

# **Alternatives thérapeutiques dans le traitement des bactéries multi-résistantes**

**Pr Agnès Lefort**

Service de Médecine Interne, Hôpital Beaujon  
IAME UMR1137, Faculté Bichat, Université de Paris

## **Liens d'intérêt <5 ans**

- Intervention ponctuelle comme orateur: CORREVIO (2018)
- Expertise ponctuelle: MSD (2016)
- Invitation congrès: MSD, Pfizer, Eumédica

# Bactéries multi-résistantes: quelles conséquences?



ÉCARTÉ  
PRÉVENTION  
LIBERTÉ  
ÉQUILIBRE  
SANTÉ



ANSES  
Agence nationale de sécurité  
alimentaire et de santé



ANSM  
Agence nationale de sécurité  
des médicaments



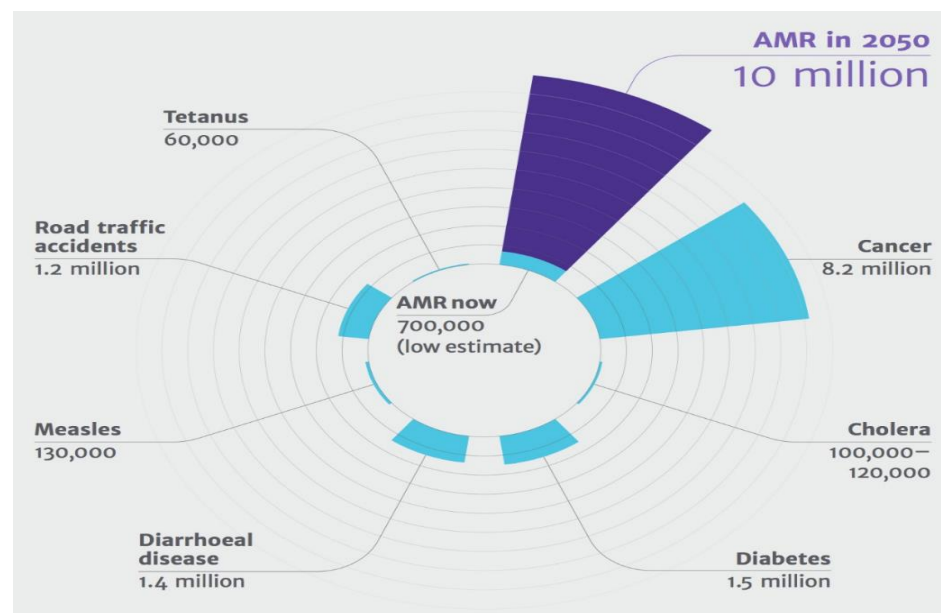
ANTIBIOTIQUES ET  
RÉSISTANCE BACTÉRIENNE:  
UNE MENACE MONDIALE,  
DES CONSÉQUENCES INDIVIDUELLES

Novembre 2019



## Review on Antimicrobial Resistance

*Tackling drug-resistant infections globally*



Selon une étude du département santé de l'Union européenne, en 2018, « le poids des infections à bactéries multirésistantes a provoqué 670 000 infections et 33 000 décès ».

Le Parisien

CHAIR BY JIM O'NEILL

MAY 2016

## **Bactéries multi-résistantes: de qui parle-t-on?**

### **Cocci à Gram positif:**

**Staphylocoques dorés  
résistants à la méthicilline**

**Entérocoques résistants à la  
vancomycine (BHRe)**

### **Bacilles à Gram négatif:**

**Entérobactéries  
productrices de BLSE**

**Entérobactéries  
productrices de  
carbapénémases (BHRe)**

***Pseudomonas aeruginosa*  
multirésistants**

***Acinetobacter* sp.  
multirésistants**

## Bactéries multi-résistantes: de qui parle-t-on?

### Cocci à Gram positif:

Staphylocoques dorés  
résistants à la méthicilline

Entérocoques résistants à la  
vancomycine (BHRe)

### Bacilles à Gram négatif:

**Entérobactéries  
productrices de BLSE**

Entérobactéries  
productrices de  
carbapénémases (BHRe)

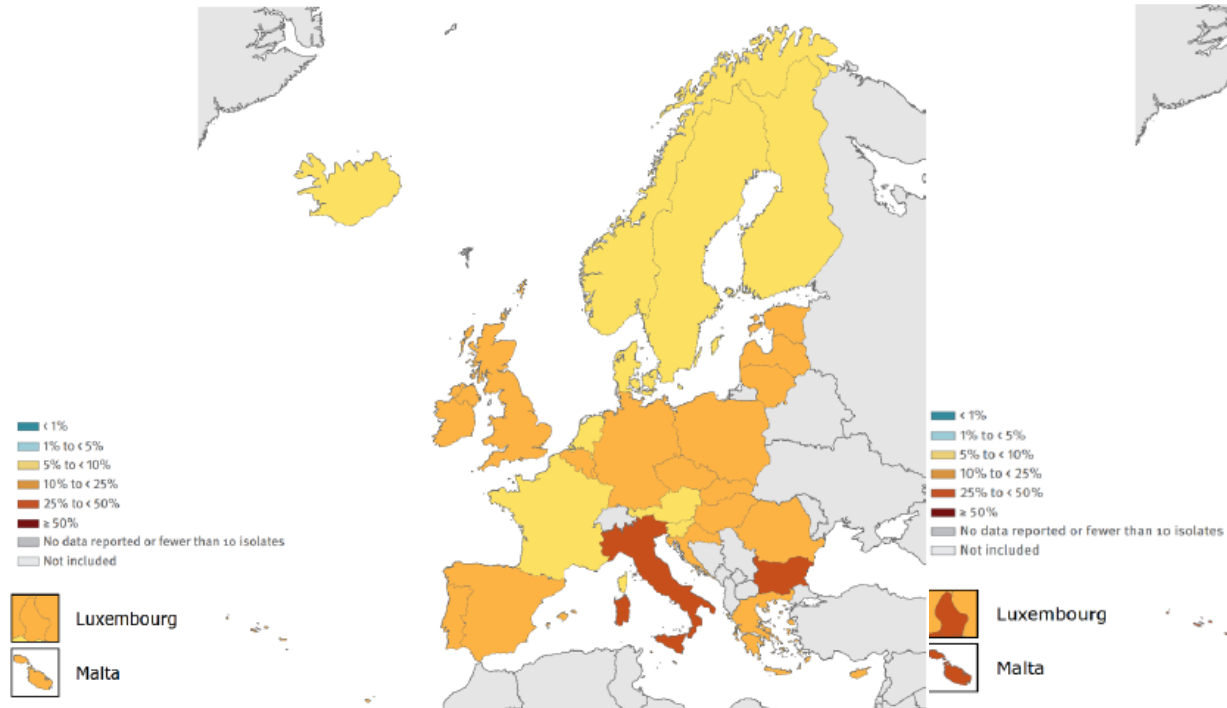
*Pseudomonas aeruginosa*  
multirésistants

*Acinetobacter* sp.  
multirésistants

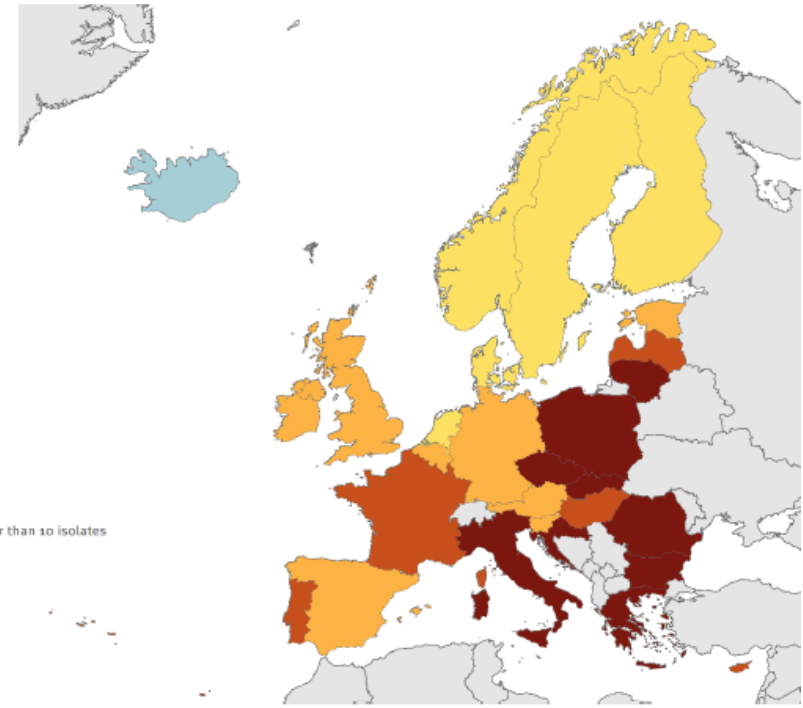
## BLSE: épidémiologie

### Explosion des entérobactéries R. aux C3G, essentiellement BLSE

2019: infections invasives



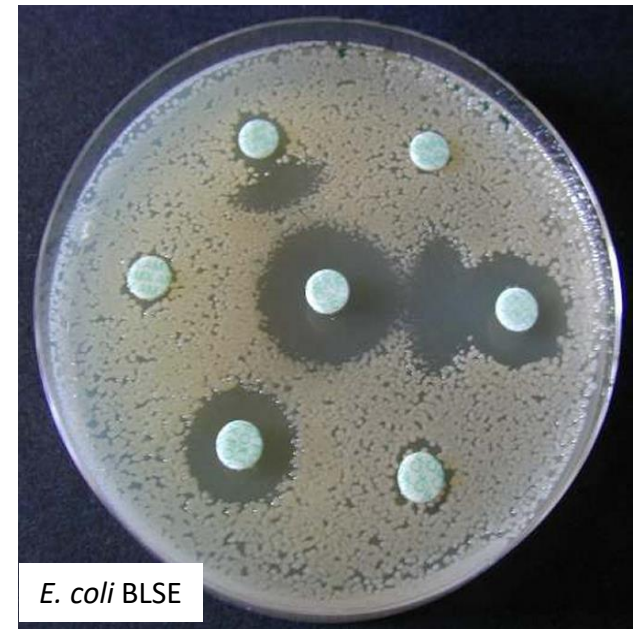
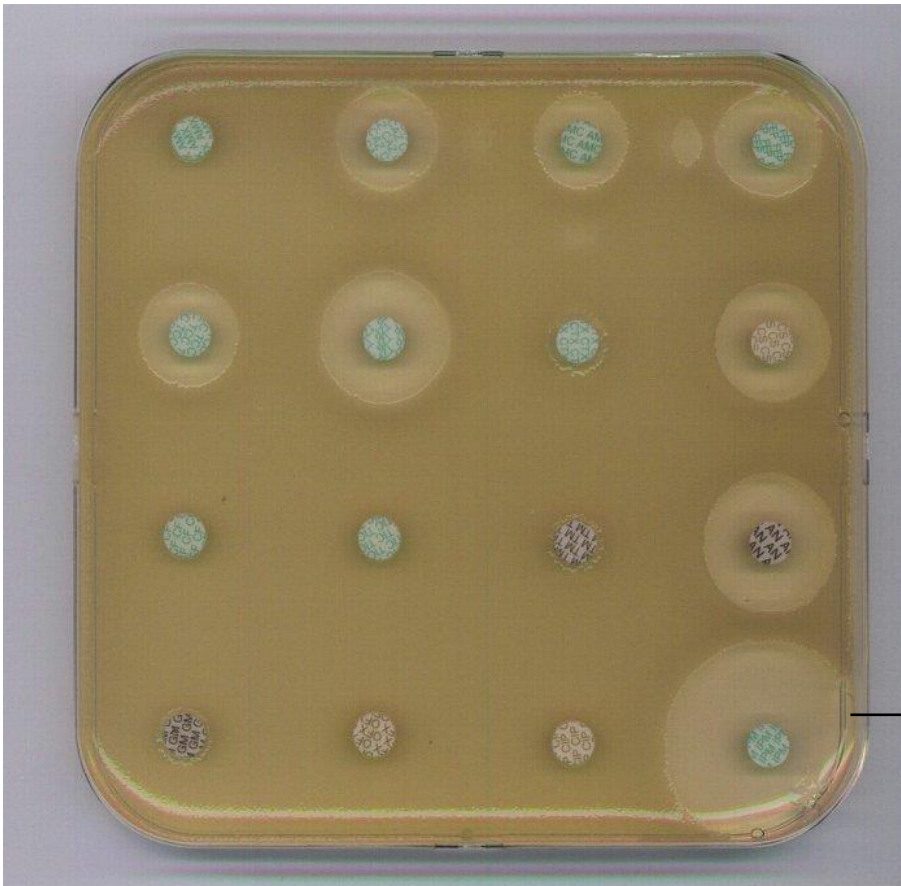
*E. coli*



*K. pneumoniae*

## « BLSE »

**$\beta$ -lactamases à spectre étendu:** enzymes hydrolysant (à des niveaux variables) la majorité des  $\beta$ -lactamines



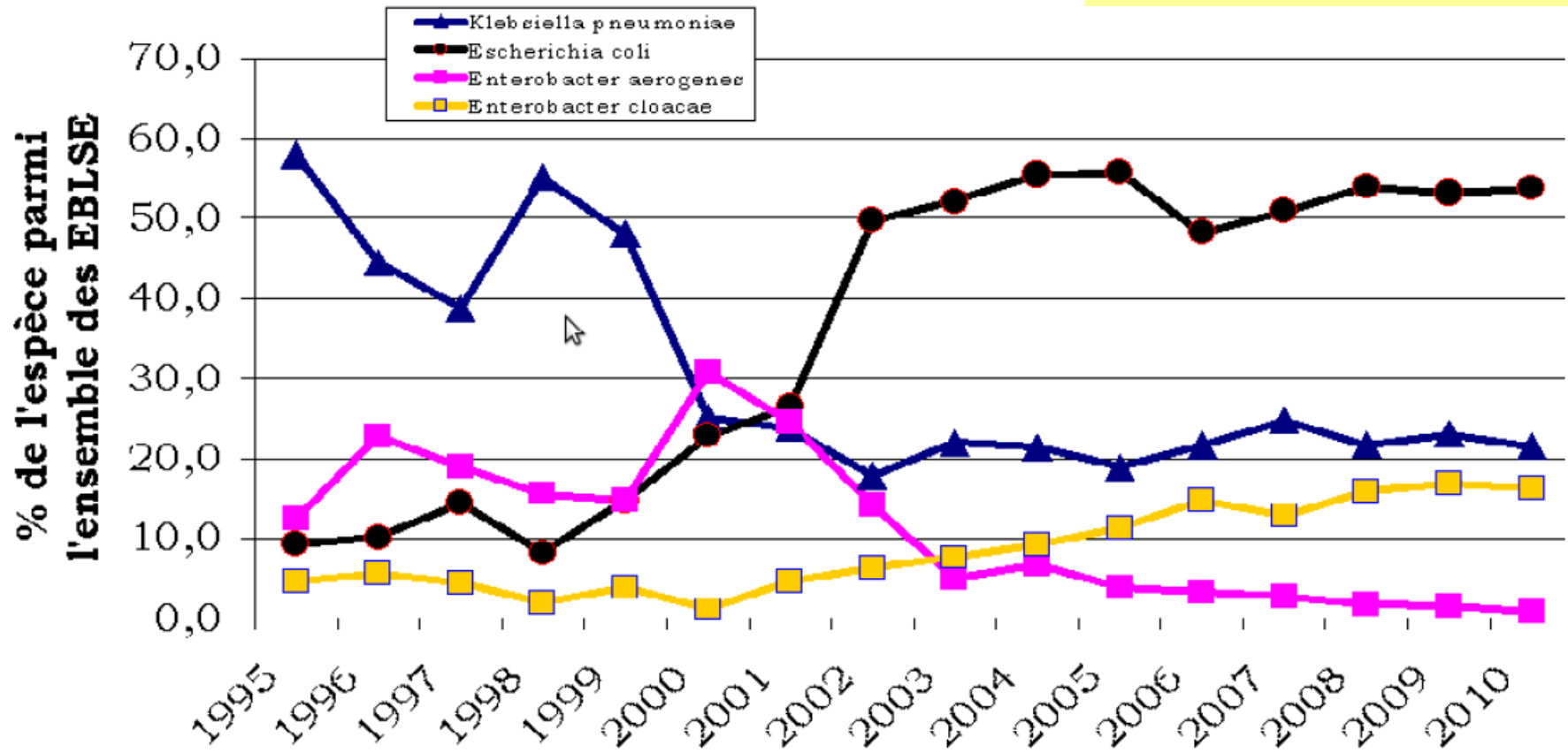
*E. coli* BLSE

Restent sensibles  
aux carbapénèmes

## Entérobactéries productrices de BLSE

Nosocomial, dissémination clonale  
*K. pneumoniae*, *E. aerogenes*  
Dérivées de TEM et SHV

Communautaire, polyclonal  
*E. coli*  
CTX-M





**Infections à E-BLSE: carbapénèmes la référence  
car non hydrolysés par les BLSE**

## ● **Avantages:**

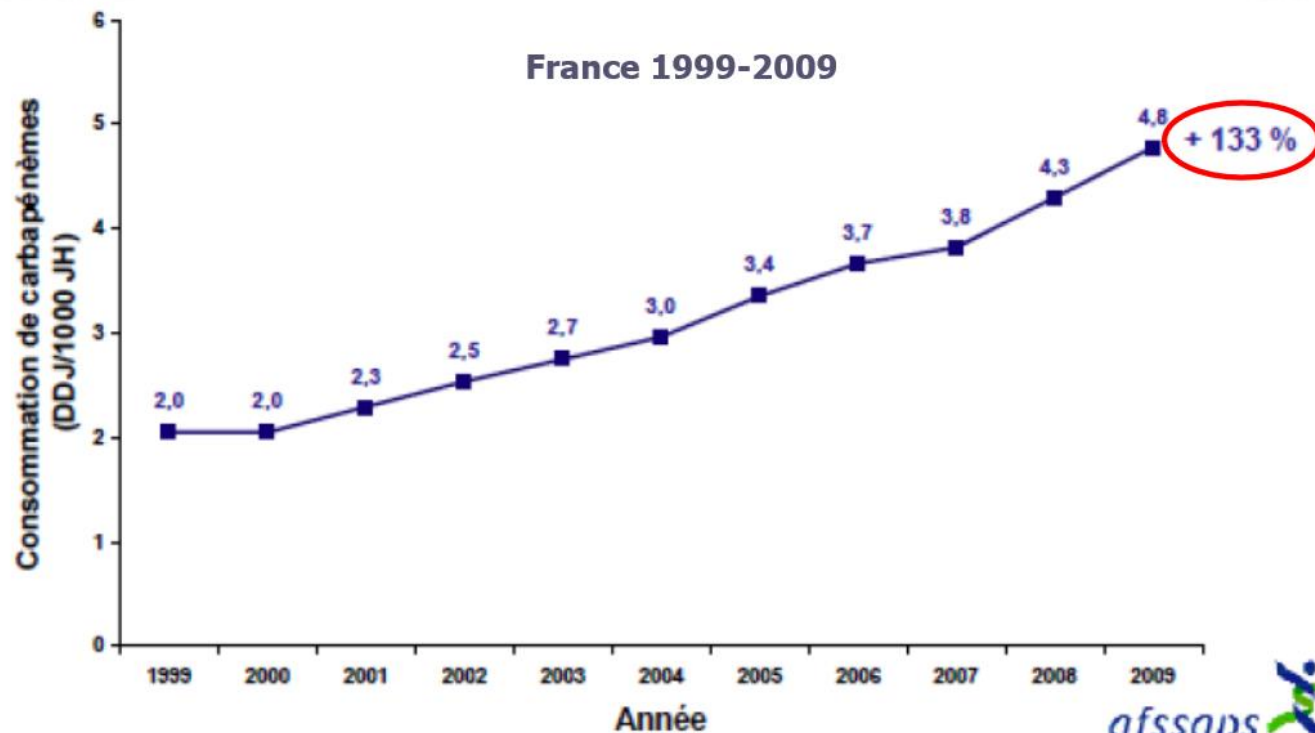
- très stables à l'hydrolyse par les BLSE**
- bonnes concentrations tissulaires**
- pas d'effet inoculum**

## Carbapénèmes: spectre d'activité

|                      | IMP                  | MERO                     | ERTA |
|----------------------|----------------------|--------------------------|------|
| Gram +               | ++++                 | +++                      | +++  |
| SARM                 | -                    | -                        | -    |
| Entérocoques         | <i>E. faecalis</i> + | <i>E. faecalis</i> $\pm$ | -    |
| Entérobactéries      | ++                   | +++                      | +++  |
| <i>P. aeruginosa</i> | ++                   | +++                      | -    |
| <i>A. baumannii</i>  | +++                  | +++                      | -    |
| Anaérobies           | +++                  | +++                      | +++  |

## Infections à E-BLSE: carbapénèmes la référence car non hydrolysés par les BLSE

### Evolution de la consommation de carbapénèmes



Source : Afssaps (P. Cavalié)

