

# JNI

21<sup>es</sup> Journées  
Nationales  
d'Infectiologie

Poitiers  
et la région Nouvelle Aquitaine  
Palais des Congrès du Futuroscope  
du mercredi 9 septembre 2020  
au vendredi 11 septembre 2020



# Comment choisir parmi ces associations ? Point de vue de l'infectiologue

Benoît Pilmis

Equipe Mobile de Microbiologie Clinique – Groupe Hospitalier Paris Saint-Joseph  
Service de Maladies Infectieuses et Tropicales – Hôpital Necker Enfants Malades



21<sup>es</sup> JNI, Poitiers du 9 au 11 septembre 2020



GROUPE  
HOSPITALIER  
PARIS  
SAINT-JOSEPH

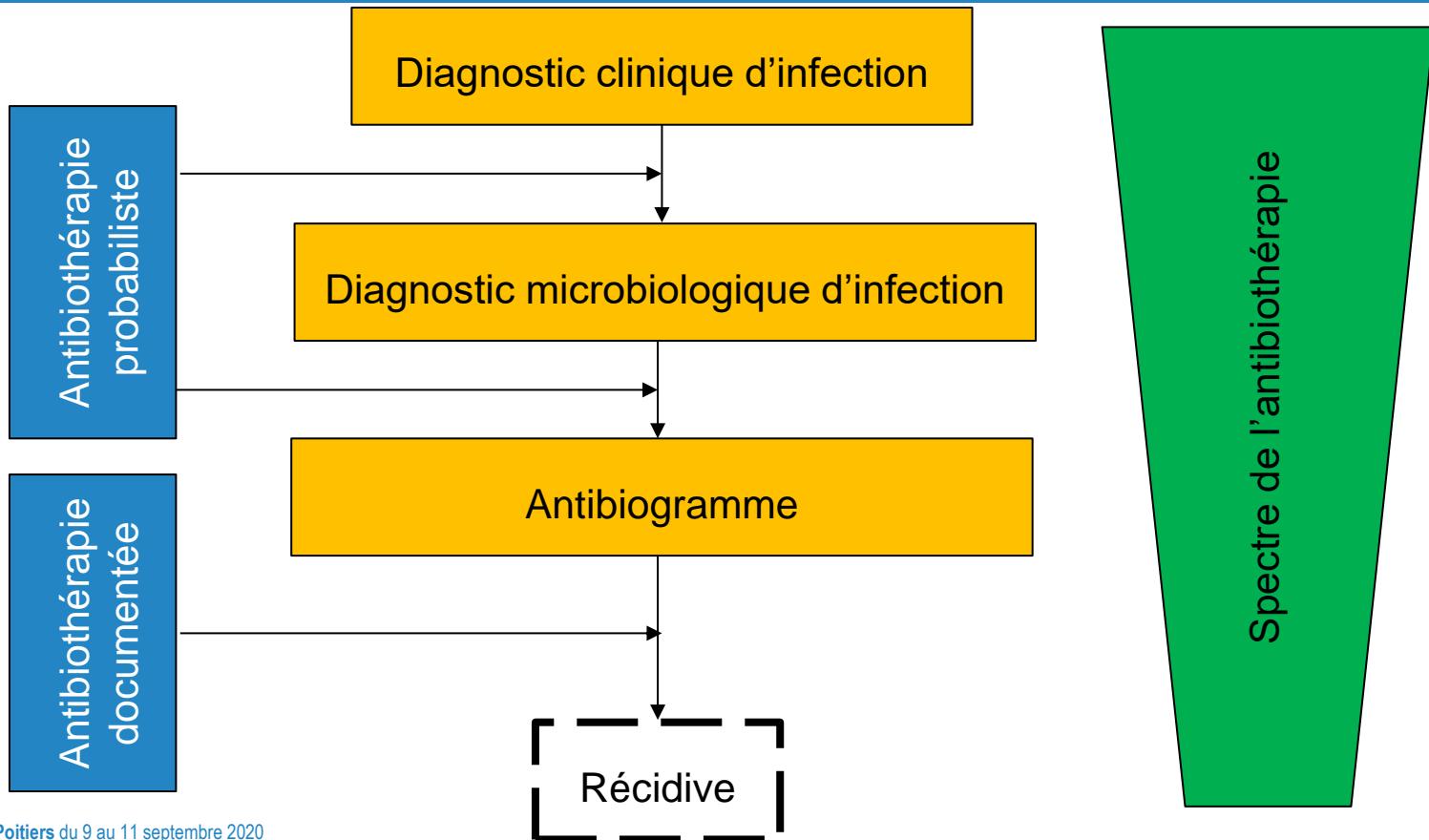


# Liens d'intérêt

- Invitations congrès : BioMérieux, Pfizer, MSD



# Antibiorésistance et traitement = cercle infernal

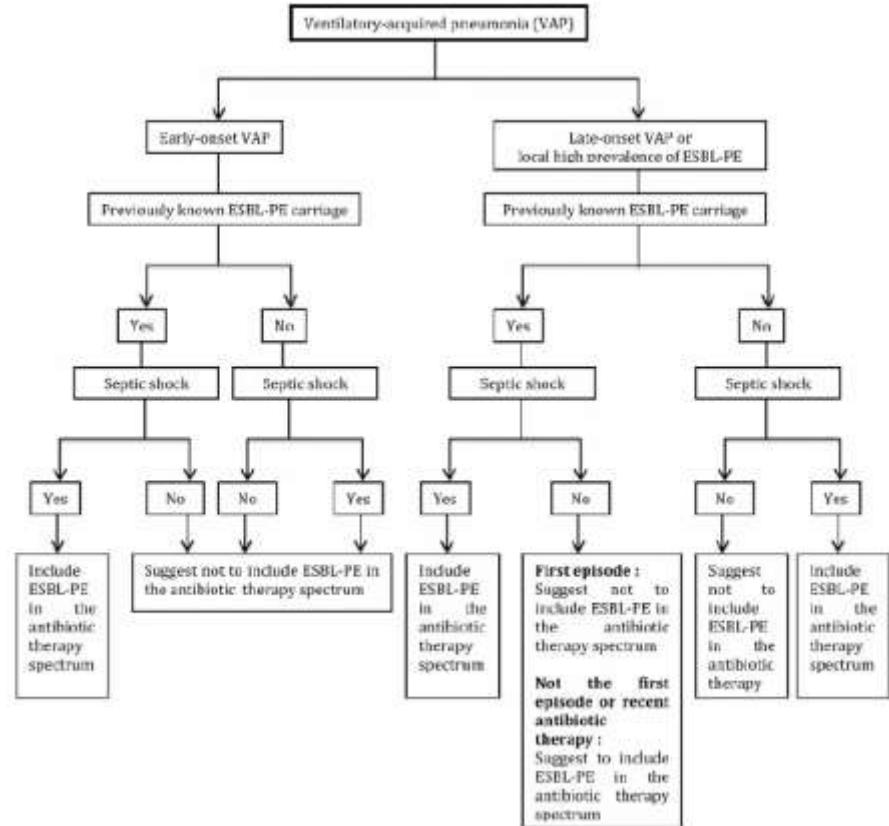


# Traitemen<sup>t</sup> probabiliste – J0

Risk factors for ESBL-PE carriage	Risk factors for ESBL-PE infections on previously colonized patients
<ul style="list-style-type: none"><li>- Travel in high-prevalence countries</li><li>- Recent hospitalization</li><li>- Previous antibiotic therapy within 90 d with <math>\beta</math>-lactams and/or fluoroquinolones</li><li>- Charlson comorbidity index &gt; 3</li><li>- Chronic dialysis</li><li>- High colonization pressure in your unit</li><li>- Duration of previous hospital and ICU stay</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Immunocompromised