






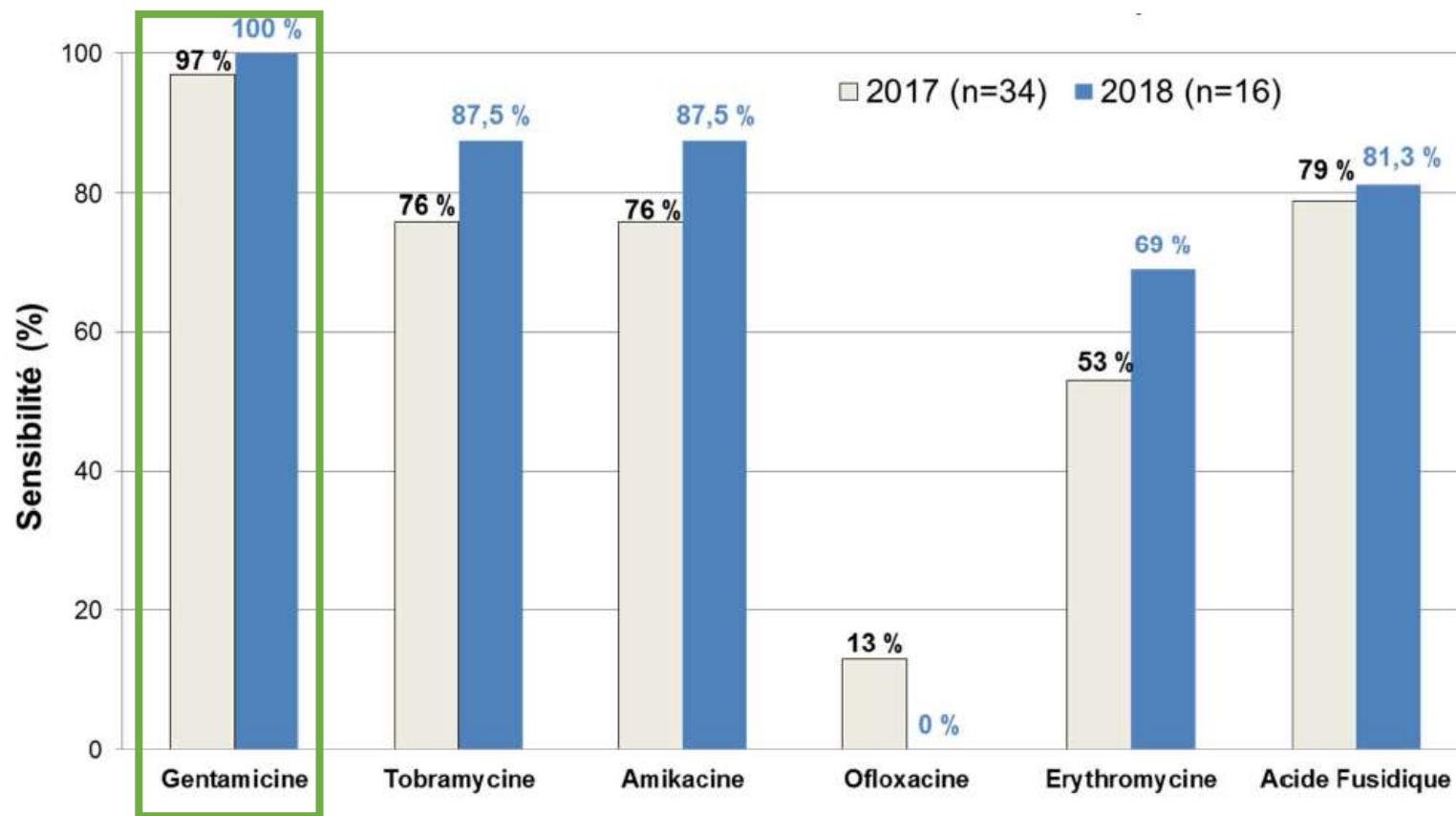
Vous prenez en charge un patient avec une bactériémie à *Staphylococcus aureus* avec détection du gène *MecA* positive (1/1 hémoc positive). Porte d'entrée : cathéter périphérique, localement, veinite non compliquée. Pas d'antécédent particulier

- 1 **daptomycine** Antibiothérapie possible ? 0% 0 
- 2 **vancomycine + gentamicine** 0% 0 
- 3 **ceftaroline** 0% 0 
- 4 **linézolide** 0% 0 
- 5 **fluoroquinolone + rifampicine** 0% 0 

Evolution de la proportion de SAMR au sein de l'espèce *Staphylococcus aureus* 2006-2018, CHRU Besançon



Evolution de la sensibilité des souches de SAMR aux antibiotiques 2014-2018, CHRU Besançon



Antibiotics for treatment of bacteremia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in adults^[1-3]

Drug	Adult dose
Antibiotics of choice	
Vancomycin	15 to 20 mg/kg/dose IV every 8 to 12 hours, not to exceed 2 g per dose
Daptomycin	6 to 10 mg/kg IV once daily*
Teicoplanin	6 to 12 mg/kg IV once daily
Alternative agents	
Ceftaroline	600 mg IV every 12 hours
Telavancin	10 mg/kg IV once daily
Linezolid	600 mg IV (or orally) twice daily

IV: intravenously.

* Standard daptomycin dosing (as approved by the US Food and Drug Administration) for treatment of bacteremia or osteomyelitis is 6 mg/kg IV once daily. Because daptomycin exhibits concentration-dependent killing, some experts recommend doses of up to 8 to 10 mg/kg IV once daily, which appear safe; further study is needed.

Cadre nosologique : bactériémie non compliquée à SAMR

	Antibiothérapie proposée	Ca va marcher ! Reco IDSA 2011 (grade A-1) Attention gros inoculum : dapto+oxa ?	
1	daptomycine		
2	vancomycine + gentamicine	0%	0 
3	ceftaroline	0%	0 
4	linézolide	0%	0 
5	fluoroquinolone + rifampicine	0%	0 

Cadre nosologique : bactériémie non compliquée à SAMR

1 daptomycine Antibiothérapie possible ? 0% 0

2 vancomycine + gentamicine

3 ceftaroline

4 linézolide

5 fluoroquinolones

Ca va marcher aussi mais toxicité et management compliqué !
Bithérapie nécessaire ? A privilégier si matériel






Vanco – infections graves à SAMR

CMI < 1 mg/L → vanco






CMI = 1 mg/L → dose de charge et dose entretien à 40 mg/kg/jour
(vancocinémie 25-30 mg/L)

CMI > 1 mg/L → alternative +++ atb & chir le cas échéant
poumon : linézolide
B^{mie}, EI : dapto ± oxa

Cadre nosologique : bactériémie non compliquée à SAMR

Antibiothérapie possible ?		0%	0 
1	daptomycine	0%	0 
2	vancomycine + gentamicine	0%	0 
3	ceftaroline	Séries rétrospectives uniquement Ttt prolongé associé à neutropénie	
4	linézolide	0%	0 
5	fluoroquinolone + rifampicine	0%	0 






Cadre nosologique : bactériémie non compliquée à SAMR

	Antibiothérapie possible ?	0%	0 
1	daptomycine	0%	0 
2	vancomycine + gentamicine	0%	0 
3	ceftaroline	0%	0 
4	linézolide	Manque de données ! LRSA !	
5	fluoroquinolone + rifampicine	0%	0 

Cadre nosologique : bactériémie non compliquée à SAMR

	Antibiothérapie possible ?	0%	0
1	daptomycine	0%	0
2	vancomycine + gentamicine	0%	0
3	ceftaroline	0%	0
4	linézolide	0%	0
5	fluoroquinolone + rifampicine		non !






Infection urinaire sur SAD à *Enterococcus faecalis* de haut niveau de résistance à la gentamicine chez un homme.
Antibiothérapie possible ?

- | | | | |
|---|---------------|----|---|
| 1 | amoxicilline | 0% | 0  |
| 2 | vancomycine | 0% | 0  |
| 3 | fosfomycine | 0% | 0  |
| 4 | lévofloxacine | 0% | 0  |
| 5 | linézolid | 0% | 0  |

Cadre nosologique : IUM à *E. faecalis* HNR gentamicine

→ Infection non grave, monothérapie possible + changement de SAD






Infection urinaire sur SAD à *Enterococcus faecalis* de haut niveau de résistance à la gentamicine chez un homme.
Antibiothérapie possible ?

1	amoxicilline	oui !	0%	0 
2	vancomycine		0%	0 
3	fosfomycine		0%	0 
4	lévofloxacine		0%	0 
5	linézolid		0%	0 

Cadre nosologique : IUM à *E. faecalis* HNR gentamicine

→ Infection non grave, monothérapie possible + changement de SAD






Infection urinaire sur SAD à *Enterococcus faecalis* de haut niveau de résistance à la gentamicine chez un homme.
Antibiothérapie possible ?

1	amoxicilline	0%	0 
2	vancomycine	Oui si allergie péni	0% 0 
3	fosfomycine	0%	0 
4	lévofloxacine	0%	0 
5	linézolid	0%	0 

Cadre nosologique : IUM à *E. faecalis* HNR gentamicine

→ Infection non grave, monothérapie possible + changement de SAD






Infection urinaire sur SAD à *Enterococcus faecalis* de haut niveau de résistance à la gentamicine chez un homme.
Antibiothérapie possible ?

1	amoxicilline		0%	0	
2	vancomycine		0%	0	
3	fosfomycine	Diffusion tissulaire ?? Elimination urinaire rapide , pas de liaison aux protéines	0%	0	
4	lévofloxacine	Méta-analyse 2017 : des arguments cliniques pour penser que cet antibiotique pourrait être utile	0%	0	
5	linézolid		0%	0	

Cadre nosologique : IUM à *E. faecalis* HNR gentamicine

→ Infection non grave, monothérapie possible + changement de SAD

Infection urinaire sur SAD à *Enterococcus faecalis* de haut niveau de résistance à la gentamicine chez un homme.
Antibiothérapie possible ?






1	amoxicilline	0%	0 
2	vancomycine	0%	0 
3	fosfomycine	0%	0 
4	lévofloxacine	0%	0 
5	linézolid	0%	0 

Peu de données cliniques toutefois
Attention CMI proche des concentrations tissulaires dans la prostate
Oui, cf étude espagno-italienne dans EI






Cadre nosologique : IUM à *E. faecalis* HNR gentamicine

→ Infection non grave, monothérapie possible + changement de SAD

Infection urinaire sur SAD à *Enterococcus faecalis* de haut niveau de résistance à la gentamicine chez un homme.
Antibiothérapie possible ?






1	amoxicilline	0%	0 
2	vancomycine	0%	0 
3	fosfomycine	0%	0 
4	lévofloxacine	0%	0 
5	linézolid	Oui ? Peu de données cliniques	0% 0 

Bactériémie non compliquée à E faecium résistant à l'amoxicilline Antibiothérapie ?

- | | | | |
|---|--|----|---|
| 1 | amoxicilline + ceftriaxone | 0% | 0  |
| 2 | vancomycine + gentamycine si bas niveau de résistance à la gentamicine | 0% | 0  |
| 3 | daptomycine forte dose (10 -12 mg/J) si haut niveau de résistance à la gentamicine | 0% | 0  |
| 4 | amoxicilline + gentamicine si bas niveau de résistance à la gentamicine | 0% | 0  |
| 5 | linézolide | 0% | 0  |

Cadre nosologique : B^{mie} non compliquée à *E. faecium* amox-R

Bactériémie non compliquée à *E. faecium* résistant à l'amoxicilline
Antibiothérapie ?

1	amoxicilline + ceftriaxone	non !	0%	0 
2	vancomycine + gentamycine si bas niveau de résistance à la gentamicine	oui !	0%	0 
3	daptomycine forte dose (10 -12 mg/J) si haut niveau de résistance à la gentamicine	oui !	0%	0 
4	amoxicilline + gentamicine si bas niveau de résistance à la gentamicine	non !	0%	0 
5	linézolide	Données ?	0%	0 

Si on tente une synthèse ... malgré le peu de données dans la littérature !

	Amox-R (<i>E. faecium</i>)	Amox-S HNR genta	VRE (<i>E. faecium</i>)
uUTI	FQ Fosfo Linézo Nitrofurantoine	FQ Fosfo Linézo Nitrofurantoine	Linézolide
Bmie	Daptomycine forte poso Tigécycline Vancomycine + genta	Amoxicilline+ceftriaxone (<i>E. faecalis</i>) Vancomicine ± genta	Daptomycine Linézolide

Les atb sont listés par ordre alphabétique. Le niveau de preuve est faible !







Sensibilité *in vitro* des bactéries à Gram + isolées aux EU et en Europe (2009-2013)

Organism	Drug	Range (mg/L)	MIC ₅₀ (mg/L)	MIC ₉₀ (mg/L)	CLSI		
					%S	%I	%R
<i>Enterococcus faecium</i> (n = 372)	Tedizolid	0.03 to 4	0.25	0.5	–	–	–
	Linezolid	0.12 to 32	2	2	99.2	0.0	0.8
	Ampicillin	≤0.12 to >16	>16	>16	16.7	0.0	83.3
	Daptomycin	≤0.06 to >4	2	4	97.0	0.0	3.0
	Levofloxacin	0.25 to >32	>32	>32	14.2	1.9	83.9
	Tigecycline	≤0.008 to 1	0.06	0.12	98.1	0.0	1.9
	Vancomycin	≤0.25 to >32	>16	>32	45.2	0.5	54.3

Pas de résistance chez *E. faecalis*

QUIZZ BGN

Suspicion de PNA non grave à BLSE chez une patiente de 65 ans. Elle est diabétique, et hypertendue.
Antibiothérapie probabiliste possible ?

