



GROUPE
HOSPITALIER
PARIS
SAINT-JOSEPH



université
PARIS-SACLAY

ÉCOLE DOCTORALE
Innovation thérapeutique :
du fondamental à l'appliqué

Bactériémies à entérobactéries résistantes aux céphalosporines de 3^{ème} génération

Benoît Pilmis
28 Mars 2023

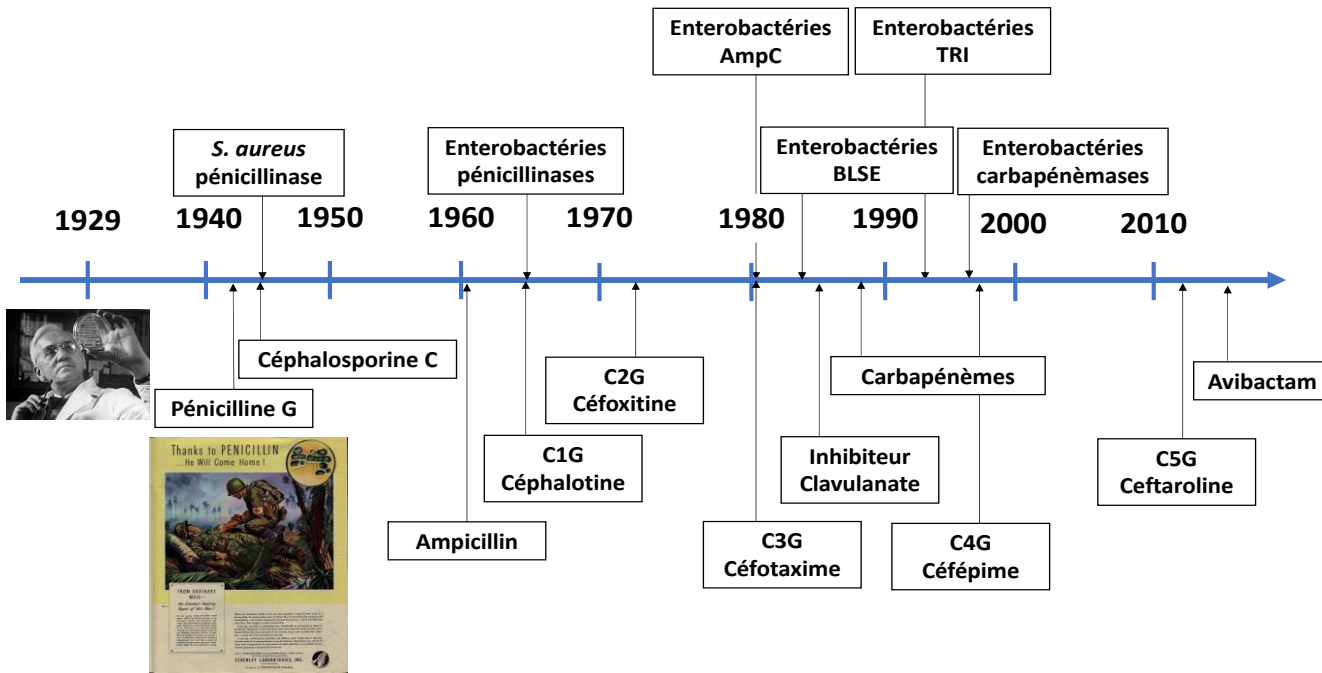
Plan

- 1. Données épidémiologiques
- 2. Peut-on prédire qui va s'infecter ?
- 3. Les infections à entérobactéries productrices de BLSE
- 4. Les infections à entérobactéries productrices de carbapénèmases



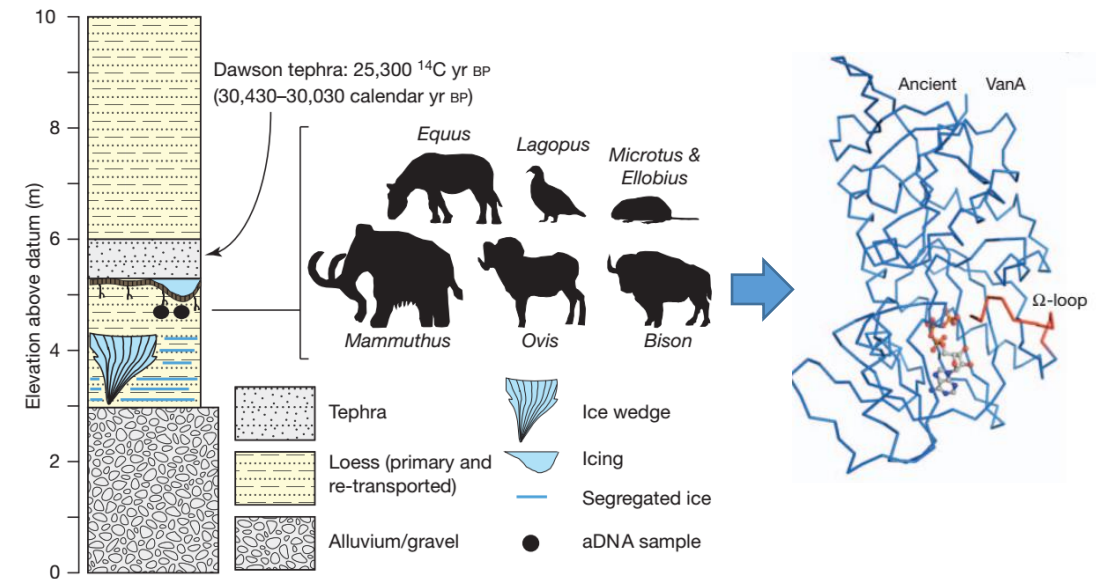
Données épidémiologiques

Histoire de l'antibiorésistance



Antibiotic resistance is ancient

Vanessa M. D'Costa^{1,2*}, Christine E. King^{3,4*}, Lindsay Kalan^{1,2}, Mariya Morar^{1,2}, Wilson W. L. Sung⁴, Carsten Schwarz³, Duane Froese⁵, Grant Zazula⁶, Fabrice Calmels⁵, Regis Debruyne⁷, G. Brian Golding⁴, Hendrik N. Poinar^{1,3,4} & Gerard D. Wright^{1,2}



D'Costa et al. Nature 2011

Evolution de l'antibiorésistance

Surveillance des résistances bactériennes en établissement de santé en 2019

- 991 établissements participants collaborant avec 660 laboratoires de microbiologie et couvrant **49% des JH** en 2019
- Antibiogrammes de **528 953 souches** bactériennes recueillis



Evolution de l'antibiorésistance – BLSE

	<i>Escherichia coli</i> N = 221 135		<i>Klebsiella pneumoniae</i> N = 43 837		<i>Enterobacter cloacae complex</i> N = 23 169	
	Nb de souches	% (R-I)	Nb de souches	% (R-I)	Nb de souches	% (R-I)
Amoxicilline-acide clavulanique	192 220	31,7	38 794	36,8	19 933	100
C3G	218 159	8,9	43 207	27,9	22 120	47,2
Imipénème	116 924	0,2	28 037	1,3	17 943	1,4
Ertapénème	192 134	0,2	38 828	1,9	20 199	13,4
Ciprofloxacine	122 547	14,3	28 672	28,8	17 710	26,8
Gentamicine	195 851	5,7	38 784	16,1	20 756	20,4
Amikacine	201 408	1,4	40 222	3,7	21 115	4,6
Cotrimoxazole	185 368	24,8	36 996	26,7	20 030	25,4

Evolution de l'antibiorésistance – BLSE

	<i>Escherichia coli</i> N = 221 135		<i>Klebsiella pneumoniae</i> N = 43 837		<i>Enterobacter cloacae complex</i> N = 23 169	
	Nb de souches	% (R-I)	Nb de souches	% (R-I)	Nb de souches	% (R-I)
Amoxicilline-acide clavulanique	192 220	31,7	38 794	36,8	19 933	100
C3G	218 159	8,9	43 207	27,9	22 120	47,2
Imipénème	116 924	0,2	28 037	1,3	17 943	1,4
Ertapénème	192 134	0,2	38 828	1,9	20 199	13,4
Ciprofloxacine	122 547	14,3	28 672	28,8	17 710	26,8
Gentamicine	195 851	5,7	38 784	16,1	20 756	20,4
Amikacine	201 408	1,4	40 222	3,7	21 115	4,6
Cotrimoxazole	185 368	24,8	36 996	26,7	20 030	25,4