status</li><li>- High SAPS II</li><li>- Admission with shock</li><li>- Previous colonization with ESBL-positive <i>Enterobacter cloacae</i> or <i>Klebsiella pneumoniae</i> (versus ESBL-positive <i>Escherichia coli</i>)</li><li>- <math>\beta</math>-lactam/<math>\beta</math>-lactamase inhibitor before infection</li><li>- Urinary catheterization</li><li>- Intravenous catheterization</li></ul>

Timsit JF et al. Semin Respir Crit Care Med 2017

# Traitemen<sup>t</sup> probabiliste – J0



Timsit JF et al. Semin Respir Crit Care Med 2017

# TraITEMENT PROBABILISTE – J0



SYNTHESE DE LA RECOMMANDATION DE BONNE PRATIQUE

Antibiothérapie des infections à entérobactéries et  
à *Pseudomonas aeruginosa* chez l'adulte :  
place des carbapénèmes et de leurs alternatives

Mai 2019

## 1. PLACE DES CARBAPÉNÈMES DANS L'ANTIBIOTHÉRAPIE PROBABILISTE D'UNE INFECTION SUSPECTÉE À ENTÉROBACTÉRIE RÉSISTANTE AUX C3G

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

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

En l'absence de signes de gravité<sup>1</sup>, la présence d'un facteur de risque d'infection à entérobactérie résistante aux C3G ne justifie pas en soi la prescription de carbapénèmes (AE).

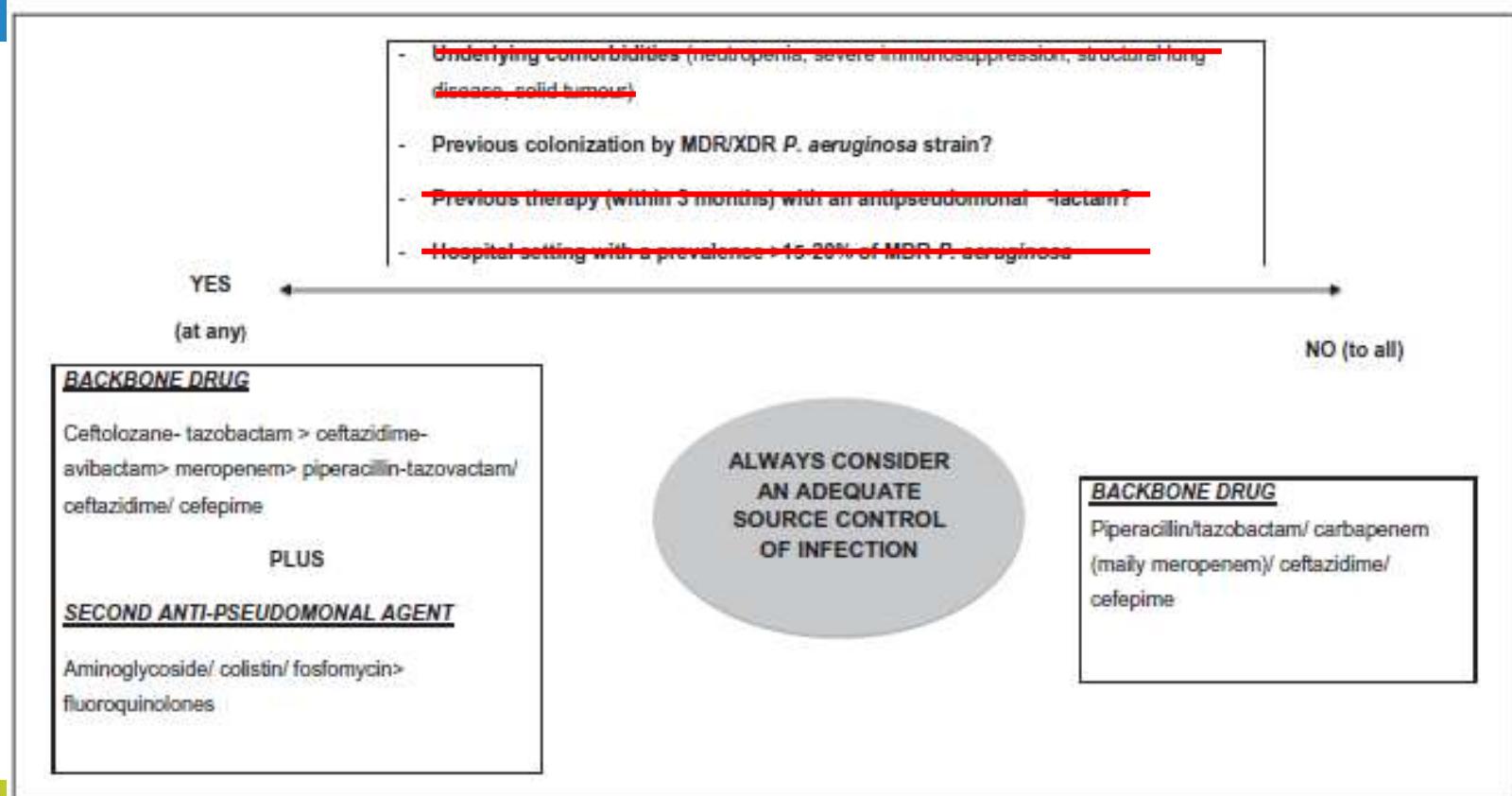
En réanimation, un dépistage rectal négatif datant de moins d'une semaine a une forte valeur prédictive négative d'infection à EBLSE.



