

19^e Journée des Référents en Antibiothérapie (des établissements de santé)



Mercredi 11 JUIN 2024
DEAUVILLE

Infections à BGN multi et hautement résistants

Raphaël LEPEULE¹ & Nahéma ISSA²

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

² Médecine interne et maladies infectieuses, CHU Bordeaux

CAS CLINIQUE 1



Cas numéro 1

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

L'ECBU pré opératoire était négatif.

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

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

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

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

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

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

Avec ce résultat le médecin traitant vous demande conseil.

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

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

Quelle antibiothérapie ?

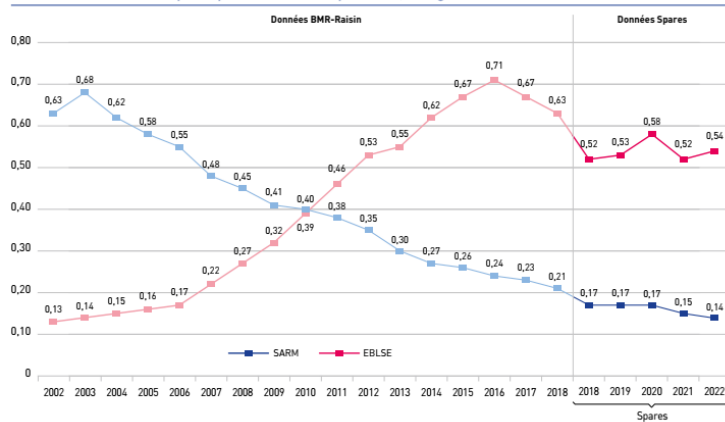
Germe N° 1 : *Escherichia coli*

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

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

Mission nationale Spares. Résultats synthétiques, année 2022

FIGURE 2 | Évolution entre 2002 et 2022 de l'incidence (nombre de souches pour 1000 JH) des SARM et des EBLSE. France, mission nationale Spares, données 2022
Nombre d'établissements participants variable chaque année, changement de méthode de surveillance en 2018



Résistances bactériennes

- 942 établissements participants collaborant avec 602 laboratoires de biologie-couvrant 51 % des JH en 2022.
- 366 840 souches d'*Enterobacterales* dont 7,5 % productrices de β -lactamase à spectre étendu.
- Une densité d'incidence (DI) de 0,54 infection à EBLSE pour 1000 JH, DI 5 fois plus importante en réanimation (2,85).
- 1 177 souches d'*Enterobacterales* productrices de carbapénémase [EPC] isolées, et une DI de 0,023 pour 1000 JH.
- 62 030 souches de *Staphylococcus aureus* dont 12,0 % résistantes à la méticilline.
- Une densité d'incidence globale de 0,14 infection à SARM pour 1000 journées d'hospitalisation, DI près de 4 fois supérieure en réanimation (0,54).
- 50 % de SARM parmi les souches de *Staphylococcus aureus* chez les patients hospitalisés en soins de longue durée.
- Sur la période 2019-2022, la DI des SARM est à la baisse. Pour les EBLSE, exceptée 2020 marquée par la crise sanitaire, une tendance à la stabilisation des DI est observée globalement. La DI des EPC est plus élevée chaque année.

ENTEROBACTERALES PRODUCTRICES DE β -LACTAMASE À SPECTRE ÉTENDU (BLSE)

Globalement, 7,5 % des *Enterobacterales* produisaient une BLSE, avec une fréquence plus élevée chez les patients hospitalisés en soins de longue durée, soins de suite et réadaptation et en réanimation. L'incidence des EBLSE était de 0,54 souche pour 1000 JH, avec une valeur 5,3 fois plus élevée en réanimation.

Les trois espèces d'*Enterobacterales* les plus fréquentes représentaient 92,4 % des EBLSE. Quelle que soit l'espèce, les pourcentages de production de BLSE étaient plus élevés en soins de longue durée, soins de suite et réadaptation et en réanimation (et en médecine pour *E. cloacae* complex). L'incidence était la plus élevée en réanimation. L'incidence des *K. pneumoniae* résistantes aux C3G par production d'une BLSE était plus élevée que celle observée en 2019 (0,17 souche pour 1000 JH). L'objectif fixé par la stratégie nationale 2022-2025 de prévention des infections et de l'antibiorésistance de réduction de 10 % par rapport à la valeur 2019 n'est pas encore atteint.

TABLEAU 6 | *Enterobacterales* productrices de BLSE : pourcentage et incidence par secteur d'activité (N = 27 693). France, mission nationale Spares, données 2022

Secteur d'activité	Entérobactéries productrices de BLSE		
	Nb souches	EBLSE/entérobactéries (%)	Incidence pour 1000 JH
Court séjour	21 422	6,9	0,74
Médecine	12 409	7,0	0,73
Chirurgie	4 492	6,4	0,64
Réanimation	3 060	10,0	2,85
Gynécologie-Obstétrique	626	3,7	0,28
Pédiatrie	835	6,2	0,48
Psychiatrie	98	3,5	0,02
SSR	5 073	10,5	0,39
SLD	1 100	15,4	0,25
Total	27 693	7,5	0,54



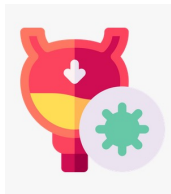
Infectious Diseases Society of America 2023 Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections

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

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. Single-dose aminoglycosides 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 safe and effective options for uncomplicated cystitis, including uncomplicated ESBL-E cystitis [4, 19, 20]. Although carbapenems and the fluoroquinolones ciprofloxacin or levofloxacin are effective agents against ESBL-E cystitis [21, 22], their use for uncomplicated cystitis is discouraged when other safe and 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 QTc intervals, tendinitis and tendon rupture, aortic dissections, seizures, peripheral neuropathy, and *Clostridioides difficile* infections [23–26].

Treatment with a single intravenous (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 [27]. Oral fosfomycin is an alternative treatment option exclusively for uncomplicated ESBL-E cystitis caused by *E. coli*. Fosfomycin is not suggested for the treatment of infections caused by *K. pneumoniae* and several other gram-negative organisms that frequently carry *fosA* hydrolase genes that may lead to clinical failure [28, 29].

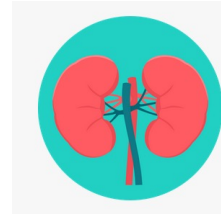
A randomized, open-label trial indicated that a single dose of oral fosfomycin is associated with higher clinical failure than a 5-day course of nitrofurantoin for uncomplicated cystitis [19]. Although this trial was not limited to *E. coli* cystitis, in a subgroup analysis exclusively of *E. coli* infections, outcomes remained poor in the fosfomycin group with day 14 clinical failure at 50% in the fosfomycin group versus 22% in the nitrofurantoin group [19]. The additive benefit of a second dose of oral fosfomycin for uncomplicated cystitis is not known.

The panel does not suggest prescribing amoxicillin-clavulanic acid or doxycycline for the treatment of ESBL-E cystitis. A randomized clinical trial compared a 3-day regimen of amoxicillin-clavulanic acid with a 3-day course of ciprofloxacin for 370 women with uncomplicated *E. coli* cystitis [21]. Clinical cure was observed in 58% and 77% of the women randomized to the amoxicillin-clavulanic acid and ciprofloxacin arms, respectively. The higher failure rates with amoxicillin-clavulanic acid appear associated with persistent vaginal bacterial colonization, which occurred in 45% and 10% of patients in the amoxicillin-clavulanic acid and ciprofloxacin arms, respectively [21]. The proportion of women in the trial infected with ESBL-E strains is not available. Even though data indicate that



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

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



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

Suggested Approach

TMP-SMX, ciprofloxacin, or levofloxacin are preferred treatment options for pyelonephritis and 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 for a full treatment course are an alternative option 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 and cUTIs based on the ability of these agents to achieve adequate and sustained concentrations in the urine, clinical trial results, and clinical experience [36–38]. 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 antimicrobial resistant infections.

cUTIs caused by Enterobacterales [41]. Individual aminoglycosides are equally effective if susceptibility is demonstrated. Of note, in January 2023, the Clinical Laboratory and Standards Institute (CLSI) revised the aminoglycoside breakpoints [16] (**Table 2**).