BLSE

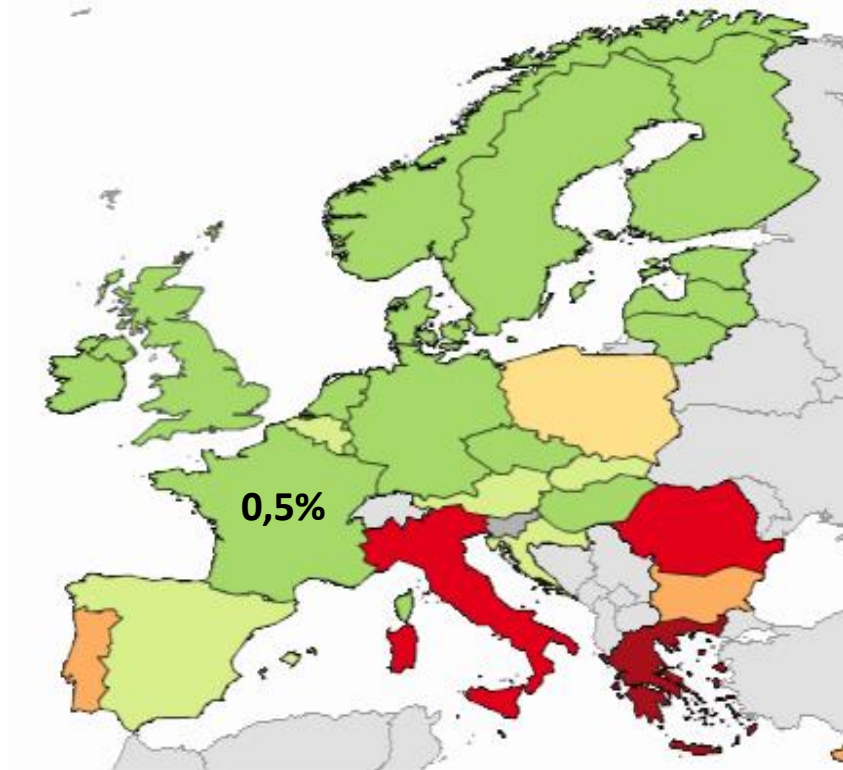
Evolution de l'antibiorésistance – BLSE

	<i>Escherichia coli</i> N = 221 135		<i>Klebsiella pneumoniae</i> N = 43 837		<i>Enterobacter cloacae complex</i> N = 23 169	
	Nb de souches	% (R-I)	Nb de souches	% (R-I)	Nb de souches	% (R-I)
Amoxicilline-acide clavulanique	192 220	31,7	38 794	36,8	19 933	100
C3G	218 159	8,9	43 207	27,9	22 120	47,2
Imipénème	116 924	0,2	28 037	1,3	17 943	1,4
Ertapénème	192 134	0,2	38 828	1,9	20 199	13,4
Ciprofloxacine	122 547	14,3	28 672	28,8	17 710	26,8
Gentamicine	195 851	5,7	38 784	16,1	20 756	20,4
Amikacine	201 408	1,4	40 222	3,7	21 115	4,6
Cotrimoxazole	185 368	24,8	36 996	26,7	20 030	25,4

