

Béta-lactamines:

Faut-il condamner certaines molécules ?
Faut-il en remettre d'autres au goût du jour ?

Bruno Fantin

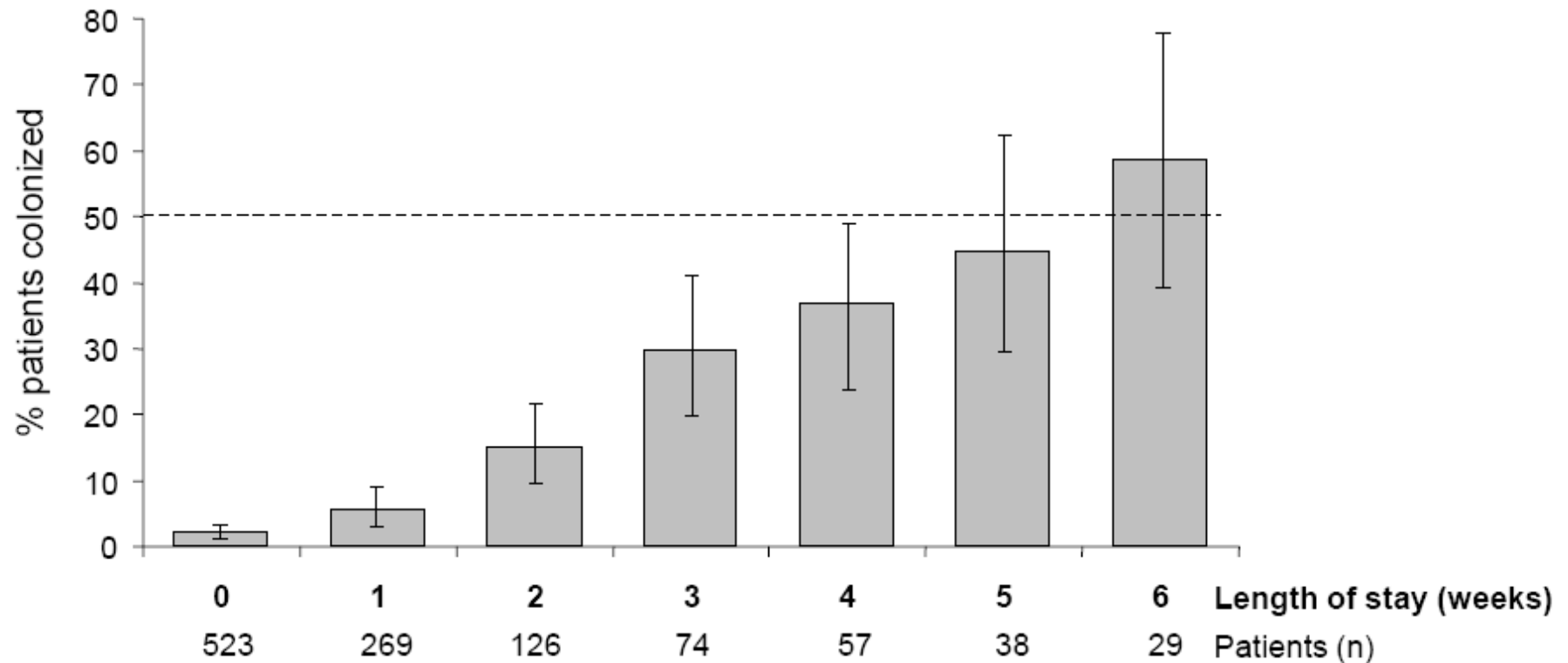
Médecine interne, hôpital Beaujon

Université Paris Diderot

Problématique

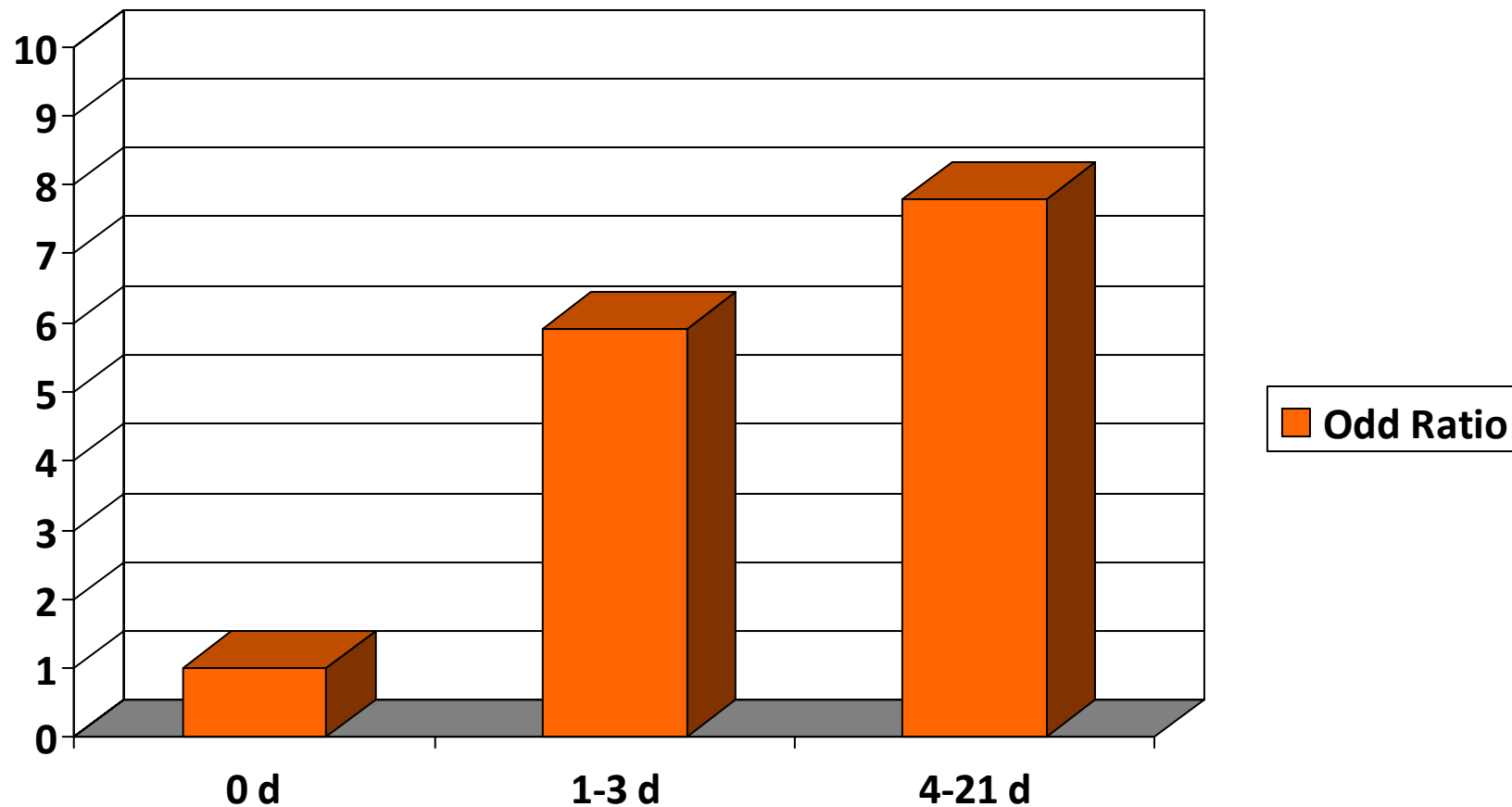
- Usage croissant de carbapénèmes
- Résultante de plusieurs phénomènes:
 - Ubiquitaire
 - Pandémie BLSE +++
 - Entérobactéries commensales
 - Hospitalier
 - Entérobactéries AmpC
 - *P. aeruginosa*
 - *Acinetobacter*
- Conséquences: résistance potentielle et impasse thérapeutique

Rates of fecal colonization by imipenem resistant Gram negative bacilli in ICU patients



