

20e

Journée des Référents en Antibiothérapie (des établissements de santé)

20° JOURNÉE
DES RÉFÉRENTS EN
ANTIBIOTHÉRAPIE (JRA)
11 JUIN 2025 - TOURS

Infections à BGN multi et hautement résistants

Raphaël LEPEULE¹ & Nahéma ISSA²

¹Unité Transversale de Traitement des Infections, APHP, Hôpital Henri Mondor

² Médecine interne et maladies infectieuses, CHU Bordeaux

CAS CLINIQUE 1



Cas numéro 1

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 ?

Quelle antibiothérapie ?

Germe N° 1 : *Escherichia coli*

Antibiotiques	Sensibilité
AMOXICILLINE	RESISTANT
AMOXICILLINE + AC. CLAVULANIQUE	Sensible à dose standard
TEMOCILLINE	Sensible à FORTE posologie
PIPERACILLINE + TAZOBACTAM	Sensible à dose standard
CEFTRIAXONE	RESISTANT
CEFOXITINE	Sensible à dose standard
CEFTAZIDIME	RESISTANT
CEFOTAXIME	RESISTANT
CEFEPIME	RESISTANT
ERTAPENEME	Sensible à dose standard
IMIPENEME	Sensible à dose standard
AMIKACINE	Sensible à dose standard (en association)
GENTAMICINE	Sensible à dose standard (en association)
TRIMETHOPRIME + SULFAMETHOXAZOLE	Sensible à dose standard
ACIDE NALIDIXIQUE	RESISTANT
CIPROFLOXACINE	RESISTANT



ANTIBIORÉSISTANCE

NOVEMBRE 2024

DONNÉES DE SURVEILLANCE

SURVEILLANCE DE LA CONSOMMATION
DES ANTIBIOTIQUES ET DES RÉSISTANCES
BACTÉRIENNES EN ÉTABLISSEMENT
DE SANTÉ

Mission SPARES. Résultats 2023

Évolution de la résistance bactérienne

L'incidence des EBLSE observée en 2021 et 2022 était proche de celle observée en 2019, après une année 2020 marquée par la crise sanitaire (figure 4). En revanche, en 2023, la valeur observée est comparable à celle du milieu des années 2010, avant le début de la décroissance. Il faut rester prudent dans l'interprétation des données du fait de la modification de la méthode utilisée pour le recueil des données de l'année 2023 : recueil de données agrégées, dédoublement réalisé par les laboratoires eux-mêmes et non standardisé par l'outil de la surveillance nationale, nombre d'ES plus faible. De plus, la structure de l'échantillon de répondants en 2023 était significativement différente de celle observée lors de la dernière surveillance en 2022 ($p<0,001$) : la part de JH réalisée dans des établissements à activité de court séjour majoritaire (CHU, CH, HIA, CLCC, MCO) était plus élevée, notamment parmi les 411 ES ayant fourni des données concernant les EBLSE. Cette structure différente pourrait ainsi contribuer à l'observation de valeurs plus élevées.

L'incidence des SARM tendait à diminuer depuis 2020 mais la valeur observée en 2023 était plus élevée qu'en 2022, tout en restant inférieure à celle de 2019 (figure 4). La même remarque que précédemment peut être faite concernant la structure différente de l'échantillon entre le recueil des données de 2022 et de 2023.

Figure 4. Évolution entre 2002 et 2023 de la densité d'incidence (nombre de souches pour 1 000 JH) des SARM et des EBLSE. France, mission SPARES

Nombre d'établissements participants variable chaque année, changement de méthode de surveillance en 2018 et en 2023

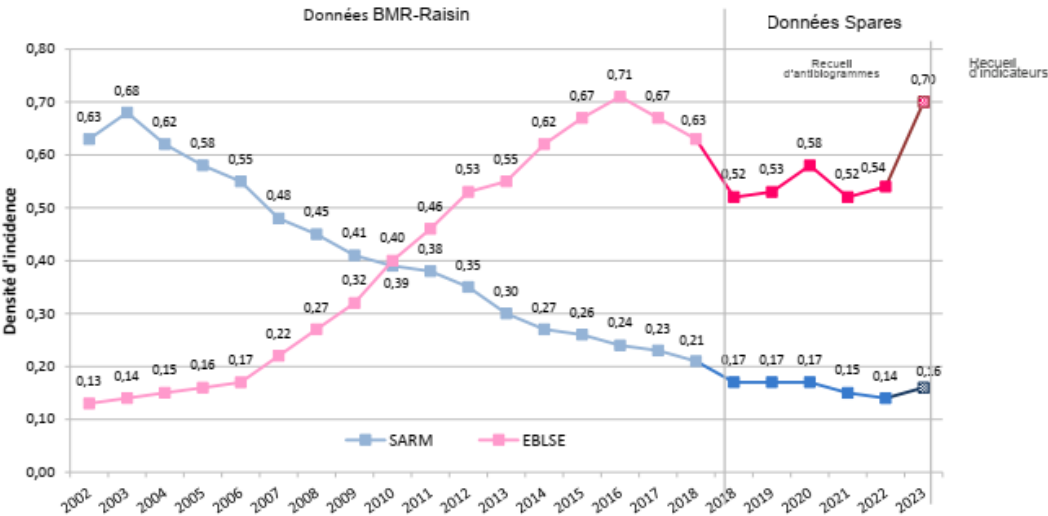


Tableau 6. Densité d'incidence (DI) pour 1 000 journées d'hospitalisation (JH), tous prélèvements confondus. France, mission SPARES, données 2023

Profil de résistance (Nombre d'ES)		Densité d'incidence tous prélèvements confondus
<i>Enterobacterales</i> BLSE (N=411 ES)	Nb souches	20 484
	Nb JH	29 290 752
	DI	0,70
<i>E. coli</i> BLSE (N=544 ES)	Nb souches	10 792
	Nb JH	34 851 285
	DI	0,31
<i>K. pneumoniae</i> BLSE (N=543 ES)	Nb souches	7 111
	Nb JH	34 878 937
	DI	0,20



Infectious Diseases Society of America 2024 Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections

Pranita D. Tamma,^{1,9} Emily L. Heil,² Julie Ann Justo,³ Amy J. Mathers,⁴ Michael J. Satlin,⁵ and Robert A. Bonomo⁶

Question 1.1: What Are Preferred Antibiotics for the Treatment of Uncomplicated Cystitis Caused by ESBL-E?

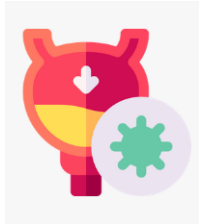
Suggested approach: Nitrofurantoin and TMP-SMX are preferred treatment options for uncomplicated cystitis caused by ESBL-E. Ciprofloxacin, levofloxacin, and carbapenems are alternative agents for uncomplicated cystitis caused by ESBL-E. Although effective, their use is discouraged when nitrofurantoin or TMP-SMX are active. An aminoglycoside (as a single dose) and oral fosfomycin (for *E. coli* only) are also alternative treatments for uncomplicated cystitis caused by ESBL-E.

Rationale

Nitrofurantoin and TMP-SMX have been shown to be effective options for uncomplicated cystitis, including uncomplicated ESBL-E cystitis [5, 19–21]. Although carbapenems and the fluoroquinolones ciprofloxacin or levofloxacin are effective agents against ESBL-E cystitis [22, 23], their use for uncomplicated cystitis is discouraged when other effective options are available. Limiting use of these agents preserves their activity for future infections when treatment options may be more restricted. Moreover, limiting their use reduces the risk of associated toxicities, particularly with the fluoroquinolones, which have been associated with an increased risk for prolonged QT intervals, tendinitis and tendon rupture, aortic dissections, seizures, peripheral neuropathy, and *Clostridioides difficile* infections [24–27].

Amoxicillin-clavulanic is not suggested for the treatment of ESBL-E cystitis. A randomized clinical trial compared a 3-day regimen of amoxicillin-clavulanic acid (500 mg/125 mg twice daily) to a 3-day course of ciprofloxacin (250 mg twice daily) for 370 women with uncomplicated *E. coli* cystitis [22]. Clinical cure was observed in 58% and 77% of the women randomized to the amoxicillin-clavulanic and ciprofloxacin arms, respectively. The higher failure rates with amoxicillin-clavulanic acid appear to be associated with persistent vaginal bacterial colonization, which occurred in 45% and 10% of patients in the amoxicillin-clavulanic acid and ciprofloxacin arms, respectively [22].

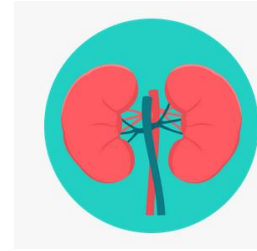
Treatment with a single IV dose of an aminoglycoside is an alternative treatment option for uncomplicated ESBL-E cystitis. Aminoglycosides are nearly exclusively eliminated by the renal route. A single IV dose is generally effective for uncomplicated cystitis, with minimal toxicity, but robust clinical trial data are lacking [28]. Oral fosfomycin is an alternative treatment option exclusively for uncomplicated ESBL-E cystitis caused by *E. coli*. Susceptibility of *E. coli* to fosfomycin is not routinely tested by most clinical microbiology laboratories but *E. coli* resistance to fosfomycin remains rare in the United States [29, 30]. Among gram-negative species, Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) breakpoints are only available for *E. coli* for fosfomycin. Fosfomycin is not suggested for the treatment of infections caused by *K. pneumoniae* and several other gram-negative organisms, which frequently carry *fosA* hydrolase genes that may lead to clinical failure [31, 32]. A randomized open-label trial indicated that a single dose of oral fosfomycin is associated with higher clinical failure than a 5-day course of nitrofurantoin for uncomplicated cystitis [19]. Although this trial was not limited to *E. coli* cystitis, in a subgroup analysis exclusively of *E. coli* infections, outcomes remained poor in the fosfomycin group with day 14 clinical failure at 50% in the fosfomycin group vs 22% in the nitrofurantoin group [19]. The additive benefit of additional doses of oral fosfomycin for uncomplicated cystitis is not known but may be a reasonable option as has been suggested for cUTI [33] (Question 1.2).





Infectious Diseases Society of America 2024 Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections

Pranita D. Tamma,^{1,2} Emily L. Heil,² Julie Ann Justo,³ Amy J. Mathers,⁴ Michael J. Satlin,⁵ and Robert A. Bonomo⁶



Question 1.2: What Are Preferred Antibiotics for the Treatment of Pyelonephritis or cUTI Caused by ESBL-E?

Suggested approach: TMP-SMX, ciprofloxacin, or levofloxacin are preferred treatment options for pyelonephritis or cUTIs caused by ESBL-E. Ertapenem, meropenem, and imipenem-cilastatin are preferred agents when resistance or toxicities preclude the use of TMP-SMX or fluoroquinolones. Aminoglycosides are alternative options for the treatment of ESBL-E pyelonephritis or cUTI.

Rationale

TMP-SMX, ciprofloxacin, and levofloxacin are preferred treatment options for patients with ESBL-E pyelonephritis or cUTIs, assuming in vitro susceptibility has been demonstrated, based on the ability of these agents to achieve adequate and sustained concentrations in the urine, clinical trial results, and clinical experience [40–42]. Carbapenems are also preferred agents, when resistance or toxicities prevent the use of TMP-SMX or fluoroquinolones, or early in the treatment course if a patient is critically ill (Question 1.3). If a carbapenem is initiated and susceptibility to TMP-SMX, ciprofloxacin, or levofloxacin is demonstrated, transitioning to oral formulations of these agents is preferred over completing a treatment course with a carbapenem. Limiting use of carbapenem exposure will preserve their activity for future AMR infections, which frequently arise in patients with cUTIs [43].

Aminoglycosides are alternative options for pyelonephritis and cUTI. Although expected to be effective, they are considered alternative agents because of their associated nephrotoxicity risk. Animal models suggest aminoglycosides concentrate in the renal parenchyma [44]. In a clinical trial of 609 adults receiving plazomicin for cUTI infections, clinical relapse occurred in 2% vs 7% and increases in serum creatinine levels of ≥ 0.5 mg above baseline occurred in 7% vs 4% of patients in the plazomicin and meropenem groups, respectively [45]. In general, higher percentages of Enterobacterales clinical isolates are susceptible to plazomicin compared to other aminoglycosides [46]. Other aminoglycosides are likely equally effective for the treatment of ESBL-E pyelonephritis or cUTI if susceptibility is demonstrated [45, 47, 48]. Of note, in 2023 the CLSI revised gentamicin, tobramycin, and amikacin breakpoints for the Enterobacterales [16] (Table 2). Aminoglycosides may be reasonable to consider for completing treatment courses (eg, transitioning from another agent for terminal doses) given their prolonged duration of activity in the renal cortex and the convenience of once daily dosing [47, 48] (Table 1, Supplementary Material). Duration-dependent risks of nephrotoxicity should be considered with all aminoglycosides [49, 50].

Fosfomycin is not suggested for the treatment of pyelonephritis or cUTI given its limited renal parenchymal concentrations. More data are needed to evaluate the role of oral fosfomycin for patients with pyelonephritis or cUTI, particularly when administered as a multidose regimen and after several days of preferred therapy. In a clinical trial of 97 women with *E. coli* pyelonephritis (approximately half of patients had associated bacteremia) who received up to 5 days of IV therapy, participants were subsequently transitioned to either once-daily 3 g doses of oral fosfomycin or twice daily 500 mg doses of oral ciprofloxacin for 10 days of total antibiotic therapy [51]. Similar clinical cure percentages were identified in both groups (75% vs 65%, respectively).

Fosfomycin is an alternative option for the treatment of prostatitis caused by ESBL-producing *E. coli* when preferred options (ie, carbapenems, TMP-SMX, or fluoroquinolones) cannot be tolerated or do not test susceptible [53–59]. In an observational study, fosfomycin, dosed at 3 g orally daily for 1 week, followed by 3 g orally every 48 hours for 6–12 weeks, was associated with clinical cure in 36 (82%) of 44 males with chronic bacterial prostatitis [53]. Fosfomycin is not suggested for prostatitis caused by gram-negative organisms other than *E. coli* due to the likely presence of the *fosA* gene and its ability to inactivate this agent (Question 1.1).



