

Quelle alternative aux Carbapénèmes

Docteur Maja Ogielska

Infectiologue

Centre Hospitalier de Blois

Carbapénèmes

- Structure : β Lactamines
- Bonne concentration tissulaire
- Mode d'action:
 - modification de la synthèse de parois bactérienne : PLP
1,2 +/- 3
 - **Pas d'effet inoculum**
 - Effet post antibiotique sur les BGN
- Spectre : plupart des bactéries aérobies et anaérobies

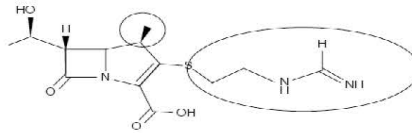
Carbapénèmes: spectre d'activité

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

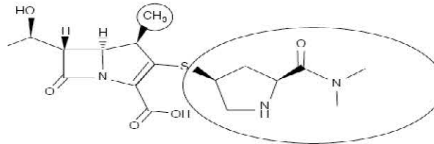
Carbapénèmes

Traitement de référence des
BLSE : carbapénèmes

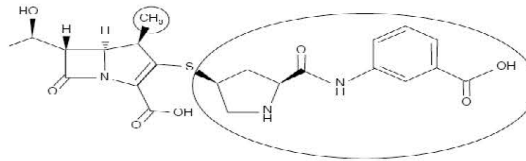
1985
Imipénème



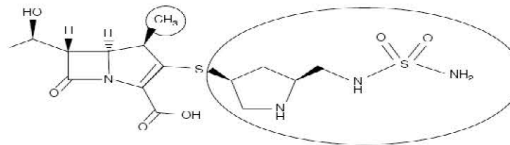
1995
Méropénème



2002
Ertapénème



2008
Doripénème

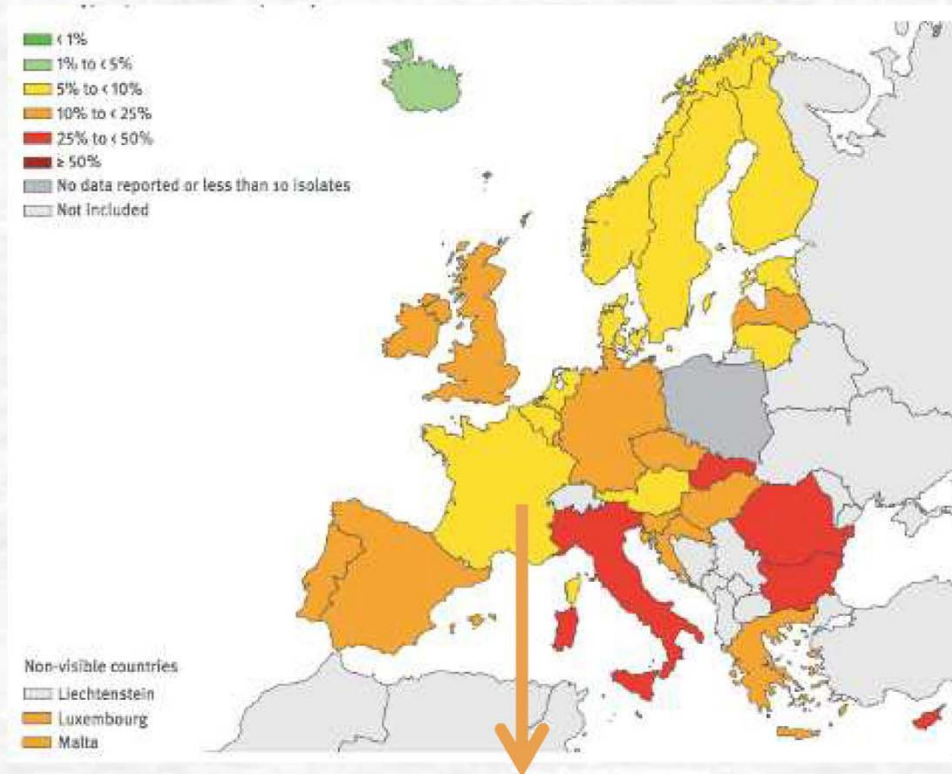


MAIS ...

Résistance de *E coli* aux céphalosporines de 3^{ème} génération (85 à 100 % de BLSE)



