



Traitement des infections à entérobactéries MDR en 2023

Recommandations ESCMID 2022

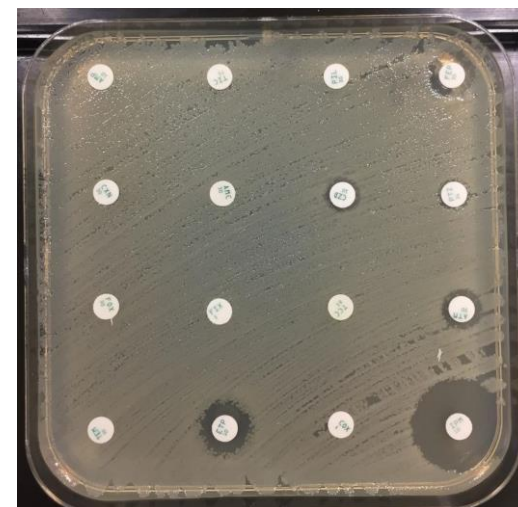
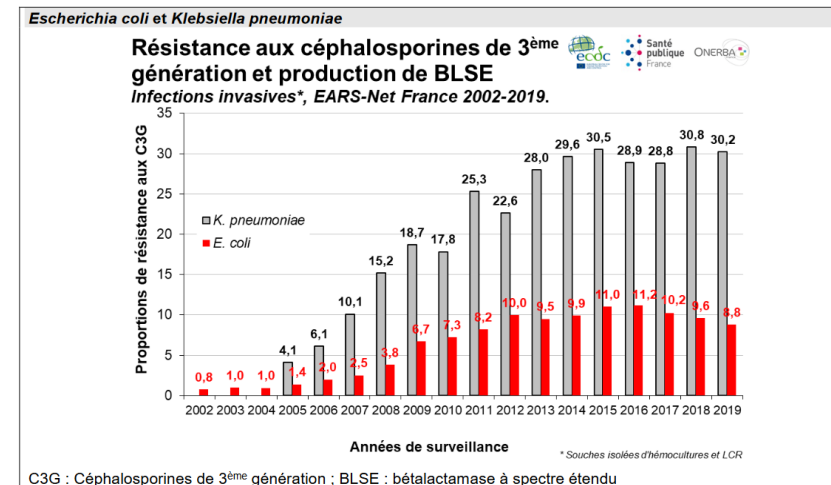
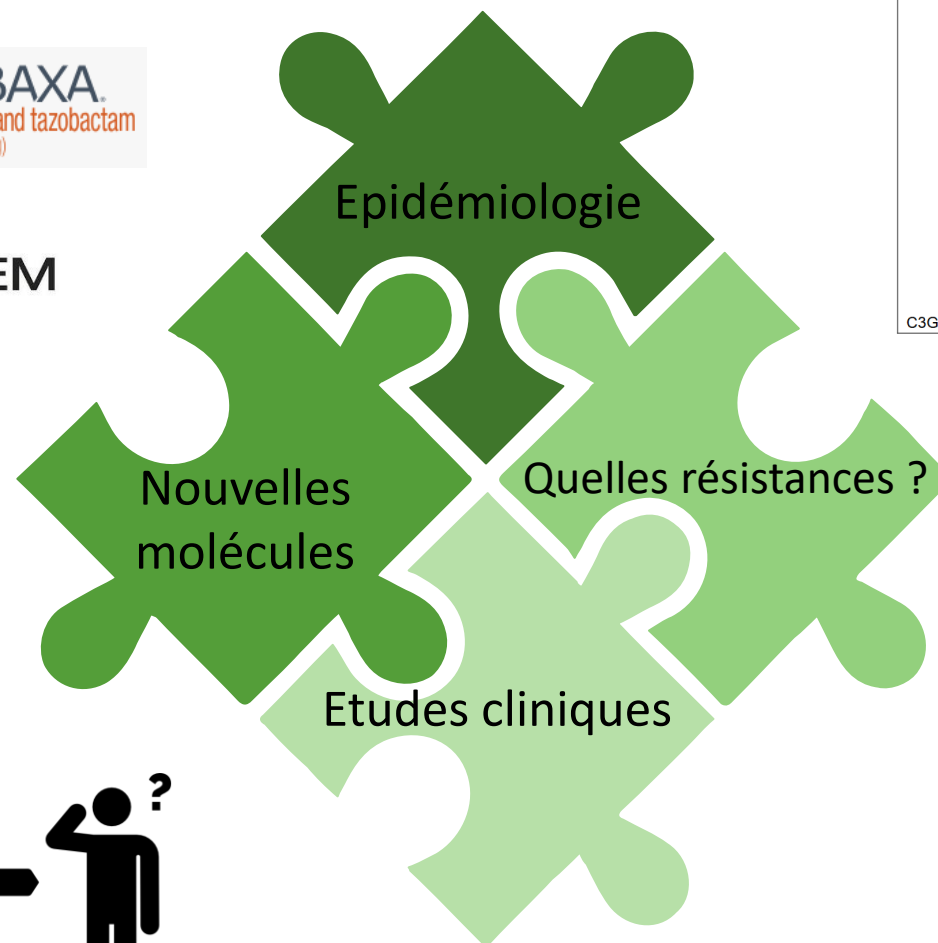
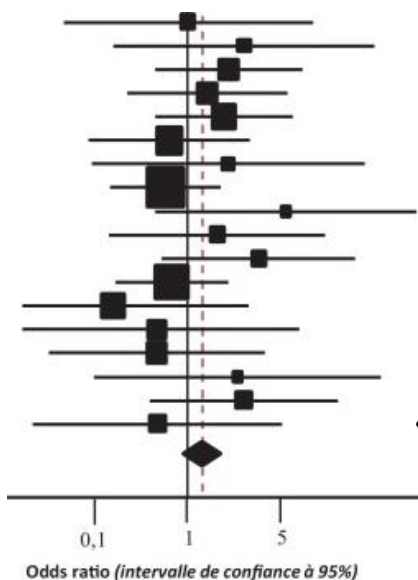


