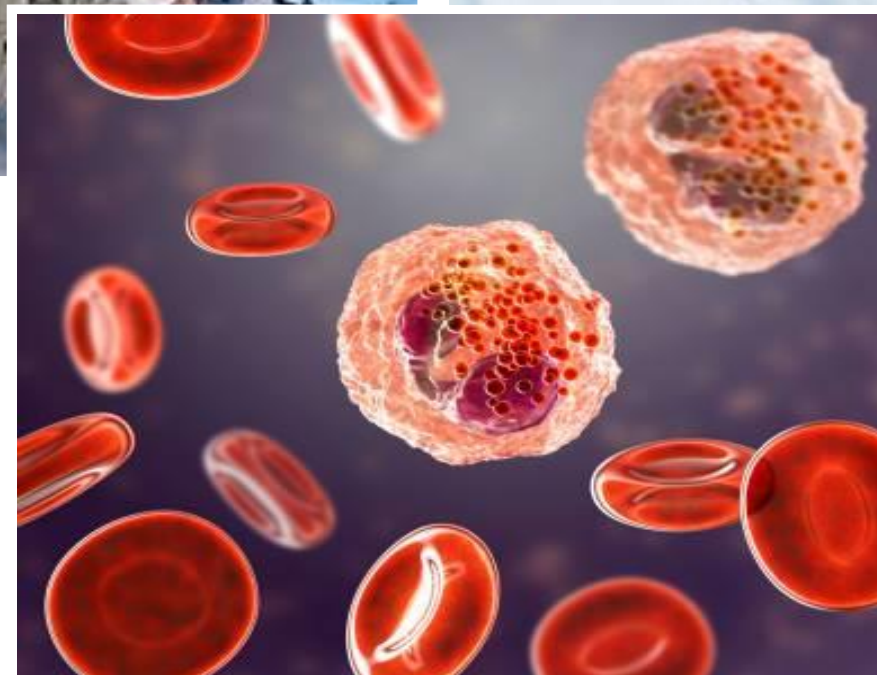


OVERVIEW DES INDICATIONS DES NOUVEAUX ANTIBIOTIQUES

Gestion

Chez le patient aplasique



Dr Benjamin GABORIT

Service de Maladies Infectieuses CHU Nantes

*CRT21 eq.6, Impact of acute inflammation on
host pathogen interactions and Lung
homeostasis.*

Benjamin.gaborit@chu-nantes.fr

Objectifs

- Les principes de PEC des patients au cours de **la neutropénie fébrile**
- Définir une **BMR, BHRe et DTR** (difficult to treat resistance).
- Connaitre les **nouvelles alternatives** et les stratégies d'utilisation

Plan :

Partie 1 : Principes de la PEC de la neutropénie fébrile ?

Partie 2 : Les BMR, les BHRe, les DTR

Partie 3 : Les nouvelles alternatives

Plan :

Partie 1 : Principes de la PEC de la neutropénie fébrile ?

Partie 2 : Les BMR, les BHRe, les DTR

Partie 3 : Les nouvelles alternatives



Cas clinique :



Vous accueillez aux urgences Mme M., 53 ans, elle a été traitée pour une leucémie aiguë myéloïde par allogreffe il y a quelques mois. Elle est actuellement en rechute et en attente d'une reprise de la chimiothérapie de rattrapage

Elle n'a pas d'allergie aux antibiotiques.

Elle consulte pour une **fièvre à 39°C**, évoluant **depuis 3 heures**, sans points d'appels ni signes de gravités.

Sur le bilan biologique les PNN < 100, Hb < 8, PQ : 10 000

Question 1 : Il n'y a aucun point d'appel clinique

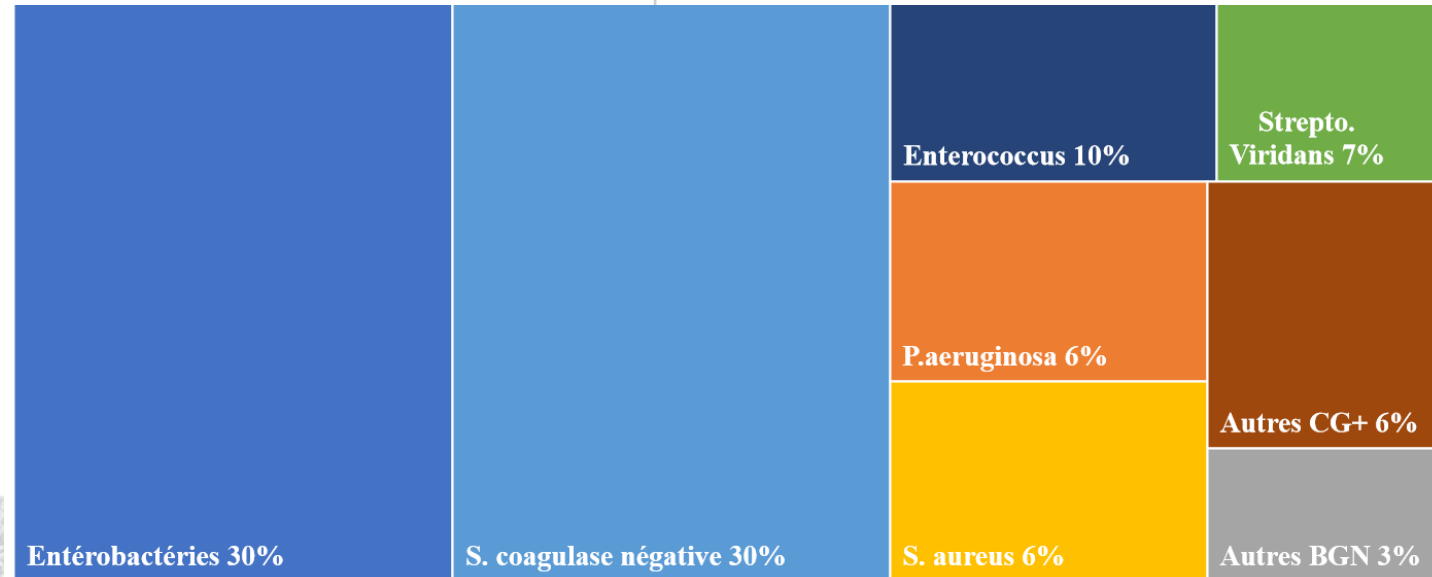
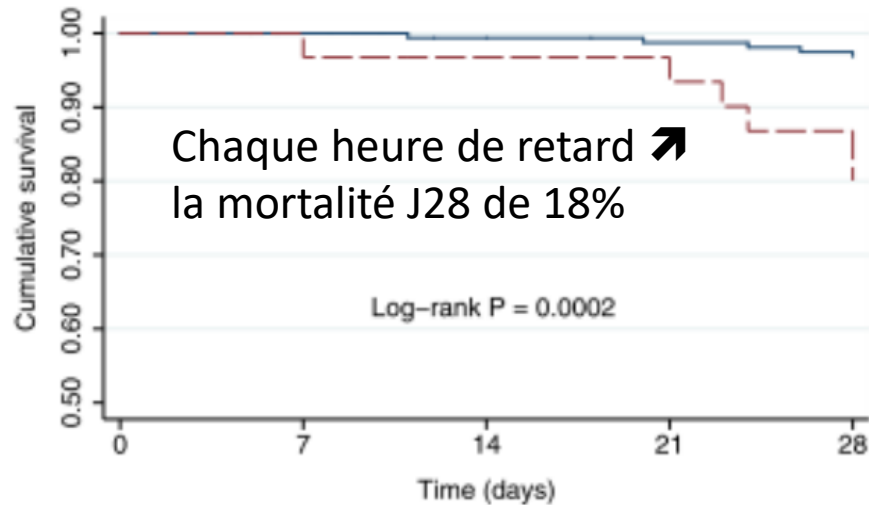
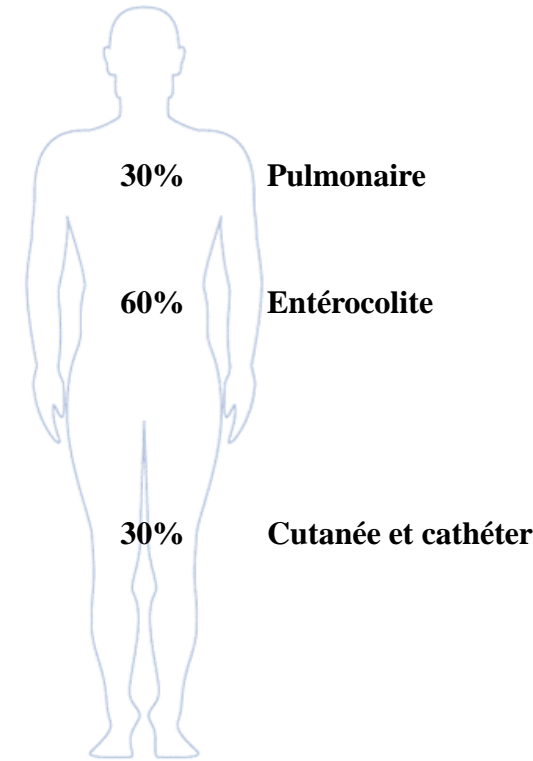
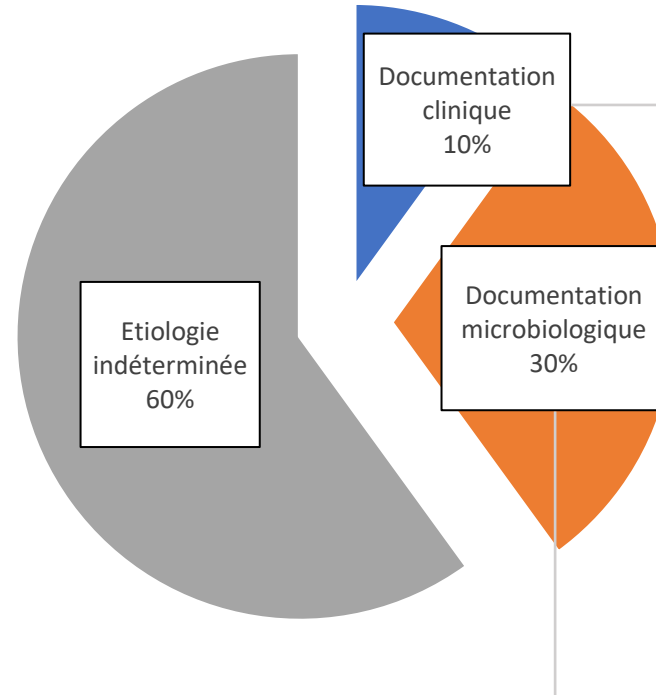
1. Il s'agit d'une aplasie à bas risque, vous prescrivez de l'Augmentin + Ciflox et RAD !
2. Il s'agit d'une aplasie à haut risque, vous prélevez des hémocultures, hospitalisez la patiente sous Augmentin + Ciflox
3. Vous débutez une antibiothérapie IV en urgence et hospitalisez la patiente
4. Le rendement des hémocultures est forte dans ce contexte, vous attendez donc les résultats pour décider de l'antibiothérapie