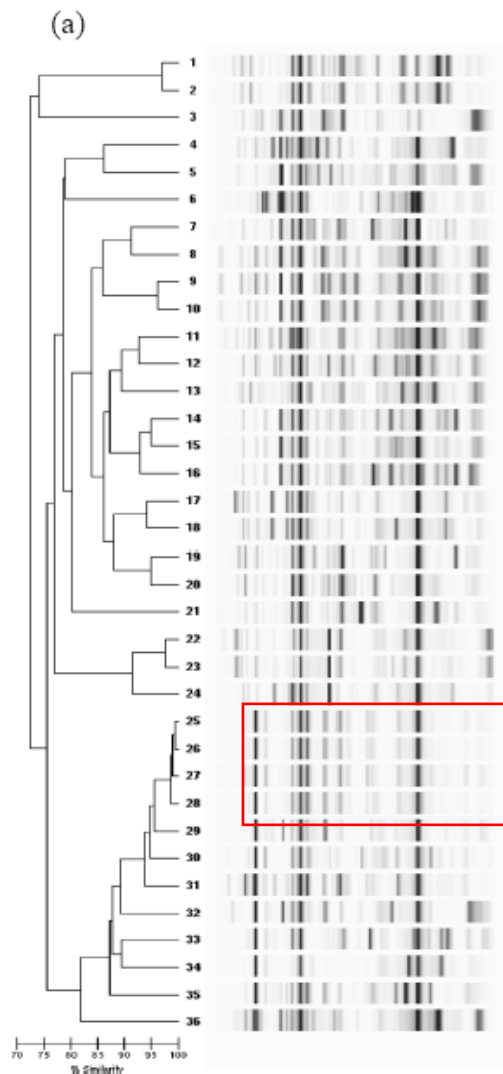
Armand-Lefevre, AAC 2013

Risk of fecal colonization with imipenem-resistant Gram negative bacilli in ICU patients according to imipenem exposure in days

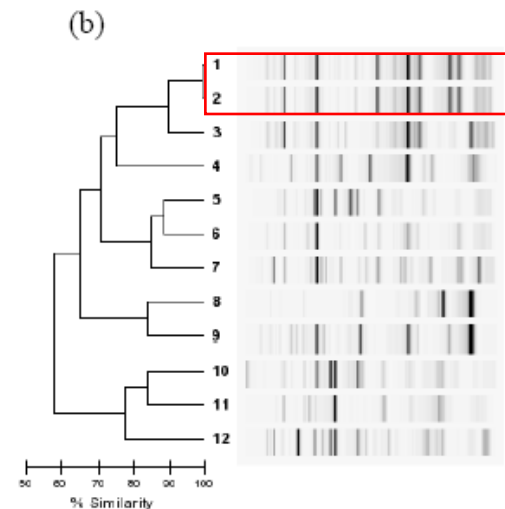


Armand-Lefevre, AAC 2013

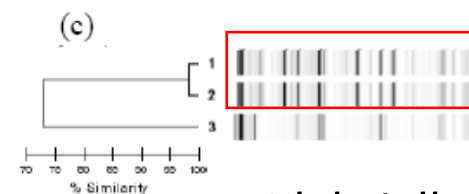
Dendrogram and rep-PCR fingerprints showing diversity among imipenem-resistant strains



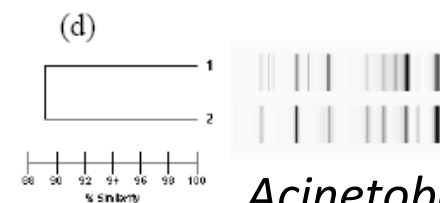
Pseudomonas aeruginosa



Stenotrophomonas maltophilia



Klebsiella pneumoniae



Acinetobacter baumannii

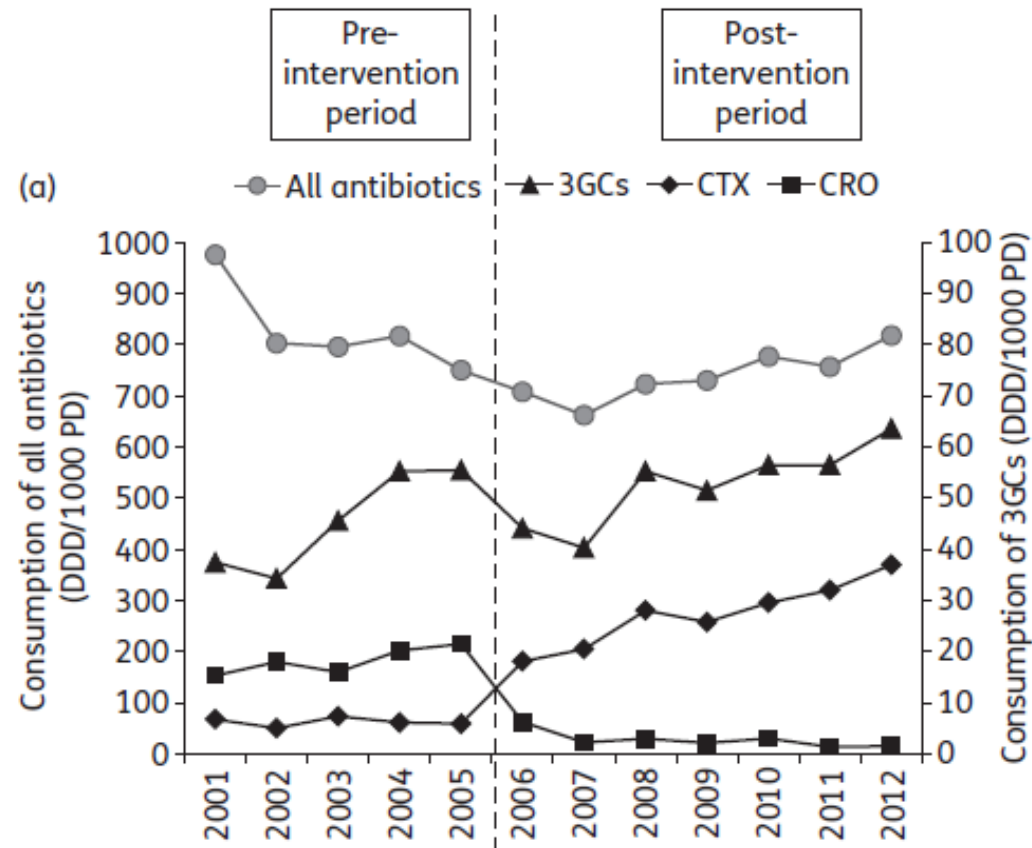
Armand-Lefevre, AAC 2013

Stratégies d'utilisation des BL: quels critères de choix ?

- Spectre d'activité: pression de sélection
- Fréquence de sélection de mutants résistants
- Effet inoculum
- Impact sur la flore:
 - Anaérobies : « colonization resistance »
 - Bactéries cibles potentiellement pathogènes