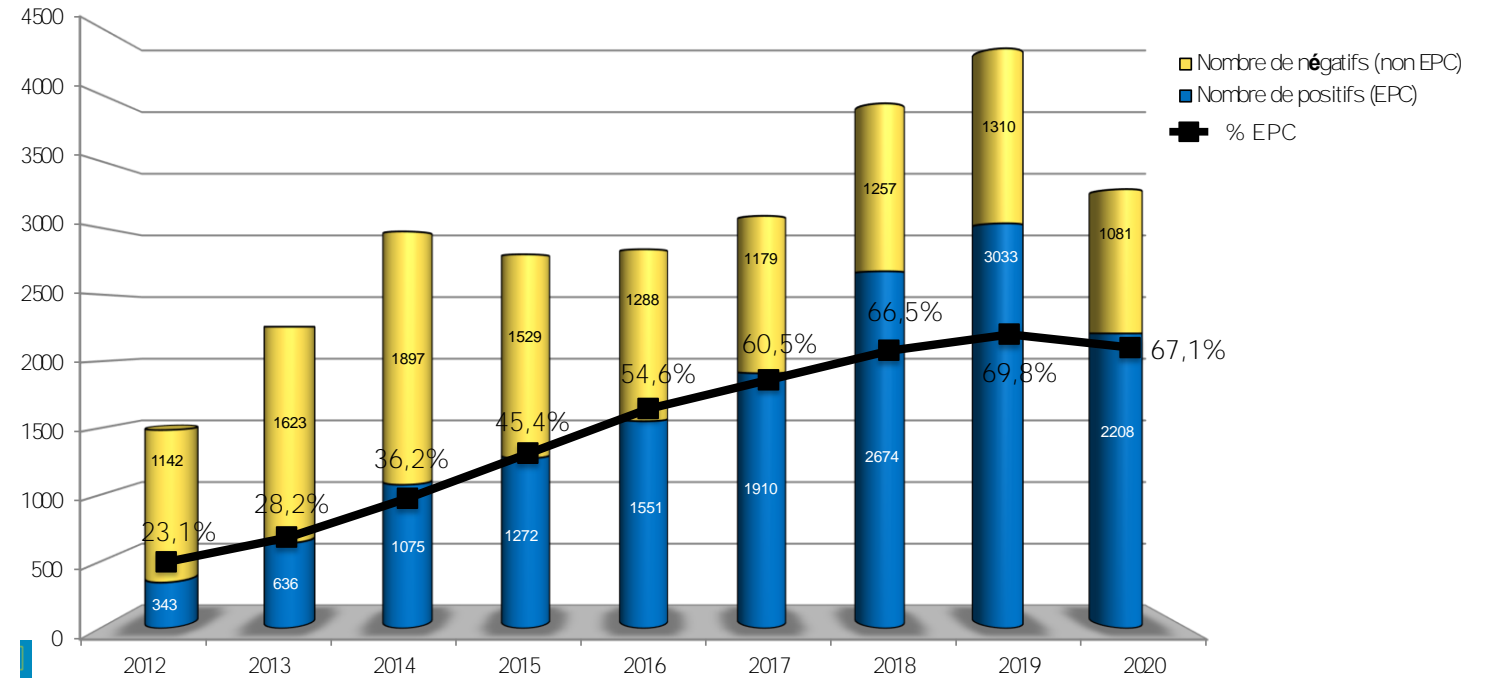
Céphalosporinase +++
18,9% de BLSE

Etude REPIAS – SPF 2019

Evolution de l'antibiorésistance



K. pneumoniae résistant carbapénèmes

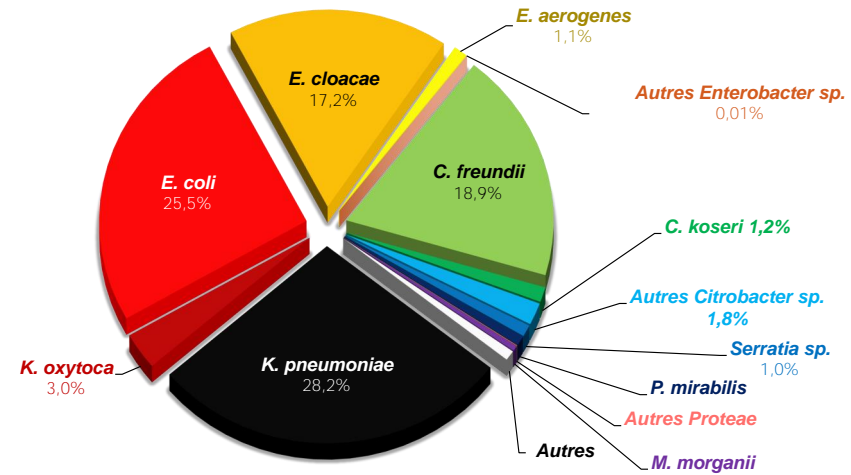


Données EARSS
Données CNR de la résistance aux antibiotiques

Evolution de l'antibiorésistance - Carbapénèmases

Par espèce

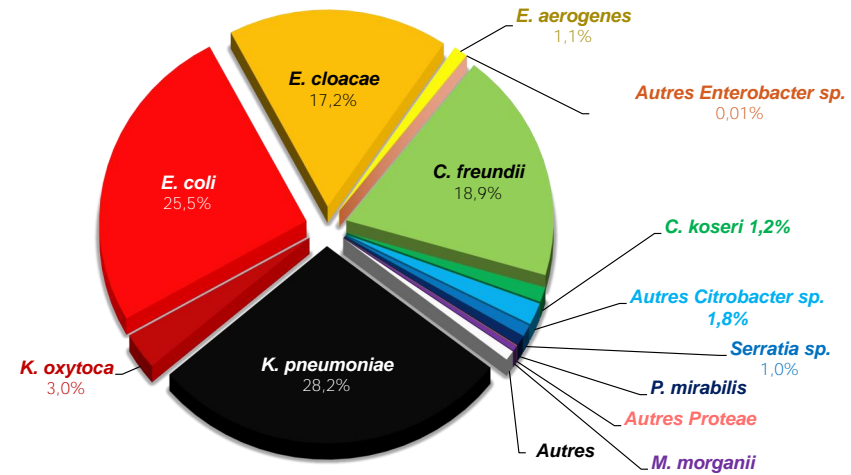
Espèce	n	%
<i>K. pneumoniae</i>	622	28,2
<i>K. oxytoca</i>	67	3,0
<i>E. coli</i>	563	25,5
<i>E. cloacae</i>	380	17,2
<i>E. aerogenes</i>	24	1,1
Autres Enterobacter sp.	0	0,0
<i>C. freundii</i>	418	18,9
<i>C. koseri</i>	27	1,2
Autres Citrobacter sp.	40	1,8
<i>Serratia</i> sp.	21	1,0
<i>P. mirabilis</i>	17	0,8
Autres Proteae	1	0,0
<i>M. morgani</i>	10	0,5
Autres	18	0,8
Total	2208	100,0



Evolution de l'antibiorésistance - Carbapénèmases

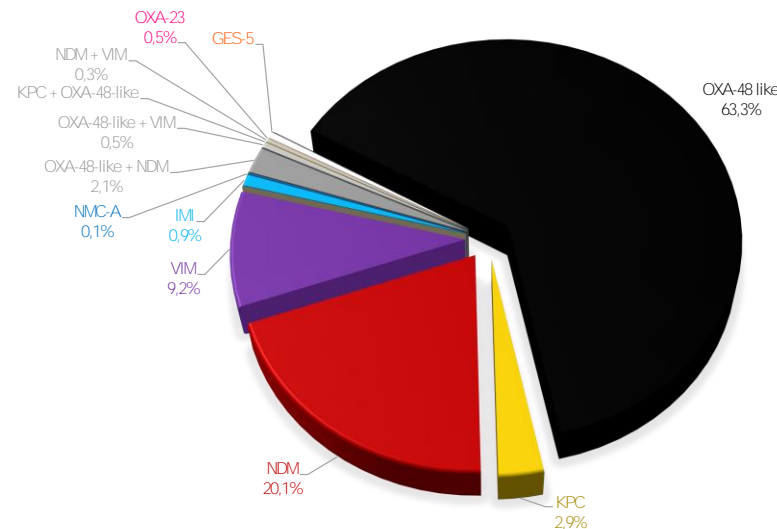
Par espèce

Espèce	n	%
<i>K. pneumoniae</i>	622	28,2
<i>K. oxytoca</i>	67	3,0
<i>E. coli</i>	563	25,5
<i>E. cloacae</i>	380	17,2
<i>E. aerogenes</i>	24	1,1
Autres Enterobacter sp.	0	0,0
<i>C. freundii</i>	418	18,9
<i>C. koseri</i>	27	1,2
Autres Citrobacter sp.	40	1,8
<i>Serratia</i> sp.	21	1,0
<i>P. mirabilis</i>	17	0,8
Autres Proteae	1	0,0
<i>M. morgani</i>	10	0,5
Autres	18	0,8
Total	2208	100,0



Par enzyme

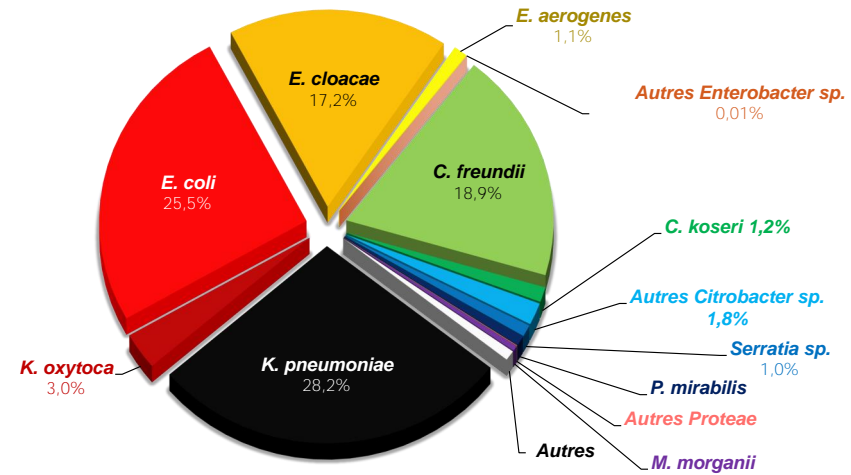
Type de carbapenemase	n	%
OXA-48-like	1398	63,3
KPC	65	2,9
NDM	443	20,1
VIM	204	9,2
IMI	20	0,9
NMC-A	2	0,1
OXA-48-like + NDM	46	2,1
OXA-48-like + VIM	10	0,5
KPC + OXA-48-like	1	0,05
NDM + VIM	6	0,3
OXA + NDM + VIM	1	0,05
OXA-23	11	0,5
GES-5	1	0,05
Total	2208	100



Evolution de l'antibiorésistance - Carbapénèmases

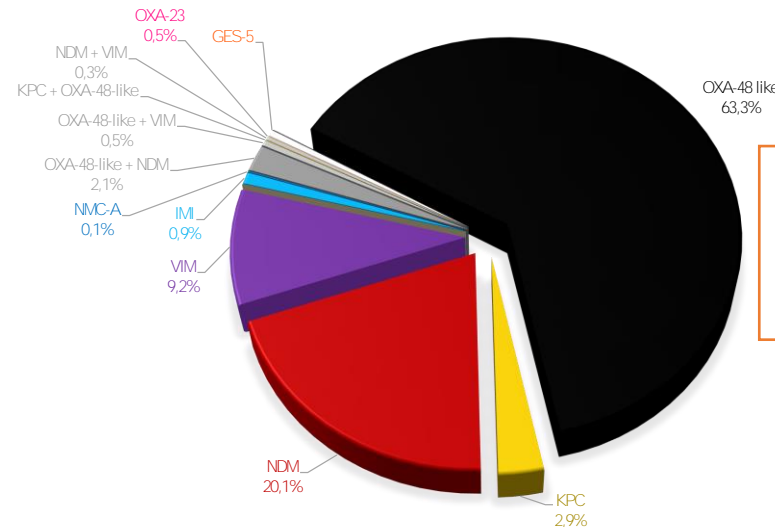
Par espèce

Espèce	n	%
<i>K. pneumoniae</i>	622	28,2
<i>K. oxytoca</i>	67	3,0
<i>E. coli</i>	563	25,5
<i>E. cloacae</i>	380	17,2
<i>E. aerogenes</i>	24	1,1
Autres <i>Enterobacter</i> sp.	0	0,0
<i>C. freundii</i>	418	18,9
<i>C. koseri</i>	27	1,2
Autres <i>Citrobacter</i> sp.	40	1,8
<i>Serratia</i> sp.	21	1,0
<i>P. mirabilis</i>	17	0,8
Autres <i>Proteae</i>	1	0,0
<i>M. morgani</i>	10	0,5
Autres	18	0,8
Total	2208	100,0



