



Bactériémie à entérobactéries productrices de BLSE : actualités



Charles CAZANAVE

Service des Maladies Infectieuses et Tropicales – Hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux

CNR des IST bactériennes – CHU de Bordeaux

USC-EA 3671 Infections humaines à mycoplasmes et à chlamydiae – INRA, Univ. Bordeaux



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

NDM-1 — A Cause for Worldwide Concern

Robert C. Moellering, Jr., M.D.

Journal of
Antimicrobial
Chemotherapy

Does broad-spectrum β -lactam resistance due to NDM-1 herald the end of the antibiotic era for treatment of infections caused by Gram-negative bacteria?

Patrice Nordmann^{1*}, Laurent Poirel¹, Mark A. Toleman² and Timothy R. Walsh²



ELSEVIER

Available online at www.sciencedirect.com



Alarming β -lactamase-mediated resistance in multidrug-resistant *Enterobacteriaceae*

Karen Bush

leJDD.fr

- Photo
- Newsletter
- RSS
- Le journal
- Immo neuf
- Immo ancien
- Shopping
- Emploi
- Rencontres
- Programme TV
- Circulation
- Paris sportifs



Recherche sur



17/08/2010 17:35

Doit-on craindre une propagation des bactéries résistantes aux antibiotiques ?

Société | Santé | 11/08/2010 - 17:59

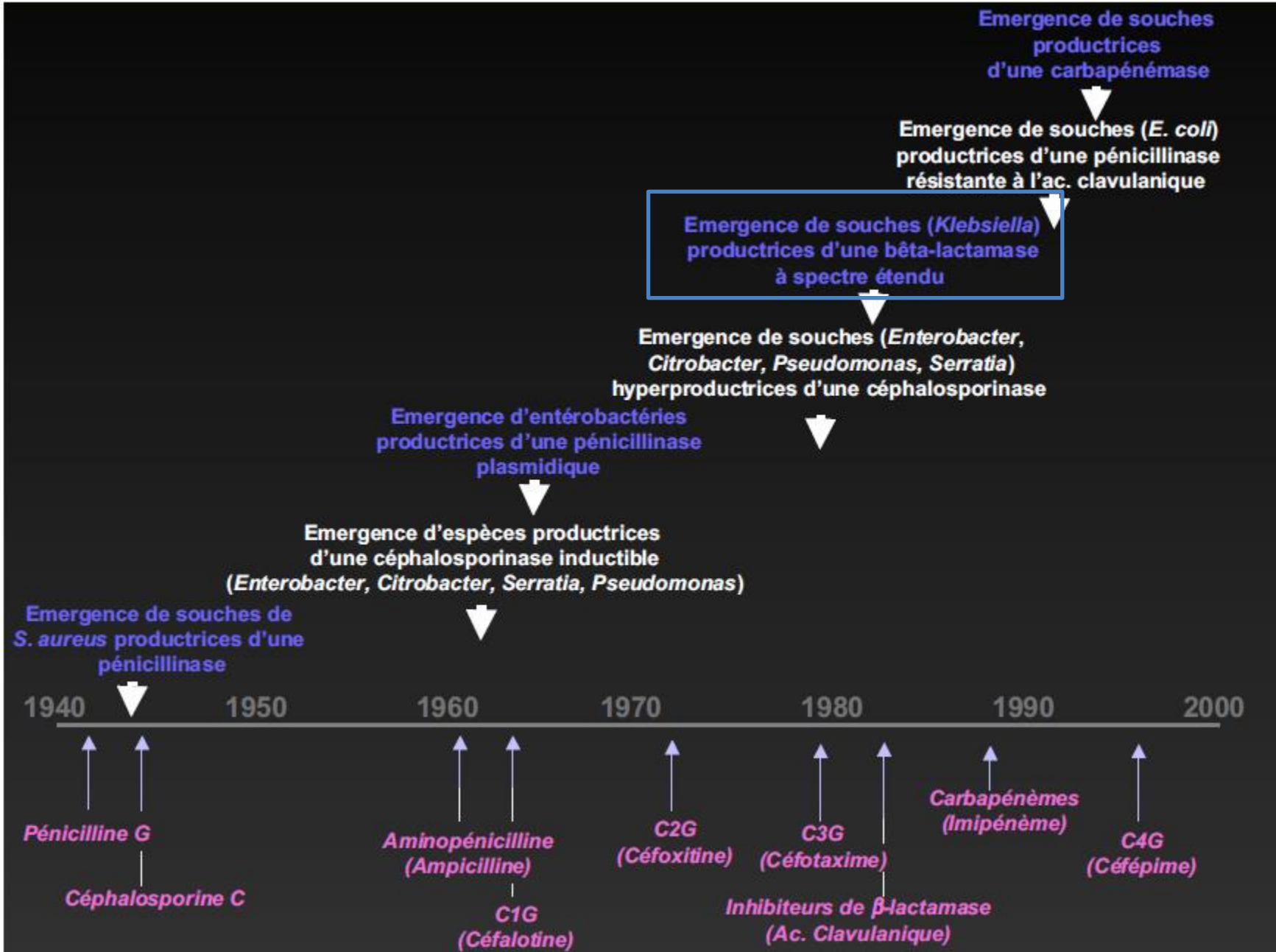
Thématiques

Découverte d'une bactérie ultra résistante aux antibiotiques

Le Monde.fr ÉDITION ABONNÉS

Bactéries résistantes : "Les rapatriés sanitaires seront bientôt testés"

Emergence des β -lactamases ...



PLAN

1- Entérobactéries (EB) ou « *Enterobacterales* »

- . Définition
- . Résistances et classification

2- BLSE

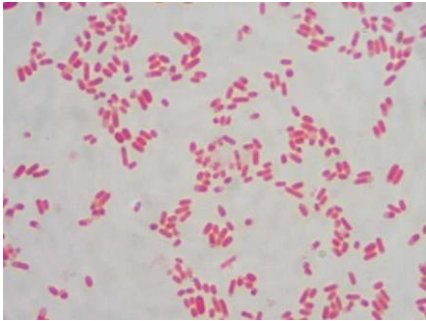
- . Concept de BMR
- . Détection
- . Antibiotiques (AB) actifs

3- Bactériémies à EB BLSE

- . Epidémiologie
- . Principes du traitement – choix des molécules
- . Épargne de pénicillines – essai MERINO
- . « Nouveaux anti Gram- »

EB

Définition *Enterobacterales*



Bacilles à Gram négatif

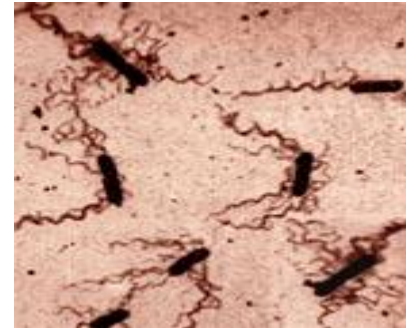
Se cultivent sur milieu ordinaire

Aéro-anaérobies facultatifs

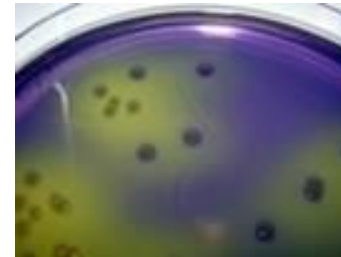
Fermentent le glucose

Réduisent les nitrates en nitrites

Oxydase négative



Mobiles ou immobiles



Sensibilité aux AB des EB

- **Résistance naturelle aux antibiotiques suivants :**
pénicilline G, oxacilline, MLS, acide fusidique, glycopeptides, oxazolidinones
- **Sensibilité naturelle :**
 - β -lactamines,
 - aminosides,
 - quinolones,
 - sulfamides,
 - tétracyclines,
 - chloramphénicol, colistine et fosfomycine

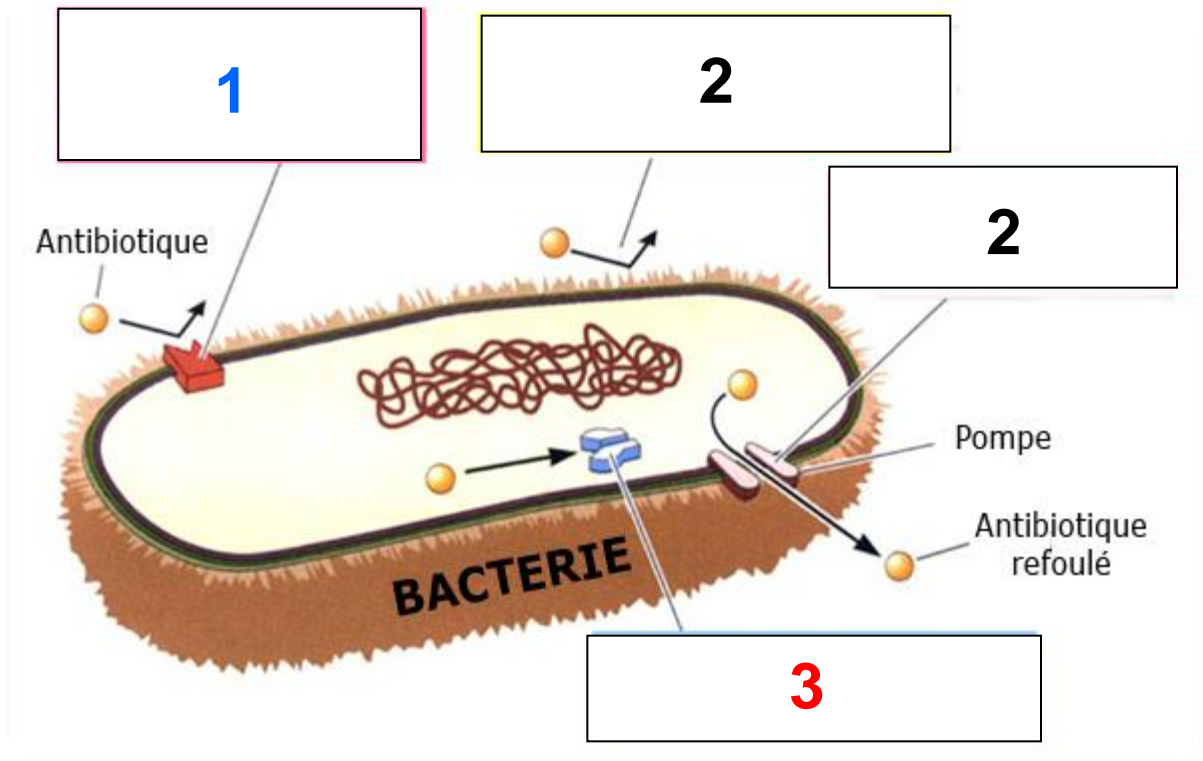
Résistance

3 grands mécanismes de résistance aux AB

1- Modification de la cible

2- Défaut de pénétration

3- Modification enzymatique



Résistance

3 grands mécanismes de résistance aux AB

3- Modification enzymatique

- Pénicillinase

Activité restaurée par IBLA (ac. clavulanique, tazobactam)

- BLSE

Mesures de protection de type contact

- Céphalosporinase

Non sensible aux IBLA

- Carbapénémase

Mesures de protection renforcées +++

Classification des EB en 7 groupes

	AM	AMC	TIC	C1G	C2G
Groupe 0 et 1 sensible <i>E. coli</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Salmonella</i> sp. <i>Shigella</i> sp.	S	S	S	S	S
Groupe 2 P^{ase} BN <i>K. pneumoniae</i> , <i>K. oxytoca</i> , <i>C. diversus</i>	I/R	S	I/R	S	S
Groupe 3 C^{ase} inductible <i>Enterobacter</i> , <i>Serratia</i> , <i>C. freundii</i> , <i>Morganella</i> sp., <i>Proteus</i> sp., <i>Providencia</i> sp., <i>Hafnia alvei</i>	R	R	S	R	S/R*
Groupe 4 P^{ase} + C^{ase} <i>Yersinia</i> spp.	R	R	I/R	R	R
Groupe 5 céfuroximase <i>Proteus vulgaris</i> , <i>Proteus penneri</i>	R	S	I/R	R	R sauf FOX
Groupe 6 BLSE <i>Kluyvera</i> spp.	R	R	R	R	R



***E. coli* sauvage**



***K. pneumoniae* sauvage**

BLSE

Des BMR aux BHR

- **Les BMR = Bactéries Multi-Résistantes**
 - *Staphylococcus aureus* ☞ **SARM** : résistants à la méticilline
Béta-lactamines presque toutes inactives
 - Entérobactéries ☞ **BLSE** (béta-lactamase à spectre élargi)
Touchent pénicillines et C3G

Des BMR aux BHR

- Les BHR = Bactéries Hautement Résistantes émergentes
 - ☞ Risque d'impasse thérapeutique

- Entérobactéries ☞ productrices de carbapénèmases (EPC)
- Entérocoques ☞ résistants aux glycopeptides (ERG)

