

Actualités épidémiologiques et thérapeutiques des EBLSE et EPC

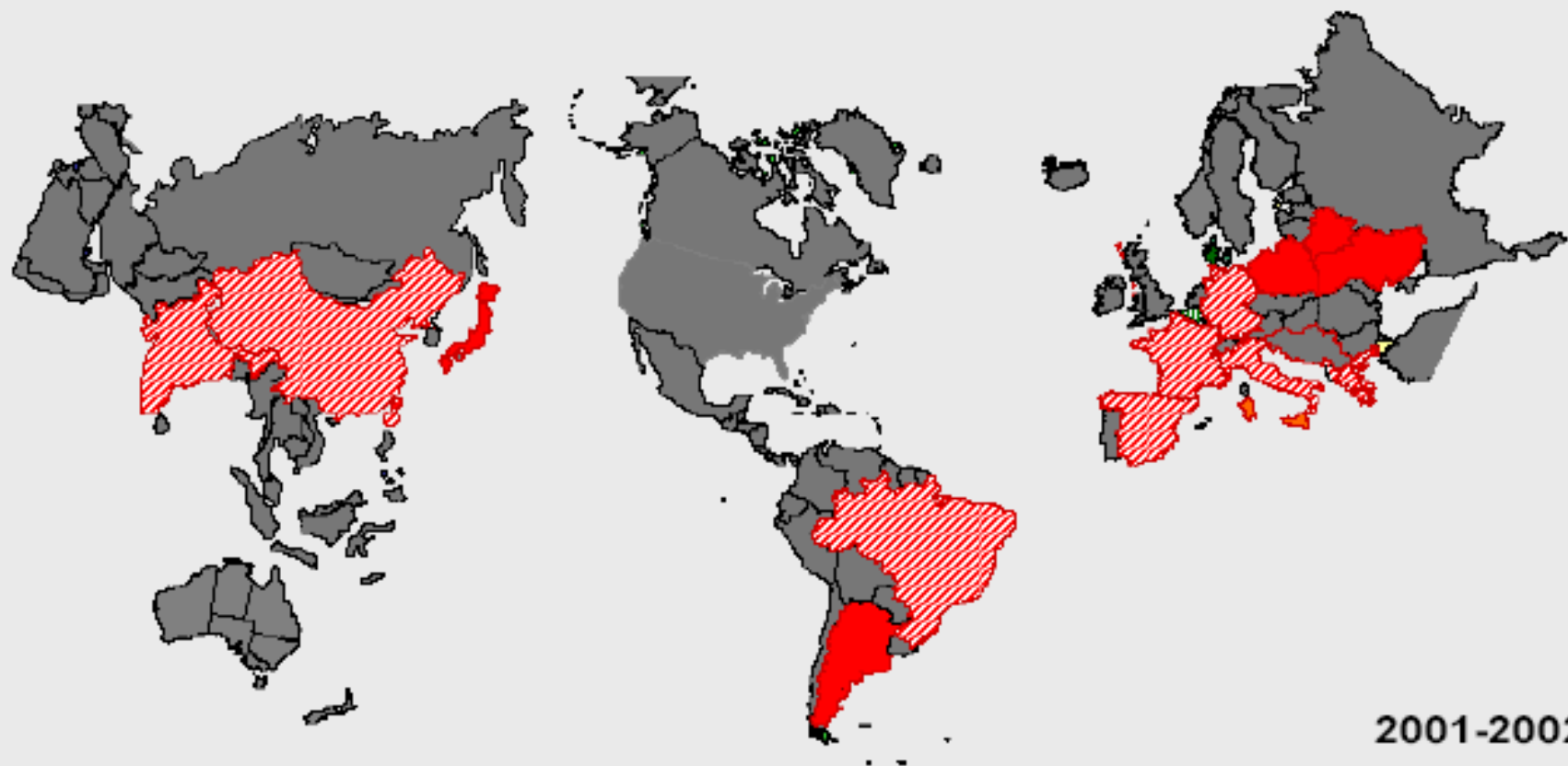


Dr Sandrine HENARD
Maladies infectieuses et tropicales
CHU Nancy



Evolution des EBLSE dans le monde

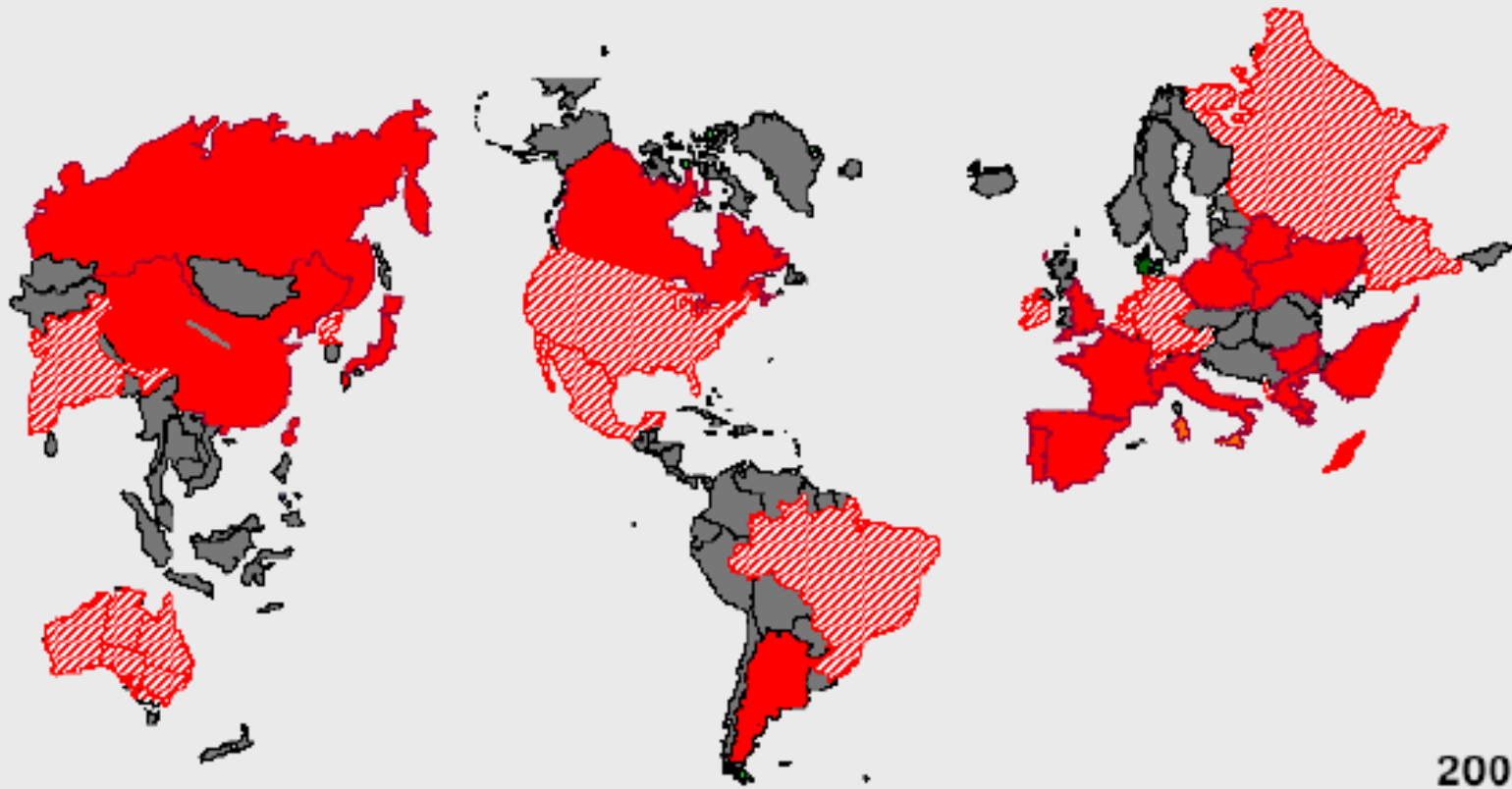
En 2001 - 2002



■ Endémie ▨ Sporadique

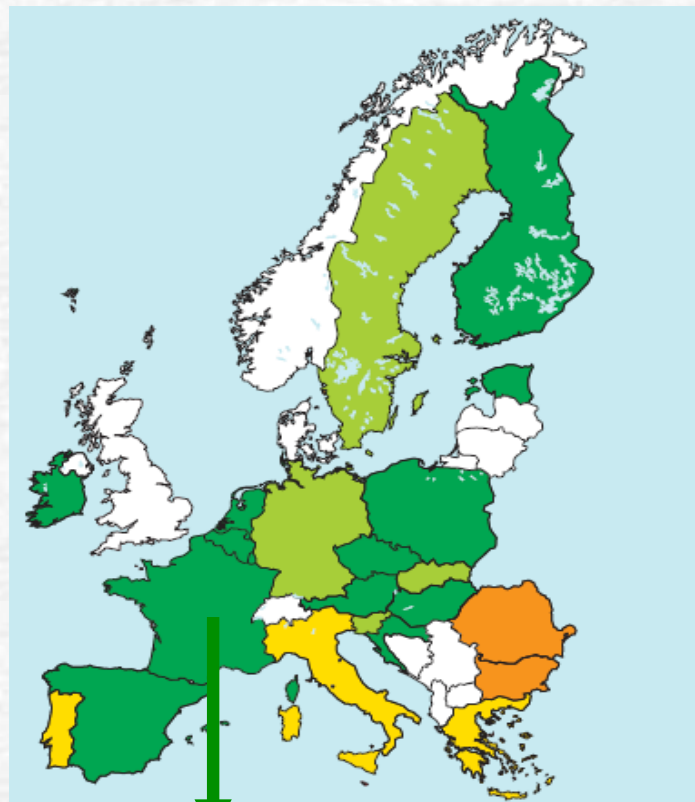
La bataille semble perdue...

