



## Quid des entérobactéries et des $\beta$ -lactamines?

Modification des concentrations critiques des céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération vs Entérobactéries : causes et conséquences



R. Bonnet

Laboratoire de Bactériologie

M2ISH, UMR Inserm U1071 usc INRA 2018

CNR Résistance aux Antibiotiques (Lab. associé)

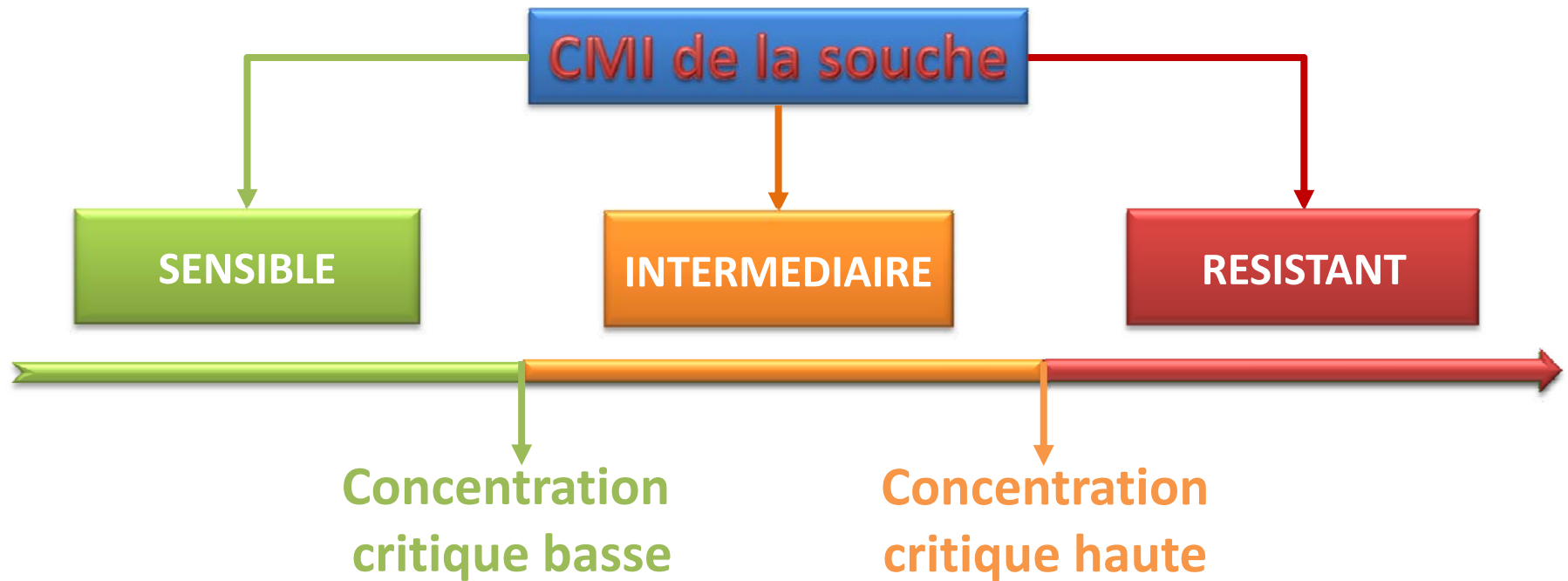
Faculté de Médecine

Université d'Auvergne

CHU de Clermont-Fd

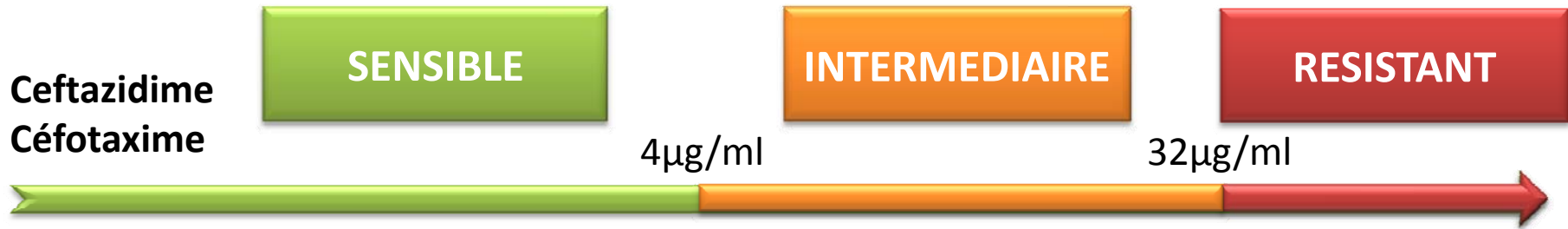
# Introduction

Estimer la sensibilité aux antibiotiques  
= comparer la CMI aux concentrations critiques (CC)



