

Résumé des recommandations IDSA et ESCMID sur la prise en charge des Enterobacterales résistantes aux bêta-lactamines

Journée des référents normands en antibiothérapie

23/11/2022

Références

- 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)
Clinical Microbiology and Infection 28 (2022) 521e547
- 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*) Clinical Infectious Diseases 2021;72(7):1109-16
- Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of AmpC β -lactamase-Producing Enterobacterales, Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*, and *Stenotrophomonas maltophilia* Infections
<https://www.idsociety.org/practice-guideline/amr-guidance-2.0/>.
- 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 et Infectious Diseases Society of America

Questions posées

- Quelle est l'antibiothérapie de choix pour traiter les infections à enterobacterales résistantes aux C3G (par production de β -lactamase à spectre étendu) ?
- Quelle est l'antibiothérapie de choix pour traiter les infections à enterobacterales sensibles aux C3G, et à risque moyen ou haut de production de céphalosporinase chromosomique AmpC ?
- Quelle est l'antibiothérapie de choix pour traiter les infections à enterobacterales résistantes aux carbapénèmes ?

Pré-requis

- Ces recommandations ne concernent que le traitement d'infections microbiologiquement documentées. Elles ne sont pas applicables aux antibiothérapies probabilistes.
- L'efficacité in vitro des molécules susceptibles d'être utilisées a été démontré au laboratoire de microbiologie.
- Les choix sont hiérarchisés selon les critères cliniques suivants :
 - Gravité (choc septique ou sepsis sévère)
 - Localisation de l'infection : infection urinaire / biliaire ou non
 - Sont exclues les infections osseuses, neurologiques et sur matériel étranger
- Relai per os possible avec une molécule efficace in vitro, selon les mêmes modalités qu'avec un germe sensible (ex : FQ ou bactrim dans les infections urinaires)
- La résistance aux antibiotiques ne change pas la durée du traitement.
- Si plusieurs options possibles, le choix d'une molécule est guidée par les principes du bon usage des ATB
- Recommandation valable uniquement chez l'adulte

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

Essai MERINO

- Essai prospectif, randomisé, de non infériorité
- Critères d'inclusion : patients avec au moins 1 hémoculture positive à *E. coli* ou *K. pneumoniae* non sensible aux C3G, mais sensible à la piperacilline-tazobactam (P/T).
- La concentration critique pour P/T était $S \leq 8\text{mg/L}$ (EUCAST) mesurée par E-test.
- Les posologies : P/T 4g/6h, méropénème 1g/8h.
- Le critère principal de jugement : mortalité toutes causes à J30.
- 378 patients évaluable
- La mortalité globale à J30 : 23/187 (12,3%) dans le bras P/T, et 7/191 (3,7%) dans le bras Mero (différence de risque 8.6% [IC à 97,5%, $-\infty$ à 14,5%]; $P = 0,90$ pour la non infériorité).
- Conclusion : le traitement par P/T n'a pas montrer sa non infériorité comparativement au méropénème → résultats en défaveur de l'utilisation de P/T dans cette situation.

Analyse critique de l'essai MERINO

- Effet centre : 3 centres avec mortalité >> aux autres
- Significativement plus d'infections urinaires dans le groupe Mero (67% vs 54,8% ; $p < 0,015$). Meilleur pronostic.
- Plus de patients graves dans le groupe P/T (qSOFA ≥ 2 45,7% vs 40,3%), NS
- Plus d'immunodéprimés dans le groupe P/T (27,1% vs 20,9%), NS
- CMI déterminée par E-test. Or l'EUCAST ne recommande pas l'E-test pour la P/T en raison d'un manque de fiabilité de la méthode → 24 / 157 souches vérifiées par microdilution ont une CMI P/T ≥ 8 mg/L.
- La P/T a été administrée en perfusions de 30 mn alors que la perfusion continue est recommandée
- Il n'y avait pas de différence significative à J4 pour succès clinique et microbiologique : P/T : 121/177 (68,4%) vs Mero 138/185 (74,6%) Diff -6,2 (-15,5 à 3,1) NS
- Aucun des décès observés dans le groupe P/T n'est lié à la bactériémie initiale.