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



Traitement des infections non graves

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

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

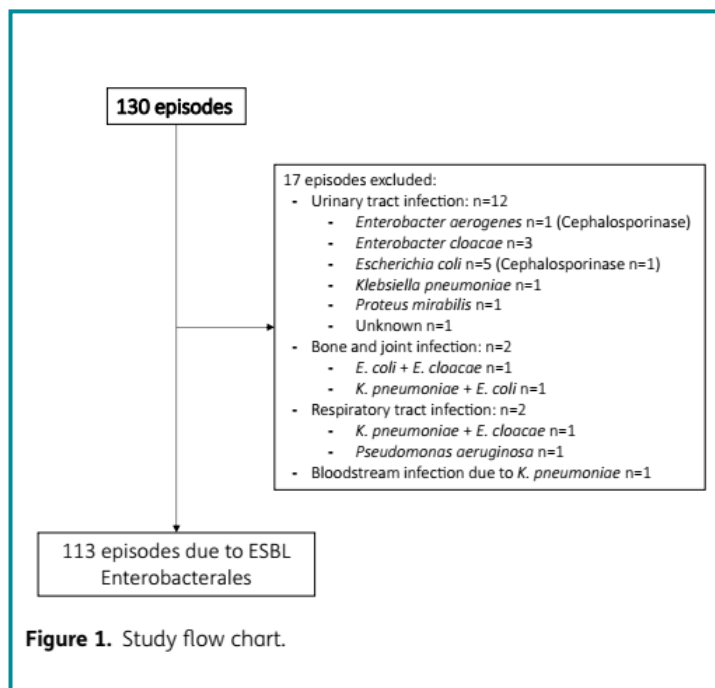
Traitement des infections graves

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

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

Aurélien Dinh^{1*}, Clara Duran¹, Simrandeep Singh², Chloé Tesmoingt³, Laura Bouabdallah⁴, Antoine Hamon⁵, Marie Antignac⁶, Clément Ourghanlian⁷, Marie-Caroline Loustalot⁸, Jean Baptiste Pain⁹, Benjamin Wyplosz¹⁰, Helga Junot¹¹, Alexandre Bleibtreu¹² and Hugues Michelon¹³ on behalf of The Temocillin Greater Paris Study Group†

JAC-
Antimicrobial
Resistance
2022



Etude rétrospective multicentrique , 8 hôpitaux à Paris , en 2018

- Indications:
- ✓ Infections urinaires : 85,8%
- ✓ Bactériémie: 11,5%
- ✓ Infections respiratoires : 3,5%
- ✓ Infections abdominales: 3,5%
- Bactéries: *E.coli* (49,6%), *K. Pneumoniae* (44,2%), *E. cloacae* (8,8%)
- 23% d'infections plurimicrobiennes
- Monothérapie : 90,3% à la posologie de 6g/j dans 60% des cas
- Echec 13,3% des infections

Table 2. Factors associated with failure in univariable and multivariable analysis

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

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

Principales entérobactérales à risque de production d'AmpC

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

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

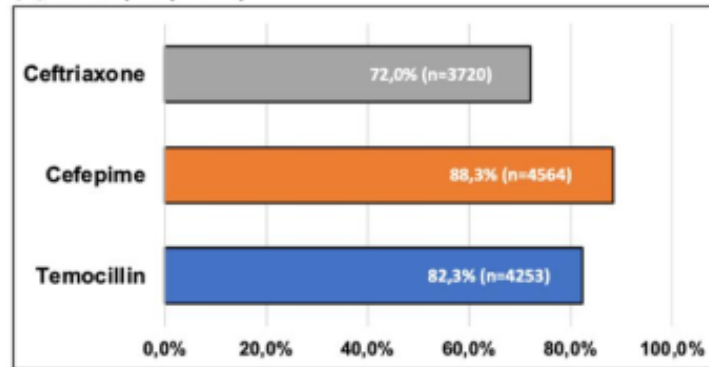
- Céfépime est le traitement de référence
- Alternatives si évolution clinique favorable ET réduction de l'inoculum (contrôle de la source) :
 - Céfotaxime ou ceftriaxone
 - Pipéracilline $\pm$ tazobactam
 - TMP-SMX
 - FQ

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

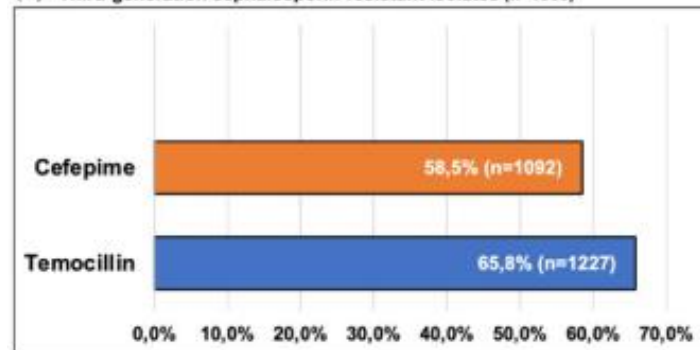
Temocillin efficacy against AmpC β -lactamase-producing Enterobacterales: a relevant alternative to cefepime?

Xavier Brousse^{1,2*}, Fanny Andry², Marin Lahouati³, Anissa Desmoulin², Philippe Lehours^{4,5}, Laurine Rignol³, Paul Petitgas², Anne-Gaëlle Leroy⁶ and Quentin Charroyer²

(a) All samples (n=5166)



(c) Third-generation cephalosporin-resistant isolates (n=1866)



Etude rétrospective multicentrique : Réunion , Bordeaux

Mai 2021- Août 2023

Objectif : Evaluer la proportion d'Enterobacterales Amp C sensible à la TEMOCILLINE et le devenir des patients traités

Résultats :

67 patients traités par TEMOCILLINE avec une Enterobacterales Amp C

Infections : urinaire 32,5% > ostéo-articulaire 15,2%

Bactéries isolées: *Enterobacter cloacae* 66%

Durée moyenne de ttt = 13 jours

Succès thérapeutique (= pas de rechute à M1 après fin de ttt (M3 si IOA)= 89%

Avis infectieux dans 83% des cas

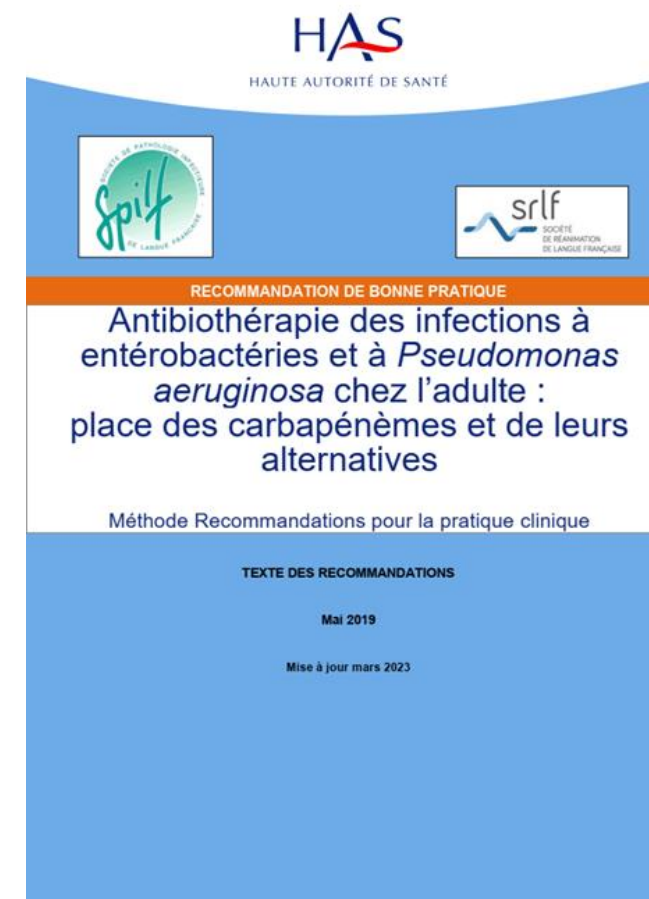
TEMOCILLINE pourrait être une alternative possible à la CEFEPIME

Tableau 1. Proposition de classement des molécules antibiotiques pouvant être utilisées en désescalade thérapeutique des infections à entérobactérie résistante aux C3G, en fonction de leur impact potentiel sur le microbiote digestif

Impact écologique potentiellement croissant	Molécules
Rang 1	Aminosides (mais risque de toxicité)*
Rang 2	Témocilline, cotrimoxazole (TMP-SMX) **
Rang 3	Céfoxitine, amoxicilline-clavulanate
Rang 4	Pipéracilline-tazobactam, céfépime, fluoroquinolones**
Rang 5	Carbapénèmes (incluant l'ertapénème), ceftazidime-avibactam, ceftolozane-tazobactam

* Le risque de toxicité rénale et auditive doit être pris en compte ; à n'utiliser que pour les pyélonéphrites aiguës simples et pour une durée courte (5 jours au maximum).

** Compte tenu de leur excellente biodisponibilité orale, ces molécules doivent être utilisées en 1re intention pour le relais oral des infections urinaires.



Dose des anti-infectieux

Clinical Infectious Diseases

IDSA GUIDELINES



Infectious Diseases Society of America 2024 Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections

Pranita D. Tamma,^{1,9} Emily L. Heit,² Julie Ann Justo,³ Amy J. Mathers,⁴ Michael J. Satlin,⁵ and Robert A. Bonomo⁶



Table 1. Suggested Dosing of Antibiotics for the Treatment of Antimicrobial-resistant Infections in Adults, Assuming Normal Renal and Hepatic function ^{a,b}	
Amikacin	Uncomplicated cystitis: 15 mg/kg IV as a single dose Pyelonephritis or complicated urinary tract infections: 15 mg/kg IV once; subsequent doses and dosing interval based on pharmacokinetic evaluation Additional information in Supplementary Material .
Ampicillin-sulbactam	Administer a total daily dose of 9 grams of sulbactam via 1 of the following regimens: 9 grams of ampicillin-sulbactam (6 grams ampicillin, 3 grams sulbactam) IV every 8 h, infused over 4 h OR 27 grams of ampicillin-sulbactam (18 grams ampicillin, 9 grams sulbactam) IV as a continuous infusion over 24 h Additional information in Supplementary Material .
Cefepime	Uncomplicated cystitis: 1 gram IV every 8 h, infused over 30 min All other infections: 2 grams IV every 8 h, infused over 3 h
Cefiderocol	2 grams IV every 8 h, infused over 3 h CrCL ≥ 120 mL/min: 2 grams IV every 6 h, infused over 3 h
Ceftazidime-avibactam	2.5 grams IV every 8 h, infused over 3 h
Ceftazidime-avibactam PLUS aztreonam	Ceftazidime-avibactam: 2.5 grams IV every 8 h, infused over 3 h PLUS (administered simultaneously via Y-site administration) Aztreonam: 2 grams IV every 8 h, infused over 3 h Additional information in Supplementary Material .
Ceftolozane-tazobactam	Uncomplicated Cystitis: 1.5 grams IV every 8 h, infused over 1 h All other infections: 3 grams IV every 8 h, infused over 3 h
Ciprofloxacin	Uncomplicated cystitis: 400 milligrams IV every 12 h or 500 milligrams PO every 12 h All other infections: 400 milligrams IV every 8 h OR 750 milligrams PO every 12 h
Colistin	Refer to international consensus guidelines on polymyxins (Tsuji BT, et al Pharmacotherapy. 2019; 39:10–39).
Eravacycline	1 mg/kg per dose IV every 12 h
Ertapenem	1 gram IV every 24 h, infused over 30 min Additional information in Supplementary Material .
Fosfomycin	Uncomplicated cystitis: 3 grams PO as a single dose
Gentamicin	Uncomplicated cystitis: 5 mg/kg IV as a single dose Pyelonephritis or complicated urinary tract infections: 7 mg/kg IV once; subsequent doses and dosing interval based on pharmacokinetic evaluation Additional information in Supplementary Material .
Imipenem-cilastatin	Uncomplicated cystitis: 500 mg IV every 6 h, infused over 30 min All other infections: 500 mg IV every 6 h, infused over 3 h (if feasible) Additional information in Supplementary Material .
Imipenem-cilastatin-relebactam	1.25 grams IV every 6 h, infused over 30 min Additional information in Supplementary Material .
Levofloxacin	All infections: 750 milligrams IV/PO every 24 h
Meropenem	Uncomplicated cystitis: 1 grams IV every 8 h, infused over 30 min All other infections: 2 grams IV every 8 h, infused over 3 h (if feasible) Additional information in Supplementary Material .
Meropenem-vaborbactam	4 grams IV every 8 h, infused over 3 h
Minocycline	200 milligrams IV/PO every 12 h
Nitrofurantoin	Macrocrystal/monohydrate (Macrobid®): 100 mg PO every 12 h Oral suspension: 50 milligrams PO every 6 h
Plazomicin	Uncomplicated cystitis: 15 mg/kg IV as a single dose Pyelonephritis or complicated urinary tract infections: 15 mg/kg IV once; subsequent doses and dosing interval based on pharmacokinetic evaluation Additional information in Supplementary Material .
Polymyxin B	Refer to international consensus guidelines on polymyxins (Tsuji BT, et al Pharmacotherapy. 2019;39:10–39).
Sulbactam-durlobactam	Sulbactam 1 gram/durlobactam 1 gram (2 grams total) IV every 6 h, infused over 3 h CrCL ≥ 130 mL/min: Sulbactam 1 gram/durlobactam 1 gram (2 grams total) IV every 4 h, infused over 3 h Additional information in Supplementary Material .
Tigecycline	200 mg IV as a single dose, then 100 mg IV every 12 h
Tobramycin	Uncomplicated cystitis: 5 mg/kg and the AST profile of the pathogen, IV as a single dose Pyelonephritis or complicated urinary tract infections: 7 mg/kg IV once; subsequent doses and dosing interval based on pharmacokinetic evaluation Additional information in Supplementary Material .
Trimethoprim-sulfamethoxazole	Uncomplicated cystitis: 160 mg (trimethoprim component) IV/PO every 12 h Other infections: 10–15 mg/kg/day (trimethoprim component) IV/PO divided every 8 to 12 h Additional information in Supplementary Material .

Durée de traitement

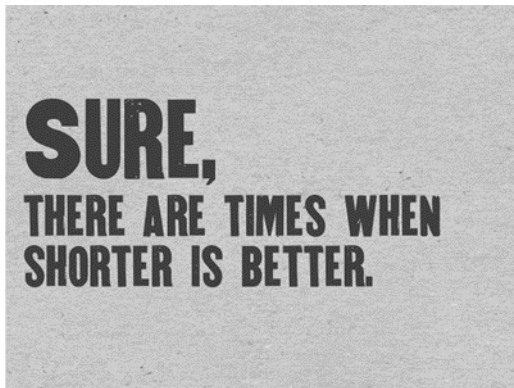


Guidelines

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

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

R. Gauzit^{a,*}, B. Castan^b, E. Bonnet^c, J.P. Bru^d, R. Cohen^e, S. Diamantis^f, A. Faye^g, H. Hitoto^h, N. Issaⁱ, D. Lebeaux^{j,k}, P. Lesprit^l, L. Maulin^m, D. Poitrenaudⁿ, J. Raymond^o, C. Strady^p, E. Varon^q, R. Verdon^{r,s}, F. Vuotto^t, Y. Welker^u, J.P. Stahl^v



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

Durée de traitement

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Participants at Baseline and Antibiotic Treatments During the Trial

Characteristic	7-Day Therapy (n = 115)	14-Day Therapy (n = 125)
Age, y, median (IQR)	62.3 (49.9–73.2)	58.9 (49.3–72.5)
Age >50 y	86 (74.8)	91 (72.8)
BMI, kg/m ² , median (IQR)	24.8 (22.7–27.2)	25 (22.7–27.2)
Coexisting medical condition		
Obesity (BMI ≥30 kg/m ²)	20 (17.4)	10 (8.0)
Immunodepression	12 (10.4)	8 (6.4)
Diabetes	28 (24.3)	20 (16.0)
Chronic kidney disease	13 (11.3)	6 (4.8)
CCI score, median (IQR)	0 (0–1)	0 (0–1)
Urinary tract-related comorbidities		
Any prior urologic history	38 (33.0)	38 (30.4)
Benign prostatic hypertrophy	28 (24.3)	23 (18.4)
Prostate resection	12 (10.4)	8 (6.4)
Prostate cancer	2 (1.7)	4 (3.2)
Prior UTI	11 (9.6)	15 (12.0)
Prostate calcifications	23 (20.0)	24 (19.4)
Prostate size volume, cc, median (IQR)	35 (25–57)	33 (25–45)
Prostate size <30 cc	35 (33.7)	42 (38.5)
Clinical presentation		
Body temperature, °C, median (IQR)	38.3 (37.7–38.9)	38.2 (37.3–38.8)
Urinary burning	92 (80.0)	104 (83.2)
Dysuria	75 (65.2)	86 (68.8)
Frequency of urination	77 (66.9)	89 (71.2)
Urgency of urination	48 (41.7)	54 (43.2)
Blood WBC at diagnosis, 10 ⁹ /L, median (IQR)	13.4 (10.4–17.0)	12.7 (9.6–17.4)

No. of participants with positive blood cultures/total participants with blood cultures performed	15/96 (15.6)	18/100 (18)
Pathogen identified		
<i>Escherichia coli</i>	105 (91.3)	97 (77.6)
<i>Klebsiella</i> spp	5 (4.3)	14 (11.2)
Other pathogens	5 (4.3)	14 (11.2)
WBC in urine, 10 ⁹ /L, median (IQR)	1.0 (0.3–1.0)	1.0 (0.5–1.0)
Initial antibiotic treatment		
3GC ^a	105 (91.3)	110 (88.0)
Ofloxacin	10 (8.7)	15 (12.0)
Duration of 3GC treatment, d, median (IQR)	2 (2–3)	2 (2–3)

Etude PROSTASHORT

- ✓ 230 patients =
115 traités 7 j et 125 traités 14 j
- ✓ Inclusion Mars 2015 et Avril 2019
- ✓ Efficacité du traitement
77,6% si 14j vs 55,7% si 7j
→ 7j < 14j pour les IU masculine fébrile

CAS CLINIQUE 2



Cas numéro 2

- Vous êtes appelés par un médecin pour un patient de 82 ans
- Confus
- Apyrétique
- Pollakiurie
- A déjà reçu de l'Augmentin® pour suspicion de pneumopathie

Quelle antibiothérapie ?

