



SOMETHING NEW

SAME OLD WAY

Traitement des infections à
Entérobactéries BLSE

Alternatives aux carbapénèmes

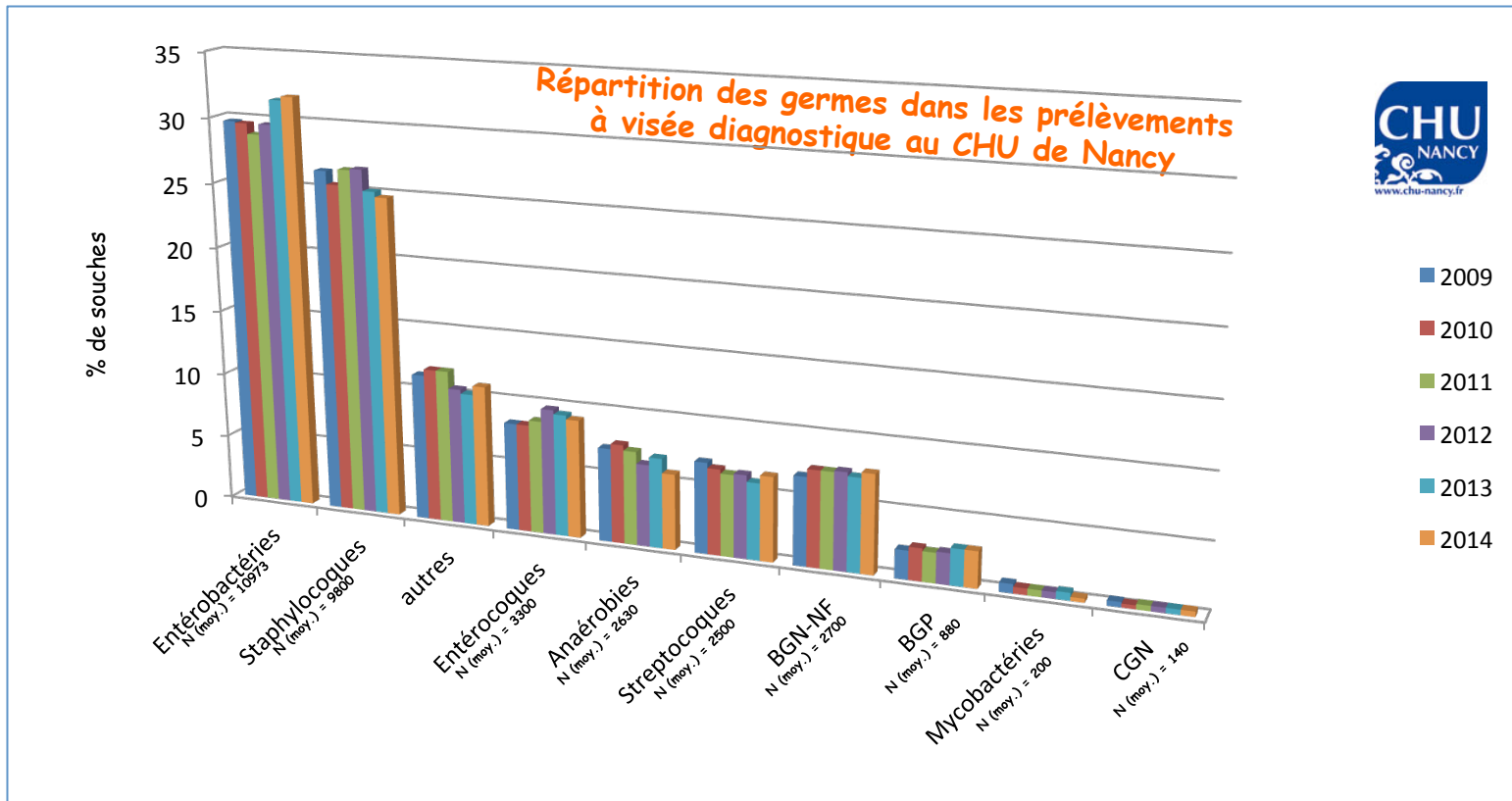
Sandrine HENARD
Nejla AISSA

Evolution de la résistance
aux antibiotiques
chez les entérobactéries

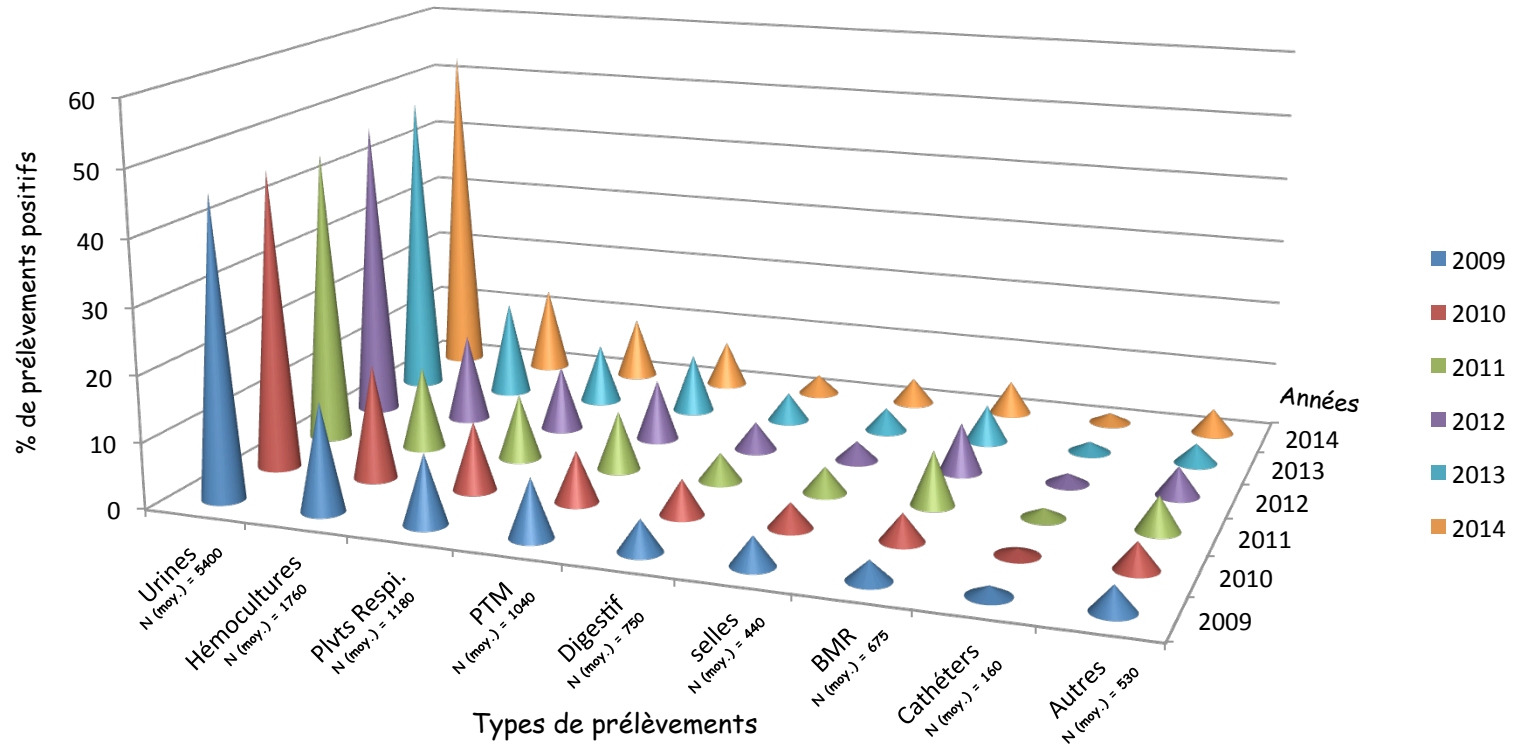


Les entérobactéries

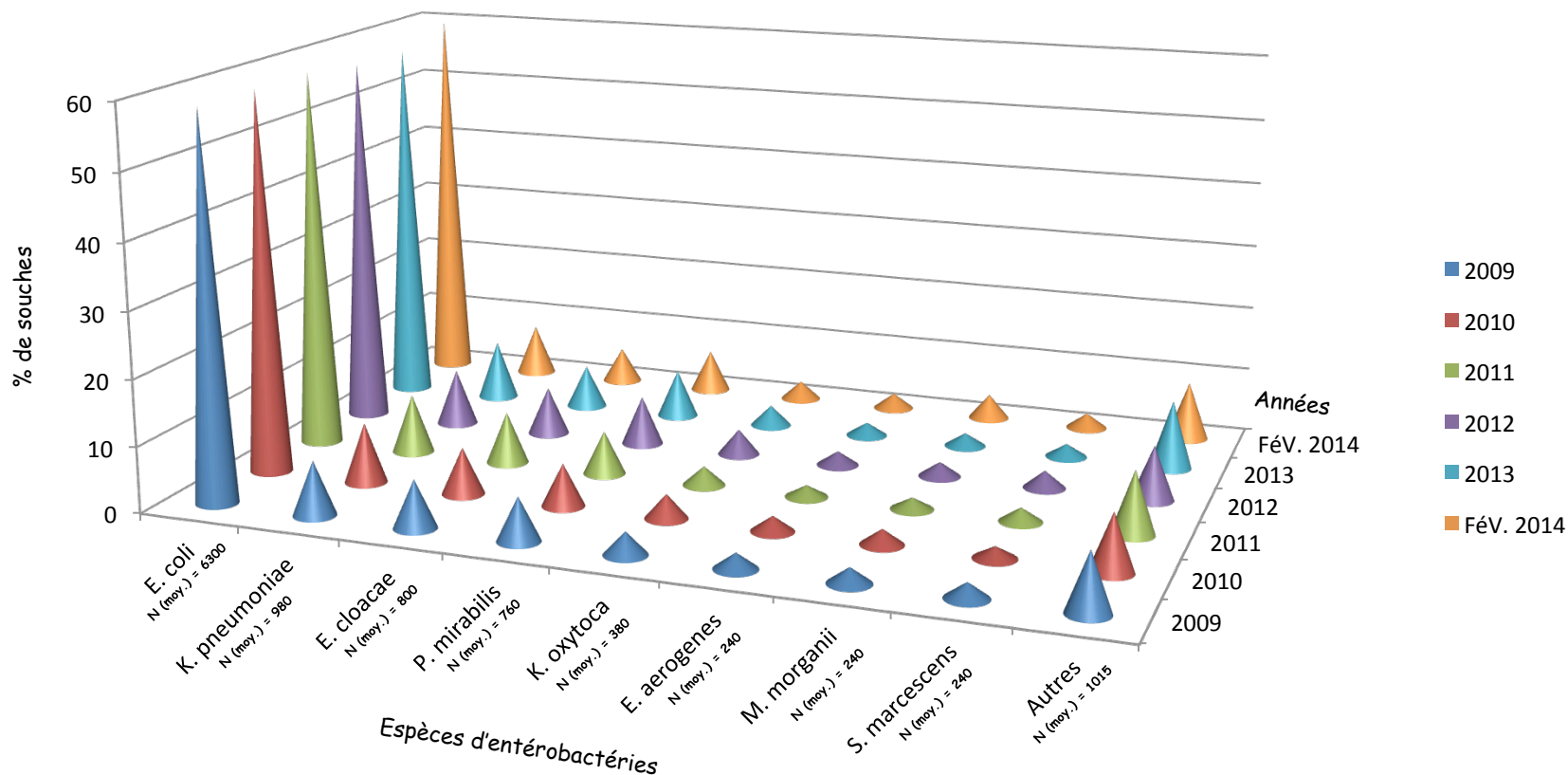
- Flores commensales digestives (humaines et animales)
- Causes fréquentes d'infections
 - ✓ communautaires (I. urinaires, diarrhées, ...)
 - ✓ nosocomiales (I. urinaires, bactériémies, PAVM, ISO, ...)



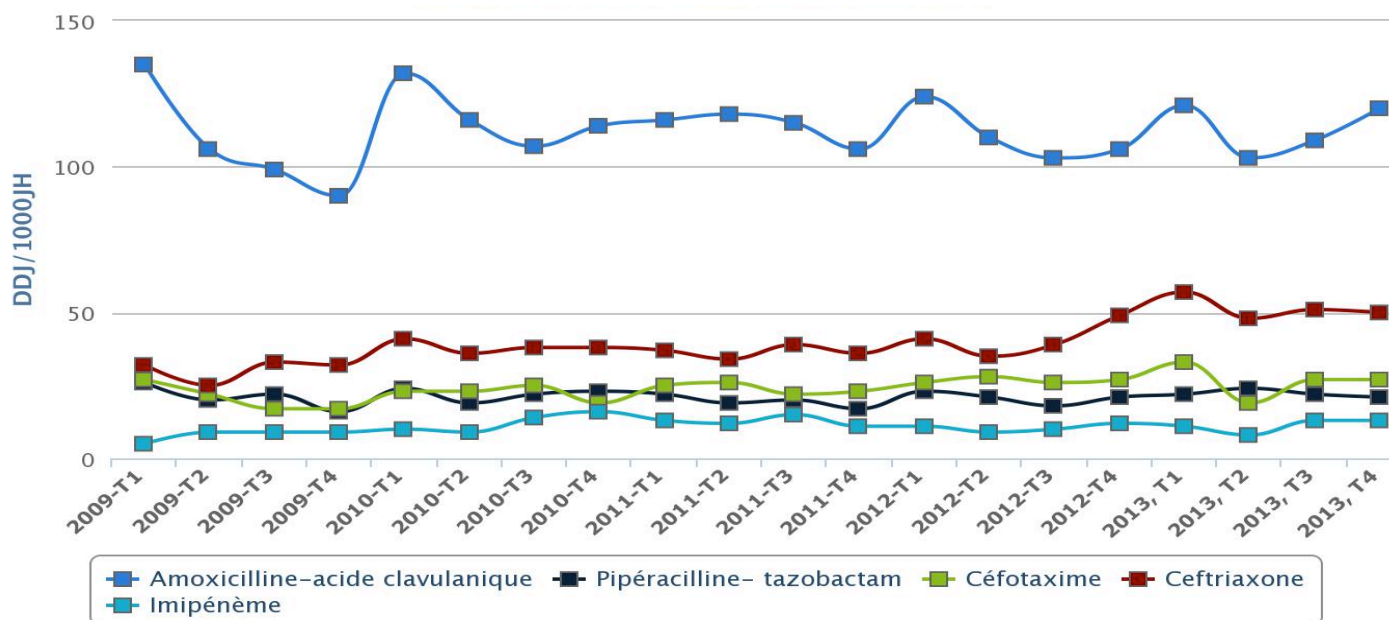
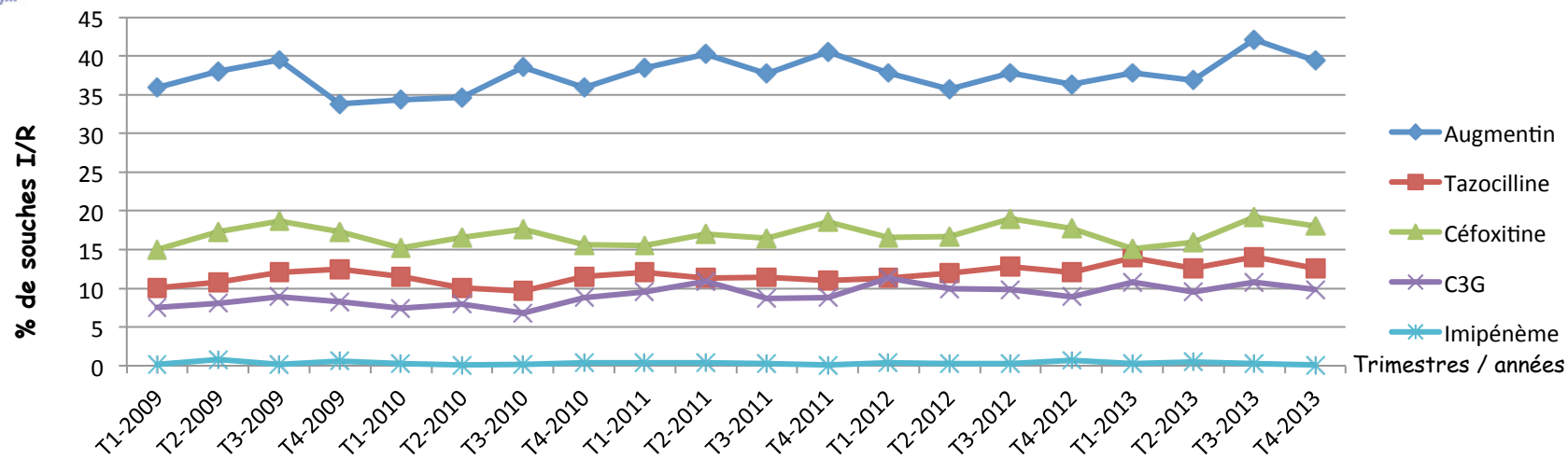
Répartition des entérobactéries selon le type de prélèvements



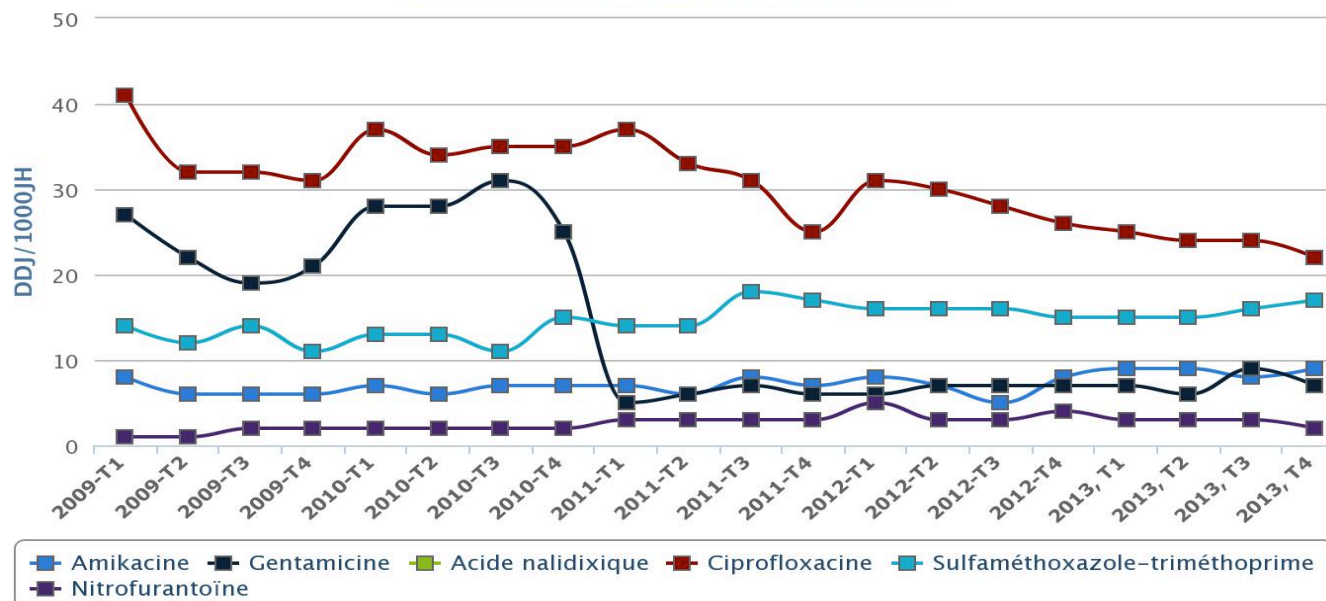
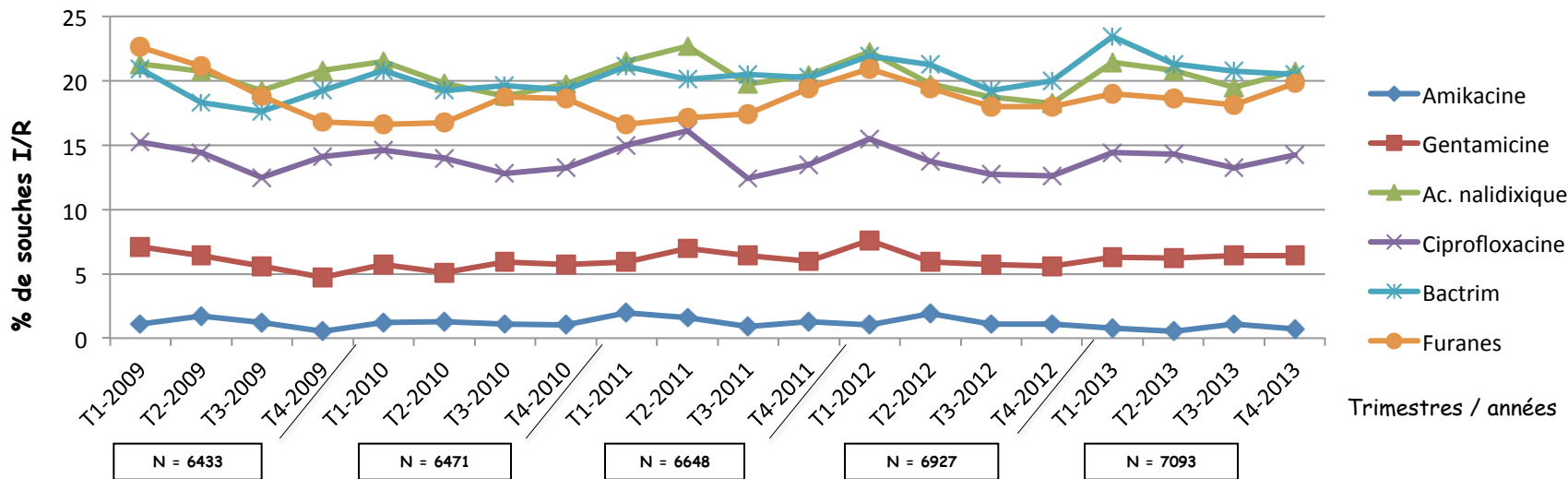
Répartition selon les espèces des entérobactéries isolées dans les prélèvements à visée diagnostique



