

Cas Clinique : Infections à **B**acille à **G**ram **N**égatif: Nouvelles **R**ecommendations

Dr Kévin ALEXANDRE

CCA Maladies Infectieuses et Tropicales

CHU Rouen

Membre du groupe de travail HAS :

Antibiothérapie des infections à entérobactéries et à
Pseudomonas aeruginosa chez l'adulte : place des
carbapénèmes et de leurs alternatives



Cas clinique

- En tant que référent vous êtes appelé le **24/09/19** concernant M. D... 66 ans qui a pour principaux antécédents :
 - HTA – Diabète de type II insulino-requérant
 - Greffe rénale le **21/05/19** en FID compliquée :
 - Passage en AC/FA
 - Pneumopathie associée aux soins à *K. pneumoniae* BLSE (AMC – PIP/TAZ – TEMOCILLINE) le **24/05/19**
 - NTA sur anti-calcineurine : NULOJIX depuis juillet 2019
 - Sténose urétérale du greffon : pose de JJ en **23/08/19**
 - RVA mécanique sur RAC symptomatique le **03/09/2019**
- Pour **fièvre depuis 48h** sans signe de gravité dont le bilan retrouve :
 - BU = leuco + / nitrite +
 - hémoculture A+/A- : BGN
- Vous notez également :
 - Clairance créatinine : 64 mL/min/1.73m²
 - Colonisation rectale à *K. pneumoniae* BLSE le **03/09/19**

Question 1

- **Quel est votre conseil concernant l'antibiothérapie probabiliste ?**
 - ROCEPHINE (1 g/j)
 - ROCEPHINE (1 g/j) + AMIKACINE (20 mg/kg)
 - TEMOCILLINE (2 g x 2 /j)
 - PIPERACILLINE-TAZOBACTAM (4 g x 4 /j)
 - IMIPENEME (500 mg x 4 /j)

Question 2

- **Quels sont les outils / éléments permettant d'affiner votre décision ?**
 - Présence d'une colonisation rectale à EBLSE
 - Nombre de FDR d'infection à EBLSE
 - Utilisation de score de probabilité d'infection à EBLSE
 - Utilisation d'un Rapid ESBL Screen ®
 - Utilisation d'un Film Array Blood Culture ®

Facteurs de risque d'infection à EBLSE

Il est recommandé de prendre en compte les facteurs de risque suivants d'infection à entérobactérie résistante aux C3G (grade B) :

- l'exposition à un antibiotique (amoxicilline-acide clavulanique, C2G, C3G, fluoroquinolones) dans les 3 mois précédents ;
- une infection nosocomiale ou liée aux soins (= associée aux soins) ;
- un antécédent de colonisation ou d'infection à entérobactérie résistante aux C3G dans les 3 mois ;
- un voyage à l'étranger dans les 3 mois dans les zones géographiques connues à risque (notamment le sous-continent indien, l'Asie du Sud-Est, le Moyen-Orient et l'Afrique du Nord, le Bassin méditerranéen) ;
- une anomalie fonctionnelle ou organique de l'arbre urinaire (en cas d'infection urinaire).

En l'absence de signes de gravité¹, la présence d'un facteur de risque d'infection à entérobactérie résistante aux C3G ne justifie pas en soi la prescription de carbapénèmes (AE).

En réanimation, un dépistage rectal négatif datant de moins d'une semaine a une forte valeur prédictive négative d'infection à EBLSE.

Cas clinique

- En tant que référent vous êtes appelé le **24/09/19** concernant M. D... 66 ans qui a pour principaux antécédents :
 - HTA – Diabète de type II insulino-requérant
 - Greffe rénale le **21/05/19** en FID compliquée :
 - Passage en AC/FA
 - Pneumopathie associée aux soins à *K. pneumoniae* BLSE (AMC – PIP/TAZ – TEMOCILLINE) le **24/05/19**
 - NTA sur anti-calcineurine : NULOJIX depuis juillet 2019
 - **Sténose urétérale du greffon** : pose de JJ en **23/08/19**
 - **RVA mécanique sur RAC symptomatique le 03/09/2019**
- Pour **fièvre depuis 48h** sans signe de gravité dont le bilan retrouve :
 - BU = leuco + / nitrite +
 - hémoculture A+/A- : BGN
- Vous notez également :
 - Clairance créatinine : 64 mL/min/1.73m²
 - **Colonisation rectale à *K. pneumoniae* BLSE le 03/09/19**