En 2005 - 2006

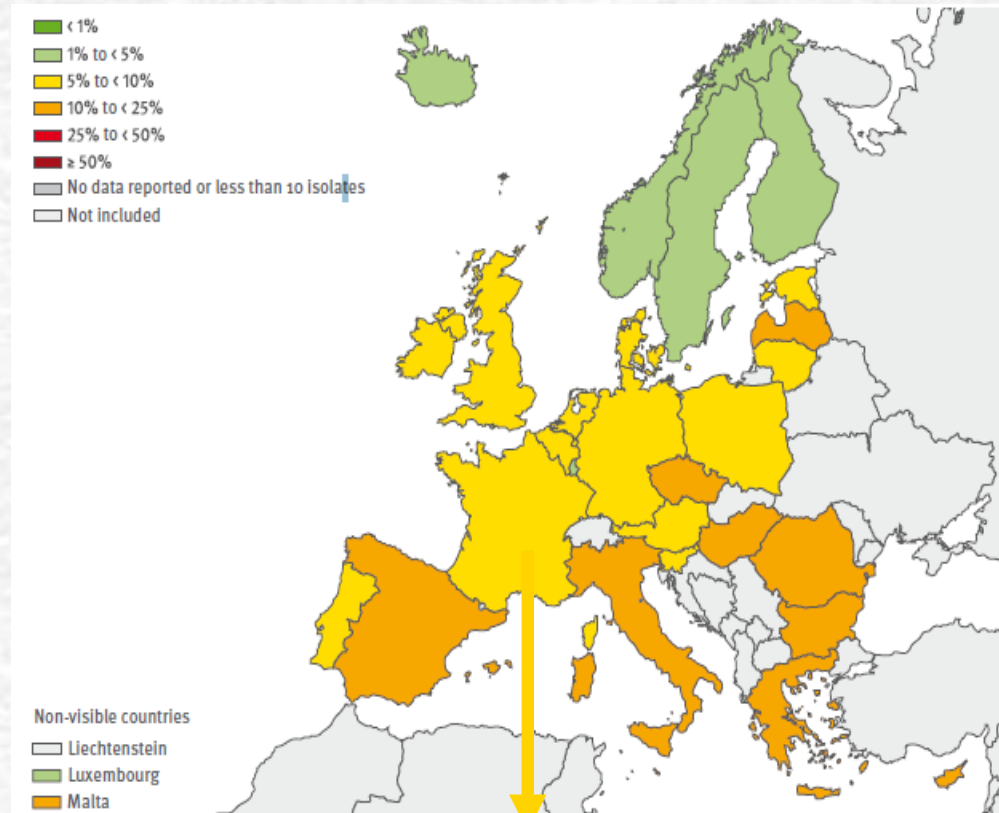


■ Endémie ▨ Sporadique

Résistance de *E coli* et céphalosporines de 3^{ème} génération



2003 : < 1%



2010 : 7,2%

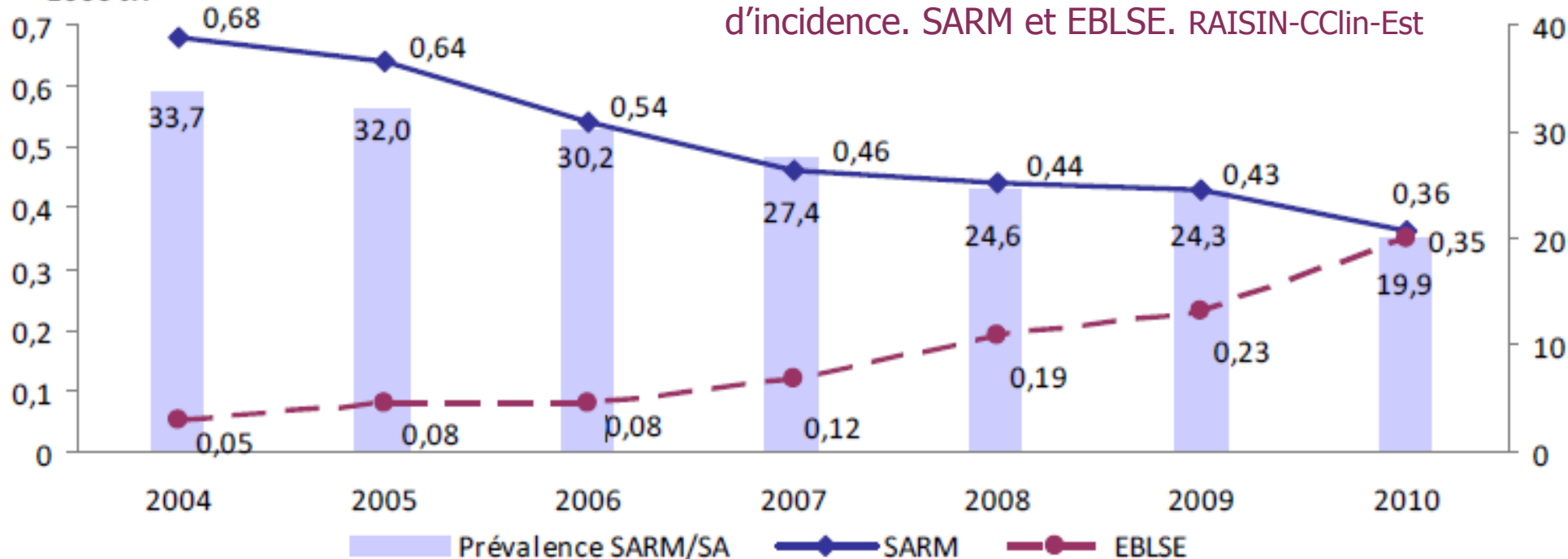
En France et dans l'inter-région Est

Taux d'incidence pour

1000 JH

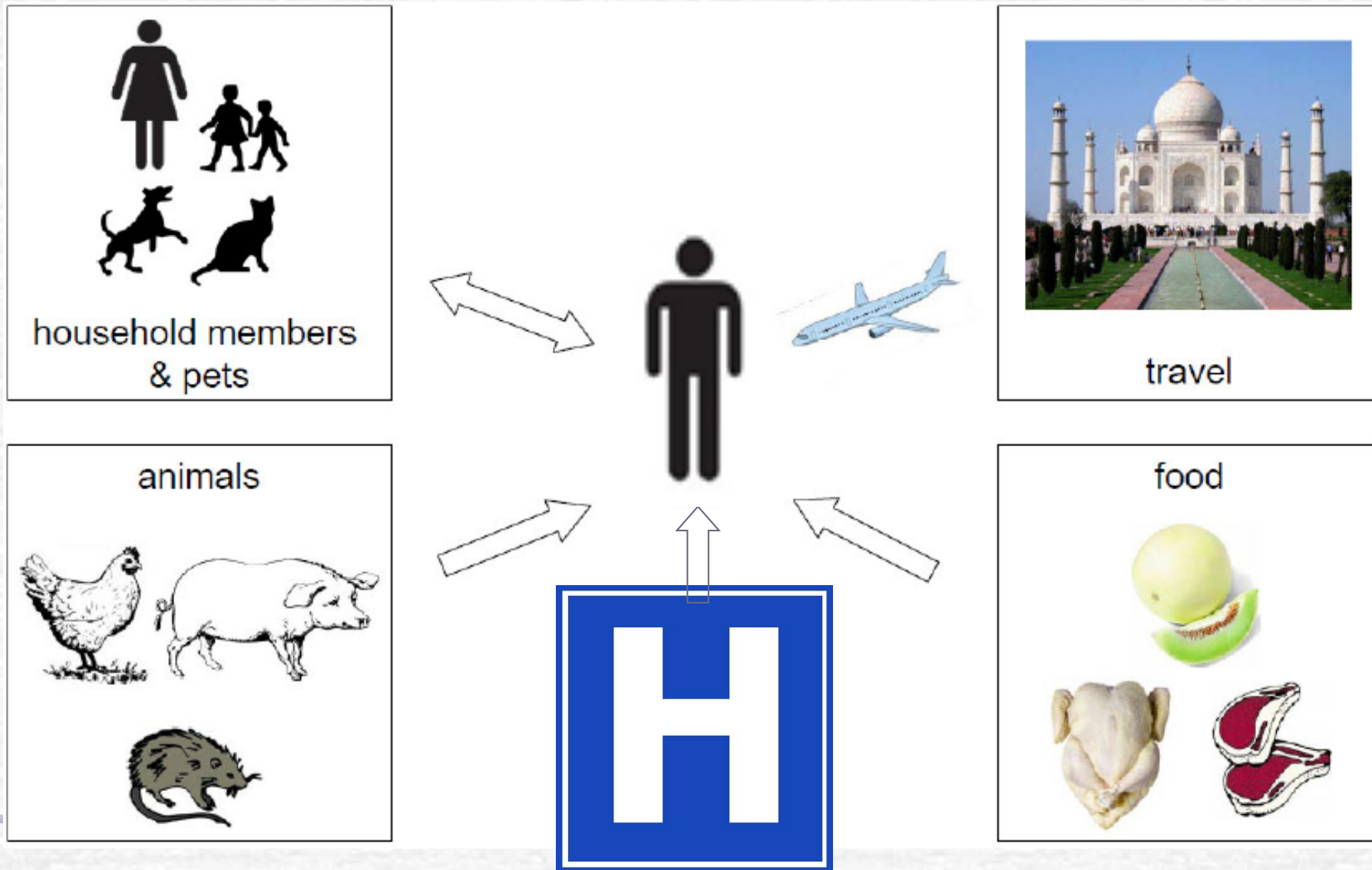
Evolution de la prévalence et des densités
d'incidence. SARM et EBLSE. RAISIN-CCLin-Est

%



En communautaire : multiplication de la prévalence par 10 entre 2006 et 2011
chez des personnes en bonne santé à Paris : **0,6 % à 6,1 %**

Modalités d'acquisition des EBLSE



Foreign Travel Is a Major Risk Factor for Colonization with *Escherichia coli* Producing CTX-M-Type Extended-Spectrum β -Lactamases: a Prospective Study with Swedish Volunteers[∇]

Thomas Tängdén,^{1*} Otto Cars,¹ Åsa Melhus,^{2†} and Elisabeth Löwdin^{1†}

TABLE 3. Travel destinations of travelers who were negative for ESBL-producing strains before the trip and rate of fecal colonization with ESBL-producing *E. coli* strains upon return^a

Continent or region	No. of travelers	No. (%) of travelers positive for ESBL-producing isolates
Africa	25	1 (4)
Asia (India excluded)	31	10 (32)
Central America	6	0 (0)
India	8	7 (88)
Middle East	14	4 (29)
North America	2	0 (0)
South America	1	0 (0)
Southern Europe	16	2 (13)

^a The rate of acquisition of ESBL-producing strains was highest for travelers visiting India ($P < 0.001$). Three participants visited more than one continent, and therefore, the sum of travelers in this table exceeds the actual number of 100.

