



JNI 13^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie
Tours et le GÉRICCO

Du mercredi 13 au
vendredi 15 juin 2012
VINCI - Centre International
de Congrès



Les nouvelles recommandations du CA-SFM :
vers un changement de paradigme de l'interprétation de
l'antibiogramme ?

Quid des entérobactéries et des β -lactamines :
le point de vue du clinicien

Absence de conflits d'intérêt

François CARON
Infectiologie
CHU de Rouen



Les nouvelles recommandations du CA-SFM : entérobactéries et β -lactamines

■ Modification des critères d'interprétation des C3G et de l'aztréonam :

• CA-SFM \leq 2010 :

« Interpréter I un résultat S à toutes les céphalosporines sauf les céphamycines (céfoxitine et céfotétan) et à l'aztréonam en présence d'une synergie significative entre au moins l'une des C3G ou l'aztréonam et amox-clav. Ce phénotype est évocateur d'une BLSE. »

• CA-SFM 2011 :

« Les concentrations critiques désormais retenues pour les C3G permettent la catégorisation clinique des souches productrices de β -lactamases hydrolysant ces molécules comme, par exemple, les BLSE et dispensent donc d'interpréter les résultats pour des raisons thérapeutiques. »

	CA-SFM 2010		CA-SFM 2012	
	S	R	S	R
ceftriaxone	≤ 1	> 2	≤ 1	> 2
céfotaxime	≤ 1	> 2	≤ 1	> 2
ceftazidime	≤ 1	> 8	≤ 1	> 4
céfépime	≤ 1	> 8	≤ 1	> 4
aztréonam	≤ 1	> 8	≤ 1	> 8



Les nouvelles recommandations du CA-SFM : entérobactéries et β -lactamines

Deux autres nouveautés :

- **Modification de la « liste standard » :**
 - ajout céfoxitine & ertapénème

- **Suppression de la mention d'interprétation pour les inhibiteurs de β -lactamases :**
 - CA-SFM \leq 2010 : « reporter S pour amox-clav si IU basse »
(SAI pour les autres situations)
 - CA-SFM \geq 2011 : aucune précision

Entérobactéries : surtout *Escherichia coli*, et en localisation urinaire

Souches (dé-doublonnées) avec antibiogramme au CHU de Rouen :

■ Répartition des entérobactéries (année 2010) :

<i>E. coli</i>	n = 6194	(68,9 %)
<i>Proteus</i>	n = 733	(8,2 %)
<i>Klebsiella</i>	n = 728	(8,1 %)
<i>Enterobacter</i>	n = 645	(7,2 %)
<i>Citrobacter</i>	n = 312	(3,5 %)
<i>Morganella</i>	n = 219	(2,4 %)
autres	n = 161	(1,7 %)

■ Répartition d'*E. coli* (année 2011) :

tous isolats	n = 5877	
isolats d'ECBU	n = 5067	(86,2 %)
isolats d'hémoculture	n = 331	(5,6 %)

100 souches d'*E. coli* BLSE collectées en 2009-2010 à Besançon

	Critères CA-SFM ₂₀₁₂		Distribution des souches (%)		
	S	R	S	I	R
amox-clav	≤ 4/2	> 8/2	8 %	32 %	60 %
pipéra-tazo	≤ 8	> 16	80 %	14 %	6 %
céfotaxime	≤ 1	> 2	8 %	2 %	90 %
ceftazidime	≤ 1	> 2	27 %	17 %	56 %
aztréonam	≤ 1	> 8	11 %	36 %	53 %
céfoxitine	≤ 8	> 32	90 %	7 %	3 %
ertapénème	≤ 0,5	> 1	100 %	0 %	0 %
imipénème	≤ 2	> 8	100 %	0 %	0 %

D. Fournier *et al*/ RICAI 2011

C3G & BLSE : relativiser le passé ?