Facteurs de risque d'infection à EBLSE

Il est recommandé de prendre en compte les facteurs de risque suivants d'infection à entérobactérie résistante aux C3G (grade B) :

- l'exposition à un antibiotique (amoxicilline-acide clavulanique, C2G, C3G, fluoroquinolones) dans les 3 mois précédents ;
- une infection nosocomiale ou liée aux soins (= associée aux soins) ;
- un antécédent de colonisation ou d'infection à entérobactérie résistante aux C3G dans les 3 mois ;
- un voyage à l'étranger dans les 3 mois dans les zones géographiques connues à risque (notamment le sous-continent indien, l'Asie du Sud-Est, le Moyen-Orient et l'Afrique du Nord, le Bassin méditerranéen) ;
- une anomalie fonctionnelle ou organique de l'arbre urinaire (en cas d'infection urinaire).

En l'absence de signes de gravité¹, la présence d'un facteur de risque d'infection à entérobactérie résistante aux C3G ne justifie pas en soi la prescription de carbapénèmes (AE).

En réanimation, un dépistage rectal négatif datant de moins d'une semaine a une forte valeur prédictive négative d'infection à EBLSE.

Ok mais... 3 FDR alors ?!

Scores de probabilité clinique

Les données actuelles sont insuffisantes pour recommander l'utilisation des scores cliniques de probabilité permettant d'identifier les patients à faible ou à haut risque d'infection à entérobactérie résistante aux C3G.

Référence	(20)	(21)	(22)	(23)	(24)
PAYS	USA	Italie	Thaïlande	Taiwan	Taiwan
VALIDATION PROSPECTIVE	OUI	OUI	NON	OUI	NON
TYPE INFECTION	COM/LAS	COM/LAS	COM/LAS/NOSO	COM/LAS	COM/LAS
SITE INFECTION	TOUS	TOUS	TOUS	Bactériémie	Bactériémie
POPULATION	ADULTE	ADULTE	ADULTE	ADULTE	ADULTE
TYPE CAS (Ca)	INFECTION BLSE	INFECTION BLSE	INFECTION EC BLSE	INFECTION ENTB C3GR	INFECTION ENTB BLSE
TYPE CONTRÔLE (Co)	PAS D'INFECTION	PAS D'INFECTION	INFECTION EC NON BLSE	INFECTION ENTB C3GS	INFECTION ENTB NON BLSE
NOMBRE PATIENTS (Ca/Co)	123/375	113/216			
AUC ROC	0,89	0,92			

- FQ/BL < 3 mois (2)
- Hospitalisation < 12mois (3)
- Transfert d'un autre hôpital (3)
- Sonde urinaire < 1 mois (2)
- Âge ≥ 70 ans (2)
- Charlson CI ≥ 4 (2)

Score	Model and risk score performance ^a								
	TP	FP	TN	FN	Se	Sp	PPV	NPV	Acc
≥2	98	204	204	4	96	50	32	98	59
≥3	95	108	300	7	93	74	47	98	77
≥4	91	73	335	11	89	82	55	97	84
≥5	84	60	348	18	82	85	58	95	85
≥6	74	20	388	28	73	95	79	93	91
≥7	69	17	391	33	68	96	80	92	90
≥8	49	1	407	53	48	100	98	88	89
≥9	47	0	408	55	46	100	100	88	89
≥10	28	0	408	74	27	100	100	85	85
≥11	20	0	408	82	20	100	100	83	84
≥12	15	0	408	87	15	100	100	82	83

Tests de détection rapide

Dans un objectif d'épargne des carbapénèmes, il est recommandé d'utiliser les tests de détection rapide de résistance aux C3G chez des patients ayant des signes de gravité (patient de réanimation) ou des facteurs de risque d'entérobactérie résistante aux C3G. (AE)