Une urgence et une clinique **pauvre** !

≥38,3°C (X1) ou ≥38°C (>1h) + PNN < 500 cellules/μL

Haut risque : PNN < 100 cellules/μL pour > 7 jours

Une **URGENCE** : Antibiothérapie dans l'heure !



N= 307, prospectif, épisodes NF au Brésil

Evaluation du risque infectiologique ?

Dépend des thérapeutiques et évolue dans le temps

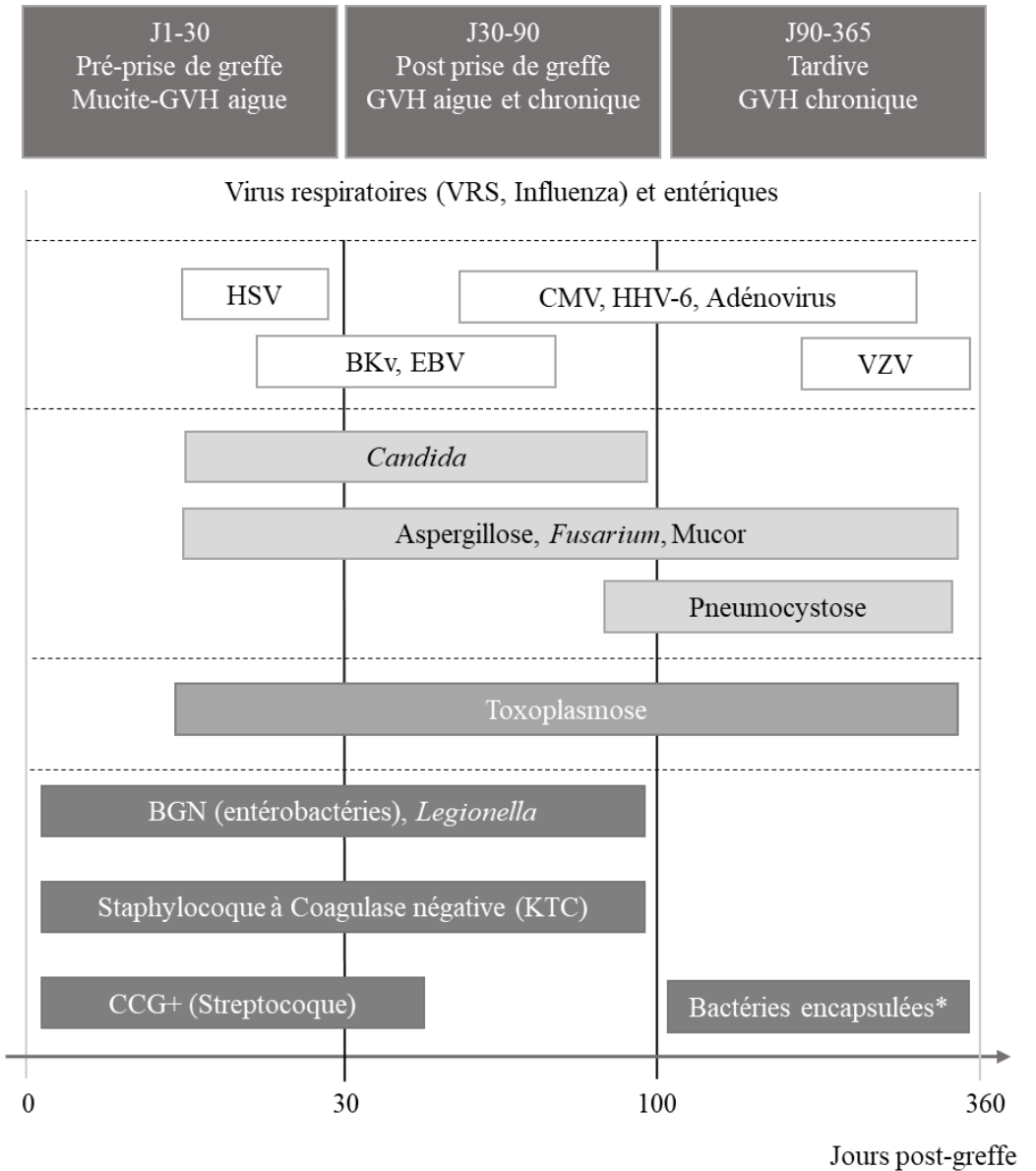
Exemple de l'allogreffe :



Précocement : Risque d'infections bactériennes (BGN, SCN)

secondairement : Risque d'IFI (candida, Aspergillose), viral et parasitaire

-> Ici rechute ... **RISQUE de BMR +++**



Question 3 : Quelle antibiothérapie débutez vous ?

Stratégie initiale



Adapté de ECIL4 guidelines, Averbuch et al. haematologica 2013



Stratégie initiale

Stratégie d'ESCALADE Monothérapie empirique

A considérer si:

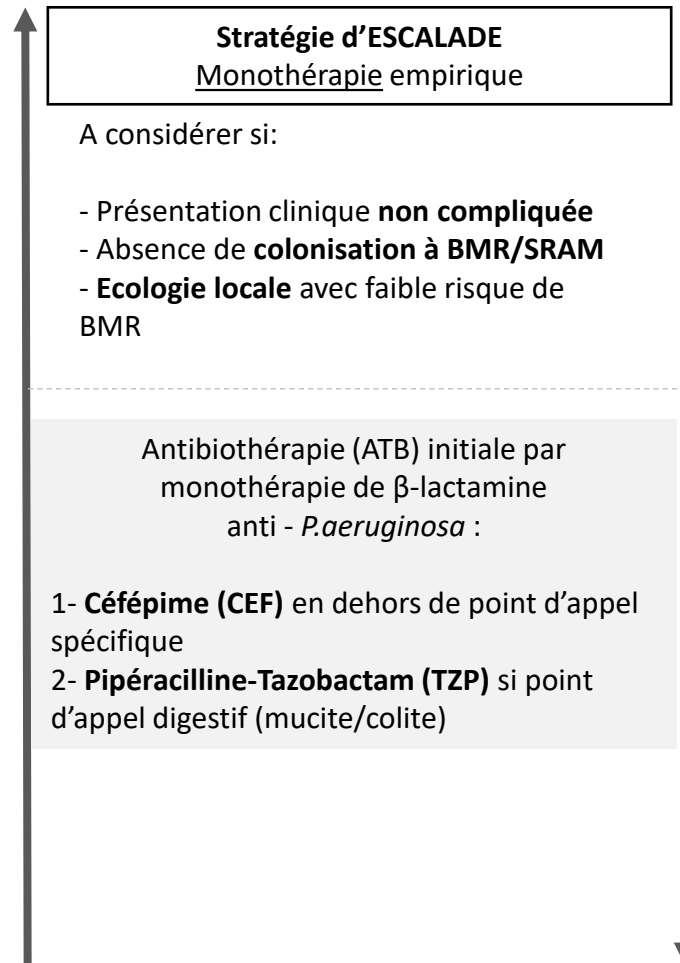
- Présentation clinique **non compliquée**
- Absence de **colonisation à BMR/SRAM**
- **Ecologie locale** avec faible risque de BMR



Adapté de ECIL4 guidelines, Averbuch et al. haematologica 2013



Stratégie initiale



Stratégie initiale

Stratégie d'ESCALADE Monothérapie empirique

A considérer si:

- Présentation clinique **non compliquée**
- Absence de **colonisation à BMR/SRAM**
- **Ecologie locale** avec faible risque de BMR