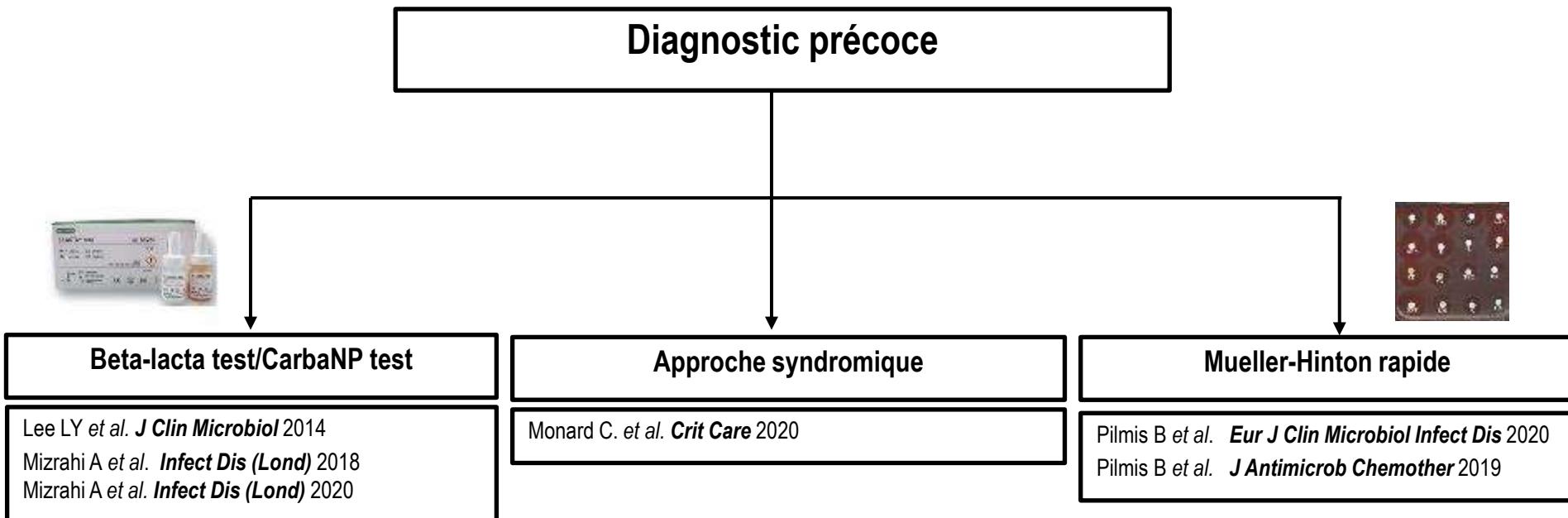
# Traitemen<sup>t</sup> probabiliste – J0

- Ne constituent pas une stratégie d'épargne des carbapénèmes, en raison de l'absence, à ce jour, de données comparatives versus pénèmes en termes de rapport bénéfice / risque ainsi que de l'absence de données sur le microbiote fécal, et du trop petit nombre de patients présentant des sepsis graves inclus dans les études cliniques.
- Ne doivent pas être prescrits en traitement probabiliste.
- Prescription uniquement sur documentation microbiologique et selon la valeur de la CMI, en l'absence d'alternative et après avis du référent antibiotique, qui appréciera l'opportunité d'une association.
- Une dispensation nominative contrôlée mise en place par la PUI est indispensable.
- Zavicefta® présente un intérêt en particulier chez certains patients infectés par une EBLSE et pour lesquelles les autres thérapeutiques sont limitées sur le plan microbiologique, ainsi que chez des patients ayant une infection par une entérobactérie productrice de carbapénémase de type OXA 48. Dans ces cas une bithérapie est recommandée lorsque celle-ci est possible (risque d'émergence de résistance<sup>2</sup>).
- Zerbaxa® présente un intérêt en particulier en cas d'infection par *Pseudomonas aeruginosa* multirésistant (MDR) voire totorésistant (XDR). Selon les études, entre 40 et 80 % des souches MDR ou XDR peuvent être sensible à cet antibiotique. Zerbaxa® peut être une alternative de traitement en cas d'infection à EBLSE mais uniquement sur documentation microbiologique car environ 20 % des *E. coli* BLSE et 50 % des *K. pneumoniae* BLSE sont résistants à cet antibiotique<sup>3,4</sup>.
- L'impact de ces deux médicaments sur les flores commensales n'est pas déterminé à ce jour, mais des résistances acquises ont été décrites, imposant une prudence dans le maniement et un usage raisonné afin de limiter l'émergence de résistances.

