



**8^e Journée
des Référents
en Antibiothérapie**

Mercredi 12 juin 2013
Polydome,
centre d'expositions
et des congrès
Clermont-Ferrand



**Prise en charge des infections à
entérobactéries secrétant des BLSE**

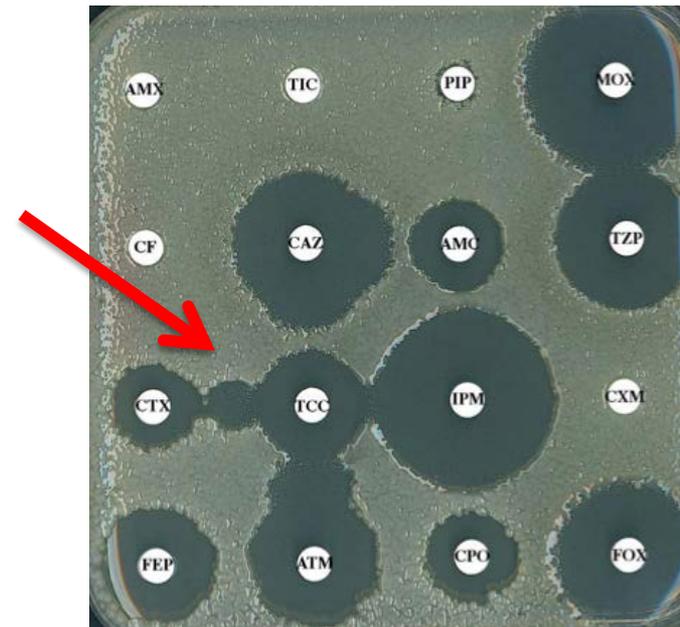
Sandrine HENARD

BLSE : définition

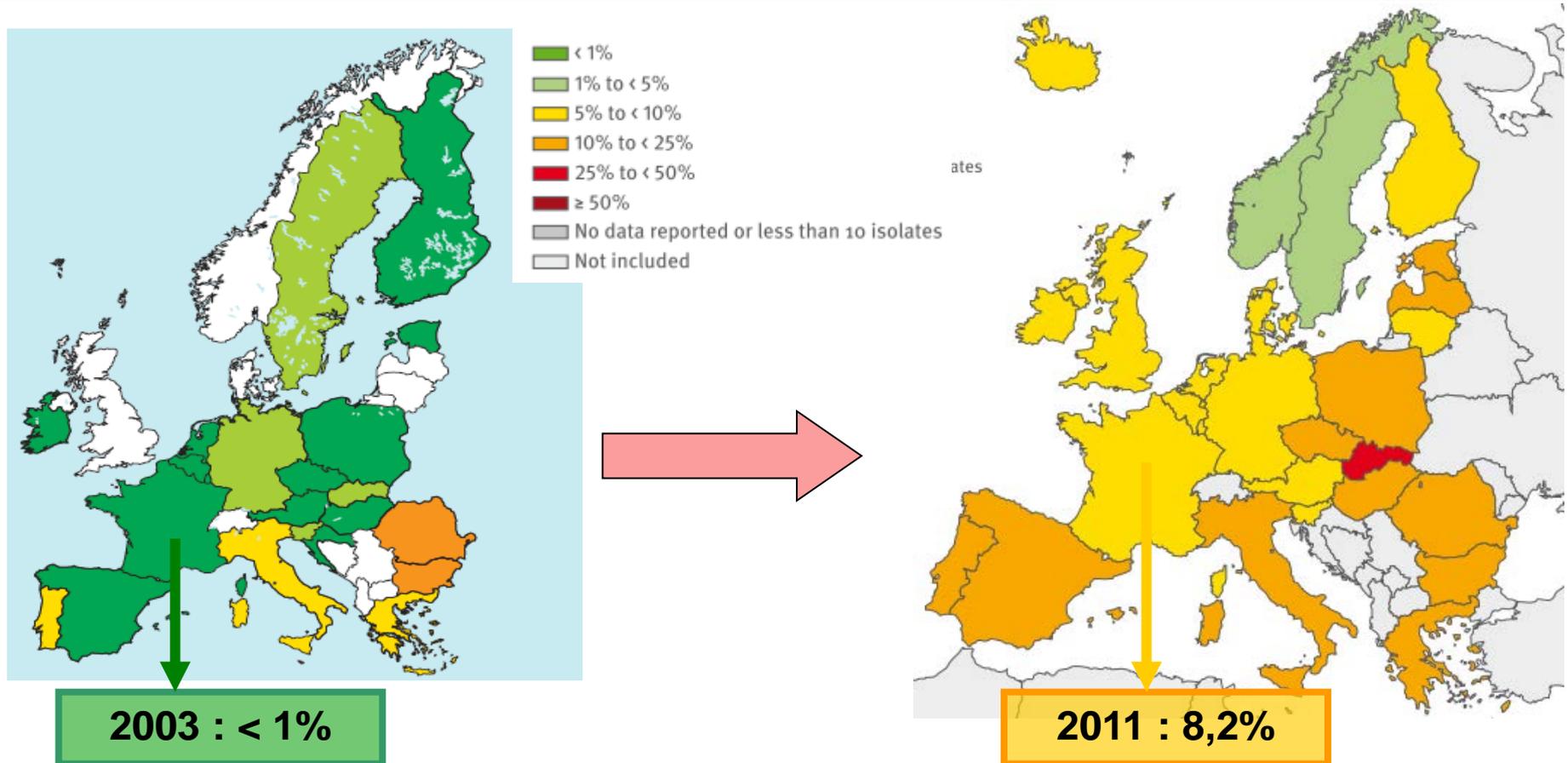


- B-lactamase le plus souvent d'origine plasmidique
- Hydrolyse les pénicillines, céphalosporines et aztréonam, mais pas les céphamycines ni les carbapénèmes

