

# Résistance bactérienne en pratique clinique : Epargne des carbapénèmes

Solen Kernéis


Equipe Mobile d'Infectiologie

HUPC Site Cochin - Université Paris Descartes – Institut Pasteur

## Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :


**Intervenant :** Kernéis Solen

**Titre :** Résistance bactérienne en pratique clinique : Epargne des carbapénèmes


 L'orateur ne souhaite pas répondre

 Consultant ou membre d'un conseil scientifique : bioMérieux

OUI  NON

 Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents: bioMérieux, MSD, Accelerate diagnostics

OUI  NON

 Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations: Eumedica, Pfizer, Astellas, MSD

OUI  NON

 Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique: bioMérieux

OUI  NON

# Carbapenem use in French hospitals: A nationwide survey at the patient level

Int J Antimicrob Agents 2015

Rémy Gauzit<sup>a</sup>, Yves Pean<sup>b</sup>, Serge Alfandari<sup>c</sup>, Jean-Pierre Bru<sup>d</sup>, Jean-Pierre Bedos<sup>e</sup>, Christian Rabaud<sup>f</sup>, Jérôme Robert<sup>g,h,\*</sup>, on behalf of the Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) the Observatoire National de l'Épidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques (ONERBA), the Surveillance de la Prescription des Antibiotiques (SPA) Group<sup>1</sup>,

Variable	Total (n = 2338)
At least one sample drawn	2130 (91.1)
Sterile samples	385 (16.5)
Positive sample	1745 (74.6)
Polymicrobial samples	480 (20.5)
Sample with ≥1 GNB	1624 (69.5)
Enterobacteriaceae	1309 (56.0)
ESBL-positive isolates	773/1309 (59.1)
Pseudomonas aeruginosa	374 (16.0)
Others	84 (3.6)
GNB susceptible to:	
ESC or TZP (n = 1422)	544/1422 (38.3)
Fluoroquinolones (n = 1552)	553/1552 (35.6)
β-Lactams or fluoroquinolones (n = 1437)	762/1437 (53.0)
Gentamicin or amikacin (n = 1554)	1342/1554 (86.4)

Enquête nationale France 2011, 207 hôpitaux  
2 338 patients traités par carbapénèmes

Probabiliste : 53 %

Facteurs déterminant le choix en probabiliste :  
- Gravité du patient (49%)  
- Risque d'infection à BMR (34 %)

Alternative active *in vitro* dans 53 % des cas

Désescalade de l'antibiothérapie n'était réalisée que  
chez 15 % des cas où cela était possible

Mme B, 25 ans, se présente aux urgences pour une fièvre à 39°C avec des frissons et des douleurs abdominales

L'ECBU retrouve à l'examen direct  $10^6$  leucocytes/mL et de nombreux bacilles Gram négatif

# Quel(s) sont l(es) élément(s) à rechercher afin de déterminer si le traitement probabiliste doit comporter des carbapénèmes ?

- A. Antécédent de colonisation ou d'infection urinaire à Entérobactérie productrice de BLSE (EBLSE)
- B. Résidence sous le même toit qu'un patient colonisé avec une E-BLSE
- C. Prise de fluoroquinolones dans les 3 mois
- D. Voyage en Asie du Sud Est dans les 3 mois
- E. Prise d'amoxicilline-acide clavulanique dans les 3 mois
- F. Activité professionnelle au contact de résidents d'un EHPAD
- G. Signes de gravité

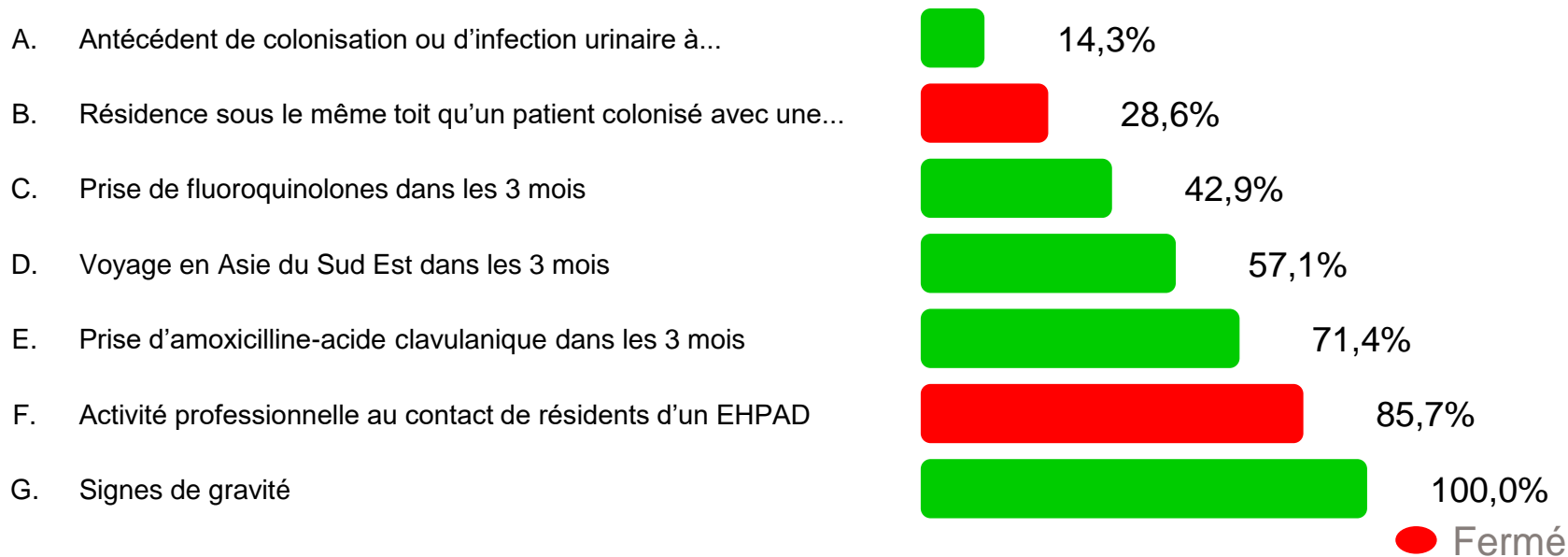
*La question s'ouvrira lorsque vous démarrerez votre session et votre présentation.*

# Votes: 0

 Fermé

*Cette présentation k4vote a été chargée sans le add-in k4vote.  
Vous voulez télécharger le add-in gratuit? Rendez-vous sur  
<https://k4dashboard.sendsteps.com/info>.*

# Quel(s) sont l(es) éléments à rechercher afin de déterminer si le traitement probabiliste doit comporter des carbapénèmes ?



Elle a voyagé en Inde pendant 1 mois sur place et est rentrée il y a une quinzaine de jours. Elle n'a pas été hospitalisée sur place.

Elle a eu deux épisodes de cystites au cours des 3 derniers mois, pour lesquelles elle a pris de l'amoxicilline et des fluoroquinolones.

La température est à 39°C avec des frissons.

La pression artérielle est à 120/80, la fréquence cardiaque à 95, la fréquence respiratoire à 17/minute, la conscience est normale.

Selon les recommandations SPILF 2017/HAS 2019, quel(s) traitement(s) antibiotique(s) est(sont) recommandé(s) pour le traitement probabiliste de cette pyélonéphrite aiguë ?

- A. Céfotaxime en monothérapie
- B. Lévofoxacine en monothérapie
- C. Méropénème en monothérapie
- D. Cotrimoxazole en monothérapie
- E. Céfotaxime + Amikacine

*La question s'ouvrira lorsque vous démarrerez votre session et votre présentation.*

