

Approche thérapeutique des infections à BLSE

D. Gruson
Réanimation médicale
Bordeaux

Approche thérapeutique des
infections à

Entérobactéries
productrices de BLSE

Et tout commence pourtant... par
un bouchon de champagne...

De la menace à la réalité

- Depuis 30 ans, E : acquisition de plasmides
- Dissémination amorcée par l'utilisation massive de céphalosporines
- Plasmides de résistance à plusieurs classes
- Europe : de 1997 à 2004 : prévalence KP BLSE : de 9% à 14 %
- De SHV-1 en 1980 au CTX-M du XXI^{ème} siècle
- Profil de résistance évolutif (perte de porines)

*A. Carrer, P. Nordmann Pathol Biol 2009 in press
C. Arpin, V. Dubois, AAC 2003*

Approche thérapeutique

communautaire

/

nosocomiale

BLSE communautaire et hospitalière

- **Différence CTX-M / TEM et SHV**
 - *Paterson et al Am J Med 2006 ; Moore et al J Hosp Inf 2008 ; Ben-Ami et al CID 2009 ; Rodriguez-Bano JAC 2009*
- Différence de capacité d'hydrolyse *par définition*
- **Ecoli BLSE urinaire communautaire**
 - *Garcia S Miguel et al Clin Microbiol Infect 2007 ; JDD Pitout et al Lancet Inf Dis 2008 ; Rodriguez-Bano et al CID 2006 ; JT Freeman et al CID 2009*
- **Facteurs de risque d'acquisition**
 - CTX-M : céphalosporines
 - SHV : céphalosporine, aminosides
 - *Garcia S Miguel et al Clin Microbiol Infect 2007*
- **Antibiogramme différent** : Sensibilité C3G, C4G ; lecture interprétative *identique* ; association de résistances
- **Communautaire** : difficulté de prédire une BLSE (9% de Ecoli responsable d'infections sévères)
- **Décès communautaire moins fréquent** *Rodriguez-Bano CID 2006 ; C Pena J Hosp Inf 2008*

Approches thérapeutiques

- Approche empirique communautaire
- Approche empirique nosocomiale
- Approche thérapeutique BLSE

Approches thérapeutiques empiriques (1)

- Communautaire : quand suspecter une BLSE
 - Age > 65 ans ; sexe M
 - Health Care - Institution
 - Hospitalisation dans les 2-3 mois
 - Gravement malades – Comorbidités – Matériels invasifs
 - Infections urinaires récurrentes – *Klebsiella sp*
 - Exposition récente aux antibiotiques
 - β -lactamines , Céphalosporines ++
 - Quinolones
 - *Rodriguez-Bano J Clin microbiol 2004 ; Tumbarello et al AAC 2007 ; Schwaber et al AAC 2006 ; Tumbarello et al AAC 2006 ; Moore et al J Hosp Inf 2008 ; Colodner et al Eur J Clin Microbiol 2004 ; Ben-Ami et al CID 2009*

Approches thérapeutiques empiriques (2)

- Suspecter une BLSE nosocomiale :
 - Ecologie nosocomiale d'une unité
 - Infections tardives
 - Antibiothérapies antérieures
 - Colonisation rectale connue
 - Pas plus facile...ATB empirique adéquate, selon les études de 20% à 45%

Approche thérapeutique :

Céphamycines ?

Céphamycines

- *CH Lee et al JAC 2006*
 - 27 patients – septicémies Klebsiella BLSE
 - Flomoxef - Imipenem
- Doute sur l'efficacité clinique du fait d'émergence de co-résistance chez BLSE par pertes de porines et / ou d'existence associée d'autres β -lactamases
 - *Falagas et al J Hosp Infect 2009*
 - *Rodriguez et al Réanimation 2006*

Approche thérapeutique :

C3G-C4G ?

CASFM 2009 : CMI (mg/L)

	2007 Sensible	2007 Résistant	2009 Sensible	2009 Résistant
Amoxicilline+ Ac clavulanique	≤ 4		≤ 4	> 8
Ceftazidime *	≤ 4		≤ 1	> 8
Cefepime *	≤ 4		≤ 1	> 8
Piperacilline+ Tazobactam **	≤ 8		≤ 8	> 16

*** Interpréter I un résultat S à toutes les céphalosporines sauf les céphamycines, si BLSE**

Approche thérapeutique : C3G – C4G ?

