

18<sup>e</sup>

# Journée des Référents en Antibiothérapie (des établissements de santé)



Organisme de Développement Professionnel Continu (ODPC)  
spécialité en Infectiologie  
21 rue Beauséjour, 75013 Paris  
Référencement ANDPC N°1468

Mercredi 7 juin 2023  
GRENOBLE

## Prise en charge des infections à BGN multi résistants

Raphaël LEPEULE <sup>1</sup> & Nahéma ISSA <sup>2</sup>

<sup>1</sup>Unité Transversale de Traitement des Infections , APHP, Hôpital Henri Mondor

<sup>2</sup>Réanimation médicale et maladies infectieuses , CHU Bordeaux

# 18<sup>e</sup>

# Journée des Référents en Antibiothérapie (des établissements de santé)



Organisme de Développement Professionnel Continu (ODPC)  
spécialisé en Infectiologie  
21 rue Beauséjour, 75013 Paris  
Référencement ANDPC N°1468

Mercredi 7 juin 2023  
GRENOBLE

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

**Intervenant : Nahéma ISSA**

**Titre : traitement des infections à BGN multi R**

-  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

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

**Intervenant : Raphaël LEPEULE**

**Titre : prise en charge des infections à BGN multi R**

-  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

6 of the 18 most alarming **antibiotic resistance threats** cost the U.S. more than **\$4.6 billion annually**



Vancomycin-resistant *Enterococcus* (VRE)

Carbapenem-resistant *Acinetobacter* species (CRAsp)



Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)

Carbapenem-resistant *Enterobacterales* (CRE)



Extended-spectrum cephalosporin resistance in *Enterobacterales* suggestive of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL) production

Multidrug-resistant (MDR) *Pseudomonas aeruginosa*



[www.cdc.gov/DrugResistance](http://www.cdc.gov/DrugResistance)



U.S. Department of Health and Human Services  
Centers for Disease Control and Prevention

18<sup>e</sup>

# Journée des Référents en Antibiothérapie (des établissements de santé)



Organisme de Développement Professionnel Continu (ODPC)  
spécialisé en Infectiologie  
21 rue Beauséjour, 75013 Paris  
Référencement ANDPC N°1468

Mercredi 7 juin 2023  
GRENOBLE

## CAS CLINIQUE 1



# 18<sup>e</sup>

# Journée des Référents en Antibiothérapie (des établissements de santé)



Mercredi 7 juin 2023  
GRENOBLE

Femme de 82 ans, vit en EHPAD, adressée aux urgences pour chutes à répétition, syndrome inflammatoire biologique depuis 10 jours. Apparition de diarrhées profuses non glairo sanglantes depuis 2 jours.

Traitement « d'épreuve » par Augmentin 1g x 3 depuis 7 jours par le médecin traitant, aggravation du syndrome inflammatoire biologique.

Antécédents : BPCO post tabagique et emphysème, maladie rythmique de l'oreillette appareillée par PM double chambre et fibrillation atriale persistante traitement anticoagulant curatif par AVK, HTA sous Ramipril, reflux gastro œsophagien sous IPP, prothèse totale de genou droit pour gonarthrose. Pas d'allergie connue. Poids = 86 kg.

18<sup>e</sup>

# Journée des Référents en Antibiothérapie (des établissements de santé)



Mercredi 7 juin 2023  
GRENOBLE

Aux urgences :

38.4°C, SpO2 = 90% en air ambiant, PA = 137/68 mmHg, FC = 85 bpm

Toux productive, ronchis diffus

Syndrome inflammatoire biologique

DFG 60 mL/min/m2 en CKD EPI,

Hémocultures en cours

Radio de thorax de mauvaise qualité

ECBU : leucocyturie, pas de germe à l'examen direct

Hémocultures en cours

Antigénuries pneumocoque et légionnelle négatives

PCR SARS CoV2 négative

=> Hospitalisation en gériatrie aiguë

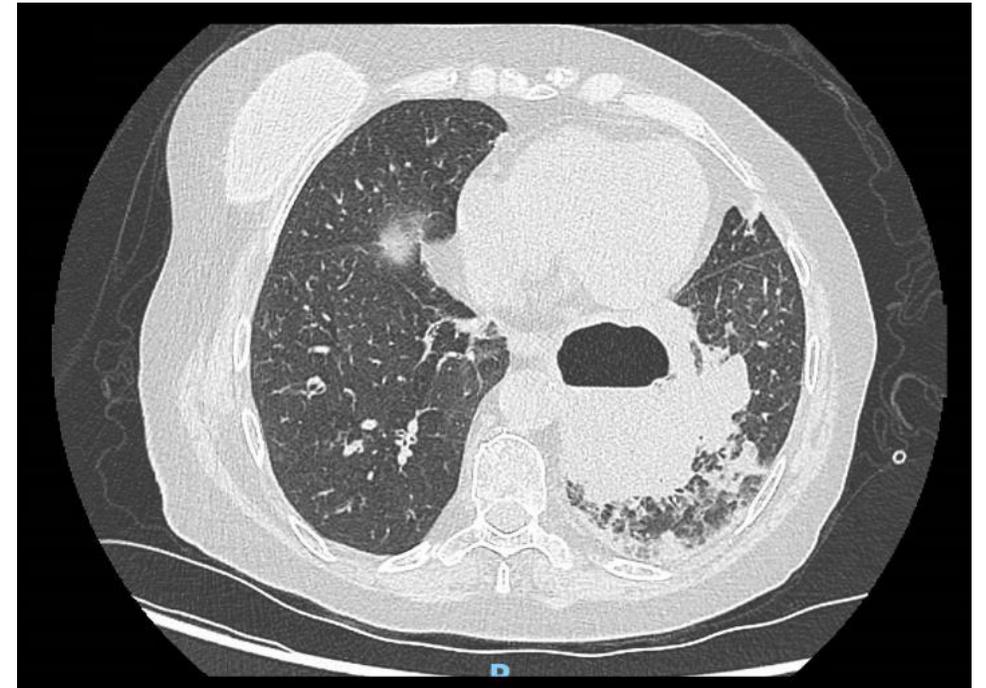
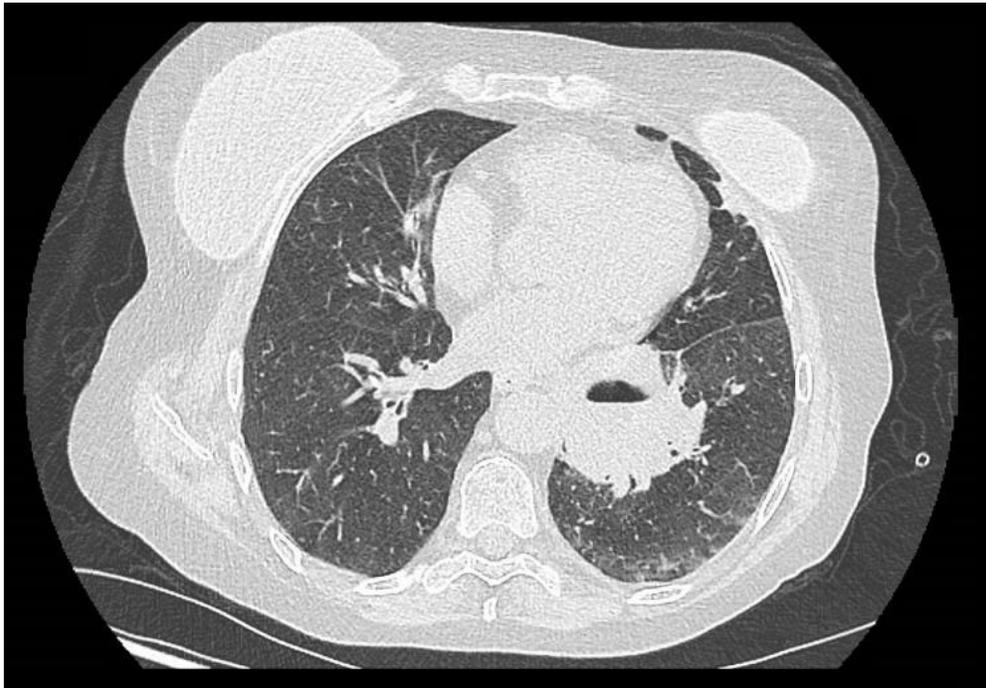
18<sup>e</sup>

# Journée des Référents en Antibiothérapie (des établissements de santé)

Mercredi 7 juin 2023  
GRENOBLE

Demande de TDM TAP.

Le scanner montre :



# 18<sup>e</sup>

# Journée des Référents en Antibiothérapie (des établissements de santé)

Mercredi 7 juin 2023  
GRENOBLE

Demande de fibroscopie avec LBA car pas d'amélioration sous Augmentin et ECBC non contributif.

LBA : *P. aeruginosa* 10<sup>6</sup> UFC/mL

	2 : <i>P.aeruginosa</i> CMI (mg/l)
Antibiogramme par diffusion	Oui
AUGMENTIN	R
TICARCILLINE	SFP
CLAVENTIN	SFP
PIPERACILLINE	SFP
TAZOCILLINE	SFP
IMIPENEME	SFP
MEROPENEME	S
CEFOTAXIME	R
CEFTAZIDIME	SFP
CEFEPIME	SFP
CEFTOLOZANE + TAZOBACTAM	S
AZTREONAM	SFP
TOBRAMYCINE	S
AMIKACINE	S
LEVOFLOXACINE	SFP
CIPROFLOXACINE	SFP

(R = Résistant - SFP = Sensible à forte posologie - S = Sensible à posologie standard - ZIT = Zone d'incertitude Technique - selon le référentiel CA-SFM 2021)

# 18<sup>e</sup>

# Journée des Référents en Antibiothérapie (des établissements de santé)



Mercredi 7 juin 2023  
GRENOBLE

Quel traitement antibiotique pouvez vous proposer pour la pneumopathie abcédée à *P. aeruginosa* ?

1. Méropénème 1 g toutes les 8 heures en perfusions de 30 min
2. Pipéracilline-tazobactam 4 g toutes les 8 heures en perfusions de 4 heures
3. Céfépime 1 g toutes les 8 heures
4. Pipéracilline-tazobactam 4 g toutes les 6 heures en perfusions de 30 minutes
5. Céftazidime 4 g par 24 h en perfusion continue après une dose de charge de 2 g
6. Pipéracilline 12 g par 24 h en perfusion continue après une dose de charge de 4 g

# 18<sup>e</sup>

# Journée des Référents en Antibiothérapie (des établissements de santé)



Mercredi 7 juin 2023  
GRENOBLE

Quel traitement antibiotique pouvez vous proposer pour la pneumopathie abcédée à *P. aeruginosa* ?

1. Méropénème 1 g toutes les 8 heures en perfusions de 30 min
2. Pipéracilline-tazobactam 4 g toutes les 8 heures en perfusions de 4 heures
3. Céfépime 1 g toutes les 8 heures
4. Pipéracilline-tazobactam 4 g toutes les 6 heures en perfusions de 30 minutes
5. Céftazidime 4 g par 24 h en perfusion continue après une dose de charge de 2 g
6. Pipéracilline 12 g par 24 h en perfusion continue après une dose de charge de 4 g

# Anciennes catégorisations (avant 2019)

S

## Sensible

Forte probabilité de succès thérapeutique

I

## Intermédiaire

- Utilisation possible à forte posologie
- Utilisation possible (à dose standard) si bonne diffusion au site de l'infection
- Incertitude sur l'efficacité thérapeutique
- Incertitude technique (zone grise) destinée à prévenir les erreurs de catégorisation

R

## Résistant

Forte probabilité d'échec thérapeutique

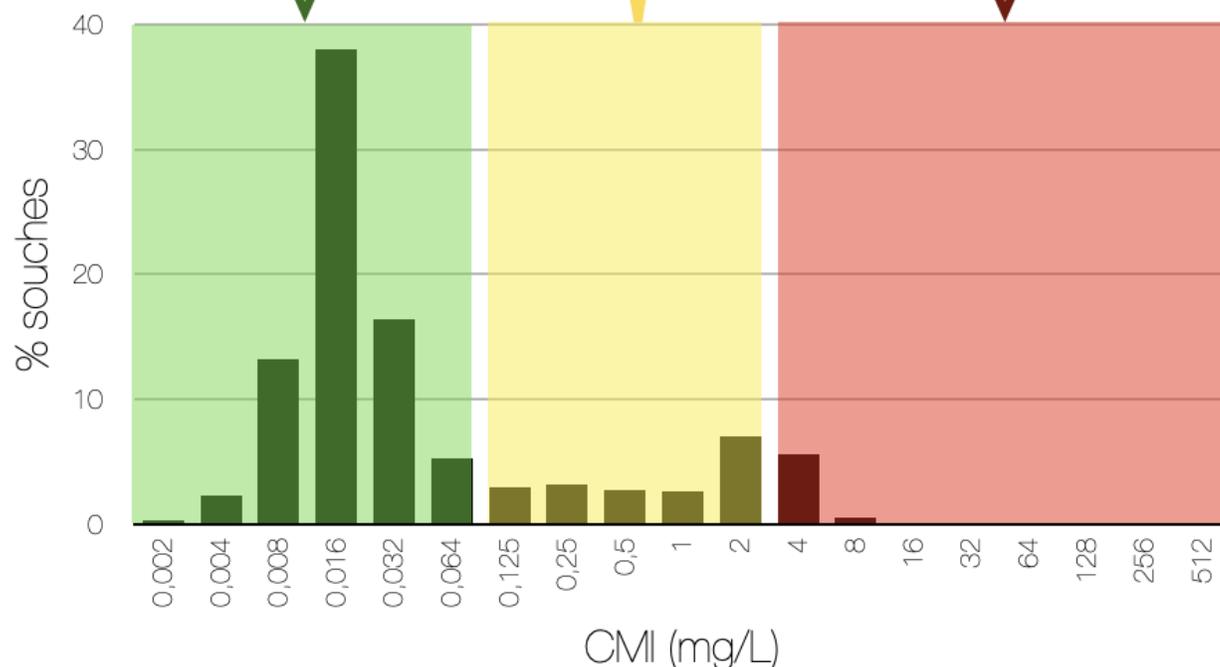
# Anciennes catégorisations (avant 2019)

## Intermédiaire

- Exigence d'une forte exposition à l'antibiotique : utilisation de la forte posologie ou bonne diffusion au site de l'infection
- Incertitude : efficacité thérapeutique incertaine ou zone grise technique

## Sensible

## Résistant



Pour la majorité des cliniciens :

**I = incertitude** donc très rarement utilisé, uniquement dans les situations d'impasse.

« S à forte exposition » ou « forte posologie » : notion largement ignorée.

# Nouvelles catégorisations (mai 2022)

S

## Sensible à posologie standard

Forte probabilité de succès thérapeutique à posologie standard

SFP

## Sensible à forte posologie

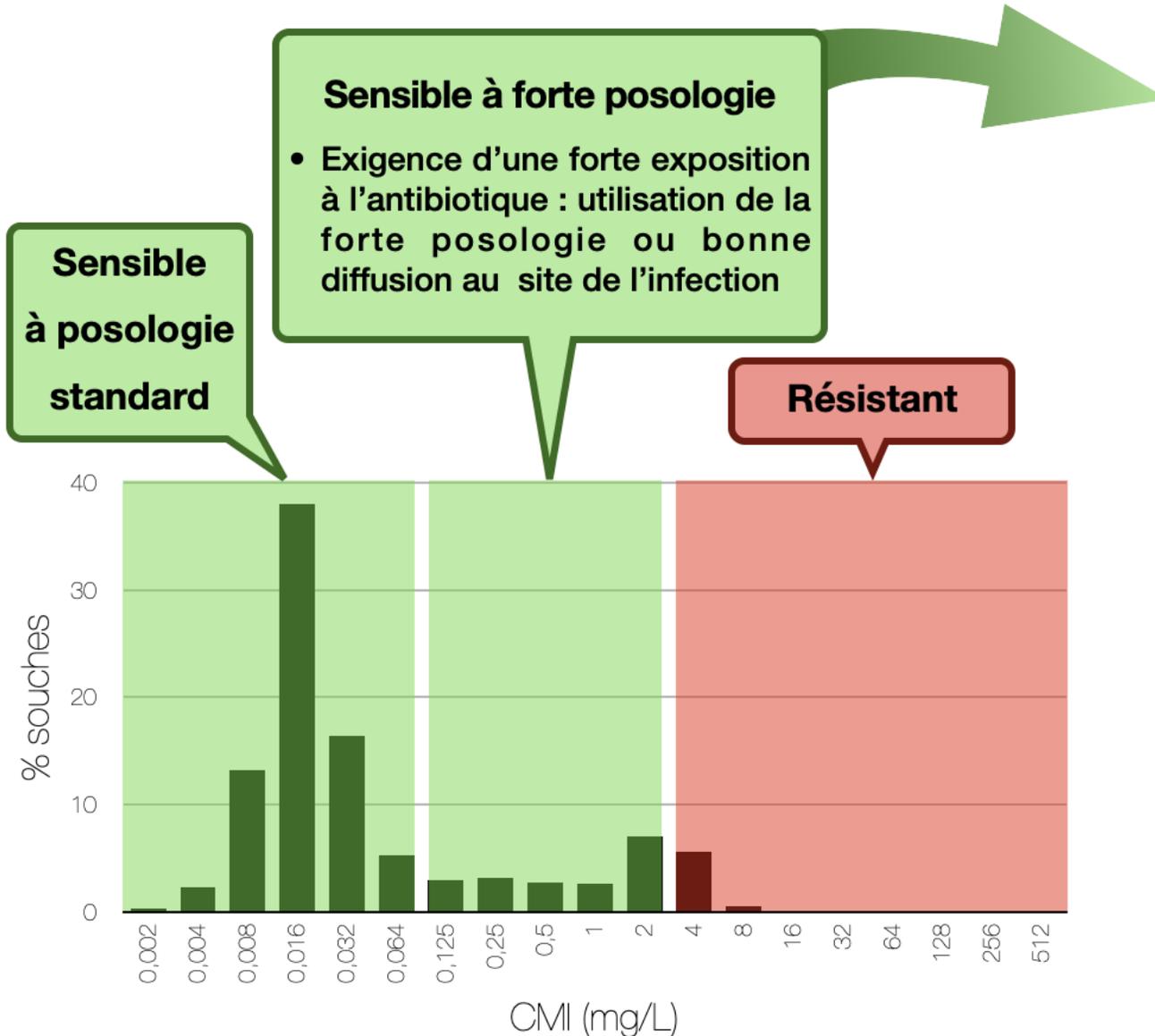
Forte probabilité de succès thérapeutique grâce à une forte exposition à la molécule : forte posologie ou concentration de la molécule importante au site de l'infection

R

## Résistant

Forte probabilité d'échec thérapeutique **même à forte exposition**

# Nouvelles catégorisations



## Efficacité de l'antibiotique si :

- Utilisation de fortes posologies (majoration dose unitaire, augmentation du nombre de prises, modification voie d'administration i.v. vs orale ...)
- Utilisation de la posologie standard, mais diffusion naturellement importante de la molécule utilisée sur le site infectieux (ex:  $\beta$ -lactamines dans les urines)

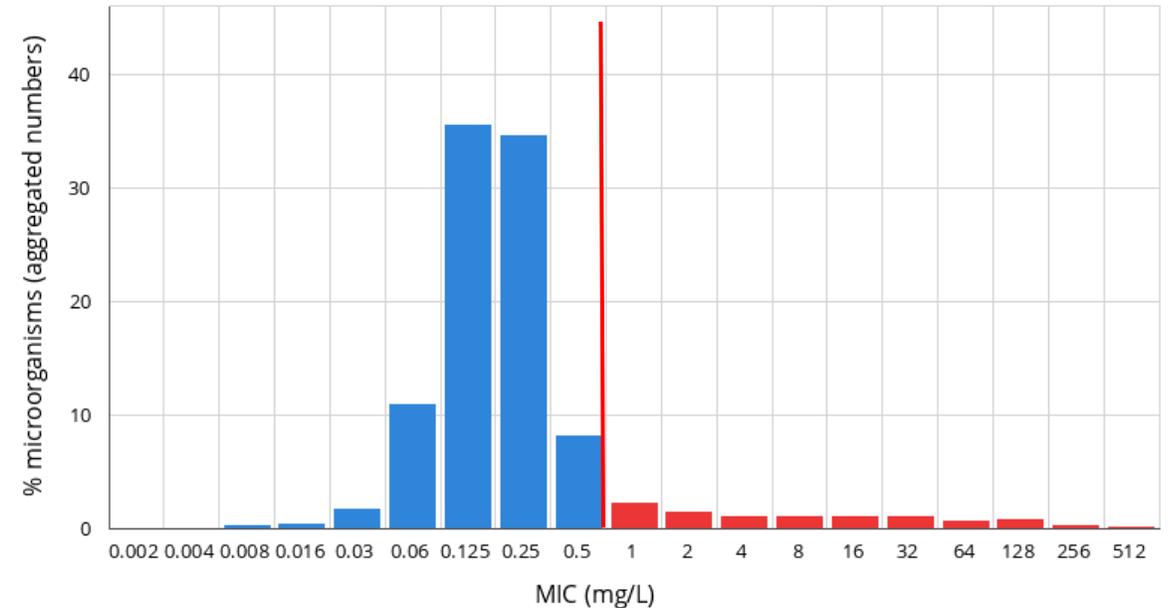
Les notions d'incertitude sont désormais gérées de façon indépendante de la catégorisation clinique (notamment via la « ZIT »)