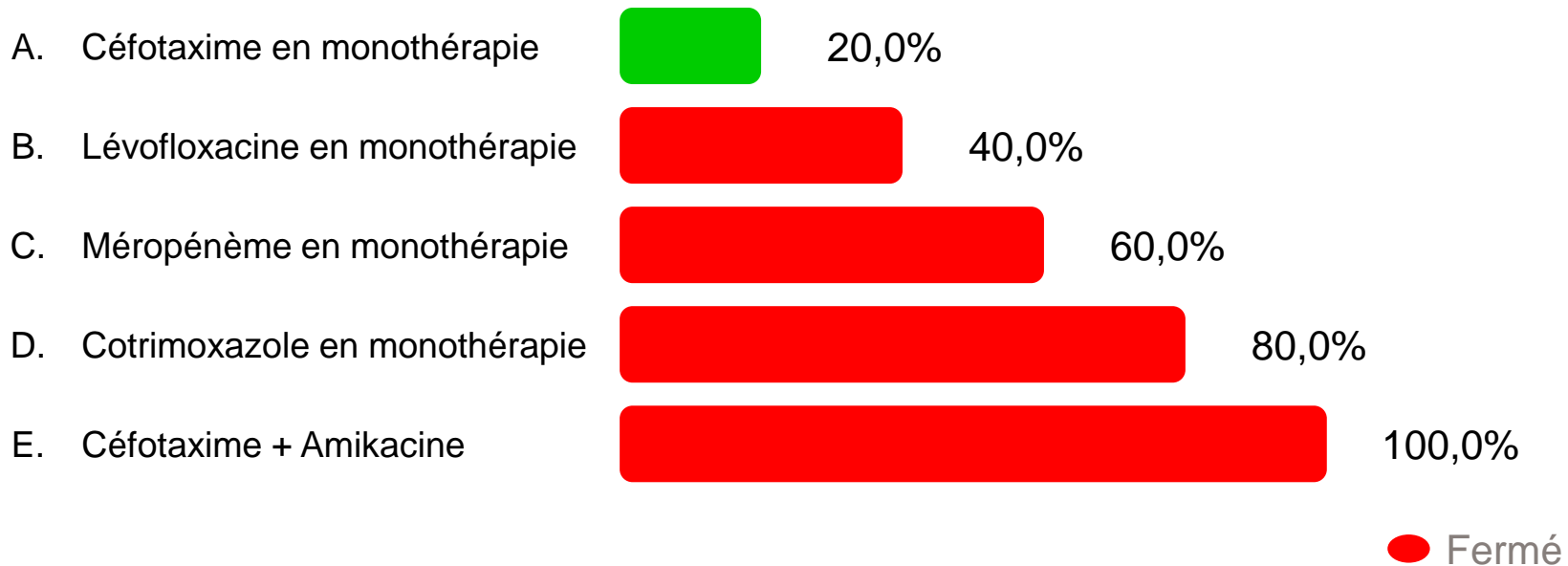
# Votes: 0

 Fermé

*Cette présentation k4vote a été chargée sans le add-in k4vote.  
Vous voulez télécharger le add-in gratuit? Rendez-vous sur  
<https://k4dashboard.sendsteps.com/info>.*



# Selon les recommandations SPILF 2017/HAS 2019, quel(s) traitement(s) antibiotique(s) est(sont) recommandé(s) pour le traitement probabiliste de cette pyélonéphrite aiguë ?



Selon les recommandations SPILF 2017/HAS 2019, quel(s) traitement(s) antibiotique(s) est(sont) recommandé(s) pour le traitement probabiliste de cette pyélonéphrite aiguë?

1- Céfotaxime en monothérapie

2- Lévofloxacine en monothérapie → non car prise de FQ <6 mois

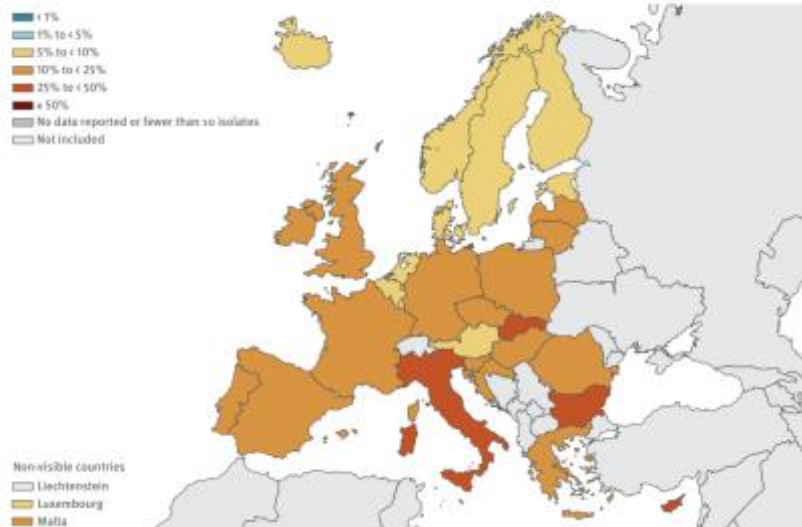
3- Méropénème en monothérapie → non car pas de s. de gravité

4- Cotrimoxazole en monothérapie → non car 10-20% de souches R

5- Céfotaxime + Amikacine → non car pas de s. de gravité (mais on peut discuter...)

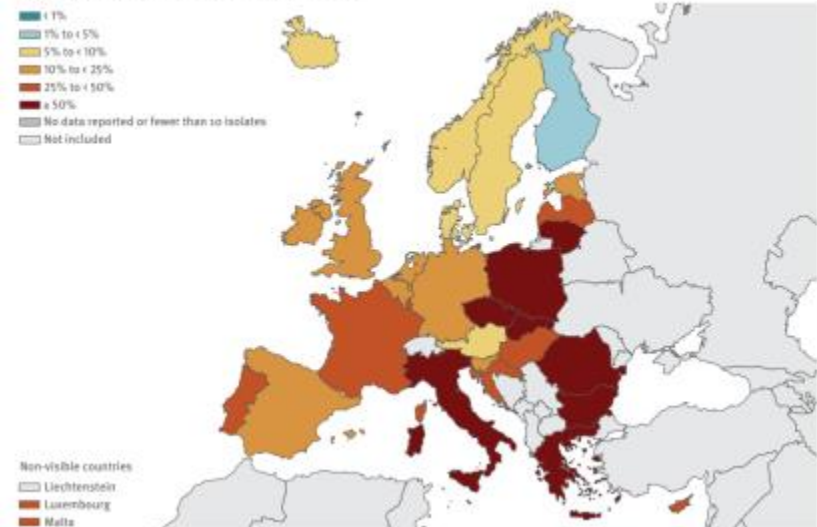
# Infections invasives à E-BLSE

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



Souches d'*E. coli* résistantes aux C3G responsables d'infections invasives

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



Souches de *K. pneumoniae* résistantes aux C3G responsables d'infections invasives

# Infections à E-BLSE : Facteurs de risque

*Goulenok J Hosp Infect 2013*

Multi-variate analysis			
Variables	OR	95% CI	P
Urinary catheterization	5.188	1.984–13.569	0.008
β-Lactamin inhibitor/β-lactamase	3.25	1.073–9.864	0.0371
Cephalosporins	2.46	0.801–7.6	0.1155
Aminoglycosides	2.35	0.574–9.625	0.235
Cotrimoxazole	1.954	0.755–5.06	0.1675

*Han AAC 2012*

Variable	OR (95% CI)	P
Urinary source	0.36 (0.17–0.77)	0.008
Charlson comorbidity score	1.11 (0.95–1.30)	0.20
Receipt of an extended-spectrum penicillin ≤ 30 days prior to the culture date	7.36 (1.61–33.8)	0.01

*Kang Scand Infect Dis 2013*

	All patients (n = 92)	Healthcare-associated episodes (n = 52)	Community-associated episode (n = 40)	p-Value
Male	49 (53.3)	28 (52.8)	21 (52.5)	0.898
Old age (≥ 65 y)	48 (52.2)	27 (51.9)	21 (52.5)	0.956
Healthcare-associated infection	52 (56.5)			
Underlying disease				
Solid tumor	36 (39.1)	25 (48.1)	11 (27.5)	0.045
Diabetes mellitus	33 (35.9)	16 (30.8)	17 (42.5)	0.245
Liver disease	15 (16.3)	10 (19.2)	5 (12.5)	0.386
Renal disease	16 (17.4)	8 (15.4)	8 (20.0)	0.563
Neurologic disease	13 (14.1)	12 (23.1)	1 (2.5)	0.005
Cardiovascular disease	11 (12.0)	8 (15.4)	3 (7.5)	0.248
Comorbid condition				
Recent operation	10 (10.9)	8 (15.4)	2 (5.0)	0.177
Corticosteroid use	3 (3.3)	3 (5.8)	0 (0)	0.255
Immunosuppressant use	5 (5.4)	2 (3.8)	3 (7.5)	0.649
Prior receipt of antibiotics	38 (41.3)	30 (57.7)	8 (20.0)	< 0.001
Central venous catheterization	11 (12.0)	6 (11.5)	5 (12.5)	0.888
Indwelling urinary catheter	11 (12.0)	8 (15.4)	3 (7.5)	0.338
Percutaneous tube	8 (8.7)	5 (9.6)	3 (7.5)	0.721

Antibiothérapie récente (C3G, FQ) : **OR 4 à 11**

Anomalies arbre urinaire : **OR 3 à 14**

Contact avec le système de soins (hospitalisation, dispositifs invasifs) : **OR 1,3 à 15**

