



Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**  
[www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

Elsevier Masson France

**EM|consulte**  
[www.em-consulte.com](http://www.em-consulte.com)


## MISE AU POINT

# Traitement des infections dues à des bacilles à Gram négatif en pédiatrie<sup>☆</sup>



## Treatment of resistant Gram-negative bacilli in children

R. Cohen<sup>a,b,c,\*,d</sup>, L. Dortet<sup>e,f</sup>, M. Caseris<sup>d,g</sup>,  
J. Raymond<sup>d,e</sup>, M. Lorrot<sup>d,h,i</sup>, J. Toubiana<sup>d,j,k</sup>

<sup>a</sup> IMRB-GRC GEMINI, université Paris Est, 94000 Créteil, France<sup>b</sup> Centre hospitalier intercommunal de Créteil, Créteil, France<sup>c</sup> Association clinique et thérapeutique infantile du Val-de-Marne (ACTIV), Saint-Maur-des-Fossés, France<sup>d</sup> Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique de la Société française de pédiatrie, Créteil, France<sup>e</sup> Service de bactériologie-hygiène, hôpital de Bicêtre, CNR associé résistance aux antibiotiques « Entérobactéries productrices de carbapénémases », Le Kremlin-Bicêtre, France<sup>f</sup> Inserm UMR 1184 – unité RESIST, faculté de médecine, université Paris-Saclay, Le Kremlin-Bicêtre, France<sup>g</sup> Service de pédiatrie générale, maladies infectieuses et médecine interne, hôpital Robert-Debré, Paris, France<sup>h</sup> Pédiatrie générale et équipe opérationnelle d'infectiologie, Centre de référence des infections ostéoarticulaires complexes (CRIOAc), Pitié-Trousseau, hôpital Trousseau, Paris, France<sup>i</sup> Sorbonne université, Paris, France<sup>j</sup> Service de pédiatrie générale et maladies infectieuses, hôpital Necker-Enfants–Malades, université Paris-Cité, Paris, France<sup>k</sup> Biodiversité et épidémiologie des bactéries pathogènes, Institut Pasteur, université Paris-Cité, Paris, France**MOTS CLÉS**

Bacilles à Gram négatif ;  
Enterobacterales ;

**Résumé** La résistance des bactéries à Gram négatif aux antibiotiques, en particulier les  $\beta$ -lactamines, est désormais considérée comme un problème majeur de santé publique. Les principaux mécanismes de résistance aux  $\beta$ -lactamines chez les entérobactéries sont la production de  $\beta$ -lactamases à spectre étendu (BLSE) ou de carbapénémases, qui hydrolysent pratiquement toutes les  $\beta$ -lactamines. Cependant, une proportion substantielle de bacilles à Gram négatif

DOI de l'article original : <https://doi.org/10.1016/j.idnow.2023.104794>.

<sup>☆</sup> Version française de l'article Cohen R, Dortet L, Caseris M, Raymond J, Lorrot M, Toubiana J. Treatment of resistant Gram-negative bacilli in children. Infect Dis Now 2023;53(8S):104794. Merci d'utiliser la référence de l'article en anglais pour toute citation.

\* Auteur correspondant. Association clinique et thérapeutique infantile du Val-de-Marne (ACTIV), Saint-Maur-des-Fossés, France.  
Adresse e-mail : [robert.cohen@activ-france.fr](mailto:robert.cohen@activ-france.fr) (R. Cohen).