Journée Alsacienne d'Infectiologie
29 septembre 2023
Dr Yvon Ruch



Conflit d'intérêt : aucun

Contexte



Contexte

Rappels – Classification de Ambler

Chromosomiques

Classe A Sérines β -lactamases	Classe B Métallo- β -lactamases	Classe C Céphalosporinases	Classe D Oxacillinases
Pénicillinases Groupe 2 : <i>C. koseri</i> <i>K. pneumoniae</i>		AmpC non inductible Groupe 1 : <i>E. coli</i> AmpC inductible Entérobactéries groupe 3 AmpC dérégulée	

Hydrolyse :

Pénicillines/C1G

+ C2G/C3G

Rappels – Groupes d'entérobactéries

	Groupe 1	<i>E. coli</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Shigella</i> <i>Salmonella</i>	Groupe 2	<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>K. oxytoca</i> <i>Citrobacter koseri</i>	Groupe 3	<i>Enterobacter</i> <i>K. aerogenes</i> <i>C. freundii</i>
			Pénicillinase bas niveau		Céphalosporinase bas niveau	
Amoxicilline		S		R		R
Amox + AC		S		S		R
Ticarcilline		S		R		S
Ticar + AC		S		S		S
Pipéracilline		S		S/R		S
Piper + Tazo		S		S		S
C1G		S		S		R
C2G		S		S		S/R
C3G		S		S		S
C4G (céfépime)		S		S		S
Carbapénèmes		S		S		S

Contexte

Rappels – Groupes d'entérobactéries

	Groupe 1	<i>E. coli</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Shigella</i> <i>Salmonella</i>	Groupe 2	<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>K. oxytoca</i> <i>Citrobacter koseri</i>	Groupe 3	<i>Enterobacter</i> <i>K. aerogenes</i> <i>C. freundii</i>
			Pénicilline bas niveau		Céphalosporine haut niveau	
Amoxicilline		S		R		R
Amox + AC		S		S		R
Ticarcilline		S		R		R
Ticar + AC		S		S		S/R
Pipéracilline		S		S/R		R
Piper + Tazo		S		S		S/R
C1G		S		S		R
C2G		S		S		R
C3G		S		S		R
C4G (céfépime)		S		S		S
Carbapénèmes		S		S		S

Inductible

Amox +/- AC
C1G
Céfoxitine
Imipénème

Contexte

Rappels – Classification de Ambler

	Classe A Sérines β -lactamases	Classe B Métallo- β -lactamases	Classe C Céphalosporinases	Classe D Oxacillinases
Chromosomiques	Pénicillinases Groupe 2 : <i>C. koseri</i> <i>K. pneumoniae</i>		AmpC non inductible Groupe 1 : <i>E. coli</i> AmpC inductible Entérobactéries groupe 3 AmpC dérégulée	
Plasmidiques	TEM TEM, SHV, CTX-M = BLSE KPC, GES, IMI... = carbapénémases	VIM, IMP, NDM = carbapénémases	AmpC plasmidique	OXA pénicillinases OXA BLSE OXA-48, OXA-23... = carbapénémases

Hydrolyse :

Pénicillines/C1G

+ C2G/C3G

+ Carbapénèmes

Contexte

C3G-R

Quelles bêta-lactamines utilisables ?