# Traitemen~~t~~ probabiliste



# Intérêt de l'identification précoce de la résistance



Diagnostic précoce mais nécessite de transmission d'information



# Pourquoi faire des antibiogrammes complets

**TABLE 6** Suggested antimicrobial therapy options for the most prevalent resistance profiles of MDR/XDR *P. aeruginosa*<sup>a</sup>

Resistance profile	Resistance mechanism(s)	High-risk clones where they are more frequent	Treatment options <sup>b</sup>
PTZ R, CAZ R, ATM R, MER R, TOL/TZ S, AmpC overexpression + OprD deficiency CAZ/AVI S, AMK S COL S		ST175	COL, POLY-B, TOL/TZ, CAZ/AVI, AMK
PTZ R, CAZ R, ATM S, MER R, TOL/TZ R, MBL production CAZ/AVI R, AMK S COL S		ST235, ST111 (ST175)	COL, POLY-B, ATM, AMK
PTZ R, CAZ R, ATM R, MER R, TOL/TZ R, Class A carbapenemase (such as GES enzymes) or combinations of certain ESBLs with OprD deficiency CAZ/AVI S, AMK S COL S		ST235	COL, POLY-B, CAZ/AVI

Il faut tester +++

# Traitements documenté – Faire des antibiogrammes complets

	ATB	BLSE	OXA-48	NDM	VIM
1960-70	TET	40	81,5	81	75
	RA	72	72,5	70	100
	SXT	68	48	70	100
	TMP	72	48	70	100
1970-80	C	24	21	26	75
	AMX	100	100	100	100
	AK	32	0	56	50
	FF	64	21	48	25
	TIC	100	100	100	100
	NA	60	81,5	85	50
	CTX	100	72,5	100	100
	NET	20	0	41	75
1980-1990	CN	44	4,5	41	75
	KAN	40	13,5	74	100
	TOB	44	9	74	100
	CRO	100	60	100	100
	CAZ	80	43,5	96	100
	OFX	52	77	89	100
	IMP	0	13,5	85	100
	ATM	80	46,5	89	75
	CIP	56	72,5	89	100
	MIN	28	34,5	67	75
	CFM	100	55,5	100	100

	ATB	BLSE	OXA-48	NDM	VIM
1990-2000	AMC	64	100	100	100
	PRL	100	100	100	100
	TPZ	48	100	100	100
	FEP	96	51	100	100
2000-2010	MEM	0	9	89	75
	LEV	48	72,5	85	50
	MXF	56	45	89	100
	ETP	16	73,5	96	100
	TGC	8	0	26	25
	TEM	48	100	96	100
	BPR	100	100	100	100
2010-2020	C/T	16	36	96	100
	CZA	4	4,5	96	100
	DXF	48	77		100
	M/V	4	0	59	0
	ERV	4	0	11	0
	AT/AMC	16	30	49	75
	AT/CAZ	8	4,5	19	0



# Traitements documentés – doit-on parler de désescalade ?

- Aucun consensus quant à la définition

Narrow spectrum of activity	Alvarez-Lerma Eachempati Schuelter De Waele Montravers	2006 2009 2010 2010 2011	Prospective observational Retrospective observational Retrospective observational Retrospective observational Retrospective observational	Nosocomial pneumonia VAP in surgical patients Health-care associated pneumonia Prescribed empiric meropenem Suspected and confirmed infections
Shortening duration/discontinuing therapy	Singh Chastre Micek	2000 2003 2004	Randomised control trial Randomised control trial Randomised control trial	Nosocomial pneumonia VAP VAP
Switching from combination to monotherapy AND Narrowing spectrum of activity	Leone Shime Garnacho-Montero	2003 2011 2013	Prospective observational Retrospective observational Prospective observational	Septic shock Confirmed bacteraemia Severe sepsis and septic shock
Narrowing spectrum of activity and Shortening duration/discontinuing therapy	Joffe Heenan	2008 2012	Retrospective observational Retrospective observational	VAP Hospital-acquired severe sepsis
Switching from combination to monotherapy AND Narrowing spectrum of activity AND Shortening duration/discontinuing therapy	Rello Morel Joung	2004 2010 2011	Prospective observational Retrospective observational Retrospective observational	VAP Suspected and confirmed infections Nosocomial pneumonia

# Traitements documentés – doit-on parler de désescalade ?

- Décroissance du spectre, réduction de durée, relais PO ?

Weiss et al.		Agent	Madaras-Kelly et al.	
Rank	Similar response (%) <sup>a</sup>		Spectrum score	Rank
1	100	Amoxicillin	13.5	1
2	88	Amoxicillin/clavulanate	29.5	3
3	81	3rd-generation cephalosporin	25.5	2
4	71	Piperacillin/tazobactam	42.25	7
		4th-generation cephalosporin	33.25	5
5	81	Ertapenem	30.25	4
6	85	Imipenem	41.5	6

Quid des nouvelles molécules/associations ?