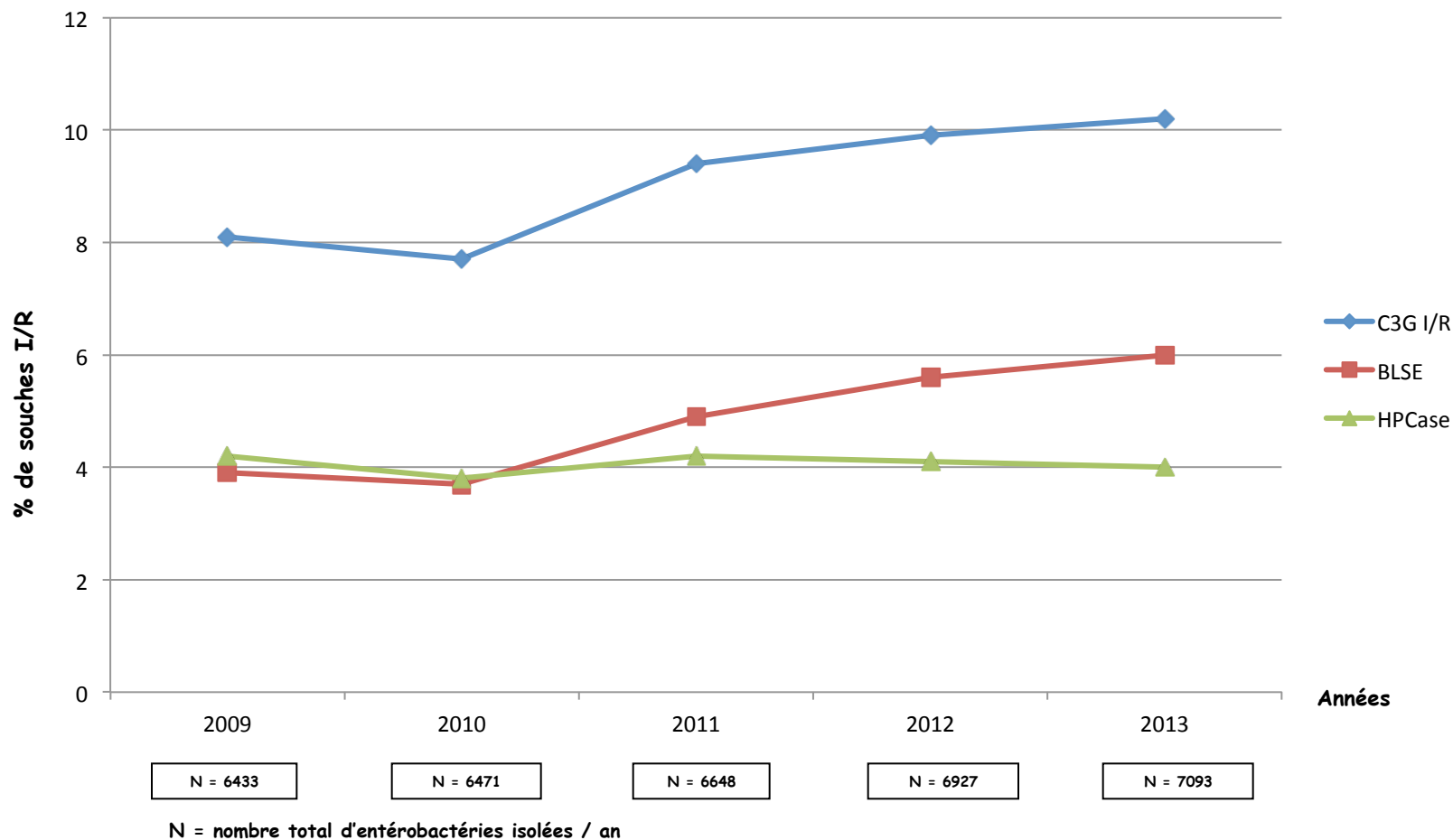
Évolution de la résistance chez les entérobactéries dans les prélèvements à visée diagnostique et consommation



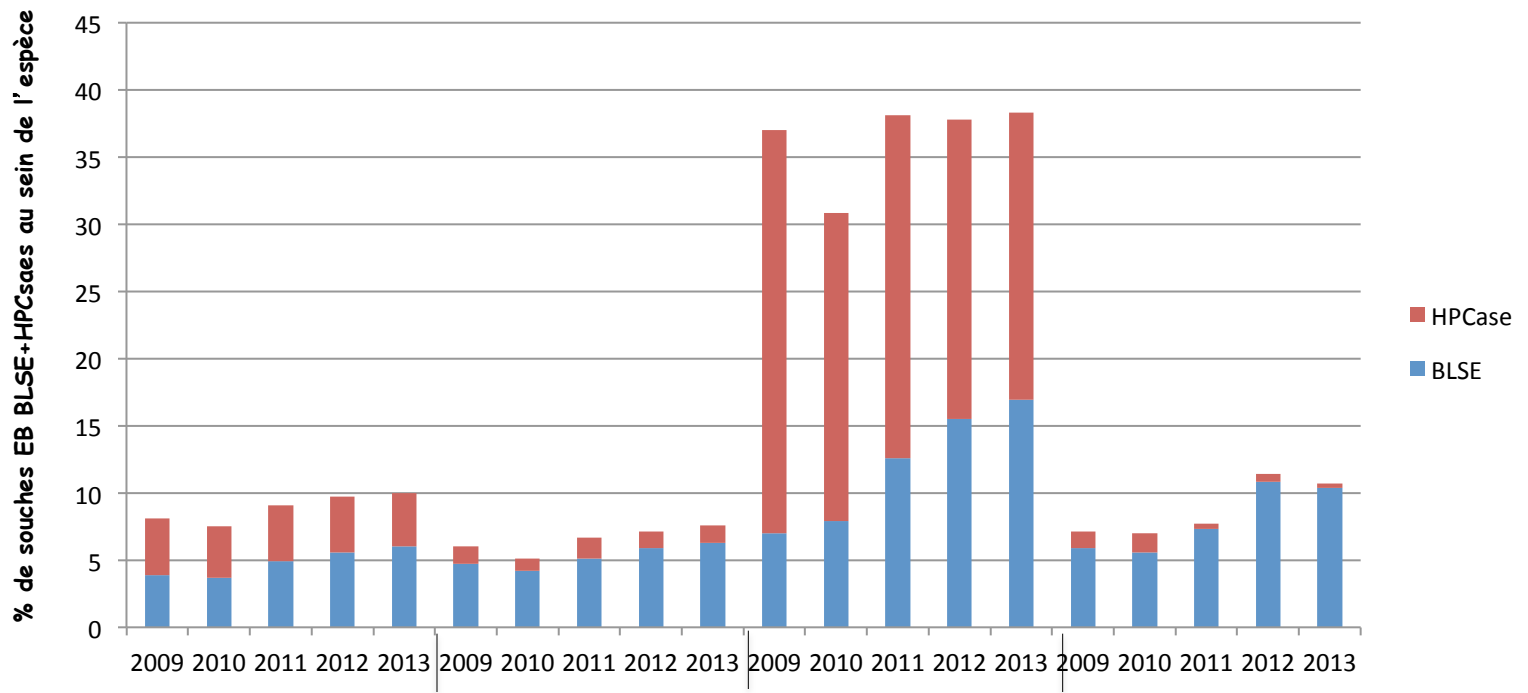
Évolution de la résistance chez les entérobactéries dans les prélèvements à visée diagnostique et consommation



Entérobactéries C3G-I/R : évolution des EBLSE/EB HPCases dans les prélèvements à visée diagnostique



Répartition des entérobactéries productrices de BLSE et HPCases selon les espèces dans les prélèvements à visée diagnostique



Entérobactéries

N moy. = 6700

E. coli

N moy. = 4110

E. cloacae

N moy. = 418

K. pneumoniae

N moy. = 548



Les entérobactéries
productrices de BLSE

"EBLSE"

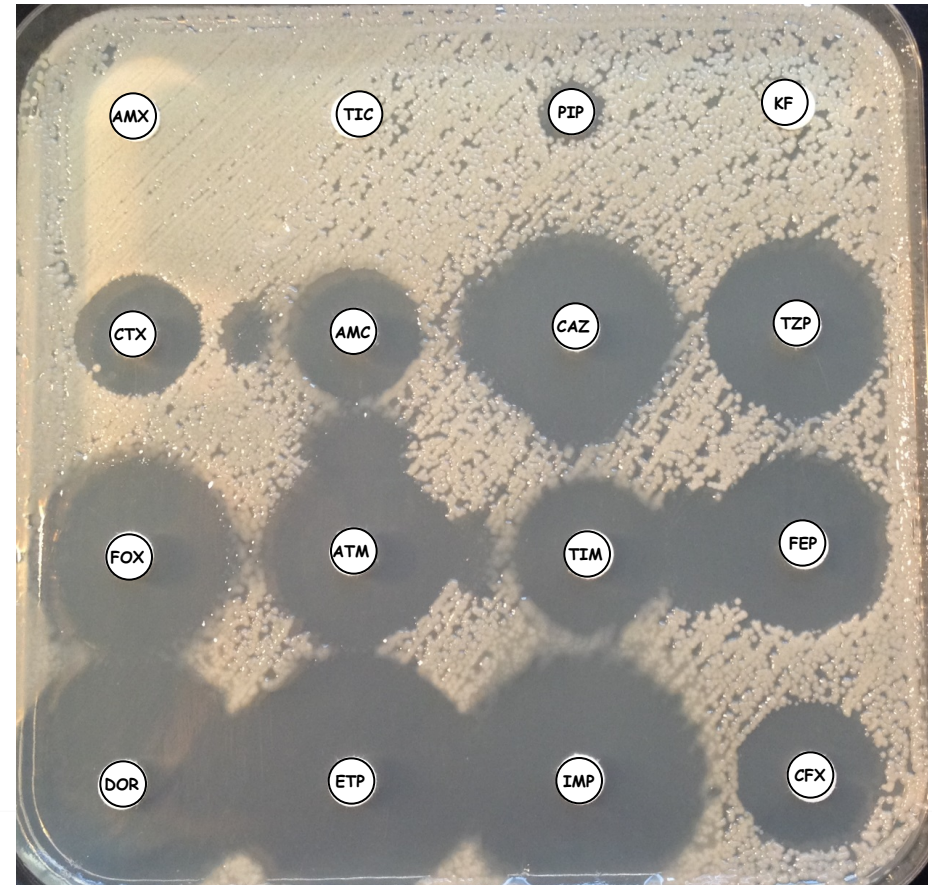


Emergence de la résistance aux C3G chez les entérobactéries

😊 *E. coli* "de mon enfance"



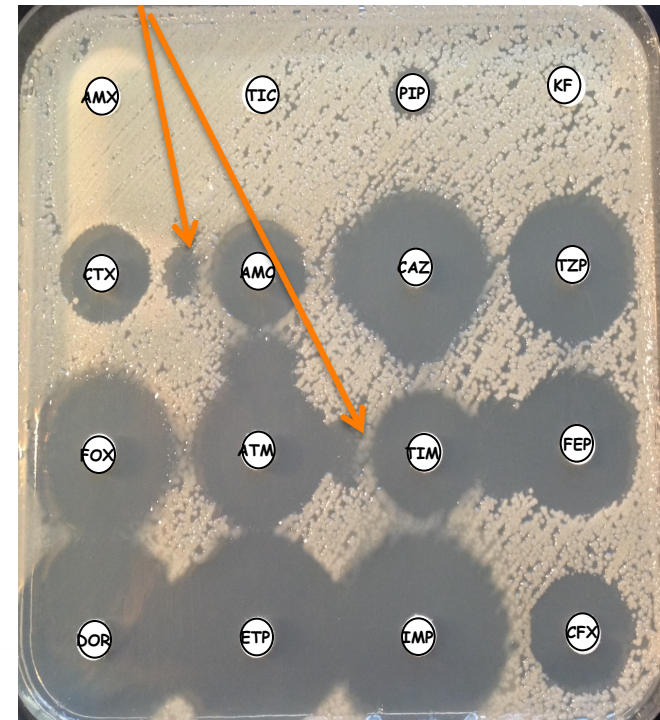
😈 *E. coli* "des temps modernes"



BLSE : définition



- β -lactamase le plus souvent d'origine plasmidique
- Hydrolyse les pénicillines, céphalosporines et aztréonam, mais pas les céphamycines ni les carbapénèmes
- Activité habituellement inhibée *in vitro* par les inhibiteurs de β -lactamases
- Lecture interprétative de l'antibiogramme (jusqu'à ce jour !):
tout résultat brut "S" pour **C3G/C4G et aztréonam** doit être interprété "I" : S \Rightarrow I
- (idem pénicillines + inhibiteurs de β -lactamases)



Historique et épidémiologie des entérobactéries BLSE

❖ Avant 1995

- ✓ type TEM / SHV
- ✓ Épidémie hospitalières (USI+++)
- ✓ *K. pneumoniae* +++
puis diffusion aux autres EB,
E. aerogenes ++
- ✓ Diffusion de souches ⇒
programme de lutte ⇒ ↘ ↘
- ✓ Facteurs de risque : admission en USI, hospit. prolongée et/ou répétée, chir. abdo, dispositifs invasifs, sondage urinaire, ventilation assistée, hémodialyse, ttt par C3G/ AG, vie en maison de retraite ...

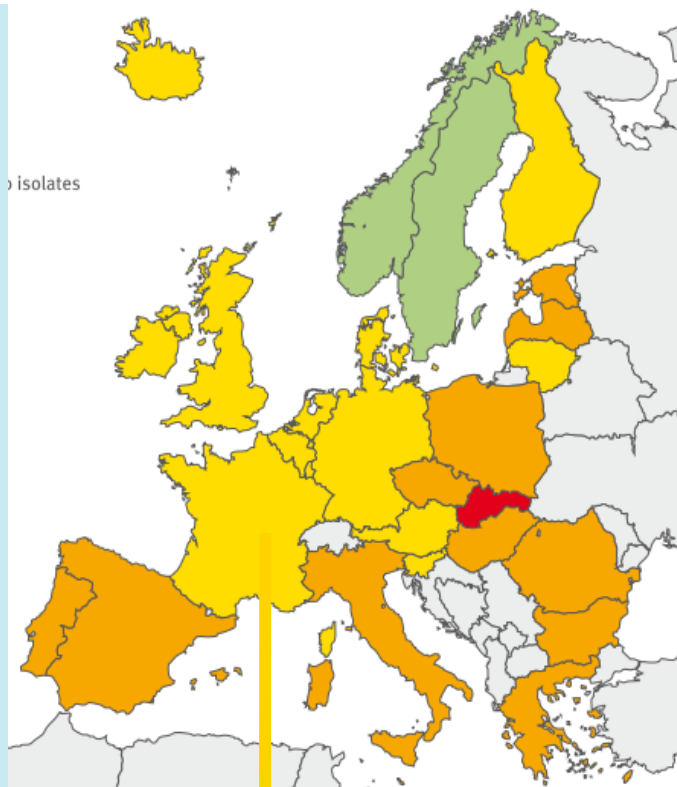
❖ Après 1995

- ✓ type CTX-M
- ✓ Infections communautaires (urinaires +++)
hors USI (SSR - SLD)
- ✓ *E. coli*
- ✓ Diffusion de plasmides
Problématique communautaire/
mondiale
- ✓ Facteurs de risque
idem + ttt par FQ

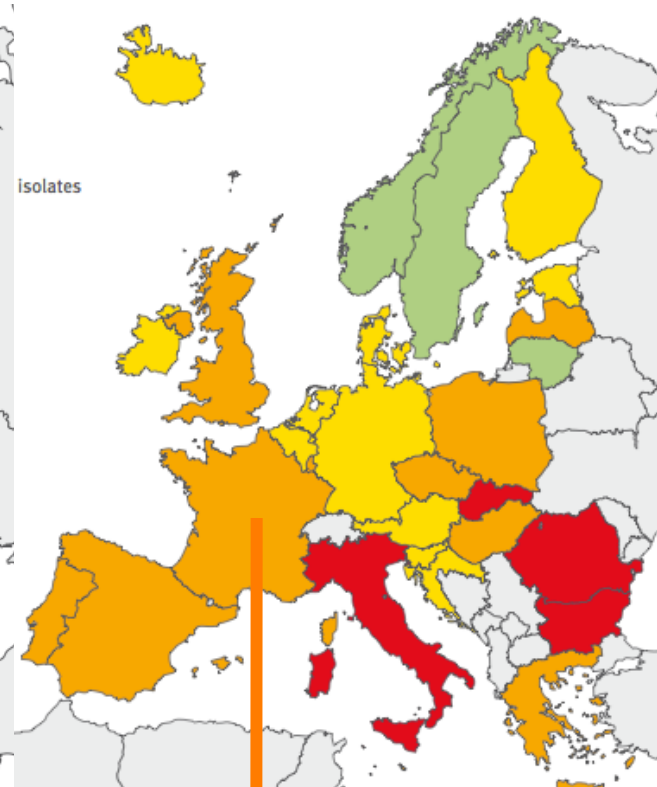
Résistance de *E. coli* et céphalosporines de 3^{ème} génération