- 1 céfotaxime + amikacine 0% 0 
- 2 témocilline 0% 0 
- 3 pipéracilline-tazobactam 0% 0 
- 4 ceftazidime-avibactam 0% 0 
- 5 méropénème 0% 0 
- 6 ertapénème 0% 0 

Cadre nosologique

PNA non grave sans facteur de risque de complication

Suspicion de EBLSE

Cadre nosologique

PNA non grave sans facteur de risque de complication

Suspicion de EBLSE



= résistance à l'ensemble des BL à l'exception des céphamycines (céfoxitine) et des carbapénèmes

Recommandations

Practice guidelines for the management of adult community-acquired urinary tract infections

Recommandations pour la prise en charge des infections urinaires communautaires de l'adulte

F. Caron^a, T. Galperine^b, C. Flateau^c, R. Azria^d, S. Bonacorsi^e, F. Bruyère^f, G. Cariou^g,
E. Clouqueur^h, R. Cohenⁱ, T. Doco-Lecompte^j, E. Elefant^k, K. Faure^l, R. Gauzit^m, G. Gavazziⁿ,
L. Lemaitre^o, J. Raymond^p, E. Senneville^q, A. Sotto^r, D. Subtil^s, C. Trivalle^t, A. Merens^u,
M. Etienne^{a,*}

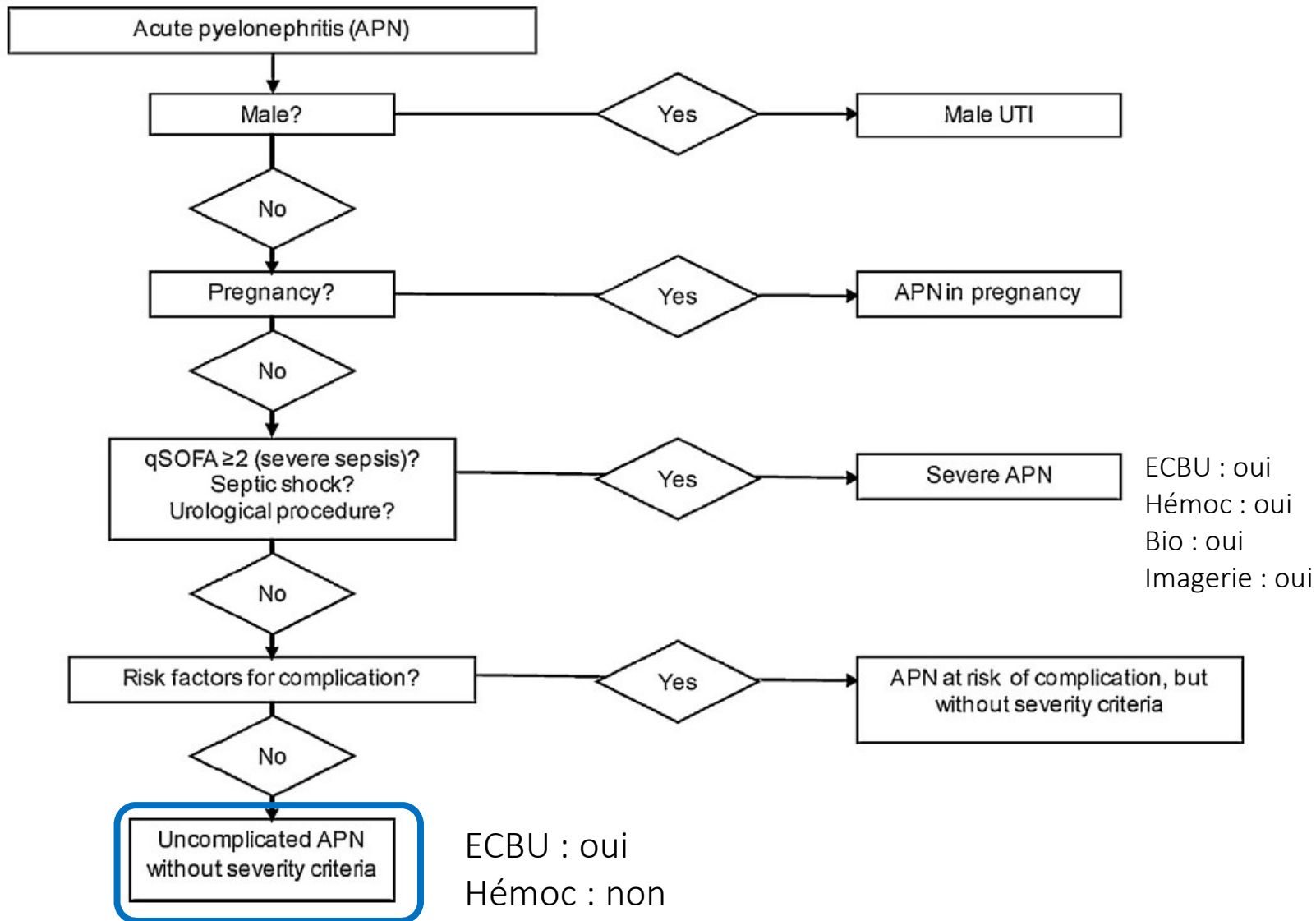
Severity criteria must then be investigated in patients presenting with UTI and systemic signs and symptoms (other than cystitis):

- severity of sepsis: severe sepsis (Quick SOFA ≥ 2), septic shock [4];
- or urological procedure required (surgical or interventional, other than urinary catheterization), with a risk to exacerbate the sepsis during the procedure.



When severity criteria are observed, the risk of UTI caused by an extended-spectrum β -lactamase Enterobacteriaceae (ESBL-E) should be investigated because of the associated substantial impact on the empirical antibiotic treatment choice.

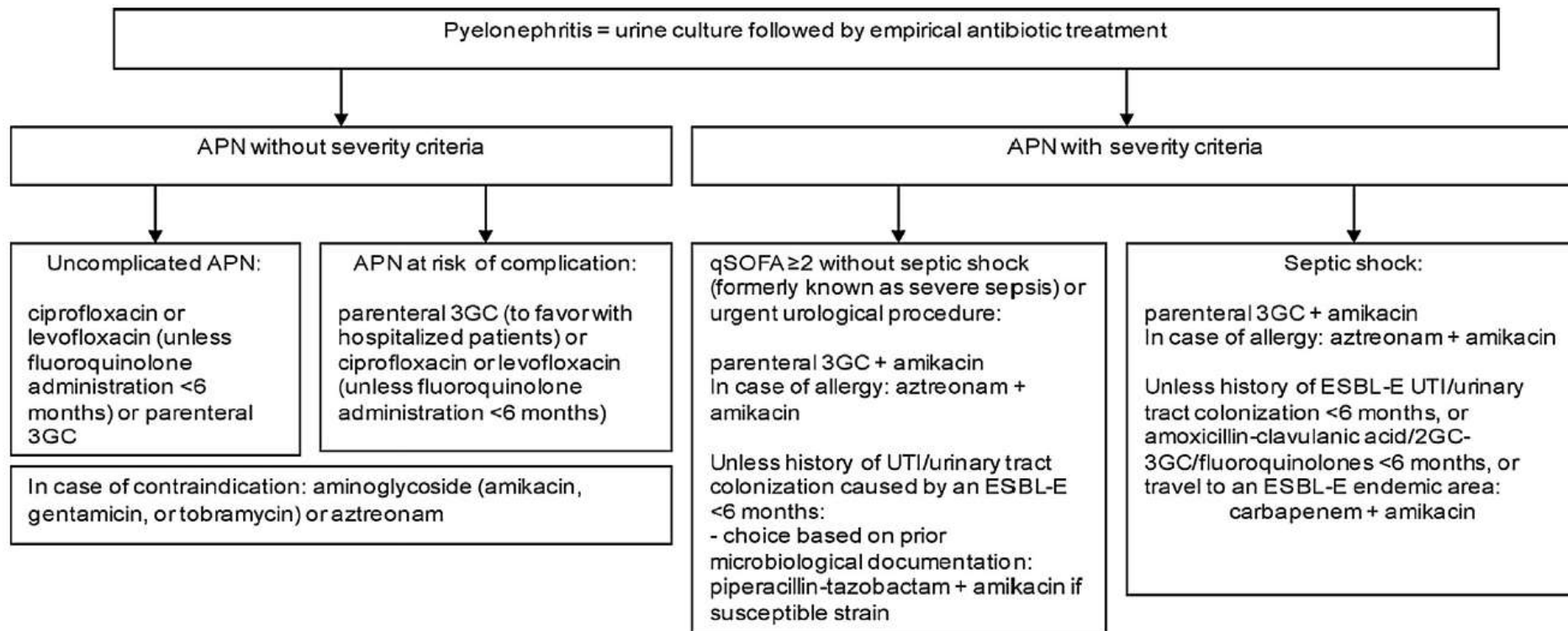
- Portage urinaire connu dans les 6 mois précédents
- Abpie par amox-ac clav ou FQ ou C2G/C3G orales dans les 6 mois précédents
- Voyage en zone d'endémie BLSE



ECBU : oui
 Hémoc : oui
 Bio : oui
 Imagerie : oui

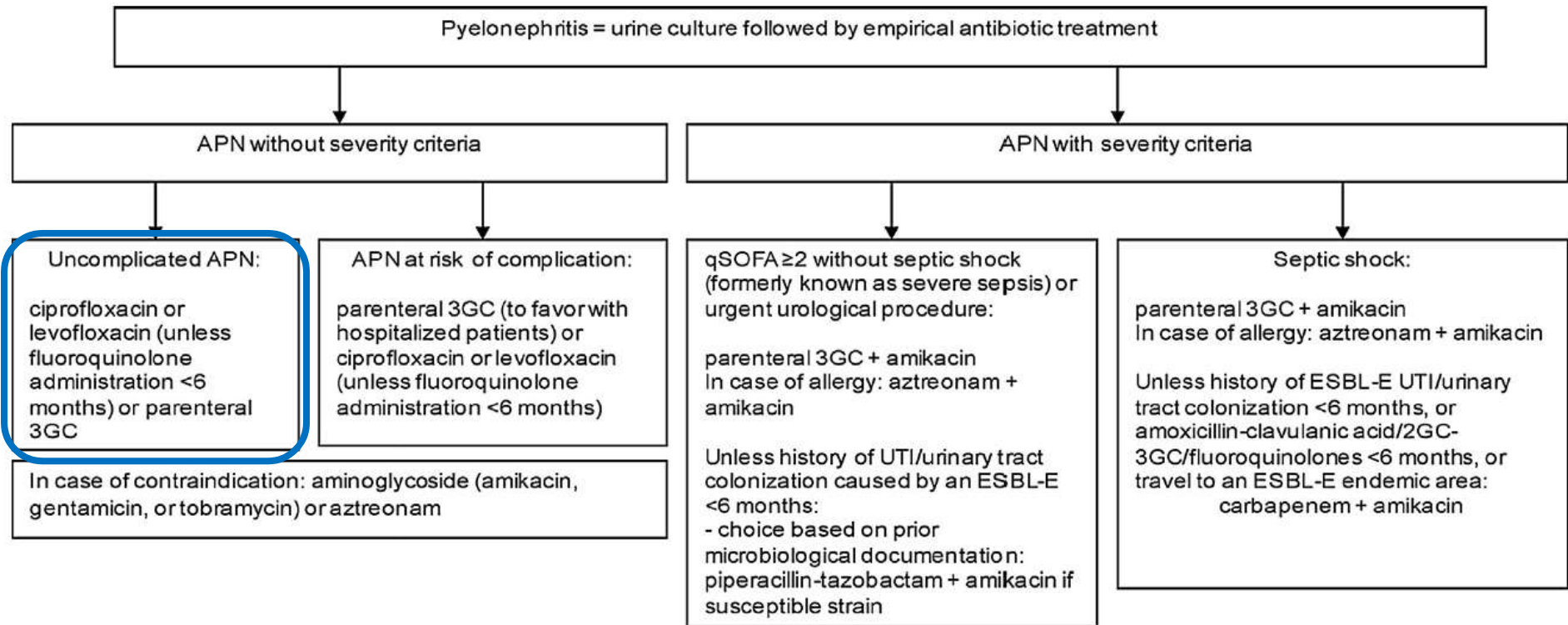
ECBU : oui
 Hémoc : non
 Bio : non ? (DNID)
 Imagerie ?

- Non si 1^{er} épisode
- Oui si hyperalgique ou mauvaise évaluation à la ré-évaluation



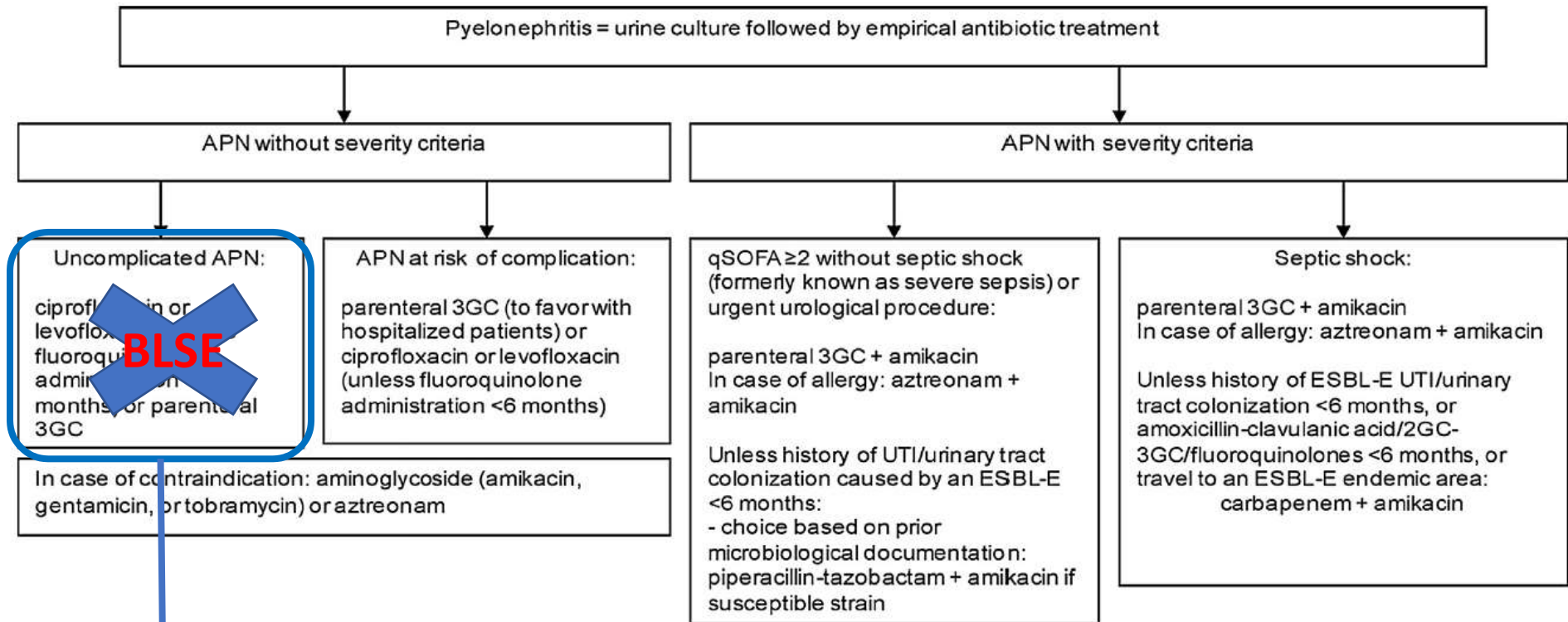
Parenteral 3GC = cefotaxime or ceftriaxone
 carbapenem = imipenem or meropenem (ertapenem only for treatment switch)
 ESBL-E = extended-spectrum β -lactamase Enterobacteriaceae

Fig. 6. Empirical treatment of pyelonephritis (APN).



Parenteral 3GC = cefotaxime or ceftriaxone
 carbapenem = imipenem or meropenem (ertapenem only for treatment switch)
 ESBL-E = extended-spectrum β -lactamase Enterobacteriaceae

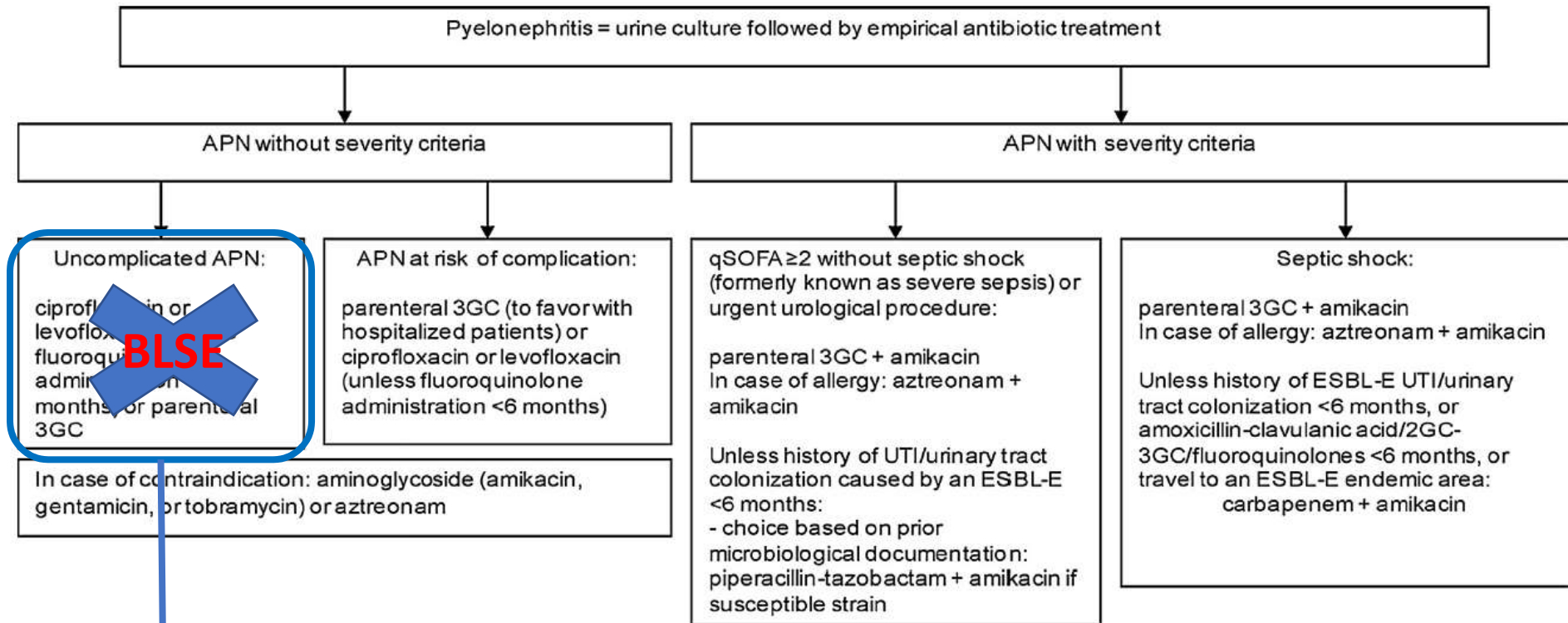
Fig. 6. Empirical treatment of pyelonephritis (APN).