# La désescalade est possible...

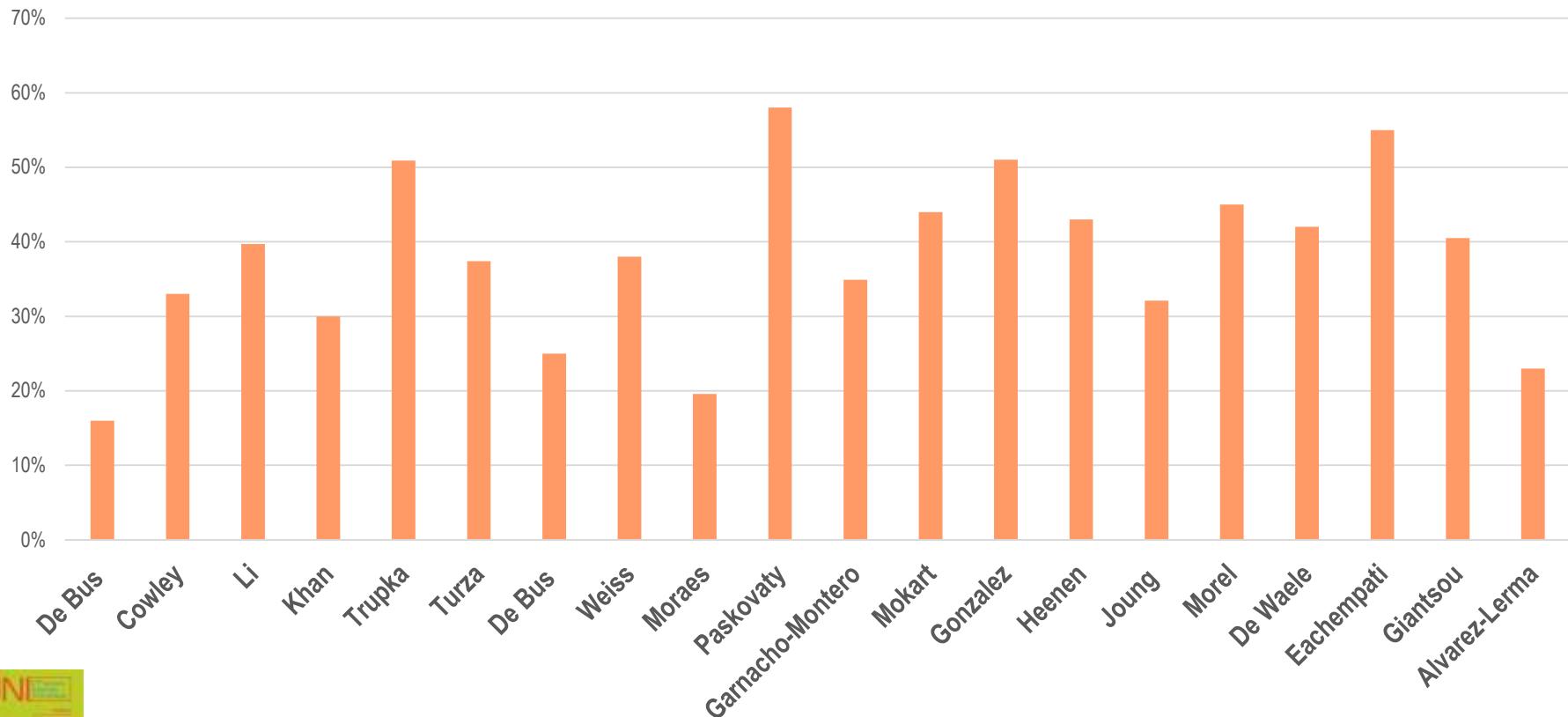
J Antimicrob Chemother  
doi:10.1093/jac/dkaa375

Journal of  
Antimicrobial  
Chemotherapy

## De-escalation of antimicrobial therapy in ICU settings with high prevalence of multidrug-resistant bacteria: a multicentre prospective observational cohort study in patients with sepsis or septic shock

Predictor	P value	HR	95% CI
APACHE II score on admission	0.168	1.04	0.98-1.09
SOFA score on admission	0.246	0.91	0.76-1.07
SOFA score on de-escalation day	0.017	1.19	1.03-1.37
Gender	0.011	2.69	1.25-5.79
Age	0.390	1.01	0.98-1.05
De-escalation	0.005	0.31	0.14-0.70

# ....mais peu faite en pratique



# Treatment Options for Carbapenem-resistant Gram-negative Bacterial Infections

Yohei Doi<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Center for Innovative Antimicrobial Therapy, Division of Infectious Diseases, University of Pittsburgh School of Medicine, Pennsylvania; and <sup>2</sup>Departments of Microbiology and Infectious Diseases, Fujita Health University School of Medicine, Aichi, Japan

Agent	Activity						Indications (Including Expected)	Pathogen- directed Trial (Including Expected)		
	Enterobacteriaceae			<i>P aeruginosa</i>	<i>A. baumannii</i>	<i>S. maltophilia</i>				
	Class A Carbapenemase (eg, KPC)	Class B Carbapenemase (eg, NDM)	Class D Carbapenemase (eg, OXA-48)							
Ceftazidime-avibactam	Yes	No	Yes	Yes	No	No	cUTI/AP, cIAI, HABP/VABP	No		
Ceftolozane-tazobactam	No	No	No	Yes	No	No	cUTI/AP, cIAI, NP	No		
Meropenem-vaborbactam	Yes	No	No	No <sup>a</sup>	No	No	cUTI/AP	Yes		
Imipenem-cilastatin-relebactam	Yes	No	No	Yes	No	No	cUTI/AP, cIAI, HABP/VABP	Yes		
Cefiderocol	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	cUTI/AP, HABP/ VABP	Yes		
Plazomicin	Yes	Variable <sup>b</sup>	Yes	Variable	No	No	cUTI/AP	Yes		
Ervacacycline	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	cIAI	No		
Fosfomycin	Yes	Yes	Yes	Variable	No	No	cUTI/AP	No		