2003 : < 1%



2011 : 8,2%



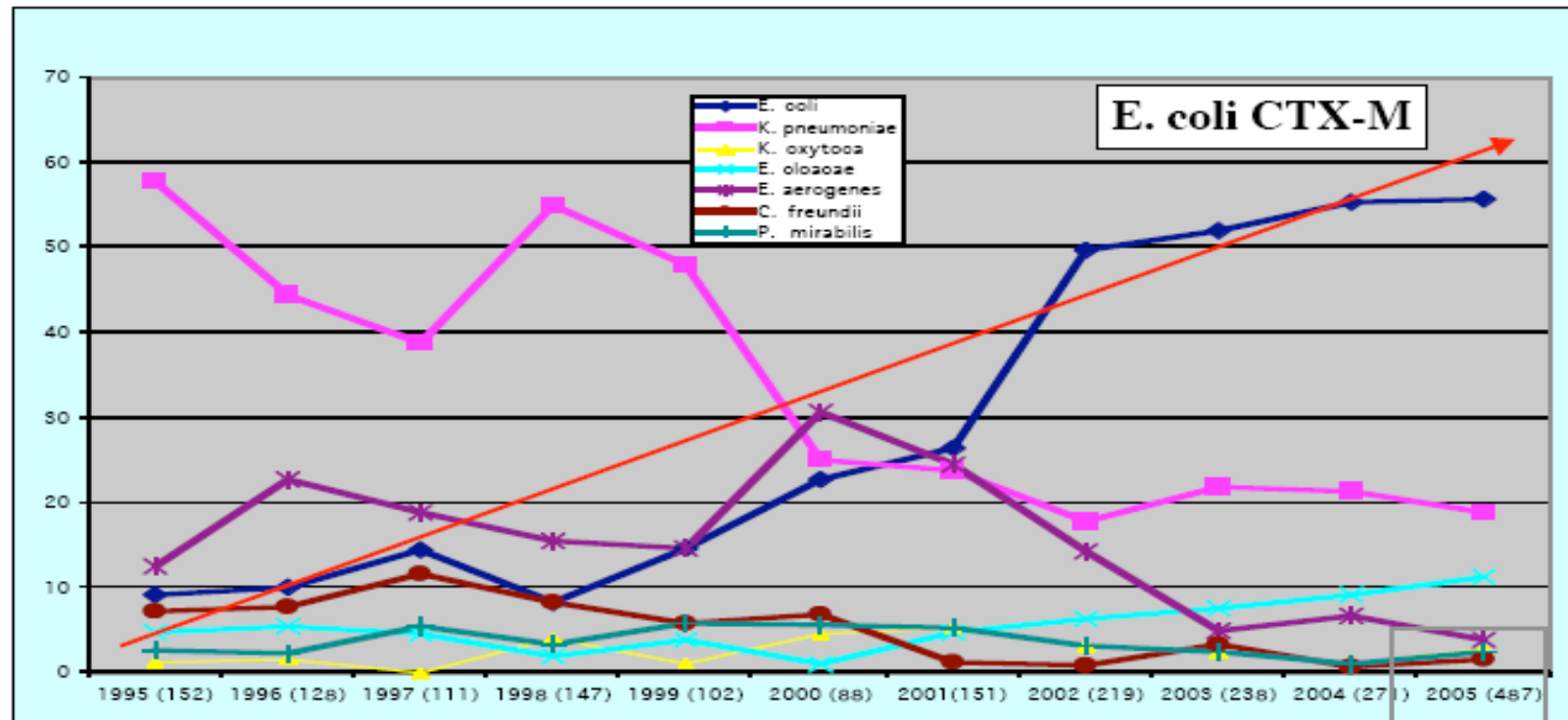
2012 : 10 %



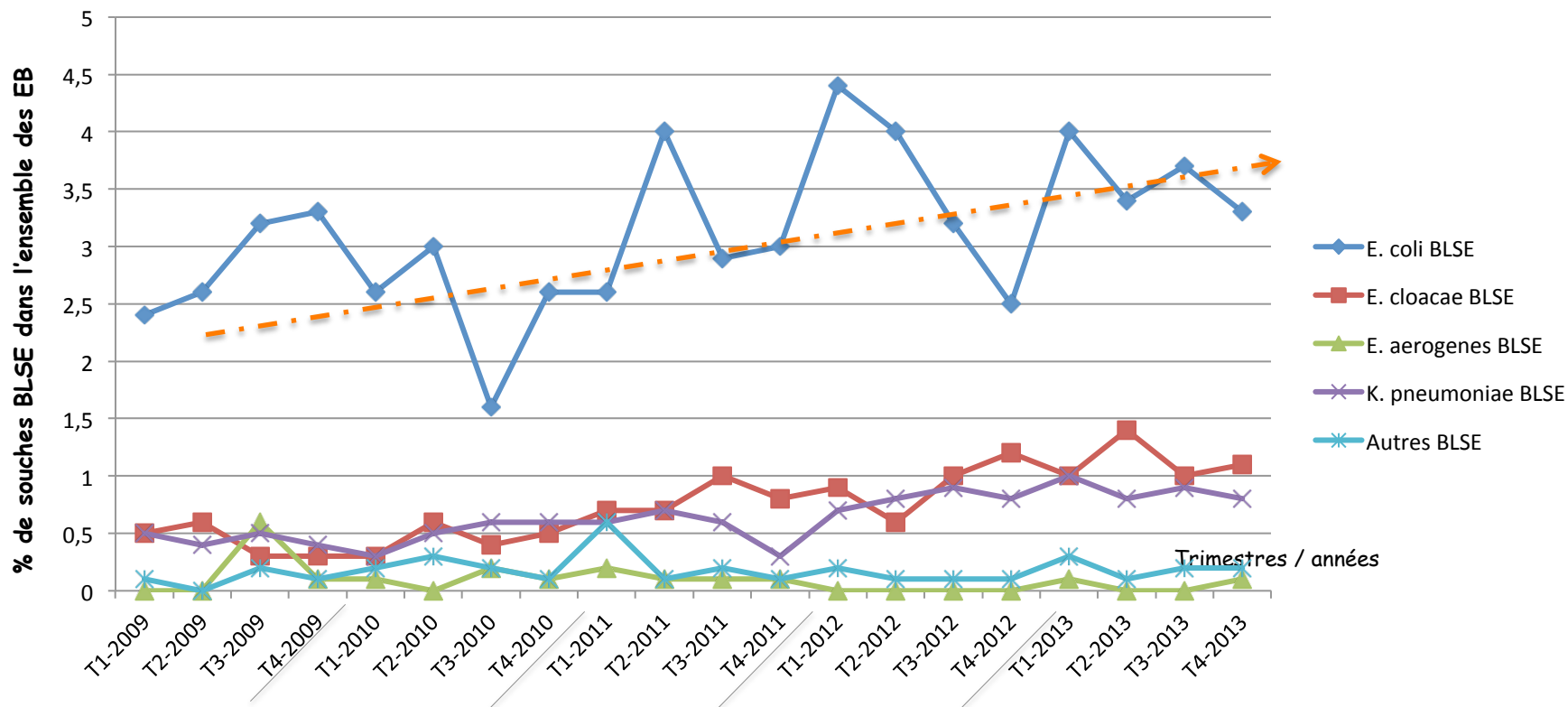
Epidémiologie des BLSE - Données françaises

Plus forte prévalence des BLSEs chez *E. coli* que chez *K. pneumoniae* dans le nosocomial

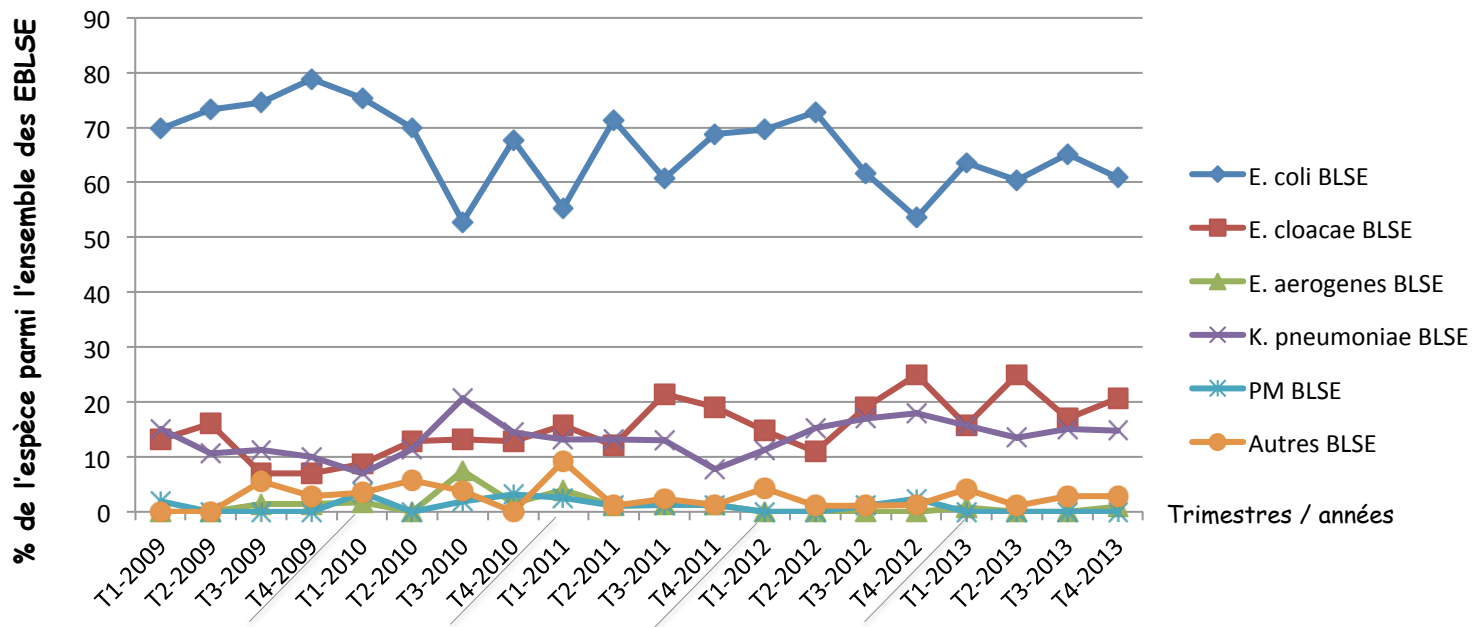
BLSE AP-HP 1995-2005 (%)



Évolution de la répartition des espèces EBLSE au sein de l'ensemble de EB



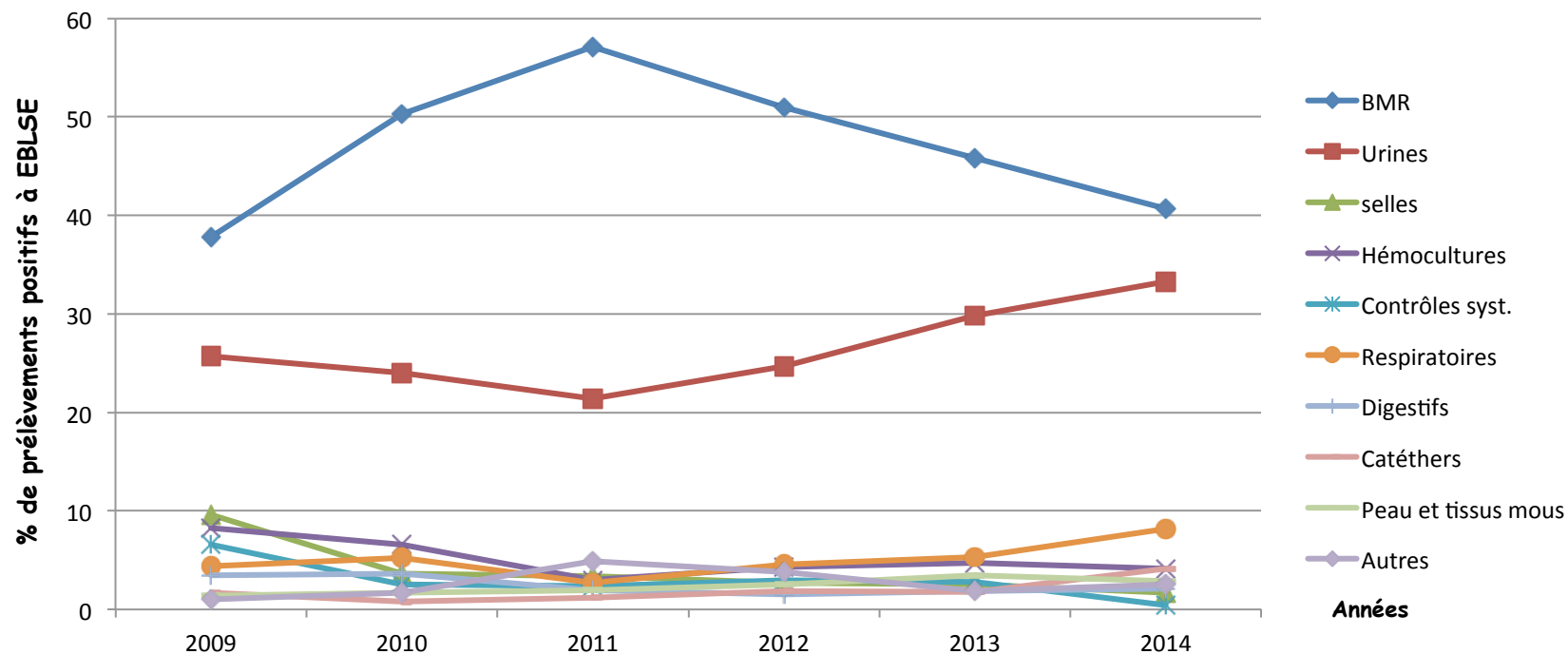
Évolution de la répartition des espèces au sein des EBLSE



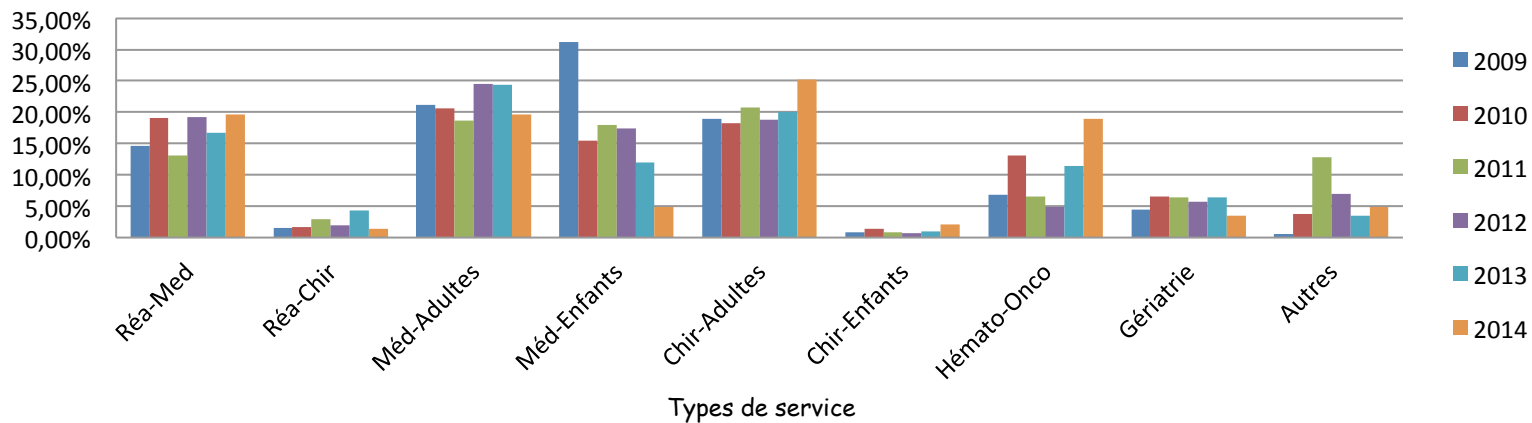
N = 62 (53-71)	N = 60 (57-67)	N = 82 (76-91)	N = 96 (84-115)	N = 106 (96-121)
-------------------	-------------------	-------------------	--------------------	---------------------



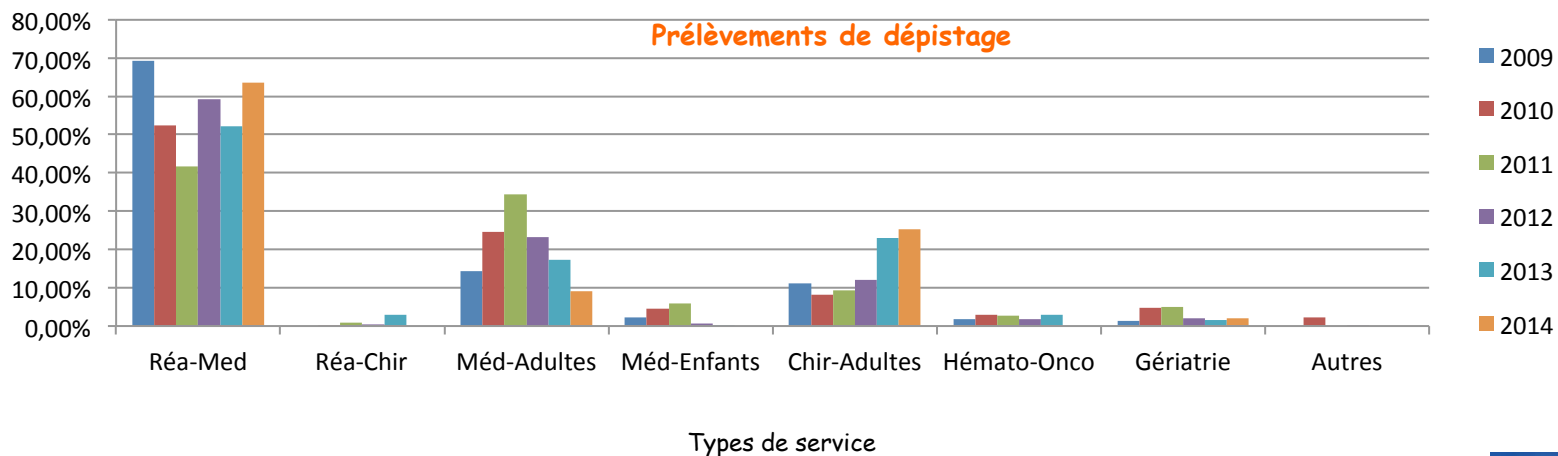
Évolution de la répartition (%) des prélèvements positifs à EBLSE



Prélèvements à visée diagnostique



Prélèvements de dépistage



Traitement "classique"
des infections à EBLSE



Les carbapénèmes

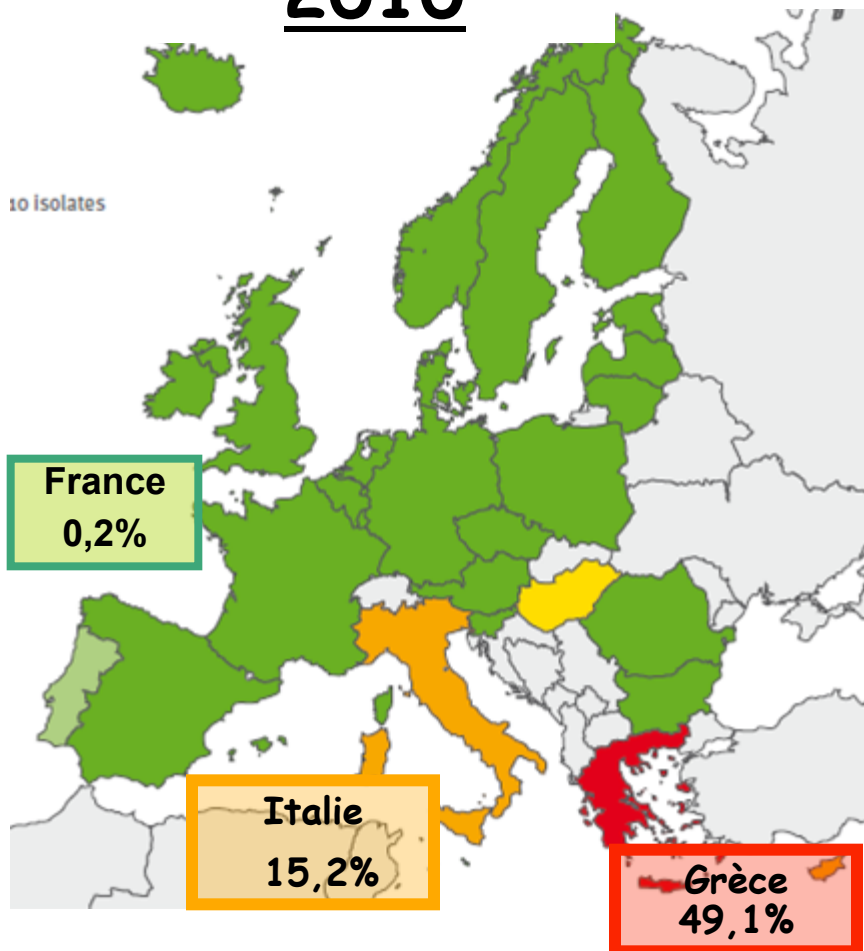
- Longtemps considérés comme **LE** traitement de référence des infections documentées à EBLSE
- Pb des infections sévères vs « moins » graves (IU basses)
- Pb pratique pour le traitement des infections ambulatoires
- Solution efficace à l'échelle individuelle
- Délétaire à l'échelon collectif en terme de pression de sélection

