21e JOURNÉE DES RÉFÉRENTS EN ANTIBIOTHÉRAPIE (JRA)

18 JUIN 2026 | HÔTEL LE MÉRIDIEN - PARIS

Infections à BGN multi et hautement résistants

Raphaël LEPEULE [1] & Nahéma ISSA [2]

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

[2] Médecine interne et maladies infectieuses , CHU Bordeaux

SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE INFECTIEUSE DE LANGUE FRANÇAISE

CAS CLINIQUE 1

CAS NUMÉRO 1

- Homme de 76 ans
- Antécédents : HTA, dyslipidémie, hypertrophie benigne de prostate, AOMI : pose d'endoprothèse aorto-bi-iliaque
- Admis aux urgences le 10/05 pour malaise
- Patient en séjour touristique, croisières, en provenance de Chicago
- Aux urgences
- Hypothermie 35°C : lombalgies
- Biologie : GB= 22 G/L, CRP= 274 mg/L, créatinine 249 µmol/L
- Traitement : Tahor, Tamsulosine, Aspirine, losartan

Quelle est votre prise en charge ?

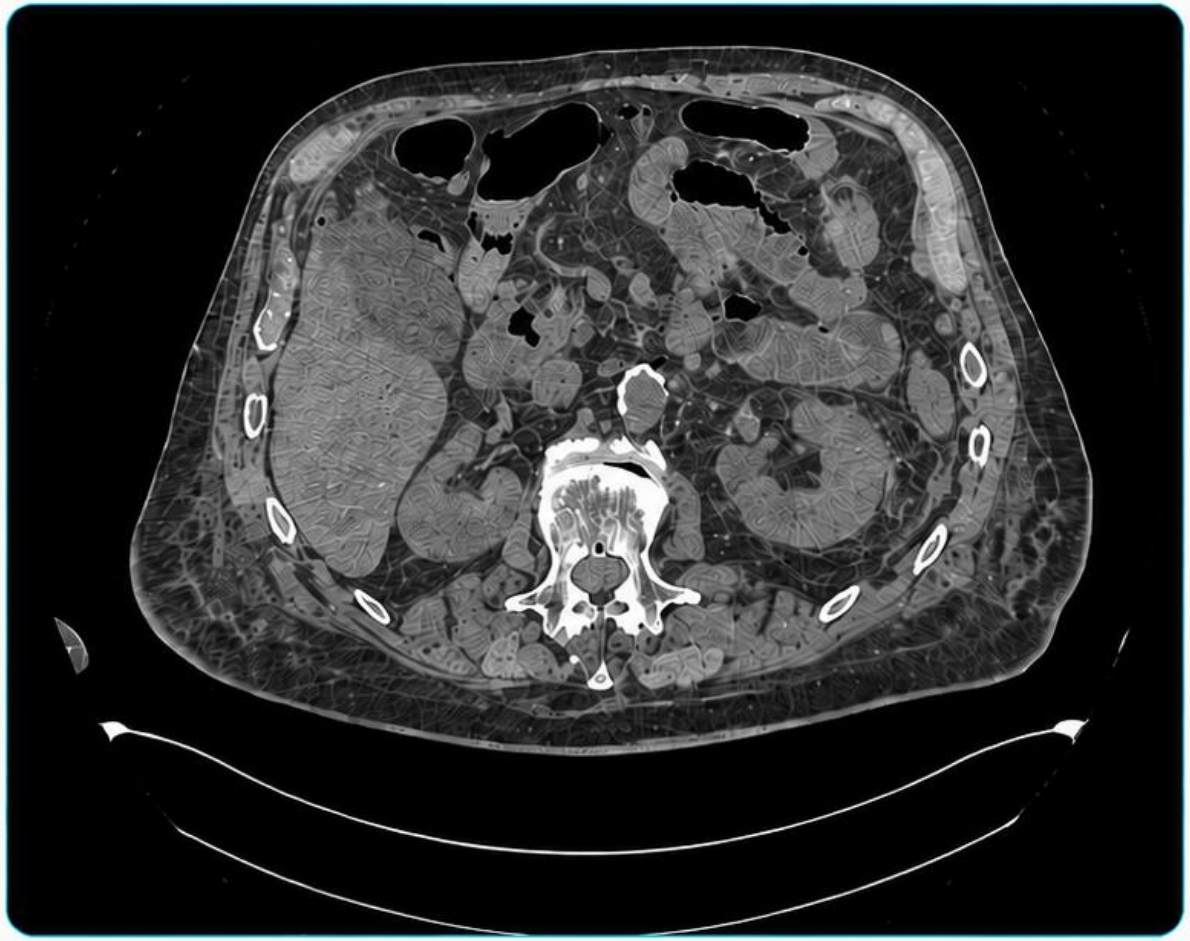
EVOLUTION ET PRISE EN CHARGE :

- Hémocultures à BGN : modification pour **CEFTRIAXONE**
- Tableau de choc septique et défaillance neurologique transfert en réanimation
- Intube/ventilé
- Ajout **AMIKLIN**
- Support par **NORADRENALINE**

Quelle antibiothérapie ?

	Escherichia coli CMI (mg/l)
Amoxicilline	**Résistant**
Amoxicilline + Ac.clavulanique	Sensible
Amox + Ac.clavulanique (Cystite)	Sensible
Témocilline	Sensible à forte posologie
Témocilline (Cystite)	Sensible
Pipéracilline	**Résistant**
Pipéracilline + Tazobactam	Sensible
Mecillinam	Sensible
Céfuroxime	**Résistant**
Céfoxitine	Sensible
Céfixime	**Résistant**
Ceftriaxone	**Résistant**
Ceftazidime	**Résistant**
Céfépime	**Résistant**
Aztréonam	**Résistant**
Ertapénème	Sensible
Imipénème	Sensible
Méropénème	Sensible
Tobramycine	Sensible
Gentamicine	Sensible
Amikacine	Sensible
Pefloxacine	Sensible
Ofloxacine	Sensible
Ciprofloxacine	Sensible
Lévofloxacine	Sensible
Tigécycline	Sensible
Fosfomycine IV	Sensible
Fosfomycine orale (Cystite)	Sensible
Triméthoprime	Sensible
Cotrimoxazole	Sensible
Nitrofurantoïne	Sensible

Même bactérie dans les hémocultures et PL



TDM : lithiase urétère avec dilatation des cavités pyélocalicielles

bulle de gaz au sein des cavités pyélocalicielles

Evolution et prise en charge

- Choc septique sur bactériémie à *E.coli* B.SE sur pyélonéphrite aiguë obstructive emphysémateuse compliquée d'une méningite +ventriculite, d'une arthrite sternoclaviculaire et d'un abcès du psoas
- Pose de sonde JJ
- Modification de l'antibiothérapie pour **MEROPENEM + CIFLOX**
- Lavage arthrite sternoclaviculaire et épaule
- Transfert à **Chicago** le **05/06** pour suite de la prise en charge

Facteurs de risque

1. Place des carbapénèmes dans l'antibiothérapie probabiliste d'une infection suspectée à entérobactérie résistante aux C3G

1.1 Facteurs de risque d'infection à entérobactérie résistante aux C3G

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

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

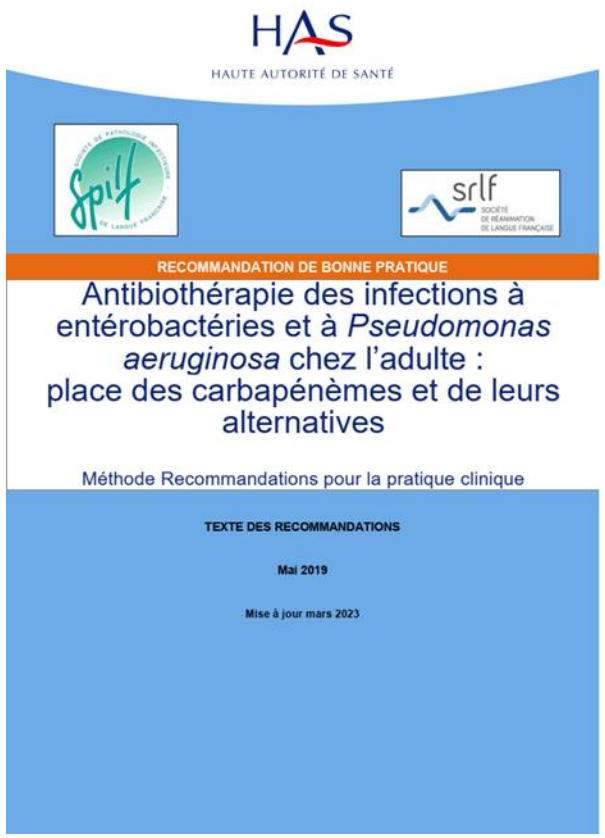
Sur la base des données épidémiologiques de 2018, les patients qui développent une bactériémie communautaire sont à faible risque d'infection à entérobactérie résistante aux C3G (< 10 % des entérobactéries).

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

Les données actuelles sont insuffisantes pour recommander l'utilisation des scores cliniques de probabilité permettant d'identifier les patients à faible ou à haut risque d'infection à entérobactérie résistante aux C3G.

1.2 Impact d'une colonisation à entérobactérie résistante aux C3G sur le risque d'infection

En réanimation, la colonisation rectale par une EBLSE est un facteur de risque d'infection acquise à EBLSE.


HAS
HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDATION DE BONNE PRATIQUE

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

Méthode Recommandations pour la pratique clinique

TEXTE DES RECOMMANDATIONS

Mai 2019

Mise à jour mars 2023

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

Traitement des infections non graves

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

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

Traitement des infections graves

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

En cas d'infection urinaire masculine fébrile à BLSE non grave ?

Que faites vous ?

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] Emily L. Heil,[2] Julie Ann Justo,[3] Amy J. Mathers,[4] Michael J. Satlin,[5] and Robert A. Bonomo[6]

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].

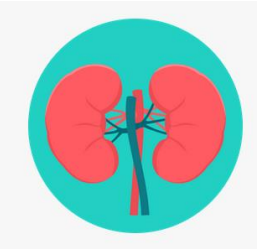
Amoxicillin-clavulanic is not suggested for the treatment of ESBL-E cystitis. A randomized clinical trial compared a 3-day regimen of amoxicillin-clavulanic acid (500 mg/125 mg twice daily) to a 3-day course of ciprofloxacin (250 mg twice daily) for 370 women with uncomplicated *E. coli* cystitis [22]. 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).

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] Emily L. Heil,[2] Julie Ann Justo,[3] Amy J. Mathers,[4] Michael J. Satlin,[5] and Robert A. Bonomo[6]



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 inactive this agent (Question 1.1).