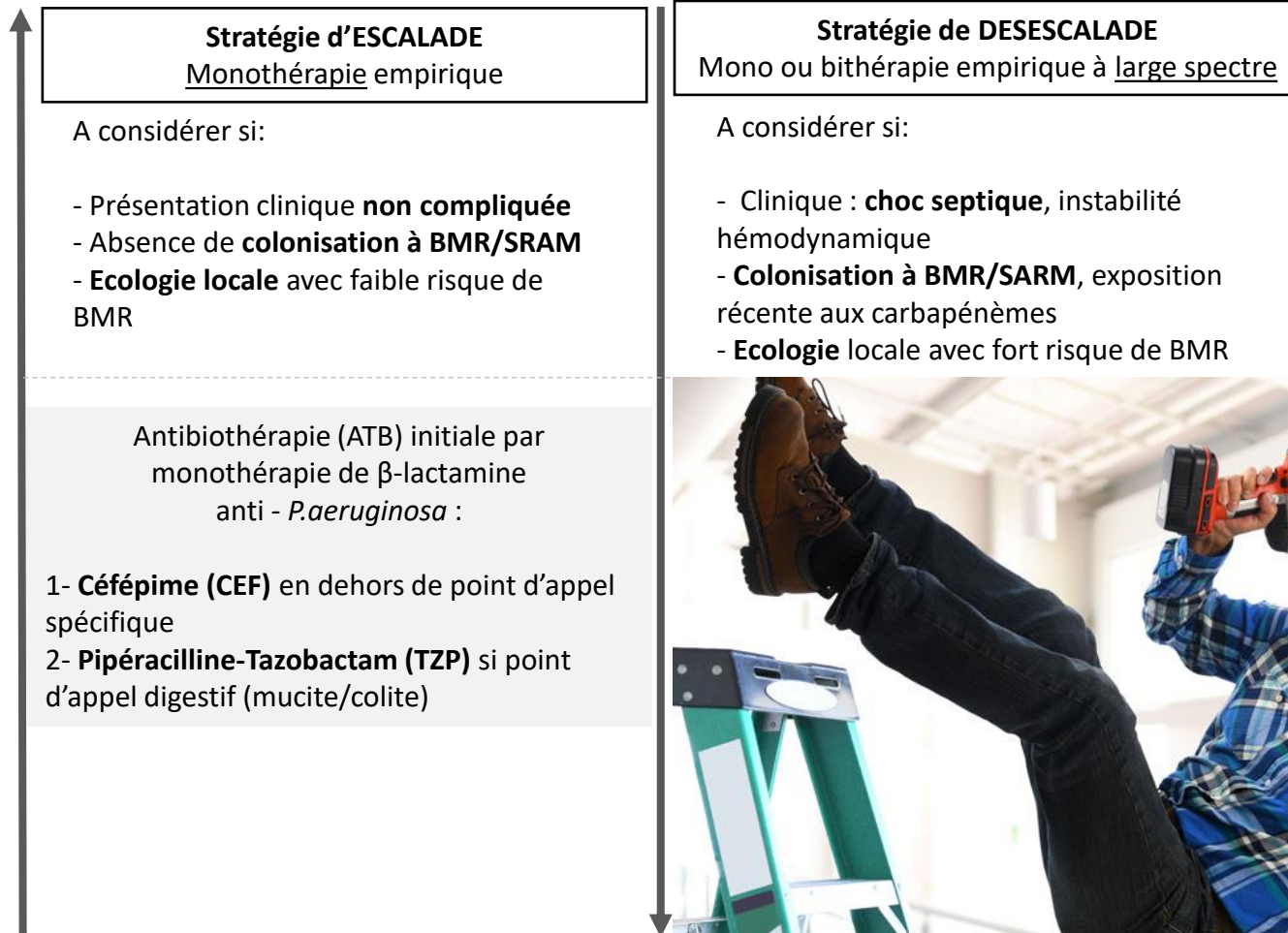
Antibiothérapie (ATB) initiale par monothérapie de β -lactamine anti - *P.aeruginosa* :

- 1- **Céfépime (CEF)** en dehors de point d'appel spécifique
- 2- **Pipéracilline-Tazobactam (TZP)** si point d'appel digestif (mucite/colite)

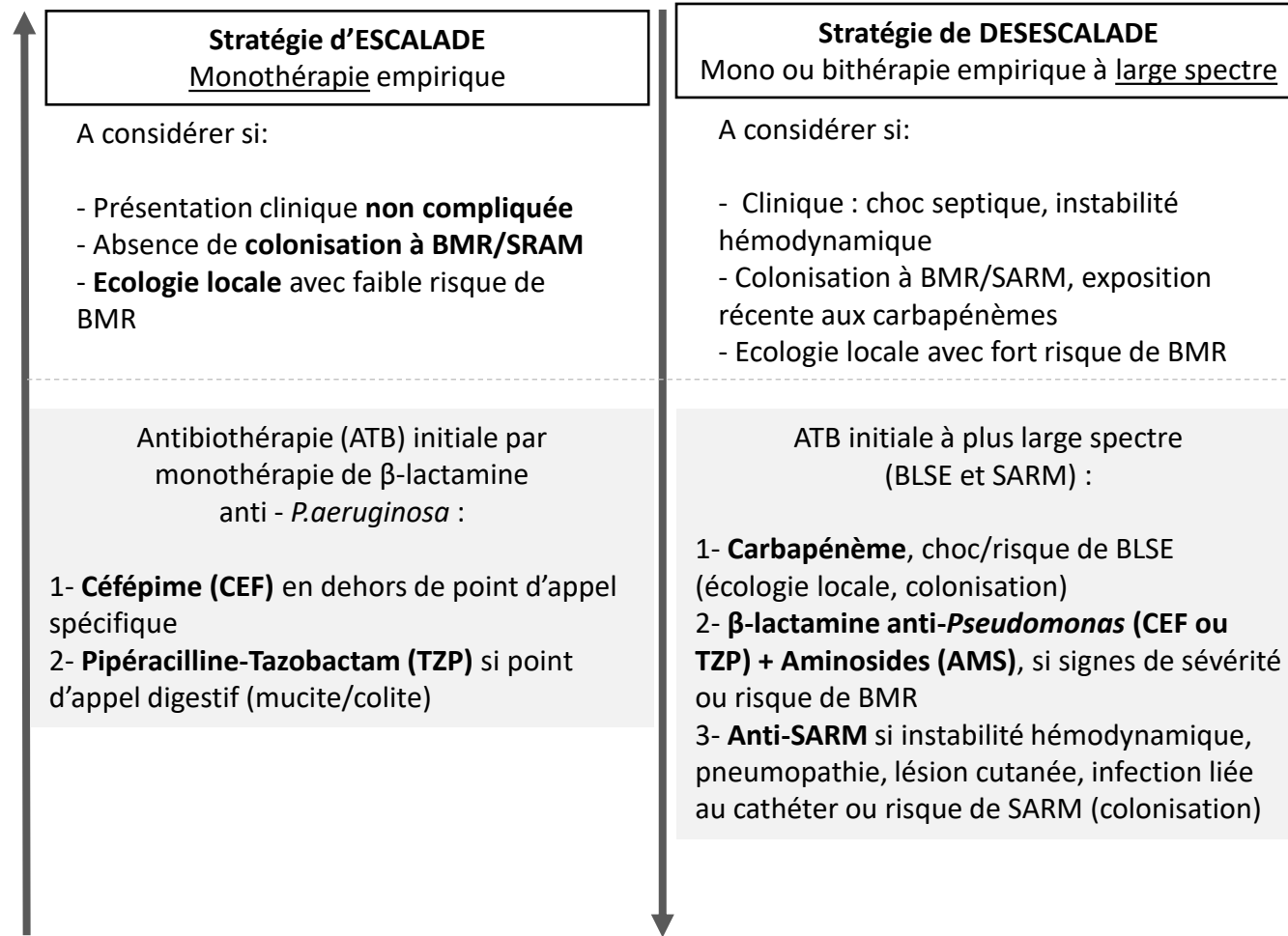


IDSA
Infectious Diseases Society of America

Stratégie initiale



Stratégie initiale



Question 3 : Pas de documentation clinique et microbiologique, à J3, elle est apyrétique

1. OK, c'est une FUO, j'arrête TOUT !
2. Bon, c'est une FUO, mais je continue

Et après ...



Surveillance clinique pour adaptation thérapeutique

Si FUO ET stabilité clinique >72h ET apyrexie >48h = Considérer l'arrêt ATB



Si stabilité clinique >72h mais hyperthermie persistante (ou critère de gravité initial):

- **Adapter** l'ATB à la documentation microbiologique
- En absence de documentation microbiologique :
 - **Réduction de spectre** (pour β -lactamine anti-*Pseudomonas*, CEF/TZP) ET l'arrêt AMS/anti-SARM
 - maintien d'une **β -lactamine anti-*Pseudomonas*** (CEF/TZP) jusqu'à >48h de stabilité clinique et d'apyrexie.
 - La persistance de l'hyperthermie seule **ne justifie pas l'élargissement du spectre** (Carbapénèmes, AMS, Anti-SARM, antifongiques), **poursuite du bilan étiologique**



Si aggravation clinique, considérer un élargissement du spectre par :

- **Carbapénème+/- AMS** ou **fluoroquinolones** ou **colimycine** (si instabilité hémodynamique)
- **Antifongiques** (si signes cliniques/radiologiques compatibles avec IFI ou colite sévère)
- **Anti-SARM** (si instabilité hémodynamique, pneumopathie, lésions cutanées, infection liée au cathéter)
- Poursuite du bilan étiologique



Question 3 : Vous arrêtez et la patiente redevient fébrile, les hémocultures poussent à PYO..



Quel est votre diagnostic ?

Question 4 : le PYO.. Que faire ?