- Même dans les études récentes : BLSE isolée avant 2002
- Définition de la sensibilité
 - BLSE- C3G-S avec CMI \leq 8 mg/L
 - *Tumbarello et al AAC 2007* (étude depuis 1999)
 - *HS Sader et al Diagn Microbiol Inf Dis 2007* : 1998 à 2004 : 90% d'Ecoli et Kp BLSE étaient céfépime-S : CMI moyenne à 2 mg/L (57% étaient Cefta-S)
- Traitement empirique approprié : céphalosporines +
 - *Rodriguez-Bano et al CID 2006*,
- Pas d'échec clinique avec Ceftazidime dans le ttt de Septicémie à Ecoli CTX-M (7 patients)
 - *C Bin et al Diagn Microbiol Infect Dis 2006*

S Kotapati et al *Journal of Infection* 2005

Cefepime outcomes in patients infected with ESBL producing *Klebsiella* species or *E. coli*

Patient no.	Organism	Site	Cefepime dose	MIC (µg/ml)	Susceptibility profile ^a	Clinical cure	Microbiological cure
1	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Lungs	1g IV q12h	128	Resistant	Failure	Failure
2	<i>Klebsiella oxytoca</i>	Lungs	1g IV q12h	4	Susceptible	Success	Success
3	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Lungs	1g IV q12h	<0.5	Susceptible	Failure	Failure
4	<i>Escherichia coli</i>	Lungs	1g IV q12h	4	Susceptible	Failure	Failure
5	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Lungs	1g IV q24h	512	Resistant	Failure	Failure
6	<i>Klebsiella oxytoca</i>	Intra-abdominal	1g IV q12h	1	Susceptible	Success	Success
7	<i>Klebsiella oxytoca</i>	Lungs	1g IV q12h	≥ 16 ^b	Resistant	Failure	Failure
8	<i>Escherichia coli</i>	Lungs	1g IV q24h	4	Susceptible	Success	Success
9	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Lungs	1g IV q24h	4	Susceptible	Failure	Failure
10	<i>Escherichia coli</i>	Blood	1g IV q12h	≥ 16 ^b	Resistant	Success	Success

^a Susceptibility according to NCCLS susceptibility breakpoint for cefepime against *Enterobacteriaceae* (≤8 mg/l).

 Quelle association ??

Optimisation de céfépime : Lee et al *J of Infection* 2007 : 2g / 6h ou SE 4 à 6g / j

Approche thérapeutique : C3G – C4G ?

- Utilisation des C3G en association :
 - C3G + (β -lactamine)/inhibiteur ??
 - C3G + Betamaze
 - C3G + amox ac clavunalnique

Traitement avec C3G – C4G ?