2003 : < 1%



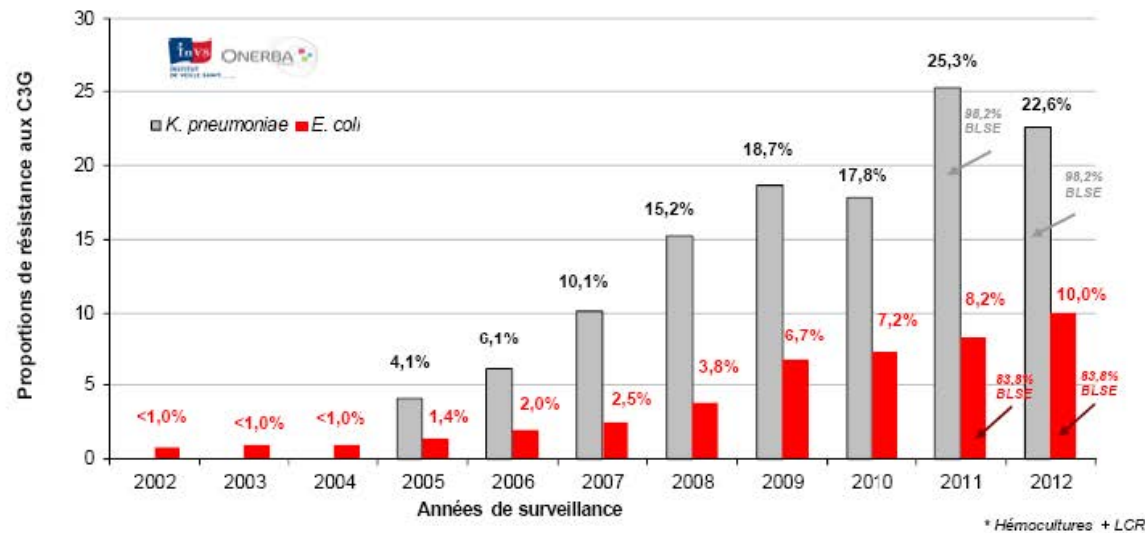
2010 : 7,2%

2014 : 10%

Proportion de *Escherichia coli* R. aux C3G

A l'hôpital, méningites et bactériémies, 2012:

Figure 2. Résistance aux Céphalosporines de 3^e génération chez *K. Pneumoniae* et *E. coli* dans les infections invasives, France, 2002 – 2012, Données EARS-Net France (Onerba – InVS)



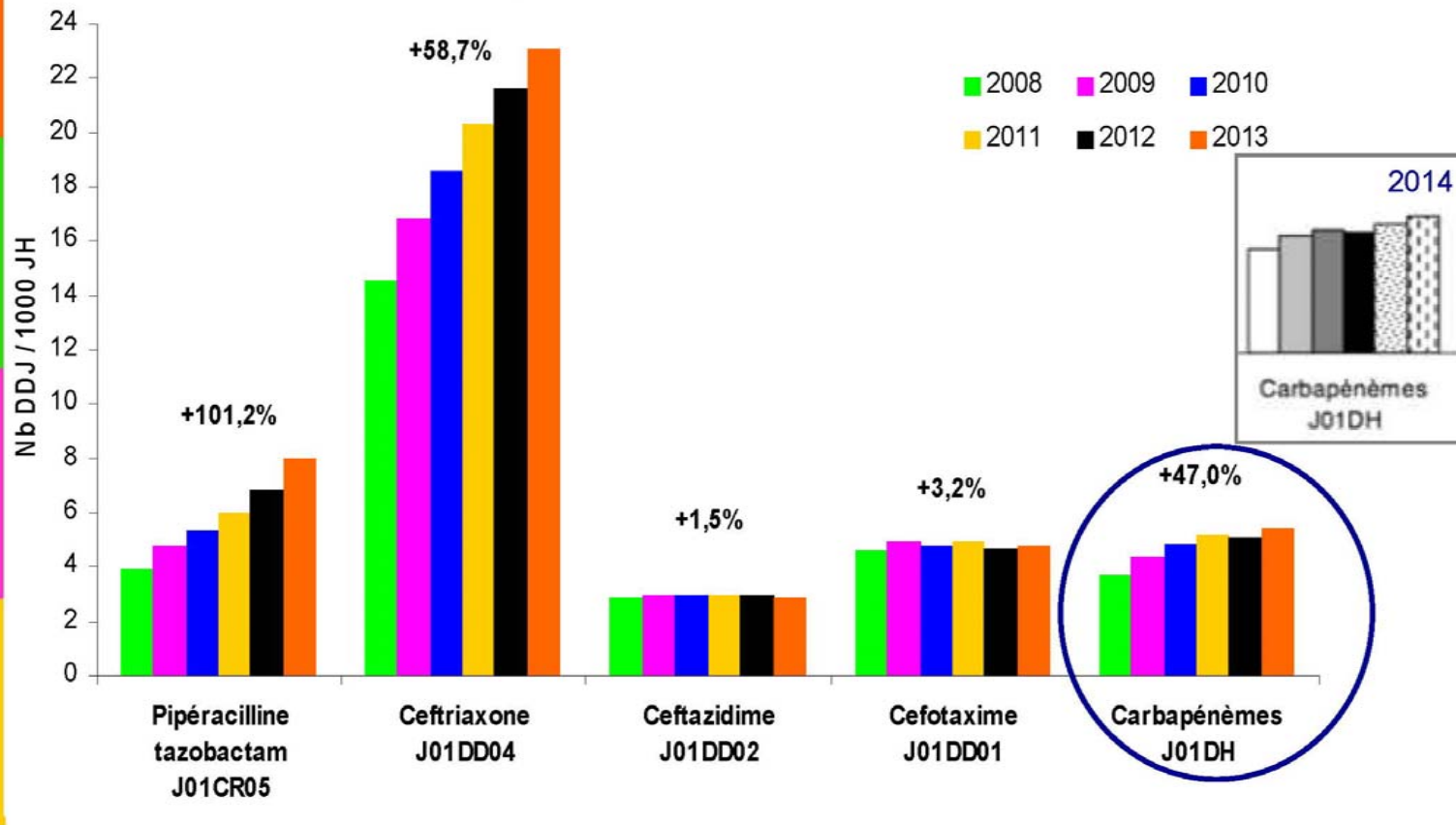
Communautaire, 2011 (consult. centre de santé SS):

Portage digestif d'entérobactéries BLSE : 6%



Résultats

Evolution des consommations de certaines β -lactamines
cohorte de 518 ES ayant participé de 2008 à 2013



Pourquoi alternative nécessaire ?