# Les mécanismes de résistance s'additionnent

	ATB	BLSE	OXA-48	NDM	VIM
1960-70	TET	40	81,5	81	75
	RA	72	72,5	70	100
	SXT	68	48	70	100
	TMP	72	48	70	100
1970-80	C	24	21	26	75
	AMX	100	100	100	100
	AK	32	0	56	50
	FF	64	21	48	25
	TIC	100	100	100	100
	NA	60	81,5	85	50
	CTX	100	72,5	100	100
	NET	20	0	41	75
1980-1990	CN	44	4,5	41	75
	KAN	40	13,5	74	100
	TOB	44	9	74	100
	CRO	100	60	100	100
	CAZ	80	43,5	96	100
	OFX	52	77	89	100
	IMP	0	13,5	85	100
	ATM	80	46,5	89	75
	CIP	56	72,5	89	100
	MIN	28	34,5	67	75
	CFM	100	55,5	100	100

	ATB	BLSE	OXA-48	NDM	VIM
1990-2000	AMC	64	100	100	100
	PRL	100	100	100	100
	TPZ	48	100	100	100
	FEP	96	51	100	100
2000-2010	MEM	0	9	89	75
	LEV	48	72,5	85	50
	MXF	56	45	89	100
	ETP	16	73,5	96	100
	TGC	8	0	26	25
	TEM	48	100	96	100
	BPR	100	100	100	100
2010-2020	C/T	16	36	96	100
	CZA	4	4,5	96	100
	DXF	48	77		100
	M/V	4	0	59	0
	ERV	4	0	11	0
	AT/AMC	16	30	49	75
	AT/CAZ	8	4,5	19	0

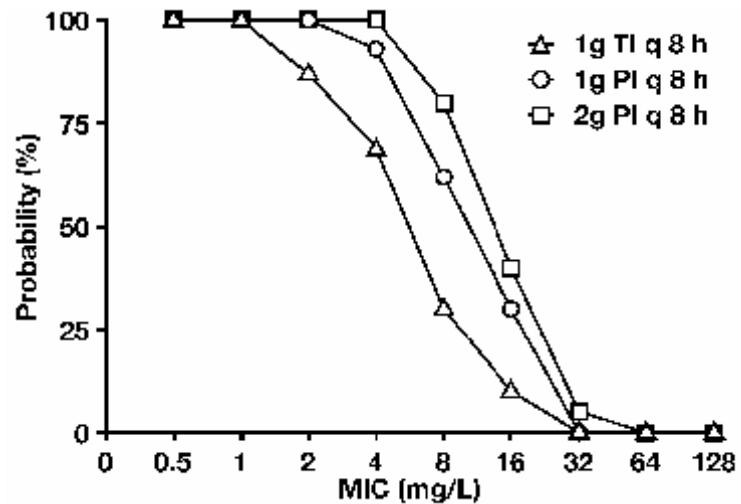
# Carbapénèmes

Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: (when) might we still consider treating with carbapenems?

G. L. Daikos<sup>1</sup> and A. Markogiannakis<sup>2</sup>

## Infection à EPC (majoritairement KPC)

- CMI  $\leq$  4 mg/L: 69%
- CMI  $\leq$  8mg/L: 60%
- CMI > 8mg/L: 29%



Daikos GL. et al. Clin Microbiol Infect 2011

# Ceftazidime-avibactam

- BGN MDR (ESBL, AmpC, KPC...)**

- Peu d'impact sur la flore anaérobie ?
- Intérêt de l'avibactam sur les classes B

	Enterobacteriaceae	MIC <sub>90</sub> ( $\mu$ g)						
		ATM	CZA	C/T	AMC	ATM + CZA	ATM + C/T	ATM + AMC
	<i>E. coli</i>	NDM-1 + OXA-1 + OXA-10 + CMY-16 + TEM-1	32	=256	=256	16	0.125	24
	<i>E. coli</i>	NDM-1 + CTX-M-15 + TEM-1	=256	=256	=256	12	1	=256
	<i>E. coli</i>	NDM-1 + OXA-1 + OXA-2 + CTX-M-15 + TEM-1	=256	=256	=256	24	2	=256
	<i>E. coli</i>	NDM-1 + CTX-M-15 + TEM-1	=256	=256	=256	32	6	=256
	<i>E. coli</i>	NDM-4 + CTX-M-15 + OXA-1	=256	=256	=256	96	6	=256
	<i>E. coli</i>	NDM-4 + CTX-M-15 + CMY-6	=256	=256	=256	=256	6	=256
	<i>E. coli</i>	NDM-5 + TEM-1 + CTX-M-15	=256	=256	=256	96	8	=256
	<i>E. coli</i>	NDM-6 + CTX-M-15 + OXA-1	=256	=256	=256	16	1	=256
	<i>E. coli</i>	NDM-7 + ESBL	=256	=256	=256	96	4	=256
	<i>K. pneumoniae</i>	NDM-1 + CTX-M-15 + SHV-11 + OXA-1	=256	=256	=256	12	0.125	24
	<i>K. pneumoniae</i>	NDM-1 + CTX-M-15 + CMY-4 + OXA-1	=256	=256	=256	32	0.75	=256
	<i>K. pneumoniae</i>	NDM-1 + CTX-M-15 + OXA-1 + OXA-9 + TEM-1 + SHV-28 + SHV-11	=256	=256	=256	32	0.25	=256
	<i>K. pneumoniae</i>	NDM-1 + OXA-1 + SHV-11	=256	=256	=256	12	0.047	0.094
	<i>K. pneumoniae</i>	NDM-1 + OXA-1 + CTX-M-15 + TEM-1 + SHV-28 + OXA-9 + CMY-6	=256	=256	=256	16	0.047	3
	<i>K. pneumoniae</i>	NDM-1 + TEM-1 + CTX-M-15 + SHV-12 + OXA-9	=256	=256	=256	12	0.125	96
	<i>K. pneumoniae</i>	NDM-1 + TEM-1 + CTX-M-15 + SHV-12 + OXA-9	=256	=256	=256	12	0.125	96
	<i>K. pneumoniae</i>	NDM-1 + TEM-1 + CTX-M-15 + SHV-11 + OXA-1	=256	=256	=256	12	0.064	8
	<i>Salmonella enterica</i>	NDM-1 + CTX-M-15 + TEM-1 + OXA-1 + OXA-9 + OXA-10	=256	=256	=256	16	0.125	16

