

*Recommandations prise en  
charge des infections  
entérobactéries C3G R  
(BLSE, AmpC)*

Journée des référents 31/05/2022

C. Strady



# Recommandations ESCMID 2022

Clinical Microbiology and Infection 28 (2022) 521–547

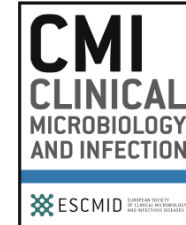


ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

Clinical Microbiology and Infection

journal homepage: [www.clinicalmicrobiologyandinfection.com](http://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)

Mical Paul <sup>1,2,§</sup>, Elena Carrara <sup>3,§</sup>, Pilar Retamar <sup>4,5</sup>, Thomas Tängdén <sup>6</sup>, Roni Bitterman <sup>1,2</sup>,

Enterobactéries C3G R et carbapénème R

*Pseudomonas aeruginosa* carbapénème R

*Acinetobacter baumannii* carbapénème R

# Recommmandations IDSA 12/2021

Clinical Infectious Diseases

IDSA FEATURES



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

Pranita D. Tamma,<sup>1</sup> Samuel L. Aitken,<sup>2</sup> Robert A. Bonomo,<sup>3</sup> Amy J. Mathers,<sup>4</sup> David van Duin,<sup>5</sup> and Cornelius J. Clancy<sup>6</sup>

Clinical Infectious Diseases

IDSA FEATURES



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

Pranita D. Tamma,<sup>1</sup> Samuel L. Aitken,<sup>2</sup> Robert A. Bonomo,<sup>3</sup> Amy J. Mathers,<sup>4</sup> David van Duin,<sup>5</sup> and Cornelius J. Clancy<sup>6</sup>

# Groupe Recommandation SPILF 2022

- *Position statement* en cours de rédaction sur les recommandations ESCMID et IDSA

# Entérobactéries C3G R : ESCMID

- Bactériémie avec critère de gravité (sepsis, choc septique) :
  - Imipénème ou méropénème (reco forte, niveau preuves modéré)
  - Ertapénème possible en l'absence de choc septique (reco conditionnelle, niveau preuves modéré)
- Infection à faible risque (urinaire ou biliaire, bactériémique ou non avec contrôle de la source) :
  - Propositions possibles pour des considérations de bon usage (reco conditionnelle, niveau preuves modéré) :
    - Pipéracilline/tazobactam
    - Amoxicilline/acide clavulanique
    - Quinolone

# Entérobactéries C3G R : ESCMID

- Infections urinaires compliquées :
  - Non graves :
    - Cotrimoxazole peut être une proposition de bonne pratique (reco conditionnelle, niveau preuves modéré)
  - Sans choc septique :
    - Aminoside en monothérapie
    - Fosfomycine IV
    - (recommandation conditionnelle / forte , niveau de preuves modéré / élevé)

# Entérobactéries C3G R : IDSA

- Carbapénème : option préférentielle pour infections à BLSE autres que urinaire
- Carbapénème, ciprofloxacine, levofloxacine et cotrimoxazole sont les options préférentielles pour les pyelonephrites et infections des voies urinaires compliquées à BLSE
- Cotrimoxazole et nitrofurantoïne : options préférentielles pour la cystite compliquée à BLSE

# Désescalade après utilisation carbapénème

- ESCMID :
  - désescalade par  $\beta$ lactamine/Inhibiteur de  $\beta$ lactamase ( $\beta$ L/I $\beta$ L), quinolone, cotrimoxazole ou autre antibiotique selon antibiogramme, est de bonne pratique. (*recommandation de bonne pratique*)
- IDSA :
  - Relai oral par ciprofloxacin, lévofloxacin et cotrimoxazole doit être considéré



# Antibiotiques non recommandés : ESCMID

- La tigécycline n'est pas recommandée pour le traitement des infections dues à des Enterobactérales C3G-R. (*recommandation forte , niveau de preuves très faible*)
- Les nouveaux  $\beta$ L/ $I\beta$ L doivent être considérés comme des antibiotiques réservés au traitement des infections dues à des bactéries extrêmement résistantes. Il est donc de bonne pratique d'éviter leur utilisation pour tous les malades ayant des infections dues à des Enterobactérales C3G-R, sur des arguments de politique de bon usage des antibiotiques (*recommandation de bonne pratique*)
- Il est suggéré que les céphamycines et le céfépime ne soient pas utilisés pour traiter les infections dues à des Enterobactérales C3G-R. (*recommandation conditionnelle , niveau de preuves très faible*)
- Pour la ticarcilline/ ac clav, la témocilline et le mecillinam : les données disponibles sont insuffisantes pour formuler des recommandations d'utilisation dans le traitement des infections dues à des Enterobactérales C3G-R.