Mécanisme BLSE

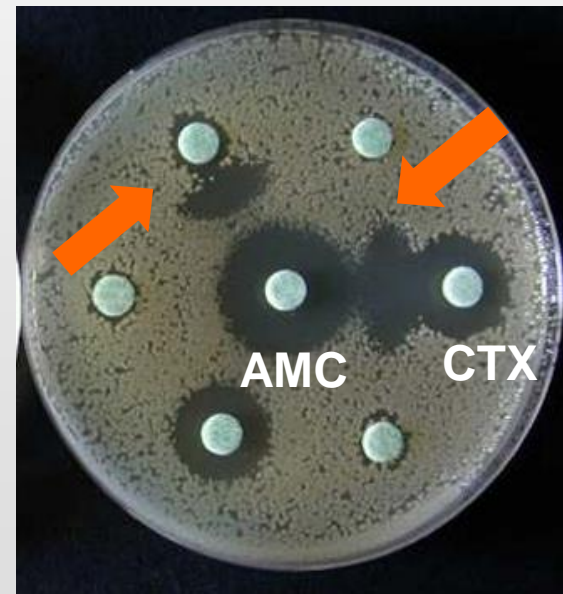
- Béta-lactamase à spectre étendu
- Inactive majorité des pénicillines et des C3
- Carbapénèmes généralement actifs



- Synergie en « bouchon de champagne »

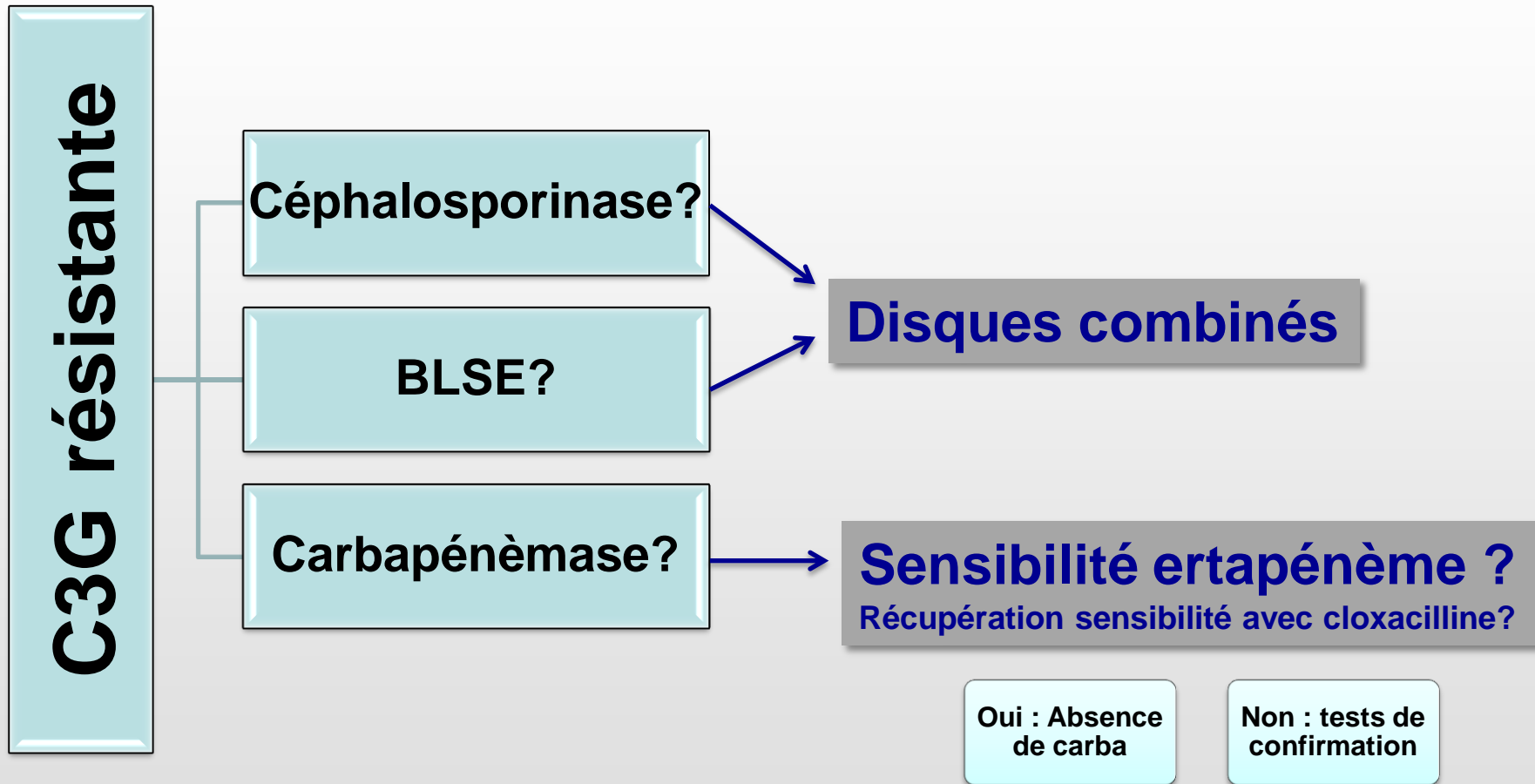
- Diffusion plasmidique, horizontale +++

- A détecter car mesures d'hygiène compl. +++



E.coli BLSE

Conduite à tenir si entérobactérie résistante à une C3G à l'antibiogramme



Détection des EBLSE

Dans écouvillonnage rectal

Ex : Milieu chromID ESBL bioMérieux



Milieu chromogène

(*E.coli* : rose

KES : bleu/vert

Proteae : marron)

+ cefpodoxime

→ Test complémentaire (synergie, disques combinés) pour différencier les BLSE des céphalosporinases déréprimées

AB « classiquement » actifs

- **Pénicillines + IBLA**
- **Céfoxitine** (surtout vrai pour *E. coli*)
- Aminosides (amiklin)
- Tigécycline
- Fosfomycine

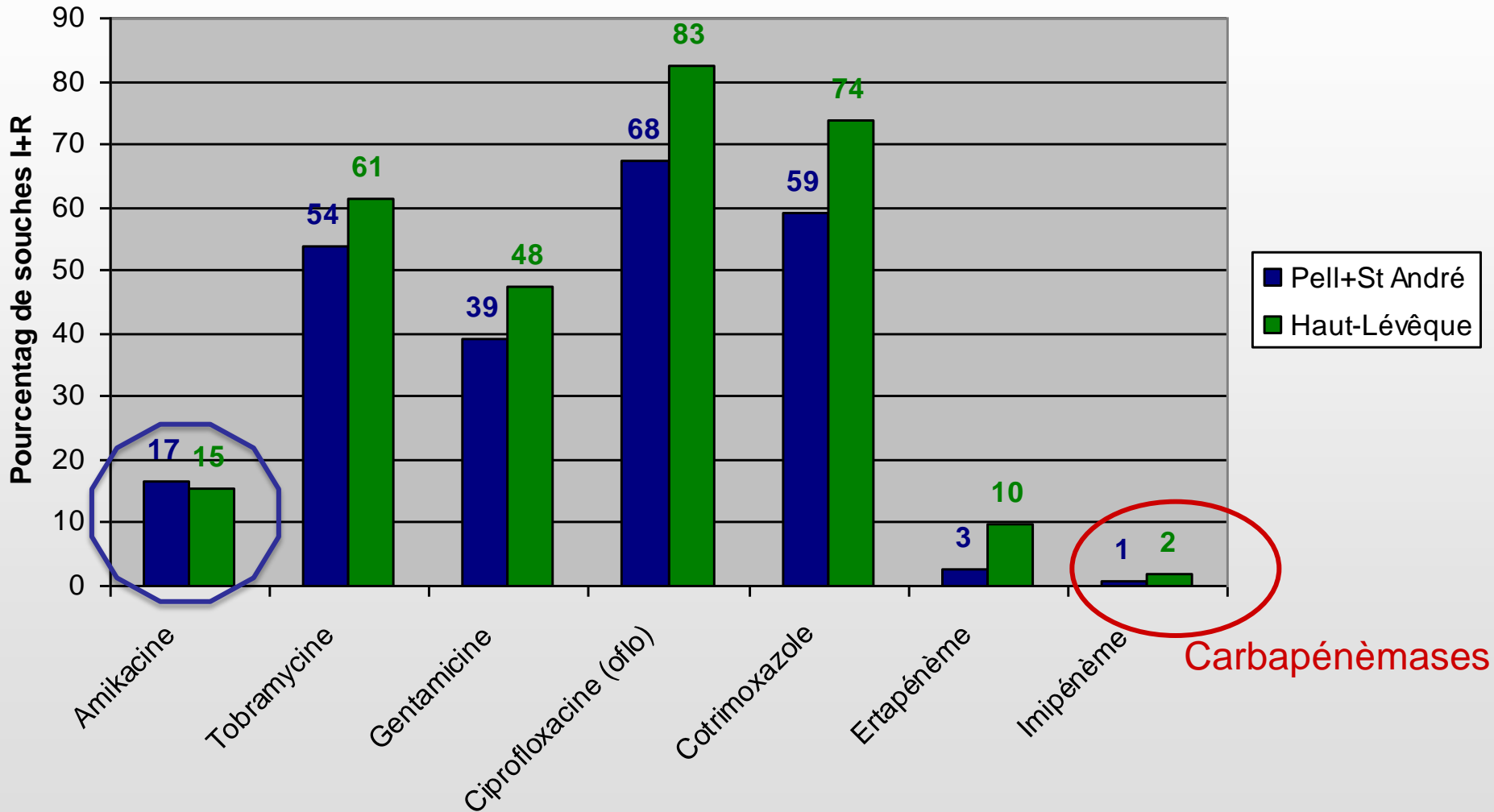
- Carbapénèmes
- Furanes
- Colimycine

Résistances croisées fréquentes

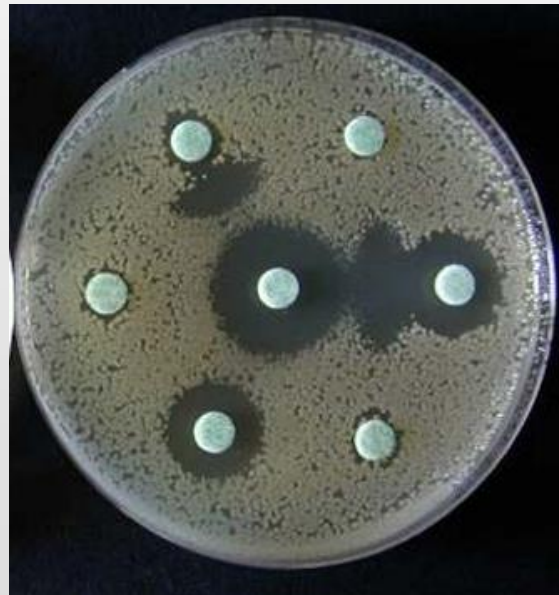
Cotri : 70 %

FQ : 70 %

Résistance des EBLSE aux autres AB en 2012



Exemples d'antibiogrammes



ANTIBIOGRAMME

Germe identifié : *Escherichia coli*
N° d'ordre: 1

Souche - 20°C :
Souche - 80°C (SPNE) :
Souche - 80°C (MYC) :

Quel mécanisme de
R évoquer ?

Antibiotiques	Résultats	Diamètres	Seuils	CMI	seuils CMI
AMPICILLINE	Résistant		16 - 19	>8	4 - 8
AMOXICILLINE + AC.CLAVULANIQUE	Résistant		16 - 21	>8	8 - 8
TICARCILLINE	Résistant		22 - 24	>64	8 - 16
TICARCILLINE + AC.CLAVULANIQUE	Résistant		22 - 24	64	8 - 16
PIPERACILLINE + TAZOBACTAM	Intermédiaire		17 - 21	16	8 - 16
CEFALOTINE	Résistant		12 - 18	>32	16 - 32
CEFOXITINE	SENSIBLE		15 - 22	<=4	8 - 32
CEFOXITINE*	SENSIBLE		15 - 22		8 - 32
CEFIXIME	Résistant		22 - 25	>2	1 - 2
CEFUROXIME	Résistant		22 - 22	>8	8 - 8
CEFTRIAXONE	Résistant		23 - 26	>4	1 - 2
CEFTAZIDIME	Résistant		21 - 26	16	1 - 4
CEFEPIME	Résistant		21 - 24	8	1 - 4
AZTREONAM	Résistant		21 - 27	>16	1 - 8
MECILLINAM	SENSIBLE		22 - 24	2	8 - 8
IMIPENEME	SENSIBLE		17 - 24	0,5	2 - 8
ERTAPENEME	SENSIBLE		26 - 28	<= 0,25	0,5 - 1
MEROPENEME	SENSIBLE		15 - 22	<= 0,25	2 - 8
AMIKACINE	Intermédiaire		15 - 17	4	8 - 16
TOBRAMYCINE	Résistant		16 - 18	>4	2 - 4
GENTAMICINE	SENSIBLE		16 - 18	2	2 - 4
ACIDE NALIDIXIQUE	Résistant		15 - 20	>16	8 - 16
NORFLOXACINE	Résistant		22 - 25	>2	0,5 - 1
LEVOFLOXACINE	Résistant		17 - 20	>2	1 - 2
CIPROFLOXACINE	Résistant		22 - 25	>1	0,5 - 1
TIGECYCLINE	SENSIBLE		19 - 21	0,5	1 - 2
FURANES	SENSIBLE		15 - 15	<=16	64 - 64
COLISTINE	SENSIBLE		15 - 15	<= 0,5	2 - 2
FOSFOMYCINE	SENSIBLE		14 - 14	<=16	32 - 32
TRIMETHOPRIME	Résistant		16 - 20	>4	2 - 4
COTRIMOXAZOLE	Résistant		13 - 16	>4	2 - 4

BLSE

Quel mécanisme de R évoquer ?