## **Infections à E-BLSE: carbapénèmes la référence car non hydrolysés par les BLSE**

**Mais....**

**1. ne font pas des miracles...**

Bactériémies à *E. coli* BLSE+ traitées par carbapénèmes :

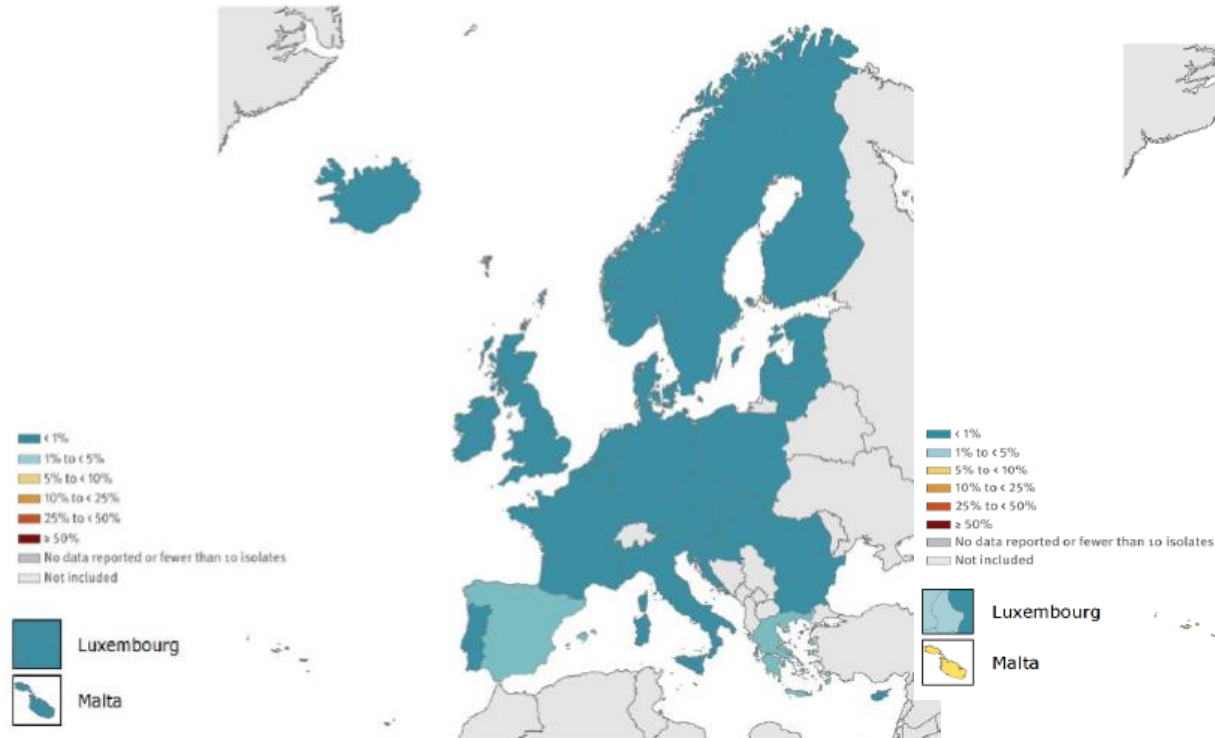
Mortalité J30      16,7% (20/120)

**2. associés à l'émergence de la résistance aux carbapénèmes  
(pression de sélection)**

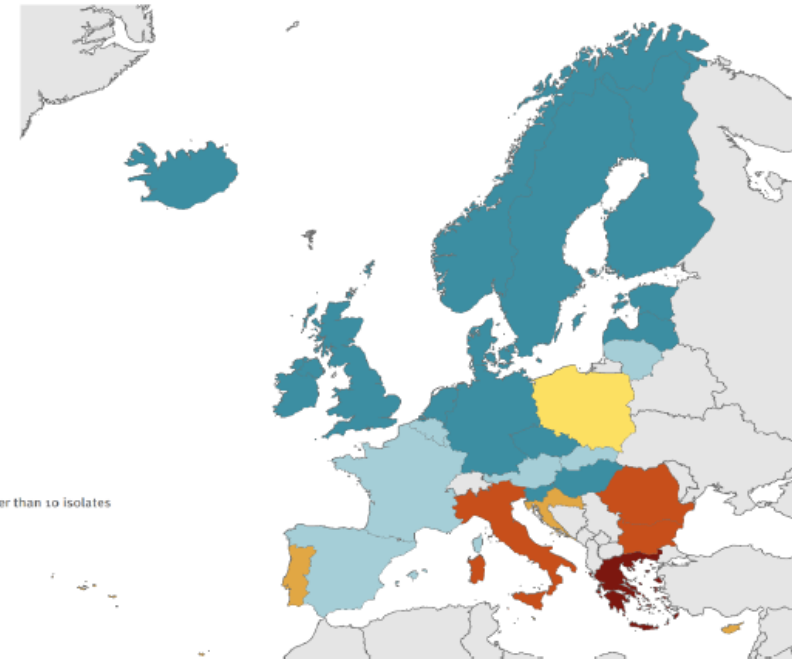
# Résistance aux carbapénèmes

## Résistance aux carbapénèmes....

*2019: infections invasives*



*E. coli*



*K. pneumoniae*

# Emergence favorisée par l'utilisation des carbapénèmes

## Emergence de la résistance....

Cas-témoin,  
Réanimation Bichat,  
FdR acquisition  
BGN I/R pénèmes

|                                                   | Cases<br>N = 36 (%) |          | Controls<br>N = 36 (%) |          | univariate OR <sup>a</sup> | univariate P <sup>b</sup> | multivariate OR <sup>c</sup> |
|---------------------------------------------------|---------------------|----------|------------------------|----------|----------------------------|---------------------------|------------------------------|
| Socio-demographic characteristics                 |                     |          |                        |          |                            |                           |                              |
| Average age, years (range)                        | 58.3                | (30–86)  | 59.9                   | (37–86)  |                            | 0.57                      |                              |
| Sex ratio (F/M)                                   | 0.33                |          | 0.64                   |          |                            | 0.31                      |                              |
| Characteristics at admission                      |                     |          |                        |          |                            |                           |                              |
| ICU                                               |                     |          |                        |          |                            | 1.00                      |                              |
| Surgical                                          | 14                  | (38.9)   | 14                     | (38.9)   | 1.0                        |                           |                              |
| Medical                                           | 22                  | (61.1)   | 22                     | (61.1)   | 1.0                        | (0.3–2.9)                 |                              |
| Origin                                            |                     |          |                        |          |                            | 0.69                      |                              |
| Home                                              | 8                   | (22.2)   | 10                     | (27.8)   | 1.0                        |                           |                              |
| Hospital                                          | 27                  | (75.0)   | 24                     | (66.7)   | 1.4                        | (0.4–4.8)                 |                              |
| Others                                            | 1                   | (2.8)    | 2                      | (5.6)    | 0.6                        | (0.1–14.4)                |                              |
| Median time to acquisition, days (range)          | 13.5                | (3–52)   | 12.5                   | (3–52)   |                            |                           | 0.97                         |
| Cancer                                            | 2                   | (5.6)    | 2                      | (5.6)    | 1.0                        | (0.1–14.5)                | 1.00                         |
| HIV                                               | 3                   | (8.3)    | 4                      | (11.1)   | 0.7                        | (0.1–4.7)                 | 1.00                         |
| Respiratory failure                               | 7                   | (19.4)   | 3                      | (8.3)    | 2.6                        | (0.5–17.2)                | 0.31                         |
| Renal failure                                     | 6                   | (16.7)   | 1                      | (2.8)    | 6.8                        | (0.8–330.4)               | 0.11                         |
| Cardiac failure                                   | 3                   | (8.3)    | 4                      | (11.1)   | 0.7                        | (0.1–4.7)                 | 1.00                         |
| Obesity                                           | 6                   | (16.7)   | 6                      | (16.7)   | 1.0                        | (0.2–4.2)                 | 1.00                         |
| Pulmonary transplantation                         | 3                   | (8.3)    | 2                      | (5.6)    | 1.5                        | (0.2–19.5)                | 1.00                         |
| DID                                               | 4                   | (11.1)   | 5                      | (13.9)   | 0.8                        | (0.1–4.0)                 | 1.00                         |
| Cirrhosis                                         | 2                   | (5.6)    | 2                      | (5.6)    | 1.0                        | (0.1–14.5)                | 1.00                         |
| McCabe                                            |                     |          |                        |          |                            | 0.07                      |                              |
| 0                                                 | 7                   | (19.4)   | 15                     | (41.7)   | 1.0                        |                           |                              |
| ≥1                                                | 29                  | (80.6)   | 21                     | (58.3)   | 2.9                        | (0.9–10.0)                |                              |
| Median SAPS II at admission (range)               | 48.5                | (13–120) | 41                     | (13–104) |                            |                           | 0.36                         |
| ESBL carriage                                     | 8                   | (22.2)   | 6                      | (16.7)   | 1.4                        | (0.4–5.7)                 | 0.77                         |
| Antibiotic treatments                             |                     |          |                        |          |                            |                           |                              |
| Median exposure time to antibiotics, days (range) | 11.5                | (0–51)   | 9.0                    | (0–37)   |                            |                           | 0.84                         |

### Days of imipenem exposure

<0.01

|        |    |        |    |        |     |            |                |
|--------|----|--------|----|--------|-----|------------|----------------|
| 0      | 8  | (22.2) | 22 | (61.1) | 1.0 |            | 1.0            |
| 1 à 3  | 10 | (27.8) | 6  | (16.7) | 4.4 | (1.1–20.5) | 5.9 (1.5–25.7) |
| 4 à 21 | 18 | (50.0) | 8  | (22.2) | 6.0 | (1.7–23.3) | 7.8 (2.4–29.8) |

|                               |      |         |      |         |     |            |      |
|-------------------------------|------|---------|------|---------|-----|------------|------|
| Fluoroquinolons exposure      | 9    | (25.0)  | 8    | (22.2)  | 1.2 | (0.3–4.0)  | 1.00 |
| Aminoglycosides exposure      | 25   | (69.4)  | 21   | (58.3)  | 1.6 | (0.6–4.8)  | 0.46 |
| Glycopeptides exposure        | 20   | (55.6)  | 11   | (30.6)  | 2.8 | (1.0–8.4)  | 0.06 |
| Metronidazole exposure        | 5    | (13.9)  | 6    | (16.7)  | 0.8 | (0.2–3.6)  | 1.00 |
| Macrolide exposure            | 5    | (13.9)  | 3    | (8.3)   | 1.8 | (0.3–12.3) | 0.71 |
| Colistin exposure             | 5    | (13.9)  | 2    | (5.6)   | 2.7 | (0.4–30.4) | 0.43 |
| <b>Issue</b>                  |      |         |      |         |     |            |      |
| Median ICU stay, days (range) | 33.5 | (4–173) | 15.5 | (5–137) |     |            | 0.14 |
| Death                         | 13   | (36.1)  | 11   | (30.6)  | 1.3 | (0.4–3.9)  | 0.80 |

## Bactéries multi-résistantes: traitement

### Cocci à Gram positif:

**Staphylocoques dorés  
résistants à la méthicilline**

**Entérocoques résistants à la  
vancomycine (BHRe)**

### Bacilles à Gram négatif:

**Entérobactéries  
productrices de BLSE**

**Entérobactéries  
productrices de  
carbapénémases (BHRe)**

*Pseudomonas aeruginosa*  
multirésistants

*Acinetobacter* sp.  
multirésistants

# Traitement des infections à E-BLSE: Epargner les carbapénèmes



Février 2010

**Recommandations**



**relatives aux mesures à mettre en œuvre  
pour prévenir l'émergence des entérobactéries BLSE  
et lutter contre leur dissémination**

« Il est recommandé **d'utiliser chaque fois que possible une des alternatives thérapeutiques [aux carbapénèmes]** pour le traitement des infections dues à des entérobactéries BLSE » *(COMAI APHP 2010)*



**SYNTHÈSE DE LA RECOMMANDATION DE BONNE PRATIQUE**

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

Mai 2019



## Deux situations différentes

### Infections urinaires basses:

- Essentiellement *E. coli*
- Peu graves
- Faible inoculum
- Ambulatoire, voie orale ou traitement IV/IM court

### Infections invasives:

- Entérobactéries diverses
- Graves
- Inoculum plus important
- Concentrations suffisantes dans le foyer infectieux
- Milieu hospitalier

## Deux situations différentes

### Infections urinaires basses:

- Essentiellement *E. coli*
- Peu graves
- Faible inoculum
- Ambulatoire, voie orale ou traitement IV/IM court

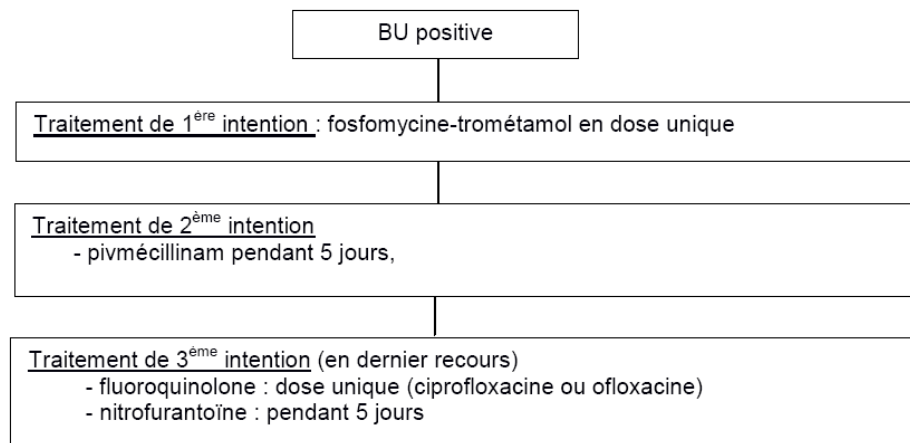
### Infections invasives:

- Entérobactéries diverses
- Graves
- Inoculum plus important
- Concentrations suffisantes dans le foyer infectieux
- Milieu hospitalier

## Infections urinaires basses

- Molécules orales envisageables: Algorithme cystite « tout-venant »

- Fosfomycine >98% S
- Pivmécillinam 70-90%
- Fluoroquinolones 40% S
- Nitrofurantoïne >90% S
  
- Amoxicilline/clavulanate 40% S
- TMP/SMX 35-40% S

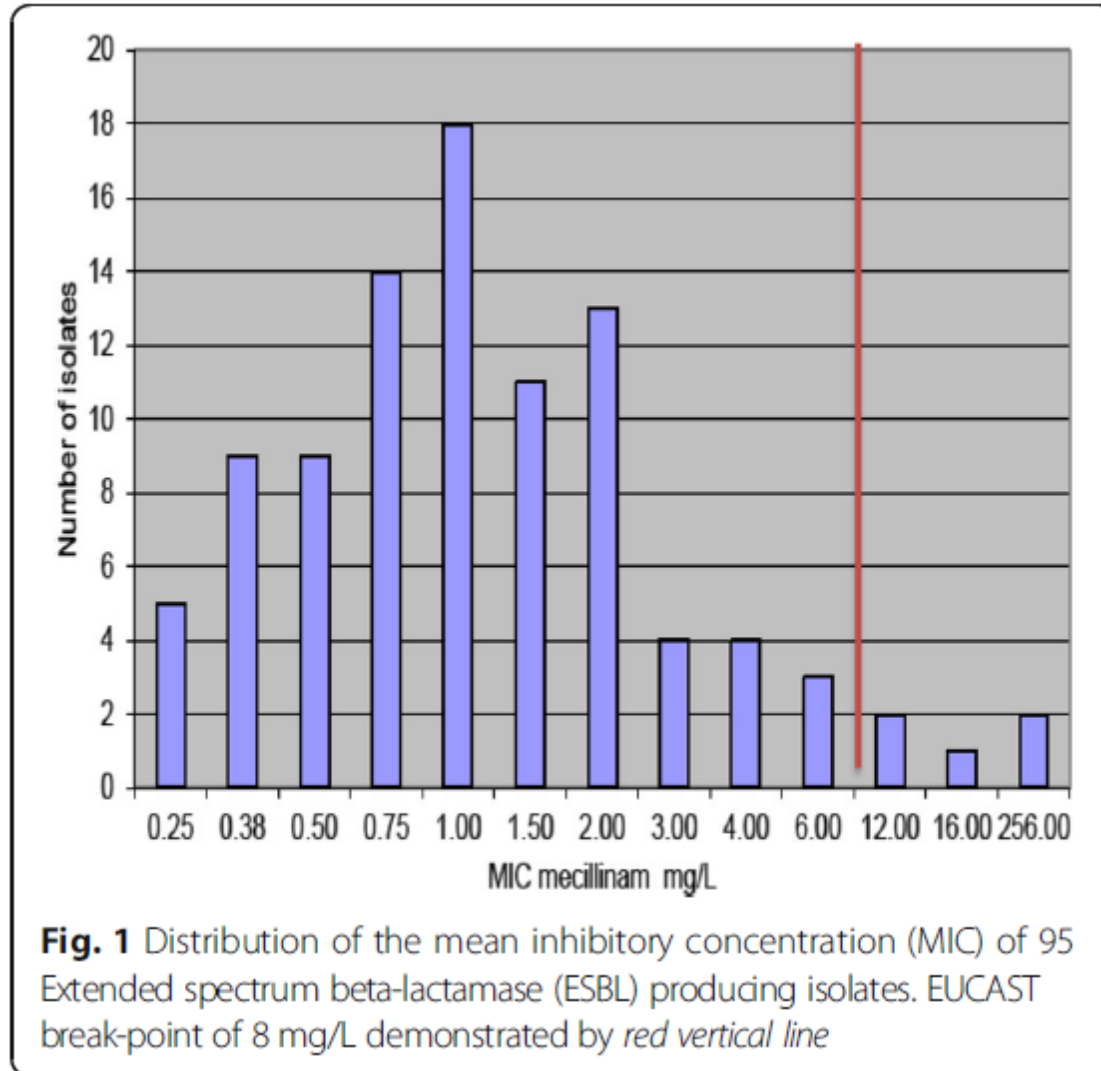


## Infections urinaires basses: fosfomycine, amx/clav

| Référence                                                     | Design et type d'infection                                                                                                                   | Nombre de patients, traitement                                                                                     | Evolution: Guérison clinique                                |
|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| <b>Rodriguez-Bano</b> ,<br>Arch Intern Med<br>2008<br>Espagne | <b>Prospectif non randomisé</b> , cystites communautaires<br><i>E. coli</i> BLSE                                                             | 28 patients: Fos/T 3g dose unique<br><br>37 patients Amx/clav: 625 mgx3/j 5-7j                                     | Fos/T: 26/28 (93%)<br><br>Amx/clav: 26/28 (93%) si isolat S |
| <b>Pullukcu</b> ,<br>Int J Antimicrob Agents 2007<br>Turquie  | <b>Rétrospectif</b> , infections urinaires basses, y compris compliquées, nosocomiales et communautaires<br><i>E. coli</i> BLSE              | 52 patients: Fos/T 3g toutes les 48h, 9g au total                                                                  | Fos/T: 49/52 (94%)<br>Pas de rechute à J28                  |
| <b>Senol</b> ,<br>J Chemother 2010<br>Turquie                 | <b>Prospectif observationnel</b> , infections urinaires basses, y compris compliquées, nosocomiales et communautaires<br><i>E. coli</i> BLSE | 27 patients: Fos/T 3g toutes les 48h, 9g au total<br><br>20 patients: IMP (500 mgx4/j) ou méropénème (1gx3/j), 14j | Fos/T: 19/20 (95%)<br><br>Carbapénème: 16/20 (80%)          |

## Infections urinaires basses: pivmécillinam

95 souches d'entérobactéries BLSE d'origine urinaire, Dublin (Irlande)