# Antibiotiques non recommandés : IDSA

- Pipéracilline/tazobactam non recommandé dans les infections à BLSE meme si sensible à l'antibiogramme
  - Si débuté pour un traitement pour cystite et si amélioration clinique au moment de la documentation d'une BLSE à l'ECBU : poursuite possible
- Céfépime non recommandé dans les infections à BLSE meme si sensible à l'antibiogramme
  - Si débuté pour un traitement pour cystite et si amélioration clinique au moment de la documentation d'une BLSE à l'ECBU : poursuite possible

# Entérobactéries C3G R : position statement



- **Traitement NON empirique :**

- Les choix sont hiérarchisés selon les critères cliniques suivants : Infection grave ou non, infection urinaire/biliaire ou non.
- Sont exclues les infections osseuses, neurologiques, et sur matériel étranger.

- **Infection grave:**

- Carbapénème (imipénème ou méropénèm)

- **Infection non grave:**

- *Infections autres que urinaires et biliaires ;*
  - Carbapénème : imipénème ou méropénème (ou ertapénème après avis spécialisé)

# Entérobactéries C3G R : position statement



- **Infection non grave:**

- *infections urinaires cf reco SPILF / HAS IU :*

- Piperacilline-tazobactam
    - FQ
    - Cotrimoxazole
    - Témocilline
    - Céfoxitine si *E.Coli* BLSE urinaire
    - Mecillinam si cystite
    - Amoxilline/ac clav possible hors IU masculine
    - Avis spécialisé pour l'utilisation en monothérapie aminosides ou fosfomycine IV

- *Infections biliaires :*

- Piperacilline-tazobactam, FQ , Amoxicilline/ac clav

# Entérobactéries C3G R : position statement



- Désescalade :

- **En cas d'utilisation d'un carbapénème, une désescalade adaptée à la situation clinique est possible par :**

- Pipéracilline/tazobactam , amoxicilline/ac clav, quinolone, co-trimoxazole ou autre antibiotique selon antibiogramme, est de bonne pratique une fois qu'il n'y a plus de risque vital.
    - Si aucune autre alternative n'est possible, l'ertapénème peut être utilisé en traitement de relai
    - Le Cefepime peut être utilisé pour les souches C3G-R non productrices de BLSE
    - La résistance ne change pas la durée du traitement

# Entérobactéries C3G R : position statement



- Antibiotiques non recommandés :
  - Tigécycline non recommandée
  - Les nouveaux  $\beta$ L/I $\beta$ L doivent être considérés comme des antibiotiques réservés au traitement des infections dues à des bactéries extrêmement résistantes. Il est donc de bonne pratique d'éviter leur utilisation pour tous les malades ayant des infections dues à des Enterobacterales C3G-R, sur des arguments de politique de bon usage des antibiotiques
- CMI Tazo nécessaire pour toute infection autre qu'urinaire ou biliaire :
  - Technique microdilution en plaque
  - La CMI doit être  $\leq 8$  mg/l

# Enterobactéries du groupe 3

- B lactamase de type Amp C (classe C de Ambers) :
  - Production chez les enterobactéries par 3 mécanismes :
    - chromosomique avec hyperproduction inductible
    - chromosomique avec hyperproduction stable par dé-répression
    - plasmidique
  - Production par Amp C par induction :
    - Quantité suffisante d'enzymes dans l'espace périplasmique en présence d'antibiotique pour augmenter la CMI et entraîner une résistance à la ceftriaxone et la ceftazidime
    - Isolats initialement testés S à la ceftriaxone et ceftazidime deviennent R après quelques doses
  - Les 2 autres mécanismes de résistance :
    - Production de B lactamase de type Amp C constitutive
    - Bactéries testées d'emblée non sensibles

# Enterobactéries du groupe 3 : antibiogramme

	AmpC naturelle	AmpC hyperproduite
Amoxicilline		
Amoxicilline + Ac. clav.		
Ticarcilline		
Ticarcilline + Ac. clav.		
Piperacilline		
Piperacilline + Tazobactam		
C1G		
C2G	Variable	
Céphamycines (Cefoxitine)	Variable	
C3G		Au moins 1 touchée
Ertapénème		Variable



# Entérobactéries du groupe 3

- *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella aerogenes*, et *Citrobacter freundii* sont les bactéries qui doivent être considérées à moyen ou haut risque de production cliniquement significative d'AmpC due à la présence d'un gène AmpC inducible.
  - 8 à 40% d'émergence de résistance en cas de traitement par Ceftriaxone
- *Serratia marcescens*, *Morganella morganii*, *Providencia spp* sont considérées à faible risque de production d'AmpC et dont les conséquences cliniques sont limitées
  - Risque faible d'induction (<5%)