# Détermination des concentrations critiques : approche bactériologique

=> Cut-Off épidémiologique *ECOFF*

Ceftazidime / Escherichia coli  
International MIC distribution - Reference database 2022-06-01  
Based on aggregated distributions

MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance



MIC  
Epidemiological cut-off (ECOFF): 0.5 mg/L  
Wildtype (WT) organisms: ≤ 0.5 mg/L

Confidence interval: -  
15364 observations (85 data sources)

# Détermination des concentrations critiques : approche clinique

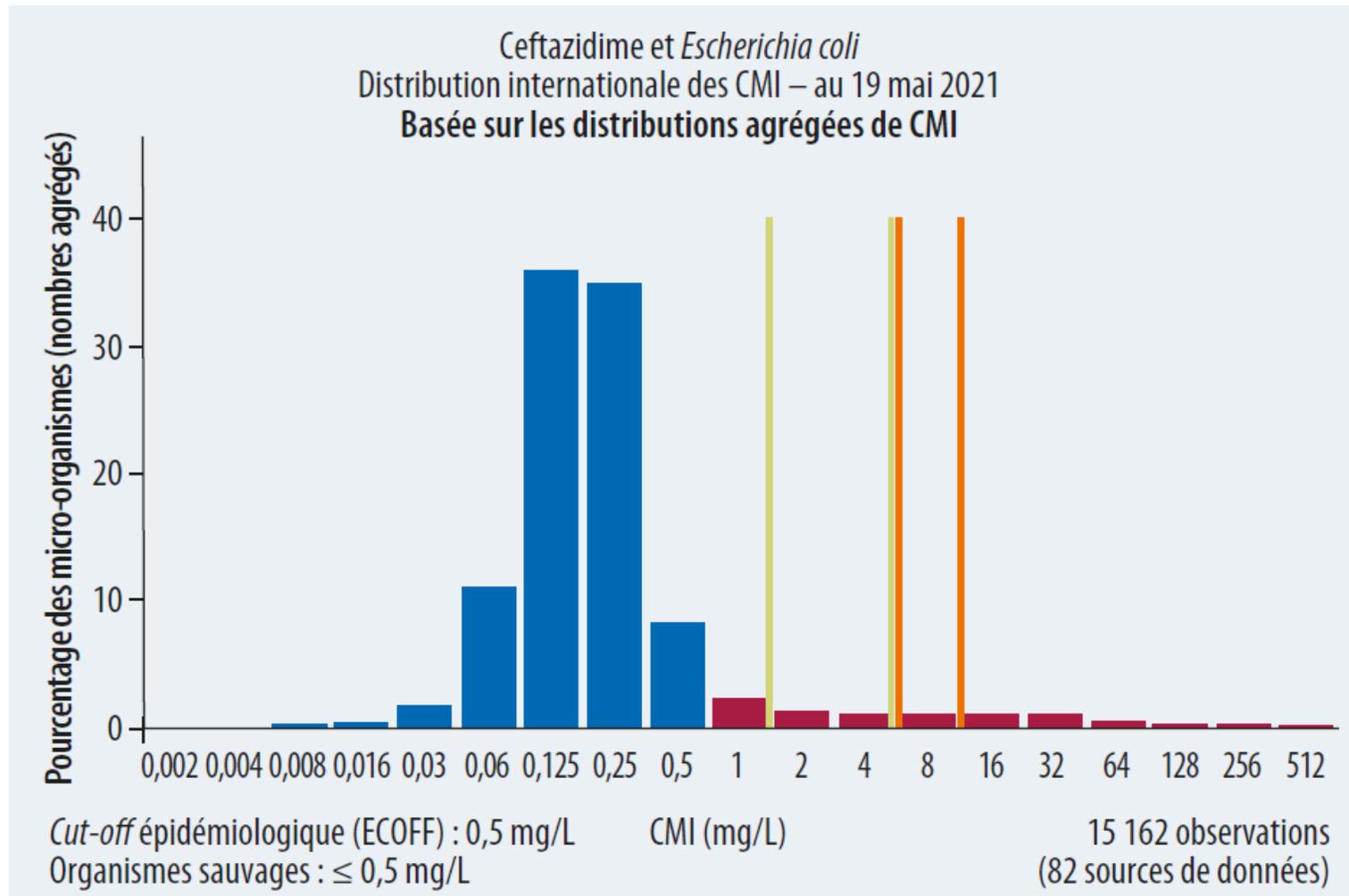
=> valeurs de CMI seuil au-delà desquelles l'échec clinique est probable.

Analyse de 5 études publiées

Table 1. Clinical outcome in 42 patients with ESBL-producing *Klebsiella* spp. or *E. coli* bacteraemia and treated with cephalosporin monotherapy

Outcome	MIC $\leq$ 1 mg/L	MIC 2 mg/L	MIC 4 mg/L	MIC 8 mg/L
Success	81%	67%	27%	11%
Failure	19%	33%	73%	89%

# Détermination des concentrations critiques : approche PK/PD ?



*ECOFF* = 0,5 mg/L

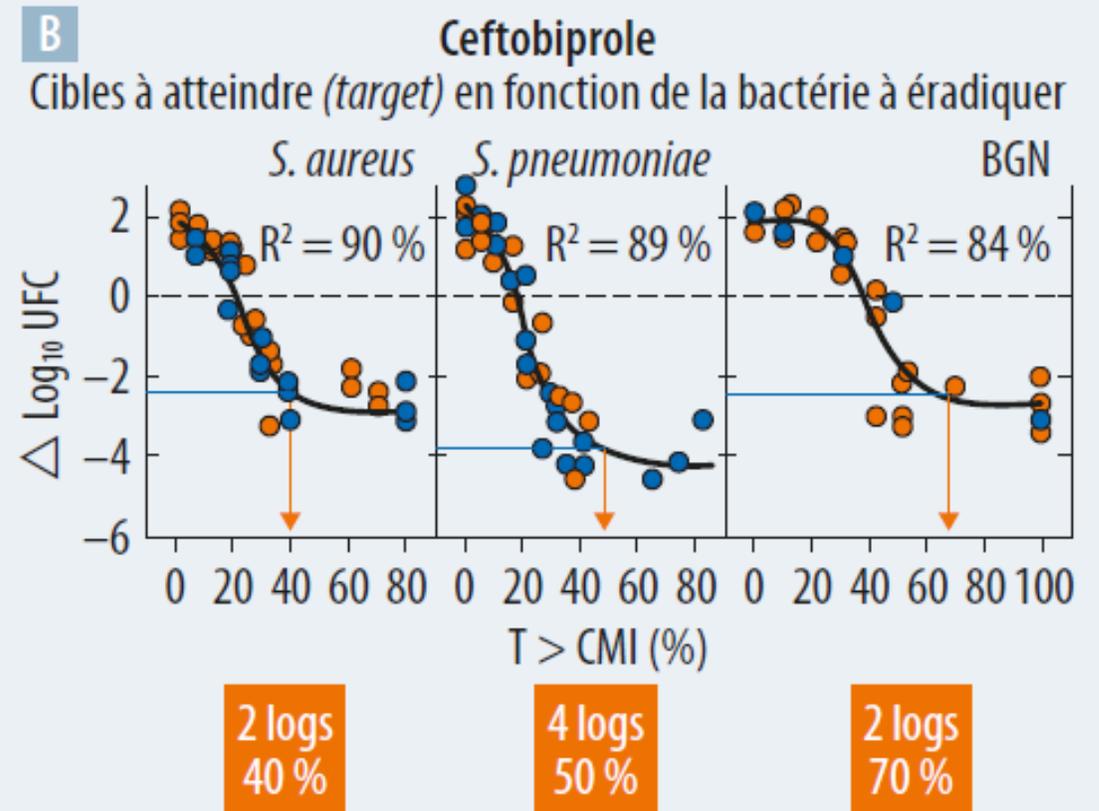
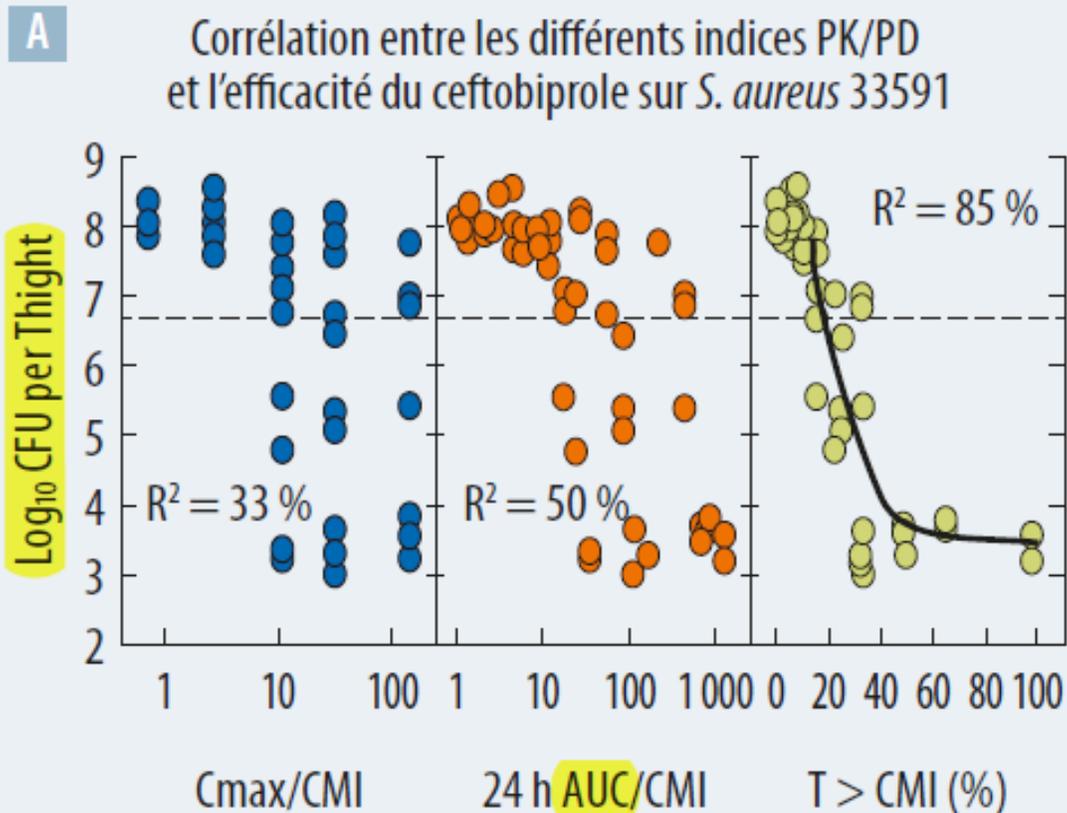
CC cliniques = 1 et 4

CC PK/PD = 4 et 8

consultables sur le site de  
l'EUCAST  
(<https://mic.eucast.org>).

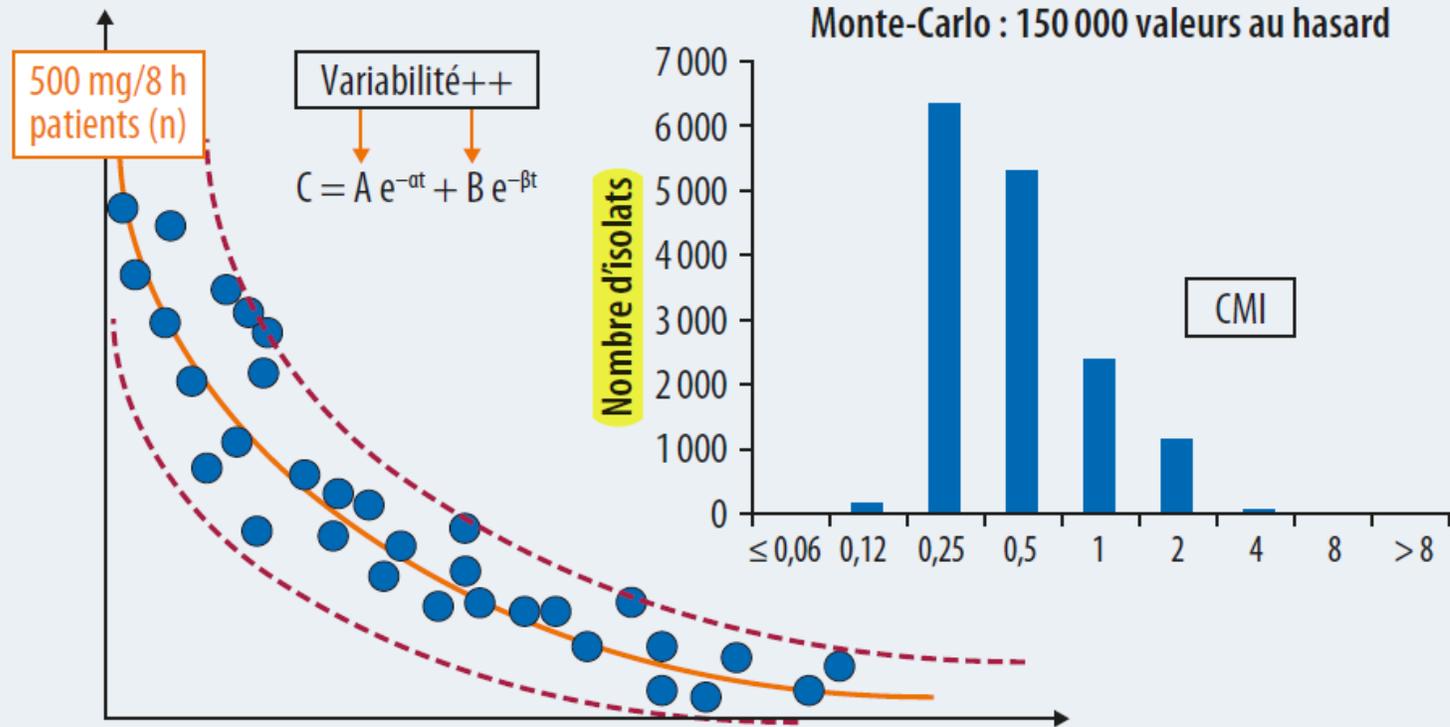
# Concentrations critiques PK/PD ?

Première étape : déterminer la cible d'efficacité « PD »



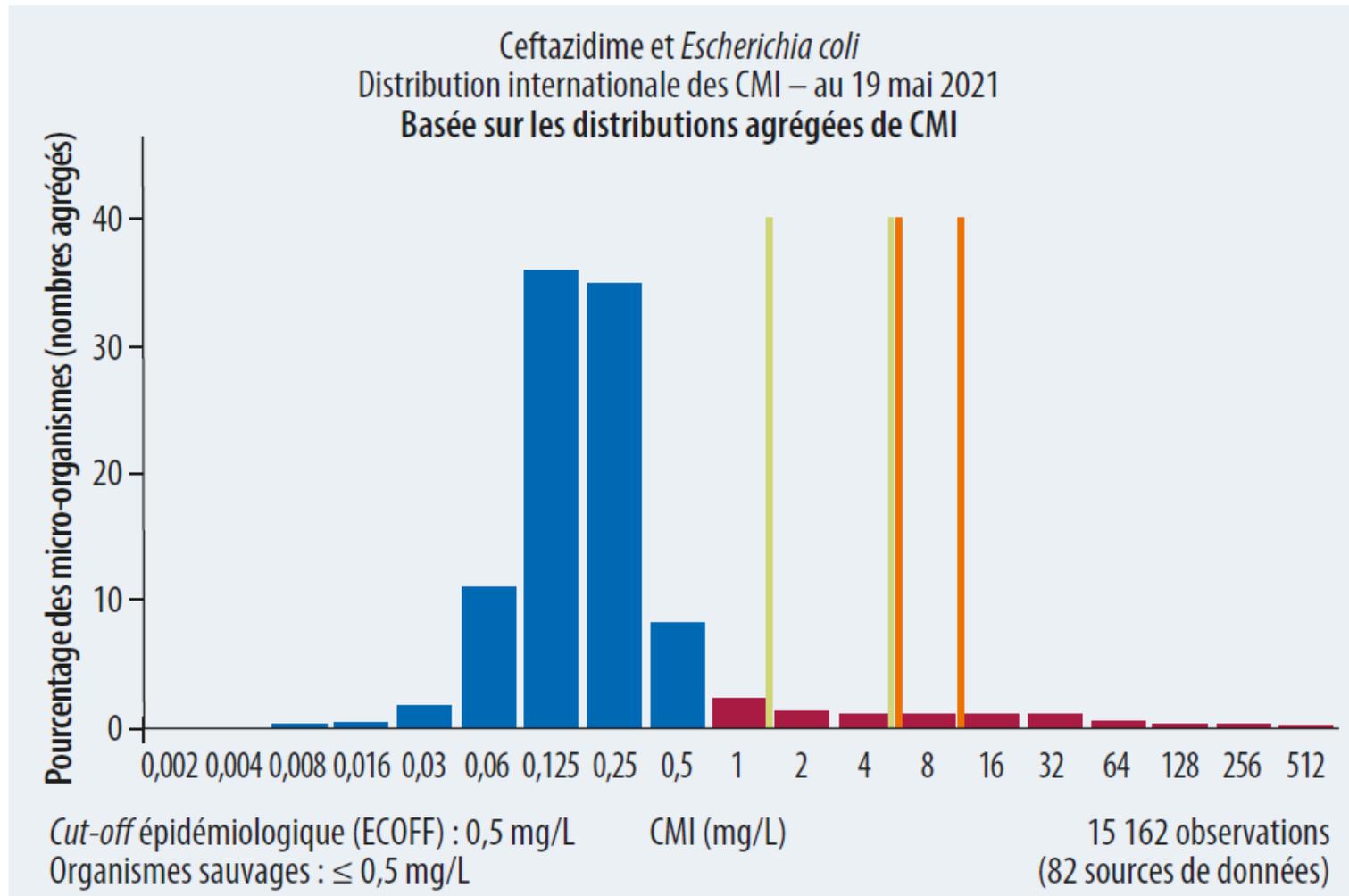
# Concentrations critiques PK/PD ?