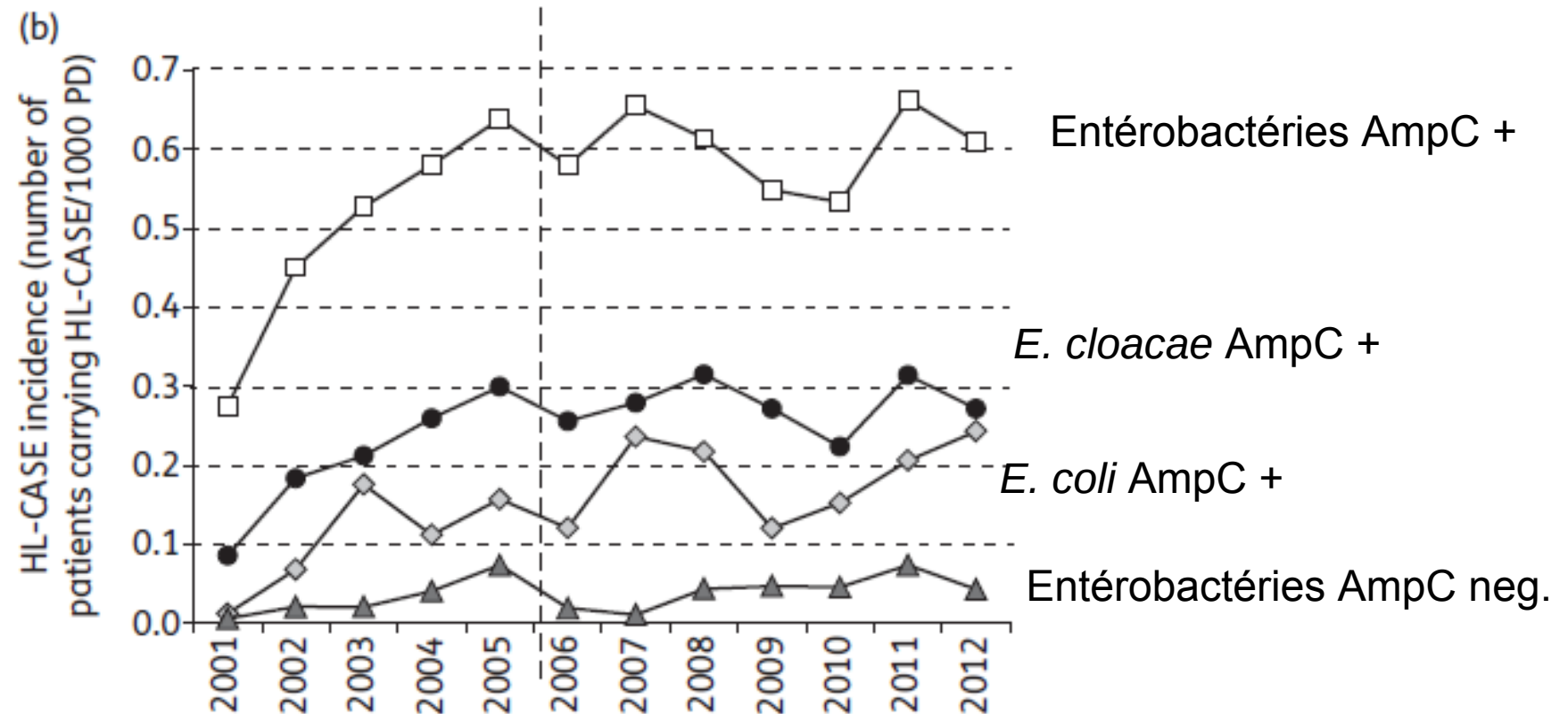
Fighting the spread of AmpC-hyperproducing Enterobacteriaceae: beneficial effect of replacing ceftriaxone with cefotaxime

P. Grohs^{1*}, S. Kernéis¹⁻⁵, B. Sabatier^{3,6}, M. Lavollay^{1,4}, E. Carbonnelle^{1,4}, H. Rostane¹, C. Souty⁵, G. Meyer^{3,4,7},
L. Gutmann^{1,4} and J. L. Mainardi¹⁻⁴



Fighting the spread of AmpC-hyperproducing Enterobacteriaceae: beneficial effect of replacing ceftriaxone with cefotaxime

P. Grohs^{1*}, S. Kernéis¹⁻⁵, B. Sabatier^{3,6}, M. Lavollay^{1,4}, E. Carbonnelle^{1,4}, H. Rostane¹, C. Souty⁵, G. Meyer^{3,4,7},
L. Gutmann^{1,4} and J. L. Mainardi¹⁻⁴



Alternatives aux carbapénèmes: dans quelles situations ?

- Phenotype de résistance aux C3G:
 - AmpC
 - BLSE
 - Utilisation:
 - Empirique
 - Documentée
-

The Use of Cefepime for Treating AmpC β -Lactamase–Producing Enterobacteriaceae

Pranita D. Tamma,¹ Sonya C. T. Girdwood,² Ravindra Gopaul,⁵ Tsigereda Tekle,³ Ava A. Roberts,³ Anthony D. Harris,⁶ Sara E. Cosgrove,⁴ and Karen C. Carroll³

- Activité in vitro du cefepime versus entérobactéries productrices de AmpC:
 - pas d'induction de AmpC chez les souches exprimant un bas niveau (à l'inverse des C3G)
 - chez les souches exprimant AmpC à haut niveau:
 - faible affinité pour enzyme
 - activité in vitro conservée (cc CLSI : 8 mg/L)
 - Réserves:
 - impact d'un fort inoculum in vitro et in vivo
 - sélection possible de mutants sous traitement
-

Cefepime and the inoculum effect in tests with *Klebsiella pneumoniae* producing plasmid-mediated AmpC-type β -lactamase

Cheol-In Kang¹, Hyunjoo Pai², Sung-Han Kim¹, Hong-Bin Kim¹, Eui-Chong Kim^{3,4},
Myoung-don Oh^{1,4,*} and Kang-Won Choe^{1,4}

Table 1. MICs for ESBL- or AmpC-producing *K. pneumoniae* isolates according to inoculum

Antibiotics	MIC ^a (mg/L) of antibiotics at inocula of 10 ⁵ and 10 ⁷ cfu/mL											
	ESBL-producing <i>K. pneumoniae</i> ^b (n = 33)						AmpC-producing <i>K. pneumoniae</i> ^c (n = 28)					
	10 ⁵			10 ⁷			10 ⁵			10 ⁷		
	range	50%	90%	range	50%	90%	range	50%	90%	range	50%	90%
CTX	1–>256	64	256	>256	>256	>256	8–>256	64	>256	>256	>256	>256
CAZ	1–>256	128	256	>256	>256	>256	16–>256	128	>256	>256	>256	>256
FEP	1–128	8	64	>256	>256	>256	≤0.25–16	1	4	16–>256	256	>256
IPM	≤0.25–4	0.25	0.5	0.5–8	1	4	≤0.25–1	0.25	0.5	0.5–8	4	8

The Use of Cefepime for Treating AmpC β -Lactamase–Producing Enterobacteriaceae

Pranita D. Tamma,¹ Sonya C. T. Girdwood,² Ravindra Gopaul,⁵ Tsigereda Tekle,³ Ava A. Roberts,³ Anthony D. Harris,⁶ Sara E. Cosgrove,⁴ and Karen C. Carroll³

- Etude rétrospective (2010-12 J. Hopkins)
 - Infections documentées à *Serratia*, *Enterobacter* ou *Citrobacter*
 - Souches sensibles cefepime et meropeneme
 - Confirmation production AmpC par 2 méthodes phénotypiques
 - Cepefime vs meropeneme : 1-2 gr x 3 /j
 - Traitement **empirique** puis au moins 72h
 - Pneumonie, IIA et bactériémie
-

The Use of Cefepime for Treating AmpC β -Lactamase–Producing Enterobacteriaceae

Table 3. Thirty-Day All-Cause Mortality for Patients With AmpC β -Lactamase–Producing Organisms Treated With Cefepime Compared to Meropenem

Covariate	Unadjusted Analysis of Matched Cohort (n = 64)		Adjusted ^a Analysis of Matched Cohort (n = 64)	
	Odds Ratio (95% CI)	P Value	Odds Ratio (95% CI)	P Value
Cefepime ^b	0.60 (.21–1.63)	.30	0.63 (.23–2.11)	.36
Age, y	0.99 (.96–1.01)	.26	...	...
Previous MDRGN	0.80 (.22–2.91)	.74	...	...
Intensive care unit stay	2.60 (.88–7.68)	.08	...	...
McCabe score ^c	2.63 (1.88–5.68)	.04	...	...
Immunocompromised	1.78 (.61–5.11)	.29	...	...
Mechanical ventilation	3.00 (1.01–8.95)	.04	...	...
Vasopressors	2.65 (.90–7.80)	.08	...	...