<https://doi.org/10.1016/j.jpp.2024.04.004>

0987-7983/© 2024 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

## Carbapénémases ; Enfants

résistants aux carbapénèmes ne produit pas de carbapénémase mais combine la surproduction d'une céphalosporinase et/ou d'une BLSE avec une très faible hydrolyse des pénèmes et une perméabilité réduite de la membrane externe. L'arrivée de nouveaux agents antibactériens actifs sur certaines de ces souches multirésistantes, comme les nouveaux inhibiteurs de  $\beta$ -lactamines, a marqué un tournant dans le traitement et représente un réel progrès. La connaissance approfondie des mécanismes de résistance est cruciale pour le choix de la molécule la plus efficace, et leur prescription nécessite une collaboration étroite entre microbiologistes, infectiologues, et médecins de soins intensifs. Si ces molécules sont significativement plus actives contre les souches résistantes que celles précédemment disponibles, leur spectre d'activité ne couvre pas l'ensemble des mécanismes de résistance chez les Gram négatifs, ni chez les autres espèces bactériennes potentiellement impliquées dans les infections polymicrobiennes. L'utilisation de ces nouveaux composés ne modifie pas les schémas antibiotiques en termes de durée et d'indication de l'antibiothérapie combinée, qui restent très limités.

© 2024 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

## KEYWORDS

Gram-negative bacilli;  
Enterobacterales;  
Carbapenemases;  
Children

**Summary** Resistance of Gram-negative bacteria to the most widely used antibiotics, particularly  $\beta$ -lactams, is now considered as major public health problem. The main resistance mechanisms to  $\beta$ -lactams in Enterobacterales are the production of extended spectrum  $\beta$ -lactamases (ESBL) or carbapenemases, which hydrolyze virtually all  $\beta$ -lactams. However, a substantial proportion of carbapenem-resistant Gram-negative bacilli do not produce carbapenemase but combine overproduction of a cephalosporinase and/or ESBL with very low penem hydrolysis and reduced outer membrane permeability. The arrival of new antibacterial agents active on some of these multidrug-resistant strains, such as new  $\beta$ -lactam inhibitors, has marked a turning point in treatment and represents real progress. In-depth knowledge of resistance mechanisms is crucial to the choice of the most effective molecule, and their prescription requires close collaboration between microbiologists, infectious disease specialists and intensive care physicians. While these compounds are significantly more active against resistant strains than those previously available, their spectrum of activity does not cover all resistance mechanisms in Gram-negatives, nor in other bacterial species potentially involved in polymicrobial infections. The use of these new compounds does not alter antibiotic regimens in terms of duration and indication of combined antibiotic therapy, which remain very limited.

© 2024 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## Introduction

La résistance des bactéries à Gram négatif aux antibiotiques, en particulier les  $\beta$ -lactames, est désormais considérée comme un problème majeur de santé publique pour l'humanité. Alors que certaines espèces bactériennes à Gram négatif « non fermentante » telles que *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, et *Stenotrophomonas maltophilia* sont connues depuis longtemps pour être résistantes à presque tous les antibiotiques, l'émergence mondiale rapide, depuis le début des années 2000, d'entérobactéries résistantes à tous les antibiotiques a aggravé la situation [1,2]. Les entérobactéries comprennent des espèces bactériennes qui appartiennent au microbiote intestinal de nombreux mammifères. Elles sont beaucoup plus résistantes aux antibiotiques que les autres bactéries transmissibles d'un individu à l'autre, et aussi résistantes que les bactéries Gram négatives « non fermentantes », qui sont plus susceptibles d'être détectées dans l'environnement et affectent principalement les patients souffrant de pathologies sous-jacentes graves [3].

Chez les entérobactéries, les mécanismes de résistance aux  $\beta$ -lactamines les plus inquiétants sont la production de  $\beta$ -lactamases qui hydrolysent pratiquement toutes les  $\beta$ -lactamines, y compris les carbapénèmes, d'où le nom de carbapénémases. Cependant, une proportion non négligeable de bacilles à Gram négatif résistent aux carbapénèmes en ne produisant pas de carbapénémase.

Ces entérobactéries résistantes aux carbapénèmes (CRE) sans production de carbapénémase (CRE non-PC) combinent une diminution de la perméabilité de la membrane externe avec une résistance aux carbapénèmes, une surproduction d'une céphalosporinase et/ou d'une  $\beta$ -lactamase à spectre étendu (BLSE), toutes deux ayant une très faible activité hydrolytique des carbapénèmes.