Colonisation récente E-BLSE

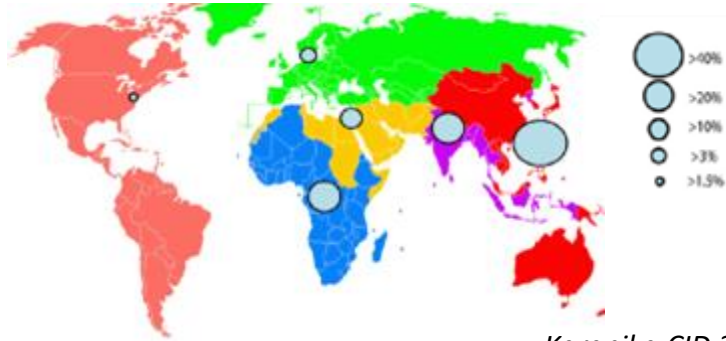
Voyage récent en zone d'endémie

*Toubiana Medicine 2016*

*Reuland JAC 2016*

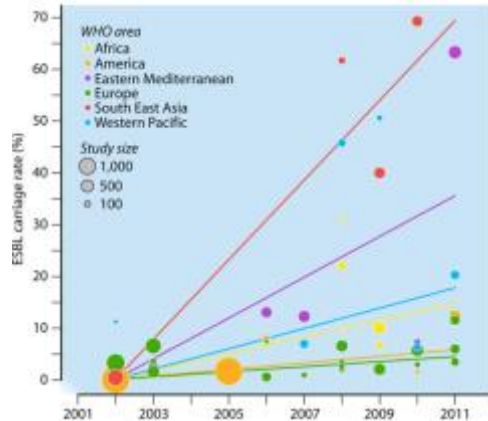
# Voyages en zone d'endémie

Prévalence de la colonisation E-BLSE



*Karanika CID 2016*

*Woerther Clin Microbiol Rev 2013*



## High Rate of Acquisition but Short Duration of Carriage of Multidrug-Resistant Enterobacteriaceae After Travel to the Tropics

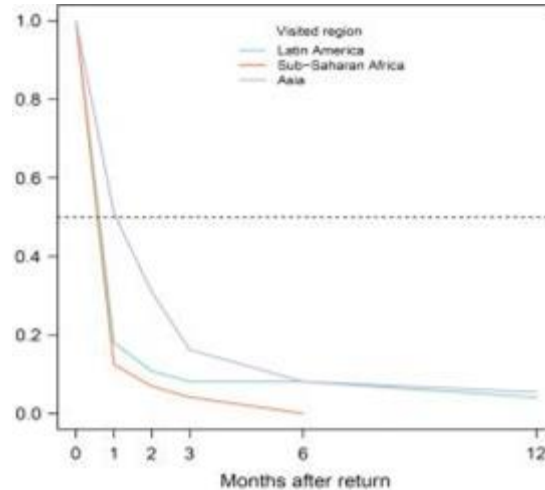
Etienne Ruppé,<sup>1,2,3</sup> Laurence Armand-Lefèvre,<sup>1,2,3</sup> Candice Estellat,<sup>4,5,6,7</sup> Paul-Henri Consigny,<sup>3,8</sup> Assiya El Mniai,<sup>1</sup> Yacine Boussadia,<sup>4,5</sup> Catherine Goujon,<sup>7</sup> Pascal Ralaimazava,<sup>6</sup> Pauline Campa,<sup>8</sup> Pierre-Marie Girard,<sup>9</sup> Benjamin Wyplosz,<sup>10</sup> Daniel Vittecoq,<sup>10</sup> Olivier Bouchaud,<sup>11</sup> Guillaume Le Loup,<sup>12</sup> Gilles Pialoux,<sup>12</sup> Marion Perrier,<sup>1</sup> Ingrid Wieder,<sup>1</sup> Nabila Moussa,<sup>1</sup> Marina Esposito-Farèse,<sup>4,5</sup> Isabelle Hoffmann,<sup>4</sup> Bruno Coignard,<sup>12</sup> Jean-Christophe Lucet,<sup>2,3,14</sup> Antoine Andremont,<sup>1,2,3</sup> and Sophie Matheron<sup>2,3,8</sup>

574 voyageurs prélevés avant / après  
Taux global d'acquisition BMR 50%

**Asie 72%**

Afrique Sub-Saharienne 48%

Amérique Latine 31%



Facteurs de risque d'acquisition:  
ATB pendant le voyage  
Diarrhée pendant le voyage  
Backpacking, Circuits (vs hotel)

*Clinical Infectious Diseases 2015*

# A Clinical Decision Tree to Predict Whether a Bacteremic Patient Is Infected With an Extended-Spectrum $\beta$ -Lactamase-Producing Organism

CID 2016

Katherine E. Goodman,<sup>1</sup> Justin Lessler,<sup>1</sup> Sara E. Cosgrove,<sup>2</sup> Anthony D. Harris,<sup>2</sup> Ebbing Lautenbach,<sup>4</sup> Jennifer H. Han,<sup>4</sup> Aaron M. Milstone,<sup>3</sup> Colin J. Massey,<sup>5</sup> and Pranita D. Tamma<sup>2</sup>, for the Antibacterial Resistance Leadership Group

USA

1288 bactériémies à *E. coli*, *Klebsiella*

194 (15%) BLSE dont 68 (35%) ont reçu des carbapénèmes en probabiliste

Construction d'un arbre décisionnel sur 5 variables:

ATCD colonisation EBLSE <6 mois

Hospitalisation zone endémie <6mois

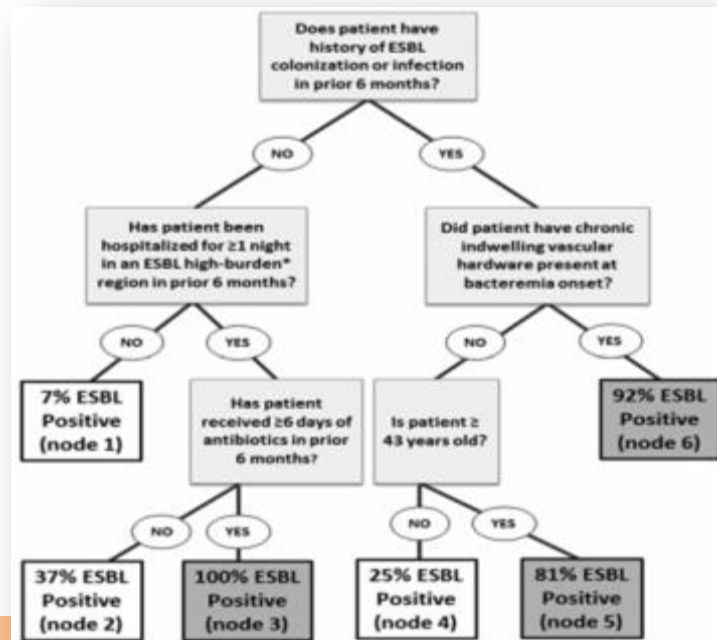
Dispositif invasif

Age

Antibiothérapie >6 jours dans les 6mois

Se 51% Sp 99%

38 traitements par carbapénèmes évités chez des BLSE-  
86 BLSE+ non traités (faux négatifs) → quasiment 1 sur 2



# Contact avec des individus colonisés?

CMI 2014

## A multinational study of colonization with extended spectrum $\beta$ -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in healthcare personnel and family members of carrier patients hospitalized in rehabilitation centres

A. Adler<sup>1</sup>, A. Baraniak<sup>2</sup>, R. Izdebski<sup>2</sup>, J. Fiett<sup>2</sup>, A. Sa Y. Schwartzberg<sup>1</sup>, E. Mordechai<sup>1</sup>, A. Rossini<sup>1</sup>, J. Fier C. Brun-Buisson<sup>9</sup>, M. Gniadkowski<sup>2</sup>, Y. Carmeli<sup>1</sup> for

### Professionnels de santé

194 patients de SSR colonisés E-BLSE

1001 membres du personnel

Portage E-BLSE : 3.5% (95% CI 1.8–8.9%)