Fosfomycin is not suggested for the treatment of pyelonephritis or cUTI given its limited renal parenchymal concentrations. However, more data are needed to evaluate the role of oral fosfomycin as an oral step-down agent for patients with pyelonephritis or cUTI, particularly when administered as a multidose regimen and after several days of preferred therapy. 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 and 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 identified similar clinical cure percentages in both groups (75% vs 65%, respectively) [42]. However, only approximately 6% of isolates were ESBL-producing, limiting generalizability to pyelonephritis caused by more drug-resistant phenotypes [42]. Moreover, as 7 days is generally considered sufficient for the treatment of pyelonephritis, the association of the additional days of oral fosfomycin or ciprofloxacin with patient outcomes is unclear.

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 [43–48]. In an observational study, fosfomycin, dosed at 3 g orally daily for 1 week, followed by 3 g orally every 48 hours for 6 to 12 weeks, was associated with clinical cure in 36 (82%) of 44 males with chronic bacterial prostatitis [43]. Fosfomycin should be avoided for prostatitis caused by gram-negative organisms other than *E. coli* (**Question 1.1**).



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



Traitement des infections non graves

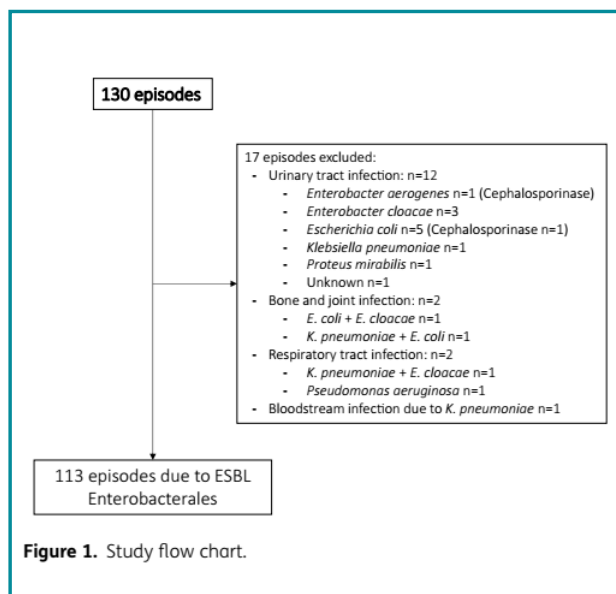
Situation clinique	Adulte	Enfant
<i>Infections autres que urinaires et biliaires</i>	Carbapénème : imipénème ou méropénème (ou ertapénème après avis spécialisé)	Méropénème
<i>infections urinaires bactériémiques ou non, après contrôle de la source</i> (cf reco SPILF / HAS IU et publications pédiatriques)	<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 • Céfixime+Amoxicilline-Ac.clavulanique* • Ciprofloxacine <p><i>Cystites</i>: privilégier : <i>Amox clav</i>, <i>Cotrimoxazole</i></p>
<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

* (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)

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

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

JAC-
Antimicrobial
Resistance
2022



Etude rétrospective multicentrique , 8 hôpitaux à Paris , en 2018

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

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

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

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

Principales entérobactérales à risque de production d'AmpC

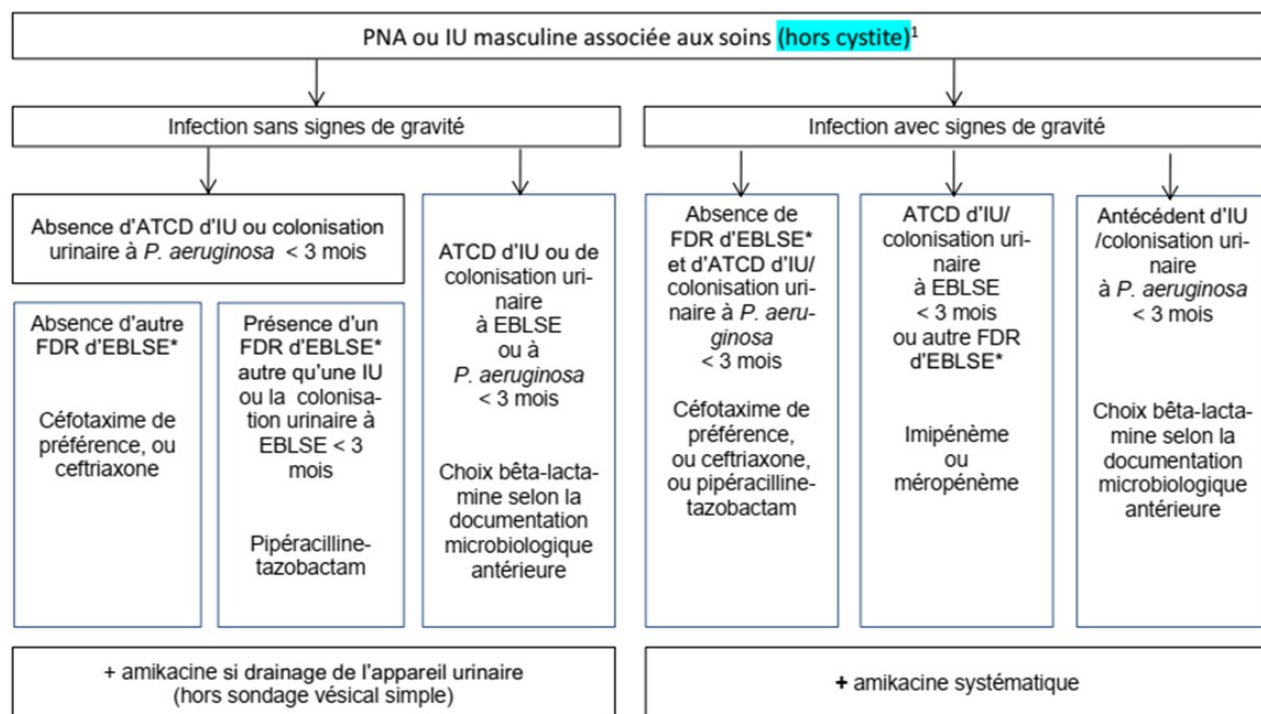
- *Enterobacter cloacae*
- *Klebsiella aerogenes* (ex *Enterobacter aerogenes*)
- *Citrobacter freundii*
- *Serratia marcescens*
- *Morganella morganii*
- *Providencia spp*
- *Hafnia alvei*

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.

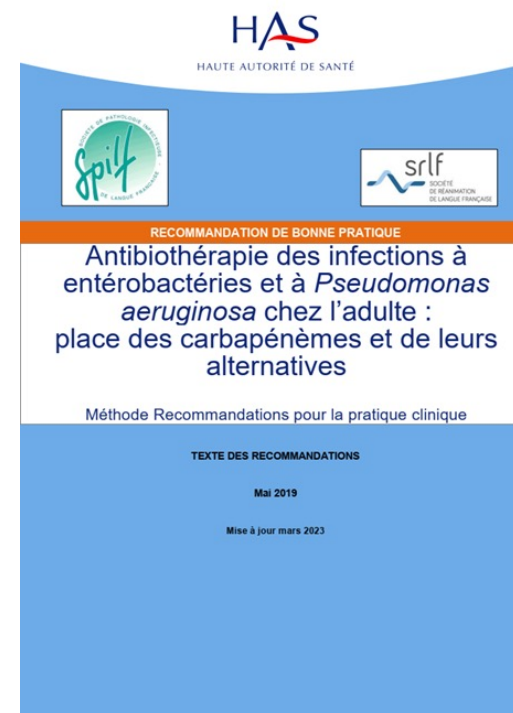
Figure 2. Traitement probabiliste des pyélonéphrites aiguës (PNA) et infections urinaires (IU) masculines associées aux soins



