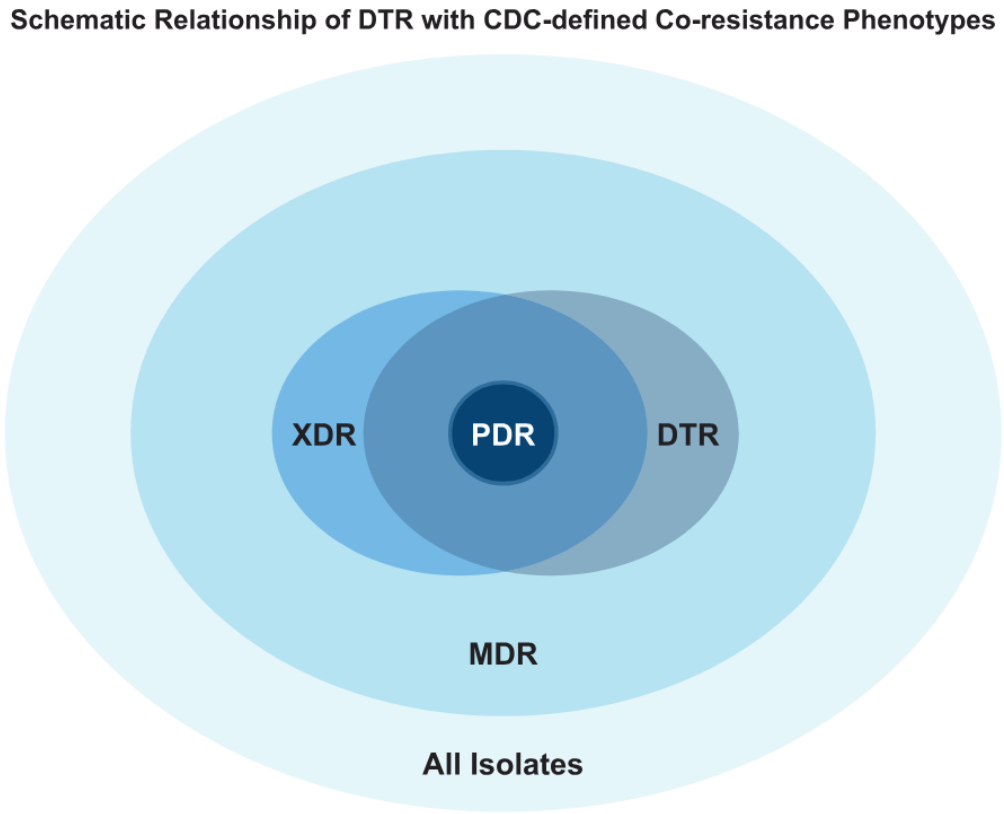
  - BMR = bactérie multi-résistance : Résistance à ≥ 1 molécule parmi ≥ 3 familles d'antibiotiques
  - XDR = bactérie extrêmement résistante: Résistance à ≥ 1 molécule parmi toutes les familles d'antibiotiques à l'exception de 2 familles
  - PDR = bactérie pan-résistante: Résistance à tous les antibiotiques dans toutes les familles d'antibiotique

SES DÉFINITIONS NE RENDENT PAS COMPTE DES DIFFICULTÉS DE TRAITEMENT

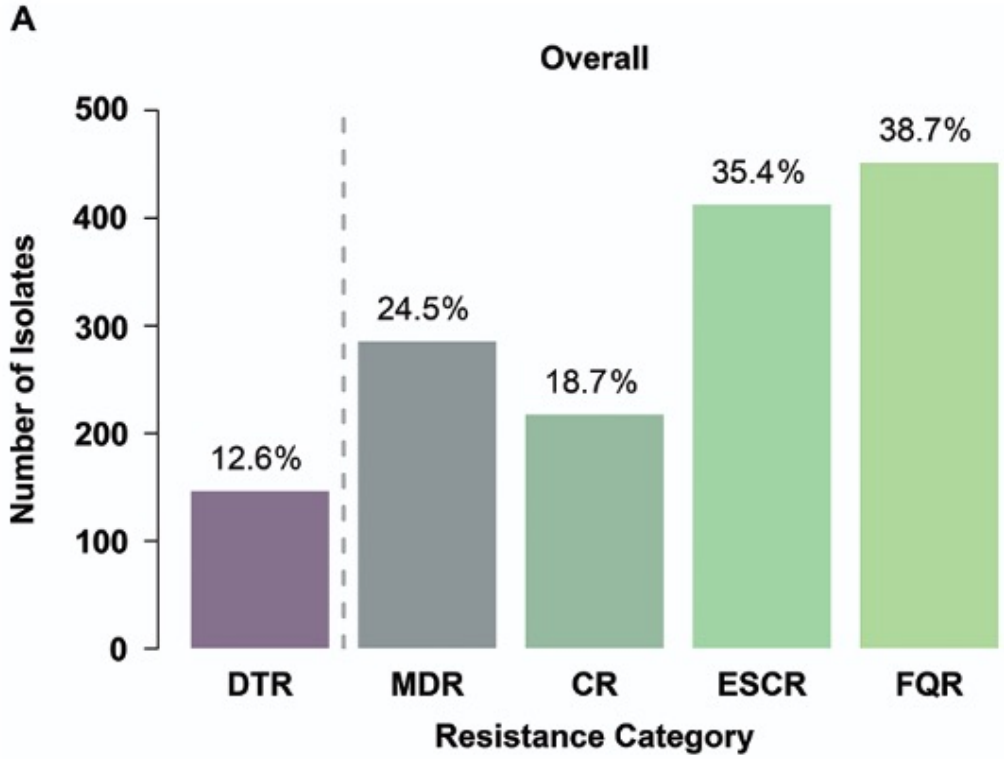


Définitions DTR : Difficult-to-Treat Resistance

- DTR = Résistance à tous les ATB parmi les carbapénèmes, les β-lactamines et les fluoroquinolones