~ prévalence en communautaire

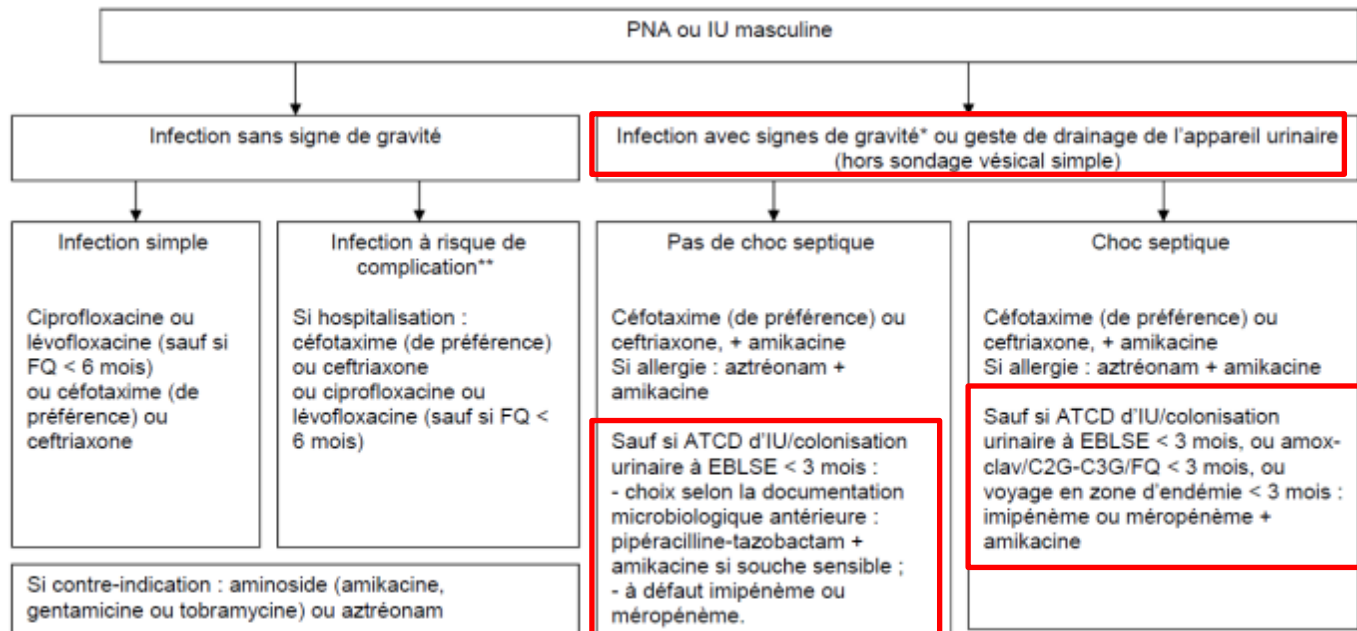
### Au sein du même foyer

Index cases	ESBL-E carriage in contacts	Reference
Adult patients returning home after hospital stay	31/53 = 58% 31/88 = 35% 18/39 = 46% 9/54 = 17%	Haverkate 2017 Hilty 2012 Magoue 2013 Valverde 2018
Children patients returning home after hospital stay	21% (children) 50% (adults)	Lo 2010
Neonatology patients	12/60 = 20%	Löhr 2013
Internationally adopted children	9/49 = 18%	Strenger 2013
Travelers	7/49 = 14.3%	Tande JAC 2010
Community children	13/168 = 7.7%	Arcilla 2017
Adults patients returning home after stay in a rehabilitation centre		van den Bunt 2016 Liakopoulos 2018
Community adult patients with urinary tract infection	26/286 = 9%	Adler 2014
	20/73 = 27%	Rodriguez Bano 2008

Characteristics and activities of HCW	Carriers (n = 35)	Non-carriers (n = 968)	p value
Centre, n (%)			
BM	3 (2)	144 (98)	0.05
FSL	12 (3)	427 (97)	
GP	5 (10.5)	42 (89.5)	
LH	2 (3)	66 (97)	
TASMC	13 (4.3)	287 (95.7)	
Profession, n (%)			
Physician	2 (2.7)	71 (97.3)	0.86
Nurse	13 (4.5)	275 (95.5)	
Nurse's assistant	7 (3.9)	172 (96.1)	
Physical therapist	6 (3)	199 (97)	
Janitor	2 (5.5)	35 (94.5)	
Dietitian	0	1 (100)	
Other	5 (2.3)	213 (97.7)	
Involved in direct patient contact, n (%)	31 (88.6)	882 (91.5)	0.545
Mean no. of patient's contact hours per week (95% CI)	28.3 (23.4–32.7)	29.3 (28.6–30.05)	0.613
Frequent contact with patient's excretions, n (%)	18 (51.4)	399 (41.3)	0.233
Frequent contact with patient's environment/equipment, n (%)	29 (82.9)	800 (82.8)	0.995
Feeding patients, n (%)	21 (60)	415 (43)	0.047
Bathing patients, n (%)	17 (48.6)	434 (45.1)	0.682
Dressing patients, n (%)	18 (51.4)	487 (50.7)	0.93
Changing patient's bedding, n (%)	19 (54.3)	456 (47.7)	0.423
Assistance in wound care, n (%)	17 (48.6)	383 (39.8)	0.297
Assistance in CVC care, n (%)	13 (37.1)	319 (33.1)	0.617

Données personnelles - HOME project

# Communautaire



\* Choc septique ou infection avec dysfonction d'organe menaçant le pronostic vital.

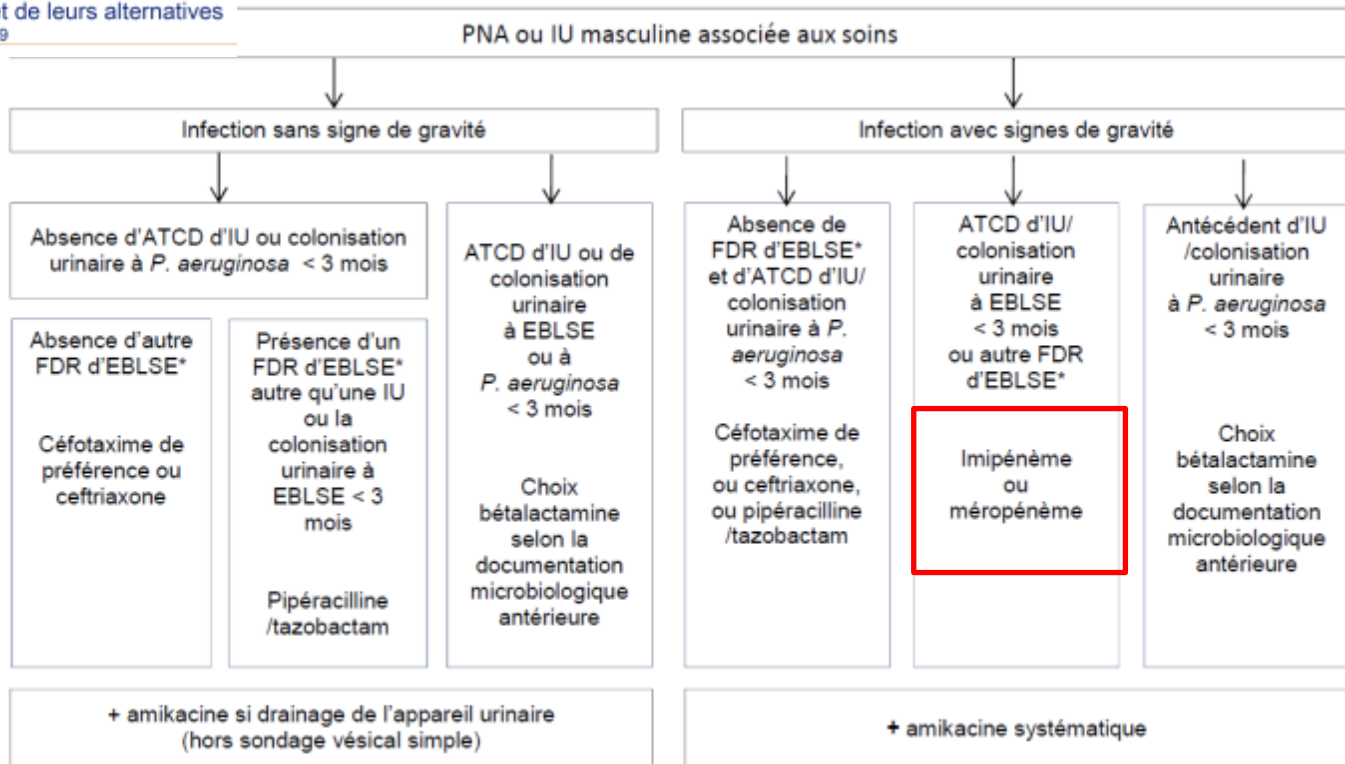
\*\* Toute anomalie de l'arbre urinaire (résidu vésical, reflux, lithiase, tumeur, acte urologique récent, etc.), grossesse, sujet âgé fragile, clairance créatinine &lt; 30 ml/min, immunodépression grave.



# Lié au soins

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

Mai 2019



\* Antécédent d'IU/colonisation urinaire de moins de 3 mois à EBLSE, traitement par amoxicilline/acide clavulanique, C2G, C3G, fluoroquinolone dans les 3 mois, voyage en zone d'endémie EBLSE dans les 3 derniers mois, patient hospitalisé en long séjour et porteur d'une sonde vésicale à demeure ou d'une gastrostomie.