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

¹. Mise à jour mars 2023

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



► Infections urinaires

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

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

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

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

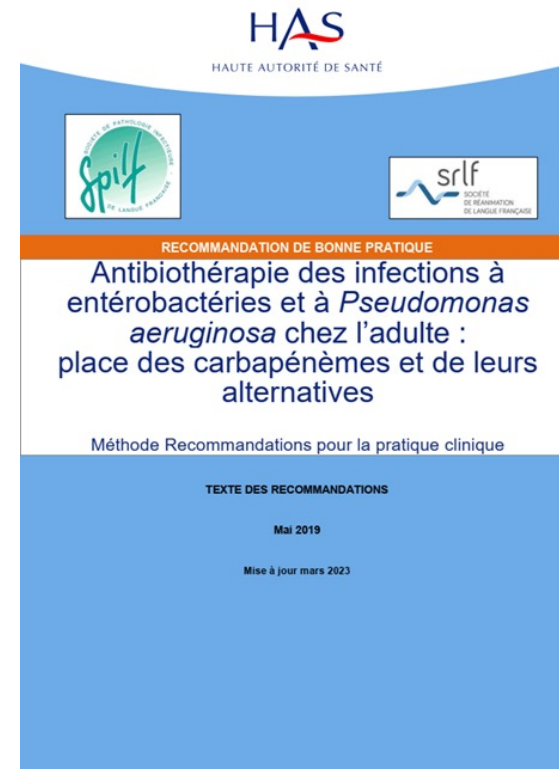





Tableau 1. Proposition de classement des molécules antibiotiques pouvant être utilisées en désescalade thérapeutique des infections à entérobactérie résistante aux C3G, en fonction de leur impact potentiel sur le microbiote digestif

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.


 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

Dose des anti-infectieux

Clinical Infectious Diseases

IDSA GUIDELINES



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

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



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	Total daily dose of 6–9 g of sulbactam Potential infusion strategies include the following: 9 g of ampicillin-sulbactam (6 g ampicillin, 3 g sulbactam) IV every 8 h, infused over 4 h 27 g of ampicillin-sulbactam (18 g ampicillin, 9 g sulbactam) IV as a continuous infusion 3 g of ampicillin-sulbactam (2 g ampicillin, 1 g sulbactam) IV every 4 h, infused over 30 min Additional information in Supplementary Material .
Cefepime	Uncomplicated cystitis: 1 g IV every 8 h, infused over 30 min All other infections: 2 g IV every 8 h, infused over 3 h (if possible)
Cefiderocol	2 g IV every 8 h, infused over 3 h
Ceftazidime-avibactam	2.5 g IV every 8 h, infused over 3 h
Ceftazidime-avibactam PLUS aztreonam	Ceftazidime-avibactam: 2.5 g IV every 8 h, infused over 3 h PLUS Aztreonam: 2 g IV every 6–8 h (every 6 h dosing preferred if possible), infused over 3 h Additional information in Supplementary Material .
Ceftolozane-tazobactam	Uncomplicated cystitis: 1.5 g IV every 8 h, infused over 1 h All other infections: 3 g IV every 8 h, infused over 3 h
Ciprofloxacin	Uncomplicated cystitis: 400 mg IV every 12 h or 500 mg PO every 12 h All other infections: 400 mg IV every 8 h OR 750 mg PO every 12 h
Colistin	Refer to international consensus guidelines on polymyxins (Tsuiji BT, et al. <i>Pharmacotherapy</i> . 2019; 39:10–39).
Eravacycline	1 mg/kg per dose IV every 12 h
Ertapenem	1 g IV every 24 h, infused over 30 min
Fosfomycin	Uncomplicated cystitis: 3 g PO as a single dose
Gentamicin	Uncomplicated cystitis: 5 mg/kg/dose 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 possible) Additional information in Supplementary Material .
Imipenem-cilastatin-relebactam	1.25 g IV every 6 h, infused over 30 min Additional information in Supplementary Material . Uncomplicated cystitis: 500 mg IV/PO every 24 h
Levofloxacin	750 mg IV/PO every 24 h
Meropenem	Uncomplicated cystitis: 1 g IV every 8 h, infused over 30 min All other infections: 2 g IV every 8 h, infused over 3 h (if possible) Additional information in Supplementary Material .
Meropenem-vaborbactam	4 g IV every 8 h, infused over 3 h
Minocycline	200 mg IV/PO every 12 h
Nitrofurantoin	Macrocrystal/monohydrate (Macrobid): 100 mg PO every 12 h Oral suspension: 50 mg PO every 6 h
Polymyxin B	Refer to international consensus guidelines on polymyxins (Tsuiji BT, et al. <i>Pharmacotherapy</i> 2019; 39:10–39).
Tigecycline	200 mg IV as a single dose, then 100 mg IV every 12 h
Tobramycin	Uncomplicated cystitis: 5 mg/kg/dose 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: 8–12 mg/kg/d (trimethoprim component) IV/PO divided every 8 to 12 h (consider maximum dose of 960 mg trimethoprim component per day) Additional information in Supplementary Material .

Durée de traitement



Available online at
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

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



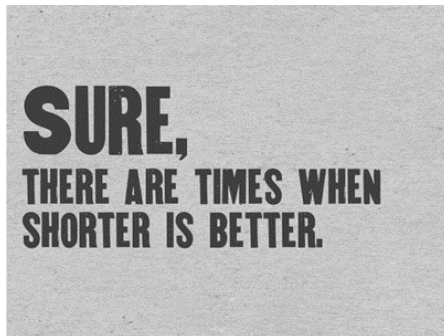
Guidelines

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. Issaⁱ, D. Lebeaux^{j,k}, P. Lesprit^l, L. Maulin^m, D. Poitrenaudⁿ, J. Raymond^o, C. Strady^p, E. Varon^q, R. Verdon^{r,s}, F. Vuotto^t, Y. Welker^u, J.P. Stahl^v



Cystitis

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

Acute pyelonephritis

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

Male urinary tract infection

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

Durée de traitement

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

Characteristic	7-Day Therapy (n = 115)	14-Day Therapy (n = 125)
Age, y, median (IQR)	62,3 (49,9–73,2)	58,9 (49,3–72,5)
Age >50 y	86 (74,8)	91 (72,8)
BMI, kg/m ² , median (IQR)	24,8 (22,7–27,2)	25 (22,7–27,2)
Coexisting medical condition		
Obesity (BMI ≥30 kg/m ²)	20 (17,4)	10 (8,0)
Immunodepression	12 (10,4)	8 (6,4)
Diabetes	28 (24,3)	20 (16,0)
Chronic kidney disease	13 (11,3)	6 (4,8)
CCI score, median (IQR)	0 (0–1)	0 (0–1)
Urinary tract–related comorbidities		
Any prior urologic history	38 (33,0)	38 (30,4)
Benign prostatic hypertrophy	28 (24,3)	23 (18,4)
Prostate resection	12 (10,4)	8 (6,4)
Prostate cancer	2 (1,7)	4 (3,2)
Prior UTI	11 (9,6)	15 (12,0)
Prostate calcifications	23 (20,0)	24 (19,4)
Prostate size volume, cc, median (IQR)	35 (25–57)	33 (25–45)
Prostate size <30 cc	35 (33,7)	42 (38,5)
Clinical presentation		
Body temperature, °C, median (IQR)	38,3 (37,7–38,9)	38,2 (37,3–38,8)
Urinary burning	92 (80,0)	104 (83,2)
Dysuria	75 (65,2)	86 (68,8)
Frequency of urination	77 (66,9)	89 (71,2)
Urgency of urination	48 (41,7)	54 (43,2)
Blood WBC at diagnosis, 10 ⁹ /L, median (IQR)	13,4 (10,4–17,0)	12,7 (9,6–17,4)

No. of participants with positive blood cultures/total participants with blood cultures performed	15/96 (15,6)	18/100 (18)
Pathogen identified		
<i>Escherichia coli</i>	105 (91,3)	97 (77,6)
<i>Klebsiella spp</i>	5 (4,3)	14 (11,2)
Other pathogens	5 (4,3)	14 (11,2)
WBC in urine, 10 ⁹ /L, median (IQR)	1,0 (0,3–1,0)	1,0 (0,5–1,0)
Initial antibiotic treatment		
3GC ^a	105 (91,3)	110 (88,0)
Ofloxacin	10 (8,7)	15 (12,0)
Duration of 3GC treatment, d, median (IQR)	2 (2–3)	2 (2–3)

Etude PROSTASHORT

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

CAS CLINIQUE 2



Cas numéro 2

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

Quelle antibiothérapie ?