Pseudomonas aeruginosa

TECHNIQUE SIR	automate Vitek 2
TICAR+CLAV [TCC] SIR	RESISTANT
TICAR+CLAV [TCC] CMI	>64.
PIPERACILLINE [PIL/PIR] SIR	RESISTANT
PIPERACILLINE [PIL/PIR] CMI	64.
PIPE.TAZOB [PTZ/TZP] SIR	RESISTANT
PIPE.TAZOB [PTZ/TZP] CMI	32.
AZTREONAM [ATM] SIR	RESISTANT
AZTREONAM [ATM] CMI	32.
IMIPENEME [IPM] SIR	RESISTANT
IMIPENEME [IPM] CMI	>8.
MEROPENEME.HORS.MENINGITE SIR	RESISTANT
MEROPENEME.HORS.MENINGITE CMI	>8.
CEFTAZIDIME [CZD/CAZ] SIR	RESISTANT
CEFEPIME [FEP] SIR	RESISTANT
TOBRAMYCINE [TMN] SIR	S. DOSE STANDARD
TOBRAMYCINE [TMN] CMI	<=1.
GENTAMICINE [GMN] SIR	-
GENTAMICINE [GMN] CMI	8.
AMIKACINE [AKN] SIR	S. DOSE STANDARD
AMIKACINE [AKN] CMI	8.
CIPROFLOXACINE [CIP] SIR	RESISTANT
CIPROFLOXACINE [CIP] CMI	>2.
LEVOFLOXACINE [LVX] SIR	RESISTANT
LEVOFLOXACINE [LVX] CMI	>4.



Plan :

Partie 1 : Principes de la PEC des NF ?

Partie 2 : Les BMR, les BHRe, les DTR

Partie 3 : Les nouvelles alternatives

BMR/BHR ou TDR ?

Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE



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

Kyungmin Huh,^{1,2} Doo Byeon 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) Investigators⁶

¹Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Republic of Korea, ²Asia Pacific Foundation for Infectious Diseases, Seoul, Republic of Korea, ³Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Sejong Hospital, Bucheon, Republic of Korea, ⁴Statistics and Data Center, Research Institute for Future Medicine, Samsung Medical Center, Seoul, Republic of Korea, and ⁵Department of Laboratory Medicine and Genetics, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Republic of Korea

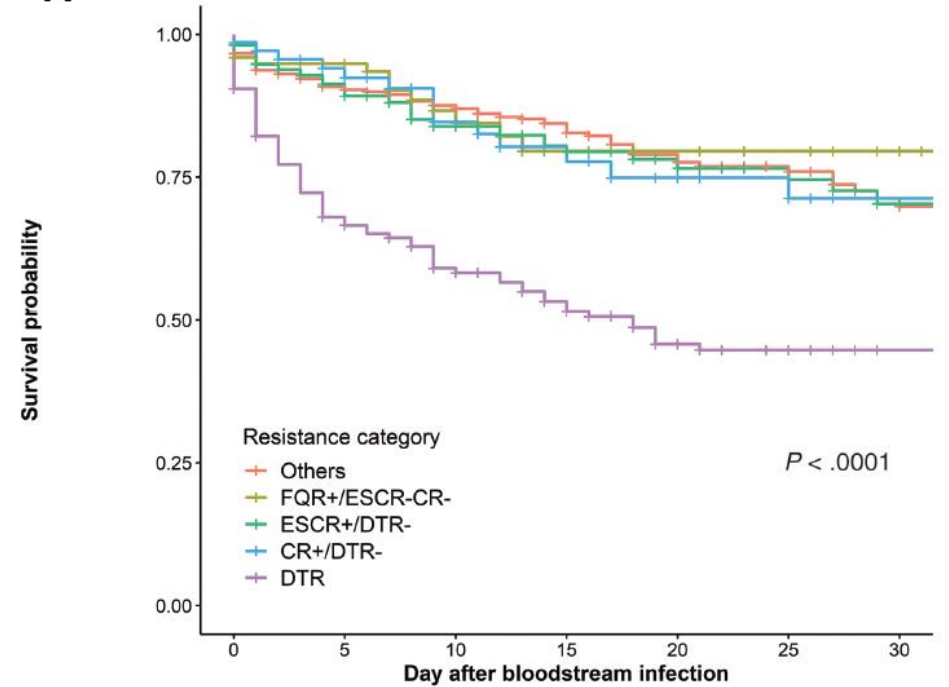
Les classifications MDR et XDR ne rendent pas compte du pronostic et difficultés de traitement

DTR = R au ATB de 1^{ère} ligne β lactamines et FLQ

PYO = R Tazo/cefta/céfé/zatréo/méro/imip
R Cipro/Lévo

FDR = Réanimation
ID, Neutropénie, Cancer
Maladie pulmonaire chronique
 β lactamines anti-pyo < 3 mois
Prévalence locale > 15%

A



Données françaises

FQR+/E
ESCR
(

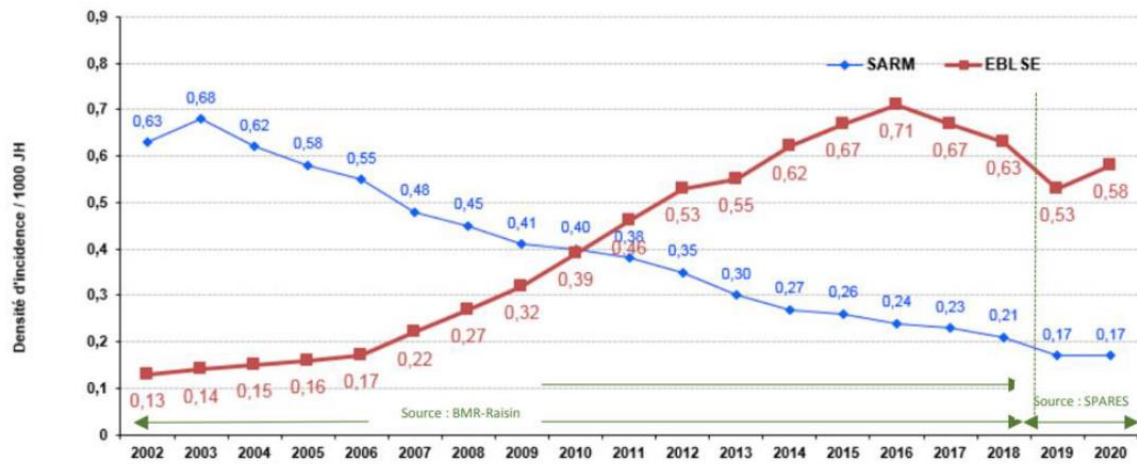
Souches sauvages	69,2 %
Résistance Pipéracilline-tazobactam (PIP/TAZ)	21,5 %
Résistance Ceftazidime (CAZ)	13 %
Résistance Carbapénèmes (CARBA)	16 %
Résistance Fluoroquinolones (FQ)	15,1 %
Résistance Aminosides (AMG)	9,3 %
Résistance PIP/TAZ + CAZ + FQ + AMG + CARBA	11 %

BMR/BHR?

Du mieux du côté des SARM et des BLSE !

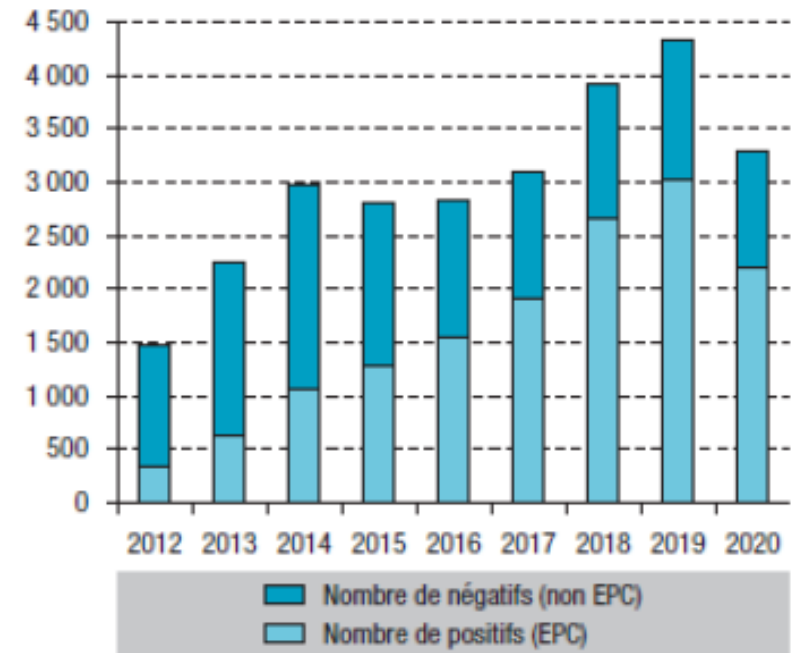


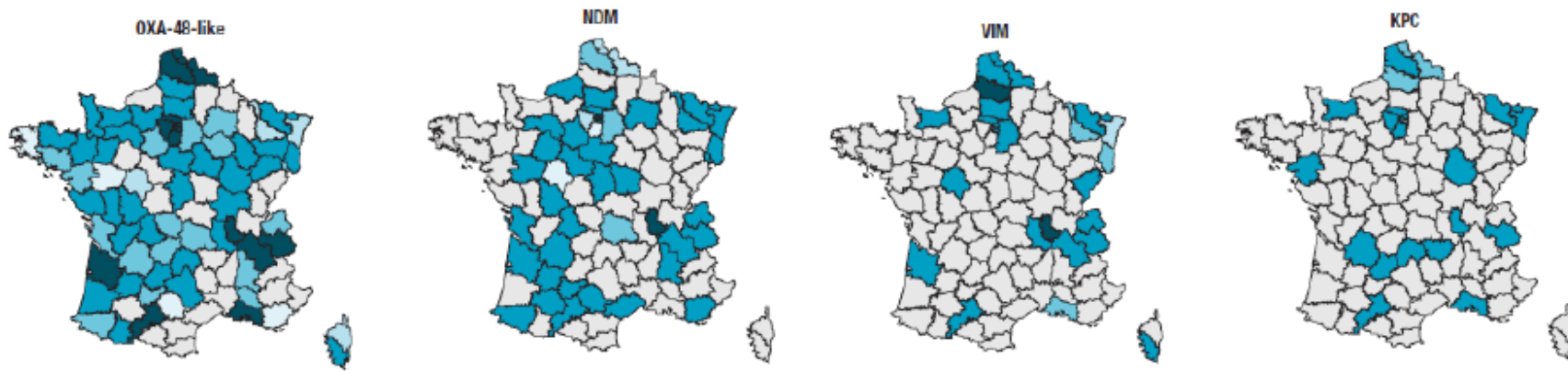
Mais une hausse des CARBAPENEMASES !