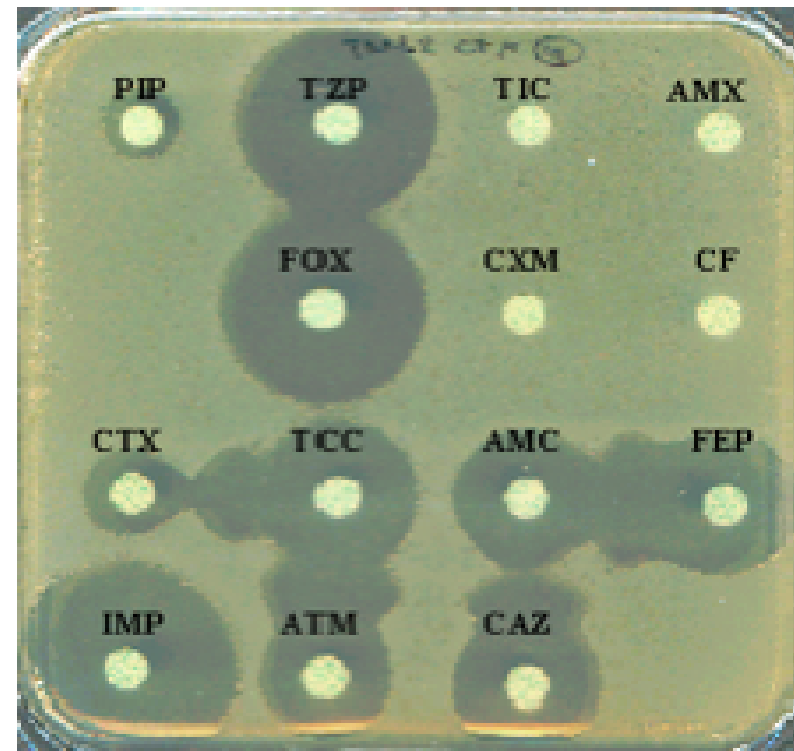
- Malades sous mero. plus souvent BMR, immunodéprimés et comorbidités
- Bon contrôle du foyer infectieux dans > 93% des cas
- Pas de différence de mortalité à 30j (Cef: 31 % vs mero: 34%) même après ajustement
- Pas de sélection de mutants résistants

Céfepime vs carbapénèmes vs entérobactéries AmpC

- Activité clinique comparable
 - Sur documentation bactériologique
 - Foyer initial contrôlé
 - Absence d'activité vs E-BLSE rend l'usage empirique limité
-

BLSE: Alternatives aux carbapénèmes

- Hydrolyse C3G
- Synergie C3G-inhibiteurs
- Pas d'hydrolyse des céphamycines



E-BLSE françaises : sensibilité aux Beta-Lactamines

Bert *et al.*: 400 souches de EBLSE, Hôpital Beaujon, Nov 11-Août 12

215 *E. coli*, 104 *K. pneumoniae*, 67 *E. cloacae*, 14 autres

Fournier *et al.*: 100 *E. coli* BLSE, inf urinaires, CHU Besançon, Juin 09-Sept 10

	Bert EBLSE	Fournier <i>E. coli</i> BLSE
C3G ou ATM	27%	CAZ 27%
AMX/Clav	21,7%	40%
PIP/TAZ	70,5%	80%
Céfoxitine	65,3%	90%
Amikacine	87%	90%
Tétracycline	33,7%	Tigé: 99%
Ciprofloxacin	23,7%	28%
Cotrimoxazole	37,3%	28%
Fosfomycine		99%

*CTX, CAZ, FEP, conc. critiques CASFM 2013

Bert, RICA 2012

Fournier, MMI 2013

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

- Analyse rétrospective de 6 études prospectives non randomisées
 - Patients consécutifs avec bactériémie à E-BLSE
 - Traités par IBLBL ou carbapénème au moins 48 h
 - 2 cohortes d'étude non exclusives:
 - cohorte empirique:
 - traitement empirique par carbapénème ou IBLBL
 - débuté < 24h après hémoc prélevée
 - souche sensible à l'antibiotique utilisé
 - cohorte documentée:
 - traitement documenté par carbapénème ou IBLBL > 50% du temps de traitement antibiotique
-

Table 2. Characteristics of Patients With Bloodstream Infections (BSIs) Caused by Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia coli*, According to Therapy^a

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 ^b	67 (56–83)	70 (55–78)	.3 ^b
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 ^b	2.5 (1–5)	3 (1–5)	.5 ^b
Cancer	21 (31.9)	11 (35.5)	.7	15 (27.8)	43 (35.8)	.2
Immunosuppression	5 (6.9)	5 (16.1)	.1 ^c	3 (5.6)	15 (12.5)	.1
Neutropenia	2 (2.8)	3 (9.7)	.1 ^c	0	7 (5.8)	.1 ^c
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 ^c	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 ^b	1 (0–2)	1 (1–2)	.04 ^b
CTX-M enzyme	57 (80.3)	25 (86.2)	.4	43 (82.7)	95 (81.2)	.8

Traitement et résultats cliniques

- Traitements de l'étude
 - PTZ: 4500 mg/6 h
 - Augmentin: 1200/8h
 - Imipeneme: 500/6h
 - Meropeneme: 1g/8h
 - Ertapeneme: 1 g/24h
- Mortalité IBLBL vs carbapeneme ($P > .1$)
 - J7: 2.8 vs 9.7%
 - J14: 9.7 vs 16.1 %
 - J30: 9.7 vs 19.4 %

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 ^a	1.00 (.97–1.02)	.9	...	...
Nosocomial BSI	0.99 (.45–2.22)	.9	...	...
Charlson index ^a	1.02 (.88–1.28)	.7	...	...
Neutropenia	1.78 (.88–13.32)	.5	...	...
High-risk source ^b	2.07 (.94–4.54)	.06	...	...
Pitt score ^a	1.49 (1.26–1.78)	<.001	1.38 (1.12–1.70)	.002
Severe sepsis or shock ^c	3.64 (1.66–7.99)	.001	2.10 (.87–5.05)	.09
Empirical therapy with BLBI	0.56 (.18–1.73)	.3	...	...
Inappropriate empirical therapy	1.76 (.78–3.93)	.1	...	...
Definitive therapy with BLBI ^d	0.66 (.24–1.76)	.4	0.76 (.28–2.07)	.5

Rodriguez-Bano, CID 2012

- Limites de l'étude:
 - non randomisée
 - porte d'entrée urinaire ou biliaire chez 2/3 des patients
- Confirmation des données par méta-analyses sur usage empirique ou documenté

Effet inoculum in vitro augmentin vs pipe/tazo

TABLE 1. MICs of β -lactams and β -lactam- β -lactamase inhibitors for non-extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* strains determined with two bacterial inocula

Antibiotic	Method	MIC (mg/L)			
		ATCC 25922		J53 Az ^R	
		S	H	S	H
Amoxycillin	Broth	4	4	2	2
	Agar	4	8	2	4
Amoxycillin-clavulanate (2 : 1)	Broth	4	4	2	2
	Agar	4	8	2	8
Amoxycillin-clavulanate (4 : 1)	Broth	4	4	4	4
	Agar	8	8	2	8
Piperacillin	Broth	2	>256	1	256
	Agar	2	32	0.5	16
Piperacillin-tazobactam (4 mg/L)	Broth	2	256	1	256
	Agar	1	32	0.5	16
Piperacillin-tazobactam (8 : 1)	Broth	2	>256	1	64
	Agar	2	64	0.5	16

S, standard inoculum for every method according to CLSI guidelines; H, 100-fold standard inoculum.