Carbapénèmes

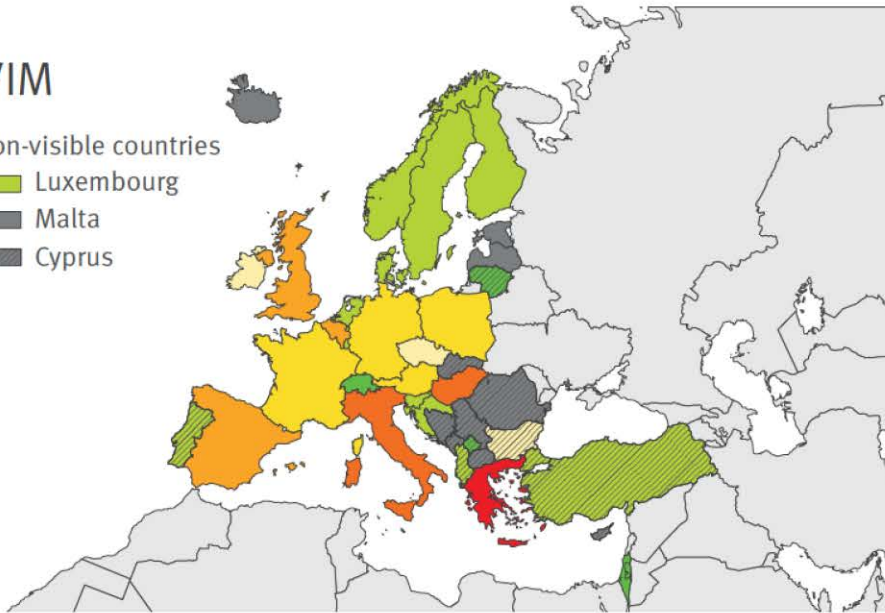
- **Ne sont pas hydrolysés par les BLSE**
- Mécanismes de résistances :
 - Modification de la porine de 45 kDa → altération de la perméabilité
 - Enzymatiques: **carbapénémases**