- Activité inhibée in vitro habituellement par les inhibiteurs de B-lactamase



E.coli et résistance aux céphalosporines de 3^{ème} génération



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 %**

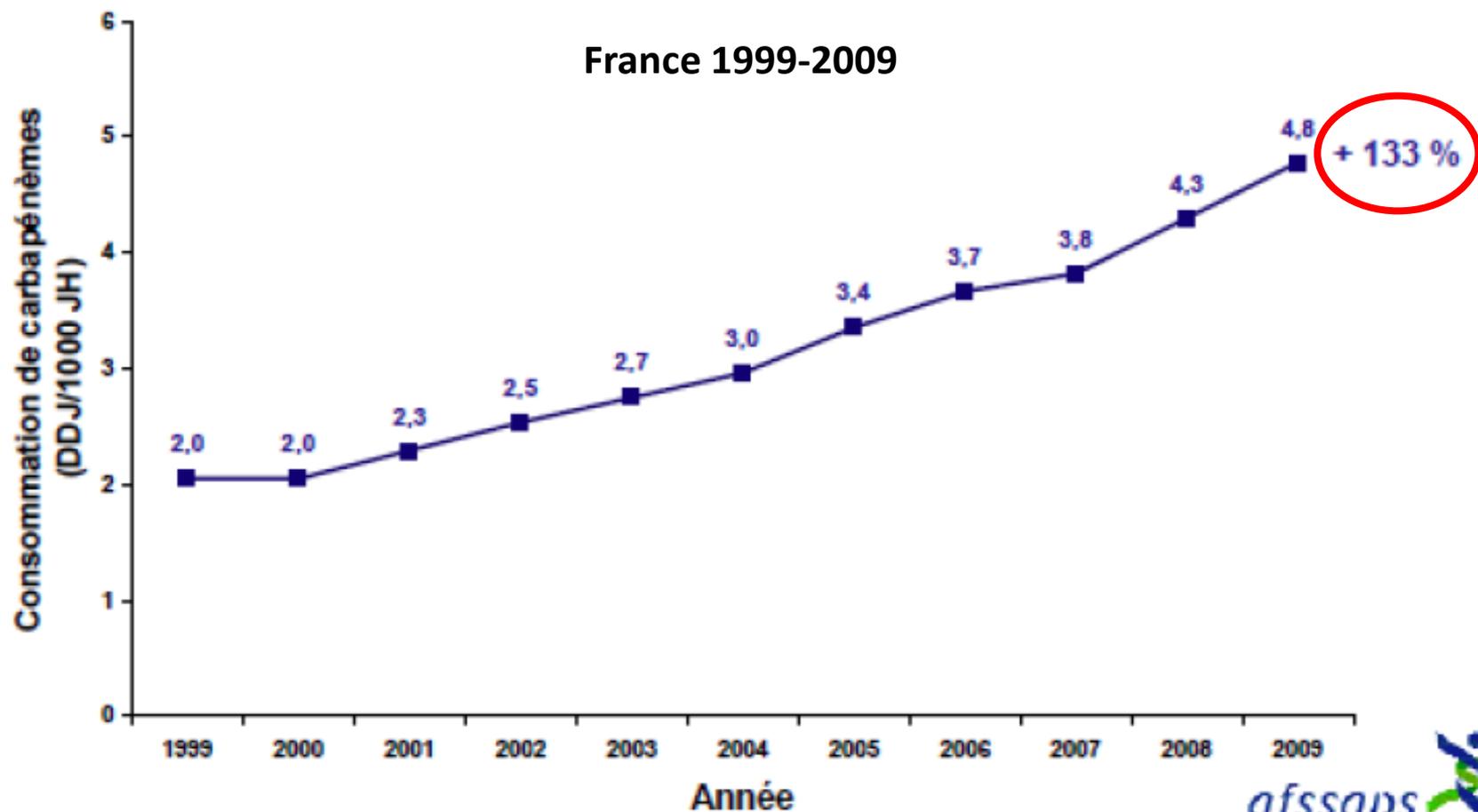
(Nicolas-Chanoine. JAC 2012)

Les carbapénèmes

- Actuellement **LE** traitement de référence des infections documentées à EBLSE
- Activité sur EBLSE :
 - Imip = méro = dori $\approx 100\%$ > ertapénème $\approx 87\%$
- Pb des infections sévères vs « moins » graves (IU basses)
- Pb pratique pour le traitement des infections ambulatoires
- Solution efficace à l'échelle individuelle
- Délétère à l'échelon collectif en terme de pression de sélection

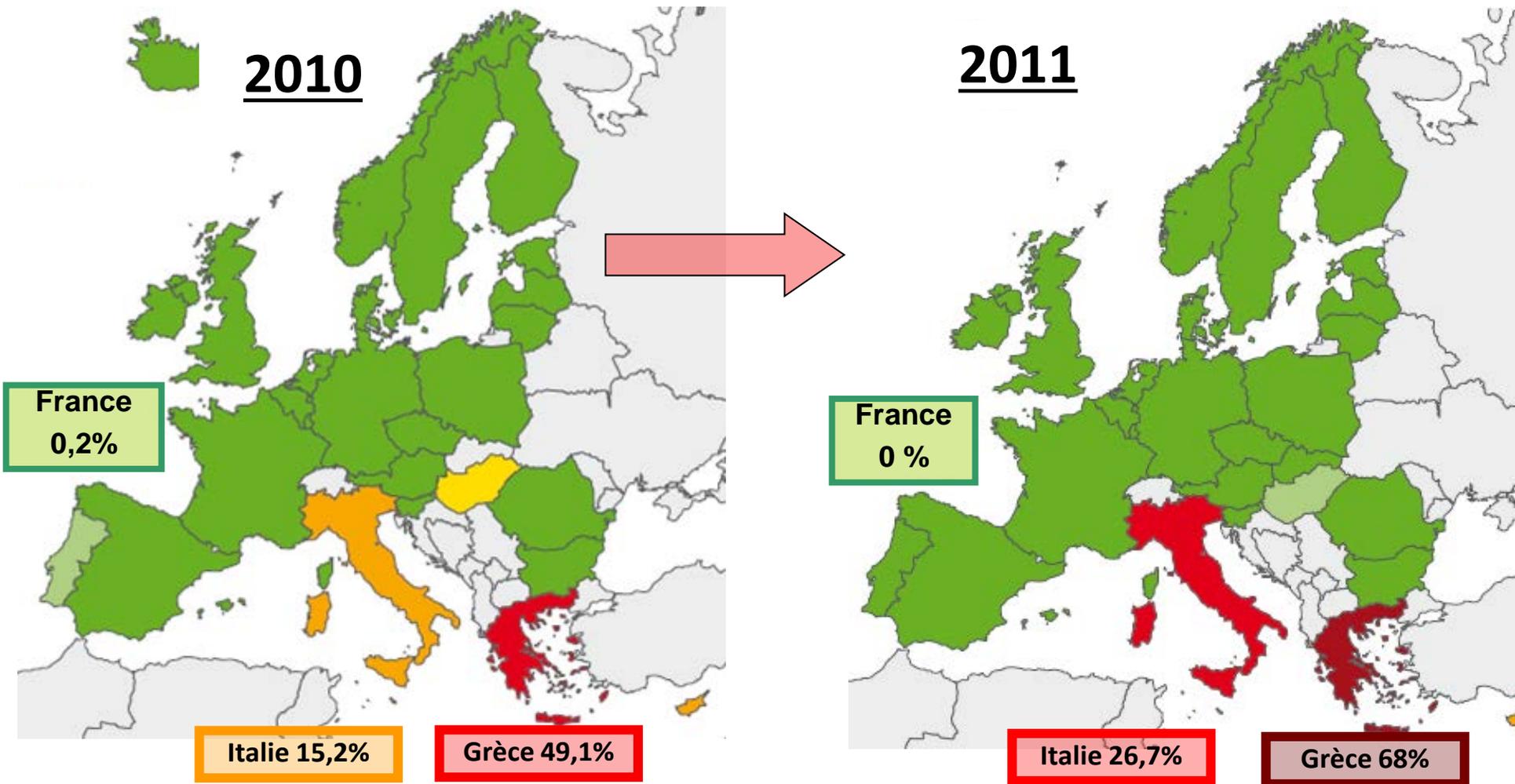
« Fausse bonne solution »