Incidence des SARM et BLSE pour 1000 jours d'hospitalisation

Répartition des souches d'entérobactéries reçues au CNR entre 2012 et 2020, France





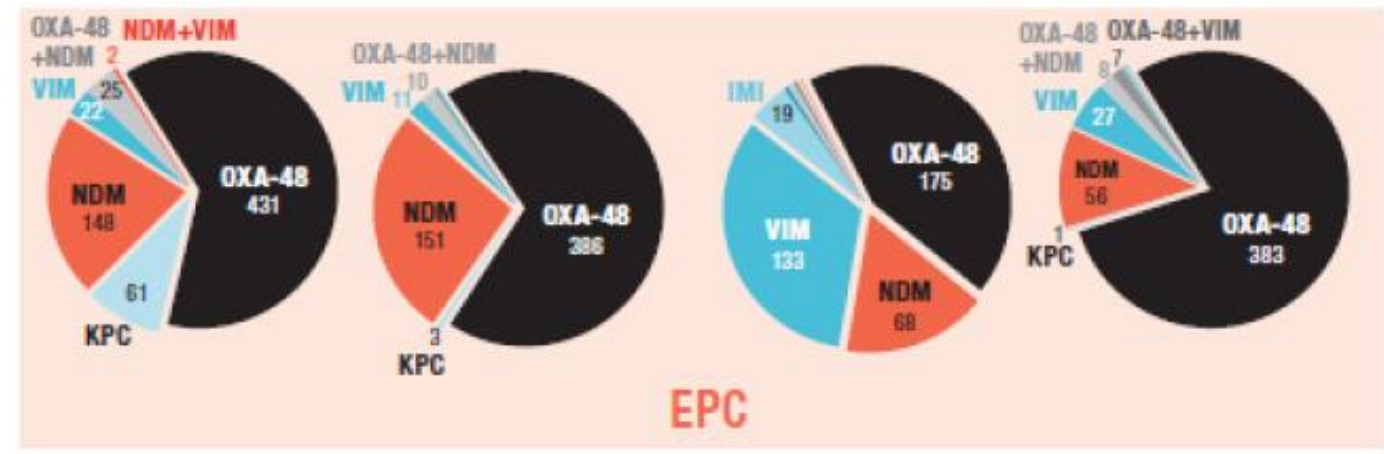
CNR RATB - BEH 16/11/21

Klebsiella spp.
(n=966)

E. coli
(n=651)

Enterobacter spp.
(n=791)

Citrobacter spp.
(n=526)



EPC

Question 3 : Comment traiter ?

COLISTINE SIR	S. DOSE STANDARD
CEFIDEROCOL [FDC] SIR	S. DOSE STANDARD
CEFTAZIDIME.AVIB [CZA] SIR	S. DOSE STANDARD
CEFTOLOZ.TAZOB [C/T] SIR	S. DOSE STANDARD
FOSFOMYCINE [FOS] SIR	RESISTANT
DELAFLOXACINE [DLX] SIR	RESISTANT

CMI Ceftolozane + tazobactam	1,000	mg/L
CMI Ceftazidime + avibactam	4,000	mg/L
CMI Céfépime	12,000	mg/L
CMI Fosfomycine	192,000	mg/L
CMI Colistine	0,500	mg/L
CMI Delafloxacine	>32	mg/L

COMMENTAIRE ANTIBIOGRAMME

S. DOSE STANDARD = sensible à dose standard
S. FORTE DOSE = sensible à forte dose
Les posologies sont consultables dans les recommandations CASFM/EUCAST 2021.
ZIT = zone d'incertitude technique : contacter le laboratoire pour d'éventuels tests complémentaires.

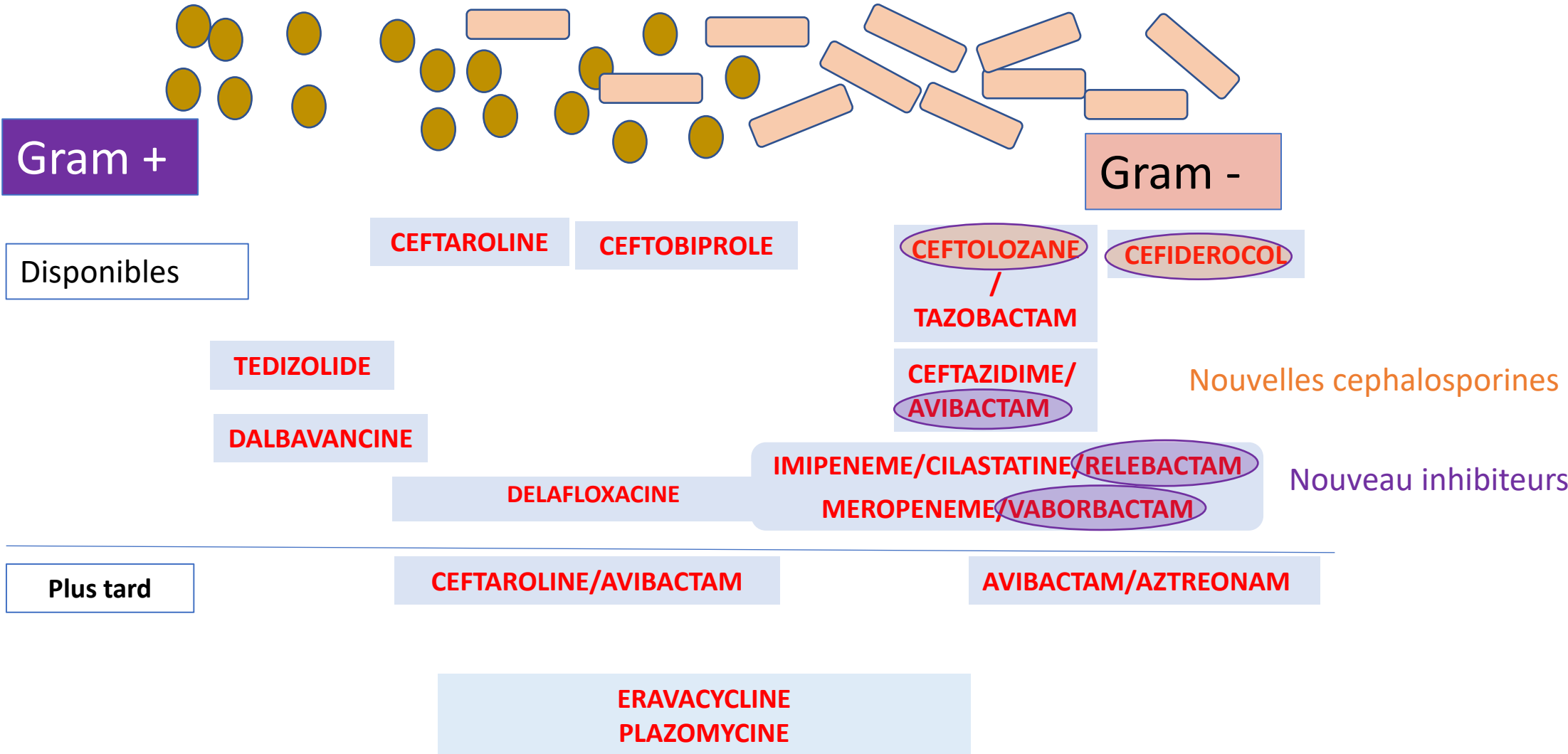
Plan :

Partie 1 : Principes de la PEC des NF ?

Partie 2 : Les BMR, les BHRe, les DTR

Partie 3 : Les nouvelles alternatives

Quelles nouvelles molécules disponibles ?



Pour les BGN, en fonction du type de β -lactamase

Bêta-lactamases : classification d'Ambler

Infectious Diseases Society of America 2022 Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum β -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-*P. aeruginosa*)

Pranita D. Tamma,¹ Samuel L. Aitken,² Robert A. Bonomo,³ Amy J. Mathers,⁴ David van Duin,⁵ and Cornelius J. Clancy⁶
¹Department of Pediatrics, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland, USA; ²Department of Pharmacy, University of Michigan Health, Ann Arbor, Michigan, USA; ³Medical Service and Center for Antimicrobial Resistance and Epidemiology, Louis Stokes Cleveland Veterans Affairs Medical Center, University Hospitals Cleveland Medical Center and Departments of Medicine, Pharmacology, Molecular Biology, and Microbiology, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio, USA; ⁴Departments of Medicine and Pathology, University of Virginia, Charlottesville, Virginia, USA; ⁵Department of Medicine, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, North Carolina, USA; and ⁶Department of Medicine, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania, USA

	Classe A	Classe B	Classe C	Classe D
	Sérine β -lactamases	Métallo- β -lactamases	Céphalosporinases	Oxacillinases
Chromosomiques	Pénicillinases (<i>C. koseri</i> , <i>Klebsiella</i>)		AmpC non inductible (<i>E. coli</i>) AmpC inductible AmpC déréprimée	
Plasmidiques	TEM, SHV BLSE TEM, SHV, CTX-M Carbapénémases KPC	Carbapénémases VIM, IMP, NDM-1	AmpC plasmidique	OXA spectre étroit BLSE de type OXA Carbapénémases Ex. OXA-48

Et neutropénie ...?