Kadri S et al. Clin Infect Dis 2018



Huh K et al. Clin Infect Dis 2020

Impact +++ des DTR sur la mortalité

Huh K et al. Clin Infect Dis 2020

1167 bactériémies à BGN
DTR impact +++ sur la mortalité

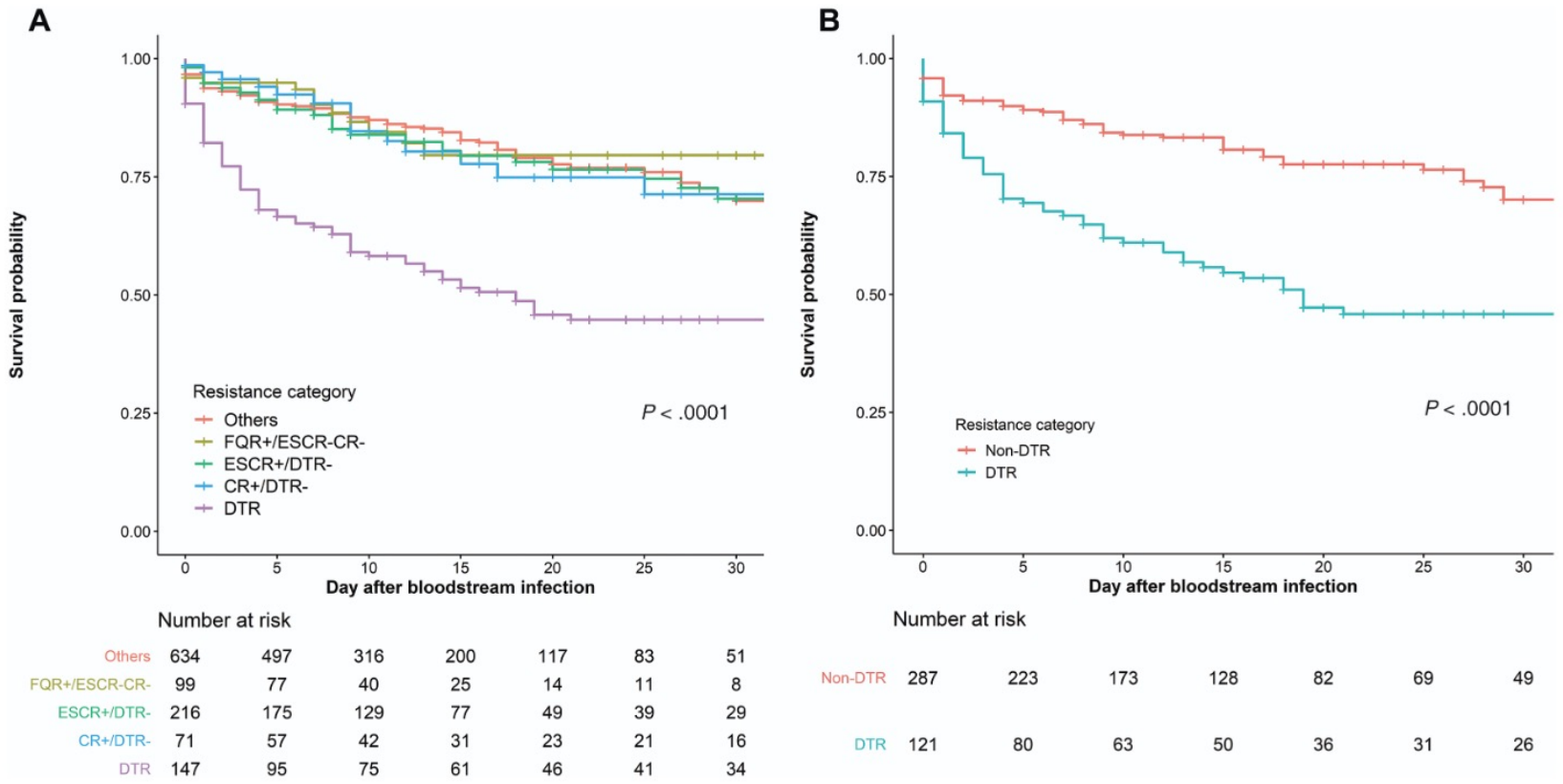


Figure 2. Observed in-hospital mortality by resistance category of the overall cohort (*A*) and propensity score–matched cohorts (*B*). Resistance phenotypes were divided into 5 hierarchical, nonoverlapping categories: difficult-to-treat resistance (DTR), carbapenem resistant but not DTR (CR+/DTR–), extended-spectrum cephalosporin resistant but not CR or DTR (ESCR+/DTR–), fluoroquinolone resistant but not ESCR or CR (FQR+/ESCR–CR–), and others. Propensity scores were calculated using demographic characteristics, comorbidities, current condition, isolated taxon, and source of bacteremia as covariates. Statistical significance was tested using the log-rank test, and *P* values are shown.

Stratégie microbiologique

1) Tout testé d'emblée : Difficilement réalisable (voir impossible)

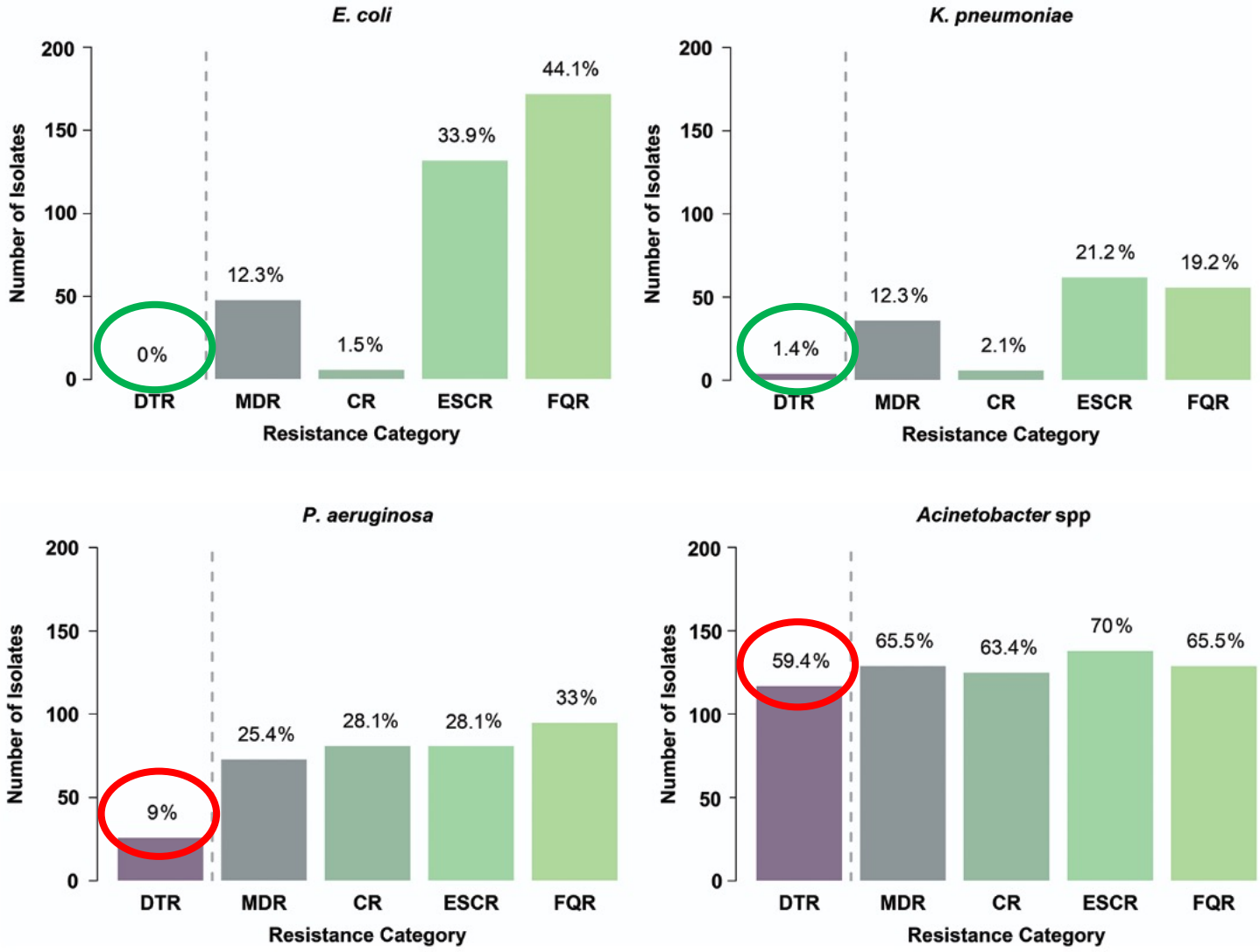
   - Nombreuses familles d'antibiotiques incluant plusieurs molécules
   - Certains antibiotiques nécessitent des méthodes spécifiques de détermination de la sensibilité (ex: colistine / CMI en milieu liquide, céfidérocol / déplétion Fer)
   - Tout tester pour < 1% de DTR : Peu rentable ($$$)

2) De manière adaptée

   - Facteurs de risques de DTR (bactérie, patient, épidémiologie locale, type d'infection)
   - Utilisation des tests rapide d'orientation