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

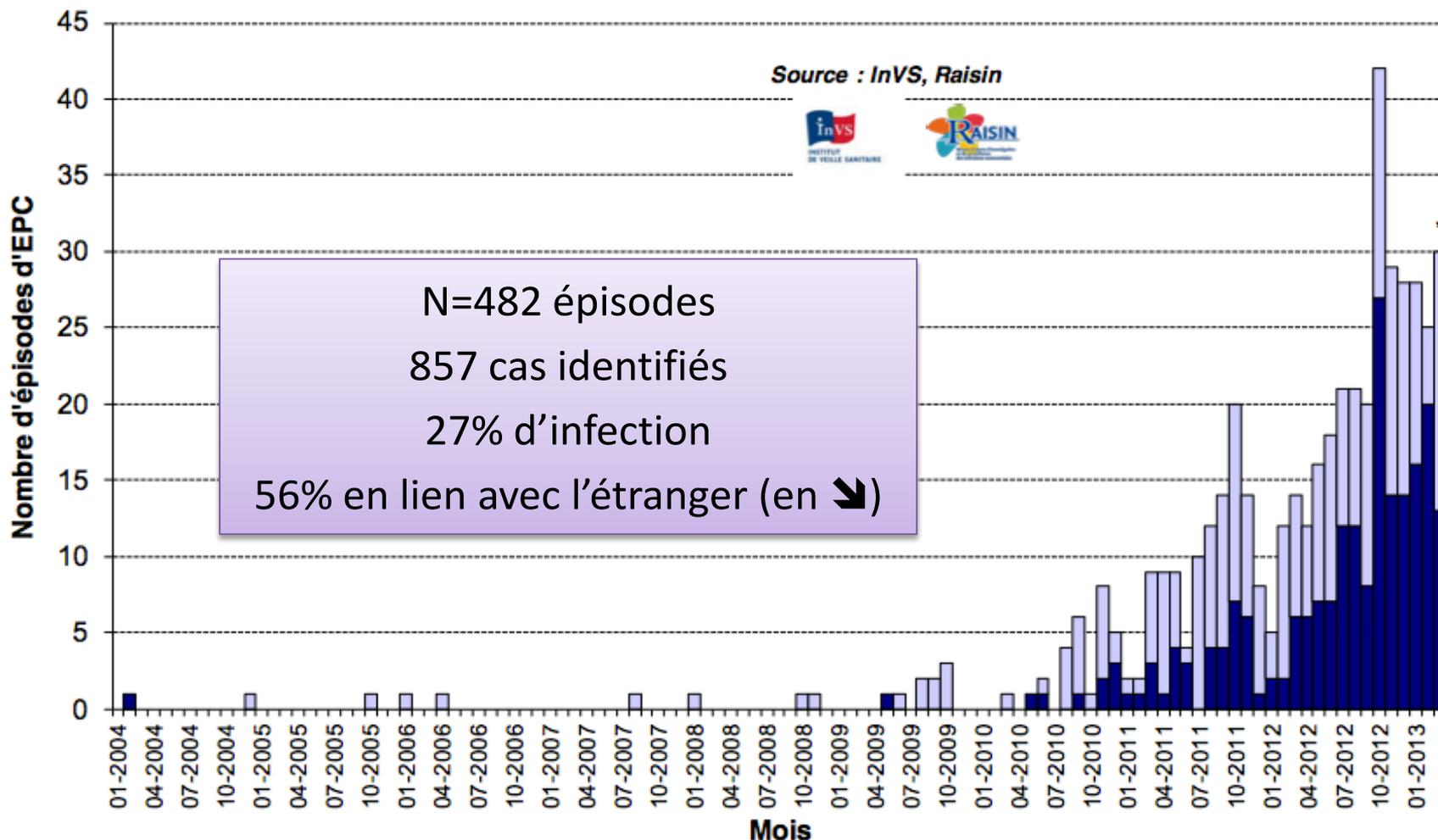


Source : Afssaps (P. Cavalié)

Klebsiella pneumoniae et résistance aux carbapénèmes



Episodes de carbapénémases en France de 2004 à avril 2013



N=482 épisodes
 857 cas identifiés
 27% d'infection
 56% en lien avec l'étranger (en ↘)