Germe N° 1 : *Enterobacter cloacae complex*

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

Ceftazidime-Avibactam S



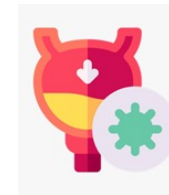
Infectious Diseases Society of America 2022 Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum β -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-*P. aeruginosa*)

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

Clinical Infectious Diseases

IDSA GUIDELINES

2022



Question 1: What Are Preferred Antibiotics for the Treatment of Uncomplicated Cystitis Caused by CRE?

Recommendation: Ciprofloxacin, levofloxacin, trimethoprim-sulfamethoxazole, nitrofurantoin, or a single-dose of an aminoglycoside are preferred treatment options for uncomplicated cystitis caused by CRE. Standard infusion meropenem is a preferred treatment option for cystitis caused by CRE resistant to ertapenem (ie, ertapenem MICs ≥ 2 mcg/mL) but susceptible to meropenem (ie, meropenem MICs ≤ 1 mcg/mL), when carbapenemase testing results are either not available or negative. If none of the preferred agents are active, ceftazidime-avibactam, meropenem-vaborbactam, imipenem-cilastatin-relebactam, or ceftiderocol are alternative options for uncomplicated CRE cystitis.

Rationale

Clinical trial data evaluating the efficacy of most preferred agents for uncomplicated CRE cystitis are not available. However, as ciprofloxacin, levofloxacin, trimethoprim-sulfamethoxazole, nitrofurantoin, or a single dose of an aminoglycoside all achieve high concentrations in urine, they are expected to be effective for uncomplicated CRE cystitis, when active [4, 18–21]. Meropenem is a preferred agent against uncomplicated CRE cystitis for isolates that remain susceptible to meropenem because most of these isolates do not produce carbapenemases [95]. Meropenem should be avoided if carbapenemase testing is positive, even if susceptibility to meropenem is demonstrated. There is uncertainty about the accuracy of meropenem MICs in these scenarios, and use of meropenem may lead to treatment failure [96].

Individual aminoglycosides are equally effective if susceptibility is demonstrated. In general, higher percentages of CRE clinical isolates are susceptible to amikacin and plazomicin than to other aminoglycosides [97, 98]. Plazomicin may remain active against isolates resistant to amikacin [99].

If none of the preferred agents is active, ceftazidime-avibactam, meropenem-vaborbactam, imipenem-cilastatin-relebactam, and ceftiderocol are alternative options for uncomplicated CRE cystitis. Data are insufficient to favor 1 agent over the others, but all of these agents are reasonable treatment options based on published comparative effectiveness studies [100–105].

Fosfomycin use should be limited to uncomplicated CRE cystitis caused by *E. coli* as the *fosA* gene (intrinsic to certain gram-negative organisms such as *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., and *Serratia marcescens*) can hydrolyze fosfomycin and may lead to clinical failure [29, 30]. Randomized controlled trial data indicate that oral fosfomycin is associated with higher clinical failure than nitrofurantoin for uncomplicated cystitis [18].

Colistin is an alternative agent for treating uncomplicated CRE cystitis only if none of the above agents is an option. Colistin converts to its active form in the urinary tract; clinicians should remain cognizant of the associated risk of nephrotoxicity [106]. Polymyxin B should not be used as treatment for uncomplicated CRE cystitis, due to its predominantly nonrenal clearance [107].

CAS CLINIQUE 3





Patient, âgé de 75 ans,

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

Marié, 5 enfants. Journaliste retraité depuis 2015.

Autonome. Pas de consommation d'OH

Antécédents :

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

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

- placard de **dermohypodermite de la jambe gauche** avec bulles et syndrome inflammatoire biologique (GB 30770, CRP 96 mg/L, PCT 86).
- Prise en charge initiale : Amoxicilline/Acide-clavulanique 1g x3 IV + Métronidazole 500 mg x3
- à **J1 d'hospitalisation, défaillance hémodynamique**, troubles de la conscience, défaillance rénale
- Prise en charge : noradrénaline, hémodialyse et relais des antibiotiques par imipénème, amikacine et vancomycine le 12/11

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

- * tableau de **dermohypodermite nécrosante du membre inférieur gauche** :
- * pas d'instabilité hémodynamique, apyrétique
- * Poursuite Imipenem 1gx3/j + vancomycine 2g/24h IVSE

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

Parage chirurgical au bloc opératoire le 18/11

- Excision des tissus nécrosés et infectés.
- Localisation: face postéro-interne de la cuisse, jambe circonférentiel et dos du pied gauche





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

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

=> Quelle antibiothérapie proposez vous ?

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

=> Quelle antibiothérapie proposez vous ?

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

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

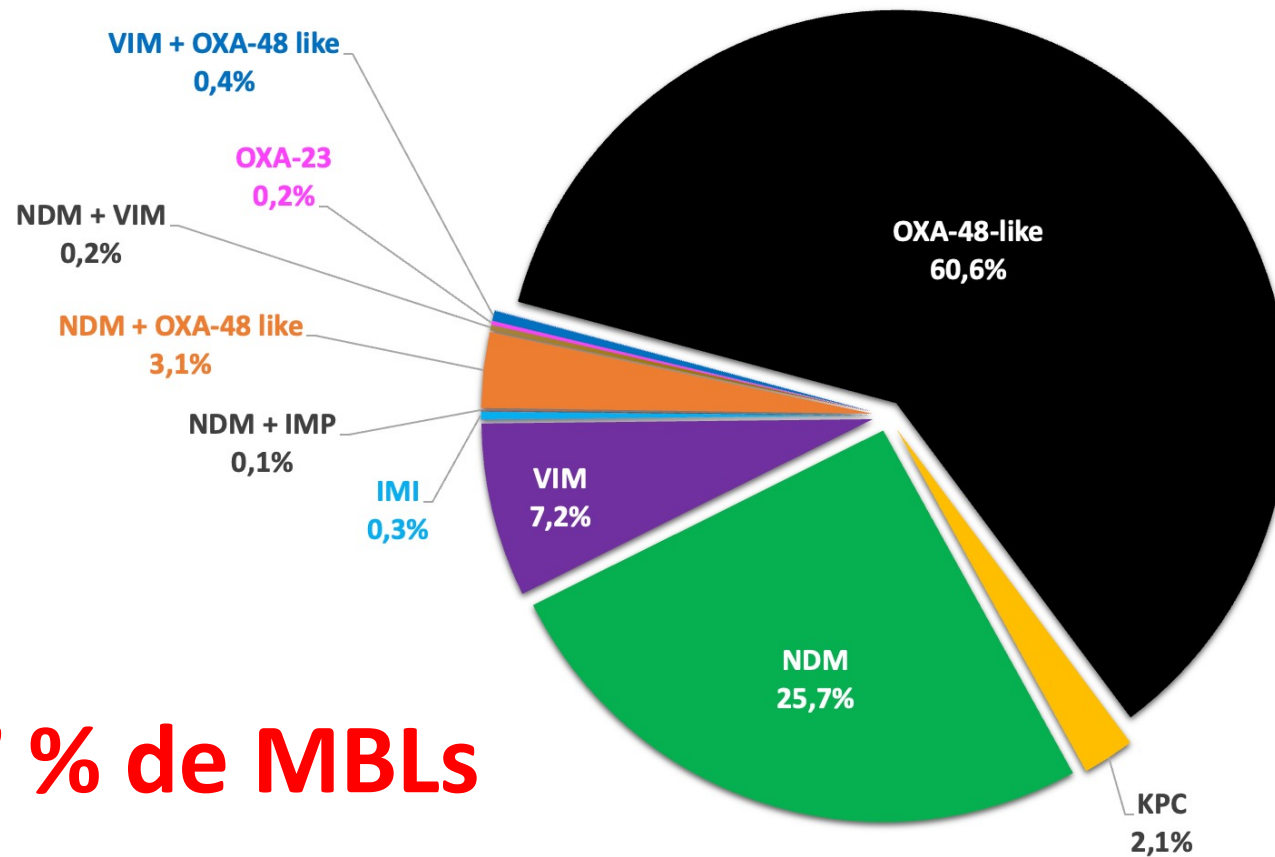
Résultat Unité Val. de Réf.