	BLSE	CHN (AmpC)
Amoxicilline	R	R
Amoxicilline-Acide Clavulanique	40% S	R
Pipéracilline	R	R
Pipéracilline-Tazobactam	70% S	S/R
Témocilline	80% S	S/R
Céphamycines (Céfoxitine)	90% S	R
C3G	R	R
C4G (Céfépime)	20% S	S
Aztreonam	90% R	S/R
Carbapénèmes	S	S
Ceftazidime-Avibactam	S	S
Ceftolozane-Tazobactam	S/R	S



In vitro !!

Contexte

C3G-R

Cas clinique

Un patient de 83 ans est hospitalisé dans votre service pour un sepsis à point de départ urinaire présumé. Un traitement probabiliste par Céfotaxime est en place. Deux jours après son admission, vous recevez le résultat des hémocultures prélevées aux urgences.

Quelle est votre attitude ?

```
Escherichia coli
* * * * *
PATIENT A METTRE EN ISOLEMENT
(Bactérie Multi-Résistante - BMR)
Informez l'équipe opérationnelle d'hygiène
(mail : Equipe.Hygiene@chru-strasbourg.fr)
* * * * *
Amoxicilline           Résistant
Augmentin              Résistant
Ticarcilline           Résistant
Pipéracilline          Résistant
Pipéracilline-tazobactam Sensible à dose standard
Temocilline            Sensible à FORTE dose
Céfoxitine             Sensible à dose standard
Céfotaxime (hors méningite) Résistant
Ceftazidime            Résistant
Céfépime               Résistant
Aztréonam              Résistant
Ertapénème             Sensible à dose standard
Imipénème              Sensible à dose standard
Méropénème (hors méningite) Sensible à dose standard
Gentamicine            Résistant
Amikacine              Absence de résistance
Tobramycine            Résistant
Ofloxacin              Résistant
Ciprofloxacine         Résistant
Lévofloxacine          Résistant
Bactrim                Résistant
Fosfomycine IV         Sensible à dose standard
```

Contexte

C3G-R

Clinical Microbiology and Infection 28 (2022) 521–547



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Microbiology and Infection

journal homepage: www.clinicalmicrobiologyandinfection.com



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)

Contexte

C3G-R

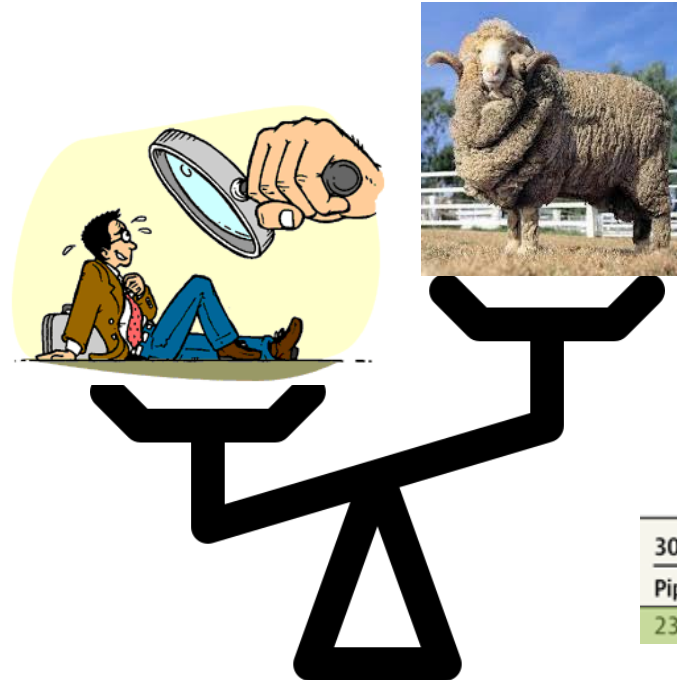
Bactériémie

Nombreuses études
observationnelles

Hétérogènes

Biais ++

→ Peu/pas de différence
de mortalité entre BL-IBL
et carbapénèmes



JAMA | Original Investigation

Effect of Piperacillin-Tazobactam vs Meropenem on 30-Day Mortality for Patients With *E coli* or *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Infection and Ceftriaxone Resistance
A Randomized Clinical Trial