« Fausse bonne solution »

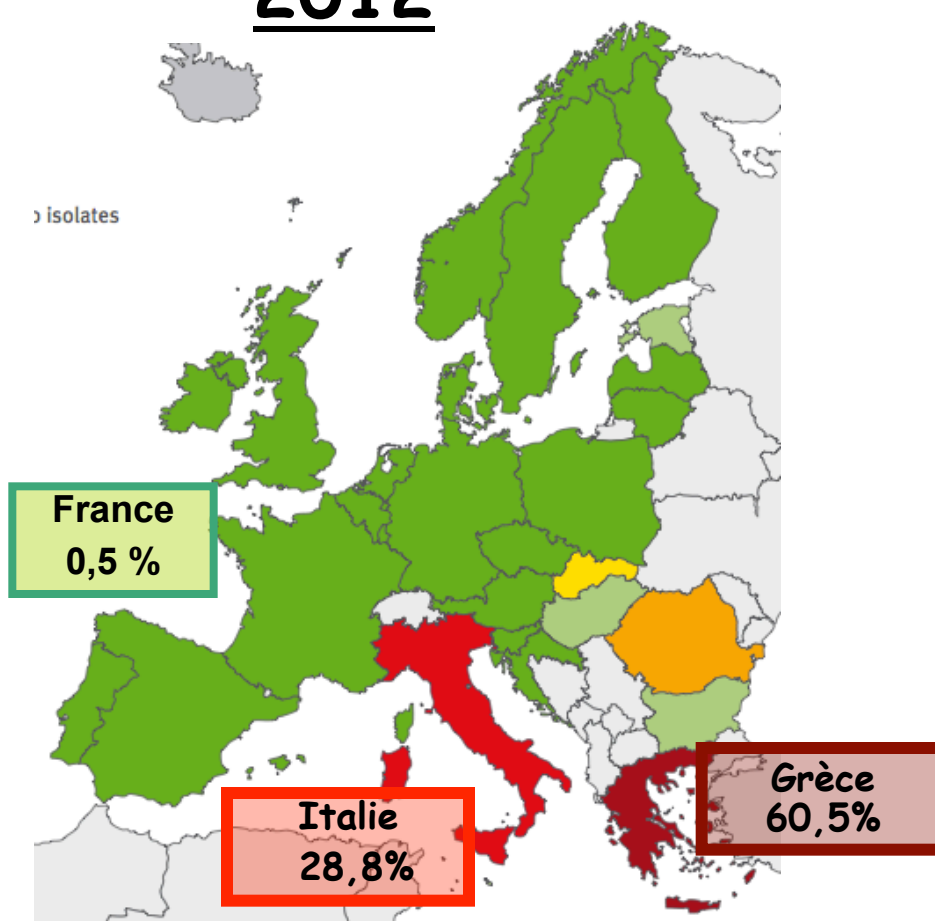


Klebsiella pneumoniae et résistance aux carbapénèmes

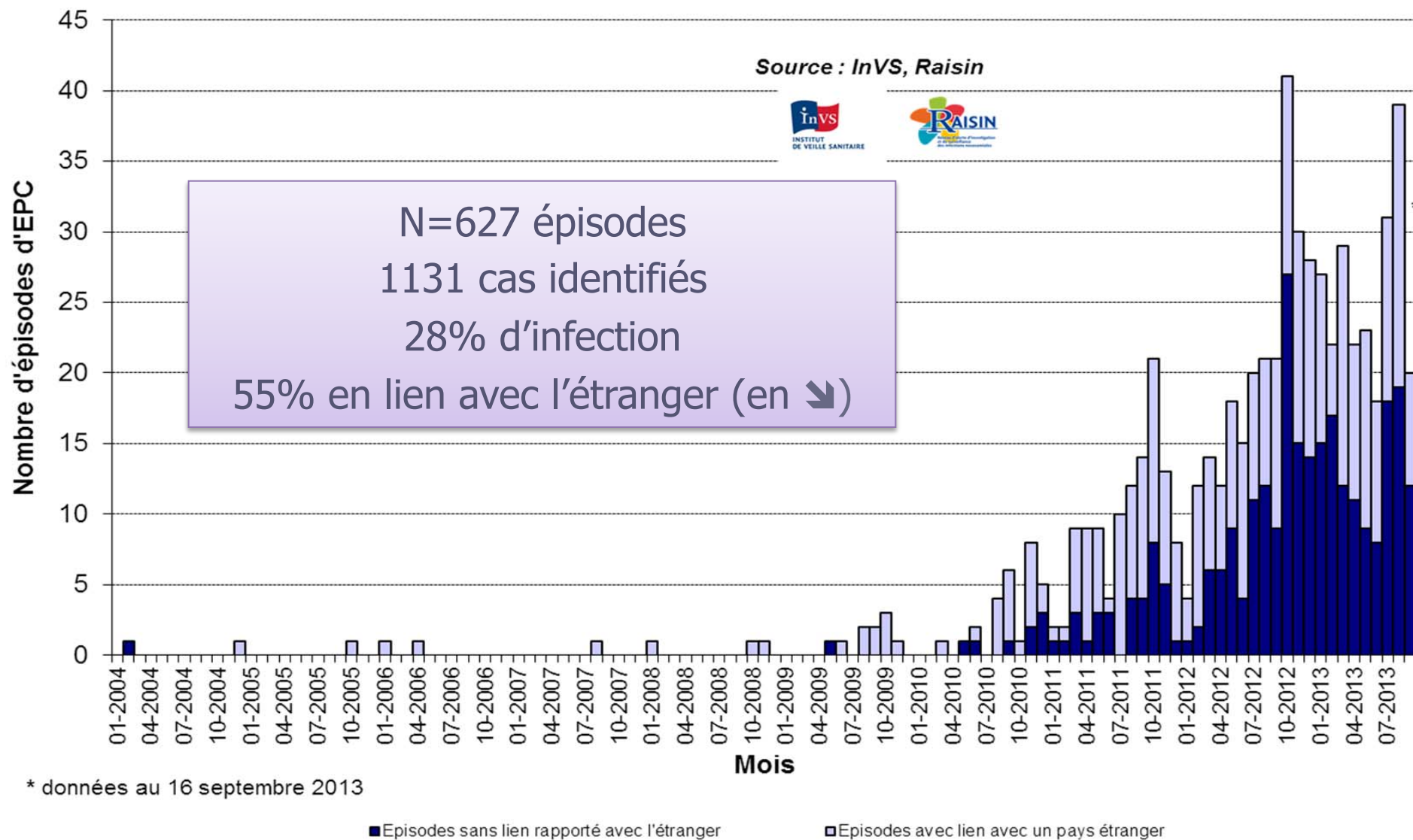
2010



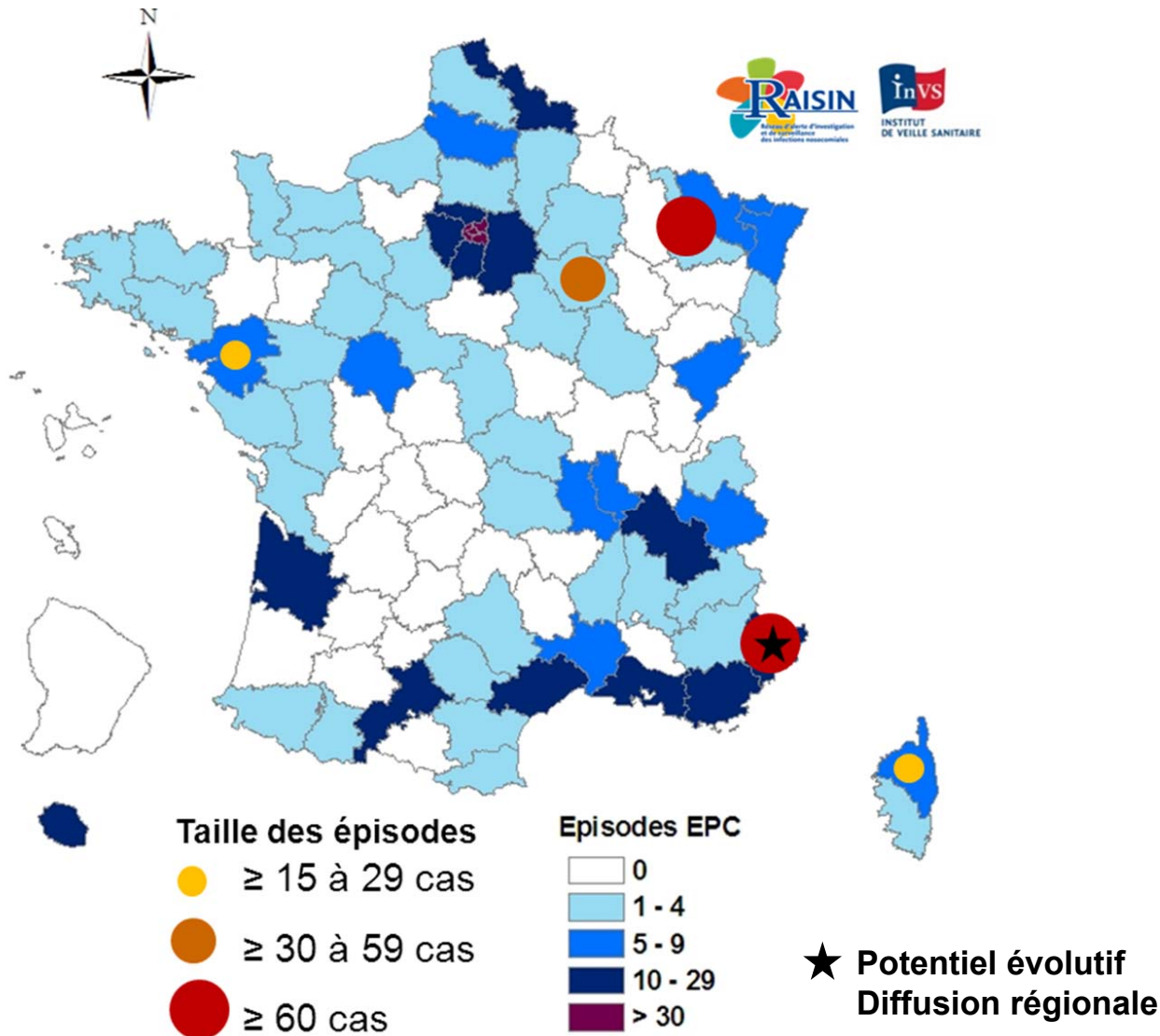
2012



Episodes de carbapénémases en France de 2004 à sept 2013



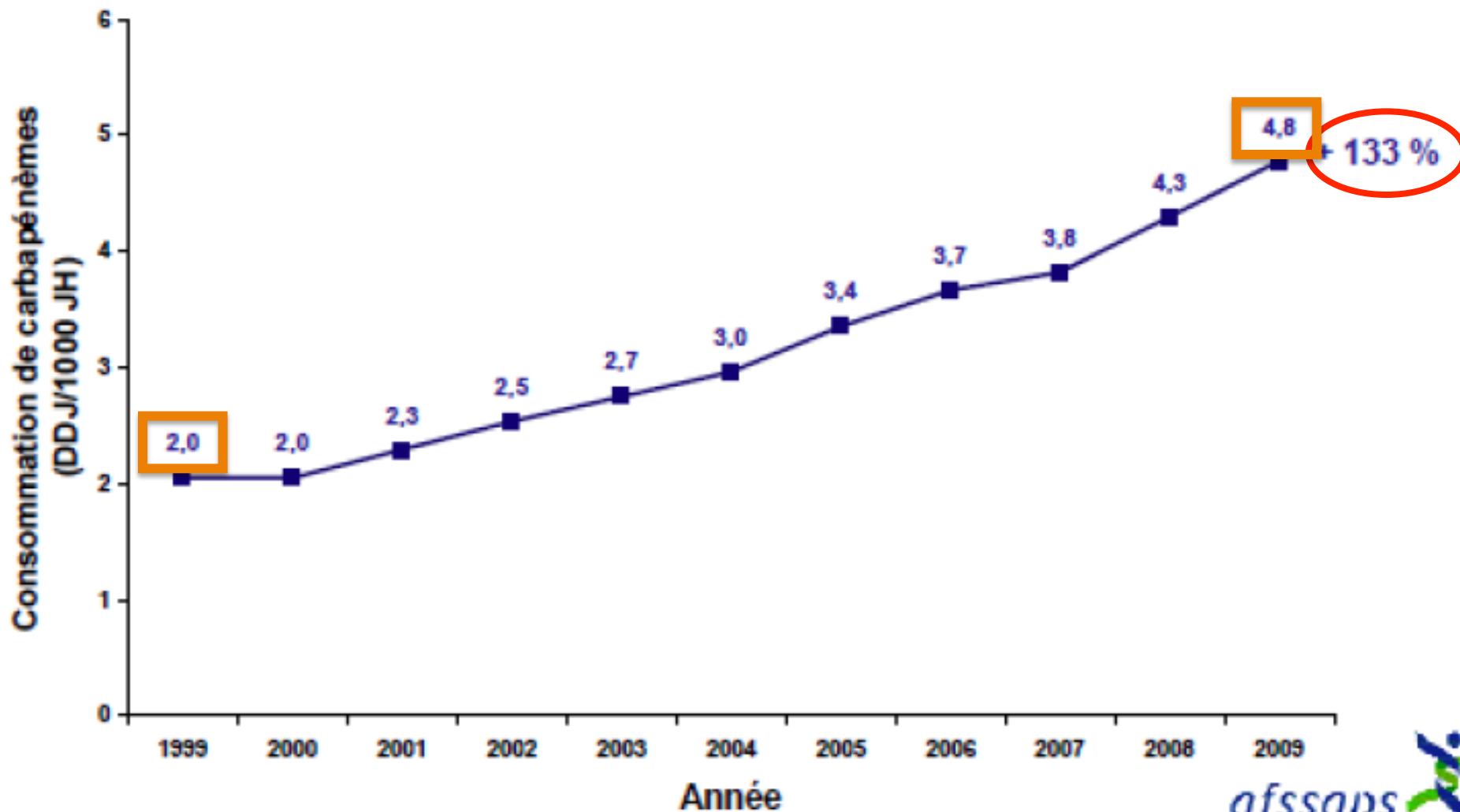
Nombre d'épisodes d'EPC par département, 2004-2013



Bilan au 16 sept
2013 (n=627
épisodes)

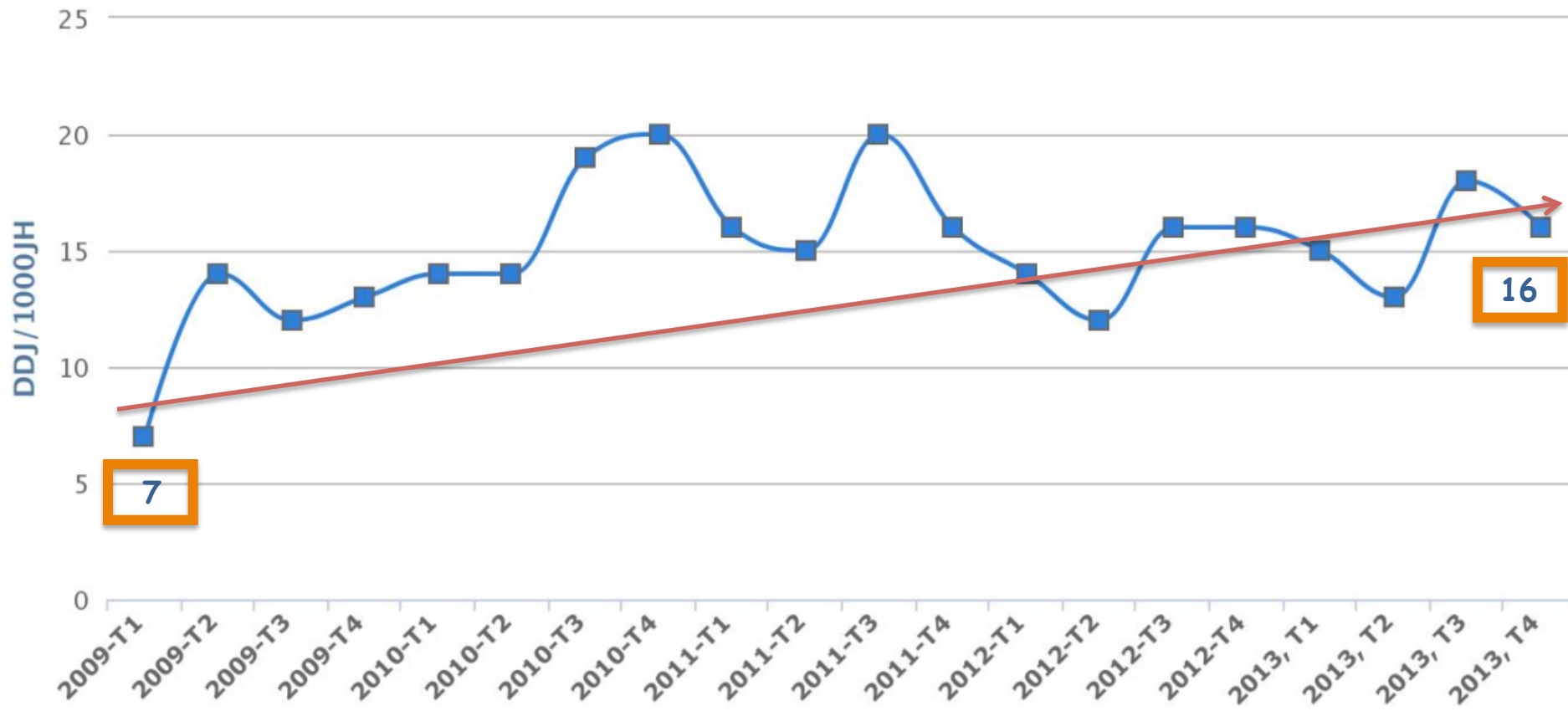


Evolution de la consommation de carbapénèmes en France entre 1999 et 2009



Source : Afssaps (P. Cavalie)

Evolution de la consommation trimestrielle de carbapénèmes au CHU de Nancy entre 2009 et 2013