Germe N° 1 : *Enterobacter cloacae complex*

Antibiotiques	Sensibilité	CMI (mg/L)
AMOXICILLINE	RESISTANT	
AMOXICILLINE + AC. CLAVULANIQUE	RESISTANT	>256
PIPERACILLINE + TAZOBACTAM (CMI)	RESISTANT	>256
CEFTRIAXONE (CMI)	RESISTANT	>32
CEFTAZIDIME	RESISTANT	24
CEFOTAXIME	RESISTANT	
CEFEPIME	RESISTANT	
ERTAPENEME (CMI)	RESISTANT	0.750
IMIPENEME (CMI)	Sensible à FORTE posologie	0.750
AMIKACINE	Sensible à dose standard (en association)	
GENTAMICINE	RESISTANT	
TRIMETHOPRIME + SULFAMETHOXAZOLE	RESISTANT	
ACIDE NALIDIXIQUE	RESISTANT	
CIPROFLOXACINE (CMI)	Sensible à dose standard	0.125

Ceftazidime-Avibactam S



Infectious Diseases Society of America 2024 Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections

Pranita D. Tamma,^{1,2} Emily L. Heil,² Julie Ann Justo,³ Amy J. Mathers,⁴ Michael J. Satlin,⁵ and Robert A. Bonomo⁶

Question 3.1: What Are Preferred Antibiotics for the Treatment of Uncomplicated Cystitis Caused by CRE?

Suggested approach: Nitrofurantoin, TMP-SMX, ciprofloxacin, or levofloxacin are preferred treatment options for uncomplicated cystitis caused by CRE, although the likelihood of susceptibility to any of these agents is low. An aminoglycoside (as a single dose), oral fosfomycin (for *E. coli* only), colistin, ceftazidime-avibactam, meropenem-vaborbactam, imipenem-cilastatin-relebactam, or cefiderocol, are alternative treatment options for uncomplicated cystitis caused by CRE.

Rationale

Clinical trial data evaluating the efficacy of most preferred agents for uncomplicated CRE cystitis are not available. However, as nitrofurantoin, TMP-SMX, ciprofloxacin, or levofloxacin all achieve high concentrations in urine, they are expected to be effective for uncomplicated CRE cystitis, if the isolate is susceptible [5, 19–23].

A single dose of an aminoglycoside is an alternative option for uncomplicated CRE cystitis, for reasons described in Question 1.1. In general, higher percentages of CRE clinical isolates are susceptible to plazomicin compared to other aminoglycosides [46]. Oral fosfomycin is an alternative treatment option for uncomplicated cystitis caused by *E. coli*, including if carbapenem resistant, as discussed in Question 1.1 [19].

Colistin (the active form of the commercially available parenteral inactive prodrug colistimethate sodium) is an alternative agent for uncomplicated CRE cystitis. Colistin converts to its active form in the urinary tract [223]. Clinicians should remain cognizant of the associated risk of nephrotoxicity. Polymyxin B should not be used as treatment for uncomplicated CRE cystitis, due to its predominantly nonrenal clearance and lower rates of success when compared to aminoglycosides [224, 225]. Ceftazidime-avibactam, meropenem-vaborbactam, imipenem-cilastatin-relebactam, and cefiderocol are alternative options for uncomplicated CRE cystitis [131, 226–230].





Infectious Diseases Society of America 2024 Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections

Pranita D. Tamma,^{1,2} Emily L. Heil,² Julie Ann Justo,³ Amy J. Mathers,⁴ Michael J. Satlin,⁵ and Robert A. Bonomo⁶

Question 3.2: What Are Preferred Antibiotics for the Treatment of Pyelonephritis or cUTI Caused by CRE?

Suggested approach: TMP-SMX, ciprofloxacin, or levofloxacin are preferred treatment options for pyelonephritis or cUTI caused by CRE, if susceptibility is demonstrated. Ceftazidime-avibactam, meropenem-vaborbactam, imipenem-cilastatin-relebactam, and cefiderocol are also preferred treatment options for pyelonephritis or cUTIs. Aminoglycosides are alternative options for the treatment of pyelonephritis or cUTI caused by CRE.

Question 3.3: What Are the Preferred Antibiotics for the Treatment for Infections Caused by CRE Outside of the Urinary Tract that are Not Carbapenemase Producing?

Suggested approach: For infections caused by Enterobacterales isolates that are NOT carbapenemase producing that exhibit susceptibility to meropenem and imipenem (ie, MICs ≤ 1 $\mu\text{g/mL}$) but are not susceptible to ertapenem (ie, MICs ≥ 1 $\mu\text{g/mL}$), the use of extended-infusion meropenem (or imipenem-cilastatin) is suggested. For infections caused by Enterobacterales isolates that are NOT carbapenemase producing and that do not exhibit susceptibility to any carbapenem, ceftazidime-avibactam, meropenem-vaborbactam, and imipenem-cilastatin-relebactam are preferred treatment options.

Question 3.3: What Are the Preferred Antibiotics for the Treatment for Infections Caused by CRE Outside of the Urinary Tract that are Not Carbapenemase Producing?

Suggested approach: For infections caused by Enterobacterales isolates that are NOT carbapenemase producing that exhibit susceptibility to meropenem and imipenem (ie, MICs ≤ 1 $\mu\text{g/mL}$) but are not susceptible to ertapenem (ie, MICs ≥ 1 $\mu\text{g/mL}$), the use of extended-infusion meropenem (or imipenem-cilastatin) is suggested. For infections caused by Enterobacterales isolates that are NOT carbapenemase producing and that do not exhibit susceptibility to any carbapenem, ceftazidime-avibactam, meropenem-vaborbactam, and imipenem-cilastatin-relebactam are preferred treatment options.



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 Céfiderocol peuvent être proposés après avis spécialisé.
Chez l'enfant l'association Aztréonam + Ceftazidime-avibactam est préférée au Céfiderocol, 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, Céfidérol 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.
- Il est suggéré de ne pas utiliser d'associations comprenant des Carbapénèmes pour les infections à ERC, 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.

CAS CLINIQUE 3



Patient, 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 et lindapamine

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



Appel de la bactério 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 moléculaire rapide)

=> Quelle antibiothérapie proposez vous ?

Bactéries Hautement Résistantes ?



**Prévention de la transmission
croisée des Bactéries
Hautement Résistantes
aux antibiotiques
émergentes
(BHRe)**

De : EMERY, Grégory (DGS) Envoyé :
mercredi 12 juin 2024
(DGS/SDAR/SGHCSP) Objet : [IAS]
Actualisation des recommandations
sur les BHRe

Le Haut Conseil de la santé publique rappelle les définitions des BHRe retenues pour l'application de ces mesures de prévention de la transmission. Il s'agit des :

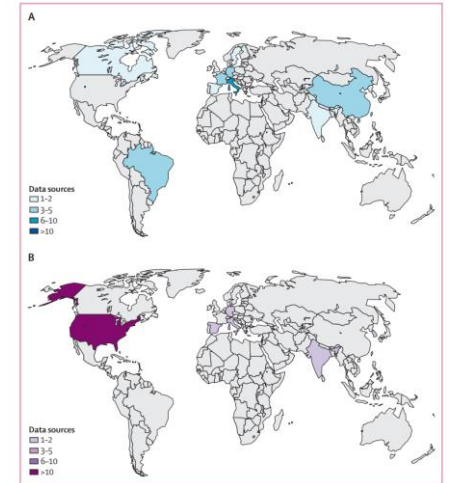
- *Enterococcus faecium* résistants aux glycopeptides (ERG) quel qu'en soit le mécanisme (vanA ou vanB),
- entérobactéries résistantes aux carbapénèmes par production d'une carbapénémase (EPC),

bactéries commensales du tube digestif, résistantes à de nombreux antibiotiques, avec des mécanismes de résistance transférables entre bactéries et n'ayant, à ce jour, diffusé en France que sur un mode sporadique ou épidémique limité.

Probabilité d'infection chez les patients colonisés de BHR?

Incidence of infection with multidrug-resistant Gram-negative bacteria and vancomycin-resistant enterococci in carriers: a systematic review and meta-regression analysis

Roel P J Willems, Karin van Dijk, Maria J G T Vehreschild, Lena M Biehl, Johannes C F Ket, Sharon Remmelzwaal, Christina M J E Vandenbroucke-Grauls



	Infection (overall)				Bloodstream infection			
	Number of studies	Incidence density per 1000 patient-days (95% CI)	95% PrI	p value	Number of studies	Incidence density per 1000 patient-days (95% CI)	95% PrI	p value
Multidrug-resistant bacteria								
MDR-GNB*	17	3.40 (1.87 to 4.92)	0.00 to 9.15	0.0002	11	2.05 (0.67 to 3.43)	0.00 to 7.00	0.0077
CRE or CPE	10	4.26 (1.69 to 6.82)	0.00 to 12.24	0.0045	8	2.86 (0.89 to 4.84)	0.00 to 8.66	0.011
ESBL-E or 3GCR-E	7	1.82 (0.63 to 3.01)	0.00 to 4.85	0.0095	4	1.07 (-0.09 to 2.24)	0.00 to 3.84	0.061
VRE	7	0.88 (0.35 to 1.40)	0.00 to 2.21	0.0065	6	0.89 (0.23 to 1.54)	0.00 to 2.46	0.017

=> Risque d'infection plus élevé chez CRE/CPE vs ERV

Roel P J Willems et al. Lancet Infect Dis 2023

Probabilité d'infection chez les porteurs d'EPC ?

Auteur	Journal	Population	Nb infections/Nb colonisations
Tischendorf et al. 2016	Am J Infect Control	Revue de la littérature 1 806 patients	17% (8% à 44%)
Zheng et al. 2024	Antimicrob Resist Infect Control	879 patients	26%
Almohaya et al. 2024	Clin Microbiol Infect	Méta-analyse 471 transplantés organe solide	30% OR: 25 [9-69]
Wang et al. 2024	Journal Hosp Infect	Méta-analyse 5483 patients	23% (9% à 47%)

Facteurs de risque d'infection chez les porteurs:

Hospitalisation en réanimation

Procédures invasives

Nombre de sites colonisés

Exposition préalable aux carbapénèmes

.....

Rôle du type d'EPC ?

The Natural History of Carbapenemase-Producing Enterobacterales: Progression From Carriage of Various Carbapenemases to Bloodstream Infection

Elizabeth Temkin,¹ Ester Solter,¹ Carmela Lugassy,¹ Dafna Chen,¹ Adi Cohen,¹ Mitchell J. Schwaber,² and Yehuda Carmeli²; CPE Working Group^a

¹National Institute for Antibiotic Resistance and Infection Control, Tel Aviv, Israel; and ²National Institute for Antibiotic Resistance and Infection Control and Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel

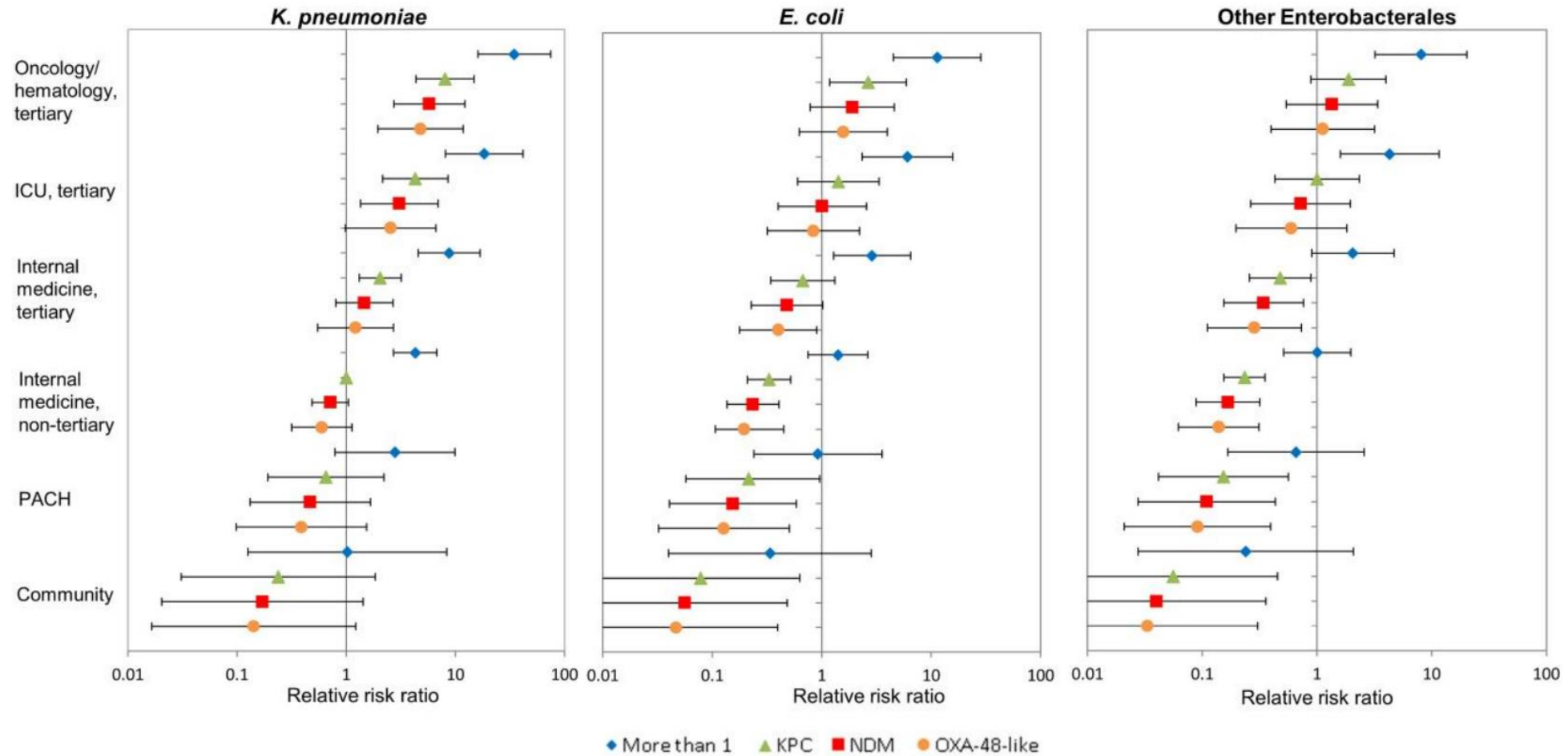
Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE

Characteristic	Percentage of Carriers With CPE BSI ^a
Acute care hospital ward type	
Intensive care unit	5.1%
Internal medicine	1.7%
Surgery	2.0%
Oncology/hematology	9.4%
Other	1.4%

Outcome	BSI		Death Without BSI	
	Adjusted Hazard Ratio (95% CI)	P	Adjusted Hazard Ratio (95% CI)	P
Variable				
Bacteria				
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Reference		Reference	
<i>Escherichia coli</i>	0.32 (.21–.48)	<.001	0.73 (.64–.82)	<.001
Other Enterobacterales	0.23 (.15–.35)	<.001	0.83 (.74–.92)	.001

Rôle du type d'EPC ?