Harris et al. JAMA September 11, 2018 Volume 320, Number 10

30-d Mortality, No./Total No. (%)		Risk Difference, % (1-Sided 97.5% CI) ^a	P Value for Noninferiority
Piperacillin-Tazobactam	Meropenem		
23/187 (12.3)	7/191 (3.7)	8.6 (−∞ to 14.5)	.90

Après exclusion des patients Tazo-R (CMI > 16 mg/L) :
différence moindre (Henderson et al. CID 2021)

Contexte

C3G-R

Infections urinaires

Tazocilline ?

Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE



Is Piperacillin-Tazobactam Effective for the Treatment of Pyelonephritis Caused by Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Organisms?

Sima L. Sharara,¹ Joe Amoah,² Zoi D. Pana,³ Patricia J. Simner,⁴ Sara E. Cosgrove,¹ and Pranita D. Tamma²

¹The Johns Hopkins University School of Medicine, Department of Medicine, Baltimore, Maryland, USA, ²The Johns Hopkins University School of Medicine, Department of Pediatrics, Baltimore, Maryland, USA, ³European University of Cyprus, Department of Medicine, Nicosia, Cyprus, and ⁴The Johns Hopkins University School of Medicine, Department of Pathology, Baltimore, Maryland, USA

Pip-Tazo vs carbapénème
27 % ICU, 48 % immunoD-
Rechute J30 : 20 vs 25 % (NS)
CMI médiane Tazo = 2 mg/L

Céfoxitine ?

Original Article | [Published: 11 September 2019](#)

Efficacy of cefoxitin versus carbapenem in febrile male urinary tract infections caused by extended spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*: a multicenter retrospective cohort study with propensity score analysis

[O. Senard](#), [M. Lafaurie](#), [P. Lesprit](#), [Y. Nguyen](#), [X. Lescure](#), [A. Therby](#), [V. Fihman](#), [N. Oubaya](#) & [R. Lepeule](#)

European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases **39**, 121–129 (2020) | [Cite this article](#)

Témocilline ?

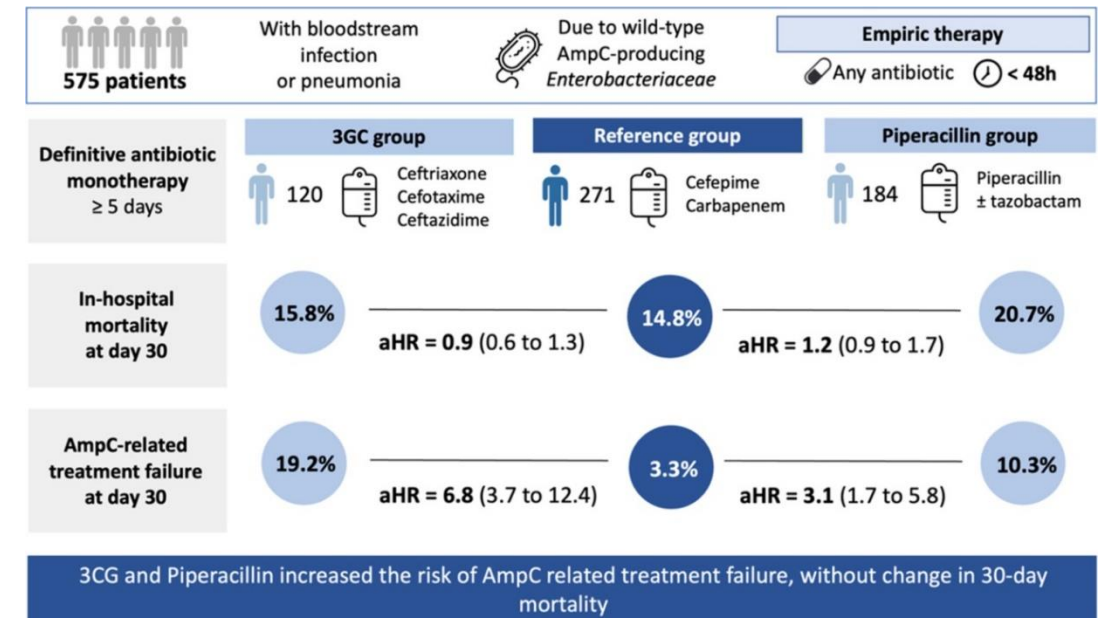
Contexte

C3G-R

Entérobactéries du groupe 3



Effectiveness of third-generation cephalosporins or piperacillin compared with cefepime or carbapenems for severe infections caused by wild-type AmpC β -lactamase-producing Enterobacterales: A multi-centre retrospective propensity-weighted study