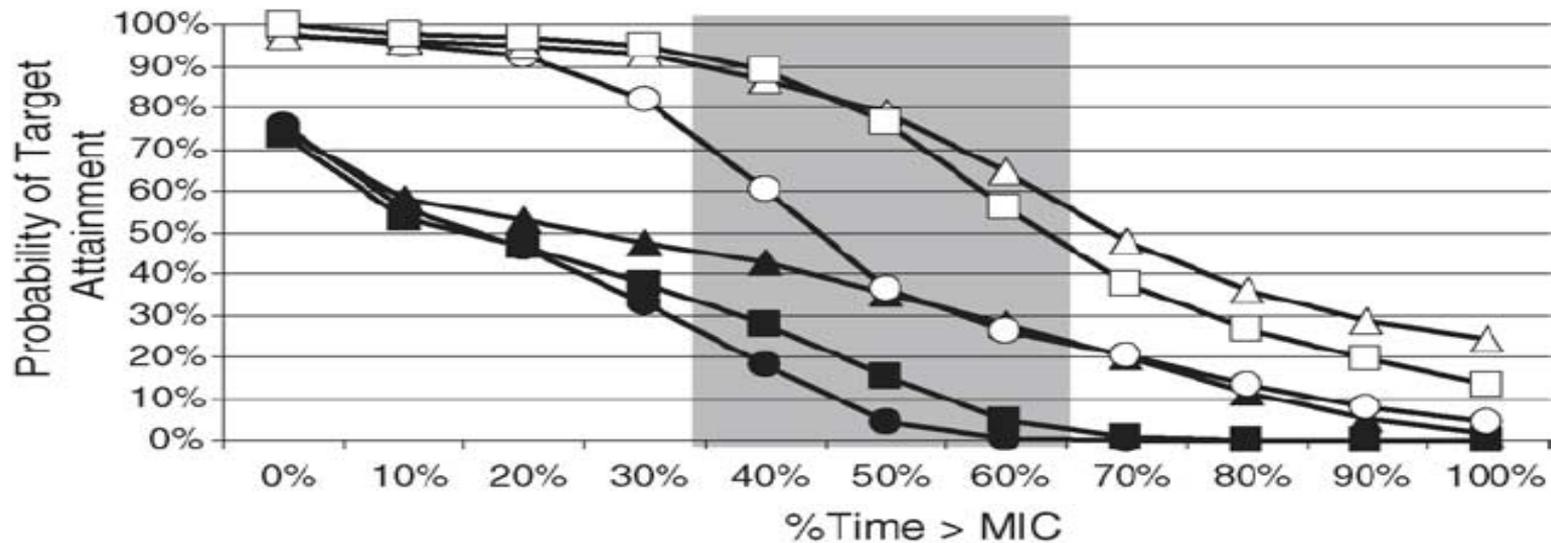
- Augmentation de l'échec clinique de 20 à 40%
- Surmortalité de 15 à 40 %
- Impact de l'effet inoculum (*Betriu 2006*) : 90% à 66% S

- Cohorte faible, étude rétrospective, sous groupes d'autres études randomisées ; comparaison avec carbapénèmes