Carbapénémases Europe

VIM




Non-visible countries

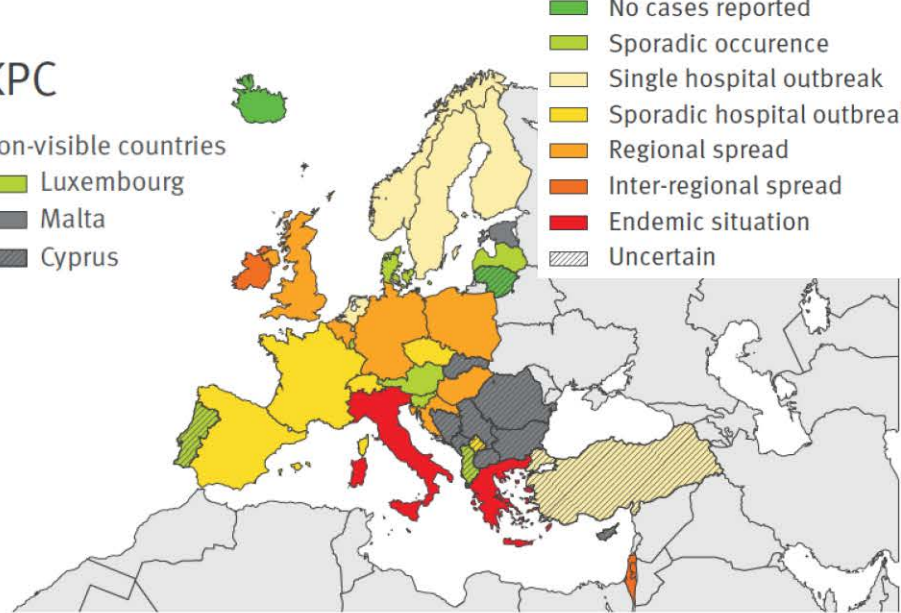
-  Luxembourg
-  Malta
-  Cyprus

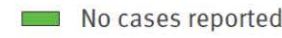


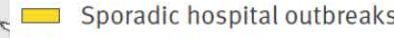


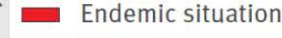



KPC

Non-visible countries




-  Luxembourg
-  Malta
-  Cyprus

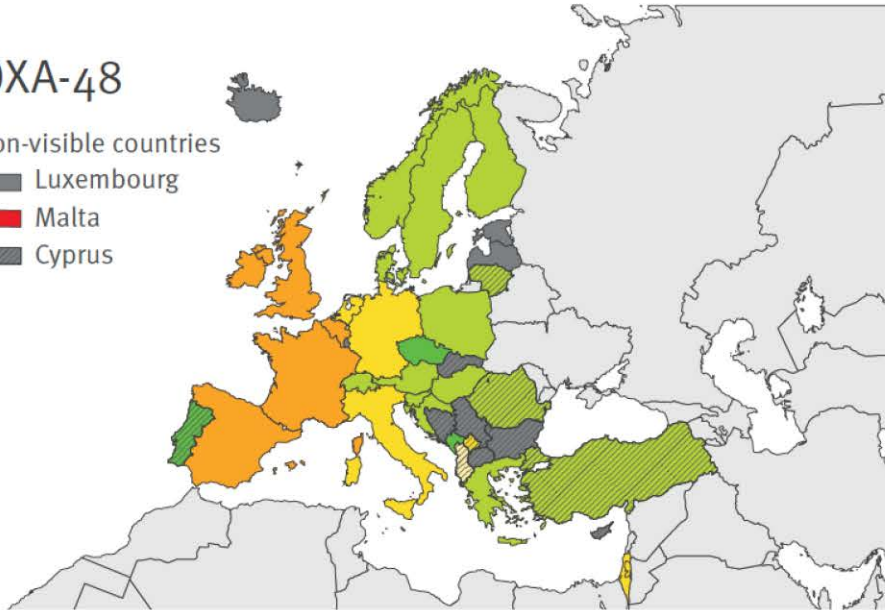


-  No cases reported
-  Sporadic occurrence
-  Single hospital outbreak
-  Sporadic hospital outbreaks
-  Regional spread
-  Inter-regional spread
-  Endemic situation
-  Uncertain

OXA-48




Non-visible countries

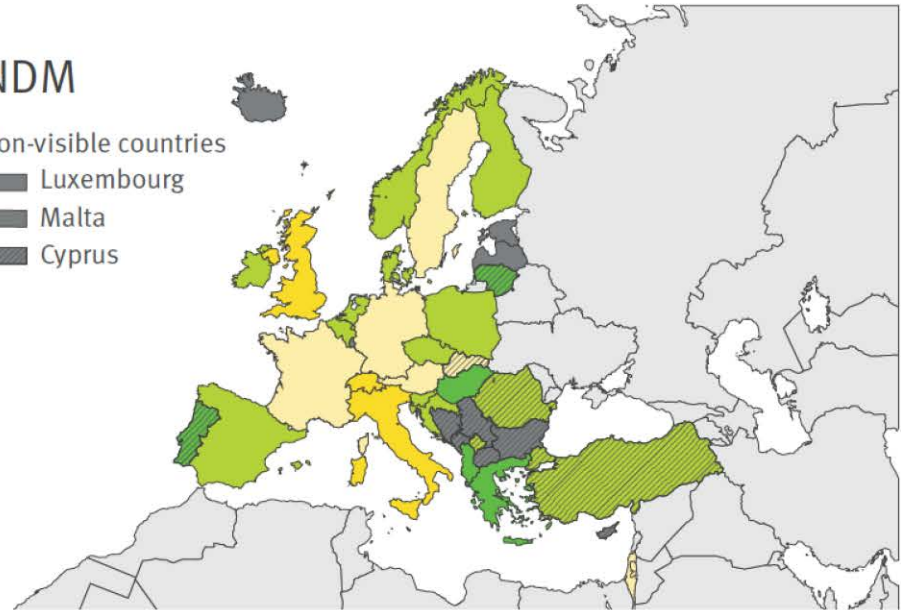
-  Luxembourg
-  Malta
-  Cyprus



NDM

Non-visible countries

-  Luxembourg
-  Malta
-  Cyprus



Infections à E-BLSE: privilégier les alternatives



Février 2010

Recommandations

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



« l'usage des carbapénèmes, loin d'être idéal, doit être regardé comme une « **fausse bonne solution** » : il s'agit d'une solution efficace sur le plan thérapeutique à l'échelle individuelle, mais d'une solution à haut risque car favorisant le développement de carbapénémases ».

« Il est recommandé **d'utiliser chaque fois que possible une des alternatives thérapeutiques** pour le traitement des infections dues à des entérobactéries BLSE ».

Utilisation des carbapénèmes dans les établissements de santé en 2011

Spa-Carb

- Ce qui est déclaré :
 - Dispensation carbapénèmes contrôlée 92 %
 - Ré-évaluation systématique à 72 h 78 %
 - Ré-évaluation systématique à 7-10 j 44 %
- **MAIS** prescriptions de carbapénèmes :
 - 17 % sans aucun prélèvement microbiologique
 - 34 % dans infect communautaire (dont 4% cystites)
 - 21 % des motifs de prescription : BLSE identifiée
mais... alternative possible 2/3 des cas...
 - après résultats microbio désescalade non optimale
- Traçabilité écrite des prescriptions < 50 %

Utilisation des carbapénèmes dans les établissements de santé en 2011

Spa-Carb

- Ce qui est déclaré :
 - Dispensation carbapénèmes contrôlée 92 %
 - Ré-évaluation systématique à 72 h 78 %
 - Ré-évaluation systématique à 7-10 j 44 %
- **MAIS** prescriptions de carbapénèmes :
 - 17 % sans aucun prélèvement microbiologique
 - 34 % dans infect communautaire (dont 4% cystites)
 - 21 % des motifs de prescription : BLSE identifiée
mais... alternative possible 2/3 des cas...
 - après résultats microbio désescalade non optimale
- Traçabilité écrite des prescriptions < 50 %