Effet inoculum *in vivo* IBLBL vs imipeneme

Strain and treatment ^f	Low inoculum concentration			High inoculum concentration		
	Bacterial concn in spleen (log ₁₀ CFU/g)	% of blood cultures positive	% Mortality	Bacterial concn in spleen (log ₁₀ CFU/g)	% of blood cultures positive	% Mortality
ATCC 25922						
Control	8.68 ± 0.35	100	100	8.02 ± 0.16	100	100
AMC	2.88 ± 1.21 ^a	40 ^a	0 ^{a,b}	3.89 ± 1.71 ^{a,b,c}	60 ^a	0 ^{a,b}
TZP	4.1 ± 2.69 ^{a,e}	60 ^a	53.3 ^{a,e}	6.63 ± 0.36 ^a	85.7	100
IPM	3.46 ± 1.46 ^{a,e}	33.3 ^a	0 ^{a,b}	5.6 ± 1.1 ^{a,b}	73.3	6.7 ^{a,b}
Ec1062						
Control	8.57 ± 0.33	100	68.8 ^e	8.19 ± 0.87	100	100
AMC	4.49 ± 0.18 ^{a,b,e}	66.7 ^a	0 ^a	6.11 ± 0.2 ^{a,b}	73.3	0 ^a
TZP	6.26 ± 0.84 ^{a,e}	86.7	6.7 ^a	6.99 ± 0.99 ^a	80	26.7 ^a
IPM	4.08 ± 0.37 ^{a,b,d,e}	26.7 ^{a,b}	0 ^a	5.97 ± 0.16 ^{a,b}	66.7 ^a	0 ^a

Docobo-Perez, AAC 2013

Intérêt potentiel de l'association C3G/augmentin vs E-ESBL *in vitro*

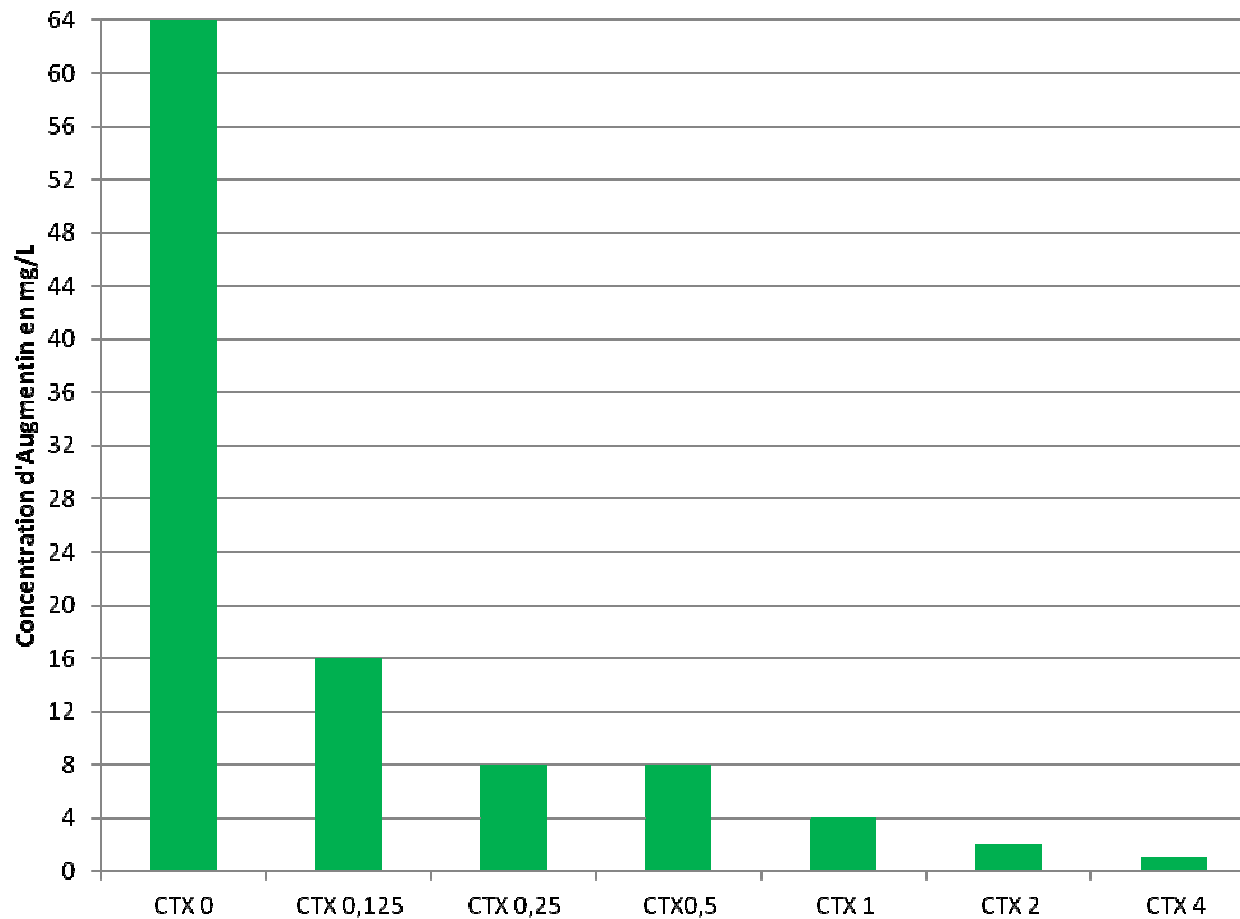
Table 1. Activity of clavulanate–cephalosporin combinations vs. extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing Enterobacteriaceae, collected in the UK in 2004

		No. of isolates with indicated MIC (mg/L)													
		≤ 0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	>256
<i>Escherichia coli</i>	Cefotaxime			2	1		10	17	30	33	48	22	26	49	<u>142</u>
	Cefotaxime + clavulanate	150	<u>162</u>	<u>52</u>	12	4									
<i>Enterobacter</i> spp.	Cefotaxime								2	5	13	5	5	<u>5</u>	1
	Cefotaxime + clavulanate		2	4	3	5	4	3	2	6	<u>7^b</u>				
<i>Klebsiella</i> spp.	Cefotaxime		1 ^a	3	1	1	1		5	9	<u>2</u>	8	24	80	<u>91</u>
	Cefotaxime + clavulanate	79	80	42	<u>18</u>	1	1	1	1		3 ^b				

Livermore, CMI 2008

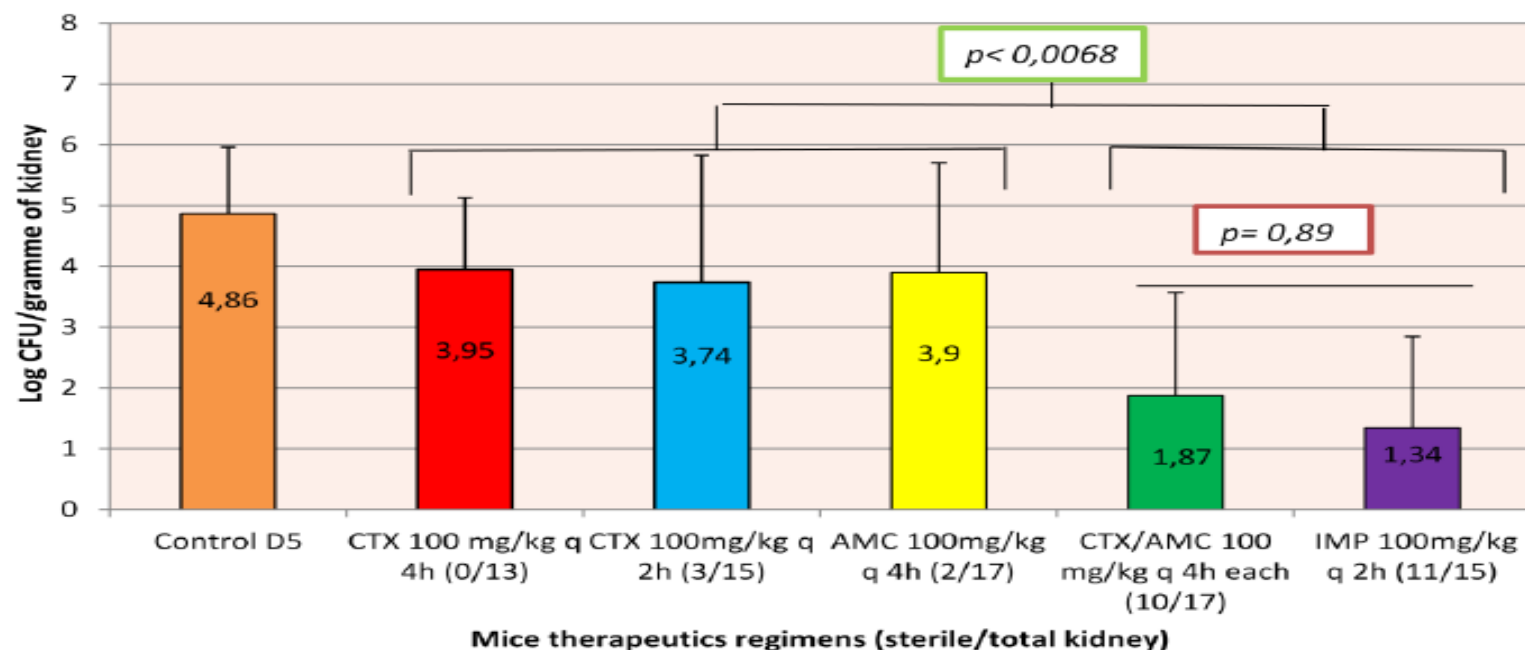
AMC + CTX vs CFT073 Tc *bla*_{CTX-M-15} *in vitro*