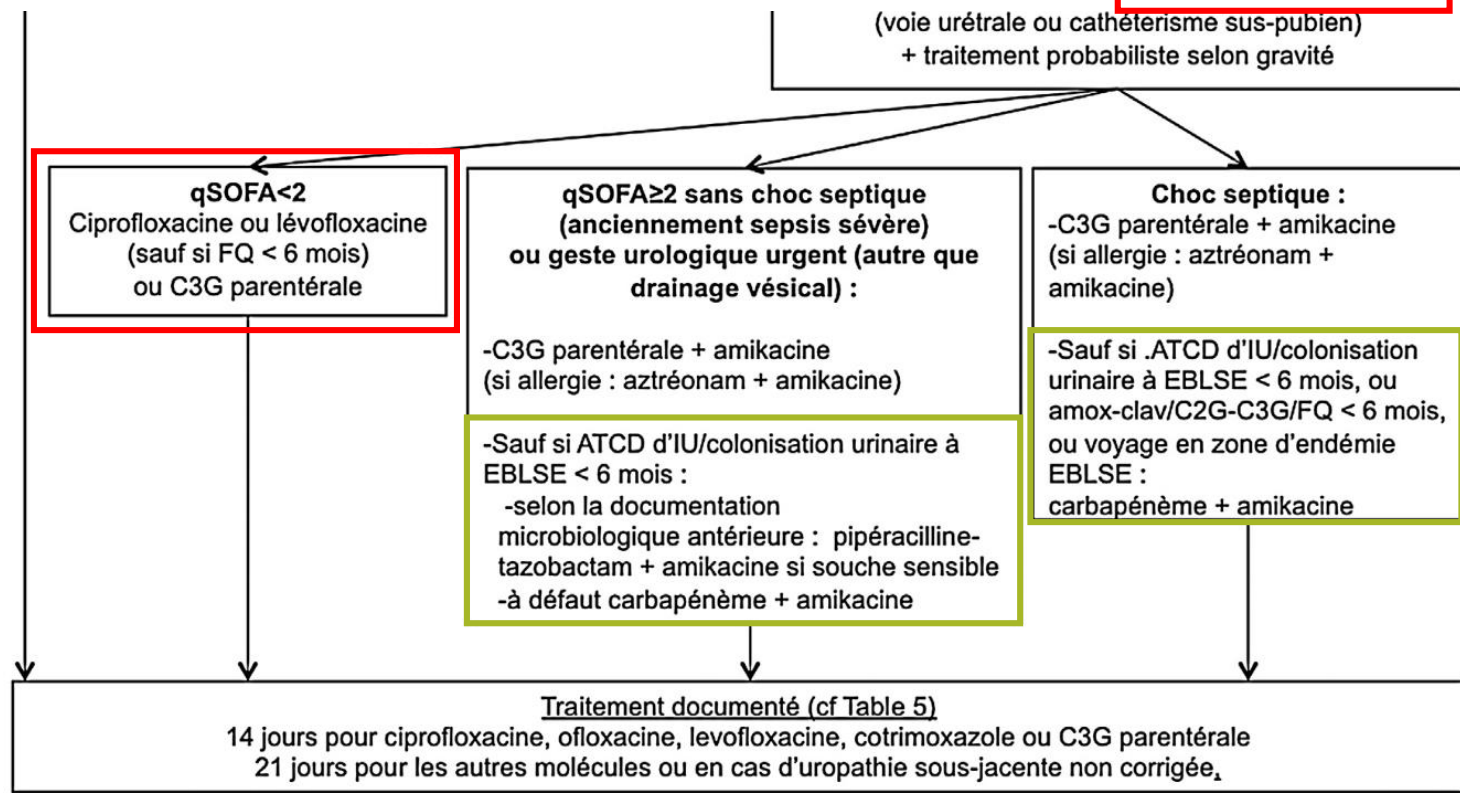
Cette stratégie est à définir localement dans le cadre d'une prise en charge pluridisciplinaire. (AE)