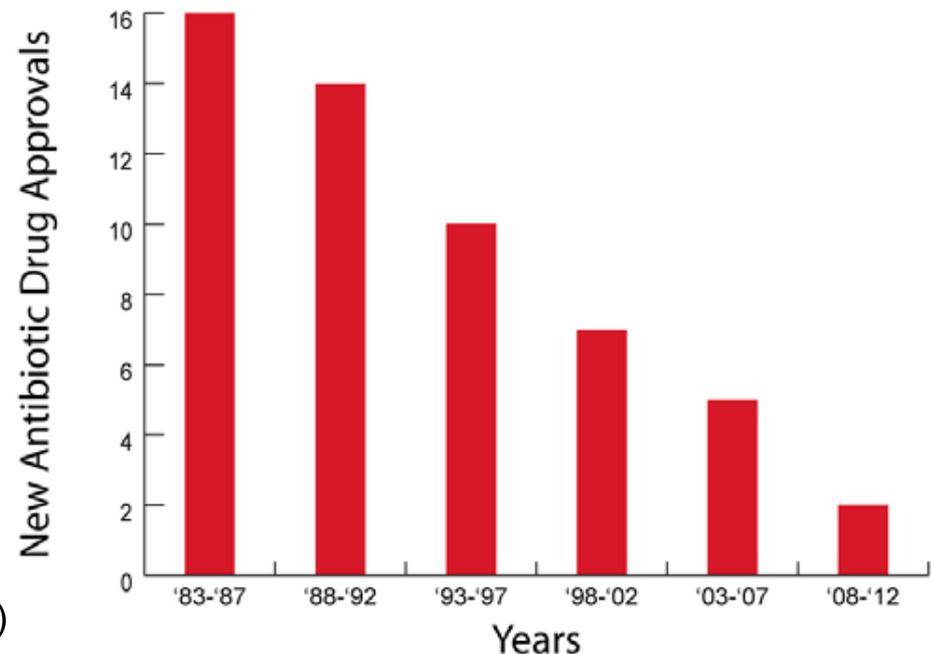
* données au 1 avril 2013

Peut-on compter sur de nouveaux antibiotiques ?

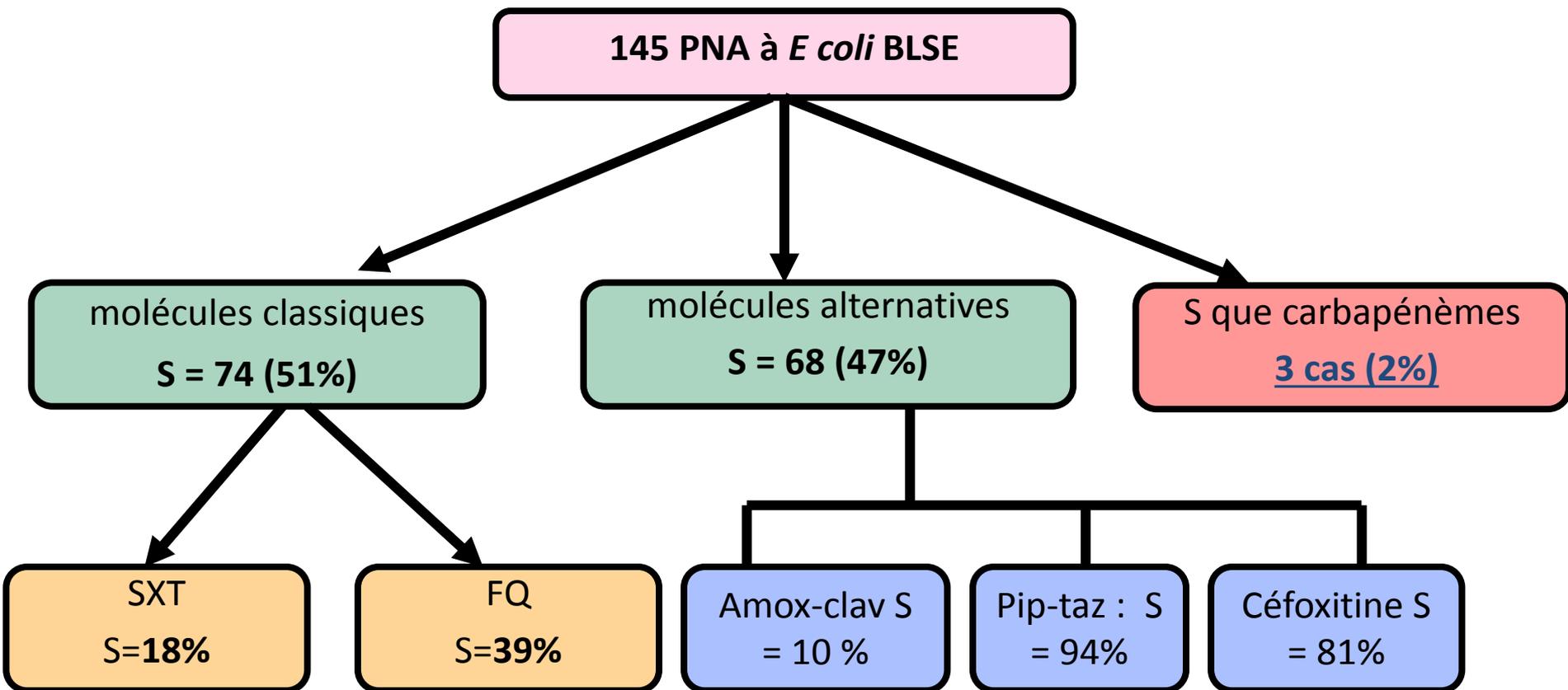
- Presque aucune nouvelle molécule sur les BGN multi-résistants
- Les ATB n'intéressent plus les firmes pharmaceutiques
- Maladies infectieuses = aiguës, durée de traitement limitée
- Nouvelles résistances inéluctables

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

Boucher. Clin Inf Dis 2013)