CMI de l'AMC en fonction des concentration de céfotaxime

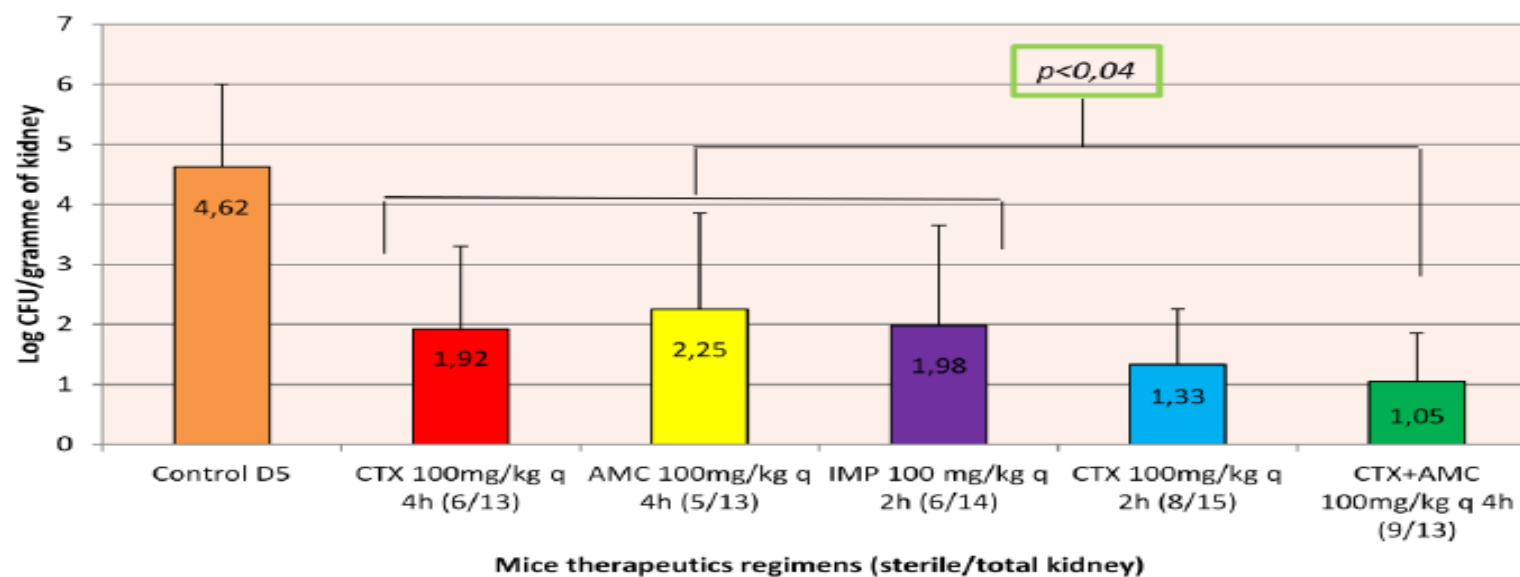


Rossi, ICAAC 2013

Mice infected by CFT073-RR Tc *bla*_{CTX-M-15}



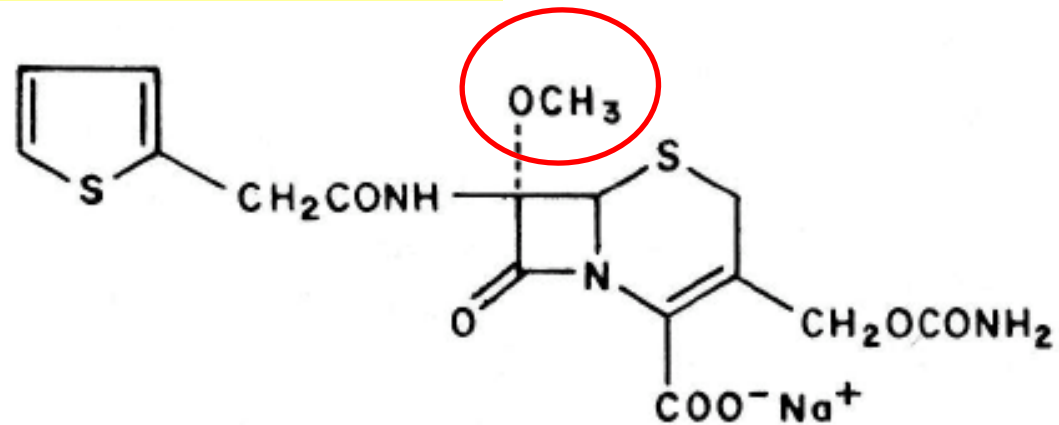
Mice infected by CFT073



IBLBL vs carbapénèmes vs E-BLSE

-
- Options pour traitement en relai sur documentation microbiologique
 - Usage empirique ?
 - 70-80 % souches cliniques E-BLSE sensibles Pipe/tazo
 - Taille inoculum +++
 - Gravité
 - Intérêt potentiel de l'association CTX/augmentin à évaluer chez l'homme
-

Céphamycines



- Découvertes dans les années 70
- Pas d'hydrolyse par les BLSE : encombrement stérique du groupement 7 α methoxy
- Hydrolysées par les céphalosporinases de type AmpC
- Céfoxitine actuellement seule disponible en France

