


JNI
12^{es} Journées Nationales d'Infectologie

Efficacité clinique des β -lactamines (hors carbapénèmes) et des autres molécules dans le traitement des infections à entérobactéries BLSE

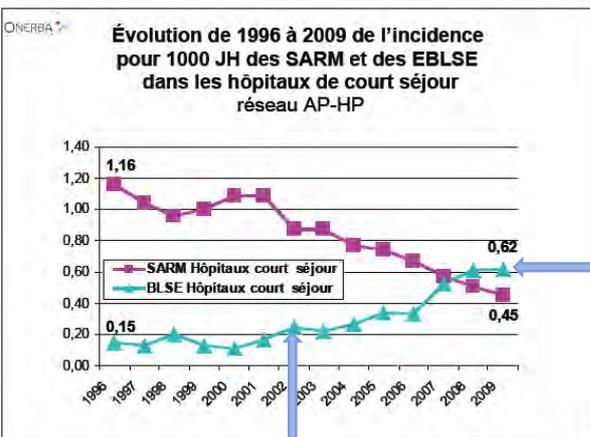
Absence de conflits d'intérêt

François CARON
 Infectiologie
 CHU de Rouen

EBLSE ONERBA JNI - 9 juin 2011 1

« L'expérience est trompeuse » [Hippocrate]

Évolution de 1996 à 2009 de l'incidence pour 1000 JH des SARM et des EBLSE dans les hôpitaux de court séjour réseau AP-HP



Année	SARM (pour 1000 JH)	EBLSE (pour 1000 JH)
1996	1,16	0,15
1997	1,05	0,15
1998	0,95	0,15
1999	1,00	0,15
2000	1,10	0,15
2001	1,10	0,15
2002	0,85	0,15
2003	0,85	0,15
2004	0,75	0,15
2005	0,70	0,15
2006	0,65	0,15
2007	0,55	0,15
2008	0,50	0,62
2009	0,45	0,62

En majorité :

- *E. coli*
- communitaires
- surtout urinaires
- souvent encore sensibles à d'autres classes usuelles :
- cotrimoxazole : 30%
- fluoroquinolones : 30%
- gentamicine : 50%
- amikacine : 70%

En majorité :

- *K. pneumoniae, E. cloacae*
- liées aux soins
- trains fragiles
- colonisation / infections diverses
- souvent MDR XDR
- "difficiles à traiter"

EBLSE ONERBA JNI - 9 juin 2011 2



THE LANCET *Infectious Diseases* 2008;8:159-66
**Extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae:
an emerging public-health concern**
DD Pitout and KB Laupland [Canada]

“The **carbapenems** are widely regarded as the **drugs of choice** for the treatment of **severe infections** caused by ESBL-producing Enterobacteriaceae, although comparative clinical trials are scarce.”

“There is a general reluctance to use cephamycins because of the relative ease by which some isolates [...] create resistance.”

“No published data are available on the clinical efficacy of temocillin and newer agents such as tigecycline.”

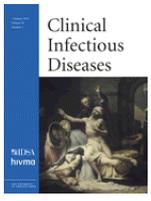
Research is warranted to determine whether significant clinical differences exist among the carbapenems, and to define the best therapy of less severe infections caused by ESBL-producing Enterobacteriaceae.”

Bactériémies à *E. cloacae* BLSE à Taïwan : mortalité moindre si carbapénème

- Taïwan 2001-2008
- 610 isolats de bactériémie : 258 (42%) CTX-I/R dont 138 (53%) par BLSE

Traitement « adapté »	Mortalité intra hospitalière
carbapénème	5/53 : 9%
β -lactamines autres	13/44 : 30% p=0,01
autres	16/61 : 26% p=0,02

Lee et al, AAC 2010;54:3551-6 [Taiwan]



Clinical
Infectious
Diseases

Bactériémies communautaires à *E. coli* BLSE

95 cas colligés en 2004-2006 en Espagne
Mortalité des 62 cas traités par une monothérapie en empirique

Schéma	Mortalité
Carbapénème (SAI)	1/8 (12%)
Céphalosporine (SAI)	5/21 (24%)
Amoxicilline-clavulanate	2/26 (8%)
• versus souche S (2g-0.125g q8h IV)	0/14
• versus souche R	2/12
Pipéracilline-tazobactam	1/8 (12%)
• versus souche S (4g-0.5g q6h IV)	0/4
• versus souche R	1/4
F-quinolone (SAI)	2/7 (29%)
	<small>absence de statistiques</small>

Rodriguez-Bano *et al*, CID 2010;50:40-8 [Espagne]

EBLSE ONERBA JNI - 9 juin 2011
5

Traitement des infections à entérobactéries BLSE

- β -lactamines hors carbapénèmes :
 - C3G ?
 - β -lactamine + inhibiteur ?
 - céphamycines ?
 - témocilline ?