Deuxième étape : corrélérer la PK à la cible d'efficacité



- Simulation de Monte-Carlo
- Pour chaque CMI et pour une posologie donnée, la probabilité d'être en adéquation avec les prérequis PK/PD
- PTA (probability of target attainment) > 90%

# Détermination des concentrations critiques : approche PK/PD ?



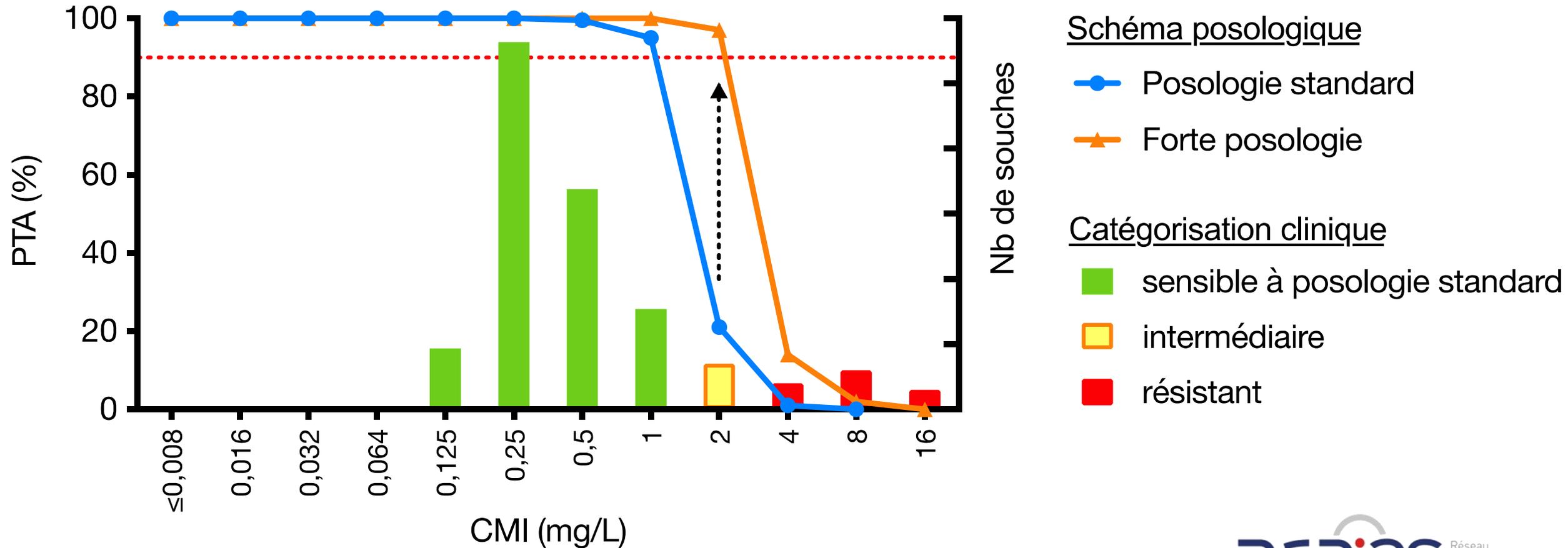
*ECOFF* = 0,5 mg/L

CC cliniques = 1 et 4

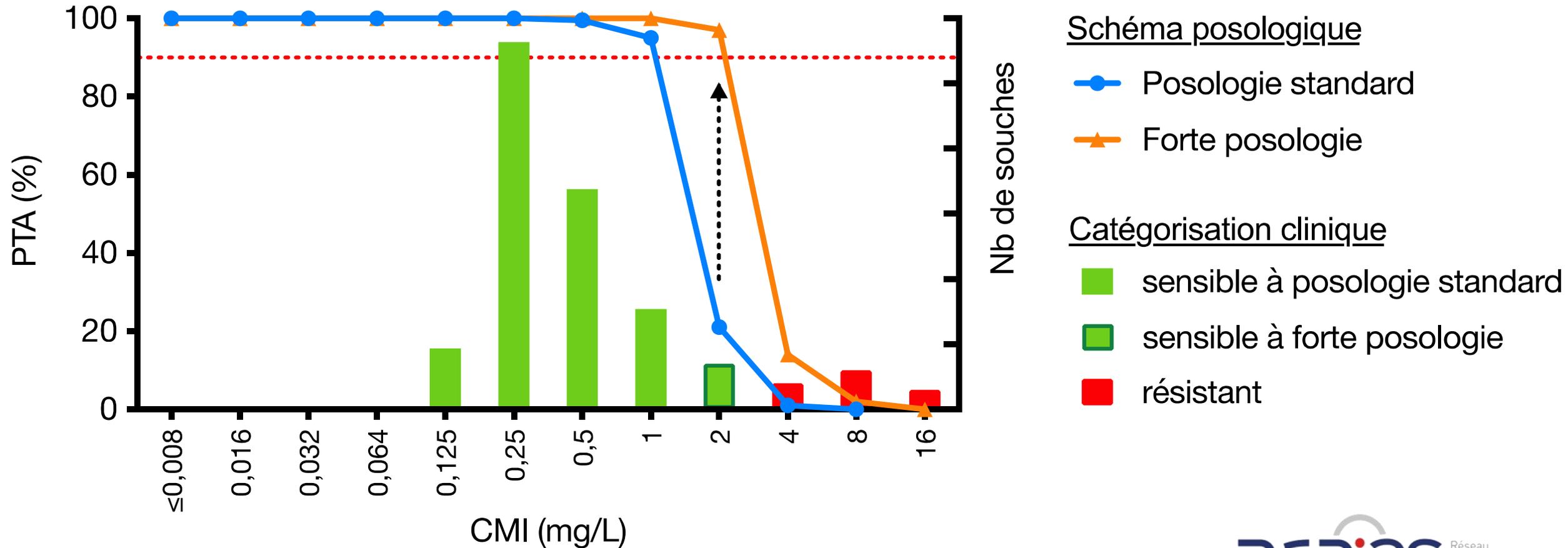
CC PK/PD = 4 et 8

consultables sur le site de  
l'EUCAST  
(<https://mic.eucast.org>).

# Concentrations critiques PK/PD (avant 2019)



# Concentrations critiques PK/PD (nouvelles catégorisations)

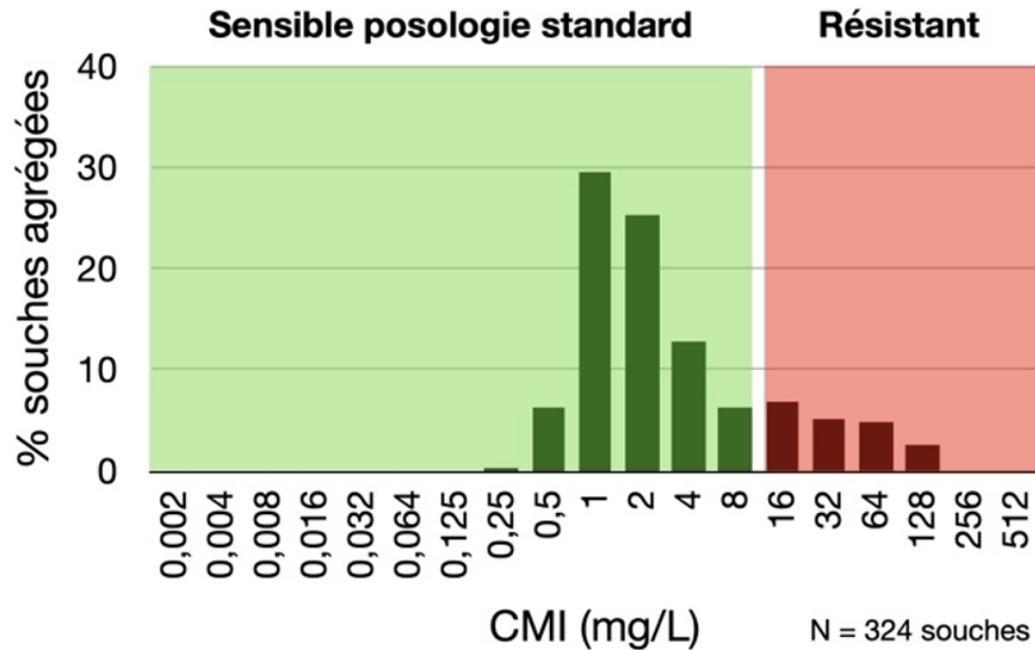


# Les couples antibiotique/bactérie « a forte posologie » obligatoire

**A**

## Ceftazidime-avibactam – *P. aeruginosa*

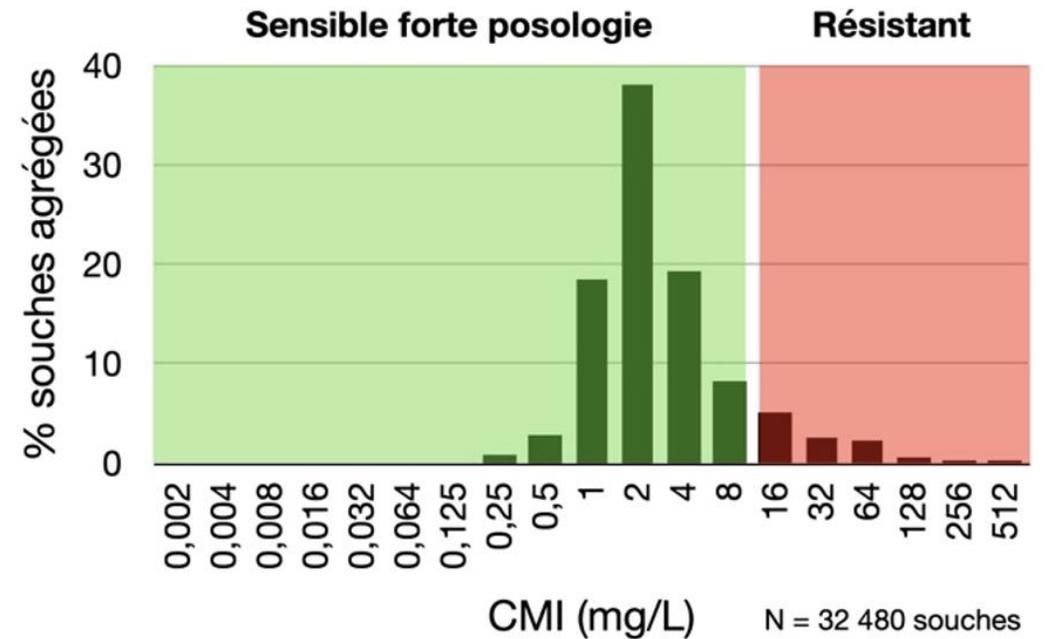
Distributions agrégées des CMI – Database EUCAST 01-01-2022



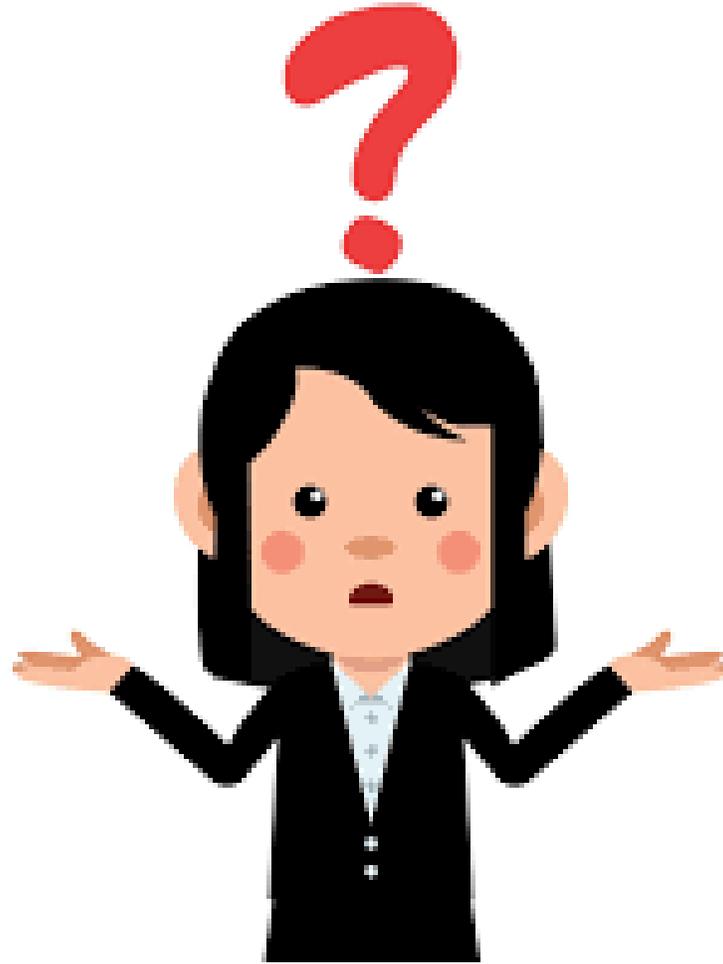
**B**

## Ceftazidime – *Pseudomonas aeruginosa*

Distributions agrégées des CMI – Database EUCAST 01-01-2022



# Posologie standard ? Forte posologie ?



# Posologie standard ? Forte posologie ?

CEFOTAXIME MYLAN 500 mg, poudre pour solution injectable (IM-IV)

## RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

### 4.2. Posologie et mode d'administration

#### Posologie

Chez les sujets aux fonctions rénales normales

#### Adultes

- 3 g/jour en moyenne pouvant être portée jusqu'à 12 g selon la sévérité de l'infection.
- Dans les infections urinaires, la posologie de 2 g/jour peut être suffisante.
- Prophylaxie des résections endoscopiques de prostate: 1 g I.V à l'induction anesthésique.
- Méningites: 200 à 300 mg/kg/jour, on ne dispose pas d'éléments d'efficacité ou de tolérance au-delà de 24 g/jour.  
Dans la méningite à pneumocoque dans les premières 48-72 heures:
  - 50 à 75 mg/kg en perfusion veineuse de 20 minutes toutes les 6 heures (soit 200 à 300 mg/kg/jour),
  - suivi de 15 mg/kg de vancomycine en perfusion veineuse de 60 minutes (soit 60 mg/kg/jour) en cas de signes de gravité ou en présence de facteurs de risque de pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline.

Ce schéma posologique sera poursuivi au-delà des 48-72 heures selon la CMI de la souche isolée

ANSM - Mis à jour le : 21/02/2011



# Groupe de travail fortes posologies

Les concentrations identiques à l'antibio Ce tableau ne doit pas être valides. Le Ces posologies sta s'appliquer le cas é

Pénicillines
Benzylpénicilline
Ampicilline
Ampicilline-sulbactam
Amoxicilline IV

**SFM** Société Française de Microbiologie

**EUCAST** EUROPEAN COMMITTEE ON ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY TESTING

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

**Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie**

Recommandations 2022 V.1.0 Mai

Situations particulières
<b>Méningites :</b> pour une dose de 2,4 g (4 MU) x 6 IV, les souches de CMI ≤ 0,06 mg/L sont sensibles à <i>S. pneumoniae</i> : les concentrations critiques sont fonction de la posologie : pour une dose de 1,2 g (2 MU) x 4 IV, les souches de CMI ≤ 0,5 mg/L sont sensibles pour une dose de 2,4 (4 MU) g x 4 IV ou 1,2 g (2 MU) x 6 IV, les souches de CMI ≤ 1 mg/L sont sensibles pour une dose de 2,4 g (4 MU) x 6 IV, les souches de CMI ≤ 2 mg/L sont sensibles
<b>Méningites : 2 g x 6 IV</b> <b>non-disponible en France.</b>
<b>Méningites : 2 g x 6 IV</b> <b>non-disponible en France.</b>
<b>Méningites : 2 g x 6 IV</b> <b>jusqu'à 200 mg/kg/j en 4 à 6 injections IV dans certaines indications (notamment méningites).</b>

INFECTIOLOGIE.com

Infectiologie | Groupes de travail | Documents | Formation | Congrès et Réunions

SPILF SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE INFECTIEUSE DE LANGUE FRANÇAISE

CMIT COLLÈGE DES UNIVERSITAIRES DE MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES

SNMInf SYNDICAT NATIONAL DES MÉDECINS INFECTIOLOGUES

CNP-MIT CONSEIL NATIONAL PROFESSIONNEL MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES

Accueil / Documents / Recommandations / Recommandations

- Recommandations
  - Recommandations
  - Diaporamas des recommandations
  - Autres documents
- Antibiotiques
- Sociétés partenaires
- Actualités

## Recommandations

Cette page liste les recommandations sur l'utilisation des anti-infectieux issues de sociétés savantes et d'agences de l'état.

Seule la version la plus à jour des documents est présentée mais certaines, anciennes, sont clairement obsolètes.

Les recommandations issues de sources autres que la SPILF, mais encore non validées par celle-ci, sont à utiliser avec précautions jusqu'au positionnement du groupe référentiel de la SPILF\*

Le groupe recommandations de la SPILF réalise des diaporamas synthétiques sur de nombreuses recommandations. Ils sont consultables ci-dessous, et sont rassemblés sur [www.infectiologie.com/site/dia\\_consensus.php](http://www.infectiologie.com/site/dia_consensus.php).

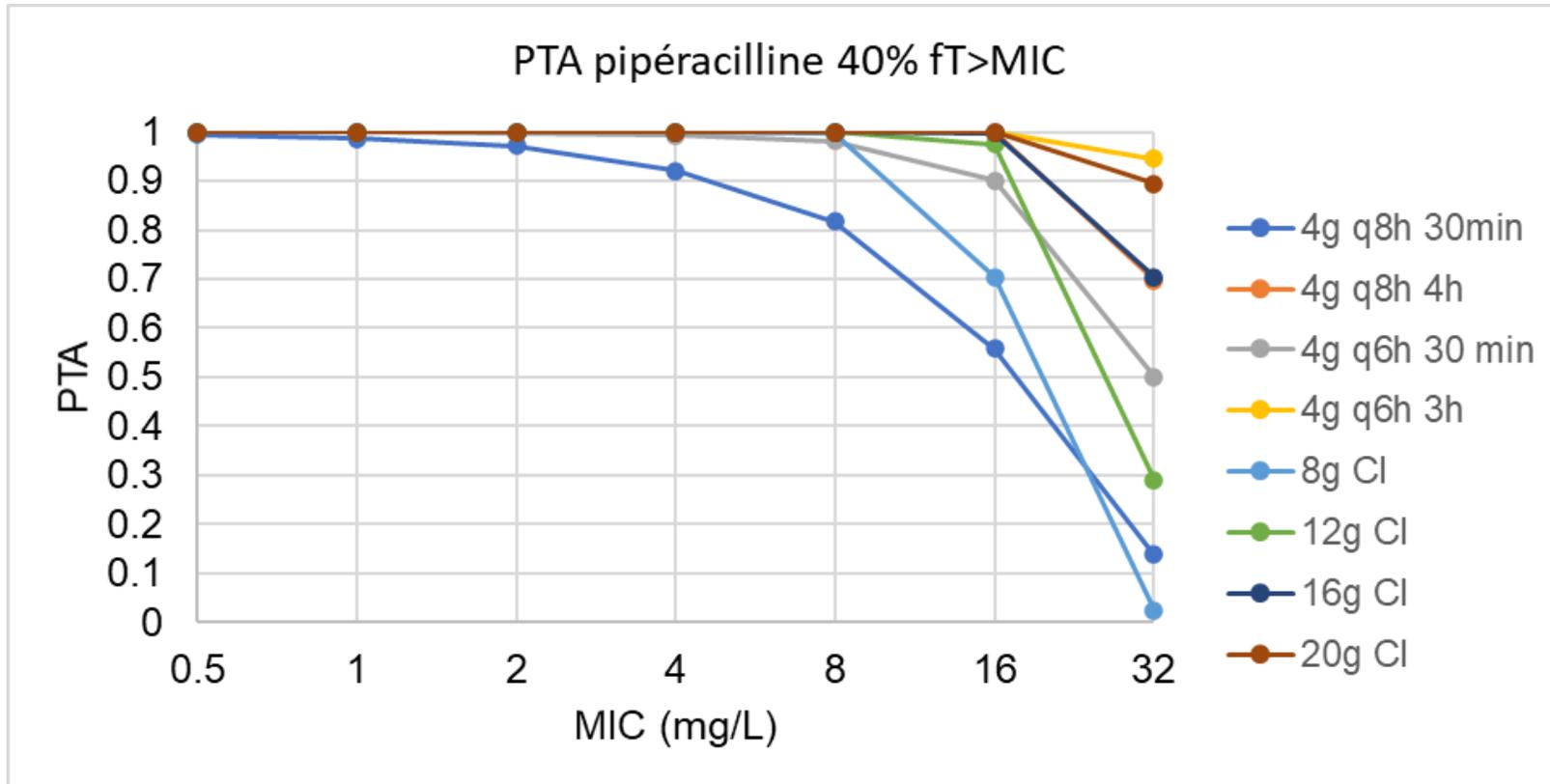
**ACCÈS DIRECT:**

antibiothérapie - Infections neuroméningées - Infections respiratoires basses - Infections génito urinaires - Infections ORL - Infections digestives - Infections ostéo articulaire - sepsis sévère - Infections cutanées - VIH - hépatites - fungi - grippe - paludisme - Chikungunya - bactéries particulières (brucellose, charbon, tuberculose, Lyme, légionelle, etc) - Prévention - Vaccins - Hygiène

Bon usage des anti infectieux		
Sujet	Source	Année
<b>Outils d'adaptation des posologies.</b> - Chez l'insuffisant rénal Aller sur <a href="http://sitegr.com/">sitegr.com/</a> - Administration continue Modalités d'utilisation des antibiotiques par voie intraveineuse au domicile IDN 2012 Préparation et administration des antibiotiques par voie injectable mmi 2016 - Posologies "standard" et "fortes posologies" recommandations SPILF et CASFM Extrait du communiqué CASFM2022		

obèse), hors nécessaires :  
utiliser pour le  
titre d'obtenir  
re informatif.  
as éléments.  
es  
neumoniae,  
quement.