Auteur	Test	Principe	Détection	Échantillon	Délai de rendu du résultat	Sensibilité	Spécificité
Méthodes phénotypiques							
Nordmann, 2012 (84)	ESBL NDP test	Détection de l'acidification du milieu par hydrolyse du cefotaxime par un indicateur coloré	BLSE	Colonies	30 min	92,6 %	100 %
Nordmann, 2012 (84)				Hémocultures inoculées par E BLSE et non BLSE	< 2 heures	100 %	100 %
Dortet, 2014 (86)				Urines	15 min	98 %	99,8 %
Dortet, 2015 (87)				Hémocultures	30 min	100 %	100 %
Poirel, 2016 (85)				Colonies souches de collection	30 min	95 %	100 %
Poirel, 2016 (85)				Rapid ESBL Screen™ (copie du test ESBL NDP test)	Colonies souches de collection	30 min à 2 heures	80 % (30 min) 92 % (2 heures)
Tests de biologie moléculaire							
Banerjee, 2015 (104)	PCR multiplex (Film Array Blood Culture ID panel, Biomérieux)	PCR multiplex	Identification 19 espèces de bactéries, de 5 levures et 3 gènes de résistance (<i>van A/B</i> , <i>mecA</i> , <i>bla KPC</i>)	Hémocultures	1,3 heure (0,9 – 1,6)	Moins de traitements de contaminants (11 % vs 25 %), élargissement antibiothérapie plus rapide (6 heures vs 24 heures)	

Recommandations

Practice guidelines for the management of adult community-acquired urinary tract infections

Recommandations pour la prise en charge des infections urinaires **communautaires** de l'adulte



Recommandations

PNA ou IU masculine associée aux soins*

Antibiothérapie probabiliste

Infection sans signes de gravité

Absence d'autre FDR d'EBLSE** que l'infection associée aux soins et d'ATCD d'IU ou colonisation urinaire à *P. aeruginosa* < 3 mois

Céfotaxime de préférence, ou ceftriaxone

Présence d'un autre FDR d'EBLSE** excepté l'IU ou la colonisation urinaire à EBLSE < 3 mois

Pipéracilline-tazobactam

ATCD d'IU ou colonisation urinaire à EBLSE ou à *P. aeruginosa* < 3 mois

Choix bêta-lactamine selon la documentation microbiologique antérieure

+ amikacine si drainage de l'appareil urinaire (hors sondage vésical simple)

Infection avec signes de gravité

Absence de FDR d'EBLSE** et d'ATCD d'IU/colonisation urinaire à *P. aeruginosa* < 3 mois

Céfotaxime de préférence, ou ceftriaxone, ou pipéracilline-tazobactam

Antécédent d'IU/colonisation urinaire à *P. aeruginosa* < 3 mois

Choix bêta-lactamine selon la documentation microbiologique antérieure

ATCD d'IU/colonisation urinaire à EBLSE < 3 mois ou autre FDR d'EBLSE**

Carbapénème (imipénème ou méropénème)