Et à l'échelle individuelle ?

ORIGINAL ARTICLE

EPIDEMIOLOGY

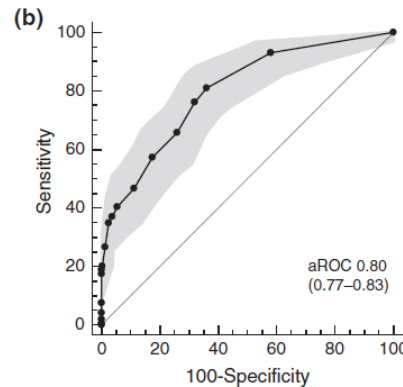
Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection among rectal carriers: a prospective observational multicentre study

M. Giannella¹, E. M. Trecarichi², F. G. De Rosa³, V. Del Bono⁴, M. Bassetti⁵, R. E. Lewis¹, A. R. Losito², S. Corcione³, C. Saffioti⁴, M. Bartoletti¹, G. Maiuro², C. S. Cardellino³, S. Tedeschi¹, R. Cauda², C. Viscoli⁴, P. Viale¹ and M. Tumbarello²

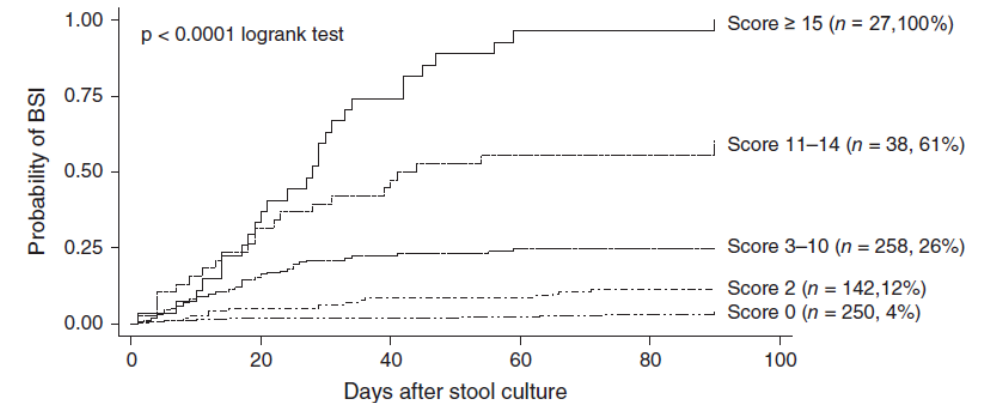
TABLE 2. Logistic regression analysis of risk factors for CR-KP BSI development in rectal carriers

	OR (95% CI)	P-value	Risk score point
Admission to ICU	1.65 (1.05–2.59)	0.03	2
Invasive abdominal procedures	1.87 (1.16–3.04)	0.01	3
Chemotherapy/radiation therapy	3.07 (1.78–5.29)	<0.0001	4
Colonization at site besides stool (risk per each additional site)	3.37 (2.56–4.43)	<0.0001	5 per site

ICU, intensive care unit; OR, odds ratio.

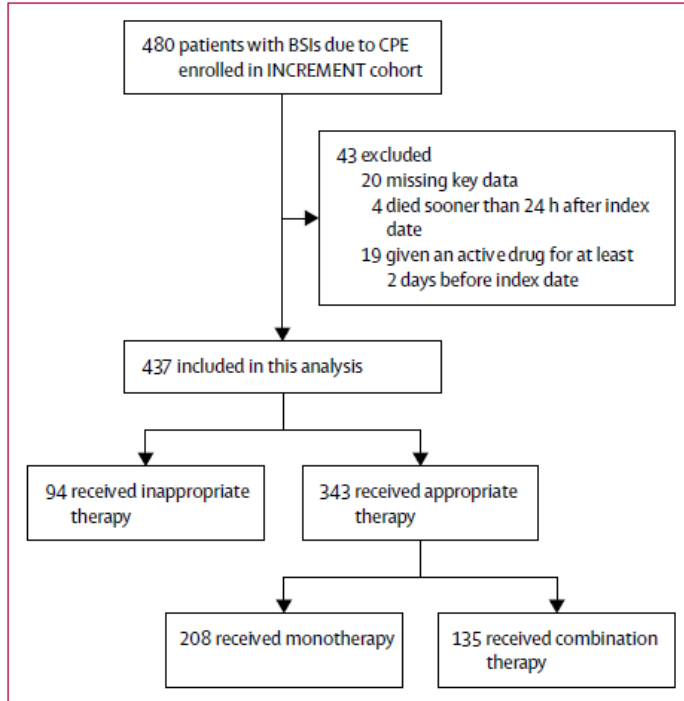


Multicentre, prospective observational case–control study
Adults with a CR-KP positive rectal swab
Hospitalized from Jan 2012 to Dec 2013



Et à l'échelle individuelle ?

Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (INCREMENT): a retrospective cohort study



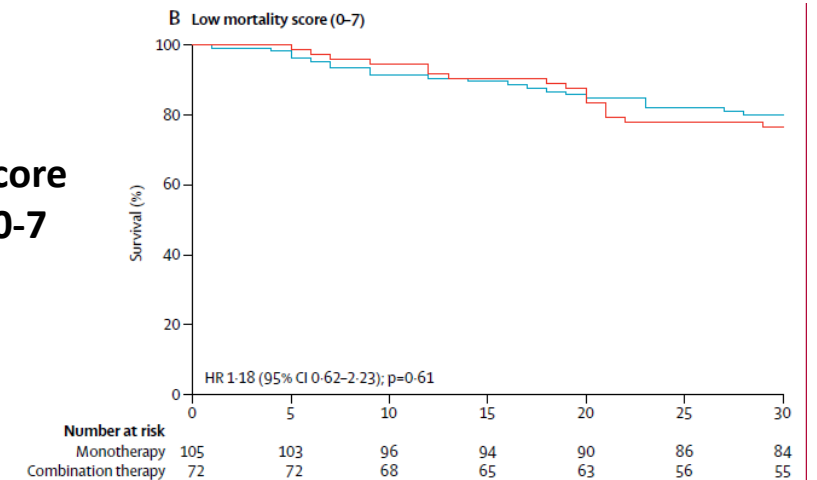
CPE-INCREMENT Score

Variable	Score
Severe sepsis or septic shock	5 pts
Pitt score ≥ 6	4 pts
Charlson comorbidity index ≥ 2	3 pts
Source of BSI other than urinary or biliary tract	3 pts
Total	15 pts

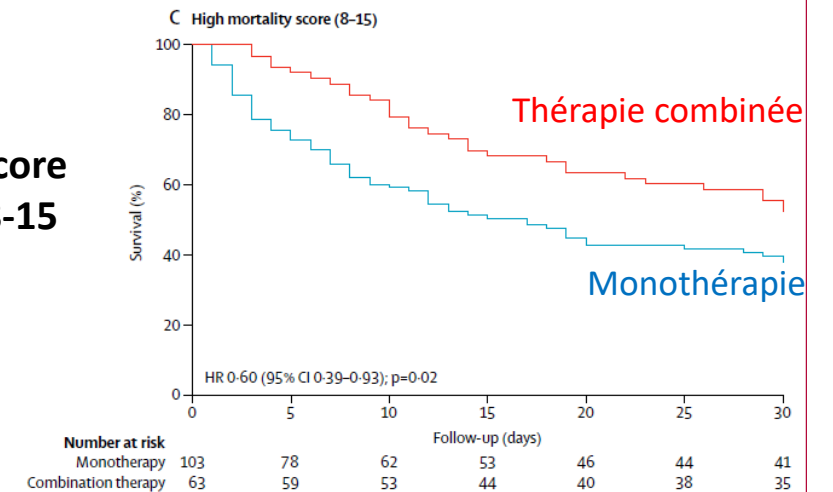
@ElenaSalamancaR

Pour les malades graves, préférer la bithérapie

Score 0-7



Score 8-15



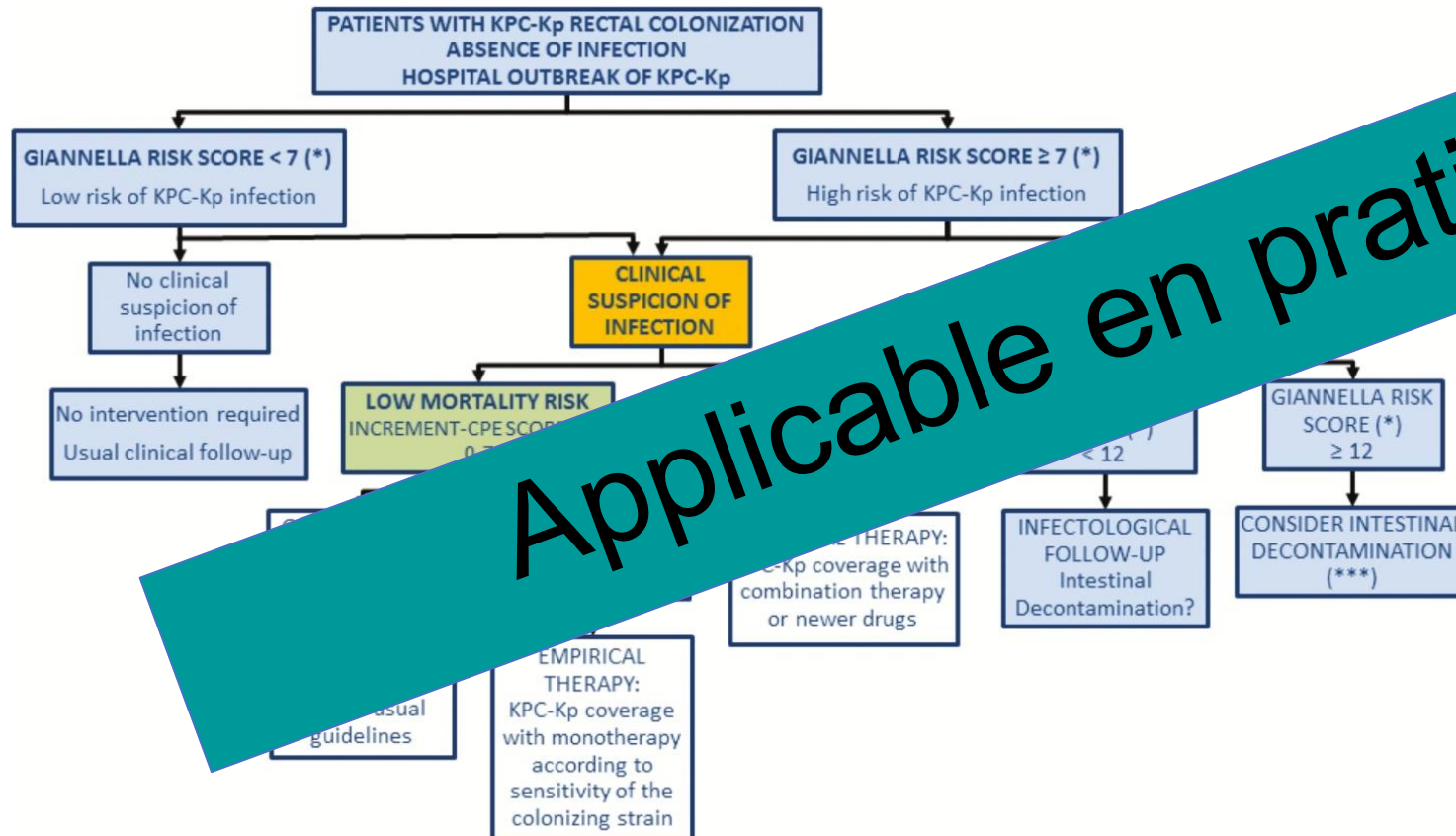
Et à l'échelle individuelle ?

Risks of Infection and Mortality Among Patients Colonized With *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase–Producing *K. pneumoniae*: Validation of Scores and Proposal for Management

2018

Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE



94 patients colonisés KPC-Kp
Combinaison de médicaments = risque

Increment-CPE score = risque de mortalité à 30 jours

44.7% of patients developed a KPC-Kp infection

Tenir compte de la colonisation pour les patients à haut risque :
(i) d'infection à BGN-RC (ii) de mortalité

Nouveaux outils microbiologiques?

REVIEW

Rationalizing antimicrobial therapy in the ICU: a narrative review



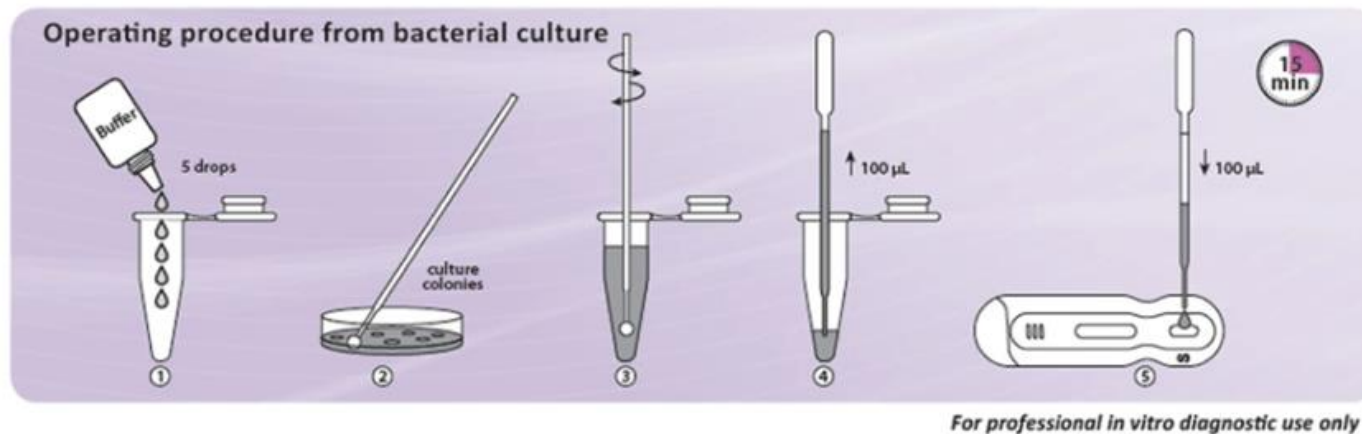
Jean-François Timsit^{1,2*}, Matteo Bassetti³, Olaf Cremer⁴, George Daikos⁵, Jan de Waele⁶, Andre Kallit⁷, Eric Kipnis⁸, Marin Kollef⁹, Kevin Laupland¹⁰, Jose-Artur Paiva¹¹, Jesús Rodríguez-Baño¹², Étienne Ruppé^{2,13}, Jorge Salluh¹⁴, Fabio Silvio Taccone¹⁵, Emmanuel Weiss^{16,17} and François Barbier¹⁸

Table 3 New diagnostic tools for bacterial infection in critically ill patients

Method	Based on	Available	Pros	Cons
Direct AST	Culture	Yes	Cheap Decreases TAT by 24 h	Lacks standardization Does not work for polymicrobial infection
Accelerate Pheno™	Culture	Yes	Faster than conventional methods Automatized 1 h for identification, 6–8 h for AST	Expensive Low throughput For positive blood cultures only
Lab automation	Culture	Yes	Real-time culturing decreasing TAT	Integration with stewardship Cost Exploitation of results outside working hours
Syndromic tests	PCR	Yes	Fast (TAT 1–8 h) Minimal hands-on time	Expensive Not exhaustive Minimal information on antibiotic resistance
Clinical metagenomics	NGS	In development	Exhaustive Potentially fast Host response	Experimental Interpretation of results Expensive

AST antimicrobial susceptibility testing, TAT turnaround time, NGS next-generation sequencing

Nouveaux outils microbiologiques : NG-Test® CARBA-5



detection and differentiation of the five most prevalent carbapenemases families (NDM, IMP, VIM, OXA-48 and KPC) and their most clinically relevant variants in less than 15 minutes from a bacterial colony.