- Entérobactéries groupe 3 (sauvages) : éviter C3G et Tazocilline
- Céfépime

Contexte

C3G-R

Céfépime ?

MAJOR ARTICLE

Cefepime Therapy for Monomicrobial Bacteremia Caused by Cefepime-Susceptible Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing *Enterobacteriaceae*: MIC Matters

Nan-Yao Lee,^{1,2} Ching-Chi Lee,^{1,2} Wei-Han Huang,⁴ Ko-Chung Tsui,^{5,8} Po-Ren Hsueh,^{6,7,8} and Wen-Chien Ko^{1,2,3,8}

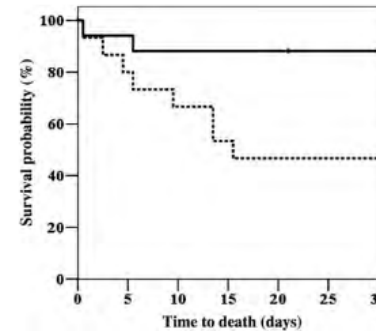


Figure 3. Kaplan-Meier survival analysis curves for patients with bacteremia caused by extended-spectrum β -lactamase-producing organisms; bacteremia treated using a carbapenem (solid line) vs cefepime (broken line; log-rank test, $P = .016$).

Céfépime < Carbapénème, mais :

- Peu de patients
- **BLSE**
- **CMI**

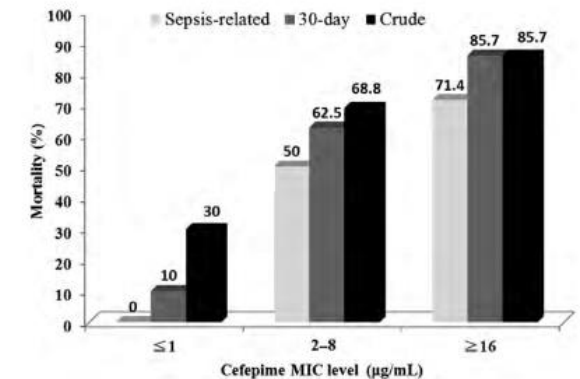


Figure 1. Mortality rates of 3 subgroups of patients who received cefepime therapy ($n = 33$) stratified by the cefepime minimum inhibitory concentration. Abbreviation: MIC, minimum inhibitory concentration.

→ Attention si BLSE : CMI +++

Recommendation	Strength of recommendation	Level of evidence
Third-generation cephalosporin-resistant Enterobacterales (3GCephRE) Recommendations on the choice of antibiotic treatment for 3GCephRE		
For patients with BSI and severe infection due to 3GCephRE, we recommend a carbapenem (imipenem or meropenem) as targeted therapy	Strong	Moderate
For patients with low-risk, non-severe infections due to 3GCephRE, under the consideration of antibiotic stewardship, we suggest piperacillin-tazobactam, amoxicillin/clavulanic acid or quinolones. It may be good practice to consider cotrimoxazole for non-severe cUTI.	Conditional/good practice statement	Moderate/expert opinion
We suggest that cephamycins (e.g. cefoxitin, cefmetazole, flomoxef) and cefepime not be used for 3GCephRE infections.	Conditional	Very low
 Suggested approach: Cefepime is suggested for the treatment of infections caused by organisms at moderate to high risk of significant AmpC production (i.e., <i>E. cloacae</i> complex, <i>K. aerogenes</i>, and <i>C. freundii</i>). Limited data suggest a carbapenem may be preferred for infections caused by these organisms when the cefepime MIC is ≥ 4 $\mu\text{g/mL}$, assuming carbapenem susceptibility is demonstrated, as ESBL co-production may be present, but data continue to evolve.		
Among all patients with 3GCephRE infections, stepdown targeted therapy following carbapenems once patients are stabilized, using old BLBLI, quinolones, cotrimoxazole or other antibiotics based on the susceptibility pattern of the isolate, is good clinical practice.	Good practice statement	Expert opinion
Among all patients with 3GCephRE infections the new BLBLI are reserved antibiotics for extensively resistant bacteria and therefore, we consider it good clinical practice to avoid their use for infections caused by 3GCephRE, due to antibiotic stewardship considerations.	Good practice statement	Expert opinion

Contexte

C3G-R

Et en pratique ?