+ amikacine systématique

Colonisation rectale

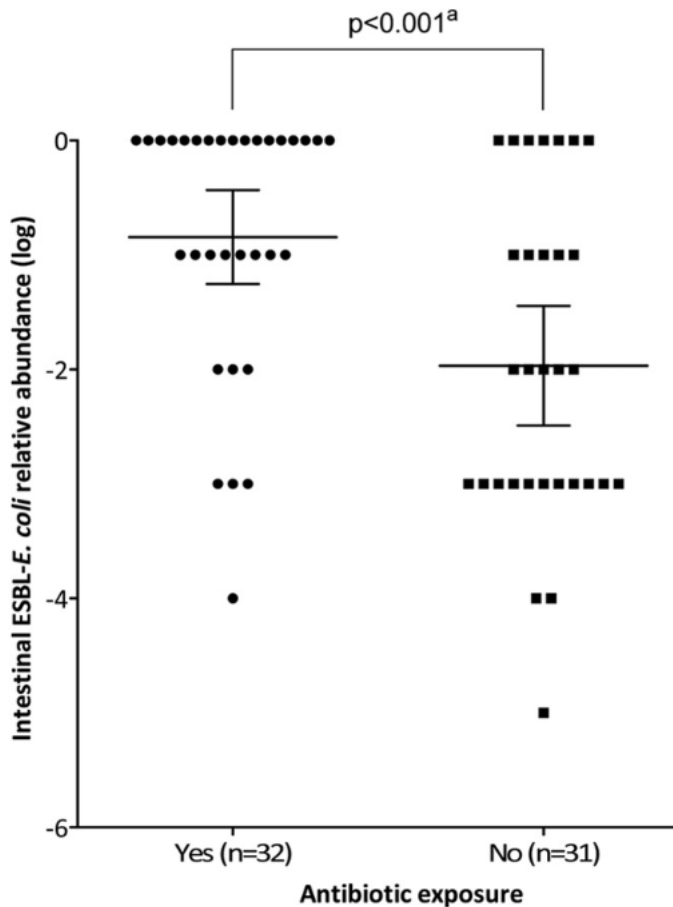


TABLE 3 ESBL-RA as a predictor of UTI caused by ESBL *E. coli* for the 31 women not exposed to antibiotics

ESBL-RA value (%)	Concordance determined according to ^a :			
	Sens	Spec	PPV	NPV
10–100	0.57	0.77	0.57	0.88
1–10	0.57	0.61	0.33	0.84
0.1–1	0.86	0.45	0.35	0.93
0.01–0.1	1.00	0.10	0.26	1.00
0.001–0.01	1.00	0.03	0.23	1.00

^a Concordance applied to women with urine and fecal samples that contained ESBL *E. coli* strains that displayed $\geq 95\%$ similarity (see Materials and Methods). Sens, sensitivity; Spec, specificity; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value.

Question 1

- Quel est votre conseil concernant l'antibiothérapie probabiliste ?
 - ROCEPHINE (1 g/j)
 - ROCEPHINE (1 g/j) + AMIKACINE (20 mg/kg)
 - TEMOCILLINE (2 g x 2 /j)
 - PIPERACILLINE-TAZOBACTAM (4 g x 4 /j)
 - IMIPENEME (500 mg x 4 /j)

Question 1

- Quel est votre conseil concernant l'antibiothérapie probabiliste ?
 - ROCEPHINE (1 g/j)
 - ROCEPHINE (1 g/j) + AMIKACINE (20 mg/kg)
 - TEMOCILLINE (2 g x 2 /j)
 - PIPERACILLINE-TAZOBACTAM (4 g x 4 /j)

Pipéracilline-tazobactam	Infections à EBLSE sans signes de gravité, avec ou sans bactériémie	Perfusion prolongée ou continue sur 24 heures après une première dose de 4 g sur 30 minutes. avec une posologie élevée (au moins 16 g/j chez le patient ayant une fonction rénale normale en cas de poids > 60 kg)
---------------------------------	---	--

Question 2

- **Quels sont les outils / éléments permettant d'affiner votre décision ?**
 - **Présence d'une colonisation rectale à EBLSE**
 - **Nombre de FDR d'infection à EBLSE**
 - **Utilisation de score de probabilité d'infection à EBLSE**
 - **Utilisation d'un Rapid ESBL Screen ®**
 - **Utilisation d'un Film Array Blood Culture ®**

Question 3

- Vous avez débuté une antibiothérapie probabiliste par PIPERACILLINE-TAZOBACTAM (4 g x 4 /j), à H48 vous recevez cet antibiogramme...