Integrating rapid diagnostics in Gram-negative bloodstream infections of patients colonized by carbapenemase-producing Enterobacterales

G. Bianco*, M. Boattini, M. Iannaccone, L. Pastrone, A. Bondi, M. Peradotto, R. Cavallo, C. Costa

Microbiology and Virology Unit, University Hospital Città della Salute e della Scienza di Torino, Turin, Italy

Traitement probabiliste d'une infection bactérienne grave?

1-Raisonnement microbiologique et épidémiologique :

Colonisation à BHR ? Prise d'antibiotique antérieure ? Acquisition hospitalière ?

Nombre de sites colonisées ?

Quel prélèvement pousse ? Si hémoculture, en quel délai ?

Identification précoce au MALDI-TOF (J0) ?

Tests rapides d'identification du mécanisme de résistance ?



2-Rais

Sepsis

Terrain à risque : neutropénie $< 500/\text{mm}^3$

3-Raisonnement étiologique

Poumon : clinique, P/F, radio

Urines : clinique +/- ECBU

Abdominal : palpation abdo et bilan hépatique

Infections liées aux cathéters : inspection, palpation des bras

+/- hémoc différentielles si cathéter central

=> Traitement probabiliste orienté



OXA-48-like

Phénotype fréquent

	Ertapénème	Imipénème	Imipénème-relebactam	Méropénème	Méropénème-vaborbactam	Ceftazidime	Ceftazidime-avibactam	Céfotaxime / Ceftriaxone	Céfépime	Aztréonam
Résultat bruts	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S
	1	0,5	0,5	0,25	0,25	0,25	0,25	1	0,25	0,25
Interprétation	R	SFP*	–	SFP*	–	S	–	R	S	S



Sensible à posologie standard



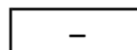
Sensible à forte posologie



Résistant



Un commentaire devrait préciser d'utiliser la molécule en association avec une autre molécule active.



Aucun apport de l'inhibiteur de β -lactamase sur ce mécanisme de résistance.
Ne pas tester ou ne pas rendre le résultat de l'association au clinicien.

Traitement probabiliste orienté : OXA-48-like

OXA-48-like + BLSE

Phénotype
fréquent

	Ertapénème	Imipénème	Imipénème-relebactam	Méropénème	Méropénème-vaborbactam	Ceftazidime	Ceftazidime-avibactam	Céfotaxime / Ceftriaxone	Céfépime	Aztréonam
Résultat bruts	R	S	S	S	S	R	S	R	R	R
	1	0,5	0,5	0,25	0,25	>32	0,5	>32	>32	>32
Interprétation	R	SFP*	—	SFP*	—	R	S	R	R	R

↑ ↑ ↑ ↑



Sensible à posologie standard



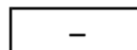
Sensible à forte posologie



Résistant



Un commentaire devrait préciser d'utiliser la molécule **en association** avec une autre molécule active.



Aucun apport de l'inhibiteur de β -lactamase sur ce mécanisme de résistance.
Ne pas tester ou ne pas rendre le résultat de l'association au clinicien.

D'après Laurent DORTET

Infectious Diseases Society of America 2023 Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections

Pranita D. Tamma,^{1,✉} Samuel L. Aitken,² Robert A. Bonomo,³ Amy J. Mathers,^{4,5} David van Duin,⁶ and Cornelius J. Clancy⁷

Question 3.7: What are the Preferred Antibiotics for the Treatment of Infections Outside of the Urinary Tract Caused by CRE if OXA-48–Like Production is Present?

Suggested Approach

Ceftazidime-avibactam is the preferred treatment option for OXA-48-like–producing infections. Cefiderocol is an alternative treatment option.

OXA-48-like

Phénotype fréquent

	Ertapénème	Imipénème	Imipénème-relebactam	Méropénème	Méropénème-vaborbactam	Ceftazidime	Ceftazidime-avibactam	Céfotaxime / Ceftriaxone	Céfépime	Aztréonam
Résultat bruts	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S
	1	0,5	0,5	0,25	0,25	0,25	0,25	1	0,25	0,25
Interprétation	R	SFP*	–	SFP*	–	S	–	R	S	S

↑ ↑ ↑ ↑ ↑ ↑

S Sensible à posologie standard SFP Sensible à forte posologie R Résistant

* Un commentaire devrait préciser d'utiliser la molécule en association avec une autre molécule active.

– Aucun apport de l'inhibiteur de β -lactamase sur ce mécanisme de résistance.
Ne pas tester ou ne pas rendre le résultat de l'association au clinicien.

Traitement probabiliste orienté : OXA-48-like

OXA-48-like + BLSE

Phénotype
fréquent

	Ertapénème	Imipénème	Imipénème-relebactam	Méropénème	Méropénème-vaborbactam	Ceftazidime	Ceftazidime-avibactam	Céfotaxime / Ceftriaxone	Céfépime	Aztréonam
Résultat bruts	R	S	S	S	S	R	S	R	R	R
	1	0,5	0,5	0,25	0,25	>32	0,5	>32	>32	>32
Interprétation	R	SFP*	—	SFP*	—	R	S	R	R	R

↑ ↑ ↑ ↑



Sensible à posologie standard



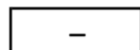
Sensible à forte posologie



Résistant



Un commentaire devrait préciser d'utiliser la molécule **en association** avec une autre molécule active.



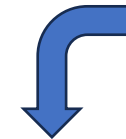
Aucun apport de l'inhibiteur de β -lactamase sur ce mécanisme de résistance.
Ne pas tester ou ne pas rendre le résultat de l'association au clinicien.

D'après Laurent DORTET

MBLs

Phénotype fréquent

	Ertapénème	Imipénème	Imipénème-relebactam	Méropénème	Méropénème-vaborbactam	Ceftazidime	Ceftazidime-avibactam	Céfotaxime / Ceftriaxone	Céfépime	Aztréonam
Résultat bruts	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S
	>32	8	8	16	16	>32	>32	>32	>32	0,25
Interprétation	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S



Sans BLSE



Sensible à posologie standard



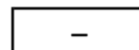
Sensible à forte posologie



Résistant



Un commentaire devrait préciser d'utiliser la molécule **en association** avec une autre molécule active.



Aucun apport de l'inhibiteur de β -lactamase sur ce mécanisme de résistance.
Ne pas tester ou ne pas rendre le résultat de l'association au clinicien.

D'après Laurent DORTET

MBLs

Phénotype fréquent

	Ertapénème	Imipénème	Imipénème-relebactam	Méropénème	Méropénème-vaborbactam	Ceftazidime	Ceftazidime-avibactam	Céfotaxime / Ceftriaxone	Céfépime	Aztréonam
Résultat bruts	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
	>32	8	8	16	16	>32	>32	>32	>32	>32
Interprétation	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R

si BLSE

Si BLSE les seules alternatives (β -lactamines) pouvant être testées sont:

- Céfidérocol
- Aztréonam + avibactam (aztréonam/ ceftazidime-avibactam)

S Sensible à posologie standard
 SFP Sensible à forte posologie
 R Résistant

* Un commentaire devrait préciser d'utiliser la molécule en association avec une autre molécule active.

— Aucun apport de l'inhibiteur de β -lactamase sur ce mécanisme de résistance.
 Ne pas tester ou ne pas rendre le résultat de l'association au clinicien.

D'après Laurent DORTET

Infectious Diseases Society of America 2024 Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections

Pranita D. Tamma,^{1,✉} Emily L. Heil,² Julie Ann Justo,³ Amy J. Mathers,⁴ Michael J. Satlin,⁵ and Robert A. Bonomo⁶

Question 3.6: What Are the Preferred Antibiotics for the Treatment of Infections Outside of the Urinary Tract Caused by CRE if NDM Production is Present?

Suggested Approach

Ceftazidime-avibactam in combination with aztreonam, or cefiderocol as monotherapy, are preferred treatment options for NDM and other metallo- β -lactamase–producing infections

Traitement probabiliste orienté : KPC

KPC

Phénotype
fréquent

	Ertapénème	Imipénème	Imipénème-relebactam	Méropénème	Méropénème-vaborbactam	Ceftazidime	Ceftazidime-avibactam	Céfotaxime / Ceftriaxone	Céfépime	Aztréonam
Résultat bruts	R	R	S	R	S	R	S	R	R	R
	>32	8	0,25	16	0,12	>32	0,25	>32	16	>32
Interprétation	R	R	S	R	S	R	S	R	R	R



Sensible à posologie standard



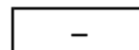
Sensible à forte posologie



Résistant



Un commentaire devrait préciser d'utiliser la molécule **en association** avec une autre molécule active.



Aucun apport de l'inhibiteur de β -lactamase sur ce mécanisme de résistance.
Ne pas tester ou ne pas rendre le résultat de l'association au clinicien.

D'après Laurent DORTET

Infectious Diseases Society of America 2024 Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections

Pranita D. Tamma,^{1,✉} Emily L. Heil,² Julie Ann Justo,³ Amy J. Mathers,⁴ Michael J. Satlin,⁵ and Robert A. Bonomo⁶

Question 3.7: What are the Preferred Antibiotics for the Treatment of Infections Outside of the Urinary Tract Caused by CRE if OXA-48–Like Production is Present?

Suggested Approach

Ceftazidime-avibactam is the preferred treatment option for OXA-48-like–producing infections. Cefiderocol is an alternative treatment option.

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

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		
IMIPENEME (CMI)				
MEROPENEME	S	R		
MEROPENEME CMI				R > 16
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 ??

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		
		R		
		R		
LEVOFLOXACINE		SFP	R	
CIPROFLOXACINE	R	R	SFP	
COLISTINE (CMI)				S <= 0.50
AZTREONAM CMI				R > 32
FOSFOMYCINE (CMI)				S 32
CEFIDEROCOL (CMI)				R 4
MEROPENEM VABORBACTAM (CMI)				R > 16

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

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

CAS CLINIQUE 4



- 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*



Quelle antibiothérapie ?

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

Ciprofloxacin	Résistant
Lévofloxacin	Résistant

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

Impact de la résistance sur la mortalité

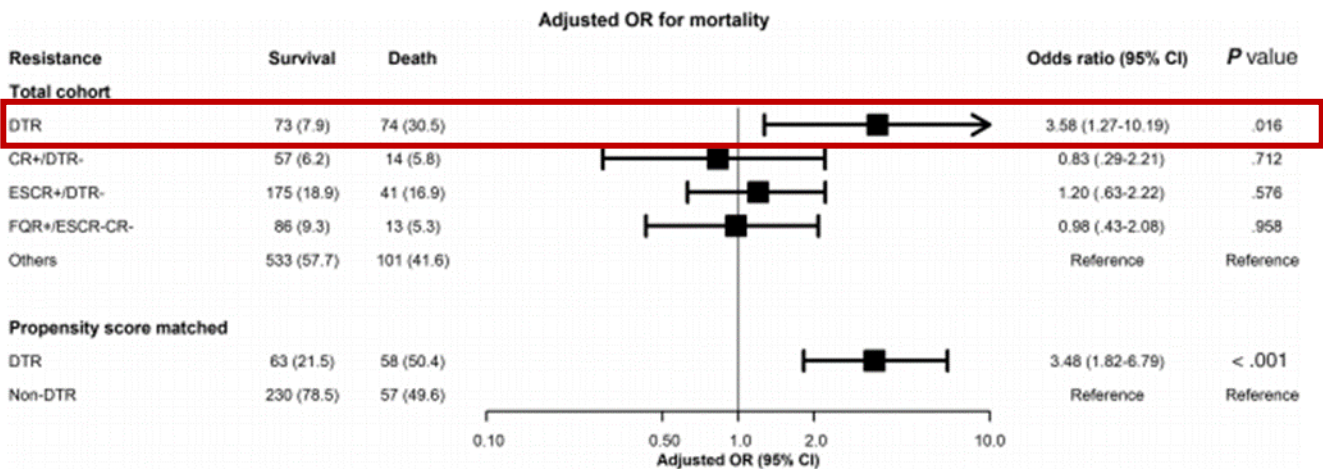
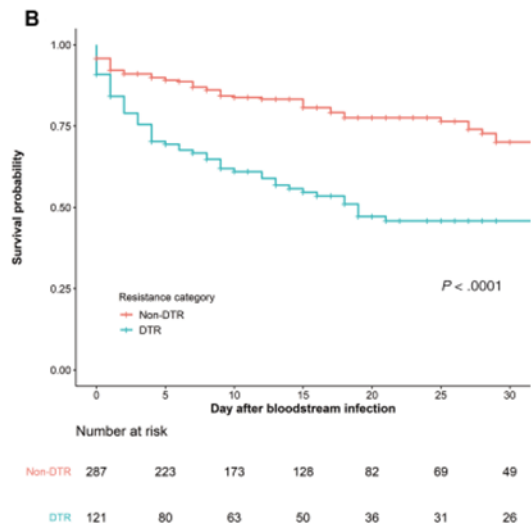
Clinical Infectious Diseases
MAJOR ARTICLE



2021

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

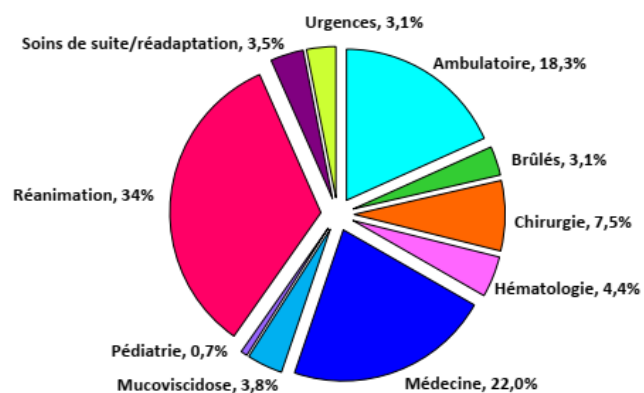
Kyungmin Huh,^{1,2} Doo Ryeon Chung,^{1,2} Young Eun Ha,³ Jae-Hoon Ko,¹ Si-Ho Kim,¹ Min-Ji Kim,⁴ Hee Jae Huh,⁵ Nam Yong Lee,⁵ Sun Young Cho,¹ Cheol-In Kang,¹ Kyong Ran Peck,¹ and Jae-Hoon Song^{1,2}; for the Korean Antimicrobial Resistance Surveillance Network (KARS-Net) Investigators^a



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

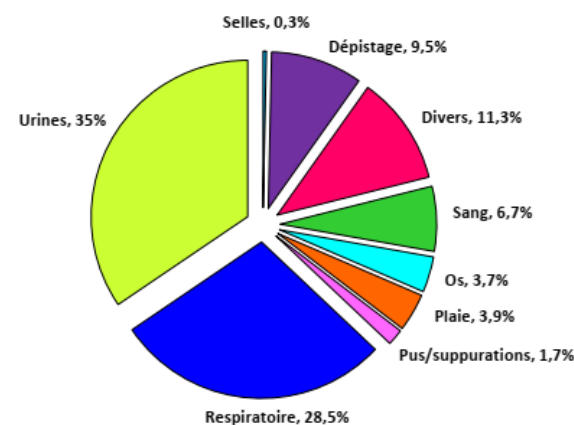
Pseudomonas: épidémiologie

A

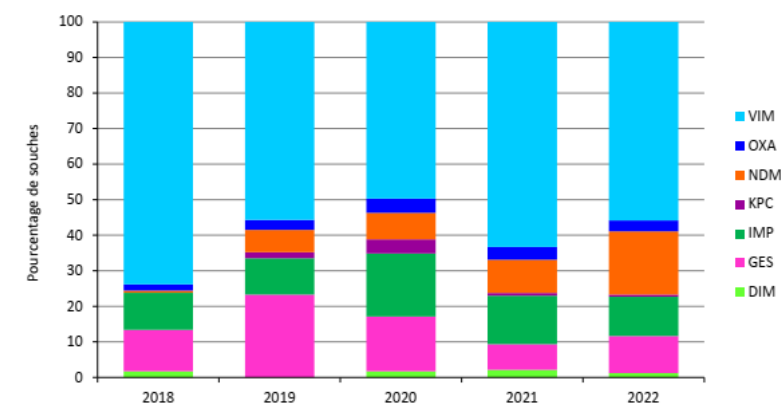


Unité de soins dans lesquelles les souches de *Pseudomonas* ont été isolées en 2022