# Quid de la détection rapide de la résistance?

## $\beta$ LACTA™ test – Résultats divergents

*Dépret J Med Microbiol 2018*

131 bactériémies à BGN, comparaison:

Gram seul

Gram + Id précoce (MALDI-TOF)

GRAM + Id précoce (MALDI-TOF) +  $\beta$  LACTA™

**Pas d'apport de l'id. précoce ni du  $\beta$  LACTA™ par rapport à l'avis du référent antibiotiques**

*Garnier Crit Care 2017*

193 infections Entérobactéries en réanimation

Etude avant/après

**Meilleure adéquation de l'antibiothérapie**

**Diminution du délai de désescalade**

## PCR multiplex

### Randomized Trial of Rapid Multiplex Polymerase Chain Reaction–Based Blood Culture Identification and Susceptibility Testing

Ritu Banerjee,<sup>1,\*</sup> Christine B. Teng,<sup>2,\*</sup> Scott A. Cunningham,<sup>3</sup> Sherry M. Ihde,<sup>3</sup> James M. Steckelberg,<sup>4</sup> James P. Moriarty,<sup>5</sup> Nilay D. Shah,<sup>3</sup> Jayawant N. Mandrekar,<sup>1</sup> and Robin Patel<sup>2,4</sup>

Clin Infect Dis 2015

Outcome	Control	Rapid Multiplex PCR	Rapid Multiplex PCR + Stewardship	P Value Comparing 3 Groups
Duration of therapy <sup>a</sup> , h				
Vancomycin				
All patients (n = 357)	44 (22–72)	42 (21–93)	42 (19–90)	.92
Organisms not requiring vancomycin <sup>b</sup> (n = 169)	8.2 (0–26)	0 (0–16)	0 (0–3) <sup>f</sup>	.032
Vancomycin-susceptible enterococci (n = 32)	20 (1–59)	70 (48–88) <sup>c</sup>	82 (40–96) <sup>e</sup>	.037
Methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i> (n = 42)	23 (20–53)	11 (0–26)	8 (0–44)	.2
Nafcillin, oxacillin, or cefazolin (n = 50)	42 (24–57)	71 (51–79) <sup>c</sup>	85 (42–92) <sup>e</sup>	.035
Piperacillin-tazobactam (n = 214)	56 (39–82)	44 (27–74) <sup>c</sup>	45 (19–78) <sup>e</sup>	.012
Cefepime (n = 181)	55 (28–96)	71 (43–96)	58 (32–96)	.58
Antibiotic modifications				
Time to first appropriate de-escalation <sup>g</sup> (n = 344)	34 (21–55)	38 (22–66)	21 (7–37) <sup>h,e</sup>	<.0001
Time to first appropriate escalation <sup>i</sup> (n = 122)	24 (3–67)	6 (2–36)	5 (2–22) <sup>f</sup>	.04
Time to administration of active antibiotics (n = 123) <sup>g</sup>	11 (2–51)	6 (2–31)	4 (2–20)	.55
Continued blood cultures not treated or treated for <24 h, No. (%) <sup>g</sup>	47 (75)	48 (80) <sup>f</sup>	67 (82) <sup>f</sup>	.815

Retour à Mlle B.  
 La culture de l'ECBU retrouve:  
 $10^5$  *Klebsiella pneumoniae* dont l'antibiogramme  
 est le suivant:

L'échographie des voies urinaires est normale.

Selon les recommandations SPILF 2017/HAS  
 2019, quel(s) traitement(s) antibiotique(s)  
 peut(vent) être utilisé(s)?

- A. Méropénème
- B. Pipéracilline-Tazobactam
- C. Céfoxitine
- D. Amikacine
- E. Fosfomycine

Antibiogramme	
	1 : <i>Klebsiella pneumoniae</i> CMI E-Test (mg/l)
TECHNIQUE: DIFFUSION - Lecture SIRSCAN	DIFFUSION - Lecture SIRSCAN
Amoxicilline	R
Amoxicilline + ac. clavulanique	R
Ticarcilline	R
Ticarcilline + ac. clavulanique	R
Pipéracilline	R
Pipéracilline + tazobactam	S CC = 8 et 16 mg/l
Céfoxitine	S
Céfixime	R
Céfotaxime	R
Ceftazidime	R
Aztréonam	R
Céfépime	R
Imipénème	S
Méropénème	S
Ertapénème	S
Gentamicine	S
Nétilmicine	S
Tobramycine	S
Amikacine	S
Acide nalidixique	R
Norfloxacine	R
Péfloxacine	R
Ofloxacine	R
Ciprofloxacine	R
Lévofloxacine	R
Triméthoprim + sulfaméthoxazole	R
Fosfomycine	S

Selon les recommandations SPILF 2017/HAS 2019, quel(s) traitement(s) antibiotique(s) peut(vent) être utilisé(s)?

- A. Méropénème
- B. Pipéracilline-Tazobactam
- C. Céfoxitine
- D. Amikacine
- E. Fosfomycine

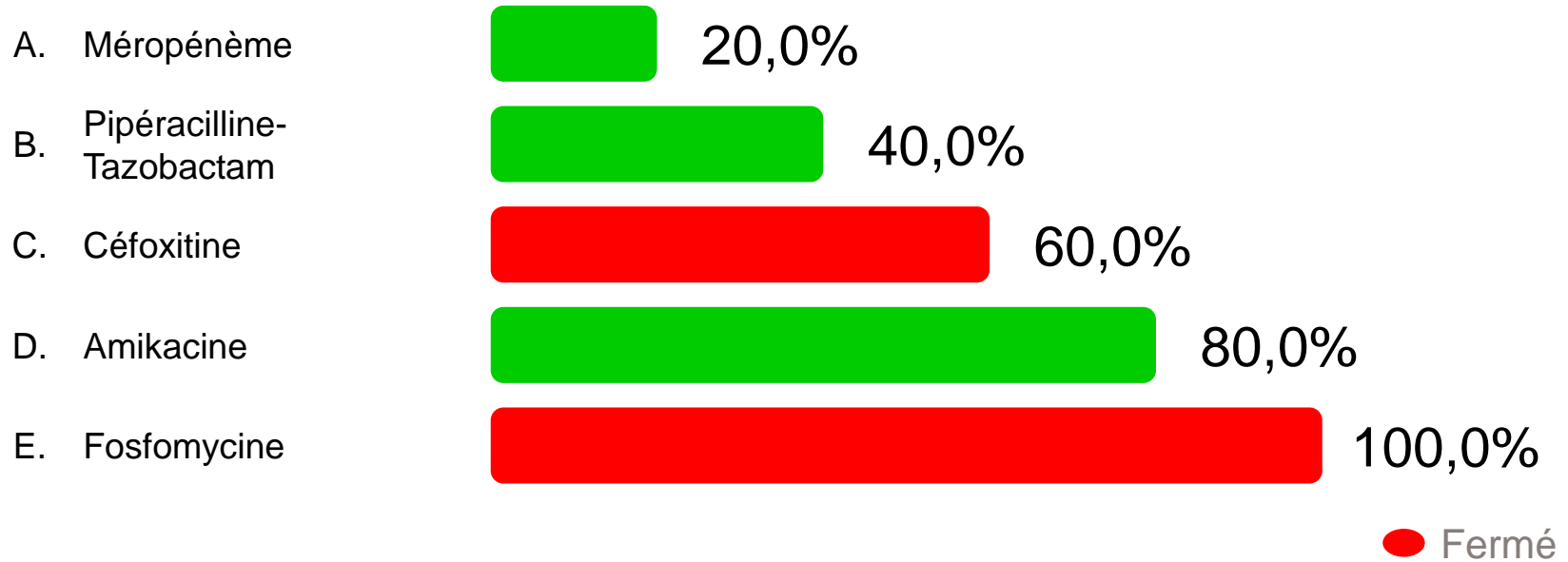
*La question s'ouvrira lorsque vous démarrerez votre session et votre présentation.*

# Votes: 0

 Fermé

*Cette présentation k4vote a été chargée sans le add-in k4vote.  
Vous voulez télécharger le add-in gratuit? Rendez-vous sur  
<https://k4dashboard.sendsteps.com/info>.*

# Selon les recommandations SPILF 2017/HAS 2019, quel(s) traitement(s) antibiotique(s) peut(vent) être utilisé(s)?



Retour à Mlle B.  
 La culture de l'ECBU retrouve:  
 $10^5$  *Klebsiella pneumoniae* dont l'antibiogramme  
 est le suivant:

L'échographie des voies urinaires est normale.

Selon les recommandations SPILF 2017/HAS  
 2019, quel(s) traitement(s) antibiotique(s)  
 peut(vent) être utilisé(s)?