Amoxicilline/Ampicilline	--R	
Amoxicilline + clavulanate (!)	--R	
Ticarcilline	--R	
Claventin (!)	--R	
Pipéracilline	--R	
Pipéracilline+Tazobactam (!)	-I-	16
Temocilline	S--	8
Céfoxitine	S--	
Céfotaxime (!)	--R	
Céftazidime (!)	--R	
Céfépime (!)	--R	
Ceftolozane-tazobactam (!)	S--	0,75
Ceftazidime-avibactam (!)	S--	0,38
Imipénème (!!)	S--	
Méropénème (!!)	S--	
Ertapénème (!!)	S--	
Aztréonam	--R	

Gentamicine	--R	
Tobramycine	--R	
Amikacine	S--	
Netilmicine	--R	
Acide Nalidixique	--R	
Ofloxacine (!)	--R	
Ciprofloxacine (!)	--R	
Triméthoprim-sulfaméthoxazole	--R	
Fosfomycine IV (!!)	--R	

Question 3

- ... **Quelle est votre proposition d'antibiothérapie documentée ?**
 - CEFOXITINE (100 mg/kg/j)
 - CEFTOZOLANE-TAZOBACTAM (1/0.5 g x 3 /j)
 - CEFTAZIDIME-AVIBACTAM (2/0.5 g x 3 /j)
 - IMIPENEME (500 mg x 4 /j)
 - TEMOCILLINE (2 g x 2 /j)

Positionnement des « nouvelles »



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
6 juillet 2016

Place dans la
stratégie
thérapeutique

La transposabilité des résultats présentés étant limitée dans les infections urinaires et intra-abdominales sévères et/ou dues à des bactéries multirésistantes, ZERBAXA peut être proposé sur documentation bactériologique dans les infections à entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE) ou à *Pseudomonas aeruginosa*.



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
Avis
30 novembre 2016

Place dans la
stratégie
thérapeutique

Dans les indications de l'AMM, ZAVICEFTA peut être proposé dans les infections dues à des bactéries à Gram négatif, en alternative à l'usage des carbapénèmes, en cas de résistance documentée ou fortement suspectée aux céphalosporines de troisième génération et lorsque l'utilisation de l'association ceftazidime/avibactam est appropriée.

Positionnement des « nouvelles »

► Association ceftazidime-avibactam

Il est **recommandé de ne pas utiliser comme alternative** aux carbapénèmes l'association ceftazidime-avibactam afin de préserver son activité sur les bactéries résistantes aux carbapénèmes (AE).