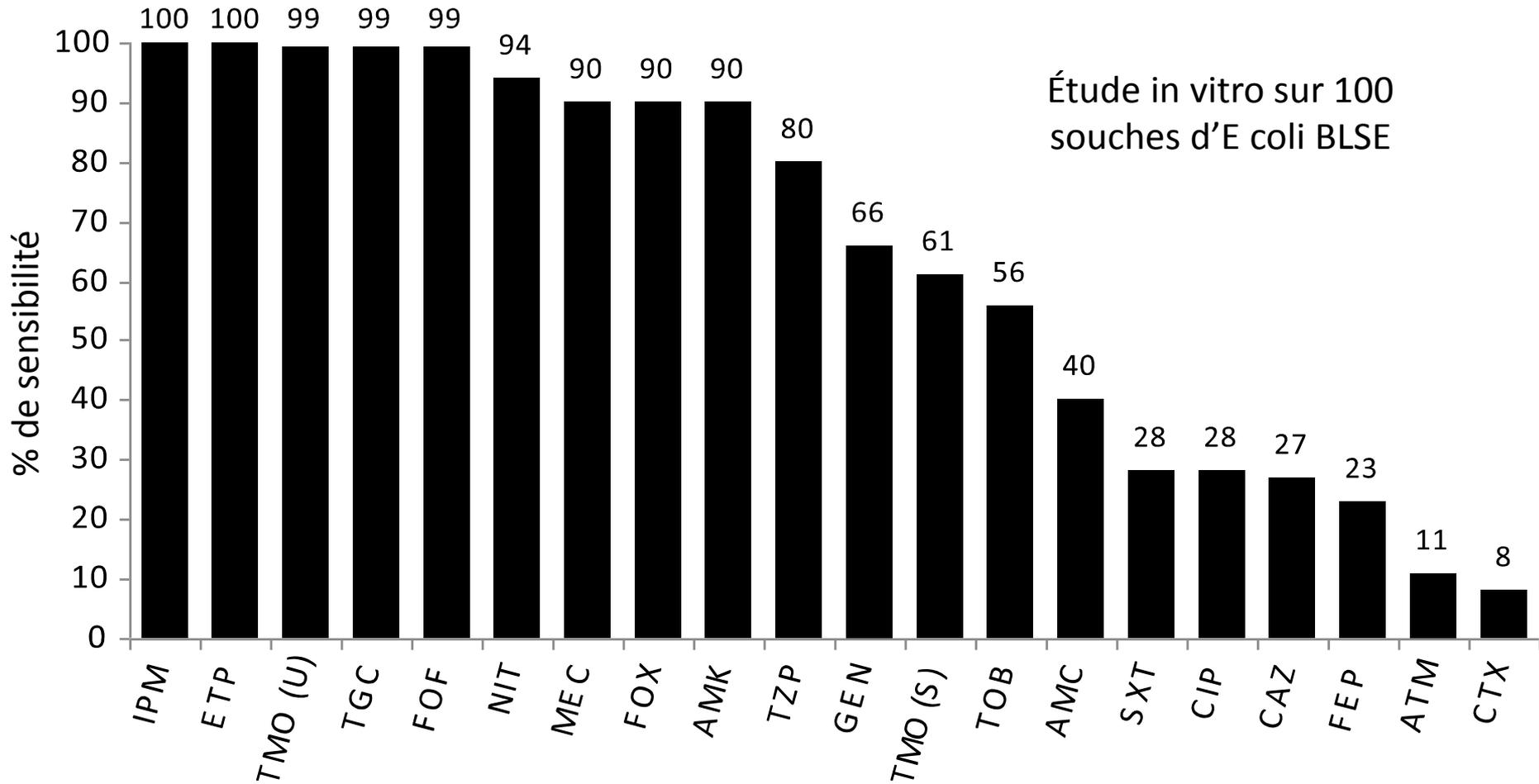
D'autres alternatives que les carbapénèmes in vitro...



Pourcentage de souches sensibles aux C3G selon CA-SFM : 3 %

D'autres alternatives que les carbapénèmes

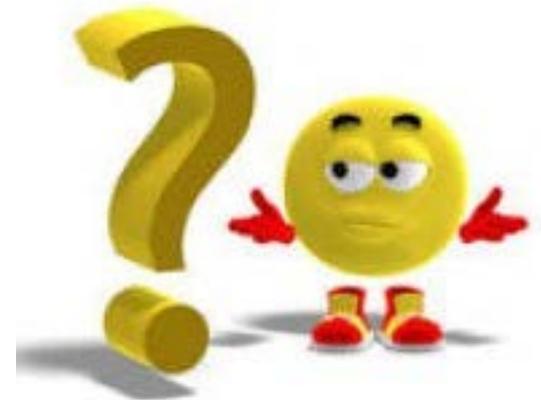
in vitro...



Des alternatives aux carbapénèmes existent dans un certains nb de cas

Mais *in vivo*...

- Multi-résistance très souvent associée (FQ, Bactrim, 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



EN PRATIQUE...
QUELLES MOLÉCULES ALTERNATIVES
UTILISER POUR LE TRAITEMENT DES
INFECTIONS À EBLSE ?



β -lactamine + inhibiteur de BL

- 3 molécules disponibles :
 - clavulanate**
 - tazobactam**
 - (sulbactam)**
- Beaucoup de souches restent sensibles in vitro ($\approx 80\%$)
- Pipéracilline-tazobactam > Amoxicilline - clavulanate
(même si certaines EBLSE (CTX-M15) peuvent aussi sécréter une oxacillinase OXA 1 dont l'activité hydrolytique n'est pas inhibée par les IBL)

β -lactamine + inhibiteur de BL

- 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 sur la mortalité de 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



β-lactamine + inhibiteur de BL

Bactériémies communautaires à *E. coli* BLSE

95 cas colligés en 2004-2006 en Espagne

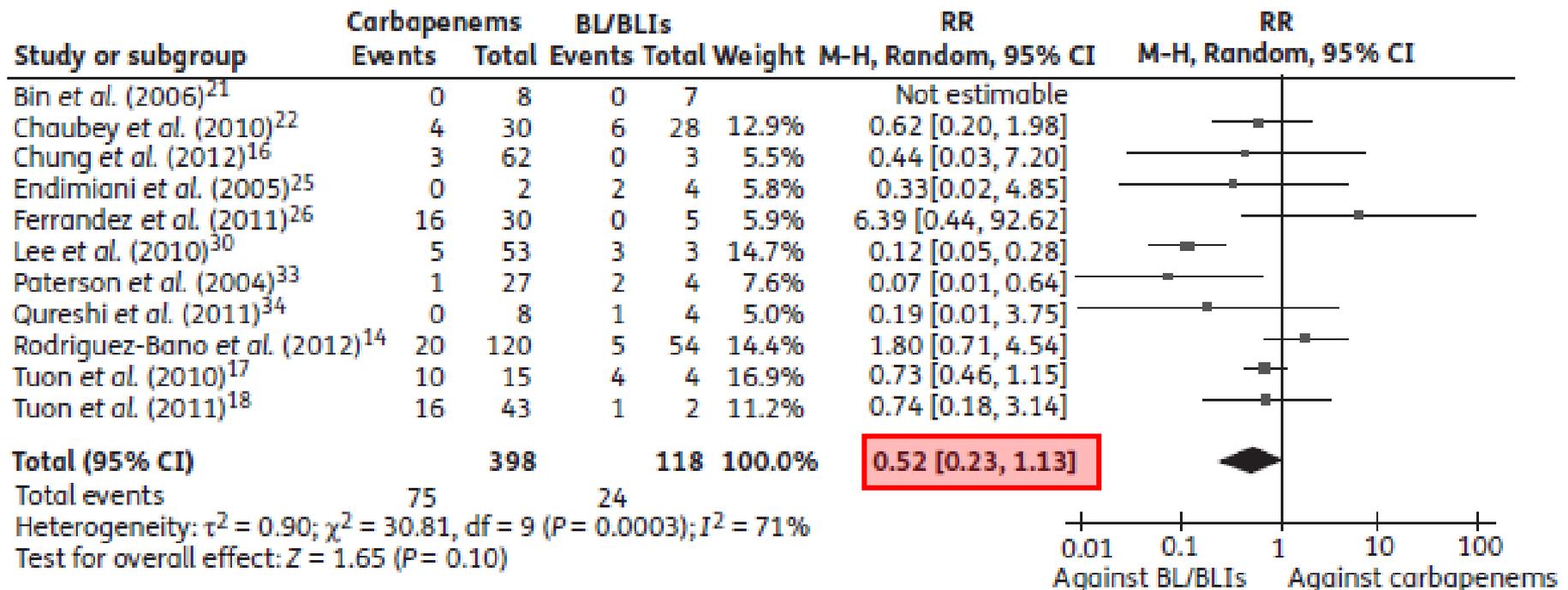
Mortalité des 62 cas traités par une monothérapie en empirique