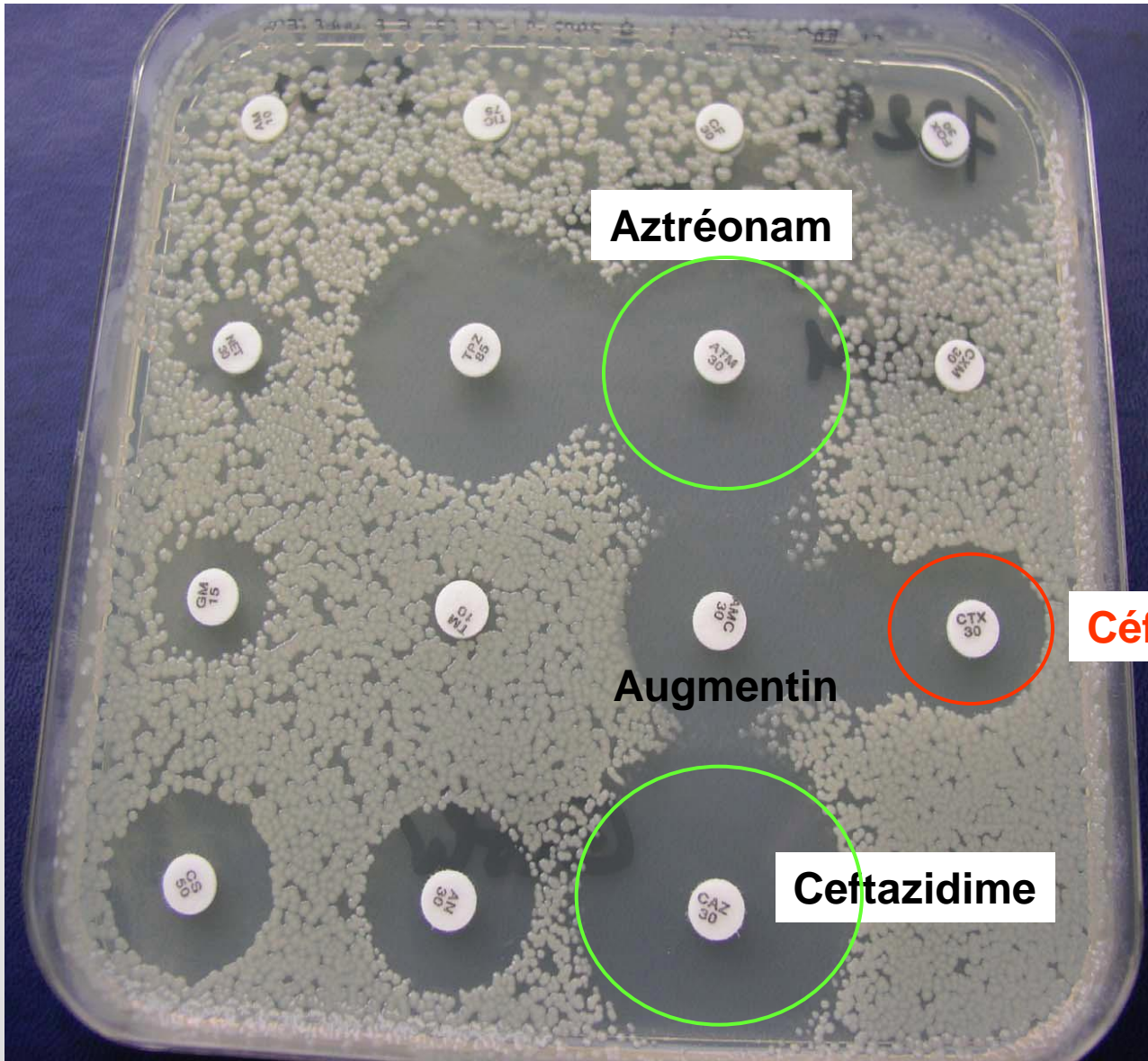
Germe identifié : *Escherichia coli*
N° d'ordre: 1

Souche - 80°C (SPNE) :
Souche - 80°C (MYC) :

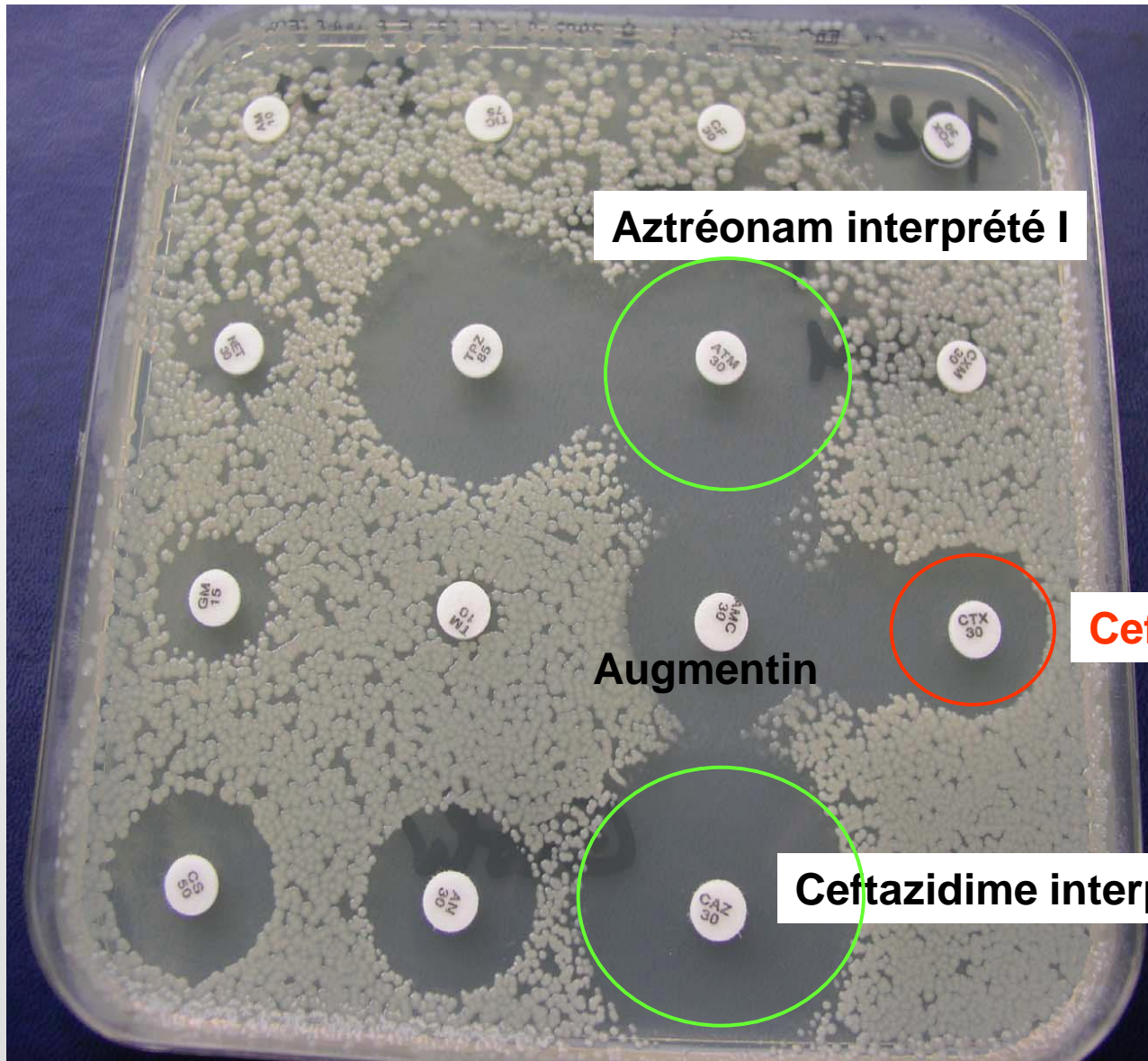
Antibiotiques	Résultats	Diamètres	Seuils	CMI	seuils
AMPICILLINE	Résistant	6	16 - 19	81	4 - 8
AMOXICILLINE + AC.CLAVULANIQUE	SENSIBLE	21	16 - 21	4	8 - 8
TICARCILLINE	Résistant	6	22 - 24	4096	8 - 16
TICARCILLINE + AC.CLAVULANIQUE	SENSIBLE	26	22 - 24	4	8 - 16
PIPERACILLINE + TAZOBACTAM	SENSIBLE	27	17 - 21	3	8 - 16
CEFALOTINE	Résistant	6	12 - 18	64	16 - 32
CEFOXITINE*	SENSIBLE	31	15 - 22	1,4	8 - 32
CEFUROXIME	Résistant	6	22 - 22	>8	8 - 8
CEFIXIME	Résistant	18	22 - 25	5	1 - 2
CEFTRIAXONE	Résistant	14	23 - 26	16	1 - 2
CEFEPIME	SENSIBLE	25	21 - 24	0,63	1 - 4
CEFTAZIDIME	SENSIBLE	23	21 - 26	2	1 - 4
AZTREONAM	SENSIBLE	27	21 - 27	1	1 - 8
IMIPENEME	SENSIBLE	34	17 - 24	0,28	2 - 8
ERTAPENEME	SENSIBLE	37	26 - 28	0,02	0.5 - 1
MEROPENEME	SENSIBLE	38	15 - 22	0,08	2 - 8
GENTAMICINE	SENSIBLE	24	16 - 18	0,25	2 - 4
TOBRAMYCINE	Résistant	12	16 - 18	16	2 - 4
AMIKACINE	Résistant	23	15 - 17	1	8 - 16
TIGECYCLINE	SENSIBLE	24	19 - 21	0,35	1 - 2
DOXYCYCLINE	Résistant	6	17 - 19	362	4 - 8
ACIDE NALIDIXIQUE	Résistant	6	15 - 20	56	8 - 16
NORFLOXACINE	Résistant	6	22 - 25	40	0,5 - 1
CIPROFLOXACINE	Résistant	6	22 - 25	40	0.5 - 1
COTRIMOXAZOLE	Résistant	6	13 - 16	20	2 - 4
NITROFURANTOINE	SENSIBLE	23	15 - 15	< = 64	64 - 64
FOSFOMYCINE	SENSIBLE	25	14 - 14	< = 32	32 - 32

Plus complexe...