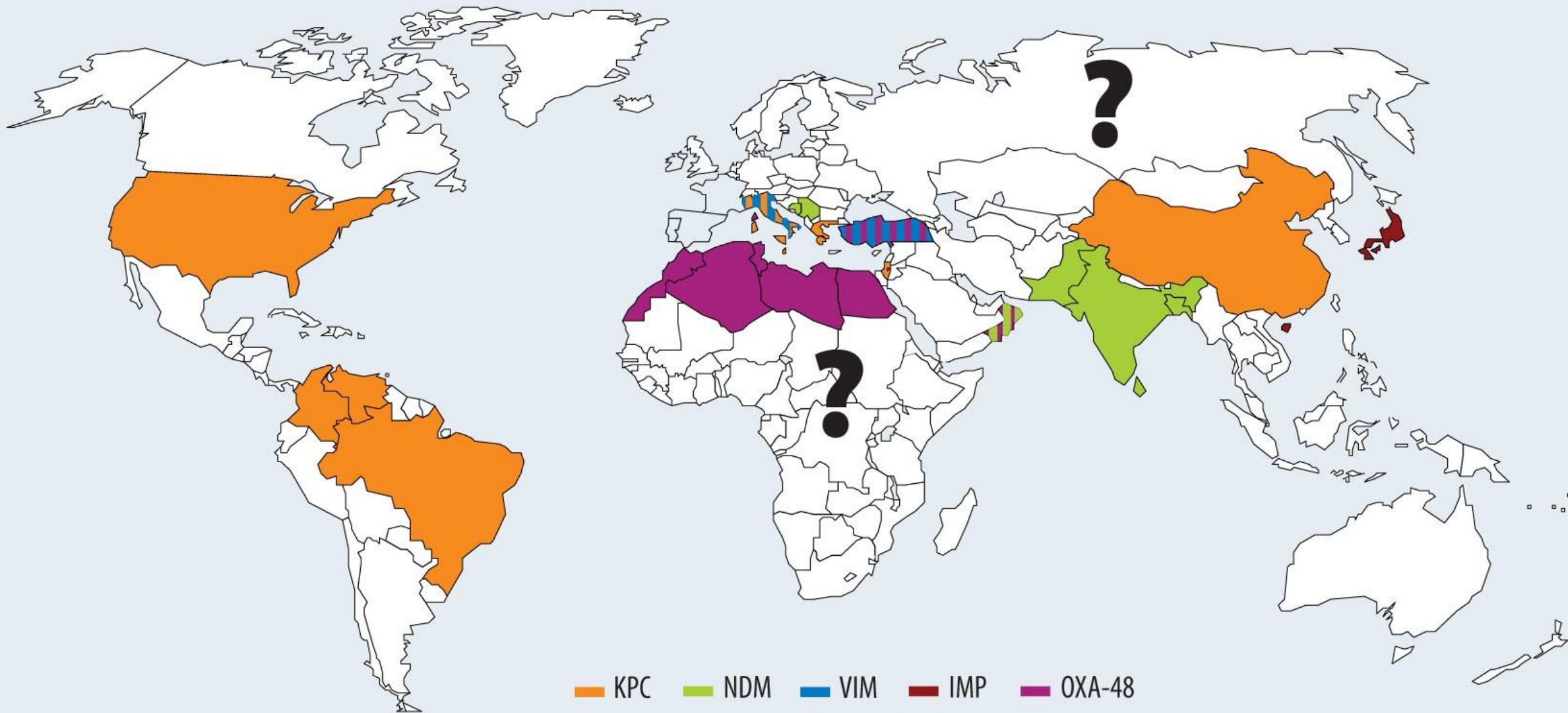
Par enzyme

Type de carbapenemase	n	%
OXA-48-like	1398	63,3
KPC	65	2,9
NDM	443	20,1
VIM	204	9,2
IMI	20	0,9
NMC-A	2	0,1
OXA-48-like + NDM	46	2,1
OXA-48-like + VIM	10	0,5
KPC + OXA-48-like	1	0,05
NDM + VIM	6	0,3
OXA + NDM + VIM	1	0,05
OXA-23	11	0,5
GES-5	1	0,05
Total	2208	100



Attention dans l'interprétation des études: KPC +++

Evolution de l'antibiogramme Carbapénèmes



GES-5
Total 2208 100



Données CNR



Peut-on prédire l'infection ?

Etape de colonisation = pré-requis

RESEARCH ARTICLE

Relationship between digestive tract colonization and subsequent ventilator-associated pneumonia related to ESBL-producing Enterobacteriaceae

Marion Houard^{1,2}, Anahita Rouzé¹, Geoffrey Ledoux¹, Sophie Six^{1,2}, Emmanuelle Jaillette¹, Julien Poissy^{1,2}, Sébastien Préau¹, Frédéric Wallet³, Julien Labreuche⁴, Saad Nseir^{1,2*}, Benoit Voisin¹

Variables	OR	95% CI	P-value
Sexe féminin	0,90	0,39 – 2,07	0,80
Hospitalisation en médecine	0,61	0,23 – 1,66	0,33
Exacerbation BPCO	0,13	0,02 – 1,12	0,06
SDRA	1,76	0,59 – 5,29	0,31
Choc	1,43	0,62 – 3,33	0,40
Antibiothérapie préalable	1,10	0,44 – 2,71	0,84
Colonisation digestive préalable	23,32	9,89 – 54,97	< 0,01

Le passage de la colonisation à l'infection

Risk factors for developing ESBL *E. coli*: can clinicians predict infection in patients with prior colonization?

Variables	OR	95% CI	P-value
Sondes urinaires	5,188	1,984 – 13,569	0,008
BLBLI	3,25	1,073 – 9,864	0,0371
Céphalosporines	2,46	0,801 – 7,6	0,1155
Aminoglycosides	2,35	0,574 – 9,625	0,235
Cotrimoxazole	1,954	0,755 – 5,06	0,1675

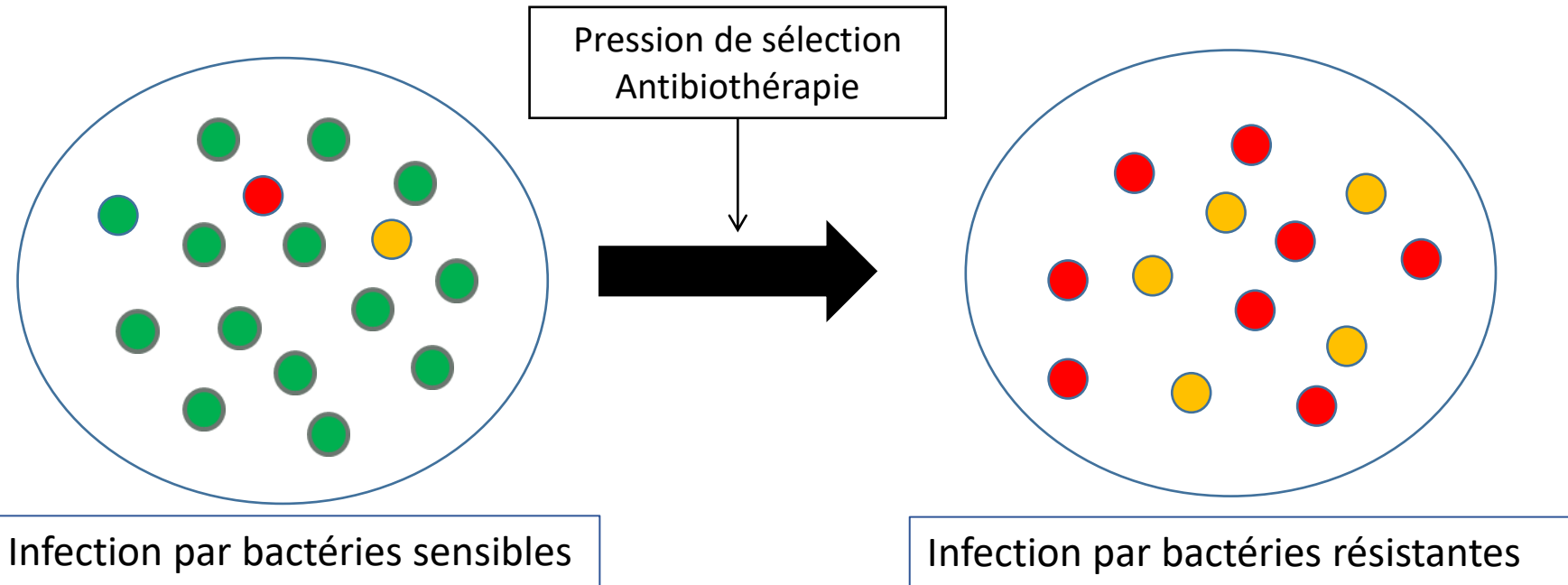
Goulenok et al, JHI 2013




Asymptomatic rectal carriage of *bla*_{KPC} producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: who is prone to become clinically infected?