Acquisition rate of colonization with ESBL-producing after foreign travel : 24%



**Traitement des infections à
EBLSE par les pénems :
une fausse bonne solution ?**



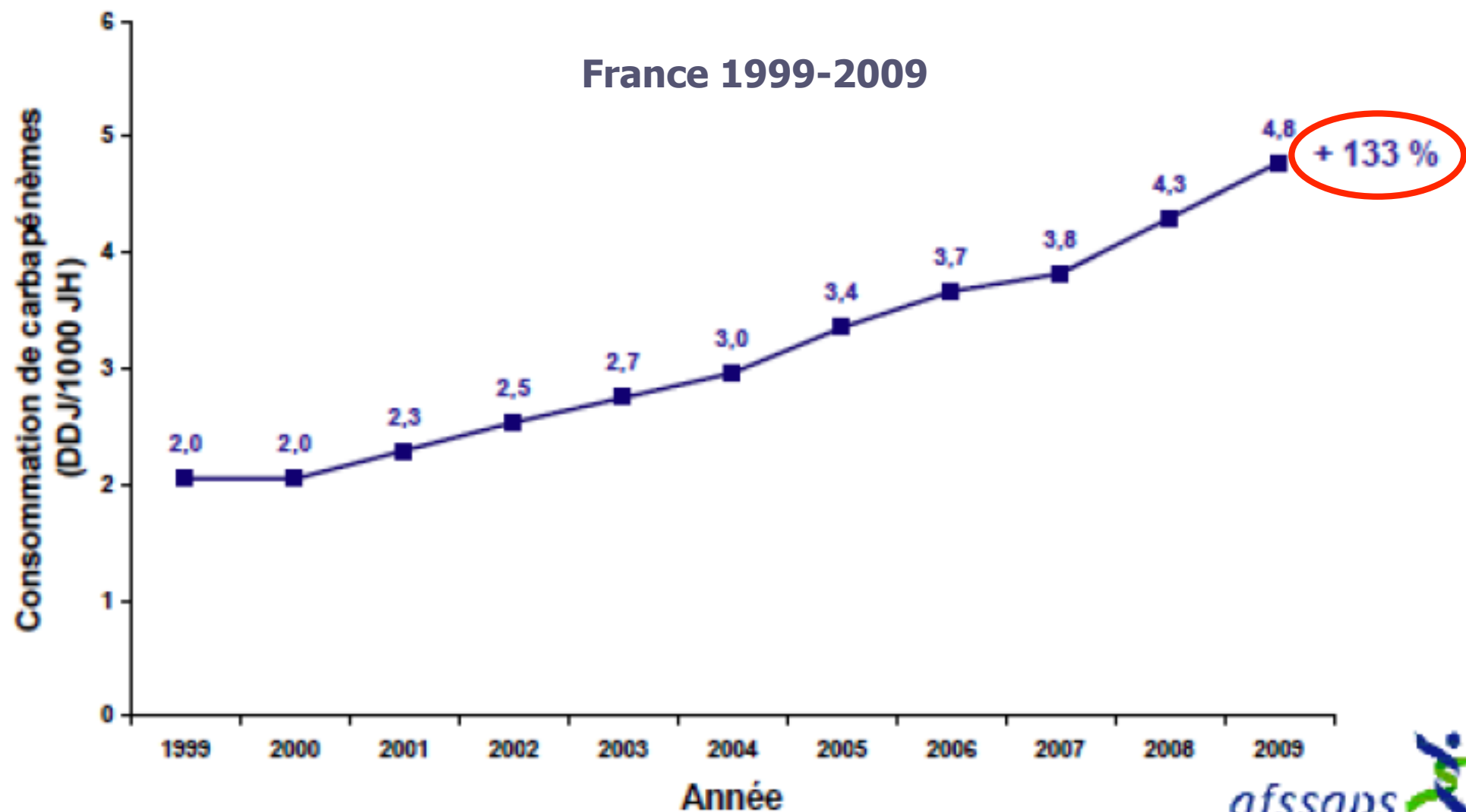
Les carbapénèmes



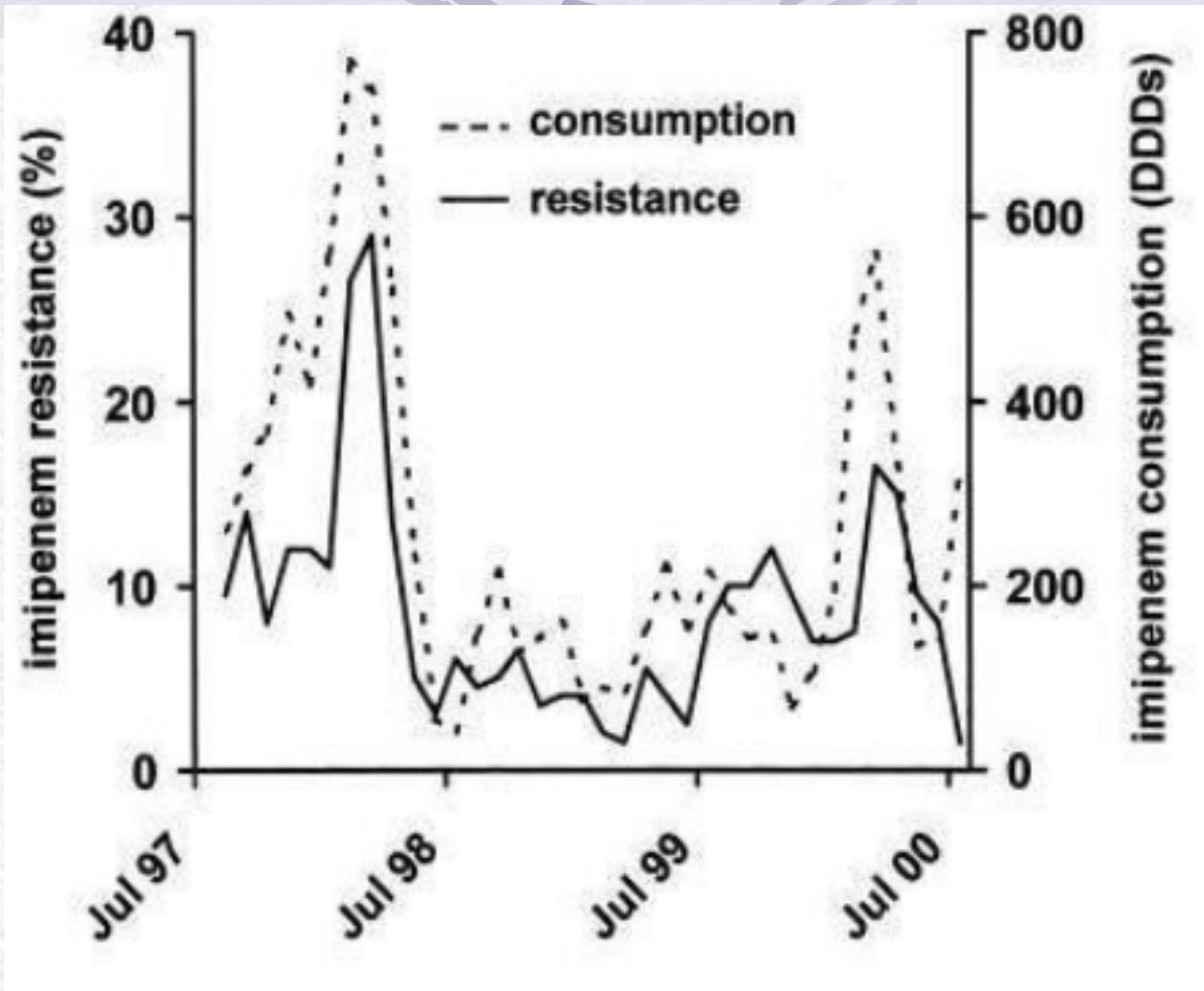
- Actuellement LE traitement de référence des infections documentées à EBLSE
- Béta-lactamine au spectre le plus large
- Solution efficace sur le plan thérapeutique à l'échelle individuelle
- Pour les infections graves ++
- Forme utilisable en ville (ertapénème 1 inj/j)



Evolution de la consommation de carbapénèmes



Source : Afssaps (P. Cavalie)