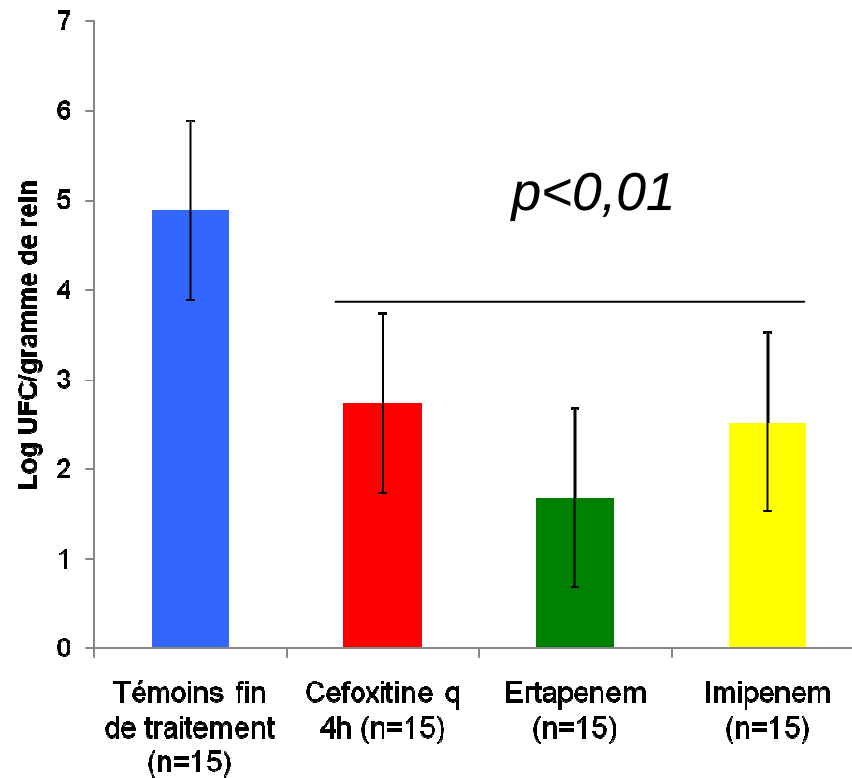
Cefoxitine: activité in vitro

Souches d' <i>E. coli</i> (plasmide)	CMI($\mu\text{g/ml}$)		
	FOX	IMP	ETP
CFT073-RR	4	0,5	0,016
CFT073-RR Tc(bla _{CTX-M-15})	4	0,5	0,032

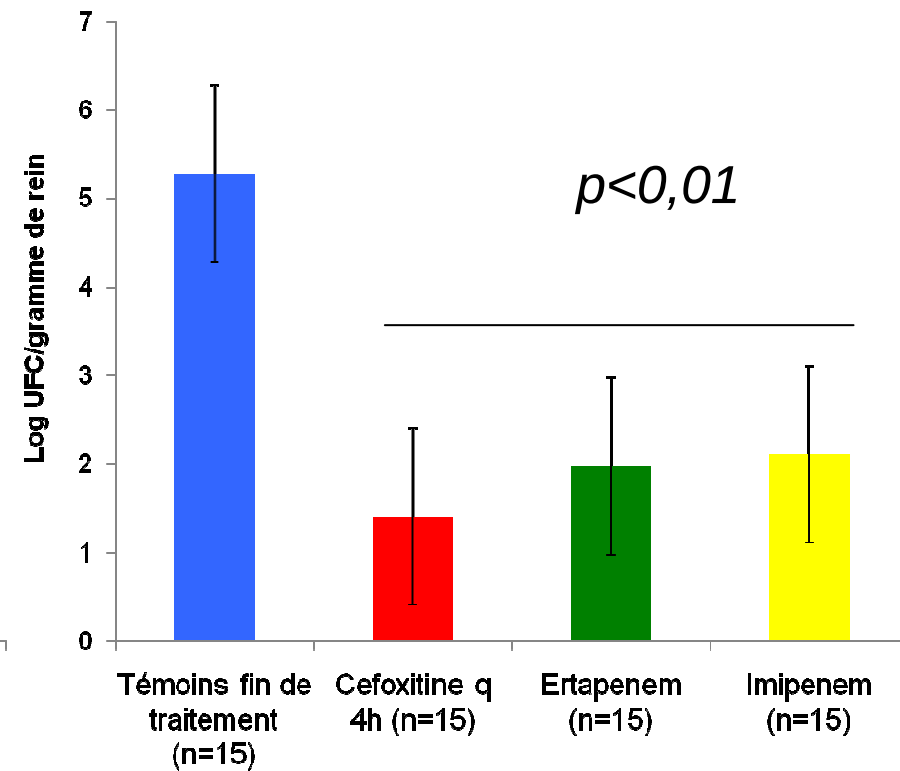
Cefoxitine: proportion de mutants résistants

Souches d' <i>E. coli</i> (plasmide)	Proportion de mutants résistants		
	FOX	IMP	ETP
CFT073-RR	$0,06 \pm 0,12 \times 10^{-8}$	$7,79 \pm 13,3 \times 10^{-8}$	$5,31 \pm 15 \times 10^{-8}$
CFT073-RR Tc(<i>bla</i> _{CTX-M-15})	$0,65 \pm 1,77 \times 10^{-8}$	$19,3 \pm 27,2 \times 10^{-8}$	$7,14 \pm 8,93 \times 10^{-8}$

Thérapeutique : comptes bactériens dans les reins



Souris infectées par CFT-RR



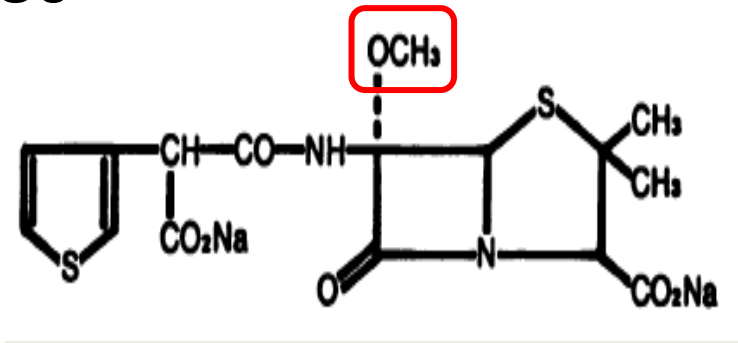
**Souris infectées par CFT-RR Tc
(*pbla*_{CTX-M-15})**

Cefoxitine: limites potentielles

- Courte demi-vie d'élimination
 - Sur documentation uniquement
 - Mutants vs *K. pneumoniae*?
 - Etude PK/PD chez l'homme en cours (FOXICOLI)
-