Conc. critique CASFM:  
8 µg/ml

## Infections urinaires basses: pivmécillinam

Amidinopénicilline,  
Sélexid\* 200 mg, 3-6 cp/j

### **Danemark + Suède:**

39 patients (32 femmes), infections urinaires basses

34 *E. coli*, 5 *K. pneumoniae* BLSE

200 (n=5) ou 400 (n=34) mgx3/j, 3->10j

### **Fin de traitement:**

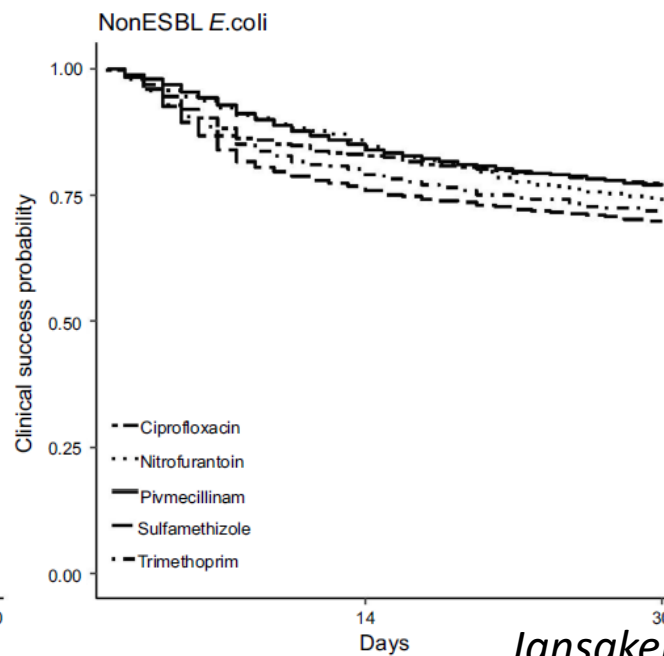
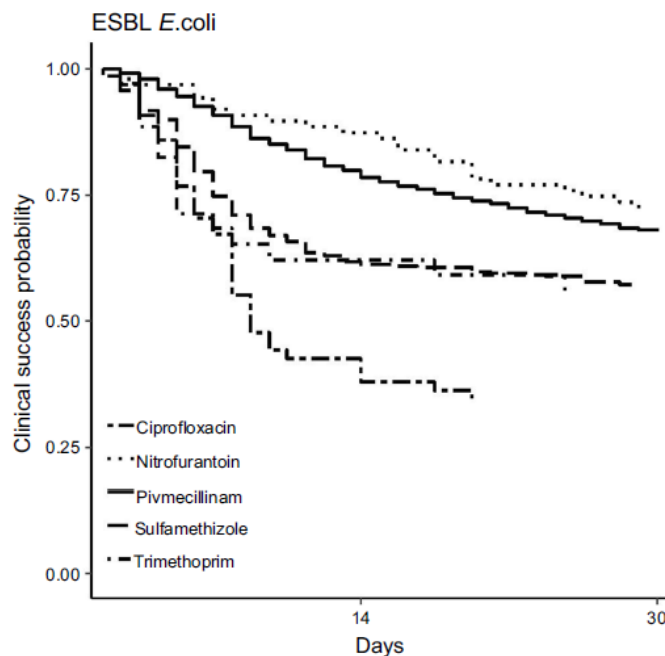
- Guérison clinique 84%
- Guérison bactériologique 79%

**Rechute bactériologique** (10-20j après arrêt Ttt): 5 patients

# Infections urinaires basses: pivmécillinam

36 293 inf. urinaires, dont 1624 (4,3%) BLSE, Danemark, traitement empirique oral

| Resistance patterns         |                                     |                                  |
|-----------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|
| Cefpodoxime                 | 0/36 232 (0.0)                      | 1622/1622 (100.0)                |
| Cefuroxime                  | 0/34 660 (0.0)                      | 1617/1617 (100.0)                |
| Mecillinam                  | 888/36 186 (2.5)                    | 173/1619 (10.7)                  |
| Ampicillin                  | 11 477/28 929 (39.7) <sup>III</sup> | 1256/1256 (100.0) <sup>III</sup> |
| Sulfamethizole              | 9709/35 128 (27.6) <sup>III</sup>   | 952/1562 (61.0) <sup>III</sup>   |
| Trimethoprim                | 7524/36 203 (20.9) <sup>III</sup>   | 933/1621 (57.6) <sup>III</sup>   |
| Ciprofloxacin               | 3153/27 468 (11.5) <sup>III</sup>   | 845/1260 (67.1) <sup>III</sup>   |
| Nitrofurantoin              | 257/33 253 (0.8) <sup>III</sup>     | 44/1 530 (2.9) <sup>III</sup>    |
| Amoxicillin/clavulanic acid | 279/13 176 (2.1) <sup>I</sup>       | 317/892 (35.5) <sup>III</sup>    |
| Gentamicin                  | 303/8292 (3.7) <sup>III</sup>       | 210/665 (31.6) <sup>III</sup>    |
| Piperacillin/tazobactam     | 136/6921 (2.0) <sup>I</sup>         | 215/580 (37.1) <sup>III</sup>    |
| Meropenem                   | n<3                                 | n<3                              |



Evolution  
selon  
traitement  
probabiliste

## Infections urinaires basses: nitrofurantoïnes

Rétrospectif

Nitrofurantoïne 50 mgx4/j PO 14 Jours

75 patients: 45 femmes, 30 hommes

Succès clinique 69%

Succès microbiologique (J7-9) 68%

Rechutes (J28-31) 3,2%



# AFSSAPS Mars 2012

L'Afssaps, après avoir procédé à la réévaluation du rapport bénéfice/risque des **spécialités à base de nitrofurantoïne** (FURADANTINE®, gélule ; FURADOINE®, comprimé - laboratoires Merck Serono - et MICRODOÏNE®, gélule - laboratoires du Goménol), vous informe des modifications importantes apportées aux conditions d'utilisation de ces médicaments :

**Désormais, en traitement curatif des cystites**, la prescription des spécialités à base de nitrofurantoïne doit être réservée à la petite fille à partir de 6 ans, l'adolescente et la femme adulte lorsque :

- d'une part la cystite **est documentée** due à des germes sensibles ;
- et d'autre part **lorsqu'aucun autre antibiotique présentant un meilleur rapport bénéfice/risque ne peut être utilisé par voie orale.**

**Leur utilisation peut néanmoins être envisagée en traitement probabiliste**, si l'état de la patiente nécessite d'instaurer un traitement **en urgence** et/ou d'après ses antécédents (en cas de cystites récidivantes dues à des bactéries multirésistantes).

En revanche, ces spécialités **ne doivent plus être utilisées en traitement prophylactique** des infections urinaires récidivantes (traitements continus ou intermittents).

Par ailleurs, en raison du risque potentiel grave immunoallergique, les traitements répétés doivent être évités.

## Informations complémentaires

Les données de pharmacovigilance ont montré que le profil de sécurité varie selon les modalités de traitement, notamment selon la durée d'administration. En effet, des réactions plus graves (pneumopathies interstitielles, cytolyse hépatite chronique active, fibrose cirrhose) et plus fréquentes ont été observées pour des durées de traitement plus longues. Parmi les effets hépatiques ou pulmonaires observés avec la nitrofurantoïne, certains ont été identifiés comme d'origine immunoallergique. Ces atteintes ne sont pas prévisibles et ont parfois fait l'objet d'un retard important au diagnostic, pouvant conduire à une issue fatale. Les patientes doivent être informées du risque potentiel de survenue d'effets indésirables hépatiques et pulmonaires et de la nécessité de vous contacter en cas d'apparition de symptômes.

## Deux situations différentes

### Infections urinaires basses:

- Essentiellement *E. coli*
- Peu graves
- Faible inoculum
- Ambulatoire, voie orale ou traitement IV/IM court

### Infections invasives:

- Entérobactéries diverses
- Graves
- Inoculum plus important
- Concentrations suffisantes dans le foyer infectieux
- Milieu hospitalier

**En probabiliste:**  
**Quand prendre en compte le risque BLSE (urines) ?**

**Pas de signes de gravité**

**NON**

**Signes de gravité: sepsis, choc**

**+ tests de diagnostic rapide**

**Pas de choc septique**

**Choc septique**

**ATCD de colonisation/infection  
à EBLSE <3 mois**

**FdR d'infection/colonisation à BLSE:**

- ATCD de colonisation/infection à EBLSE <3 mois
- Prise de C3G/FQ/BLA-INH <3 mois
- Hospitalisation <3 mois, long séjour
- Voyage récent en zone d'endémie

**$\beta$ -lactamine non carbapénème  
+ amikacine**

**non**

**Carbapénème + amikacine**

**oui**

## Facteurs de risque d'infection/colonisation à EBLSE en communautaire: voyage à l'étranger

| Time After<br>Return, mo | Proportion of MRE Carriers Among All Travelers (%) <sup>a</sup> |                       |               |                |
|--------------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------|---------------|----------------|
|                          | All                                                             | Sub-Saharan<br>Africa | Latin America | Asia           |
| 0                        | 292/574 (50.9)                                                  | 93/195 (47.7)         | 57/183 (31.1) | 142/196 (72.4) |
| 1                        | 83/527 (15.7)                                                   | 9/174 (5.2)           | 10/176 (5.7)  | 64/177 (36.2)  |
| 2                        | 45/518 (8.7)                                                    | 5/174 (2.9)           | 5/174 (2.9)   | 35/170 (20.6)  |
| 3                        | 24/515 (4.7)                                                    | 3/174 (1.7)           | 3/173 (1.7)   | 18/168 (10.7)  |
| 6                        | 11/512 (2.1)                                                    | 0/174 (0)             | 3/173 (1.7)   | 8/165 (4.8)    |
| 12                       | 5/509 (1)                                                       | 0/174 (0)             | 1/172 (0.6)   | 4/163 (2.5)    |

MRE = entérobactéries multi-résistantes (91,8%: BLSE)

FdR d'acquisition (multivariée): Région visitée

β-lactamine pendant voyage

Diarrhée pendant voyage

Type de voyage (pas all-inclusive)

## Un traitement empirique inapproprié aggrave-t-il le pronostic?

Prospectif, bactériémies à *Klebsiella pneumoniae*, enfants cancéreux,  
comparaison cefta-R (= BLSE) vs cefta-S

Traitement empirique ceftazidime + amiklin

**Table 1.** Univariate Analysis of Clinical Features of 31 Cases of *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia

| Features                                              | CRKP Group<br>n = 16 (100%) | CSKP Group<br>n = 15 (100%) | Significance<br>(P-Value) |
|-------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| Hematologic malignancy                                | 12 (75.0)                   | 10 (66.6)                   | NS                        |
| Hospital stay longer than 2 weeks prior to bacteremia | 12 (85.7)                   | 2 (14.3)                    | 0.005                     |
| Invasive procedure or chemotherapy *                  | 13 (81.3)                   | 10 (66.6)                   | NS                        |
| Prior antibiotic therapy†                             | 14 (87.5)                   | 3 (20.0)                    | 0.0002                    |
| Use of prophylactic co-trimoxazole                    | 5 (31.3)                    | 8 (53.3)                    | NS                        |
| Sepsis-related mortality                              | 8 (50.0)                    | 2 (13.3)                    | 0.02                      |

\*Underwent invasive procedure or received chemotherapy within 1 week prior to detection of bacteremia; †received broad-spectrum or third-generation cephalosporin antibiotics within 2 weeks prior to detection of bacteremia.

NS = not significant.

Antibiothérapie  
inadaptée  
48 premières h:  
FdR de mortalité  
(p = 0,009)

# Réévaluation à 48h: désescalade ++++

## Elaboration of a consensual definition of de-escalation allowing a ranking of $\beta$ -lactams

E. Weiss<sup>1</sup>, J.-R. Zahar<sup>2</sup>, P. Lesprit<sup>3</sup>, E. Ruppe<sup>4</sup>, M. Leone<sup>5</sup>, J. Chastre<sup>6</sup>, J.-C. Lucet<sup>7</sup>, C. Paugam-Burtz<sup>1</sup>, C. Brun-Buisson<sup>8</sup> and J.-F. Timsit<sup>9</sup>, on behalf of the 'De-escalation' Study Group

**TABLE 3. Consensual ranking of  $\beta$ -lactams according to both their spectrum and their resistance-promoting potential**

| Rank | Molecule(s)                                    | Similar response rate (%) <sup>a</sup> | Consensus reaching round number <sup>b</sup> |
|------|------------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------------|
| 1    | Amoxicillin                                    | 100                                    | 2                                            |
| 2    | Amoxicillin + Clavulanic Acid                  | 88                                     | 3                                            |
| 3    | Third-generation cephalosporin                 | 81                                     | 3                                            |
|      | Ureido/carboxy-penicillin                      |                                        |                                              |
| 4    | Piperacilin + Tazobactam                       | 71                                     | 4                                            |
|      | Ticarcilin + Clavulanic Acid                   |                                        |                                              |
|      | Fourth-generation cephalosporin,               |                                        |                                              |
|      | Antipseudomonal third-generation cephalosporin |                                        |                                              |
| 5    | Ertapenem                                      | 81                                     | 3                                            |
| 6    | Imipenem                                       | 85                                     | 2                                            |
|      | Meropenem                                      |                                        |                                              |
|      | Doripenem                                      |                                        |                                              |

<sup>a</sup>Indicates the proportion of the Expert Panel members that agreed with the molecules included in each rank of the classification.

<sup>b</sup>Indicates how many rounds of the Delphi process were necessary to reach a consensus.



" PRIVILÉGIEZ LA DÉSESCALADE. "

<http://www.ffme-imag.fr>

# Réévaluation à 48h: désescalade ++++

## Antibiothérapie selon le site de l'infection

### Infections urinaires

|                                       |                 | 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                                                                      |
| Ordre de préférence des antibiotiques | 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)                                                                                                          | -                                                                                                                                                                                     |



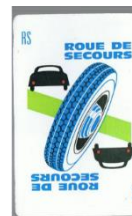
## Traitement des infections à E-BLSE documentées: stratégie globale

- **Aucun nouvel antibiotique** n'est positionné  
*Pas ceftazidime/avibactam ni ceftolozane/tazobactam*
- **Autres molécules « sensibles in vitro »**  
FQ, amikacine, cotrimoxazole, fosfomycine, 2  $\beta$ -lactamines

| Béta-lactamine                         | Situation clinique                                                                                                                                                         | Posologie                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Pipéracilline-tazobactam</b>        | Infections à EBLSE sans signes de gravité, avec ou sans bactériémie<br>Pour une infection d'origine non urinaire, une CMI est nécessaire et doit être $\leq 4$ mg/L        | Perfusion prolongée ou continue sur 24 heures après une première dose de 4 g sur 30 minutes, avec une posologie élevée (au moins 16 g/j chez le patient ayant une fonction rénale normale en cas de poids $> 60$ kg)                                                              |
| <b>Amoxicilline-acide clavulanique</b> | Pyélonéphrites aiguës simples, sans signes de gravité, à <i>E. coli</i> BLSE<br><i>Attention : ne pas utiliser les concentrations critiques établies pour les cystites</i> | Traitement initial en perfusion à la posologie de 2 g d'amoxicilline et 200 mg d'acide clavulanique 3 fois par jour<br>En relais d'une antibiothérapie parentérale efficace : par voie orale, à la posologie de 1 g d'amoxicilline et 200 mg d'acide clavulanique 3 fois par jour |

Recommandations HAS 2019

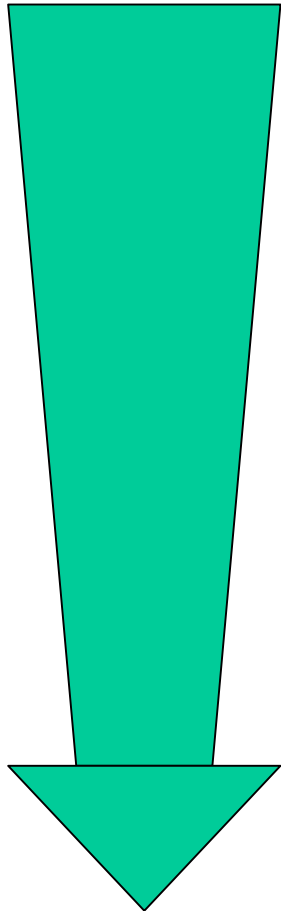
- **+ 2 anciennes  $\beta$ -lactamines réhabilitées (pas d'hydrolyse):**
  - Cefoxitine
  - Témocilline
- **« Roue de secours » (gravité, impasse): carbapénèmes**





## Attention à l'effet inoculum!

- Effet inoculum versus EBLSE *in vitro*:



C3G, aztreonam +++

Pipéracilline/tazobactam ++

Amoxicilline/clavulanate +/-  
Témocilline +/-

Céfotétan, flomoxef (céphamycines) -

*Bolivar, Antimicrob Agents Chemother 1982*  
*Thomson, Antimicrob Agents Chemother 2001*  
*Lopez-Ferrero, Clin Microbiol Infect 2010*  
*Lee, J Antimicrob Chemother, 2006*

## C3G vs *K. pneumoniae* TEM-26 : effet inoculum in vitro

*K. pneumoniae* 5657, BLSE TEM-26, isolat clinique crachat

TABLE 1. MICs of various agents for *K. pneumoniae* 5657

| Antimicrobial agent                       | MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) for <i>K. pneumoniae</i> 5657 at an inoculum of: |               |
|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|---------------|
|                                           | $10^5$ CFU/ml                                                             | $10^7$ CFU/ml |
| Cefoperazone                              | 2                                                                         | 256           |
| Sulbactam                                 | 32                                                                        |               |
| Cefoperazone-sulbactam (2:1) <sup>a</sup> | 0.5                                                                       | 256           |
| Cefotaxime                                | 1                                                                         | 256           |
| Cefpirome                                 | 1                                                                         | >256          |
| Ceftazidime                               | >256                                                                      |               |
| Imipenem                                  | 0.5                                                                       | 16            |

<sup>a</sup> MICs are micrograms of cefoperazone per milliliter.

Rice, Antimicrob Agents Chemother 1991

## C3G vs *K. pneumoniae* TEM-26 : effet inoculum in vivo

Traitement IV continu 3 jours, céfotaxime ou cefpirome 400 mg/kg/j

TABLE 2. Intra-abdominal abscess treatment outcomes

| Antibiotic             | No. of rats | Mean serum antibiotic level (μg/ml) ± SD | log <sub>10</sub> CFU/g of abscess ± SD |
|------------------------|-------------|------------------------------------------|-----------------------------------------|
| None                   | 30          |                                          | 8.02 ± 1.02                             |
| Cefoperazone           | 11          | 13.5 ± 4.72                              | 7.41 ± 0.74 <sup>a</sup>                |
| Cefoperazone-sulbactam | 11          | 8.9 ± 3.22 <sup>b</sup>                  | 5.84 ± 0.95 <sup>c</sup>                |
| Cefotaxime             | 18          | 17.7 ± 8.42                              | 7.26 ± 1.02 <sup>a</sup>                |
| Cefpirome              | 11          | 28.3 ± 2.06                              | 7.80 ± 1.18 <sup>a</sup>                |
| Ceftazidime            | 10          | 19.4 ± 3.09                              | 8.85 ± 0.64 <sup>a</sup>                |
| Imipenem               | 19          | 7.1 ± 2.08                               | 4.99 ± 0.97 <sup>c</sup>                |

<sup>a</sup>  $P > 0.05$  for comparison with value for untreated controls.

<sup>b</sup> Concentration of cefoperazone.