# Exemple de la pipéracilline-tazobactam



Breakpoint PK/PD = 8/16 mg/L

**Posologies standards**  
4g q6h 30min (Eucast)  
8g CI

**Fortes posologies**  
4g q6h 3h (Eucast)  
≥ 12g CI

# Exemple de la pipéracilline-tazobactam

Pénicillines	Posologie standard	Forte posologie	Infections urinaires non compliquées	Situations particulières
Piperacilline-tazobactam	(4 g piperacilline + 0,5 g tazobactam) <del>x 3 IV</del> x 4 IV ou x3 en perfusion de 4h	(4 g piperacilline + 0,5 g tazobactam) x 4 IV en perfusion de 3h		Une posologie plus faible de (4g pipéracilline +0.5g tazobactam) x3 est adaptée à certaines infections telles les IU compliquées, les infections intra-abdominales et les infections du pied diabétique, mais inadaptée aux infections liées à des souches résistantes aux céphalosporines de 3ème génération.



Pénicillines	Posologie standard	Forte posologie	Situations particulières & commentaires
<b>Pipéracilline-tazobactam</b>	Administration discontinue en perfusions courtes : [4 g pipéracilline + 0,5 g tazobactam] toutes les 6 h en perfusions de 30 min	Administration discontinue en perfusions courtes : objectif non atteignable	<b><i>Pseudomonas spp. et anaérobies stricts</i></b> : forte posologie uniquement.
	Administration discontinue en perfusions prolongées : [4 g pipéracilline + 0,5 g tazobactam] toutes les 8 h en perfusions de 4 h	Administration discontinue en perfusions prolongées : [4 g pipéracilline + 0,5 g tazobactam] toutes les 6 h en perfusions de 3 h	
	Administration continue : 8 g/jour [stabilité jusqu'à 24 h] après dose de charge de [4 g pipéracilline + 0,5 g tazobactam] en perfusion de 30 min	Administration continue : ≥ 12 g/jour [stabilité jusqu'à 24 h] après dose de charge de [4 g pipéracilline + 0,5 g tazobactam] en perfusion de 30 min	

# Céphalosporines anti pyo

Céphalosporines	Posologie standard	Forte posologie	Situations particulières & commentaires
<b>Ceftazidime</b>	Administration discontinue en perfusions courtes : 1 g toutes les 8 h en perfusions de 30 min	Administration discontinue en perfusions courtes : 2 g toutes les 8 h en perfusions de 30 min	<b><i>Pseudomonas</i> spp. et <i>Burkholderia pseudomallei</i></b> : forte posologie uniquement.
	Administration discontinue en perfusions prolongées : 1 g toutes les 8 h en perfusions de 4 h	Administration discontinue en perfusions prolongées : 2 g toutes les 8 h en perfusions de 4h	
	Administration continue : 2 g/jour [stabilité jusqu'à 8 h] après dose de charge de 2 g en perfusion de 30 min	Administration continue : ≥ 4 g/jour [stabilité jusqu'à 8 h] après dose de charge de 2 g en perfusion de 30 min	
<b>Céfépime (hors infection à <i>Pseudomonas</i> spp.)</b>	Administration discontinue en perfusions courtes : 1 g toutes les 8 h en perfusions de 30 min	Administration discontinue en perfusions courtes : 2 g toutes les 8 h en perfusions de 30 min	Dans les situations pour lesquelles la souche est catégorisée « SFP », la marge thérapeutique est faible et nécessite un suivi thérapeutique pharmacologique. <b><i>Pseudomonas</i> spp.</b> : forte posologie uniquement.
		Administration discontinue en perfusions prolongées : 2 g toutes les 8 h en perfusions de 4 h	
		Administration continue : ≥ 4 g/jour [stabilité jusqu'à 8 h] après dose de charge de 2 g en perfusion de 30 min	
<b>Céfépime (infection à <i>Pseudomonas</i> spp.)</b>	Non applicable	Administration discontinue en perfusions courtes : 2 g toutes les 6 h en perfusions de 30 min	
		Administration discontinue en perfusions prolongées : 2 g toutes les 8 h en perfusions de 4 h	
		Administration continue : ≥ 6 g/jour [stabilité jusqu'à 8 h] après dose de charge de 2 g en perfusion de 30 min	

18<sup>e</sup>

# Journée des Référents en Antibiothérapie (des établissements de santé)



Organisme de Développement Professionnel Continu (ODPC)  
spécialisé en Infectiologie  
21 rue Beauséjour, 75010 Paris  
Référencement ANDPC N°1468

Mercredi 7 juin 2023  
GRENOBLE

## CAS CLINIQUE 2



## Cas N°2

*Un homme âgé de 69 ans a été opéré il y a 3 semaines d'une prostatectomie totale pour cancer par voie coelioscopique.*

*L'ECBU pré opératoire était négatif.*

*Le patient est sorti de l'établissement avec sa sonde vésicale a j+1.*

*La sonde vésicale a été retirée comme prévu en consultation, 10 j après l'intervention.*

*15 jours après l'ablation de la sonde urinaire, inquiet d'avoir encore des brûlures urétérales lors des mictions, il en parle à son médecin traitant qui lui demande un ECBU.*

*En dehors des douleurs urétérales et de la persistance d'une incontinence urinaire à l'effort, le patient ne présente aucun autre symptôme. En particulier il ne présente aucun signe infectieux généraux.*

*L'ECBU met en évidence un E. coli résistant à l'amoxicilline, amoxicilline + acide clavulanique, Ceftriaxone, fluoroquinolones, gentamicine, sulfamethoxazole et trimethoprime.*

*Il est sensible aux carbapenemes, imipenem, amikacine, fosfomycine, nitrofurantoïne.*

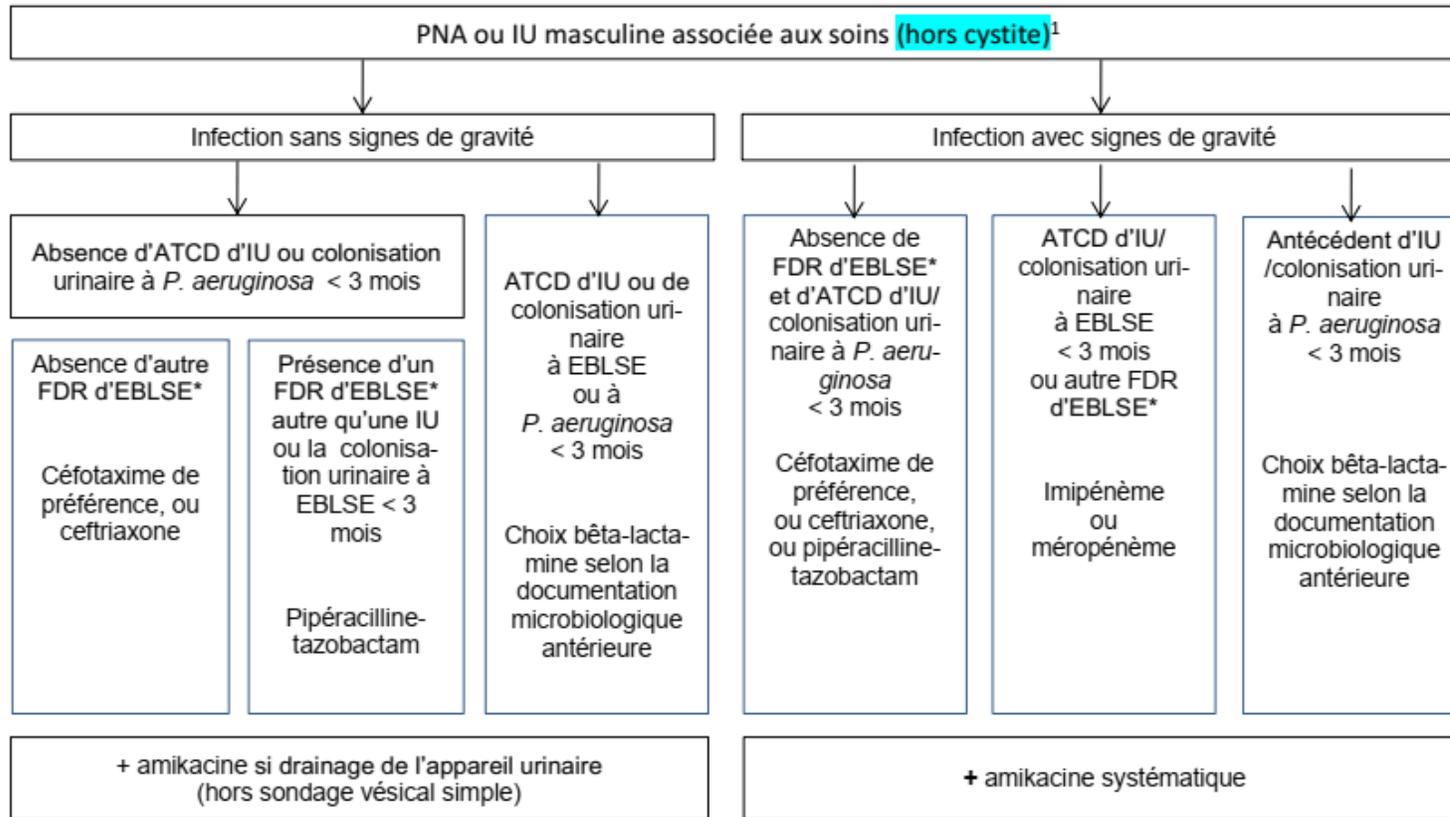
*Avec ce résultat le médecin traitant vous demande conseil.*

*1/ quelle prise en charge proposez-vous en première intention (a domicile ou hospitalière ?, examens complémentaires ? Traitement ? Surveillance ...) ?*

*2/ 6 jours plus tard le patient présente une grosse bourse gauche rouge douloureuse associée à une fièvre à 39C. Quelle prise en charge proposez-vous ?*

# Quel traitement?

## Traitement probabiliste des pyélonéphrites aiguës (PNA) et infections urinaires (IU) masculines associées aux soins



\*Antécédent d'IU/colonisation urinaire de moins de 3 mois à EBLSE, traitement par amoxicilline-acide clavulanique, C2G, C3G, fluoroquinolone dans les 3 mois, voyage en zone d'endémie EBLSE dans les 3 derniers mois, patient hospitalisé en long séjour et porteur d'une sonde vésicale à demeure ou d'une gastrostomie.

<sup>1</sup>. Mise à jour mars 2023

HAS  
HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Spit  
SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE INFECTIEUSE  
DE LANGUE FRANÇAISE

srlf  
SOCIÉTÉ DE RÉANIMATION  
DE LANGUE FRANÇAISE

RECOMMANDATION DE BONNE PRATIQUE

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

Méthode Recommandations pour la pratique clinique

TEXTE DES RECOMMANDATIONS

Mal 2019

Mise à jour mars 2023

**L'ANSM alerte sur les effets indésirables des fluoroquinolones** : <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/fluoroquinolones>

# Quel traitement?

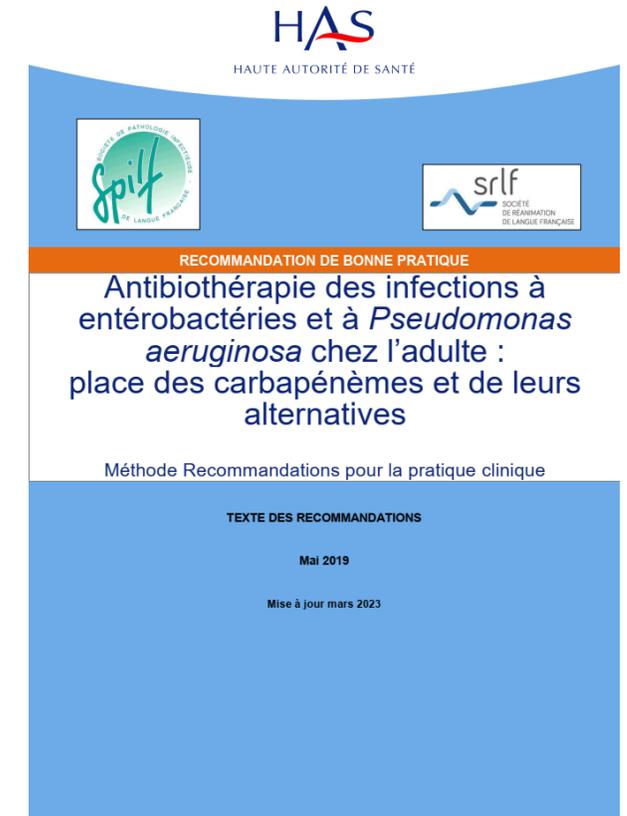
## ► Infections urinaires

Il est recommandé de traiter une pyélonéphrite aiguë ou une infection urinaire masculine (**hors cystite**)<sup>10</sup>, documentée à EBLSE, avec une évolution favorable, par l'un des antibiotiques suivants (ordre de préférence) (AE) :

- 1<sup>er</sup> choix : cotrimoxazole ;
- 2<sup>e</sup> choix : ciprofloxacine, lévofloxacine, ofloxacine, par voie orale (ordre alphabétique) ;
- 3<sup>e</sup> choix : céfoxitine (pour *E. coli*) ou témocilline ;
- 4<sup>e</sup> choix : amoxicilline-acide clavulanique (pour une pyélonéphrite aiguë simple à *E. coli*) ou pipéracilline-tazobactam ;
- 5<sup>e</sup> choix : amikacine ou gentamicine ou tobramycine (ordre alphabétique), uniquement pour les pyélonéphrites aiguës simples, pour une durée de 5 jours, à éviter en cas d'insuffisance rénale ;
- 6<sup>e</sup> choix : un carbapénème (imipénème ou méropénème ou ertapénème).

Il est recommandé de traiter une pyélonéphrite aiguë ou une infection urinaire masculine (**hors cystite**)<sup>10</sup>, documentée à entérobactérie résistante aux C3G par hyperproduction de céphalosporinase et sans production de BLSE, avec une évolution favorable, par l'un des antibiotiques suivants (ordre de préférence) (AE) :

- 1<sup>er</sup> choix : cotrimoxazole ;
- 2<sup>e</sup> choix : ciprofloxacine, lévofloxacine, ofloxacine par voie orale (ordre alphabétique) ;
- 3<sup>e</sup> choix : céfépime ou témocilline ;
- 4<sup>e</sup> choix : amikacine ou gentamicine ou tobramycine (ordre alphabétique), uniquement pour les pyélonéphrites aiguës simples, pour une durée de 5 jours, à éviter en cas d'insuffisance rénale ;
- 5<sup>e</sup> choix : un carbapénème (imipénème ou méropénème ou ertapénème).



# Quelle durée ?



Available online at  
**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
**EM|consulte**  
www.em-consulte.com/en



Guidelines

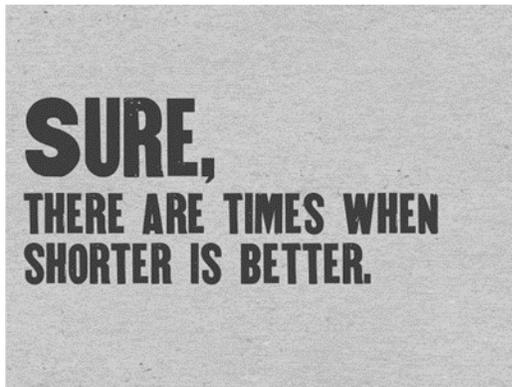
## Anti-infectious treatment duration: The SPILF and GPIP French guidelines and recommendations

*Durées des traitements anti-infectieux. Recommandations françaises SPILF et GPIP*

R. Gauzit<sup>a,\*</sup>, B. Castan<sup>b</sup>, E. Bonnet<sup>c</sup>, J.P. Bru<sup>d</sup>, R. Cohen<sup>e</sup>, S. Diamantis<sup>f</sup>, A. Faye<sup>g</sup>, H. Hitoto<sup>h</sup>, N. Issa<sup>i</sup>, D. Lebeaux<sup>j,k</sup>, P. Lesprit<sup>l</sup>, L. Maulin<sup>m</sup>, D. Poitrenaud<sup>n</sup>, J. Raymond<sup>o</sup>, C. Strady<sup>p</sup>, E. Varon<sup>q</sup>, R. Verdon<sup>r,s</sup>, F. Vuotto<sup>t</sup>, Y. Welker<sup>u</sup>, J.P. Stahl<sup>v</sup>



2021



### Cystitis

- Simple cystitis, according to the molecule used:
  - Fosfomycin trometamol: 1 day (single dose)
  - Pivmecillinam: 3 days
  - Nitrofurantoin: 3 days
- Catheter-associated acute cystitis: 3 days
- Acute cystitis with risk of complications or associated with treatment, according to the molecule used:
  - Trimethoprim/sulfamethoxazole: 5 days
  - Other molecules (except for fluoroquinolones, which are contraindicated in this case): 7 days

### Acute pyelonephritis

- Uncomplicated acute pyelonephritis, according to the molecule used
  - Fluoroquinolone or injectable beta-lactamase: 7 days
  - Other antibiotic: 10 days
- Severe acute pyelonephritis and/or at risk of complications and/or associated with treatment: 10 days

### Male urinary tract infection

- Prostatitis: 14 days
- Cystitis ("cystitis-like"): 7 days

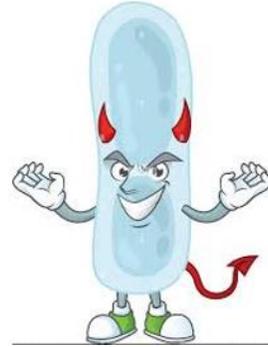
18<sup>e</sup>

# Journée des Référents en Antibiothérapie (des établissements de santé)



Organisme de Développement Professionnel Continu (ODPC)  
spécialisé en Infectiologie  
21 rue Beauséjour, 75013 Paris  
Référencement ANDPC N°1468

Mercredi 7 juin 2023  
GRENOBLE



## CAS CLINIQUE 3



18<sup>e</sup>

# Journée des Référents en Antibiothérapie (des établissements de santé)



Mercredi 7 juin 2023  
GRENOBLE

Alioune, âgé de 75 ans,

Double nationalité française et sénégalaise. Habite en France, a une maison au Sénégal.

Marié, 5 enfants. Journaliste retraité depuis 2015.

Autonome. Pas de consommation d'OH

Antécédents :

- Cancer de la prostate traité en 2019 par chirurgie et radiothérapie
- Diabète de type 2 sous Diamicron et Metformine
- HTA sous Périndopril etlindapamine

# 18<sup>e</sup>

# Journée des Référents en Antibiothérapie (des établissements de santé)



Mercredi 7 juin 2023  
GRENOBLE

Hospitalisation à la clinique de la Madeline à Dakar du 08/11 au 17/11 pour :

- placard de **dermohypodermite de la jambe gauche** avec bulles et syndrome inflammatoire biologique (GB 30770, CRP 96 mg/L, PCT 86).

- Prise en charge initiale : Amoxicilline/Acide-clavulanique 1g x3 IV + Métronidazole 500 mg x3

à **J1 d'hospitalisation, défaillance hémodynamique**, troubles de la conscience, défaillance rénale

- Prise en charge : noradrénaline, hémodialyse et relais des antibiotiques par imipénème, amikacine et vancomycine le 12/11

Transfert en médecine interne à l'IMM (rapatriement sanitaire) le 17/11 :

- \* tableau de **dermohypodermite nécrosante du membre inférieur gauche** :

- \* pas d'instabilité hémodynamique, apyrétique

- \* Poursuite Imipenem 1gx3/j + vancomycine 2g/24h IVSE

Avis chirurgical : indication chirurgicale pour débridement → Transfert à l'hôpital Henri Mondor le 17/11 à 22h.

Parage chirurgical au bloc opératoire le 18/11

- Excision des tissus nécrosés et infectés.

- Localisation: face postéro-interne de la cuisse, jambe circonférentiel et dos du pied gauche

# 18<sup>e</sup> Journée des Référents en Antibiothérapie (des établissements de santé)

Mercredi 7 juin 2023  
GRENOBLE

Appel de la bactériologie de l'IMM le 18/11 alors que le patient est au bloc :

Hémoculture de la veille positive à *K pneumoniae* productrice d'une carbapénémase de type KPC

=> Quelle antibiothérapie proposez vous ?