↑ consommation = ↑ résistances



Klebsiella pneumoniae et résistance aux carbapénèmes



2011

France : 0 %

Italie : 26,7 %

Grèce : 68 %

France : 0,2%

**Italie
15,2%**

**Grèce
49,1%**

Non-visible countries
Liechtenstein
Luxembourg
Malta

Source: European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net).
<http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/Pages/Database.aspx>

L'exemple proche de l'Italie...

SURVEILLANCE AND OUTBREAK REPORTS

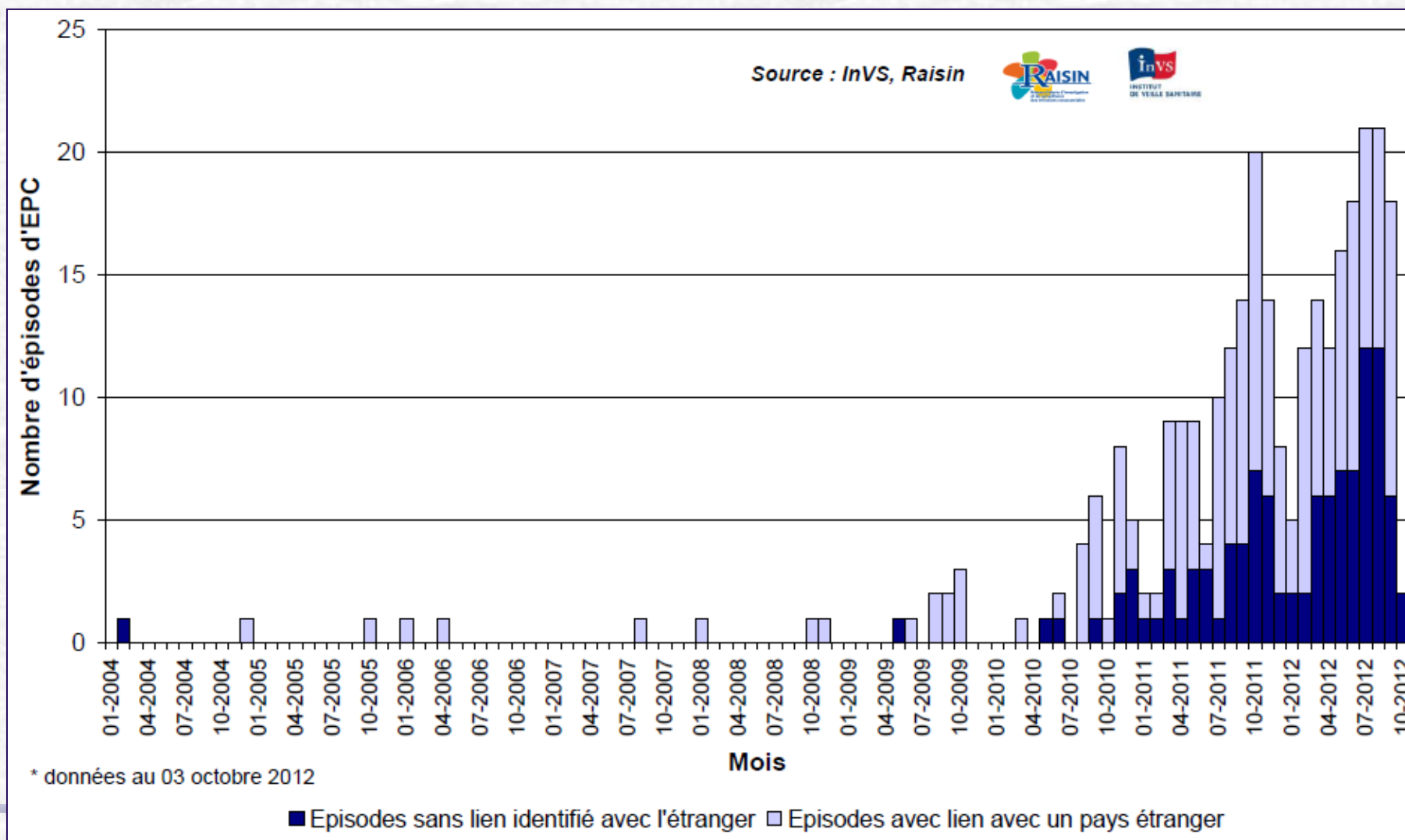
Carbapenem non-susceptible *Klebsiella pneumoniae* from Micronet network hospitals, Italy, 2009 to 2012