Céfoxitine vs Carbapénèmes dans les IU fébriles masculines à *E. coli* BLSE

Étude multicentrique rétrospective française (2013–2015)

OBJECTIF

Comparer l'efficacité de la céfoxitine (FOX) à celle des carbapénèmes (CP) comme traitement définitif des IU fébriles masculines à *E. coli* producteur de BLSE.

POPULATION

- 66 patients inclus
- 23 traités par céfoxitine (FOX)
- 27 évalués sous carbapénèmes (CP) au suivi
- Analyse ajustée par score de propension

RÉSULTATS PRINCIPAUX

SUCCÈS CLINIQUE

Céfoxitine (FOX)	Carbapénèmes (CP)
73,9 %	**81,5 %**
(17/23)	(22/27)

↔ Pas de différence significative

SUCCÈS MICROBIOLOGIQUE

Céfoxitine (FOX)	Carbapénèmes (CP)
57,9 %	**50,0 %**
(11/19)	(6/12)

↔ Pas de différence significative

FACTEUR ASSOCIÉ AU SUCCÈS

Dans le groupe céfoxitine, l'utilisation de **fortes doses** avec **perfusion continue** est associée à une meilleure réponse clinique.

CONCLUSION

La céfoxitine apparaît comme une **alternative épargne-carbapénèmes efficace** pour les IU fébriles masculines à *E. coli* BLSE, notamment lorsqu'elle est administrée à **forte dose** et **en perfusion continue**.

Sénard O, Lafaurie M, Lesprit P, et al. Efficacy of cefoxitin versus carbapenem in febrile male urinary tract infections caused by extended spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli: a multicenter retrospective cohort study with propensity score analysis.

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 Duran[1], Simrandeep Singh[2], Chloé Tesmoingt[3], Laura Bouabdallah[4], Antoine Hamon[5], Marie Antignac[6], Clément Ourghanlian[7], Marie-Caroline Loustalot[8], Jean Baptiste Pain[9], Benjamin Wyplosz[10], Helga Junot[11], Alexandre Bleibtreu[12] and Hugues Michelon[13]on behalf of The Temocillin Greater Paris Study Group†

JAC-Antimicrobial Resistance 2022

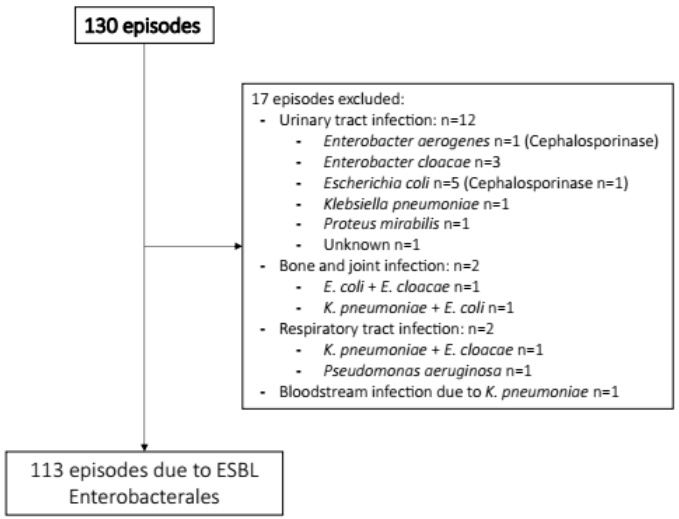


Figure 1. Study flow chart.

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

En cas de documentation d'un *Enterobacter cloacae*

Que faites vous ?

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

Principales entérobactérales à risque de production d'AmpC

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

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

- Céfépime est le traitement de référence

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

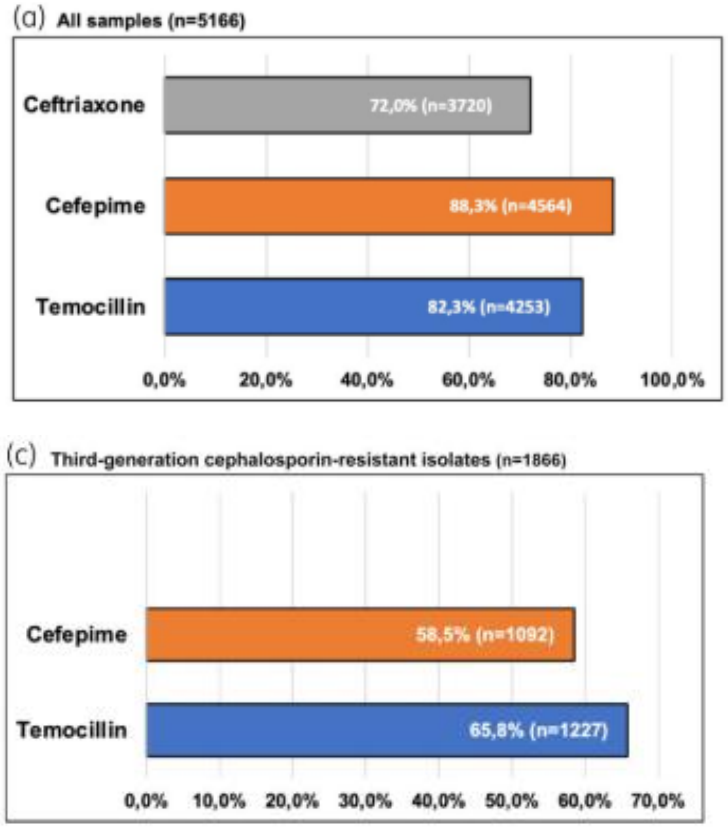
Nitrofurantoïne, TMP-SMX, fosfomycine trométamol, aminoside peuvent être envisagés pour le traitement d'une cystite.

J Antimicrob Chemother 2025; **80**: 576–582
https://doi.org/10.1093/jac/dkae449 Advance Access publication 23 December 2024

Journal of Antimicrobial Chemotherapy 50 years

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

Xavier Brousse[1,2]*, Fanny Andry[2], Marin Lahouati[3], Anissa Desmoulin[2], Philippe Lehours[4,5], Laurine Rignol[3], Paul Petitgas[2], Anne-Gaëlle Leroy[6] and Quentin Charroyer[2]



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

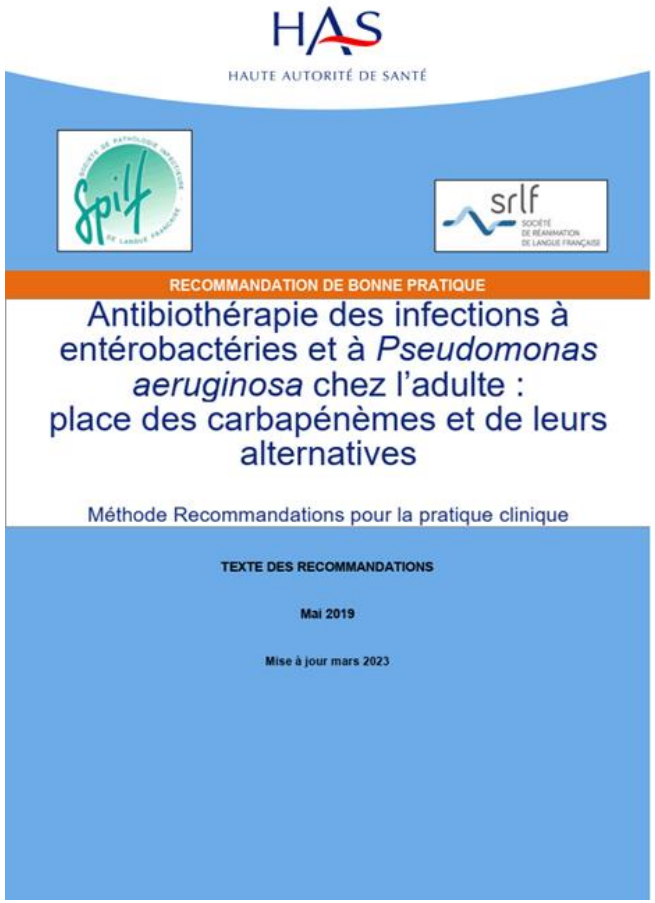
TEMOCILLINE pourrait être une alternative possible à la CEFEPIME

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.


HAS
HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDATION DE BONNE PRATIQUE

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

Méthode Recommandations pour la pratique clinique

TEXTE DES RECOMMANDATIONS

Mai 2019

Mise à jour mars 2023

Durée de traitement

ELSEVIER

Available online at
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

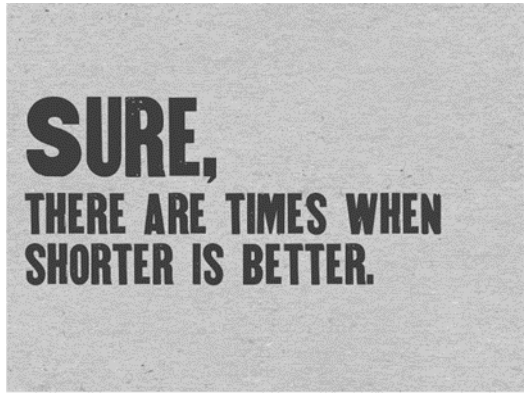
Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com/en

Guidelines

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

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

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



SOCIETE DE PATHOLOGIE INFECTIEUSE DE LANGUE FRANCAISE
Spilf

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		
Escherichia coli	105 (91.3)	97 (77.6)
Klebsiella 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

Lafaurie, *Clinical Infectious Diseases* 2023

CAS CLINIQUE 2

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 Iindapaminde

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 ?

Haut Conseil de la Santé Publique

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),

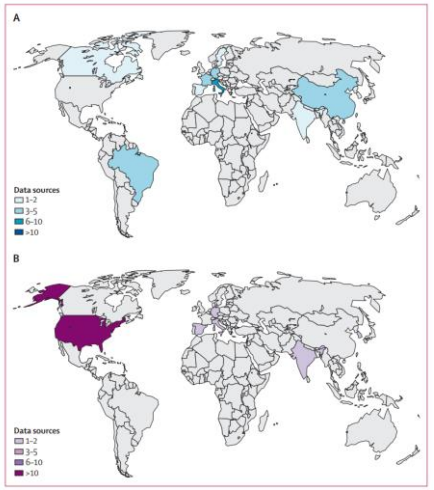
bactéries commensales du tube digestif, résistantes à de nombreux antibiotiques, avec des mécanismes de résistance transférables entre bactéries et n'ayant, à ce jour, diffusé en France que sur un mode sporadique ou épidémique limité.

Décembre 2019

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)	0·00to 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
…..