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

et rupture de stock d'aztréonam ??

TOBRAMYCINE	R	R	S	
TOBRAMYCINE (CMI)				R > 4
AMIKACINE	S	S	S	
AMIKACINE(CMI)			SFP 8	S 4
GENTAMICINE	R	R		
TIGECYCLINE (CMI)				S <= 0.50
FOSFOMYCINE	S	R		
COTRIMOXAZOLE	R	R		
		R		
		R		
		SFP	R	
LEVOFLOXACINE				
CIPROFLOXACINE	R	R	SFP	
COLISTINE (CMI)				S <= 0.50
AZTREONAM CMI				R > 32
FOSFOMYCINE (CMI)				S 32
CEFIDROCOL (CMI)				R 4
MEROPENEM VABORBACTAM (CMI)				R > 16

Répartition des EPC par type de carbapénémase



36,7 % de MBLs

MBLs

Phénotype fréquent

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



Sans BLSE

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

MBLs

Phénotype fréquent

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



si BLSE

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

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

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

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

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

D'après Laurent DORTET

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

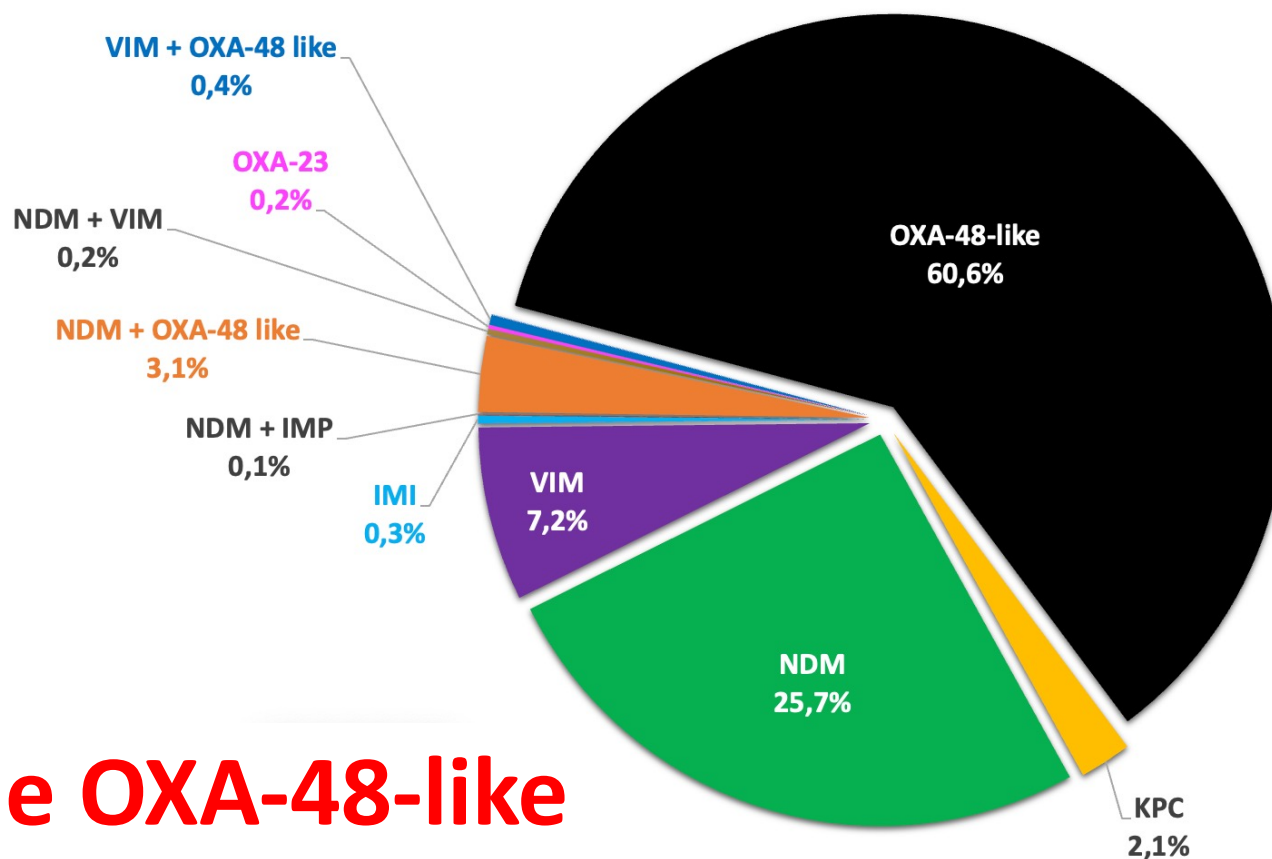
Pranita D. Tamma,^{1,*} Samuel L. Aitken,² Robert A. Bonomo,³ Amy J. Mathers,^{4,5} David van Duin,⁶ and Cornelius J. Clancy⁷

Question 3.6: 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

Répartition des EPC par type de carbapénémase



60,6 % de OXA-48-like

OXA-48-like

Phénotype fréquent

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

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

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


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

D'après Laurent DORTET

OXA-48-like + BLSE

Phénotype
fréquent

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



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

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

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

D'après Laurent DORTET

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

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

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

Suggested Approach

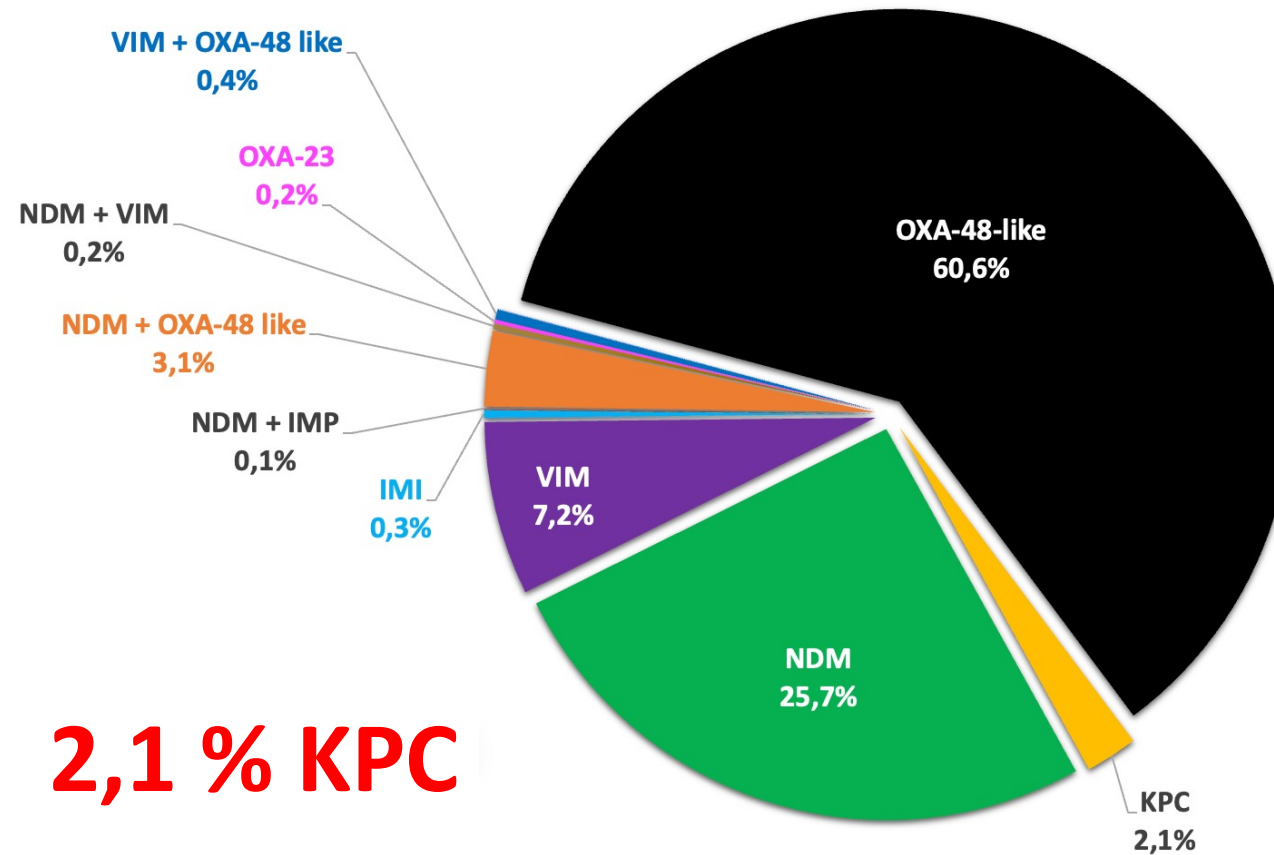
Ceftazidime-avibactam is the preferred treatment option for OXA-48-like–producing infections. Cefiderocol is an alternative treatment option.