Schéma	Mortalité
Carbapénème (SAI)	1/8 (12%)
Céphalosporine (SAI)	5/21 (24%)
Amoxicilline-clavulanate	2/26 (8%)
• versus souche S (2g-0.125g q8h IV)	0/14
• versus souche R	2/12
Pipéracilline-tazobactam	1/8 (12%)
• versus souche S (4g-0.5g q6h IV)	0/4
• versus souche R	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

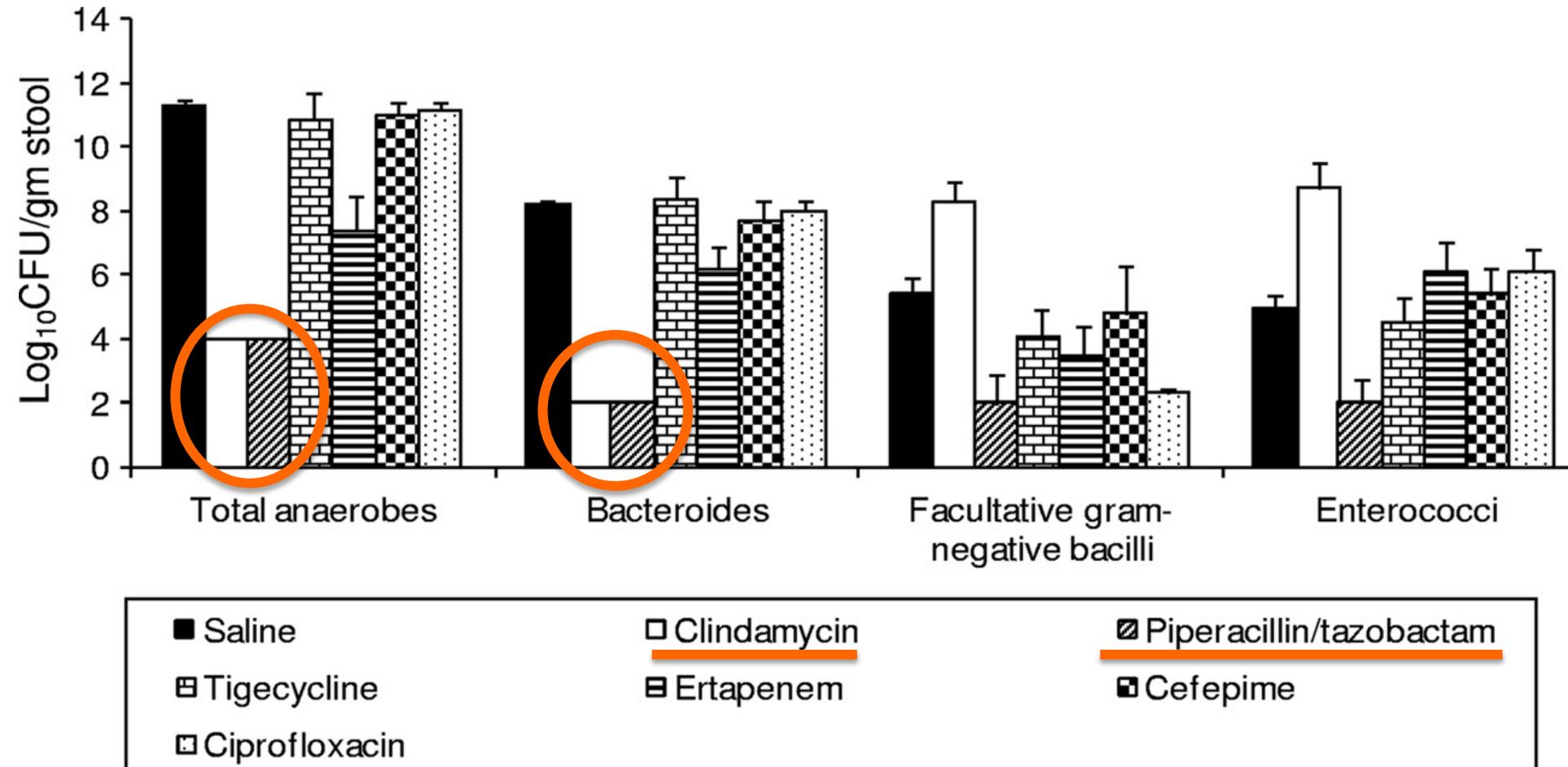
Konstantinos Z. Vardakas *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 2793–2803

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



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

Attention à l'impact écologique des IBL



Les IBL favorisent la sélection des EPC et augmentent la durée de portage

Perez AAC, 2011

Ben-David ICHE 2011

Céphamycines

- 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

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

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

- 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 115/28o

Céphamycines

- Actuellement non 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 aucune sélection de mutant résistant pour *E.coli*

=> Nécessité de faire rapidement des études cliniques

Témocilline

- Dérivée de la ticarcilline, « molécule orpheline »
- Commercialisée en Belgique et GB ; non disponible en France

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**

Pivmecillinam (Selexid®)

- β -lactamine anti-BGN, très 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
- Figure dans les reco AFSSAPS 2008

Comparative efficacy of pivmecillinam and norfloxacin in acute uncomplicated infection

Outcome	Number patients cured/total (%)		Difference; 95% confidence interval
	Pivmecillinam	Norfloxacin	
Bacteriological early (day 9–13)	222/298 (75)	276/302 (91)	16.9; 12.0,21.8 (< 0.001)
Bacteriological late (day 34–44)	183/222 (82)	209/248 (84)	1.8; -4.9,8.6 (0.59)
Clinical end of treatment (day 4)	434/457 (95)	425/446 (96)	1.2; -1.5,3.9 (0.39)
Clinical early (day 9–13)	360/437 (82)	381/433 (88)	5.6; 0.9,10.3 (0.019)
Clinical late (day 34–44)	297/327 (91)	318/348 (91)	0.6; -3.7,4.9 (0.80)

INTERNATIONAL JOURNAL OF
Antimicrobial
Agents

Granger IJAA 2003

- 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*.