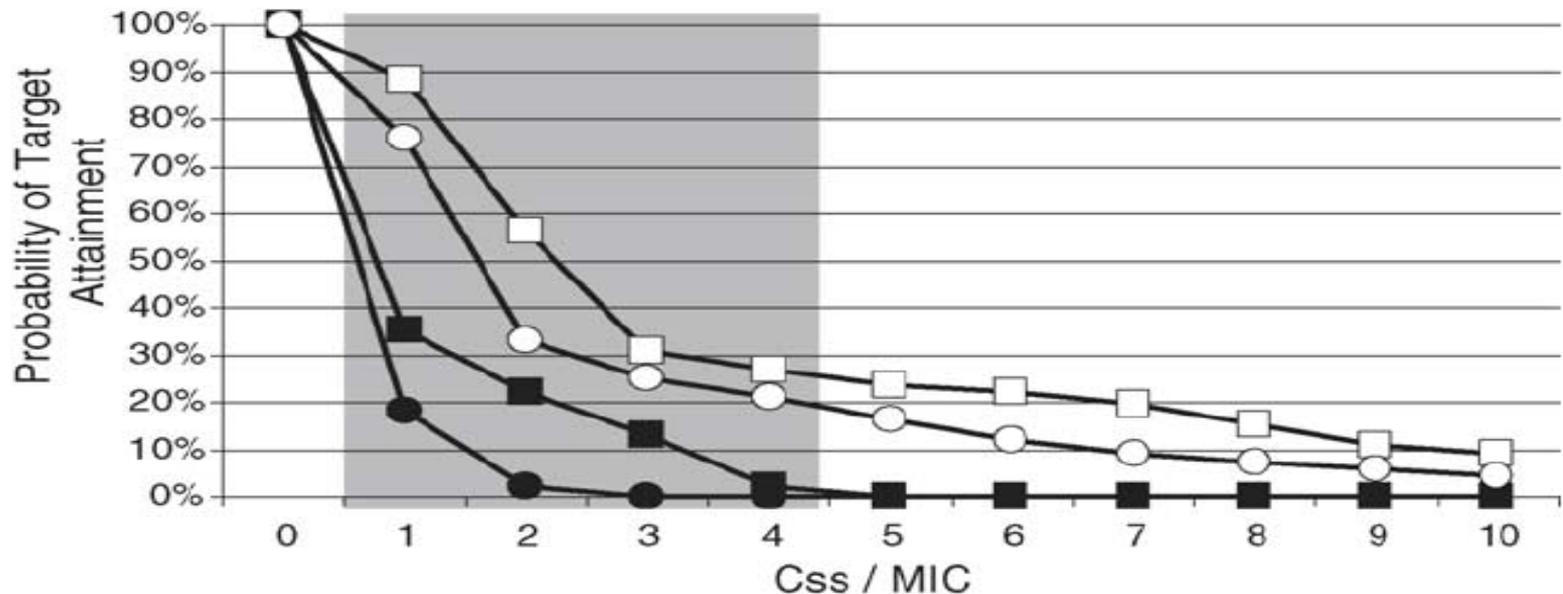
- *Paterson et al J Clin Microbiol 2001 ; Endimiani et al CID 2004 ; Ho et al Scand Inf Dis 2002 ; Kim et al J Hosp Inf 2002 ; Kang et al Inf Control Hosp Epidemiol 2004 ; Paterson et al CID 2004 ; Zanetti et al AAC 2003 ; Lee et al JAC 2006 ;*