Emeraud C et al. AAC 2019

# Real-World Experience With Ceftazidime-Avibactam for Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections

Sarah C. J. Jorgensen,<sup>1</sup> Trang D. Trinh,<sup>1,2</sup> Evan J. Zasowski,<sup>1,3</sup> Abdalhamid M. Lagat,<sup>1</sup> Sahil Bhatia,<sup>1</sup> Sarah M. Melvin,<sup>1</sup> Molly E. Steed,<sup>4</sup> Samuel P. Simon,<sup>5</sup> Sandra J. Estrada,<sup>6,7</sup> Taylor Morissette,<sup>8</sup> Kimberly C. Claeys,<sup>9</sup> Joshua R. Rosenberg,<sup>5</sup> Susan L. Davis,<sup>1,10</sup> and Michael J. Rybak<sup>1,11,12</sup>

Parameter	Total Cohort <sup>a</sup> N = 203	CRE Infection <sup>a</sup> N = 117	Pseudomonas spp Infection N = 63
Infectious disease consult	199 (98.0)	117 (100)	59 (93.7)
Time to infectious disease consult (hours)	28 (4–63) <sup>b</sup>	29 (9–65)	24 (0–86) <sup>c</sup>
Surgical consult	58 (28.6)	32 (27.4)	17 (27.0)
Source control pursued	54 (26.6)	29 (24.8)	19 (30.2)
Active antibiotic(s) before CZA	54 (26.6)	27 (23.1)	12 (19.0)
Time to active antibiotic(s) (hours)	55 (7–102)	69 (26–103)	72 (12–123)
Active antibiotic(s) within 48 hours	91 (44.8)	39 (33.3)	24 (38.1)
Time to CZA (hours)	63 (42–140)	53 (32–143)	54 (34–170)
CZA within 48 hours	59 (29.1)	25 (21.4)	17 (27.0)
Renal CZA dose adjustment	92 (45.3)	54 (46.2)	28 (44.4)
CZA combination therapy	68 (33.5)	45 (38.5)	20 (31.7)
Aminoglycoside	21 (10.3)	13 (11.1)	8 (12.7)
Colistin/polymyxin B	17 (8.4)	10 (8.5)	5 (7.9)
Fluoroquinolone	10 (4.9)	8 (6.8)	2 (3.2)
Tigecycline	16 (7.9)	10 (8.5)	3 (4.8)
Minocycline	2 (1.0)	1 (0.9)	0
Aztreonam	3 (1.5)	1 (0.9)	2 (3.2)
Inhaled antibiotic therapy in patients with a respiratory tract infection <sup>d</sup>	19/76 (25.0)	7/39 (7.9)	14/38 (36.8)
CZA duration (days)	9 (6–16)	13 (6–18)	9 (5–14)

Variable	Ratio (95% CI)	PValue
Primary bacteremia or respiratory tract infection	2.270 (1.115–4.620)	<.001
SOFA score	1.234 (1.118–1.362)	.0238
CZA within 48 hours of culture collection	0.409 (0.180–0.930)	.0329

# Ceftazidime-avibactam résistance

- **37 patients par ceftazidime-avibactam**
  - 84% de KPC
  - 70% monothérapies
  - 10 échecs microbiologiques
  - 8 augmentation de CMI dont 4 souches avec CMI  $\geq 8\text{mg/L}$



# Ceftolozane-tazobactam

- Molécule efficace sur *Pseudomonas aeruginosa*

Liste standard	Liste complémentaire
Ticarcilline Ticarcilline-acide clavulanique Pipéracilline Pipéracilline-tazobactam Ceftazidime Céfèpime <b>Ceftolozane-tazobactam</b> Imipénème Méropénème Tobramycine Amikacine Ciprofloxacine Aztréonam Gentamicine	Nétilmicine Lévofoxacine Colistine Fosfomycine Ceftazidime-avibactam Méropénème-vaborbactam

# Ceftolozane-tazobactam résistance

- **28 patients traités pour *Pseudomonas aeruginosa* MR**
  - 14 patients avec augmentation de CMI
  - Facteurs de risque d'émergence de résistance
    - Non contrôle de la source infectieuse (29% vs. 0%; p=0,04)
    - Durée de perfusion courte (0% de perfusion  $\geq 3h$  vs 29%; p =0,04)