➤ Les CC définissent la sensibilité des souches aux antibiotiques

# Concentrations critiques des C3G et entérobactéries



## + Test de synergie BLSE et Règles interprétatives

Si au moins 1 C3G, C4G ou ATM est I ou R



Test de synergie BLSE => Synergie + : BLSE

=> Synergie - : Céphalosporinase hyperproduite



Règles interprétatives si BLSE => S->I C3G et C4G

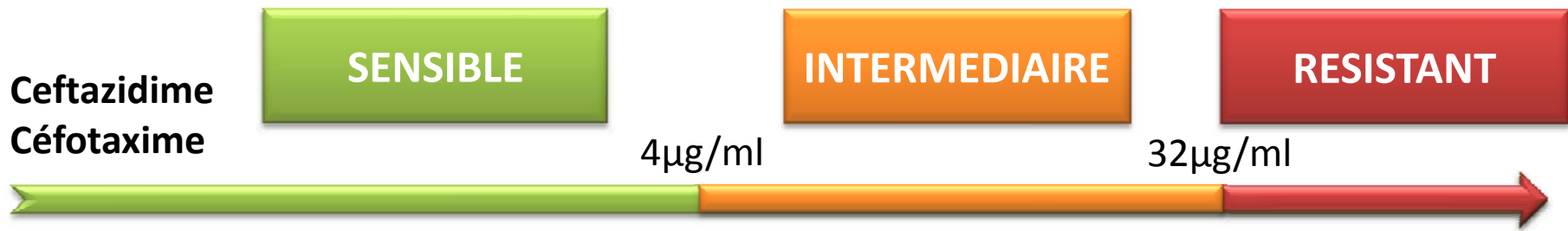
si Céphalosporinase => S->I C3G

Principe de précaution

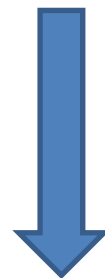


Carbapénèmes

# Concentrations critiques des C3G et entérobactéries



## Test de synergie BLSE et Règles interprétatives => Carbapénèmes



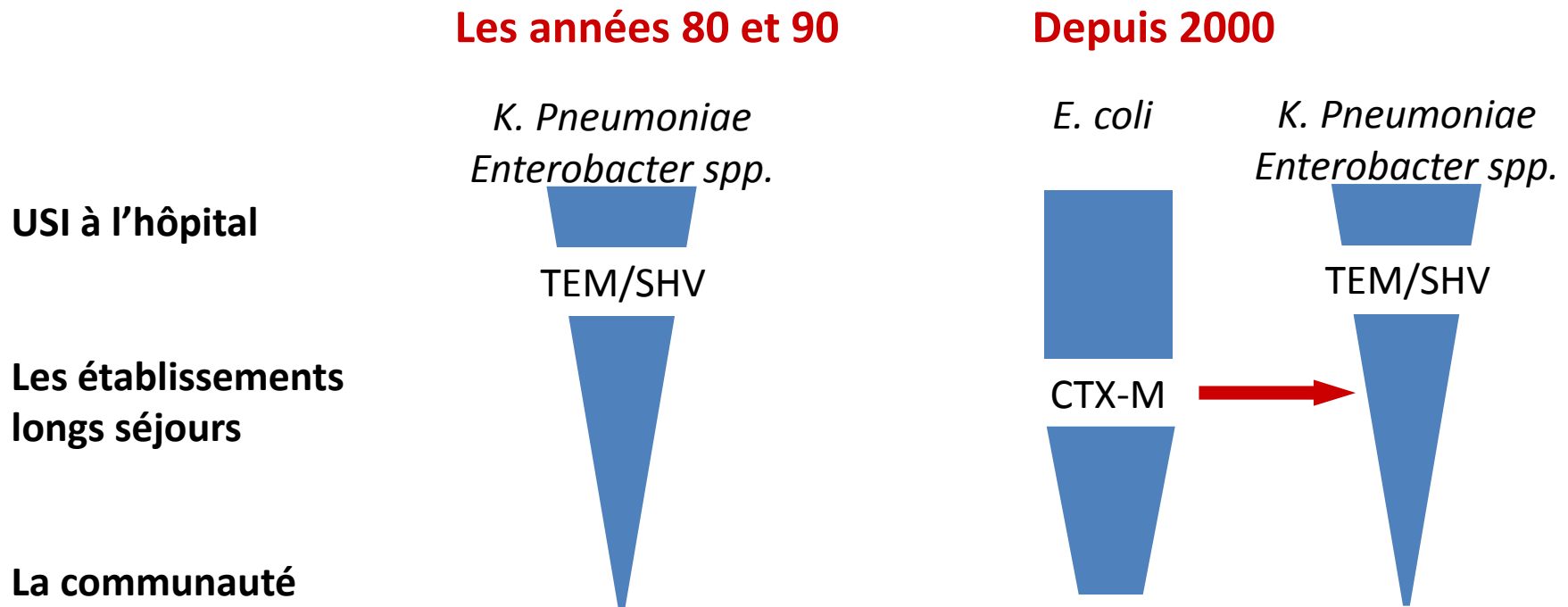
**Nouvelles concentrations critiques en 2010**