Facteurs de risque de BMR / DTR

- **Liés à la bactérie**



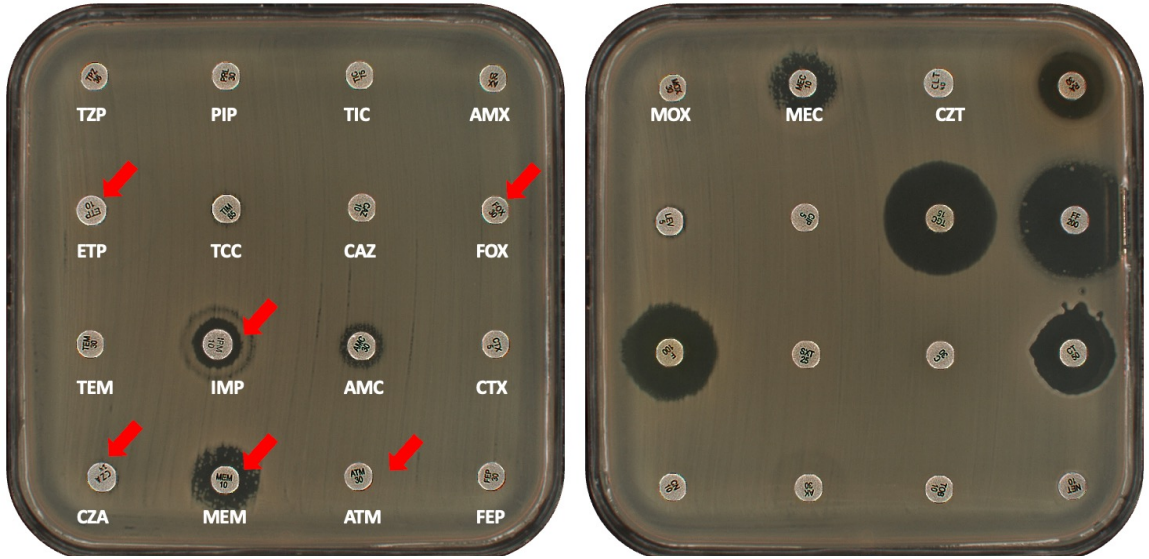
Huh K et al. Clin Infect Dis 2020

Facteurs de risque de BMR / DTR

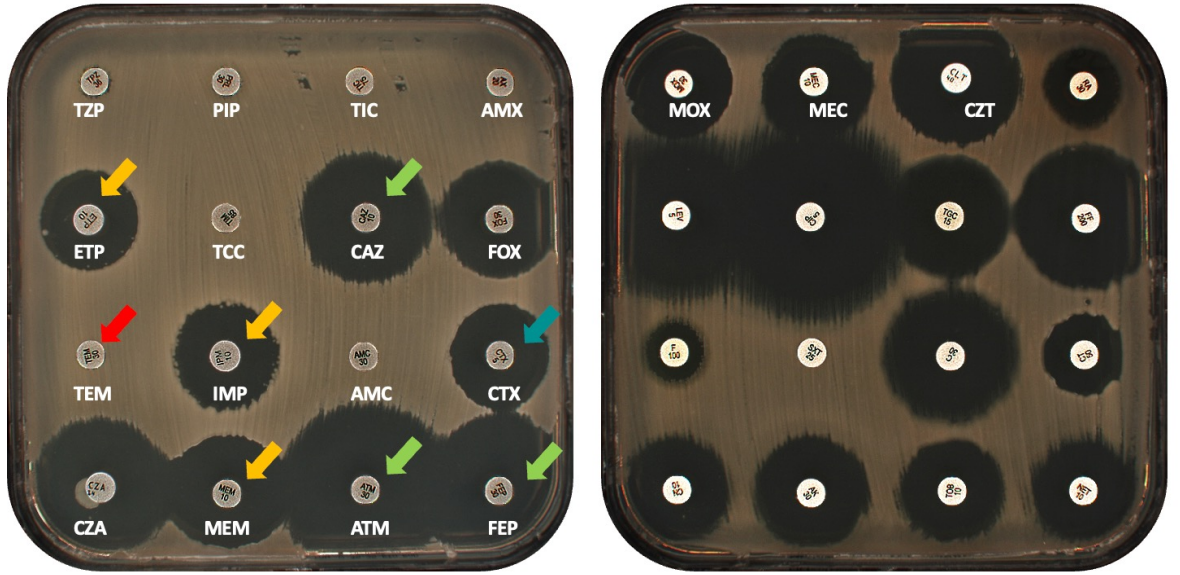
- **Liés à la bactérie**
- **Liés au mécanisme de résistance**

Carbapénèmase = BHRe

NDM
(XDR/PDR – DTR)



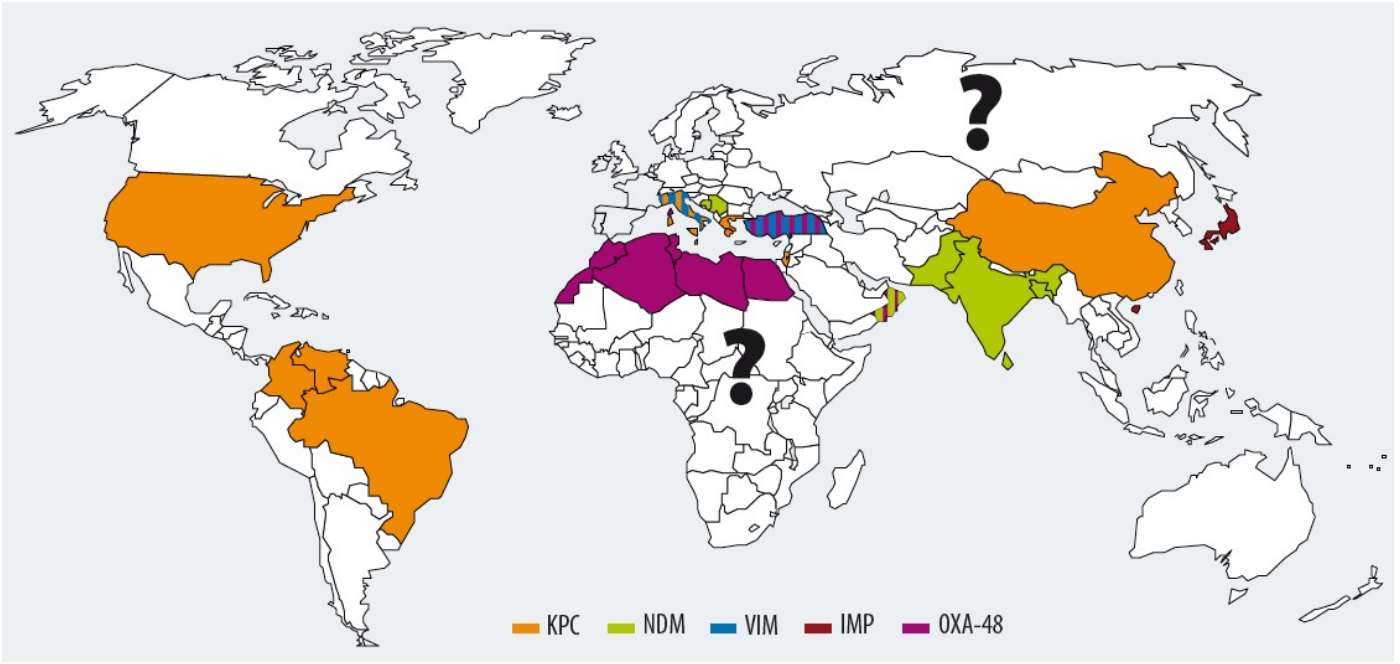
OXA-48
(BHR – non DTR)



Facteurs de risque de BMR / DTR

- **Liés à la bactérie**
- **Liés au mécanisme de résistance**
- **Liés au patient**
  - ATB dans les mois précédents ???
  - Voyage dans l'année (si oui où ?)
  - Immunodépression
  - Type d'infection (meningite > bacteriémie > respiratoire >> urinaire)
- **Liés à l'épidémiologie locale**

Epidémiologie des entérobactéries productrices de carbapnénèmases



Place des test rapides

OUI

Hight risk of acquired resistance
Immunocompromized patient
Hospital acquired infection
Severe infection

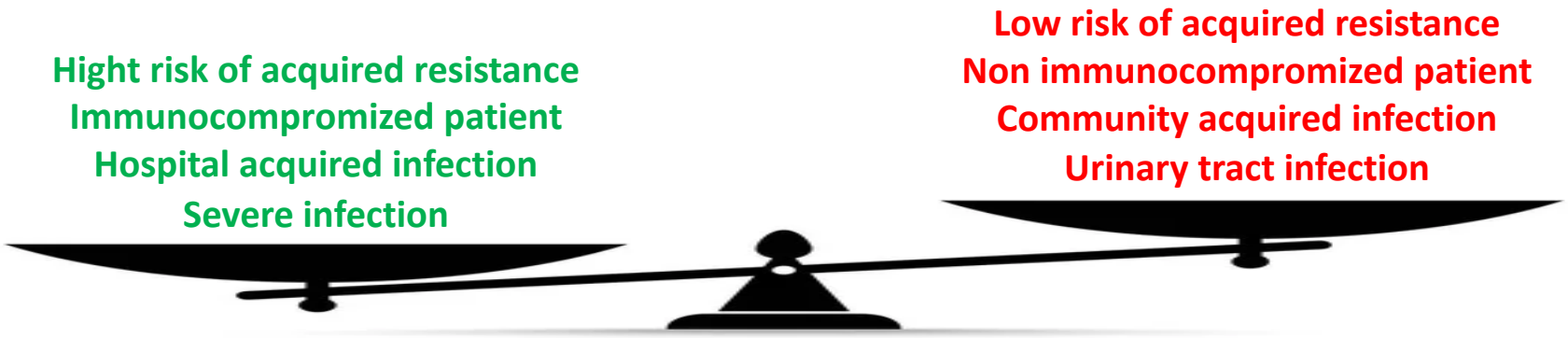
NON

Low risk of acquired resistance
Non immunocompromized patient
Community acquired infection
Urinary tract infection

- ❑ Moléculaire vs antibiogramme « rapide »

- ❑ **Connaitre ce qui est cherché <u>MAIS AUSSI</u> ce qui n'est pas cherché par le test rapide**

REMAINING QUESTIONS THAT HAVE TO BE SOLVED before implementation of a rapid innovative AST in microbiology



- ❑ Any **technician** available to perform the technique ?
- ❑ Any **microbiologist** available to quickly validate the result ?
- ❑ Any **reporting system** to quickly transfer the result ?
- ❑ Any **physician** who can early adapt the treatment ?

STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

Recommandations pour le traitement des infections dues à des Bacilles à Gram négatif multirésistants

Jeu de diapositives réalisé par le groupe recommandation de la SPILF le 11.10.2023

essentiellement à partir des recommandations de

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

&

Infectious Diseases Society of America

Ces recommandations concernent les traitements d'infections microbiologiquement documentées. Elles ne sont pas applicables aux antibiothérapies probabilistes.