Diapo Solen Kerneis

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 Carmeli[2]; CPE Working Group[a]

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

Clinical Infectious Diseases

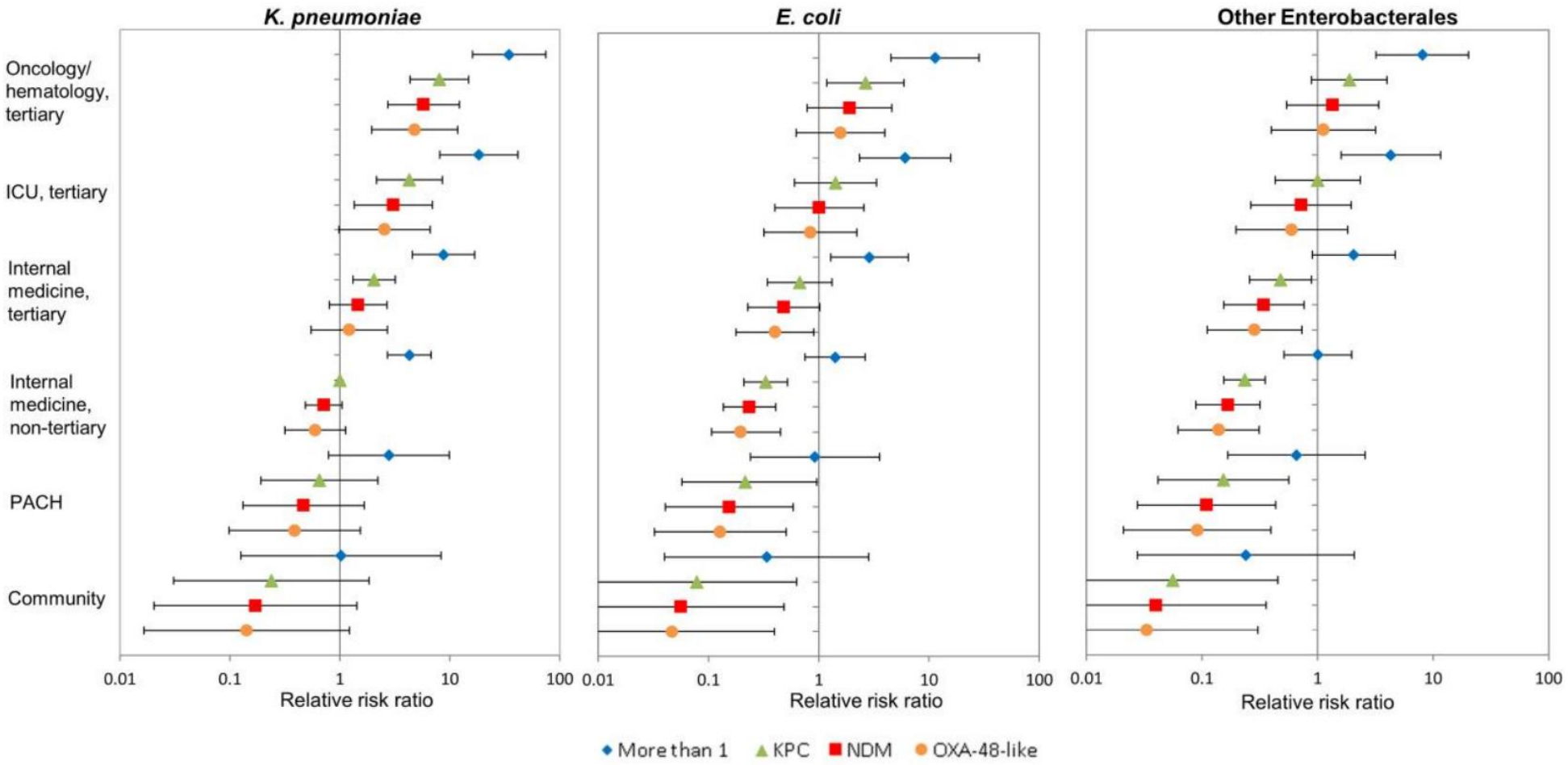
MAJOR ARTICLE

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	
Variable	Adjusted Hazard Ratio (95% CI)	*P*	Adjusted Hazard Ratio (95% CI)	*P*
Bacteria				
Klebsiella pneumoniae	Reference		Reference	
Escherichia coli	0.32 (.21–.48)	<.001	0.73 (.64–.82)	<.001
Other Enterobacterales	0.23 (.15–.35)	<.001	0.83 (.74–.92)	.001

Elizabeth Temkin et al. CID 2024

Rôle du type d'EPC ?



Elizabeth Temkin et al. CID 2024

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. Giannella[1], E. M. Trecarichi[2], F. G. De Rosa[3], V. Del Bono[4], M. Bassetti[5], R. E. Lewis[1], A. R. Losito[2], S. Corcione[3], C. Saffioti[4], M. Bartoletti[1], G. Maiuro[2], C. S. Cardellino[3], S. Tedeschi[1], R. Cauda[2], C. Viscoli[4], P. Viale[1] and M. Tumbarello[2]

Multicentre, prospective observational case–control study

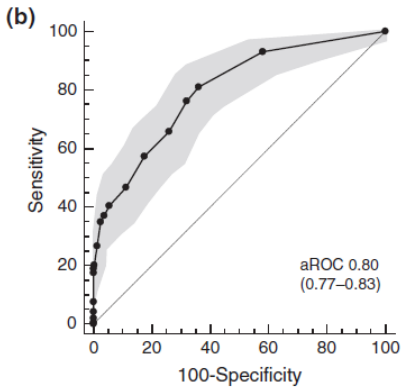
Adults with a CR-KP positive rectal swab

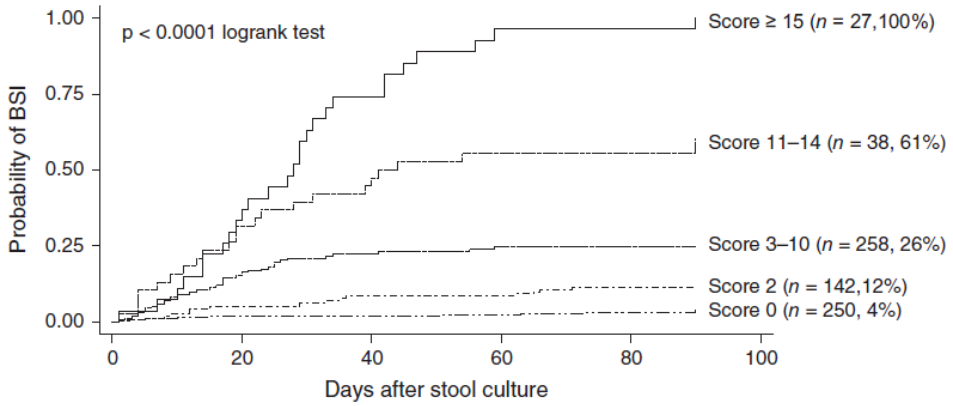
Hospitalized from Jan 2012 to Dec 2013

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.