A



Nature des prélèvements dans lesquels les souches de *Pseudomonas* ont été isolées en 2022



Principales carbapénémases identifiées chez *Pseudomonas aeruginosa* sur la période 2018-2022

Pseudomonas aeruginosa: résistance

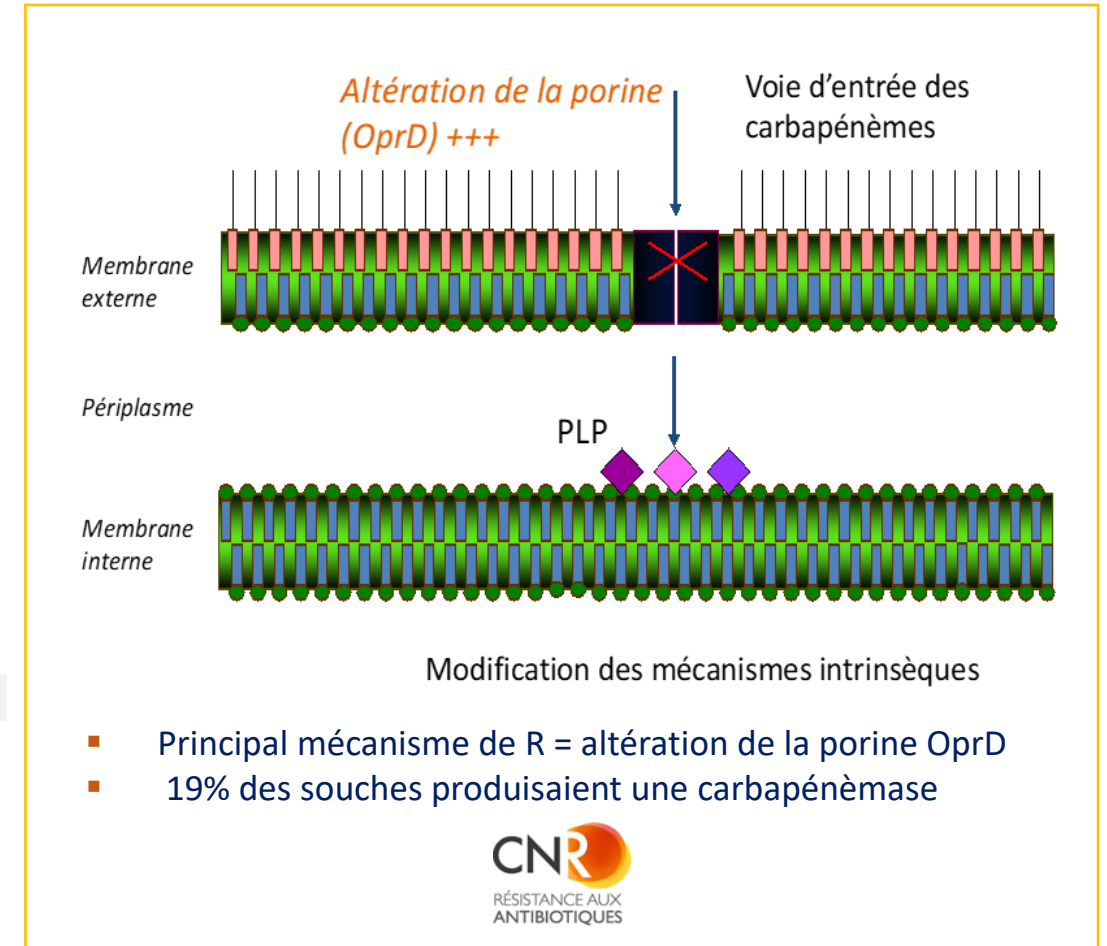
I	<i>Pénicillines</i>	Ticarcilline-clavulanate Pipéracilline-tazobactam
II	<i>3^{ème} génération céphalosporines</i>	Ceftazidime Céfépime
III	<i>Monobactams</i>	Aztréonam
IV	<i>Carbapénèmes</i>	Imipénème Méropénème Doripénème
V	<i>Fluoroquinolones</i>	Ciprofloxacine Lévofloxacine
VI	<i>Aminoglycosides</i>	Amikacine Gentamicine Nétilmicine Tobramycine
VII	<i>Polymyxines</i>	Colistine/polymyxine B
VIII	<i>Autres</i>	Fosfomycine

MDR: I or R ≥ 3 groupes

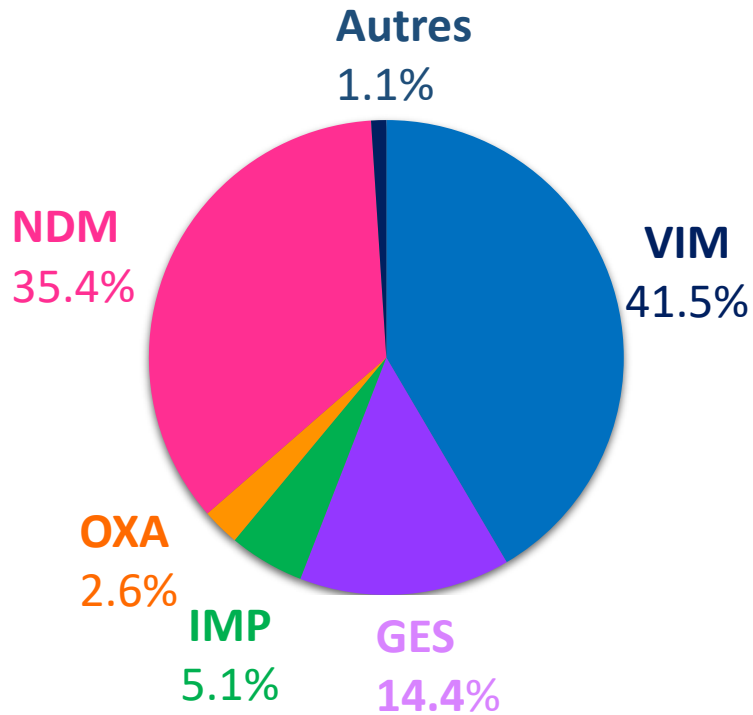
XDR: I or R ≥ 6 groupes

PDR: I or R à tout

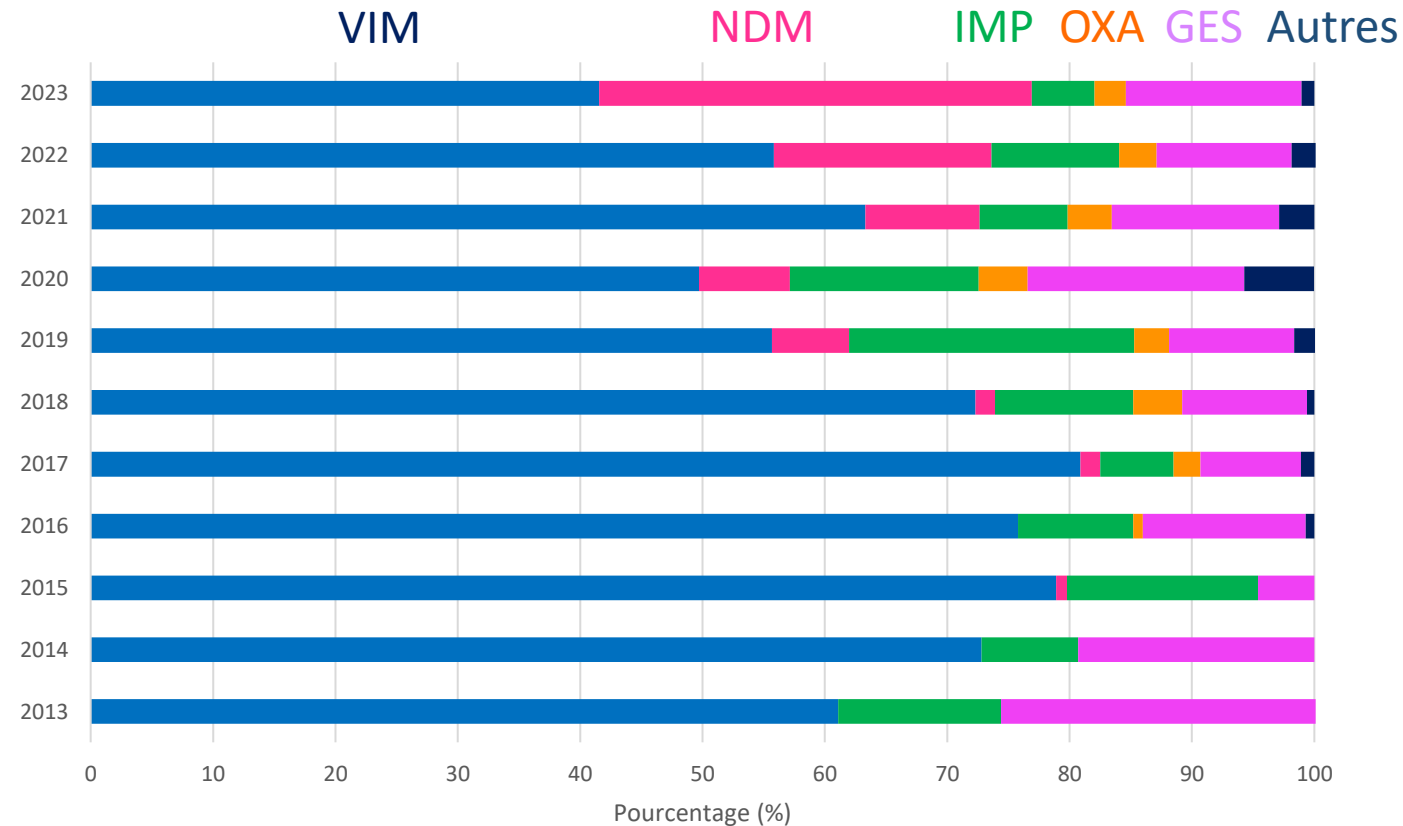
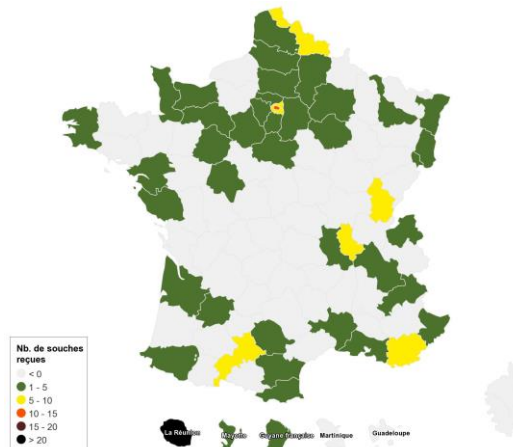
Magiorakos AP et al. CMI 2012, 18:268



Carbapénèmases en 2023 chez *P. aeruginosa* en France



n= 221 souches



Forte progression des carbapénèmases NDM-1

Facteurs de risque de DTR-PA



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

Bassetti, *Curr Opin Infect Dis* 2018



Bien que l'enzyme VIM-2 reste majoritaire, la proportion des souches productrices de l'enzyme NDM est en nette augmentation depuis 2018 (6,2% en 2019 *versus* 17,8% en 2022) ([Figure 40](#) et [Figure 41](#)). Ainsi, en 2022, 34,5% des souches productrices de NDM-1 provenaient d'établissements de santé situés dans l'océan Indien et 65,5% provenaient de métropole. Une notion de voyage à l'étranger (Bulgarie, Côte d'Ivoire, Inde, Kenya, Maroc, Ukraine) était rapportée pour 52,6% des souches.



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)



Carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* (CRPA)

Recommendations on the choice of antibiotic treatment for CRPA

In patients with severe infections due to difficult to treat CRPA, we suggest therapy with ceftolozane-tazobactam if active *in vitro*. 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 *in vitro* active antibiotics on an individual basis and according to the source of infection.

Good practice statement

Expert opinion

Recommendations on combination therapy for CRPA

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 *in vitro* 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 *in vitro*, on an individual basis and according to the source of infection.

Good practice statement

Expert opinion



Infectious Diseases Society of America 2024 Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections

Pranita D. Tamma,^{1,2} Emily L. Heil,² Julie Ann Justo,³ Amy J. Mathers,⁴ Michael J. Satlin,⁵ and Robert A. Bonomo⁶

Question 4.1: What Are Preferred Antibiotics for the Treatment of Infections Caused by MDR *P. aeruginosa*?

Suggested approach: When *P. aeruginosa* isolates test susceptible to both traditional non-carbapenem β -lactam agents (ie, piperacillin-tazobactam, ceftazidime, cefepime, aztreonam) and carbapenems, the former are preferred over carbapenem therapy. For infections caused by *P. aeruginosa* isolates not susceptible to any carbapenem agent but susceptible to traditional β -lactams, the administration of a traditional non-carbapenem β -lactam as high-dose extended-infusion therapy is suggested. For critically ill patients or those with poor source control with *P. aeruginosa* isolates resistant to carbapenems but susceptible to traditional β -lactams, use of newer β -lactam agents to which *P. aeruginosa* test susceptible (eg, ceftolozane-tazobactam, ceftazidime-avibactam, imipenem-cilastatin-relebactam) is also a reasonable treatment approach.

Rationale

In general, when a *P. aeruginosa* isolate tests susceptible to traditional β -lactam agents (ie, piperacillin-tazobactam, ceftazidime, cefepime, aztreonam), fluoroquinolones (ie, ciprofloxacin, levofloxacin), or carbapenems, the panel prefers an agent from the former 2 groups be prescribed over carbapenem therapy in an attempt to preserve the activity of carbapenems for future, increasingly drug-resistant infections.

Comparative effectiveness studies to guide treatment decisions for infections caused by *P. aeruginosa* resistant to carbapenems but susceptible to traditional non-carbapenem β -lactams are not available. If the isolate is susceptible to a traditional non-carbapenem β -lactam (eg, cefepime), the panel's preferred approach is to administer the non-carbapenem agent as high-dose extended-infusion therapy (eg, cefepime 2 g IV every 8 hours, infused over at least 3 hours) [401] (Table 1).

An alternative approach is to administer a newer β -lactam agent (eg, ceftolozane-tazobactam, ceftazidime-avibactam, imipenem-cilastatin-relebactam). This approach is considered an alternative option to preserve the effectiveness of newer β -lactams for future, increasingly AMR infections. However, for critically ill patients or those with poor source control, use of newer β -lactams for *P. aeruginosa* infections resistant to carbapenems but susceptible to traditional non-carbapenem β -lactams is a reasonable consideration. Regardless of the antibiotic agent administered, patients infected with *P. aeruginosa* should be closely monitored to ensure clinical improvement as *P. aeruginosa* exhibits an impressive capacity to iteratively express additional resistance mechanisms while exposed to antibiotic therapy. As an example, an analysis of 767 episodes of *P. aeruginosa* bacteremia identified the emergence of resistance to traditional β -lactam agents within 30 days with the following likelihood: piperacillin-tazobactam (8%), ceftazidime (12%), meropenem (14%), and imipenem (27%) [402]. Clinicians are advised to request repeat AST of subsequent clinical MDR *P. aeruginosa* isolates obtained from the same patient to monitor for the development of resistance.