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

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

Répartition des EPC par type de carbapénémase



2,1 % KPC

KPC

Phénotype fréquent

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



Sensible à posologie standard



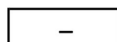
Sensible à forte posologie



Résistant



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



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

D'après Laurent DORTET

KPC

Phénotype fréquent

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

Phénotype rare

Résultat bruts	S	S	S	S	S	R	S	R	R	R
	0,5	0,5	< 0,06	1	< 0,06	>32	0,25	>32	16	>32
Interprétation	S*	SFP*	S	SFP*	S	R	S	R	R	R



Sensible à posologie standard



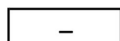
Sensible à forte posologie



Résistant



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



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

D'après Laurent DORTET

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

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

Question 3.5: 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 3.8: 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.

CAS CLINIQUE 4



- Pierre 19 ans
- Admission en réanimation pour choc septique avec défaillance multi-viscérale dans un contexte d'aplasie fébrile / LAL multiréfractaire à J15 d'une injection de CAR-T cells
- A l'examen : patient marbré, fébrile, hypotendu
- Point d'appel: petite ulcération anale, cathéter tunnelisé
- Le patient est intubé ventilé, épuré, nécessite des amines à fortes doses*
- Plusieurs lignes d'antibiothérapie préalables anti *Pseudomonas*
- Vous modifiez son antibiothérapie par MEROPENEME, DAPTOMYCINE, AMIKACINE
- Les hémocultures sont positives à *Pseudomonas*



Quelle antibiothérapie ?

Pseudomonas aeruginosa

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

AMINOSIDES

Tobramycine	Résistant
Gentamicine	Résistant
Amikacine	Résistant

QUINOLONES

Ciprofloxacin	Résistant
Lévofloxacin	Résistant

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

Impact de la résistance sur la mortalité

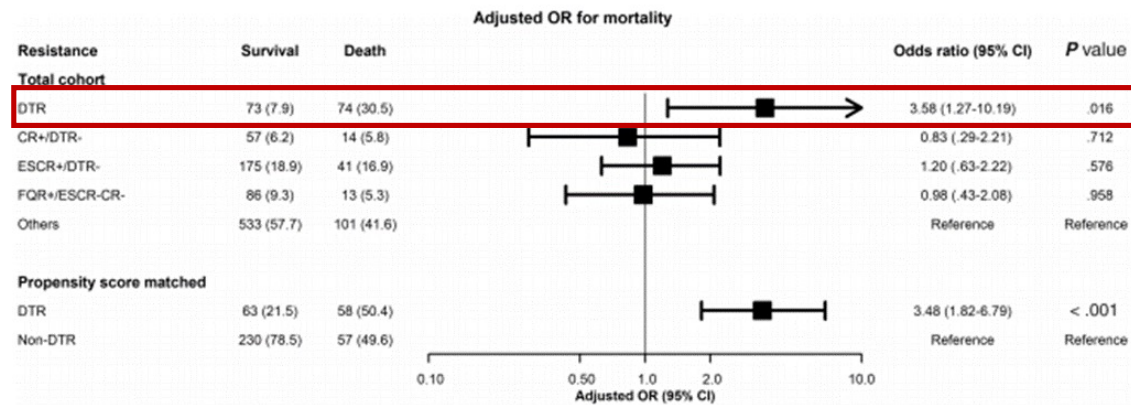
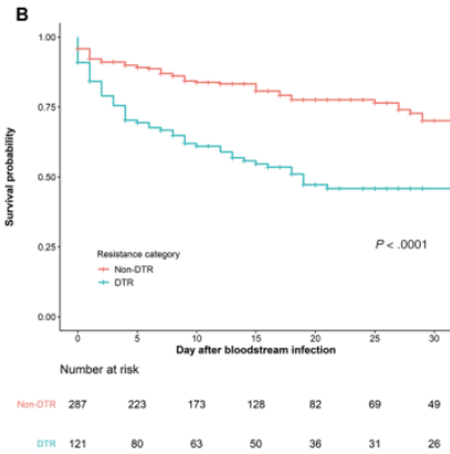
Clinical Infectious Diseases
MAJOR ARTICLE



2021

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

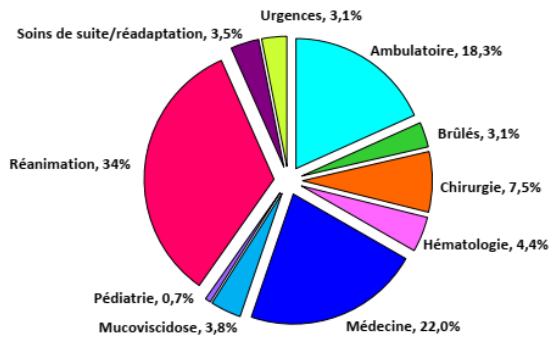
Kyungmin Huh,^{1,2} Doo Ryeon Chung,^{1,2} Young Eun Ha,³ Jae-Hoon Ko,¹ Si-Ho Kim,¹ Min-Ji Kim,⁴ Hee Jae Huh,⁵ Nam Yong Lee,⁶ Sun Young Cho,¹ Cheol-In Kang,¹ Kyong Ran Peck,⁷ and Jae-Hoon Song^{1,2}; for the Korean Antimicrobial Resistance Surveillance Network (KARS-Net) Investigators*



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

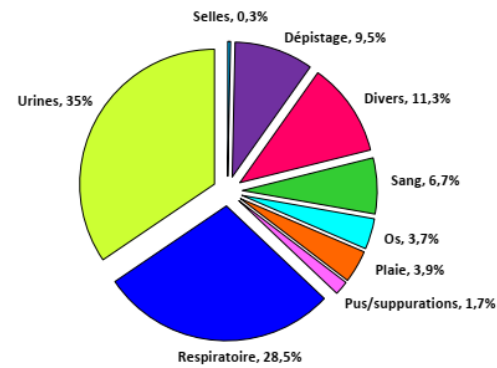
Pseudomonas: épidémiologie

A

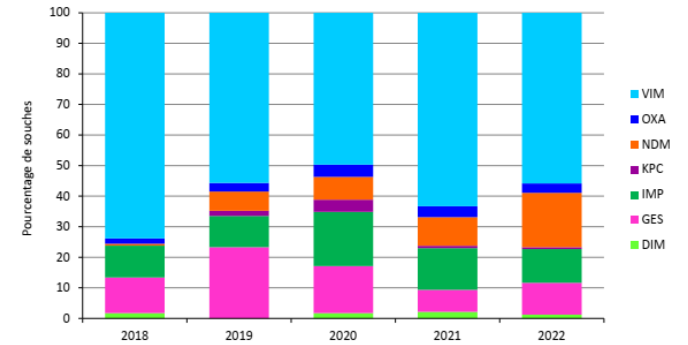


Unité de soins dans lesquelles les souches de *Pseudomonas* ont été isolées en 2022