Dans l'après midi résultat de la recherche de BHRe : portage rectal de KPC et NDM (test rapide)

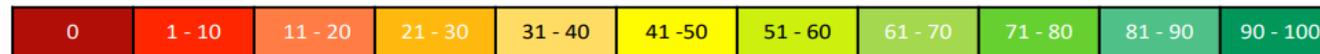
=> Quelle antibiothérapie proposez vous ?

Sensibilité des  $\beta$ -lactamines pour les souches résistantes aux carbapénèmes réceptionnées au CNR de la résistance aux antibiotiques (sites du Kremlin-Bicêtre et de Besançon, période 2017-2021)

	Enterobacterales					P. aeruginosa		A. baumannii
	Non EPC	KPC	NDM	VIM	OXA-48	AmpC ↑ + OprD +/- Efflux	MBL	CARBA
Prévalence de la sensibilité (% de souches sensibles) parmi les souches résistantes aux carbapénèmes	33 %	2 %	15 %	6 %	43 %	92 %	4 %	99 %
Céfotaxime / Ceftriaxone	0	0	0	0	0	0	0	0
Céfépime	11-20	0	0	11-20	21-30	11-20	0	0
Ceftolozane-tazobactam	11-20	0	0	0	11-20	11-20	0	0
Ceftazidime	0	0	0	0	11-20	0	0	0
Ceftazidime-avibactam	21-30	11-20	11-20	11-20	21-30	21-30	0	0
Meropenème-levofloxacine	21-30	11-20	11-20	11-20	21-30	21-30	0	0
Meropenème	21-30	11-20	11-20	21-30	21-30	11-20	0	0
Meropenème-vaborbactam	21-30	11-20	11-20	21-30	21-30	11-20	0	0
Aztréonam	11-20	0	11-20	11-20	11-20	11-20	11-20	0
Aztréonam + ceftazidime-avibactam	21-30	11-20	11-20	21-30	21-30	21-30	21-30	0
Céfiderocol	21-30	11-20	11-20	21-30	21-30	21-30	a	b

=> Traitement par céftazidime-avibactam 2g toutes les 8h + aztréonam 2g toutes les 8h + amikacine 20 mg/kg

% de sensibilité



<sup>a</sup> Attention seulement 17 % de sensibilité chez les souches productrices de l'enzyme NDM

<sup>b</sup> Attention seulement 21 % de sensibilité chez les souches productrices de l'enzyme NDM

18<sup>e</sup>

# Journée des Référents en Antibiothérapie (des établissements de santé)



Organisme de Développement Professionnel Continu (ODPC)  
spécialité en Infectiologie  
21 rue Beaurepaire, 75013 Paris  
Référencement ANDPC N°1468

Mercredi 7 juin 2023  
GRENOBLE

Culture des prélèvements per opératoires: *E coli* BLSE, *KP* NDM et Oxa 48, *P aeruginosa*

Résultat                      Unité                      Val. de Réf.

Résultat                      Unité                      Val. de Réf.

	1 : <i>E.coli</i> CMI (mg/l)	2 : <i>K.pneumoniae</i> CMI (mg/l)	3 : <i>P.aeruginosa</i> CMI (mg/l)	4 : <i>K.pneumoniae</i> CMI (mg/l)
Antibiogramme par diffusion	Oui	Oui	Oui	
Antibiogramme par dilution en milieu liquide				Oui
AMOXICILLINE	R	R		
AUGMENTIN	R	R	R	
TICARCILLINE	R	R	R	
CLAVENTIN			R	
PIPERACILLINE	R	R	R	
TAZOCILLINE	R	R	R	
TAZOCILLINE(CMI)				R > 32
IMIPENEME	S	R	SFP	
IMIPENEME (CMI)				R > 8
MEROPENEME	S	R		
MEROPENEME CMI				
ERTAPENEME	S	R		
CEFALEXINE	R	R		
CEFOXITINE	S	R		
CEFOTAXIME	R	R	R	
CEFTAZIDIME	R	R	SFP	
CEFEPIME	R	R	SFP	
CEFEPIME (CMI)				R > 16
CEFTOLOZANE + TAZOBACTAM	S	R	S	
CEFTOLOZANE + TAZOBACTAM (CMI)				R > 8
AZTREONAM	R	R	SFP	

et rupture de stock d'aztréonam ??

	1 : <i>E.coli</i> CMI (mg/l)	2 : <i>K.pneumoniae</i> CMI (mg/l)	3 : <i>P.aeruginosa</i> CMI (mg/l)	4 : <i>K.pneumoniae</i> CMI (mg/l)
TOBRAMYCINE	R	R	S	
TOBRAMYCINE (CMI)				R > 4
AMIKACINE	S	S	S	
AMIKACINE(CMI)			SFP 8	S 4
GENTAMICINE	R	R		
TIGECYCLINE (CMI)				S <= 0.50
FOSFOMYCINE	S	R		
COTRIMOXAZOLE	R	R		
AC. NALIDIXIQUE	R	R		
OFLOXACINE	R	R		
	R	SFP	R	
		R	SFP	
AZTREONAM CMI				R > 32
FOSFOMYCINE (CMI)				S 32
CEFIDEROCOL (CMI)				R 4
MEROPENEM VABORBACTAM (CMI)				R > 16
IMIPENEM RELEBACTAM (CMI)				R > 8
TEMOCILLINE	SFP	R		
CEFTAZIDIME + AVIBACTAM (CMI)				R > 16

18<sup>e</sup>

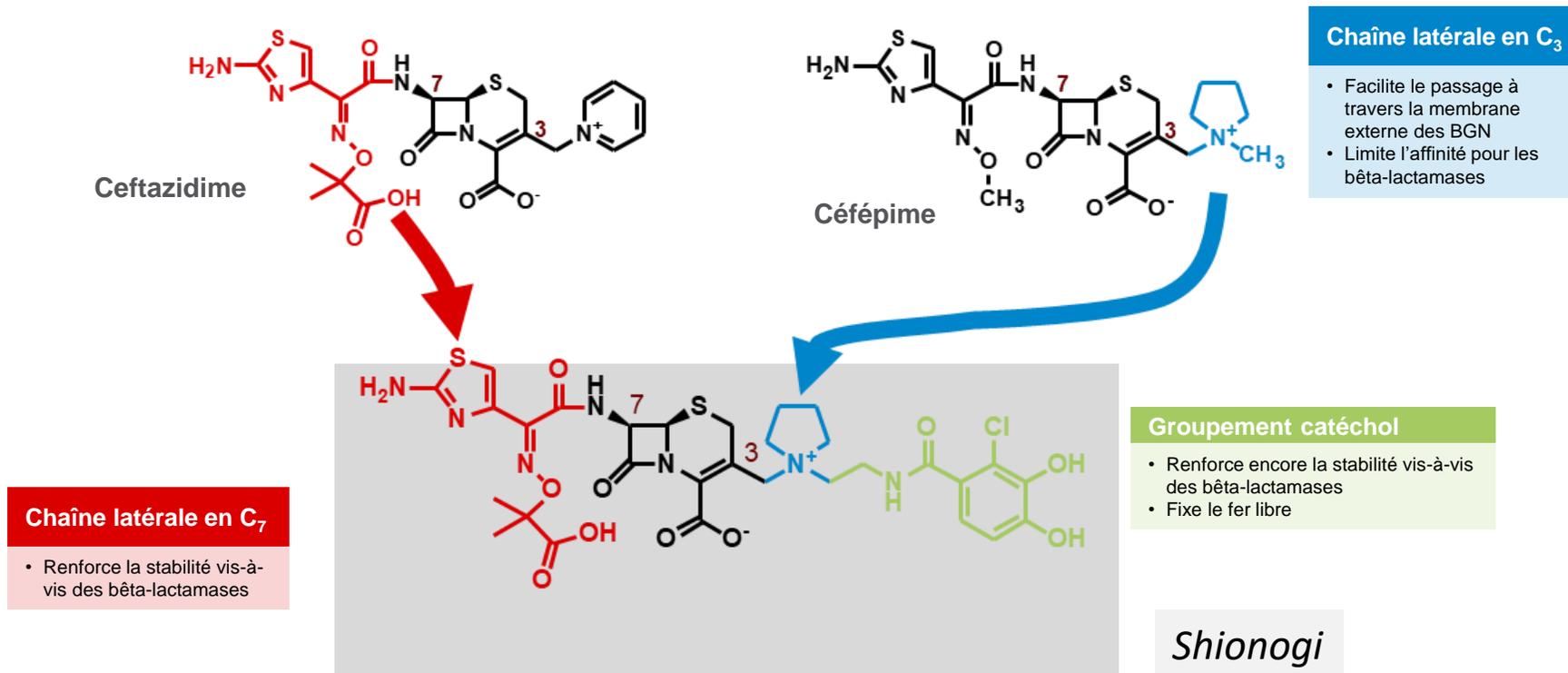
# Journée des Référents en Antibiothérapie (des établissements de santé)

Mercredi 7 juin 2023  
GRENOBLE

CMI céfiderocol UMIC© = 1 mg/l => Sensible

=> Relais par cefiderocol 2 g toutes les 8 heures en perfusions de 3 heures

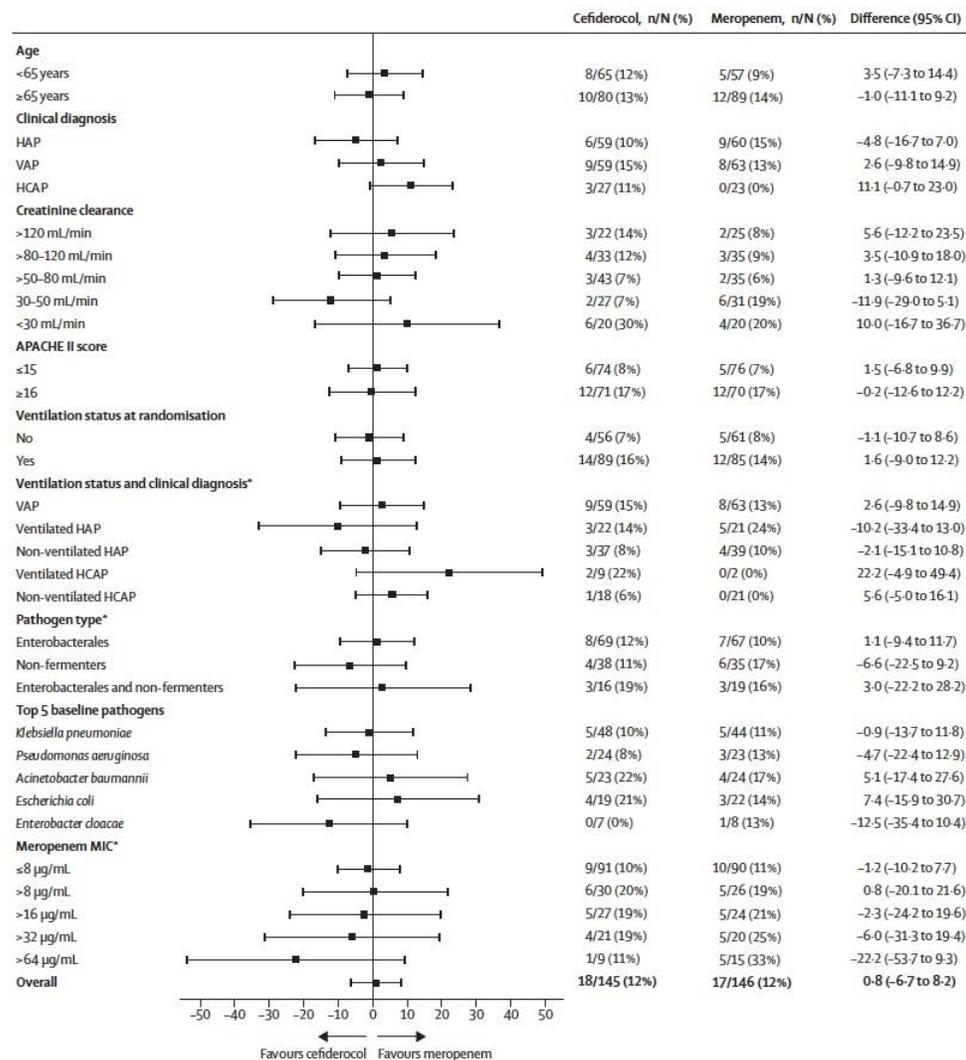
# Céfidérocol, (Fetcroja®)



- ★ Céphalosporine sidérophore, groupement chlorocatéchol en position 3 de la chaîne latérale
- ★ Voie d'entrée de la molécule par les sidérophores selon la stratégie du cheval de Troie
- ★ Inhibiteur des β-lactamases de classes A, B, C et D
- ★ 2 g x 3 (infusion de 3h)

# Etude clinique de non-infériorité, APEKS-NP

- Céfiderocol (FDC) *versus* méropénème (MER) (2g x 3 perfusion de 3h)
- 76 centres, 17 pays 2017-2019
- Pneumopathie noscomiale
- 148 patients FDC et 152 MER
- Bactéries: *K.pneumoniae* 32% > *P. aeruginosa* 16% > *Acinetobacter* 16%
- Efficacité clinique 65% FDC *versus* 67% MER
- Eradication bactérienne 41% FDC *versus* 42% MER
- Mortalité 12,4% FDC *versus* 11,6% MER



# Etude CREDIBLE-CR

- Etude de phase 3 (Sept 2016-Avril 2019)
- 95 hôpitaux (16 pays)
- **Bacilles à Gram négatif résistants aux carbapénèmes** (n=152 patients)
- Céfiderocol 2g x 3 (n=101) *versus* meilleure ATB (n=49)
- Infections: PNP nosocomiale (n=45/22), cUTI (n=26/10), bactériémies (n=30/17)
- 83% monothérapie FDC
- Efficacité clinique : chez les non-fermentants pas de différence entre les deux groupes (FDC= 45% *versus* 52%)
- Pas de différence de mortalité J14 et J28 entre les deux groupes en l'absence de *A. baumannii*

All patients	N=87†	N=40‡
<i>Acinetobacter baumannii</i>	37 (46%)	17 (45%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	27 (34%)	12 (32%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12 (15%)	10 (26%)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	5 (6%)	0
<i>Acinetobacter nosocomialis</i>	2 (3%)	0
<i>Enterobacter cloacae</i>	2 (3%)	0
<i>Escherichia coli</i>	2 (3%)	1 (3%)
Nosocomial pneumonia		
<i>A baumannii</i>	26/40 (65%)	10/19 (53%)
<i>P aeruginosa</i>	6/40 (15%)	5/19 (26%)
<i>K pneumoniae</i>	6/40 (15%)	5/19 (26%)
<i>S maltophilia</i>	5/40 (13%)	0
<i>A nosocomialis</i>	2/40 (5%)	0
<i>E cloacae</i>	2/40 (5%)	0
<i>E coli</i>	0	1/19 (5%)
Bloodstream infections or sepsis		
<i>K pneumoniae</i>	10/23 (44%)	4/14 (29%)
<i>A baumannii</i>	10/23 (44%)	7/14 (50%)
<i>P aeruginosa</i>	2/23 (9%)	3/14 (21%)
<i>E coli</i>	1/23 (4%)	0
Complicated urinary tract infections		
<i>K pneumoniae</i>	11/17 (65%)	3/5 (60%)
<i>P aeruginosa</i>	4/17 (24%)	2/5 (40%)
<i>A baumannii</i>	1/17 (6%)	0
<i>E coli</i>	1/17 (6%)	0

18<sup>e</sup>

# Journée des Référents en Antibiothérapie (des établissements de santé)



Organisme de Développement Professionnel Continu (ODPC)  
spécialité en Infectiologie  
21 rue Beauséjour, 75013 Paris  
Référencement ANDPC N°1468

Mercredi 7 juin 2023  
GRENOBLE



## CAS CLINIQUE 4



# 18<sup>e</sup>

# Journée des Référents en Antibiothérapie (des établissements de santé)

Mercredi 7 juin 2023  
PULLMAN BORDEAUX lac

Pierre 19 ans

- Admission en réanimation pour choc septique avec défaillance multi-viscérale dans un contexte d'aplasie fébrile / LAL multiréfractaire à J15 d'une injection de CAR-T cells
- A l'examen : patient marbré, fébrile, hypotendu
- Point d'appel: petite ulcération anale, cathéter tunnelisé
- Le patient est intubé ventilé, épuré, nécessite des amines à fortes doses\*
- Plusieurs lignes d'antibiothérapie préalables anti *Pseudomonas*
- Vous modifiez son antibiothérapie par MEROPENEME, DAPTOMYCINE, AMIKACINE
- Les hémocultures sont positives à *Pseudomonas*



# Concernant le traitement: que proposez vous ?

## *Pseudomonas aeruginosa*

Ticarcilline	Résistant
Pipéracilline	Résistant
Ticarcilline+ac. clavulanique	Résistant
Pipéracilline+Tazobactam	Résistant
Ceftriaxone	Résistant
Ceftazidime	Résistant
Céfépime	Résistant
Aztreonam	Résistant
Imipénème	Résistant
Méropénème	Résistant

## AMINOSIDES

Tobramycine	Résistant
Gentamicine	Résistant
Amikacine	Résistant

## QUINOLONES

Ciprofloxacine	Résistant
Lévofloxacine	Résistant

<b>Colistine</b>	Sensible	0,500
<i>(CMI/dil.liq.système UMIC)</i>		
<b>Ceftolozane + Tazobactam</b>	<b>Résistant</b>	6,000
<b>Ceftazidime + Avibactam</b>	Sensible	6,000

# Pseudomonas aeruginosa : impact de la résistance sur la mortalité

Clinical Infectious Diseases

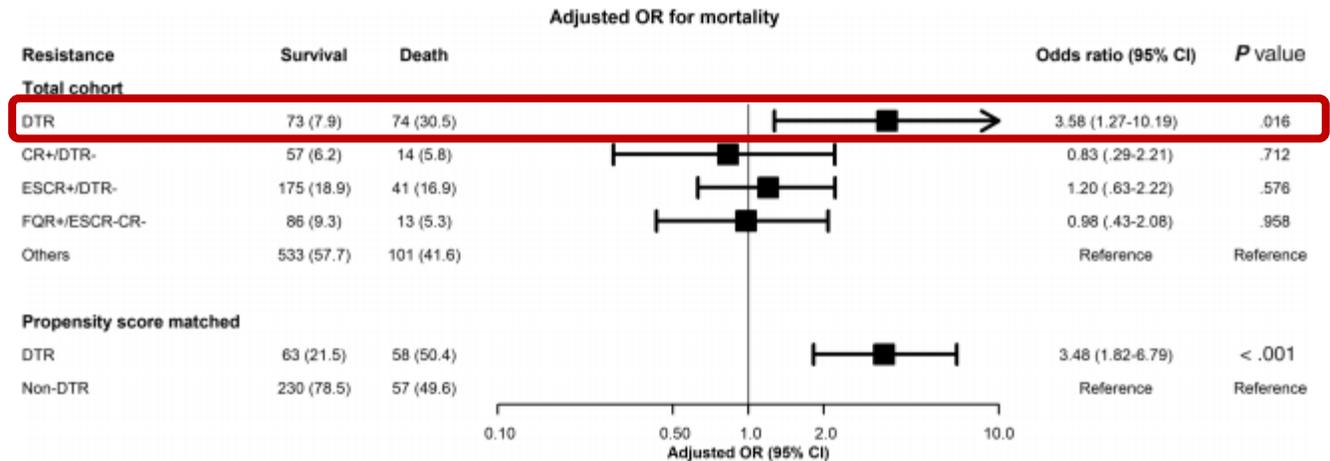
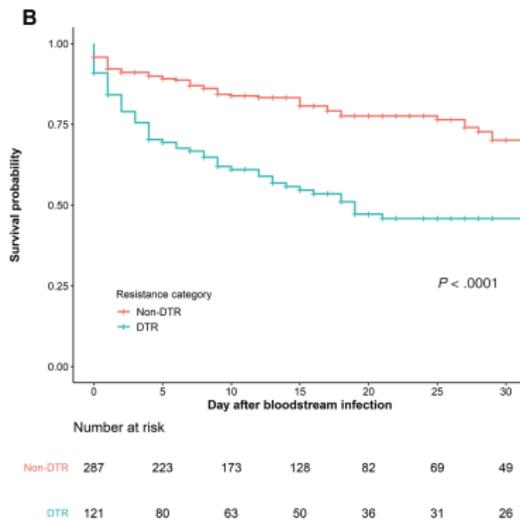
MAJOR ARTICLE