Variables	OR	95% CI	P-value
Réanimation	7,45	1,32 – 42,13	0,023
KT veineux central	5,70	1,39 – 23,39	0,016
Antibiothérapie	3,32	1,14 – 9,69	0,028
Fluoroquinolones	3,04	1,07 – 8,68	0,037
Diabète	2,79	0,755 – 5,06	0,030

Schechner et al., Clin Microb Infect 2013

Le passage de la colonisation à l'infection



-  Bactéries sensibles
-  Bactéries naturellement résistantes (dont *Clostridium difficile*)
-  Bactéries résistantes par mutation/acquisition

Le passage de la colonisation à l'infection



Etude prospective de 8 mois en réanimation à l'hôpital Henri Mondor

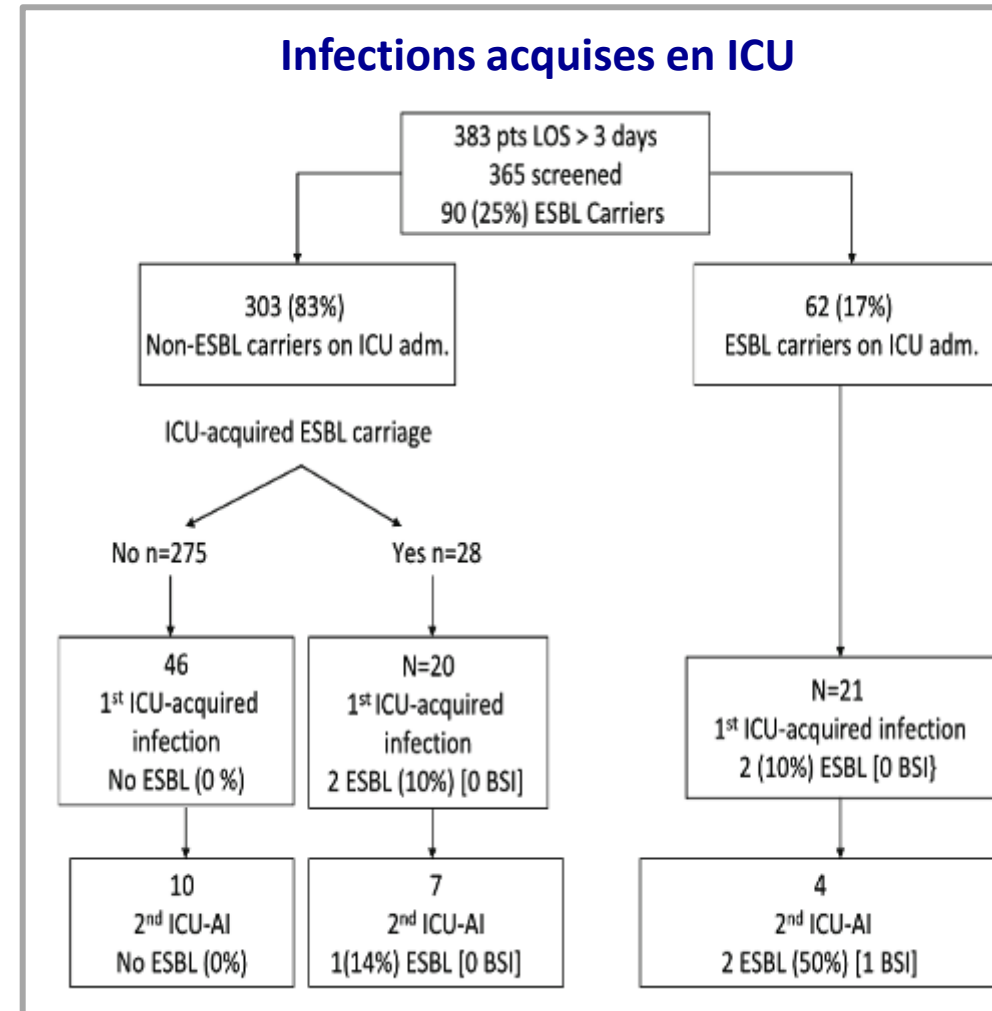
Identifier les facteurs associés aux infections à entérobactéries productrices de BLSE



610 patients hospitalisés plus de 72 heures

15% de patients porteurs de BLSE

Espèce n°1: *E. coli* (62%) des cas



Le passage de la colonisation à l'infection



Etude prospective de 8 mois en réanimation à l'hôpital Henri Mondor

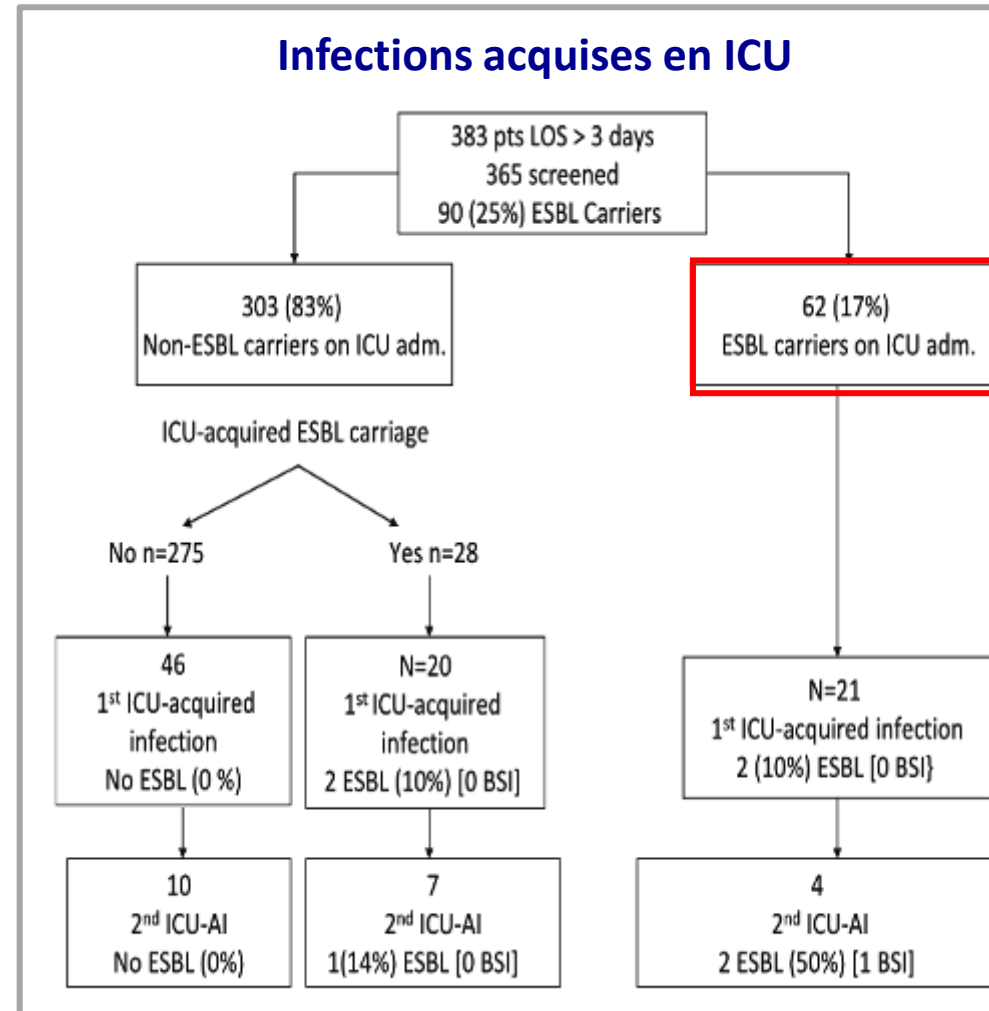
Identifier les facteurs associés aux infections à entérobactéries productrices de BLSE