L'émergence de bactéries résistantes aux antibiotiques n'est pas un phénomène nouveau. Par exemple, lorsque des entérobactéries responsables d'infections deviennent résistantes aux aminopénicillines, d'autres antibiotiques disponibles ont pu être administrés, sans réelle perte de chance pour le patient (par exemple, des inhibiteurs de  $\beta$ -lactamases tels que l'acide clavulanique, ou des cépha-

losporines de 3<sup>e</sup> génération). Lorsque le premier isolat d'entérobactéries productrices de BLSE est apparu au début des années 1980, les carbapénèmes étaient déjà disponibles et pouvaient être prescrits pour traiter de manière adéquate les patients gravement infectés. Cependant, l'émergence récente de souches résistantes aux carbapénèmes a rendu la situation plus complexe, empêchant l'utilisation non seulement des principales  $\beta$ -lactamines, mais aussi d'autres molécules telles que le cotrimoxazole, les aminoglycosides, et les fluoroquinolones. De plus, ce type de co-résistance à plusieurs familles d'antimicrobiens est lié à des éléments génétiques mobiles transmissibles (par exemple des plasmides) qui accélèrent la dissémination de la multirésistance. Enfin, les seuls antibiotiques actifs « in vitro » pendant des années, comme la colimycine, la tigécycline ou la fosfomycine, ont des propriétés pharmacocinétiques et des performances pharmacodynamiques très modestes, avec pour conséquence une perte de chance pour les malades. Depuis 2015, l'homologation de nouvelles molécules de la famille des  $\beta$ -lactamines, notamment celles associant de nouveaux inhibiteurs actifs sur certaines de ces souches multirésistantes, a marqué un tournant dans le traitement de ces infections et représente un réel progrès. Leur utilisation est complexe et nécessite une connaissance approfondie des mécanismes de résistance afin de prescrire les molécules les plus efficaces.

Malheureusement, des résistances acquises à plusieurs de ces nouveaux antibiotiques sont apparues très rapidement. La prescription de ces nouvelles alternatives thérapeutiques nécessite donc une collaboration étroite entre les médecins, les infectiologues, et les microbiologistes. Si ces molécules sont nettement plus actives contre les souches résistantes, elles ne couvrent pas tous les mécanismes de résistance. De plus, les molécules doivent être prescrites en fonction de leurs paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques.

L'utilisation de ces nouvelles molécules ne modifie pas les schémas antibiotiques en termes de durée et d'indication de l'antibiothérapie combinée, qui restent très limitées.

## Classification des différentes $\beta$ -lactamases [4–7]

La classification des  $\beta$ -lactamases la plus répandue est celle d'Amblar.

Elle regroupe les  $\beta$ -lactamases en 4 classes :

- Classe A : les sérines  $\beta$ -lactamases, y compris les BLSE et les carbapénémases de type KPC. Ces enzymes peuvent être inhibées par l'acide clavulanique, le tazobactam, l'avibactam, le relebactam, et le vaborbactam ;
- Classe B : métallo  $\beta$ -lactamases, y compris les carbapénémases de type NDM, VIM, et IMP. Ces enzymes ne peuvent être inhibées par aucun des inhibiteurs de  $\beta$ -lactamases actuellement disponibles ;
- Classe C : céphalosporinases (également appelées AmpC). Elle comprend les AmpC codées par le chromosome et les AmpC acquises (principalement celles codées par les plasmides). Ces enzymes peuvent être inhibées par l'avibactam, le relebactam, et le vaborbactam ;

- Classe D : oxacillinasés. Ce groupe est très diversifié et comprend les carbapénémases OXA-48. Les enzymes de type OXA-48 ne peuvent être inhibées que par l'avibactam.

L'activité des nouveaux composés et/ou inhibiteurs dépend essentiellement de la carbapénémase produite.