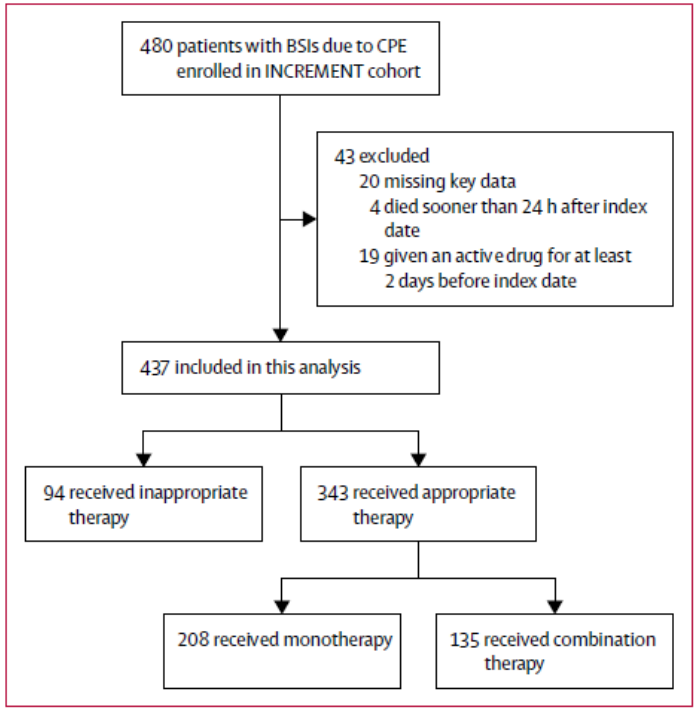




Giannella et al Clin Microbiol Infect 2014

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



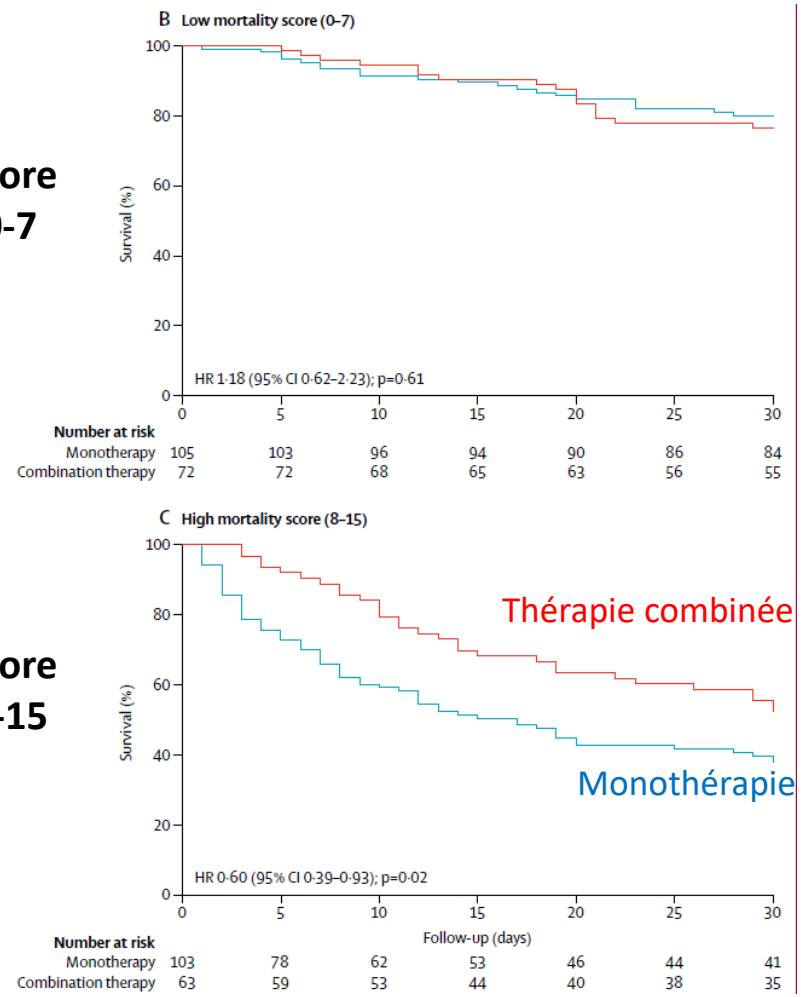
CPE-INCREMENT Score

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

Belén Gutiérrez-Gutiérrez et al. Lancet Infect Dis 2017

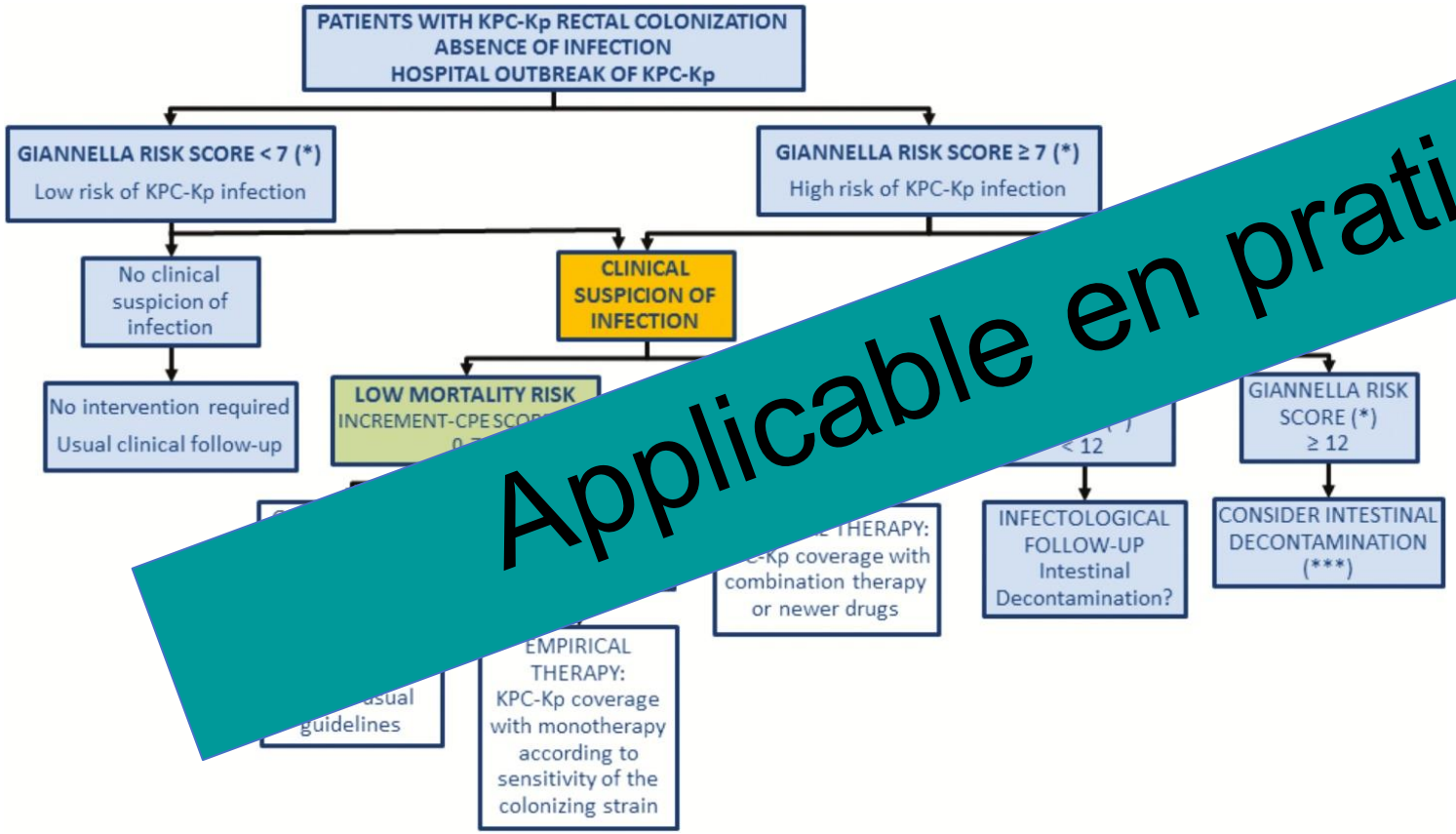
Et à l'échelle individuelle ?

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



Applicable en pratique ?

94 patients col[illegible]és KPC-Kp
Combin[illegible]

[illegible] = risque

[illegible]-CPE score = risque de [illegible]rtalité 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

Ángela Cano et al. CID 2018

Nouveaux outils microbiologiques?

REVIEW

Rationalizing antimicrobial therapy in the ICU: a narrative review

Jean-François Timsit[1,2*], Matteo Bassetti[3], Olaf Cremer[4], George Daikos[5], Jan de Waele[6], Andre Kallil[7], Eric Kipnis[8], Marin Kollef[9], Kevin Laupland[10], Jose-Artur Paiva[11], Jesús Rodríguez-Baño[12], Étienne Ruppé[2,13], Jorge Salluh[14], Fabio Silvio Taccone[15], Emmanuel Weiss[16,17] and François Barbier[18]

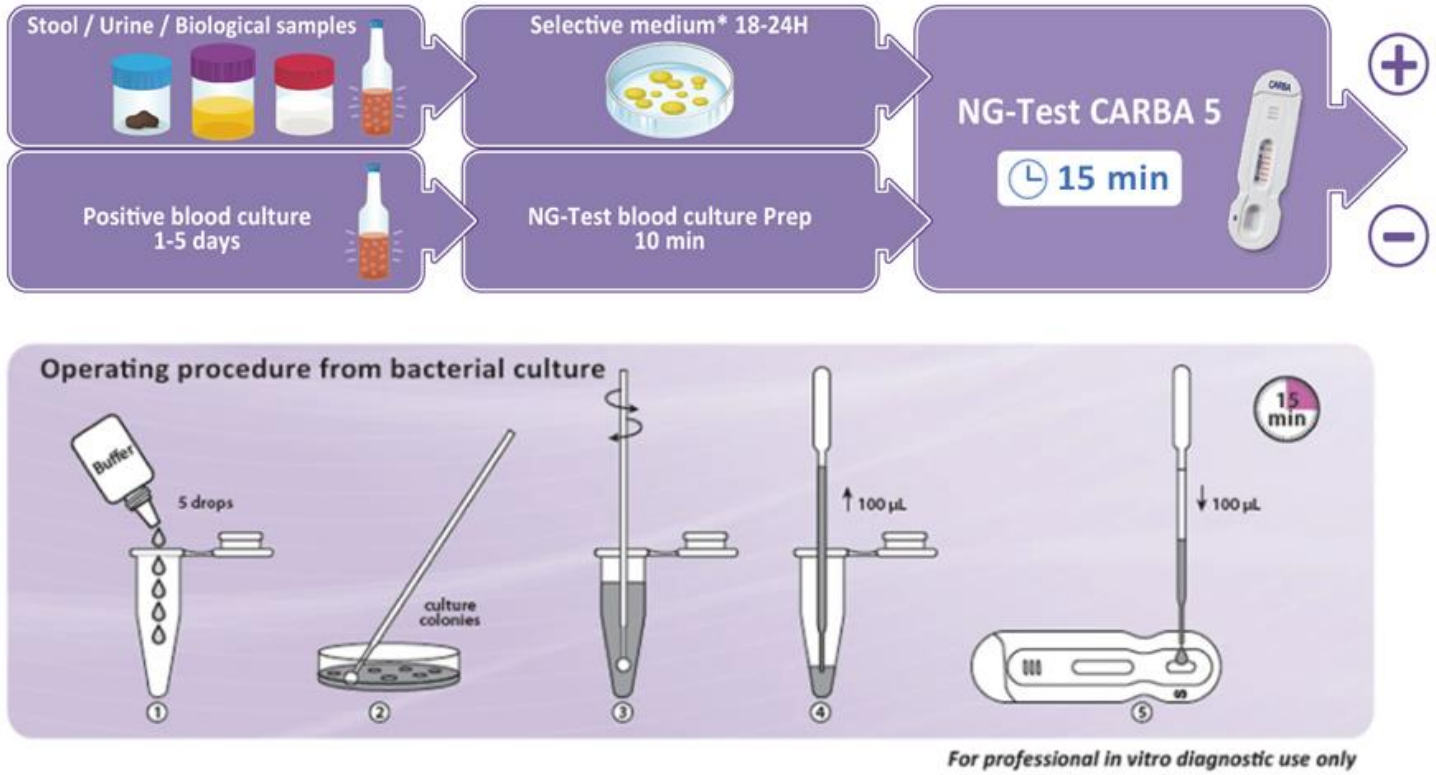
Table 3 New diagnostic tools for bacterial infection in critically ill patients

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

Jean-François Timsit et al. Intensive Care Med 2019

Nouveaux outils microbiologiques : NG-Test® CARBA-5



detection and **differentiation** t he 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

Journal of Hospital Infection 110 2021

NG·BIOTECH LABORATOIRES

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 ?

BIOFIRE
A BIOMÉRIEUX COMPANY

=> Traitement probabiliste orienté

2-Rais
Sepsis
Terrain à risque : neutropénie < 500/mm3

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

Surviving sepsis campaign 2021

Traitement probabiliste orienté : OXA-48-like

OXA-48-like

Phénotype fréquent

		Pipéracilline-tazobactam	Ertapénème	Imipénème	Imipénème-relebactam	Méropénème	Méropénème-vaborbactam	Ceftazidime	Ceftazidime-avibactam	Céfotaxime / Ceftriaxone	Céfépime	Céfépime-enmétazobactam	Aztréonam	Aztréonam-avibactam	Céfidérocol
Phénotype le plus fréquent	Résultats bruts	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
		64	1	0,5	0,5	0,25	0,25	0,25	0,25	1	0,25	0,25	0,25	0,25	≤0,5
	Interprétation	R	R	SFP*	x	SFP*	x	S	x	R	S	x	S	x	x

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

Traitement probabiliste orienté : OXA-48-like

OXA-48-like + BLSE

Phénotype fréquent

		Pipéracilline-tazobactam	Ertapénème	Imipénème	Imipénème-relebactam	Méropénème	Méropénème-vaborbactam	Ceftazidime	Ceftazidime-avibactam	Céfotaxime / Ceftriaxone	Céfépime	Céfépime-enmétazobactam	Aztréonam	Aztréonam-avibactam	Céfidérocol
Phénotype le plus fréquent	Résultats bruts	R	R	S	S	S	S	R	S	R	R	S	R	S	S
		64	1	0,5	0,5	0,25	0,25	>32	0,5	>32	>32	0,5	>32	0,25	≤0,5
	Interprétation	R	R	SFP*	x	SFP*	x	R	S	R	R	S	R	x	x

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

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,©] Emily L. Heil,[2] Julie Ann Justo,[3] Amy J. Mathers,[4] Michael J. Satlin,[5] and Robert A. Bonomo[6]

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.