A Sisto¹, F D'Ancona (dancona@lss.it)², M Meledandri³, A Pantosti², G M Rossolini⁴, A Raglio⁵, R Serra⁶, L Dematte¹, E Aiello¹, A Goglio⁵, Micronet network participants⁷

Clinical specimen	2009			2012 ²		
	Total number of Isolates	Number NS	% NS (95% CI)	Total number of Isolates	Number NS	% NS (95% CI)
Respiratory sample ^b	226	12	5.3 (2.8–9.1)	91	35	38.5 (28.4–49.2)
Blood	166	9	5.4 (2.5–10.0)	89	26	29.2 (20.1–39.8)
Pus	164	5	3.0 (1.0–7.0)	75	27	36.0 (25.2–47.9)
Urine	2,282	37	1.6 (1.2–2.3)	766	110	14.4 (12.0–17.1)
Total ^c	2,840	63	2.2 (1.7–2.8)	1,021	198	19.4 (17.0–22.0)

Italie : 1^{er} cas en 2008 / situation endémique en 2012

Epidémiologie des carbapénémases en France



Caractéristiques des épisodes français

582 cas :

27% d'infectés

73% colonisés

Survenue de cas secondaires : 49 épisodes (17%)

Dans ces épisodes :

- Nombre moyen de cas : 6 cas
- Nombre médian de cas : 3 cas

Contexte	Nombre d'épisodes	(%)
Rapatriement sanitaire (transfert)	104	(54%)
Hospitalisation pendant le séjour	50	(26%)
Résident en France, voyage à l'étranger	28	(15%)
Résident à l'étranger sans hospitalisation rapportée	9	(5%)
Total	191	(100%)

Les recommandations nationales

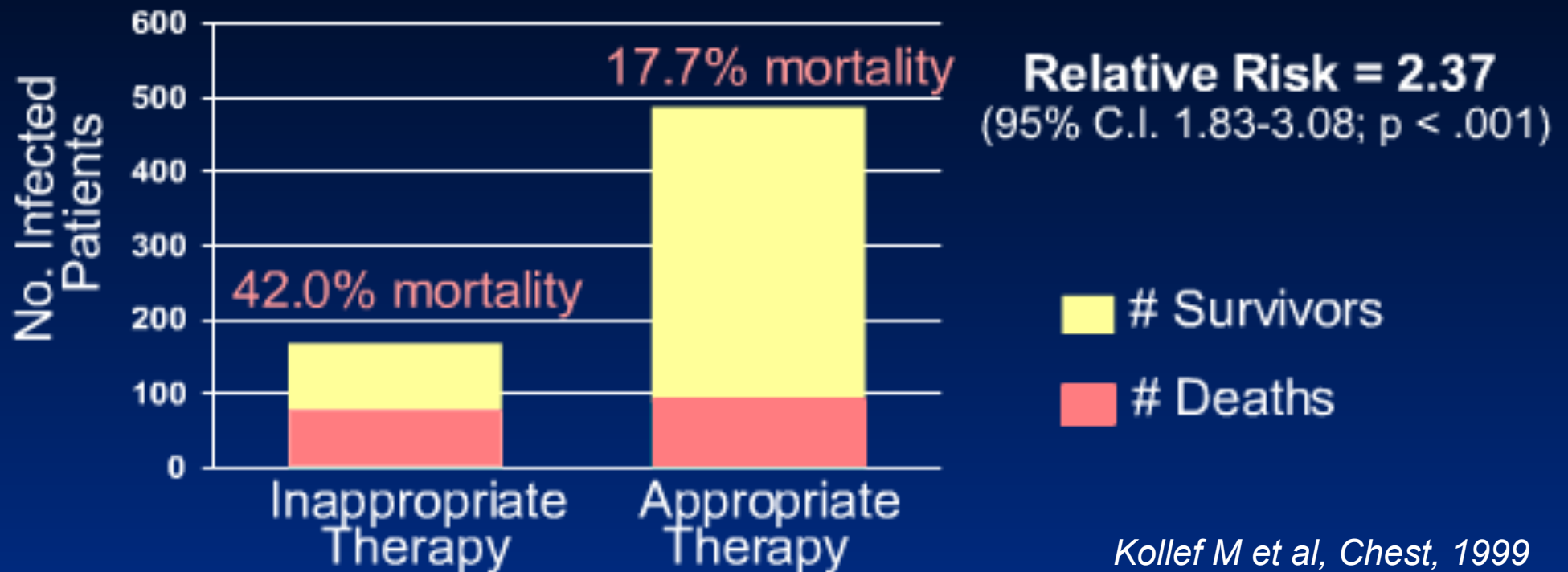
Dépistage du portage digestif des bactéries commensales multi-résistantes aux antibiotiques importées en France à l'occasion du transfert ou du rapatriement de patients en provenance de l'étranger et maîtrise de leur diffusion



Haut Conseil de la santé publique

Implications en clinique

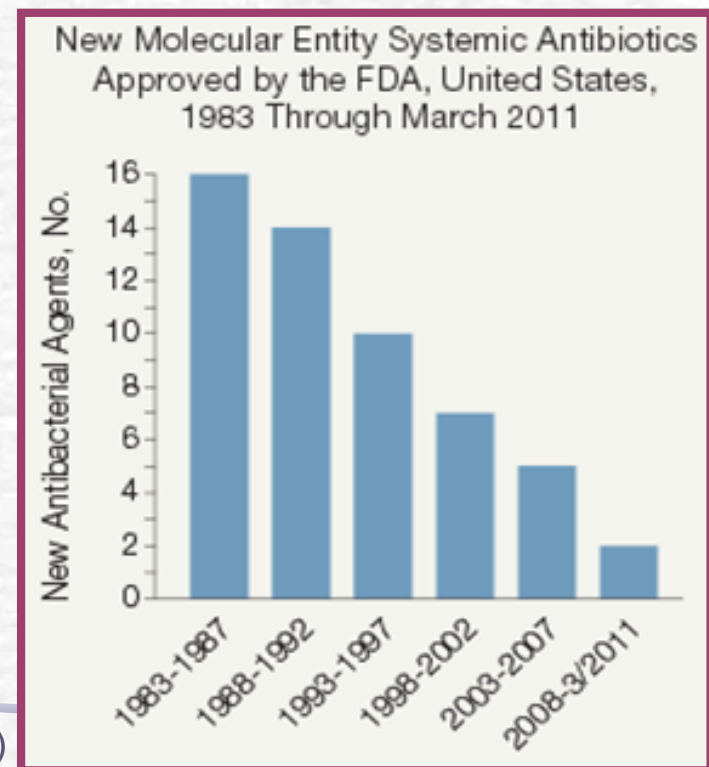
- Ce qui tue les patients, c'est le retard à la mise en route d'un traitement adapté
- 1 heure de retard => augmentation de mortalité de 7,6%



Peut-on compter sur de nouveaux antibiotiques ?

- Presque aucune nouvelle molécule sur les BGN multi-résistants
- Les ATB n'intéressent plus les firmes pharmaceutiques
- Maladies infectieuses = aiguës, durée de traitement limitée
- Nouvelles résistances inéluctables
- Les médecins limitent leurs prescriptions

=> Il faut donc trouver d'autres alternatives...