<sup>c</sup>  $P < 0.05$  for comparison with values for untreated controls, cefoperazone, cefotaxime, cefpirome, and ceftazidime. Rice, *Antimicrob Agents Chemother* 1991

## Aztreonam: Effet inoculum

Souche de *E. coli* sensible:

|                        | Aztréonam | Cefta-avi | Avibactam |
|------------------------|-----------|-----------|-----------|
| p-TOPO 10 <sup>7</sup> | ≥ 512     | 8         | > 512     |
| p-TOPO 10 <sup>6</sup> | 0,125     | 0,125     |           |
| p-TOPO 10 <sup>5</sup> | 0,0625    | 0,125     | 256       |

Souche de *E. coli* producteur d'une NDM:

|                     | Aztréonam | Cefta-avi | Avibactam |
|---------------------|-----------|-----------|-----------|
| NDM 10 <sup>7</sup> | 512       |           | >512      |
| NDM 10 <sup>6</sup> | 0,125     |           |           |
| NDM 10 <sup>5</sup> | 0,0625    |           | 128       |

# Aztreonam: Effet inoculum

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Mar. 1991, p. 560-566  
0066-4804/91/030560-07\$02.00/0  
Copyright © 1991, American Society for Microbiology

Vol. 35, No. 3

## Comparison of the Inoculum Effects of Members of the Family *Enterobacteriaceae* on Cefoxitin and Other Cephalosporins, $\beta$ -Lactamase Inhibitor Combinations, and the Penicillin-Derived Components of These Combinations

ELLIE J. C. GOLDSTEIN,<sup>1,2\*</sup> DIANE M. CITRON,<sup>1</sup> AND CHARLES E. CHERUBIN<sup>3</sup>

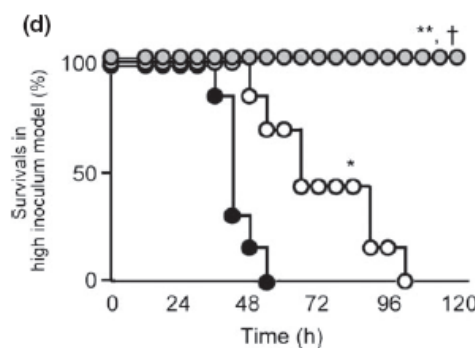
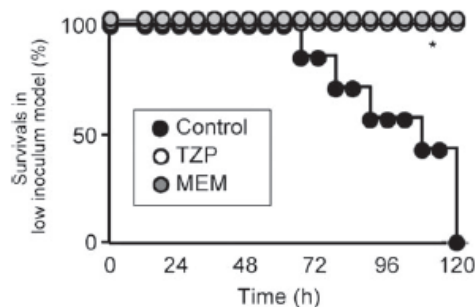
| Strain and antimicrobial agent | MIC <sup>a</sup> ( $\mu$ g/ml) at: |      |                        |      |
|--------------------------------|------------------------------------|------|------------------------|------|
|                                | 10 <sup>5</sup> CFU/ml             |      | 10 <sup>8</sup> CFU/ml |      |
|                                | 90%                                | GM   | 90%                    | GM   |
| <i>E. coli</i>                 |                                    |      |                        |      |
| Ampicillin                     | >128                               | 7.6  | >128                   | 11.6 |
| Ampicillin-sulbactam           | 32                                 | 3.6  | 128                    | 7.2  |
| Ticarcillin                    | >128                               | 7.2  | >128                   | 14.8 |
| Ticarcillin-clavulanate        | 32                                 | 5.2  | >128                   | 11.6 |
| Piperacillin                   | 64                                 | 3.5  | >128                   | 32.0 |
| Piperacillin-tazobactam        | 8                                  | 2.0  | >128                   | 23.2 |
| Cefoxitin                      | 4                                  | 3.2  | 8                      | 3.8  |
| Cefotetan                      | 0.5                                | 0.2  | 8                      | 3.0  |
| Ceftizoxime                    | $\leq 0.06$                        | 0.07 | 2                      | 0.9  |
| Ceftriaxone                    | $\leq 0.06$                        | 0.07 | 4                      | 1.3  |
| Aztreonam                      | $\leq 0.06$                        | 0.09 | >128                   | 128  |

## $\beta$ -lactamines + inhibiteurs: effet inoculum?

Modèle murin de pneumopathie, impact de l'inoculum sur l'efficacité de méropénème et pip/taz versus *K. pneumoniae* CTX-M-9:

| Antimicrobial agent     | Evaluated range | MIC <sub>50</sub>       |                         |                   | MIC <sub>90</sub>       |                         |                   |
|-------------------------|-----------------|-------------------------|-------------------------|-------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------|
|                         |                 | SI ( $\mu\text{g/mL}$ ) | HI ( $\mu\text{g/mL}$ ) | MIC shift (HI/SI) | SI ( $\mu\text{g/mL}$ ) | HI ( $\mu\text{g/mL}$ ) | MIC shift (HI/SI) |
| Piperacillin            | <64 to >1024    | 512                     | >1024                   | >2                | >1024                   | >1024                   |                   |
| Piperacillin-tazobactam | <1 to >1024     | 16                      | 256                     | 16                | >1024                   | >1024                   |                   |
| Ceftazidime             | <2 to >512      | 8                       | 16                      | 2                 | 256                     | 512                     | 2                 |
| Cefotaxime              | <2 to >512      | 32                      | 256                     | 8                 | 256                     | >512                    | >4                |
| Cefpodoxime             | <2 to >512      | 128                     | 256                     | 2                 | 512                     | >512                    | >2                |
| Cefepime                | <1 to >1024     | 4                       | 256                     | 64                | 32                      | >1024                   | >32               |
| Meropenem               | <0.015 to >16   | 0.03                    | 0.06                    | 2                 | 0.12                    | 0.5                     | 4                 |

A summary of 45 clinical isolates. SI, standard inoculum ( $1-5 \times 10^5$  CFU/mL); HI, high inoculum ( $1-5 \times 10^7$  CFU/mL).



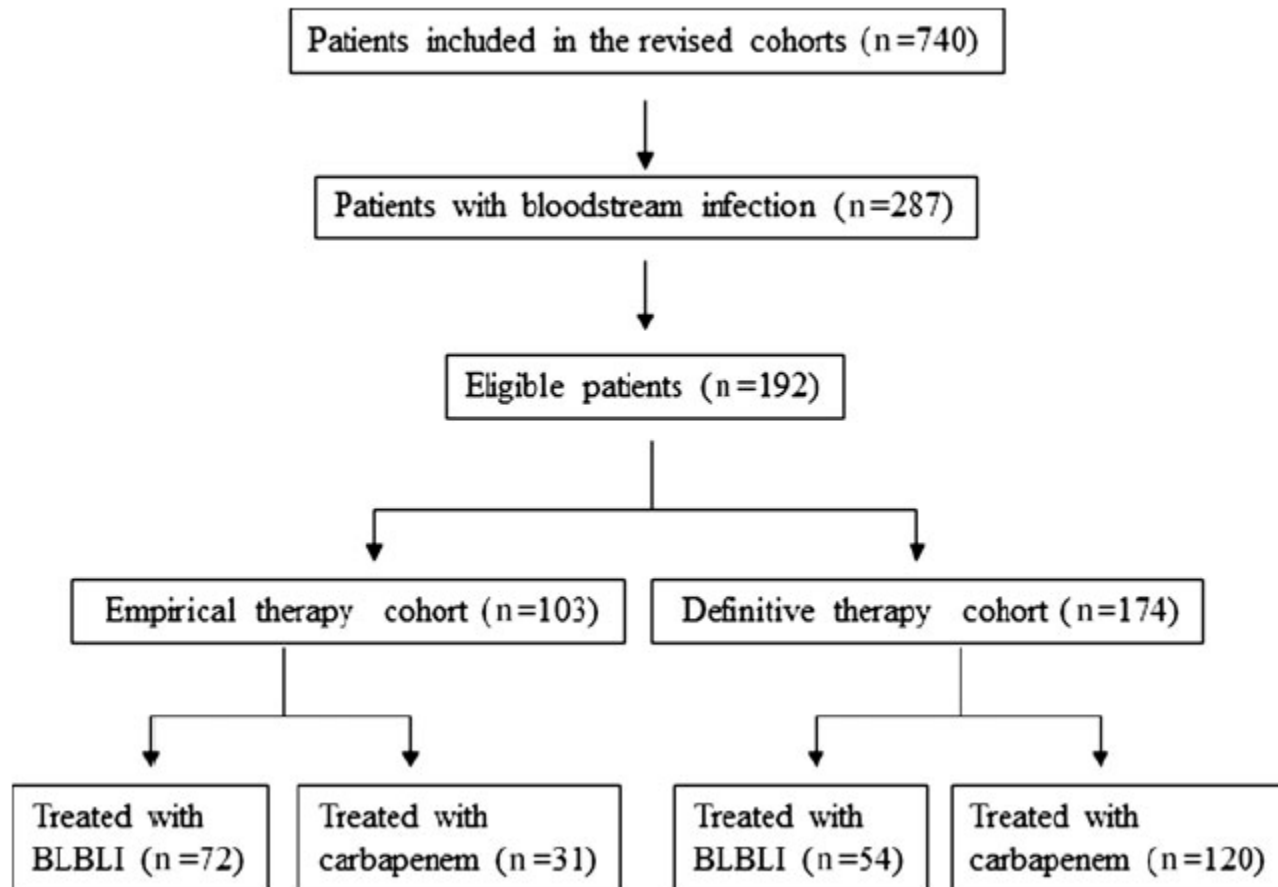
Méropénème moins touché par l'effet inoculum

# β-Lactam/β-Lactam Inhibitor Combinations for the Treatment of Bacteremia Due to Extended-Spectrum β-Lactamase–Producing *Escherichia coli*: A Post Hoc Analysis of Prospective Cohorts

Jesús Rodríguez-Baño,<sup>1,2</sup> María Dolores Navarro,<sup>1</sup> Pilar Retamar,<sup>1</sup> Encarnación Picón,<sup>1</sup> Álvaro Pascual,<sup>1,3</sup> and the Extended-Spectrum Beta-Lactamases–Red Española de Investigación en Patología Infecciosa/Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria Group<sup>a</sup>

## $\beta$ -lactamines + inhibiteurs

- 6 études de cohorte prospective (2001-2007), Espagne, publiées:
- Carbapénème: IMP 500x4/j, MERO 1gx3/j, ERTA 1g/j
- ou  $\beta$ -lactamine+inh par voie IV: PIP/TAZ 4,5gx4/j, AMX/CLAV 1,2gx3/j
- Bactériémie, isolat sensible à l'antibiothérapie empirique utilisée





# β-lactamines + inhibiteurs

| Characteristic                           | Empirical Therapy Cohort |                     |                 | Definitive Therapy Cohort |                      |                  |
|------------------------------------------|--------------------------|---------------------|-----------------|---------------------------|----------------------|------------------|
|                                          | BLBLI (n = 72)           | Carbapenem (n = 31) | P               | BLBLI (n = 54)            | Carbapenem (n = 120) | P                |
| Age, median y (IQR)                      | 69 (59–80)               | 60 (52–78)          | .1 <sup>b</sup> | 67 (56–83)                | 70 (55–78)           | .3 <sup>b</sup>  |
| Male sex                                 | 29 (40.3)                | 11 (35.5)           | .6              | 34 (63)                   | 70 (58.3)            | .5               |
| Nosocomial acquisition                   | 26 (36.1)                | 24 (77.4)           | <.001           | 18 (33.3)                 | 67 (55.8)            | .006             |
| Charlson index, median, (IQR)            | 2 (1–5)                  | 2 (1–5)             | .6 <sup>b</sup> | 2.5 (1–5)                 | 3 (1–5)              | .5 <sup>b</sup>  |
| Cancer                                   | 21 (31.9)                | 11 (35.5)           | .7              | 15 (27.8)                 | 43 (35.8)            | .2               |
| Immunosuppression                        | 5 (6.9)                  | 5 (16.1)            | .1 <sup>c</sup> | 3 (5.6)                   | 15 (12.5)            | .1               |
| Neutropenia                              | 2 (2.8)                  | 3 (9.7)             | .1 <sup>c</sup> | 0                         | 7 (5.8)              | .1 <sup>c</sup>  |
| Urinary or biliary tract as source       | 52 (72.2)                | 18 (58.1)           | .1              | 42 (77.8)                 | 79 (65.8)            | .1               |
| ICU admission                            | 7 (9.9)                  | 2 (6.7)             | .7 <sup>c</sup> | 4 (7.4)                   | 18 (15.4)            | .1               |
| Severe sepsis or shock at presentation   | 14 (19.4)                | 9 (29.0)            | .2              | 8 (14.8)                  | 32 (26.7)            | .08              |
| Pitt score, median (IQR)                 | 1 (0–2)                  | 1 (0–2)             | .7 <sup>b</sup> | 1 (0–2)                   | 1 (1–2)              | .04 <sup>b</sup> |
| CTX-M enzyme                             | 57 (80.3)                | 25 (86.2)           | .4              | 43 (82.7)                 | 95 (81.2)            | .8               |
| Definitive therapy                       |                          |                     |                 |                           |                      |                  |
| Carbapenem                               | 32 (44.4)                | 30 (93.7)           | <.001           | ...                       | ...                  | ...              |
| BLBLI                                    | 34 <sup>d</sup> (47.2)   | 0                   | <.001           | ...                       | ...                  | ...              |
| Empirical therapy                        |                          |                     |                 |                           |                      |                  |
| Carbapenem                               | ...                      | ...                 | ...             | 0                         | 30 (25)              | <.001            |
| BLBLI                                    | ...                      | ...                 | ...             | 45 <sup>d</sup> (83.3)    | 38 (31.7)            | <.001            |
| Cephalosporins                           | ...                      | ...                 | ...             | 7 (13)                    | 39 (32.5)            | .006             |
| Fluoroquinolones                         | ...                      | ...                 | ...             | 2 (3.7)                   | 13 (10.8)            | .1 <sup>c</sup>  |
| Appropriate empirical therapy            | ...                      | ...                 | ...             | 34 (63)                   | 64 (53.3)            | .2               |
| Mortality, no. of deaths                 |                          |                     |                 |                           |                      |                  |
| Day 7                                    | 2 (2.8)                  | 3 (9.7)             | .1 <sup>c</sup> | 1 (1.9)                   | 5 (4.2)              | .6 <sup>c</sup>  |
| Day 14                                   | 7 (9.7)                  | 5 (16.1)            | .3              | 3 (5.6)                   | 14 (11.7)            | .2               |
| Day 30                                   | 7 (9.7)                  | 6 (19.4)            | .1              | 5 (9.3)                   | 20 (16.7)            | .1               |
| Hospital stay after BSI, median (IQR), d | 12 (8–28)                | 13 (9–25)           | .7 <sup>b</sup> | 13 (8–22)                 | 13 (10–25)           | .04 <sup>b</sup> |

## β-lactamines + inhibiteurs

**Table 4. Cox Regression Analysis of Associations Between Different Variables and Mortality in the Definitive Therapy Cohort**

| Variable                                   | Crude Analysis   |       | Adjusted Analysis |      |
|--------------------------------------------|------------------|-------|-------------------|------|
|                                            | HR (95% CI)      | P     | HR (95% CI)       | P    |
| Male sex                                   | 1.2 (.46–2.29)   | .9    | ...               | ...  |
| Age <sup>a</sup>                           | 1.00 (.97–1.02)  | .9    | ...               | ...  |
| Nosocomial BSI                             | 0.99 (.45–2.22)  | .9    | ...               | ...  |
| Charlson index <sup>a</sup>                | 1.02 (.88–1.28)  | .7    | ...               | ...  |
| Neutropenia                                | 1.78 (.88–13.32) | .5    | ...               | ...  |
| High-risk source <sup>b</sup>              | 2.07 (.94–4.54)  | .06   | ...               | ...  |
| Pitt score <sup>a</sup>                    | 1.49 (1.26–1.78) | <.001 | 1.38 (1.12–1.70)  | .002 |
| Severe sepsis or shock <sup>c</sup>        | 3.64 (1.66–7.99) | .001  | 2.10 (.87–5.05)   | .09  |
| Empirical therapy with BLBLI               | 0.56 (.18–1.73)  | .3    | ...               | ...  |
| Inappropriate empirical therapy            | 1.76 (.78–3.93)  | .1    | ...               | ...  |
| Definitive therapy with BLBLI <sup>d</sup> | 0.66 (.24–1.76)  | .4    | 0.76 (.28–2.07)   | .5   |

Abbreviations: BLBLI, β-lactam/β-lactamase inhibitor association; BSI, bloodstream infection; CI, confidence interval; HR, hazard ratio.

<sup>a</sup> Per unit.

<sup>b</sup> Other than urinary and biliary tract.

<sup>c</sup> At presentation.

<sup>d</sup> Reference: definitive therapy with carbapenem.

- Limites de l'étude:
  - non randomisée
  - porte d'entrée urinaire ou biliaire chez 2/3 des patients

*Rodriguez-Bano, Clin Infect Dis 2011*

# $\beta$ -lactamines + inhibiteurs: importance de la CMI

Bacteremia due to ESBLEC treated with PTZ

N = 39

CC CASFM:  
S  $\leq 8$   $\mu\text{g/ml}$   
R  $>16$   $\mu\text{g/ml}$

Sous-étude de Rodriguez-Bano,  
patients traités par pip/taz

Urinary tract

N = 11

Other source

N = 28

Low

MIC

Mortality:

0/7<sup>a</sup>

Intermediate

MIC

Mortality:

0/2

High

MIC

Mortality:

0/2

Low

MIC

Mortality:

0/11<sup>b</sup>

Intermediate

MIC

Mortality:

3/8 (37.5%)<sup>c</sup>

High

MIC

Mortality:

4/9 (44.4%)<sup>d</sup>

Low:  $\leq 2$   $\mu\text{g/ml}$

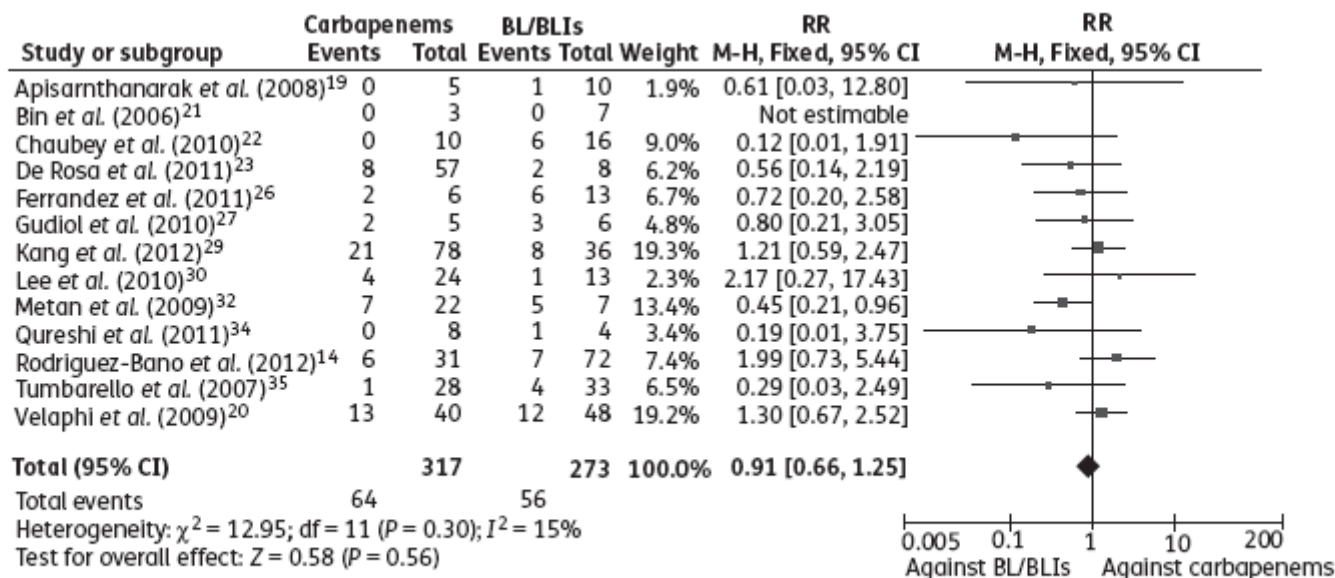
Intermediate: 4-8  $\mu\text{g/ml}$

High:  $\geq 16$   $\mu\text{g/ml}$

Retamar, AAC 2013

## β-lactamines + inhibiteurs: la méta-analyse

Métaanalyse, bactériémies à E-BLSE,  
comparaison carbapénèmes vs BL/BLIs **en traitement empirique**



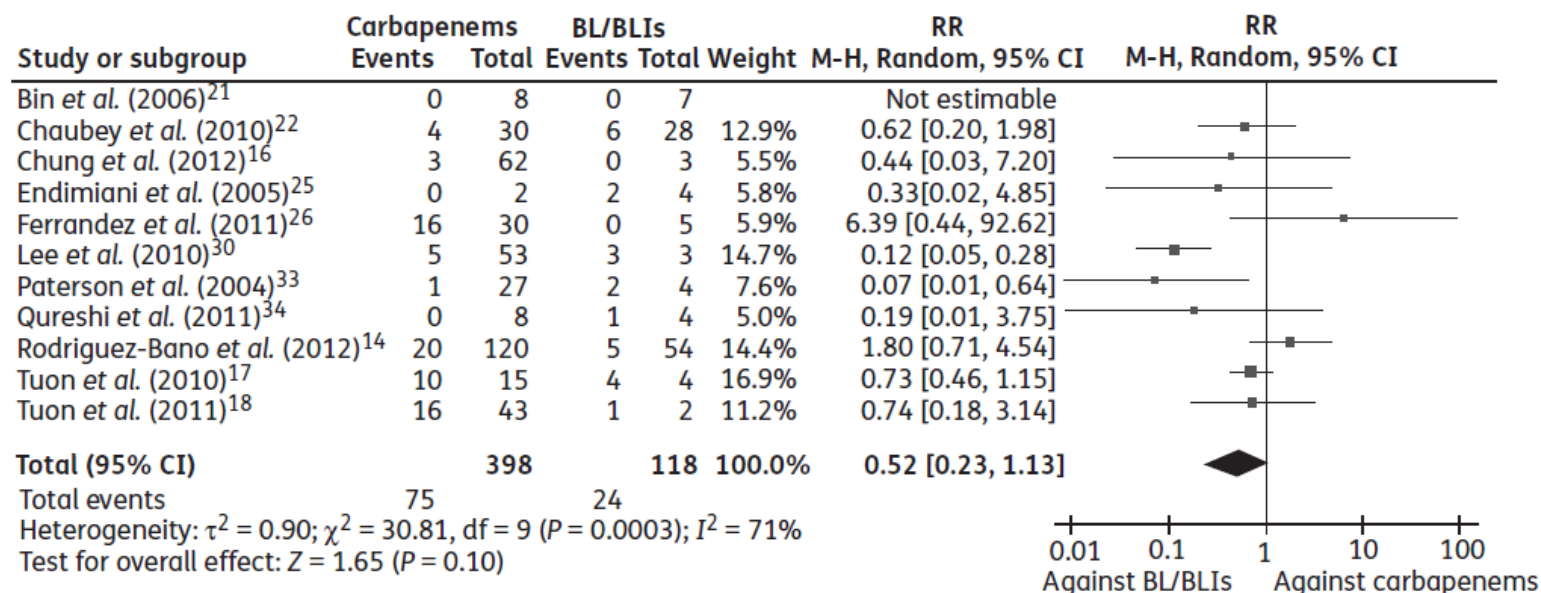
**Figure 3.** Forest plot depicting the RRs of all-cause mortality of patients with ESBL-positive bacteraemia treated empirically with carbapenems versus BL/BLIs. Vertical line='no difference' point between the two regimens. Squares=RRs. Diamond=pooled RR for all studies. Horizontal lines=95% CIs.