Parenteral 3GC = cefotaxime or ceftriaxone
 carbapenem = imipenem or meropenem (ertapenem only for treatment switch)
 ESBL-E = extended-spectrum β -lactamase Enterobacteriaceae

Fig. 6. Empirical treatment of pyelonephritis (APN).

E coli ++++
 K pneumoniae

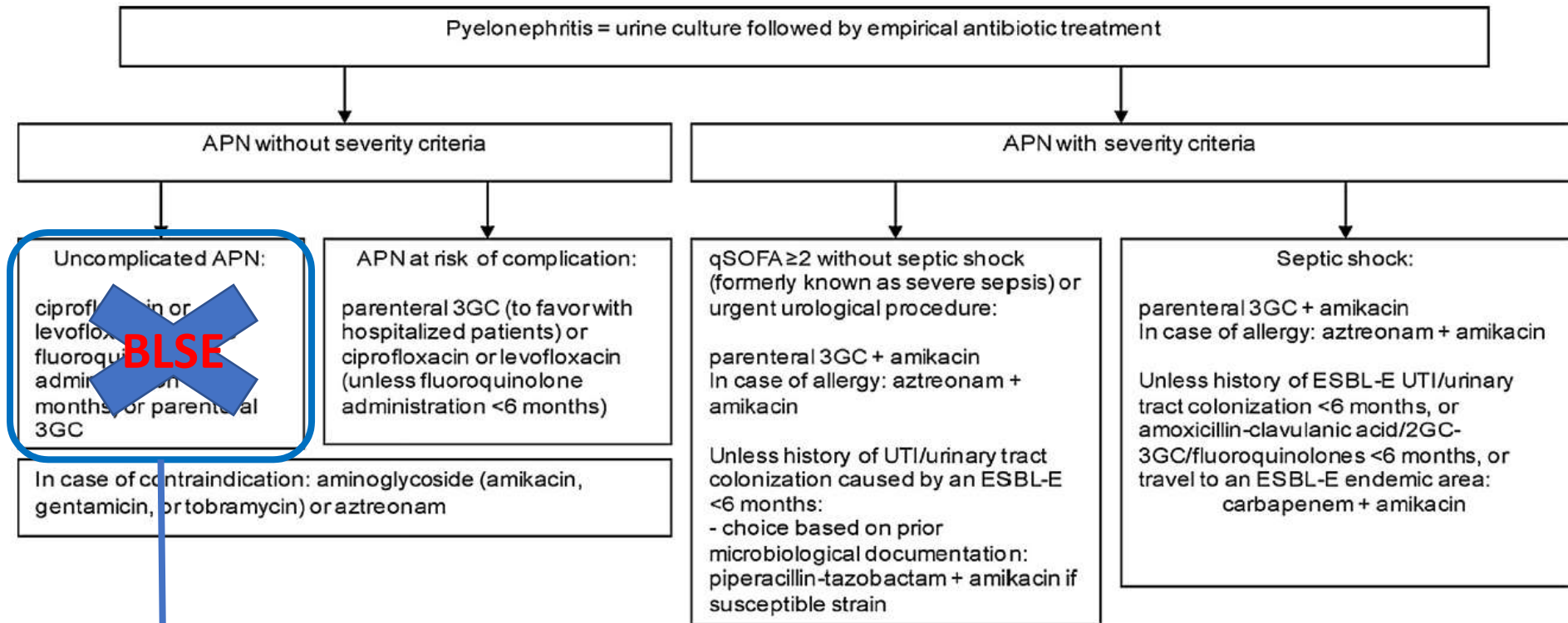


Parenteral 3GC = cefotaxime or ceftriaxone
 carbapenem = imipenem or meropenem (ertapenem only for treatment switch)
 ESBL-E = extended-spectrum β -lactamase Enterobacteriaceae

Fig. 6. Empirical treatment of pyelonephritis (APN).

E coli ++++
 K pneumoniae

- Choix possibles :
- Carbapénème ± AG ?
 - Pipé-tazo ± AG ?
 - C3G IV ± AG ?
 - Témocilline ± AG
 - Caz-avi ± AG ?



Parenteral 3GC = cefotaxime or ceftriaxone
 carbapenem = imipenem or meropenem (ertapenem only for treatment switch)
 ESBL-E = extended-spectrum β -lactamase Enterobacteriaceae

Fig. 6. Empirical treatment of pyelonephritis (APN).

E coli ++++
 K pneumoniae

- Choix possibles :
- Carbapénème ± AG ?
 - Pipé-tazo ± AG ?
 - C3G IV ± AG ?
 - Témocilline ± AG
 - Caz-avi ± AG ?

Probabilité que ces 2 bactéries
 BLSE soient sensibles à ces
 antibiotiques ?

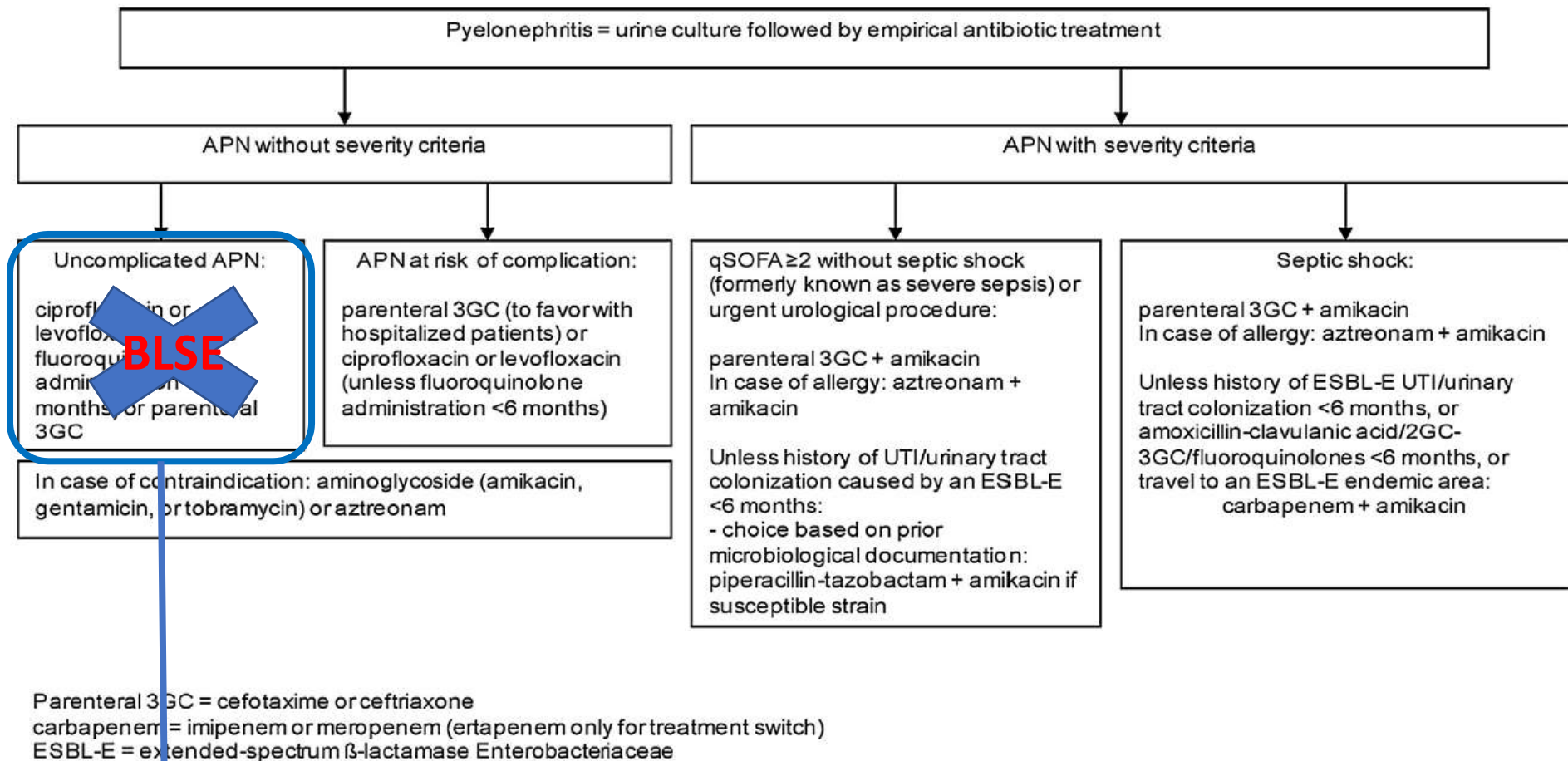


Fig. 6. Empirical treatment of pyelonephritis (APN).

E coli ++++
K pneumoniae

- Choix possibles :
- Carbapénème ± AG ?
 - Pipé-tazo ± AG ?
 - C3G IV ± AG ?
 - Témocilline ± AG
 - Caz-avi ± AG ?

Probabilité que ces 2 bactéries
BLSE soient sensibles à ces
antibiotiques ?



Données épidémiologiques ?
Données d'efficacité clinique ?

Données épidémiologiques de la résistance bactérienne pour les 2 principales espèces impliquées dans les IU en France

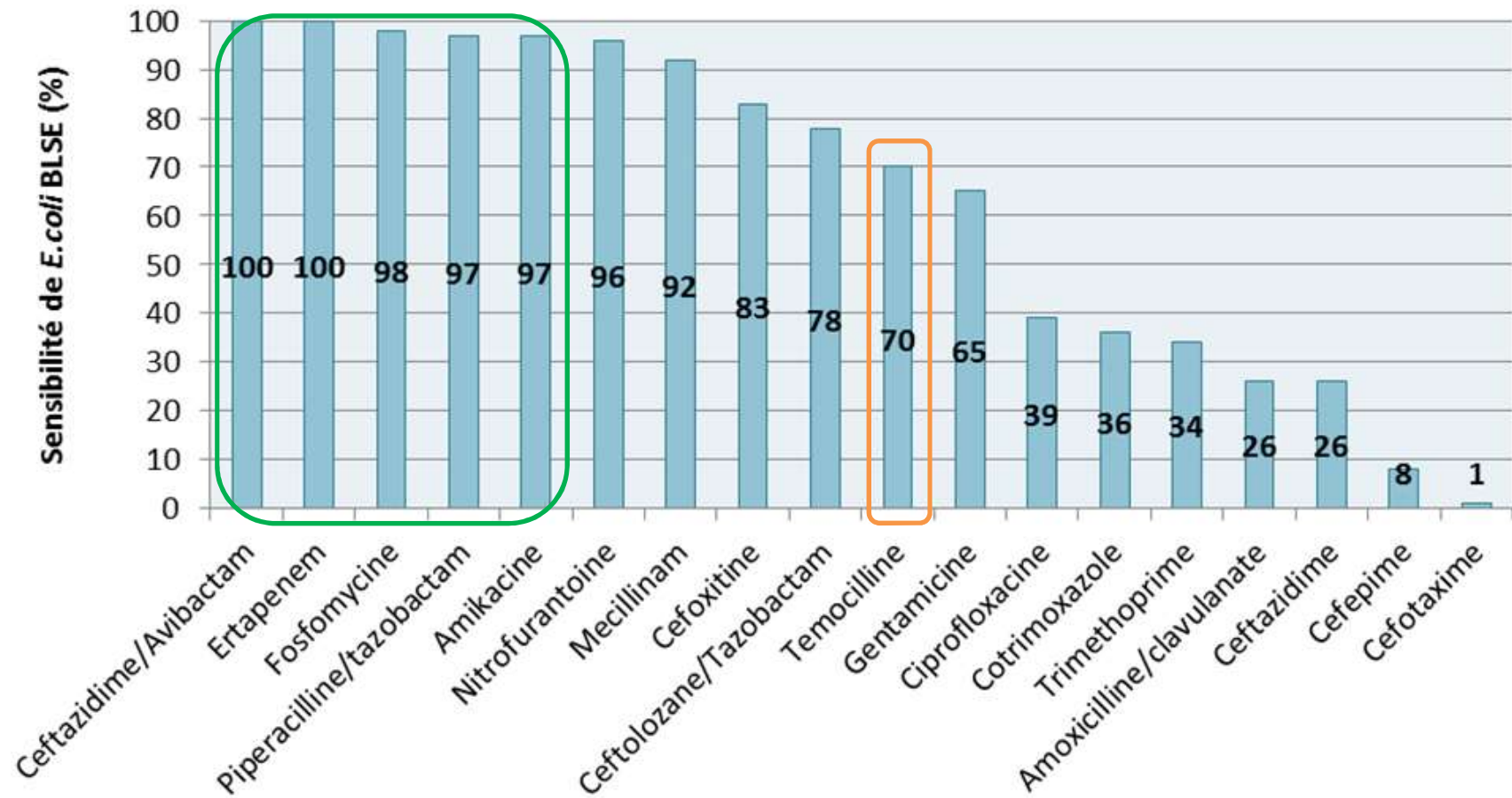
Les contraintes

Treatment

must therefore cover many potential causative agents according to an antibiotic resistance risk level adapted to the clinical criteria:

- $\leq 20\%$ risk for uncomplicated cystitis (approximately 50% of spontaneous cures and very low risk of progression to APN) [11,12];
- $\leq 10\%$ risk for APN, male UTI, cystitis in pregnancy, and other cystitis presentations at risk of complication.