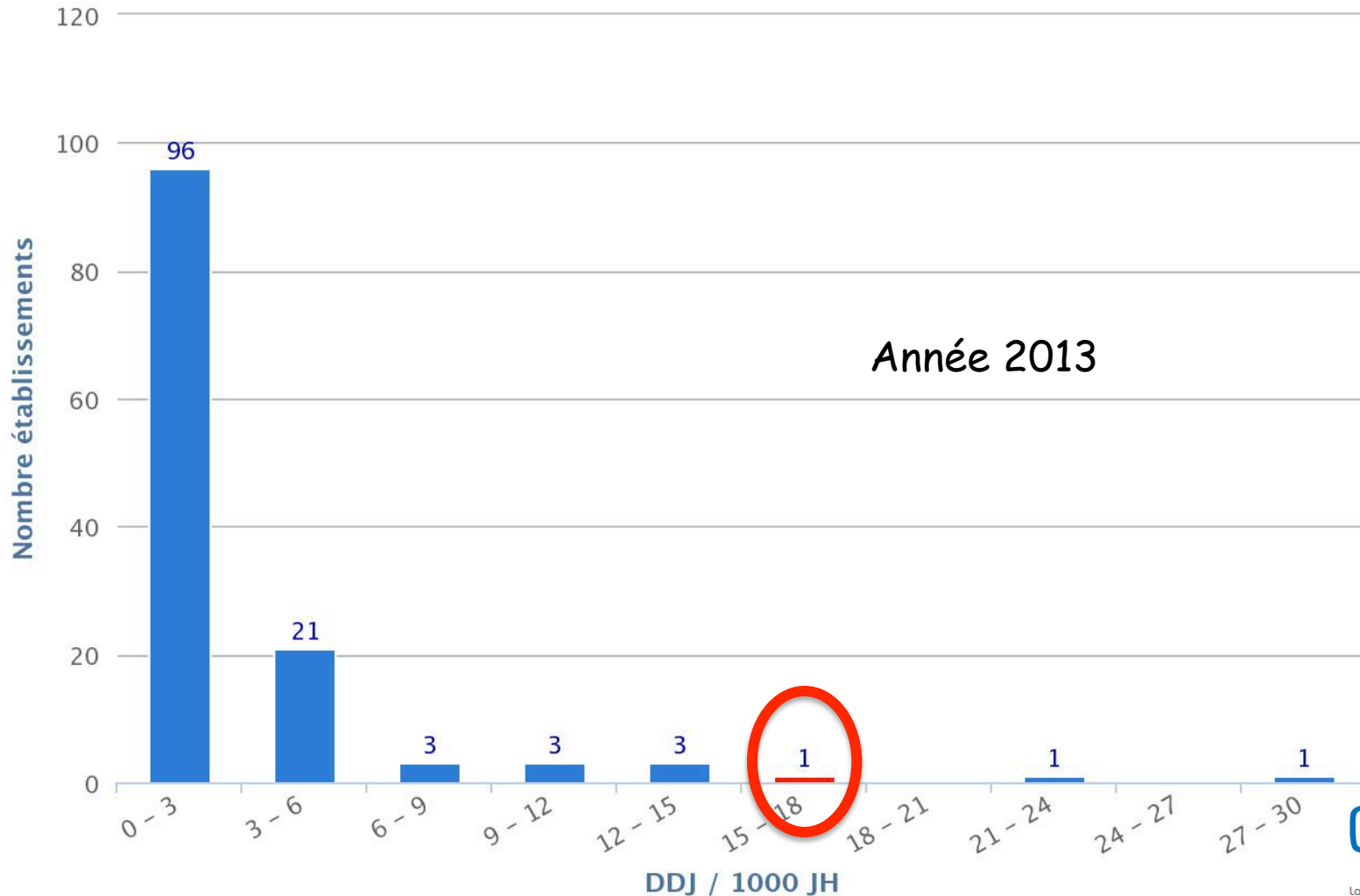


■ NANCY - CHU NANCY

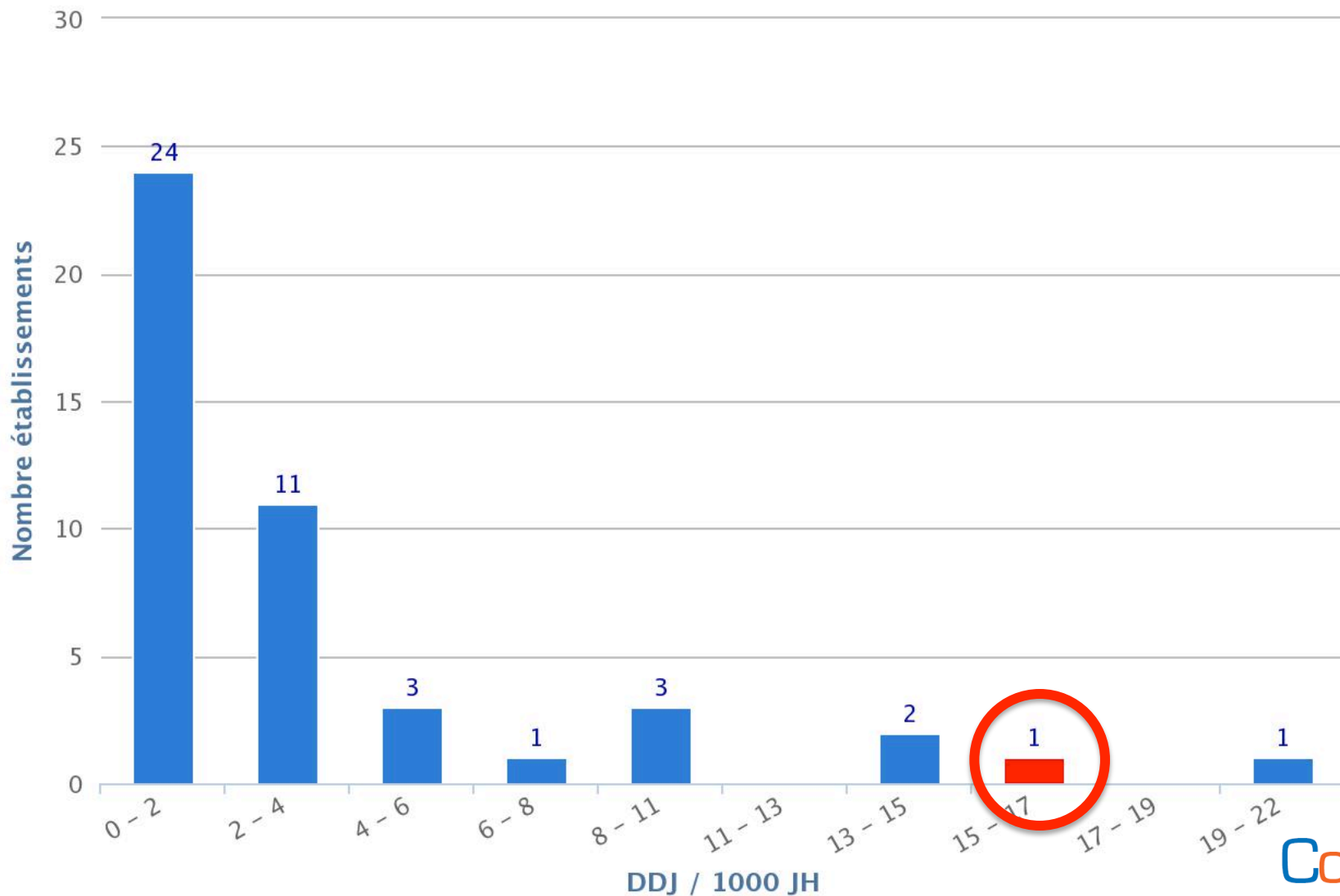


Consommation de carbapénèmes : comparaison avec les autres établissements

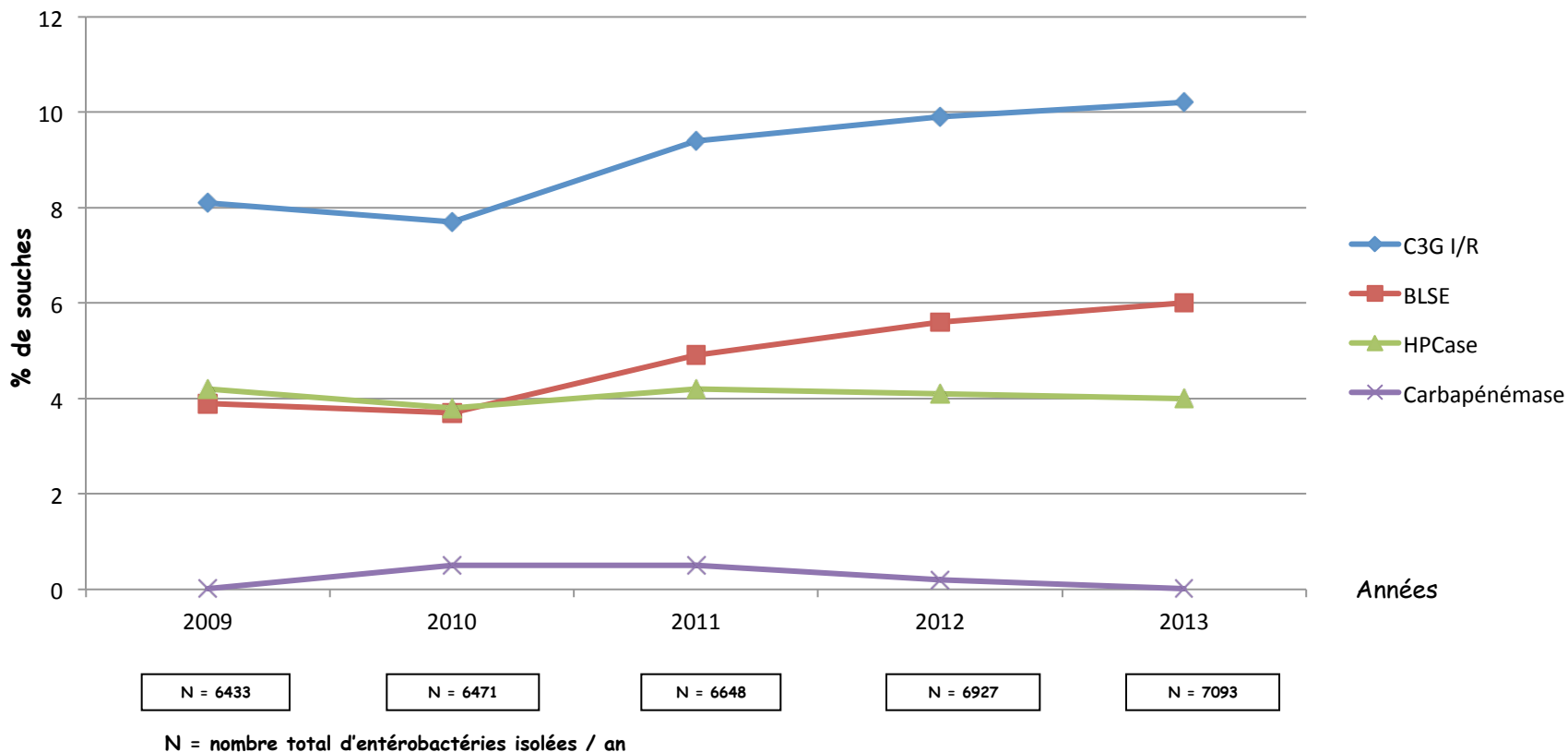
Répartition des établissements selon la consommation des antibiotiques (DDJ/1000JH)



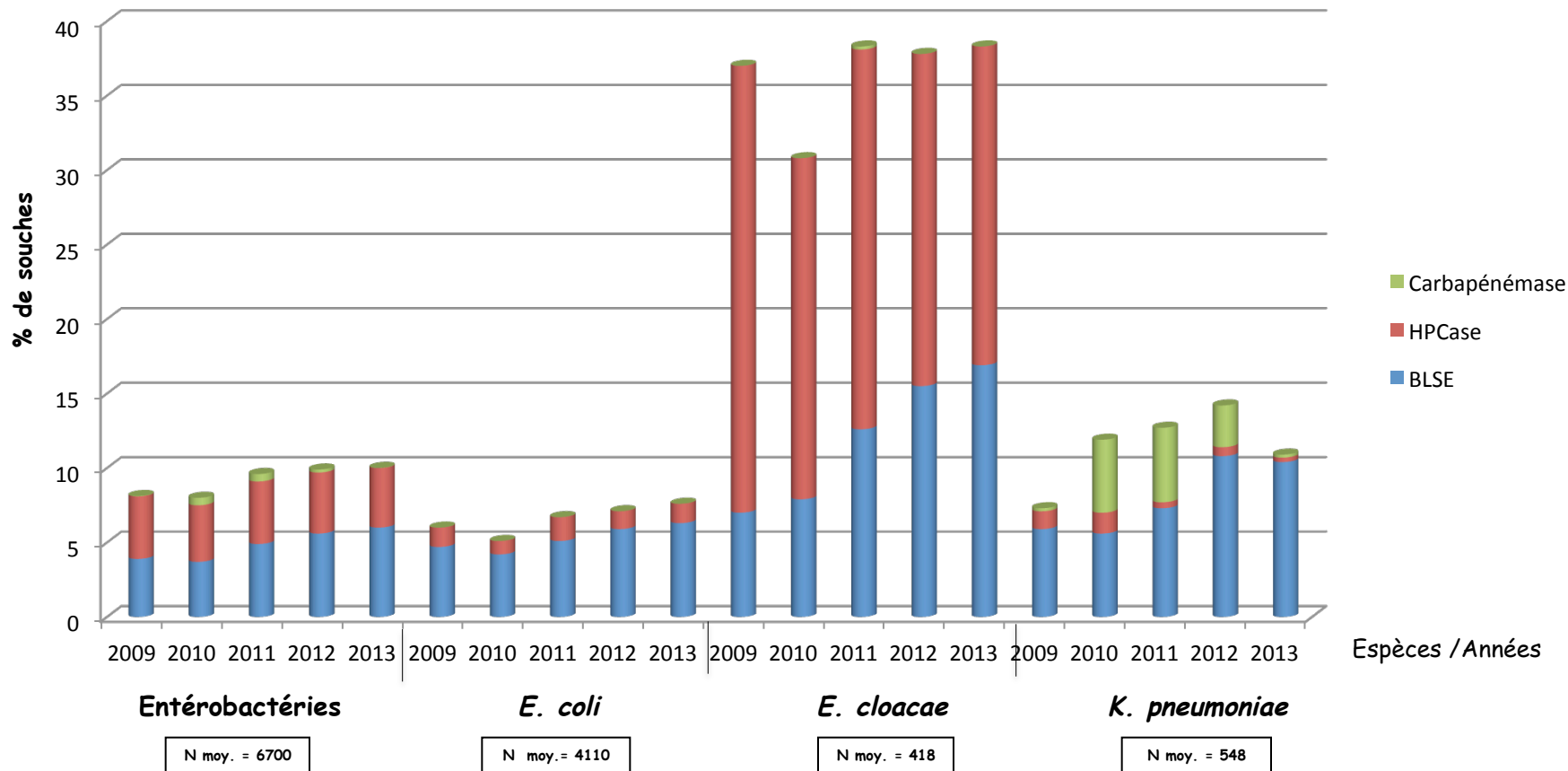
Consommation de carbapénèmes : comparaison avec les autres établissements de plus de 300 lits



Évolution des entérobactéries productrices de BLSE, HPCases et carbapénémases dans les prélèvements à visée diagnostique



Répartition des entérobactéries productrices de BLSE, HPCases et de carbapénémases selon les espèces dans les prélèvements à visée diagnostique



Il faut sauver les carbapénèmes !!!



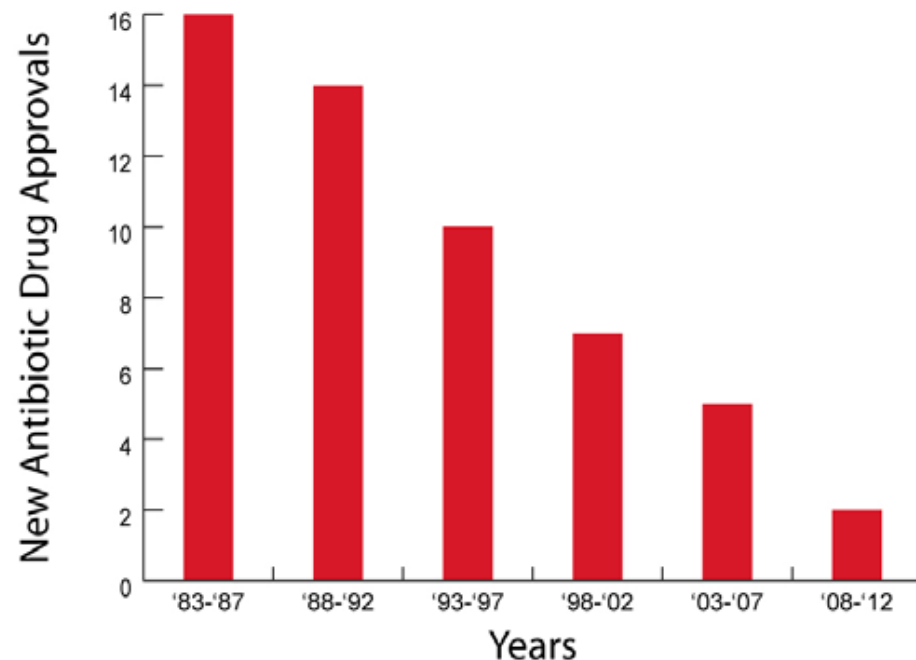
Carbapénèmes ⇒ antibiotiques de dernière ligne contre les BMR !!

Peut-on compter sur de nouveaux antibiotiques dans un avenir proche ?

- 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

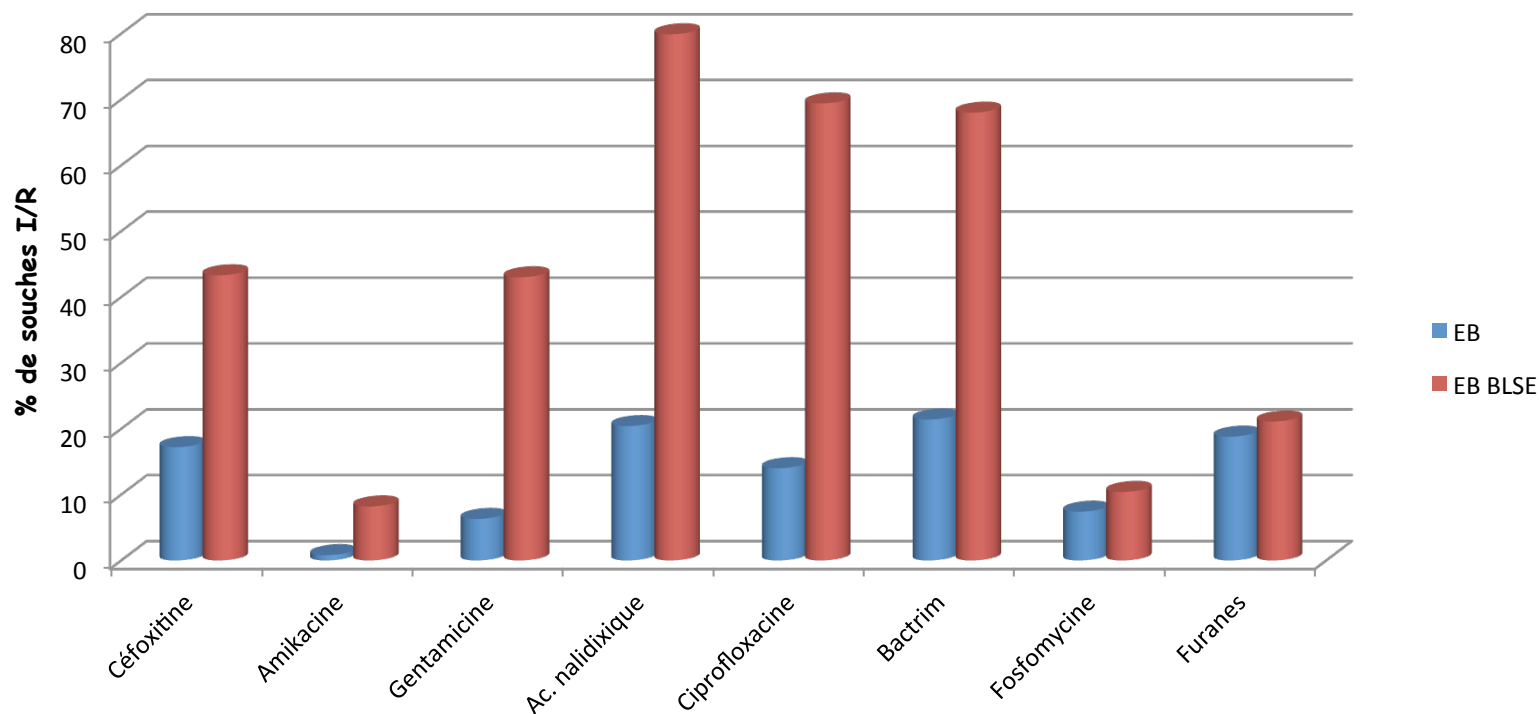
=> Il faut donc trouver d'autres alternatives existantes...