Les alternatives aux carbapénèmes

- **β-lactamines** (hors carbapénèmes) :
 - C3G
 - β-lactamine + inhibiteur
 - céphamycines
 - témocilline
- « **urinaires** » : fosfomycine, nitrofurantoïne, pivmecillinam
- « **de recours** » : colimycine, tigécycline

Céphalosporines de 3^{ème} génération et EBLSE



Comité de l'Antibiogramme
de la
Société Française de Microbiologie

Argumentaires pour les recommandations faites en 2011 à propos des céphalosporines de 3^e génération et l'aztréonam vis-à-vis des entérobactéries

Décembre 2011

• CA-SFM 2011 :

« Les concentrations critiques désormais retenues pour les C3G permettent la catégorisation clinique des souches productrices de β -lactamases hydrolysant ces molécules comme, par exemple, les BLSE et dispensent donc d'interpréter les résultats pour des raisons thérapeutiques. »

Treatment of infections with ESBL-producing organisms: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations

D. Andes and W. A. Craig

Clin Microbiol Infect 2005; 11 (Suppl. 6): 10–17

Revue de 42 cas de bactériémies à *Klebsiella* ou *E. coli* BLSE

	CMI ≤1	CMI 2	CMI 4	CMI 8
succès	81%	67%	27%	11%
échec	19%	33%	73%	89%

Simulation de Monté-Carlo 10 000 patients traités par ceftriaxone 2g q24h

CMI	% T > CMI			
	40%	50%	60%	70%
0.5	100	100	100	100
1	100	100	100	99
2	100	99	93	74
4	87	58	25	6
8	8	1	0	0

C3G versus entérobactéries
CMI ≥ 2 corrélées à l'échec

Céphalosporines de 3^{ème} génération et EBLSE

Oui,
mais...

Sex/age (years)	Source of bacteraemia	Clinical response to ceftazidime	Etest MIC (mg/L) ceftazidime
F/70	spontaneous bacterial peritonitis	no	1
F/72	UTI	no	1
F/69	UTI	no	0.75 (= 1)
F/83	UTI	yes	0.06
M/67	primary bacteraemia	yes	0.5
F/83	UTI	yes	0.25

- fondé sur des données cliniques peu solides
- des variations notables intra et inter laboratoire
- trop confiant quant à la précision des tests de routine
- à risque de perdre des données épidémiologiques précieuses

Are susceptibility tests enough, or should laboratories still seek ESBLs and carbapenemases directly?

Journal of
Antimicrobial
Chemotherapy

David M. Livermore^{1,2*}, Jenny M. Andrews³, Peter M. Hawkey⁴, Pak-Leung Ho⁵, Yoram Keness⁶, Yohei Doi⁷,
David Paterson⁸ and Neil Woodford²

2012; 67: 1569–1577

β -lactamine + inhibiteur et EBLSE

- 3 molécules disponibles en France :
clavulanate, tazobactam et sulbactam
- Beaucoup de souches restent sensibles in vitro :

Antimicrobial agent	No. (%) of susceptible isolates
Amoxicillin-clavulanate	59 (62)
Piperacillin-tazobactam	88 (93)
Ticarcillin-clavulanate	15 (16)



Bactériémies communautaires à *E. coli* BLSE

95 cas colligés en 2004-2006 en Espagne

Mortalité des 62 cas traités par une monothérapie en empirique

Schéma	Mortalité
Carbapénème (SAI)	1/8 (12%)
Céphalosporine (SAI)	5/21 (24%)
Amoxicilline-clavulanate	2/26 (8%)
<ul style="list-style-type: none"> • versus souche S (2g-0.125g q8h IV) • versus souche R 	0/14 2/12
Pipéracilline-tazobactam	1/8 (12%)
<ul style="list-style-type: none"> • versus souche S (4g-0.5g q6h IV) • versus souche R 	0/4 1/4
F-quinolone (SAI)	2/7 (29%)

β -lactamine + inhibiteur et EBLSE peu d'études cliniques...

- Taux de succès clinique et bactériologique de 84% pour 37 patients atteints de cystites, traitées avec l'association amoxicilline-clavulanate.

Rodrigues-Bano *et al.*, 2008

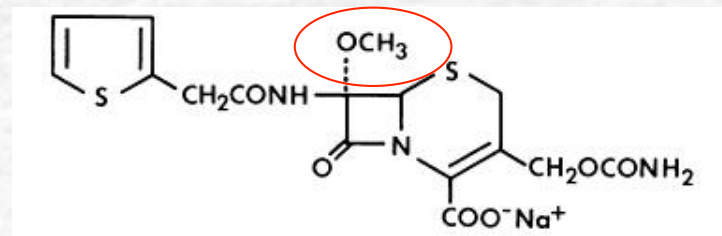
- Analyse post-hoc de 6 études mortalité sur bactériémies à E. coli BLSE entre carbapénème et association β -lactamine/inhibiteur (n=192).
Posologies élevées : pip-taz 4,5g/6H et amox-clav 1,2g/8h

Rodrigues-Bano *et al.*, 2012

		Empirique			Documenté		
		péni-inhiteur (n = 72)	carbapénème (n = 31)	P	péni-inhiteur (n = 54)	carbapénème (n = 120)	P
Mortalité	à J7	2 (2,8 %)	3 (9,7 %)	0,1	1 (1,9 %)	5 (4,2 %)	0,6
	à J14	7 (9,7 %)	5 (16,1 %)	0,3	3 (5,6%)	14 (11,7 %)	0,2
	à J30	7 (9,7 %)	6 (19,4 %)	0,1	5 (9,3%)	20 (16,7 %)	0,1

Céphamycines et EBLSE

- Sous famille des céphalosporines
- Seul représentant commercialisé en France :
Cefoxitine (Mefoxin®)
- Forme parentérale uniquement
- Encombrement stérique du groupement α -methoxy = inhibe l'action des BLSE



- Utilisation en prophylaxie chirurgicale digestive
- Modification de la « liste standard » : ajout céfoxitine



Céphamycines et EBLSE

- Flomoxef versus carbapénème dans le traitement de 27 bactériémies à *K. pneumoniae* BLSE (21 CTX-M)

	Flomoxef	Carbapénème (14 méropénèmes, 6 imipénèmes)
Décès à J14	2/7 (29%)	5/20 (20%) NS

Lee et al., JAC 2006;58:1074-7

- Efficacité comparable de la céfoxitine par rapport aux carbapénèmes, in vitro et in vivo, sur modèles murins d'infections urinaires (limite : évaluation de traitement de seulement 24h)

Lepeule et al. AAC. 2012

- Prostatite à *K. pneumoniae* BLSE sur sonde avec bactériémie traitée efficacement par céfoxitine

Boyer et al. MMI. 2012 mars;42(3):126-8

Céphamycines et EBLSE

- Actuellement : très peu utilisées en traitement curatif car :
 - description en 1989 d'un cas d'échec de céfoxitine dans le traitement d'une infection à *K. pneumoniae* TEM-3 par mutation de porine
Pangon *et al.*, JID 1989;159:1005-6
 - un cas d'échec de flomoxef dans le traitement d'une bactériémie à *K. pneumoniae*, avec résistance croisée à l'ertapénème (déficiency en porine + AmpC)
Lee *et al.*, JAC 2007;60:410-3
- Mais : intérêt de ré-évaluer ++ à des posologies plus élevées et durées de traitement plus courtes pour éviter la mutation des porines.

Autres alternatives pour les cystites à EBLSE

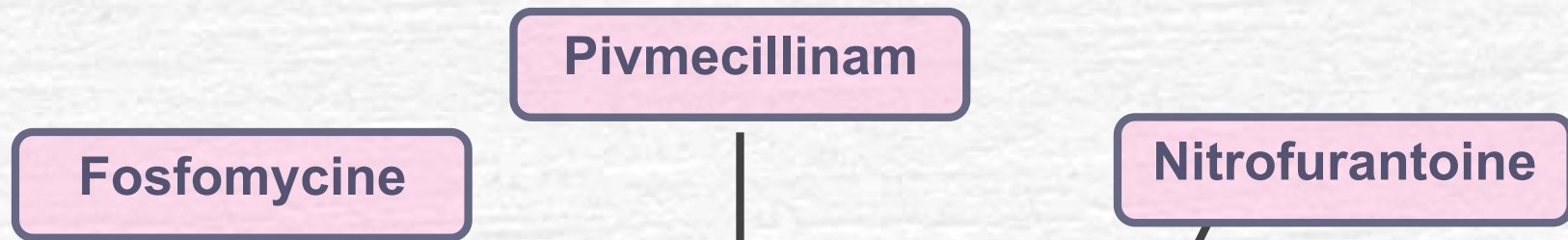


TABLE 1. Proportions of ESBL-producing *E. coli* isolates susceptible to the antimicrobial agents examined