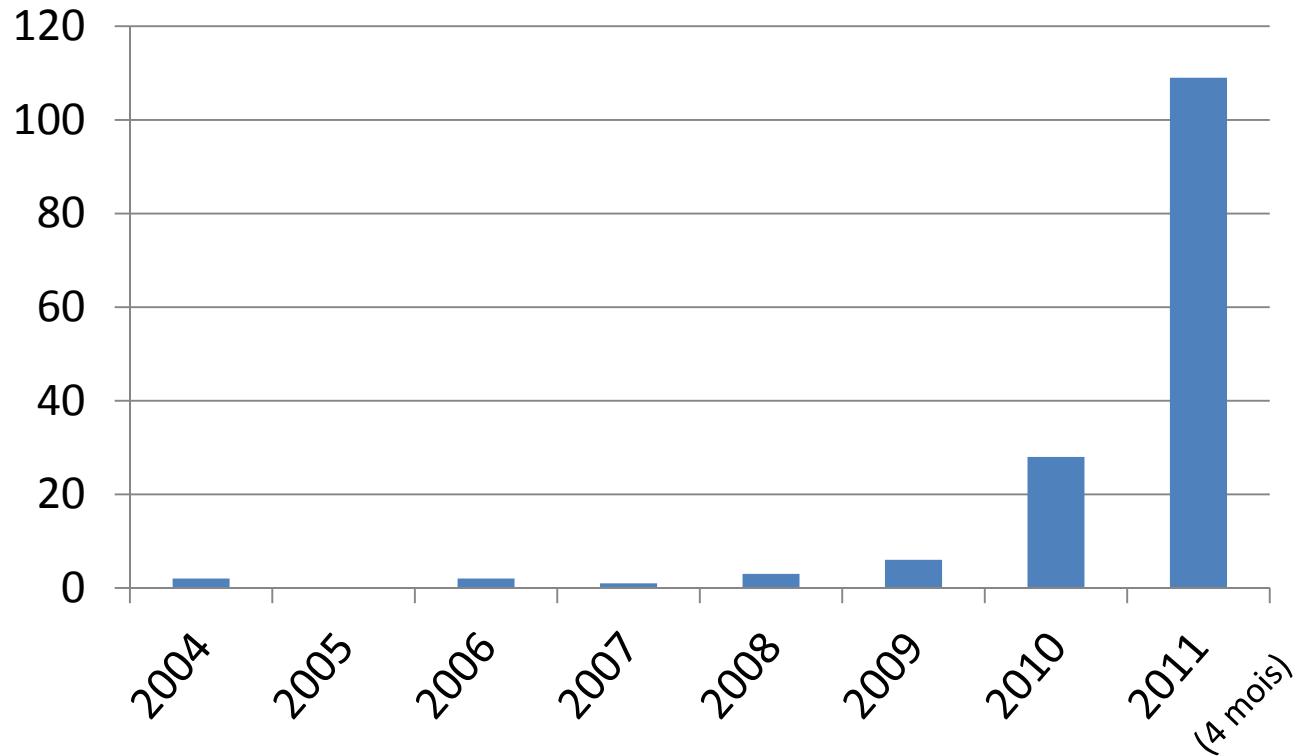
# Pourquoi changer les CC des C3G vs Entérobactéries?

- **L'épidémiologie de la résistance aux  $\beta$ -lactamines**
  - Réémergence des BLSE chez les entérobactéries
  - Emergence des carbapénèmases
- **Evolution des méthodes de détermination**
  - Harmonisation des concentrations critiques (EUCAST)
  - Approche PK/PD de la détermination des CC

# Les BLSE depuis 2000 : la nouvelle donne

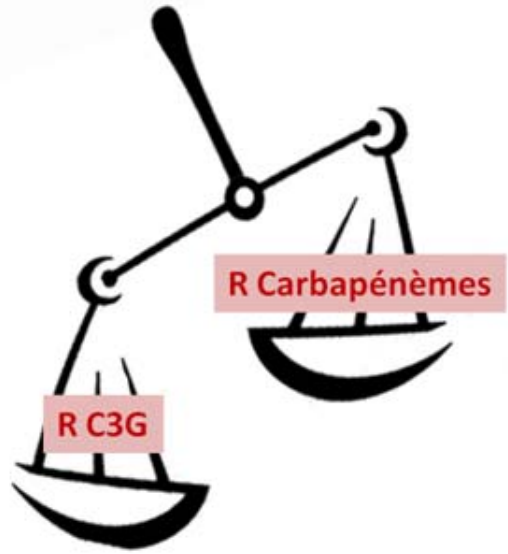


# Emergence des carbapénèmases



Nombre d'épisodes impliquant des entérobactéries carbapénèmases en France (Signalement INVS)

## Jusqu'en 2009



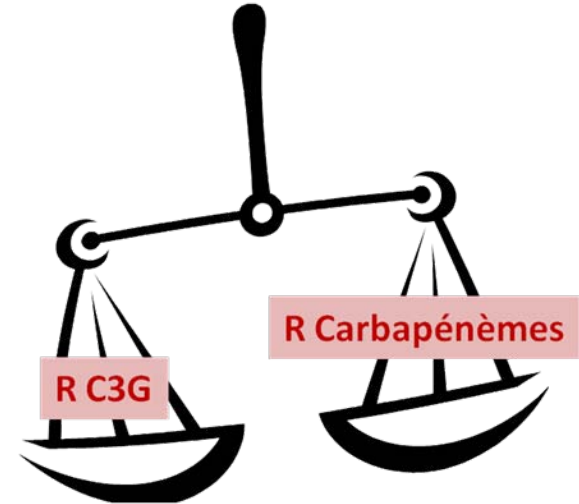
Recommandations  
CC = 4–32 µg/ml  
Règles interprétatives