(Boucher. Clin Inf Dis 2013)



EBLSE : co-résistances associées

Entérobactéries (EB) vs Entérobactéries *BLSE*

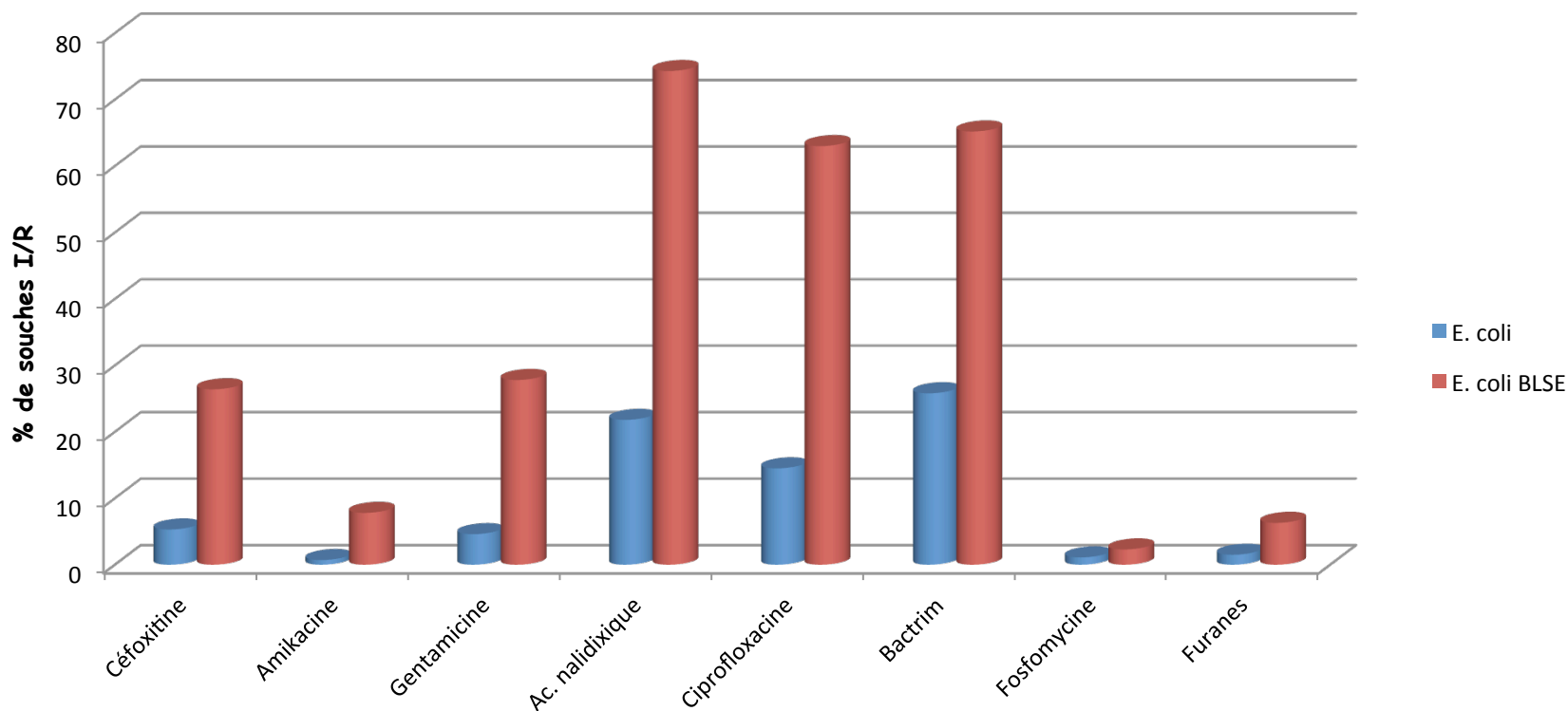


% d'EB BLSE isolés dans les prélèvements à visée diagnostique en 2013 :
-6 % (Nb d'EB = 7093)



EBLSE : co-résistances associées

E. coli vs *E. coli* BLSE



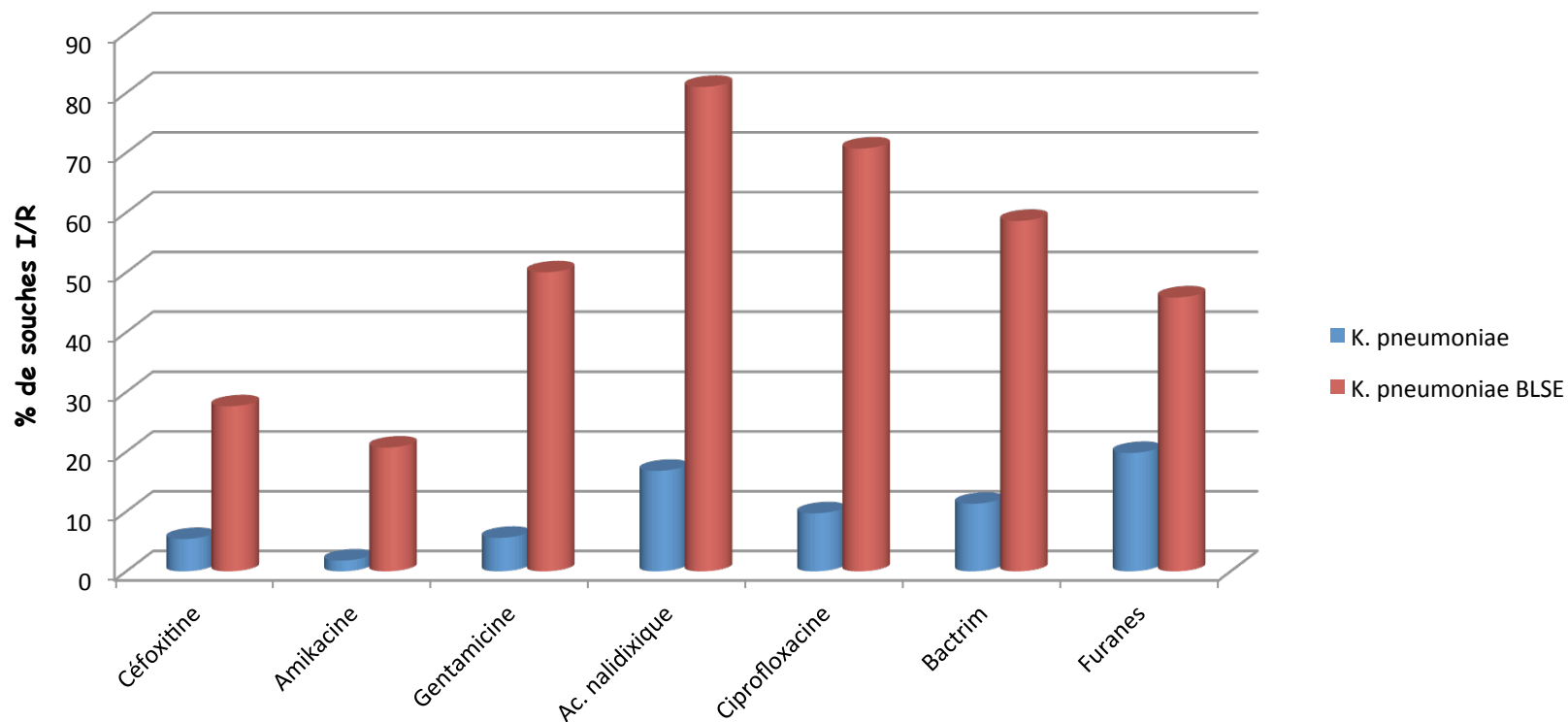
***E. coli* BLSE : ~95% des souches fosfomycine "S"**
~ 90% furanes "S"

E. coli BLSE isolés dans les prélèvements à visée diagnostique en 2013 :
 -6,3 % de l'ensemble des *E. coli*
 -3,8 % de l'ensemble des entérobactéries



EBLSE : co-résistances associées

K. pneumoniae vs *K. pneumoniae* BLSE

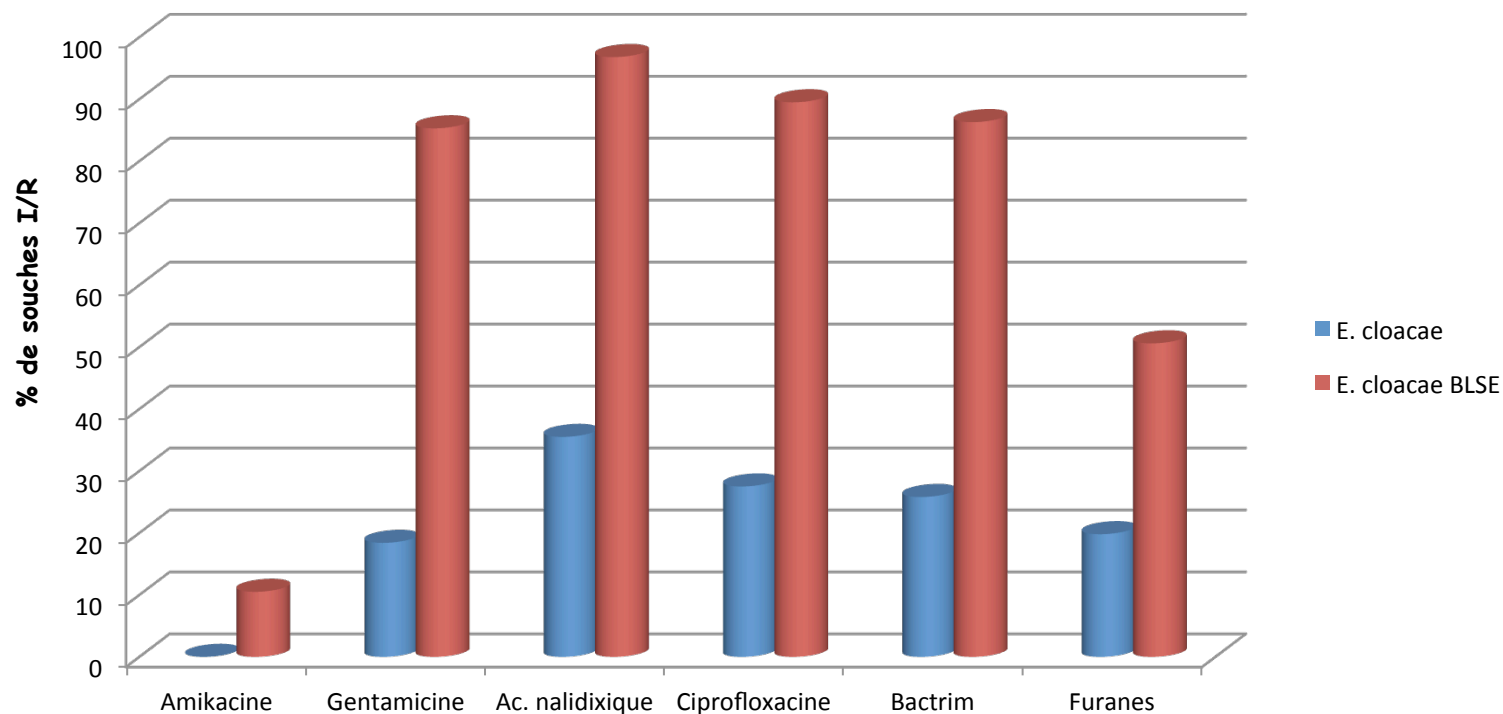


K. pneumoniae BLSE isolés dans les prélèvements à visée diagnostique en 2013 :
 -10,4 % de l'ensemble des *K. pneumoniae*
 -0,9 % de l'ensemble des entérobactéries



EBLSE : co-résistances associées

E. cloacae vs *E. cloacae* BLSE

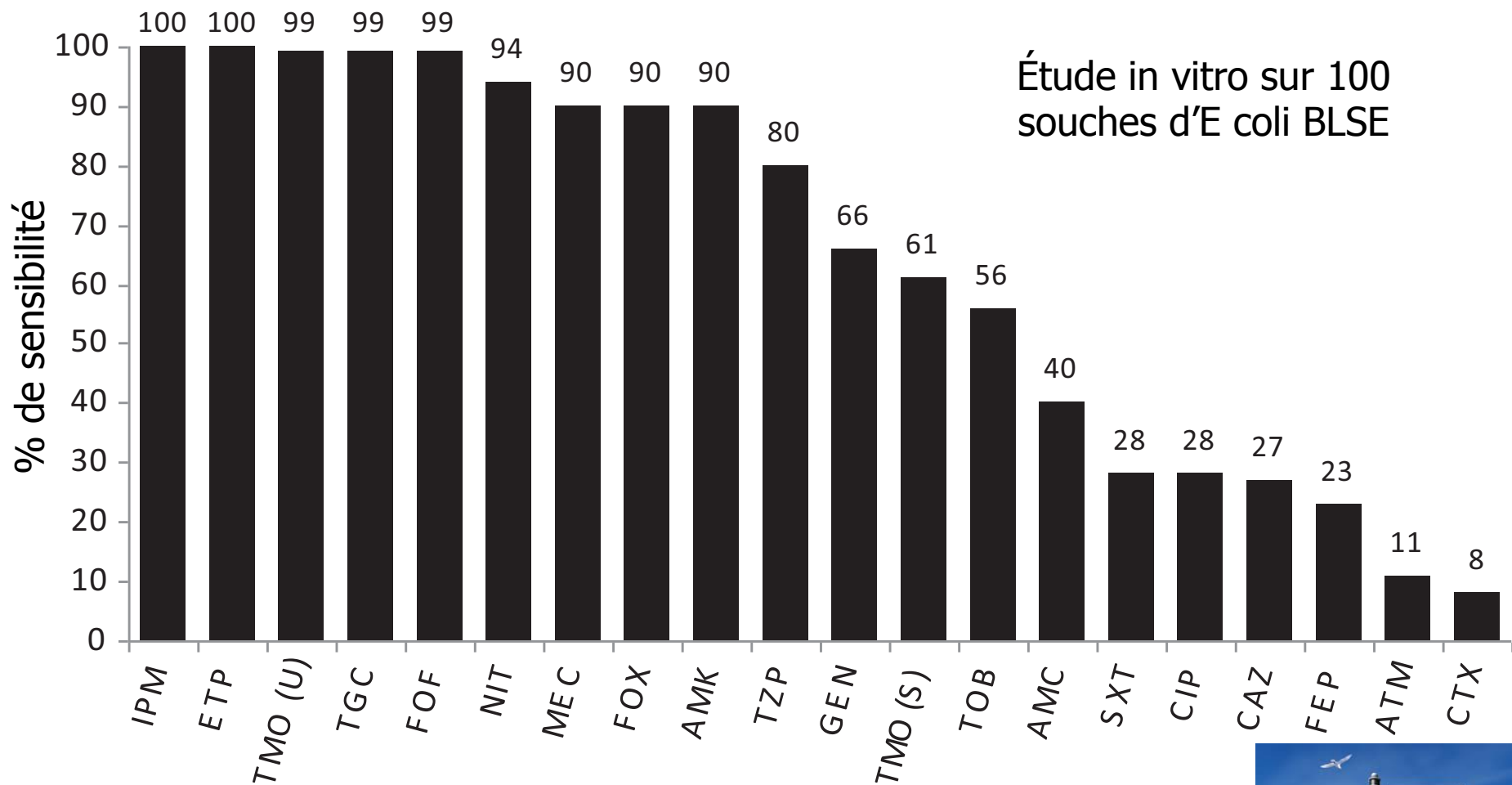


E. cloacae BLSE isolés dans les prélèvements à visée diagnostique en 2013 :
-16,9 % de l'ensemble des *E. cloacae*
-1,2 % de l'ensemble des entérobactéries



D'autres alternatives que les carbapénèmes

in vitro...



Des alternatives aux carbapénèmes existent **IN VITRO**



Mais *in vivo*...

- En plus des multi-résistances souvent associées (FQ, cotrimoxazole, aminosides...), inefficacité des antibiotiques utilisés de manière empirique
- Discordance entre le résultat *in vitro* et le résultat clinique car :
 - Degré d'hydrolyse variable sur les C3G selon le type de BLSE
 - Effet inoculum



Les nouvelles recommandations du CA-SFM





Comité de l'Antibiogramme
de la
Société Française de Microbiologie

2008 : Modifications des "break points" (CMI et diamètres)
des C3G/C4G et Aztréonam (AZT)

Alignement sur les propositions de l'EUCAST

Antibiotiques	Bactéries	2007		2008		2013	
		CMI mg/L	Diamètre mm	CMI mg/L	Diamètre mm	CMI mg/L	Diamètre mm
Céfotaxime Ceftriaxone	Entérobactéries	4-32	15-21	1-2	23-26	1-2	15-21
Ceftazidime Céfépime	Entérobactéries	4-32	15-21	1-8	19-26 17-24	1-4	21-26 21-24
Aztréonam	Entérobactéries	4-32	15-21	1-8	21-27	1-8	21-27

Caractériser S les souches d'EB avec des CMI aux C3G et à l'AZT \leq 1 mg/l
(et non plus 4)

2011 : Abandon du principe de lecture interprétative de l'antibiogramme



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

• 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. »

Que doit faire le microbiologiste devant une souche EBLSE sensible à une C3G ?

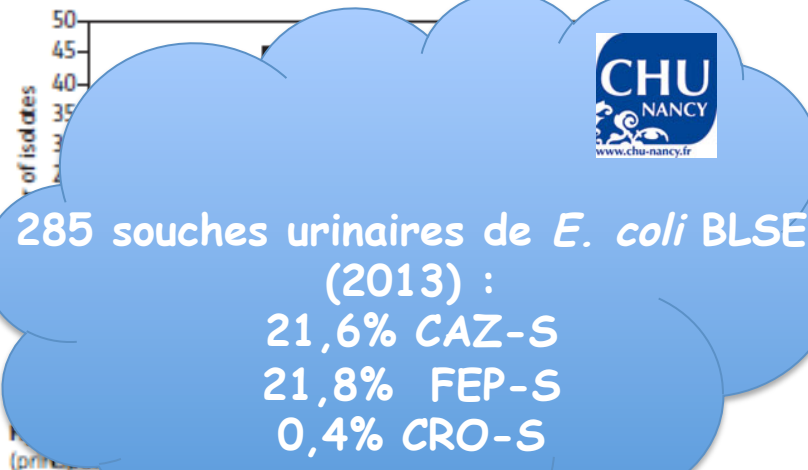
- Abandonner le **principe de précaution** (rendre S et non I)
- **Expliquer** au clinicien l'enjeu écologique de cet abandon (sauver les carbapénèmes)
- Question légitime du clinicien : « êtes-vous **sûr(e)** que le traitement par cette C3G sera efficace chez mon patient ? »
- Déterminer la CMI **exacte** de la C3G utilisée



En pratique, peu de souches seront classées "S" ...

Proportion de souches de KP BLSE avec CMI \leq 1 mg/L.