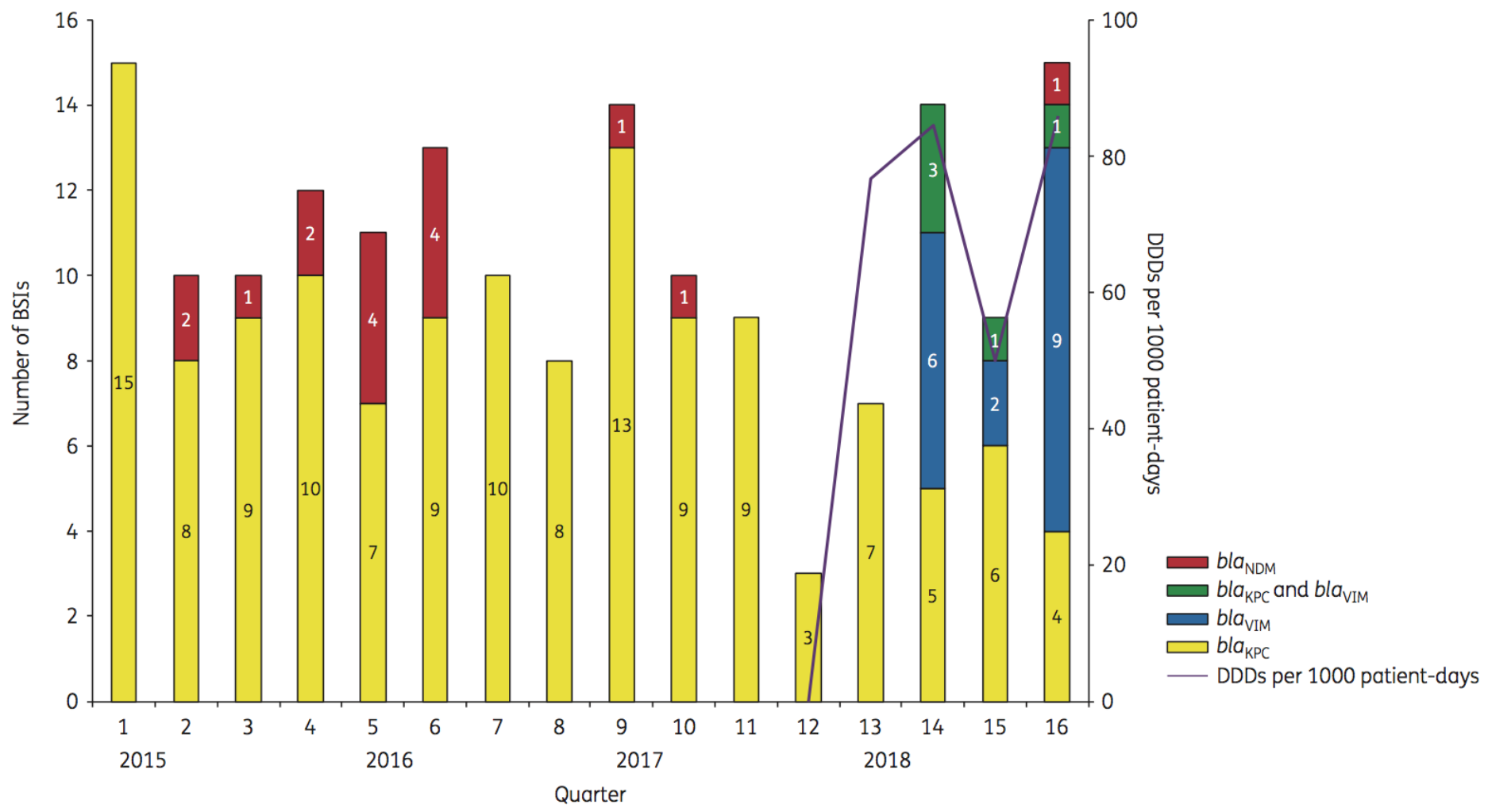
Il est **recommandé de ne pas utiliser** l'association ceftazidime/avibactam, une des rares molécules actuelles actives sur certaines entérobactéries productrices de carbapénémases, pour le traitement des infections à entérobactérie résistante aux C3G (AE).

► Association ceftolozane-tazobactam

Il est **recommandé de ne pas utiliser comme alternative** aux carbapénèmes l'association ceftolozane-tazobactam afin de préserver son activité sur les bactéries résistantes aux carbapénèmes (AE).

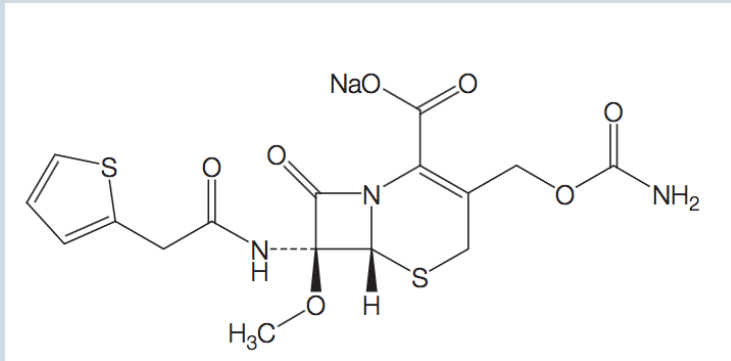
Il est recommandé de ne pas utiliser l'association ceftolozane-tazobactam, une des rares molécules actuelles actives sur les souches de *P. aeruginosa* résistantes aux autres bêta-lactamines, pour le traitement des infections à entérobactérie résistante aux C3G (AE).