A



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



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

Pseudomonas aeruginosa: résistance

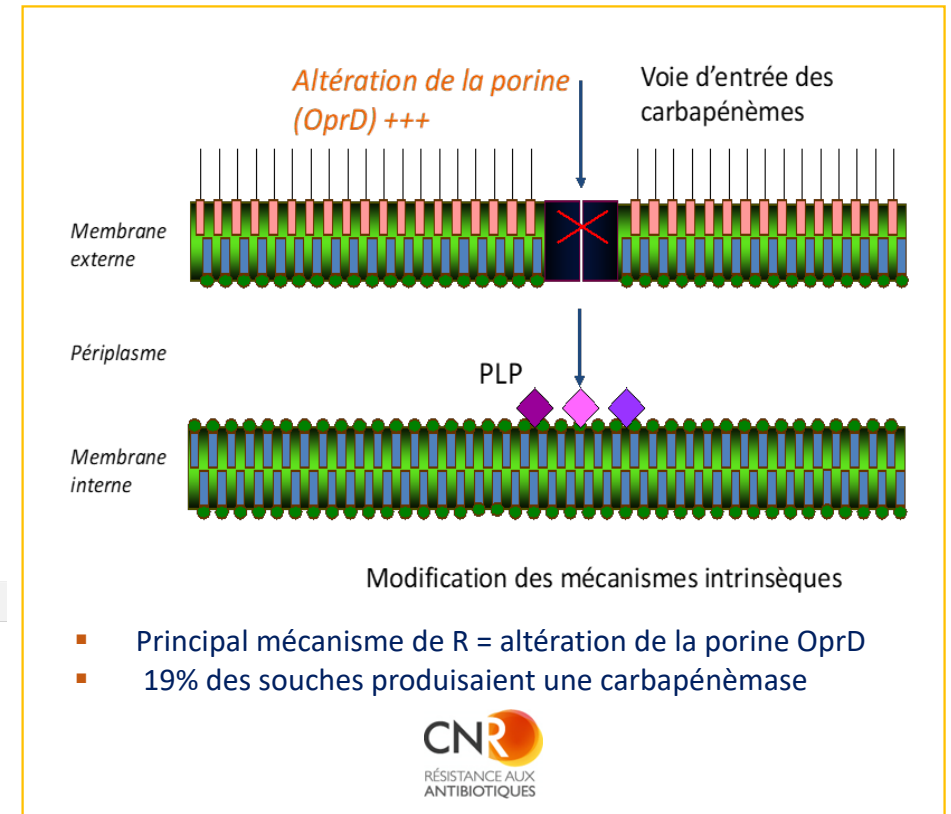
I	<i>Pénicillines</i>	Ticarcilline-clavulanate Pipéracilline-tazobactam
II	3 ^{ème} génération céphalosporines	Ceftazidime Céfépime
III	<i>Monobactams</i>	Aztréonam
IV	<i>Carbapénèmes</i>	Imipénème Méropénème Doripénème
V	<i>Fluoroquinolones</i>	Ciprofloxacine Lévofloxacine
VI	<i>Aminoglycosides</i>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

MDR: | or R ≥ 3
groupes

XDR: | or R ≥ 6
groupes

PDR: | or R à
tout

Magiorakos AP et al. CMI 2012, 18:268



Facteurs de risque de DTR-PA



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

Bassetti, *Curr Opin Infect Dis* 2018



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



European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine)



Carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* (CRPA)

Recommendations on the choice of antibiotic treatment for CRPA

In patients with severe infections due to difficult to treat CRPA, we suggest therapy with ceftolozane-tazobactam if active *in vitro*. Insufficient evidence is available for imipenem-relebactam, ceftiderocol and ceftazidime-avibactam at this time.

Conditional

Very low

In patients with non-severe or low-risk CRPA infections, under the consideration of antibiotic stewardship, we consider it good clinical practice to use the old antibiotics, chosen from among the *in vitro* active antibiotics on an individual basis and according to the source of infection.

Good practice statement

Expert opinion

Recommendations on combination therapy for CRPA

Lacking evidence, we cannot recommend for or against the use of combination therapy with the new BLBLI (ceftazidime-avibactam and ceftolozane-tazobactam) or ceftiderocol for CRPA infections.

No recommendation

When treating severe infections caused by CRPA with polymyxins, aminoglycosides, or fosfomycin, we suggest treatment with two *in vitro* active drugs. No recommendation for or against specific combinations can be provided.

Conditional

Very low

In patients with non-severe or low-risk CRPA infections, under the consideration of antibiotic stewardship, we consider it good clinical practice to use monotherapy chosen from among the drugs active *in vitro*, on an individual basis and according to the source of infection.

Good practice statement

Expert opinion



Infectious Diseases Society of America 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*)



Table 4. Recommended Antibiotic Treatment Options for Difficult-to-Treat *Pseudomonas aeruginosa*, Assuming In Vitro Susceptibility to Agents in Table

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

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

^bUncomplicated bloodstream infections include a bloodstream infection that is due to a urinary source or a catheter-related bloodstream infection with removal of the infected vascular catheter.

Question 4.7: 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.



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.

Mono ou bithérapie

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

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

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 [342]. Rather, the continued use of a second agent increases the likelihood of antibiotic-associated adverse events [342].

Clinical trials comparing ceftolozane-tazobactam, ceftazidime-avibactam, imipenem-cilastatin-relebactam, or cefiderocol as monotherapy and as a component of combination therapy are not available (eg, ceftazidime-avibactam vs ceftazidime-avibactam and tobramycin). Based on toxicities associated with aminoglycosides and polymyxins and previous clinical outcomes data not demonstrating a benefit with the use of combination therapy for *P. aeruginosa* infections [342], the panel does not suggest that combination therapy be routinely administered for DTR-*P. aeruginosa* infections when susceptibility to a preferred β -lactam agent has been demonstrated.

If no preferred 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 $>128/4$ mcg/mL (highly resistant) and the imipenem-cilastatin-relebactam MIC is $4/4$ μ g/mL (intermediate category), imipenem-cilastatin-relebactam in combination with tobramycin is favored. Data are lacking that demonstrate a benefit to this approach and it should be considered as a last resort. This approach is suggested because 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 novel β -lactam. Polymyxin B is preferred over colistin for non-UTIs because (1) it is not administered as a prodrug and therefore can achieve more reliable plasma concentrations than colistin and (2) it has a reduced risk of nephrotoxicity, although limitations across studies preclude accurate determination of the differential risk of nephrotoxicity [453–458].

Mono ou bithérapie: en empirique²

Pseudomonas aeruginosa Bloodstream Infection: Importance of Appropriate Initial Antimicrobial Treatment

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

2005

Etude rétrospective de cohorte américaine

-Inclusion : 6 ans: 1997-2002

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

-Mortalité hospitalière 21%

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

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

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

Predictor	Adjusted odds ratio	95% CI	P value
Inappropriate initial antimicrobial treatment	2.04	1.42–2.92	0.048
Respiratory failure	5.18	3.30–8.13	<0.001
Circulatory shock	4.00	2.71–5.91	<0001



AMERICAN
SOCIETY FOR
MICROBIOLOGY

Antimicrobial Agents
and Chemotherapy

Mono ou bithérapie: après documentation?