2020



## Impact of Difficult-to-Treat Resistance in Gram-negative Bacteremia on Mortality: Retrospective Analysis of Nationwide Surveillance Data

Kyungmin Huh,<sup>1,2</sup> Doo Ryeon Chung,<sup>1,2</sup> Young Eun Ha,<sup>3</sup> Jae-Hoon Ko,<sup>1</sup> Si-Ho Kim,<sup>1</sup> Min-Ji Kim,<sup>4</sup> Hee Jae Huh,<sup>5</sup> Nam Yong Lee,<sup>5</sup> Sun Young Cho,<sup>1</sup> Cheol-In Kang,<sup>1</sup> Kyong Ran Peck,<sup>1</sup> and Jae-Hoon Song<sup>1,2</sup>; for the Korean Antimicrobial Resistance Surveillance Network (KARS-Net) Investigators<sup>3</sup>

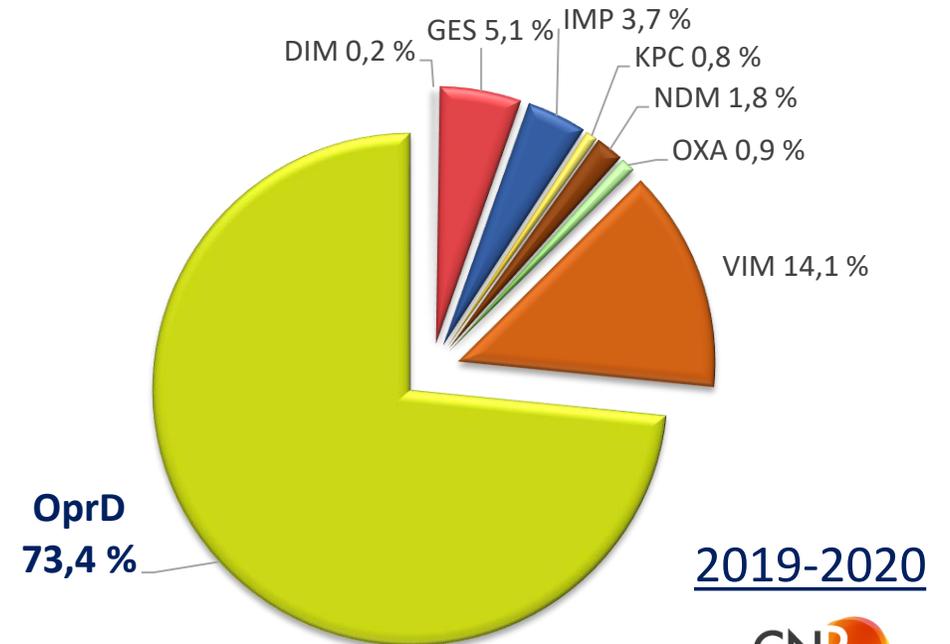
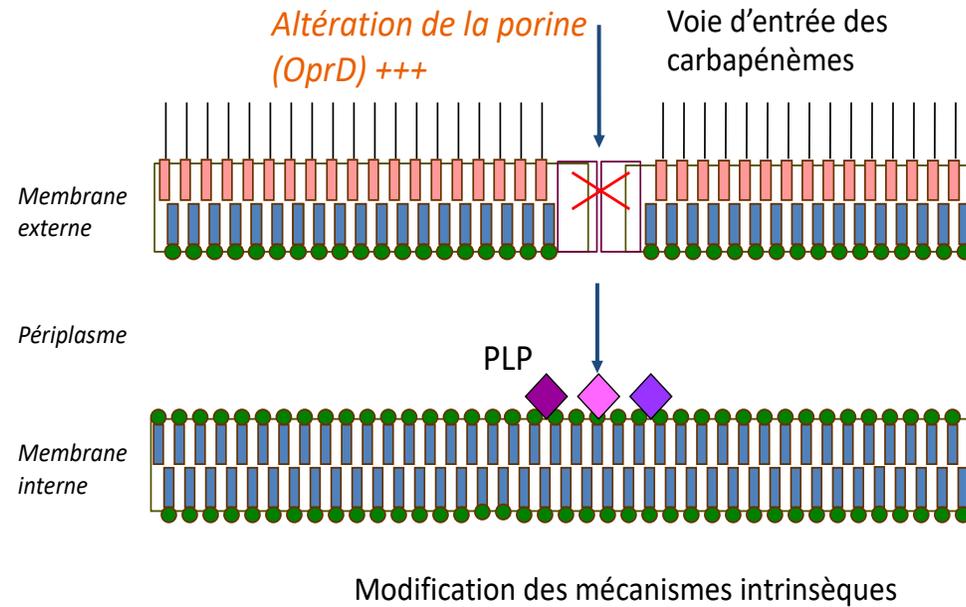


Difficult To Treat = résistance aux antibiotiques de première ligne ( $\beta$ -lactamines, carbapénèmes, fluoroquinolones)

# Pseudomonas aeruginosa : résistance

I	<i>Pénicillines</i>	Ticarcilline-clavulanate Pipéracilline-tazobactam	
II	<i>3<sup>ème</sup> génération céphalosporines</i>	Ceftazidime Céfépime	<b>MDR: I</b> or R ≥ 3 groupes
III	<i>Monobactams</i>	Aztréonam	
IV	<i>Carbapénèmes</i>	Imipénème Méropénème Doripénème	<b>XDR: I</b> or R ≥ 6 groupes
V	<i>Fluoroquinolones</i>	Ciprofloxacine Lévofloxacine	<b>PDR: I</b> or R à tout
VI	<i>Aminoglycosides</i>	Amikacine Gentamicine Nétilmicine Tobramycine	
VII	<i>Polymyxines</i>	Colistine/polymyxine B	
VIII	<i>Autres</i>	Fosfomycine	

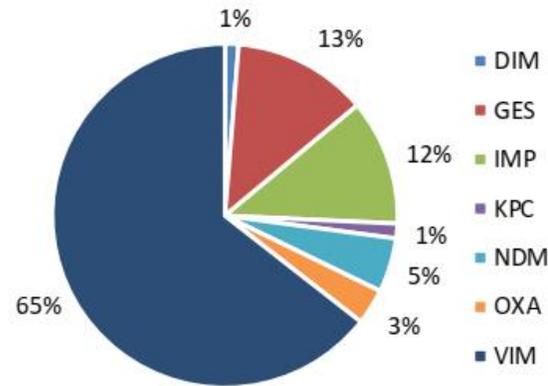
# Résistance aux carbapénèmes en France



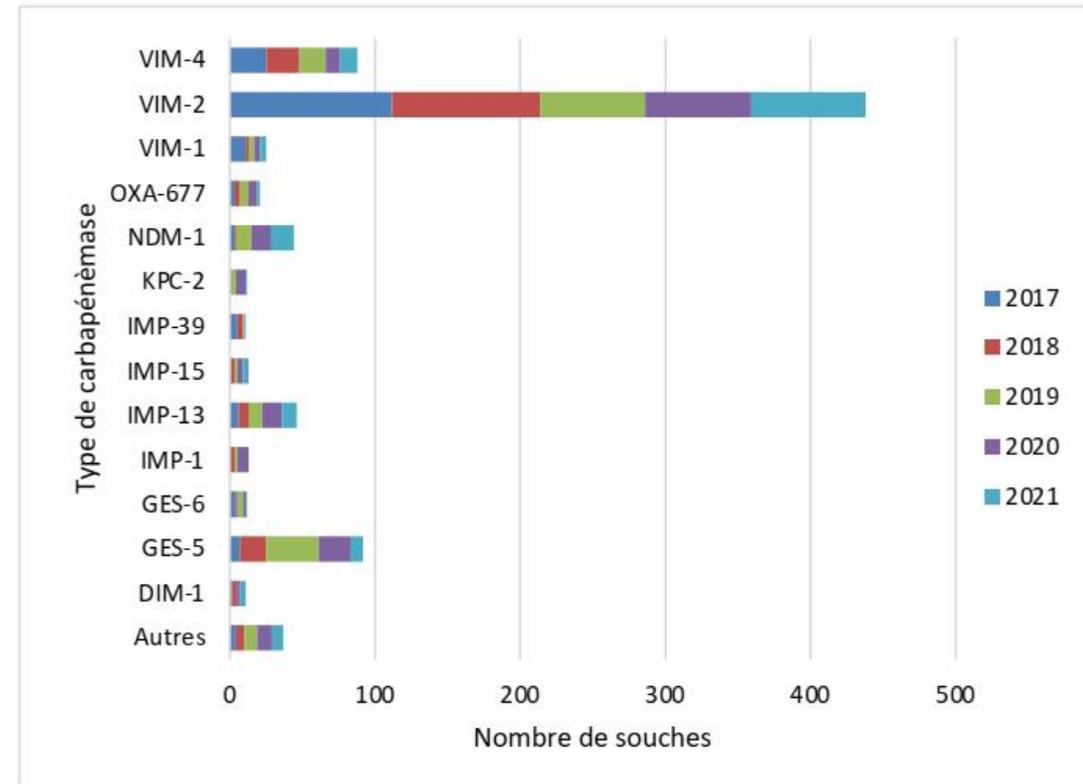
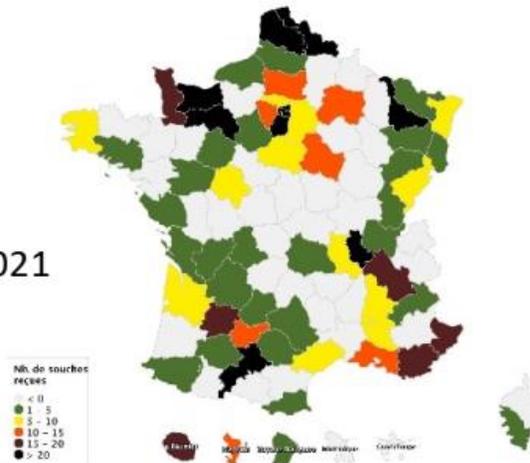
- $\frac{3}{4}$  des souches présentaient une altération de la porine OprD
- $\frac{1}{3}$  des souches produisaient une carbapénémase

# Pseudomonas aeruginosa : résistance

## Carbapénèmases identifiées en France chez *P. aeruginosa*



2017-2021



2017-2021

# Facteurs de risque de DTR-PA

- Hospitalisation en réanimation
- Comorbidités : immunodépression, neutropénie, cancer , maladie pulmonaire chronique
- Traitement avec  $\beta$ -lactamines anti-pyocyanique < 3 mois
- Prévalence locale >5-20%



# DTR-PA: place des nouvelles molécules

Spectrum of activity of new antibiotics for difficult-to-treat resistance (DTR) gram-negative bacteria (GNB).

	ESBL	CRE-KPC	CRE-OXA48	CRE-MBL	DTR <i>P. Aeruginosa</i>	DTR <i>Acinetobacter</i>
<b>BL/BLI Combination</b>						
• Ceftolozane/Tazobactam	●	●	●	●	1 ●	●
• Ceftazidime-Avibactam	●	●	●	●	●	●
• Imipenem-Relebactam	●	●	2 ●	●	3 ●	●
• Meropenem-Vaborbactam	●	●	●	●	●	●
• Aztreonam-Avibactam	●	●	●	4 ●	5 ●	●
• Cefepime/Zidebactam	●	●	●	●	●	●
• Meropenem/Nacubactam	●	●	●	●	●	●
• Ceftaroline/Avibactam	●	●	●	●	●	●
<b>Novel Cephalosporine</b>						
• Cefiderocol	●	●	●	●	●	●
<b>Novel Aminoglycoside</b>						
• Plazomicin	●	●	6 ●	7 ●	8 ●	8 ●
<b>Novel Tetracycline</b>						
• Eravacyclin	●	●	●	●	●	●
• Murepavadin	●	●	●	●	●	●

● No activity or intrinsic or acquired resistance. ● Activity. Abbreviations: BL/BLI,  $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase Inhibitor CRE, carbapenem resistant Enterobacteriaceae; ESBL, extended-spectrum beta-lactamase; MBLs, metallo- $\beta$ -lactamases; OMPTA, outer membrane protein targeting antibiotics. 1. Decreased activity for carbapenemase-producing strains of CR *P. aeruginosa*; 2. Very weak activity; 3. Not have activity against MBL; 4. Reduced activity against certain NDM *Escherichia coli* isolates; 5. Activity comparable to aztreonam alone; 6. Activity against OXA-type CREs but increased resistance is observed; 7. Not active against many NDMs; 8. Activity toward *P. aeruginosa* and *A. baumannii* is overall comparable to existing aminoglycosides (tobramycin, amikacin, gentamicin).



# DTR-PA : recommendations

## Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum $\beta$ -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-*P. aeruginosa*)



**Recommended Antibiotic Treatment Options for Difficult-to-Treat *Pseudomonas aeruginosa*, Assuming In Vitro Susceptibility to Agents in Table**

Source of Infection	Preferred Treatment	Alternative Treatment if First-line Options not Available or Tolerated
Cystitis	Ceftolozane-tazobactam, ceftazidime-avibactam, imipenem-relebactam, cefiderocol, or a single dose of an aminoglycoside	Colistin
Pyelonephritis or complicated urinary tract infection <sup>a</sup>	Ceftolozane-tazobactam, ceftazidime-avibactam, imipenem-cilastatin-relebactam, and cefiderocol	Once-daily aminoglycosides
Infections outside of the urinary tract	Ceftolozane-tazobactam, ceftazidime-avibactam, or imipenem-cilastatin-relebactam	Cefiderocol Aminoglycoside monotherapy: limited to uncomplicated bloodstream infections with complete source control <sup>b</sup>

<sup>a</sup>A complicated urinary tract infection (UTI) is defined as a UTI that occurs in association with a structural or functional abnormality of the genitourinary tract, or any UTI in a male patient.

<sup>b</sup>Uncomplicated bloodstream infections include a bloodstream infection that is due to a urinary source or a catheter-related bloodstream infection with removal of the infected vascular catheter.

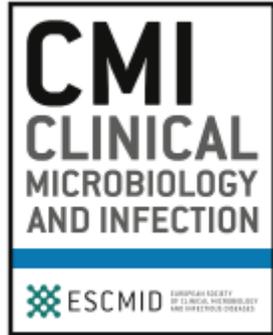


**Suggested Dosing of Antibiotics for the Treatment of Extended-spectrum  $\beta$ -Lactamase-Producing Enterobacterales, Carbapenem-resistant Enterobacterales, and *Pseudomonas aeruginosa* With Difficult-to-Treat Resistance Infections**

Agent	Adult Dosage, Assuming Normal Renal and Liver Function
Amikacin	Cystitis: 15 mg/kg/dose <sup>a</sup> IV once All other infections: 20 mg/kg/dose <sup>a</sup> IV $\times$ 1 dose; subsequent doses and dosing interval based on pharmacokinetic evaluation
Amoxicillin-clavulanate	Cystitis: 875 mg (amoxicillin component) PO every 12 hours
Cefiderocol	2 g IV every 8 hours, infused over 3 hours
Ceftazidime-avibactam	2.5 g IV every 8 hours, infused over 3 hours
Ceftazidime-avibactam and aztreonam (infused together)	Ceftazidime-avibactam: 2.5 g IV every 8 hours, infused over 3 hours <i>plus</i> Aztreonam: 2 g IV every 8 hours, infused over 3 hours
Ceftolozane-tazobactam	Cystitis: 1.5 g IV every 8 hours, infused over 1 hour All other infections: 3 g IV every 8 hours, infused over 3 hours
Ciprofloxacin	400 mg IV every 8 hours or 750 mg PO every 12 hours
Colistin	Refer to international consensus guidelines on polymyxins <sup>10</sup>
Eravacycline	1 mg/kg/dose IV every 12 hours
Ertapenem	1 g IV every 24 hours, infused over 30 minutes
Fosfomycin	Cystitis: 3 g PO $\times$ 1 dose
Gentamicin	Cystitis: 5 mg/kg/dose <sup>a</sup> IV once All other infections: 7 mg/kg/dose <sup>a</sup> IV $\times$ 1 dose; subsequent doses and dosing interval based on pharmacokinetic evaluation
Imipenem-cilastatin	Cystitis (standard infusion): 500 mg IV every 6 hours, infused over 30 minutes All other infections (extended-infusion): 500 mg IV every 6 hours, infused over 3 hours
Imipenem-cilastatin-relebactam	1.25 g IV every 6 hours, infused over 30 minutes
Levofloxacin	750 mg IV/PO every 24 hours
Meropenem	Cystitis (standard infusion): 1 g IV every 8 hours All other infections (extended-infusion): 2 g IV every 8 hours, infused over 3 hours

# DTR-PA : recommandations

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)



<b>Carbapenem-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (CRPA)</b>		
<b>Recommendations on the choice of antibiotic treatment for CRPA</b>		
In patients with severe infections due to difficult to treat CRPA, we suggest therapy with ceftolozane-tazobactam if active <i>in vitro</i> . Insufficient evidence is available for imipenem-relebactam, cefiderocol and ceftazidime-avibactam at this time.	Conditional	Very low
In patients with non-severe or low-risk CRPA infections, under the consideration of antibiotic stewardship, we consider it good clinical practice to use the old antibiotics, chosen from among the <i>in vitro</i> active antibiotics on an individual basis and according to the source of infection.	Good practice statement	Expert opinion
<b>Recommendations on combination therapy for CRPA</b>		
Lacking evidence, we cannot recommend for or against the use of combination therapy with the new BLBLI (ceftazidime-avibactam and ceftolozane-tazobactam) or cefiderocol for CRPA infections.	No recommendation	
When treating severe infections caused by CRPA with polymyxins, aminoglycosides, or fosfomycin, we suggest treatment with two <i>in vitro</i> active drugs. No recommendation for or against specific combinations can be provided.	Conditional	Very low
In patients with non-severe or low-risk CRPA infections, under the consideration of antibiotic stewardship, we consider it good clinical practice to use monotherapy chosen from among the drugs active <i>in vitro</i> , on an individual basis and according to the source of infection.	Good practice statement	Expert opinion



# Etudes comparatives

Open Forum Infectious Diseases

REVIEW ARTICLE



## Meta-analysis of Clinical Outcomes Using Ceftazidime/Avibactam, Ceftolozane/Tazobactam, and Meropenem/Vaborbactam for the Treatment of Multidrug-Resistant Gram-Negative Infections

Stratified Analyses and Subanalyses of Included Studies

	Included Studies	Pooled Rate (CI), %	I <sup>2</sup> Value, %
<b>Outcomes</b>			
Clinical success	29	73.3 (68.9–77.5)	72.6
Microbiological success	19	67.9 (58.8–77.4)	87.9
Recurrence rate	14	33.9 (28.2–39.7)	47.3
<b>Clinical success among subset analyses</b>			
C/T-only studies	18	73.8 (67.8–79.7)	78.5
C/A-only studies	12	73.0 (67.7–78.4)	51.9
Salvage therapy patients	12	80.7 (78.0–83.4)	0.0
Studies with low risk of bias	16	72.7 (66.8–78.6)	80.0
Studies with moderate risk of bias	13	73.9 (67.7–80.1)	55.4

Méta analyse incluant 29 études

- 1620 patients traités
- Infection : 49,8 % de pneumonie
- PA MDR = 65,3% des bactéries
- Succès clinique global = 73,3% des cas
- Taux de résistance = 7,8%

18<sup>e</sup>

# Journée des Référents en Antibiothérapie (des établissements de santé)



Organisme de Développement Professionnel Continu (ODPC)  
spécialité en Infectiologie  
21 rue Beauséjour, 75013 Paris  
Référencement ANDPC N°1468

Mercredi 7 juin 2023  
GRENOBLE

## Autres cas



# Anthony , 29 ans

- Admission en réanimation à J18 d'une allogreffe
- Documentation d'une aspergillose pulmonaire
- Multiples complications infectieuses : réactivation HHV6, pneumocytose, PAVM SAMS
- A J15 de réanimation : nouvelle dégradation respiratoire motivant un LBA
- Quel traitement débiter-vous?