↗ Carbapénèmes

Evolution  
des résistances

Evolution des  
recommandations

## Depuis 2010...



Recommandations  
CC = 1-2 / 1-8 µg/ml

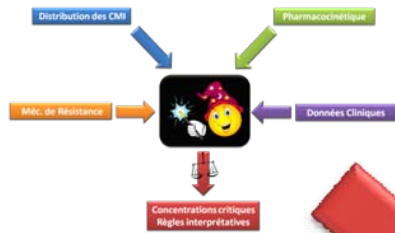
↗ Alternatives  
↘ Carbapénèmes



# Pourquoi changer les CC des C3G vs Entérobactéries?

- L'épidémiologie de la résistance aux  $\beta$ -lactamines
  - Réémergence des BLSE chez les entérobactéries
  - Emergence des carbapénèmases
- **Evolution des méthodes de détermination**
  - Harmonisation des concentrations critiques (EUCAST)
  - Approche PK/PD de la détermination des CC

# Avant l'EUCAST...



Comités nationaux pour l'élaboration des CC

## Céfotaxime *versus* Entérobactéries

BSAC	(United Kingdom)	<b>2</b>	-	<b>4</b>
CA-SFM	(France)	<b>4</b>	-	<b>32</b>
CRG	(The Netherlands)	<b>4</b>	-	<b>16</b>
DIN	(Germany)	<b>2</b>	-	<b>16</b>
NWGA	(Norway)	<b>1</b>	-	<b>32</b>
SRGA	(Sweden)	<b>0.5</b>	-	<b>2</b>

# Avec l'EUCAST...



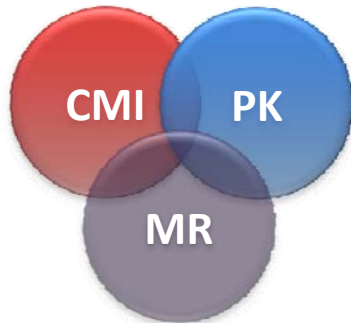
**Harmoniser les CC**



**Transparence**



[http://www.eucast.org/setting\\_breakpoints/](http://www.eucast.org/setting_breakpoints/)



**Rationaliser la méthode**



**Approche PK/PD**



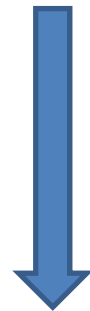
Mouton *et al.* , CMI 2011

The role of pharmacokinetics/pharmacodynamics in setting clinical MIC  
breakpoints: the EUCAST approach

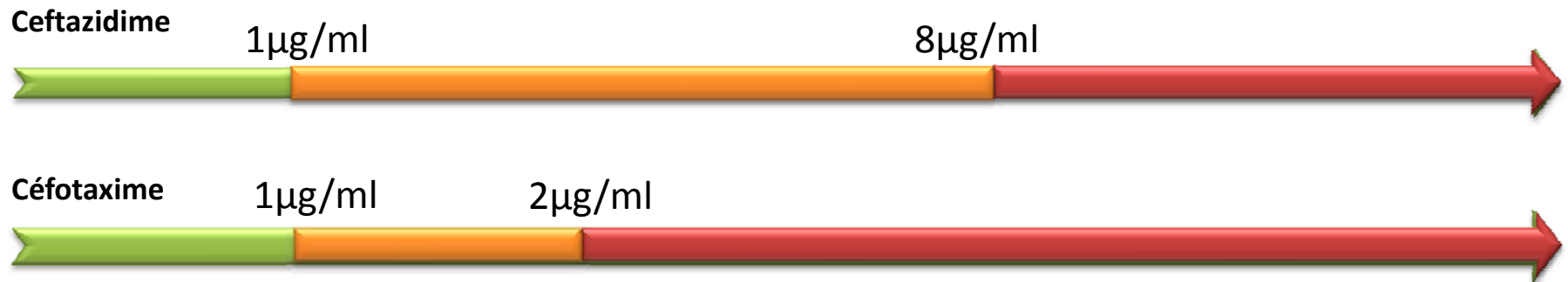
# Plus des règles interprétatives => Dépistage des BLSE ?



## + Règles interprétatives basées sur le test de synergie BLSE



Nouvelles concentrations critiques en 2011



Test de synergie maintenu pour des raisons épidémiologiques !