Approche thérapeutique : Inhibiteurs ?

- Dans certaines études épidémiologiques : pip/taz moins sensible (E BLSE tazo-S : 28 à 83%, *Metan et al 2005*)
- Dépend de la BLSE (Tazo – CTXM)
- CASFM 2009 : pas de consigne si S : rendre S ?
- Succès rapportés
 - *C. Bin et al Diagn Microbiol Infect Dis 2006*
- L'utilisation vient aussi du respect de consensus infectieux et cela a marché...
- Cohorte d'études encore plus faible
- Effet inoculum *Betriu 2006* : 80% - 54% Tazo-S
- En pratique : idem que Céphalosporines : prudence ...?



Probabilities of target attainment for piperacillin/tazobactam and cefepime intermittent regimens against extended-spectrum β -lactamases. Piperacillin/tazobactam regimens: 4.5 g every 8 h (q8h) (●), 3.375 g q6h (■) and 3.375 g q4h (▲); cefepime regimens: 1 g q12h (○), 1 g q8h (□) and 2 g q12h (△). The shaded area represents the clinically relevant range of pharmacodynamic targets (desired proportion of the dosing interval that the concentration remains above the minimum inhibitory concentration): $\%T > \text{MIC} \geq 40\text{--}60\%$.



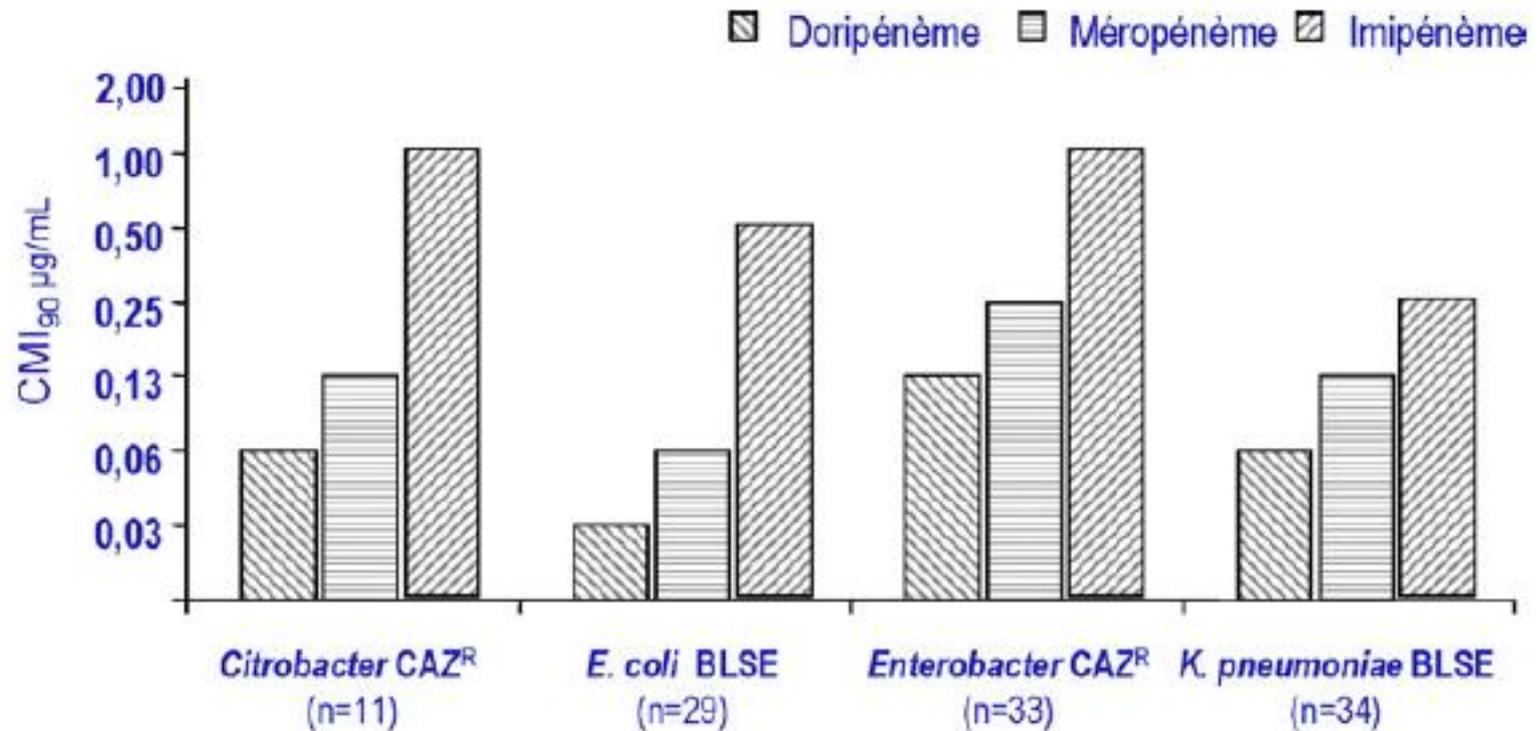
. Probabilities of target attainment for piperacillin/tazobactam and cefepime continuous infusion regimens against extended-spectrum β -lactamases. Piperacillin/tazobactam regimens: 6.75 g (●) and 13.5 g (■); cefepime regimens: 3 g (○) and 4 g (□). The shaded area represents the clinically relevant range of pharmacodynamic targets (concentration at steady state/minimum inhibitory concentration ratio): $C_{ss}/MIC \geq 1-4$.