Avant 2011 : Lecture interprétative si BLSE



Avant 2011 : Lecture interprétative si BLSE



Aztréonam interprété I

Augmentin

Cefotaxime R

Ceftazidime interprété I

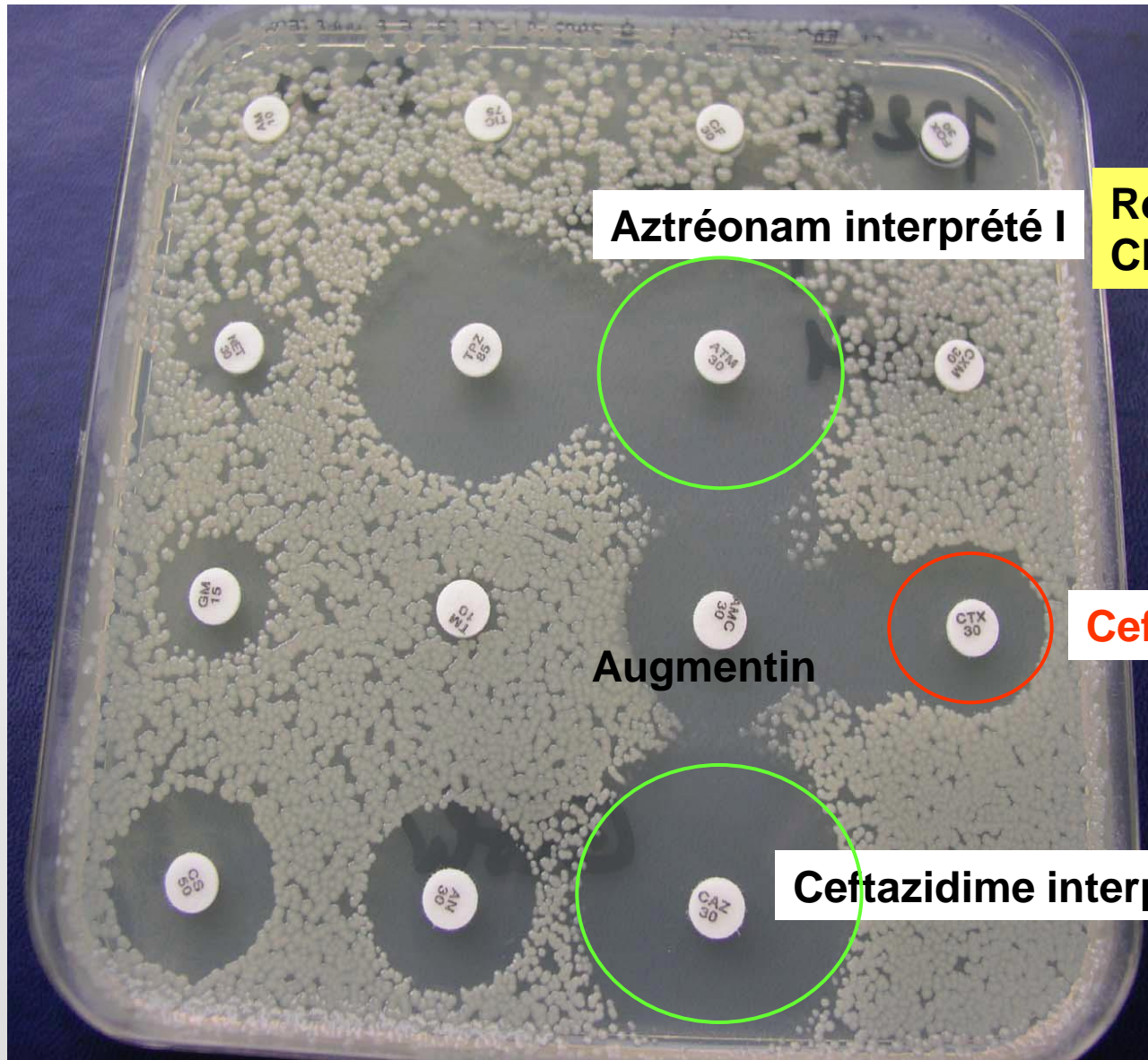
+ Céfépime interprété I

Modifications CA-SFM 2011



- **Arrêt de la lecture interprétative des antibiotiques en cas de BLSE**
- **Pourquoi?**
 - Relevait du principe de précaution
 - Entraîne un excès d'utilisation des carbapénèmes
 - Augmentation massive des BLSE chez *E.coli* et émergence de souches résistantes aux carbapénèmes sous la pression antibiotique
- **Mais... Continuer à détecter et signaler les BLSE**
 - ☞ Surveillance des souches productrices de BLSE
 - ☞ Eviter leur diffusion par **mesures d'hygiène adaptées**

- Conséquences (ex : BLSE)



Aztréonam interprété I

Reste S si diamètre ou CMI « sensible »

Cefotaxime R

Augmentin

Ceftazidime interprété I

Reste S si diamètre ou CMI « sensible »

ANTIBIOGRAMME

Germe identifié : *Klebsiella pneumoniae*
 N° d'ordre: 1

Souche - 20°C 13
 Souche - 80°C (SPNE) :
 Souche - 80°C (MYC) :

Quel mécanisme de
 R évoquer ?
 Que faire de plus ?

Antibiotiques	Résultats	Diamètres	Seuils	CMI	seuils CMI
AMPICILLINE	Résistant	6	16 - 19	81	4 - 8
AMOXICILLINE + AC.CLAVULANIQUE	Résistant	6	16 - 21	32	4 - 8
TICARCILLINE	Résistant	6	22 - 24	4096	8 - 16
TICARCILLINE + AC.CLAVULANIQUE	Résistant	6	22 - 24	4096	8 - 16
PIPERACILLINE + TAZOBACTAM	Résistant	6	17 - 21	108	8 - 16
CEFALOTINE	Résistant	6	12 - 18	128	8 - 32
CEFOXITINE*	Résistant	6	15 - 22	190	8 - 32
CEFUROXIME	Résistant	6	22 - 22	>8	8 - 8
CEFIXIME	Résistant	6	22 - 25	82	1 - 2
CEFTRIAZONE	Résistant	6	23 - 26	102	1 - 2
CEFEPIME	Résistant	6	21 - 24	4096	1 - 4
CEFTAZIDIME	Résistant	6	21 - 26	256	1 - 4
AZTREONAM	Résistant	6	21 - 27	1448	1 - 8
IMIPENEME	S E N S I B L E				
ERTAPENEME	Résistant				
MEROPENEME	S E N S I B L E				
GENTAMICINE	S E N S I B L E				
TOBRAMYCINE	Résistant	6	16 - 18	0,71	2 - 4
AMIKACINE	Résistant	6	16 - 18	128	2 - 4
	Résistant	6	15 - 17	362	8 - 16
TIGECYCLINE	S E N S I B L E				
DOXYCYCLINE	S E N S I B L E				
		25	19 - 21	0,25	1 - 2
		21	17 - 19	2	4 - 8
ACIDE NALIDIXIQUE	Résistant	6	15 - 20	56	8 - 16
NORFLOXACINE	Résistant	17	22 - 25	3	0,5 - 1
CIPROFLOXACINE	Résistant	6	22 - 25	40	0,5 - 1
COTRIMOXAZOLE	Résistant	6	13 - 16	20	2 - 4
NITROFURANTOINE	Résistant	13	15 - 15	>64	64 - 64
FOSFOMYCINE	Résistant	6	14 - 14	>32	32 - 32

ANTIBIOGRAMME

Germe identifié : *Klebsiella pneumoniae*
 N° d'ordre: 1

Souche - 20°C 13
 Souche - 80°C (SPNE) :
 Souche - 80°C (MYC) :

Quel mécanisme de
 R évoquer ?
 CMI pénèmes

Antibiotiques	Résultats	Diamètres	Seuils	CMI	seuils CMI
AMPICILLINE	Résistant	6	16 - 19	81	
AMOXICILLINE + AC.CLAVULANIQUE	Résistant	6	16 - 21	32	
TICARCILLINE	Résistant	6	22 - 24	4096	
TICARCILLINE + AC.CLAVULANIQUE	Résistant	6	22 - 24	4096	
PIPERACILLINE + TAZOBACTAM	Résistant	6	17 - 21	108	
CEFALOTINE	Résistant	6	12 - 18	128	
CEFOXITINE*	Résistant	6	15 - 22	190	
CEFUROXIME	Résistant	6	22 - 22	> 8	
CEFIXIME	Résistant	6	22 - 25	82	1 - 2
CEFTRIAXONE	Résistant	6	23 - 26	102	1 - 2
CEFEPIME	Résistant	6	21 - 24	4096	1 - 4
CEFTAZIDIME	Résistant	6	21 - 26	256	1 - 4
AZTREONAM	Résistant	6	21 - 27	1448	1 - 8
IMIPENEME	S E N S I B L E				
ERTAPENEME	Résistant				
MEROPENEME	S E N S I B L E				
GENTAMICINE	S E N S I B L E				
TOBRAMYCINE	Résistant	6	16 - 18	0,71	2 - 4
AMIKACINE	Résistant	6	15 - 17	128	2 - 4
				362	8 - 16
TIGECYCLINE	S E N S I B L E				
DOXYCYCLINE	S E N S I B L E				
		25	19 - 21	0,25	1 - 2
		21	17 - 19	2	4 - 8
ACIDE NALIDIXIQUE	Résistant	6	15 - 20	56	8 - 16
NORFLOXACINE	Résistant	17	22 - 25	3	0,5 - 1
CIPROFLOXACINE	Résistant	6	22 - 25	40	0,5 - 1
COTRIMOXAZOLE	Résistant	6	13 - 16	20	2 - 4
NITROFURANTOINE	Résistant	13	15 - 15	> 64	64 - 64
FOSFOMYCINE	Résistant	6	14 - 14	> 32	32 - 32
IMIPENEME (CMI)	CMI = 0,75 mg/l		0 - 0	0,75	2 - 8
ERTAPENEME (CMI)	CMI = 16 mg/l		0 - 0	16	0,5 - 1
MEROPENEME (CMI)	CMI = 1 mg/l		0 - 0	1	2 - 8

BLSE
 Avec
 imperméabilité
 erta

Quid des pénicillines + inhibiteurs?

Pénicillines	Concentrations critiques (mg/L) S ≤ R >	Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm) S ≥ R <	Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
<p>Les <i>Entérobacterales</i> productrices de BLSE sont souvent catégorisées «sensibles» aux pénicillines associées aux inhibiteurs de β-lactamases de classe A (acide clavulanique, tazobactam). Si l'utilisation d'une de ces associations est retenue par le clinicien pour traiter une infection due à une <i>Entérobacterales</i> productrice de BLSE, il y a lieu de mesurer la CMI de l'association retenue si l'infection à traiter est autre qu'une infection du tractus urinaire.</p> <p>Catégoriser «intermédiaire» l'isolat clinique catégorisé «sensible» à la pipéracilline alors qu'il est catégorisé «résistant» ou «intermédiaire» à la ticarcilline (EUCAST expert rules v. 2.0, règle 9.3 de grade C). Les β-lactamases hydrolysant la ticarcilline hydrolysent également la pipéracilline, mais la résistance peut être moins évidente si l'expression de la β-lactamase est faible (principalement observée chez <i>Klebsiella</i> spp. et <i>E. coli</i>). Cette règle ne s'applique pas aux associations pénicillines-inhibiteurs de β-lactamases.</p>				

Difficulté le plus souvent à obtenir de « vraies CMI » (pas de E-Test) à ces asso d'AB, elles sont évaluées en milieu liquide (Phenix, Viteck)

Etes vous sûr qu'un traitement par une C3G « S » va être efficace?

👉 Recommandations du CA-SFM 2019 :

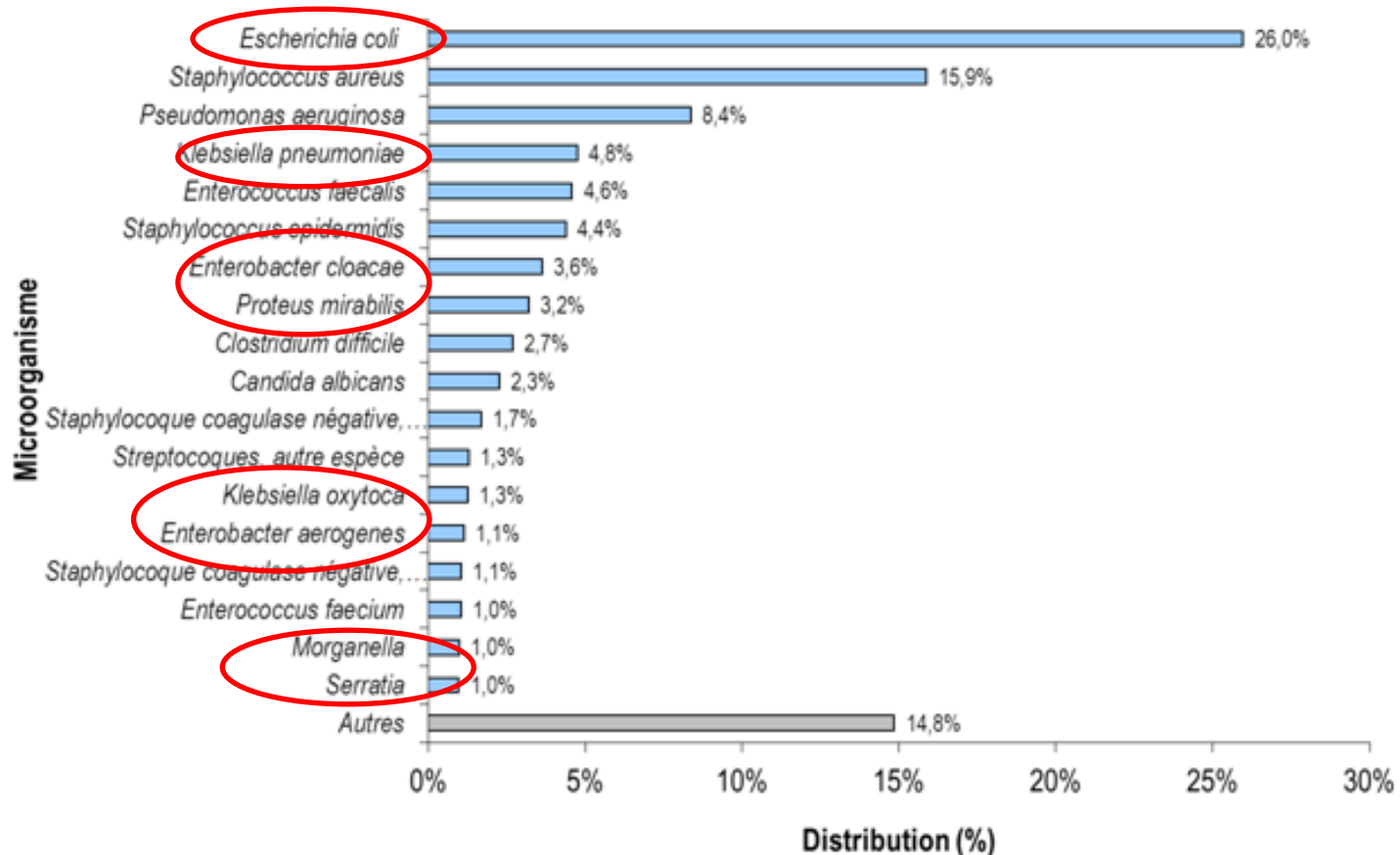
« Les concentrations critiques des C3G ont été définies en sorte que la très grande majorité des isolats cliniques producteurs de mécanismes de résistance importants sur le plan clinique tels que les BLSE et les C^{ases} hyperproduites chez les *Enterobacterales* seront catégorisées «intermédiaires» ou «résistantes» à ces molécules ce qui dispense de tout recours à l'interprétation des résultats pour des raisons thérapeutiques. Certains isolats bactériens qui produisent des BLSE sont catégorisés «sensibles» aux céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} (céfépime) génération et doivent être rapportés comme tels ; la présence d'une BLSE n'interfère pas sur la catégorisation de l'isolat clinique. Cependant, la détection des BLSE reste indispensable pour des objectifs autres que thérapeutiques... »