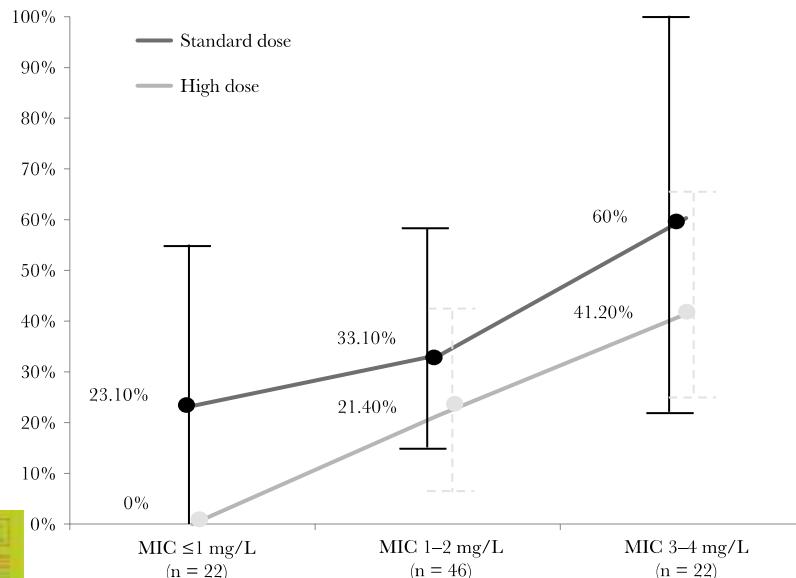
# Attention aux prescriptions

Open Forum Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE



Higher MICs (>2 mg/L) Predict 30-Day Mortality in Patients With Lower Respiratory Tract Infections Caused by Multidrug- and Extensively Drug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Treated With Ceftolozane/Tazobactam



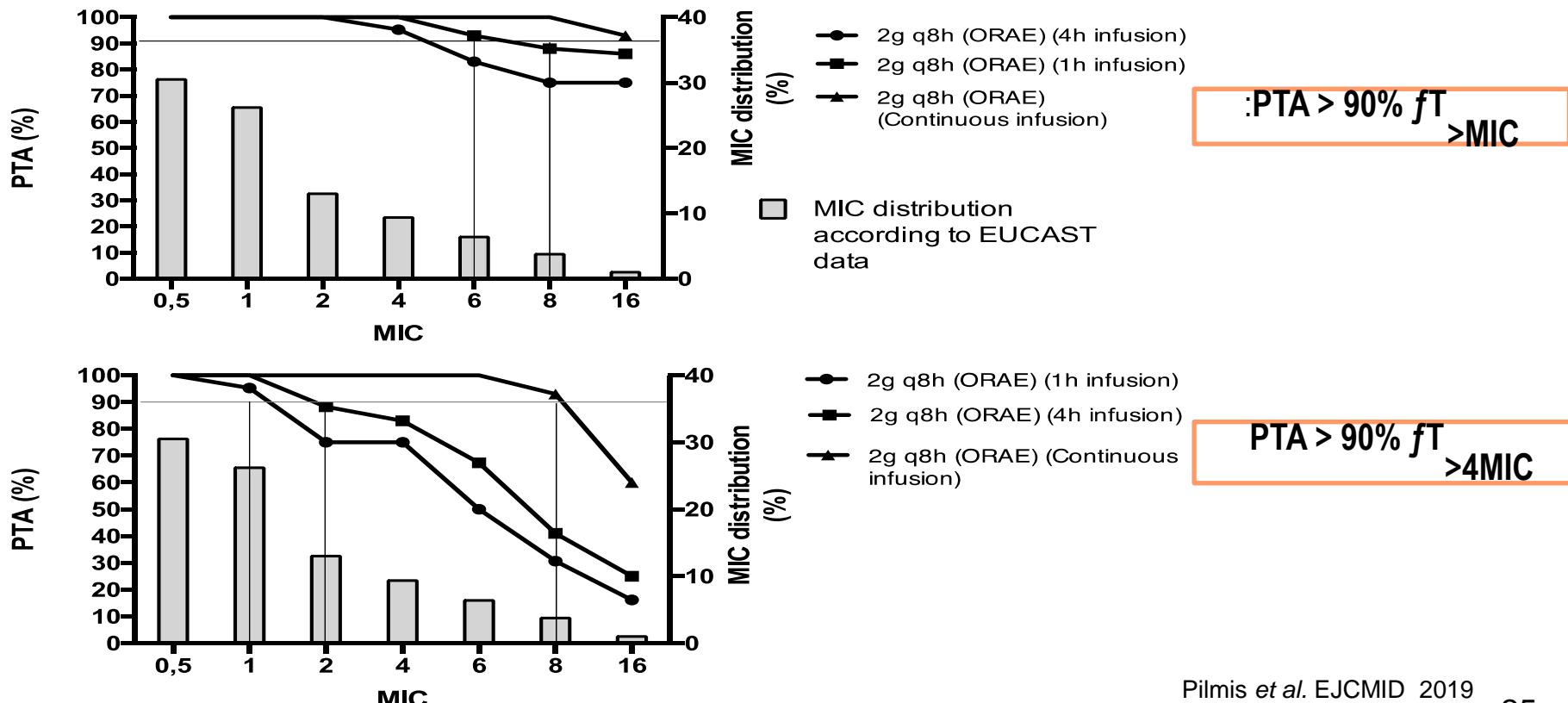
21<sup>es</sup> JNI, Poitiers du 9 au 11 septembre 2020

## Analyse multivariée de la mortalité à J30

	OR	95% CI	PValue
Septic shock	7.96	2.59–24.54	<.0001
C/T MIC > 2 mg/L	3.33	1.02–10.86	.045
Charlson index score	1.27	1.04–1.55	.019

Rodriguez-Nunez et al. OFID 2019

# Attention aux prescriptions – Ceftolozane-tazobactam



# Take Home message

- Limiter la durée du traitement probabiliste
- Faire des antibiogrammes exhaustifs: il faut tester
- Penser aux associations « innovantes »
  - Ceftolozane/tazobactam: *Pseudomonas aeruginosa*
  - Ceftazidime/avibactam: entérobactéries résistantes aux carbapénèmes
  - Meropénème/vaborbactam: KPC +++
  - Imipénème relebactam: KPC, *Pseudomonas aeruginosa*