- Carbapénème ou Céfépime
(*E. cloacae*, *K. aerogenes*, *C. freundii*)
- Carbapénèmes
- Ceftazidime-avibactam
meropenem-vaborbactam
imipenem-cilastatin-relebactam
cefiderocol

Les aminosides au début ++



Action des nouvelles β -lactamines ou nouvelles associations BL-BLI -> comment choisir ?

	BL5	OXA-48 ++ = 70 % (fce)	MBL (dont NDM = 25%)	KPC = 5%	DTR-PA*	DTR-AB**
Cefto/tazo = ZERBAXA					+++	
Imi/Rele = RECARBRIO					+++	
Mero-Vabor = VABOREM				+++		
CAZAVI = ZAVICEFTA		+++				
AZT/AVI			+++			
Cefiderocol = Fetcroja		Molécules de recours				

Cefto/Tazo : Ceftolozane/Tazobactam
Imi/Rele : Imipénème/Cilastatine/Relebactam
Mero/Vabor : Méropénème/Vaborbactam
CAZAVI : Ceftazidime/Avibactam
AZT/AVI : Aztreonam/Avibactam

*Difficult-to-treat *P. aeruginosa*
 ** Difficult-to-treat *A. baumannii*



Pour le Difficult-to-treat *P. aeruginosa* ?

Proposition « écologique »

Tester toutes les nouvelles molécules sur les pyocyaniques DTR, pour ne pas perdre de temps +++

1- Utiliser en priorité les molécules sans activité anti-carbapénémase : **Ceftolozane/Tazobactam**

2- Activité anti-pyocyanique et anti-KPC, pas d'action sur OXA-48 et MBL: **Imipénème/Cilastatine/Relebactam** :

3- Molécules de recours sur OXA-48 et MBL : **Ceftazidime/avibactam et Cefiderocol**

NB : Meropenem/Vaborbactam : le vaborbactam amène pas ou peu d'activité supplémentaire sur le pyocyanique par rapport au méropénème



Pour les carbapénémases ?

Infectious Diseases Society of America 2022 Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum β -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-*P. aeruginosa*)

Pranita D. Tamma,¹ Samuel L. Aitken,² Robert A. Bonomo,³ Amy J. Mathers,⁴ David van Duin,⁵ and Cornelius J. Clancy⁶

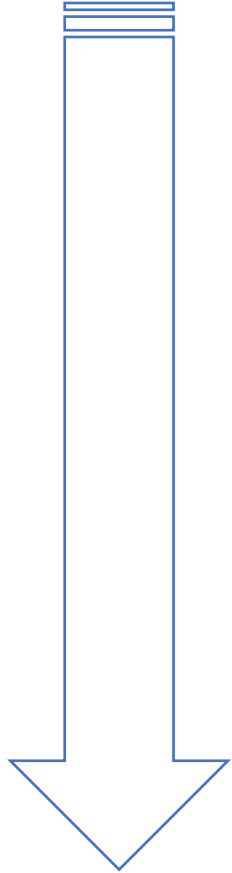
¹Department of Pediatrics, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland, USA; ²Department of Pharmacy, University of Michigan Health, Ann Arbor, Michigan, USA; ³Medical Service and Center for Antimicrobial Resistance and Epidemiology, Louis Stokes Cleveland Veterans Affairs Medical Center, University Hospitals Cleveland Medical Center and Departments of Medicine, Pharmacology, Molecular Biology, and Microbiology, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio, USA; ⁴Departments of Medicine and Pathology, University of Virginia, Charlottesville, Virginia, USA; ⁵Department of Medicine, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, North Carolina, USA; and ⁶Department of Medicine, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania, USA

	Identification carbapénémase		
	KPC	OXA-48	MBL
Choix préférentiel	Ceftazidime-Avibactam OU Méropénème-Vaborbactam OU Imipénème/Cilastatine-Relébactam	Ceftazidime-Avibactam	Ceftazidime-Avibactam + Aztréonam OU Céfidérocol
Alternative si choix préférentiel indisponible ou non toléré		Céfidérocol OU Tigécycline ou Eravacycline (infections intra-abdominales)	Tigécycline ou Eravacycline (infections intra-abdominales)



Question 3 : Quel prix ?

Coût journalier



Ceftolozane/Tazobactam (Zerbaxa*) 2g/1g X 3/j :	280,26 € TTC
Ceftazidime/Avibactam (Zavicefta*) 2g/500 X 3/j :	352,44 € TTC
Imipenem/Cilastatine/Relebactam (Recarbrio*) 500/500/250 X 4/j :	421,16 € TTC
Meropenem/Vaborbactam (Vaborem*) 2g/2g X 3/j :	392,01 € TTC
Cefiderocol (Fetroja*) 2g X 3/j :	891 € TTC



Conclusion

La neutropénie fébrile est une **complication fréquente en hématologie**

Urgence thérapeutique : **Stratégie probabiliste basée sur la sévérité et le risque de BMR**

La **désescalade et l'arrêt** au cours de la neutropénie sont possibles (2 RCT)

Les infections à BHRe nécessitent de demander un **ATBg élargit à l'ensemble des nouveaux antibiotiques**

Pseudomonas DTR : Cefto-Tazo > imi-rele > Caz-avi > ceftob

Oxo-48 : Caz-avi **NDM**: Ceftazidime-Avibactam + Aztréonam

La Dalba aura peut être une place pour les infections de KT ?

Merci pour votre attention



Annexes :

Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of AmpC β -Lactamase-Producing Enterobacteriales, Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*, and *Stenotrophomonas maltophilia* Infections

Pranita D. Tamma,¹ Samuel L. Aitken,² Robert A. Bonomo,³ Amy J. Mathers,⁴ David van Duin,⁵ and Cornelius J. Clancy⁶

¹Department of Pediatrics, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland, USA; ²Department of Pharmacy, University of Michigan Health, Ann Arbor, Michigan, USA; ³Medical Services, Louis Stokes Cleveland Department of Veterans Affairs Medical Center, University Hospitals Cleveland Medical Center and Departments of Medicine, Pharmacology, Molecular Biology, and Microbiology, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio, USA; ⁴Departments of Medicine and Pathology, University of Virginia, Charlottesville, Virginia, USA; ⁵Department of Medicine, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, North Carolina, USA; and ⁶Department of Medicine, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania, USA

Table 1. Suggested Dosing of Antibiotics for the Treatment of Infections Caused by Antimicrobial-Resistant Organisms^a

Agent	Adult Dosage (Assuming Normal Renal and Liver Function)	Target Organisms ^{b,c}
Amikacin	Cystitis: 15 mg/kg/dose ^d IV once All other infections: 20 mg/kg/dose ^d IV \times 1 dose; subsequent doses and dosing interval based on pharmacokinetic evaluation	ESBLE, AmpC-E, CRE, DTR- <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Ampicillin-sulbactam	9 g IV q8h over 4 hours or 27 g IV q24h as a continuous infusion For mild infections caused by CRAB isolates susceptible to ampicillin-sulbactam, it is reasonable to administer 3g IV q4h—particularly if intolerance or toxicities precludes the use of higher dosages.	CRAB
Cefepime	Cystitis: 1 g IV q8h All other infections: 2 g IV q8h, infused over 3 hours	AmpC-E
Cefiderocol	2 g IV q8h, infused over 3 hours	CRE, DTR- <i>P. aeruginosa</i> , CRAB, <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Ceftazidime-avibactam	2.5 g IV q8h, infused over 3 hours	CRE, DTR- <i>P. aeruginosa</i>
Ceftazidime-avibactam and aztreonam	Ceftazidime-avibactam: 2.5 g IV q8h, infused over 3 hours Plus Aztreonam: 2 g IV q8h, infused over 3 hours, administered at the same time as ceftazidime-avibactam, if possible	Metallo- β -lactamase-producing CRE, <i>S. maltophilia</i>
Ceftolozane-tazobactam	Cystitis: 1.5 g IV q8h, infused over 1 hour All other infections: 3 g IV q8h, infused over 3 hours	DTR- <i>P. aeruginosa</i>
Ciprofloxacin	ESBLE or AmpC infections: 400 mg IV q8h–q12h or 500–750 mg PO q12h	ESBLE, AmpC-E
Colistin	Refer to international consensus guidelines on polymyxins ^e	CRE cystitis, DTR- <i>P. aeruginosa</i> cystitis, CRAB cystitis
Eravacycline	1 mg/kg/dose IV q12h	CRE, CRAB
Ertapenem	1 g IV q24h, infused over 30 minutes	ESBLE, AmpC-E
Fosfomycin	Cystitis: 3 g PO \times 1 dose	ESBLE- <i>coli</i> cystitis
Gentamicin	Cystitis: 5 mg/kg/dose ^d IV once All other infections: 7 mg/kg/dose ^d IV \times 1 dose; subsequent doses and dosing interval based on pharmacokinetic evaluation	ESBLE, AmpC-E, CRE, DTR- <i>P. aeruginosa</i>