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

	IDSA	ESCMID	SPILF
Infection sévère	Imipénème – Méropénème		
Infection non sévère, non urinaire et non biliaire	Imipénème Méropénème	Pipéracilline-tazobactam Amoxicilline-acide clavulanique	Imipénème Méropénème
Infection biliaire non sévère, bactériémique ou non, après contrôle de la source	Ertapénème Méropénème Imipénème	Pipéracilline-tazobactam Amoxicilline – acide clavulanique	
Infections urinaires non sévères, bactériémiques ou non	Ertapénème Méropénème Imipénème	Pipéracilline-tazobactam Amoxicilline-acide clavulanique	Pipéracilline-tazobactam Témocilline Céfoxitine (E. coli BLSE) Amoxicilline / acide clavulanique (sauf IU masculine)

Utilisation de Pipéracilline – tazobactam

Recommandation de la SPILF

- Infection à EBLSE, sans signe de gravité, avec ou sans bactériémie, non urinaire :
 - Détermination de la CMI pour permettre son utilisation si souche rendue sensible après méthode des disques
 - CMI par microdilution idéalement
 - « S » si $CMI \leq 8 \text{ mg/L}$
- Perfusion prolongée (sur 3 ou 4 heures) ou continue après une première dose de 4 g sur 30 minutes et posologie élevée (16 g / jour si fonction rénale normale et poids > 60 kgs)

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

- IDSA :
 - Pas de place pour Pipéracilline-tazobactam, en dehors de la cystite simple si évolution favorable... Et à demi-mot, dans les autres infections urinaires...
- ESCMID :
 - Désescalade après usage d'un carbapénème dès que le risque vital est écarté.
 - Pas assez de données pour recommander la témocilline.
- ESCMID et IDSA :
 - Pas de place pour le céfépime pour les souches (même sensibles) d'EBLSE
 - Pas assez de données pour recommander les céphamycines (céfoxitine) mais IDSA laisse « la porte ouverte »
 - Pas de place pour la tigécycline
 - Pas de place pour les nouvelles associations bêta-lactamines-inhibiteurs : antibiotiques de réserve à réserver pour le traitement des infections à bactéries extrêmement résistantes.

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

- Classification des Enterobacterales selon le risque de production d'AmpC :
 - *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella aerogenes* (ex *Enterobacter aerogenes*) et *Citrobacter freundii* : à considérer à moyen ou haut risque de production cliniquement significative d'AmpC (gène AmpC inductible)
 - *Serratia marcescens*, *Morganella morganii*, *Providencia spp*, *Hafnia alvei* : à considérer à faible risque de production d'AmpC, d'où des conséquences cliniques limitées
 - Les antibiotiques doivent être choisis en fonction de leurs capacités d'induction de production à haut niveau d'AmpC et de résistance à leur hydrolyse

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

- Pour le traitement des infections dues à *Enterocater cloacae*, *Klebsiella aerogenes* et *Citrobacter freundii* :
 - Le Céfépime = traitement recommandé
 - Céfotaxime, Ceftriaxone, Ceftazidime et Aztréonam : non recommandés (risque d'induction de la production d'AmpC)
 - Pipéracilline-tazobactam n'est pas le choix préférentiel :
 - La pipéracilline est un faible inducteur de production d'AmpC et le tazobactam est un faible inhibiteur de son hydrolyse
 - Les données cliniques contradictoires ne permettent pas à ce jour sa recommandation
 - Les nouvelles associations de bêta-lactamines + inhibiteur ne sont pas recommandées dans le cadre du bon usage.
- Pour le traitement des infections à des Enterobacterales à faible risque de production d'AmpC, il est possible de proposer céfotaxime ou ceftriaxone.

Quelles est l'antibiothérapie de choix pour traiter les infections à Enterobacterales résistantes aux carbapénèmes ?

- Traitement des infections graves :
 - OXA-48 et OXA-48 « like » : Ceftazidime-avibactam
 - KPC : Ceftazidime-avibactam, Méropénème-vaborbactam, Imipénème-relebactam
 - Métallo-bêta-lactamases et/ou résistances à tous les autres antibiotiques :
 - Aztréonam + Ceftazidime-avibactam
 - Céfidérocol

Quelles est l'antibiothérapie de choix pour traiter les infections à Enterobacterales résistantes aux carbapénèmes (ERC) ?

- Associations d'antibiotiques :
 - Infections à ERC sensibles à, et traitées par Ceftazidime-avibactam, Méropénème-vaborbactam, Céfiderocol ou Aztréonam + Ceftazidime-avibactam : les associations ne sont pas recommandées.
 - Infection graves à ERC sensibles in-vitro uniquement aux Polymyxines, Aminosides, Tigécycline ou Fosfomycine; ou en cas de non-disponibilité des nouvelles associations β L/ β L : un traitement avec plus d'un médicament actif in-vitro est suggéré. Aucune recommandation pour ou contre des combinaisons spécifiques ne peut être fournie.
 - Il est suggéré de ne pas utiliser d'associations comprenant des carbapénèmes pour les infections à ERC, sauf si la CMI du Méropénème est ≤ 8 mg/L --> Méropénème en perfusion prolongée et à haute dose peut être utilisé dans le cadre d'un traitement combiné.