👉 Suivre l'efficacité du traitement par la C3G +++

Epidémiologie EBLSE

Epidémiologie des IAS

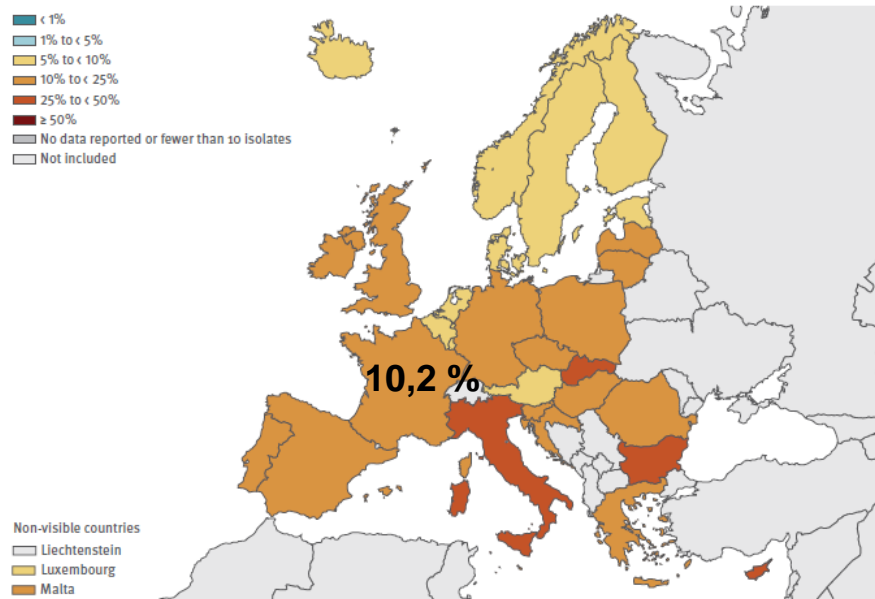
ENP 2012 : Principaux micro-organismes isolés d'IN (N=12 581)



EB C3G I/R en Europe

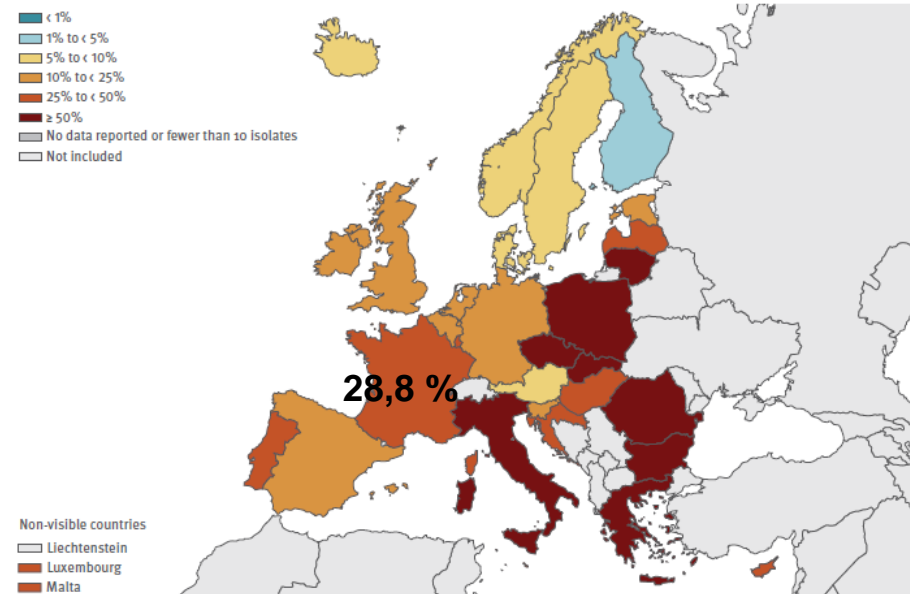
Gradient Nord → Sud

Figure 3.3. *Escherichia coli*. Percentage (%) of Invasive Isolates with resistance to third-generation cephalosporins, country, EU/EEA countries, 2017



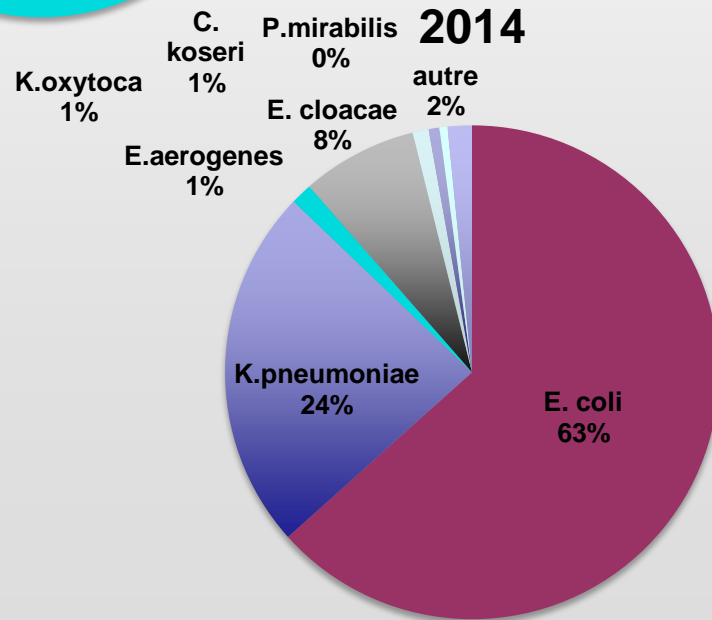
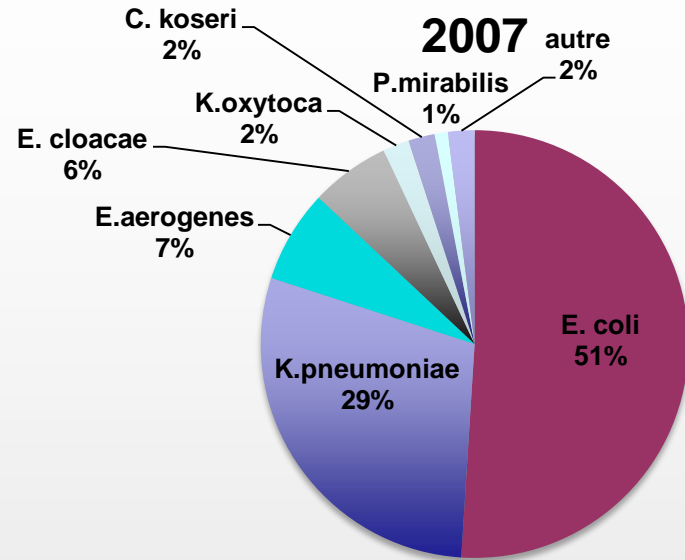
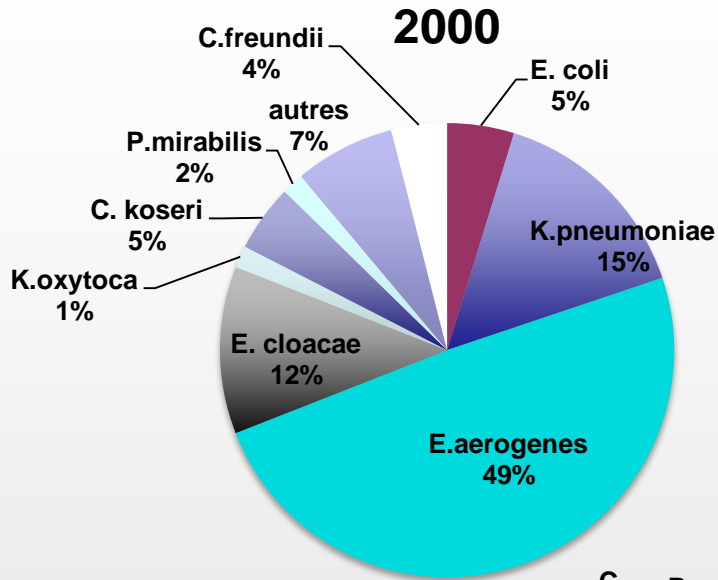
***E.coli* I ou R aux C3G en 2017**

Figure 3.9. *Klebsiella pneumoniae*. Percentage (%) of Invasive Isolates with resistance to third-generation cephalosporins, by country, EU/EEA countries, 2017



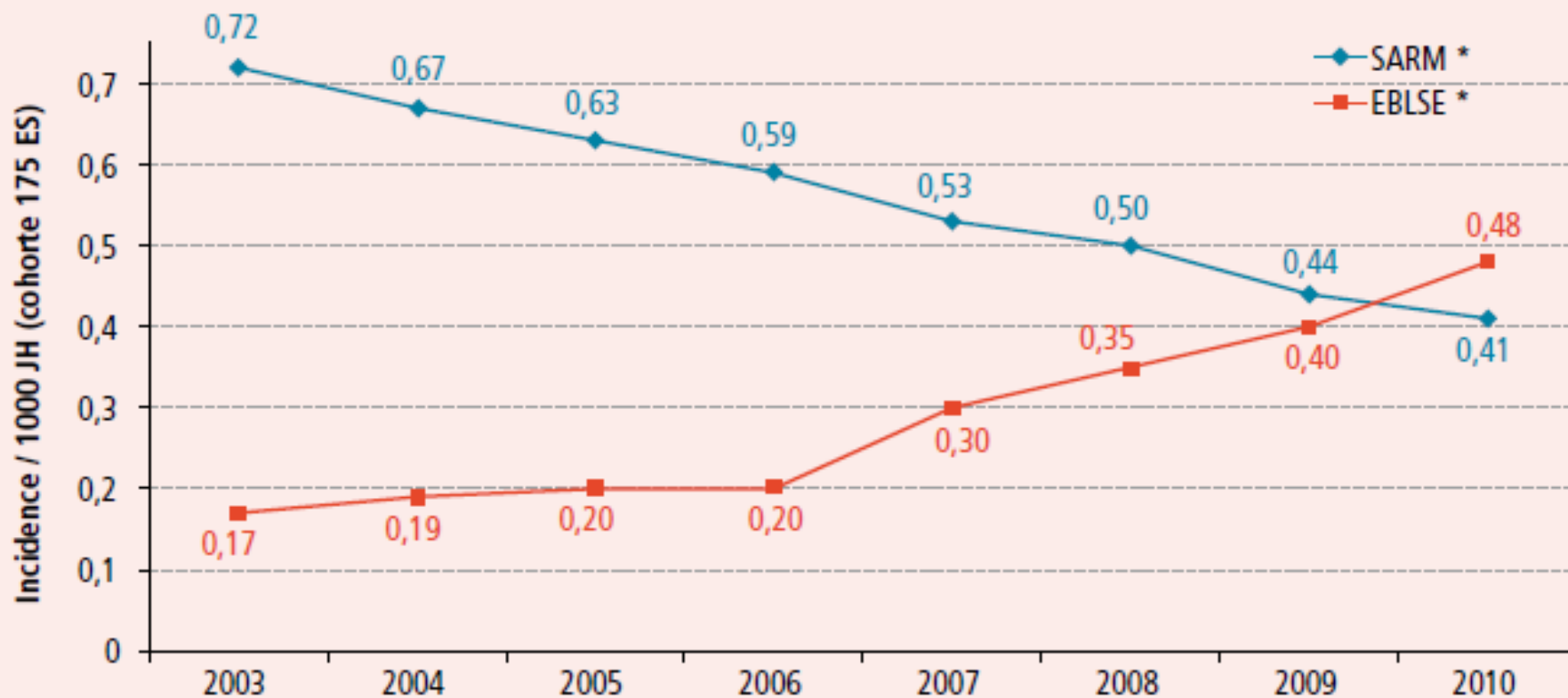
***K.pneumoniae* I ou R aux C3G en 2017**

Répartition des EBLSE selon l'espèce bactérienne à Pellegrin



Evolution des SARM et BLSE en France

Figure 3 Densités d'incidence des SARM et des EBLSE pour 1 000 journées d'hospitalisation (cohorte de 175 établissements) entre 2003 et 2010, France / *Figure 3 Incidence density of MRSA and ESBLE per 1,000 patient-days (175 healthcare facilities cohort) between 2003 and 2010, France*



* $p < 10^{-3}$ (test de régression de Poisson).