La gravité est définie par la présence d'un sepsis ou d'un choc septique (définitions Sepsis3).

Sont considérés comme « nouveaux antibiotiques » ceux qui ont été règlementairement approuvés après 2010.

Les choix sont hiérarchisés selon les critères cliniques suivants :

- Gravité
- Localisation de l'infection : infection urinaire/biliaire ou non
- Sont exclues les infections osseuses, neurologiques, et sur matériel étranger.

La résistance aux antibiotiques ne change pas la durée du traitement.

Quelle est l'antibiothérapie de choix pour traiter les infections à Enterobacterales résistantes aux C3G (C3G-R) ?

Traitement des infections graves

Carbapénème: Imipénème ou Méropénème
(Chez l'enfant privilégier Méropénème)

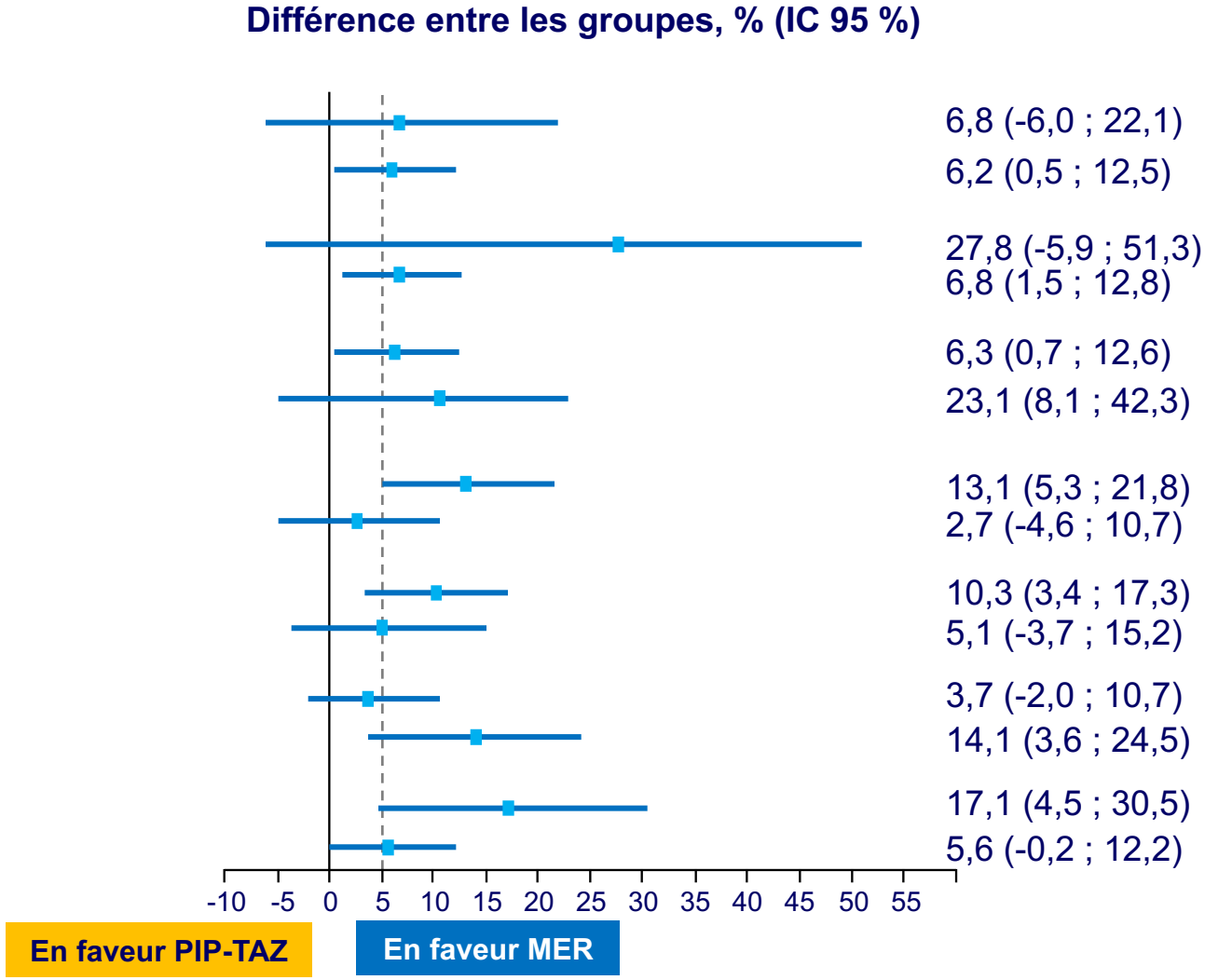
JAMA | Original Investigation

Effect of Piperacillin-Tazobactam vs Meropenem on 30-Day Mortality for Patients With *E coli* or *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Infection and Ceftriaxone Resistance

A Randomized Clinical Trial

Sous-groupes	n	Décès (MER) n/total (%)	Décès (PIP-TAZ) n/total (%)
Revenus du pays			
Revenu moyen	72	1/35 (2,9)	4/35 (11,4)
Revenu élevé	306	6/156 (3,9)	15/150 (10,0)
Score de Pitt			
≥ 4	27	0/9	5/18 (27,8)
< 4	351	7/182 (3,9)	18/169 (10,7)
Bactérie			
E. coli	328	7/166 (4,2)	17/161 (10,6)
K. pneumoniae	51	0/25	6/26 (23,1)
Infection associée aux soins (IAS)			
IAS	214	4/107 (3,7)	18/107 (16,8)
Non-IAS	164	3/84 (3,6)	5/80 (6,3)
Antibiothérapie probabiliste			
Adaptée	253	5/127 (3,9)	18/126 (14,3)
Non adaptée	125	2/64 (3,1)	5/61 (8,2)
Point de départ			
Urinaire	230	4/128 (3,1)	7/102 (6,9)
Non urinaire	148	3/63 (4,8)	16/85 (18,8)
Immunodépression			
Oui	91	1/40 (2,5)	10/51 (19,6)
Non	287	6/151 (4,0)	13/136 (9,6)

Tendance à surmortalité dans tous les sous-groupes avec PTZ



Harris P, *et al.* JAMA 2018

Quelle est l'antibiothérapie de choix pour traiter les infections à Enterobacterales Résistantes aux C3G (C3G-R)

Traitement des infections non graves

Situation clinique	Adulte	Enfant
Infections autres que urinaires et biliaires	Carbapénème : imipénème ou méropénème (ou ertapénème après avis spécialisé)	Méropénème
infections urinaires bactériémiques ou non, après contrôle de la source *(cf reco SPILF / HAS IU et publications pédiatriques)*	• Cotrimoxazole • Fluoroquinolone • Pipéracilline-tazobactam • Témocilline • Céfoxitine uniquement pour *E. coli* producteur de BLSE • Céfépime uniquement en l'absence de BLSE • Amoxicilline/Acide clavulanique possible hors IU masculine • Aminosides ou fosfomycine IV en monothérapie, après avis spécialisé indispensable ▪ *Cystites:* privilégier Mecillinam, Fosfomycine trométamol, Nitrofurantoïne, Triméthoprime	**Par voie IV (généralement traitement initial)** • Amikacine • **Témocilline** • **Céfoxitine** uniquement pour *E. coli* producteur de BLSE • **Pipéracilline-tazobactam** • Céfépime uniquement en l'absence de BLSE **Par voie orale (généralement relais de traitement)** • Cotrimoxazole • Céfixime+Amoxicilline-Ac.clavulanique* Ciprofloxacine *Cystites:* privilégier *: Amox clav, Cotrimoxazole*
▪ *Infections biliaires bactériémiques ou non, après contrôle de la source*	• Piperacilline-tazobactam peut être envisagé • Fluoroquinolone • Amoxicilline ac. Clavulanique • Céfépime uniquement en l'absence de BLSE	• Piperacilline-tazobactam peut être envisagé • Amoxicilline ac. clavulanique • Ciprofloxacine • Céfépime uniquement en l'absence de BLSE

*(uniquement pour *E. coli, K. pneumoniae ou Proteus* producteur de BLSE sensible à pipé-tazo ou CMI≤1mg/L pour le céfixime associé à l'acide-clav)

Efficacy of cefoxitin versus carbapenem in febrile male urinary tract infections caused by extended spectrum beta-lactamase–producing *Escherichia coli*: a multicenter retrospective cohort study with propensity score analysis

O. Senard[1] · M. Lafaurie[2] · P. Lesprit[3] · Y. Nguyen[4] · X. Lescure[5] · A. Therby[6] · V. Fihman[7,8] · N. Oubaya[9,10] · R. Lepeule[1,8]

Dans le groupe Cefoxitine : forte dose + perfusion continue = succès clinique.