# Entérobactéries du groupe 3 : IDSA

- Les antibiotiques doivent être choisis sur leurs capacité d'induction de production à haut niveau d'AmpC et de résistance à leur hydrolyse.
- Pour les bactéries présentant un risque modéré à élevé de production inductible d'AmpC cliniquement significative :
  - Place de la ceftriaxone :  
La ceftriaxone (ou la ceftazidime) n'est pas recommandée  
La ceftriaxone peut être une option thérapeutique raisonnable pour les cystites causées par ces organismes lorsque la sensibilité est démontrée.
  - Place du céfépime  
Le céfépime est suggéré lorsque la CMI du céfépime est  $\leq 2$  mg/L.  
Un carbapénème est recommandé lorsque la CMI du céfépime est  $\geq 4$  mg/L, car la coproduction de BLSE peut être présente.

# Entérobactéries du groupe 3 : IDSA

- Place de piperacilline-tazobactam :

- Piperacilline-tazobactam n'est pas recommandé
- Piperacilline est un faible inducteur de production d'AmpC inducible, mais le tazobactam n'est pas un inhibiteur de l'hydrolyse par les AmpC.
- Les données cliniques ne sont pas très solides, mais 2 d'entre elles (observationnelles) rapportent un excès de mortalité chez les malades ayant des infections par *E. cloacae*, *K. aerogenes* ou *C. freundii* traitées par Piperacilline-tazobactam.

# Entérobactéries du groupe 3

- Les antibiotiques doivent être choisis sur leurs capacité d'induction de production à haut niveau d'AmpC et de résistance à leur hydrolyse.
- Cefotaxime ou ceftriaxone possible pour le traitement des infections à entérobactéries du groupe 3 C3G S à faible risque d'induction d'Amp C

# Entérobactéries du groupe 3

- Pour le traitement des infections à entérobactéries du groupe 3 (C3G S) à fort risque d'induction d'Amp C :
  - Céfépime est le traitement recommandé (SFP)
  - TMP-SMX ou FQ peuvent être proposés selon la situation clinique
  - Nitrofurantoïne, TMP-SMX ou aminoside peuvent être envisagés pour le traitement d'une cystite
  - Ceftriaxone, cefotaxime ou ceftazidime ne sont pas recommandées
  - Elles peuvent être envisagées pour le traitement d'une cystite.
  - Piperacilline tazobactam n'est pas recommandé mais PTZ est un faible inducteur de production d'AmpC et tazobactam est un faible inhibiteur de son hydrolyse. Les données cliniques sont contradictoires.

# Messages clés : entérobactéries C3G R

- Antibiothérapie des formes graves et des infections non graves hors IU et biliaires :
  - Carbapénèmes
  - Désescalade possible (après stabilisation clinique pour formes graves) :
    - Pipéracilline/tazobactam si CMI  $\leq$  8 mg/l en microdilution
    - ou autres antibiotiques rendus S en fonction du site d'infection et évolution clinique
- Antibiothérapie des formes non graves d'infections urinaires et biliaires :
  - Cf recos urinaires SPILF 2017
  - Pipéracilline/Tazobactam, Amox/Ac clav et quinolone pour infections biliaires
- Relire recos HAS Place des carbapénèmes Mai 2019 +++

# *E. cloacae*, *K. aerogenes* et *C. freundii*

Commission des anti infectieux  
CHRU Nancy

- Phénotypes sauvages



C3G



Piper-Tazo (uniquement en cas d'infection non grave sur avis infectio)



Cefepime

- C3G touchées



C3G, Piper-Tazo



Cefepime (selon la production ou non de BLSE et la CMI)



Carbapénèmes (Imipénème/Méropénème)



## Autres EB du groupe 3

- ▶ L'utilisation des Béta-Lactamines peuvent être utilisée en fonction de leur catégorisation clinique rendue par le laboratoire (pas d'interprétation ni de phrase conseil)

# Rendu des résultats par le laboratoire pour *E. cloacae*, *K. aerogenes* et *C. freundii*

Commission des anti infectieux  
CHRU Nancy

## ▶ Sauvages

### ▶ **C3G** : non rendues

« L'usage en monothérapie des C3G n'est pas recommandé par risque de sélection de mutants résistants »

### ▶ **Piper-Tazo** : rendue sensible

« En cas d'infection grave, l'usage de la Piperacilline-Tazobactam n'est pas conseillée. Si nécessaire, s'adresser à un infectiologue »

## ▶ C3G touchées → recherche systématique de BLSE et CMI Cefepime

### ▶ **C3G, Piper-Tazo** : non rendues

### ▶ **Cefepime** rendu selon la production ou non de BLSE et la CMI

▶ BLSE + et/ou CMI > 4mg/L → Cefepime rendu « Résistant »

▶ BLSE – et CMI < 4mg/L → Cefepime rendu « Sensible à forte posologie »