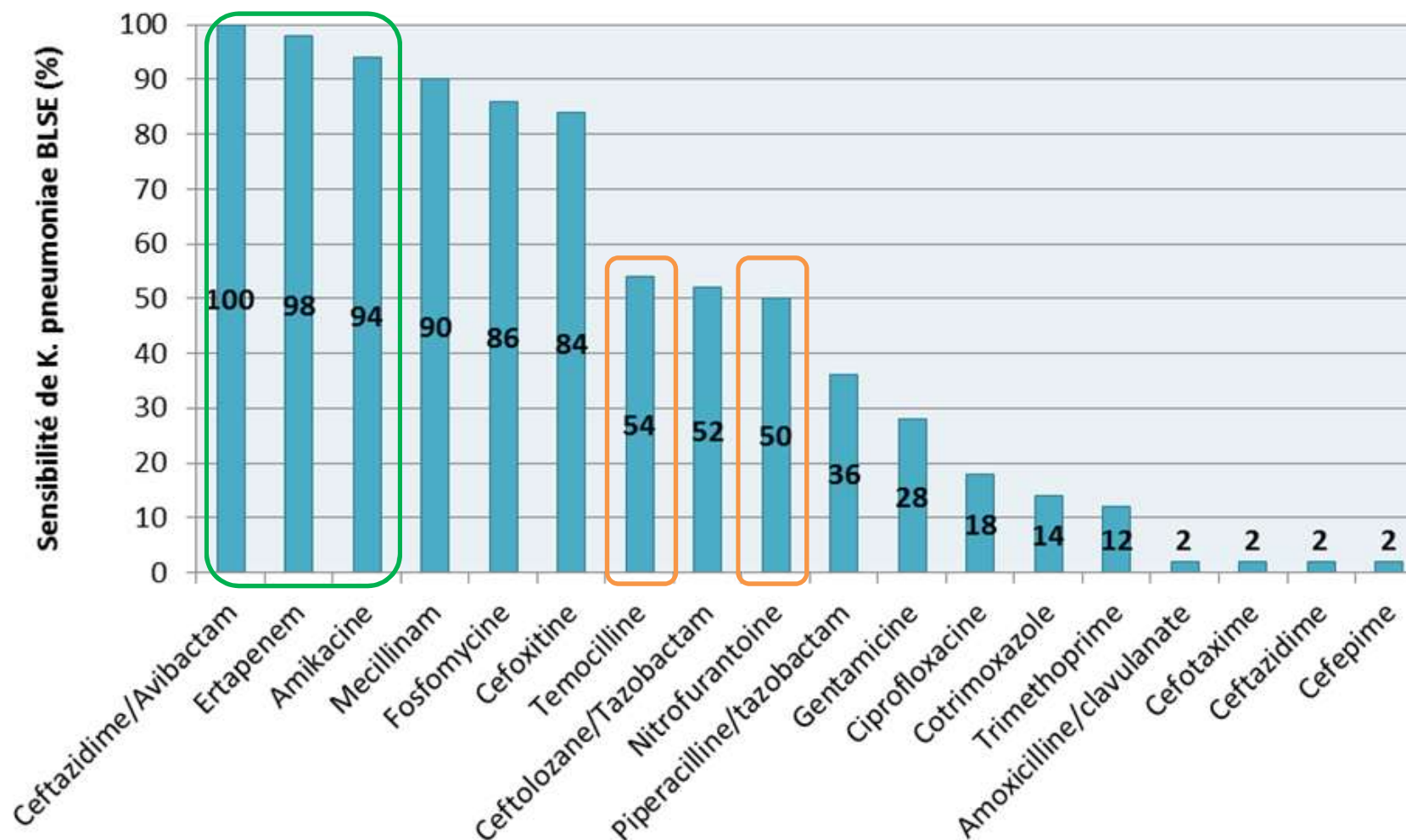
Atb et *Escherichia coli* BLSE - CHRUB



Sensibilité (%) des *E coli* BLSE vis-à-vis de différents antibiotiques (n=100)

hémoc + ECBU - 2016-2017

FOCUS – Atb et *Klebsiella pneumoniae* BLSE - CHRUB



Sensibilité (%) des **KP** BLSE vis-à-vis de différents antibiotiques (n=50)
Hémoc +ECBU - 2016-2017 -

Données d'efficacité clinique des nouveaux antibiotiques en traitement probabiliste des infections à EBLSE – CEFTAZIDIME-AVIBACTAM

Spectre ?

Diffusion au
site
infectieux ?

Données
cliniques en
probabiliste ?

Impact
microbiote ?

Données d'efficacité clinique des nouveaux antibiotiques en traitement probabiliste des infections à EBLSE – CEFTAZIDIME-AVIBACTAM

Spectre
Avibactam

Activité sur BLSE (plus constamment que PTZ), AmpC et de façon variable sur certaines carbapénémases : KPC et oxa-48



Réponse *in vitro* à la problématique épidémiologique (BLSE)

Quid de l'émergence de la résistance ?
chez EPC (KP) dans ttt bactériémie, UTI

Spectre Avibactam

	Classe A	Classe B	Classe C	Classe D	
	Sérine β-lactamases	Metallo-β-lactamases	Céphalosporinases	Oxacillinases	
Chromosomiques					
	Pénicillinases (<i>C. koseri</i> , <i>Klebsiella</i>)			AmpC non inductible (<i>E. coli</i>)	
				AmpC inductible	
				AmpC dérégulée	
Plasmidiques	TEM, SHV			AmpC plasmidique	OXA spectre étroit
	BLSE TEM, SHV, CTX-M				BLSE de type OXA
	Carbapénémases KPC		Carbapénémases VIP, IMP, NDM-1		Carbapénémases Ex. OXA-48

CEFTOLOZANE-TAZOBACTAM



	Classe A	Classe B	Classe C	Classe D
	Sérine β -lactamases	Metallo- β -lactamases	Céphalosporinases	Oxacillinases
Chromosomiques				
	Pénicillinases (<i>C. koseri</i> , <i>Klebsiella</i>)		AmpC non inductible (<i>E. coli</i>)	
			AmpC inductible	
			AmpC déréprimée	
Plasmidiques	TEM, SHV		AmpC plasmidique	OXA spectre étroit
	BLSE TEM, SHV, CTX-M			BLSE de type OXA
	Carbapénémases KPC	Carbapénémases VIP, IMP, NDM-1		Carbapénémases Ex. OXA-48

Données d'efficacité clinique des nouveaux antibiotiques en traitement probabiliste des infections à EBLSE – CEFTAZIDIME-AVIBACTAM

Diffusion au
site
infectieux ?

Données de pharmacocinétique : oui (pas de données dans le SNC)

Données d'efficacité clinique des nouveaux antibiotiques en traitement probabiliste des infections à EBLSE – CEFTAZIDIME-AVIBACTAM

Données cliniques en probabiliste ?

AMM : infection **documentées**

Des études observationnelles, infections documentées à EPC (caz-avi vs.comparateurs)

Plusieurs essais randomisés multicentriques de non-infériorité (vs dori dans cUTI/PNA ; vs méro dans infections intra-abdo) chez l'adulte où sont regroupées suspicion et confirmation microbiologique et où les espèces majoritaires sont des entérobactéries du gr 1 et 2

Données d'efficacité clinique des nouveaux antibiotiques en traitement probabiliste des infections à EBLSE – CEFTAZIDIME-AVIBACTAM

Données cliniques en probabiliste ?

AMM : infection **documentées**

Des études observationnelles, infections documentées à EPC (caz-avi vs.comparateurs)

Essai RECAPTURE caz-avi vs dori – cUTI – essai de non-infériorité randomisé multicentrique en double aveugle dans les cUTI/PNA suspectées ou prouvées

Critère de jugement (EMA) : pp de patients avec réponse microbiologique à test-of-cure ITT (marge de non-infériorité à 12,5%).

Résultats : 1033 patients, non-infériorité démontrée
mais

Table 1. Baseline Patient Characteristics (Microbiological Modified Intent-to-Treat Population)

Characteristic	Ceftazidime- Avibactam (n = 393)	Doripenem (n = 417)
Age, y, mean (SD)	51.4 (20.2)	53.3 (18.6)
Male	121 (30.8)	124 (29.7)
Race		
White	321 (81.7)	351 (84.2)
Black or African American	1 (0.3)	4 (1.0)
Asian	35 (8.9)	28 (6.7)
American Indian or Alaska Native	1 (0.3)	3 (0.7)
Other	35 (8.9)	31 (7.4)
Body mass index, kg/m ² , mean (SD)	26.2 (5.9)	26.3 (5.6)
Diagnosis		
cUTI without pyelonephritis	106 (27.0)	121 (29.0)
Pyelonephritis	287 (73.0)	296 (71.0)
With ≥ 1 complicating factor	41 (10.4)	39 (9.4)
Meeting symptom criteria for cUTI	33 (8.4)	31 (7.4)
Bacteremia	38 (9.7)	33 (7.9)
Fever	157 (39.9)	150 (36.0)

Table 1. Baseline Patient Characteristics (Microbiological Modified Intent-to-Treat Population)

Characteristic	Ceftazidime- Avibactam (n = 393)	Doripenem (n = 417)
Baseline pathogen in urine ^b		
Enterobacteriaceae	376 (95.7)	396 (95.0)
<i>Escherichia coli</i>	292 (74.3)	306 (73.4)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	44 (11.2)	56 (13.4)
<i>Proteus mirabilis</i>	17 (4.3)	13 (3.1)
<i>Enterobacter cloacae</i>	11 (2.8)	13 (3.1)
ESBL-positive Enterobacteriaceae	73 (18.6)	82 (19.7)
Other gram-negative bacteria	18 (4.6)	21 (5.0)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	18 (4.6)	20 (4.8)
Prior systemic antibiotic use	28 (7.1)	27 (6.5)

Données d'efficacité clinique des nouveaux antibiotiques en traitement probabiliste des infections à EBLSE – CEFTAZIDIME-AVIBACTAM

Impact
microbiote ?

Toujours difficile à évaluer !



International Journal of
Antimicrobial Agents
Volume 46, Issue 1, July 2015, Pages 60-65



Ecological effect of
ceftazidime/avibactam on the normal
human intestinal microbiota

Chez 12 volontaires

Effet négatif sur la flore anaérobie

Détection de souches de CD toxines +

Données d'efficacité clinique des nouveaux antibiotiques en traitement probabiliste des infections à EBLSE – CEFTAZIDIME-AVIBACTAM

Donc ?

Epidémiologie des IU à BLSE/EPC en France n'oblige pas à la prescription d'un atb actif sur BLSE/EPC en probabiliste de façon systématique.

Réflexion pour les patients à haut risque de BLSE/EPC + comorbidités + gravité ?

Pas beaucoup de données, celles que l'on a concerne surtout les UTI en documentée

Attention, pas de spectre anti-ana

QUIZZ BGN

Suspicion de PNA non grave à BLSE chez une patiente de 65 ans. Elle est diabétique, et hypertendue.
Antibiothérapie probabiliste possible ?

- 1 céfotaxime + amikacine **Oui ? Absence de critère de gravité, srv clinique** 0% 0
- 2 témocilline **Non, en probabiliste** 0% 0
- 3 pipéracilline-tazobactam **En monothérapie ? Pb de la résistance chez KP** 0% 0
- 4 ceftazidime-avibactam **En probabiliste ? On serait tenté mais peu de données** 0% 0
- 5 méropénème **Sur de gagner !** 0% 0
- 6 ertapénème **Est-ce bien nécessaire ?** 0% 0

QUIZZ BGN

Suspicion de cystite gravidique chez une femme enceinte (22 SA).
ATCD d'IU, type PNA non grave, il y a 5 mois à E coli BLSE.
Antibiothérapie ? ECBU prélevé.

oui, et je prescris amoxicilline-acide clavulanique si la souche était sensible lors de la PNA

oui, et je prescris ertapénème en attendant les résultats antibiogramme ECBU

non, j'attends les résultats ECBU

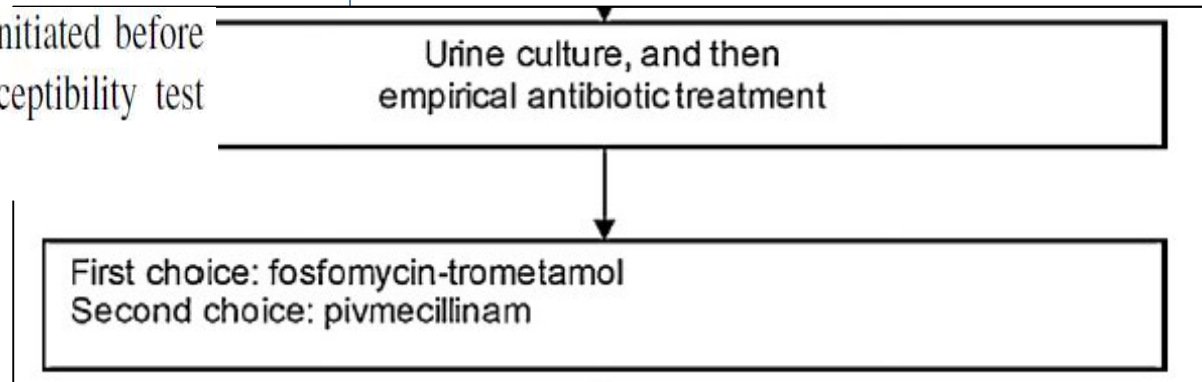
oui, et je prescris fosfomycine-trometamol DU et je valide a posteriori ce choix avec les résultats ECBU

oui, et je prescris pivmécillinam avec adaptation aux résultats antibiogramme ECBU

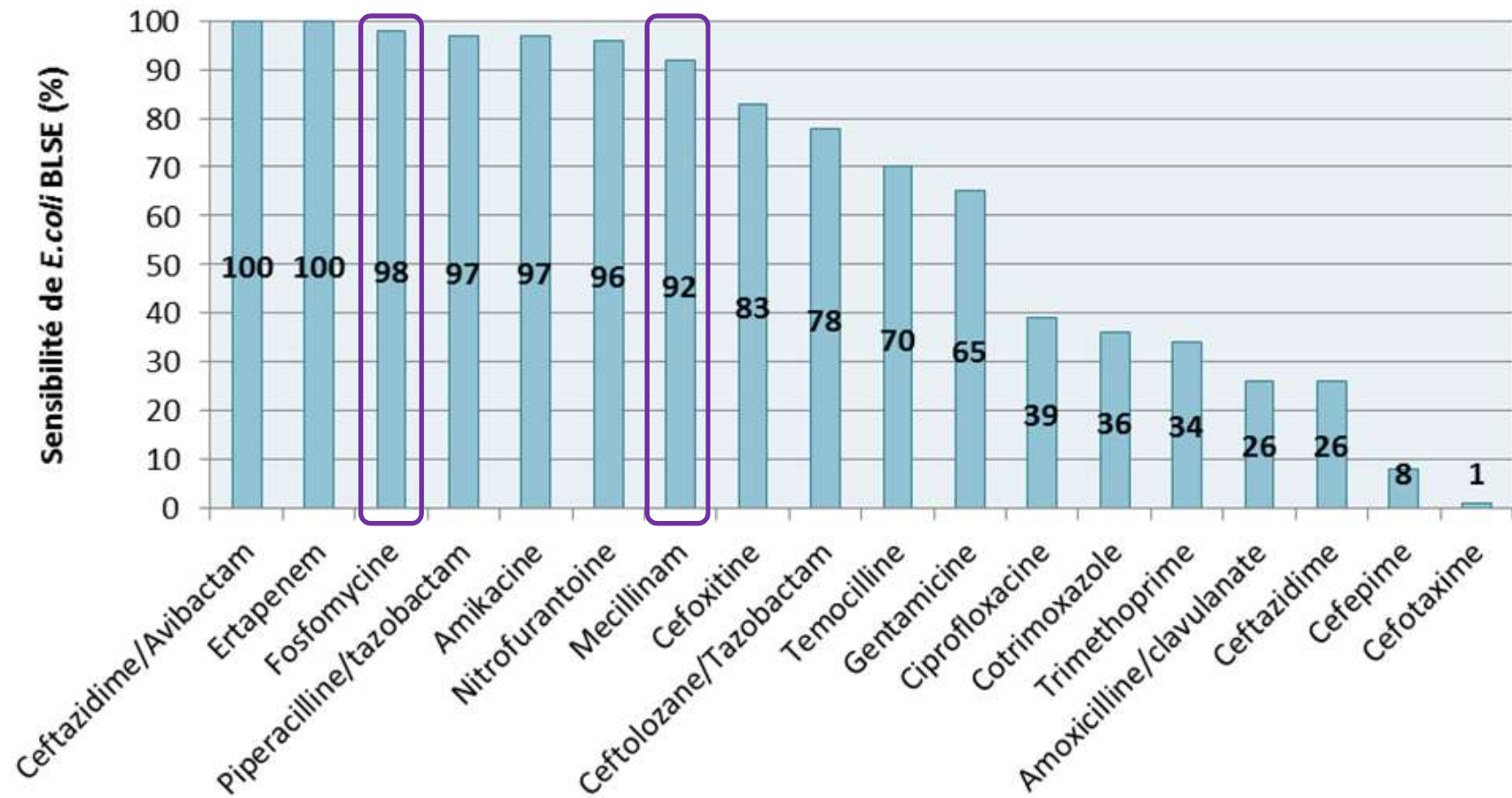
oui, et je prescris nitrofurantoïne

Cadre nosologique : cystite gravidique « à risque de *E. coli* BLSE »

An empirical antibiotic treatment must be initiated before receiving the results of the antimicrobial susceptibility test because of the progression risk to APN.