	Cefoxitin—FOX *N* = 23 *n* (%)	Carbapenem—CP *N* = 27 *n* (%)	*p* value
Patients			
Age (years), mean ± SD[a]	64.6 ± 12.3	67.4 ± 9.4	0.36
Mc Cabe score, med [IQR][a]	1 [1–1]	1 [1–2]	0.08
Charlson comorbidity index, med [IQR] [a]	3 [0–4]	1 [0–4]	0.67
Immunosuppression	6 (28.6)	8 (38.1)	0.51
Infection characteristics			
Type of infection			0.98
Community-acquired	8 (34.8)	9 (33.3)	
Nosocomial infection	7 (30.4)	9 (33.3)	
Healthcare associated infection	8 (34.8)	9 (33.3)	
Severe sepsis	0 (0)	2 (8.3)	0.49
Septic shock	1 (4.5)	1 (4.2)	0.99
Bacteremia	6 (26.1)	7 (25.9)	0.99
Antibiotic regimen			
Effective empirical therapy	4 (17.4)	12 (44.4)	0.04
Total duration of effective treatment (days), med [IQR] [a]	22 [17–23]	18 [14–21]	0.14

	Number (%)	Crude OR [95%CI]	*p* value	Adjusted OR [95%CI][a]	*p* value
Clinical success (*N* = 39/50)					
Carbapenem	22/27 (81.5)	1 (ref)		1 (ref)	
Cefoxitin	17/23 (73.9)	0.64 [0.17; 2.47]	0.52	0.90 [0.12; 6.70]	0.92
Microbiological success (*N* = 17/31)					
Carbapenem	6/12 (50.0)	1 (ref)		1 (ref)	
Cefoxitin	11/19 (57.9)	1.38 [0.32; 5.88]	0.67	0.85 [0.05; 14.00]	0.91

EJCMID 2019

Real-life temocillin use in Greater Paris area, effectiveness and risk factors for failure in infections caused by ESBL-producing Enterobacterales: a multicentre retrospective study

130 infections; 113 à E-BLSE ESBL.
IU (85.8%), bactériémie (11.5%), infections respiratoires (3.5%) et infection digestive (3.5%).
Microbiologie : *Escherichia coli* (49.6%), *Klebsiella pneumoniae* (44.2%) and *Enterobacter cloacae* (8.8%)
Monothérapie : 90%
Efficacité : 87,3%

	Univariable analysis		Multivariable analysis	
	OR (95% CI)	*P* value	OR (95% CI)	*P* value
UTI	0.253 (0.073–0.877)	0.030	—	—
Neurological disease	5.079 (1.631–15.818)	0.005	5.259 (1.486–18.611)	0.010
Immunosuppression	3.918 (1.040–14.761)	0.044	4.136 (0.994–17.211)	0.051
RTI	24.250 (2.333–252.072)	0.008	23.336 (1.520–358.183)	0.024

A. Dinh et al JAC AMR 2022

Quelle est l'antibiothérapie de choix pour traiter les entérobacterales sensibles aux C3G et à risque de production d'AmpC ?

Principales entérobactérales à risque de production d'AmpC

- ***Enterobacter cloacae***
- ***Klebsiella aerogenes*** (ex *Enterobacter aerogenes*)
- ***Citrobacter freundii***
- ***Serratia marcescens***
- ***Morganella morganii***
- ***Providencia spp***
- ***Hafnia alvei***

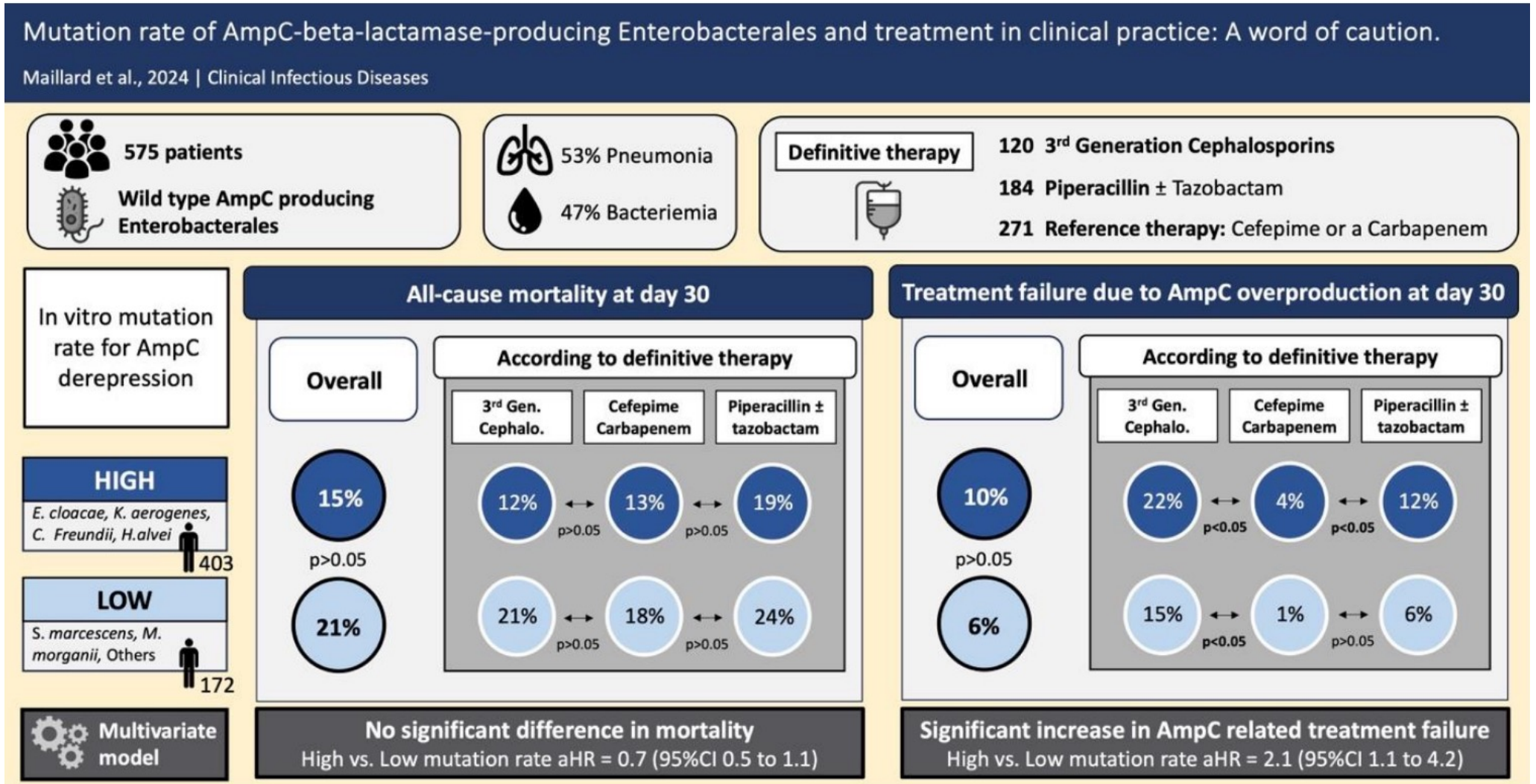
Quelle est l'antibiothérapie de choix pour traiter les entérobacterales sensibles aux C3G et à risque de production d'AmpC ?

- **Céfépime** est le traitement de référence

- Alternatives si évolution clinique favorable ET réduction de l'inoculum (contrôle de la source) :
  - Céfotaxime ou ceftriaxone
  - Pipéracilline ± tazobactam
  - TMP-SMX
  - FQ

Nitrofurantoïne, TMP-SMX, fosfomycine trométamol, aminoside peuvent être envisagés pour le traitement d'une cystite.

HYPER MUTATOR / LOW MUTATOR MÊME RISQUE ACCRU D'ÉCHEC AVEC C3G OU PIPERACILLINE-TAZOBACTAM VS CÉFEPIME OU CARBAPÉNÈME



Quelle est l'antibiothérapie de choix pour traiter les infections à Entérobacterales résistantes aux carbapénèmes (ERC) ?

Traitement des infections graves

- **OXA 48 & OXA 48 « like » :** Ceftazidime-avibactam est recommandé y compris chez l'enfant.

- **KPC** *:* Ceftazidime-avibactam, Meropénème-vaborbactam, ou Imipénème-cilastatin-relebactam sont recommandés.

- **ERC productrices de métallo-bêta-lactamases** et/ou résistantes à tous les autres antibiotiques, y compris Ceftazidime-avibactam et Méropénème-vaborbactam : l'association Aztréonam + Ceftazidime-avibactam ou le Céfidérocol peuvent être proposés après avis spécialisé.

  Chez l'enfant l'association Aztréonam + Ceftazidime-avibactam est préférée au Céfidérocol, pour lequel peu de données sont actuellement disponibles.