- A. Méropénème
- B. Pipéracilline-Tazobactam
- C. Céfoxitine
- D. Amikacine
- E. Fosfomycine

Antibiogramme

1 : <i>Klebsiella pneumoniae</i> CMI E-Test (mg/l)	
TECHNIQUE: DIFFUSION - Lecture SIRSCAN	DIFFUSION - Lecture SIRSCAN
Amoxicilline	R
Amoxicilline + ac. clavulanique	R
Ticarcilline	R
Ticarcilline + ac. clavulanique	R
Pipéracilline	R
Pipéracilline + tazobactam	S CC = 8 et 16 mg/l
Céfoxitine	S
Céfixime	R
Céfotaxime	R
Ceftazidime	R
Aztréonam	R
Céfépime	R
Imipénème	S
Méropénème	S
Ertapénème	S
Gentamicine	S
Nétilmicine	S
Tobramycine	S
Amikacine	S
Acide nalidixique	R
Norfloxacine	R
Péfloxacine	R
Ofloxacine	R
Ciprofloxacine	R
Lévofloxacine	R
Triméthoprim + sulfaméthoxazole	R
Fosfomycine	S

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

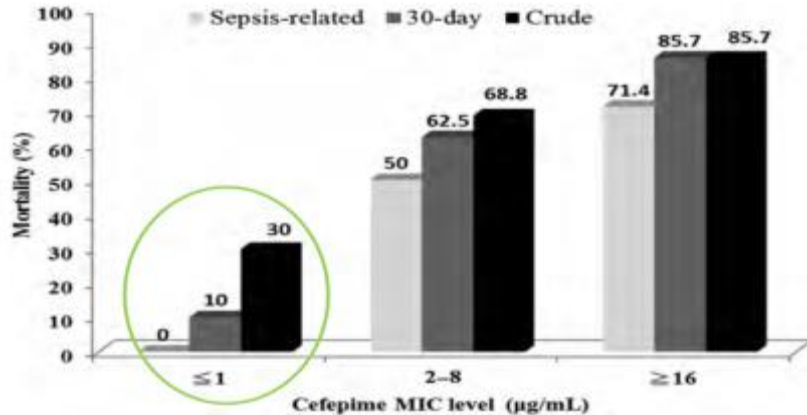
Lee, 2013

Rétrospective

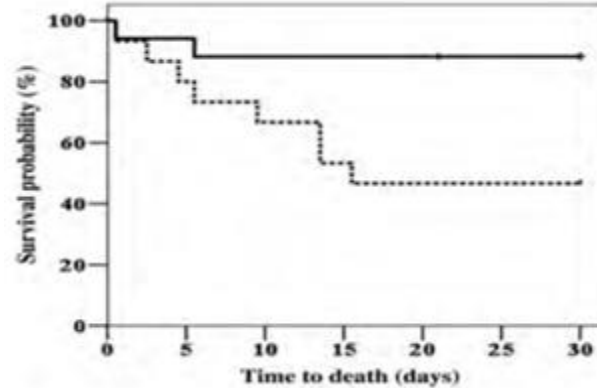
197 bactériémies monomicrobiennes

*K. pneumoniae*, *E. coli* BLSE

Pneumopathies, infections de KT, infections urinaires



CASFM 2015



Variable	Univariate Analysis		Multivariate Analysis	
	OR (95% CI)	P Value	OR (95% CI)	P Value
Age, years (mean ± SD)	...	.15	...	...
Male	1.06 (.51-2.2)	1.0	...	...
Hospital-onset bacteremia	2.42 (.94-6.22)	.07	1.46 (.47-4.48)	.51
Urosepsis	0.08 (.01-.57)	.001	0.18 (.02-1.43)	.1
Pitt bacteremia score ≥4 points	7.47 (2.19-25.49)	<.001	5.36 (1.37-20.91)	.016
Rapidly fatal underlying disease	6.21 (2.34-16.47)	<.001	4.42 (1.54-12.64)	.006
Definitive therapy with cefepime	7.09 (2.48-20.27)	<.001	9.93 (2.77-31.91)	<.001

Difficilement utilisable en pratique sur les EBLSE



## ► Recommandations

Il est recommandé d'utiliser le céfépime de préférence aux carbapénèmes dans le traitement des infections à entérobactérie résistante aux C3G par hyperproduction de céphalosporinase et sans production de BLSE, quel que soit le site de l'infection. (Grade C : le céfépime doit être utilisé à forte posologie (4 à 6 g/j chez le patient sans insuffisance rénale sous surveillance neurologique.) (AE)



# Pipéracilline-Tazobactam

Feuilleton à rebondissements...

Cinq revues de la littérature sur des études rétrospectives

12 études observationnelles rétrospectives

3 études prospectives dont 2 randomisées

→ Résultats discordants mais plutôt en défaveur de TZP pour les infections autres que urinaires, en cas de CMI >4 mg/L, et pour les posologies basses

# 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

Harris et al, JAMA



## The MERINO trial

Essai multicentrique ouvert

378 bactériémies à *E. coli* ou *Klebsiella sp*

Ceftriaxone-R, mero-S, piptaz-S

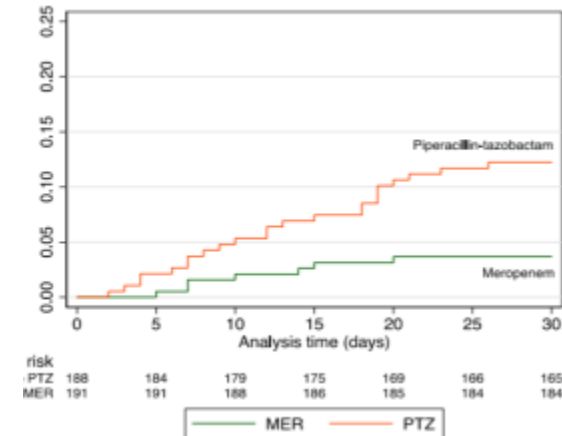
Majoritairement Australie et Nlle Zélande

Février 2014 à Juillet 2017

Randomisation à la 72è heure:

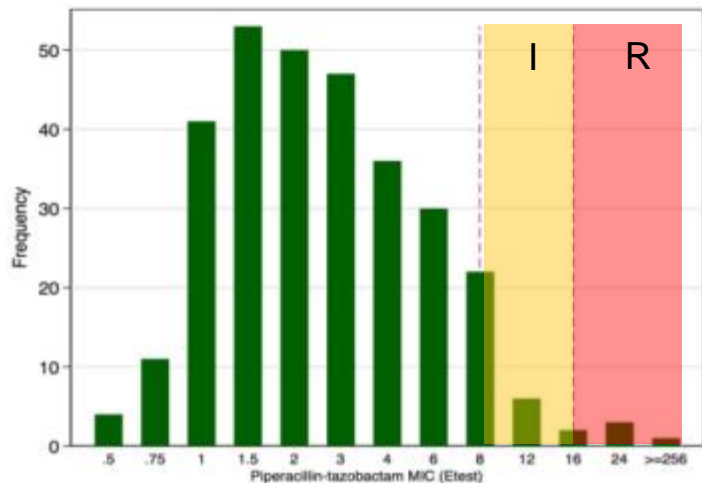
Méropénème 1gx3 versus Piptaz 4gx4

Risque d'échec



	30-d Mortality, No./Total No. (%)		Risk Difference, % (1-Sided 97.5% CI) <sup>a</sup>	P Value for Noninferiority
	Piperacillin-Tazobactam	Meropenem		
Primary analysis	23/187 (12.3)	7/19 (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

→ Arrêt prématuré de l'essai en août 2017



Red dashed line = European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) breakpoint for susceptibility ( $\leq 8$  mg/L); blue dashed line = Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) breakpoint for susceptibility ( $\leq 16$  mg/L)

**eTable 9: Mortality in Patients Randomized to Piperacillin-Tazobactam According to MIC<sup>a</sup>**

	Minimum inhibitory concentration (MIC) mg/L												
	.5	.75	1	1.5	2	3	4	6	8	12	16	24	
No. deaths/ No. treated	0/2	1/6	5/15	1/26	3/20	2/24	0/12	3/10	1/11	1/3	0/1	1/2	

CASFM/EUCAST:



## Limites

- Catégorisation (S, I ou R) non conforme à l'EUCAST
- Administration de la TZP en discontinu
- Plus d'infections urinaires dans le groupe méropénème ( $p < 0,01$ ) et plus de patients immunodéprimés dans le groupe TZP (non significatif)
- Aucun des décès du groupe TZP ne semblait lié à la bactériémie
- Etude en ouvert
- Effet centre (2 centres faisant 25 % des inclusions ont 25 % de mortalité sous TZP)
- Taux de mortalité du bras méropénème inférieur à celui attendu (14 %)
- Antibiothérapies de relai, durées de ttt laissés libres au médecin
- Méthode de mesure des CMI de TZP par E-test

ECCMID 2019 - Ré-analyse avec CMI en microdilution (n=157):  
Corrélation significative entre la mortalité et CMI:  
27 % en cas de CMI  $\leq 8$  et 71 % si CMI  $> 8$ .