## Nouvelles molécules [8,9]

Elles représentent un réel progrès, avec de meilleurs résultats cliniques sur les souches résistantes aux carbapénèmes que ceux obtenus avec la colimycine, la tigécycline ou la fosfomycine. Malgré leur utilisation récente et relativement limitée, des résistances ont déjà été décrites et sont parfois apparues en cours de traitement. À l'exception de l'imipenem-relebactam, toutes ces nouvelles molécules sont inactives contre les entérocoques et les anaérobies. Actuellement, seuls le ceftazidime-avibactam et le ceftolozane-tazobactam ont une autorisation de mise sur le marché dans les infections pédiatriques. Ces antibiotiques ne doivent être prescrits que pour des traitements curatifs d'infections microbiologiquement documentées, et non pour une antibiothérapie probabiliste. Ces molécules ne doivent être prescrites pour le traitement des infections dues à des bactéries à Gram négatif résistantes aux céphalosporines et aux carbapénèmes qu'en l'absence d'alternatives et après identification des mécanismes de résistance impliqués et confirmation de la sensibilité à la molécule choisie (détermination de la concentration minimale inhibitrice [CMI] si possible). Leur prescription doit être strictement contrôlée (collaboration entre microbiologistes, infectiologues pédiatres et réanimateurs).

### Ceftolozane-tazobactam

Sa cible principale est *P. aeruginosa* : plus de 80 % des souches résistantes à la ceftazidime y sont sensibles, de même que plus de 50 % des souches résistantes à toutes les autres  $\beta$ -lactamines *anti-pseudomonas*.

### Ceftazidime-avibactam

Les producteurs de métallo- $\beta$ -lactamases (classe B d'Amblar), principalement des producteurs de NDM et de VIM, sont intrinsèquement résistants à la ceftazidime-avibactam. En France, cette association reste active sur presque 100 % des Enterobacterales productrices de KPC et d'OXA-48-like. Il convient de noter que des souches de KPC résistantes à la ceftazidime et à l'avibactam sont apparues récemment (principalement aux États-Unis, en Italie, au Portugal, et en Espagne). L'avibactam étant un inhibiteur efficace des BLSE et des AmpC, il reste une alternative pour le traitement des infections causées par des CRE non-PCE. La ceftazidime-avibactam est inefficace contre les entérocoques et les anaérobies.

### Méropénem-vaborbactam

Les producteurs de métallo- $\beta$ -lactamase (classe B d'Amblar), principalement les producteurs de NDM et

	KPC	NDM	VIM	OXA-48	<i>P. aeruginosa</i> AmpC ↑ OprD- Efflux	VIM NDM	<i>A. baumannii</i>	<i>S. maltophilia</i>
Ceftolozane-tazobactam	Resistant	Resistant	Resistant	Sometimes susceptible	Generally susceptible	Resistant	Resistant	Resistant
Ceftazidime	Resistant	Resistant	Resistant	Sometimes susceptible	Resistant	Resistant	Resistant	Resistant
Ceftazidime-avibactam	Generally susceptible	Generally susceptible	Resistant	Generally susceptible	Frequently susceptible	Resistant	Resistant	Sometimes susceptible
Imipenem	Frequently susceptible	Resistant	Resistant	Sometimes susceptible	Sometimes susceptible	Resistant	Resistant	Resistant
Imipenem-relebactam	Generally susceptible	Generally susceptible	Resistant	Sometimes susceptible	Generally susceptible	Resistant	Resistant	Resistant
Meropenem	Frequently susceptible	Resistant	Resistant	Sometimes susceptible	Sometimes susceptible	Resistant	Resistant	Resistant
Meropenem-vaborbactam	Generally susceptible	Generally susceptible	Resistant	Sometimes susceptible	Sometimes susceptible	Resistant	Resistant	Resistant
Aztreonam	Resistant	Resistant	Sometimes susceptible	Sometimes susceptible	Resistant	Frequently susceptible	Resistant	Resistant
Aztreonam + ceftazidime-avibactam	Generally susceptible	Generally susceptible	Generally susceptible	Generally susceptible	Generally susceptible	Generally susceptible	Resistant	Generally susceptible
Cefiderocol	Generally susceptible	Generally susceptible	Frequently susceptible	Generally susceptible	Generally susceptible	Generally susceptible	Frequently susceptible	Generally susceptible





 Generally susceptible
  Frequently susceptible
  Sometimes susceptible
  Resistant

Figure 1. Activité des nouveaux composés en fonction des espèces bactériennes et des mécanismes de résistance.