# Diminution des CC => Souches plus résistantes?

Ceftazidime  
Céfotaxime

SENSIBLE

4 $\mu$ g/ml

INTERMEDIAIRE

32 $\mu$ g/ml

RESISTANT

+ Règles interprétatives basées sur le test de synergie BLSE

32 $\mu$ g/ml

Principe de précaution => Carbapénèmes

Nouvelles concentrations  
critiques en 2011

Ceftazidime

1 $\mu$ g/ml

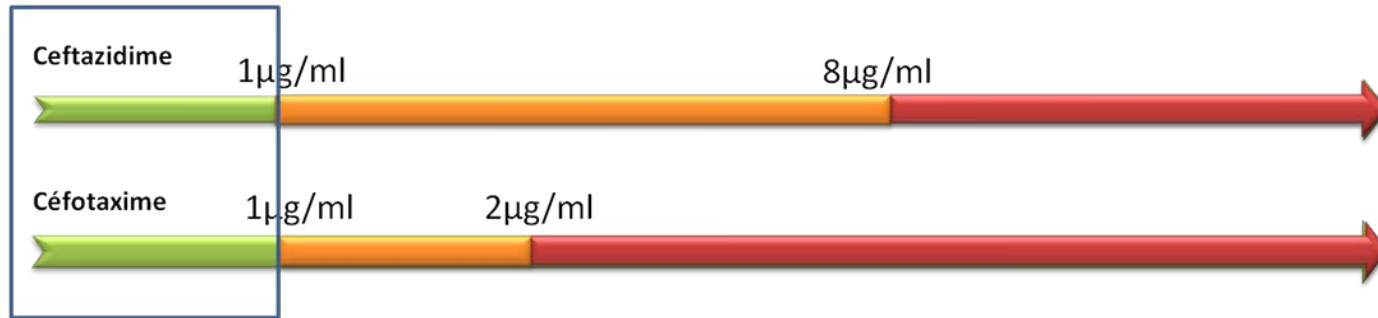
8 $\mu$ g/ml

Céfotaxime

1 $\mu$ g/ml

2 $\mu$ g/ml

C3G = Alternatives aux carbapénèmes



**Combien de souches, quels prélèvements, quelles espèces?**

**Le risque d'échec thérapeutique**

**Quelles précautions en fonction du contexte clinique?**

**Limites de l'approche PK/PD pour la détermination des CC**

# Analyse rétrospective des Entérobactéries au CHU de Clermont-Ferrand

## • Echantillon

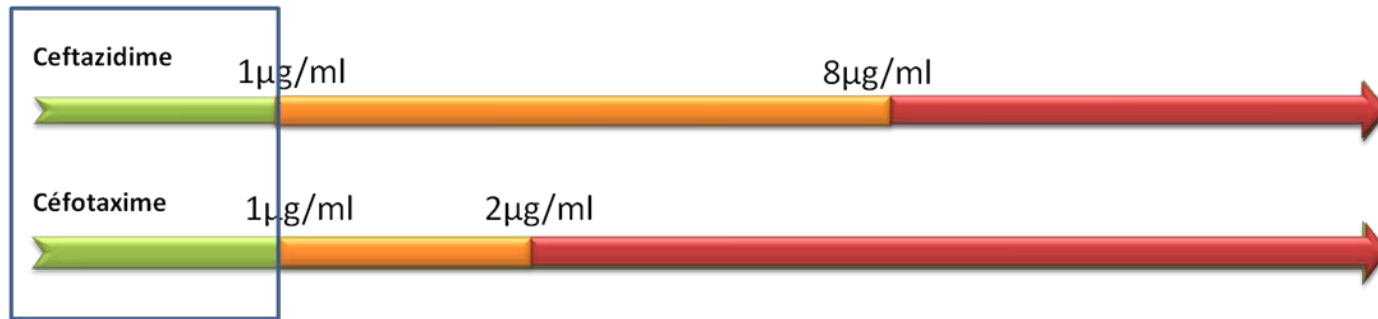
- 938 entérobactéries R/I C3G
- 272 (29%) S à au moins une C3G avec les recommandations 2011

## • Les antibiotiques affectés par les recommandations 2011

- 16% des cas : Ceftazidime I et Céfotaxime S  
=> Céphalosporinases hyperproduites
- 84% des cas : Céfotaxime R et Ceftazidime S  
=> BLSE : 85% (essentiellement CTX-M)

## • *E. coli* : 89% des isolats (n=242)

- 67.0% ECBU (n=163)
- 10.5% Pus superficiels (plaies, ulcères, pv...) (n=25)
- 7.5% Prélèvements respiratoires (n=18)
- 7.5% Prélèvements profonds (biopsies, liquides d'épanchement...) (n=18)
- 7.5% Hémocultures (n=18)



Combien de souches, quels prélèvements, quelles espèces?