**Pas de différence de mortalité**

Alors que antibiothérapie parfois inadaptée (R BL/BLI)

## β-lactamines + inhibiteurs : la méta-analyse

### Bactériémies à E-BLSE, comparaison carbapénèmes vs BL/BLI en traitement définitif



**Figure 2.** Forest plot depicting the RRs of all-cause mortality of patients with ESBL-positive bacteraemia treated definitively with carbapenems versus BL/BLIs. Vertical line = 'no difference' point between the two regimens. Squares = RRs. Diamond = pooled RR for all studies. Horizontal lines = 95% CIs.

En traitement définitif: pas de différence (mais tendance)

## Mais.... Etude MERINO

Prospective randomisée multicentrique, 9 pays  
PIP/TAZ 4,5gx4/j vs méropénème 1gx3/j, minimum 4j  
Bactériémies à *E. coli*, *Kp* C3G-R et PIP/TAZ-S, en AB définitive  
379 patients inclus

### Mortalité J30:

| PIP/TAZ        | Méropénème   |
|----------------|--------------|
| 23/187 (12,3%) | 7/191 (3,7%) |

**Risk difference: 8,6% [97,5% CI,  $\infty$ -14,5%]; P= 0.90)**

**Arrêt prématuré de l'étude**

## Mais.... Etude MERINO... Etude post-hoc

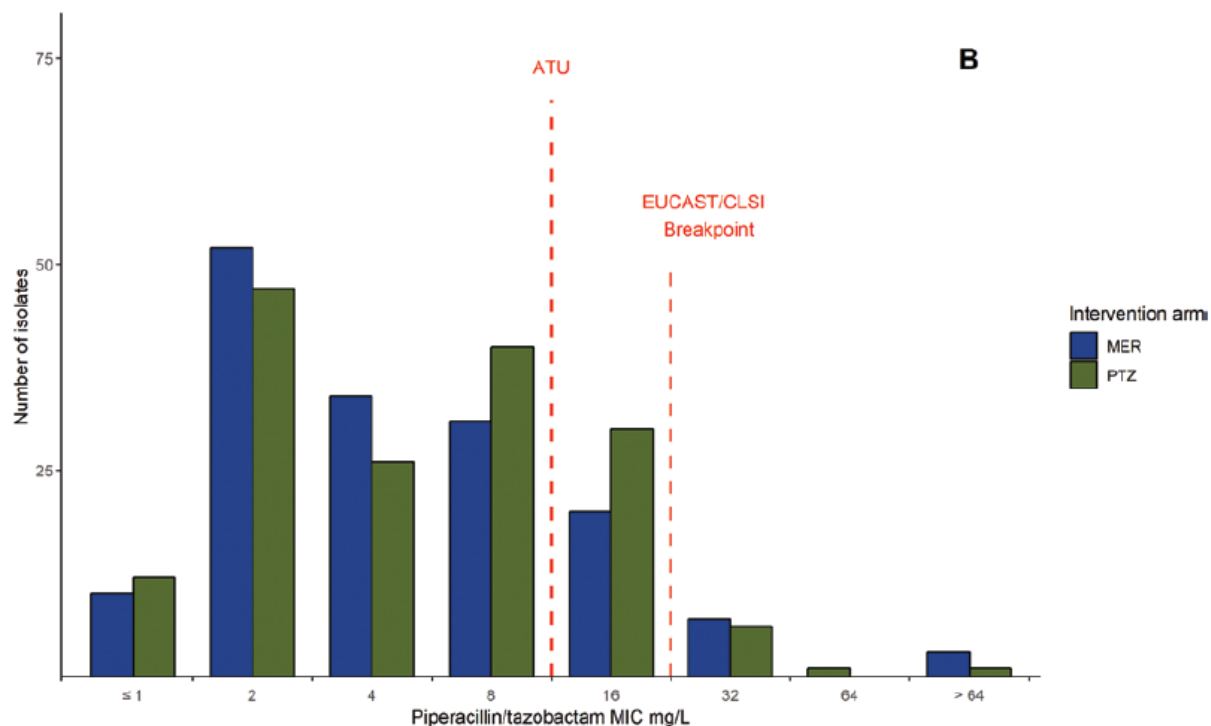
Conc critiques PIP/TAZ ( $\mu\text{g/mL}$ ):

EUCAST

$8 \leq I < 16$

CLSI

$16 \leq I < 64$



# Mais.... Etude MERINO... Etude post-hoc

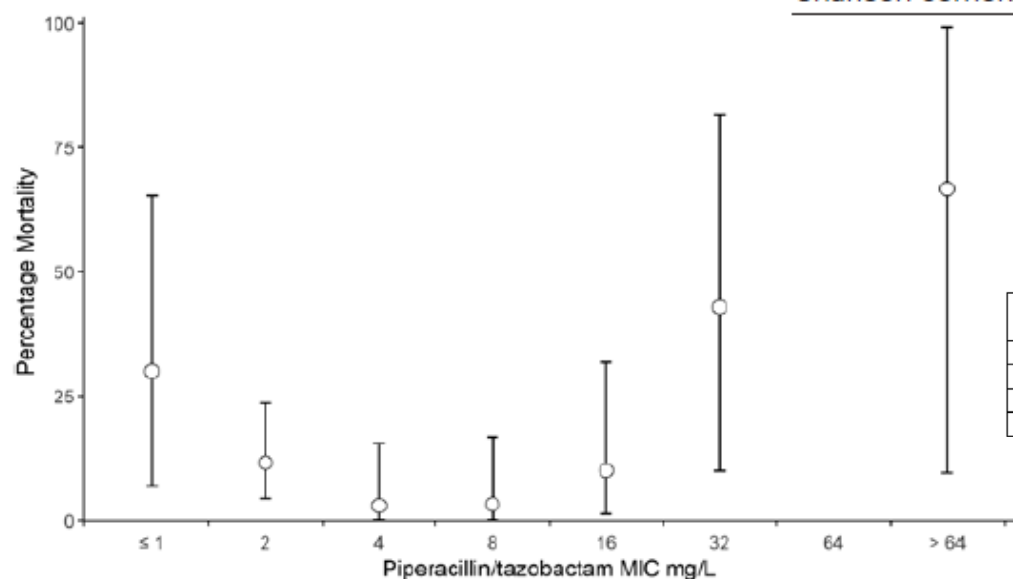
Conc critiques PIP/TAZ (µg/mL):

EUCAST

$8 \leq I < 16$

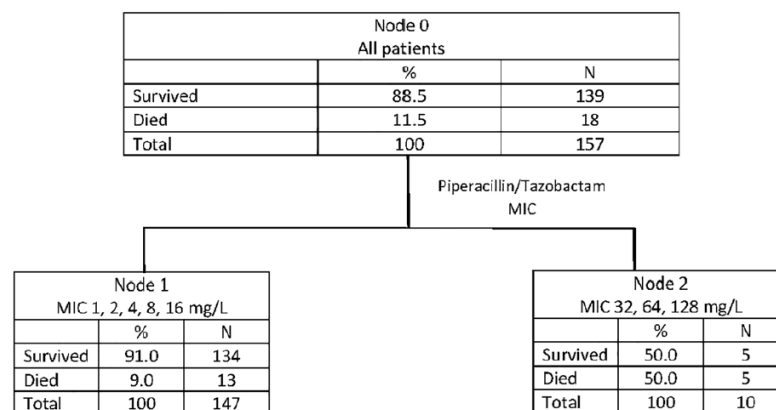
CLSI

$16 \leq I < 64$



**Table 1. Logistic Regression Model for Assessment of 30-day Mortality for Patients Treated With Piperacillin/Tazobactam**

| Variable                   | Bivariate Analysis         |       | Multivariate Analysis      |       |
|----------------------------|----------------------------|-------|----------------------------|-------|
|                            | OR                         | P     | aOR                        | P     |
| Log <sub>2</sub> (MIC)     | 1.2 (0.9–1.6)              | .20   | ...                        |       |
| MIC > 16 mg/L              | 10.3 (2.6–41.9)            | <.001 | 14.9 (2.8–87.2)            | .002  |
| UTI source                 | 0.4 (0.2–1.1)              | .09   | 0.6 (0.2–1.8)              | .3    |
| Charlson comorbidity score | 1.6 (1.3–2.0) <sup>a</sup> | <.001 | 1.7 (1.3–2.2) <sup>a</sup> | <.001 |



*Henderson, CID 2020*



## HAS: place des associations $\beta$ -lactamines + inhibiteurs

| Béta-lactamine                         | Situation clinique                                                                                                                                                                        | Posologie                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Pipéracilline-tazobactam</b>        | <p>Infections à EBLSE sans signes de gravité, avec ou sans bactériémie</p> <p>Pour une infection d'origine non urinaire, une CMI est nécessaire et doit être <math>\leq 4</math> mg/L</p> | <p>Perfusion prolongée ou continue sur 24 heures après une première dose de 4 g sur 30 minutes, avec une posologie élevée (au moins 16 g/j chez le patient ayant une fonction rénale normale en cas de poids <math>&gt; 60</math> kg)</p>                                                    |
| <b>Amoxicilline-acide clavulanique</b> | <p>Pyélonéphrites aiguës simples, sans signes de gravité, à <i>E. coli</i> BLSE</p> <p><i>Attention : ne pas utiliser les concentrations critiques établies pour les cystites</i></p>     | <p>Traitement initial en perfusion à la posologie de 2 g d'amoxicilline et 200 mg d'acide clavulanique 3 fois par jour</p> <p>En relais d'une antibiothérapie parentérale efficace : par voie orale, à la posologie de 1 g d'amoxicilline et 200 mg d'acide clavulanique 3 fois par jour</p> |

*Recommandations HAS 2019*

Influence de:

- CMI
- type d'infection (inoculum)

## C3G *versus* nouvelles valeurs critiques

### Analyse de 5 études publiées :

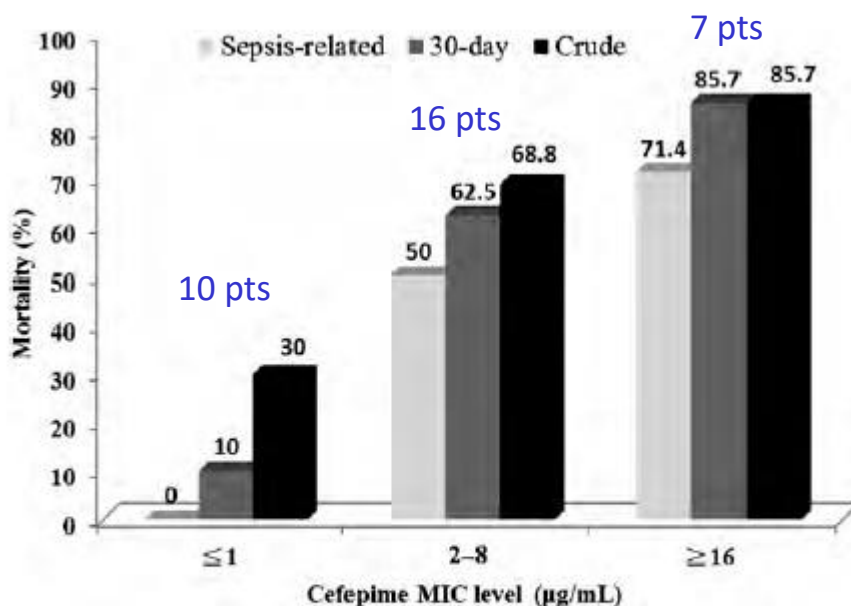
**Table 1.** Clinical outcome in 42 patients with ESBL-producing *Klebsiella* spp. or *E. coli* bacteraemia and treated with cephalosporin monotherapy

| Outcome | MIC $\leq$ 1 mg/L | MIC 2 mg/L | MIC 4 mg/L | MIC 8 mg/L |
|---------|-------------------|------------|------------|------------|
| Success | 81%               | 67%        | 27%        | 11%        |
| Failure | 19%               | 33%        | 73%        | 89%        |

## Céfépime *versus* nouvelles valeurs critiques

Etude rétrospective, bactériémies à E-BLSE, comparaison céfépime vs carbapénèmes

33 patients traités par céfépime (18 *E. cloacae*, 8 *E. coli*, 7 *K. pneumoniae*)



**Figure 1.** Mortality rates of 3 subgroups of patients who received cefepime therapy (n=33) stratified by the cefepime minimum inhibitory concentration. Abbreviation: MIC, minimum inhibitory concentration.

## C3G/Aztréonam: changement concentrations critiques CASFM

### *CASFM <2008:*

|                 | Charge du disque | Concentrations critiques (mg/L) |      |
|-----------------|------------------|---------------------------------|------|
|                 |                  | S                               | R    |
| Aztréonam (H)   | 30 µg            | ≤ 4                             | > 32 |
| Céfotaxime (H)  | 30 µg            | ≤ 4                             | > 32 |
| Ceftizoxime (H) | 30 µg            | ≤ 4                             | > 32 |
| Ceftriaxone     | 30 µg            | ≤ 4                             | > 32 |
| Ceftazidime (H) | 30 µg            | ≤ 4                             | > 32 |
| Céfépime (H)    | 30 µg            | ≤ 4                             | > 32 |
| Cefpirome (H)   | 30 µg            | ≤ 4                             | > 32 |

### *CASFM 2008:*

|                 | Charge du disque | Concentrations critiques (mg/L) |     |
|-----------------|------------------|---------------------------------|-----|
|                 |                  | S                               | R   |
| Aztréonam (H)   | 30 µg            | ≤ 1                             | > 8 |
| Céfotaxime (H)  | 30 µg            | ≤ 1                             | > 2 |
| Ceftizoxime (H) | 30 µg            | ≤ 1                             | > 2 |
| Ceftriaxone     | 30 µg            | ≤ 1                             | > 2 |
| Ceftazidime (H) | 30 µg            | ≤ 1                             | > 8 |
| Céfépime (H)    | 30 µg            | ≤ 1                             | > 8 |
| Cefpirome (H)   | 30 µg            | ≤ 1                             | > 8 |

## C3G : type d'infection (drainage)

***E. coli* CTX-M, Chine, 22 bactériémies, non épidémiques:**

**Etude prospective randomisée** (céfopérazone/sulbactam vs ceftazidime vs IMP/cilastatine)

**Pas de différence de pronostic entre les 3 groupes**

\*- Persistance fièvre à 48h  
 - HC+ à 72h  
 - Choc septique à 72h  
 - Décès ≤ 14j

### Groupe ceftazidime:

| Patient<br>age (years)<br>infection<br>and sex | Type of primary<br>infection | Antibiotics and dosing<br>regimen used before<br>bacteremia proved         | Antibiotics and dosing<br>regimen changed at<br>nth day              | MIC |      | ESBL genotype | Outcome                                                                                           |
|------------------------------------------------|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-----|------|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                |                              |                                                                            |                                                                      | CAZ | CTX  |               |                                                                                                   |
| 62, M                                          | Urinary tract infection      | Ceftriaxone 2 g/day<br>+ drainage u (tube rectal)                          | Ceftazidime 2 g, tid, at 3rd day                                     | 8   | >256 | CTX-M-14      | Cure                                                                                              |
| 49, F                                          | Peritonitis                  | Ceftriaxone 2 g/day<br>+ drainage abdo                                     | Ceftazidime 2 g, tid, at 3rd day                                     | 1   | >256 | CTX-M-14      | Failure due to 7-day fever; <u>cured after CT-guided drainage of abdominal abscess</u>            |
| 36, F                                          | Urinary tract infection      | Cefuroxime 1.5 g, bid                                                      | Ceftazidime 2 g, bid, at 2nd day;<br>amikacin 400 mg/day at 10th day | 2   | >256 | CTX-M-3       | Fever came down slowly after 3 days of ceftazidime treatment and returned to normal after 12 days |
| 45, M                                          | Biliary tract infection      | Ceftazidime 2 g, tid<br>+ drainage bife                                    |                                                                      | 2   | 128  | CTX-M-3       | Cure                                                                                              |
| 67, M                                          | Unknown                      | Ceftazidime 2 g, tid                                                       |                                                                      | 2   | 32   | CTX-M-14      | Cure                                                                                              |
| 76, F                                          | Nosocomial<br>pneumonia      | Ceftazidime 2 g, tid, +<br>metronidazole 0.5 g, bid<br>+ mucolytiques, kme |                                                                      | 8   | 128  | CTX-M-27      | Cure                                                                                              |
| 38, F                                          | Urinary tract<br>infection   | Cefuroxime 1.5, bid                                                        | Ceftazidime 2 g, tid, at 2nd day                                     | 0.5 | 32   | CTX-M-14      | Cure                                                                                              |

**Infections « drainées » = bon pronostic**

## C3G + inhibiteurs

**Principe:** Coexistence fréquente de OXA-1 et CTX-M sur le même plasmide

**OXA-1:**

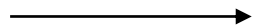
- résistantes à l'amox/clav car non inhibées par l'ac clavulanique
- sensibles aux C3G (n'hydrolysent pas les C3G)

**CTX-M:**

- résistantes à l'amoxicilline et la plupart du temps aux C3G
- inhibées par l'ac clavulanique

S. AMX/CLAV  
des CTX-M:

- France 40%
- UK 30%
- Inde 16%



Efficacité de C3G + ac clavulanique?

## C3G + inhibiteurs

### *In Vitro* Interaction between Cefixime and Amoxicillin-Clavulanate against Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-Producing *Escherichia coli* Causing Urinary Tract Infection

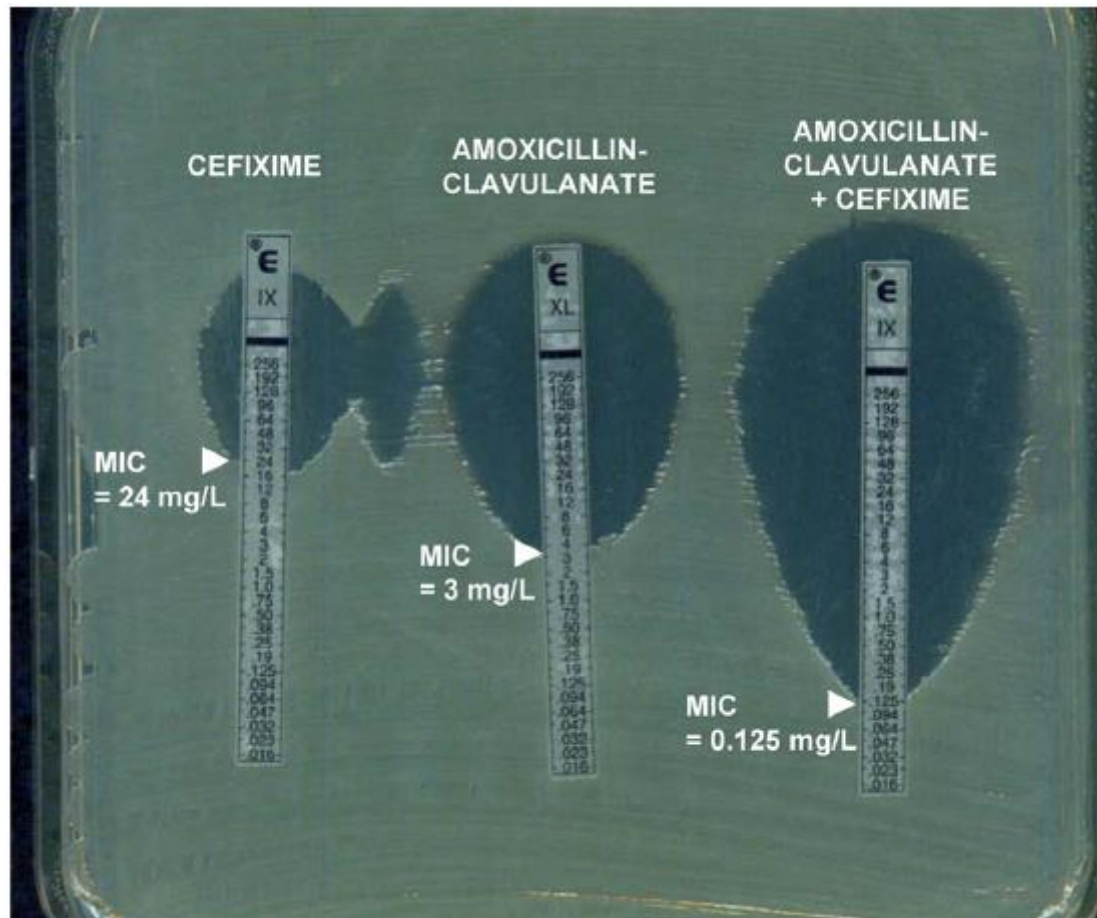


FIG 1 Example of synergy between cefixime and AC by Etest.