Antibiothérapie des infections à entérobactéries et  
à *Pseudomonas aeruginosa* chez l'adulte :  
place des carbapénèmes et de leurs alternatives  
Mai 2019

► **Recommandations**

Il est recommandé d'utiliser l'association pipéracilline-tazobactam en alternative aux carbapénèmes pour le traitement des infections à EBLSE sans signe de gravité, avec ou sans bactériémie. En cas d'utilisation pour une infection d'origine non urinaire, la détermination de la CMI est nécessaire et doit être  $\leq 4$  mg/l. (AE)

Il est recommandé d'administrer la pipéracilline-tazobactam en perfusion prolongée ou continue sur 24 heures après une première dose de 4 g sur 30 minutes, et avec une posologie élevée (au moins 16 g/j chez le patient ayant une fonction rénale normale en cas de poids > 60 kgs). (AE)

## Spectre étroit :

- ✓ Entérobactéries
- ✓ *Burkholderia cepacia*
- ✓ *H. influenzae*
- ✓ *M. catarrhalis*
- ✓ *N. gonorrhoeae*

## Pas d'activité sur :

- ✓ *Pseudomonas, Acinetobacter, S.maltophilia*
- ✓ Gram +
- ✓ Anaérobies



### 4.1. Indications thérapeutiques

NEGABAN 2 g poudre pour solution injectable ou pour perfusion est indiqué, chez les adultes et chez les enfants, pour le traitement des infections suivantes (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1):

- des voies urinaires compliquées (incluant les pyélonéphrites);
- des voies respiratoires basses, des bactériémies et des infections des plaies.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

23 décembre 2014

Pas de breakpoint « officiel » de l'EUCAST

UK : breakpoint systémique 8 mg/l, urinaire 32 mg/l

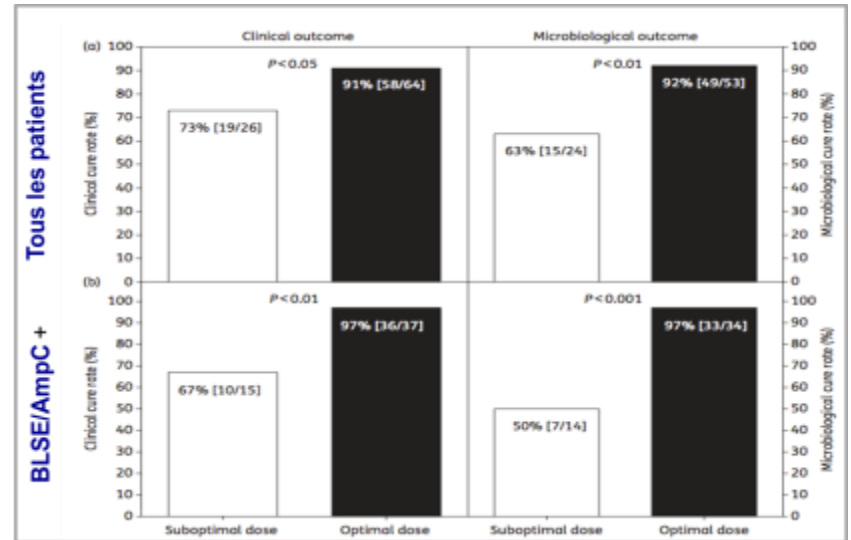
En fonction des breakpoints choisis (8 mg/l ou 32 mg/l) : 70 à 96 % des BLSE sont S

Diapo R Gauzit

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

Etude rétrospective, 92 infections à entérobactéries dont 58 % BLSE

Variable	UTI	BSI	HAP	Total
<b>Clinical cure<sup>a</sup></b>				
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 <sup>b</sup>	38/42 (90%)	35/42 (83%)	6/8 (75%)	79/92 (86%)
<b>Microbiological cure<sup>a</sup></b>				
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 <sup>b</sup>	34/39 (87%)	28/34 (82%)	4/6 (67%)	66/79 (84%)



Suboptimal dose : 1 g/12 h

Optimal dose : 2 g /12 h



## Essai randomisé en cours: TEMOCARB (B. Pilmis)

### Recommandations

Il est recommandé d'utiliser la témocilline en alternative aux carbapénèmes pour le traitement des infections urinaires à entérobactéries résistantes aux C3G. (Grade C)

Il est recommandé d'administrer la témocilline aux posologies suivantes :

- entre 4 g/j et 6 g/j chez le patient sans signe de gravité ;
- 6 g/j et en perfusion continue après une dose de charge de 2 g chez le patient avec signes de gravité (AE).

Il n'y a pas de données suffisantes pour recommander actuellement la témocilline dans les infections d'origine non urinaire. Son utilisation dans ces autres indications peut néanmoins être envisagée après avis spécialisé. (AE)

Il n'est pas recommandé d'utiliser la témocilline en traitement probabiliste. (AE)

# Céphamycines

- Molécules anciennes non hydrolysées par les BLSE (**céfoxitine**, céfotétan, moxalactam, flomoxef)
- Cinq études observationnelles – 1 étude de pharmacocinétique
- Principalement dans l'infection urinaire
- Taux de guérison clinique et microbiologique comparables à ceux observés avec les carbapénèmes
- Mais risque **d'émergence de résistance chez *Klebsiella sp***, y compris sur des études de faible effectif

Kernéis 2015, Pilmis 2014

TABLE 2 Probability of pharmacological success

Dosage	Duration of infusion	% of strains with pharmacological success by target <sup>a</sup>			
		T>MIC = 50%	T>MIC = 100%	T>4MIC = 50%	T>4MIC = 100%
2 g 4 times/day	1 h	92	22	70	5.4
2 g 4 times/day	4 h	100	76	99	38
8 g/day	Continuous	100	100	100	98.5





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

Mai 2019

► **Recommandations**

Il est recommandé d'utiliser la céfoxitine en alternative aux carbapénèmes pour le traitement des infections urinaires à *E. coli* BLSE sans signe de gravité. (Grade C)

Il est recommandé d'administrer la céfoxitine avec une posologie élevée (100 mg/kg/j, sans dépasser 8 g/j), en perfusion prolongée ou continue, et après une dose de charge initiale de 2 g. (Grade C)

Antibiothérapie documentée des pyélonéphrites à entérobactérie productrice d'EBLSE de la femme non enceinte.

1 <sup>er</sup> choix	Ciprofloxacine, ou lévofloxacine Cotrimoxazole (SMX-TMP)
2 <sup>e</sup> choix	Amoxicilline-acide clavulanique
3 <sup>e</sup> choix	Céphamycine (céfoxitine) Ou pipéracilline-tazobactam Ou témocilline
4 <sup>e</sup> choix	Aminoside (amikacine, gentamicine, tobramycine)
5 <sup>e</sup> intention	carbapénème (imipénème ou méropénème, ertapénème en relais)



2018

Traitement des infections urinaires masculines documentées.

	Entérobactéries non BLSE	Entérobactéries BLSE
1 <sup>er</sup> choix	Ciprofloxacine, lévofloxacine ou ofloxacine	Ciprofloxacine ou lévofloxacine ou ofloxacine
2 <sup>e</sup> choix	cotrimoxazole (TMP-SMX)	Cotrimoxazole (TMP-SMX)
3 <sup>e</sup> choix	céfotaxime ou ceftriaxone	Céfoxitine Ou Pipéracilline-tazobactam Ou Témocilline
4 <sup>e</sup> choix		Imipénème Méropénème Ertapénème (si $\geq 80$ kg : 1 g x 2)



HAS

2019



PNA ou IU masculine documentée, avec une évolution favorable		
	Infection à EBLSE	Infection à entérobactérie résistante aux C3G par hyperproduction de céphalosporinase et sans production de BLSE
1 <sup>er</sup>	Cotrimoxazole	Cotrimoxazole
2 <sup>e</sup>	Ciprofloxacine, lévofloxacine, ofloxacine, par voie orale (ordre alphabétique)	Ciprofloxacine, lévofloxacine, ofloxacine par voie orale (ordre alphabétique)
3 <sup>e</sup>	Céfoxitine (pour <i>E. coli</i> ) ou témocilline	Céfépime ou témocilline
4 <sup>e</sup>	Amoxicilline-acide clavulanique (pour PNA simple à <i>E. coli</i> ) ou pipéracilline-tazobactam	Amikacine ou gentamicine ou tobramycine (ordre alphabétique), uniquement pour les PNA simples, pour une durée de 5 jours, à éviter en cas d'insuffisance rénale (ordre de préférence)
5 <sup>e</sup>	Amikacine ou gentamicine ou tobramycine (ordre alphabétique), uniquement pour les PNA simples, pour une durée de 5 jours, à éviter en cas d'insuffisance rénale	Un carbapénème (imipénème ou méropénème ou ertapénème)
6 <sup>e</sup>	Un carbapénème (imipénème ou méropénème ou ertapénème)	



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

Mai 2019

## ► Recommandations

Il est possible d'utiliser l'amoxicilline-acide clavulanique pour le traitement des pyélonéphrites aiguës simples, sans signe de gravité, à *E. coli* BLSE\*, avec les modalités suivantes (AE) :

- traitement initial en perfusion à la posologie de 2 g d'amoxicilline et 200 mg d'acide clavulanique trois fois par jour ;
- en relai oral d'une antibiothérapie parentérale efficace : à la posologie de 1 g d'amoxicilline et 200 mg d'acide clavulanique trois fois par jour.