Deux situations différentes

Infections urinaires basses:

- Essentiellement *E. coli*
- Peu graves
- Faible inoculum
- Ambulatoire, voie orale à privilégier

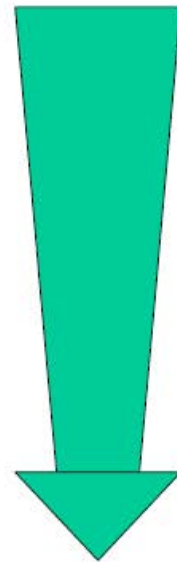
Infections invasives:

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

Effet inoculum

Importance du Bon Usage des Antibiotiques

- Effet inoculum versus EBLSE *in vitro*:



C3G +++

Pipéracilline/tazobactam ++

Amoxicilline/clavulanate +/-
Aztréonam +/-
Témocilline +/-

Céfotétan, flomoxef (céphamycines) -

Drainer
les collections

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

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%

C3G + inhibiteurs

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

OXA-1:

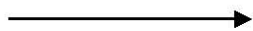
- résistantes à l'amox/clav car non inhibées par l'ac clavulanique
- sensibles aux C3G (n'hydrolysent pas les C3G)

CTX-M:

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

S. AMX/CLAV
des souches
productrices
de 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

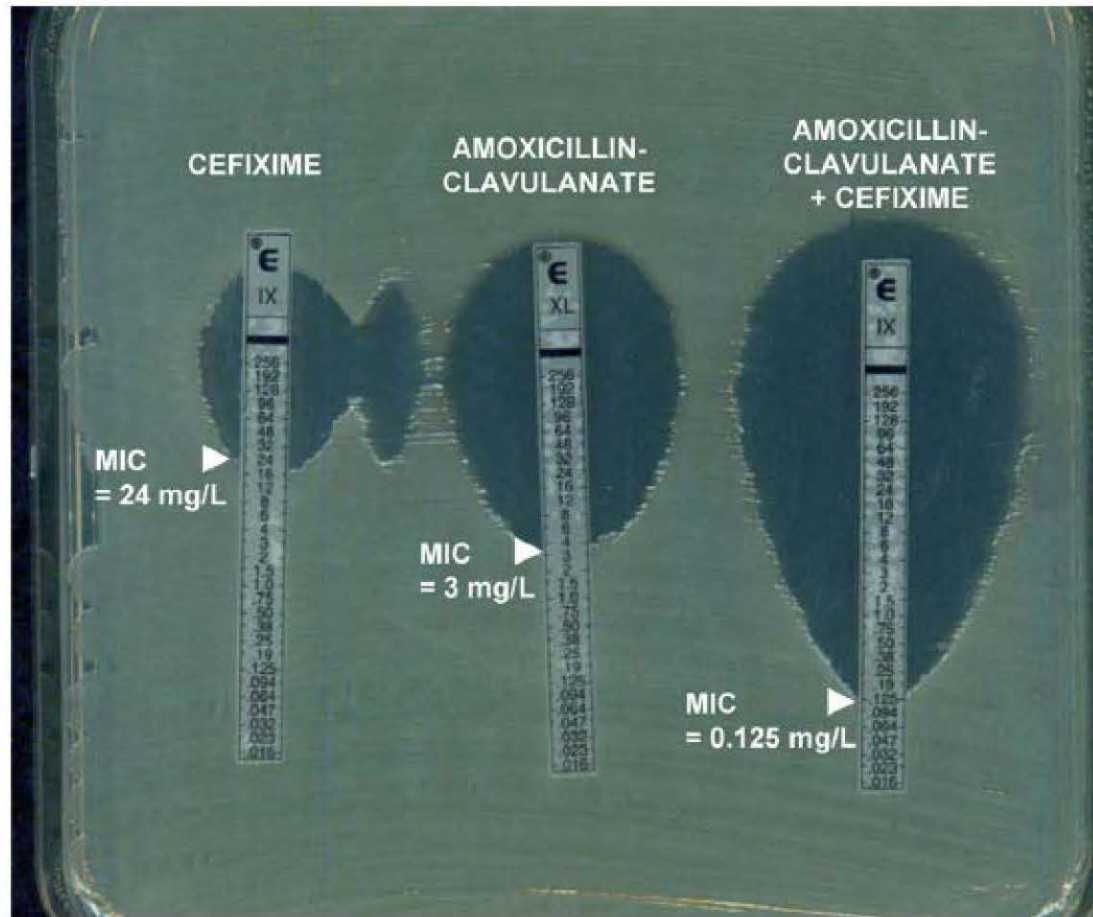


FIG 1 Example of synergy between cefixime and AC by Etest.