Tamma et al. *Clinical Infectious Diseases* **2024**

Traitement probabiliste orienté : MBLs

MBLs

Sans BLSE

Phénotype fréquent

		Pipéracilline-tazobactam	Ertapénème	Imipénème	Imipénème-relebactam	Méropénème	Méropénème-vaborbactam	Ceftazidime	Ceftazidime-avibactam	Céfotaxime / Ceftriaxone	Céfépime	Céfépime-enmétazobactam	Aztréonam	Aztréonam-avibactam	Céfidérocol
Phénotype le plus fréquent	Résultats bruts	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	S / R
		64	>32	8	8	16	16	>32	>32	>32	>32	>32	0,25	0,25	1-4
	Interprétation	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	x	x

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

Traitement probabiliste orienté : MBLs

MBLs

Phénotype fréquent

si BLSE

		Pipéracilline-tazobactam	Ertapénème	Imipénème	Imipénème-relebactam	Méropénème	Méropénème-vaborbactam	Ceftazidime	Ceftazidime-avibactam	Céfotaxime / Ceftriaxone	Céfépime	Céfépime-enmétazobacta	Aztréonam	Aztréonam-avibactam	Céfidérocol
Phénotype le plus fréquent	Résultats bruts	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S / R
		64	>32	8	8	16	16	>32	>32	>32	>32	>32	>32	0,25	1-4
	Interprétation	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	x	x

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

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] Emily L. Heil,[2] Julie Ann Justo,[3] Amy J. Mathers,[4] Michael J. Satlin,[5] and Robert A. Bonomo[6]

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

Tamma et al. Clinical Infectious Diseases **2024**

Aztreonam + Avibactam : Modalités d'administration

Contents lists available at ScienceDirect

Infectious Diseases Now

journal homepage: www.sciencedirect.com/journal/infectious-diseases-now

ELSEVIER

Guidelines

Intravenous administration of antibiotics by prolonged and continuous infusion

Posologie standard :

- Aztréonam-avibactam (AMM) :
- [1,5 g aztréonam + 0,5 g avibactam] toutes les 6 h en perfusions de 3 h après dose de charge de [2 g aztréonam + 0,67 g avibactam] en perfusion de 3h

- Aztréonam + ceftazidime-avibactam : 2 g aztréonam toutes les 6 à 8 h en perfusions de 3 h + [2 g ceftazidime + 0,5 g avibactam] toutes les 8 h en perfusions de 3 h

Perfusion continue :

- Aztréonam stable sur 24h : 6 g in 48 mL over 24 h x1/day

- **[1,5 g aztréonam + 0,5 g avibactam] toutes les 8 h en perfusions de 8 h après dose de charge de [2 g aztréonam + 0,67 g avibactam] en perfusion de 3h**

Traitement probabiliste orienté : KPC

KPC

Phénotype fréquent

	Pipéracilline-tazobactam	Ertapénème	Imipénème	Imipénème-relebactam	Méropénème	Méropénème-vaborbactam	Ceftazidime	Ceftazidime-avibactam	Céfotaxime / Ceftriaxone	Céfépime	Céfépime-enmétazobactam	Aztréonam	Aztréonam-avibactam	Céfidérocol
Résultats bruts	R	R	R	S	R	S	R	S	R	R	R	R	S	S
	64	>32	8	0,25	16	0,12	>32	0,25	>32	16	8	>32	0,25	≤0,5
Interprétation	R	R	R	S	R	S	R	S	R	R	R	R	x	x

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

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] Emily L. Heil,[2] Julie Ann Justo,[3] Amy J. Mathers,[4] Michael J. Satlin,[5] and Robert A. Bonomo[6]

Question 3.5: What are the Preferred Antibiotics for the Treatment of Infections Outside of the Urinary Tract Caused by CRE if KPC Production is Present?

Suggested Approach

Meropenem-vaborbactam, ceftazidime-avibactam, and imipenem- cilastatin-relebactam are preferred treatment options for KPC-producing infections. Cefiderocol is an alternative option.

Question 3.7: What Is the Likelihood of the Emergence of Resistance of CRE Isolates to the Newer β-Lactam Agents When Used to Treat CRE Infections?

Suggested Approach

The emergence of resistance is a concern with all β-lactams used to treat CRE infections. Available data suggest the frequency may be highest for ceftazidime-avibactam.

The most data on the emergence of resistance of CRE to novel agents focuses on KPC-producing isolates.
The most data are available for ceftazidime-avibactam, possibly in part because it was the first of the newer β-lactam agents active against CRE to receive FDA approval

Tamma et al. Clinical Infectious Diseases **2024**

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

	1 : *E.coli* CMI (mg/l)	2 : *K.pneumoniae* CMI (mg/l)	3 : *P.aeruginosa* CMI (mg/l)	4 : *K.pneumoniae* 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	

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		
		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

et rupture de stock d'aztréonam ??

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

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

CAS CLINIQUE 3

Homme de 52 ans

- **Suivi en dermatologie** pour un Pyoderma gangrenosum cortico résistant (125 mg/j) et une LLC sous **VENETOCLAX**

- **Admission** le **14/04** pour :
  - Fièvre à **39°C**
  - Désaturation à **89 %** à l'air ambiant
  - Crachats purulents

- Début d'une antibiothérapie par **TAZOCILLINE** en dermatologie

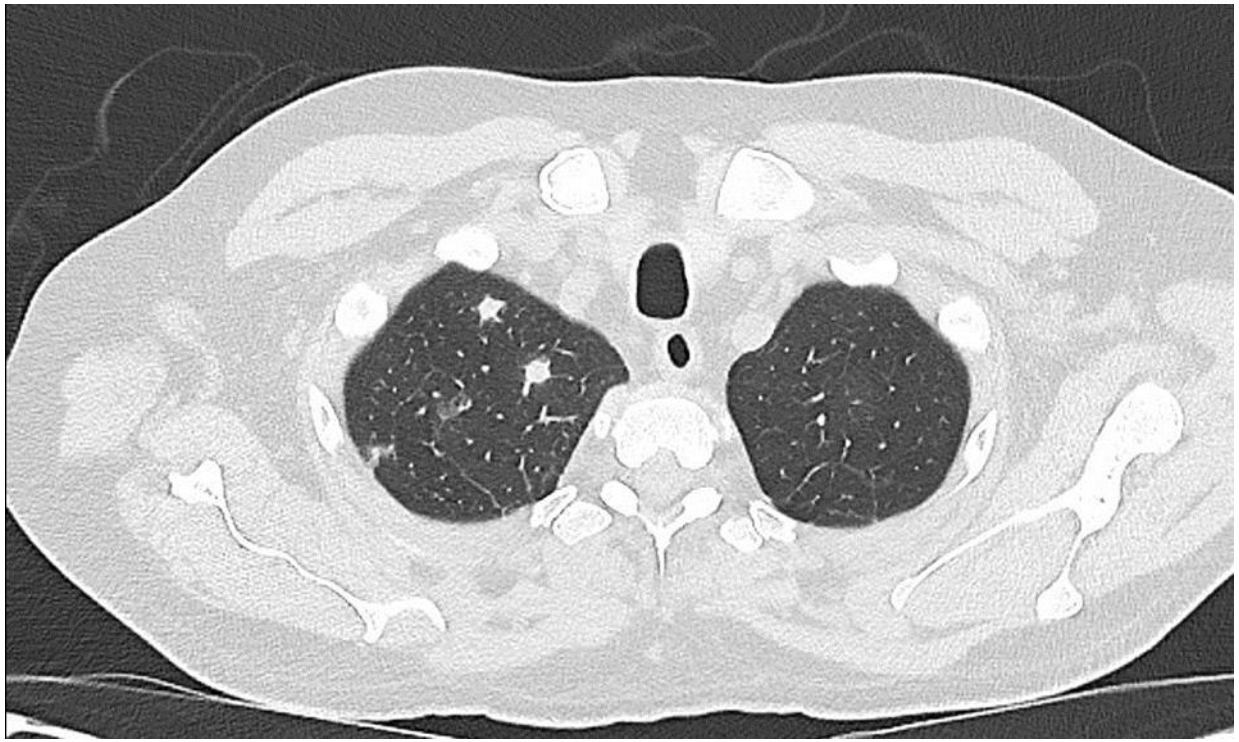
- L'ECBC met en évidence
  - *Haemophilus influenzae*
  - *Pseudomonas aeruginosa* (**TAZO R**) mais pas au seuil

- Devant une **amélioration respiratoire** et une **aggravation des lésions cutanées** :
  - → Réalisation d'une perfusion de **REMICADE**
  - → Arrêt de la **TAZOCILLINE** à J5

- Nouvelle aggravation respiratoire sous **5 L/min d'oxygène**
  - → Escalade thérapeutique vers **MEROPENEM**

Quelle antibiothérapie ?

Le 27/04 : le patient frissonne, reste oxygénodépendant, transfert en réanimation et redevient fébrile à **39.9°C**



Quelle antibiothérapie ?

Pseudomonas aeruginosa		CMI (mg/L)
Pipéracilline	**Résistant**	
Pipéracilline + Tazobactam	**Résistant**	
Ceftazidime	**Résistant**	
Ceftolozane	**Résistant**	
Cefepime	**Résistant**	
Aztreonam	**Résistant**	
Imipénème	**Résistant**	
Amikacine	**Sensible**	
Ciprofloxacine	**Résistant**	
Levofloxacine	**Résistant**	
Ceftazidime + Avib (CMI non auto)	**Résistant**	**64**
Cefepime (CMI non auto)	**Résistant**	**256**
Ceftolozane + Tazo (CMI non auto)	**Sensible**	**2**
Colistine (CMI non auto)	**Sensible**	**1**

CMI : mg/L

Evolution et prise en charge

- Traitement par **CEFTO/TAZO** pendant 4 semaines (**persistance** de lésions cutanées)
- 48h après l'arrêt de l'antibiothérapie et le retour à domicile :
  le patient revient aux urgences pour **sepsis grave**
- Le traitement par **CEFTO/TAZO** est repris
- Les hémocultures sur piccline reviennent rapidement positives à **BGN**
- **Qu'auriez vous fait ?**

Evolution

- **Hémocultures**

	Achromobacter xylosoxidans	CMI (mg/l)
Tobramycine	**Résistant**	
Gentamicine	**Résistant**	
Amikacine	**Résistant**	
Pipéracilline + Tazo (CMI non auto)	**Résistant**	16
Ceftazidime (CMI non auto)	Sensible	4
Céfidérocol (CMI non auto)	Sensible	0.125
Imipénème (CMI non auto)	**Résistant**	> 32
Méropénème (CMI non auto)	**Résistant**	32
Tigécycline (CMI non auto)	**Résistant**	2
Fosfomycine (CMI non auto)	**Résistant**	> 512
Cotrimoxazole (CMI non auto)	**Résistant**	32

CONCLUSION : *comparativement à la TDM TAP du 13/05/26*
Pyoderma gangrenosum des 2 jambes, nettement plus marqué à gauche avec une détersion cutanéo-sous-cutanée étendue à l'ensemble de la jambe gauche et à la face dorsale du pied gauche compliquée de collection hypermétabolique d'allure infectieuse active des loges musculaires de la jambe gauche, sans ostéite associée.
Nodule hypermétabolique intramusculaire péri fibulaire droit, d'allure inflammatoire ou infectieuse.
Absence d'argument métabolique pour une endocardite active ou un autre foyer infectieux profond.
Stabilité morphologique des nodules pulmonaires non hypermétaboliques bilatéraux.