Yr	No. of <i>E. coli</i> isolates from urine	No. of ESBL-producing <i>E. coli</i> isolates (%)	% (no.) of ESBL-producing <i>E. coli</i> isolates susceptible to ^a :						
			FOF	MEL	ETP	NIT	SXT	GEN	CIP
2005	1,809	18 (0.99)	94.44 (18)	88.88 (18)	100 (18)	88.88 (18)	33.33 (18)	72.22 (18)	27.77 (18)
2006	1,995	28 (1.40)	96.43 (28)	96.43 (28)	100 (28)	96.43 (28)	28.57 (28)	78.57 (28)	7.14 (28)
2007	2,262	44 (1.94)	100 (44)	79.54 (44)	100 (19)	93.18 (44)	22.73 (44)	79.54 (44)	29.54 (44)
Total	6,066	90 (1.48)	97 (100) ^b	85 (100) ^b	100 (66)	94 (100) ^b	27 (100) ^b	78 (100) ^b	22 (100) ^b

^a FOF, fosfomycin; MEL, pivmecillinam; ETP, ertapenem; NIT, nitrofurantoin; GEN, gentamicin; SXT, trimethoprim-sulfamethoxazole; CIP, ciprofloxacin.

^b Ninety isolates (from 2005 to 2007) plus 10 from 2004 and 2008.

Témocilline et EBLSE

- Dérivé de la ticarcilline, actif sur *Burkholderia cepacia*
- Commercialisé en Belgique ; « molécule orpheline »
- **In vitro** : 162 souches d'*E. coli* BLSE collectées en 2000-2003 :
CMI₅₀ : 8 ; CMI₉₀ : 32 ; 92% de souches catégorisées sensibles

Rodriguez-Villalobos et al, JAC 2006;57:771-4 [Belgique]

- **In vivo** : 26 inf urinaires à *E. aerogenes* BMR (BLSE : 79%)
 - . éradication clinique : 97% (25/26)
 - . éradication bactériologique : 50% (13/26)

Frankard et al, CMI 2004;10,suppl3:379 [Belgique]

Intéressant, mais peu d'études in vivo...

Traitement des EPC



Exemple de souche d'EPC : *Klebsiella pneumoniae* OXA 48

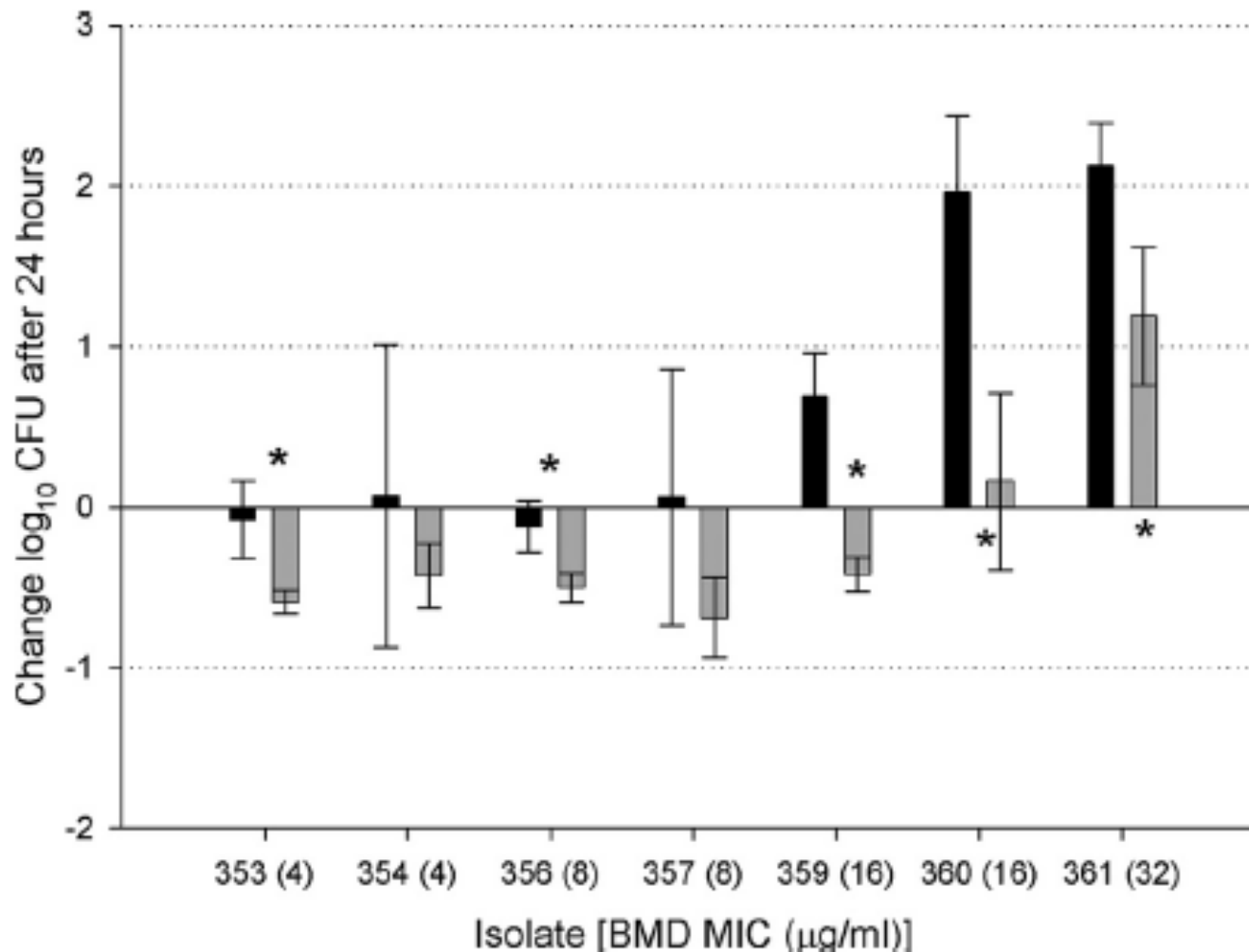
Ampicilline	R	>= 32
Amoxicilline+ac.clavulanique	R	>= 32
Ticarcilline	R	>= 128
Céfalotine	R	>= 64
Céfoxitine	I	<= 4
Céfotaxime	R	>= 64
Ceftazidime	R	>= 64
Imipénème	I	2
Ertapénème	R	4
Tobramycine	R	>= 16
Gentamicine	R	>= 16
Amikacine	S	<= 2
Nétilmicine	R	8
Acide nalidixique	R	>= 32
Ofloxacine	R	>= 8
Ciprofloxacine	R	>= 4
Nitrofurantoïne	R	256
Triméthoprim+sulfaméthoxazole	R	>= 320

BLSE

Carbapénémase
OXA-48

Résistances
associées à
d'autres classes

Carbapénèmes à fortes doses



■ Doripénème 1g
en perf de 4h

■ Doripénème 2g
en perf de 4h

In vitro seulement !!

Tygécycline et EPC

In vitro

% sensibilité in vitro selon Eucast 2011

<i>E. coli</i> BLSE	98.7%	(735/1141)
<i>Klebsiella</i> BLSE	85.8%	(928/1330)



Chen et al.

Trends in the Susceptibility of Clinically Important Resistant Bacteria to Tigecycline: Results from the Tigecycline *In Vitro* Surveillance in Taiwan Study, 2006 to 2010

In vivo

- très peu d'étude
- Mauvaise diffusion dans les voies urinaires, bactériostatique
- Uniquement en traitement de recours, discuté au cas par cas

Tygécycline et EBLSE/EPC



U.S. Department of Health & Human Services

www.hhs.gov

FDA U.S. Food and Drug Administration

[A-Z Index](#)

Search



[Home](#) | [Food](#) | [Drugs](#) | [Medical Devices](#) | [Vaccines, Blood & Biologics](#) | [Animal & Veterinary](#) | [Cosmetics](#) | [Radiation-Emitting Products](#) | [Tobacco Products](#)

Drugs



Share



Email this Page



Print this page



Change Font Size

[Home](#) > [Drugs](#) > [Drug Safety and Availability](#)

Drug Safety and Availability

[Drug Alerts and Statements](#)

[Importing Prescription Drugs](#)

[Medication Guides](#)

FDA Drug Safety Communication: Increased risk of death with Tygacil (tigecycline) compared to other antibiotics used to treat similar infections

Safety Announcement

1^{er} septembre 2010

Méta-analyse de 14 études :

- une tendance non significative en défaveur de la tigécycline en terme d'efficacité clinique
- effets indésirables de type digestifs significativement plus fréquents sous tigécycline.