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, Céfidérol et Ceftazidime-avibactam.
- En l'absence d'autre alternative, Colimycine, Aminosides ou Fosfomycine peuvent être discutées sur avis spécialisé

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, choisis parmi ceux actifs in-vitro, est de bonne pratique clinique, pour des considérations de politique de bon usage des antibiotiques.

Antibiothérapie

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

Ryan K Shields, Lilian M Abbo, Renee Ackley, Samuel L Aitken, Benjamin Albrecht, Ahmed Babiker, Rachel Burgoon, Renzo Cifuentes, Kimberly C Claeys, Brooke N Curry, Kathryn E DeSear, Jason C Gallagher, Esther Y Golnabi, Alan E Gross, Jonathan Hand, Emily L Heil, Krutika M Hornback, Keith S Kaye, Trieu-Vi Khuu, Megan E Klatt, Ellen G Kline, Ryan C Kubat, Wesley D Kufel, Jae Hyoung Lee, Alexander J Lepak, Ahmi Lim, Justin M Ludwig, Conan Macdougall, Anjali Majumdar, Amy J Mathers, Erin K McCreary, William R Miller, Marguerite L Monogue, W Justin Moore, Shannon Olson, Jessica Oxer, Jeffrey C Pearson, Christine Pham, Paulette Pinargote, Christopher Polk, Michael J Satlin, Sarah W Satola, Sunish Shah, Pranita D Tamma, Truc T Tran, David van Duin, Mollie VanNatta, Ana Vega, Veena Venugopalan, Michael P Veve, Walaiporn Wangchinda, Lucy S Witt, Janet Y Wu, Jason M Pogue, on behalf of the PRECEDENT Network*

- Etude rétrospective
- 420 patients inclus, Janv 2016- Dec 2023, 28 centres
- Comparer efficacité à J30 de C/T vs C/A
- 83% de PNP et 17% de bactériémie
- 80 % en ICU, 70% I/V, 40% amines
- Succès clinique : C/T 61% (128/210) vs 52% C/A (109/210), $p = 0,05$

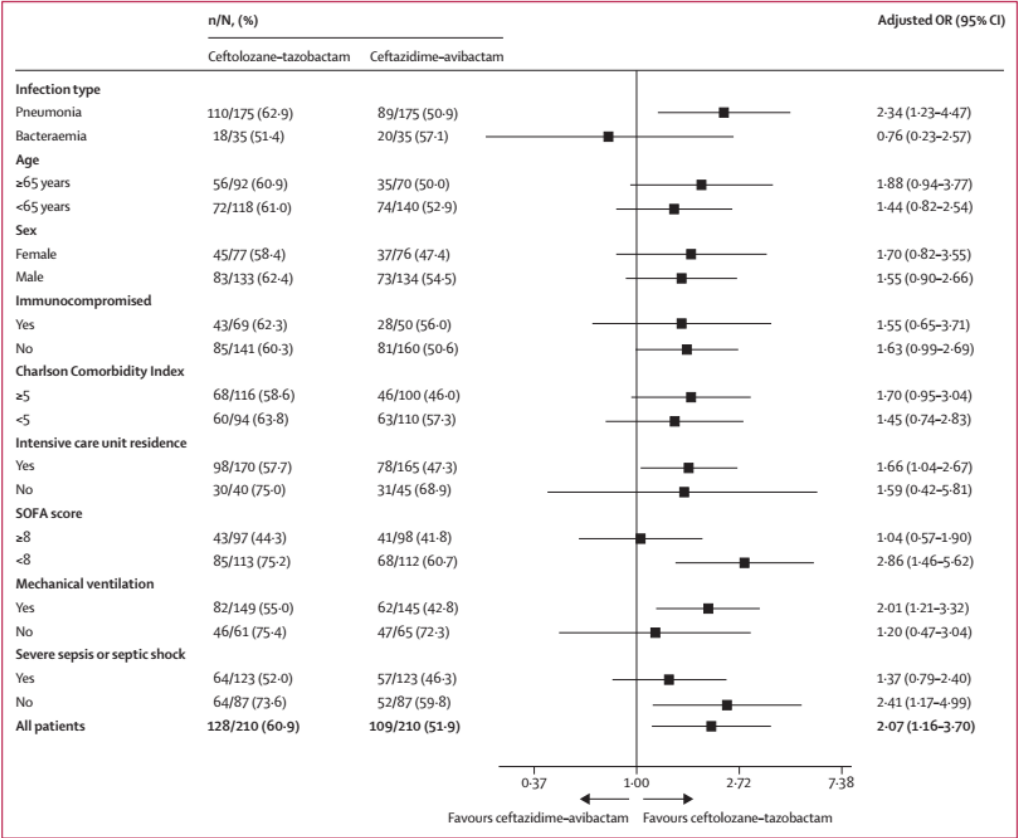


Figure 1: Forest plot for the primary outcome of clinical success across key subgroups. Adjusted ORs were calculated after controlling for age (≥65 years or <65 years), immunocompromising condition, infection site, suboptimal dosing, SOFA score (≥8 or <8), Charlson Comorbidity Index (≥5 or <5), time to treatment initiation (>72 h or ≤72 h), concomitant infections, prolonged infusions, and receipt of renal replacement therapy using conditional logistic regression analyses for each subgroup. Logistic regression analyses were conducted using unpaired data for subgroup analyses; paired data were used for the analysis overall and in the pneumonia subgroup. OR=odds ratio. SOFA=Sequential Organ Failure Assessment.

Mono ou bithérapie

Infectious Diseases Society of America 2024 Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections

Pranita D. Tamma,^{1,6} Emily L. Heil,² Julie Ann Justo,³ Amy J. Mathers,⁴ Michael J. Satlin,⁵ and Robert A. Bonomo⁶

Question 4.8: What Is the Role of Combination Antibiotic Therapy for the Treatment of Infections Caused by DTR *P. aeruginosa*?

Suggested approach: Combination antibiotic therapy is not suggested for infections caused by DTR *P. aeruginosa* if susceptibility to ceftolozane-tazobactam, ceftazidime-avibactam, imipenem-cilastatin-relebactam, or cefiderocol has been confirmed.

Rationale

Although empiric combination antibiotic therapy (eg, the addition of tobramycin to a β -lactam agent) to broaden the likelihood of at least 1 active agent for patients at risk for DTR

P. aeruginosa infections is reasonable, data do not indicate that continued combination therapy—once the β -lactam agent has demonstrated in vitro activity—offers any additional benefit over monotherapy with the β -lactam antibiotic [379]. Rather, the continued use of a second agent increases the likelihood of antibiotic-associated adverse events [379]. Additionally, clinical data indicating that combination therapy prevents the emergence of resistance are lacking.

If no β -lactam agent demonstrates activity against DTR *P. aeruginosa*, tobramycin (if susceptibility is demonstrated) can be considered in combination with either ceftolozane-tazobactam, ceftazidime-avibactam, imipenem-cilastatin-relebactam, or cefiderocol, preferentially selecting the β -lactam agent for which the MIC is closest to its susceptibility breakpoint. For example, if ceftolozane-tazobactam and ceftazidime-avibactam MICs against a DTR *P. aeruginosa* isolate are both $>128/4$ $\mu\text{g/mL}$ (highly resistant) and the imipenem-cilastatin-relebactam MIC is $4/4$ $\mu\text{g/mL}$ (intermediate category), imipenem-cilastatin-relebactam in combination with tobramycin is favored. Data are lacking demonstrating a benefit to this approach and it should be considered as a last resort. This approach is suggested as it may increase the likelihood that at least 1 active agent is being included in the treatment regimen.

If tobramycin does not test susceptible, polymyxin B can be considered in combination with a newer β -lactam. Polymyxin B is preferred over colistin for infections outside the urinary tract because it is not administered as a prodrug and therefore can achieve more reliable plasma concentrations than colistin and it has a potentially reduced risk of nephrotoxicity, although limitations across studies preclude accurate determination of the differential risk of nephrotoxicity [502–507].

Mono ou bithérapie: en empirique?

Pseudomonas aeruginosa Bloodstream Infection: Importance of Appropriate Initial Antimicrobial Treatment

Scott T. Micek,¹ Ann E. Lloyd,¹ David J. Ritchie,^{1,2} Richard M. Reichley,³
Victoria J. Fraser,⁴ and Marin H. Kollef^{5*}

2005

Etude rétrospective de cohorte américaine

-Inclusion : 6 ans: 1997-2002

-305 patients ayant une bactériémie à *P. aeruginosa*

-Mortalité hospitalière 21%

-Mortalité plus élevée en cas d'antibiothérapie initiale inadaptée : 30,7% vs 17,8%, $p=0,018$

-Antibiothérapie adaptée plus fréquente en cas de bithérapie que monothérapie: 79,4% vs 65,5%; $p=0,011$

TABLE 5. Multivariate analysis of independent risk factors for hospital mortality^a

Predictor	Adjusted odds ratio	95% CI	P value
Inappropriate initial anti-microbial treatment	2.04	1.42–2.92	0.048
Respiratory failure	5.18	3.30–8.13	<0.001
Circulatory shock	4.00	2.71–5.91	<0.001

Mono ou bithérapie: après documentation?

Effectiveness of Combination Antimicrobial Therapy for *Pseudomonas aeruginosa* Bacteremia

Eric Chamot,^{1†} Emmanuelle Boffi El Amari,² Peter Rohner,³ and Christian Van Delden^{4*}

Institute of Social and Preventive Medicine¹ and Department of Microbiology and Genetics,⁴ University of Geneva, and
Department of Medicine² and Laboratory of Clinical Microbiology,³ University Hospital Geneva, Geneva, Switzerland

2003

Etude rétrospective

-115 bactériémies à *Pseudomonas aeruginosa*

-Période d'inclusion: 1988-1998

-Résultats:

Amélioration

- ✓ Survie à J30 si ATB adéquat vs inadéquat
- ✓ Bithérapie initiale vs monothérapie adaptée
- ✓ Après obtention de l'antibiogramme (J3-J5): pas d'avantage à la bithérapie

TABLE 5. Results of a stratified Cox proportional hazard model describing independent relations between both empirical and definitive antimicrobial therapy and risk of death during late follow-up^a

Characteristic	Hazard ratio	95% CI	P value
Empirical antimicrobial therapy			
Adequate combination therapy	1.0		
Adequate monotherapy	3.7	1.0–14.1	0.05
Inadequate therapy	5.0	1.2–20.4	0.02
Definitive antimicrobial therapy			
Adequate combination therapy	1.0		
Adequate monotherapy	0.70	0.30–1.7	0.42
Inadequate therapy	2.6	1.1–6.7	0.04
Hospitalization on the surgical intensive care unit			
No	1.0		
Yes	3.2	1.2–8.9	0.02
Bacteremia of urinary or vascular origin			
No	1.0		
Yes	0.21	0.05–0.94	0.04

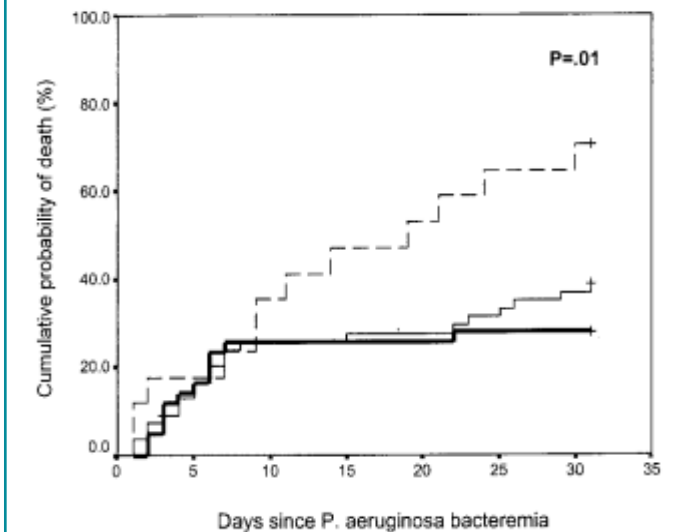


FIG. 1. Cumulative risk of death for patients who received adequate empirical combination therapy (bold solid line), adequate empirical monotherapy (narrow solid line), and inadequate empirical therapy (broken line).

Mono ou bithérapie: après documentation?

<i>Pseudomonas aeruginosa</i> CMI (mg/l)		
Ticarcilline	Résistant	
Ticarcilline + Ac.clavulanique	Résistant	
Pipéracilline	Résistant	
Pipéracilline + Tazobactam	Résistant	
Ceftriaxone	Résistant	
Ceftazidime	Résistant	
Ceftazidime + Avibactam	Résistant	> 256
Céfépime	Résistant	
Aztréonam	Résistant	
Imipénème	Résistant	
Méropénème	Résistant	
Tobramycine	Résistant	
Gentamicine	Résistant	
Amikacine	Résistant	
Ciprofloxacine	Résistant	
Lévofloxacine	Résistant	
Ceftazidime + Avibactam (Etest)	Résistant	> 256
Ceftolozane + Tazobactam (Etest)	Résistant	> 256
Céfiderocol (Etest)	Résistant	4
Fosfomycine (Etest)	Résistant	> 1024
Colistine	Sensible	1

Pas toujours possible !

Quand faire une bithérapie?

- **En traitement probabiliste**
- **En traitement documenté**
 - ✓ terrains particuliers
 - ✓ choc septique
 - ✓ foyer non accessible au drainage ou éviction de la source
 - ✓ matériel étranger, biofilm
 - ✓ CMI élevées , inoculum important



Dose des anti-infectieux

Clinical Infectious Diseases

IDSA GUIDELINES



Infectious Diseases Society of America 2024 Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections

Pranita D. Tamma,^{1,9} Emily L. Heit,² Julie Ann Justo,³ Amy J. Mathers,⁴ Michael J. Satlin,⁵ and Robert A. Bonomo⁶