Prélèvement profond, collection jambe gauche : *Pseudomonas aeruginosa* → CEFIDEROCOL

Impact de la résistance sur la mortalité

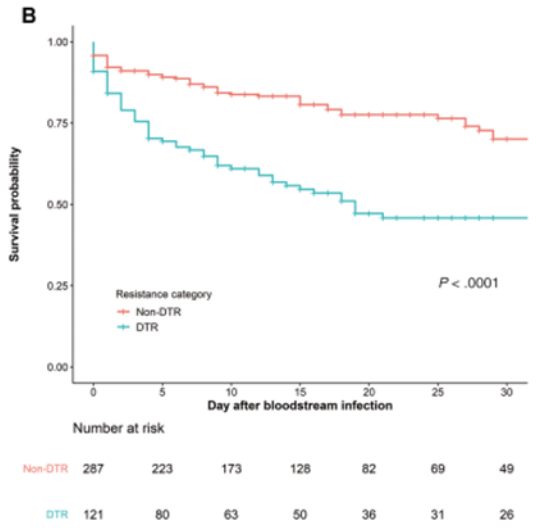
Clinical Infectious Diseases
MAJOR ARTICLE

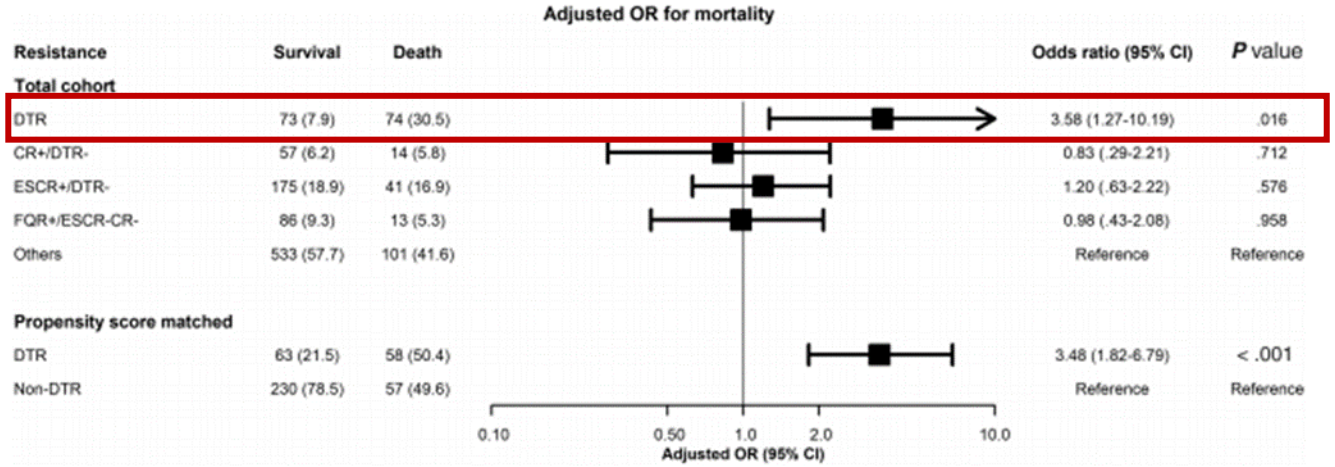
IDSA Infectious Diseases Society of America · hivma hiv medicine association · OXFORD

2021

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

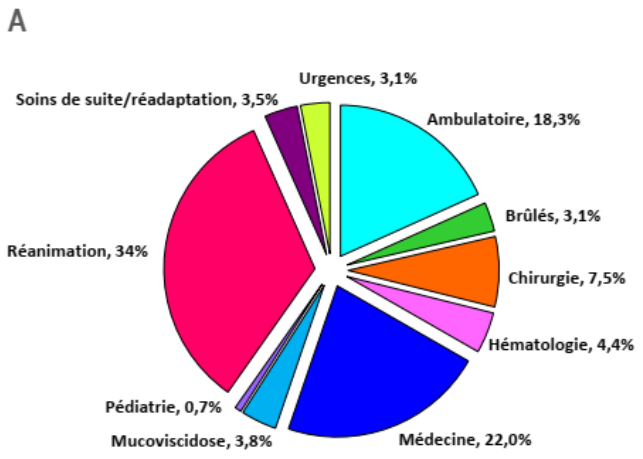
Kyungmin Huh,[1,2] Doo Ryeon Chung,[1,2] Young Eun Ha,[3] Jae-Hoon Ko,[1] Si-Ho Kim,[1] Min-Ji Kim,[4] Hee Jae Huh,[5] Nam Yong Lee,[5] Sun Young Cho,[1] Cheol-In Kang,[1] Kyong Ran Peck,[1] and Jae-Hoon Song[1,2]; for the Korean Antimicrobial Resistance Surveillance Network (KARS-Net) Investigators[a]



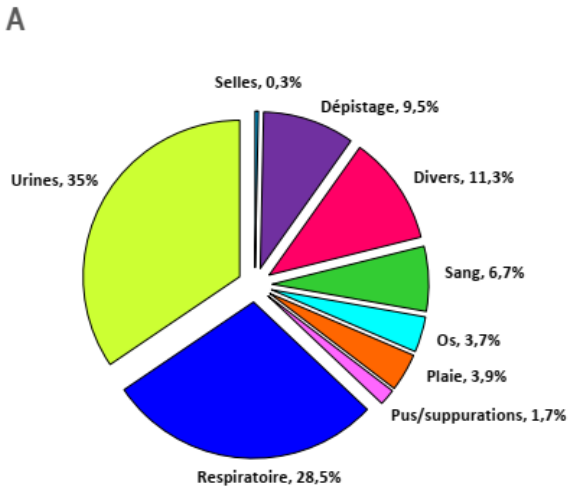


Difficult To Treat = résistance aux antibiotiques de première ligne (β-lactamines, carbapénèmes, fluoroquinolones)

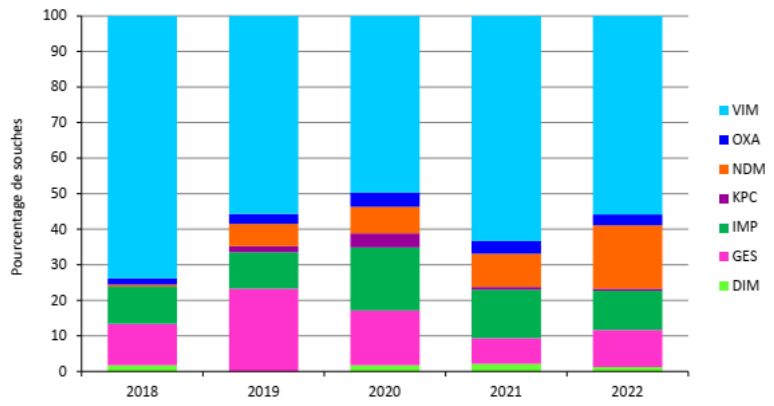
Pseudomonas: épidémiologie



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



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

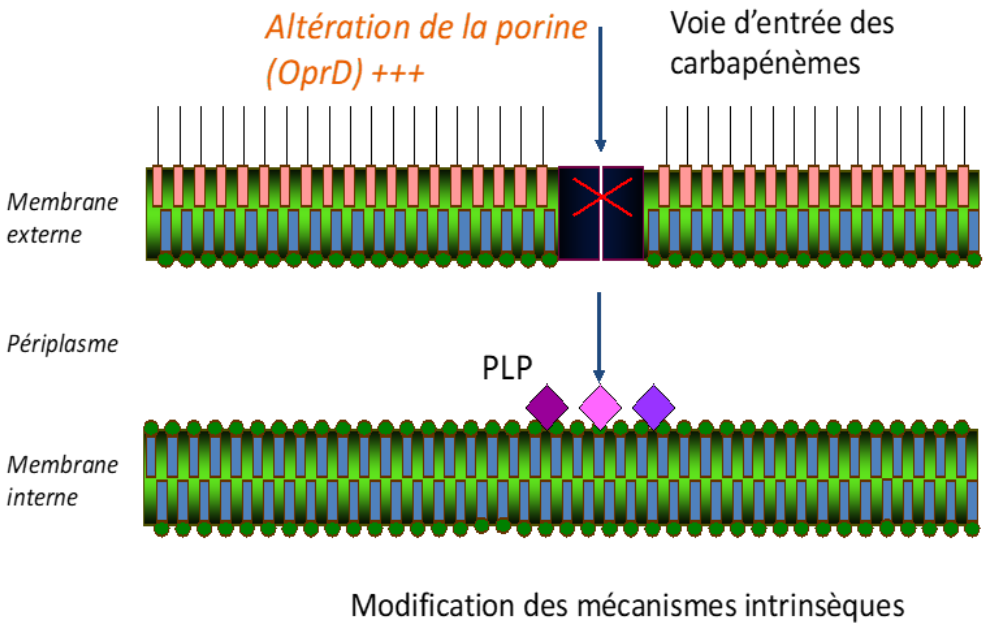
I	*Pénicillines*	Ticarcilline-clavulanate **Pipéracilline-tazobactam**
II	*3ème génération céphalosporines*	**Ceftazidime** **Céfépime**
III	*Monobactams*	Aztréonam
IV	*Carbapénèmes*	**Imipénème** **Méropénème** **Doripénème**
V	*Fluoroquinolones*	**Ciprofloxacine** **Lévofloxacine**
VI	*Aminoglycosides*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