Approche thérapeutique :

Carbapenemes

Carbapénèmes

- **La référence**
- Existe-t-il des E-BLSE carbapénème-R ? **OUI**
- Les Carbapénèmes : égales entre elles ? **NON**
- La monothérapie suffit elle ? **??**



Activité comparée des carbapénèmes sur les entérobactéries résistantes.

Jones et al AAC 2004

Lenoble Med Mal Inf 2009

Approche thérapeutique : Carbapénèmes

- Imipenem = Meronem-Doripenem > Ertapenem
- 100 % 98 % 87 %

- Ertapenem : alternative...de dé-escalade
 - Quelques études positives : PAVM même tardives
 - Moins actif ; CMI 0,12 mg/L
 - Moins actif sur *Klebsiella*
 - PK/PD moins performant (*Livermore AAC 2001 ; Boselli ICM 2006*) ; *AJ Brink 2009* : 30% T = C sérique < 1 mg/l
 - 1g/j : suffisant ?
 - *Chen et al AAC 2006* : sepsis sévère : 1 g/ j insuffisant pour des CMI = 0,25 – 0,5 mg/L
 - *Burkhardt et al JAC 2007* : raccourcir la durée entre 2 injections
 - Effet inoculum ?

Carbapénèmes : émergence de résistance

- *Paterson J Antimicrob Chemother 2003*
 - 11% *Klebsiella pneumoniae* BLSE étaient ertapenem-R
- *Jacoby et al AAC 2004*
 - *Klebsiella pneumoniae* erta-R : déficience en porines
- *Asheroft et al Int J Antimicrob Agents 2009*
 - 21 entérobactéries ertapenem : CMI : 4 – 32 mg/L
 - 21 IMP-S (CMI=2) ; 3 souches MEM-R (CMI ≥ 8)
- *Leavitt et al, J Clin Microbiol 2009*
 - 25 / 663 (4%) *Klebsiella pneumoniae* BLSE ertapenem-R
 - Altération de la pompe OMP 35-36
 - Toutes sauf 1 étaient IMP-S ; 5 étaient MEM-R
 - Intérêt de la sensibilité ou CMI au MEM pour prédire la sensibilité de ertapenem ?