de VIM, sont intrinsèquement résistants au méropénem-vaborbactam. Le vaborbactam est un inhibiteur très efficace des enzymes KPC, ce qui conduit souvent à des CMI très basses de l'association méropénem-vaborbactam. En général, les souches KPC résistantes à la ceftazidime-avibactam restent sensibles au méropénem-vaborbactam. Les enzymes OXA-48 ne sont pas significativement inhibées par le vaborbactam. Comme le vaborbactam est un inhibiteur efficace des BLSE et des AmpC, il reste une alternative pour le traitement des infections causées par des CRE non-CPE. Le méropénem-vaborbactam est inefficace contre les *entérocoques* et les anaérobies. L'association méropénem-vaborbactam ne présente aucun avantage par rapport au méropénem seul pour *P. aeruginosa*.

### Imipenem-relebactam

Cette association n'a pas encore été approuvée pour un usage pédiatrique. Les producteurs de métallo-β-lactamase (classe B d'Ambler), principalement les NDM

et les producteurs de VIM, sont intrinsèquement résistants à l'imipénem-relebactam. Il possède un spectre proche du méropénem-vaborbactam à l'exception de son activité vis-à-vis d'*Enterococcus faecalis* et des anaérobies. Contrairement au vaborbactam, le relebactam est un inhibiteur de l'AmpC de *P. aeruginosa*. Par conséquent, l'imipénem-relebactam pourrait constituer une option thérapeutique pour le traitement des infections causées par *P. aeruginosa* résistante à l'imipénem (±résistante au ceftolozane-tazobactam). Comme le relebactam est un inhibiteur efficace des BLSE et des AmpC, il reste également une alternative pour le traitement des infections causées par des CRE non-CPE.

### Cefiderocol

Il s'agit d'une céphalosporine dotée d'un nouveau mécanisme d'action, puisqu'elle utilise des canaux ferriques (elle chélate le fer et est perçue comme un sidérophore) permettant de contourner les porines de la membrane externe