Titelman et al. *Microb Drug Resist.*, 2012

Furanes

- Alternative pour les infections urinaires basses
- Toxicité hépatique et pulmonaire
 - ⇒ n' est plus recommandée qu' en 2^{ème} intention dans les IU
- Traitement prolongé
 - ⇒ problème de compliance pour le traitement des cystites !!!
- Très peu de données
- 1 papier rétrospectif, 75 patients
 - => Taux de succès clinique et microbiologique ~ 68%

Molécule à utiliser en l' absence d' autres alternatives

!

Fosfomycine

- Active sur la plupart des souches d'EBLSE
- Résistances croisées rares
- Fortes concentrations dans les urines

Fosfomycin for the treatment of multidrug-resistant, including extended-spectrum beta-lactamase producing, Enterobacteriaceae infections : a systematic review

Falagas et al. Lancet Infect Dis. 2010

- Méta-analyse 17 études évaluant succès clinique ou microbiologique
- 11/17 études ⇒ 90% des 4448 souches d'ESBL 'S' à la fosfomycine
 - ▣ 81% *K. pneumoniae* BLSE (n = 608)
 - ▣ 97% *E. coli* BLSE (n = 1604)

Fosfomycine

Community Infections Caused by Extended-Spectrum-Lactamase-Producing *Escherichia coli*.

Rodriguez Bano et al. Arch Intern Med 2008.

Nb de patientes	Guérison
28	26 (93%)

Fosfomycine-trométamol 3g pdt 3 jours et cystite à *E. coli* BLSE

Rodriguez-Baño et al, Arch. Intern. Med. 2008;168:1897-902 [Espagne] :

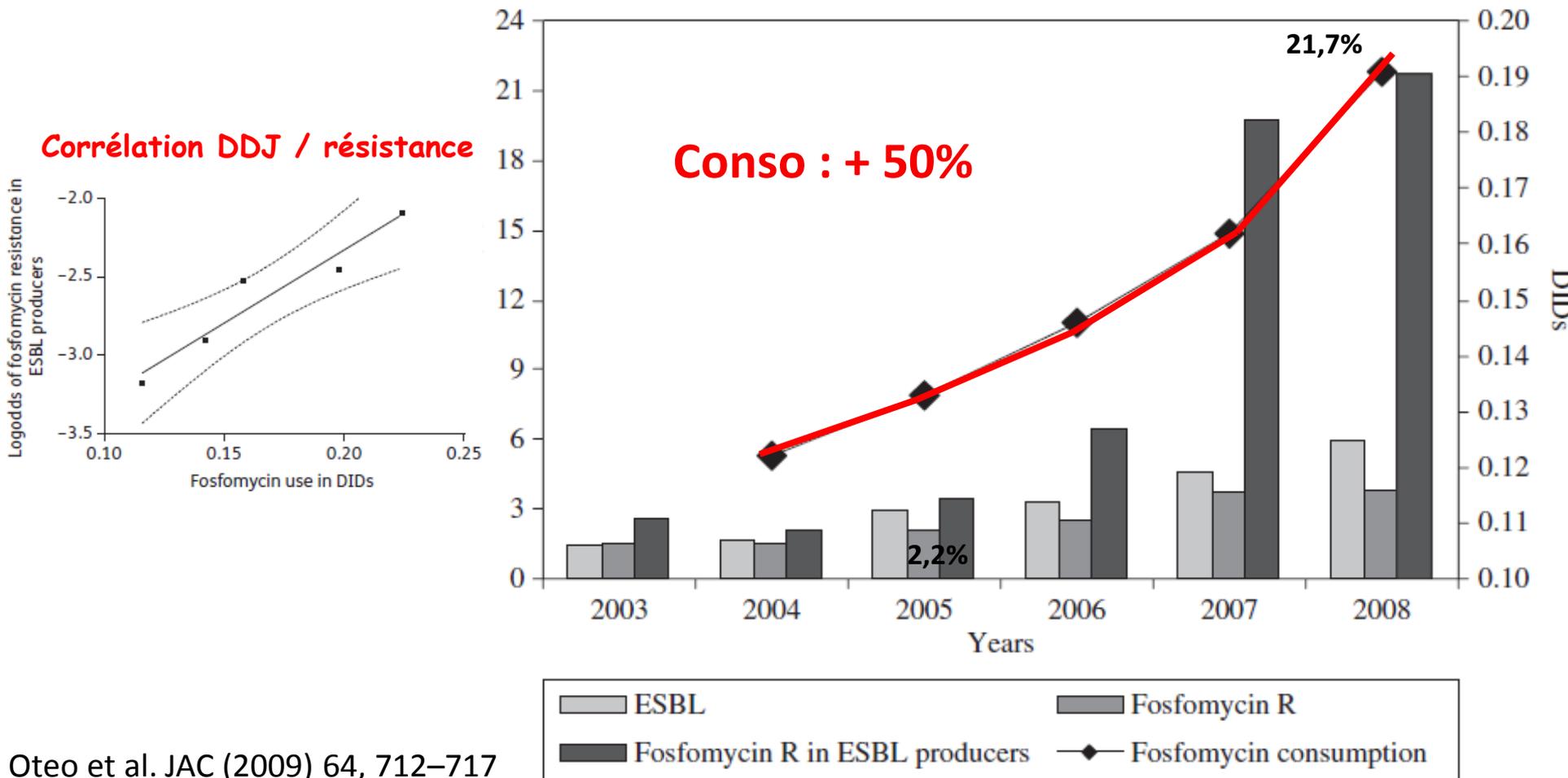
- éradication clinique à 1 mois : 26/28 (93%)
- pas de données d'éradication bactériologique

Pullukcu et al, Inter J Antimicrob Agents 2007;29:62-5 [Turquie] :

	Eradication (J10-12) clinique
bactériologique	
IU simple	16/16
12/16	
IU compliquée	20/22

Fosfomycine

- MAIS... augmentation des résistances parallèlement à l'augmentation des consommations



Tygécycline

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)



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

Drugs

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

C3G et EBLSE : le débat actuel



Comité de l'Antibiogramme
de la
Société Française de Microbiologie

Décembre 2011

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

Alignement sur les recommandations de l'EUCAST de 2009 : caractériser S les souches d'EBLSE avec des CMI aux C3G et à l'AZT ≤ 1 mg/l (et non plus 4)

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

2012; 67: 1569–1577

Journal of
Antimicrobial
Chemotherapy

Arguments pour...