Carbapénèmes : émergence de résistance

- *E Elliott et al CID 2006*
 - 2005 : Patient 86 ans, BPCO
 - en réanimation, infection nosocomiale pulmonaire (PAVM) post op de gastrectomie
 - *Klebsiella Pneumoniae* BLSE ;
 - Ertapenem 1 g + Amikacine 1 g

MICs for extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates.

Variable	1
Date of culture	20 January 2005
Source of isolate	Sputum
MIC, $\mu\text{g/mL}$	
Ertapenem	0.5
Imipenem	0.125
Meropenem	≤ 0.06
Amikacin	32
Gentamicin	>32
Tigecycline	1

R

S cmi ≤ 1

5 jours + tard, pas d'évolution favorable

MICs for extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates.

Variable	Isolate	
	1	2
Date of culture	20 January 2005	25 January 2005
Source of isolate	Sputum	Tracheal aspirate
MIC, $\mu\text{g/mL}$		
Ertapenem	0.5	>16 R
Imipenem	0.125	1
Meropenem	≤ 0.06	8 R
Amikacin	32	16
Gentamicin	>32	>32
Tigecycline	1	1

Tienam : 500 mg / 6 h

Guérison après 14 j de Tienam seul

Variable	Isolate			
	1	2	3	4
Date of culture	20 January 2005	25 January 2005	1 February 2005	4 February 2005
Source of isolate	Sputum	Tracheal aspirate	Abdominal swab	Central venous catheter tip
MIC, $\mu\text{g/mL}$				
Ertapenem	0.5	>16	>16	0.5
Imipenem	0.125	1	0.5	0.125
Meropenem	≤ 0.06	8	4	0.06
Amikacin	32	16	16	16
Gentamicin	>32	>32	>32	>32
Tigecycline	1	1	1	1

- Analyse moléculaire : même souche
- CMI confirmées
- CTX-M1
- Défaut de porine OmpK36

- Acquisition au cours du traitement ou sélection d'une souche résistante

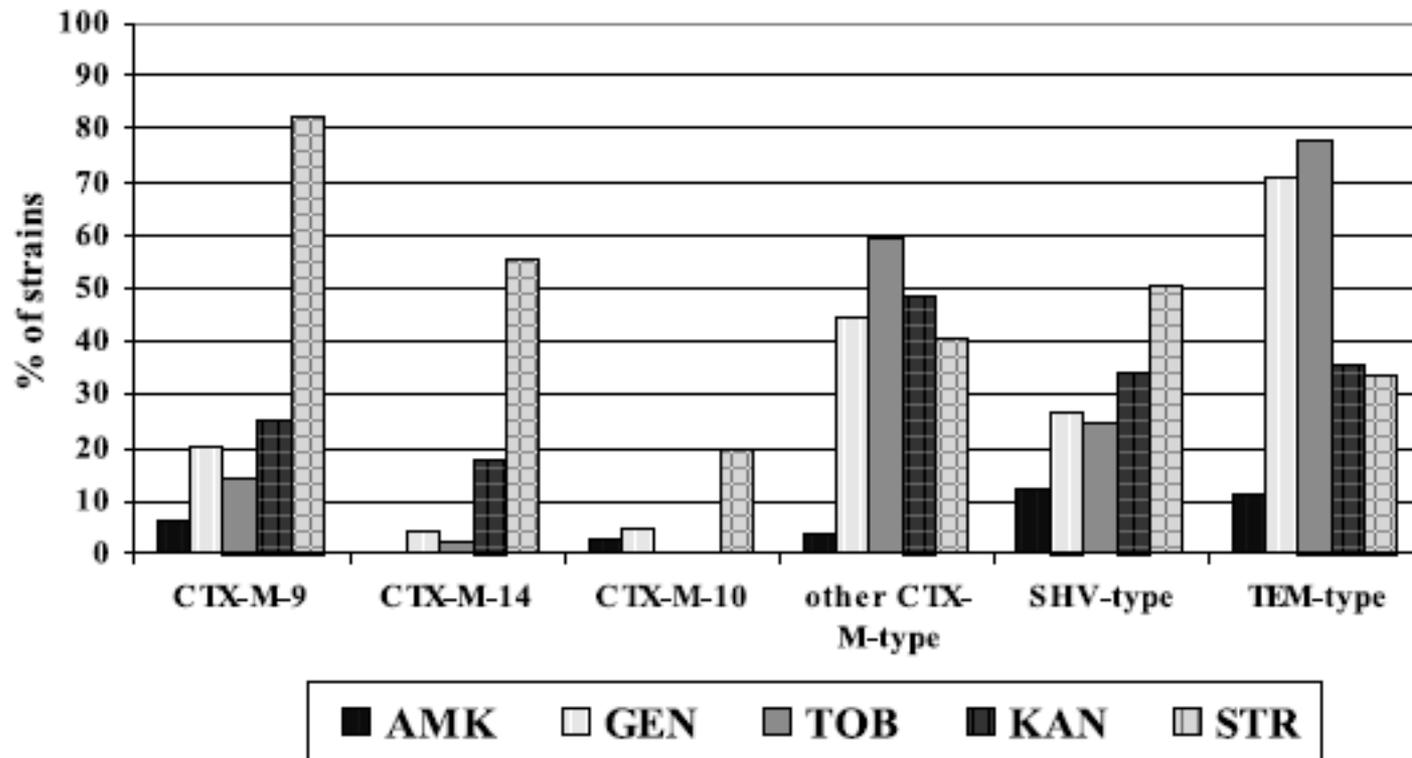
- Pression de sélection de Ertapenem ?
- La souche sensible réapparaît sous IMP après arrêt de ertapenem...