610 patients hospitalisés plus de 72 heures

15% de patients porteurs de BLSE

Espèce n°1: *E. coli* (62%) des cas



Le passage de la colonisation à l'infection



Etude prospective de 8 mois en réanimation à l'hôpital Henri Mondor

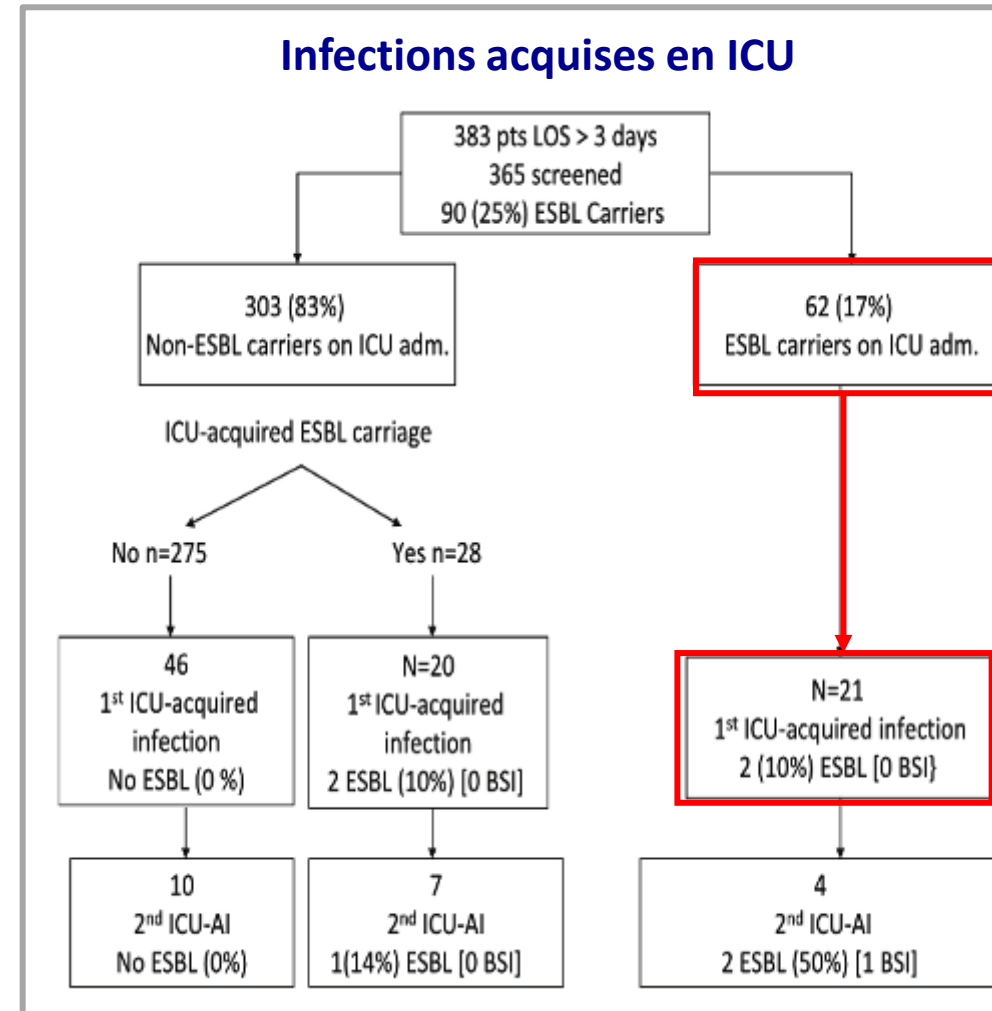
Identifier les facteurs associés aux infections à entérobactéries productrices de BLSE



610 patients hospitalisés plus de 72 heures

15% de patients porteurs de BLSE

Espèce n°1: *E. coli* (62%) des cas



Le passage de la colonisation à l'infection



Etude prospective de 8 mois en réanimation à l'hôpital Henri Mondor

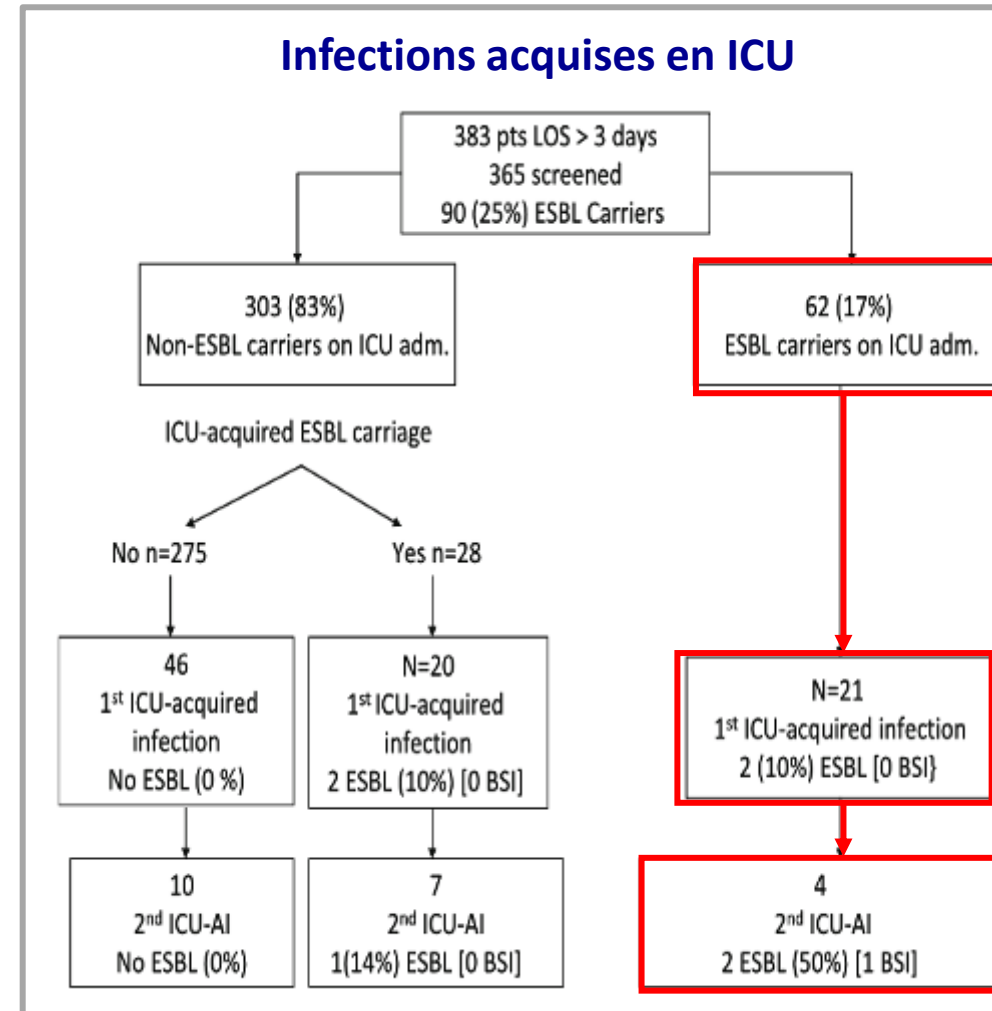
Identifier les facteurs associés aux infections à entérobactéries productrices de BLSE