- autres molécules :
 - « classiques » : F-quinolones, cotrimoxazole, aminosides
 - « urinaires » : fosfomycine, nitrofurantoïne, pivmecillinam
 - « de recours » : colimycine, tigécycline

EBLSE ONERBA JNI - 9 juin 2011
6

C3G & BLSE ?

THE LANCET, AUGUST 8, 1987

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

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

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

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

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

*Clinical and bacteriological cure.
 †Cefotaxime, ceftazidime, or ceftazidime.

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

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

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

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

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

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

Sentry Programme (18 000 souches)

% d'entérobactéries BMR à CMI ≥ 2 pour céftriaxone et ceftazidime

<i>E. coli</i>	5-12%
<i>Klebsiella</i>	9-19%
<i>Serratia</i>	24-50%
<i>Enterobacter</i>	« le plus élevé »

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

β-lactamine+inhibiteur de β-lactamase & BLSE ?

- CA-SFM₂₀₁₀ : - reporter S pour amox-clav si IU basse (SAI pour les autres situations)
- CLS₂₀₁₀ : - reporter S pour β-lactamine+inhibiteur
- Beaucoup de souches S *in vitro* aux associations pénicilline-inhibiteur :
- exemple d'une série en Italie (1999-2000) avec catégorisation selon CLSI :

TABLE 2. In vitro antimicrobial susceptibilities of 147 bloodstream *K. pneumoniae* isolates

Antimicrobial agent(s)	Non-ESBL-producing <i>K. pneumoniae</i> (n = 99)			ESBL-producing <i>K. pneumoniae</i> * (n = 48)		
	MIC (μg/ml) ^b		No. (%) susceptible	MIC (μg/ml)		No. (%) susceptible
	50%	90%		50%	90%	
Amikacin	1	4	99 (100)	1	4	47 (97.9)
Amoxicillin-clavulanic acid	8	256	92 (93)	8	256	32 (66.7)
Aztreonam	0.03	0.06	99 (100)	256	256	0 (0)
Cefotaxim	2	8	98 (99)	2	64	33 (68.7)
Cefotaxime	0.03	0.06	99 (100)	8	256	0 (0)
Cefepime	0.03	0.06	99 (100)	1	256	0 (0)
Ceftazidime	0.03	0.06	99 (100)	256	256	0 (0)
Ciprofloxacin	0.03	0.06	97 (98)	1	≈16	25 (52.1)
Genamycin	0.5	1	98 (99)	1	≈32	38 (77.7)
Imipenem	0.25	0.25	99 (100)	0.25	0.25	48 (100)
Levofloxacin	0.06	0.06	97 (98)	1	≈16	26 (54.2)
Meropenem	0.03	0.06	99 (100)	0.03	0.25	48 (100)
Piperacillin-tazobactam	2	8	97 (98)	128	≈128	28 (58.3)
Co-trimoxazole	≈0.12	≈0.12	98 (99)	≈0.12	≈4	30 (62.5)

* All ESBL-producing isolates were considered resistant to penicillins, monobactams, and cephenic-oxalosporins, according to CLSI guidelines (25).
^b 50% and 90%, MICs at which 50 and 90% of isolates, respectively, are inhibited.

Tumbarello *et al.*, AAC 2006;50:498-504 [Italie]

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

- 122 cas d'*E. coli* communautaires BLSE de février 2002 à mai 2003
- 95 patients avec co-morbidité ou IU récidivante ou infection liée aux soins
- 72 cystites (SAI)
- 37 traitements par amoxicilline-clavulanate 5-7 j :
- 500 mg/125 mg q8h
- éradication clinique à 1 mois : 31/37 (84%)

dont	17/18 (94%) si CMI ≤ 4 mg/l	}	CMI ≤ 8 vs CMI ≥ 16
	9/10 (90%) si CMI = 8 mg/l		
	3/4 (75%) si CMI = 16 mg/l		
	2/5 (40%) si CMI ≥ 32 mg/l		

p = 0,02
NB : CA-SFM₂₀₁₀ S ≤ 4/2 R > 8/2
- pas de donnée d'éradication microbiologique