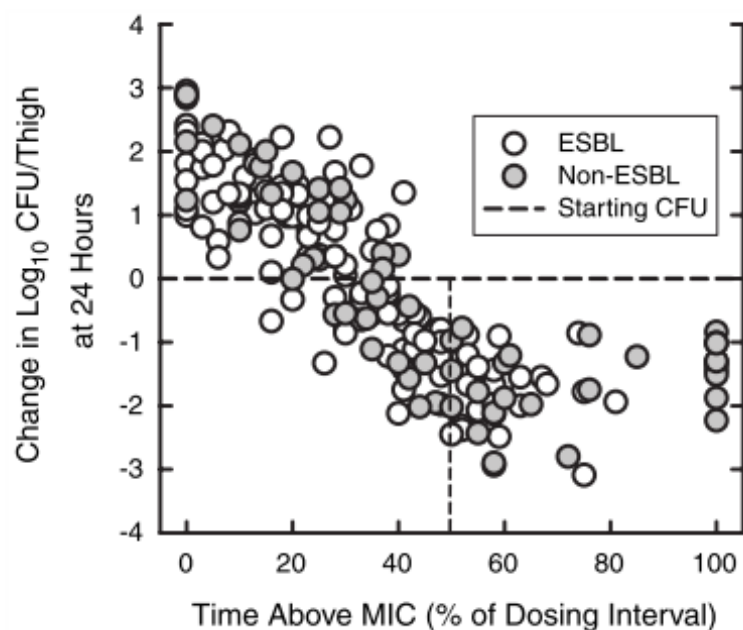
Antibiotique	≤ 1
True cephalosporins	
Cefotaxime	5.6 (5.6)
Ceftriaxone	4.2 (4.2)
Ceftazidime	4.2 (4.2)
Cefepime	23.6 (23.6)



- Poster 237- Ricai 2012 (*Prots et al.*)
- 1490 EBLSE testées (70% *E. coli*)
- Diamètre / Vitek / Phoenix
 - ▣ CTX : 5,9%
 - ▣ CAZ : 24% - 34,5% - 16,1%
 - ▣ FEP : 24,4%
 - ▣ ATM : 13,7% -/ - 14,9%

- Poster 567- Ricai 2012 (*MH Nicolas et al.*)
- 400 EBLSE testées
- Diamètre / CMI
 - ▣ CTX : 2,5% - 2,25%
 - ▣ CAZ : 13,5% - 12,75%
 - ▣ FEP : 24% - 18,5%
 - ▣ ATM : 14,25% - 6,75%

Arguments PK/PD



**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

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

Arguments cliniques

MIC ($\mu\text{g/ml}$)	% (no./total) of patients who:	
	Experienced failure of cephalosporin therapy	Died within 14 days of bacteremia
8	100 (6/6)	33 (2/6)
4	67 (2/3)	0 (0/3)
2	33 (1/3)	0 (0/3)
≤ 1	27 (3/11)	18 (2/11)
Total ^a	54 (15/28)	Succès : 73%

Outcome of Cephalosporin Treatment for Serious Infections Due to Apparently Susceptible Organisms Producing Extended-Spectrum β -Lactamases: Implications for the Clinical Microbiology Laboratory



Arguments cliniques

Impact of changes in CLSI and EUCAST breakpoints for susceptibility in bloodstream infections due to extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*

- Etude de l'impact de l'application des recommandations de l'EUCAST et CLSI sur 191 épisodes de bactériémies.
- 14,7% des souches étaient sensibles à la ceftazidime et au céfépime, avec des différences selon le type de BLSE
- le traitement par C3G était efficace dans les cas **d'infections non graves**, avec un **faible inoculum** bactérien et avec l'utilisation de **doses élevées** de C3G



Outcome of cephalosporin treatment of bacteremia due to CTX-M-type extended-spectrum β -lactamase-producing *E. coli*

- Seule étude prospective randomisée qui a comparé l'activité de la ceftazidime, de l'imipénème et de l'association cefoperazone-sulbactam
- 22 infections (urinaires, digestives)
- 6 des 7 patients traités par ceftazidime ont guéri et le 7ième a évolué favorablement après un drainage chirurgical de son abcès
- Pour les patients traités par C3G, l'importance du **drainage des collections** ressort clairement comme facteur de bon pronostic



Outcome of cephalosporin treatment of bacteremia due to CTX-M-type extended-spectrum β -lactamase-producing *E. coli*

MIC ($\mu\text{g/mL}$)				ESBL genotype	Outcome
CAZ	CTX	IPM	CIP		
8	>256	0.25	32	CTX-M-14	<u>Cure</u>
1	>256	0.25	32	CTX-M-14	<u>Failure due to 7-day fever; cured after CT-guided drainage of abdominal abscess</u>
2	>256	0.5	32	CTX-M-3	Fever came down slowly after 3 days of ceftazidime treatment and returned to normal after 12 days
2	128	0.25	>64	CTX-M-3	<u>Cure</u>
2	32	0.064	>64	CTX-M-14	<u>Cure</u>
8	128	0.064	64	CTX-M-27	<u>Cure</u>
0.5	32	0.064	64	CTX-M-14	Cure



Les tests de routine ne sont pas fiables

Table 6. Disc tests by the BSAC method on *E. coli* NCTC 13352 (TEM-10 β -lactamase), performed 10 times in four laboratories

	Mean zone (mm)	Standard deviation (mm)	Susceptible	Intermediate	Resistant
Ceftazidime					
laboratory 1	8.1	0.57	0	0	10
laboratory 2	6.8	1.75	0	0	10
laboratory 3	6.0	0	0	0	10
laboratory 4	6.0	0	0	0	10
Cefotaxime					
laboratory 1	28.7	0.82	1	9	0
laboratory 2	29.4	0.97	6	4	0
laboratory 3	25.9	1.29	0	10	0
laboratory 4	31.3	1.06	10	0	0
Cefepime					
laboratory 1	26.4	0.52	0	4	6
laboratory 2	28.1	0.74	0	10	0
laboratory 3	23.0	1.55	0	0	10
laboratory 4	29.1	1.00	0	10	0

Data of J. M. A.

Céphalosporines de 3ième génération et EBLSE

Oui, mais...

- Variations notables intra- et inter-laboratoires
- Fondé sur peu de données cliniques
- Risque de perdre des données épidémiologiques

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

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



Effet inoculum

TABLE 4. Representative strains with low MICs of ESBL screening agents: standard- and high-inoculum MICs

Strain (enzyme)	MIC ($\mu\text{g/ml}$) of drug at the indicated inoculum (CFU/ml) ^a															
	MEM		CTT		CTX		CAZ		CRO		FEP		ATM		TZP	
	10 ⁵	10 ⁷	10 ⁵	10 ⁷	10 ⁵	10 ⁷	10 ⁵	10 ⁷	10 ⁵	10 ⁷	10 ⁵	10 ⁷	10 ⁵	10 ⁷	10 ⁵	10 ⁷
<i>P. mirabilis</i> 177 (TEM-10)	0.06	0.06	0.25	0.25	0.12	1	4	256	0.5	4	2	64	0.25	32	2	8
<i>E. coli</i> MISC 377 (SHV-10)	≤ 0.015	≤ 0.015	0.12	≤ 0.03	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.25	4	≤ 0.06	≤ 0.06	0.12	0.25	0.12	≤ 0.06	4	8
<i>K. pneumoniae</i> 98 (TEM-10, TEM-1, SHV-1)	0.03	4	0.25	1	1	128	5	2 >1,024	4	128	4	>128	256	>1,024	1,024	>1,024
<i>K. pneumoniae</i> 221 (TEM-12-like)	0.06	0.12	0.12	0.25	0.5	8	128	>1,024	1	512	8	>128	8	>1,024	8	16
<i>K. pneumoniae</i> 222 (SHV-3, SHV-1 or -2 ^b)	0.03	0.03	0.06	0.06	2	128	1	8	4	512	1	>128	0.5	4	4	8
<i>C. freundii</i> M421b (SHV-3-like)	0.03	0.06	0.12	1	2	256	1	32	4	512	0.5	>128	0.5	32	2	16
<i>E. cloacae</i> 154 (SHV-3)	0.06	0.12	1	64	8	>1,024	4	512	4	>1,024	1	>128	2	>1,024	2	>1,024
<i>M. morgani</i> M518b (SHV-4)	0.12	1	1	4	2	64	2	128	1	128	0.06	4	4	32	0.5	64

^a Abbreviations: MEM, meropenem; CTT, cefoteten; CTX, cefotaxime; CAZ, ceftazidime; CRO, ceftriaxone; FEP, cefepime; ATM, aztreonam; TZP, piperacillin-tazobactam.

Modification parfois très importante des CMI en fonction de l'inoculum



En conclusion

- Changement des recommandations du CA-SFM pour les céphalosporines et l'aztréonam => peu de souches (moins de 20%) en pratique clinique.
- Le fait de se baser uniquement sur les CMI pour traiter les infections à EBLSE sensibles *in vitro* aux C3G a ses limites
- D'autres facteurs sont également à considérer.
 - importance de l'inoculum
 - posologies des C3G
 - Type d'infection (sévère vs non sévère, inf urinaire vs autres infections)
- Les C3G ne sont donc pas une solution à tous les problèmes...



Les autres alternatives aux carbapénèmes



LES ALTERNATIVES AUX CARBAPENEMES

Associations

β -lactamines/inhibiteurs de β -lactamases



EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing

R. Leclercq^{1,2}, R. Cantón^{2,3,4}, D. F. J. Brown⁴, C. G. Giske^{2,4,5}, P. Heisig^{2,6}, A. P. MacGowan^{4,7}, J. W. Mouton^{4,8}, P. Nordmann^{2,9}, A. C. Rodloff^{4,10}, G. M. Rossolini^{2,11}, C.-J. Soussy^{4,12}, M. Steinbakk^{4,13}, T. G. Winstanley^{2,14} and G. Kahlmeter^{4,15}

Rule

IF intermediate or resistant to any third-generation (cefotaxime, ceftriaxone, ceftazidime) or fourth-generation (cefepime) oxyimino-cephalosporin, AND susceptible to amoxicillin–clavulanate, ampicillin–sulbactam or piperacillin–tazobactam, THEN report as tested and enclose a warning on uncertain therapeutic outcome for infections other than urinary tract infections

Exceptions, scientific basis, and comments

ESBL producers are often categorized as susceptible to combinations of a penicillin and a β -lactamase inhibitor. With the exception of urinary tract infections and bloodstream infections secondary to this origin, the use of these combinations in infections caused by ESBL producers remains controversial, and should be approached with caution. No evidence for ticarcillin–clavulanate has been published





Bactériémies communautaires à *E. coli* BLSE

95 cas colligés en 2004-2006 en Espagne

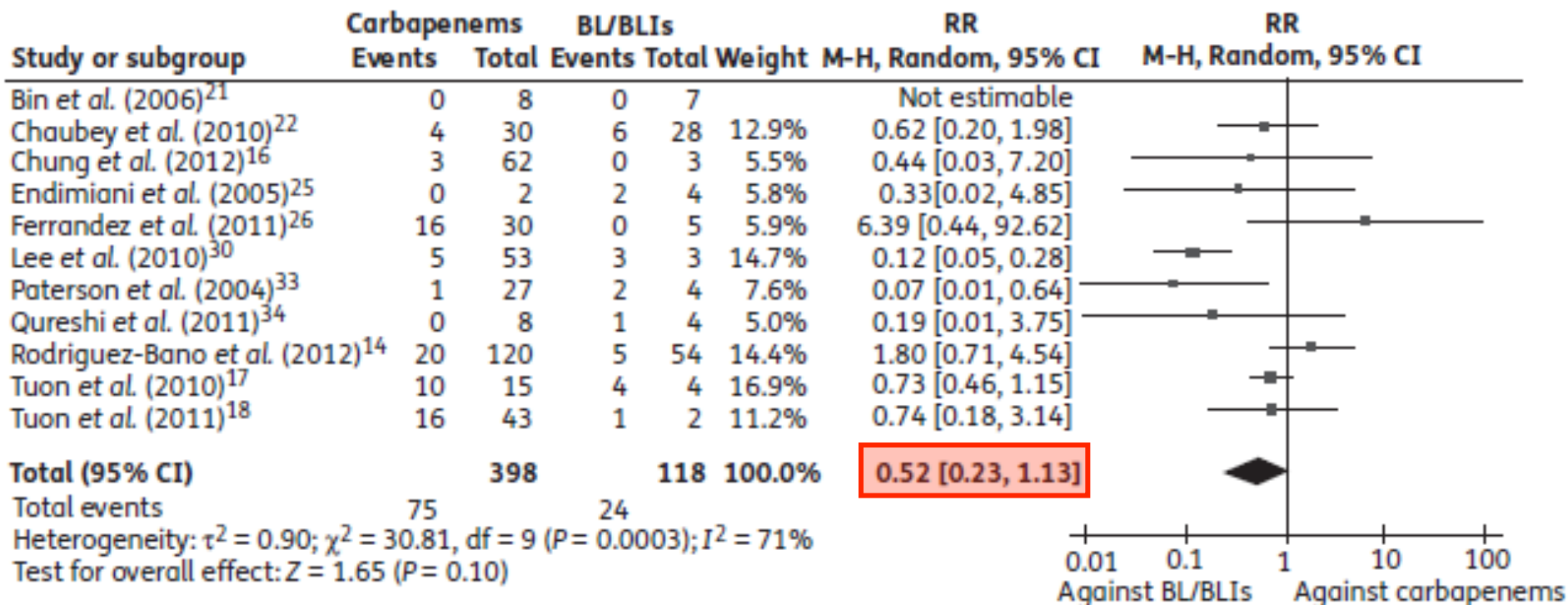
Mortalité des 62 cas traités par une monothérapie en empirique

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%)

Carbapenems versus alternative antibiotics for the treatment of bacteraemia due to Enterobacteriaceae producing extended-spectrum β -lactamases: a systematic review and meta-analysis

Konstantinos Z. Vardakas *J Antimicrob Chemother* 2012; **67**: 2793–2803

Méta-analyse de 21 études, 1584 patients entre 1996 et 2010



Pas de différence de mortalité entre carbapénèmes et BL/IBL (traitement empirique et documenté), alors que différence entre carbapénèmes et autres molécules non BL/IBL



TABLE 1 Mortality among patients with bacteremia due to ESBL-producing *E. coli* who were treated empirically with piperacillin-tazobactam, according to MIC and other variables of interest

Variable and group	Mortality in patients in each group ^a			
	All patients (n = 39)	Low MIC (≤2 mg/liter) (n = 18)	Intermediate MIC (4 to 8 mg/liter) (n = 10)	High MIC (≥16 mg/liter) (n = 11)
All patients	7/39 (17.9)	0/18 (0) ^b	3/10 (30)	4/7 (57.1)
Age				
≤65 years	4/20 (20)	0/9 (0)	1/5 (20)	3/6 (50)
>65 years	3/19 (15.8)	0/9 (0)	2/5 (40)	1/5 (20)
Onset				
Community	2/21 (9.5)	0/10 (0)	1/5 (20)	1/6 (16.7)
Nosocomial	5/18 (27.8)	0/8 (0)	2/5 (40)	3/5 (60)
Charlson index				
≤2	4/24 (16.7)	0/12 (0)	3/8 (37.5)	1/4 (25)
>2	3/15 (20)	0/6 (0)	0/2 (0)	3/7 (42.9)
Source				
Urinary tract	0/11 (0)	0/7 (0)	0/2 (0)	0/2 (0)
Other	7/28 (25)	0/11 (0) ^c	3/8 (37.5)	4/9 (44.4)
Severe sepsis or shock				
No	4/32 (12.5) ^d	0/16 (0)	2/8 (25)	2/8 (25)
Yes	3/7 (42.8)	0/2 (0)	1/2 (50)	2/3 (66.7)
Definitive therapy ^e				
PTZ	0/10	0/5 (0)	0/4 (0)	0/1 (0)
Carbapenem	5/24 (20.8)	0/10 (0)	1/4 (25)	4/10 (40)
Other	0/3 (0)	0/3 (0)		

Importance de la CMI

- 39 bactériémies à *E.coli* BLSE
- Les 11 patients avec une infection urinaire ont survécu, indépendamment de la CMI
- Pour les autres, la mortalité était plus faible lorsque la CMI était ≤ 2 mg/l.



Effet inoculum

TABLE 4. Representative strains with low MICs of ESBL screening agents: standard- and high-inoculum MICs

Strain (enzyme)	MIC ($\mu\text{g/ml}$) of drug at the indicated inoculum (CFU/ml) ^a															
	MEM		CTT		CTX		CAZ		CRO		FEP		ATM		TZP	
	10 ⁵	10 ⁷	10 ⁵	10 ⁷	10 ⁵	10 ⁷	10 ⁵	10 ⁷	10 ⁵	10 ⁷	10 ⁵	10 ⁷	10 ⁵	10 ⁷	10 ⁵	10 ⁷
<i>P. mirabilis</i> 177 (TEM-10)	0.06	0.06	0.25	0.25	0.12	1	4	256	0.5	4	2	64	0.25	32	2	8
<i>E. coli</i> MISC 377 (SHV-10)	≤ 0.015	≤ 0.015	0.12	≤ 0.03	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.25	4	≤ 0.06	≤ 0.06	0.12	0.25	0.12	≤ 0.06	4	8
<i>K. pneumoniae</i> 98 (TEM-10, TEM-1, SHV-1)	0.03	4	0.25	1	1	128	512	>1,024	4	128	4	>128	256	>1,024	1,024	>1,024
<i>K. pneumoniae</i> 221 (TEM-12-like)	0.06	0.12	0.12	0.25	0.5	8	128	>1,024	1	512	8	>128	8	>1,024	8	16
<i>K. pneumoniae</i> 222 (SHV-3, SHV-1 or -2 ^b)	0.03	0.03	0.06	0.06	2	128	1	8	4	512	1	>128	0.5	4	4	8
<i>C. freundii</i> M421b (SHV-3-like)	0.03	0.06	0.12	1	2	256	1	32	4	512	0.5	>128	0.5	32	2	16
<i>E. cloacae</i> 154 (SHV-3)	0.06	0.12	1	64	8	>1,024	4	512	4	>1,024	1	>128	2	>1,024	2	>1,024
<i>M. morgani</i> M518b (SHV-4)	0.12	1	1	4	2	64	2	128	1	128	0.06	4	4	32	0.5	64

^a Abbreviations: MEM, meropenem; CTT, cefoteten; CTX, cefotaxime; CAZ, ceftazidime; CRO, ceftriaxone; FEP, ceftazidime; ATM, aztreonam; TZP, piperacillin/tazobactam.

Modification parfois très importante des CMI en fonction de l'inoculum



En conclusion : BL/IBL

- Les associations BL/IBL pourraient être efficaces, pour le traitement des infections urinaires à EBLSE (cf EUCAST et étude de Retamar)
- Sous réserve d'une sensibilité des isolats aux molécules utilisées (CMI basses), de l'utilisation de doses suffisantes (effet inoculum).
- La prudence est cependant de mise et des études contrôlées randomisées sont nécessaires afin d'évaluer de manière incontestable l'efficacité clinique des BL/IBL.



LES ALTERNATIVES AUX CARBAPENEMES

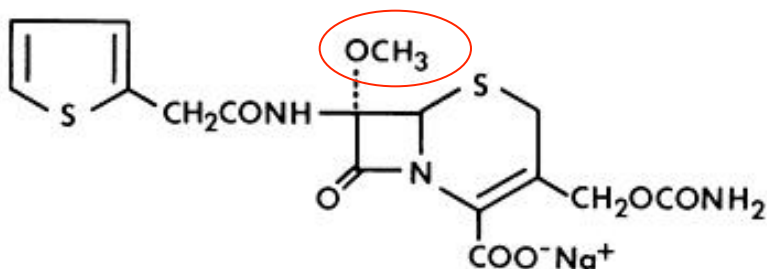
Céphamycines



Céphamycines



- Sous-famille des céphalosporines proche des C2G
- Seul commercialisé en France : Céfoxitine (Mefoxin®)
- Administration de la Cefoxitine sur une durée de 4 heures 3 fois par jour permet d'obtenir un taux de succès de 100% (simulation) *Guet-Reviller. RICAI 2012. Communication 115/280*
- Forme parentérale uniquement
- Utilisation principalement en prophylaxie chirurgicale digestive
- Agit sur certains Gram+, entérobactéries, et anaérobies
- Groupement α -methoxy en position 7= inhibe l'action des BLSE



Efficacité *in vivo*...

- 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

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

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

- 11 cas de pyélonéphrite à EBLSE d'évolution favorable chez des enfants traités par cefmetazole

Katsuta. Pediatr Infect Dis J. 2013

- Etude rétrospective sur 10 patients cefmetazole vs 12 patients carbapénème
=> Pas de différence en terme de guérison clinique ou bactériologique

Doi et al., Int J Infect Diseases 2013



Echec *in vivo*...