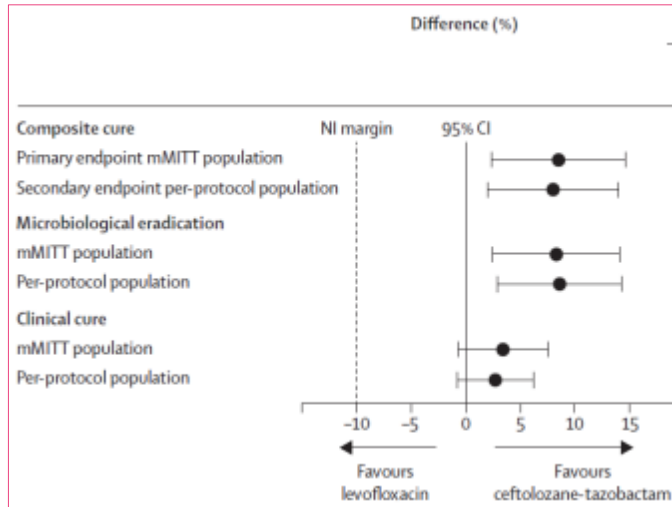
\* Attention : ne pas utiliser les concentrations critiques établies pour les cystites

# Ceftolozane-tazobactam: essais pivots

**Wagenlehner, Lancet 2015**

Essai ASPECT-cUTI

Pyélonéphrite aiguë (n=656)



AMM 2016 :

Infection intra-abdominale

Infection urinaire

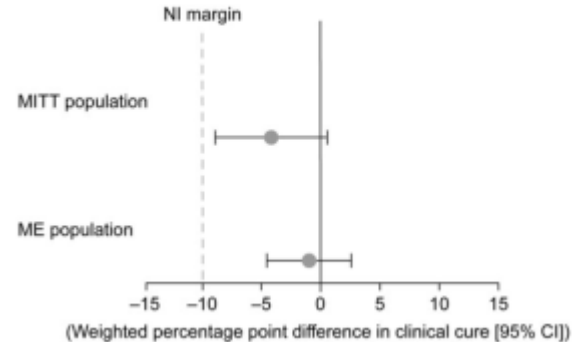
Essai en cours sur la pneumonie nosocomiale

**Solomkin, Clin Infect Dis 2015**

Essai ASPECT-cIAI

Infection intra-abdominale compliquée

(n:



	Ceftolozane/ tazobactam plus metronidazole No. (%)	Meropenem No. (%)	Percentage difference (95% CI)
<b>MITT population</b>	<b>n = 389</b>	<b>n = 417</b>	
Cure	323 (83.0)	364 (87.3)	-4.2 (-8.91 to .54)
Failure	32 (8.2)	34 (8.2)	
Indeterminate	34 (8.7)	19 (4.6)	
<b>ME population</b>	<b>n = 275</b>	<b>n = 321</b>	
Cure	259 (94.2)	304 (94.7)	-1.0 (-4.52 to 2.59)
Failure	16 (5.8)	17 (5.3)	

# Ceftazidime-avibactam : essais pivots

**Carmeli, Lancet Infect Dis 2016**

Essai REPRISE

Infection urinaire compliquée (n=281)

Infection intra-abdominale compliquée (n=21)

**Torres, Lancet Infect Dis 2018**

Essai REPROVE

Pneumonie nosocomiale (n=726)

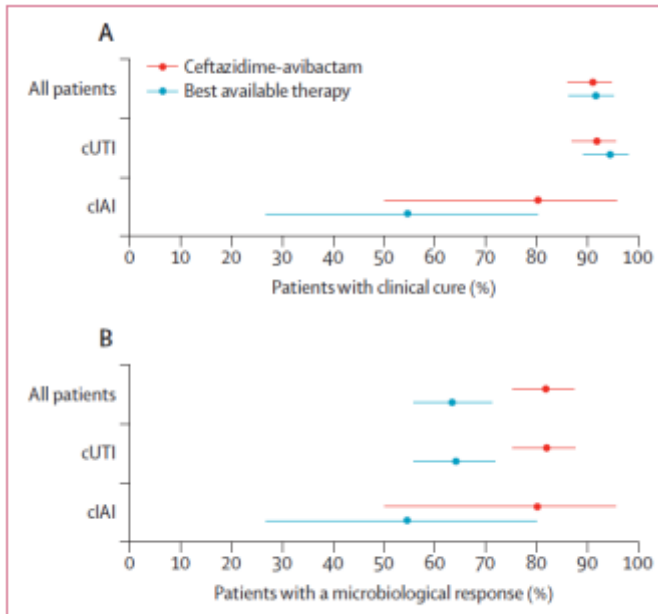
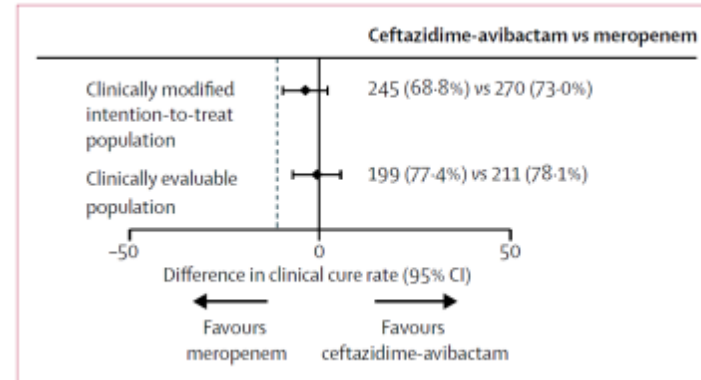


Figure 3: Patients with a clinical cure and favourable microbiological response at test-of-cure visit (mMITT population)



AMM 2016 :  
Infection intra-abdominale  
Infection urinaire  
Pneumonie nosocomiale



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

Mai 2019

### ► Recommandations

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

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

- Carbapénèmes en probabiliste
  - Aucun score ne permet de prédire la probabilité d'infection à EBLSE
  - Pistes : études sur très grandes bases de données / diagnostic rapide de la résistance
  - A ce jour : oui si signes de gravité + facteur de risque de colonisation
  - Peut évoluer en fonction de l'épidémiologie : la transmission intra-communautaire d'EBLSE est désormais documentée
  
- Alternatives aux carbapénèmes après documentation
  - Piptaz: oui dans l'infection urinaire, en fonction CMI pour les autres infections (<4 mg/L)
  - Amoxiclav: uniquement sur PNA simple à E. coli
  - Céfoxitine: infection urinaire à E. coli. Autres indications au cas par cas.
  - Témocilline : infection urinaire à EBLSE ou AmpC
  - Céfépime : AmpC. Pas pour EBLSE
  - Caz-avi, Cefto-tazo : Pas de place en tant qu'alternative aux carbapénèmes

# Est-ce que la vraie question n'est pas:

Tableau 1. Proposition de classement des molécules antibiotiques pouvant être utilisées en désescalade thérapeutique des infections à entérobactérie résistante aux C3G, en fonction de leur impact potentiel sur le microbiote digestif

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

??

Carbapenems and alternative  $\beta$ -lactams for the treatment of infections due to extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae: What impact on intestinal colonisation resistance?

→ Quelques pistes de réflexion

Paul-Louis Woerther<sup>a,b,\*</sup>, Raphaël Lepeule<sup>a,1</sup>, Charles Burdet<sup>c,d,e,1</sup>, Jean-Winoc Decousser<sup>a,b</sup>, Étienne Ruppé<sup>c,d,f</sup>, François Barbier<sup>g</sup>