THE LANCET, AUGUST 8, 1987

TRANSFERABLE ENZYMATIC RESISTANCE TO THIRD-GENERATION CEPHALOSPORINS DURING NOSOCOMIAL OUTBREAK OF MULTIRESTANT KLEBSIELLA PNEUMONIAE

CHRISTIAN BRUN-BUISSON¹ PATRICK LEGRAND²
 ALAIN PHILIPPON³ FRANCOISE MONTRAVERS¹
 MURIEL ANSQUER¹ JEAN DUVAL²

*Medical Intensive Care Unit¹ and Department of Microbiology²,
 CHU Henri Mondor, Créteil; and Department of Bacteriology³,
 CHU Cochin, Paris, France*

TABLE II.—OUTCOME OF THERAPY FOR MAJOR INFECTIONS WITH MULTIRESTANT K PNEUMONIAE IN 10 PATIENTS IN MEDICAL ICU

Site	Antibiotics	No treated (no bacteraemic)	Outcome		
			Success*	Failure	Relapse
Urinary tract (n = 7)	Cephalosporin†	2 (1)	2	0	0
	Cephalosporin + aminoglycoside	2 (1)	2	0	0
	Other	3	1	0	2
Other (mediastinitis, n = 2; empyema, n = 1)	Cephalosporin + aminoglycoside	3 (2)	0	2	1

*Clinical and bacteriological cure.

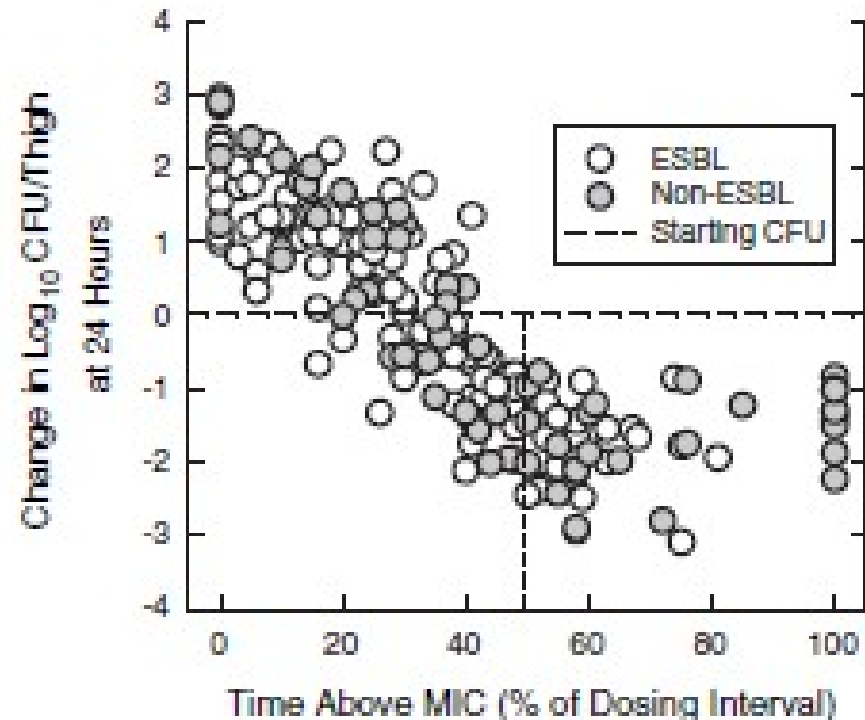
†Cefotaxime, ceftriaxone, or ceftazidime.

" Le céfotaxime (CMI : 0,5-4 ; médiane : 2) est :
 - efficace dans les IU non compliquées,
 - mais en échec dans les infections graves d'autres sites. "

C3G versus entérobactéries résistantes :
c'est la valeur de la CMI -pas la présence d'une BLSE- qui importe

β-lactamine et infections sévères :

- efficacité attendue si temps supra-CMI > 50%
- données validées dans le modèle murin pour C3G et entérobactérie-R, quelque soit le mécanisme (AmpC, OXA, TEM, SHV...)



