

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 07.09.2022
essentiellement à partir des recommandations de

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
&
Infectious Diseases Society of America

Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

Intervenant : Nom/Prénom. Bru Jean-Pierre

Titre : Intitulé de l'intervention Recommandations SPILF

L'orateur ne souhaite pas répondre

- Consultant ou membre d'un conseil scientifique OUI NON
- Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents OUI NON
- Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations OUI NON
- Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique OUI NON

Références

- European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine)
Clinical Microbiology and Infection 28 (2022) 521e547
- Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum β -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-*P. aeruginosa*)
Clinical Infectious Diseases 2021;72(7):1109–16
- Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of AmpC β -lactamase- Producing Enterobacterales, Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*, and *Stenotrophomonas maltophilia* Infections
<https://www.idsociety.org/practice-guideline/amr-guidance/#Extended-Spectrumβ-Lactamase-ProducingEnterobacterales> (update 07/06/2023)

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 réglementairement 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.

5 Questions

Quelle est l'antibiothérapie de choix pour traiter les infections à

1. Enterobacterales résistantes aux C3G (C3G-R) ?
2. Enterobacterales sensibles aux C3G, et à risque de production d'AmpC ?
3. enterobacterales résistantes aux carbapénèmes (ERC) ?
4. *Pseudomonas aeruginosa* résistant aux carbapénèmes (CRPa) ?
5. *Acinetobacter baumannii* résistant aux carbapénèmes (CRAB) ?

PNA femmes 67 ans
Tableau clinique de PNA
hypoTA à l'admission
Facteurs de risque de BLSE

Antibiothérapie initiale par Ceftriaxone 2g IV / jour

A 24h

La fièvre persiste

CBU + à BGN β Lacta test +

Hc + à BGN

Quelle antibiothérapie proposez vous parmi (1 réponse)

- 1 PTZ
2. Méropénème
- 3 Ertapénème
- 4 Ceftriaxone
- 5 Lévofloxacine
- 6 Cotrimoxazole

Question 1

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

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 privilégié Méropénème)**

PNA femmes 67 ans
Tableau clinique de PNA
hypoTA à l'admission
CBU + à BGN β Lacta test + et Hc + à BGN

Antibiothérapie par
Méropénème 2g/8h perf de 4h

Évolution favorable 24h après le début du méropénème :
réduction de la fièvre, hémodynamique normale
Isolement identification d'un *E. coli* C3G R

Antibiogramme

- PTZ R
- FQ R
- 1 Témocilline SFP (CMI 4 mg/L)
- 2 Céfoxitine S
- Cotrimoxazole R
- 3 Méropénème S
- 4 Ertapénème S

Quelle antibiothérapie proposez vous
parmi les 4 antibiotiques rendus sensibles
sur l'antibiogramme? (1 réponse)

Question

PNA femmes 67 ans
Tableau clinique de PNA
hypoTA à l'admission
CBU + à BGN β Lacta test + et Hc + à BGN

Antibiothérapie par
Méropénème 2g/8h perf de 4h

Évolution favorable 24h après le début du méropénème :
réduction de la fièvre, hémodynamique normale
Isolement identification d'un *E. coli* C3G R

Antibiogramme

- PTZ R
- FQ R
- 1 Témocilline **SFP** (CMI 4 mg/L)
- 2 Céfoxitine S
- Cotrimoxazole R
- 3 Méropénème S
- 4 Ertapénème S

Sensible à forte posologie

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
<i>Infections autres que urinaires et biliaires</i>	Carbapénème : imipénème ou méropénème (ou ertapénème après avis spécialisé)

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

Traitement des infections non graves



Situation clinique	Enfant
<i>Infections autres que urinaires et biliaires</i>	Méropénème

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

Désescalade après usage d'un carbapénème

Si un carbapénème a été utilisé, une désescalade adaptée à la situation clinique par **Pipéracilline-tazobactam, Amoxicilline Ac. clavulanique, Fluoroquinolone, Co-trimoxazole ou autre antibiotique selon antibiogramme**, est de bonne pratique une fois qu'il n'y a plus de risque vital.