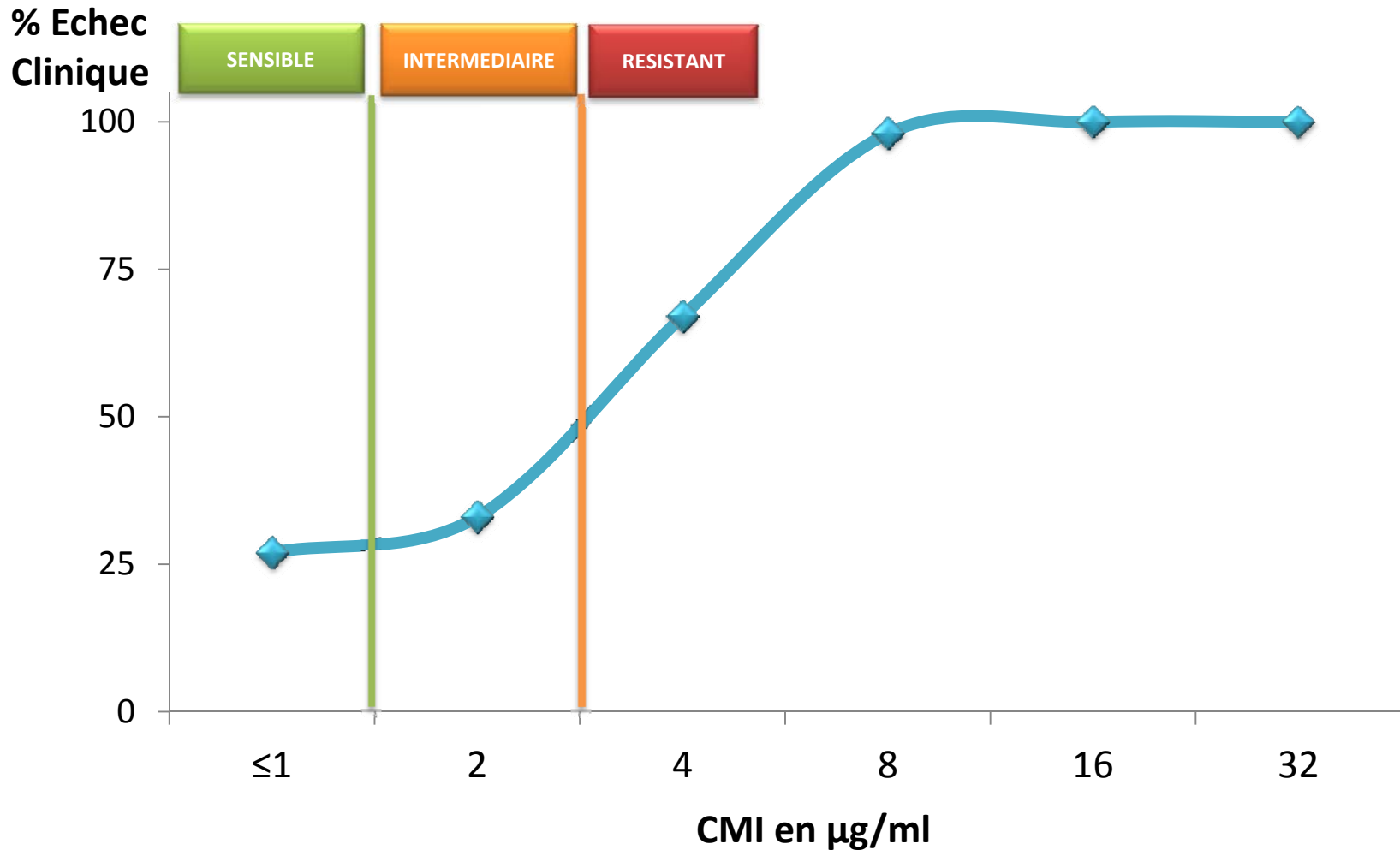
Le risque d'échec thérapeutique

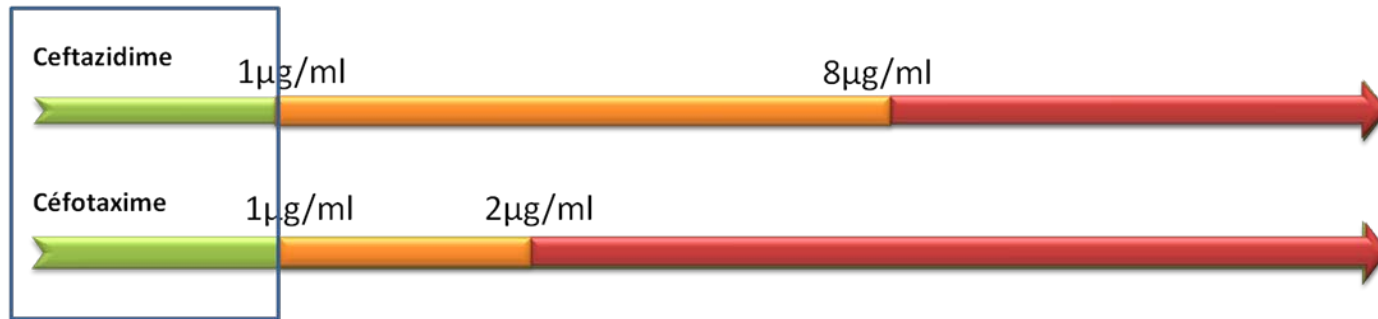
Quelles précautions en fonction du contexte clinique?