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

Pipéracilline – tazobactam et BLSE : données cliniques

- USA 2001-2003
- 148 patients infectés à EBLSE :
 - E. coli* : 62
 - K. pneumoniae* 72
 - K. oxytoca* : 13
- 22 patients traités par pipéra-tazo (+/- associé SA) :
 - 6 cas d'IU : 6 succès (100%) quelque soit la CMI
 - 16 cas d'infections d'autres sites : 11 succès (69%) dont :
 - 10 succès /11 (91%) si CMI ≤ 16/4
 - 1 succès /5 (20%) si CMI > 16/4

Gavin *et al.*, AAC 2006;50:2244-7 [USA]

Céphamycines et BLSE ?

- *In vitro* : non touchées par l'hydrolyse
- *In vivo* :
 - un cas d'échec de céfoxitine dans le traitement d'une infection à *K. pneumoniae* TEM-3 par mutation de porine
Pangon *et al.*, JID 1989;159:1005-6 [France]
 - une série flomoxef versus carbapénème dans le traitement de 27 bactériémies à *K. pneumoniae* BLSE (21 CTX-M)

	Flomoxef	Carbapénème (14 méropénèmes, 6 imipénèmes)
Décès à J14	2/7 (29%)	5/20 (20%) NS

Lee *et al.*, JAC 2006;58:1074-7 [Taïwan]

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

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

Témocilline et entérobactéries BLSE ?

- Dérivé de la ticarcilline, actif sur *Burkholderia cepacia*
- Commercialisé en Belgique ; « molécule orpheline » (FDA, EMEA)
- *In vitro* : 162 souches d'*E. coli* BLSE (CTX-M:52%) collectées en 2000-2003 :

CMI témocilline ($C \leq 16$; $C \geq 32$) :

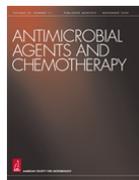
valeur CMI :	$\leq 0,5$	1	2	4	8	16	32	64
nb de souches :	0	1	8	43	80	18	10	2

CMI₅₀ : 8 ; CMI₉₀ : 32 ; 92% de souches catégorisées sensibles

Rodriguez-Villalobos *et al*, JAC 2006;57:771-4 [Belgique]

- *In vivo* : 116 épisodes d'infections à *E. aerogenes* BMR (BLSE : 79%)
témocilline réservée aux IU (26 cas traités sur 46 IU)
 - . éradication clinique [terme non précisé] : 97% (25/26)
 - . éradication bactériologique [terme non précisé] : 50% (13/26)

Frankard *et al*, CMI 2004;10,suppl3:379 [Belgique]



ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Sept. 2010, p. 4006-4008
0966-4804/10/\$12.00 doi:10.1128/AAC.01750-09
Copyright © 2010, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 54, No. 9

Oral Treatment Options for Ambulatory Patients with Urinary Tract Infections Caused by Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing *Escherichia coli*[†]

Simon Auer,¹ Alexandra Wojna,² and Markus Hell^{1*}

- Autriche 2004 – 2008
- 100 *E. coli* urinaires BLSE de patients ambulatoires

	% sensibilité		% sensibilité
ciprofloxacine	22%	ertapénème	100%
cotrimoxazole	27%	gentamicine	78%
fosfomycine	97%		
nitrofurantoïne	94%		
pivmecillinam	85%		

« These *in vitro* data have yet to be confirmed by further clinical studies. »

Fosfomycin for the treatment of multidrug-resistant *Enterobacteriaceae* infections: a systematic review

17 séries in vitro (5057 souches)

% sensibilité
(CMI ≤ 64 mg/l)

<i>E. coli</i> BLSE	96.8%	(1604/1657)
<i>K. pneumoniae</i> BLSE	81.3%	(608/748)

Falagas, *et al* Lancet Infect Dis 2010;10:43-9
[Athènes / Boston]

80 cas cliniques à EBLSE rapportés :

- une série de 52 cystites (*cf infra*)
- une série de 26 cystites (*cf infra*)
- un cas de typhoïde (*S. typhi* MDR) :
 - . Japon 1982
 - . homme de 45 ans
 - . moxalactam (4 g/j) + fosfomycine (« 120 mg/j »)
 - après échecs de céfalotine+tobramycine, puis céfaléxine, puis cefmétazone
 - . guérison clinique rapide et microbiologique
 - Kohbata et al JCM 1983;18:920-5*
- un cas de salmonellose (*S. typhi murium* MDR) :
 - . Japon 2000
 - . nourrisson de 35 jours
 - . fosfomycine IV (SAI)
 - . guérison clinique et microbiologique
 - Nakaya et al EID 2003;9:255-7*