**Tableau 1** Antibiotiques recommandés en fonction des mécanismes de résistance et du type d'infections.

Espèces bactériennes	Choix des antibiotiques	
<i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Klebsiella aerogenes</i> , <i>Citrobacter freundii</i> , <i>Serratia marcescens</i> , <i>Morganella morganii</i> , <i>Providencia</i> spp. et <i>Hafnia alvei</i>  Sensible à la céfotaxime et à la ceftriaxone	-Le traitement recommandé pour les infections graves est <b>céfépime</b> -lorsque c'est possible, le passage au TMP-SMX ou aux fluoroquinolones par voie orale peut être proposé si la souche est sensible, en fonction de la situation clinique -Le TMP-SMX, la fosfomycine trométamol, la nitrofurantoïne ou le céfixime peuvent être envisagés pour le traitement des cystites.	Ce choix est motivé par le risque d'émergence de souches résistantes en cours de traitement (céphalosporinase déréprimée), et, dans une moindre mesure, <i>Serratia marcescens</i> , <i>Morganella morganii</i> , <i>Providencia</i> spp. et <i>Hafnia alvei</i> (classe D de l'Amber)
<i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Klebsiella aerogenes</i> , <i>Citrobacter freundii</i> , <i>Serratia marcescens</i> , <i>Morganella morganii</i> , <i>Providencia</i> spp. et <i>Hafnia alvei</i> Résistant à la céfotaxime-ceftriaxone par dérépression de la céphalosporinase (classe C d'Amber).	-Le traitement recommandé pour les infections graves est le <b>céfépime</b> ou le <b>méropénème</b> en fonction de la sensibilité de la souche. - lorsque cela est possible, le passage par voie orale au TMP-SMX ou aux fluoroquinolones (si la souche est sensible à l'acide nalidixique) peut être proposé, en fonction de la situation clinique -TMP-SMX, Fosfomycine-trométamol, nitrofurantoïne (sauf <i>Morganella</i> , <i>Serratia</i> et <i>Providencia</i> ) peuvent être envisagés pour le traitement de la cystite.	
<b>Résistante aux C3G et sensible au carpénème</b>  <b>Enterobacterales en raison d'un spectre étendu</b>  β-lactamase <b>Infections graves</b> (choc, septicémie, quel que soit le lieu) ou localisations autres que les infections des voies urinaires ou biliaires	<b>Méropénème</b>  L'imipénème peut être utilisé en cas d'infection polymicrobienne qui implique également des entérocoques.	Dans la mesure du possible, le passage à la voie orale avec le cotrimoxazole ou la combinaison céfixime+amoxi/clav (uniquement pour <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> ou <i>Proteus</i> producteur de BLSE si sensible "in vitro" à la pipéracilline-tazobactam et/ou à la CMI du céfixime en synergie avec Amox/clav $\leq 1\text{mg/l}$ ), ou la ciprofloxacine.
<b>Infections urinaires fébriles</b> <b>Traitement initial</b>	<b>Amikacine</b> Temocilline Céfoxitine ( <i>E. coli</i> uniquement)	
Relais oral selon le profil de sensibilité	TMP-SMX ou Céfixime + amox/clav <sup>8,9</sup> ou Ciprofloxacine	
Si aucune alternative orale n'est disponible selon le profil de susceptibilité	Amikacine (5 jours maximum) ou Temocilline ou Céfoxitine	
<i>Infections urinaires non fébriles</i> (- aucun facteur de risque)	Amox/clav ou TMP-SMX	
<b>Entérobactéries résistantes aux carbapénèmes (CRE)</b>  OXA 48 et OXA 48-like :	<b>ceftazidime-avibactam</b>	Des doses élevées de méropénème sont recommandées si la CMI est $< 8\text{ mg/l}$ dans les cas suivants quelques lignes directrices.
KPC	<b>ceftazidime-avibactam</b>  méropénème-vaborbactam imipénème-relebactam	Les recommandations de la Société Française de Microbiologie demandent au microbiologiste de commenter "Utilisé le carbapénème à forte dose et en association si la carbapénémase est produite". L'association avec un antibiotique d'une autre classe n'est pas recommandée pour les nouveaux composés.
<b>Métallo-β-lactamases</b> et résistantes à toutes les autres β-lactames	<b>ceftazidime-avibactam + aztréonam</b> ou cefiderocol	
<b>Les infections graves ne sont sensibles in vitro qu'aux</b> polymyxines, aminoglycosides, tigécycline ou fosfomycine, ou en cas d'indisponibilité de nouvelles BL/IBL	Colimycine en association avec:  Méropénème (si CMI à Mero $< 8$ ) ou Tigécycline ou	



Tableau 1 (Continued)

Fosfomycine		
<b><i>Pseudomonas aeruginosa</i></b> Sensible à la pipéracilline	<b>Pipéracilline</b> (ou pipéracilline-tazobactam)	Avant les résultats de l'antibiogramme, l'association avec un aminoglycoside (Tobramycine ou Amikacine) est la règle. Pour certains auteurs, la monothérapie ne pourrait être prescrite qu'avec de la flazidime ou lorsque l'inoculum bactérien semble contrôlé.
Ceftazidime résistant à la pipéracilline et sensible à la ceftazidime	<b>Ceftazidime</b>	
Résistant aux deux antibiotiques précédents et sensible au méropénem	<b>Méropénem</b>	
Également résistants aux carbapénèmes	<b>Ceftolozane-tazobactam</b> Ceftazidime-avibactam Imipenem-relebactam Cefiderocol	
En l'absence d'autres solutions,	Traitement combiné avec la colimycine, les aminoglycosides ou la fosfomycine.	
<b><i>Acinetobacter baumannii</i> résistant aux carbapénèmes</b>	Une combinaison de deux antibiotiques <i>in vitro</i> est recommandée, avec une préférence pour Ampicilline-sulbactam + un des antibiotiques suivants : colimycine, aminoglycosides, tigécycline.  Cefiderocol (thérapie combinée) envisagé en dernier recours	
<b><i>Stenotrophomonas maltophilia</i></b>	TMP-SMX ou Levofloxacin e ou aztréonam + ceftazidime-avibactam ou Minocycline ou Tigécycline ou Cefiderocol	L'association de deux antibiotiques est suggérée pour les infections graves jusqu'à ce qu'une amélioration clinique soit observée.