Si la souche est sensible au **Céfépime**, il peut être utilisé pour traiter les souches C3G-R par hyperproduction de céphalosporinases, sans BLSE associée

Si aucune autre alternative n'est possible, **l'Ertapénème** peut être utilisé en traitement de relai

Infection urinaire de l'enfant : un relais per os est à privilégier s'il est possible par **cotrimoxazole ou l'association cefixime+Amoxicilline/Ac.clavulanique (si sensible à pipéracilline-tazobactam et/ou CMI du céfixime en synergie avec Amox/Ac.clav.< 1mg/l), ou fluoroquinolone.**

En l'absence d'autre alternative: **amikacine ou témocilline.**

La mesure de la CMI à PTZ est nécessaire pour toute infection autre qu'urinaire ou biliaire
Elle doit être réalisée par technique de micro dilution en plaque et être ≤ 8 mg/l.

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

Antibiotiques non recommandés

La **Tigécycline** n'est pas recommandée pour le traitement des infections dues à des Enterobacterales C3G-R.

Les **nouvelles associations des β Lactamine/Inhibiteur de β Lactamase (BL/IBL)** doivent être réservés au traitement des infections dues à des bactéries extrêmement résistantes.

Il est donc de bonne pratique d'éviter leur utilisation pour tous les malades ayant des infections dues à des entérobactériales C3G-R

Homme 56 ans

Hospitalisé depuis 5 jours dans les suites d'une chirurgie abdominale d'évolution locale favorable

Infection de cathéter avec Hc + à BGN

Pas de critère de gravité systémique

Antibiothérapie initiale par ceftriaxone 2g/J IV

Identification dans les Hc d'une *Serratia marcescens* C3G S

Quelle antibiothérapie proposez vous ? (1 réponse)

- 1 Céfépime
- 2 Ceftriaxone
- 3 PTZ
- 4 Méropénème

Question

Question 2

Quelle est l'antibiothérapie de choix pour traiter les Entérobacterales sensibles aux C3G, et à risque moyen ou haut de production d'AmpC ?

Quelle est l'antibiothérapie de choix pour traiter les Entérobacterales sensibles aux C3G, et à risque moyen ou haut de production d'AmpC ?

Classification des Entérobacterales selon le risque de production d'AmpC

➔ ***Enterobacter cloacae*, *Klebsiella aerogenes*** (ex *Enterobacter aerogenes*), **et *Citrobacter freundii*** doivent être considérés à moyen ou haut risque de production cliniquement significative d'AmpC (gène AmpC inductible).

➔ ***Serratia marcescens*, *Morganella morganii*, *Providencia spp*, *Hafnia alvei*** sont considérées à faible risque de production d'AmpC, d'où des conséquences cliniques limitées.

Les antibiotiques doivent être choisis en fonction de leurs capacités d'induction de production à haut niveau d'AmpC et de résistance à leur hydrolyse.

Quelle est l'antibiothérapie de choix pour traiter les Entérobacterales sensibles aux C3G, et à risque moyen ou haut de production d'AmpC ?

➔ Pour le traitement des infections dues à *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella aerogenes*, et *Citrobacter freundii* :

- **Céfépime** est le traitement recommandé
- Céfotaxime ou ceftriaxone ne sont pas recommandées
- Pipéracilline-tazobactam n'est pas le choix préférentiel :
 - La pipéracilline est un faible inducteur de production d'AmpC et le tazobactam est un faible inhibiteur de son hydrolyse
 - Mais les données cliniques contradictoires ne permettent pas à ce jour sa recommandation.

➔ Pour le traitement des infections dues à des Entérobactérales à faible risque de production d'AmpC il est possible de proposer **céfotaxime** ou **ceftriaxone**.