- L'impact clinique de cette résistance ?
 - Diminution de la virulence ?
- Se méfier des E BLSE MEM « moins » S ?
- Serait elle survenue sous IMP ?
 - *J Oteo et al Int J Antimicrog Agents 2008*
Ecoli IMP-R sous traitement IMP: CTX-M67 + perte de OMP F et OMP C
 - *YG Chen et al Int J Antimicrog Agents 2008*
Enterobacter *BLSE-A* 40 j de ttt IMP-MEM : déficit OMPE36
 - *W Song et al Diagn Microb Inf Dis 2009*
Klebsiella : BLSE
- Faut il augmenter la dose / j d'ertapenem ?
- Faut il alors associer un ATB d'autre classe ?

Association à un Carbapénem

- Fluoroquinolone
- Aminoside
- Fosfomycine
- Tigecycline
- Colimycine

Aminosides



Carbapenem + Aminoglycoside

- + utile que FQ
- Mathé et al 2007
- Paterson et al 1999
- Pattarachayakul et al 2003

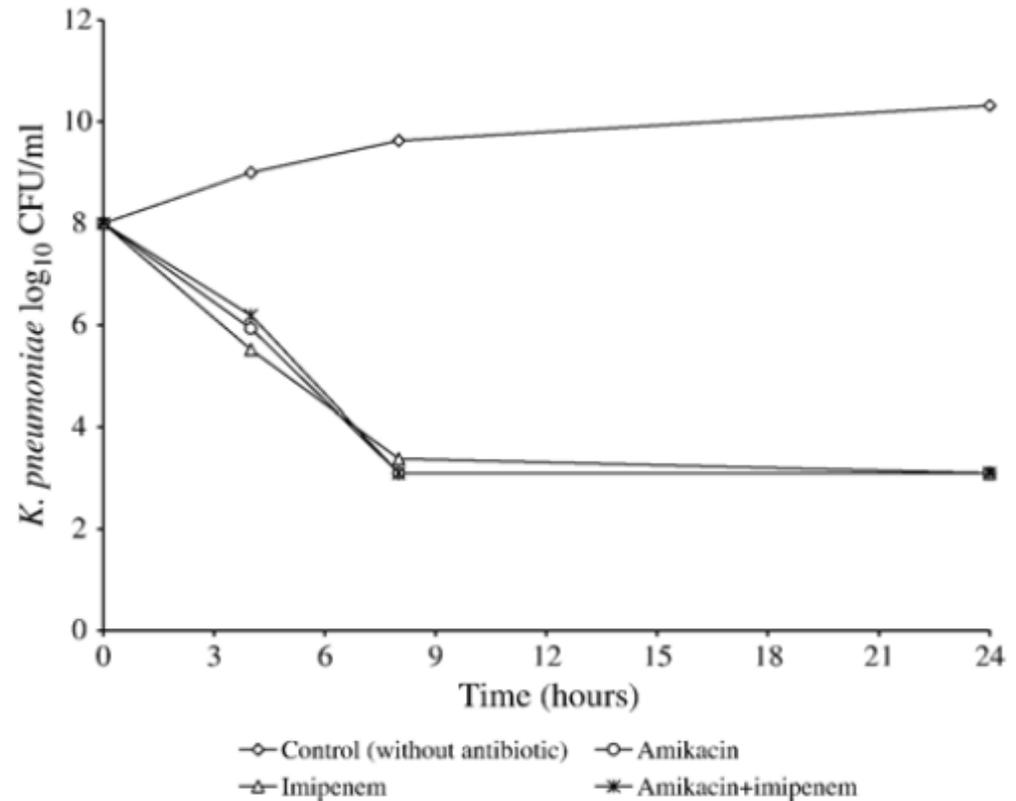


Fig. 1. Killing curves of ESBL-producing *K. pneumoniae* incubated without antibiotic (control), with amikacin (8 µg/mL), imipenem (16 µg/mL) and amikacin (8 µg/mL) plus imipenem (16 µg/mL).

Fosfomycine

- *K Soo Ko et al Diagn Microb Inf Dis 2007*
- 24 Ecoli BLSE
 - CTXM et/ou TEM, SHV
 - Sensibilité Fosfomycine 100%
 - CMI 32
 - Forte concentration urinaire

 - Moins de résistance croisée ?
 - Coûte trop cher à Ecoli ?

Fosfomycine

- 10 semaines en France ; Pb de production
- 256 cas / 179 BMR :
 - 40% *P. aeruginosa*
 - 17% SARM
 - *Ecoli* 12%
 - KES 15%
 - Alternative à la fosfo impossible : 36%
 - 22 KES dont 18 BLSE

Tigecycline (1)

- Dans certaines séries : plus de 90% de S
 - Difficile : CMI différente FDA - EUCAST (S- 70%)
 - *MI Morosini et al AAC 2006*
 - *Biedenbach et al 2001*
 - *Hoban et al 2005*

 - 4 à 25 fois + active que autres cyclines
 - Stable sur BLSE+carbapénémases
 - *Castanheira et al AAC 2008*

 - Action synergique sur Entérobactéries (IMP, Aminosides)
 - Non active sur *Proteus sp*
 - Activité moindre décrite sur *Serratia et Enterobacter sp*
 - Concentration nulle sérique...

Tigécycline (2)

- Pas d'étude spécifique
- 33 cas colligés de 10 études
 - *T Kelesidis et al JAC 2008*
 - Monothérapie 23 cas
 - 68% guérisons
 - Échec si CMI à 2 mg/L
 - Émergence de résistance sous traitement



Colimycine

- Active sur BLSE
- Pas d'étude centrée sur E-BLSE
- Plutôt réservée bactéries *non fermentants* MDR ou Toto-R
- Même problème : (dose 4 MUI à 11 MUI ?
Aérosols ? Concentration ? Rifle ?)
- Résistances connues *P. aeruginosa*
- *A réserver pour les toto-R*

Conclusion

- BLSE : empirique contexte de résistance, colonisation
- CTX-M : Difficulté d'un ttt empirique « adapté » dans le communautaire : Carbapénem si facteurs de gravité
- Ré évaluation 72ième heure ++
- Dé escalade avec CMI (indispensable)
- Carbapenem sous surveillance
- Surtout si de escalade à ertapenem
- Association empirique nécessaire AMK > FQ
faire tester Tigecycline, Fosfomycine, Colimycine
- Approche multidisciplinaire: Clinicien + Bactériologiste + Pharmacologue (dosage) + Hygiéniste