des bactéries Gram-négatives. Elle semble être très stable à l'hydrolyse par pratiquement toutes les  $\beta$ -lactamases, ce qui lui permet théoriquement d'agir contre tous les mécanismes de résistance des espèces bactériennes à Gram négatif (y compris les entérobactéries productrices de métallo- $\beta$ -lactamases, pour *A. baumannii* résistant à l'imipénème [ABRI], *P. aeruginosa* pan-résistante-R, et *S. maltophilia*). Il convient de noter que, parmi les producteurs de métallo- $\beta$ -lactamases, les producteurs de NDM présentent des CMI plus élevées pour le cefidérocol que les producteurs de VIM. Le cefidérocol est inefficace contre les entérocoques et les anaérobies.

### Aztréonam + ceftazidime/avibactam

L'aztréonam (molécule ancienne) n'est pas hydrolysé par les métallo- $\beta$ -lactamases de classe B. L'ajout d'un inhibiteur (avibactam) lui permet d'agir sur plusieurs autres mécanismes de résistance (BLSE, céphalosporinase, autres carbapénémases). En conséquence, la plupart des entérobactéries multirésistantes semblent sensibles à l'aztréonam-avibactam, y compris les producteurs de

métallo- $\beta$ -lactamase. Cependant, si cette association est également efficace contre *S. maltophilia*, elle présente peu d'avantages contre *P. aeruginosa* et n'est pas active contre *A. baumannii*.

La Fig. 1 présente les activités des nouveaux composés en fonction des espèces bactériennes et des mécanismes de résistance.

### Les antibiotiques sont proposés en fonction des espèces bactériennes, des mécanismes de résistance, du site et de la gravité de l'infection [4–12]

Les choix doivent être hiérarchisés en fonction des critères cliniques suivants :

- gravité (définie comme la présence d'une septicémie ou d'un choc septique) ;
- localisation de l'infection : infection urinaire/biliaire ou non (à l'exclusion des infections osseuses, neurologiques et du matériel étranger).

**Tableau 2** Doses proposées pour les nouvelles molécules chez l'enfant [13,14].

Nom commercial	Composés	Dosages	Remarques
Azactam®	Aztreonam	40 à 60 mg/kg/8 heures (sans dépasser 2 g/8 h)	Pour les patients atteints de mucoviscidose et de pneumonie nosocomiale, des doses plus élevées doivent être envisagées (jusqu'à 120 mg/kg/j). Pour prolonger le temps au-dessus de la CMI, la perfusion IV peut être prolongée jusqu'à 3 heures Perfusion en 2 heures Perfusion de 4 heures si CMI > 8 mg/L
Zerbaxa®	Ceftolozane + Tazobactam	20 mg/kg/8 heures (sans dépasser 3 g/8 h)	
Zavicefta®	Ceftazidime + Avibactam®	< 6 mois : 40 mg/kg/8 heures de Ceftazidime > 6 mois : 50 mg/kg/8 heures (sans dépasser 2 g/8 h)	
Vaborem®	Meropenem + Vaborbactam®	40 mg meropenem/kg/8 heures (sans dépasser 2 g/8 h)	Pour les patients atteints de mucoviscidose, des doses plus élevées doivent être envisagées
Recarbio®	Imipenem + Relabactam®	15 mg imipenem/kg/6 heures (sans dépasser 500 mg/6 h)	
Fetcroja®	Cefiderocol® Pas d'AMM pour les enfants	60 mg/kg/8 heures (sans dépasser 2 g/8 h)	

Les doses proposées pour les nouveaux antibiotiques doivent être validées avant la prescription en tenant compte des dernières données.

Le [Tableau 1](#) présente les choix proposés selon les mécanismes de résistance et le type d'infections.

Le [Tableau 2](#) présente les doses des nouveaux composés proposés pour les patients pédiatriques.