TMP-SMX ou FQ peuvent être proposés après stabilisation clinique et contrôle de la source.

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

Question 3

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

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 **Céfidéocol** peuvent être proposés après avis spécialisé.
Chez l'enfant l'association Aztréonam + Ceftazidime-avibactam est préférée au Céfidéocol, pour lequel peu de données sont actuellement disponibles.

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

Traitement des infections non graves

- **Infections autres qu'urinaires**

L'utilisation d'antibiotiques anciens, choisis parmi ceux actifs in-vitro est de bonne pratique clinique. Un avis spécialisé est recommandé, pour des considérations de politique de bon usage des antibiotiques.

- **Infections urinaires**

L'utilisation des aminosides, y compris la Plazomicine (quand elle sera disponible) est proposée. La Tigécycline peut être envisagée en dernier recours.

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



Associations d'antibiotiques

Infections à ERC sensibles à, et traitées par Ceftazidime-avibactam, Méropénème-vaborbactam, Céfiderocol ou Aztréonam+Ceftazidime-avibactam :

les associations ne sont pas recommandées.

Infection graves à ERC sensibles in-vitro uniquement aux Polymyxines, Aminosides, Tigécycline ou Fosfomycine; ou en cas de non-disponibilité des nouvelles associations β L/ β L :

un traitement avec plus d'un médicament actif in-vitro est suggéré.

Aucune recommandation pour ou contre des combinaisons spécifiques ne peut être fournie.

Infections à ERC & carbapénème, il est suggéré de :

ne pas utiliser d'associations comprenant des Carbapénèmes sauf si la CMI du Méropénème est ≤ 8 mg/L.

Dans ce cas le Méropénème en perfusion prolongée et à haute dose peut être utilisé dans le cadre d'un traitement combiné.

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

Antibiotiques non recommandés

- La **Tigécycline** ne doit pas être utilisée pour les bactériémies et les pneumonies associées aux soins ou sous ventilation mécanique. Dans les autres situations son utilisation nécessite un avis spécialisé.
- Il n'y a pas de preuves permettant de recommander ou de déconseiller l'utilisation de la **Fosfomycine** en monothérapie pour traiter les ERC.

Question 4

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

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

Traitement des infections graves

- **Ceftolozane-tazobactam** est recommandé
- En cas de résistance à Ceftolozane-tazobactam les alternatives sont : Imipénème-relebactam, Céfiderocol et Ceftazidime-avibactam.
- En l'absence d'autre alternative, Colimycine, Aminosides ou Fosfomycine peuvent être discutées sur avis spécialisé

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

Traitement des infections non graves

Ou pour les infections urinaires ou biliaires, bactériémiques ou non, après contrôle de la source

L'utilisation d'antibiotiques anciens, choisi parmi ceux actifs in-vitro, est de bonne pratique clinique, pour des considérations de politique de bon usage des antibiotiques.

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

Associations d'antibiotiques

nouveaux β L/IBL (Ceftazidime-avibactam et Ceftolozane-tazobactam) ou Céfiderocol
il n'est pas possible de recommander ou déconseiller l'utilisation d'associations
(absence de données probantes)

Colimycine, Aminoside ou Fosfomycine

une association de 2 antibiotiques est recommandée.

Aucune recommandation pour ou contre des combinaisons spécifiques ne peut être fournie.

Question 5

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

Pour traiter une infection à *Acinetobacter baumannii* résistant aux carbapénèmes
Quel(s) antibiotique(s) utilisez vous ? En monothérapie ou en association
(plusieurs réponses possibles)

1. Ampicilline-sulbactam,
2. Colimycine,
3. Aminoglycosides,
4. Tigécycline,
5. Meropénème (si CMI < 8mg/L, à dose élevée en perfusion prolongée)
6. Céfiderocol

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)

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

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 Céfiderocol 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

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

Merci de votre attention