Imipenem-cilastatin	Cystitis (standard infusion): 500 mg IV q6h, infused over 30 minutes All other ESBLE or AmpC-E infections: 500 mg IV q6h, infused over 30 minutes All other CRE and CRAB infections: 500 mg IV q6h, infused over 3 hours	ESBLE, AmpC-E, CRE, CRAB
Imipenem-cilastatin-relebactam	1.25 g IV q6h, infused over 30 minutes	CRE, DTR- <i>P. aeruginosa</i>
Levofloxacin	750 mg IV/PO q24h	ESBLE, AmpC-E, <i>S. maltophilia</i>
Meropenem	Cystitis (standard infusion): 1 g IV q8h infused over 30 minutes All other ESBLE or AmpC-E infections: 1–2 g IV q8h, infused over 30 minutes All other CRE and CRAB infections: 2 g IV q8h, infused over 3 hours	ESBLE, AmpC-E, CRE, CRAB
Meropenem-vaborbactam	4 g IV q8h, infused over 3 hours	CRE
Minocycline	200 mg IV/PO q12h	CRAB, <i>S. maltophilia</i>
Nitrofurantoin	Cystitis: macrocrystal/monohydrate (Macrobid®) 100 mg PO q12h Cystitis: Oral suspension: 50 mg PO q6h	ESBLE cystitis, AmpC-E cystitis
Plazomicin	Cystitis: 15 mg/kg ^d IV \times 1 dose All other infections: 15 mg/kg ^d IV \times 1 dose, subsequent doses and dosing interval based on pharmacokinetic evaluation	ESBLE, AmpC-E, CRE, DTR- <i>P. aeruginosa</i>
Polymyxin B	Refer to international consensus guidelines on polymyxins ^e	DTR- <i>P. aeruginosa</i> , CRAB
Tigecycline	200 mg IV \times 1 dose, then 100 mg IV q12h	CRE, CRAB, <i>S. maltophilia</i>
Tobramycin	Cystitis: 5 mg/kg/dose ^d IV \times 1 dose All other infections: 7 mg/kg/dose ^d IV \times 1 dose; subsequent doses and dosing interval based on pharmacokinetic evaluation	ESBLE, AmpC-E, CRE, DTR- <i>P. aeruginosa</i>
Trimethoprim-sulfamethoxazole	Cystitis: 160 mg (trimethoprim component) IV/PO q12h Other infections: 8–12 mg/kg/day (trimethoprim component) IV/PO divided q8–12h (consider maximum dose of 960 mg trimethoprim component per day)	ESBLE, AmpC-E, <i>S. maltophilia</i>

Abbreviations: AmpC-E, AmpC-producing Enterobacteriales; CRAB, carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*; CRE, carbapenem-resistant Enterobacteriales; DTR-*P. aeruginosa*, *Pseudomonas aeruginosa* with difficult-to-treat resistance; ESBLE, extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriales; IV, intravenous; MIC, minimum inhibitory concentration; PO, per os (by mouth); q4h, q6h, q8h, q12h, q24h, every 4, 6, 8, 12, and 24 hours, respectively.

^aDosing suggested for several agents differs from US Food and Drug Administration–recommended dosing.

^bTarget organisms limited to the following organisms and generally only after susceptibility has been demonstrated: ESBLE, AmpC-E, CRE, DTR-*P. aeruginosa*, CRAB, and *Stenotrophomonas maltophilia*.

^cFor additional guidance on the treatment of ESBLE, CRE, and DTR-*P. aeruginosa*, refer to: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/amr-guidance/>.

^dUse adjusted body weight for patients >120% of ideal body weight for aminoglycoside dosing.

^eReference [245].

Ceftolozane/Tazobactam (Zerbaxa*, MSD)

Ceftolozane = activité anti-pyocyanique +++

Ceftolozane/tazobactam :

- Spectre large incluant les entérobactéries sécrétrices de BLSE

Activité sur certains G+ (*S. anginosus*, *S. constellatus*, *S. salivarius*)

Activité variable sur *Bacteroides fragilis*.

Inactif sur carbapénémases

	Classe A	Classe B	Classe C	Classe D
	Sérine β -lactamases	Métallo- β -lactamases	Céphalosporinases	Oxacillinases
Chromosomiques				
	Pénicillinases (<i>C. koseri</i> , <i>Klebsiella</i>)		AmpC non inducible (<i>E. coli</i>)	
			AmpC inducible	
			AmpC dérégulée	
Plasmidiques	TEM, SHV		AmpC plasmidique	OXA spectre étroit
	BLSE TEM, SHV, CTX-M			BLSE de type OXA
	Carbapénémases KPC	Carbapénémases VIM, IMP, NDM-1		Carbapénémases Ex. OXA-48

Flacons 1500 mg pour IV (1 g Ceftolozane/0,5 g Tazobactam)

Posologie :

1500 mg X 3/j urines et infections abdominales

3000 mg X 3/j pour les **infections pulmonaires, et autres infections sévères**

Élimination rénale -> **Adaptation à la fonction rénale**



Ceftazidime-avibactam (Zavicefta*, Pfizer)

Spectre de la ceftazidime, +
inhibition large de β -lactamases.

Peu d'activité sur :

- Gram +
- Acinetobacter

Activité variable sur *B. fragilis*

	Classe A	Classe B	Classe C	Classe D
	Sérine β -lactamases	Metallo- β -lactamases	Céphalosporinases	Oxacillinases
Chromosomiques				
	Pénicillinases (<i>C. koseri</i> , <i>Klebsiella</i>)		AmpC non inductible (<i>E. coli</i>)	
			AmpC inductible	
			AmpC déréprimée	
Plasmidiques				
	TEM, SHV		AmpC plasmidique	OXA spectre étroit
	BLSE TEM, SHV, CTX-M			BLSE de type OXA
	Carbapénémases KPC	Carbapénémases VIM, IMP, NDM-1		Carbapénémases Ex. OXA-48

- **Posologie :**
- 2,5 g (2 g Ceftazidime, 0,5 g Avibactam) X 3/j
- Perfusions de 2 h.



Imipénème-Relebactam (Recarbrio*, MSD)

Relebactam = molécule proche de l'avibactam, mais avec une affinité plus faible pour OXA-48

Relebactam baisse les CMI de l'imipénème de 64 X sur les KPC-producing *K. pneumoniae*

Possibilité de récupération de la sensibilité à l'imipénème sur *P. aeruginosa* (baisse la CMI d'un facteur 8) si imperméabilité + AmpC dérégulée (Lob SH et al. J Antimicrob Chemother 2019)

	Classe A	Classe B	Classe C	Classe D	
	Sérine β -lactamases	Metallo- β -lactamases	Céphalosporinases	Oxacillinases	
Chromosomiques					
	Pénicillinases (<i>C. koseri</i> , <i>Klebsiella</i>)			AmpC non inductible (<i>E. coli</i>)	
				AmpC inductible AmpC dérégulée	
Plasmidiques	TEM, SHV		AmpC plasmidique	OXA spectre étroit	
	BLSE TEM, SHV, CTX-M			BLSE de type OXA	
	Carbapénémases KPC	Carbapénémases VIM, IMP, NDM-1		Carbapénémases Ex. OXA-48	

Fonction rénale (DFG)	Posologie (IMI / RELE) quotidienne
> 90 ml/min	500 mg / 250 mg sur 30' toutes les 6 h
60 – 89	400 / 200 toutes les 6 h
30 - 59	300 / 150 toutes les 6 h
15 - 29	200 / 100 toutes les 6 h
Hémodialyse	200 / 100 toutes les 6 h, (après dialyse)

Meropenem + Vaborbactam (Vaborem*, Menarini)

Vaborbactam = inhibiteur de la famille de l'acide boronique

Action sur enzymes de classes A et C : très actif sur les KPC

Inactif sur les enzymes de classes B et D

Résiste à la mutation D179Y de KPC : seulement 20 % de résistance croisée avec Ceftazidime/Avibactam (par mutation de la porine ompK36)

N'augmente pas l'efficacité du méropénème sur les souches de *P. aeruginosa* méropénème-R

	Classe A	Classe B	Classe C	Classe D
Chromosomiques	Sérine β-lactamases	Metallo-β-lactamases	Céphalosporinases	Oxacillinases
	Pénicillinases (<i>C. koseri</i> , <i>Klebsiella</i>)		AmpC non inducible (<i>E. coli</i>)	
			AmpC inducible	
			AmpC dérégulée	
Plasmidiques	TEM, SHV	Carbapénémases VIM, IMP, NDM-1	AmpC plasmidique	OXA spectre étroit
	BLSE TEM, SHV, CTX-M			BLSE de type OXA
	Carbapénémases KPC			Carbapénémases Ex. OXA-48

DFG (ml/min)	Posologie journalière
≥ 40	2g / 2g toutes les 8h
20 - 39	1g / 1g toutes les 8h
10 - 19	1g / 1g toutes les 12h
≤ 10	0,5 g / 0,5 g toutes les 12h

Perfusion de 3h

En cas d'hémodialyse, terminer la perfusion au moins 2 heures avant dialyse, ou passer après dialyse.



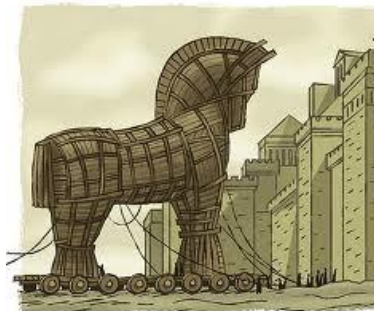
Cefiderocol (Shionogi) : Fetcroja*

- Céphalosporine couplée à un sidérophore
- Chélation au fer et **transport actif** à travers la membrane externe
- Faible taux de résistance
- Absence de résistance croisée avec les autres céphalosporines

	Classe A	Classe B	Classe C	Classe D
	Sérine β -lactamases	Metallo- β -lactamases	Céphalosporinases	Oxacillinases
Chromosomiques	Pénicillinases (<i>C. koseri</i> , <i>Klebsiella</i>)		AmpC non inductible (<i>E. coli</i>)	
			AmpC inductible	
			AmpC déréprimée	
Plasmidiques	TEM, SHV		AmpC plasmidique	OXA spectre étroit
	BLSE TEM, SHV, CTX-M			BLSE de type OXA
	Carbapénémases KPC	Carbapénémases VIP, IMP, NDM-1		Carbapénémases Ex. OXA-48

- **Activité sur :**
 - **Carbapénémases types A, B, D**

Posologie : 2 g toutes les 8 heures (sur 3 h)
Adaptation à la fonction rénale.