Les limites de l'approche PK/PD



# Echecs cliniques avec les céphalosporines de 3ème génération contre les bactéries productrices de BLSE





**Combien de souches, quels prélèvements, quelles espèces?**

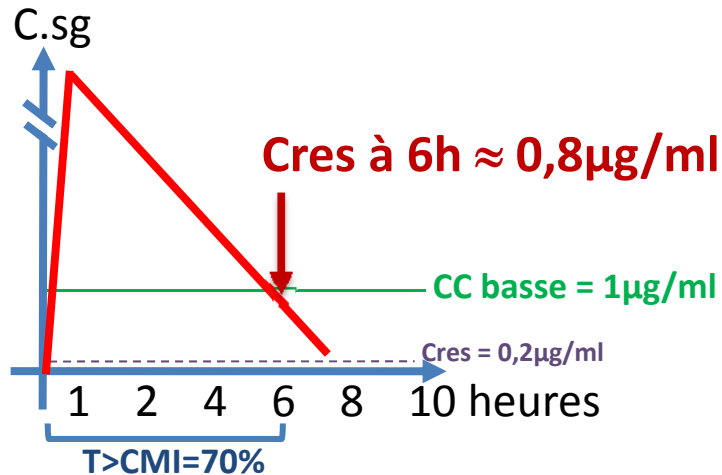
**Le risque d'échec thérapeutique**

**Quelles précautions en fonction du contexte clinique?**

**Les limites de l'approche PK/PD**

# Le cas des infections de sévérité modérée

- Pré-requis PD pour un traitement efficace :  $T > CMI = 70\%$



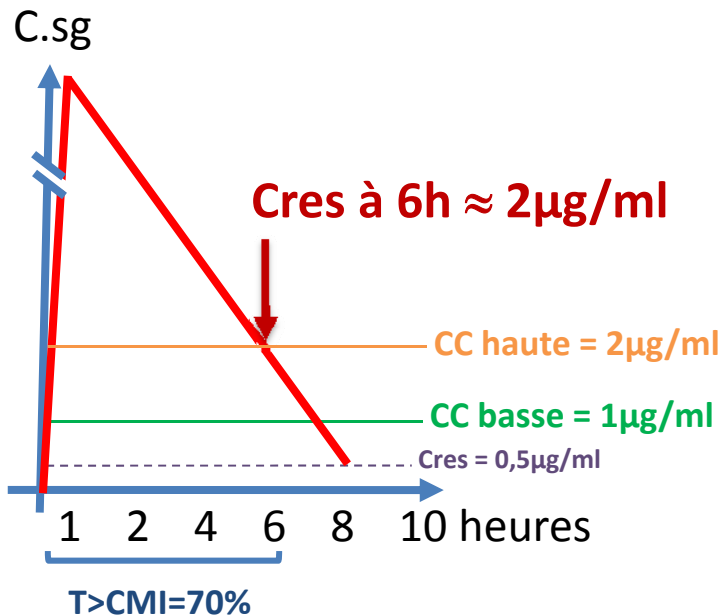
## Céfotaxime

Posologie basse : 1 g toutes les 8h

$T > CMI = 70\% \times 8\text{h} = 6\text{h}$

Cres à 8h = 0,2 à 2,0  $\mu\text{g/ml}$

$T_{1/2} = 1\text{h} \Rightarrow \text{Cres à } 6\text{h} \geq 0,8 \mu\text{g/ml}$



## Céfotaxime

Posologie haute : 2 g toutes les 8h

$T > CMI = 70\% \times 8\text{h} = 6\text{h}$

Cres à 8h = 0,5 à 5,0  $\mu\text{g/ml}$

$T_{1/2} = 1\text{h} \Rightarrow \text{Cres à } 6\text{h} \geq 2 \mu\text{g/ml}$

# Le cas des infections sévères, en réanimation ou chez le patient neutropénique

- **Pré-requis PD pour un traitement efficace:**

**$T > (4 \text{ à } ) 8 \times \text{CMI} = 100\%$**

**=> Concentration résiduelle (Cres)  $\geq 8 \times \text{CMI}$**

**=> Concentration de plateau (Css)**

## **CMI des entérobactéries sensibles aux C3G**

**CMI sauvage = 0,06  $\mu\text{g/ml}$  => Cres/Css = 0,48  $\mu\text{g/ml}$**

**CMI sensible haute = 1,0  $\mu\text{g/ml}$  => Cres/Css = 8,0  $\mu\text{g/ml}$**

**=> Le pré-requis PD varie d'un facteur 1 à 17 selon les CMI**

**=> La CMI doit guider le choix du schéma thérapeutique**

## C. résiduelles des C3G à demi-vie courte et valeurs PD cibles à obtenir selon la CMI

CMI (µg/ml)	Cible PD (8xCMI)	Cres en C3G Posologie : 3 x 1g	Cres en C3G Posologie : 3 x 2g
0,06	0,48	0,2 - 2,0 µg/ml	0,5 - 5,0 µg/ml
0,1	0,8		
0,5	4		
1	8		
4	32		

A la posologie de 3 x 1g => les souches de CMI ≤0,1 µg/ml

A la posologie de 3 x 2g => les souches de CMI ≤0,5 µg/ml

# Ceftazidime en perfusion continue et Concentration de plateau

CMI ( $\mu\text{g/ml}$ )	Cible PD (8xCMI)	Administration	Css ( $\mu\text{g/ml}$ )	Range
0,01	0,08	3g perf. continue	29,7	10 - 62
0,1	0,8	3g perf. continue		11 - 30
0,5	4	4g perf. continue	21	6 - 36
1	8	4g perf. continue		20 - 35
2	16	6g perf. continue	28,4	20 - 30
4	24	6g perf. continue		28 - 44

**Si CMI > 0,5  $\mu\text{g/ml}$  => Perfusion continue ou Fractionner** (ex: 6 x 2g céfotaxime => CMI 1 $\mu\text{g/ml}$ )