- ✓ Bactériémie/signes de gravité : **carbapénème** (imipénème/méropénème)
- ✓ Demander les **CMI** +++, évaluer le mécanisme de résistance (BLSE vs AmpC)
- ✓ **Pipéracilline-Tazobactam**/Amoxicilline-AC si : infection non sévère (IU ++), si CMI ≤ 8 mg/L (BLSE++)
- ✓ **Désescalade** pour patients stabilisés : anciennes BL-IBL ou autres selon atbg
- ✓ Céfépime (AmpC) ?? → CMI
- ✓ **Pas de place des nouvelles molécules** (BL-IBL, céfidéocol...)

Contexte

C3G-R

Carba-R

Rappels

Chromosomiques

Plasmidiques

Classe A Sérines β -lactamases	Classe B Métallo- β -lactamases	Classe C Céphalosporinases	Classe D Oxacillinases
Pénicillinases Groupe 2 : <i>C. koseri</i> <i>K. pneumoniae</i>		AmpC non inductible Groupe 1 : <i>E. coli</i> AmpC inductible Entérobactéries groupe 3 AmpC dérégulée	
TEM TEM, SHV, CTX-M = BLSE KPC, GES, IMI... = carbapénémases	VIM, IMP, NDM = carbapénémases	AmpC plasmidique	OXA pénicillinases OXA BLSE OXA-48, OXA-23... = carbapénémases

Hydrolyse :

Pénicillines/C1G

+ C2G/C3G

+ Carbapénèmes

Contexte

C3G-R

Carba-R

Rappels

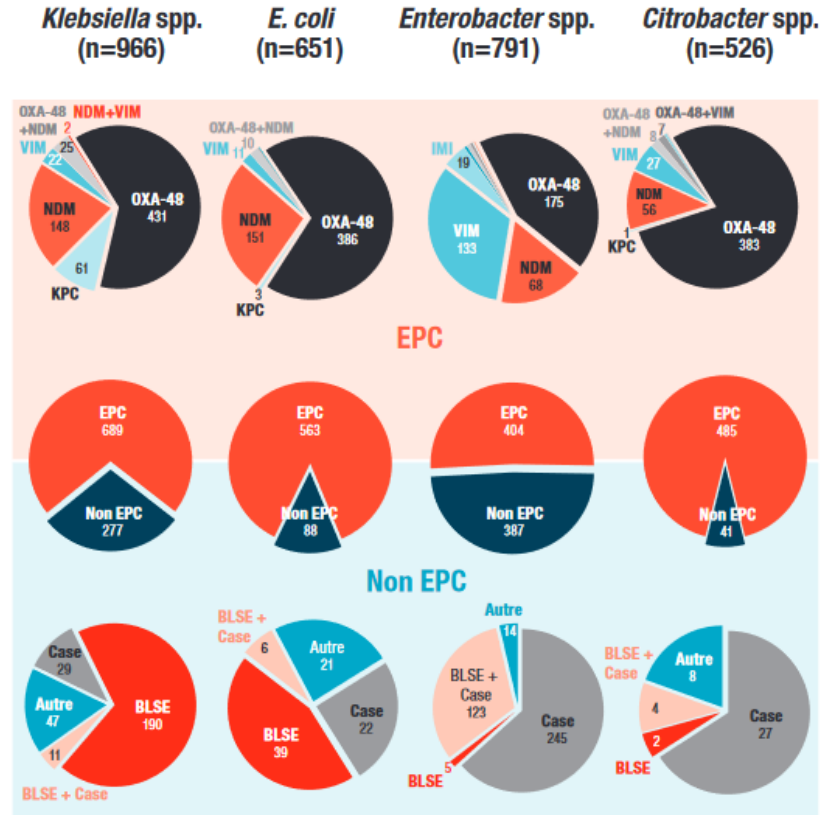
Mais pas que !! → Association de mécanismes de résistances (ex : BLSE/CHN + imperméabilité)