## Antibiogramme: Liquide broncho-alvéolaire

<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> CMI (mg/l)		
Méropénème	<b>Résistant</b>	
Lévofloxacine	<b>Résistant</b>	
Minocycline	Sensible	
Cotrimoxazole	<b>Résistant</b>	
Ticarcline + Ac.clavulanique (Etest)	<b>Résistant</b>	> 256
Ceftazidime (Etest)	<b>Résistant</b>	> 256
Ceftazidime + Avibactam (Etest)	Sensible	4
Ceftolozane + Tazobactam (Etest)	<b>Résistant</b>	> 256
Céfiderocol (Etest)	Sensible	0.250
Colistine	<b>Résistant</b>	8

# Traitement du *Stenotrophomonas maltophilia*

Clinical Infectious Diseases

IDSA GUIDELINE

2022



## Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of AmpC $\beta$ -Lactamase-Producing Enterobacterales, Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*, and *Stenotrophomonas maltophilia* Infections

Pranita D. Tamma,<sup>1</sup> Samuel L. Aitken,<sup>2</sup> Robert A. Bonomo,<sup>3</sup> Amy J. Mathers,<sup>4</sup> David van Duin,<sup>5</sup> and Cornelius J. Clancy<sup>6</sup>



### Question 1: What Is a General Approach for the Treatment of Infections Caused by *S. maltophilia*?

#### Suggested Approach

For mild infections, TMP-SMX, minocycline, tigecycline, levofloxacin, or cefiderocol monotherapy are suggested

### Question 2: What Is the Role of Trimethoprim-Sulfamethoxazole for the Treatment of Infections Caused by *S. maltophilia*?

#### Suggested Approach

TMP-SMX monotherapy is a preferred treatment agent for mild *S. maltophilia* infections. TMP-SMX either as monotherapy or, preferably, in combination with another active agent is suggested for moderate to severe *S. maltophilia* infections.

### Question 3: What Is the Role of Tetracycline Derivatives for the Treatment of Infections Caused by *S. maltophilia*?

#### Suggested Approach

High-dose minocycline monotherapy is a treatment consideration for mild *S. maltophilia* infections. High-dose minocycline

### Question 4: What Is the Role of Fluoroquinolones for the Treatment of Infections Caused by *S. maltophilia*?

#### Suggested Approach

Levofloxacin monotherapy is a treatment option for mild *S. maltophilia* infections. The emergence of resistance during levofloxacin therapy is a concern. If administered for the treatment of moderate to severe *S. maltophilia* infections, levofloxacin should only be considered in combination with a second active agent (TMP-SMX, minocycline, tigecycline, cefiderocol).

### Question 5: What Is the Role of Cefiderocol for the Treatment of Infections Caused by *S. maltophilia*?

#### Suggested Approach

Cefiderocol monotherapy is a treatment option for mild *S. maltophilia* infections, acknowledging the limited clinical data available with this agent. Cefiderocol in combination with a second active agent, at least until clinical improvement is observed, is suggested for the treatment of moderate to severe *S. maltophilia* infections.

### Question 6: What Is the Role of Ceftazidime-Avibactam and Aztreonam for the Treatment of Infections Caused by *S. maltophilia*?

#### Suggested Approach

The combination of ceftazidime-avibactam and aztreonam is suggested for moderate to severe *S. maltophilia* infections when neither TMP-SMX nor minocycline are considered viable treatment options.

### Question 7: What Is the Role of Ceftazidime for the Treatment of Infections Caused by *S. maltophilia*?

#### Suggested Approach

Ceftazidime is not a suggested treatment option for *S. maltophilia* infections due to the presence of  $\beta$ -lactamase genes intrinsic to *S. maltophilia* that are expected to render ceftazidime inactive.

# Traitement d'une infection à ABRI

Clinical Infectious Diseases

IDSA GUIDELINE

2022



## Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of AmpC $\beta$ -Lactamase-Producing Enterobacterales, Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*, and *Stenotrophomonas maltophilia* Infections

Pranita D. Tamma,<sup>1</sup> Samuel L. Aitken,<sup>2</sup> Robert A. Bonomo,<sup>3</sup> Amy J. Mathers,<sup>4</sup> David van Duin,<sup>5</sup> and Cornelius J. Clancy<sup>6</sup>



### Question 1: What Is a General Approach for the Treatment of Infections Caused by *S. maltophilia*?

#### Suggested Approach

For mild infections, TMP-SMX, minocycline, tigecycline, levofloxacin, or cefiderocol monotherapy are suggested

### Question 2: What Is the Role of Trimethoprim-Sulfamethoxazole for the Treatment of Infections Caused by *S. maltophilia*?

#### Suggested Approach

TMP-SMX monotherapy is a preferred treatment agent for mild *S. maltophilia* infections. TMP-SMX either as monotherapy or, preferably, in combination with another active agent is suggested for moderate to severe *S. maltophilia* infections.

### Question 3: What Is the Role of Tetracycline Derivatives for the Treatment of Infections Caused by *S. maltophilia*?

#### Suggested Approach

High-dose minocycline monotherapy is a treatment consideration for mild *S. maltophilia* infections. High-dose minocycline

### Question 4: What Is the Role of Fluoroquinolones for the Treatment of Infections Caused by *S. maltophilia*?

#### Suggested Approach

Levofloxacin monotherapy is a treatment option for mild *S. maltophilia* infections. The emergence of resistance during levofloxacin therapy is a concern. If administered for the treatment of moderate to severe *S. maltophilia* infections, levofloxacin should only be considered in combination with a second active agent (TMP-SMX, minocycline, tigecycline, cefiderocol).

### Question 5: What Is the Role of Cefiderocol for the Treatment of Infections Caused by *S. maltophilia*?

#### Suggested Approach

Cefiderocol monotherapy is a treatment option for mild *S. maltophilia* infections, acknowledging the limited clinical data available with this agent. Cefiderocol in combination with a second active agent, at least until clinical improvement is observed, is suggested for the treatment of moderate to severe *S. maltophilia* infections.

### Question 6: What Is the Role of Ceftazidime-Avibactam and Aztreonam for the Treatment of Infections Caused by *S. maltophilia*?

#### Suggested Approach

The combination of ceftazidime-avibactam and aztreonam is suggested for moderate to severe *S. maltophilia* infections when neither TMP-SMX nor minocycline are considered viable treatment options.

### Question 7: What Is the Role of Ceftazidime for the Treatment of Infections Caused by *S. maltophilia*?

#### Suggested Approach

Ceftazidime is not a suggested treatment option for *S. maltophilia* infections due to the presence of  $\beta$ -lactamase genes intrinsic to *S. maltophilia* that are expected to render ceftazidime inactive.

## 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 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

# Traitement d'un ABRI

**Question 5: What is the role of tetracycline derivatives for the treatment of infections caused by CRAB?**

**Suggested approach:** Tetracycline derivatives can be considered as monotherapy for mild CRAB infections and in combination with at least one other agent for the treatment of moderate to severe CRAB infections. Of these agents, the panel prefers minocycline because of the long-standing clinical experience with this agent and the availability of CLSI susceptibility interpretive criteria. High-dose tigecycline is an alternative option. The panel does not suggest eravacycline for the treatment of CRAB infections until more clinical data are available.

18<sup>e</sup>

# Journée des Référents en Antibiothérapie (des établissements de santé)



Organisme de Développement Professionnel Continu (ODPC)  
spécialité en Infectiologie  
21 rue Beauséjour, 75013 Paris  
Référencement ANDPC N°1468

Mercredi 7 juin 2023  
GRENOBLE



**Bon antibiotique**

**Bon moment**

**Bonne dose**

**Bonne durée**

18<sup>e</sup>

# Journée des Référents en Antibiothérapie (des établissements de santé)



Organisme de Développement Professionnel Continu (ODPC)  
spécialisé en Infectiologie  
21 rue Beauséjour, 75013 Paris  
Référencement ANDPC N°1468

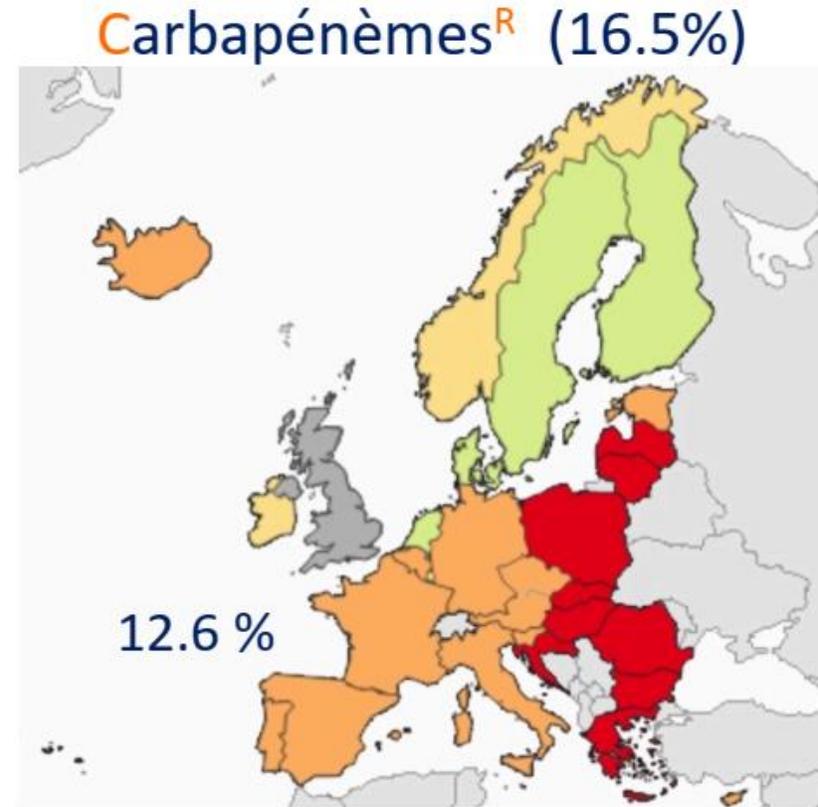
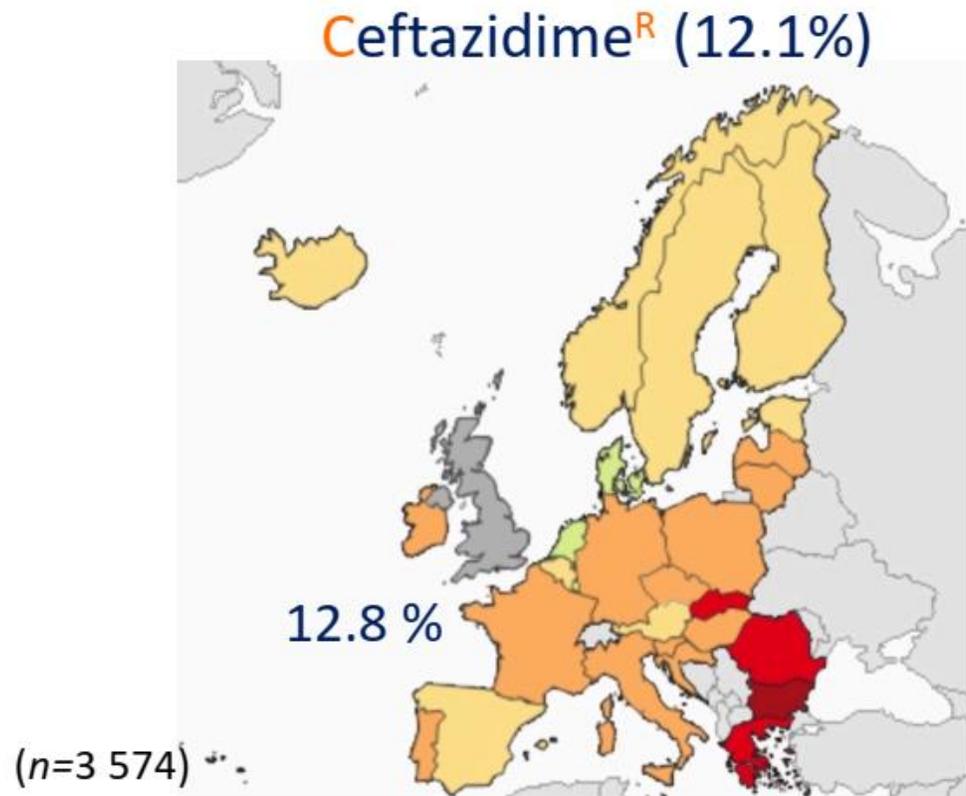
Mercredi 7 juin 2023  
GRENOBLE

## EPIDEMIOLOGIE





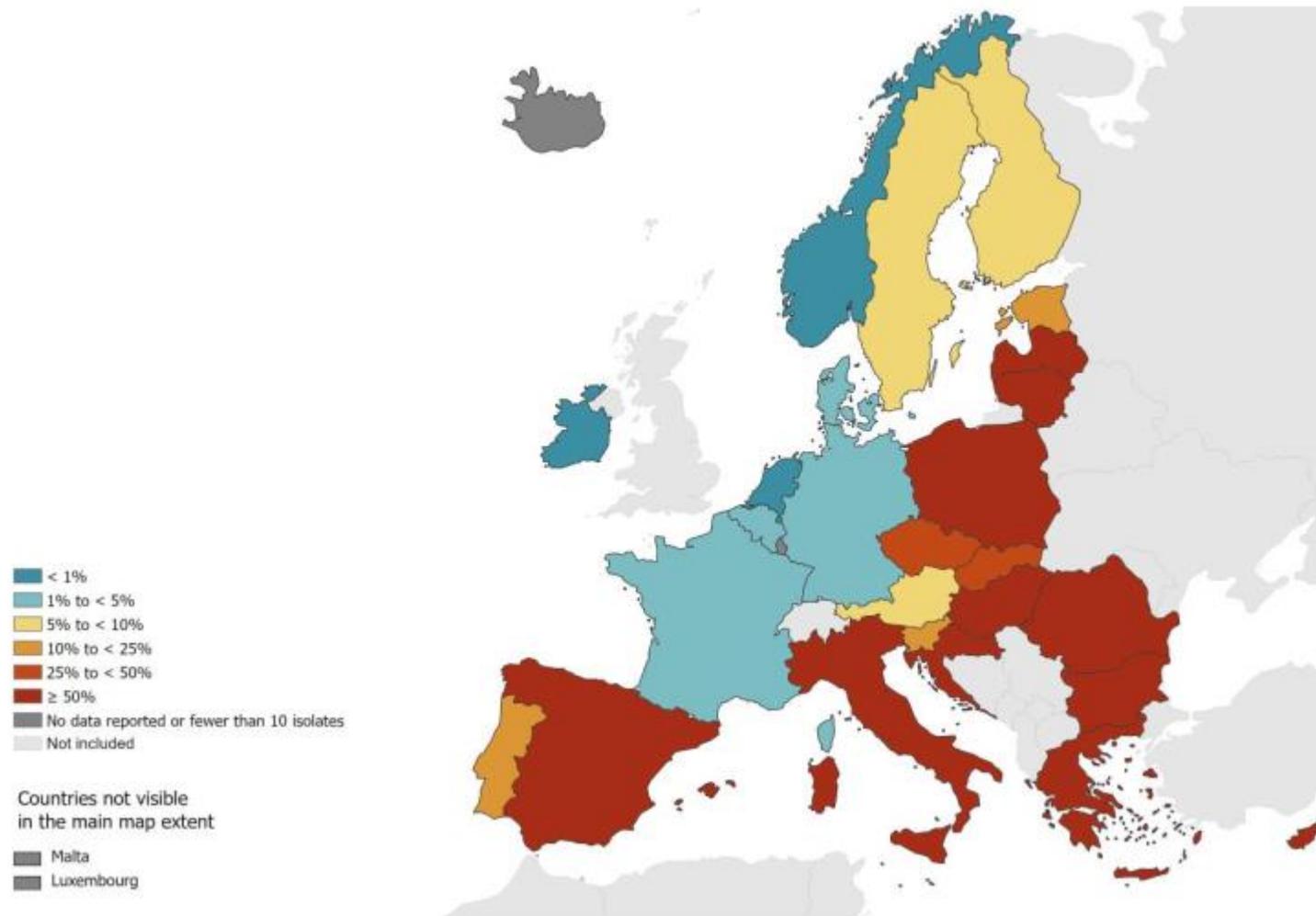
# Résistance chez *P. aeruginosa* en Europe en 2020



European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) Annual Epidemiological Report 2020. Stockholm: ECDC; nov 2021.

# Résistance chez *Acinetobacter* en Europe en 2020

**Figure 7. *Acinetobacter* species. Percentage of invasive isolates with resistance to carbapenems (imipenem/meropenem), by country, EU/EEA, 2020**



# Résistance des BGN en Europe en 2020

**Table 3a.** Total number of invasive isolates tested (N) and percentage of isolates with AMR phenotype (%) in the EU/EEA, by bacterial species and antimicrobial group/agent, population-weighted EU/EEA mean, 2016–2020

Bacterial species	Antimicrobial group/agent	2016 <sup>a</sup>		2017 <sup>a</sup>		2018 <sup>a</sup>		2019 <sup>a</sup>		2020 <sup>b</sup>		2020 EU/EEA country range <sup>c</sup>
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
<i>Escherichia coli</i>	Aminopenicillin (amoxicillin/ampicillin) resistance	108 239	59.0	125 866	58.7	133 700	57.5	130 603	57.1	105 827	54.6	34.1-67.5
	Third-generation cephalosporin (cefotaxime/ceftriaxone/ceftazidime) resistance	123 944	14.9	140 584	14.9	152 720	15.1	157 918	15.1	137 465	14.9	5.8-41.4
	Carbapenem (imipenem/meropenem) resistance	122 437	0.1	140 438	0.1	151 457	0.1	156 871	0.3	134 032	0.2	0.0-0.8
	Fluoroquinolone (ciprofloxacin/levofloxacin/ofloxacin) resistance	125 161	25.2	141 562	25.7	154 698	25.3	161 718	23.8	137 785	23.8	10.0-48.2
	Aminoglycoside (gentamicin/netilmicin/tobramycin) resistance <sup>d</sup>	124 480	11.6	141 788	11.4	154 266	11.1	161 432	10.8	134 683	10.9	5.5-34.2
	Combined resistance to third-generation cephalosporins, fluoroquinolones, and aminoglycosides <sup>d</sup>	121 582	6.4	135 108	6.3	148 206	6.2	154 844	5.9	132 705	5.7	1.6-18.7
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Third-generation cephalosporin (cefotaxime/ceftriaxone/ceftazidime) resistance	30 633	31.4	32 969	31.2	38 436	31.7	41 057	31.4	39 579	33.9	0.0-79.1
	Carbapenem (imipenem/meropenem) resistance	30 309	7.4	32 960	7.1	38 140	7.5	40 714	8.0	39 006	10.0	0.0-66.3
	Fluoroquinolone (ciprofloxacin/levofloxacin/ofloxacin) resistance	30 769	30.3	32 924	31.5	38 770	31.6	41 617	31.3	39 794	33.8	0.0-74.4
	Aminoglycoside (gentamicin/netilmicin/tobramycin) resistance <sup>d</sup>	30 209	24.4	33 136	24.1	38 555	22.7	41 484	22.4	38 733	23.7	0.0-67.0
	Combined resistance to fluoroquinolones, third-generation cephalosporins and aminoglycosides <sup>d</sup>	29 589	20.6	31 613	20.5	37 402	19.5	40 270	19.4	38 094	21.0	0.0-58.3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Piperacillin-tazobactam resistance	15 125	17.5	16 428	16.7	18 607	16.8	19 465	17.0	19 695	18.8	4.4-64.3
	Ceftazidime resistance	15 219	14.4	16 512	14.7	18 960	14.1	19 959	14.3	20 014	15.5	2.9-54.3
	Carbapenem (imipenem/meropenem) resistance	15 573	18.2	17 109	17.4	19 233	17.2	20 238	16.6	20 414	17.8	3.6-48.9
	Fluoroquinolone (ciprofloxacin/levofloxacin) resistance	15 504	18.8	16 951	20.2	19 211	19.7	20 384	18.9	20 279	19.6	3.2-52.9
	Aminoglycoside (gentamicin/netilmicin/tobramycin) resistance <sup>e</sup>	15 525	14.0	16 979	13.2	19 186	11.8	20 344	11.5	12 840	9.4	0.0-37.1
	Combined resistance to ≥3 antimicrobial groups (among piperacillin-tazobactam, ceftazidime, carbapenems, fluoroquinolones and aminoglycosides) <sup>e</sup>	15 628	13.4	17 129	13.0	19 306	12.6	20 406	12.1	20 421	12.1	0.0-47.1
<i>Acinetobacter</i> species	Carbapenem (imipenem/meropenem) resistance	5 590	32.6	6 186	33.1	6 526	31.9	5 958	32.4	7 542	38.0	0.0-96.4
	Fluoroquinolone (ciprofloxacin/levofloxacin) resistance	5 596	37.5	6 098	37.4	6 496	36.2	5 923	36.6	7 392	41.8	0.0-98.2



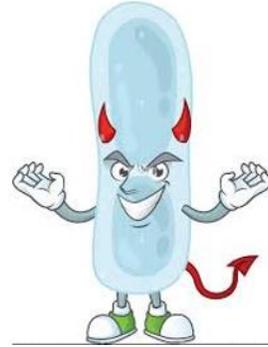
18<sup>e</sup>

# Journée des Référents en Antibiothérapie (des établissements de santé)



Organisme de Développement Professionnel Continu (ODPC)  
spécialisé en Infectiologie  
21 rue Beaurepaire, 75013 Paris  
Référencement ANDPC N°1468

Mercredi 7 juin 2023  
GRENOBLE



## CAS CLINIQUE 2



# 18<sup>e</sup>

# Journée des Référents en Antibiothérapie (des établissements de santé)

Mercredi 7 juin 2023  
PULLMAN BORDEAUX lac

Honorine, 81 ans

- Admission en réanimation pour choc septique sur pyélonéphrite
- Antécédents : patiente greffée rénale sous immunosuppresseurs ( CORTANCYL<sup>®</sup>, RAPAMUNE<sup>®</sup>, MYFORTIC<sup>®</sup>),
- HDLM: admise aux urgences il y a un mois pour pneumopathie documentée à VRS, *E.faecalis* et *K.pneumoniae* avec carbapénémase traité par AMOXICILLINE uniquement
- Elle arrive en réanimation sous TAZOCILLINE<sup>®</sup> et a reçu une injection d'AMIKLIN<sup>®</sup>
- Les hémocultures sont rapidement positives à BGN



# Concernant le traitement: que proposez vous ?

10\*4 UFC/mL

Production d'une carbapénémase de type NDM.