Andes & Craig - CMI 2005;11(suppl6):10-7 [USA]

C3G versus entérobactéries : CMI ≥ 2 corrélées à l'échec

42 cas de bactériémies à *Klebsiella* ou *E. coli*

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

Simulation de Monté-Carlo 10 000 patients traités par ceftriaxone 2g q24h

CMI	% T > CMI			
	40%	50%	60%	70%
0.5	100	100	100	100
1	100	100	100	99
2	100	99	93	74
4	87	58	25	6
8	8	1	0	0

NB :CA-SFM 2012

	S	R
ceftriaxone	≤ 1	> 2
céfotaxime	≤ 1	> 2
ceftazidime	≤ 1	> 4
céfépime	≤ 1	> 4
aztréonam	≤ 1	> 8

Andes & Craig - CMI 2005;11(suppl 6):10-7 [USA]

Paterson *et al* - JCM 2001;39:2206-12 [USA]

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

« Reporter les EBLSE comme « détectées » plutôt que comme résistantes à toutes les céphalosporines est :

- **fondé sur des données cliniques peu solides,**
- **trop confiant** quant à la précision des **tests de routine,**
- **à risque de perdre des données épidémiologiques précieuses ».**

Transparency declarations

D. M. L. resigned from the EUCAST Expert Rules Working Party on the issue of reporting cephalosporin and carbapenem results 'as found'.

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

Des échecs rapportés pour des souches S selon les nouveaux critères :
(CAZ : S ≤ 1 ; R > 4 d'après EUCAST₂₀₁₂ & CA-SFM₂₀₁₂)

Sex/age (years)	Source of bacteraemia	Clinical response to ceftazidime	Etest MIC (mg/L) ceftazidime	Inhibition zones to 30 µg discs (mm)		β-Lactamase content ^b
				ceftriaxone	ceftazidime ^a	
F/70	spontaneous bacterial peritonitis	no	1	14	27/28	CTX-M-14
F/72	UTI	no	1	9	27/27	CTX-M-14, TEM-1
F/69	UTI	no	0.75 (=1)	17	31/32	CTX-M-9, TEM-1
F/83	UTI	yes	0.06	18	31/32	CTX-M-14, TEM-1
M/67	primary bacteraemia	yes	0.5	16	28/28	CTX-M-14, TEM-1
F/83	UTI	yes	0.25	15	29/28	CTX-M-14, TEM-1

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

**Souche test
(*E. coli* TEM 10)
à analyser
(méthode des
disques)
par 10 fois
en routine :**

**des variations
notables intra-
et inter-
laboratoire**

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

Data of J. M. A.

céfoxitine et IU à EBLSE : efficacité comparable aux carbapénèmes dans un modèle murin

	ceftriaxone	céfoxitine	imipénème	ertapénème
	CMI			
<i>E. coli</i> BLSE ⊖	0,125	4	0,5	0,016
<i>E. coli</i> BLSE ⊕	512	4	0,5	0,032
	Réduction log CFU/g de rein après 24h de traitement « humanisé » (nombre de souris à rein stérile/total)			
	1g q24h	2g q6h	1g q8h	1g q24h
<i>E. coli</i> BLSE ⊖	2,90 (7/15)	2,11 (3/15)	2,27 (4/15)	3,17 (6/15)
<i>E. coli</i> BLSE ⊕	0,74 (2/15)	3,23 (9/15)	3,53 (7/15)	2,66 (3/15)

Aucun mutant résistant détecté (céfoxitine, imipénème, ertapénème) en fin de traitement

« La céfoxitine peut être considérée comme une alternative aux carbapénèmes dans le traitement des IU à *E. coli* BLSE »

R. Lepeule *et al* AAC 2012;56:1376-81 [France]

céphamycines et EBLSE : peu de données cliniques

- 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 [France]

- une série **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 [Taïwan]

- un cas d'échec de **flomoxef** dans le traitement d'une bactériémie à *K. pneumoniae* BLSE, avec résistance croisée à l'ertapénème (déficiency en porine & AmpC)

Lee *et al.*, JAC 2007;60:410-3 [Taïwan]

- un cas de succès de **céfoxitine** dans le traitement d'une prostatite bactériémique à *K. pneumoniae* BLSE