Mécanismes de résistance aux carbapénèmes en 2020 en fonction du genre bactérien, France

Mécanismes de résistances aux carbapénèmes en 2020 en fonction du genre bactérien

EPC = Entérobactéries productrices de carbapénémase
Non-EPC = Entérobactéries de sensibilité diminuée aux carbapénèmes mais non productrices de carbapénémase

BLSE = β -lactamase à spectre étendu + imperméabilité
Case = Céphalosporinase déréprimée ou acquise + imperméabilité

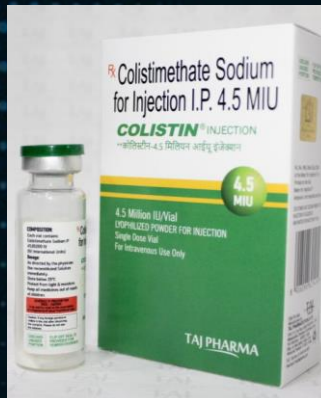


Contexte

C3G-R

Carba-R

Quel arsenal ?



VS



Contexte

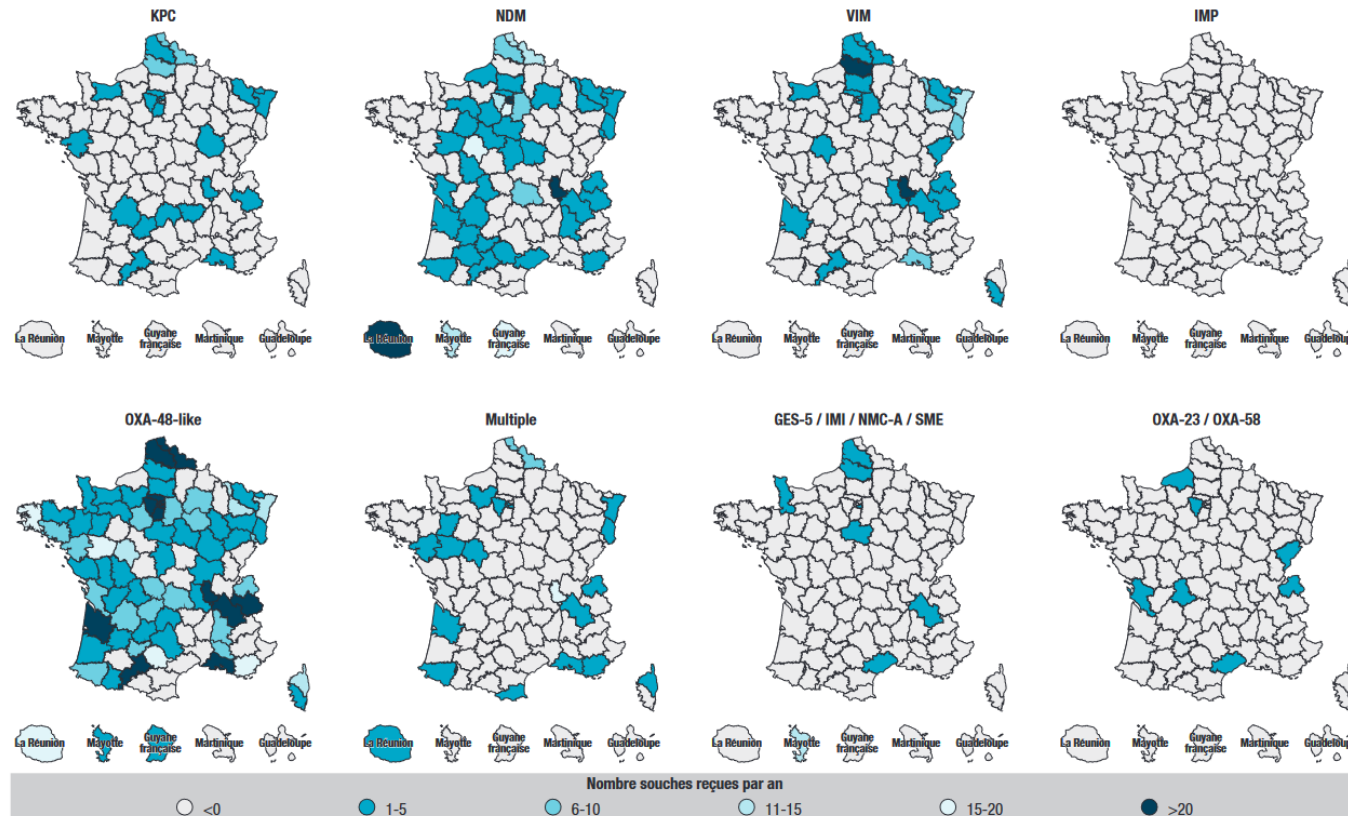
C3G-R

Carba-R

Problématiques

Epidémiologie variée...