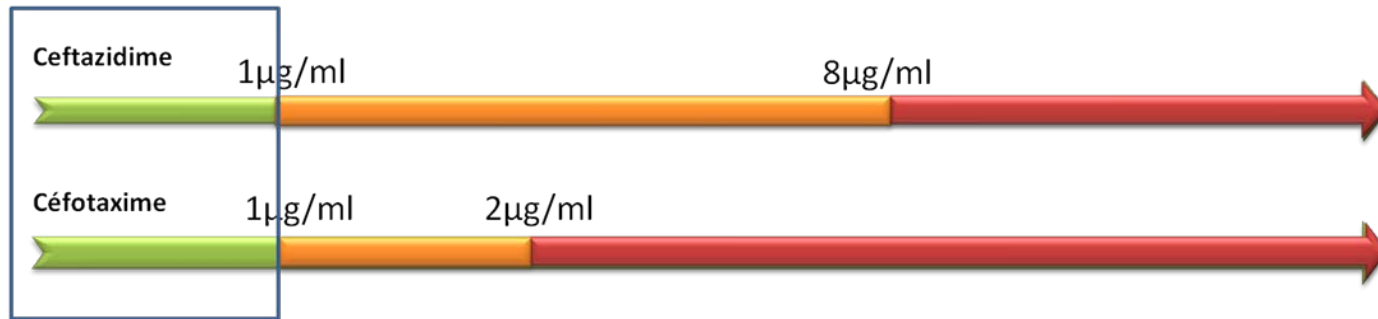
## Variabilité des Css :

10-20 % chez le volontaire sain,

30-40% chez le patient en chirurgie,

50-70 % dans les unités de SI.

**=> Dosage des Css ou Cres**



**Combien de souches, quels prélèvements, quelles espèces?**

**Le risque d'échec thérapeutique**

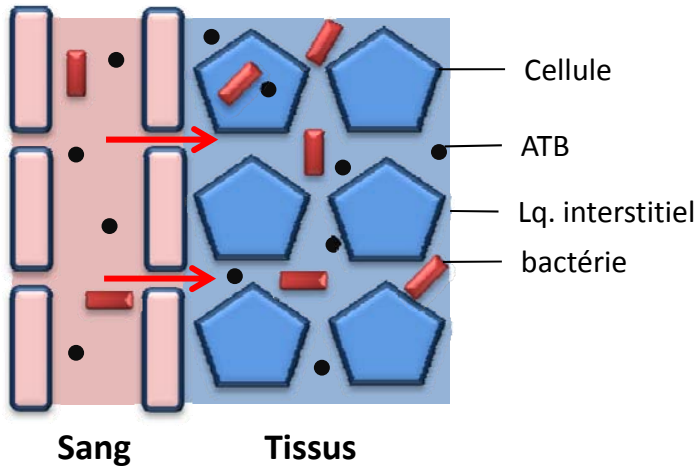
**Quelles précautions en fonction du contexte clinique?**

**Limites de l'approche PK/PD pour la détermination des CC**

# Approches PK/PD des concentrations critiques et diffusion tissulaire

- La détermination des CC repose sur la mesure des C. vasculaires
  - Corrélation avec le résultat thérapeutique
  - C. vasculaire : le meilleur reflet de la C. interstitielle

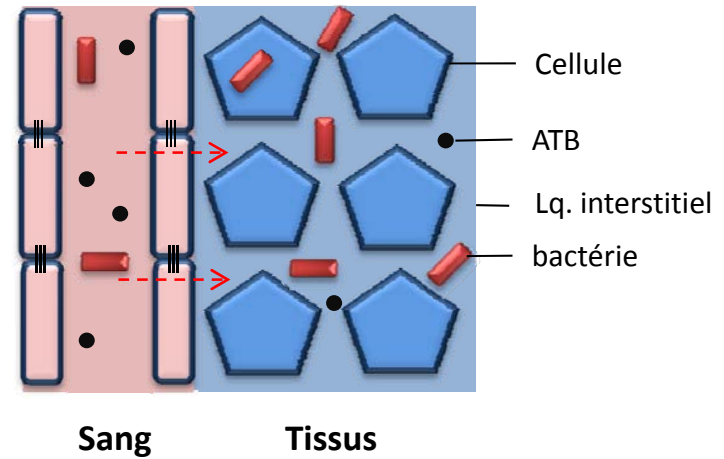
✓ Sites « ordinaires » (barrières perméables)  
La plupart des sites infectés



C. vasculaire  $\approx$  C. interstitielle

=> CC prédictives du résultat thérapeutique

✓ Sites « protégés » (barrières sélectives)  
Œil, SNC, Prostate, Placenta et Abcès



C. vasculaire  $>$  C. Interstitielle

=> CC non prédictives du résultat thérapeutique



# Conclusion

- **Vers un nouveau paradigme de l'antibiogramme**
  - Approche PK/PD : critères d'efficacité thérapeutique => détermination des CC
  - Limiter les règles interprétatives :
- **Conséquences microbiologiques**
  - Des souches « BLSE » / « céphalosporinases hyperproduites » sensibles aux C3G
- **Conséquences en clinique**
  - L'utilisation des C3G implique, dans le contexte
    - ✓ d'une infection de sévérité modérée,
      - Une posologie suffisante
    - ✓ d'une infection sévère,
      - Posologie et modes d'administration adaptés
      - Guidé par la CMI des C3G utilisées +/- le dosage de la Cres ou C<sub>ss</sub>
      - Administration en perfusion continue ou fractionnée

# Remerciements

- **Laboratoire de Bactériologie, CHU Clermont-Fd**
  - Frédéric Robin, MCU-PH
  - Julien Delmas, MCU-PH
  - Jean-Pierre Romaszkov, PH
  - Régine Baraduc, PH
  - Lucie Gibold, AHU
- **Les membres du CA-SFM (Claude-James Soussy)**