Traitement

Contexte

- **En augmentation constante**
- **Bactériémie à *E. coli* BLSE essentiellement**
- Beaucoup d'IAS, mais pas que...

- Beaucoup de portages dépistés, mais rarement en situation pathogène
- En revanche, que faire en cas de sepsis sévère (ou choc) chez un patient porteur ?
- Pas mal de réponses apportées dans les recos sur les IU actualisées en 2017

Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte

Actualisation 2017 des recommandations de 2014

Jeu de diapositives réalisé par le comité des référentiels de
la SPILF

07 février 2018

FDR EBLSE IU graves

FDR d'EBLSE dans les IU avec choc septique à prendre en compte dans les cas suivants :

- antécédent de colonisation/IU à EBLSE < 6 mois
- amox-clav/C2G-C3G/FQ < 6 mois
- voyage en zone d'endémie EBLSE
- hospitalisation < 3 mois
- vie en institution de long séjour

EBLSE et IU

- L'augmentation de la prévalence d'*E. coli* BLSE dans les IU communautaires expose au risque d'une augmentation des prescriptions de pénèmes. **Cette classe d'antibiotiques devant être protégée, il faut privilégier les alternatives.**

- Les antibiotiques actuellement actifs sur les souches de *E. coli* BLSE sont :

~~. fosfomycine trométamol (sensibilité > 98 %)~~

~~. nitrofurantoïne (> 90 %)~~

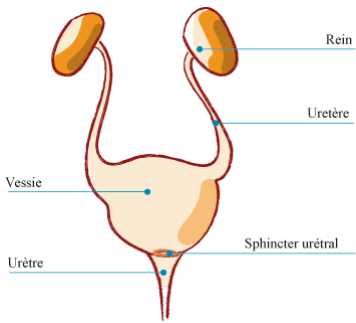
~~. pivmécillinam (70-90 %)~~

. témocilline (60-90 %)

???

. **amikacine et céfoxitine** (non hydrolysée par les BLSE) : > 90 %

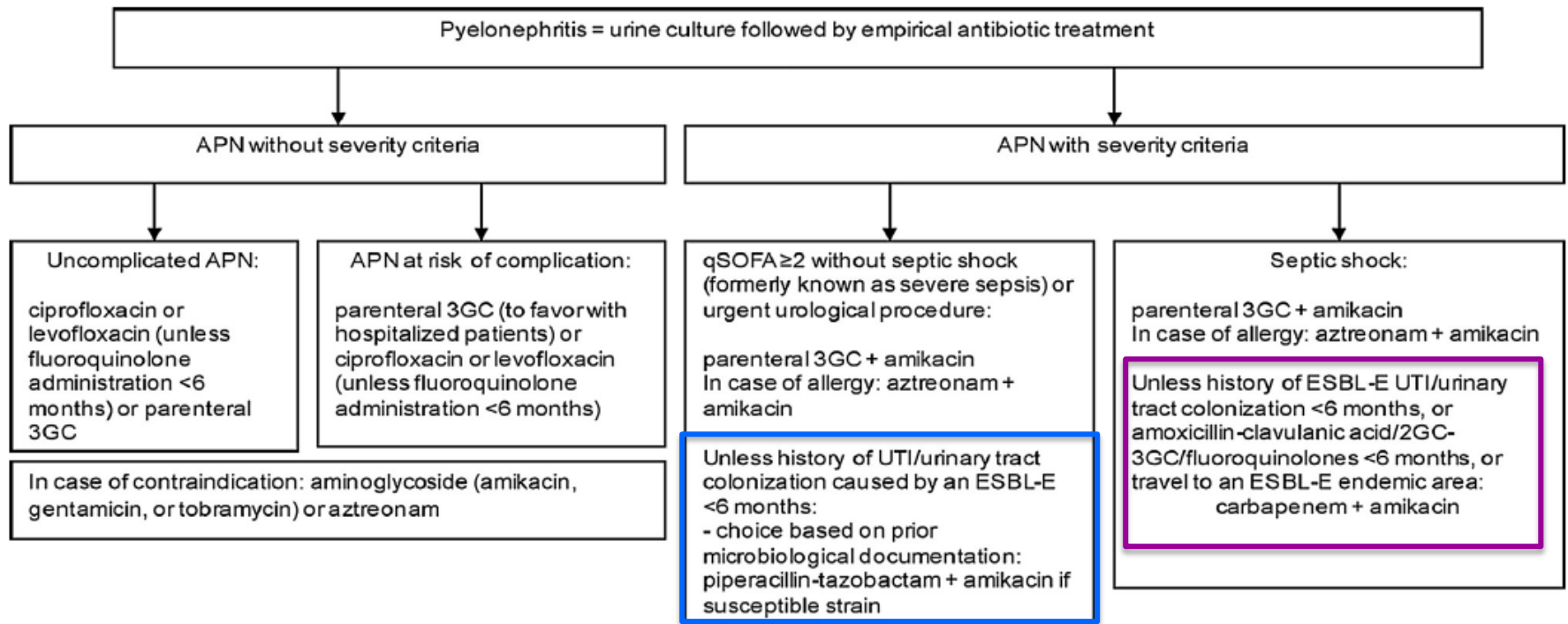
. **pipéracilline-tazobactam** (> 80 %) ?



Place des alternatives AB

- La majeure partie d'entre elles, vieux AB « recyclés »
- Pivmecillinam (SELEXID) : pas dans les bactériémies
- Céfoxitine (prescription hospitalière)
 - . IU à *E. coli*
 - . PHRC national (COLIFOX, hommes et femmes)
- Témocilline (NEGABAN)
 - . Dérivé de la ticarcilline (posologie : au moins 4 g/j)
 - . Spectre étroit sur les entérobactéries
 - . Indications :
 - Pyélo documentée à EBLSE
 - IU masculine (3^{ème} choix)

TTT des PNA selon risque BLSE



Pipé/tazo ou pénèmes, telle est la question ?...

Chris le mouton
Mérinos qui avait
trop de laine...

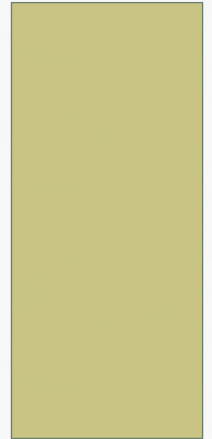


JAMA The Journal of the
American Medical Association

2018

**Effect of Piperacillin-Tazobactam vs Meropenem on 30-Day
Mortality for Patients With *E coli* or *Klebsiella pneumoniae*
Bloodstream Infection and Ceftriaxone Resistance
A Randomized Clinical Trial**

MERINO TRIAL



OBJECTIF PRINCIPAL

- **L'objectif principal de l'étude** : montrer la **non infériorité** d'un traitement par **PIPERACILLINE-TAZOBACTAM** par rapport à un traitement par **MEROPENEM** dans les bactériémies à entérobactéries (*E. coli* et *Klebsiella* spp.) résistantes à la ceftriaxone mais sensibles à PIPERACILLINE-TAZOBACTAM

METHODES

- Etude de Non Infériorité
- ETR multicentrique (x26), internationale (x9), randomiséé, en 2 groupes parallèles :
 - pipéracilline-tazobactam (PIP-TAZ)
 - meropenem
- **En ouvert**
- 02/2014 → 07/2017

METHODE - CRITÈRES D'INCLUSION

- Adultes ≥ 18 ans (ou ≥ 21 ans Singapour)
- ≥ 1 Hémoculture positive à *E. coli* ou *Klebsiella* spp.
 - ➔ Résistance Ceftriaxone/Céfotaxime
 - ➔ Mais sensibilité PIP-TAZ et MEROPENEM
- Inclusion dans les 72 h qui suivent l'hémoculture positive

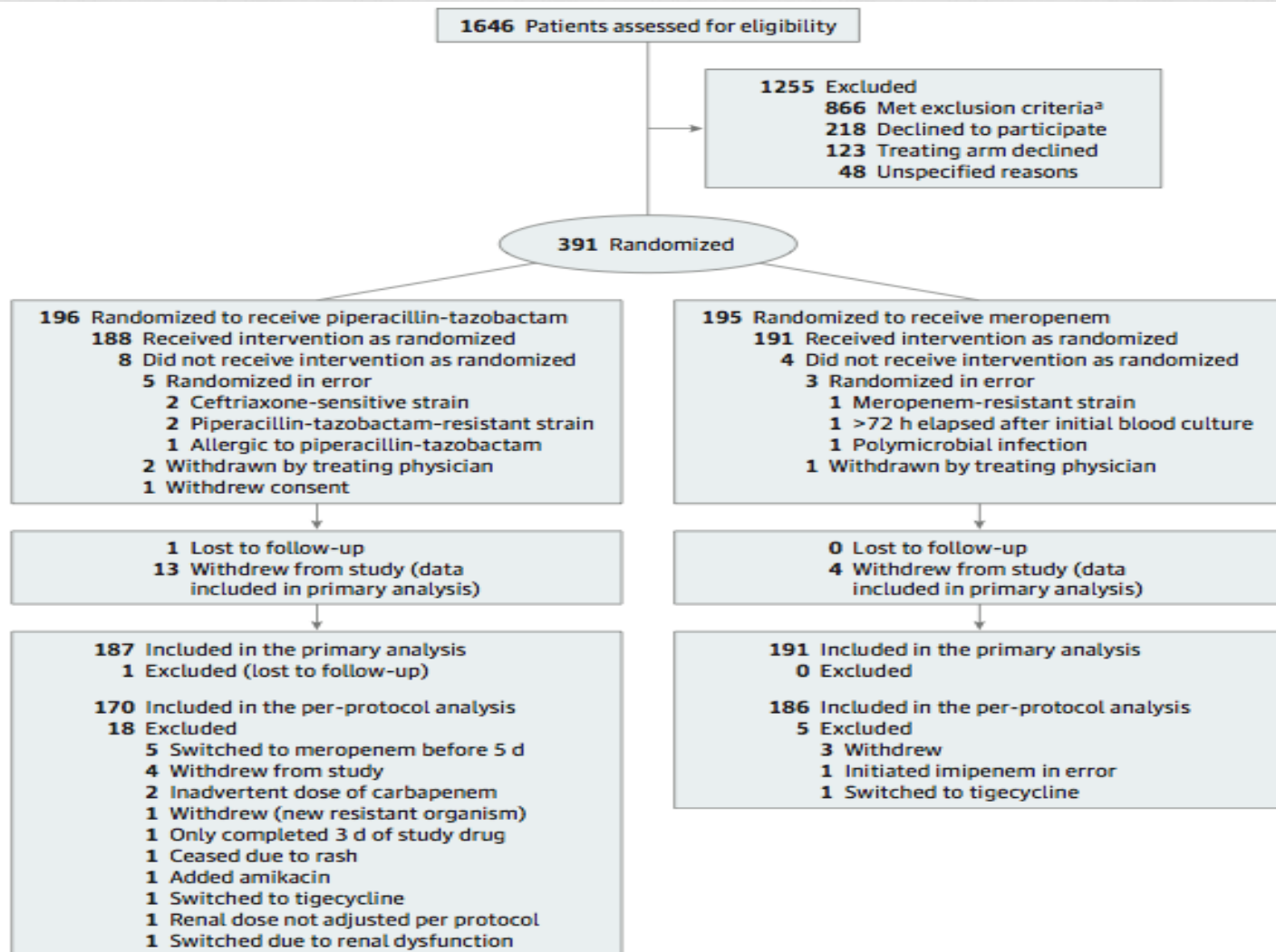
METHODE

CRITÈRE DE JUGEMENT PRINCIPAL

Le critère de jugement principal :

Mortalité toutes causes à 30 jours post-randomisation

RESULTS - POPULATION



RESULTS – POPULATION

Table 1. Baseline Characteristics of Patients in the Primary Analysis Population*