Atb et *Escherichia coli* BLSE - CHRUB

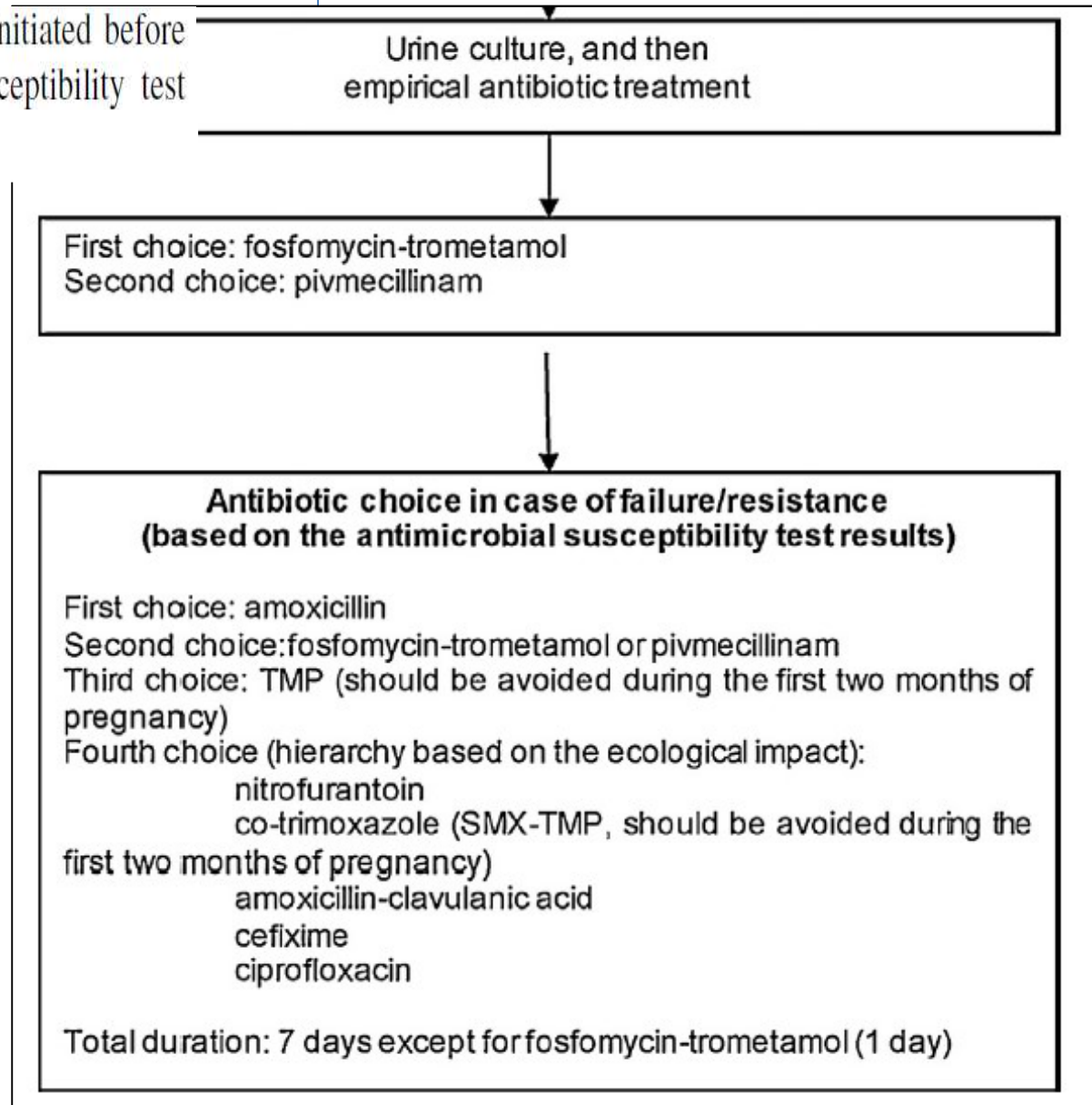


Sensibilité (%) des *E coli* BLSE vis-à-vis de différents antibiotiques (n=100)

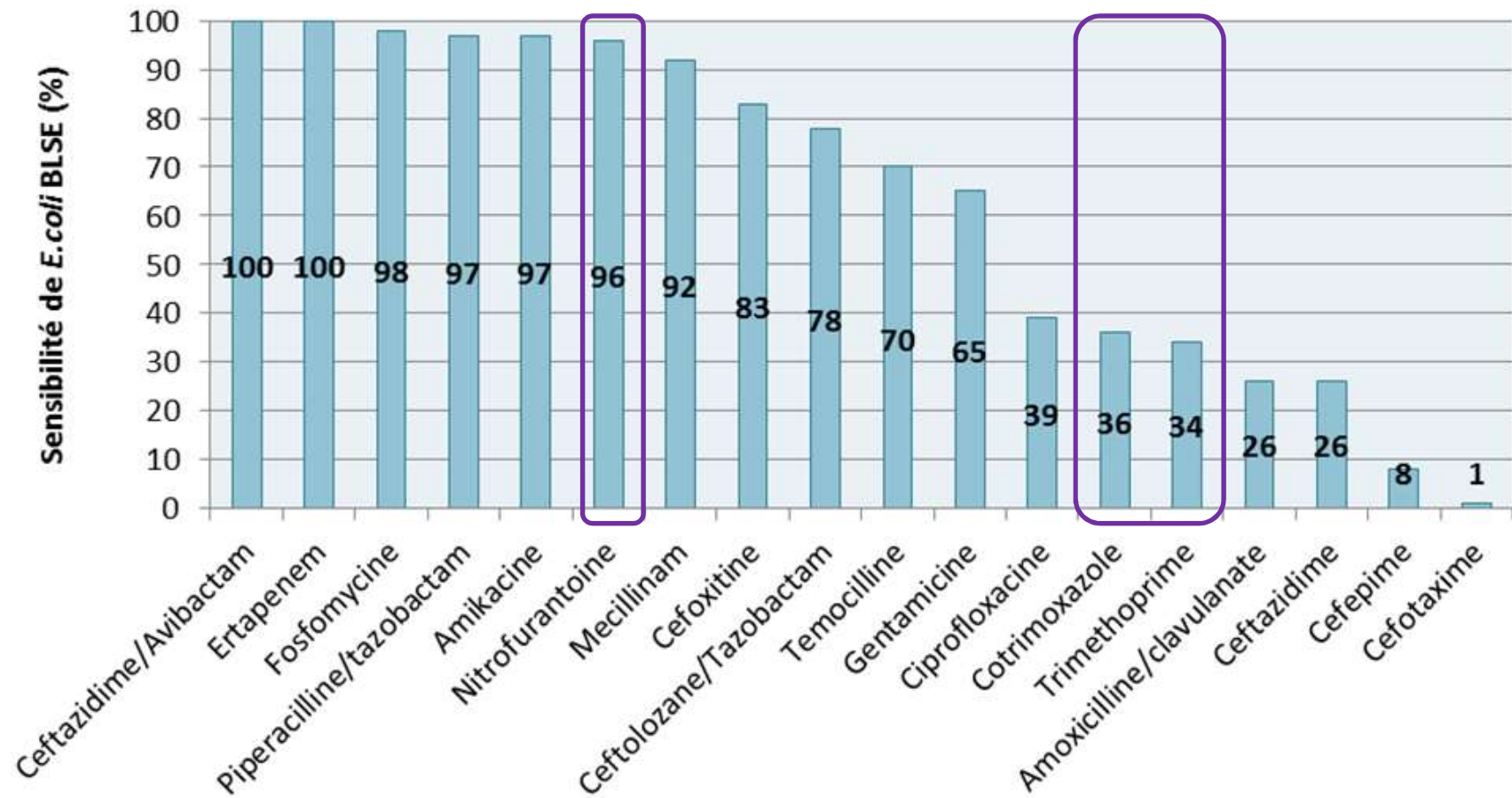
hémoc + ECBU - 2016-2017

Cadre nosologique : cystite gravidique « à risque de *E. coli* BLSE »

An empirical antibiotic treatment must be initiated before receiving the results of the antimicrobial susceptibility test because of the progression risk to APN.



Atb et *Escherichia coli* BLSE - CHRUB



Sensibilité (%) des *E coli* BLSE vis-à-vis de différents antibiotiques (n=100)

hémoc + ECBU - 2016-2017

QUIZZ BGN

Suspicion de cystite gravidique chez une femme enceinte (22 SA).
ATCD d'IU, type PNA non grave, il y a 5 mois à E coli BLSE.
Antibiothérapie ? ECBU prélevé.

oui, et je prescris amoxicilline-acide clavulanique si la souche était sensible lors de la PNA

Une possibilité / impact écologique

oui, et je prescris ertapénème en attendant les résultats antibiogramme ECBU

Pas dans les reco ! En absence d'autres alternatives ?

non, j'attends les résultats ECBU

100% non

oui, et je prescris fosfomycine-trometamol DU et je valide a posteriori ce choix avec les résultats ECBU

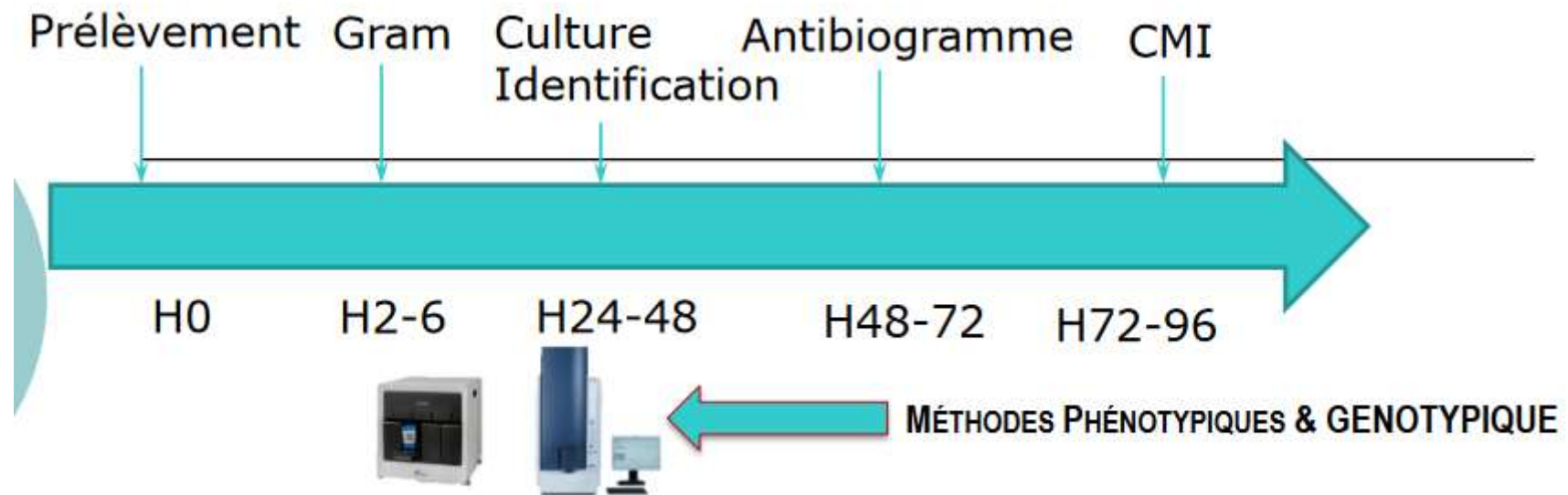
« Ma préférence, à moi »

oui, et je prescris pivmécillinam avec adaptation aux résultats antibiogramme ECBU

Why not, ttt plus long !

oui, et je prescris nitrofurantoïne

Dans les reco, d'autres choix possibles avant



MÉTHODES PHÉNOTYPIQUES

MALDI-TOF

MBT-ASTRA
 Identification de profils protéiques
 associés à la résistance
 Identification des produits de dégradation
 d'un antibiotique

Délai +/- long
 Mise au point difficile

TESTS COLORIMÉTRIQUES

Milieux chromogènes
 ESBL NP test
 Carba NP test



βLacta™ test
 βCarba™ test



TESTS IMMUNO-CHROMATOGRAPHIQUES

MÉTHODES GÉNOTYPIQUES



GeneXpert™

ePlex BCID GN (GenMark)
 ePlex BCID GP (GenMark)

Les outils pour déterminer la résistance chez EB

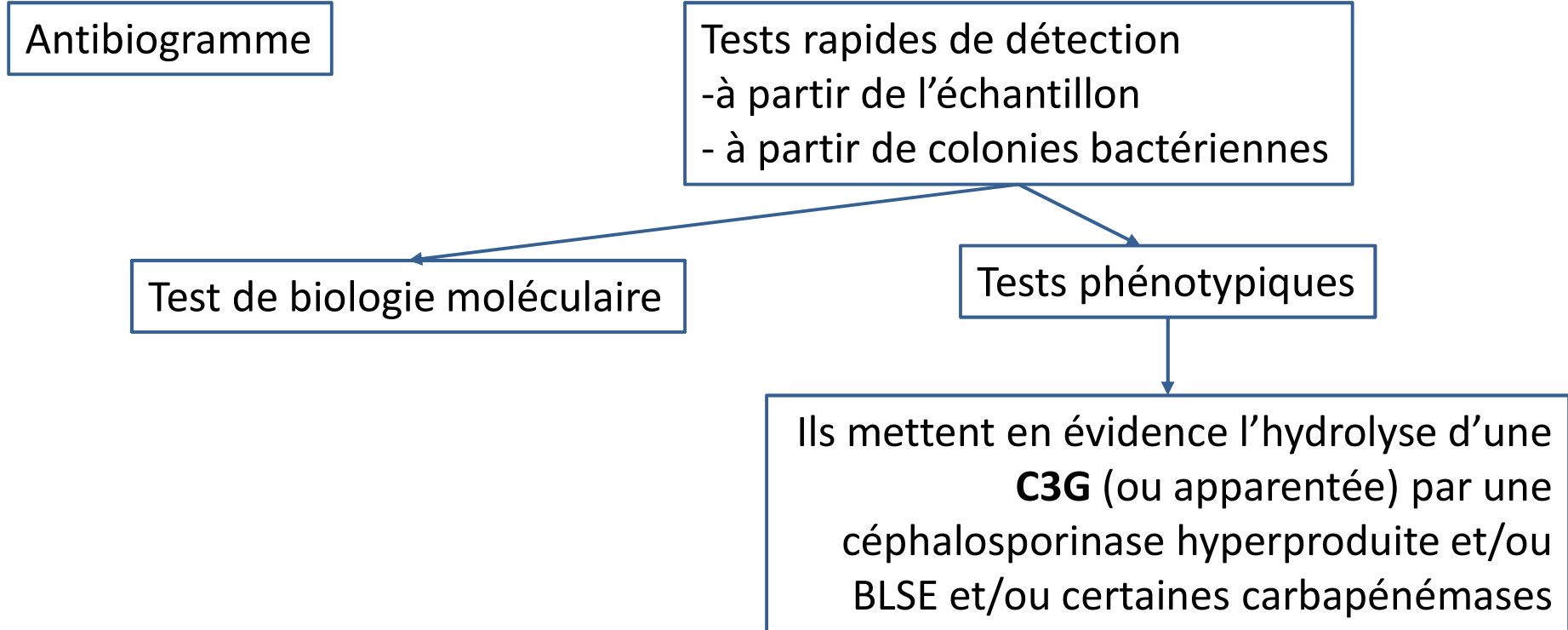


TABLE 3. Diagnostic parameters of the different tests*

Diagnostic test parameters	Rapid ESBL NDP test	β -Lacta test	Rapid ESBL Screen Kit 30 min	Rapid ESBL Screen Kit 2 h
Sensitivity CTX-M type ESBL	100%	91.4%	82.8%	94.3%
Sensitivity non CTX-M type ESBL	88%	84%	72%	88.0%
Global sensitivity ESBL	95.0%	88.0%	80%	91.7%
Global specificity	100%	70.8%	87%	83%

*Values are calculated for specific detection of ESBL producers

TABLE 1 Characteristics of the strains included in the study, mechanisms of resistance to third-generation cephalosporins (3GC), and results of the β Lacta test

Species or result	No. of strains	No. (%) of 3GC-R ^a strains	No. of strains using the listed mechanism of resistance to 3GC						
			ESBL			Plasmidic AmpC beta-lactamase		AmpC stable overproduction	Other
			CTX-M	SHV	TEM	DHA-1	CMY-2		
<i>Escherichia coli</i>	1,403	132 (9.4)	105	4	5	1	6	0	11 ^{a,b}
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	328	84 ^c (25.6)	66	7	4	6	0	0	2 ^{a,b}
<i>Enterobacter</i> spp., <i>Morganella</i> spp., <i>Serratia</i> spp., <i>Providencia</i> spp., and <i>Citrobacter freundii</i>	360	109 ^c (30.3)	28	15	3	0	0	65 ^d	0
<i>Proteus mirabilis</i>	172	0 (0)	0	0	0	0	0	0	0
<i>Citrobacter koseri</i> and <i>Klebsiella oxytoca</i>	124	7 (5.6)	1	1	2	0	0	0	3 ^e
Total	2,387	332^c (13.9)	200	27	14	7	6	65	16
β Lacta-positive result	273	265 ^c	200	27	14	4	1	14	8

^a Strains intermediate or resistant to ceftazidime or cefotaxime.