SPECTRE D'ACTIVITÉ

Antibiotic	Enterobacteriaceae (e.g. E. coli, Klebsiella spp.)					*Pseudomonas* spp.		*Acinetobacter* spp.
	ESBL	AmpC	KPC	OXA-48	NDM	Efflux	AmpC	
Ceftolozane-tazobactam								
Ceftazidime-avibactam								
Meropenem-vaborbactam								
Imipenem-relebactam								
Aztreonam-avibactam								
Eravacycline								
Plazomicin								
Cefiderocol								

ESBL – Extended spectrum beta-lactamase

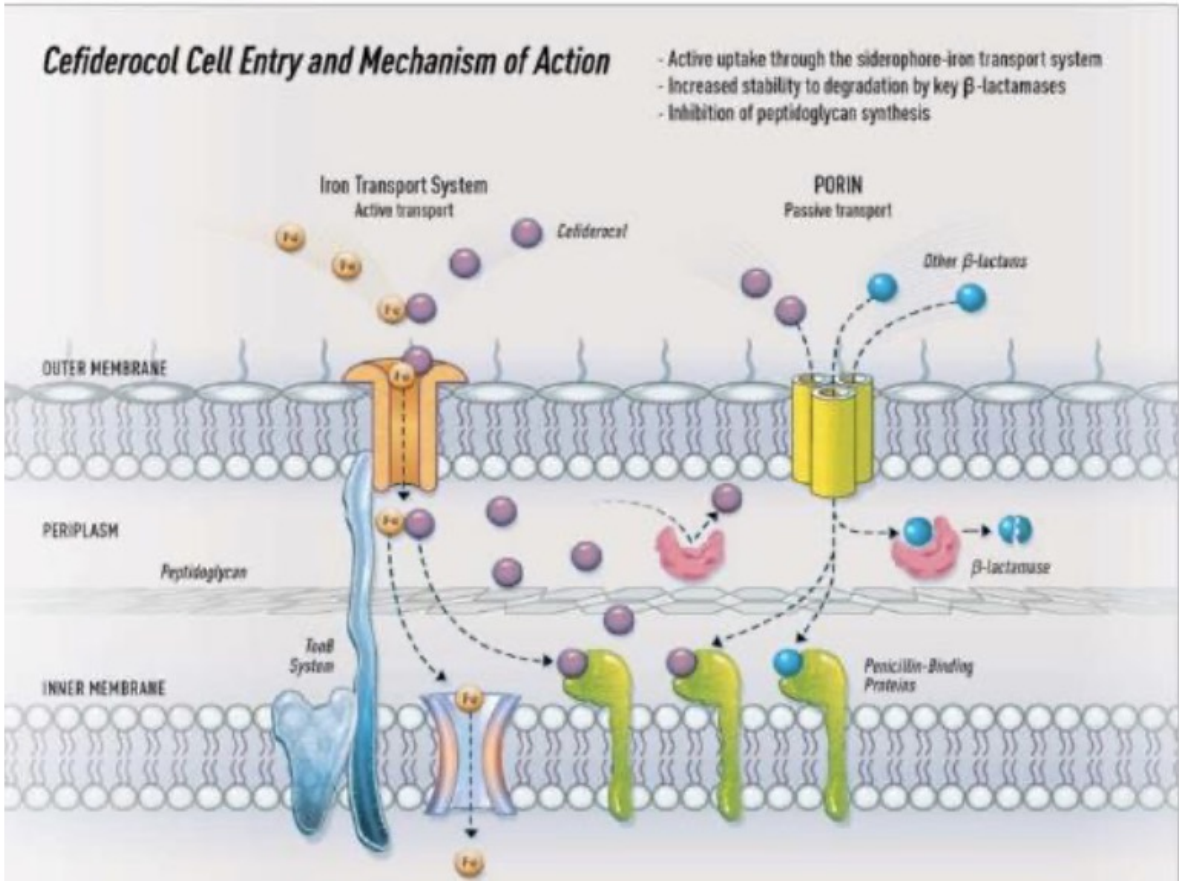
AmpC – Ambler class C beta-lactamase (the Amp probably stands for Ampicillin)

KPC - Klebsiella pneumoniae carbapenemase

OXA - Oxacillin carbapenemase number 48

NDM - New Delhi metallo-beta-lactamase

CEFIDEROCOL



- Céphalosporine type sidérophore
- Liaison au fer ferrique transporté dans les cellules bactériennes

Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial

Matteo Bassetti, Roger Echols, Yuko Matsunaga, Mari Ariyasu, Yohei Doi, Ricard Ferrer, Thomas P Lodise, Thierry Naas, Yoshihito Niki, David L Paterson, Simon Portsmouth, Julian Torre-Cisneros, Kiichiro Toyoizumi, Richard G Wunderink, Tsutae D Nagata

- **PN :** Guérison clinique dans le groupe céfidérocol 50.0% (20/40) vs 52.6% (10/19)
- **BSI/Sepsis :** Guérison clinique dans le groupe céfidérocol 43.5% (10/23) vs 42.9% (6/14)
- **IU :** Eradication microbiologique dans le groupe céfidérocol 52.9% (9/17) vs 20.0% (1/5)
- **Mortalité J28 (toute cause) :** 33% (13/40) dans le groupe cefiderocol vs 16% (3/19)

	Nosocomial pneumonia		Bloodstream infections or sepsis		Complicated urinary tract infections		Overall	
	Cefiderocol (n=40)	Best available therapy (n=19)	Cefiderocol (n=23)	Best available therapy (n=14)	Cefiderocol (n=17)	Best available therapy (n=5)	Cefiderocol (n=80)	Best available therapy (n=38)
Clinical outcomes								
End of treatment								
Clinical cure	24 (60%; 43·3–75·1)	12 (63%; 38·4–83·7)	16 (70%; 47·1–86·8)	7 (50%; 23·0–77·0)	13 (77%; 50·1–93·2)	3 (60%; 14·7–94·7)	53 (66%; 54·8–76·4)	22 (58%; 40·8–73·7)
Clinical failure	13 (33%)	7 (37%)	6 (26%)	7 (50%)	1 (6%)	1 (20%)	20 (25%)	15 (40%)
Indeterminate	3 (8%)	0	1 (4%)	0	3 (18%)	1 (20%)	7 (9%)	1 (3%)
Test of cure								
Clinical cure*	20 (50%; 33·8–66·2)	10 (53%; 28·9–75·6)	10 (43%; 23·2–65·5)	6 (43%; 17·7–71·1)	12 (71%; 44·0–89·7)	3 (60%; 14·7–94·7)	42 (53%; 41·0–63·8)	19 (50%; 33·4–66·6)
Clinical failure	16 (40%)	6 (32%)	9 (39%)	7 (50%)	2 (12%)	1 (20%)	27 (34%)	14 (37%)
Indeterminate	4 (10%)	3 (16%)	4 (17%)	1 (7%)	3 (18%)	1 (20%)	11 (14%)	5 (13%)
Follow-up								
Sustained clinical cure	20 (50%; 33·8–66·2)	6 (32%; 12·6–56·6)	9 (39%; 19·7–61·5)	4 (29%; 8·4–58·1)	9 (53%; 27·8–77·0)	3 (60%; 14·7–94·7)	38 (48%; 36·2–59·0)	13 (34%; 19·6–51·4)
Relapse	0	3 (16%)	1 (4%)	1 (7%)	1 (6%)	0	2 (3%)	4 (11%)
Clinical failure	16 (40%)	6 (32%)	9 (39%)	7 (50%)	2 (12%)	1 (20%)	27 (34%)	14 (37%)
Indeterminate	4 (10%)	4 (21%)	4 (17%)	2 (14%)	5 (29%)	1 (20%)	13† (16%)	7† (18%)