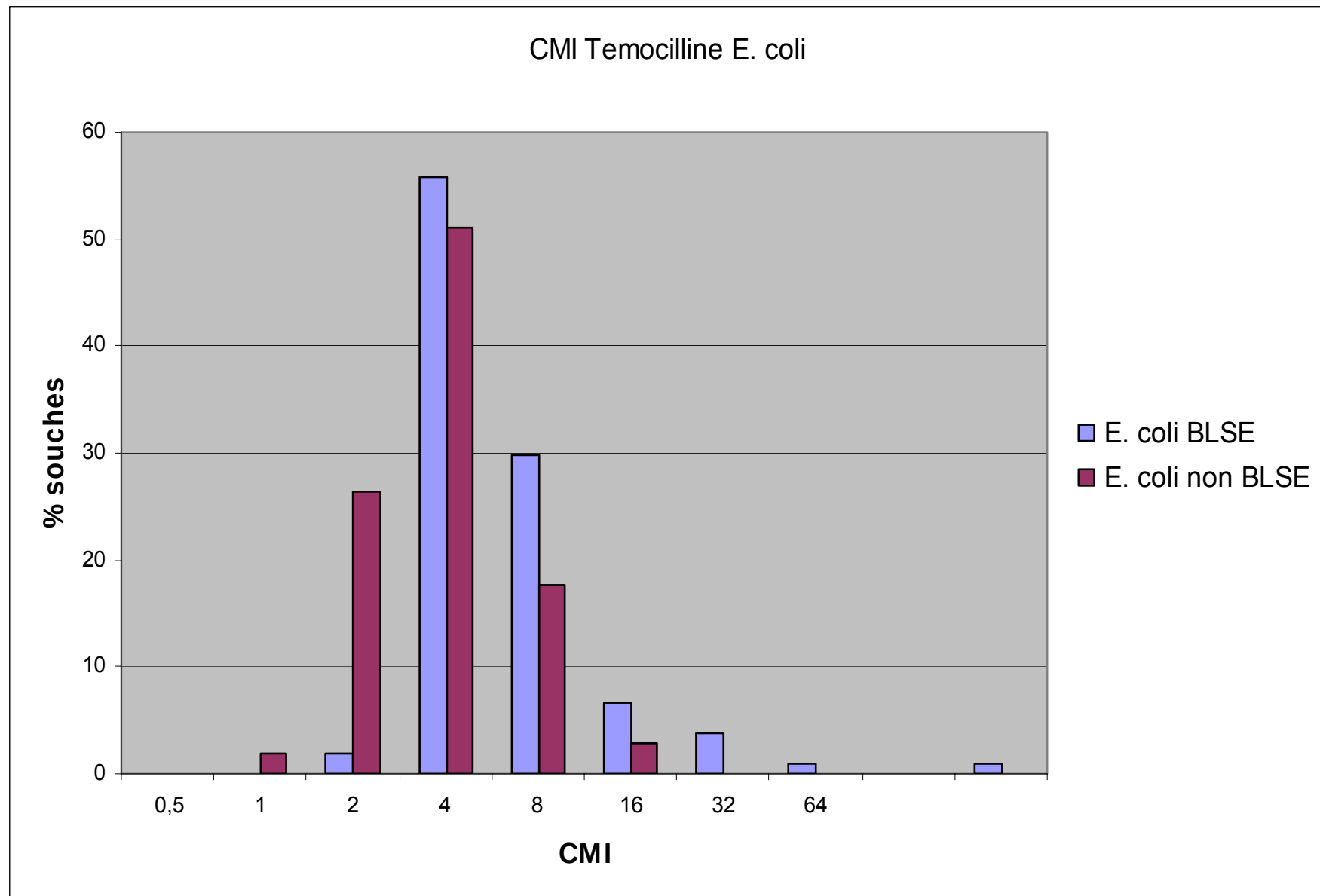
Témocilline

- Dérivé 6- α -méthoxylé de la ticarcilline
- Commercialisée dans les années 80



Principales caractéristiques :

- stabilité à l'hydrolyse par les β -lactamases **incluant AmpC et BLSE**
- spectre d'activité réduit aux **entérobactéries**



Données non publiées

Temocilline: activité in vivo

	Minimum Inhibitory Concentrations (µg/ml)							
	10 ³ CFU/ml		10 ⁵ CFU/ml		10 ⁵ CFU/ml + albumin		10 ⁷ CFU/ml	
<i>E. coli</i> strains	TEMO	IMP	TEMO	IMP	TEMO	IMP	TEMO	IMP
CFT073-RR	8	0.25	32	0.5	128	0.5	32	1
CFT073-RR Tc p89	8	0.5	32	0.5	128	0.5	64	1
CFT073-RR Tc pC15-1a	8	0.5	32	0.5	128	0.5	64	1

Temocilline: pharmacocinétique chez l'homme

-
- Fixation protéique importante : 85%
 - Demi-vie d'élimination prolongée $\simeq$ 5h
 - Posologie : 2g/12h IV

Slocombe, AAC. 1981 ; Hampel, Drugs. 1985

Temocilline: activité *in vivo*

Results (Log_{10} CFU/g of kidney $\pm$ SD [no. sterile/total no.])

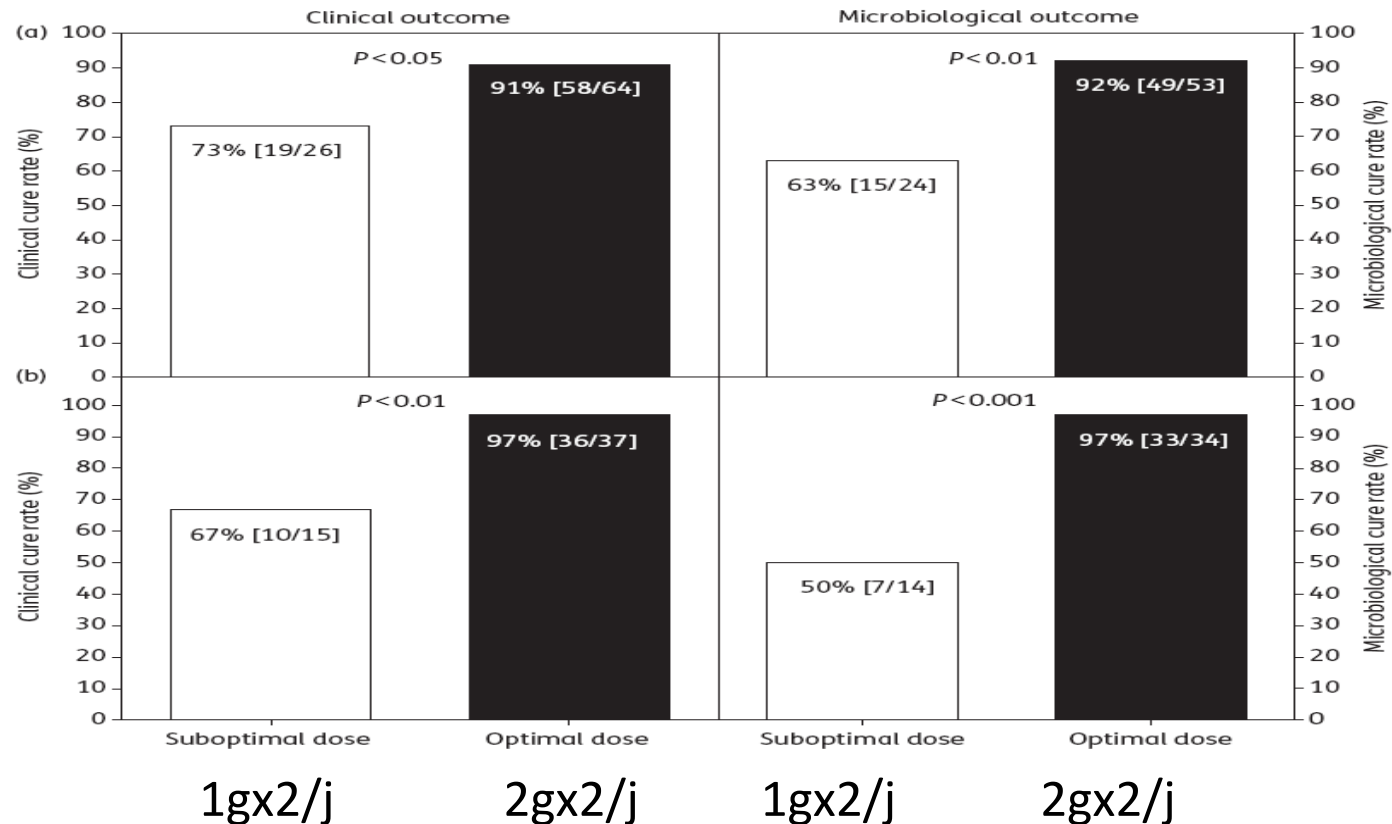
<i>E. coli</i> strains	start-of-treatment control	Temocillin	Imipenem	Cefotaxime
CFT073-RR	4.84 ± 1.20 (1/20)	2.10 ± 1.70 (9/21)	1.98 ± 1.67 (6/14)	1.33 ± 0.93 (8/15)
CFT073-RR Tc p89	4.89 ± 0.69 (0/22)	1.43 ± 1.52 (14/22)	1.34 ± 1.50 (12/15)	3.74 ± 2.09 (3/15)

Pas de mutants *in vivo*

Soubirou, ICAAC 2013

Témocilline dans les infections systémiques à entérobactéries

- Etude rétrospective, 92 patients, 53/92 BLSE et/ou dAmpC
- Temocilline > 3 jours pour UTI, bactériémie ou HAP
- Influence de la posologie
- Influence de BLSE/dAmpC si 1 g x 2, pas si 2 g x 2/24h



Temocilline: intérêts et limites potentielles

- Spectre limité aux entérobactéries
 - Activité vs AmpC et BLSE
 - Limites potentielles:
 - Fixation protéique
 - Effet inoculum
 - Intérêt réel en empirique dans infections urinaires compliquées
 - Disponible au Benelux et UK
-