Table 1. Suggested Dosing of Antibiotics for the Treatment of Antimicrobial-resistant Infections in Adults, Assuming Normal Renal and Hepatic function ^{a,b}	
Amikacin	Uncomplicated cystitis: 15 mg/kg IV as a single dose Pyelonephritis or complicated urinary tract infections: 15 mg/kg IV once; subsequent doses and dosing interval based on pharmacokinetic evaluation Additional information in Supplementary Material .
Ampicillin-sulbactam	Administer a total daily dose of 9 grams of sulbactam via 1 of the following regimens: 9 grams of ampicillin-sulbactam (6 grams ampicillin, 3 grams sulbactam) IV every 8 h, infused over 4 h OR 27 grams of ampicillin-sulbactam (18 grams ampicillin, 9 grams sulbactam) IV as a continuous infusion over 24 h Additional information in Supplementary Material .
Cefepime	Uncomplicated cystitis: 1 gram IV every 8 h, infused over 30 min All other infections: 2 grams IV every 8 h, infused over 3 h
Cefiderocol	2 grams IV every 8 h, infused over 3 h CrCL ≥ 120 mL/min: 2 grams IV every 6 h, infused over 3 h
Ceftazidime-avibactam	2.5 grams IV every 8 h, infused over 3 h
Ceftazidime-avibactam PLUS aztreonam	Ceftazidime-avibactam: 2.5 grams IV every 8 h, infused over 3 h PLUS (administered simultaneously via Y-site administration) Aztreonam: 2 grams IV every 8 h, infused over 3 h Additional information in Supplementary Material .
Ceftolozane-tazobactam	Uncomplicated Cystitis: 1.5 grams IV every 8 h, infused over 1 h All other infections: 3 grams IV every 8 h, infused over 3 h
Ciprofloxacin	Uncomplicated cystitis: 400 milligrams IV every 12 h or 500 milligrams PO every 12 h All other infections: 400 milligrams IV every 8 h OR 750 milligrams PO every 12 h
Colistin	Refer to international consensus guidelines on polymyxins (Tsuji BT, et al Pharmacotherapy. 2019; 39:10–39).
Eravacycline	1 mg/kg per dose IV every 12 h
Ertapenem	1 gram IV every 24 h, infused over 30 min Additional information in Supplementary Material .
Fosfomycin	Uncomplicated cystitis: 3 grams PO as a single dose
Gentamicin	Uncomplicated cystitis: 5 mg/kg IV as a single dose Pyelonephritis or complicated urinary tract infections: 7 mg/kg IV once; subsequent doses and dosing interval based on pharmacokinetic evaluation Additional information in Supplementary Material .
Imipenem-cilastatin	Uncomplicated cystitis: 500 mg IV every 6 h, infused over 30 min All other infections: 500 mg IV every 6 h, infused over 3 h (if feasible) Additional information in Supplementary Material .
Imipenem-cilastatin-relebactam	1.25 grams IV every 6 h, infused over 30 min Additional information in Supplementary Material .
Levofloxacin	All infections: 750 milligrams IV/PO every 24 h
Meropenem	Uncomplicated cystitis: 1 grams IV every 8 h, infused over 30 min All other infections: 2 grams IV every 8 h, infused over 3 h (if feasible) Additional information in Supplementary Material .
Meropenem-vaborbactam	4 grams IV every 8 h, infused over 3 h
Minocycline	200 milligrams IV/PO every 12 h
Nitrofurantoin	Macrocrystal/monohydrate (Macrobid®): 100 mg PO every 12 h Oral suspension: 50 milligrams PO every 6 h
Plazomicin	Uncomplicated cystitis: 15 mg/kg IV as a single dose Pyelonephritis or complicated urinary tract infections: 15 mg/kg IV once; subsequent doses and dosing interval based on pharmacokinetic evaluation Additional information in Supplementary Material .
Polymyxin B	Refer to international consensus guidelines on polymyxins (Tsuji BT, et al Pharmacotherapy. 2019;39:10–39).
Sulbactam-durlobactam	Sulbactam 1 gram/durlobactam 1 gram (2 grams total) IV every 6 h, infused over 3 h CrCL ≥ 130 mL/min: Sulbactam 1 gram/durlobactam 1 gram (2 grams total) IV every 4 h, infused over 3 h Additional information in Supplementary Material .
Tigecycline	200 mg IV as a single dose, then 100 mg IV every 12 h
Tobramycin	Uncomplicated cystitis: 5 mg/kg and the AST profile of the pathogen, IV as a single dose Pyelonephritis or complicated urinary tract infections: 7 mg/kg IV once; subsequent doses and dosing interval based on pharmacokinetic evaluation Additional information in Supplementary Material .
Trimethoprim-sulfamethoxazole	Uncomplicated cystitis: 160 mg (trimethoprim component) IV/PO every 12 h Other infections: 10–15 mg/kg/day (trimethoprim component) IV/PO divided every 8 to 12 h Additional information in Supplementary Material .

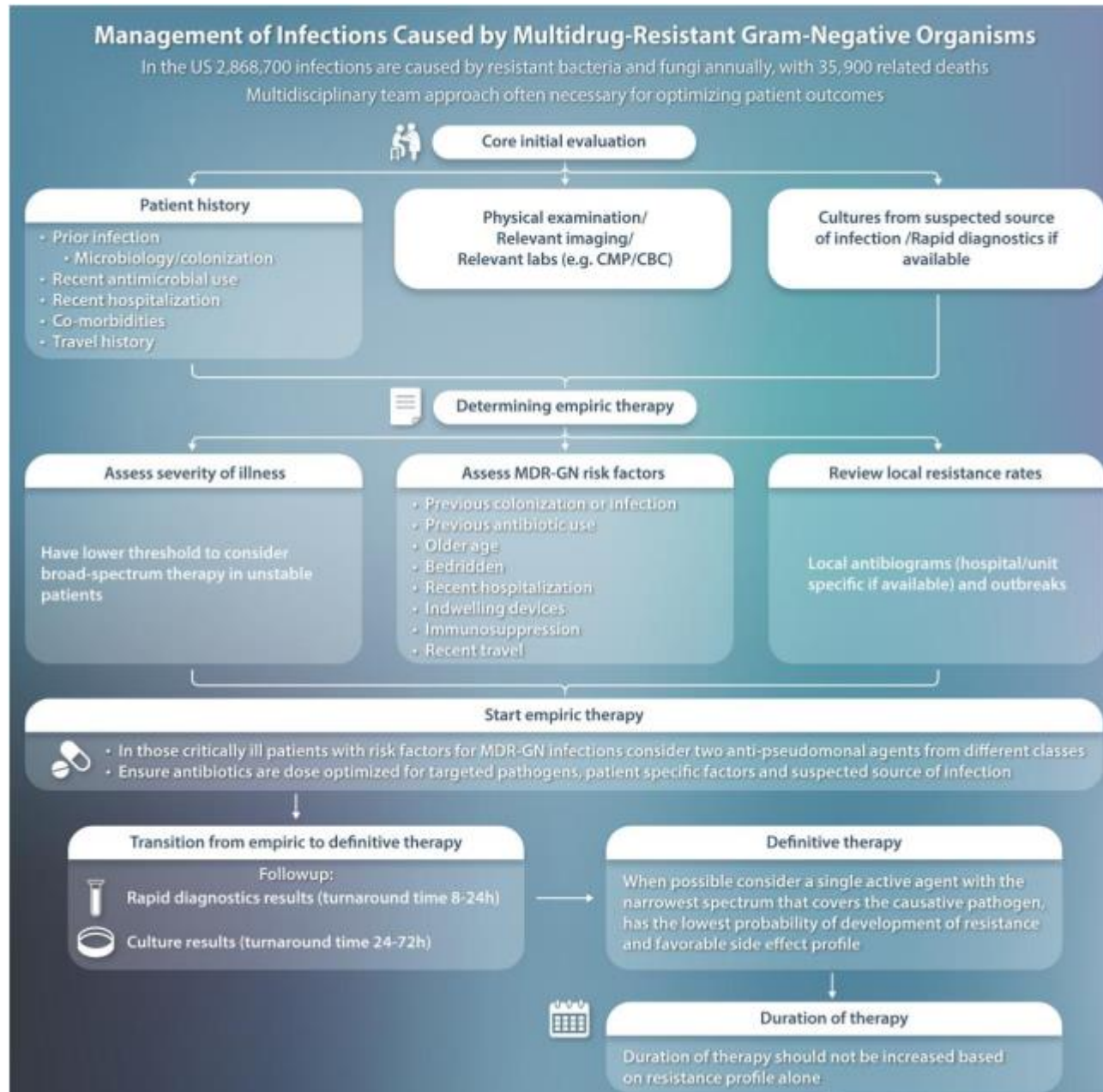
Treatment of infections caused by multi-drug-resistant Gram-negative bacilli: A practical approach by the Italian (SIMIT) and French (SPILF) Societies of Infectious Diseases

Marianna Meschiari^a, Antoine Asquier-Khati^b, Giusy Tiseo^c, David Luque-Paz^d, Rita Murri^e, David Bouteille^b, Marco Falcone^c, Cristina Mussini^a, Pierre Tattevin^{d,*}, on behalf of the Italian Society of Infectious and Tropical Diseases (SIMIT), and the French Society of Infectious Diseases (SPILF)



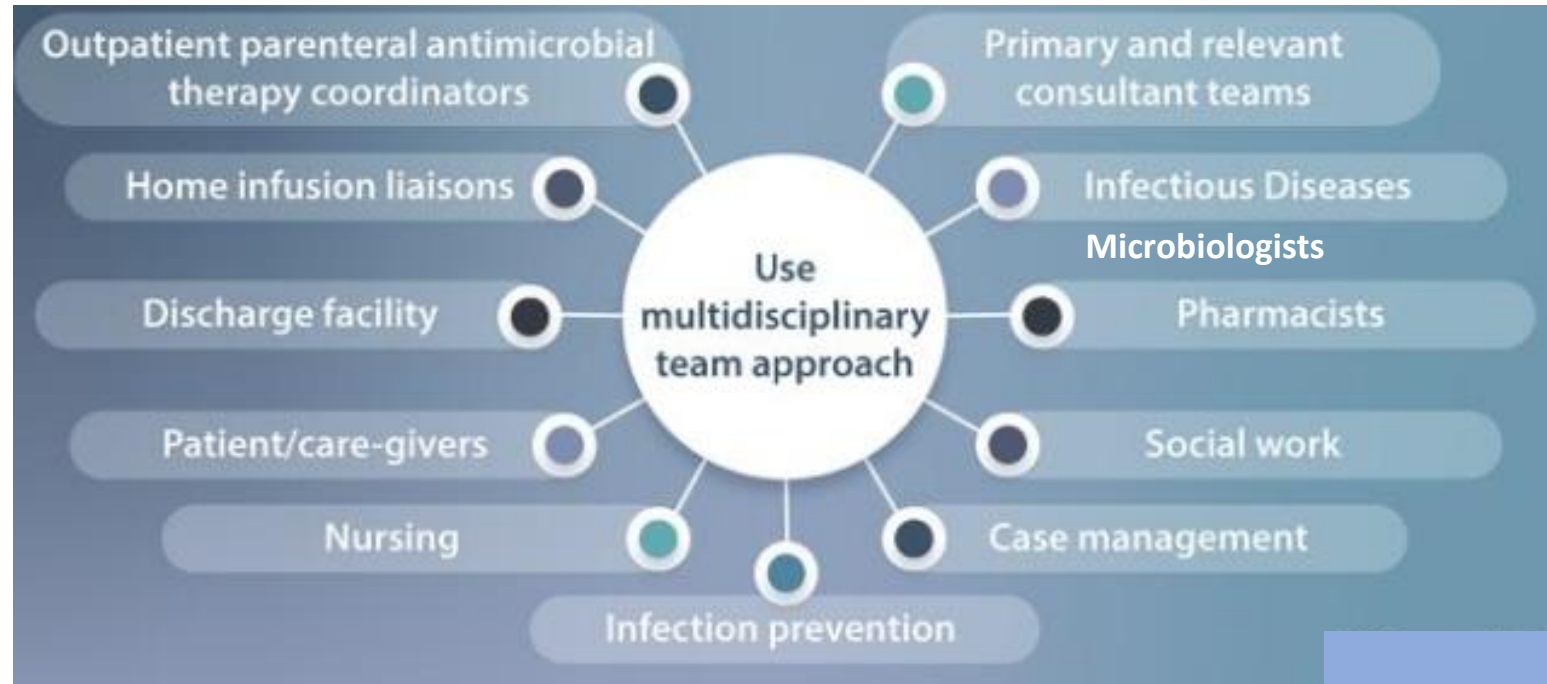
2024

Pneumonia.		
Pathogens	ESCMID recommendations	Comments and practical approach
Ventilator-associated pneumonia caused by AmpC-producing Enterobacterales	No specific recommendations for AmpC-producing Enterobacterales pneumonia For 3GCephRE infections: piperacillin-tazobactam or quinolones for non-severe infections; carbapenems for severe infections	Cefepime as first-line treatment Cefepime as monotherapy when MIC ≤ 2 mg/L Higher mortality was only found in ESBL-producing Enterobacterales infections with high cefepime MIC For AmpC-producing Enterobacterales infections, cefepime performed at least as well as comparators in observational studies, including in ICUs
Severe pneumonia caused by difficult-to-treat resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> with resistance to ceftolozane-tazobactam	No recommendation in case of ceftolozane-tazobactam resistance Lack of evidence for imipenem-relebactam, ceftiderocol and ceftazidime-avibactam use No clear recommendation for combination therapy	Combination therapy: at least one in-vitro active agent + aerosolized antibiotics If susceptible: imipenem-relebactam or ceftazidime-avibactam For MBL: ceftiderocol in combination regimen with in-vitro active partner, such as fosfomycin Systematic use of aerosolized colistin or tobramycin therapy: favourable PK/PD profile, improved microbiological outcomes, good tolerability
ESCMID, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; 3GCephRE, third-generation cephalosporin-resistant Enterobacterales; MBL, metallo- β -lactamases; ESBL, extended-spectrum beta-lactamase; ICU, intensive care unit; PK/PD, pharmacokinetic/pharmacodynamic; MIC, minimum inhibitory concentration.		



State of the Management of Infections Caused by Multidrug-Resistant Gram-Negative Organisms

Arsheena Yassin,¹ Mariya Huralaska,² Jason M. Pogue,^{3,4} Deepali Dixit,^{1,5} Robert G. Sawyer,⁶ and Keith S. Kaye^{2,6}



Conclusion

Multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections

Nenad Macesic, Anne-Catrin Uhlemann, Anton Y Peleg

Active Variable Not recommended		Enterobacterales					Lactose non-fermenting organisms	
	Typical dosing regimen for serious infections ^{11,110,111}	Extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacterales	AmpC β -lactamase-producing Enterobacterales	Ambler class A carbapenemases (eg, KPC and IMI)	Metallo- β -lactamases (eg, NDM, VIM, and IMP)	Ambler class D carbapenemases (eg, OXA-48)	Difficult-to-treat resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Carbapenem-resistant <i>Acinetobacter baumannii</i>
β-lactam								
Ceftolozane-tazobactam	3 g IV every 8 h, infused over 3 h	Active	Variable	Not recommended	Not recommended	Not recommended	Active	Not recommended
Ceftazidime-avibactam	2.5 g IV every 8 h, infused over 3 h	Active	Active	Active	Not recommended	Active	Variable	Not recommended
Meropenem-vaborbactam	4 g IV every 8 h, infused over 3 h	Active	Active	Active	Not recommended	Not recommended	Not recommended	Not recommended
Imipenem-relebactam	1.25 g IV every 6 h, infused over 30 min	Active	Active	Active	Not recommended	Not recommended	Variable	Not recommended
Cefiderocol	2 g IV every 8 h, infused over 3 h	Active	Active	Variable	Variable	Variable	Variable	Variable
Ceftazidime-avibactam and aztreonam	Ceftazidime-avibactam: 2.5 g IV every 8 h, infused over 3 h plus aztreonam: 2 g IV every 8 h, infused over 3 h*	Active	Active	Active	Active	Active	Variable	Not recommended
Aztreonam-avibactam	2 g/0.67 g loading dose then 1.5 g/0.5 g every 6 h, infused over 3 h	Active	Active	Active	Active	Active	Variable	Not recommended
Cefepime-enmetazobactam	2 g/0.5 g every 8 h, infused over 4 h	Active	Active	Not recommended	Not recommended	Variable	Variable	Not recommended
Sulbactam-durlobactam†	1 g of each drug IV every 6 h, infused over 3 h†	Not recommended	Not recommended	Not recommended	Not recommended	Not recommended	Not recommended	Active
Tetracycline derivative								
Eravacycline	1 mg per kg IV every 12 h	Active	Active	Variable	Variable	Variable	Not recommended	Variable

Figure 3: Summary of new antibiotic agents for the treatment of multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections



PRÉSERVER l'efficacité
des antibiotiques,
LIMITER l'émergence
des bactéries multirésistantes

Info-antibio N°95: Novembre 2022

Lettre d'information sur les antibiotiques. Tous les numéros sur [Infectiologie.com](https://www.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 ≥ 2 ou SOFA ≥ 7 de ≥ 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 $\leq 8\text{mg/l}$ (les [recos Françaises](#) parlaient jusqu'ici de $\leq 4\text{mg/l}$).

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, méropénème-vaborbactam, ou imipénème-relebactam.

Métallo BL type NDM : (aztréonam + ceftazidime-avibactam) ou céfidérol (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, Céfidérol 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 $< 8\text{mg/l}$)

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

Infections non graves

Ampicilline-sulbactam en 1^{er} 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.