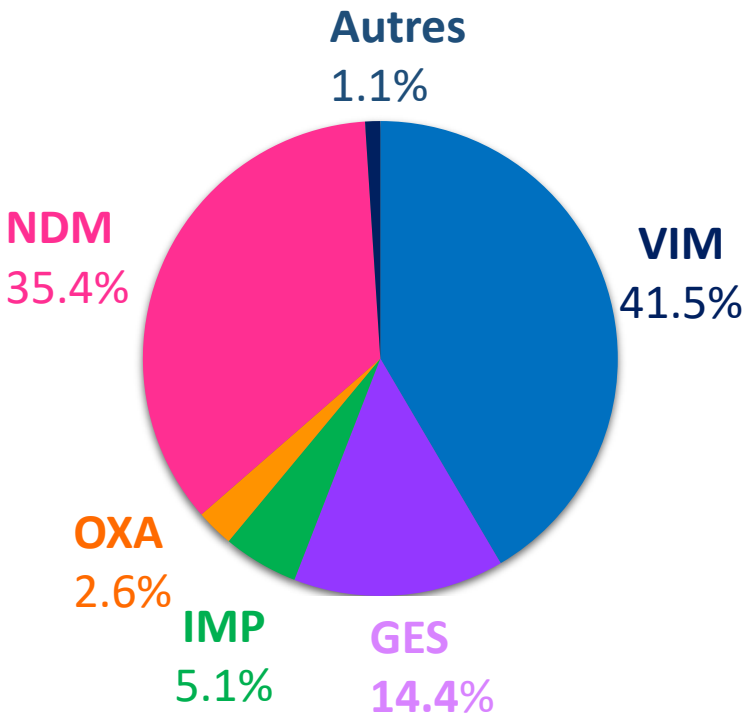


Modification des mécanismes intrinsèques

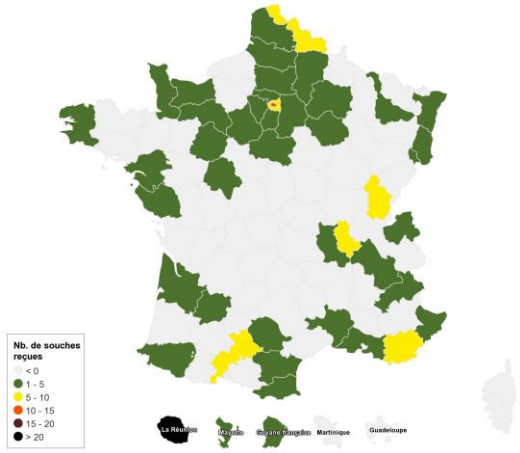
- Principal mécanisme de R = altération de la porine OprD
- 19% des souches produisaient une carbapénèmase

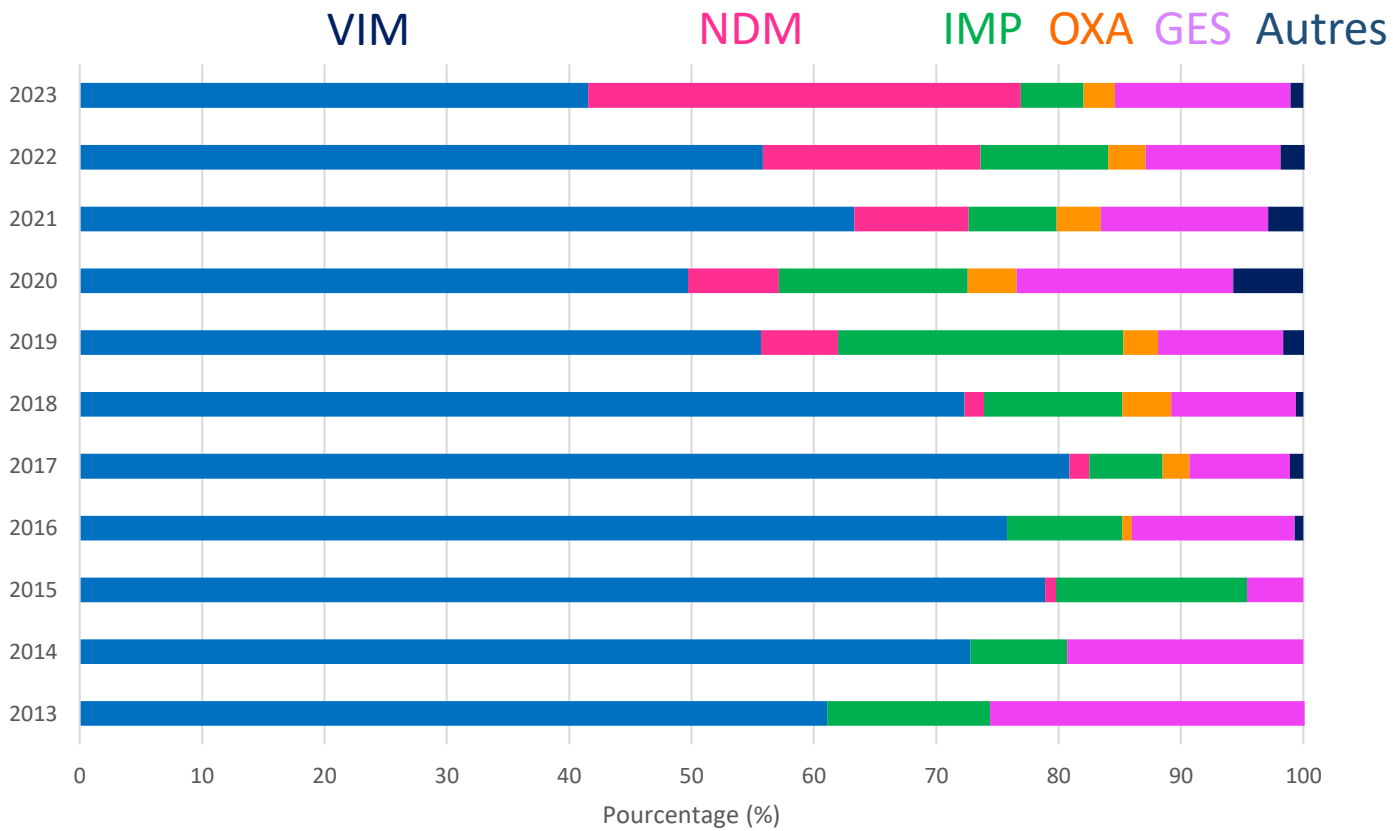
CNR RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

Carbapénèmases en 2023 *chez P. aeruginosa* en France



n= 221 souches





Forte progression des carbapénèmases NDM-1

NP-FR-FDC-0498

Katy Jeannot

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

CNR RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

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.

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
- Emergence de R: C/T 22% , C/A 23%

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

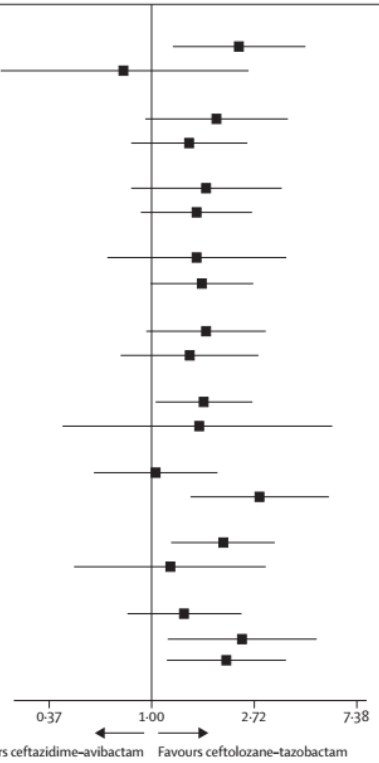


Figure 1: **Forest plot for the primary outcome of clinical success across key subgroups**
Adjusted ORs were calculated after controlling for age (≥65 years or <65 years), immunocompromising condition, infection site, suboptimal dosing, SOFA score (≥8 or <8), Charlson Comorbidity Index (≥5 or <5), time 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.

Lancet Infect Dis 2024
Published Online
December 16, 2024

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,©] Emily L. Heil,[2] Julie Ann Justo,[3] Amy J. Mathers,[4] Michael J. Satlin,[5] and Robert A. Bonomo[6]

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.

Mono ou bithérapie

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,©] Emily L. Heil,[2] Julie Ann Justo,[3] Amy J. Mathers,[4] Michael J. Satlin,[5] and Robert A. Bonomo[6]

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 μg/mL (highly resistant) and the imipenem-cilastatin-relebactam MIC is 4/4 μg/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].

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

Quelle antibiothérapie?

Role of Cefiderocol in the Treatment of Carbapenem-Resistant Nonfermenting Gram-Negative Bacilli (*Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Stenotrophomonas maltophilia*) Infections: An Expert Statement

Table 4 Comparison of guidelines' antibiotic prioritization to treat infections due to *Pseudomonas aeruginosa*

Category	Antibiotics
ESCMID and SPILF Serious infections CRPa DTR	(1) Ceftolozane/tazobactam (2) Imipenem–relebactam, cefiderocol, ceftazidime–avibactam (3) Colimycin, aminosides, or fosfomycin
SRLF Documented infections caused by *P. aeruginosa* resistant to other antibiotics	(1) Ceftolozane/tazobactam, imipenem–relebactam, ceftazidime–avibactam (2) Cefiderocol
IDSA—MDR	(1) Non-carbapenem β-lactams (2) Carbapenems
IDSA—DTR	Uncomplicated cystitis: (1) Ceftolozane/tazobactam, ceftazidime–avibactam, imipenem–cilastatin–relebactam, cefiderocol (2) Tobramycin or amikacin (single dose) and colistin Pyelonephritis or UTI: (1) Ceftolozane/tazobactam, ceftazidime–avibactam, imipenem–cilastatin–relebactam, cefiderocol (2) Tobramycin or amikacin (1 × day) Other infections: (1) Ceftolozane/tazobactam, ceftazidime–avibactam, imipenem–cilastatin–relebactam (2) Cefiderocol
MBL	(1) Cefiderocol

Infect Dis Ther (2026) 15:835–857
https://doi.org/10.1007/s40121-026-01301-y

Quelle antibiothérapie?