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

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

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

DAVID L. PATERSON,

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)	

Arguments contre...

- Les tests de routine ne sont pas fiables (loi de Chabert)

Livermore. JAC. 2012.

- Variabilités intra et inter laboratoires

Livermore. JAC. 2012.

- Le cut-off de 1 mg/l ne semble pas si évident

Ho et al. Scand J Infect Dis 2002; 34: 567–73.

- Modification importante des CMI selon l'inoculum

Thomson. AAC. 2001.

- Données cliniques contradictoires

Livermore. JAC. 2012.

Et le céfépime..?

Clin Infect Dis. 2012 Nov 29. [Epub ahead of print]

Cefepime Therapy for Monomicrobial Bacteremia Caused by Cefepime-Susceptible Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae: MIC Matters.

Lee NY, Lee CC, Huang WH, Tsui KC, Hsueh PR, Ko WC.

La mortalité est 6,8 fois supérieure dans le groupe traité par céfépime vs carbapénèmes.

Mais le seuil de sensibilité était de 8 mg/L, alors que les recos du CA-SFM et de l'EUCAST recommandent de prendre 1 mg/L.

Cefepime therapy may be limited for bacteremia due to ESBL-producing isolates with a cefepime MIC < 1 mg/L.

Peu de souches sont sensibles

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

Paterson. JCM.2001

Proportion de souches de KP BLSE avec CMI inf ou égale à 1 mg/L.

Sur 400 EBLSE testées

(Bert. Poster 567. Ricai 2012)

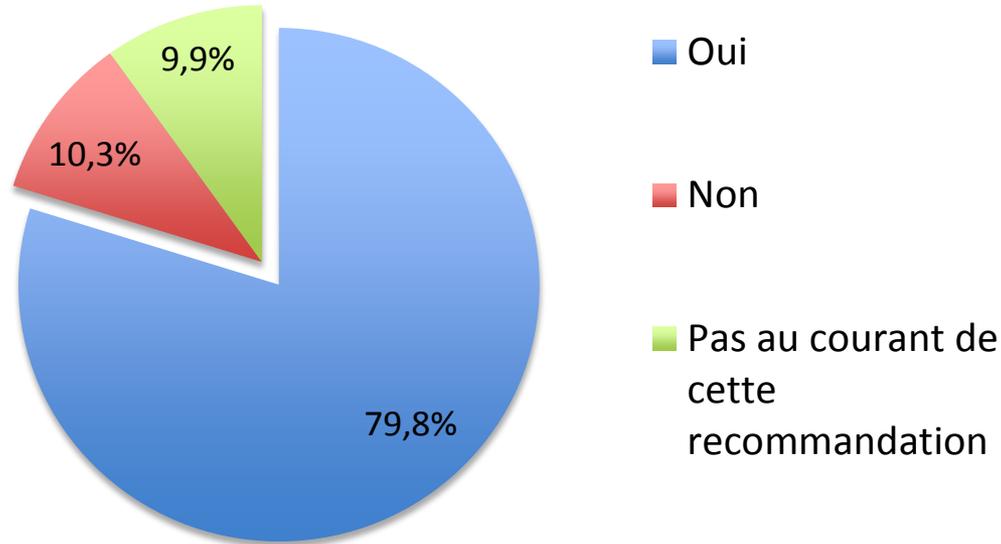
- CTX : 2,5% - 2,25%
- CAZ : 13,5% - 12,75%
- FEP : 24% - 18,5%
- ATM : 14,25% - 6,75%

Sur 1409 EBLSE (70% E coli)

(Poster 237. Ricai 2012)

- CTX : 5,9%
- CAZ : 24% - 34,5% - 16,1%
- FEP : 24,4%
- ATM : 13,7% - / - 14,9%

- Application des labos des recos du CASFM pour les EBLSE :



SPA 4

- CMI de la (des) C3G systématiquement déterminée (pour les infections sévères)

=> 60,5% des ES

- Recommandation pour préférer l'utilisation des C3G rendues sensibles plutôt que les carbapénèmes

=> 24,3% des ES

	Infections urinaires non sévères	Infections sévères	Impact écologique
Carbapénèmes			
C3G IV		 inoculum	Peu de souches S
BL + IBL		 Inoculum A évaluer	Activité antianaérobie
Céfoxitine		Fortes posologies A évaluer	Activité antianaérobie
Témocilline		À évaluer	
Pivmécillinam			
FQ			
Aminosides			
SXT			
Fosfo/furanes			
Tigécycline			

Quelques perspectives malgré tout...

	Product	Class (Mechanism of Action)	Novel Mechanism of Action?	
1	Ceftolozane/taxobactam (CXA-201; CXA-101/tazobactam)	Antipseudomonal cephalosporin/ BLI combination (cell wall synthesis inhibitor)	No	P III
2	Ceftazidime-avibactam (ceftazidime/NXL104)	Antipseudomonal cephalosporin/ BLI combination (cell wall synthesis inhibitor)	No	P III
3	Ceftaroline-avibactam (CPT-avibactam; ceftaroline/NXL104)	Anti-MRSA cephalosporin/ BLI combination (cell wall synthesis inhibitor)	No	
4	Imipenem/MK-7655	Carbapenem/BLI combination (cell wall synthesis inhibitor)	No	
5	Plazomicin (ACHN-490)	Aminoglycoside (protein synthesis inhibitor)	No	
6	Eravacycline (TP-434)	Fluorocycline (protein synthesis inhibitor targeting the ribosome)	No	
7	Brilacidin (PMX-30063)	Peptide defense protein mimetic (cell membrane disruption)	Yes?	

Conclusion

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

Treatment regimens for multi-resistant Gram-negative organisms

HAMBONE by Mike Flanagan