Characteristic	Piperacillin-Tazobactam (n = 188)	Meropenem (n = 191)
Organism		
<i>Escherichia coli</i>	162 (86.2)	166 (86.9)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	26 (13.8)	25 (13.1)
Stratification^b		
E1 (<i>E coli</i> , less severe infection)	159 (84.6)	162 (84.8)
E2 (<i>E coli</i> , more severe infection)	3 (1.6)	3 (1.6)
K1 (<i>K pneumoniae</i> , less severe infection)	23 (12.2)	25 (13.1)
K2 (<i>K pneumoniae</i> , more severe infection)	3 (1.6)	1 (0.5)
Country		
Singapore	72 (38.3)	82 (42.9)
Australia	42 (22.3)	43 (22.5)
New Zealand	10 (5.3)	9 (4.7)
Canada	1 (0.5)	1 (0.5)
South Africa	5 (2.7)	6 (3.1)
Italy	15 (8.0)	10 (5.2)
Turkey	24 (12.8)	22 (11.5)
Lebanon	8 (4.3)	7 (3.7)
Saudi Arabia	11 (5.9)	11 (5.8)
Age, median (IQR), y	70 (55-78)	69 (59-78)
Male	101 (53.7)	97 (50.8)
Acquisition		
Hospital-acquired	52 (27.7)	46 (24.1)
Health care-associated	55 (29.3)	61 (31.9)
Community-associated	81 (43.1)	84 (44.0)

Source of bacteremia

Urinary tract	103 (54.8)	128 (67.0)
Intra-abdominal infection	34 (18.1)	28 (14.7)
Vascular catheter-related infection	3 (1.6)	3 (1.6)
Surgical site infection	8 (4.3)	4 (2.1)
Pneumonia	9 (4.8)	3 (1.6)
Mucositis/neutropenia	12 (6.4)	7 (3.7)
Musculoskeletal	1 (0.5)	0 (0)
Skin and soft tissue	4 (2.1)	1 (0.5)
Other	2 (1.1)	1 (0.5)
Unknown	12 (6.4)	16 (8.4)
Surgery within past 14 d	19 (10.1)	14 (7.3)
ICU admission	13 (7.0)	14 (7.5)
APACHE II Score, mean (SD) ^c	17.9 (6.1)	21.0 (6.9)
Charlson Comorbidity Index score, median (IQR) ^d	2.0 (1.0-4.0)	2.0 (1.0-4.0)
Pitt score, median (IQR) ^e	1.0 (0-2.0)	1.0 (0-2.0)
Immune compromise	51 (27.1)	40 (20.9)
Neutropenia	16 (8.5)	9 (4.7)
Central venous catheter	35 (18.6)	20 (10.5)
Urinary catheter/nephrostomy	51 (27.1)	37 (19.4)
Moderate-severe renal dysfunction ^f	31 (16.5)	30 (15.7)
Diabetes ^f	59 (31.4)	79 (41.4)

RESULTS - POPULATION

Characteristic	Piperacillin-Tazobactam (n = 188)	Meropenem (n = 191)
Liver disease ^f	12 (6.4)	18 (9.4)
qSOFA score $\geq 2^g$	86 (45.7)	77 (40.3)
Weight, mean (SD), kg	67.2 (18.1)	69.3 (19.3)
Empirical antibiotic category		
β -lactam/ β -lactamase inhibitor	38 (20.2)	49 (25.7)
Carbapenem	26 (13.8)	28 (14.7)
Other	124 (66.0)	114 (59.7)
Appropriate empirical antibiotic	126 (67.0)	127 (66.5)
Time to randomization, median (IQR), h	53.6 (44.9-65.6)	52.5 (46.0-63.7)
Time to appropriate antibiotics, median (IQR), h	5.5 (0.4-31.5)	9.6 (0.5-32.1)

RESULTATS

- Interruption de l'étude 07/2017 (analyse intermédiaire à 340 patients)
- Différence significative sur le CJP entre les 2 groupes ($p < 0,004$)
- Non Infériorité impossible à démontrer
- > Arrêt de l'étude pour futilité

RESULTATS

CRITÈRE DE JUGEMENT PRINCIPAL

Table 2. Primary Analysis and Subgroup Analyses

	30-d Mortality, No./Total No. (%)		Risk Difference, % (1-Sided 97.5% CI) ^a	P Value for Noninferiority
	Piperacillin-Tazobactam	Meropenem		
Primary analysis	23/187 (12.3)	7/191 (3.7)	8.6 (−∞ to 14.5)	.90
Per-protocol analysis	18/170 (10.6)	7/186 (3.8)	6.8 (−∞ to 12.8)	.76
Subgroup analyses ^b				P Value for Interaction
OECD country income				
Middle income	8/37 (21.6)	1/35 (2.9)	18.8 (−∞ to 35.0)	.31
High income	15/150 (10.0)	6/156 (3.9)	6.2 (−∞ to 12.5)	
Pitt score				
≥4	5/18 (27.8)	0/9	27.8 (−∞ to 51.3)	.99
<4	18/169 (10.7)	7/182 (3.9)	6.8 (−∞ to 12.8)	
Infecting species				
<i>E coli</i>	17/161 (10.6)	7/166 (4.2)	6.3 (−∞ to 12.6)	.99
<i>K pneumoniae</i>	6/26 (23.1)	0/25	23.1 (−∞ to 42.3)	
Infection				
HAI	18/107 (16.8)	4/107 (3.7)	13.1 (−∞ to 21.8)	.26
Non-HAI	5/80 (6.3)	3/84 (3.6)	2.7 (−∞ to 10.7)	
Appropriate empirical antibiotic therapy				
Appropriate	18/126 (14.3)	5/127 (3.9)	10.3 (−∞ to 18.0)	.70
Inappropriate	5/61 (8.2)	2/64 (3.1)	5.1 (−∞ to 15.2)	
UT vs non-UT source				
UT	7/102 (6.9)	4/128 (3.1)	3.7 (−∞ to 10.7)	.44
Non-UT	16/85 (18.8)	3/63 (4.8)	14.1 (−∞ to 24.5)	
Immune compromise ^c				
Present	10/51 (19.6)	1/40 (2.5)	17.1 (−∞ to 30.5)	.27
Absent	13/136 (9.6)	6/151 (4.0)	5.6 (−∞ to 12.2)	

RESULTATS

CRITÈRE DE JUGEMENT PRINCIPAL

Table 2. Primary Analysis and Subgroup Analyses

	30-d Mortality, No./Total No. (%)		Risk Difference, % (1-Sided 97.5% CI) ^a	P Value for Noninferiority
	Piperacillin-Tazobactam	Meropenem		
Primary analysis	23/187 (12.3)	7/191 (3.7)	8.6 (−∞ to 14.5)	.90
Per-protocol analysis	18/170 (10.6)	7/186 (3.8)	6.8 (−∞ to 12.8)	.76
Subgroup analyses ^b				P Value for Interaction
OECD country income				
Middle income	8/37 (21.6)	1/35 (2.9)	18.8 (−∞ to 35.0)	.31
High income	15/150 (10.0)	6/156 (3.9)	6.2 (−∞ to 12.5)	
Pitt score				
≥4	5/18 (27.8)	0/9	27.8 (−∞ to 51.3)	.99
<4	18/169 (10.7)	7/182 (3.9)	6.8 (−∞ to 12.8)	
Infecting species				
<i>E coli</i>	17/161 (10.6)	7/166 (4.2)	6.3 (−∞ to 12.6)	.99
<i>K pneumoniae</i>	6/26 (23.1)	0/25	23.1 (−∞ to 42.3)	
Infection				
HAI	18/107 (16.8)	4/107 (3.7)	13.1 (−∞ to 21.8)	.26
Non-HAI	5/80 (6.3)	3/84 (3.6)	2.7 (−∞ to 10.7)	
Appropriate empirical antibiotic therapy				
Appropriate	18/126 (14.3)	5/127 (3.9)	10.3 (−∞ to 18.0)	.70
Inappropriate	5/61 (8.2)	2/64 (3.1)	5.1 (−∞ to 15.2)	
UT vs non-UT source				
UT	7/102 (6.9)	4/128 (3.1)	3.7 (−∞ to 10.7)	.44
Non-UT	16/85 (18.8)	3/63 (4.8)	14.1 (−∞ to 24.5)	
Immune compromise ^c				
Present	10/51 (19.6)	1/40 (2.5)	17.1 (−∞ to 30.5)	.27
Absent	13/136 (9.6)	6/151 (4.0)	5.6 (−∞ to 12.2)	

RESULTATS

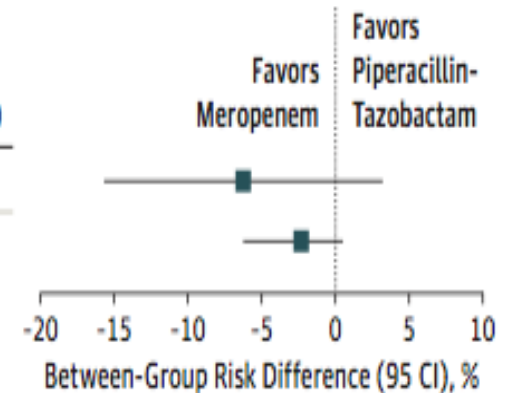
CRITÈRE DE JUGEMENT PRINCIPAL

Table 2. Primary Analysis and Subgroup Analyses

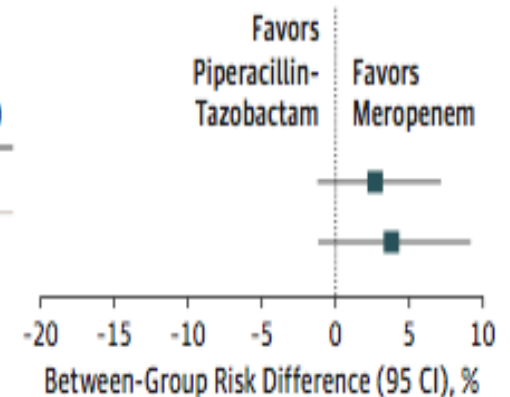
	30-d Mortality, No./Total No. (%)		Risk Difference, % (1-Sided 97.5% CI) ^a	P Value for Noninferiority
	Piperacillin-Tazobactam	Meropenem		
Primary analysis	23/187 (12.3)	7/191 (3.7)	8.6 (−∞ to 14.5)	.90
Per-protocol analysis	18/170 (10.6)	7/186 (3.8)	6.8 (−∞ to 12.8)	.76
Subgroup analyses ^b				P Value for Interaction
OECD country income				
Middle income	8/37 (21.6)	1/35 (2.9)	18.8 (−∞ to 35.0)	.31
High income	15/150 (10.0)	6/156 (3.9)	6.2 (−∞ to 12.5)	
Pitt score				
≥4	5/18 (27.8)	0/9	27.8 (−∞ to 51.3)	.99
<4	18/169 (10.7)	7/182 (3.9)	6.8 (−∞ to 12.8)	
Infecting species				
<i>E coli</i>	17/161 (10.6)	7/166 (4.2)	6.3 (−∞ to 12.6)	.99
<i>K pneumoniae</i>	6/26 (23.1)	0/25	23.1 (−∞ to 42.3)	
Infection				
HAI	18/107 (16.8)	4/107 (3.7)	13.1 (−∞ to 21.8)	.26
Non-HAI	5/80 (6.3)	3/84 (3.6)	2.7 (−∞ to 10.7)	
Appropriate empirical antibiotic therapy				
Appropriate	18/126 (14.3)	5/127 (3.9)	10.3 (−∞ to 18.0)	.70
Inappropriate	5/61 (8.2)	2/64 (3.1)	5.1 (−∞ to 15.2)	
UT vs non-UT source				
UT	7/102 (6.9)	4/128 (3.1)	3.7 (−∞ to 10.7)	.44
Non-UT	16/85 (18.8)	3/63 (4.8)	14.1 (−∞ to 24.5)	
Immune compromise ^c				
Present	10/51 (19.6)	1/40 (2.5)	17.1 (−∞ to 30.5)	.27
Absent	13/136 (9.6)	6/151 (4.0)	5.6 (−∞ to 12.2)	

RESULTATS – CRITÈRES SECONDAIRES

Measure of Success	Patients Meeting End Point, No./Total No. (%)		Between-Group Difference (95% CI)
	Piperacillin- Tazobactam	Meropenem	
Clinical and microbiological success at day 4 ^a	121/177 (68.4)	138/185 (74.6)	-6.2 (-15.5 to 3.1)
Microbiological success at day 4	169/174 (97.1)	184/185 (99.5)	-2.3 (-6.1 to 0.4)



Measure of Failure	Patients Meeting End Point, No./Total No. (%)		Between-Group Difference (95% CI)
	Piperacillin- Tazobactam	Meropenem	
Microbiological relapse	9/187 (4.8)	4/191 (2.1)	2.7 (-1.1 to 7.1)
Secondary infection with multiresistant organism or <i>Clostridium difficile</i>	15/187 (8.0) ^b	8/191 (4.2) ^c	3.8 (-1.1 to 9.1)



CONCLUSION

In patients with *E coli* or *K pneumoniae* bloodstream infection and ceftriaxone resistance, **noninferiority** of piperacillin-tazobactam for the primary outcome of 30-day mortality **could not be demonstrated** when compared with meropenem. The overall mortality in this study (7.9%) was lower

Beaucoup de controverses suite à cette étude dont la méthodologie et le design sont par beaucoup d'infectiologues / réanimateurs français remis en question...