## C3G + inhibiteurs

Combined Relay Therapy  
With Oral Cefixime and  
Clavulanate for Febrile  
Urinary Tract Infection  
Caused by Extended-  
Spectrum  $\beta$ -lactamase-  
producing *Escherichia coli*

## C3G + inhibiteurs

Parmi ces céphalosporines, figure le céfixime [16,17]. Ainsi, l'utilisation de l'association AAC + céfixime peut s'envisager après avis spécialisée pour le relais oral d'un traitement d'une PNA à *E. coli* à BLSE, lorsque la bactérie est résistante aux autres molécules de relais que sont le cotrimoxazole et la ciprofloxacine (accord professionnel). Il faut cependant respecter des conditions strictes :

- vérification de la synergie in vitro de l'association AAC + céfixime à l'aide de deux bandelettes imprégnées d'un gradient d'antibiotiques (type E-test®) ;
- dans des laboratoires maîtrisant la technique [15] (cette méthode n'a cependant pas donné lieu à ce jour à une

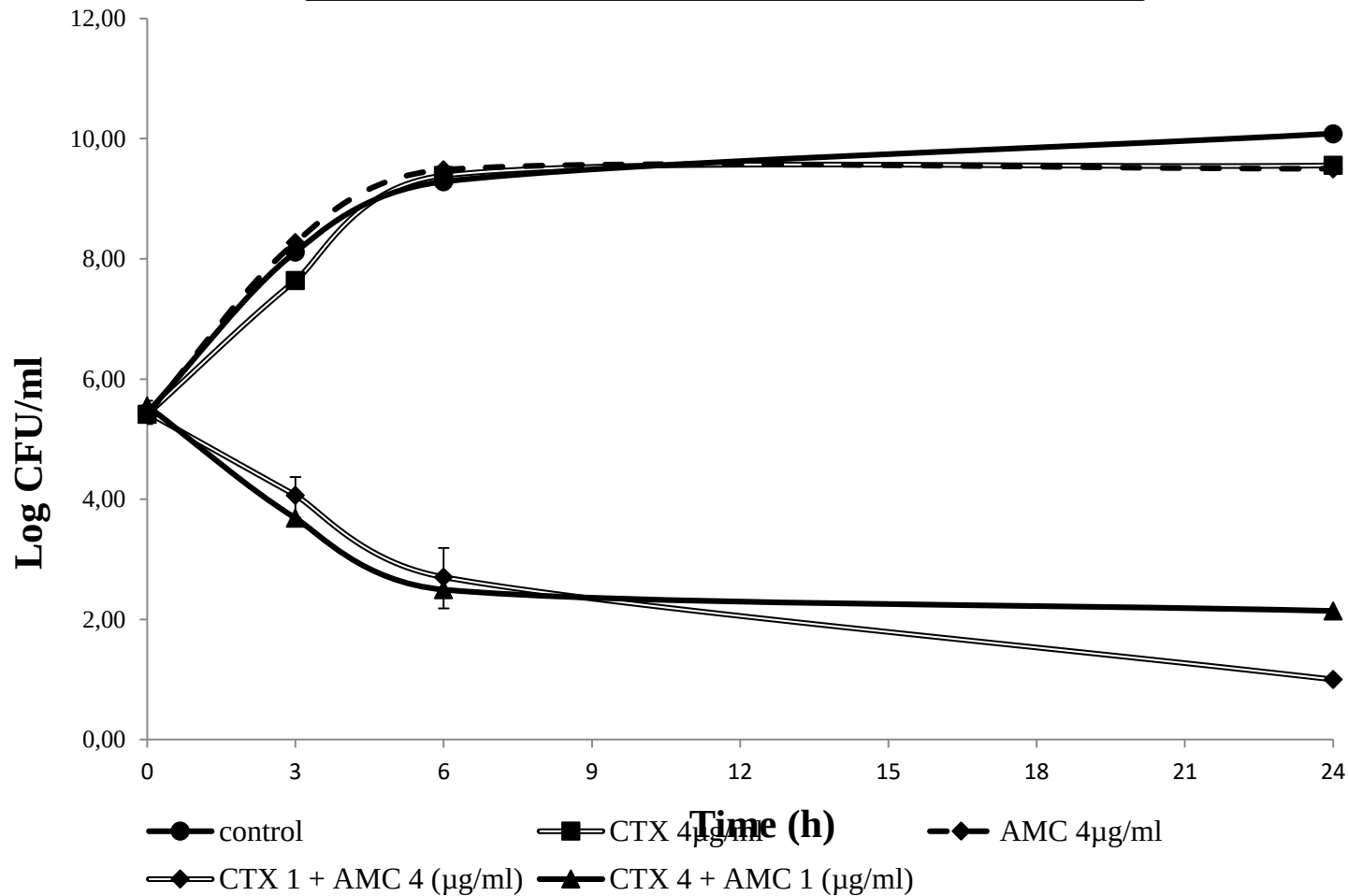
## C3G + inhibiteurs: in vitro

|                                          | AMX/CLA* | CTX   | CTX/CLA<br>* | IMP |
|------------------------------------------|----------|-------|--------------|-----|
| <b>CFT073-RR</b>                         | 4        | 0,125 | 0,125        | 0,5 |
| <b>CFT073-RR Tc</b><br>(CTX-M-15, OXA-1) | 256      | 1024  | 0,125        | 0,5 |

\*CLA 2 µg/ml

## C3G + inhibiteurs: in vitro

CFT073-RR Tc *bla*<sub>CTX-M-15</sub> at low inoculum



Synergie in vitro

## C3G + inhibiteurs: pyélonéphrite souris

TABLE 3 Effect of antibiotics on viable organisms in kidneys of mice infected with *E. coli* strains CFT073-RR and CFT073-RR Tc *bla*<sub>CTX-M-15</sub>

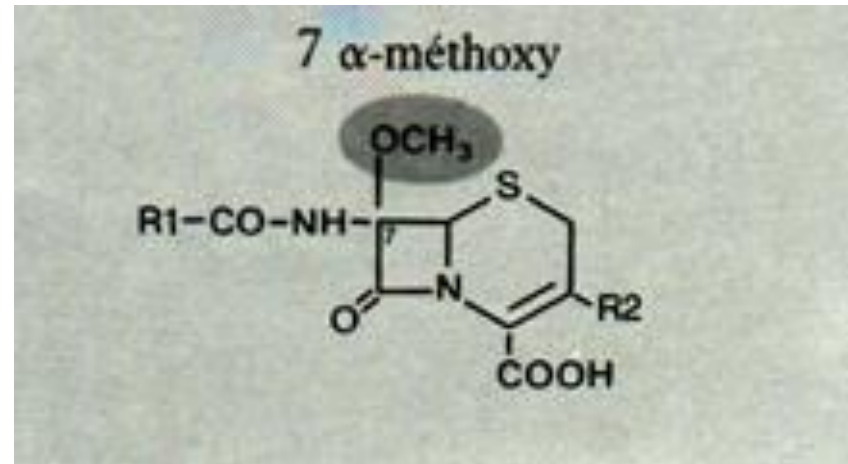
| Antibiotic dosing regimen <sup>a</sup> | Result for <i>E. coli</i> strain:                          |                   |                                                            |                          |
|----------------------------------------|------------------------------------------------------------|-------------------|------------------------------------------------------------|--------------------------|
|                                        | CFT073-RR                                                  |                   | CFT073-RR Tc <i>bla</i> <sub>CTX-M-15</sub>                |                          |
|                                        | Median log <sub>10</sub> CFU/g kidney (range) <sup>b</sup> | No. sterile/total | Median log <sub>10</sub> CFU/g kidney (range) <sup>b</sup> | No. sterile/total        |
| End-of-treatment control               | 5.03 (1.55–6.21)                                           | 1/20              | 5.02 (1.44–7.19)                                           | 0/22                     |
| AMC 5:1, 100 mg/kg q4h                 | 1.95 (1.61–5.30) <sup>c</sup>                              | 5/13 <sup>c</sup> | 3.68 (1.52–6.59)                                           | 2/17                     |
| CTX                                    |                                                            |                   |                                                            |                          |
| 100 mg/kg q4h                          | 1.94 (1.56–3.92) <sup>c</sup>                              | 5/13 <sup>c</sup> | 4.39 (2.27–5.98)                                           | 0/13                     |
| 100 mg/kg q2h                          | 1.86 (1.52–3.30) <sup>c</sup>                              | 8/15 <sup>c</sup> | 4.12 (1.61–6.74)                                           | 3/15                     |
| CTX-AMC 5:1, 100 mg/kg q4h             | 1.60 (1.50–2.91) <sup>c,d,e</sup>                          | 9/13 <sup>c</sup> | 1.60 (1.52–5.21) <sup>c,d,e,f</sup>                        | 10/17 <sup>c,d,e,f</sup> |
| IMP, 100 mg/kg q2h                     | 1.87 (1.53–5.25) <sup>c</sup>                              | 6/14 <sup>c</sup> | 1.60 (1.52–4.65) <sup>c,d,e,f</sup>                        | 12/15 <sup>c,d,e,f</sup> |

## Céfoxitine

Céphamycine (C2G)

**Pas d'hydrolyse par les BLSE**

(encombrement stérique du groupement  
7- $\alpha$ -methoxy)



- Fixation protéique : 65-80%
- Demi-vie d'élimination très courte 0,7-1h
- Diffusion tissulaire moyenne
- Elimination urinaire >90%
- Stabilité  $\approx$  24h à température ambiante (2 IVSE/j)

Rétrocédable

Conc critiques CASFM  
 $8 \leq I < 16$

## Céfoxitine vs carbapénèmes / *E. coli*

### Cefoxitin as an Alternative to Carbapenems in a Murine Model of Urinary Tract Infection Due to *Escherichia coli* Harboring CTX-M-15-Type Extended-Spectrum $\beta$ -Lactamase

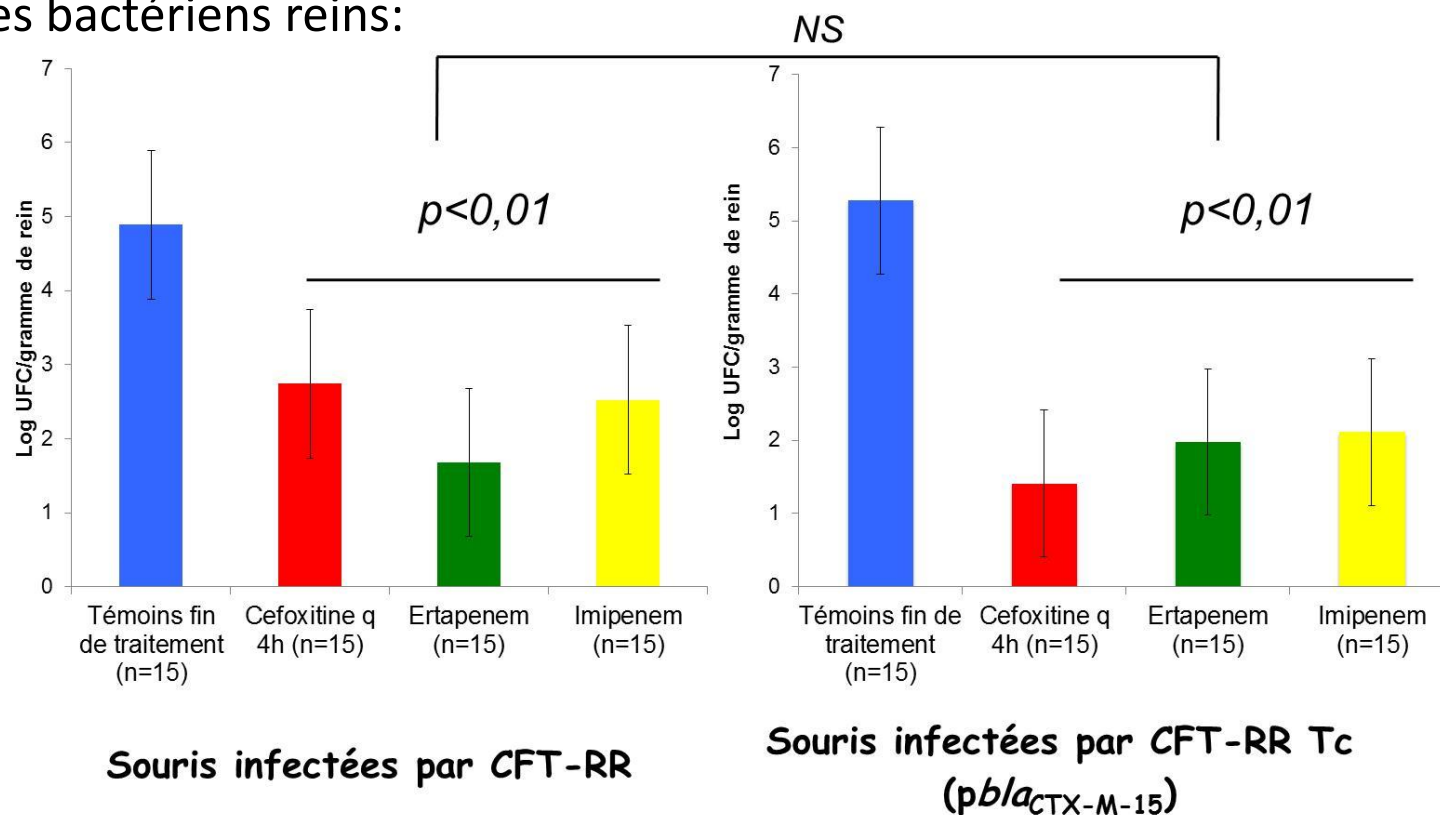
Raphaël Lepeule,<sup>a</sup> Etienne Ruppé,<sup>a,b</sup> Patrick Le,<sup>c</sup> Laurent Massias,<sup>c</sup> Françoise Chau,<sup>a</sup> Amandine Nucci,<sup>d</sup> Agnès Lefort,<sup>a,e</sup> and Bruno Fantin<sup>a,e</sup>

|                                          | Céfoxitine | CTX  | CRO   | IMP |
|------------------------------------------|------------|------|-------|-----|
| <b>CFT073-RR</b>                         | 4          | 0,06 | 0,125 | 0,5 |
| <b>CFT073-RR Tc</b><br>(CTX-M-15, OXA-1) | 4          | 512  | 512   | 0,5 |

# Céfoxitine vs carbapénèmes / *E. coli*

## Thérapeutique : comptes bactériens dans les reins

Comptes bactériens reins:



Absence de mutants *in vivo*



# Céphamycines vs *E. coli* BLSE: données cliniques

Rétrospectif, Japon, pyélonéphrites à *E. coli* BLSE

Cefmetazole vs carbapénèmes

Comparison of patient characteristics between the cefmetazole group and the carbapenem group

|                                      | Cefmetazole                    | Carbapenem                     | p-Value |
|--------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|---------|
| Number of patients                   | 10                             | 12                             |         |
| Sex                                  | 3/10 (30)                      | 7/12 (58.3)                    | 0.231   |
| Age, mean years                      | 77.0                           | 78.75                          | 0.603   |
| ADL <sup>a</sup>                     | 1/10 (10)                      | 5/12 (41.7)                    | 0.162   |
| Bacteremia                           | 0/7 (0)                        | 8/12 (66.7)                    | 0.013   |
| Pitt bacteremia score                | NA                             | 1.92                           |         |
| Urine culture                        | <i>E. coli</i> 9/10 (90)       | <i>E. coli</i> 12/12 (100)     | 0.455   |
|                                      | <i>K. pneumoniae</i> 1/10 (10) | <i>Klebsiella sp</i> 0/12 (0)  | 0.455   |
|                                      | <i>P. mirabilis</i> 0/10 (0)   | <i>P. mirabilis</i> 1/12 (8.3) | 1.000   |
| Inpatient                            | 9/10 (90)                      | 8/12 (66.7)                    | 0.323   |
| Complicated UTI                      | 5/10 (50)                      | 10/12 (83.3)                   | 0.172   |
| Urinary catheter inserted            | 5/10 (50)                      | 6/12 (50)                      | 1.000   |
| Diabetes mellitus                    | 5/10 (50)                      | 0/12 (0)                       | 0.010   |
| Renal failure                        | 1/10 (10)                      | 4/12 (33.3)                    | 0.323   |
| Immunosuppression                    | 0/10 (0)                       | 2/12 (16.7)                    | 0.481   |
| Other complications                  | 3/10 (30)                      | 1/12 (8.3)                     | 0.293   |
| Prior antibiotic use within 3 months | 7/10 (70)                      | 7/12 (58.3)                    | 0.675   |
| Change of antimicrobials             | 9/10 (90)                      | 5/12 (41.7)                    | 0.031   |
| Duration, mean days                  | 11.9                           | 12.5                           | 0.771   |

Comparison of the outcome between the two treatment groups

|                                                      | Cefmetazole | Carbapenem  | p-Value |
|------------------------------------------------------|-------------|-------------|---------|
| Clinical cure rate at 4 weeks after treatment        | 9/10 (90)   | 12/12 (100) | 0.46    |
| Microbiological cure rate at 4 weeks after treatment | 5/7 (71.4)  | 6/7 (85.7)  | 1.00    |
| Adverse effects                                      | 2/10 (20)   | 2/12 (16.7) | 1.00    |

Doi, Int J Infect Dis 2012

Emergence de la R. jamais rapportée sous traitement par céphamycine chez *E. coli* BLSE

## Céphamycines vs *K. pneumoniae* BLSE: données cliniques

Collateral damage of flomoxef therapy: *in vivo* development of porin deficiency and acquisition of *bla*<sub>DHA-1</sub> leading to ertapenem resistance in a clinical isolate of *Klebsiella pneumoniae* producing CTX-M-3 and SHV-5  $\beta$ -lactamases

Chen-Hsiang Lee<sup>1</sup>, Chishih Chu<sup>2</sup>, Jien-Wei Liu<sup>1</sup>, Yi-Shung Chen<sup>2</sup>, Chiung-Jung Chiu<sup>2</sup> and Lin-Hui Su<sup>3,4\*</sup>

*Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2007)

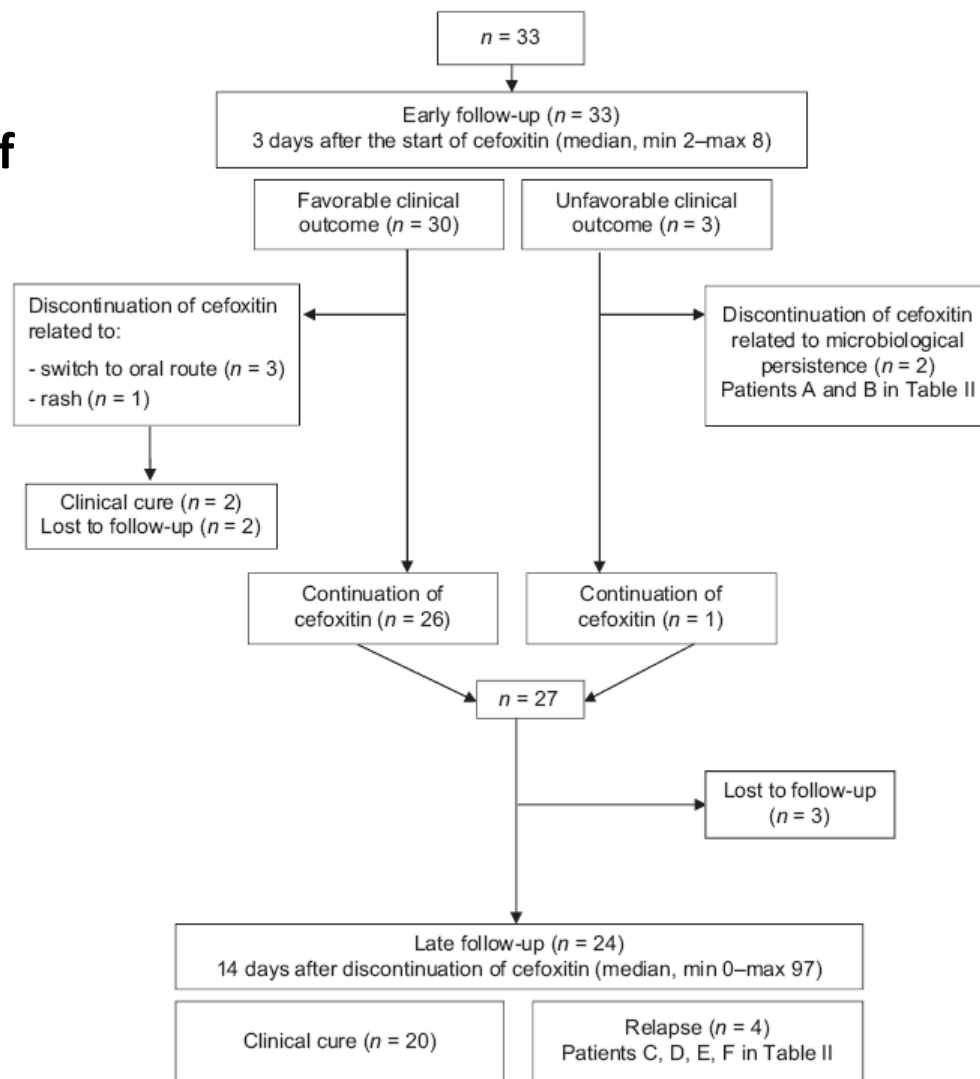
Sélection d'une KP-BLSE résistante aux céphamycines et à l'értapénème au cours d'un traitement par flomoxef  
=> Perte de porines (ompK35 et ompK36) + acquisition AmpC plasmidique  
=> Décès sous flomoxef.