^b Producing neither ESBL nor plasmidic AmpC.

^c Three strains (1 *K. pneumoniae* and 2 *Enterobacter* spp.) produced two distinct beta-lactamases, each of them counted twice in the “No. of strains using the listed mechanism of resistance to 3GC” columns.

^d Based on AST (see the text for definition).

^e High-level expression of chromosomal KOXY-type enzyme.

TABLE 3 Performances of the β Lacta test for detecting resistance to third-generation cephalosporins^a

Bacteria tested	β Lacta result	Susceptibility testing result (<i>n</i>) for:			% (95% CI) ^d	
		3GC-R ^b	3GC-S ^c	Total	Sensitivity	Specificity
All strains	Positive	265	8	273	87.7 (83.0–92.5)	99.6 (99.3–100)
	Negative	37	2,020	2,057		
	Total	302	2,028	2,330		
<i>E. coli</i>	Positive	119	1	120	96.0 (91.6–100)	99.9 (99.7–100)
	Negative	5	1,258	1,263		
	Total	124	1,259	1,383		
<i>K. pneumoniae</i>	Positive	79	0	79	96.3 (91.2–100)	100 (100–100)
	Negative	3	240	243		
	Total	82	240	322		
<i>P. mirabilis</i>	Positive	0	1	1		99.4 (NA)
	Negative	0	171	171		
	Total	0	172	172		
Species naturally producing inducible AmpC beta-lactamase	Positive	60	1	61	67.4 (55.0–79.8)	99.6 (98.6–100)
	Negative	29	244	273		
	Total	89	245	334		
<i>K. oxytoca</i> and <i>C. koseri</i>	Positive	7	5	12	100 (100–100)	95.5 (90.7–100)
	Negative	0	107	107		
	Total	7	112	119		

Bonne **spécificité** pour tous les groupes, moins bonne **sensibilité** pour EB gr 3

Rappel : à partir de colonies, souches issues dans les ¾ des cas de prélèvements urinaires

Calcul des valeurs prédictives

(4). The positive predictive value (PPV) of BLT (97%) calculated in this study, based on a 14% prevalence of 3GC resistance in *Enterobacteriaceae*, will remain high in settings with other prevalence rates (e.g., 96%, 98%, and 99% when such prevalence is 10%, 20%, or 30%, respectively). Consequently, the test can predict accurately when 3GC should be excluded from empirical antibiotic treatment for these two major species, several hours or 1 day before the results of antibiotic susceptibility testing.

Prévalence EB C3G-r		VPP %	VPN %
14	Toutes EB	97	
10		96	
20		98	
9,4	E coli		99
25%	K pneumoniae		99
30%	EB gr 3		89



Evaluation of the β -Lacta Test for Detection of Extended-Spectrum- β - Lactamase (ESBL)-Producing Organisms Directly from Positive Blood Cultures by Use of Smudge Plates

Etude prospective monocentrique (Canada, 2016-2017)

Objectifs : performance du test pour détecter EBSLE (classe A Ambler)

Méthodo : hémoc positives à BGN (Gram)
identification MALDI-TOF

Résultats 269 souches EB (E.coli, n=202, KP, n=60 et autres, n=7)
% souches BSLE : 17% (46/269)
 β -LACTA TEST positif chez 46/46 souches EBLSE

soit Se = 100% (95%IC : 92,3-100)

soit Sp = 97,8% (IC95% : 94,9-99,3)

TABLE 1 Results of the β -Lacta test compared to conventional antimicrobial susceptibility testing for detection of ESBL-producing *E. coli* and *Klebsiella* spp. using smudge plates prepared from positive blood culture broths

Organism and ESBL result by conventional testing	No. of strains with result by β -Lacta test	
	Negative	Positive
<i>Escherichia coli</i> (n = 202)		
Negative	161	2
Positive	0	39
<i>Klebsiella</i> spp. (n = 67)		
Negative	57	3
Positive	0	7
Overall (n = 269)		
Negative	218	5
Positive	0	46

A partir d'hémocultures
Hors EB groupe 3 et plus

QUESTION

Bactériémie à BGN en cours d'identification à point de départ urologique (PNA fébrile) chez une patiente de 43 ans sans antécédent. Pas de gravité, pas de facteur de risque d'IU à risque de complication. Traitement probabiliste par fluoroquinolone per os.

Identification Mauditoff du BGN : E coli

Test de dépistage de la résistance aux C3G : présence d'une résistance aux C3G.

Adaptation thérapeutique par ?

imipénème IV

pipéracilline-tazobactam IV

amikacine IV

ceftazidime-avibactam IV

pipéracilline-tazobactam + amikacine

ANSWER

Bactériémie à BGN en cours d'identification à point de départ urologique (PNA fébrile) chez une patiente de 43 ans sans antécédent. Pas de gravité, pas de facteur de risque d'IU à risque de complication. Traitement probabiliste par fluoroquinolone per os.

Identification Mauditoff du BGN : E coli

Test de dépistage de la résistance aux C3G : présence d'une résistance aux C3G.

Adaptation thérapeutique par ?

→ BLSE ?

imipénème IV

Non, on peut faire différemment

pipéracilline-tazobactam IV

Why not, absence de critère de gravité

amikacine IV

Compte-tenu de la toxicité, privilégier d'autres alternatives

ceftazidime-avibactam IV

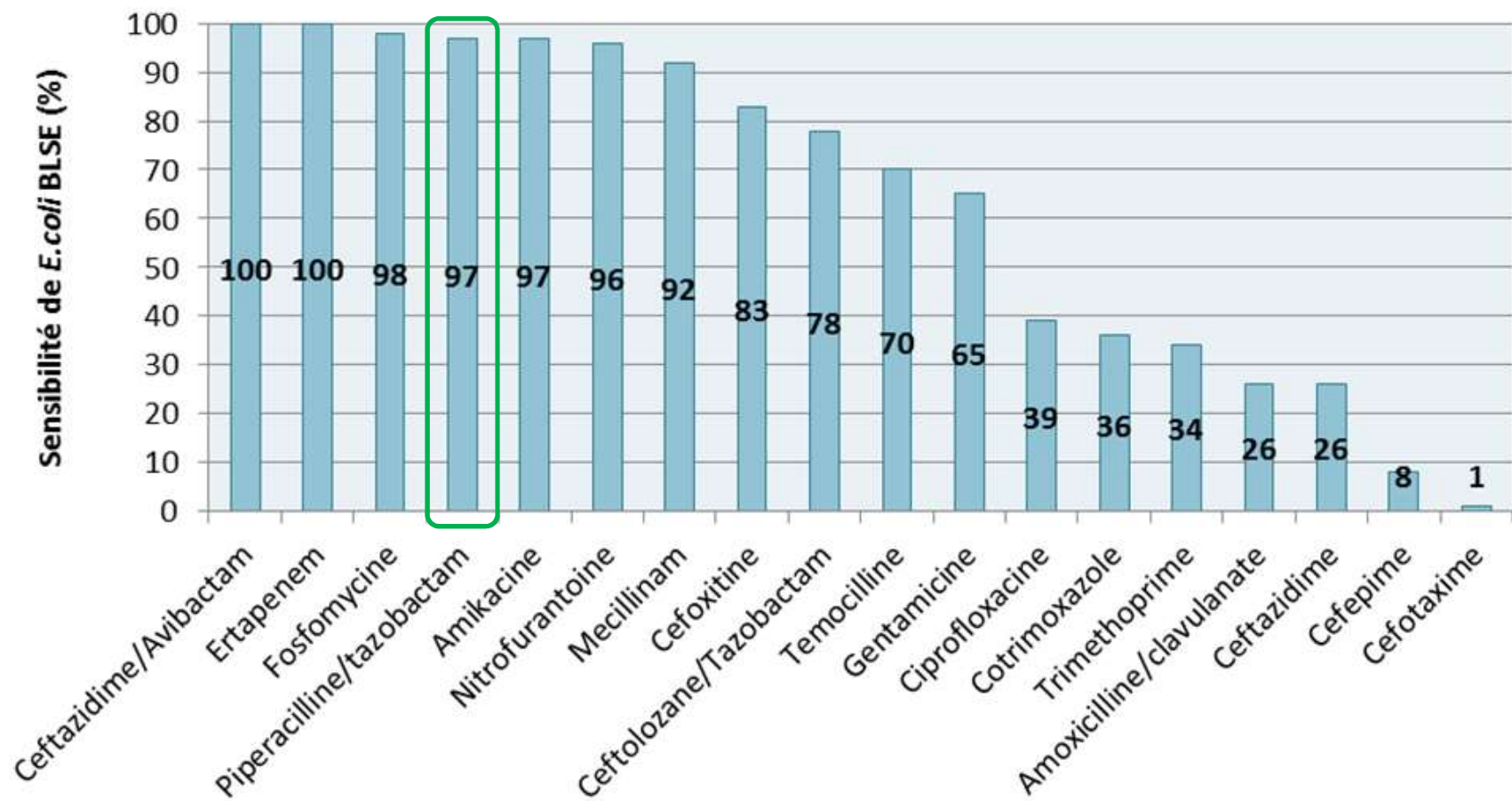
On aurait envie ! Mais il y a d'autres alternatives dans cette situation sans gravité

pipéracilline-tazobactam + amikacine

Ne peut-on pas se passer des aminosides ? On sait que pas grave et qu'il s'agit d'E. coli

Cadre nosologique : IU non grave sans FR de complication à *E. coli* C3G-R (BLSE)

FOCUS – Atb et BLSE - CHRUB



Sensibilité (%) des *E coli* BLSE vis-à-vis de différents antibiotiques (n=100)
hémoc + ECBU - 2016-2017

Patiente de 70 ans

Choc septique à point de départ urologique suspecté (urines purulentes) avec bactériémie à BGN. Antibiothérapie probabiliste par méropénème + amikacine.

Identification malditoff du BGN : Enterobacter cloacae

Test de dépistage de la résistance aux C3G : positif

Adaptation thérapeutique par :

céfépime + amikacine

0% 0 

maintien de la même antibiothérapie

0% 0 

pipéracilline-tazobactam

0% 0 

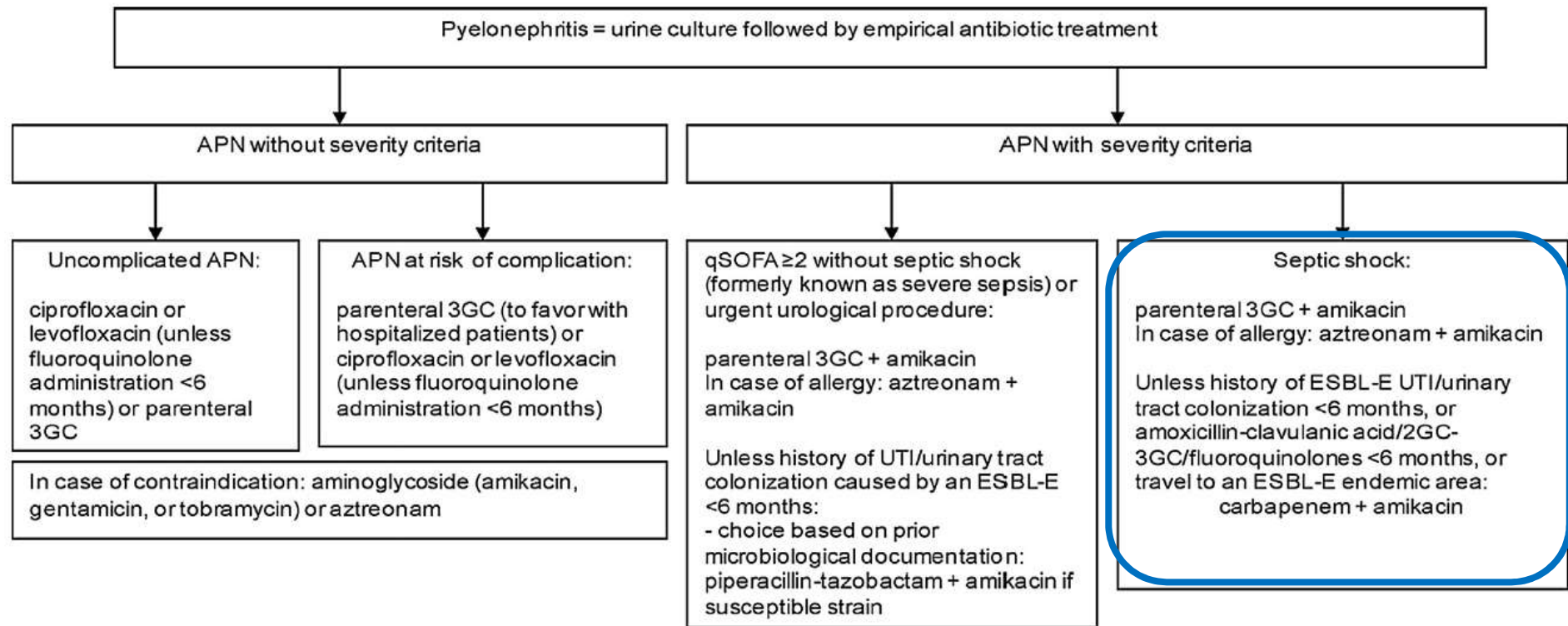
ceftazidime-avibactam

0% 0 

ceftolozane-tazobactam

0% 0 

Cadre nosologique : IU grave sans FR de complication sous méropénème + amikacine, à *E. clo* C3G-R (BLSE ou AmpC)



Parenteral 3GC = cefotaxime or ceftriaxone
 carbapenem = imipenem or meropenem (ertapenem only for treatment switch)
 ESBL-E = extended-spectrum β-lactamase Enterobacteriaceae

Fig. 6. Empirical treatment of pyelonephritis (APN).