MORTALITÉ SELON BACTÉRIE

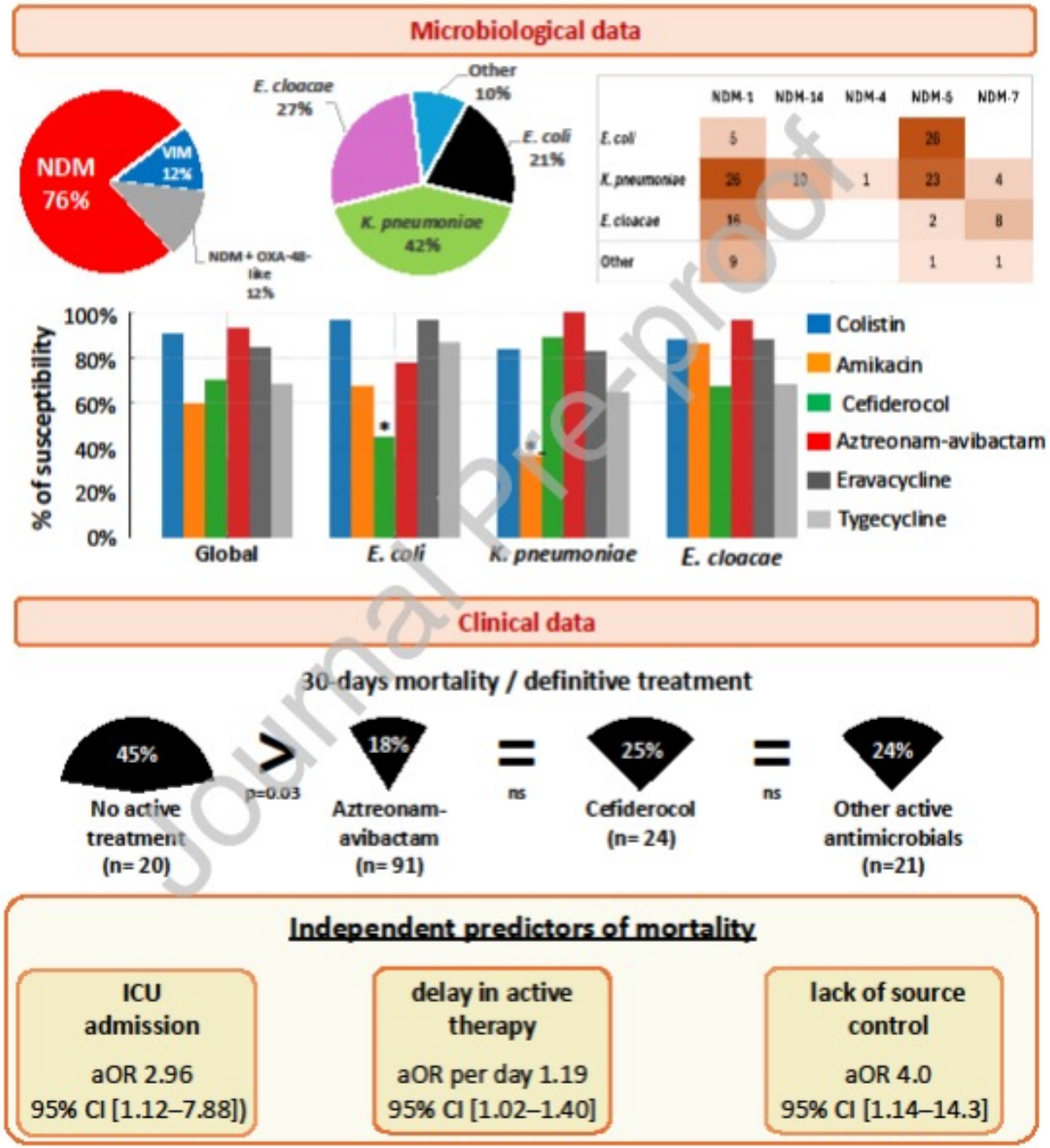
	Cefiderocol n/N (%) (95%IC (%))	MTD n/N (%) (95%IC (%))
Tous les patients	34/101 (33,7) (24,6- 43,8)	10/49 (20,4) (10,2-34,3)
Patients avec une infection à *Acinetobacter* spp.	21/42 (50) (34,2- 65,8)	3/17 (17,6) (3,8-43,4)
Patients avec une infection sans *Acinetobacter (*comprenant *entérobactéries* ou *P. aeruginosa…)*	13/59 (22) (12,3-34,7)	6/32 (18,8) (7,2- 36,4)
Entérobactéries	6/28 (21,4)	4/15 (26,7)
P. aeruginosa	2/11 (18,2)	2/11 (18,2)

*Parmi ces patients, 30% (16) avaient des souches ayant une CMI au méropénème supérieure à 64 mg/L.
Bassetti 2020 Lancet ID et rapport de l'étude CREDIBLE-CR; 2: Wunderick 2020 Lancet ID

> Int J Antimicrob Agents. 2025 Sep 19:107630. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2025.107630.
Online ahead of print.

Epidemiology, Treatment and Outcomes of Bloodstream Infections Due to MBL-Producing Enterobacterales in France: A Retrospective Study

Benoît Pilmis [1], Laurent Dortet [2]

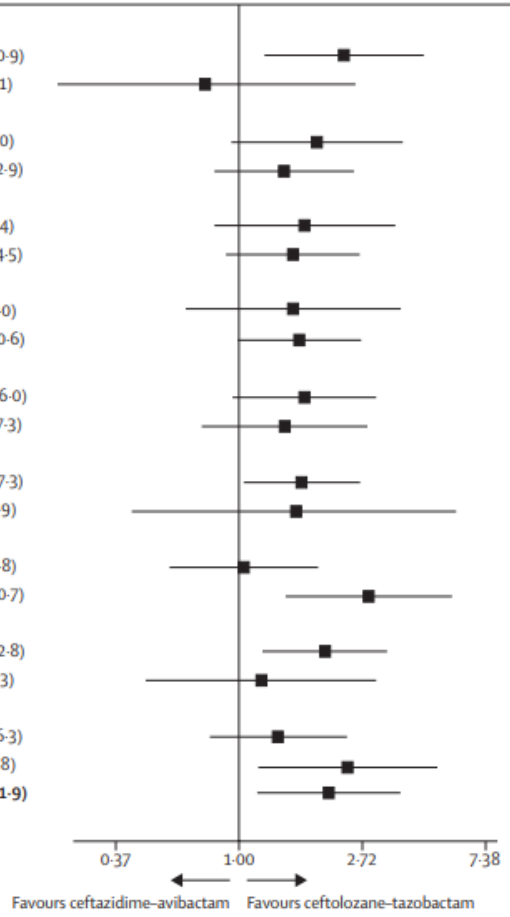


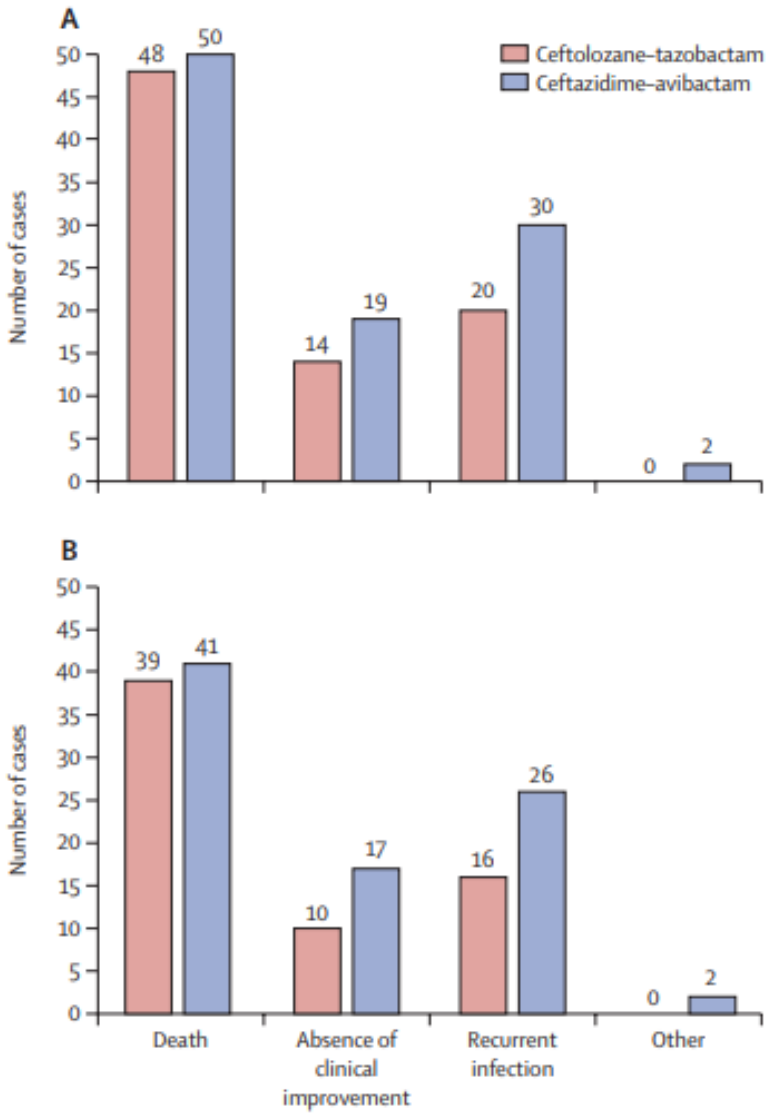
Journal Pre-proof

MERCI

Effectiveness of ceftazidime–avibactam versus ceftolozane–tazobactam for multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections in the USA (CACTUS): a multicentre, retrospective, observational study