Positionnement des « nouvelles »



Les dérivés « methoxy »

Céfotixime

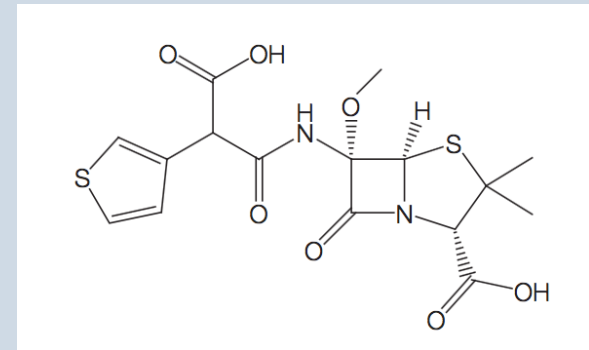


IU à *E. coli* BLSE

K. pneumoniae utilisation de porines
(ompK35, ompK36)

Echec clinique décrit par sélection de
mutant résistant

Témocilline



IU à entérobactéries BLSE

Porines différentes

Pas d'échec décrit par sélection de
mutant résistant

Etude rétrospective 171 infections :
En analyse multivariée : infection à
K. pneumoniae facteur protecteur
d'échec : ORa = 0,29 (0,09 – 0,84)

La désescalade thérapeutique

Impact écologique potentiellement croissant	Molécules
Rang 1	Aminosides (mais risque de toxicité)*
Rang 2	Témocilline, cotrimoxazole**
Rang 3	Céfoxitine, amoxicilline-clavulanate
Rang 4	Pipéracilline-tazobactam, céfépime, fluoroquinolones**
Rang 5	Carbapénèmes (incluant l'ertapénème), ceftazidime-avibactam, ceftolozane-tazobactam

Question 3

- ... Quelle est votre proposition d'antibiothérapie documentée ?
 - CEFOXITINE (100 mg/kg/j)
 - CEFTOZOLANE-TAZOBACTAM (1/0.5 g x 3 /j)
 - CEFTAZIDIME-AVIBACTAM (2/0.5 g x 3 /j)
 - IMIPENEME (500 mg x 4 /j)
 - TEMOCILLINE (2 g x 2 /j)

Question 3

- ... Quelle est votre proposition d'antibiothérapie documentée ?

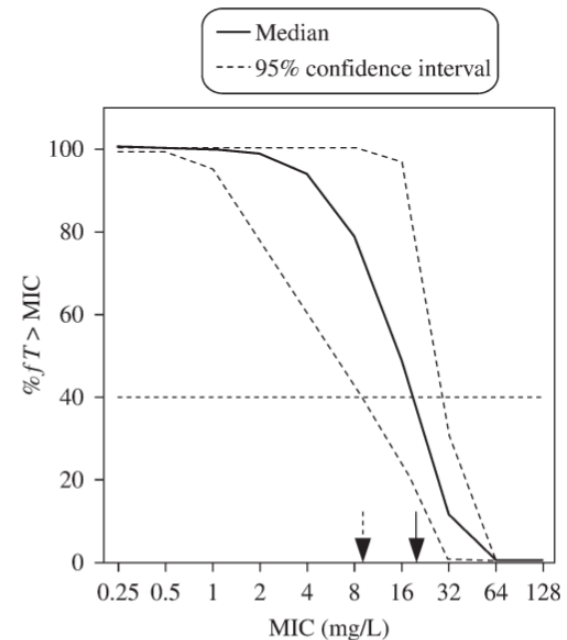
Témocilline

Infections urinaires à entérobactérie résistante aux C3G

Utilisation dans les autres infections à envisager après avis spécialisé

Entre 4 g/j et 6 g/j chez le patient sans signes de gravité
6 g/j et en perfusion continue après une dose de charge de 2 g chez le patient avec signes de gravité

- TEMOCILLINE (2 g x 2 /j)



Question 4

- **Au regard du profil de résistance, proposez-vous une durée plus prolongée de l'antibiothérapie ?**
 - OUI
 - NON

Question 4

- Au regard du profil de résistance, proposez-vous une durée plus prolongée de l'antibiothérapie ?

- OUI

- NON

► **Recommandations**

En cas d'infection à entérobactérie résistante aux C3G, il est recommandé de suivre les durées de traitement habituellement préconisées. (AE)

Raccourcir la durée de traitement au maximum est une des mesures de bon usage des antibiotiques. (AE)