610 patients hospitalisés plus de 72 heures

15% de patients porteurs de BLSE

Espèce n°1: *E. coli* (62%) des cas



Le passage de la colonisation à l'infection



Etude prospective de 8 mois en réanimation à l'hôpital Henri Mondor

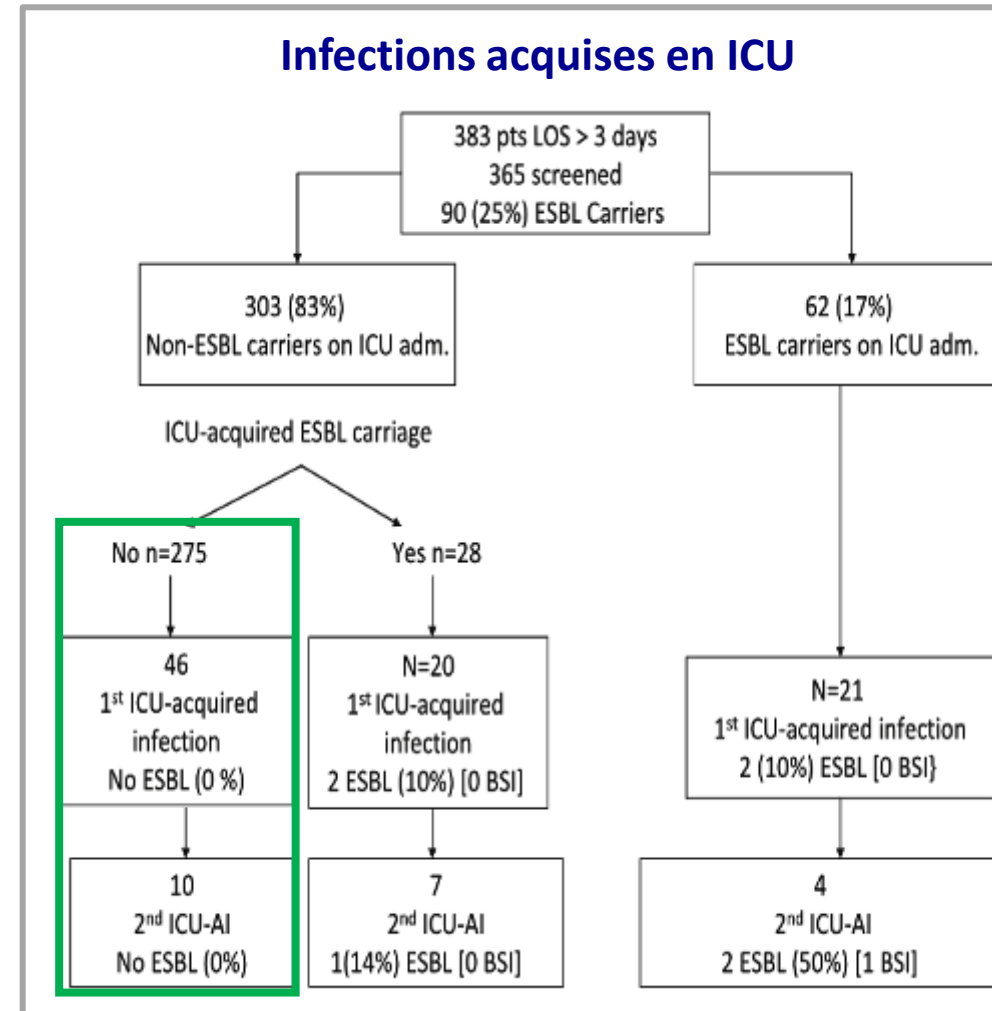
Identifier les facteurs associés aux infections à entérobactéries productrices de BLSE



610 patients hospitalisés plus de 72 heures

15% de patients porteurs de BLSE

Espèce n°1: *E. coli* (62%) des cas

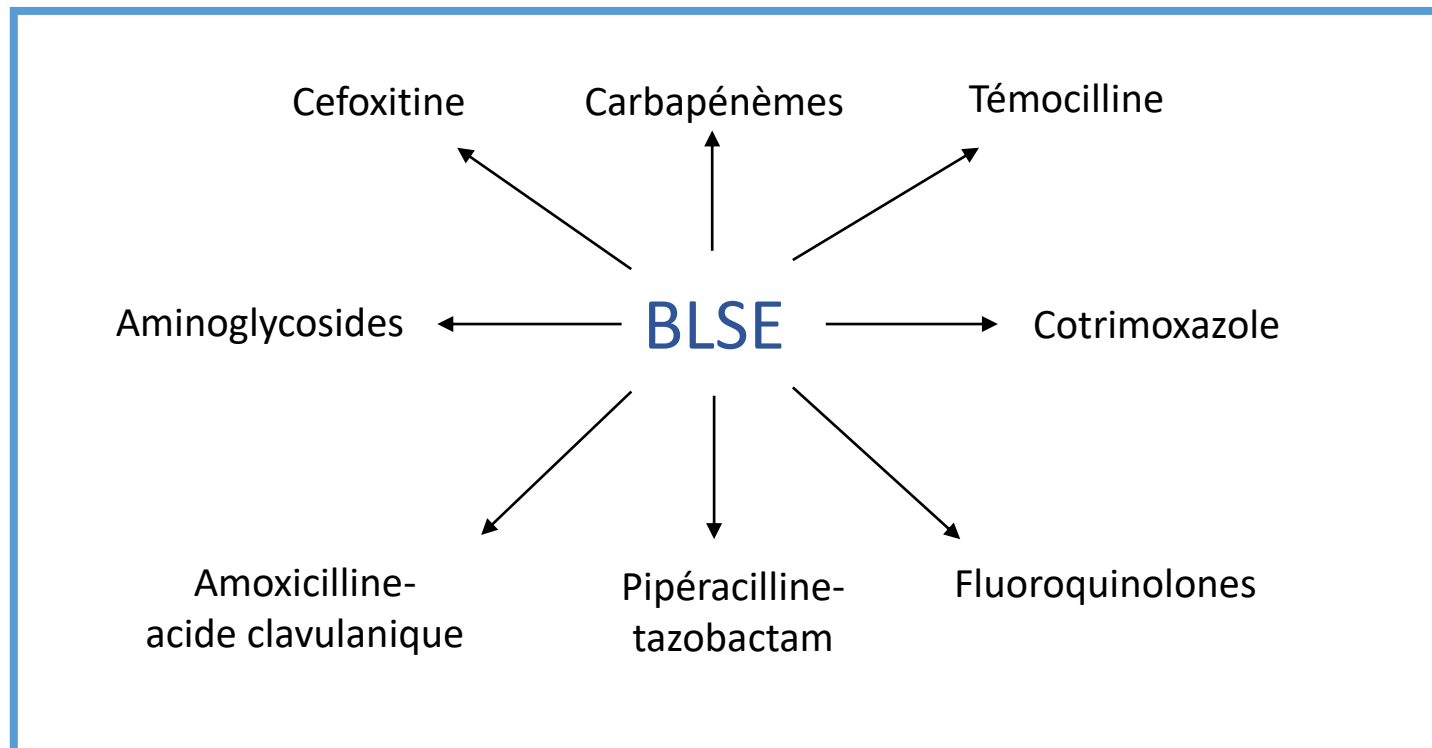


Les infections à entérobactéries productrice de BLSE

Les infections à BLSE

Le choix de la molécule dépend

- Des tests de sensibilité
- De la diffusion dans le foyer infectieux
- De la gravité clinique
- De l'impact écologique ?



Question en suspens

Weiss et al.		Agent
Rank	Similar response (%) ^a	
1	100	Amoxicillin
2	88	Amoxicillin/clavulanate
3	81	3rd-generation cephalosporin
4	71	Piperacillin/tazobactam 4th-generation cephalosporin
5	81	Ertapenem
6	85	Imipenem

Question en suspens

Weiss et al.		Agent	Madaras-Kelly et al.	
Rank	Similar response (%) ^a		Spectrum score	Rank
1	100	Amoxicillin	13.5	1
2	88	Amoxicillin/clavulanate	29.5	3
3	81	3rd-generation cephalosporin	25.5	2
4	71	Piperacillin/tazobactam	42.25	7
		4th-generation cephalosporin	33.25	5
5	81	Ertapenem	30.25	4
6	85	Imipenem	41.5	6

Les infections à entérobactéries productrice de carbapénémase

Les infections à Carbapénèmases

				Inhibition	
Enzymes	Classes	Substrats	Tazo	Avibactam	
TEM-1, TEM-2, SHV-1	A	Pénicillines	Oui	Oui	
TEM-3, SHV-2, CTX-M14	A	Céphalosporines large spectre, monobactam	Oui	Oui	
KPC-2, KPC-3	A	Large spectre incluant les carbapénèmes	Non	Oui	
IMP-1, NDM-1, VIM-1	B	Large spectre incluant les carbapénèmes mais pas le monobactam	Non	Non	
E. Coli AmpC	C	Cephalosporins	Non	Oui	
OXA-48	D	Carbapenems	Non	Oui	

Les infections à Carbapénèmases



Short Communication

Multicentre study of ceftazidime/avibactam for Gram-negative bacteria infections in critically ill patients

Bárbara Balandin^{a,†}, Daniel Ballesteros^a, Vicente Pintado^b, Cruz Soriano-Cuesta^c, Irene Cid-Tovar^d, Milagros Sancho-González^e, María José Pérez-Pedrero^f, Marta Chicot^g, María José Asensio-Martín^h, José Alberto Silvaⁱ, Rafael Ruiz de Luna^j, Cristina Martín-Dal Gesso^k, Diego Anibal Rodríguez-Serrano^l, Fernando Martínez-Sagasti^d, Ana Royuela^m