Aztreonam – Avibactam



	Classe A	Classe B	Classe C	Classe D	
	Sérine β -lactamases	Metallo- β -lactamases	Céphalosporinases	Oxacillinases	
Chromosomiques					
	Pénicillinases (<i>C. koseri</i> , <i>Klebsiella</i>)			AmpC non inductible (<i>E. coli</i>)	
				AmpC inductible	
			AmpC déréprimée		
Plasmidiques	TEM, SHV				
	BLSE TEM, SHV, CTX-M		AmpC plasmidique	OXA spectre étroit	
	Carbapénémases KPC	Carbapénémases VIP, IMP, NDM-1		Carbapénémases Ex. OXA-48	

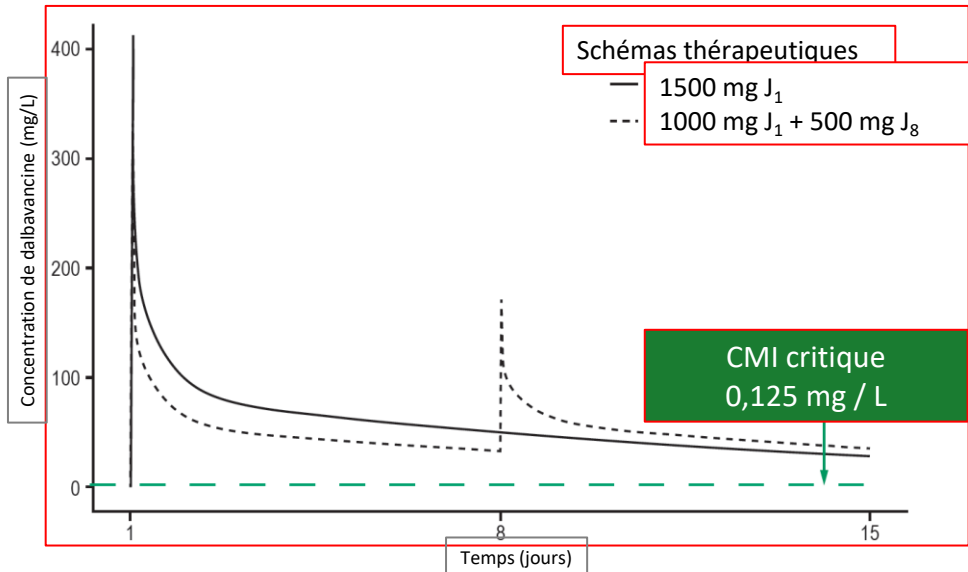
DALBAVANCINE (Xydalba*, Correvio-Advanz)

Lipoglycopeptide

La dalbavancine inhibe la transglycosylation en se liant au substrat D-ala-D-ala de *S. aureus* et d'autres bactéries sensibles cocci Gram positif.



Résistance croisée avec la vancomycine en cas de gène *VanA*



Organism (No. tested)	MIC, µg/mL			% at MIC, µg/mL		
	50%	90%	Range	≤0.25	≤0.5	≤1
<i>S. aureus</i> (60,159)	0.06	0.06	≤0.03-0.5	>99.9	100.0	100.0
Methicillin résistant (MRSA)	0.06	0.06	≤0.03-0.5	>99.9	100.0	100.0
Methicillin susceptible (MSSA)	0.06	0.06	≤0.03-0.25	100.0	100.0	100.0
Coagulase negative staphylococci (14,963)	0.06	0.12	≤0.03-2	99.6	>99.9	>99.9
β-hemolytic streptococci (7,582)	≤0.03	≤0.03	≤0.03-0.25	100.0	100.0	100.0
Viridans Group Streptococci (3,836)	0.06	0.06	≤0.03-0.25	100.0	100.0	100.0
<i>S. pneumoniae</i> (17,340)	≤0.03	≤0.03	≤0.03-0.25	100.0	100.0	100.0
<i>E. faecalis</i> (13,109)	0.06	0.06	≤0.03->4	96.2	96.3	96.4
<i>E. faecium</i> (6,841)	4	>4	≤0.03->4	29.4	32.2	35.7

- Concentrations plasmatiques dose-dépendantes, pharmacocinétique linéaire.
- **Demi-vie d'élimination plasmatique moyenne (T1/2): 14 jours !**

Soit une seule injection de 1500 mg J1

IV périphérique sur 30 min

Soit 1500 mg J1, puis 1500 mg J14



Pseudomonas

Table 2. Spectrum of activity of new antibiotics for difficult-to-treat resistance (DTR) gram-negative bacteria (GNB).

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

Bassetti M. Antibiotics 2020



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

Jeu de diapositives réalisé par le groupe recommandation de la SPILF le 07.09.2022
essentiellement à partir des recommandations de
European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
&
Infectious Diseases Society of America

Clinical Microbiology and Infection 28 (2022) 521–547

Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Microbiology and Infection

journal homepage: www.clinicalmicrobiologyandinfection.com



ESCMID



Clinical Infectious Diseases

IDSA GUIDELINE



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

Pranita D. Tamma,¹ Samuel L. Aitken,² Robert A. Bonomo,³ Amy J. Mathers,⁴ David van Duin,⁵ and Cornelius J. Clancy⁶

¹Department of Pediatrics, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland, USA; ²Department of Pharmacy, University of Michigan Health, Ann Arbor, Michigan, USA; ³Medical Service, Louis Stokes Cleveland Department of Veterans Affairs Medical Center, University Hospitals Cleveland Medical Center and Departments of Medicine, Pharmacology, Molecular Biology, and Microbiology, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio, USA; ⁴Departments of Medicine and Pathology, University of Virginia, Charlottesville, Virginia, USA; ⁵Department of Medicine, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, North Carolina, USA; and ⁶Department of Medicine, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania, USA

Guidelines

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)

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

Traitement des infections graves

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

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

Classification des Entérobacterales selon le risque de production d'AmpC

- ***Enterobacter cloacae*, *Klebsiella aerogenes* (ex *Enterobacter aerogenes*), et *Citrobacter freundii*** doivent être considérés à moyen ou haut risque de production cliniquement significative d'AmpC (gène AmpC inducible).
- ***Serratia marcescens*, *Morganella morganii*, *Providencia spp*, *Hafnia alvei*** sont considérées à faible risque de production d'AmpC, d'où des conséquences cliniques limitées.

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

- **Céfépime** est le traitement recommandé
- Céfotaxime ou ceftriaxone ne sont pas recommandées
- Pipéracilline-tazobactam n'est pas le choix préférentiel :

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

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)	<ul style="list-style-type: none"> • 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 <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Cystites</i>: privilégier Mecillinam, Fosfomycine trométamol, Nitrofurantoïne, Triméthoprime 	<p>Par voie IV (généralement traitement initial)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Amikacine • Témocilline • Céfoxitine uniquement pour <i>E. coli</i> producteur de BLSE • Pipéracilline-tazobactam • Céfépime uniquement en l'absence de BLSE <p>Par voie orale (généralement relais de traitement)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cotrimoxazole • Céfexime+Amoxicilline-AC.clavulanique (si CMI≤1mg/L) • Ciprofloxacine
<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Infections biliaires bactériémiques ou non, après contrôle de la source</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Piperacilline-tazobactam peut être envisagé • Fluoroquinolone • Amoxicilline ac. Clavulanique • Céfépime uniquement en l'absence de BLSE 	<ul style="list-style-type: none"> • Piperacilline-tazobactam peut être envisagé • Amoxicilline ac. clavulanique • Ciprofloxacine • Céfépime uniquement en l'absence de BLSE

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 *Pseudomonas aeruginosa* résistant aux carbapénèmes (CRPa) ?

Traitement des infections graves

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

Traitement des infections non graves

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

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

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

Ampicilline-sulbactam est le traitement de référence (forte dose : ampicilline 6g/sulbactam 3g IV toutes les 8h)

Traitement des infections graves ou à haut risque

Une association est recommandée, comportant 2 antibiotiques actifs in vitro en privilégiant une association à base d'Ampicilline-sulbactam, parmi :

- **Ampicilline-sulbactam,**
- **Colimycine,**
- **Aminoglycosides,**
- **Tigécycline,**
- **Meropénème** (si CMI < 8mg/L, à dose élevée en perfusion prolongée)

Les associations Colimycine-Carbapénèmes et Colimycine-Rifampicine ne sont pas recommandées.

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

S. maltophilia

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

Pranita D. Tamma,¹ Samuel L. Aitken,² Robert A. Bonomo,³ Amy J. Mathers,⁴ David van Duin,⁵ and Cornelius J. Clancy⁶

¹Department of Pediatrics, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland, USA; ²Department of Pharmacy, University of Michigan Health, Ann Arbor, Michigan, USA; ³Medical Service, Louis Stokes Cleveland Department of Veterans Affairs Medical Center, University Hospitals Cleveland Medical Center and Departments of Medicine, Pharmacology, Molecular Biology, and Microbiology, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio, USA; ⁴Departments of Medicine and Pathology, University of Virginia, Charlottesville, Virginia, USA; ⁵Department of Medicine, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, North Carolina, USA; and ⁶Department of Medicine, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania, USA

moderate to severe infections, any of 3 approaches are suggested:

(1) the use of combination therapy, with **TMP-SMX and minocycline** as the preferred combination;

(2) the initiation of TMP-SMX monotherapy with the addition of a second agent (minocycline [preferred], tigecycline, levofloxacin, or ceftiderocol) if there is a delay in clinical improvement with TMP-SMX alone; or

(3) the combination of **ceftazidime avibactam and aztreonam**, when intolerance or inactivity of other agents are anticipated.