Patiente de 70 ans

Choc septique à point de départ urologique suspecté (urines purulentes) avec bactériémie à BGN. Antibiothérapie probabiliste par méropénème + amikacine.

Identification malditoff du BGN : Enterobacter cloacae

Test de dépistage de la résistance aux C3G : positif

Adaptation thérapeutique par :

céfépime + amikacine

0% 0 

Je ne ferais pas, choc septique, BLSE possible

maintien de la même antibiothérapie

0% 0 

Oui. Antibiogramme le lendemain !

pipéracilline-tazobactam

0% 0 

**Je ne prendrais pas le risque, je ne connais pas les données sur *Se E clo*
BLSE/AmpC à pipé-tazo**

ceftazidime-avibactam

0% 0 

**Je ne prendrais pas le risque sans avoir les données de l'antibiogramme
Essai d'enregistrement : beaucoup d' EB gr < 3**

ceftolozane-tazobactam

0% 0 

Je ne prendrais pas le risque, pas de données

DONC - Que peut-on dire en conclusion sur la place des tests rapides de détection de la résistance aux C3G le 3 avril 2019 ?

- Performances diagnostiques globales bonnes dans la situation épidémique BLSE actuelle → outil d'aide à la prescription de l'antiothérapie « semi-probabiliste », gain de temps
- EB gr 3 ?
- Propositions :
 - hémoc E coli et KP
 - ECBU E coli et KP ?? En fonction de la gravité clinique ?
- Des données aussi dans LBA, chez *Pseudomonas aeruginosa*
- Desescalade plus rapide ? Epargne des carbapénèmes ?

Patient de 69 ans, éthyloabagique, diabétique, cancer colique traité par chirurgie et chimiothérapie en cours. Abscès hépatique, drainage per-cutané radiologique. Pus d'abcès positif à E coli BLSE

R : amox, ticarcilline, C3G, norfloxacine, ofloxacine, cotrimoxazole

S : pipéracilline-tazobactam, ertapénème, imipénème

I : amoxicilline-acide clavulanique.

Antibiothérapie ?

pipéracilline-tazobactam + amikacine

0% 0 2

ertapénème

0% 0 2

méropénème

0% 0 2

amoxicilline-acide clavulanique

0% 0 2

ceftazidime-avibactam

0% 0 2

Cadre nosologique : abcès hépatique à E. coli BLSE drainé chez un patient immunodéprimé

R : amox, C3G, FQ, CTX

I : amox-ac clav

S : PTZ, carba

Antibiothérapie ?

pipéracilline-tazobactam + amikacine

0% 0

ertapénème

Si on regarde l'antibiogramme,
PTZ – S

0% 0

méropénème

alors je peux prescrire PTZ en alternative aux carbapénèmes
mais

0% 0

amoxicilline-acide clavulanique

1/ est-ce que cela va diffuser ?

2/ serait-il utile de faire une CMI pour vérifier la sensibilité
de PTZ ?

0% 0

3/ est-ce que ce sera aussi efficace que les carbapénèmes ?

ceftazidime-avibactam

0% 0

**Analyse post-hoc de 6 études de mortalité dans les bactériémies à
E.coli BLSE (192 patients)
Carbapénème VS association BL/IBL**

CTX – M : 80%

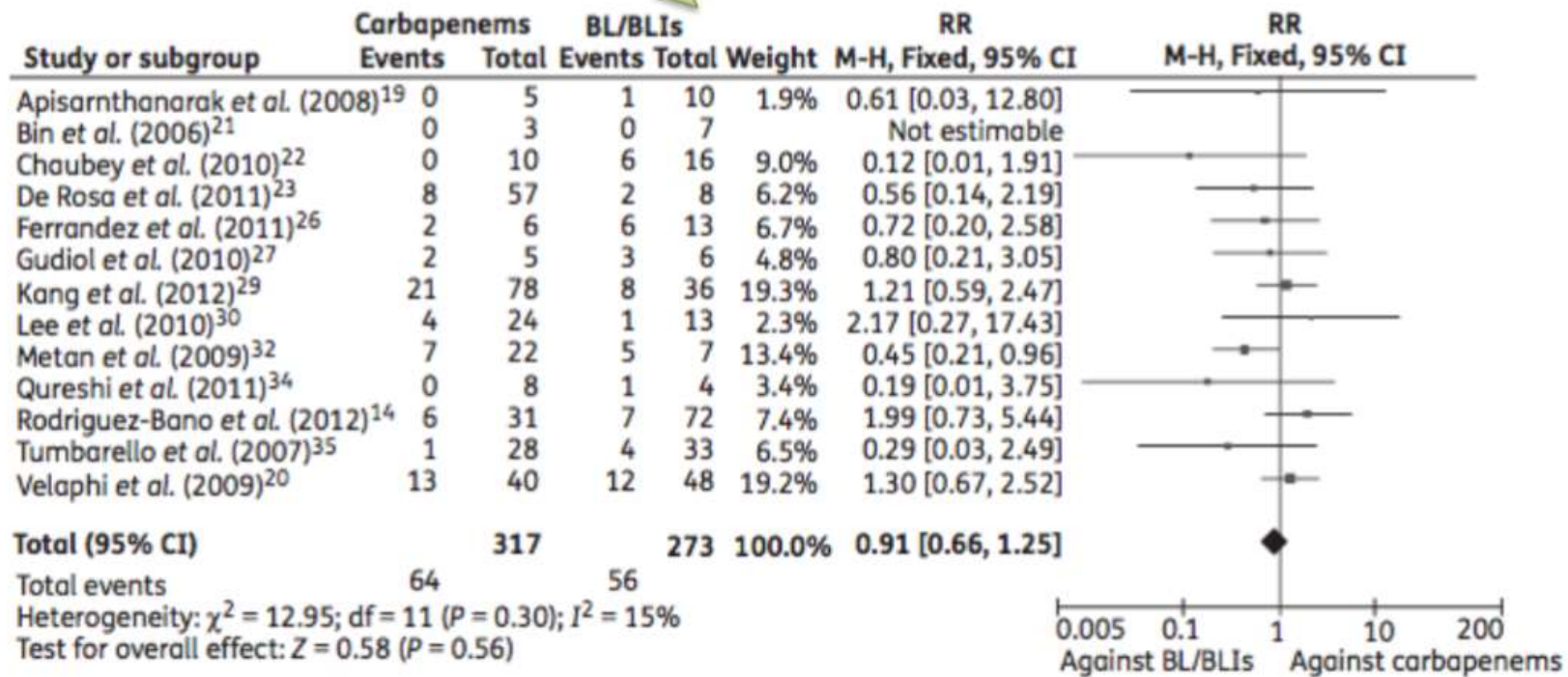
Posologies : pip-taz 4,5g/6H et amox-clav 1,2g/8h

Characteristic	Empirical Therapy Cohort			Definitive Therapy Cohort		
	BLBLI (n = 72)	Carbapenem (n = 31)	P	BLBLI (n = 54)	Carbapenem (n = 120)	P
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
Mortality, no. of deaths						
Day 7	2 (2.8)	3 (9.7)	.1 ^c	1 (1.9)	5 (4.2)	.6 ^c
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 ^b	13 (8–22)	13 (10–25)	.04 ^b

Jesus Rodríguez-Bano, Clin Infect Dis 2012;54(2):167–74

FOCUS - Peut-on prescrire de la pipé-tazo rendu S dans infection à EBLSE (en alternative aux carbapénèmes) ?

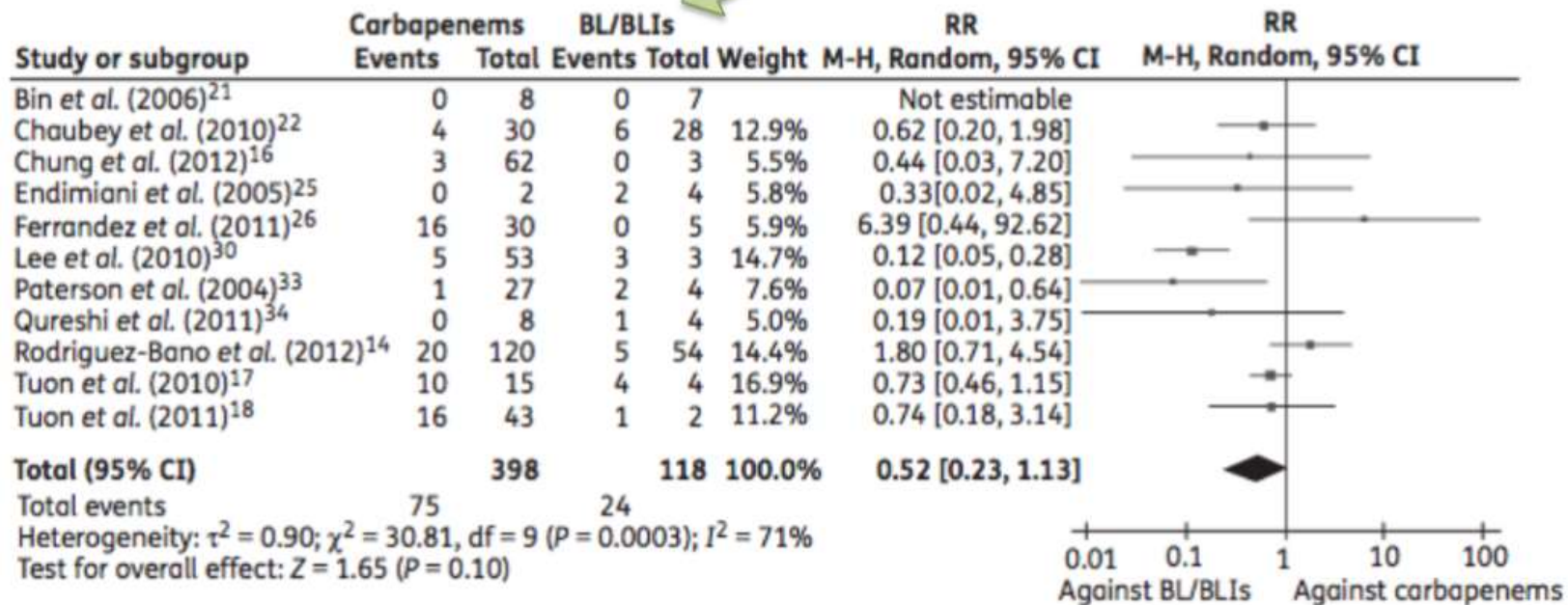
Carbapenems versus alternative antibiotics for the treatment of bacteraemia due to ESBL: systematic review and meta-analysis



Traitement empirique

FOCUS - Peut-on prescrire de la pipé-tazo rendu S dans infection à EBLSE (en alternative aux carbapénèmes) ?

Carbapenems versus alternative antibiotics for the treatment of bacteraemia due to ESBL: systematic review and meta-analysis



Traitement définitif

A Multinational, Preregistered Cohort Study of β -Lactam/ β -Lactamase Inhibitor Combinations for Treatment of Bloodstream Infections Due to Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing *Enterobacteriaceae*

Objectif – bL+I aussi efficace que carbapénème pour le traitement des bactériémie à EBLSE ?

Méthodo – cohorte multicentrique de B^{mies} monomicrobiennes
analyse en sous-groupes

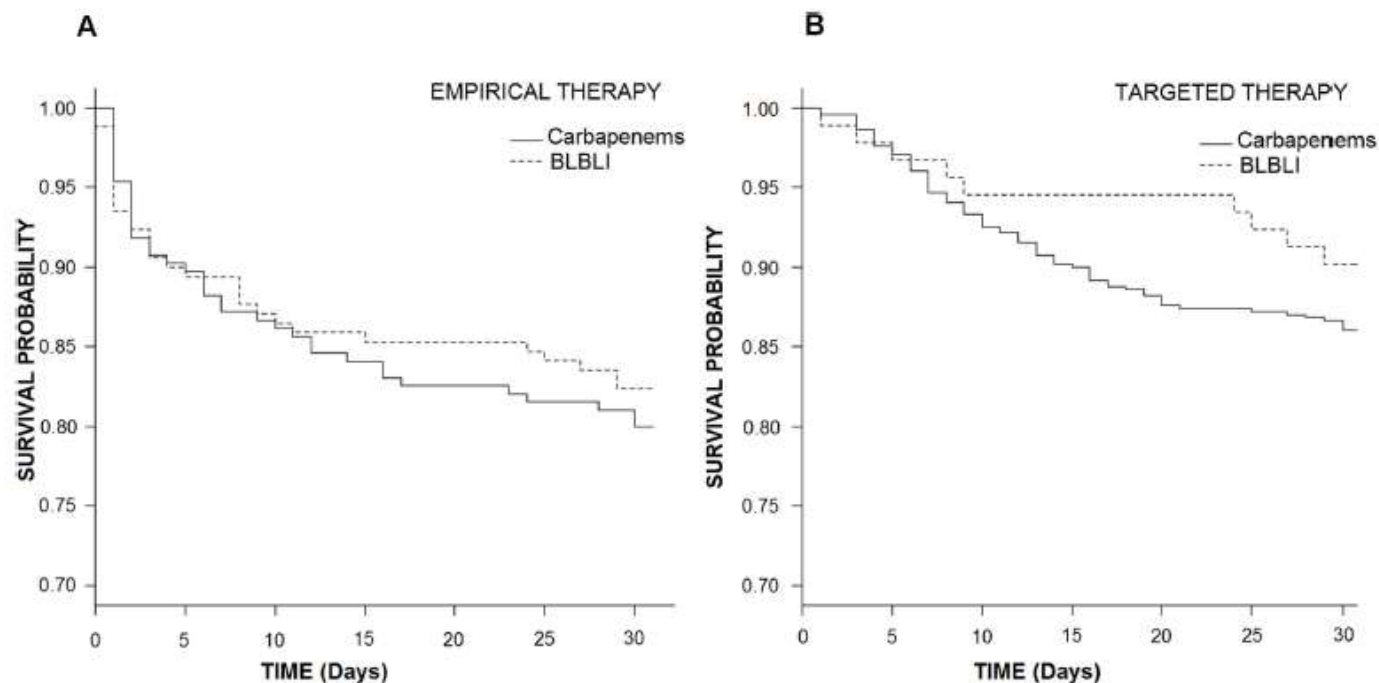
abpie probabiliste (abpie prescrite dans les 24h suivants prélèvement hémoc et poursuivie au moins 48h) / Empirical treatment cohort

abpie adaptée (après les données de l'atbgr, pendant au moins 50% de la durée du ttt) / targeted treatment cohort

Critères d'évaluation – guérison/amélioration à J14 et la mortalité toute cause à J30

TABLE 1 Characteristics of patients with bloodstream infections caused by extended-spectrum- β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in the empirical- and targeted-therapy cohorts

Characteristic	No. (%) of patients (unless otherwise specified) in indicated group					
	Empirical-therapy cohort			Targeted-therapy cohort		
	BLBLI (<i>n</i> = 170)	Carbapenem (<i>n</i> = 195)	<i>P</i> value ^a	BLBLI (<i>n</i> = 92)	Carbapenem (<i>n</i> = 509)	<i>P</i> value ^a
Age [median (IQR ^b)]	71.5 (59–79)	66 (54.5–76)	0.005 ^c	70.5 (56–80)	68 (56–78)	0.22 ^c
Male sex	95 (55.9)	117 (60.0)	0.42	55 (59.8)	295 (58.0)	0.74
<i>Enterobacteriaceae</i> species						
<i>E. coli</i>	130 (76.3)	136 (69.7)	0.15	71 (77.2)	368 (72.3)	0.33
<i>K. pneumoniae</i>	29 (17.1)	45 (23.1)	0.15	13 (14.1)	101 (19.8)	0.20
Other	11 (6.5)	14 (7.2)	0.79	8 (8.7)	40 (7.9)	0.78
Nosocomial acquisition	75 (44.1)	91 (46.7)	0.63	38 (41.3)	247 (48.5)	0.2
Source						
Urinary tract	77 (45.3)	91 (46.7)	0.79	39 (42.4)	233 (45.8)	0.55
Biliary tract	25 (14.7)	24 (12.3)	0.5	9 (9.8)	62 (12.2)	0.51
Other (high-risk source)	68 ^d (40.0)	80 ^e (41.0)	0.84	44 ^f (47.8)	214 ^g (42.0)	0.30
Targeted therapy with:						
Carbapenem	80 (47.1)	169 (86.7)	<0.0001			
BLBLI	65 (38.2)	8 (4.1)	<0.0001			
Other drug	25 (14.7)	18 (9.2)	0.11			
Empirical therapy with:						
Carbapenem				4 (4.3)	141 (27.7)	<0.0001
BLBLI				56 (60.9)	140 (27.5)	<0.0001
Other drug				32 (34.8)	228 (44.8)	0.07
Active empirical therapy						
Cure/improvement	136 (80.0)	154 (79.0)	0.81	83 (90.2)	435 (85.5)	0.22
30-day mortality	30 (17.6)	39 (20.0)	0.60	9 (9.8)	71 (13.9)	0.28



The mortality rates among patients empirically treated with carbapenems versus BLBLIs were similar (20% versus 17.6%; absolute difference at day 30, -2.4%; 95% CI, -10.2% to 5.80%; $P = 0.6$ by log-rank test) (Fig. 2A and Table 1). Univariate analysis

The mortality rates among patients who received targeted therapy with carbapenems or BLBLIs were similar (9.8% versus 13.9%; absolute difference at day 30, -2.4%; 95% CI, -10.2% to 5.80%; $P = 0.28$ by log-rank test) (Fig. 2B and Table 1). Univariate

FOCUS - Peut-on prescrire de la pipé-tazo rendu S dans infection à EBLSE (en alternative aux carbapénèmes) ?