Bingen, *J Clin Microbiol* 2012

C3G + inhibiteurs

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* 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 recommandation de pratique du CA-SFM) ;

PNA grave



2014

Traitement probabiliste

- C3G IV (céfotaxime ou ceftriaxone) + amikacine
- si allergie : aztréonam + amikacine

- si [sepsis grave ou geste urologique **ET** [antécédent d'IU ou colonisation urinaire à EBLSE dans les 6 mois]

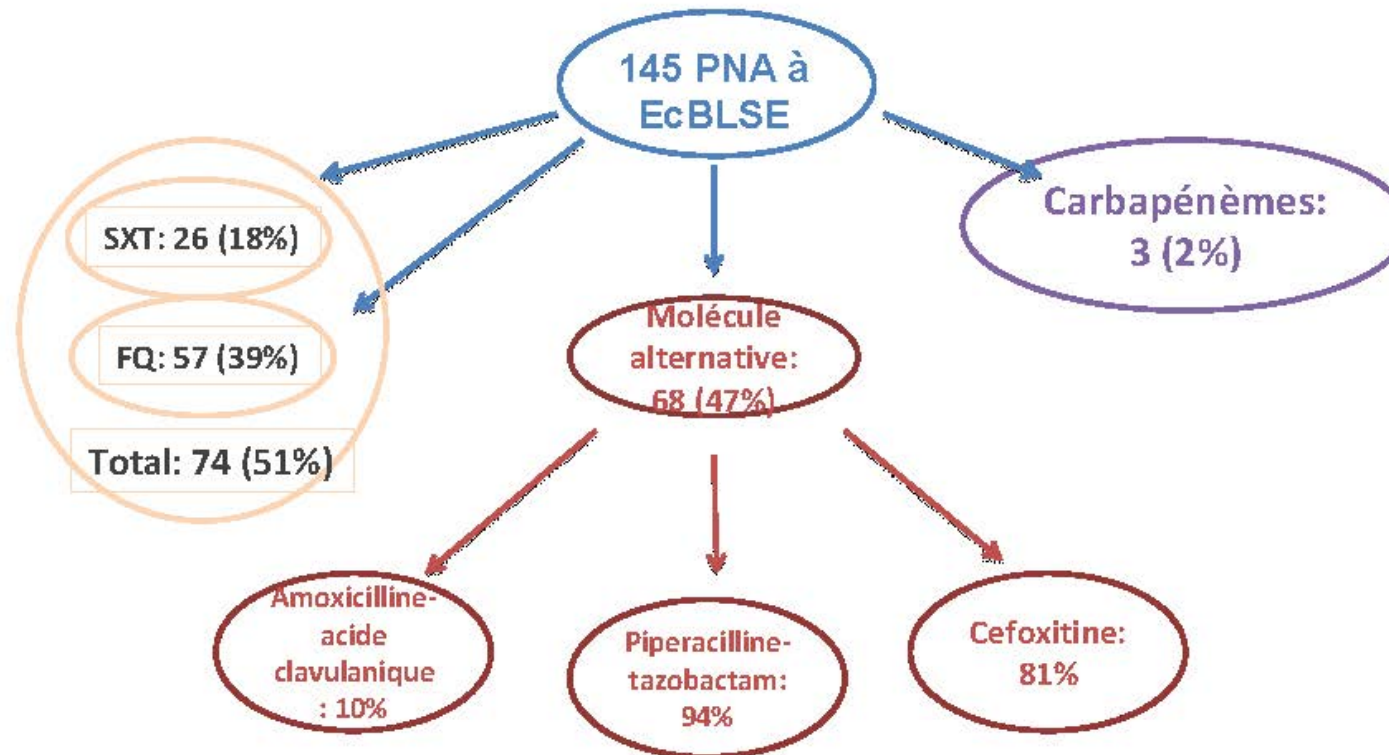
- carbapénème (imipénème, méropénème) + amikacine
- en cas d'allergie aux carbapénèmes : aztréonam + amikacine
 - Si choc septique ET [IU ou colonisation urinaire à EBLSE dans les 6 mois, ou antibiothérapie par péni + inhibiteur, C2G, C3G ou fluoroquinolones dans les 6 mois, ou voyage récent en zone d'endémie d'EBLSE, ou hospitalisation < 3 mois, ou vie en long séjour]
 - carbapénème (imipénème, méropénème) + amikacine
- en cas d'allergie aux carbapénèmes : aztréonam + amikacine

Relai adapté aux résultats de l'antibiogramme

- Arrêt carbapénème dès que possible
- Poursuite en parentéral si critère de sévérité persistant
- Puis relai oral : idem PNA sans signe de gravité

Durée totale de traitement : 10 à 14 jours

Alternatives *in vitro* aux carbapénèmes : pyélonéphrites à *E. coli* BLSE



PNA documentées à *E. coli* producteurs de BLSE



Antibiogramme	Choix préférentiel ^a (en l'absence d'allergie ou d'autre contre-indication)		
FQ-S ^b	FQ		
FQ-R & Cotrimoxazole-S	Cotrimoxazole		
FQ-R & Cotrimoxazole-R	1 ^{er} choix :		
Durée du traitement : à décompter à partir de l'administration d'au moins une molécule active <i>in vitro</i>		amox-clav	si S et CMI ≤ 8 ^{c/d}
	ou	pipéra-tazo	si S et CMI ≤ 8 ^d
	ou	céfotaxime	si S et CMI ≤ 1 ^d
	ou	ceftriaxone	si S et CMI ≤ 1 ^d
	ou	ceftazidime	si S et CMI ≤ 1 ^d
	ou	céfépime	si S et CMI ≤ 1 ^d
	2 ^{ème} choix :		
	ou	céfoxitine aminoside	si S et <i>E. coli</i> ^e si S ^f
	3 ^{ème} choix : (en l'absence d'alternative)		
		ertapénème	si S