Boyer *et al.*, MMI 2012;42:126-8 [France]

ertapénème & entérobactéries

	AMM Europe	AMM USA
voie IM	non	oui
indications	infections intra-abdominales pneumonies communautaires infections gynécologiques aiguës infections de la peau et des tissus mous du pied chez le diabétique	infections intra-abdominales compliquées infections compliquées de la peau et des tissus mous pneumopathies communautaires IU compliquées, y compris pyélonéphrite infections pelviennes
	antibioprophylaxie en chirurgie colorectale	

ertapénème *versus* ceftriaxone & IU compliquées

- Compilation des deux essais « pivot » à l'origine de l'AMM aux USA
- IU compliquées à germes sensibles
- Ertapénème (1 g IV +/- IM) vs ceftriaxone (1 g IV +/- IM) en double aveugle +/- relais cipro PO (500 mg BID)

	ertapénème n = 256	ceftriaxone n = 224
pyélonéphrites	50 %	47%
IU masculine	29 %	32 %
durée IV/IM	4 (2-14) j	4 (2-14) j
part IM	3 %	2 %
switch PO	97 %	95%
durée totale	13 (14-18) j	13 (3-17) j
éradication bactériologique précoce (J+5-9)	89 %	91%

Très bons résultats, mais relais précoce et longue durée cipro

Ertapénème & IU à EBLSE de l'enfant

- En 1 an (2009) dans un département de pédiatrie d'Istanbul, **50 enfants (30 mois-17 ans) à IU à EBLSE** :
 - 20 garçons (40 %), 30 filles (60 %)
 - 28 (56 %) IU basses
 - 2 (4 %) patients avec bactériémie
 - 36 (72 %) *E. coli* ; 14 (28 %) *K. pneumoniae*
 - 50 (100 %) souches sensibles à l'ertapénème (SAI)
- Ertapénème IV : 15 mg/kg bid (max 1 g/j) pour les 3 mois-12 ans
1 g pour les 13-17 ans
7 à 14 jours (moyenne 7,8 j)
- **100 % d'éradication clinique et bactériologique en fin de traitement** (SAI)
1 rechute/50 patients (2%) à 30 jours