Fosfomycine-trométamol 3g/j 1j & cystite à *E. coli* BLSE

- 122 cas d'*E. coli* communautaires BLSE de février 2002 à mai 2003
 - 95 patients avec co-morbidité ou IU récidivante ou infection liée aux soins
- 72 cystites (SAI)
- 28 traitements par **fosfomycine - trométamol 1 j** :
 - 3 g dose-unique
 - 28 patients
 - éradication clinique à 1 mois : 26/28 (93%)
 - pas de données d'éradication bactériologique

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

Fosfomycine-trométamol 3g/j 3j pour cystite à *E. coli* BLSE

- Turquie 2004-2006
- Traitement ouvert, non contrôlé
- Symptômes ; leucocyturie > 20/mm³ ; bactériémie ≥ 10³ ufc/mL

▪ 19 à 85 ans (moyenne : 55)
 ▪ 25 hommes ; 27 femmes

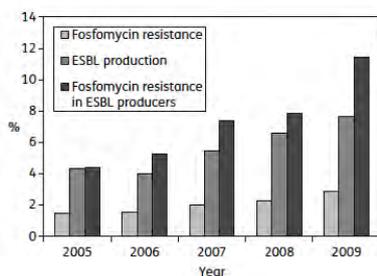
- 16 cystites simples
- 33 cystites compliquées :
 - SAD 7
 - chirurgie urologique récente 6
 - greffe rénale 5
 - diabète 5
 - cancer urologique 4
 - cancer autre 4
 - lithiase 3
 - hémi/quadriparésie 2

Eradication (J10-12)		
clinique		
bactériologique		
IU simple	16/16	12/16
IU compliquée	30/33	29/36
Total (79%)	46/49 (94%)	41/52

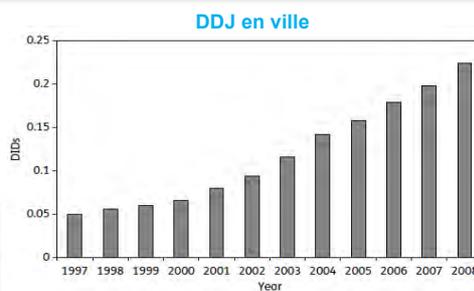
Pullukcu *et al*, Inter J Antimicrob Agents 2007;29:62-5 [Turquie]

Fosfomycine & *E. coli* BLSE en Espagne : augmentation parallèle de la consommation et de la résistance

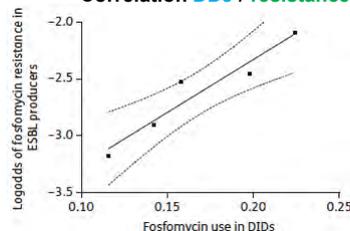
- 27 hôpitaux espagnols
- 231 isolats d'*E. coli* BLSE :
 - communautaires : 58%
 - urinaires : 79%
 - de sujets > 65 ans : 67%



Résistance chez *E. coli*



Corrélation DDJ / résistance



Otéo *et al*, JAC 2010;65:2459-63 [Espagne]

Tigecycline for the treatment of multidrug-resistant *Enterobacteriaceae*: a systematic review of the evidence from microbiological and clinical studies

26 séries in vitro (4131 souches)

10 articles cliniques (33 patients)

% sensibilité
selon Eucast (CMI ≤ 1 mg/l)

33 patients à entérobactérie MDR

E. coli BLSE 99.7% (735/737)

19 EBLSE signalées

12 *K. pneumoniae* BLSE

7 *E. coli* BLSE

Klebsiella BLSE 72.3% (928/1284)

13 succès de tigécycline/19 (69 %) dont 11/15 (73 %) en monothérapie

Enterobacter BLSE 77.6% (38/49)

Kelesidis *et al* JAC 2008;62:895-904 [Athènes / Boston]

1^{er} septembre 2010

U.S. Department of Health & Human Services www.hhs.gov

FDA U.S. Food and Drug Administration A-Z Index Search

Home | Food | Drugs | Medical Devices | Vaccines, Blood & Biologics | Animal & Veterinary | Cosmetics | Radiation-Emitting Products | Tobacco Products

Drugs [Share](#) [Email this Page](#) [Print this page](#) [Change Font Size](#)