^a en cas d'évolution non favorable au moment de la documentation : si possible ajout d'un aminoside jusqu'à contrôle

^b usage prudent des FQ pour les souches NaI-R FQ-S, en particulier si abcès, lithiase ou corps étranger

^c situation rare ; utiliser d'abord IV ; à éviter pour les IU masculines

^d mesure de CMI (par bandelette et non automate) indispensable

^e céfoxitine mal validé sur les autres espèces d'entérobactéries (risque d'acquisition de résistance sous traitement)

^f gentamicine, tobramycine ou amikacine selon sensibilité ; surveillance étroite de la toxicité

Infections invasives

Les alternatives

β -lactamines :

β -lactamines + inhibiteurs?

PIP/TAZ 80%S (*E. coli*)

Amx/clav 40%S (*E. coli*)

C3G/Aztréonam? 31%S (*E. coli*)

Céphamycines 90%S* (*E. coli*)

Témocilline 99%S (CC 32) (*E. coli*)

Fluoroquinolones
40%S (*E. coli*)

Hydrolyse à un niveau variable

AIVIK 90%S (*E. coli*)

Cotrimoxazole 35-40%S

Pas d'hydrolyse

Colimycine

Tigécycline

Fosfomycine (assoc.) >98%S

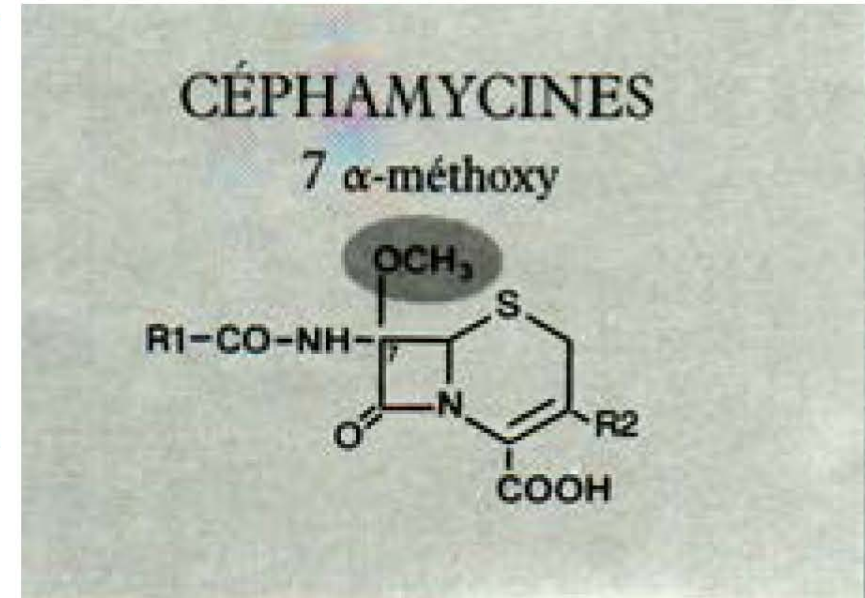
Recommandations SPILF 2014

*Fournier, MMI 2013

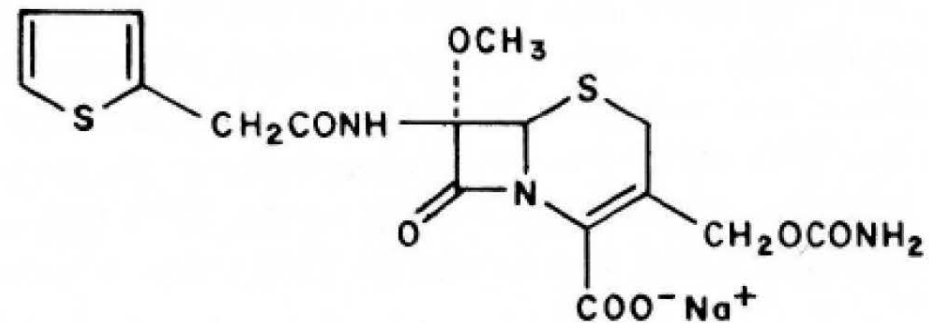
Céphamycines

Découvertes dans les années
70

Pas d'hydrolyse par les BLSE
(encombrement stérique du groupement
7- α -methoxy)



Céfoxitine seule disponible
en France
Antibioprophylaxie per
opératoire



Céfoxitine et BLSE : expérience HEGP

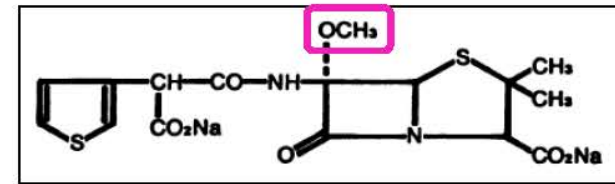
- Rétrospective, 01/12-10/13, n=32 (H 81%)
- Infections urinaires 72%
- *E. coli* 59%, *K. pneumoniae* 41%
- Relais carbapénèmes 22%, bithérapie aminoside 41%
- Posologie 6 g/j (1,5-9), durée 9 j (3-41)
- Evolution clinique favorable :
 - J2-J3 = 29/32 (91%)
 - moyen terme = 17/21 (81%)
- Eradication microbiologique à moyen terme : 11/16 (69%)
- 2 échecs cliniques avec émergence de résistance (*K. pneumoniae*)