## Financement

Aucun.

## Contribution de l'auteur

RC et JT ont rédigé la première version de l'article et tous les auteurs ont révisé et approuvé le manuscrit.

## Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Références

- [1] Brolund A, Lagerqvist N, Byfors S, Struelens MJ, Monnet DL, Albiger B, et al. Aggravation de la situation épidémiologique des entérobactéries productrices de carbapénémases en Europe, évaluation par des experts nationaux de 37 pays, juillet 2018. *Euro Surveill* 2019;24(9):1900123.
- [2] Munoz-Price LS, Poirel L, Bonomo RA, Schwaber MJ, Daikos GL, Cormican M, et al. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. *Lancet Infect Dis* 2013;13(9):785–96.
- [3] Logan LK, Weinstein RA. L'épidémiologie des entérobactéries résistantes aux carbapénèmes : l'impact et l'évolution d'une menace mondiale. *J Infect Dis* 2017;215(suppl.1):S28–36.
- [4] Paul M, Carrara E, Retamar P, Tängdén T, Bitterman R, Bonomo RA, et al. 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). *Clin Microbiol Infect* 2022;28(4):521–47.
- [5] Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America 2023 guidance on the treatment of antimicrobial resistant Gram-negative infections. *Clin Infect Dis* 2023;18 [ciad428].
- [6] Diaporama du groupe recommandations de la SPILF : traitement des BMR (position statement/reco ESCMID et IDSA) 2022 mdr-bgn-spilf-2022-final.pptx (live.com). Cité le 26/03/23.
- [7] Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America Guidance on the treatment of AmpC  $\beta$ -lactamase-producing enterobacterales, carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*, and *Stenotrophomonas maltophilia* infections. *Clin Infect Dis* 2022;74(12):2089–114.
- [8] Bonnin RA, Bernabeu S, Emeraud C, Naas T, Girlich D, Jousset AB, et al. In vitro activity of imipenem-relebactam, meropenem-vaborbactam, ceftazidime-avibactam et comparateurs sur les entérobactéries non productrices de carbapénèmes résistantes. *Antibiotics (Basel)* 2023;12(1):102.

- [9] Bonnin RA, Bernabeu S, Emeraud C, Creton E, Vanparis O, Naas T, et al. Susceptibilité des entérobactéries productrices d'OXA-48 à l'imipenem/relebactam, au meropenem/vaborbactam et à la ceftazidime/avibactam. *Int J Antimicrob Agents* 2022;60(4):106660.
- [10] Bonnin RA, Emeraud C, Jousset AB, Naas T, Dortet L. Comparison of disk diffusion, MIC test strip and broth microdilution methods for cefiderocol susceptibility testing on carbapenem-resistant enterobacterales. *Clin Microbiol Infect* 2022;28(8):1156.e1–5.
- [11] Birgy A, Madhi F, Jung C, Levy C, Cointe A, Bidet P, et al. Combinaisons de clavulanate avec le mecillinam, le cefixime ou le cefpodoxime contre les entérobactéries productrices de BLSE fréquemment associées à blaOXA-1 dans une population pédiatrique souffrant d'infections urinaires fébriles. *J Antimicrob Chemother* 2021;76(11):2839–46.
- [12] Lignieres G, Birgy A, Jung C, Bonacorsi S, Levy C, Cointe A, et al. Relay oral therapy in febrile urinary tract infections caused by extended spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in children: a French multicenter study. *PLoS One* 2021;16(9):e0257217.
- [13] Warner NC, Bartelt LA, Lachiewicz AM, Tompkins KM, Miller M, Alby K, et al. Cefiderocol for the treatment of adult and pediatric patients with cystic fibrosis and achromobacter xylosoxidans. *Clin Infect Dis* 2021;73(7):e1754–7.
- [14] Venuti F, Romani L, De Luca M, Tripiciano C, Palma P, Chiriaco M, et al. Novel beta lactam antibiotics for the treatment of multidrug-resistant gram-negative infections in children: a narrative review. *Microorganisms* 2023;11(7):1798.