Effect and Safety of Meropenem–Vaborbactam versus Best-Available Therapy in Patients with Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections: The TANGO II Randomized Clinical Trial

Richard G. Wunderink · Evangelos J. Giamarellos-Bourboulis · Galia Rahav · Amy J. Mathers · Matteo Bassetti · Jose Vazquez · Oliver A. Cornely · Joseph Solomkin · Tanaya Bhowmick · Jihad Bishara · George L. Daikos · Tim Felton · Maria Jose Lopez Furst · Eun Jeong Kwak · Francesco Menichetti · Ilana Oren · Elizabeth L. Alexander · David Griffith · Olga Lomovskaya · Jeffery Loutit · Shu Zhang · Michael N. Dudley · Keith S. Kaye

Ceftazidime-avibactam versus meropenem in nosocomial pneumonia, including ventilator-associated pneumonia (REPROVE): a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial

Antoni Torres, Nanshan Zhong, Jan Pachtl, Jean-François Timsit, Marin Kollef, Zhangjing Chen, Jie Song, Dianna Taylor, Peter J Laud, Greanu G Stone, Joseph W Chow

Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE



RESTORE-IMI 1: A Multicenter, Randomized, Double-blind Trial Comparing Efficacy and Safety of Imipenem/Relebactam vs Colistin Plus Imipenem in Patients With Imipenem-nonsusceptible Bacterial Infections

Johann Motsch¹, Cláudia Murta De Oliveira², Viktor Stus³, Ifrihar Köksal⁴, Olexiy Lyulko⁵, Helen W. Boucher⁶, Keith S. Kaye⁷, Thomas M. File Jr⁸, Michelle L. Brown⁹, Ireen Khan⁹, Jiejun Du⁹, Hee-Koung Joeng⁹, Robert W. Tipping⁹, Angela Aggrey⁹, Katherine Young⁹, Nicholas A. Kartsonis⁹, Joan R. Butters⁹, and Amanda Paschke⁹

Cefiderocol for the Treatment of Infections Due To Metallo-Beta-Lactamase-Producing Pathogens in the CREDIBLE-CR And APEKS-NP Phase 3 Randomized Studies

Jean-Francois Timsit,¹ Mical Paul,² Ryan K Shields,³ Roger Echols,⁴ Takamichi Baba,⁵ Yoshinori Yamano,⁵ Simon Portsmouth,⁵

Etudes randomisées contrôlées (non infériorité)
Non prise en compte des mécanismes de résistances
Infections urinaires, infections intra-abdominales, pneumopathies

Les infections à carbapénèmases

				Inhibition	
Enzymes	Classes	Substrats	Tazo	Avibactam	
TEM-1, TEM-2, SHV-1	A	Pénicillines	Oui	Oui	
TEM-3, SHV-2, CTX-M14	A	Céphalosporines large spectre, monobactam	Oui	Oui	
KPC-2, KPC-3	A	Large spectre incluant les carbapénèmes	Non	Oui	
IMP-1, NDM-1, VIM-1	B	Large spectre incluant les carbapénèmes mais pas le monobactam	Non	Non	
E. Coli AmpC	C	Cephalosporins	Non	Oui	
OXA-48	D	Carbapenems	Non	Oui	

Résistance	1 ^{er} choix	Alternatives
KPC Ou carbapénèmase positive mais mécanisme non identifié	Ceftazidime-avibactam Méropénème-vaborbactam Imipénème-cilastatin-relebactam	Cefiderocol Tigécycline, éravacycline
Metallo-β-lactamase (NDM, VIM ou IMP)	Ceftazidime-avibactam + aztreonam Cefiderocol	Tigécycline, éravacycline, colistine
OXA-48 like carbapenemase	Ceftazidime-avibactam	Cefiderocol Tigécycline, éravacycline, colistine

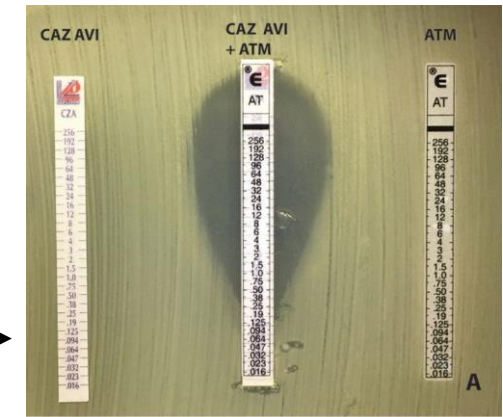
Les infections à carbapénèmases

				Inhibition	
Enzymes	Classes	Substrats	Tazo	Avibactam	
TEM-1, TEM-2, SHV-1	A	Pénicillines	Oui	Oui	
TEM-3, SHV-2, CTX-M14	A	Céphalosporines large spectre, monobactam	Oui	Oui	
KPC-2, KPC-3	A	Large spectre incluant les carbapénèmes	Non	Oui	
IMP-1, NDM-1, VIM-1	B	Large spectre incluant les carbapénèmes mais pas le monobactam	Non	Non	
E. Coli AmpC	C	Cephalosporins	Non	Oui	
OXA-48	D	Carbapenems	Non	Oui	

Résistance	1 ^{er} choix	Alternatives
KPC Ou carbapénèmase positive mais mécanisme non identifié	Ceftazidime-avibactam Méropénème-vaborbactam Imipénème-cilastatin-relebactam	Cefiderocol Tigécycline, éravacycline
Metallo-β-lactamase (NDM, VIM ou IMP)	Ceftazidime-avibactam + aztreonam Cefiderocol	Tigécycline, éravacycline, colistine
OXA-48 like carbapenemase	Ceftazidime-avibactam	Cefiderocol Tigécycline, éravacycline, colistine

Les infections à métallo-beta-lactamases

	NDM	VIM
Imipénème-relebactal	0%	0%
Méropénème-vaborbactam	0%	0%
Ceftazidime-avibactam	0%	0%
Aztréonam	23%	44%
Aztréonam + Amoxicilline-clavulanate	50%	
Aztréonam + Ceftazidime-avibactam	86%	
Céfidérocol	63%	86%



Question en suspens

	Excretion biliaire	Activité anti-anaérobie	Induction de dysbiose
Pipéracilline-tazobactam	30%		
Imipénème	< 5%		?
Méropénème	25%		
Ceftazidime-avibactam ⁽¹⁾	< 1%		↓ Bacteroides, Lactobacilli, Bifidobacteria, Clostridia ↑ Enterococci
Ceftolozane-tazobactam	< 20%		?
Imipénème-relebactam	< 5%		?
Méropénème-vaborbactam	25%		?
Cefiderocol	< 3%		?

⁽¹⁾ Rashid M *et al.* Int J Antimicrob Agents 2015

Question en suspens

Weiss et al.		Agent	Madaras-Kelly et al.	
Rank	Similar response (%) ^a		Spectrum score	Rank
1	100	Amoxicillin	13.5	1
2	88	Amoxicillin/clavulanate	29.5	3
3	81	3rd-generation cephalosporin	25.5	2
4	71	Piperacillin/tazobactam	42.25	7
		4th-generation cephalosporin	33.25	5
5	81	Ertapenem	30.25	4
6	85	Imipenem	41.5	6

Ceftolozane-tazobactam ?
Ceftazidime-avibactam ?
Cefiderocol ?
Imipénème-relebactam ?
Méropénème-vaborbactam ?

Mon point de vue

	Entérobactéries		
	Classe A KPC	Classe B NDM, VIM	Classe D Oxa-48
Ceftolozane tazobactam	Inactif		
Ceftazidime avibactam	1 ^{ère} intention	Inactif	
Imipénème relebactam	3 ^{ème} intention	Inactif	
Méropénème vaborbactam	2 ^{ème} intention	Inactif	
Aztréonam avibactam	Pas d'intérêt	1 ^{ère} intention	Pas d'intérêt
Cefiderocol	3 ^{ème} intention	2 ^{ème} intention	2 ^{ème} intention



Indication



Pas d'intérêt



Inactif



Chirurgie



Drainage



Optimisation des modalités
d'administration

Conclusion

- Augmentation de l'incidence des infections à BMR
- Choix individuel:
 - Co-morbidité
 - Source de l'infection
- Tester sans a priori
- Contrôler le foyer infectieux
- Optimiser les administrations des ATB