**Pas pour infections à Klebsielles**

# Céphamycines vs E- BLSE: données cliniques

**Cefoxitin as a carbapenem-sparing antibiotic for infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae***

**Rétrospectif**



# Céphamycines vs E- BLSE: données cliniques

Table I. Study participants and predictors of clinical and/or microbiological failure.

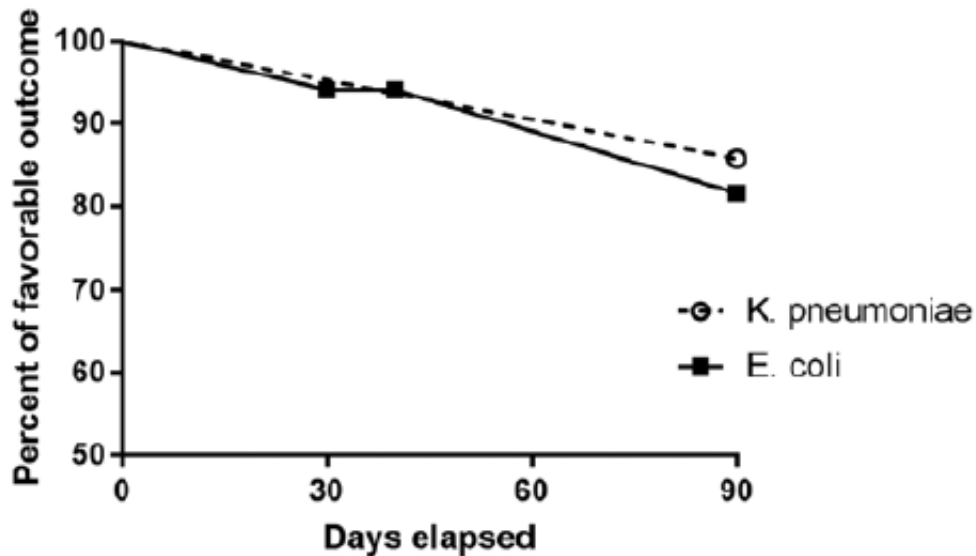
| Characteristic                              | All patients<br>(n = 33) | Patients with clinical<br>and/or microbiological<br>failure (n = 6) | p value <sup>a</sup> |
|---------------------------------------------|--------------------------|---------------------------------------------------------------------|----------------------|
| Patients                                    |                          |                                                                     |                      |
| Age (years)                                 | 70 (23–93)               | 70 (57–88)                                                          | 0.65                 |
| Age > 65 years                              | 20 (61)                  | 3 (50)                                                              | 1                    |
| Male sex                                    | 26 (79)                  | 5 (83)                                                              | 1                    |
| Charlson's comorbidity index                | 2 (0–10)                 | 3.5 (1–6)                                                           | 0.37                 |
| Charlson's comorbidity index > 2            | 13 (39)                  | 4 (67)                                                              | 0.35                 |
| Intensive care unit                         | 12 (36)                  | 2 (33)                                                              | 0.44                 |
| Apache score > 15                           | 7 (70)                   | 2 (100)                                                             | 0.46                 |
| Septic episode                              |                          |                                                                     |                      |
| Time between admission and infection (days) | 7 (0–93)                 | 12 (0–93)                                                           | 0.52                 |
| Site of infection                           |                          |                                                                     |                      |
| Urinary                                     | 23 (70)                  | 4 (67)                                                              | 0.33                 |
| Catheter-related bloodstream infection      | 4 (12)                   | 0                                                                   |                      |
| Respiratory                                 | 4 (12)                   | 2 (33)                                                              |                      |
| Intra-abdominal                             | 2 (6)                    | 0                                                                   |                      |
| Healthcare-associated infection             | 23 (70)                  | 5 (83)                                                              | 1                    |
| Causative microorganism                     |                          |                                                                     |                      |
| <i>Escherichia coli</i>                     | 19 (58)                  | 3 (50)                                                              | 0.65                 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>                | 14 (42)                  | 3 (50)                                                              |                      |
| Concomitant bacteremia                      | 16 (48)                  | 4 (67)                                                              | 0.35                 |
| Antibiotic regimen                          |                          |                                                                     |                      |
| Adequate empirical therapy                  | 21 (64)                  | 5 (83)                                                              | 0.37                 |
| Empirical therapy included penems           | 8 (24)                   | 2 (33)                                                              | 0.62                 |
| Empirical therapy included aminoglycosides  | 14 (42)                  | 3 (50)                                                              | 1                    |
| Daily dose of cefoxitin                     | 6 (1.5–9)                | 6 (3–8)                                                             | 0.56                 |
| Duration of cefoxitin treatment             | 9 (3–41)                 | 11 (3–21)                                                           | 0.91                 |

**Emergence de R.  
chez 2 patients**

# Céphamycines vs E-BLSE: données cliniques

Rétrospectif, France, 31 patients

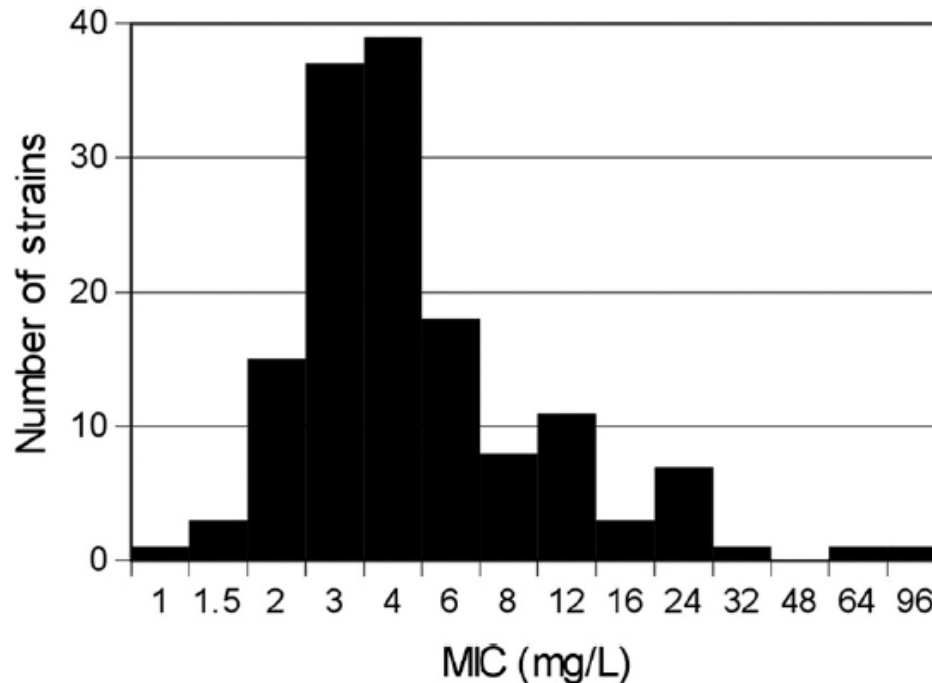
| Site of infection, n (%) | 17 <i>E. coli</i> | 14 <i>Kp</i> |      |
|--------------------------|-------------------|--------------|------|
| Pyelonephritis           | 11 (64.7)         | 11 (78.7)    | 0.45 |
| Prostatitis              | 4 (23.5)          | 1 (7.1)      | 0.34 |
| Orchitis                 | 2 (11.8)          | 1 (7.1)      | 0.99 |
| Cystitis                 | –                 | 1 (7.1)      | 0.45 |



**Sélection d'une Kp I chez un patient en échec**

# Céphamycines optimisation de l'administration

145 souches de *E. coli* BLSE urinaires, 2 hôpitaux français, 2008-2012



Conc critiques CASFM  
 $8 \leq I < 16$

FIG 1 Distribution of ceftiofur MICs ( $n = 145$ ).

TABLE 2 Probability of pharmacological success

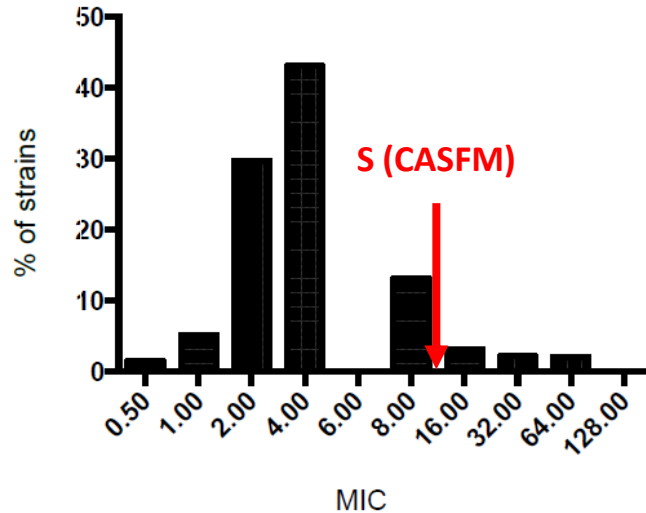
Simulations PK/PD sur 10 000 sujets infectés par souche S

| 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          |

<sup>a</sup> The probability of target attainment was calculated with all strains susceptible to ceftiofur according to antimicrobial susceptibility testing ( $n = 142$ ).

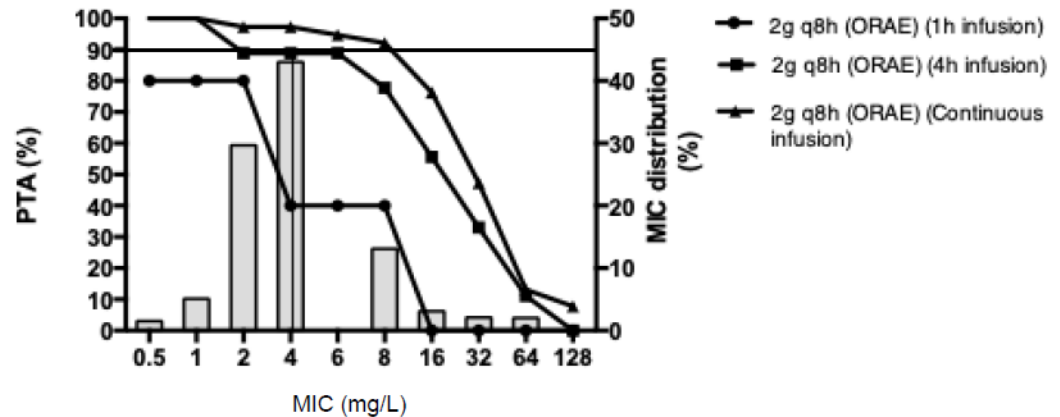
# Céphamycines optimisation de l'administration

81 patients, céfoxitine 6g/j continu ou discontinu, conc. plasmatiques, 2016-2019  
Entérobactéries BLSE, CMI 0,5 à 64 µg/mL



(A)

Probabilité de  $fT > CMI$  90%



**Probabilité de  $fT > CMI$  90%**

CMI  $\leq 6$ : continu ou prolongé

CMI 8: seulement continu

**Probabilité de  $fT > 4CMI$  90%**

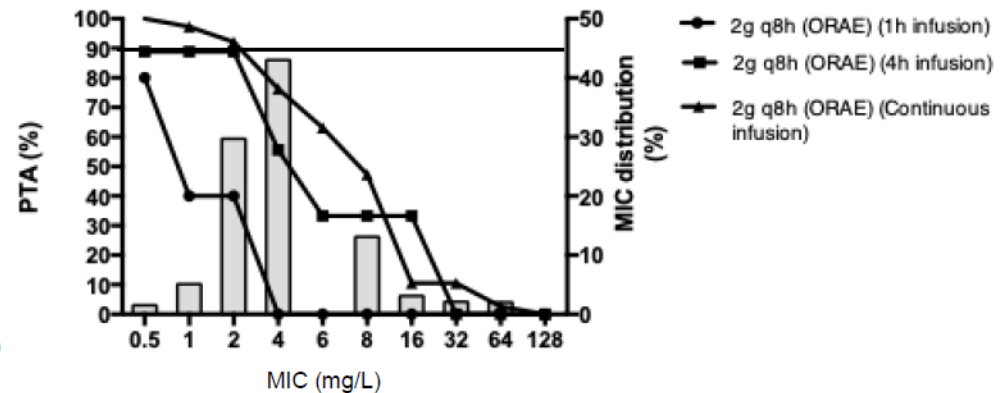
(infections sévères, non urinaires)

Seulement continu ou prolongé

Et CMI  $\leq 2$

(B)

Probabilité de  $fT > 4CMI$  90%



## Céfoxitine: positionnement

- **Seulement *E. coli*** (mutants de porines chez *Klebsiella* sp.)
- Très peu de données en dehors des **infections urinaires**
- **Etude FOXIPROSTA:** infections urinaires masculines, rétrospectif
  - Traitement par céfoxitine ou carbapénèmes pendant > 50% du traitement complet.

|                              | Total<br>N=66 | céfoxitine<br>N=33 | carbapénème<br>N=33 | <i>p</i> | <i>p ajusté</i> |
|------------------------------|---------------|--------------------|---------------------|----------|-----------------|
| Succès clinique n - %        | 39 - 78%      | 17 - 73,9%         | 22 - 81,5%          | 0,52     | 0,69            |
| Succès microbiologique n - % | 17 - 54,8%    | 11 - 57,9%         | 6 - 50,0%           | 0,67     | 0,70            |

Senard, EJCMID 2019

|            |                                                                   |                                                                                                                                 |
|------------|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Céfoxitine | Infections urinaires à <i>E. coli</i> BLSE sans signes de gravité | Posologie élevée (100 mg/kg/j sans dépasser 8 g/j), en perfusion prolongée ou continue après une dose de charge initiale de 2 g |
|------------|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Recommandations HAS 2019

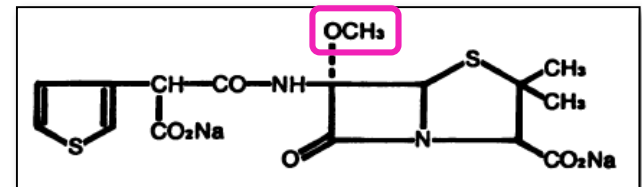


## Témocilline

Dérivé de la ticarcilline

**Pas d'hydrolyse par les BLSE**

(encombrement stérique du groupement  
6- $\alpha$ -methoxy)



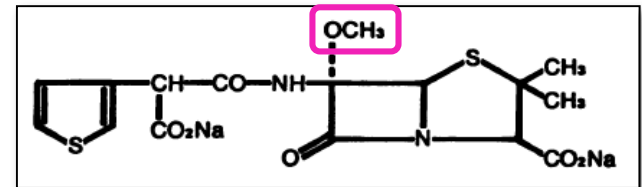
- Belgique, Royaume Uni, puis France (AMM 2014)
- **Indications: infections urinaires, respiratoires, bactériémies,**  
**+ France: infections de plaies**

## Témocilline

Dérivé de la ticarcilline

**Pas d'hydrolyse par les BLSE**

(encombrement stérique du groupement  
6- $\alpha$ -methoxy)



- Spectre d'activité = entérobactéries, faible impact microbiote
- Fixation protéique importante : 85%
- Demi-vie d'élimination prolongée  $\approx$  5h
- Elimination urinaire # 72-79%
- Stabilité  $\approx$  24H à température ambiante, 2 IVSE/j

Rétrocédable

## Spectre antibactérien de la témocilline

- Spectre:

Entérobactéries

*Burkholderia cepacia* (objet de l'ATU nominative)

*Neisseria*, *Haemophilus*, *Pasteurella*

- Hors spectre:

*Pseudomonas aeruginosa*

*Stenotrophomonas maltophilia*

*Acinetobacter*

BGN anaérobies stricts

*Clostridium difficile*

Coques à Gram positif

- **Faible impact sur le microbiote**; faible incidence de colite à *C. difficile*

# Témocilline: activité in vitro en fonction du type de bêta-lactamase

Tableau 1 Classification simplifiée des  $\beta$ -lactamases.

| Classe | Enzyme                                                    | Substrats préférentiels                | Exemples                                         |
|--------|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------------|
| A      | Pénicillinase                                             | Pén $\pm$ Céph                         | TEM-1, TEM-2, SHV-1                              |
|        | $\beta$ -lactamase à spectre étendu (BLSE)                | Pén, Céph, Mono                        | Dérivés de TEM/SHV<br>CTX-M, PER, VEB            |
|        | Pénicillinase résistante aux inhibiteurs<br>Carbapénémase | Pén<br>Pén, Céph, Mono, Carb           | TRI<br>KPC                                       |
| B      | Métallo- $\beta$ -lactamase                               | Tous (sauf Mono)                       | IMP, VIM, NDM-1                                  |
| C      | Céphalosporinase                                          | Céph                                   | AmpC, CMY                                        |
| D      | Oxacillinase                                              | Pén (oxacilline)<br>$\pm$ Céph ou Carb | OXA<br>-24, -28, -48<br>A l'exception des OXA-48 |

Selon Ambler [5].

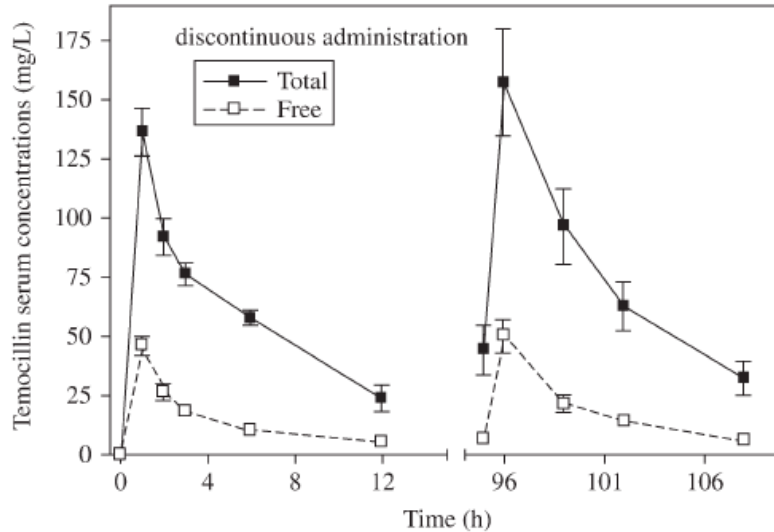
Pén, pénicillines ; Céph, céphalosporines ; Mono, monobactames ; Carb, carbapénèmes ; Ent, entérobactéries ; Ab, *Acinetobacter baumannii*.