Effectiveness of Combination Antimicrobial Therapy for *Pseudomonas aeruginosa* Bacteremia

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

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

2003

Etude rétrospective

-115 bactériémies à *Pseudomonas aeruginosa*

-Période d'inclusion: 1988-1998

-Résultats:

Amélioration

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

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

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

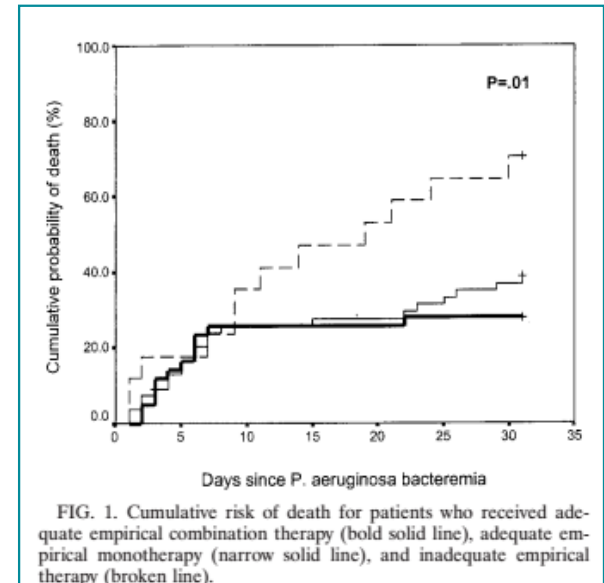


FIG. 1. Cumulative risk of death for patients who received adequate empirical combination therapy (bold solid line), adequate empirical monotherapy (narrow solid line), and inadequate empirical therapy (broken line).

Mono ou bithérapie: après documentation?

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

Pas toujours possible !

Quand faire une bithérapie?

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



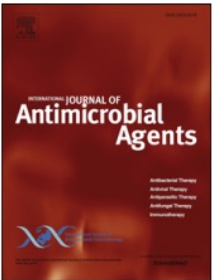
Dose d'anti-infectieux

Table 1. Suggested Dosing of Antibiotics for the Treatment of Extended-spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacterales, Carbapenem-resistant Enterobacterales, and *Pseudomonas aeruginosa* With Difficult-to-Treat Resistance Infections

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

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

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



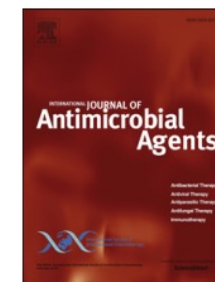
2024

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

ESCMID, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; 3GCephRE, third-generation cephalosporin-resistant Enterobacterales; MBL, metallo-β-lactamases; ESBL, extended-spectrum beta-lactamase; ICU, intensive care unit; PK/PD, pharmacokinetic/pharmacodynamic; MIC, minimum inhibitory concentration.

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

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



2024

Antibiotic doses suggested for treatment of multi-drug-resistant Gram-negative bacilli.

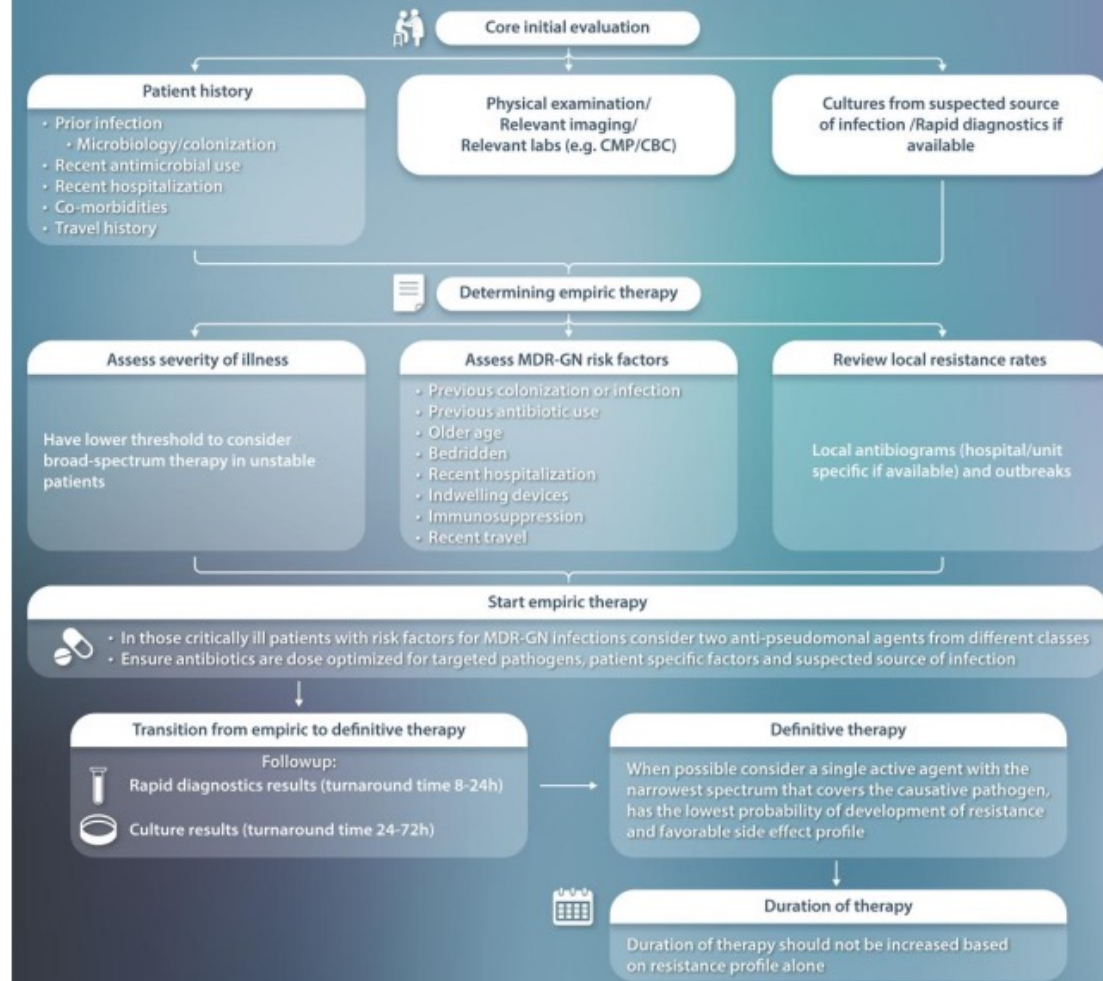
Antibiotic	Loading dose	Daily dose in patients with normal renal clearance
Piperacillin-tazobactam	9 g over 30 min	4.5 g every 6–8 h (continuous infusion)
Ampicillin-sulbactam	No	24 g/12 g
Temocillin	2 g over 30 min	2 g every 8 h (continuous infusion)
Cefoxitin	2 g over 30 min	2 g every 8 h (continuous infusion)
Cefepime	2 g over 30 min	2 g every 8 h (continuous infusion)
Ceftazidime-avibactam	2.5 g over 30 min	2.5 g every 8 h (continuous infusion)
Ceftolozane-tazobactam	1 g/0.5 g over 30 min	1 g/0.5 g every 6 h (continuous infusion)
Imipenem-relebactam	3 g over 30 min for HAP/VAP	9 g (continuous infusion) for HAP/VAP
	No	500 mg/250 mg every 6 h (bolus 30 min, prolonged infusion over 3 h preferred)
Meropenem-vaborbactam	2 g/2 g over 30 min	2 g/2 g every 8 h (infusion over 3 h)
Cefiderocol	2 g over 30 min	2 g every 6–8 h (infusion over 3 h)
Colistin	4.5 M IU	9 M IU/day (infusion over 30 min, extended infusion over 6 h preferred)
Fosfomycin	4 g	4–8 g every 6–8 h (infusion over 30 min, 16–24 g continuous infusion, preferred)

HAP, hospital-acquired pneumonia; VAP, ventilator-associated pneumonia.

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

In the US 2,868,700 infections are caused by resistant bacteria and fungi annually, with 35,900 related deaths

Multidisciplinary team approach often necessary for optimizing patient outcomes





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 ≥ 7 de ≥ 2 points) ou d'un choc septique

La résistance ne modifie pas la durée de traitement actif.

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

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

Entérobactéries résistantes aux C3G (BLSE)

Infections graves

Imipénème ou méropénème.

Infections non graves.

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

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

témocilline, céfoxitine (si *E. coli* BLSE), co-amoxiclav (hors IUIM), 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 ≤ 8 mg/l (les [recos Françaises](#) parlaient jusqu'ici de ≤ 4 mg/l).

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

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

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, méropénème-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 < 8 mg/l)

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

Infections non graves

Ampicilline-sulbactam en 1^{er} choix. Colimycine ou tigécycline à forte dose sont possibles

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