Role of Cefiderocol in the Treatment of Carbapenem-Resistant Nonfermenting Gram-Negative Bacilli (*Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Stenotrophomonas maltophilia*) Infections: An Expert Statement

Alexandre Bleibtreu · Youssef Bennis · Aurélien Dinh · Hervé Dupont · Arnaud Friggeri · Katy Jeannot · Eric Kipnis · Jean-Ralph Zahar · CoRIS Cohort

Table 5 Expert-derived management strategies for carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections

Clinical scenario	Expert-recommended approach
Empiric therapy—first episode	Choice guided by local/patient-specific ecology First-line: ceftolozane/tazobactam (C/T) Second-line: cefiderocol
Empiric therapy—suspected recurrence	Consider combination therapy Avoid reuse of antibiotics administered during the previous episode
Susceptibility testing	Perform susceptibility testing of all active anti-*Pseudomonas* agents Rapid testing available for colistin, fluoroquinolones, ceftzidime/avibactam, ceftolozane/tazobactam
Targeted/documented infection	Choice based on MIC values and prior exposure First-line: C/T Second-line: cefiderocol Third-line: imipenem–relebactam
Combination therapy	Considered in: Empiric therapy of severe infections with risk factors for resistance (prior antibiotic exposure, prior documented resistance) Targeted therapy of severe infections in immunocompromised patients
Agents for combination therapy	Aminoglycosides, colistin, or fosfomycin Selection based on comorbidities, toxicity risk, MIC values, prior exposure, and local resistance data
Optimized administration of cefiderocol	Recommended for ICU patients Prefer prolonged (3-h) or continuous infusion Use therapeutic drug monitoring (TDM) when available

Infect Dis Ther (2026) 15:835–857
https://doi.org/10.1007/s40121-026-01301-y

Dose des anti-infectieux

Clinical Infectious Diseases
IDSA GUIDELINES

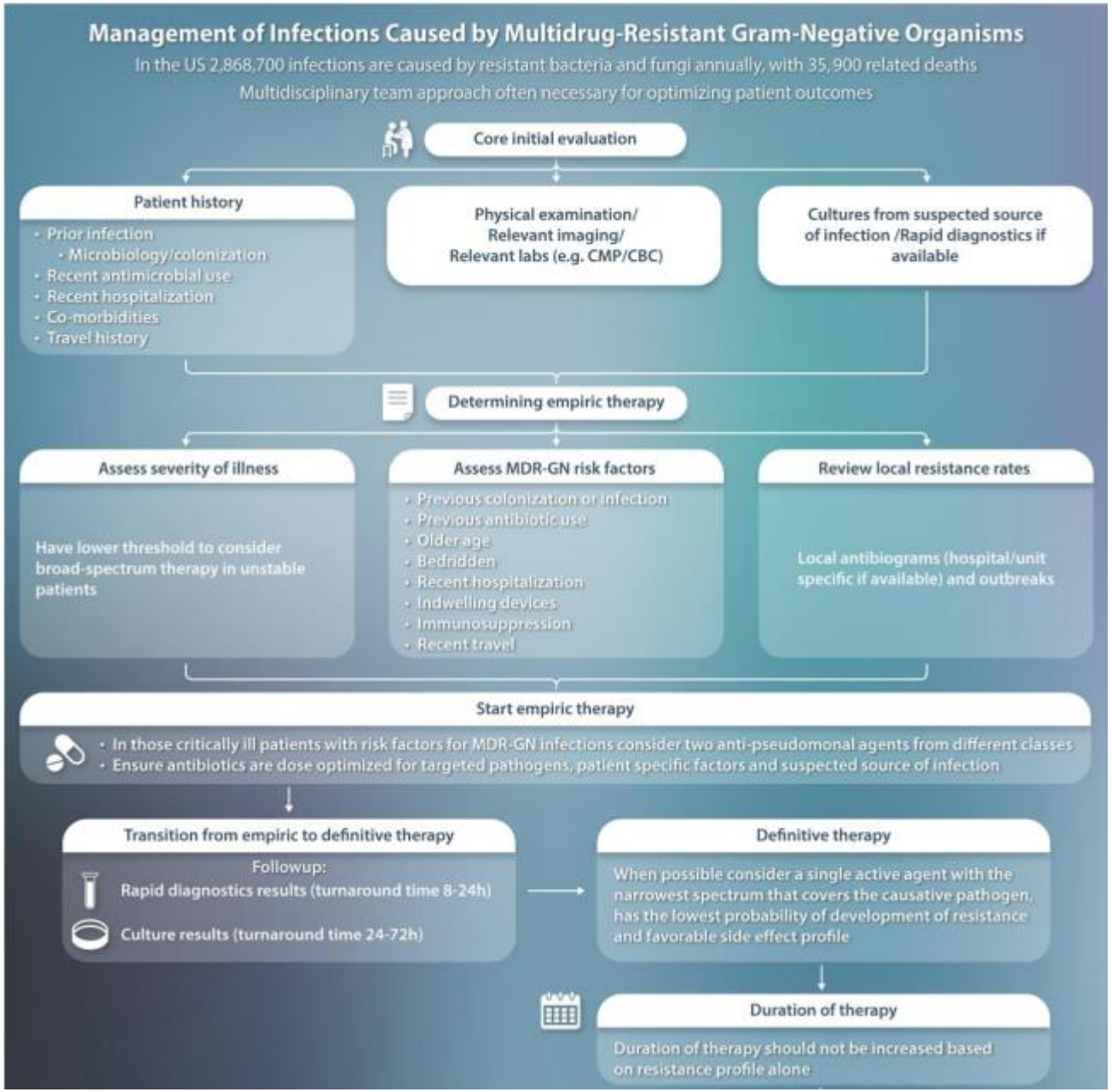
Infectious Diseases Society of America 2024 Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections

Pranita D. Tamma,[1,a] Emily L. Heil,[2] Julie Ann Justo,[3] Amy J. Mathers,[4] Michael J. Satlin,[5] and Robert A. Bonomo[6]

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



Yassin et al, CID 2023

La clef du succès

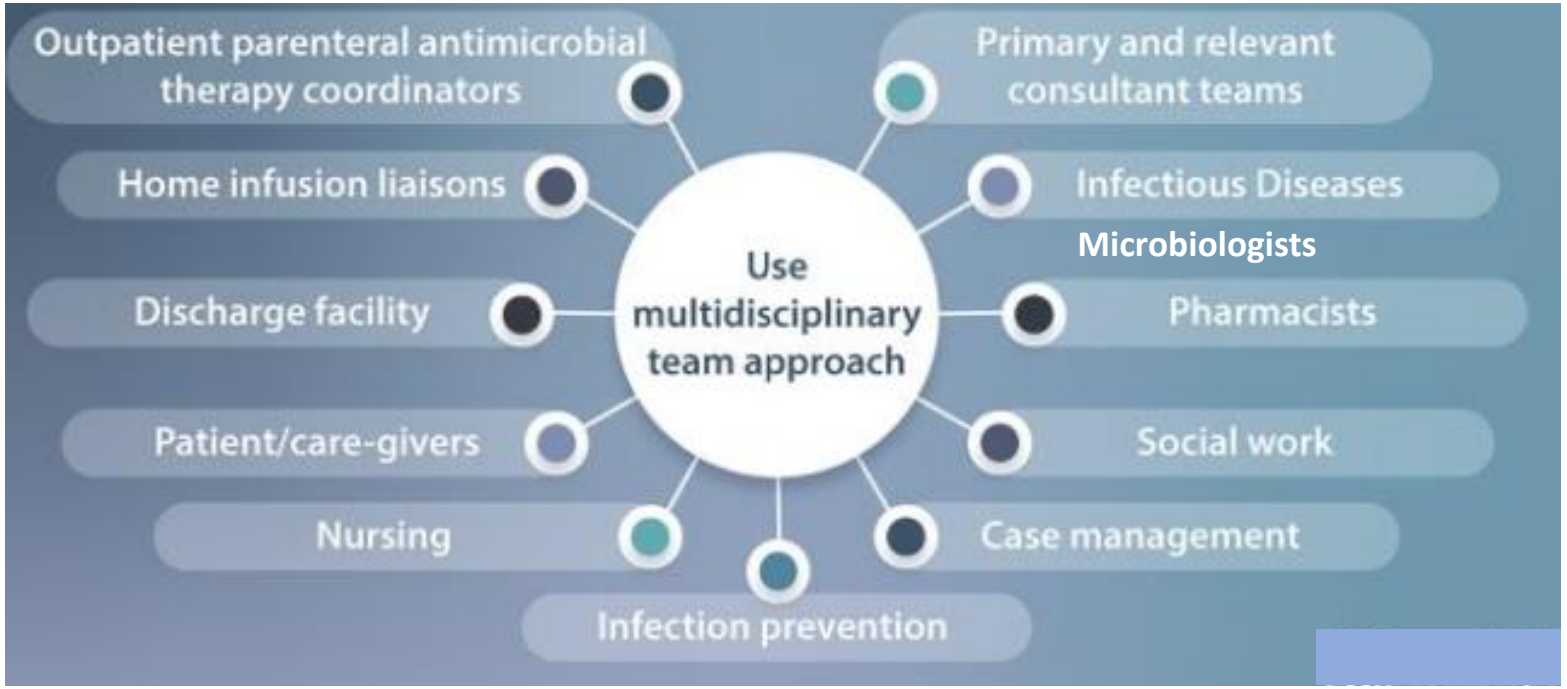
Clinical Infectious Diseases **2023**

STATE-OF-THE-ART REVIEW

IDSA Infectious Diseases Society of America · hivma hiv medicine association · OXFORD

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

Arsheena Yassin,[1] Mariya Huralska,[2] Jason M. Pogue,[3,4] Deepali Dixit,[1,5] Robert G. Sawyer,[6] and Keith S. Kaye[2,]



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 *Pseudomonas aeruginosa*	Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*
β-lactam								
Ceftolozane–tazobactam	3 g IV every 8 h, infused over 3 h							
Ceftazidime–avibactam	2·5 g IV every 8 h, infused over 3 h							
Meropenem–vaborbactam	4 g IV every 8 h, infused over 3 h							
Imipenem–relebactam	1·25 g IV every 6 h, infused over 30 min							
Cefiderocol	2 g IV every 8 h, infused over 3 h							
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*							
Aztreonam–avibactam	2 g/0·67 g loading dose then 1·5 g/0·5 g every 6 h, infused over 3 h							
Cefepime–enmetazobactam	2 g/0·5 g every 8 h, infused over 4 h							
Sulbactam–durlobactam†	1 g of each drug IV every 6 h, infused over 3 h†							
Tetracycline derivative								
Eravacycline	1 mg per kg IV every 12 h							

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

Lancet 2025; 405: 257–72

les ANTIBIOS juste ce qu'il faut

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 .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 ↗ 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 ≤ 8mg/l (les recos Françaises parlaient jusqu'ici de ≤ 4mg/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. morganii*, *Providencia spp*, *Hafnia alvei*. Un relais est possible dans les 2 cas.

Entérobactéries résistantes aux carbapénèmes (EPC)

Infections graves

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

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

Métallo BL type NDM : (aztréonam + ceftazidime-avibactam) ou céfidérocol (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, Céfidérocol et Ceftazidime-avibactam.

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

Infections non graves

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

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

Acinetobacter baumannii résistant aux carbapénèmes (CRAB)

Infections graves = association

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

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

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

Infections non graves

Ampicilline-sulbactam en 1er 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.