N. Dalgic *et al* Scan J Infect Dis 2011;43:339-43 [Turquie]



Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study

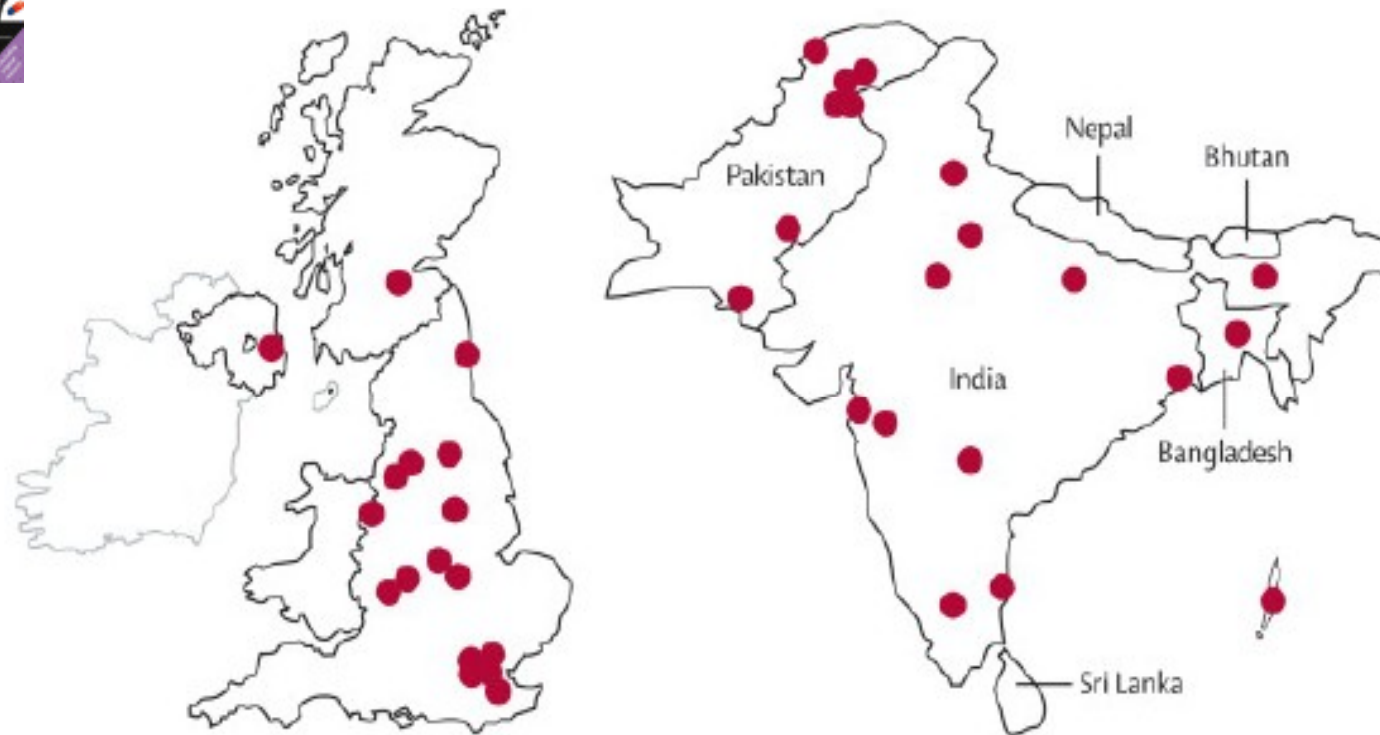


Figure 5. Distribution of NDM-1-producing Enterobacteriaceae strains in Bangladesh, Indian, Pakistan, and the UK

Kumarasamy *et al*, Lancet Infect Dis. 2010;10:597-602



Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study



Secrétariat d'état à la santé



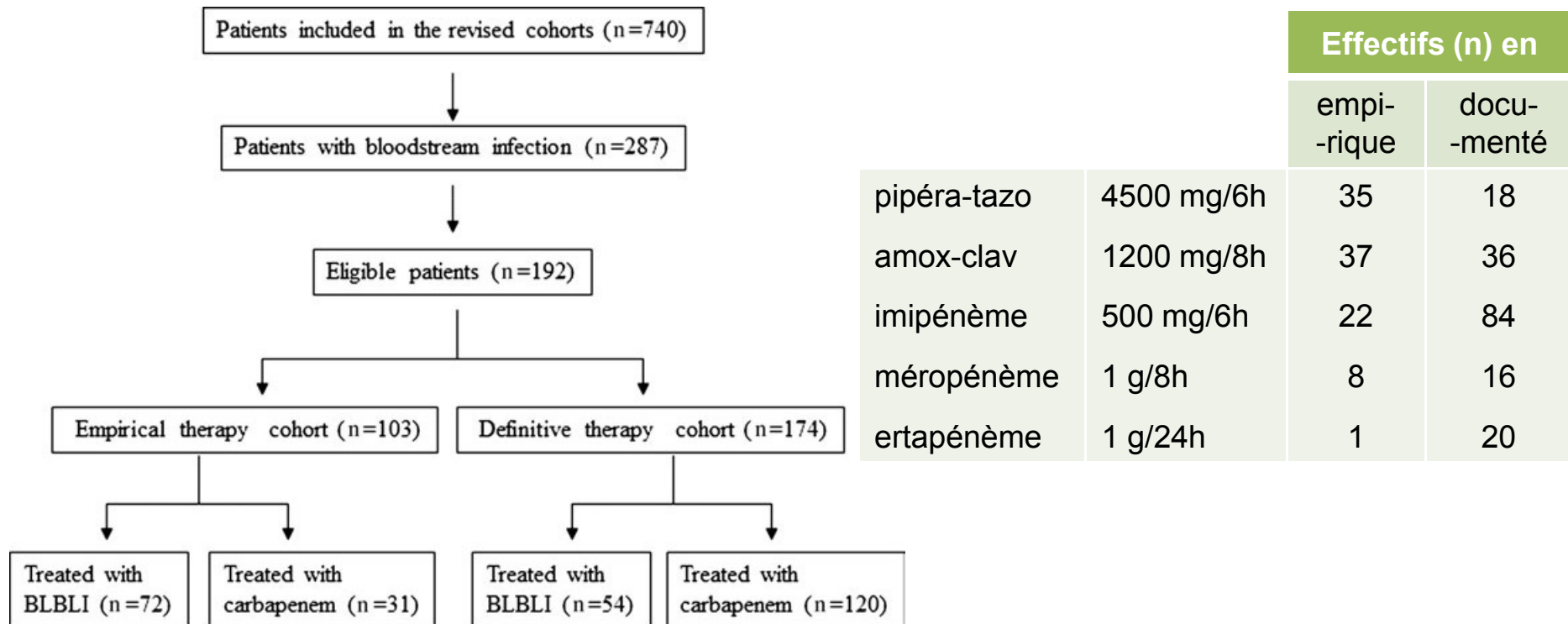
CIRCULAIRE N°DGS/RI/DGOS/PF/2010/413 du 6 décembre 2010 relative à la mise en oeuvre de mesure de contrôles des cas importés d'entérobactéries productrices de carbapénèmases (**EPC**)