Discrepancy between effects of carbapenems and flomoxef in treating nosocomial hemodialysis access-related bacteremia secondary to extended spectrum beta-lactamase producing *klebsiella pneumoniae* in patients on maintenance hemodialysis

- Flomoxef
- Etude rétrospective
- Bactériémies chez patients hémodialysés
- Effectifs faibles : 19 patients flomoxef vs 23 méropénème
- Mortalité plus importante dans le groupe flomoxef (OR 3,52; $p=0,009$)



Céphamycines et EBLSE

- Apparition de mutants résistants sous traitement :
 - 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 OmpK36 + Amp plasmidique)
Lee et al., JAC 2007;60:410-3
- A ce jour, aucun mutant devenu résistant chez *E. coli*



En conclusion : céphamycines

- Céphamycines : **peu évaluées** dans le traitement des infections à EBLSE, difficile de conclure en termes d'efficacité thérapeutique du fait des effectifs faibles et des résultats discordants.
- Problème de **l'émergence de souches devenant résistantes** en cours de traitement, mais phénomène observé que pour des souches de *K. pneumoniae* de type SHV ou TEM.
- L'intérêt des céphamycines reste donc à démontrer, notamment à des **posologies plus élevées** et avec des **durées de traitement plus courtes** pour éviter l'apparition de mutants résistants.
- Cette émergence pourrait être prévenue par l'utilisation combinée d'une céphamycine et du céfépime en cas de sensibilité à ces deux molécules

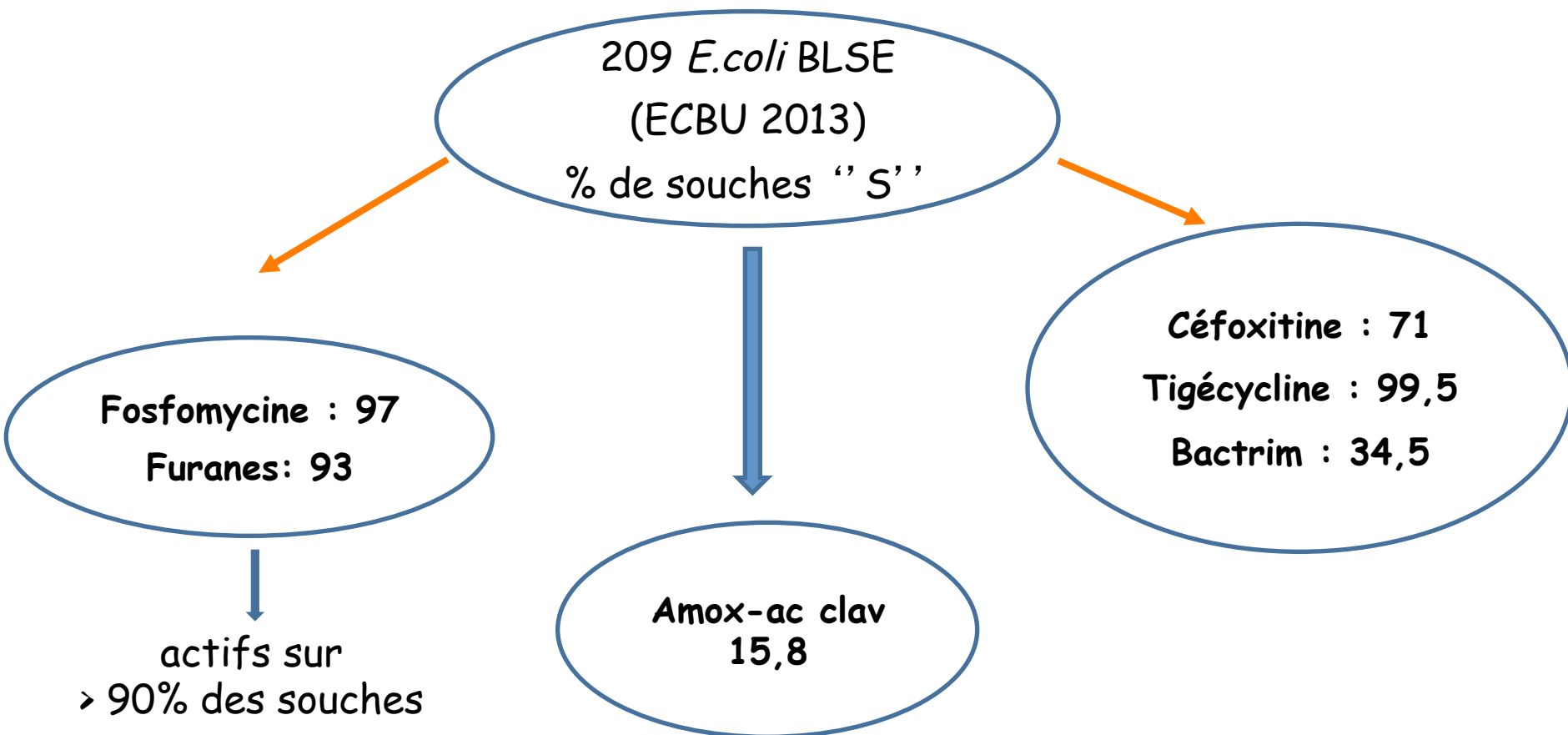


LES AUTRES ALTERNATIVES AUX CARBAPENEMES

Fosfomycine
Pivmécillinam
Témocilline
Nitrofurantoïne
Tigécycline



Alternatives aux C3G et aux carbapénèmes



- % Pivmécillinam -S : 71% de *E. coli* BLSE (Réseau REUSSIR, P346A Brieu et al.)
- % Témocilline-S : 69% EBLSE isolées plvts de dépistage (données CHUN 2013)

Fosfomycine et BLSE

- ❑ Méta-analyse 17 études évaluant succès clinique ou microbiologique
- ❑ 11/17 études \Rightarrow > 90% des 4448 souches d'ESBL 'S' à la fosfomycine
- ❑ 93,8% de succès clinique pour cystite

Falagas. Lancet Infect Dis. 2010

- ❑ Eradication clinique à 1 mois : 26/28 (93%)
- ❑ Pas de données d'éradication bactériologique

Rodriguez-Baño. Arch. Intern. Med. 2008

- ❑ Fosfomycine-trométamol 3g pdt 3j et cystite compliquée à *E. coli* BLSE

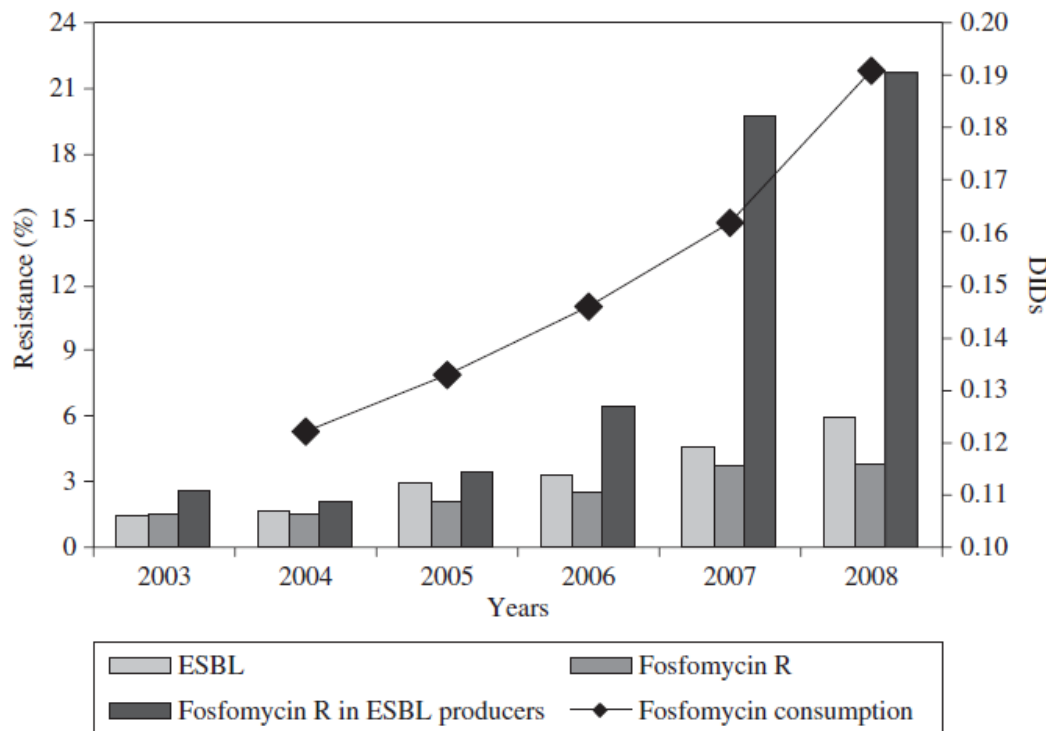
	Eradication (J10-12)	
	clinique	bactériologique
IU simple	16/16	12/16
IU compliquée	30/33	29/36
Total	46/49 (94%)	41/52 (79%)

Pullukcu. Inter J Antimicrob Agents 2007



Fosfomycine

- Reste active sur la plupart des souches d'EBLSE isolées en France
- Concentration élevée dans les urines
- Existe sous forme orale (fosfomycine-trométamol) => alternative intéressante, pour les traitements des cystites à EBLSE en ville.
- !!! Evolution de la résistance à suivre



Pivmecillinam

- β -lactamine anti-BGN, largement utilisée dans les pays nordiques
 - Nombreuses études dans les années 1980s montrant son efficacité et son innocuité dans les cystites, y compris chez la femme enceinte
 - Remboursé : **COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**
Avis
3 avril 2013
- En 2^{ème} ligne dans les futures recos sur les inf urinaires ?

HAS

- 8 patients, IU basses compliquées
- *E. coli* ou *K. pneumoniae* BLSE
- Guérison clinique pour tous les patients
- Guérison microbiologique : 2 patients/8

Efficacy of pivmecillinam for treatment of lower urinary tract infection caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*.



Témocilline

- Pénicilline dérivée de la ticarcilline.
- Active principalement sur les entérobactéries, conserve une grande stabilité par rapport à la plupart des β -lactamases, incluant les BLSE et les HPCase.
- Disponible seulement en Belgique et GB (Negaban[®]), et en France que dans le cadre d'une ATU de cohorte depuis 2006 (traitement des infections à *Burkholderia cepacia* chez les patients atteints de mucoviscidose).
- Etude prévue courant 2014 pour demande d'AMM en France, avec procédure inhabituelle (médicament orphelin)



Temocillin use in England: clinical and microbiological efficacies in infections caused by extended-spectrum and/or derepressed AmpC β -lactamase-producing Enterobacteriaceae

Indran Balakrishnan *J Antimicrob Chemother* 2011; **66**: 2628–2631

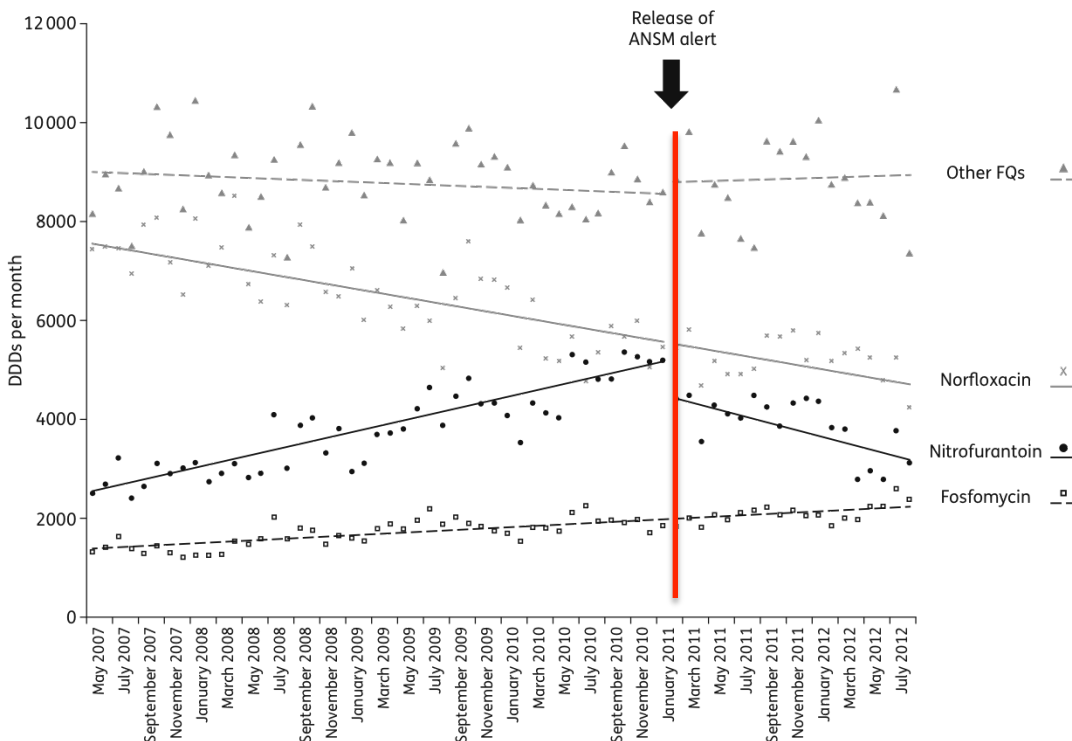
Variable	UTI	BSI	HAP	Total
Clinical cure ^a				
ESBL/dAmpC negative	6/7 (86%)	15/18 (83%)	4/5 (80%)	25/30 (83%)
ESBL/dAmpC positive	26/28 (93%)	19/23 (83%)	2/2 (100%)	47/53 (89%)
Total ^b	38/42 (90%)	35/42 (83%)	6/8 (75%)	79/92 (86%)
Microbiological cure ^a				
ESBL/dAmpC negative	6/7 (86%)	9/11 (82%)	4/5 (80%)	19/23 (83%)
ESBL/dAmpC positive	23/27 (85%)	18/22 (82%)	no data	41/49 (84%)
Total ^b	34/39 (87%)	28/34 (82%)	4/6 (67%)	66/79 (84%)

Taux de guérison clinique et microbiologique élevé



Nitrofurantoïne

- Alternative intéressante pour le traitement des cystites à EBLSE
- Durée de traitement prolongée ne favorisant pas l'observance.
- Restriction d'utilisation par l'ANSM en 2011 limitant son utilisation aux infections urinaires dues à des germes sensibles, en l'absence d'une autre alternative.
- L'application de cette restriction est controversée, notamment en cas de traitement court, car elle conduit à une augmentation de l'utilisation des FQ.



J Antimicrob Chemother
doi:10.1093/jac/dkt328

When the precautionary principle disrupts 3 years of antibiotic stewardship: nitrofurantoin in the treatment of urinary tract infections

C. Slekovec^{1,2}, J. Leroy³, A. Huttner⁴, O. Ruyer⁵, D. Talon^{1,2}, D. Hocquet^{1,2} and X. Bertrand^{1,2*}



Tigécycline

- Glycylcycline, active sur la plupart des souches d'EBLSE
- Bactériostatique, à faible élimination urinaire, les concentrations de tigécycline dans le sérum sont considérées comme insuffisantes pour le traitement des bactériémies.
- Son utilisation doit être réservée aux situations où il n'existe pas d'alternatives, notamment dans les infections à EPC.
- Mise en garde de la FDA :

The screenshot shows the FDA website header with the U.S. Department of Health & Human Services logo and the URL www.hhs.gov. Below the header is the FDA logo and the text "U.S. Food and Drug Administration". There is a search bar with "A-Z Index" and "Search" buttons. A navigation menu includes links for Home, Food, Drugs, Medical Devices, Vaccines, Blood & Biologics, Animal & Veterinary, Cosmetics, Radiation-Emitting Products, and Tobacco Products. Under the "Drugs" section, there are links for Share, Email this Page, Print this page, and Change Font Size. The main content area features a "Drug Safety and Availability" sidebar with links for Drug Alerts and Statements, Importing Prescription Drugs, and Medication Guides. The main text reads: "FDA Drug Safety Communication: Increased risk of death with Tygacil (tigecycline) compared to other antibiotics used to treat similar infections" followed by "Safety Announcement".

Efficacy and safety of tigecycline for the treatment of
Méta-analyse de 14 études : infectious diseases: a meta-analysis

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

*Lancet Infect Dis 2011;
11: 834-44*

Et ne pas oublier...

Les *aminosides*, les *fluoroquinolones* et le *cotrimoxazole* gardent tout leur intérêt dans leurs indications habituelles lorsque les souches d'EBLSE sont sensibles à ces molécules.



	Cystite	Infection sévère	Remarques
Carbapénèmes			Impact écologique
C3G/C4G		Effet inoculum Fortes posologies	Concerne moins de 20% des souches, seulement si CMI adéquates
Amoxicilline-clavulanate		Effet inoculum Fortes posologies	Impact écologique (activité anti-anaérobie)
Pipéracilline-tazobactam		Effet inoculum Fortes posologies	Impact écologique (activité anti-anaérobie)
Céfoxitine		Fortes posologies	Uniquement IV, posologie de 2 g x 3/j
Fosfomycine-trométamol			1 sachet/j pendant 1 ou 3 j
Pivmécillinam			Durée de traitement supérieure à 5 j
Cotrimoxazole			
Nitrofurantoïne			Durée de traitement longue
Tigécycline			A réserver aux EPC
Fluoroquinolones			Impact écologique
Aminosides		En association	

Quelques perspectives malgré tout...

- Contexte de développement : « maladies orphelines »
- DiAzaBiCycloOctanes (DABCOs)
 - NXL 104 : Avibactam
 - MK 7655 : nouvel IBL
- RPX 7009 (nouvel boronate-IBL)
- Plazomicine (aminoglycoside)
- Brilacidine (analogue peptidique)
- Eravacycline (fluorocycline, inhibiteur de synthèse de ribosome)

- Avibactam + ceftazidime
- Avibactam + ceftaroline
- Avibactam + aztréonam
- Tazobactam + ceftolozane
- MK-7655 + imipenem/cilastatin
- RPX 7009 + biapenem

New β -lactam- β -lactamase inhibitor combinations in clinical development



Projet au CHU

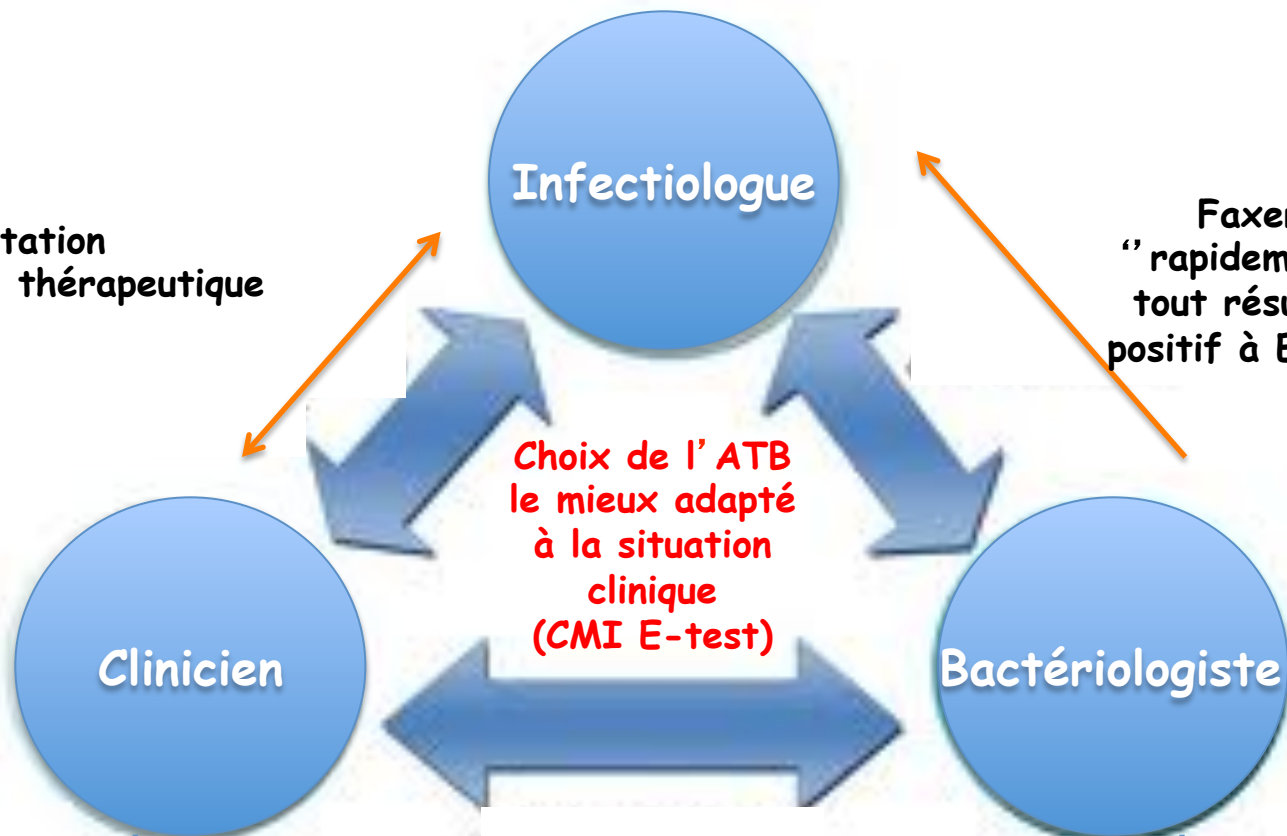




Nouvelle équipe de choc !



- Concertation
- Conseil thérapeutique



Faxer
"rapidement"
tout résultat
positif à EBLSE

Choix de l' ATB
le mieux adapté
à la situation
clinique
(CMI E-test)

Clinicien

Bactériologiste

- Transmission des résultats
- Phénotype "BLSE" clairement mentionné

EOHH
(Transmission croisée)