Home > Drugs > Drug Safety and Availability

Drug Safety and Availability

- Drug Alerts and Statements
- Importing Prescription Drugs
- Medication Guides

FDA Drug Safety Communication: Increased risk of death with Tygacil (tigecycline) compared to other antibiotics used to treat similar infections

Safety Announcement

Patients with outcome of death by infection type

Infection Type	Tygacil deaths/total patients (%)	Comparator Antibiotics deaths/total patients (%)	Risk Difference* (95% Confidence Interval)
cSSSI	12/834 (1.4%)	6/813 (0.7%)	0.7 (-0.3, 1.7)
cIAI	42/1382 (3.0%)	31/1393 (2.2%)	0.8 (-0.4, 2.0)
CAP	12/424 (2.8%)	11/422 (2.6%)	0.2 (-2.0, 2.4)
HAP	66/467 (14.1%)	57/467 (12.2%)	1.9 (-2.4, 6.3)
Non-VAP†	41/336 (12.2%)	42/345 (12.2%)	0.0 (-4.9, 4.9)
VAP†	25/131 (19.1%)	15/122 (12.3%)	6.8 (-2.1, 15.7)
RP	11/128 (8.6%)	2/43 (4.7%)	3.9 (-4.0, 11.9)
DFI	7/553 (1.3%)	3/508 (0.6%)	0.7 (-0.5, 1.8)
Overall Adjusted	150/3788 (4.0%)	110/3646 (3.0%)	0.6 (0.1, 1.2) **

EBLSE ONERBA JNI - 9 juin 2011

Entérobactéries résistantes aux carbapénèmes : données *in vitro*
[carbapénèmase (métallo / non métallo-β-lactamases)]
[BLSE ou AmpC] + [perte de porine]

Antibiotic/species	No. isolates with indicated MIC (mg/L):												
	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	≥256
Chloramphenicol													
<i>Klebsiella</i> spp. ^f							9	7	1	4	8	7	16
<i>Enterobacter</i> spp./ <i>Citrobacter freundii</i> ^g							1	3	8	3	2	5 ^g	
<i>Escherichia coli</i> ^g								1	1			1	4
Ciprofloxacin													
<i>Klebsiella</i> spp.	5 ^f	1		2	2	8	5	1	1	6	7	7	7
<i>Enterobacter</i> spp./ <i>C. freundii</i>	4 ^f		1		1	1	1	1	2	5	1	2	1
<i>E. coli</i>								1			4	1	1
Colistin													
<i>Klebsiella</i> spp.				36 ^f	13				1	1	2		
<i>Enterobacter</i> spp./ <i>C. freundii</i>				16 ^f	3								
<i>E. coli</i>				6 ^f	1								
Fosfomycin													
<i>Klebsiella</i> spp.						2 ^f	2	7	5	9	10	7	10
<i>Enterobacter</i> spp./ <i>C. freundii</i>						2 ^f	3	3	4	4	3	1	
<i>E. coli</i>						5 ^f	1	1					
Nitrofurantoin													
<i>Klebsiella</i> spp.							1 ^f		2	1		9	30 ^g
<i>Enterobacter</i> spp./ <i>C. freundii</i>									1		4	4	11 ^g
<i>E. coli</i>									2		1	2	2 ^g
Minocycline													
<i>Klebsiella</i> spp.						3	10	22	10	6	1 ^g		
<i>Enterobacter</i> spp./ <i>C. freundii</i>						1	5	5	3	1	5 ^g		
<i>E. coli</i>					1	1	1	3	1	1	1 ^g		
Tigecycline													
<i>Klebsiella</i> spp.				6	15	22	9						
<i>Enterobacter</i> spp./ <i>C. freundii</i>				1	9	5	3	2					
<i>E. coli</i>			1	3	3								

sensible intermédiaire résistant

Livermore *et al.*, Inter J Antimicrob Agents 2011;37:415-9 [UK]

EBLSE ONERBA JNI - 9 juin 2011 21

Traitement des infections à EBLSE hors carbapénèmes : conclusions

- *In vitro* : maintes études
- *In vivo* : peu de certitudes
 - Quelques données solides :
 - F-quinolones, cotrimoxazole, aminosides vs souches S (rares)
 - fosfomycine vs cystites simples +/- compliquées
 - amox-clav vs cystites à souches S
 - Des pistes :
 - C3G vs CMI ≤ 1
 - péni-inhibiteur vs infections sévères à souche S
 - céphamycines mais risque de R (*K. pneumoniae*)
 - En recours :
 - tigécycline, colimycine, fosfomycine IV