	n/N, (%)		Adjusted OR (95% CI)
	Ceftolozane–tazobactam	Ceftazidime–avibactam	
Infection type			
Pneumonia	110/175 (62·9)	89/175 (50·9)	2·34 (1·23–4·47)
Bacteraemia	18/35 (51·4)	20/35 (57·1)	0·76 (0·23–2·57)
Age			
≥65 years	56/92 (60·9)	35/70 (50·0)	1·88 (0·94–3·77)
<65 years	72/118 (61·0)	74/140 (52·9)	1·44 (0·82–2·54)
Sex			
Female	45/77 (58·4)	37/76 (47·4)	1·70 (0·82–3·55)
Male	83/133 (62·4)	73/134 (54·5)	1·55 (0·90–2·66)
Immunocompromised			
Yes	43/69 (62·3)	28/50 (56·0)	1·55 (0·65–3·71)
No	85/141 (60·3)	81/160 (50·6)	1·63 (0·99–2·69)
Charlson Comorbidity Index			
≥5	68/116 (58·6)	46/100 (46·0)	1·70 (0·95–3·04)
<5	60/94 (63·8)	63/110 (57·3)	1·45 (0·74–2·83)
Intensive care unit residence			
Yes	98/170 (57·7)	78/165 (47·3)	1·66 (1·04–2·67)
No	30/40 (75·0)	31/45 (68·9)	1·59 (0·42–5·81)
SOFA score			
≥8	43/97 (44·3)	41/98 (41·8)	1·04 (0·57–1·90)
<8	85/113 (75·2)	68/112 (60·7)	2·86 (1·46–5·62)
Mechanical ventilation			
Yes	82/149 (55·0)	62/145 (42·8)	2·01 (1·21–3·32)
No	46/61 (75·4)	47/65 (72·3)	1·20 (0·47–3·04)
Severe sepsis or septic shock			
Yes	64/123 (52·0)	57/123 (46·3)	1·37 (0·79–2·40)
No	64/87 (73·6)	52/87 (59·8)	2·41 (1·17–4·99)
All patients	**128/210 (60·9)**	**109/210 (51·9)**	**2·07 (1·16–3·70)**





R. Shield *et al.* Lancet ID 2025

Clinical outcomes and emergence of resistance of *Pseudomonas aeruginosa* infections treated with ceftolozane-tazobactam versus ceftazidime-avibactam

Dariusz A. Hareza,[1] Sara E. Cosgrove,[1] Robert A. Bonomo,[2] Kathryn Dzintars,[3] Sara M. Karaba,[1] Armani M. Hawes,[1] Tsigereda Tekle,[4] Patricia J. Simner,[4] Pranita D. Tamma[5]

Variable	≥4-fold increase in MIC (22, 32%)	<4-fold increase in MIC (47, 68%)	*P* value
Intensive care unit on day 1 of infection	13 (59%)	39 (64%)	0.79
Charlson Comorbidity Index ≥5	6 (27%)	22 (47%)	0.19
Severe immunocompromise	9 (41%)	10 (21%)	0.15
Continuous renal replacement therapy	9 (41%)	8 (17%)	0.04
Cystic fibrosis	2 (9%)	3 (6%)	0.65
Bacteremia	4 (18%)	7 (15%)	0.73
Pneumonia	14 (64%)	26 (55%)	.61
Uncontrolled source of infection	4 (18%)	5 (10%)	0.45
Combination antibiotic therapy	4 (18%)	7 (15%)	0.73
Number of days ceftolozane-tazobactam or ceftazidime-avibactam administered (median) [IQR]	15 [11–18]	10 [8–15]	0.04

AAC 2024

Quelle est l'antibiothérapie de choix pour traiter les infections à *Pseudomonas aeruginosa* résistant aux carbapénèmes (CRPa) ?

Associations d'antibiotiques

- En l'absence de données probantes, il n'est pas possible de recommander ou déconseiller l'utilisation d'associations avec les nouveaux ßL/IßL (Ceftazidime-avibactam et Ceftolozane-tazobactam) ou le Céfidérocol.

- En cas d'utilisation de Colimycine, Aminoside ou Fosfomycine, une association de 2 antibiotiques est recommandée.
  Aucune recommandation pour ou contre des combinaisons spécifiques ne peut être fournie.

Quelle est l'antibiothérapie de choix pour traiter les infections à *Acinetobacter baumannii* résistant aux carbapénèmes (CRAB) ?

Ampicilline-sulbactam est le traitement de référence (forte dose : ampicilline 6g/sulbactam 3g IV toutes les 8h)

Traitement des infections graves ou à haut risque

Une association est recommandée, comportant 2 antibiotiques actifs in vitro en privilégiant une association à base d'Ampicilline-sulbactam, parmi :

- Ampicilline-sulbactam,
- Colimycine,
- Aminoglycosides,
- Tigécycline,
- Meropénème (si CMI< 8mg/L, à dose élevée en perfusion prolongée)

Les associations Colimycine-Carbapénèmes et Colimycine-Rifampicine ne sont pas recommandées.

Le Céfidérocol ne doit être utilisé qu'en l'absence d'autre alternative et en association.

Quelle est l'antibiothérapie de choix pour traiter les infections à *Acinetobacter baumannii* résistant aux carbapénèmes (CRAB) ?

Traitement des infections non graves

Une monothérapie est possible

- Ampicilline-sulbactam est le traitement de référence
- Colimycine ou Tigécycline à forte dose peuvent être utilisées

Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial

Matteo Bassetti, Roger Echols, Yuko Matsunaga, Mari Ariyasu, Yohei Doi, Ricard Ferrer, Thomas P Lodise, Thierry Naas, Yoshihito Niki, David L Paterson, Simon Portsmouth, Julian Torre-Cisneros, Kiichiro Toyoizumi, Richard G Wunderink, Tsutae D Nagata

- **PN :** Guérison clinique dans le groupe céfidérocol 50.0% (20/40) vs 52.6% (10/19)
- **BSI/Sepsis :** Guérison clinique dans le groupe céfidérocol 43.5% (10/23) vs 42.9% (6/14)
- **IU :** Eradication microbiologique dans le groupe céfidérocol 52.9% (9/17) vs 20.0% (1/5)
- **Mortalité J28 (toute cause) :** 33% (13/40) dans le groupe cefiderocol vs 16% (3/19)

	Nosocomial pneumonia		Bloodstream infections or sepsis		Complicated urinary tract infections		Overall	
	Cefiderocol (n=40)	Best available therapy (n=19)	Cefiderocol (n=23)	Best available therapy (n=14)	Cefiderocol (n=17)	Best available therapy (n=5)	Cefiderocol (n=80)	Best available therapy (n=38)
Clinical outcomes								
End of treatment								
Clinical cure	24 (60%; 43·3–75·1)	12 (63%; 38·4–83·7)	16 (70%; 47·1–86·8)	7 (50%; 23·0–77·0)	13 (77%; 50·1–93·2)	3 (60%; 14·7–94·7)	53 (66%; 54·8–76·4)	22 (58%; 40·8–73·7)
Clinical failure	13 (33%)	7 (37%)	6 (26%)	7 (50%)	1 (6%)	1 (20%)	20 (25%)	15 (40%)
Indeterminate	3 (8%)	0	1 (4%)	0	3 (18%)	1 (20%)	7 (9%)	1 (3%)
Test of cure								
Clinical cure*	20 (50%; 33·8–66·2)	10 (53%; 28·9–75·6)	10 (43%; 23·2–65·5)	6 (43%; 17·7–71·1)	12 (71%; 44·0–89·7)	3 (60%; 14·7–94·7)	42 (53%; 41·0–63·8)	19 (50%; 33·4–66·6)
Clinical failure	16 (40%)	6 (32%)	9 (39%)	7 (50%)	2 (12%)	1 (20%)	27 (34%)	14 (37%)
Indeterminate	4 (10%)	3 (16%)	4 (17%)	1 (7%)	3 (18%)	1 (20%)	11 (14%)	5 (13%)
Follow-up								
Sustained clinical cure	20 (50%; 33·8–66·2)	6 (32%; 12·6–56·6)	9 (39%; 19·7–61·5)	4 (29%; 8·4–58·1)	9 (53%; 27·8–77·0)	3 (60%; 14·7–94·7)	38 (48%; 36·2–59·0)	13 (34%; 19·6–51·4)
Relapse	0	3 (16%)	1 (4%)	1 (7%)	1 (6%)	0	2 (3%)	4 (11%)
Clinical failure	16 (40%)	6 (32%)	9 (39%)	7 (50%)	2 (12%)	1 (20%)	27 (34%)	14 (37%)
Indeterminate	4 (10%)	4 (21%)	4 (17%)	2 (14%)	5 (29%)	1 (20%)	13† (16%)	7† (18%)