Nouveaux AB anti Gram-

Ceftolozane / tazobactam

Le point de vue de la HAS (03/16)

- **SMR** : important
- **ASMR** : ZERBAXA[®] n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V), car :
 - Documentation insuffisante de l'efficacité clinique dans les IU à risque de complication
 - Dans les infections I-A compliquées, sévères et/ou dues à des BMR

Ceftolozane-tazobactam compared with levofloxacin in the treatment of complicated urinary-tract infections, including pyelonephritis: a randomised, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cUTI)



Lancet 2015; 385: 1949-56

Florian M Wagenlehner, Obiamiwe Umeh, Judith Steenbergen, Guojun Yuan, Rabih O Darouiche

- **Définition IU à risque de complication**
 - IU + au moins des critères suivants
 - ♂ avec RU
 - KT urinaire
 - Uropathie obstructive ou anomalie fonctionnelle et/ou anatomique de l'arbre urinaire
- **Faiblesses démographiques**

	Ceftolozane-tazobactam (n=398)	Levofloxacin (n=402)
Male	105 (26.4%)	103 (25.6%)
White ethnic origin	340 (85.4%)	346 (86.1%)
Age (years)	49.1 (19.7)	48.1 (20.2)
Age ≥65 years	100 (25.1%)	99 (24.6%)
Body-mass index (kg/m ²)	25.5 (5.8)	26.1 (5.6)
Baseline creatinine clearance (mL/s per m ²)		
Normal (≥1.3)	247 (62.1%)	274 (68.2%)
Mild renal impairment (>0.8 to <1.3)	116 (29.1%)	100 (24.9%)
Moderate renal impairment (≥0.5 to ≤0.8)	31 (7.8%)	27 (6.7%)
Severe renal impairment (<0.5)	3 (0.8%)	1 (0.2%)
Primary diagnosis		
Pyelonephritis	328 (82.4%)	328 (81.6%)
cLUTI	70 (17.6%)	74 (18.4%)
Antibiotics within 14 days before first dose*	14 (3.5%)	6 (1.5%)
Urinary catheter†	11 (2.8%)	10 (2.5%)
Bacteraemia	29 (7.3%)	33 (8.2%)
Diabetes	42 (10.6%)	40 (10.0%)
Hypertension	125 (31.4%)	119 (29.6%)

Data are number (%) or mean (SD). cLUTI=complicated lower-urinary-tract infections. *No antibiotics were permitted within 48 h before baseline urine culture. †Urinary catheter was removed before end of treatment in all but three patients in the ceftolozane-tazobactam group and one patient in the levofloxacin group.

Table 1: Demographic and clinical baseline characteristics in the microbiological modified intention-to-treat population

Ceftolozane-tazobactam compared with levofloxacin in the treatment of complicated urinary-tract infections, including pyelonephritis: a randomised, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cUTI)



Lancet 2015; 385: 1949-56

Florian M Wagenlehner, Obiamiwe Umeh, Judith Steenbergen, Guojun Yuan, Rabih O Darouiche

- **Faiblesses microbiologiques**
 - *P. aeruginosa* : 3 %
 - Isolats lévoflo-R : 212/800 (1/4 des patients)
 - EBLSE : 118/800

 - **Focus BGN**
 - 20/731 : cefto/tazo-R (3 %)
 - 214/731 : lévoflo-R (27 %)

	Number of patients with a specific baseline pathogen/total number with baseline pathogens (%)		Percentage difference (95% CI)
	Ceftolozane-tazobactam	Levofloxacin	
Gram-negative aerobes			
All	287/323 (88.9%)	263/340 (77.4%)	11.5 (5.8 to 17.1)
<i>Enterobacteriaceae</i> spp	281/316 (88.9%)	255/327 (78.0%)	10.9 (5.2 to 16.6)
<i>Escherichia coli</i>	237/262 (90.5%)	226/284 (79.6%)	10.9 (4.9 to 16.8)
ESBL producers	27/36 (75.0%)	18/36 (50.0%)	NA
CTX-M-14/15*	20/27 (74.1%)	13/25 (52.0%)	NA
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	21/25 (84.0%)	14/23 (60.9%)	23.1 (-2.1 to 45.4)
ESBL producers	7/10 (70.0%)	2/7 (28.6%)	NA
CTX-M-15*	5/8 (62.5%)	1/4 (25.0%)	NA
<i>Proteus mirabilis</i>	10/10 (100.0%)	8/11 (72.7%)	27.3 (-5.6 to 56.6)
<i>Enterobacter cloacae</i>	2/6 (33.3%)	6/7 (85.7%)	-52.4 (-78.8 to -0.3)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6/7 (85.7%)	7/12 (58.3%)	27.4 (-15.9 to 56.3)
Gram-positive aerobes			
All	8/21 (38.1%)	16/20 (80.0%)	-41.9 (-63.0 to -11.8)
<i>Enterococcus faecalis</i>	5/16 (31.3%)	12/16 (75.0%)	-43.8 (-66.4 to -9.2)
<i>Enterococcus faecium</i>	1/2 (50.0%)	3/3 (100.0%)	-50.0 (-90.6 to 19.3)
<i>Staphylococcus aureus</i>	3/4 (75.0%)	1/1 (100.0%)	-25.0 (-69.9 to 56.9)

ESBL=extended-spectrum β -lactamases. NA=not applicable, as CIs were not calculated. *Belong to a subset of extended-spectrum β -lactamase-producing pathogens.

Table 2: Microbiological eradication at the test-of-cure visit by baseline pathogen in the per-protocol population

R naturelle entérocoques et de certaines bactéries anaérobies (notamment *Clostridia*)

Ceftolozane-tazobactam compared with levofloxacin in the treatment of complicated urinary-tract infections, including pyelonephritis: a randomised, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cUTI)



Lancet 2015; 385: 1949-56

Florian M Wagenlehner, Obiamiwe Umeh, Judith Steenbergen, Guojun Yuan, Rabih O Darouiche

• Efficacité clinique par sous-groupes

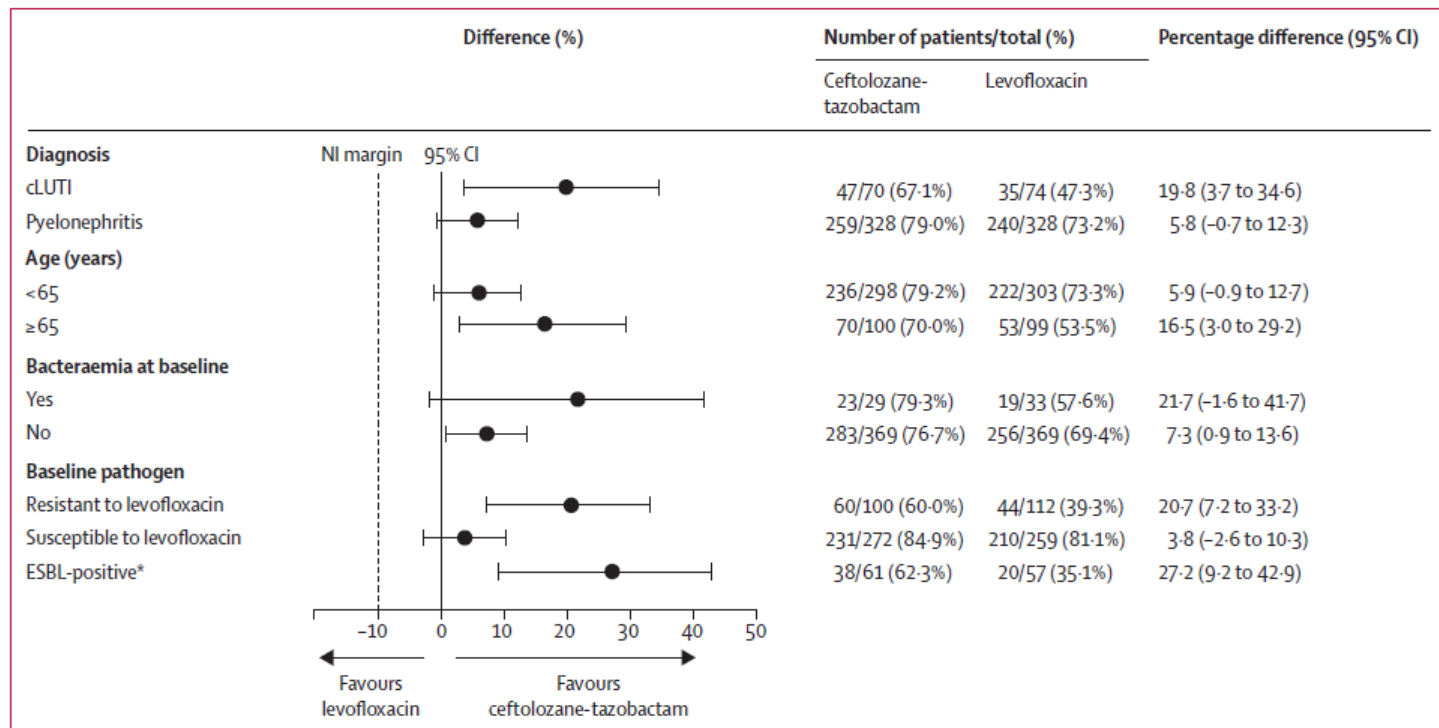


Figure 3: Composite cure at test-of-cure visit, by subgroup, in the microbiological modified intention-to-treat population
 NI=non-inferiority. cLUTI=complicated lower-urinary-tract infection. ESBL=extended-spectrum β -lactamase. *Includes isolates of *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, and *Serratia marcescens*.

Le point de vue du clinicien

- AB intéressant surtout grâce à son activité sur le pyo
- 2 études de phase III bien menées
- A positionner, après avis expert, dans **des infections bactériennes documentées sensibles**, à :
 - *P. aeruginosa* résistant
 - EBLSE en alternative aux pénèmes (épargne), pipé/tazo R
- Attention aux infections extra-abdo et extra-urinaires (manque de données sur la diffusion), études PK/PD en cours, notamment dans le poumon (muco) et le pied diabétique

Nouveaux AB anti Gram-

Ceftazidime / avibactam

AMM

- ZAVICEFTA a l'AMM dans le traitement des **infections intra-abdominales compliquées**,
- Des **infections urinaires compliquées** dont les pyélonéphrites aiguës
- Des **pneumonies nosocomiales**, dont les pneumonies acquises sous ventilation mécanique,
- Des infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif chez des adultes pour qui les options thérapeutiques sont limitées

Le point de vue de la HAS (11/16)

- **SMR** : important
- **ASMR** : amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge, compte tenu de son :
 - de son activité *in vitro* sur *Pseudomonas aeruginosa* et sur les EBLSE,
 - de l'expérience acquise avec la ceftazidime, C3G, largement utilisée dans le traitement des infections nosocomiales sévères dues à des BGN avec une forte suspicion de *P. aeruginosa*,
 - de son efficacité démontrée dans les infections urinaires compliquées (y compris les pyélonéphrites) et dans les infections intra-abdominales compliquées, de gravité modérée à faible, en particulier sur les souches résistantes à la ceftazidime,
 - **mais** de la documentation insuffisante de l'efficacité clinique dans les formes sévères et/ou dues à bactéries multirésistantes

Conclusions

- EBLSE

Difficulté à contrôler

Transfert des gènes de résistance

Réservoir digestif

- ↗ **du % d' EBLSE** (~ 5 % des infections comm. à entérobactéries, > 10 % des infections invasives hospitalières à *E. coli*)
1^{ère} espèce concernée *E. coli* puis *K. pneumoniae*
- Diagnostic microbio parfois délicat et encore long
- Défaut de nouvelles molécules, on recycle les anciennes comme la céfoxitine
- Epargne de pénèmes
- **Approche multi disciplinaire :**
 - infectiologues + réanimateurs + microbiologistes + pharmaco (dosages) + hygiénistes
 - rôle des RCP, COMAI, équipes mobiles d'infectiologie

Remerciements

Merci pour votre attention

Labo de Bactério

**Cécile Bébéar
Véronique Dubois
Bertille de Barbeyrac
Sabine Pereyre
Emilie Bessède**



**université
de BORDEAUX**

SMIT

**Didier Neau
Hervé Dutronc
Arnaud Desclaux
Mathilde Pugès
Lisa Martin**

MÉTHODE

CRITÈRES DE JUGEMENT SECONDAIRES

- Temps de guérison (clinique et microbiologique) en jours
→ $T \leq 38^{\circ}\text{C}$ – $\text{GB} \leq 12\text{G/L}$ - HC stérile
- Succès clinique et microbiologique à J4 post-randomisation
- Guérison microbiologique
→ HC stérile à J4 post-randomisation
- Récidive microbiologique
→ HC + au même germe traité précédemment, entre la fin du traitement et J30 post-randomisation
- Infection à une bactérie résistante à PIP-TAZ ou MEROPENEM ou infection à *C.difficile* de J4 à J30 post-randomisation