Chez les patients non graves

JAMA. 2018 Sep 11; 320(10): 984–994.

Published online 2018 Sep 11. doi: 10.1001/jama.2018.12163; 10.1001/jama.2018.12163

PMCID: PMC6143100

PMID: [30208454](#)

Effect of Piperacillin-Tazobactam vs Meropenem on 30-Day Mortality for Patients With *E coli* or *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Infection and Ceftriaxone Resistance

A Randomized Clinical Trial

Méthodo - essai prospectif randomisé **ouvert** en non infériorité, multicentrique international incluant des patients avec au moins 1 hémoculture positive à *E. coli* ou *K. pneumoniae* non sensible aux C3G, mais sensible à la pipéracilline-tazobactam (P/T). La concentration critique pour P/T était $S \leq 8$ mg/L (EUCAST) mesurée par E-test. Les posologies étaient: P/T 4g/6h, méropénème (Mero) 1g/8h.

Critère principal de jugement : mortalité toutes causes à J30 après randomisation.

FOCUS - Peut-on prescrire de la pipé-tazo rendu S dans infection à EBLSE (en alternative aux carbapénèmes) ?

Chez les patients globalement non graves

JAMA. 2018 Sep 11; 320(10): 984–994.

Published online 2018 Sep 11. doi: 10.1001/jama.2018.12163; 10.1001/jama.2018.12163

PMCID: PMC6143100

PMID: [30208454](#)

Effect of Piperacillin-Tazobactam vs Meropenem on 30-Day Mortality for Patients With *E coli* or *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Infection and Ceftriaxone Resistance

A Randomized Clinical Trial

Résultats - 378 patients évaluable

Mortalité globale à J30 23/187 (12,3%) dans le bras P/T
7/191 (8,6%) dans le bras Mero

(différence de risque 8.6% [IC à 97,5%, - ∞ à 14,5%]; p = 0,90 pour la non infériorité).

chez les patients présentant une bactériémie à *E. coli* ou *K. pneumoniae* résistante aux C3G et sensibles à P/T, un traitement documenté par P/T n'a pas pu montrer une non infériorité au Mero ...



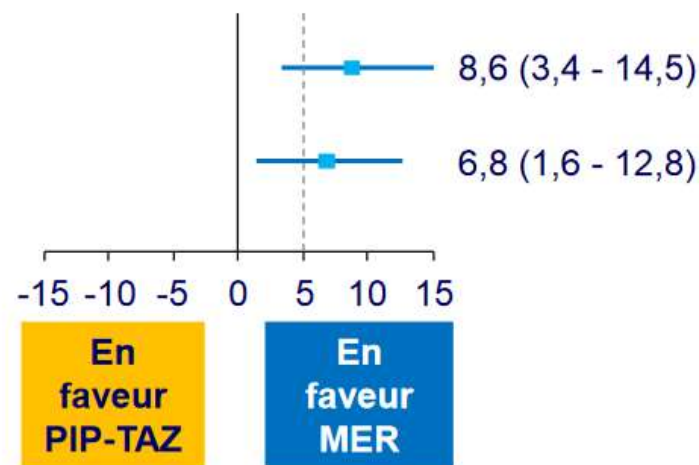
Essai MERINO : pipéracilline-tazobactam vs méropénème dans les septicémies à *E. coli* et *K. pneumoniae* résistantes aux C3G (1)

Harris P, ECCMID 2018, Abs. O1121

Critère principal : mortalité à J30

	n événements / n total (%)	
	MER	PIP-TAZ
Mortalité à J30 (en ITT)	7/191 (3,7)	23/187 (12,3)
Mortalité à J30 (analyse per-protocole)	7/186 (3,8)	18/170 (10,6)

Différence entre les 2 groupes, % (IC 95 %)



- **Conclusion** : non infériorité non atteinte : surmortalité en faveur du groupe traité par pipéracilline-tazobactam

Courtoisie A. Dihn

- Commentaires
- Essai ouvert → biais de sélection des patients ?
 - Bcp + de Bmies à point de départ uro dans le bras méro, classiquement moins graves

- Commentaires
- Essai ouvert → biais de sélection des patients ?
 - Bcp + de Bmies à point de départ uro dans le bras méro, classiquement moins graves
 - Pas de données sur le ttt probabiliste avant randomisation, ttt qui pouvait durer jusqu'à 3 jours
 - Modalités d'administration de PTZ : sur 30 min
 - Aucun décès dans le bras PTZ n'est lié à l'infection
 - Données sur CMI PTZ critiquables (E-test, BP)

Info-antibio N°84: Novembre 2018

Lettre d'information sur les antibiotiques accessible par abonnement gratuit sur ce [lien](#).

Moins prescrire d'antibiotiques, c'est préserver leur efficacité

Le bon usage des antibiotiques limite le développement des résistances et préserve l'efficacité des antibiotiques...

Effect of piperacillin-tazobactam vs meropenem on 30-day mortality for patients with *E. coli* or *K. pneumoniae* bloodstream infection and ceftriaxone resistance A randomized clinical trial. [Harris et al. JAMA 2018;320:984-94.](#)

Analyse critique (S Alfandari, A Bleibtreu, JP Bru, R Gauzit, FX Lescure, P Lesprit)

FOCUS - Peut-on prescrire de la pipé-tazo rendu S dans infection à EBLSE ?

Chez les patients graves de réanimation

[Int J Antimicrob Agents](#). 2019 Feb 8. pii: S0924-8579(19)30024-X. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2019.02.001. [Epub ahead of print]

Use of non-carbapenem antibiotics to treat severe extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae infections in intensive care unit patients.

[Luyt CE](#)¹, [Faure M](#)², [Bonnet I](#)³, [Besset S](#)⁴, [Huang F](#)⁴, [Junot H](#)⁵, [Hékimian G](#)⁴, [Schmidt M](#)⁶, [Bréchet N](#)⁶, [Combes A](#)⁶, [Aubry A](#)³, [Mayaux J](#)², [Chastre J](#)⁴.

Méthodo – étude rétrospective, 2 services de réanimation d'un GH parisien
critère d'évaluation : échec thérapeutique à J30 = mortalité ou rechute de l'infection

FOCUS - Quand peut-on prescrire de la pipé-tazo rendu S dans infection à EBLSE ?

Chez les patients graves de réanimation

Résultats – description de la population

107 patients évalués

65% des patients étaient en choc septique

67/107 ont reçu un CP en traitement définitif (dont 46 traités par CP en probabiliste) et 40 ont reçu une alternative en traitement définitif (dont 24 traités par CP en probabiliste).

Alternatives utilisées : pipéracilline/tazobactam IVSE (n= 24),
 ceftazidime/avibactam (n= 7),
 ciprofloxacine (n=4),
 témocilline discontinu (n=3),
 céfépime IVSE (n=2).

La source de l'infection était principalement pulmonaire (68%)

FOCUS - Quand peut-on prescrire de la pipé-tazo rendu S dans infection à EBLSE ?

Chez les patients graves de réanimation

Résultats – critère d'évaluation

- Pas de différence significative entre les 2 groupes (CP : 61%, alternative : 43% ; $p = 0,06$).
- Pas de différence de rechute entre les 2 groupes, (22% vs 25%)
- Mortalité à J30 était significativement inférieure dans le groupe alternative (45% vs 23% ; $p = 0,02$).

FOCUS - Quand peut-on prescrire de la pipé-tazo rendu S dans infection à EBLSE ?

Chez les patients graves de réanimation

[Int J Antimicrob Agents](#). 2019 Feb 8. pii: S0924-8579(19)30024-X. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2019.02.001. [Epub ahead of print]

Use of non-carbapenem antibiotics to treat severe extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae infections in intensive care unit patients.

[Luyt CE¹](#), [Faure M²](#), [Bonnet I³](#), [Besset S⁴](#), [Huang F⁴](#), [Junot H⁵](#), [Hékimian G⁴](#), [Schmidt M⁶](#), [Bréchet N⁶](#), [Combes A⁶](#), [Aubry A³](#), [Mayaux J²](#), [Chastre J⁴](#).

Résultats – facteurs associés à l'échec (analyse multivariée)

score SAPS II > 58 (HR 2.6 ; IC95% 1.5–4.6)

score SOFA > 10 (HR 2.1 ; IC95% 1.2–3.6).

≠ facteurs protecteurs :
durée d'antibiothérapie > 8 jours (HR 0.6 ; IC95% 0.3–0.9)
utilisation d'une alternative (HR 0.5 ; IC95% 0.3–0.9)

FOCUS - Quand peut-on prescrire de la pipé-tazo rendu S dans infection à EBLSE ?

Chez les patients graves de réanimation

Commentaires

- Rétrospectif
 - moindre mortalité dans le groupe alternative : biais d'indication de traitement ? Patients moins graves ?
- Pas de mesure de CMI PTZ

 Donc in, fine, « much ado about nothing »

Ce que je retiendrais :

Abpie EBLSE : BL+IBL possible en alternative aux carbapénèmes :

- chez les patients non graves
 - en monothérapie ? \pm aminosides
 - infections où bonne diffusion & concentration atb
 - à *E coli*
 - avec adaptation des paramètres PK

- chez les patients plus graves
 - en bithérapie, au moins initialement
 - avec adaptation aux paramètres PK/PD (cf. cours P Chavanet)

On peut aussi prescrire des carbapénèmes ... Il faut juste penser à adapter à H72 !

Impact of the MIC of Piperacillin-Tazobactam on the Outcome of Patients with Bacteremia Due to Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing *Escherichia coli*

Pilar Retamar,^a Lorena López-Cerero,^a Miguel Angel Muniain,^{a,b} Álvaro Pascual,^{a,c} Jesús Rodríguez-Baño,^{a,b}
the ESBL-REIPI/GEIH Group

Objectif – analyse de l'impact de la CMI PTZ sur le devenir des patients avec bactériémie à EBLSE, traités en probabiliste par PT (4,5g/6h)

Méthodo – étude à partir d'une base de données espagnoles contenant 6 études prospectives.

inclusion : B^{mie} à EBLSE traitée en probabiliste (dans les 24h suivant le prélèvement de l'hémoculture) par PTZ quelle que soit la CMI

Critère d'évaluation : mortalité à J30

Résultats – 39 patients

origine B^{mie} : urines, n=11 / autres, n=28

CMI \leq 2, n=18 – CMI $>$ 8, n=11

mortalité J30 : 18%

Impact of the MIC of Piperacillin-Tazobactam on the Outcome of Patients with Bacteremia Due to Extended-Spectrum-β-Lactamase-Producing *Escherichia coli*

Résultats – moindre mortalité
si CMI ≤ 2 mg/L ... surtout dans B^{mie} à point de départ uro !

Limites –

- Les effectifs !
- Pas d'info sur la gravité

Rmq BP EUCAST 2019

S ≤ 8

R > 16

TABLE 1 Mortality among patients with bacteremia due to ESBL-producing *E. coli* who were treated empirically with piperacillin-tazobactam, according to MIC and other variables of interest

Variable and group	Mortality in patients in each group ^a			
	All patients (n = 39)	Low MIC (≤2 mg/liter) (n = 18)	Intermediate MIC (4 to 8 mg/liter) (n = 10)	High MIC (≥16 mg/liter) (n = 11)
All patients	7/39 (17.9)	0/18 (0) ^b	3/10 (30)	4/7 (57.1)
Age				
≤65 years	4/20 (20)	0/9 (0)	1/5 (20)	3/6 (50)
>65 years	3/19 (15.8)	0/9 (0)	2/5 (40)	1/5 (20)
Onset				
Community	2/21 (9.5)	0/10 (0)	1/5 (20)	1/6 (16.7)
Nosocomial	5/18 (27.8)	0/8 (0)	2/5 (40)	3/5 (60)
Charlson index				
≤2	4/24 (16.7)	0/12 (0)	3/8 (37.5)	1/4 (25)
>2	3/15 (20)	0/6 (0)	0/2 (0)	3/7 (42.9)
Source				
Urinary tract	0/11 (0)	0/7 (0)	0/2 (0)	0/2 (0)
Other	7/28 (25)	0/11 (0) ^c	3/8 (37.5)	4/9 (44.4)
Severe sepsis or shock				
No	4/32 (12.5) ^d	0/16 (0)	2/8 (25)	2/8 (25)
Yes	3/7 (42.8)	0/2 (0)	1/2 (50)	2/3 (66.7)
Definitive therapy ^e				
PTZ	0/10	0/5 (0)	0/4 (0)	0/1 (0)
Carbapenem	5/24 (20.8)	0/10 (0)	1/4 (25)	4/10 (40)
Other	0/3 (0)	0/3 (0)		

FOCUS – Faut-il faire systématiquement une CMI quand PT rendu S chez une EBSLE ?

En règle générale : non

Cela dépend - du site infectieux : urines vs autres sites infectieux

- de la gravité clinique

→ RBP bL : paramètre PK/PD utile : temps pendant lequel la concentration plasmatique libre de BL est supérieure à un multiple de la CMI de la bactérie incriminée. Chez les sujets en soins critiques : 100% du temps avec concentration plasmatique x 4 à 8 la CMI pour optimiser les chances de guérison cliniques

- de l'espèce bactérienne ? *E coli* vs autres espèces

Cela a un impact sur les modalités de perfusion de l'antibiotique

- perfusion prolongée ou continue en cas de CMI élevée de la bactérie responsable de l'infection pour augmenter les chances d'atteindre l'objectif PK/PD (choc septique, pneumopathie de réa, BGN non fermentant)

Cadre nosologique : abcès hépatique à E. coli BLSE drainé chez un patient immunodéprimé

R : amox, C3G, FQ, CTX

I : amox-ac clav

S : PTZ, carba

pipéracilline-tazobactam + amikacine

0% 0

On peut tenter, diffusion ?

ertapénème

0% 0

Vérifier avant la sensibilité, mais de grande chance d'être S

méropénème

0% 0

Celui qui a la meilleure chance de gagner

amoxicilline-acide clavulanique

0% 0

Je ne ferais pas

ceftazidime-avibactam

0% 0

Pas de données