# Concentrations Critiques

| Référence               | Pays     | CMI (mg/L) |           |
|-------------------------|----------|------------|-----------|
|                         |          | S          | R         |
| Fuchs 1985              | Belgique | $\leq 16$  | $\geq 32$ |
| BSAC 2007<br>systémique | UK       | $\leq 8$   | $> 8$     |
| BSAC 2007<br>urinaire   | UK       | $\leq 32$  | $> 32$    |
| CRG 2000                | Pays-Bas | $\leq 8$   | $> 32$    |
| CA-SFM 2020             | France   | $\leq 8$   | $> 8$     |

*Adapté de Fuchs, Eur J Clin Microbiol. 1985*

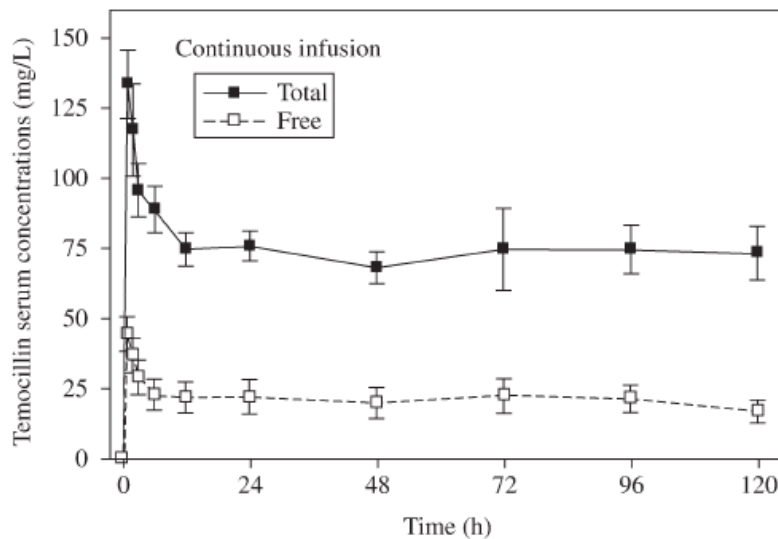
# PK/PD de la témocilline chez l'homme en réanimation après 2 g x 2 ou 4 g IVSE



2 gr x 2 (n=6)

Pic/résiduelle 147/12 mg/L

$f_{T>CMI} = 51\%$



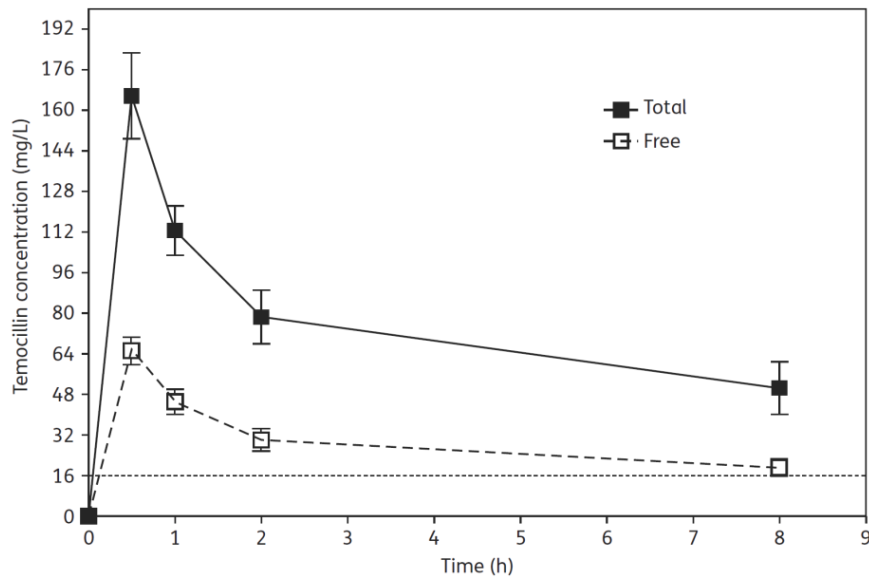
4 gr IVSE (n=6)

Css: 73 mg/L

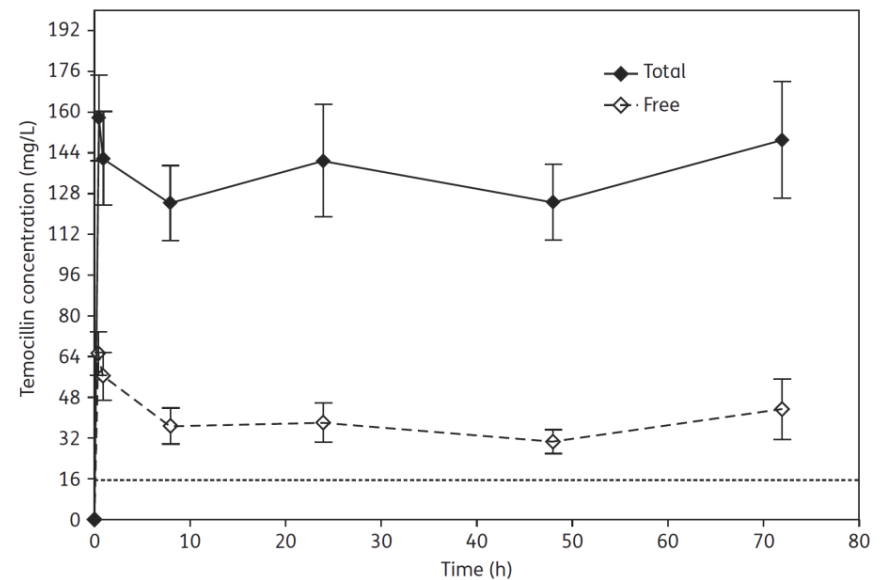
$f_{C_{ss}}: 29 \text{ mg/L}$

$f_{T>CMI} = 100\%$

# PK/PD de la témocilline chez l'homme en réanimation après 2 g x 3 ou 6 g IVSE



2 gr x 3 iv  
 $fT > 16 \text{ mg/L} = 76\%$



6 gr IVSE  
 $fT > 16 \text{ mg/L} = 99\%$

## Témocilline vs *E. coli* CTX-M-15

Modèle de pyélonéphrite ascendante de la souris:

Log<sub>10</sub> UFC/g de rein (médianes) [no. stériles/total]

| <i>Souches<br/>E. coli</i>          | Contrôles<br>Fin Ttt       | Témocilline q2h              | Imipénème                    | Céfotaxime                  |
|-------------------------------------|----------------------------|------------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| CFT073-RR<br>(CMI témo 8)           | 5,03 (1,55-6,21)<br>[2/18] | 1,66 (1,51-5,22)*<br>[2/15]  | 1,87 (1,53-5,25)*<br>[6/14]  | 1,86 (1,52-3,30)*<br>[8/15] |
| CFT073-RR<br>Tc p89<br>(CMI témo 8) | 5,02 (1,44-7,19)<br>[2/21] | 1,55 (1,46-5,32)*<br>[14/22] | 1,60 (1,45-4,66)*<br>[12/15] | 4,12 (1,61-6,74)<br>[3/15]  |

\*p<0,05 versus contrôles fin Ttt

**Pas de mutants *in vivo***



# Activité clinique de la témocilline

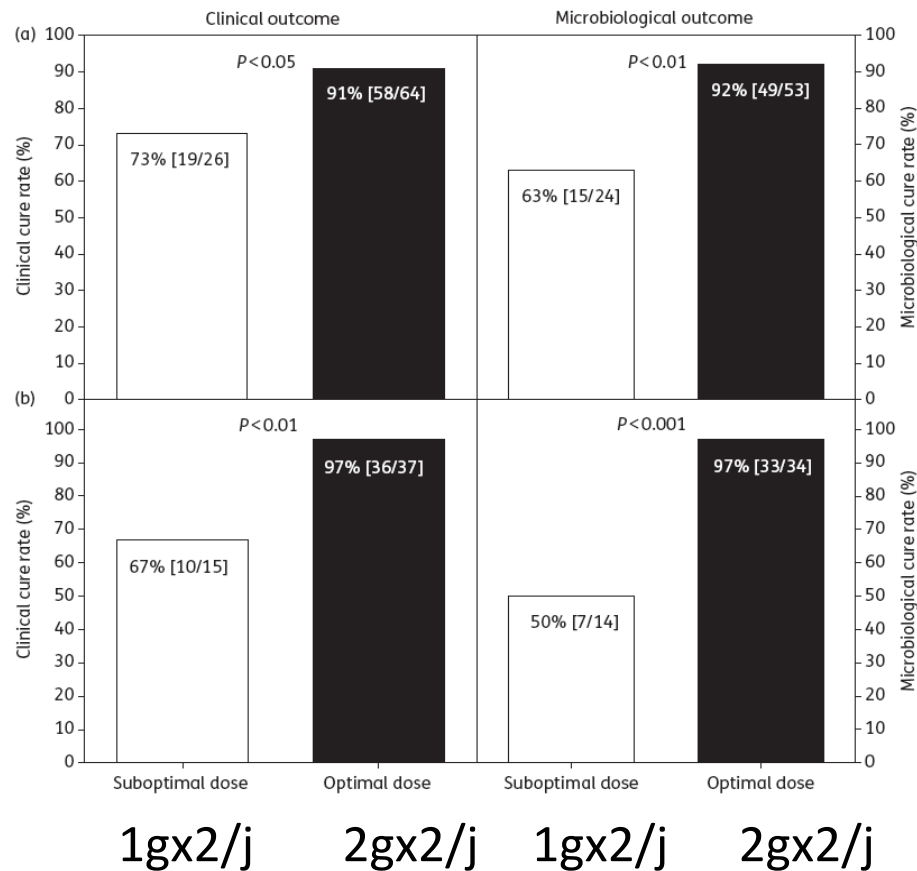
- Etude rétrospective multicentrique dans 6 centres en GB (janvier 2008-novembre 2010)
- Infections à entérobactéries
- Traitement par témocilline au moins 3 jours
- Guérison clinique et microbiologique analysée en fonction:
  - Régime thérapeutique
  - Foyer infectieux
  - Production BLSE/AmpC

# Témocilline

Etude rétrospective, 92 patients, 53/92 BLSE et/ou dAmpC

Total  
n = 90

BLSE/  
dAmpC  
n = 52



# Témocilline dans les infections systémiques à entérobactéries

**Table 1.** Clinical and microbiological efficacies stratified by ESBL/dAmpC status and type of infection (UTI, BSI, HAP)

| 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%) |

<sup>a</sup>Clinical and microbiological cure rates were not statistically different between patients infected with ESBL/dAmpC-positive and -negative strains ( $P > 0.05$ ).

<sup>b</sup>Numbers include patients infected with strains of undefined ESBL/dAmpC status.

# Temocilline: concentrations tissulaires

| Tissus                                    | Dose et mode d'administration | Temps (h) à l'échantillonnage | Concentration moyenne | % de la concentration sérique |
|-------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------|-------------------------------|
| Sérum <sup>1</sup>                        | 2 g I.V.                      | 0,1                           | 269 mg/l              | 100 %                         |
| Urine <sup>1</sup>                        | 2 g I.V.                      | 0-24                          | -                     | 79 %                          |
| Prostate <sup>2</sup>                     | 2 g I.V.                      | 2                             | 38 mg/kg              | 35 %                          |
| Poumons <sup>3</sup>                      | 2 g I.V.                      | 0,5                           | 45 mg/kg              | 26%                           |
| Muscle <sup>4</sup>                       | 2 g I.V.                      | 3                             | 18 mg/kg              | 16%                           |
| Foie <sup>4</sup>                         | 2 g I.V.                      | 3                             | 34 mg/kg              | 25%                           |
| Estomac <sup>4</sup>                      | 2 g I.V.                      | 3                             | 44 mg/kg              | 38%                           |
| Liquide cérébro-spinal <sup>5</sup>       | 2 g I.V.                      | 4                             | 5 mg/L                | 8 %                           |
| Liquide péritonéal <sup>6</sup>           | 2 g I.V.                      | 4                             | 53 mg/L               | 60 %                          |
| Sécrétion des plaies <sup>6</sup>         | 2 g I.V.                      | 4                             | 39 mg/L               | 44 %                          |
| Péritoine <sup>4</sup>                    | 1 g I.V.                      | 4                             | 17 mg/kg              | 22 %                          |
| Lymphes périphériques <sup>7</sup>        | 1 g I.V.                      | 2                             | 31 mg/L               | 64 %                          |
| Bile du cholédoque <sup>8</sup>           | 1 g I.V.                      | 1-2                           | 483 mg/L*             | 504 %                         |
| Bile de la vésicule biliaire <sup>8</sup> | 1 g I.V.                      | 1-2                           | 400 mg/L              | 403 %                         |
| Vésicule biliaire <sup>8</sup>            | 1 g I.V.                      | 1-2                           | 15 mg/L               | 17 %                          |

\*L'obstruction du cholédoque entraîne une diminution importante de la pénétration de la témocilline dans la bile<sup>9</sup>

*RCP ; Baert L, Acta Clinica Belgica 1989 & Drugs 1985*

|                    |                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                 |
|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Témocilline</b> | <p>Infections urinaires à entérobactérie résistante aux C3G</p> <p>Utilisation dans les autres infections à envisager après avis spécialisé</p> | <p>Entre 4 g/j et 6 g/j chez le patient sans signes de gravité</p> <p>6 g/j et en perfusion continue après une dose de charge de 2 g chez le patient avec signes de gravité</p> |
|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## Bactéries multi-résistantes: traitement

### Cocci à Gram positif:

**Staphylocoques dorés  
résistants à la méthicilline**

**Entérocoques résistants à la  
vancomycine (BHRe)**

### Bacilles à Gram négatif:

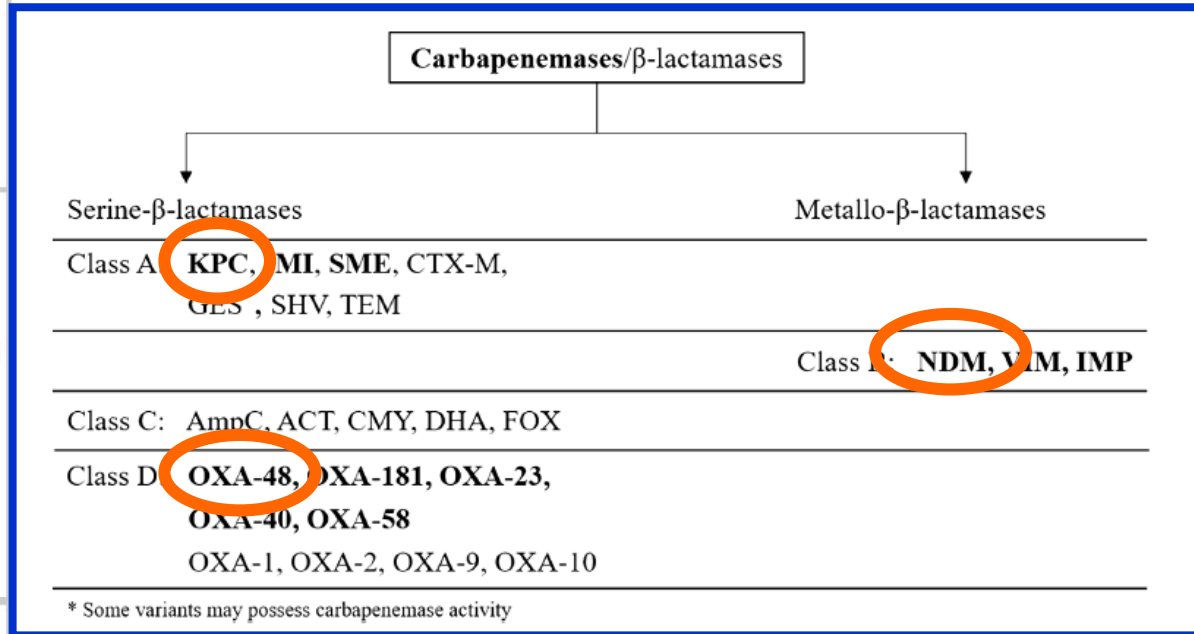
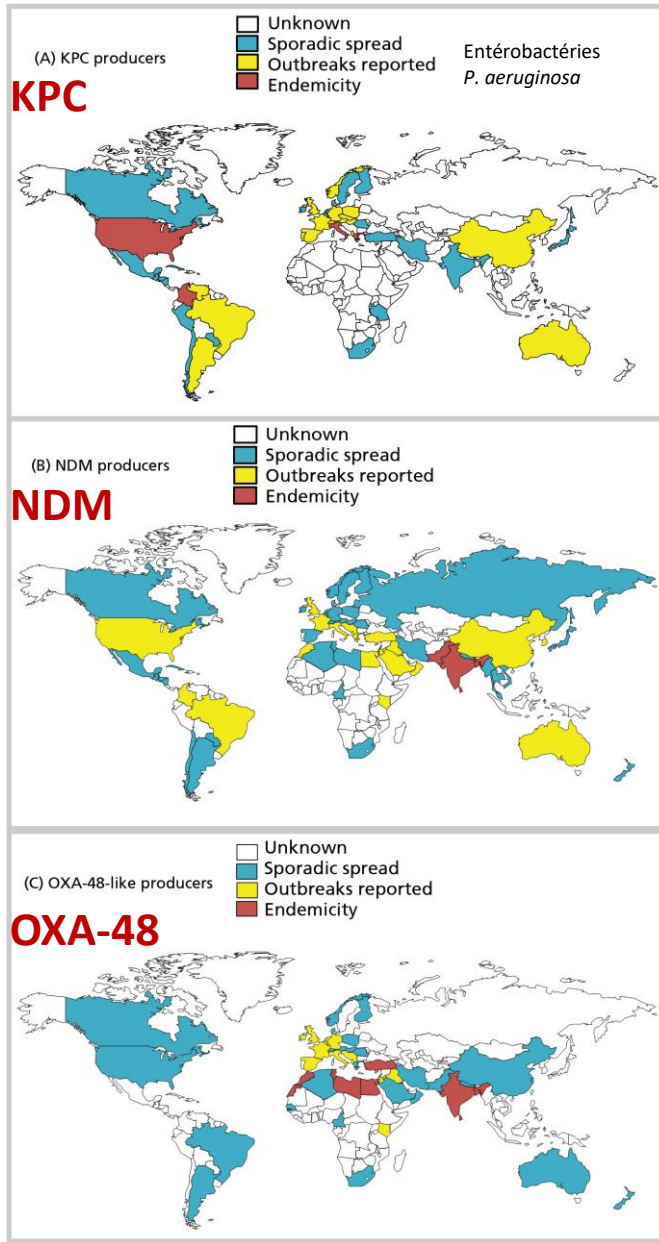
**Entérobactéries  
productrices de BLSE**

**Entérobactéries  
productrices de  
carbapénémases (BHRe)**

*Pseudomonas aeruginosa*  
multirésistants

*Acinetobacter* sp.  
multirésistants

# Entérobactéries productrices de carbapénémases



# Carbapénémases: impasse thérapeutique?

Monsieur B..., 43 ans, dentiste  
2016: Vacances familiales Maldives  
Plongée sous-marine



Otalgie → antibiotiques

Choc septique,  
Colite ischémique perforée  
Péritonite

## *Klebsiella pneumoniae*

| Technique :                     | DIFFUSION       |
|---------------------------------|-----------------|
| Lecture :                       | ADAGIO (BioRad) |
| Ampicilline                     | Résistant       |
| Amoxicilline + ac. clavulanique | Résistant       |
| Ticarcilline                    | Résistant       |
| Ticarcilline + ac. clavulanique | Résistant       |
| Pipéracilline                   | Résistant       |
| Pipéracilline + tazobactam      | Résistant       |
| Temocilline                     | Résistant       |
| Mécillina                       | Résistant       |
| Céfalexine                      | Résistant       |
| Céfuroxime                      | Résistant       |
| Céfoxitine                      | Résistant       |
| Céfixime                        | Résistant       |
| Céfotaxime                      | Résistant       |
| Ceftazidime                     | Résistant       |
| Aztréonam                       | Résistant       |
| Céfépime                        | Résistant       |
| Imipénème                       | Résistant       |
| Ertapénème                      | Résistant       |
| Gentamicine                     | Sensible        |
| Nétilmicine                     | Résistant       |
| Tobramycine                     | Résistant       |
| Amikacine                       | Résistant       |
| Chloramphénicol                 | Sensible        |
| Acide nalidixique               | Résistant       |
| Ofloxacine                      | Résistant       |
| Ciprofloxacine                  | Résistant       |
| Triméthoprim                    | Sensible        |
| Triméthoprim + sulfaméthoxazole | Résistant       |
| Fosfomycine                     | Résistant       |



# Traitement des infections à EPC: stratégie globale

## • Associations d'anciennes molécules

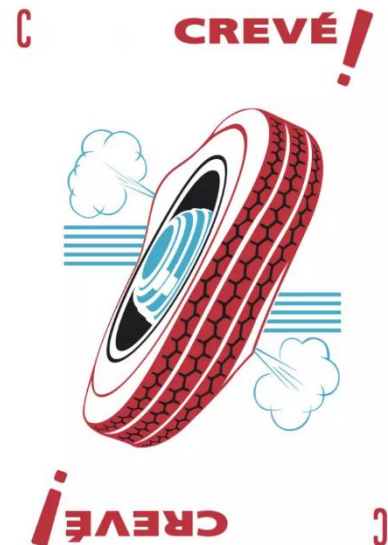
**Table 1. Clinical Regimens Used in Observational Studies for Treating Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Where Carbapenemase Is Identified**

| $\beta$ -Lactamases Present                         | Regimen                                                                                                                                                                                                                      | Improved Survival vs Monotherapy |
|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| KPC- and MBL-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Carbapenem and tigecycline, plus aminoglycoside or colistin</li><li>• Carbapenem and tigecycline</li><li>• Carbapenem and aminoglycoside</li><li>• Carbapenem and colistin</li></ul> | Yes                              |
| KPC-producing <i>K. pneumoniae</i>                  | <ul style="list-style-type: none"><li>• Colistin and aminoglycoside</li><li>• Colistin and tigecycline</li><li>• Colistin and quinolone</li><li>• Colistin and carbapenem</li><li>• Carbapenem and carbapenem</li></ul>      | Yes                              |

Bonomo, CID 2019

Abbreviations: KPC, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase; MBL, metallo- $\beta$ -lactamase.

- Efficacité imparfaite
- Toxicité
- Pression de sélection



- Nouvelles molécules
- Pas de « roue de secours »



# Nouveaux antibiotiques versus EPC: spectre in vitro

| Antibiotique           | Enterobactéries |        |       |        |       |
|------------------------|-----------------|--------|-------|--------|-------|
|                        | BLSE            | AmpC   | KPC   | OXA-48 | NDM   |
| Ceftolozane-tazobactam | Green           | Yellow | Red   | Yellow | Red   |
| Ceftazidime-avibactam  | Green           | Green  | Green | Green  | Red   |
| Méropénème-vaborbactam | Green           | Green  | Green | Red    | Red   |
| Imipénème-relebactam   | Green           | Green  | Green | Red    | Red   |
| Eravacycline           | Green           | Green  | Green | Green  | Green |
| Plazomycine            | Green           | Green  | Green | Green  | Green |
| Céfiderocol            | Green           | Green  | Green | Green  | Green |
| Aztreonam-avibactam    | Green           | Green  | Green | Green  | Green |

## Conclusion

- Pas d'impasse thérapeutique pour les BLSE
- Antibiotiques « anciens », utilisables, mais importance de l'optimisation PK/PD
- Importance de la prévention de la transmission

MERCI POUR VOTRE ATTENTION