Dans le cadre de la présente instruction, les établissements doivent prendre les dispositions suivantes :

- inclusion des carbapénèmes dans une liste d'antibiotiques à dispensation contrôlée avec réévaluation de la prescription après 48-72 heures et après 7 à 10 jours ;
[...]

277 patients à bactériémie à *E. coli* BLSE traités par pénicilline + inhibiteur ou carbapénème

- post-hoc analyses de 6 études antérieures
- 2/3 d'infections à porte d'entrée urinaire ou biliaire (SAI)



J. Rodrigues-Bano *et al* CID 2012;54:167-174

277 patients à bactériémie à *E. coli* BLSE traités par pénicilline + inhibiteur ou carbapénème

		Empirique			Documenté		
		péni-inhibiteur (n = 72)	carbapénème (n = 31)	P	péni-inhibiteur (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

Mortalité à J30 selon la CMI de la souche						
		≤ 1	2	4	8	16
pipéra-tazo		0/10	0/8	1/4	2/6	1/7
	amox-clav			1/12	2/25	

J. Rodrigues-Bano *et al* CID 2012;54:167-174



Amoxicilline-clavulanate & cystite à *E. coli* BLSE

- 37 cystites (SAI)
- amox-clav 500 mg/125 mg q8h (SAI : PO ?)
- éradication clinique à 1 mois : 31/37 (84%)
 - dont 17/18 (94%) si CMI \leq 4 mg/l
 - 9/10 (90%) si CMI = 8 mg/l
 - 3/4 (75%) si CMI = 16 mg/l
 - 2/5 (40%) si CMI \geq 32 mg/l
- pas de donnée d'éradication microbiologique

CMI \leq 8 vs CMI \geq 16
p = 0,02

NB : CA-SFM₂₀₁₂ S \leq 4/2 R > 8/2

i.e., efficacité sur souches S & I

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

Les nouvelles recommandations du CA-SFM : entérobactéries et β -lactamines

Le point de vue du clinicien : **conclusions**

■ **C3G :**

- très peu de souches S à céfotaxime/ceftriaxone
- CMI ≤ 1 : une place encore débattue.
- CMI ≥ 2 : à éviter
- mesurer la CMI (E-test) à bon inoculum

■ **Céphamycines (céfoxitine) :**

- beaucoup de souches S
- très peu de données cliniques
- un risque d'imperméabilité, atténué chez *E. coli*
- un schéma contraignant (IV, q6-8h, prescription hospitalière)

■ **Carbapénèmes :**

- ertapénème : seulement en recours, *a fortiori* en urinaire, et par voie IM
- caviarder l'antibiogramme standard !

■ **Associations pénicilline + inhibiteur :**

- peu de souches S à amox-clav ; beaucoup de souches S à pipéra-tazo
- des données cliniques convaincantes