Imperméabilité aux bêta-lactamines.

Bêta-lactamines : Bêta-lactamase à spectre étendu.

*Klebsiella pneumoniae*

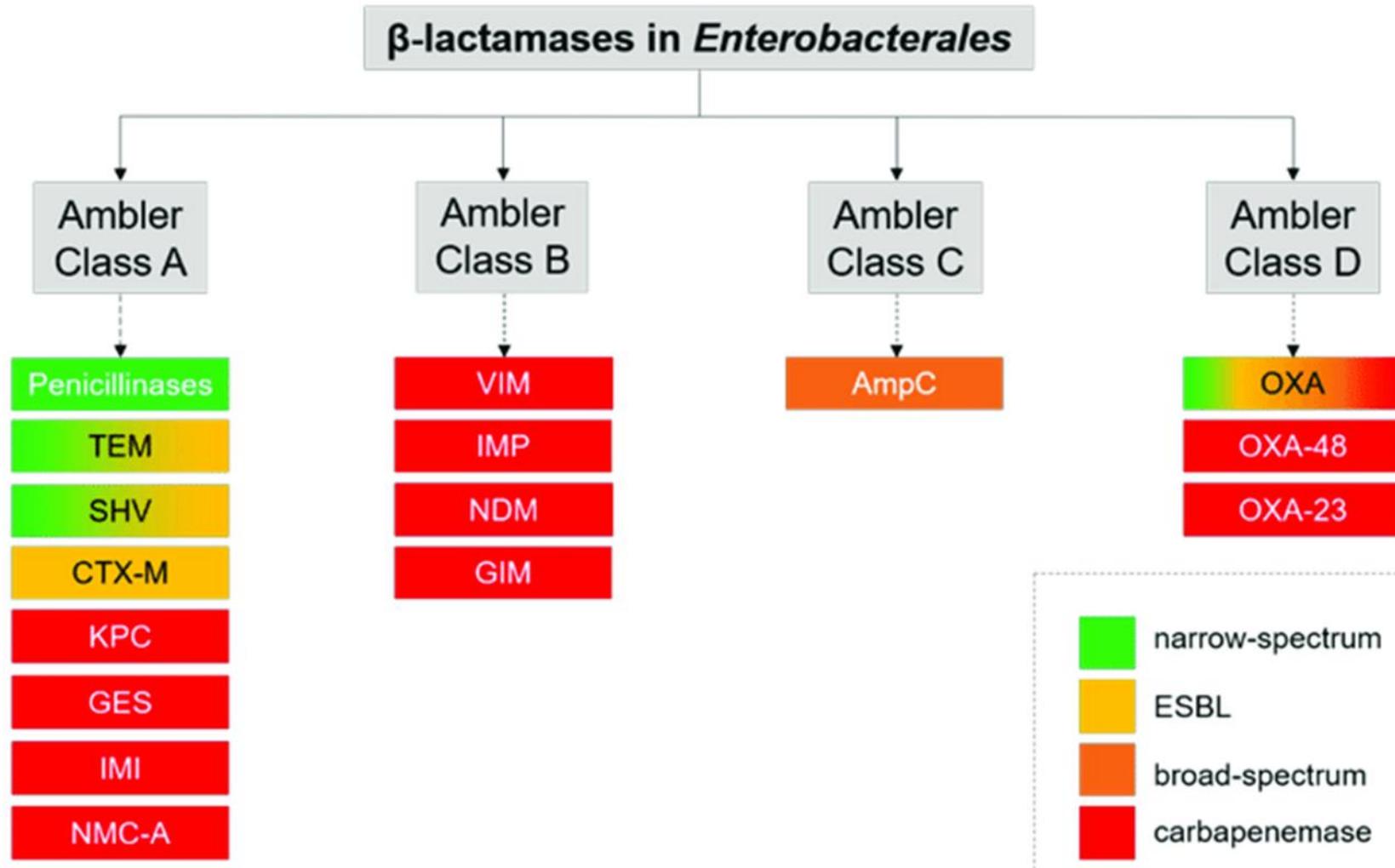
CMI (mg/l)

Ampicilline	Résistant	> 8
Amoxicilline + Ac.clavulanique	Résistant	> 32
Ticarcilline + Ac.clavulanique	Résistant	> 64
Témocilline	Résistant	32
Pipéracilline	Résistant	> 64
Pipéracilline + Tazobactam	Résistant	> 64
Cefalexine	Résistant	> 16
Céfuroxime	Résistant	> 8
Céfoxitine	Résistant	> 16
Céfixime	Résistant	> 2
Ceftriaxone	Résistant	> 4
Ceftazidime	Résistant	> 16
Céfépime	Résistant	> 16
Aztréonam	Résistant	> 16
Ertapénème	Résistant	> 1
Imipénème	Intermédiaire	4
Méropénème	Intermédiaire	8
Tobramycine	Résistant	> 4
Gentamicine	Résistant	> 4
Amikacine	Résistant	> 16
Acide nalidixique	Résistant	> 16
Ciprofloxacine	Résistant	> 1
Lévofloxacine	Résistant	> 2
Fosfomycine	Sensible	<= 16
Triméthoprim	Résistant	> 4
Cotrimoxazole	Résistant	> 4
Nitrofurantoïne	Résistant	> 64
Colistine	Sensible	<= 1

Pipéracilline + Tazobactam (Etest)	Résistant	> 32
Ceftazidime + Avibactam (Etest)	Résistant	> 16
Céfépime (Etest)	Résistant	> 16
Ceftolozane + Tazobactam (Etest)	Résistant	8
Imipénème + Relebactam (Etest)	Résistant	8
Imipénème (Etest)	Intermédiaire	4
Méropénème (Etest)	Intermédiaire	8
Méropénème + Vaborbactam (Etest)	Résistant	8
Tobramycine (Etest)	Résistant	> 4
Amikacine (Etest)	Résistant	> 32
Tigécycline (Etest)	Sensible	< 0.500
Fosfomycine (Etest)	Sensible	< 16
Colistine	Sensible	< 0.500

Synergie observée in vitro entre l'aztreonam et le ceftazidime/avibactam : FIC index = 0.0025 (synergie si <0.5).  
CMI céfidérocol (réalisée par microdilutions en milieu liquide) = 1. Catégorisation sensible selon les données du CASFM 2022.

# Classification de Ambler



# Quel traitement ?

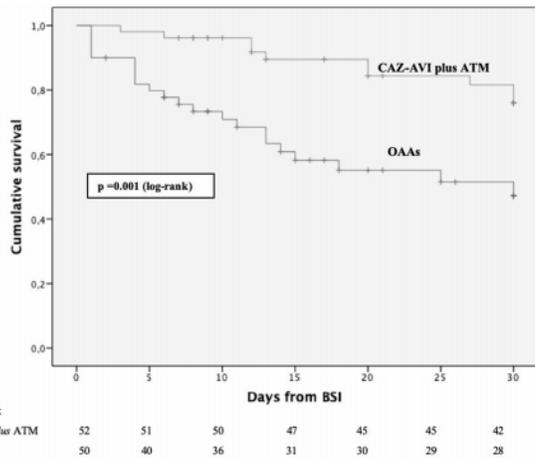
## Efficacy of Ceftazidime-avibactam Plus Aztreonam in Patients With Bloodstream Infections Caused by Metallo- $\beta$ -lactamase-Producing Enterobacterales

Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE

2021

Marco Falcone,<sup>1</sup> George L. Daikos,<sup>2</sup> Giusy Tiseo,<sup>1</sup> Dimitrios Bassoulis,<sup>2</sup> Cesira Giordano,<sup>3</sup> Valentina Galfo,<sup>1</sup> Alessandro Leonildi,<sup>3</sup> Enrico Tagliaferri,<sup>1</sup> Simona Barnini,<sup>3</sup> Spartaco Sani,<sup>4</sup> Alessio Farcomeni,<sup>5</sup> Lorenzo Ghiadoni,<sup>6</sup> and Francesco Menichetti<sup>1</sup>



Kaplan-Meier survival curves according to treatment regimen (ceftazidime-avibactam plus aztreonam vs other active antibiotics). Abbreviations: ATM, aztreonam; BSI, bloodstream infection; CAZ-AVI, ceftazidime-avibactam; OAA, other active antibiotics.

- Etude prospective observationnelle
- 3 hôpitaux Grèce+ Italie
- 102 patients avec bactériémie
- Souches: 82 NDM et 20 VIM
- Mortalité J30:

19,2% CAZ-AVI+ATM vs 44% autres ATB

### Cox Regression Analysis of Factors Independently Associated With 30-Day Mortality

Factor	HR (95% CI)	PValue
Cardiovascular disease	6.62 (2.77–15.78)	<.001
Solid organ transplantation	3.52 (1.42–8.69)	.006
SOFA score (1-point increment)	1.21 (1.1–1.32)	<.001
CAZ-AVI + ATM (vs OAA)	0.17 (.07–.41)	<.001

Abbreviations: ATM, aztreonam; CAZ-AVI, ceftazidime-avibactam; CI, confidence interval; HR, hazard ratio; OAA, other active antibiotics; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment.

# CRE : recommendations

Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum  $\beta$ -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-*P. aeruginosa*)



**Question 2: What Are Preferred Antibiotics for the Treatment of Pyelonephritis and Complicated Urinary Tract Infections Caused by CRE?**

**Recommendation:** Ciprofloxacin, levofloxacin, and trimethoprim-sulfamethoxazole are preferred treatment options for pyelonephritis and cUTI caused by CRE if susceptibility is demonstrated. Extended-infusion meropenem is a preferred treatment option for pyelonephritis and cUTIs caused by CRE resistant to ertapenem (ie, ertapenem MICs  $\geq 2$  mcg/mL) but susceptible to meropenem (ie, meropenem MICs  $\leq 1$  mcg/mL), when carbapenemase testing results are either not available or negative. Ceftazidime-avibactam, meropenem-vaborbactam, imipenem-cilastatin-relebactam, and cefiderocol are also preferred treatment options for pyelonephritis and cUTIs caused by CRE resistant to both ertapenem and meropenem.

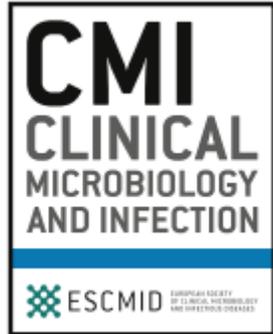
**Question 4: What Are the Preferred Antibiotics for the Treatment of Infections Outside of the Urinary Tract Caused by CRE Resistant to Both Ertapenem and Meropenem, When Carbapenemase Testing Results Are Either Not Available or Negative?**

**Recommendation:** Ceftazidime-avibactam, meropenem-vaborbactam, and imipenem-cilastatin-relebactam are the preferred treatment options for infections outside of the urinary tract caused by CRE resistant to both ertapenem (ie, ertapenem MICs  $\geq 2$  mcg/mL) and meropenem (ie, meropenem MICs  $\geq 4$  mcg/mL), when carbapenemase testing results are either not available or negative. For patients with CRE infections who within the previous 12 months have received medical care in countries with a relatively high prevalence of metallo- $\beta$ -lactamase-producing organisms or who have previously had a clinical or surveillance culture where a metallo- $\beta$ -lactamase-producing isolate was identified, preferred treatment options include the combination of ceftazidime-avibactam plus aztreonam, or cefiderocol as monotherapy, if carbapenemase testing results are not available.



# CRE : recommandations

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)



<b>Carbapenem-resistant Enterobacterales (CRE)</b>		
<b>Recommendations on the choice of antibiotic treatment for CRE</b>		
For patients with severe infections due to CRE, we suggest meropenem-vaborbactam or ceftazidime-avibactam if active <i>in vitro</i> .	Conditional	Moderate/low
For patients with severe infections due to CRE carrying metallo-β-lactamases and/or resistant to all other antibiotics, including ceftazidime-avibactam and meropenem-vaborbactam, we conditionally recommend treatment with ceftiderocol.	Conditional	Low
For patients with non-severe infections due to CRE, under the consideration of antibiotic stewardship, we consider the use of an old antibiotic, chosen from among the <i>in vitro</i> active on an individual basis and according to the source of infection, as good clinical practice. For patients with cUTI, we suggest aminoglycosides, including plazomicin, over tigecycline. We suggest that tigecycline not be used for BSI and HAP/VAP; if necessary, in patients with pneumonia, clinicians may use high-dose tigecycline.	Good practice statement/conditional	Expert opinion/low
There is no evidence to recommend for or against the use of imipenem-relebactam and fosfomycin monotherapies for CRE at the time of writing.	No recommendation	
<b>Recommendations on combination therapy for CRE</b>		
For patients with CRE infections susceptible to and treated with ceftazidime-avibactam, meropenem-vaborbactam or ceftiderocol, we do not recommend combination therapy.	Strong	Low
For patients with severe infections caused by CRE carrying metallo-β-lactamases and/or resistant to new antibiotic monotherapies, we suggest aztreonam and ceftazidime-avibactam combination therapy.	Conditional	Moderate
For patients with severe infections caused by CRE susceptible <i>in vitro</i> only to polymyxins, aminoglycosides, tigecycline or fosfomycin, or in the case of non-availability of new BLBLI, we suggest treatment with more than one drug active <i>in vitro</i> . No recommendation for or against specific combinations can be provided.	Conditional	Moderate
We suggest that clinicians avoid carbapenem-based combination therapy for CRE infections, unless the meropenem MIC is ≤ 8 mg/L, where high-dose extended-infusion meropenem may be used as part of combination therapy if the new BLBLI are not used.	Conditional	Low
In patients with non-severe infections or among patients with low-risk infections, under the consideration of antibiotic stewardship, we consider the use of monotherapy chosen from among the <i>in vitro</i> active old drugs, on an individual basis and according to the source of infection as good clinical practice	Good practice statement	Expert opinion



## Info-antibio N°95: Novembre 2022

Lettre d'information sur les antibiotiques. Tous les numéros sur [infectiologie.com](http://infectiologie.com). Abonnement gratuit [à partir de ce lien](#)

Le bon usage des antibiotiques limite le développement des résistances et préserve l'efficacité des antibiotiques

### Traitement des infections à bacilles à Gram négatif multirésistants

Approbation par la SPILF des recommandations 2021 de l'ESCMID (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases) & 2022 de l'IDSA (Infectious Diseases Society of America).

[Diaporama du groupe recos de la SPILF](#) - Recos [ESCMID BGN MDR 2021](#) – [IDSA BLSE/EPC/PARC 2022](#) – [IDSA AMPC/ABRI/SM 2022](#)

Quelques précisions sur cette synthèse de 3 recommandations récentes :

Elle ne concerne que les infections documentées et pas le traitement probabiliste. Elle suppose une sensibilité aux molécules proposées. En cas de toto résistance, il n'y a pas de recommandation.

La gravité est définie par la présence d'un sepsis « 2016 » (quick SOFA  $\geq 2$  ou SOFA  $\geq 7$  de  $\geq 2$  points) ou d'un choc septique

La résistance ne modifie pas la durée de traitement actif.

Les recos ne concernent pas les infections osseuses, sur matériel, ou neurologiques.

Cet info antibio ne parle que de l'adulte. Pour les recommandations pédiatriques, voir le [diaporama du groupe reco sde la SPILF](#)

#### Entérobactéries résistantes aux C3G (BLSE)

##### Infections graves

Imipénème ou méropénème.

##### Infections non graves.

Infections biliaires (dont bactériémiques) après contrôle de la source: pipéracilline-tazobactam, fluoroquinolone ou co-amoxiclav

Infections urinaires (dont bactériémiques) après contrôle de la source: pipéracilline-tazobactam, fluoroquinolone, cotrimoxazole,

témocilline, céfoxitine (si *E. coli* BLSE), co-amoxiclav (hors IUM), voire aminosides ou fosfomycine IV en monothérapie (avis spécialisé).

Autres sites : carbapénèmes.

##### Désescalade

Elle est de bonne pratique s'il y a une alternative aux carbapénèmes. Il est indiqué de ne pas utiliser le céfépime même si sensible. La

pipéracilline-tazobactam peut être utilisée si la CMI est  $\leq 8$ mg/l (les [recos Françaises](#) parlaient jusqu'ici de  $\leq 4$ mg/l).

La tigécycline n'est pas recommandée et les nouvelles associations BL/inhibiteur sont à réserver pour les carbapénémases.

#### Entérobactéries sensibles aux C3G mais à risque d'AmpC (céphalosporinases inductibles)

Le céfépime est recommandé pour *Enterobacter cloacae*, *K. aerogenes* et *Citrobacter freundii* (haut risque d'AmpC)

Les C3G peuvent être utilisées pour *Serratia marcescens*, *M. morgani*, *Providencia spp*, *Hafnia alvei*. Un relais est possible dans les 2 cas.

#### Entérobactéries résistantes aux carbapénèmes (EPC)

##### Infections graves

OXA 48 & OXA 48 « like » : ceftazidime-avibactam.

KPC : ceftazidime-avibactam, meropénème-vaborbactam, ou imipénème-relebactam.

Métallo BL type NDM : (aztréonam + ceftazidime-avibactam) ou céfidérolol (avis spécialisé).

##### Infections non graves

Infections urinaires : aminosides (dont la plazomicine quand elle sera disponible). Eventuellement tigécycline.

Autres infections : molécule ancienne si possible. Avis spécialisé.

Une association n'est pas recommandée si l'on utilise une bêta-lactamine. Elle est suggérée en cas d'infection grave uniquement sensible à

colistine, aminosides, fosfomycine ou tigécycline. La tigécycline est non recommandée pour les bactériémies et les PAVM.

#### *Pseudomonas aeruginosa* résistant aux carbapénèmes (PARC)

##### Infections graves

Ceftolozane-tazobactam. Si R, alternatives possibles : Imipénème-relebactam, Céfidérolol et Ceftazidime-avibactam.

Colimycine, aminosides ou fosfomycine possibles si pas d'alternatives.

##### Infections non graves

Infections biliaires ou urinaires (dont bactériémiques) après contrôle de la source et autres infections : molécule ancienne si possible.

Une association est recommandée si l'on utilise colistine, aminosides, ou fosfomycine .

#### *Acinetobacter baumannii* résistant aux carbapénèmes (CRAB)

##### Infections graves = association

Traitement de référence = Ampicilline-sulbactam forte dose : ampicilline 6g/sulbactam 3g IV toutes les 8h

Si possible en association avec colimycine, aminoside, tigécycline, ou méropénème (si CMI <8mg/l)

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

##### Infections non graves

Ampicilline-sulbactam en 1<sup>er</sup> choix. Colimycine ou tigécycline à forte dose sont possibles

NDLR : Ces recos internationales sont en retrait de la pratique actuelle pour de nombreux cas, en particulier en raison d'un manque de données publiées. Il serait utile de colliger nos cas de désescalade avec des molécules sensibles mais « non recommandées » pour enrichir les perspectives.