Efficacy and safety of tigecycline for the treatment of infectious diseases: a meta-analysis

Efthimia Tasina, Anna-Bettina Haidich, Stamatia Kokkali, Malamatenia Arvanitidou

Lancet Infect Dis 2011;
11: 834-44

Colimycine et EPC

- Bactéricide, concentration-dépendant, toxicité
- Voie inhalée intéressante
- Nombreuses synergies : ceftazidime, rifampicine, cyclines, méro
- Pour certaines souches, restaure la sensibilité aux pénems
- Difficulté d'utilisation ++ posologies optimales ?

HAS

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

AVIS
26 novembre 2008

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

- Résistance: accélération récente
=> surtout si mal utilisé

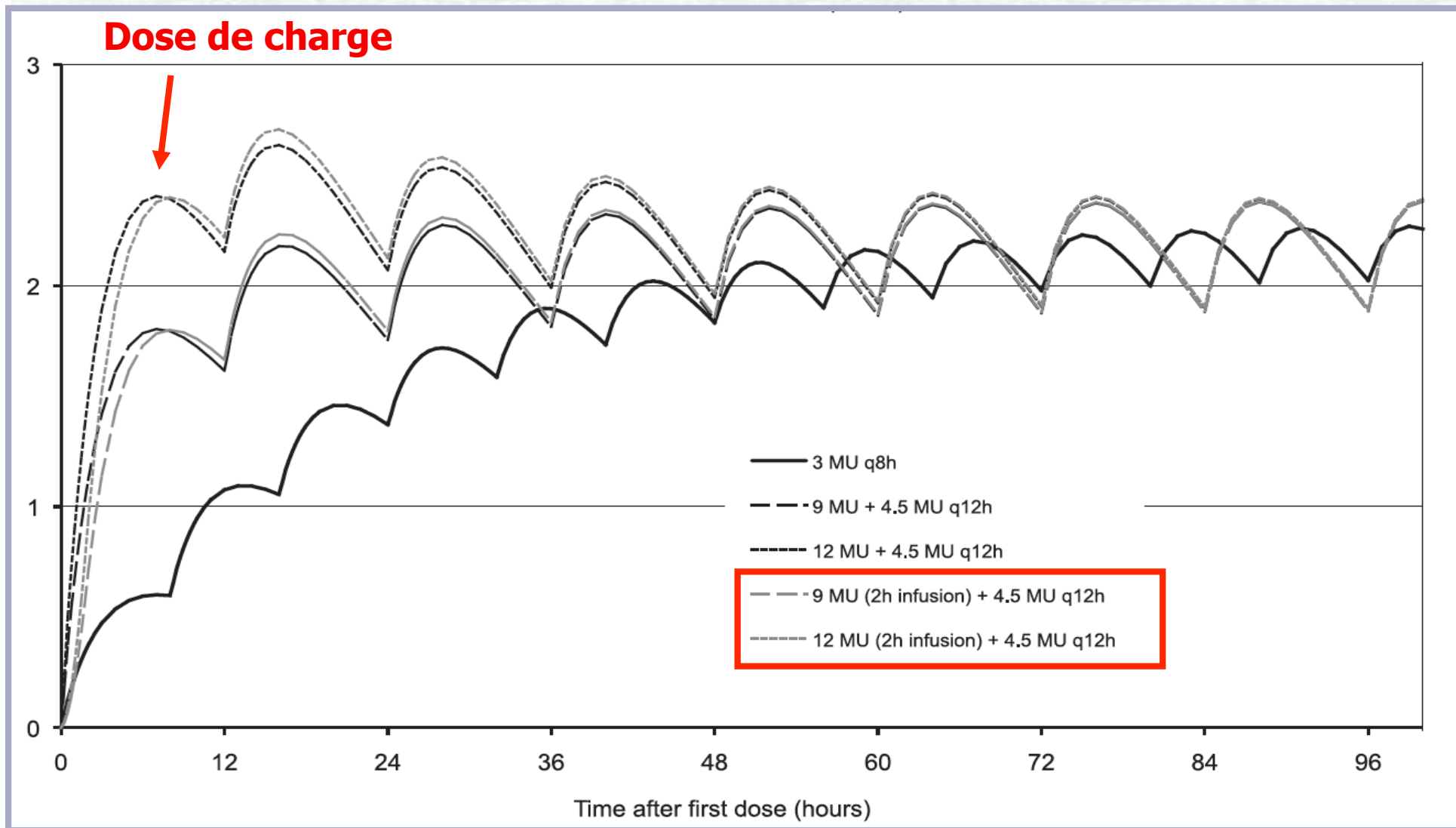
Johansen JAC 2008, Yau J Infect 2009
Adams AAC 2009, Suh AAC 2010
Nemec JAC 2010, Bulitta AAC 2010
Zarkotou J Clin Microbiol 2010
Toth Eur J Clin Microbiol 2010
Sheng Diag Microbiol Infect Dis 2011
Al-Sweith J Chemother 2011
Rossi CID 2011
Zhanel Diag Microbiol Infect Dis 2011

Population Pharmacokinetic Analysis of Colistin Methanesulfonate and Colistin after Intravenous Administration in Critically Ill Patients with Infections Caused by Gram-Negative Bacteria^{▽†}

D. Plachouras,^{1*} M. Karvanen,² L. E. Friberg,³ E. Papadomichelakis,⁴ A. Antoniadou,¹ I. Tsangaris,⁴ I. Karaiskos,¹ G. Poulakou,¹ F. Kontopidou,¹ A. Armaganidis,⁴ O. Cars,² and H. Giamarellou¹

AAC Antimicrobial Agents and Chemotherapy

August 2009



Current Concepts in Antimicrobial Therapy Against Resistant Gram-Negative Organisms: Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae, Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae, and Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* *Mayo Clin Proc.* 2011

SOUHA S. KANJ, MD, AND ZEINA A. KANAFANI, MD

Organism	First-line therapy	Second-line therapy
Empirical therapy ^b		
Monomicrobial infection	Carbapenem Tigecycline (not in urinary tract infections) with or without an antipseudomonal agent	Piperacillin-tazobactam (low inoculum) Colistin
Mixed gram-positive and gram-negative infection	Anti-MRSA agent plus a carbapenem Tigecycline (not in urinary tract infections) with or without an antipseudomonal agent	Anti-MRSA agent plus piperacillin-tazobactam (low inoculum) Anti-MRSA agent plus colistin
Directed therapy ^c		
ESBL-producing Enterobacteriaceae	Carbapenems Piperacillin-tazobactam (low inoculum) Fosfomicin (oral formulation for simple urinary tract infections)	Tigecycline (not in urinary tract infections) Fluoroquinolone Colistin
Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae	Tigecycline Colistin	Fosfomicin (parenteral formulation)
Multidrug resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Antipseudomonal agent (among carbapenems, use doripenem or meropenem)	Colistin Combination therapy

Colimycine – Tigécycline – Fosfomicine - Rifampicine

Comment traiter une souche Coli-R ?

Tester les associations

synergie, effet additif, indifférence, antagonisme

- Colistine / Meropénème
- Tigécycline /colistine
- Tigécycline /sulbactam
- Ampicilline-sulbactam/colistine
- Rifampicine/tigécycline
- Céfépime/tigécycline
- Doripénème/tigécycline/colistine
- ...

**En attendant des nouvelles
« hypothétiques » molécules...?**

Conclusion

- EBSLE : incitation à l'escalade thérapeutique
- Urgent : études cliniques sur les traitements alternatifs
- EPC : menace épidémiologique ++ encore maitrisable
- Absence de nouveautés dans un avenir proche
- Promouvoir le juste usage des ATB et les mesures d'hygiène
- Avenir : peptides antimicrobiens, vaccins, phages

Treatment regimens for multi-resistant Gram-negative organisms