Répartition géographique des souches EPC en 2020 en fonction du type de carbapénémase, France



Peu de données cliniques...



Contexte

C3G-R

Carba-R

Sensibilités *in vitro*

	Classe A (KPC)	Métallo-BL (VIM)	Classe D (OXA-48)
Méropénème	+/-	+/-	-
Ceftazidime-Avibactam	++	-	++
Ceftolozane-Tazobactam	-	-	-
Méropénème-Vaborbactam	+	+/-	-
Imipénème-Relebactam	+	-	+/-
Céfidérol	+	+	+
Aztreonam	-	+	-
Aztreonam-Avibactam	+	++	+

Contexte

C3G-R

Carba-R



Carbapenem-resistant Enterobacterales (CRE)

Recommendations on the choice of antibiotic treatment for CRE

For patients with severe infections due to CRE, we suggest meropenem-vaborbactam or **ceftazidime-avibactam** if active *in vitro*.

For patients with severe infections due to CRE carrying metallo- β -lactamases and/or resistant to all other antibiotics, including ceftazidime-avibactam and meropenem-vaborbactam, we conditionally recommend treatment with **cefiderocol**.

For patients with non-severe infections due to CRE, under the consideration of antibiotic stewardship, we consider the use of an **old antibiotic**, chosen from among the *in vitro* active on an individual basis and according to the source of infection, as good clinical practice. For patients with cUTI, we suggest aminoglycosides, including plazomicin, over tigecycline.

Conditional

Moderate/low

Conditional

Low

Good practice statement/conditional

Expert opinion/low

Contexte

C3G-R

Carba-R

Bithérapie ?



For patients with CRE infections susceptible to and treated with ceftazidime-avibactam, meropenem-vaborbactam or cefiderocol, we do not recommend combination therapy.

For patients with severe infections caused by CRE carrying metallo- β -lactamases and/or resistant to new antibiotic monotherapies, we suggest aztreonam and ceftazidime-avibactam combination therapy.

We suggest that clinicians avoid carbapenem-based combination therapy for CRE infections, unless the meropenem MIC is ≤ 8 mg/L, where high-dose extended-infusion meropenem may be used as part of combination therapy if the new BLBLI are not used.

For patients with severe infections caused by CRE susceptible *in vitro* only to polymyxins, aminoglycosides, tigecycline or fosfomycin, or in the case of non-availability of new BLBLI, we suggest treatment with more than one drug active *in vitro*. No recommendation for or against specific combinations can be provided.



Contexte

C3G-R

Carba-R

Et en pratique ?

- ✓ **Tester les molécules et les CMI ++**
- ✓ Première intention : **ceftazidime-avibactam**
- ✓ Si métallo-bêtalactamase : aztreonam + ceftazidime-avibactam ou méropénème en association si CMI ≤ 8 mg/L
- ✓ En 2^{ème} intention : céfidérol (en association ?)
- ✓ En 3^{ème} intention : bithérapie (aminoside, colimycine, tigécycline, fosfomycine...)



Contexte

C3G-R

Carba-R

Conclusion

- ❖ **Communiquer** avec le laboratoire de microbiologie (mécanismes de R, CMI...)
- ❖ **BLSE : carbapénème** si gravité, sinon discuter les alternatives (Tazo selon CMI)
- ❖ Entérobactéries du **groupe 3** : **céfépime** selon CMI, **carbapénème** si R
- ❖ **PAS d'utilisation des nouvelles molécules en épargne des carbapénèmes**

- ❖ **EPC : ceftazidime-avibactam** en 1^{ère} intention
- ❖ MBL : ceftazidime-avibactam + aztreonam ou méropénème en association si CMI ≤ 8
- ❖ En 2^{ème} intention : **céfidérol**, ou vieilles molécules en association
- ❖ Sans oublier **la base** : posologies adéquates, perfusion continue si possible, contrôle de la source...

Merci pour votre attention !