Témocilline

- **Dérivé de la ticarcilline : 6- α - méthoxy ticarcilline**
- **Spectre étroit :**
 - ✓ entérobactéries
 - ✓ *Burkholderia cepacia*
 - ✓ *H. influenzae*
 - ✓ *M. catarrhalis*
 - ✓ *N. gonorrhoeae*
- **Pas d'activité sur :**
 - ✓ *Pseudomonas spp*
 - ✓ *Acinetobacter spp*
 - ✓ *S.maltophilia*

Témocilline



- ✦ Négaban*, dérivé 6- α -méthoxylé de la ticarcilline
- ✦ Commercialisée en Belgique et au Royaume Uni, et en France (AMM Décembre 2014)
- ✦ Principales caractéristiques :
 1. stabilité à l'hydrolyse par les β -lactamases incluant AmpC et BLSE
 2. spectre d'activité réduit aux entérobactéries
 3. Demi-vie 4-5h, 2 injections par jour (IM, IV), élimination rénaleIndications: infections urinaires, respiratoires, bactériémies
+ France: infections des plaies

Livermore DM. *J Antimicrob Chemother.* 2009; 63 : 243-5

Livermore DM. *J Antimicrob Chemother.* 2006; 57 : 1012-4

3. Quand et comment diminuer l'utilisation des carbapénèmes ?

RFE SRLF/SFAR/SFILF Juin 14

En traitement probabiliste, d'une infection bactérienne communautaire, il ne faut pas prescrire de carbapénème

Accord fort

Un carbapénème peut être éventuellement considéré chez les patients qui présentent :

- ✓ un sepsis sévère ou choc septique
ET
- ✓ un antécédent connu de colonisation/infection à entérobactérie- BLSE, ou à *P. aeruginosa* résistant à la ceftazidime, sur un prélèvement de moins de 3 mois, quel que soit le site.

Accord faible

3. Quand et comment diminuer l'utilisation des carbapénèmes ?

RFE SRLF/SFAR/SPILF *Juin 14*

Infection associée aux soins/nosocomiale, pas de carbapénème en probabiliste **sauf si au moins 2 facteurs** parmi :

- traitement antérieur par C3G, FQ (dont monodose) ou TZP dans les 3 mois
- portage EBLSE, ou d'un *P. aeruginosa* caz-R, sur un prélèvement de moins de 3 mois, quel que soit le site
- hospitalisation à l'étranger dans les 12 mois
- patient d'EHPAD médicalisé ou SLD avec sonde U à demeure et/ou gastrostomie
- épidémie BMR en cours avec carbapénème comme seule option thérapeutique

Accord fort

3. Quand et comment diminuer l'utilisation des carbapénèmes ?

RFE SRLF/SFAR/SPILF *Juin 14*

Après documentation bactériologique, il faut rechercher une alternative aux carbapénèmes en fonction du site infecté et après discussion entre microbiologistes et cliniciens

Accord fort



EVALUATION DES PRESCRIPTIONS DE CARBAPENEMES

GUIDE METHODOLOGIQUE

VERSION 14 MAI 2014



GROUPE DE TRAVAIL CCLIN SUD-OUEST/SPILF/ONERBA: S. ALFANDARI, C. BERVAS, C. CALAS, B. CASTAN, C. DUMARTIN, R. GAUZIT, A. LEPAPE, PH. LESPRIT, Y. PÉAN, M. PEFAU, A. RICHÉ, J. ROBERT, E. VARON.

GROUPE DE LECTURE : C. BRUN-BUISSON, C. CORDONNIER, E. LENGLINE, PF. PERRIGAULT

- Objectifs : analyser la conformité de 2 critères :
 - ✓ indication des prescriptions CBP
 - ✓ ré-évaluation à 48-72h ou à réception de l'antibiogramme
- Identifier les axes de travail pour réduire ou améliorer la prescription de carbapénèmes
- Sensibiliser au bon usage des CBP

Risk associated with a systematic search of extended-spectrum β -lactamase–producing Enterobacteriaceae

Dépistage systématique des BLSE



Intérêt pour :

- prévenir la transmission croisée
- données épidémiologiques

Risque +++ de prescriptions inappropriées de carbapénèmes

Quand prescrire un carbapénème? Quand une alternative ?

1. Bactériologique: bactérie doit être sensible (CMI, CMB)
2. Pharmacocinétique: antibiotique doit avoir une concentration suffisante sur le site d'infection → drainage ! Diminuer l'effet inoculum
3. Tolérance et terrain: prendre en compte l'allergie, la toxicité, la défaillance d'organe, l'âge → en probabiliste + choc → on a pas de droit à un échec!
Mais réévaluer à J3 – J7 et choisir une alternative si possible !!!
4. Ecologique: choisir un antibiotique avec le moins d'impact sur la flore du patient et la flore environnementale
5. Economique: si le choix est possible, choisir le moins cher

MERCI POUR VOTRE ATTENTION