

DES Pathologie infectieuse

Thématique N°5 : résistance aux anti-infectieux (Dr L Surgers, Pr M. Etienne), 05 octobre 2023

CAS CLINIQUE : EPARGNE DES CARBAPENEMES



1 Allez sur wooclap.com

2 Entrez le code d'événement dans le bandeau supérieur

Code d'événement
ATBR2023



1 Envoyez [@ATBR2023](https://twitter.com/ATBR2023) au 06 44 60 96 62

2 Vous pouvez participer

Cas clinique 1

Homme 72 ans

Vit avec son compagnon entre la Thaïlande et Paris. Brocanteur.

- VIH 1 depuis 1996 (pneumocystose au diagnostic), contrôlé sous abacavir lamivudine doravirine
- HTA sous amlodipine
- HBP sous alfuzozine, plusieurs RAU avec infections urinaires à répétition
- Tabac 60 pA non sevré

Doit bénéficier d'une résection transurétrale de prostate

ECBU 10⁵ *Klebsiella pneumoniae*

Ampicilline	R
Amox/ac clav	S
Ticarcilline	R
Cefoxitine	S
Cefotaxime	S
Ceftaxidime	S
Témocilline	S
Méropénème	S
Ertapénème	S

Amikacine	S
Gentamycine	S
Acide nalidixique	R
Ofloxacine	I
Ciprofloxacine	S
Nitrofurantoïne	R
Cotrimoxazole	S

Traité par 3 jours de
levofloxacine en préop

15 jours après la RBP

Consultation aux urgences pour fièvres et douleurs flanc gauche

Examen clinique RAS en dehors de la fièvre

Hospitalisation en maladies infectieuses

1. Antibiothérapie empirique ?

A. Cefotaxime

B. Méropénème

C. Lévofloxacine

D. Pipéracilline tazobactam

E. Céfépime

PNA ou IU masculine associée aux soins*

Antibiothérapie probabiliste

Infection sans signes de gravité

Absence d'autre FDR d'EBLSE** que l'infection associée aux soins et d'ATCD d'IU ou colonisation urinaire à *P. aeruginosa* < 3 mois

Présence d'un autre FDR d'EBLSE** excepté l'IU ou la colonisation urinaire à EBLSE < 3 mois

ATCD d'IU ou colonisation urinaire à EBLSE ou à *P. aeruginosa* < 3 mois

Céfotaxime de préférence, ou ceftriaxone

Pipéracilline-tazobactam

Choix bêta-lactamine selon la documentation microbiologique antérieure

+ amikacine si drainage de l'appareil urinaire (hors sondage vésical simple)

* infection survenant au cours ou au décours d'une prise en charge (diagnostique, thérapeutique, palliative, préventive ou éducative) d'un patient, et n'étant ni présente, ni en incubation au début de la prise en charge.

** antécédent d'IU/colonisation urinaire de moins de 3 mois, traitement par amoxicilline-acide clavulanique, C2G, C3G, fluoroquinolone dans les 3 mois, voyage en zone d'endémie EBLSE dans les 3 derniers mois, patient hospitalisé en long séjour et porteur d'une sonde vésicale à demeure ou d'une gastrostomie.

15 jours après la RBP

Consultation aux urgences pour fièvres et douleurs flanc gauche

Examen clinique RAS en dehors de la fièvre

Hospitalisation en maladies infectieuses

1. Antibiothérapie empirique ?

A. Cefotaxime

B. Méropénème

C. Lévofloxacine

D. Pipéracilline tazobactam

E. Céfépime

Il a été traité pendant la nuit par ceftriaxone. Interne du service, vous constatez le matin une PA à 85-60mmHg sans autre signe.

2. Quelle est votre antibiothérapie ?

- A. Ceftriaxone + amikacine
- B. Méropénème + amikacine
- C. Lévofloxacine + amikacine
- D. Pipéracilline tazobactam + amikacine
- E. Céfépime + amikacine

PNA ou IU masculine associée aux soins*

Antibiothérapie probabiliste

Infection sans signes de gravité			Infection avec signes de gravité		
Absence d'autre FDR d'EBLSE** que l'infection associée aux soins et d'ATCD d'IU ou colonisation urinaire à <i>P. aeruginosa</i> < 3 mois	Présence d'un autre FDR d'EBLSE** excepté l'IU ou la colonisation urinaire à EBLSE < 3 mois	ATCD d'IU ou colonisation urinaire à EBLSE ou à <i>P. aeruginosa</i> < 3 mois	Absence de FDR d'EBLSE** et d'ATCD d'IU/colonisation urinaire à <i>P. aeruginosa</i> < 3 mois	Antécédent d'IU/colonisation urinaire à <i>P. aeruginosa</i> < 3 mois	ATCD d'IU/colonisation urinaire à EBLSE < 3 mois ou autre FDR d'EBLSE**
Céfotaxime de préférence, ou ceftriaxone	Pipéracilline-tazobactam	Choix bêta-lactamine selon la documentation microbiologique antérieure	Céfotaxime de préférence, ou ceftriaxone, ou pipéracilline-tazobactam	Choix bêta-lactamine selon la documentation microbiologique antérieure	Carbapénème (imipénème ou méropénème)
+ amikacine si drainage de l'appareil urinaire (hors sondage vésical simple)			+ amikacine systématique		

* infection survenant au cours ou au décours d'une prise en charge (diagnostique, thérapeutique, palliative, préventive ou éducative) d'un patient, et n'étant ni présente, ni en incubation au début de la prise en charge.

** antécédent d'IU/colonisation urinaire de moins de 3 mois, traitement par amoxicilline-acide clavulanique, C2G, C3G, fluoroquinolone dans les 3 mois, voyage en zone d'endémie EBLSE dans les 3 derniers mois, patient hospitalisé en long séjour et porteur d'une sonde vésicale à demeure ou d'une gastrostomie.

Il a été traité pendant la nuit par ceftriaxone. Interne du service, vous constatez le matin une PA à 85-60mmHg sans autre signe.

2. Quelle est votre antibiothérapie ?

- A. Ceftriaxone + amikacine
- B. Méropénème + amikacine**
- C. Lévofloxacine + amikacine
- D. Pipéracilline tazobactam + amikacine
- E. Céfépime + amikacine

Voici les résultats de l'ECBU.
3. Quelle est votre prescription ?

ECBU 10⁵ *Klebsiella pneumoniae*

Ampicilline	R
Amox/ac clav	R
Ticarcilline	R
Cefoxitine	S
Cefotaxime	R
Ceftazidime	R
Témocilline	S
Méropénème	S
Ertapénème	S

Amikacine	R
Gentamycine	R
Acide nalidixique	R
Ofloxacine	R
Ciprofloxacine	R
Nitrofurantoïne	R
Cotrimoxazole	R

- A. Amikacine
- B. Méropénème
- C. Céfoxitine
- D. Témocilline
- E. Ertapénème

CARABAPÉNÈMES EN DOCUMENTÉ POUR QUI ?

BLSE capables d'hydrolyser

- pénicillines
- C1G, C2G

et à différents niveaux

- C3G, C4G
- aztréonam

C3G, céfépime

Inhibées par acide clav, tazobactam, avibactam

BLBI

Relais PO ++

FQ

BACTRIM

AMINOSIDES

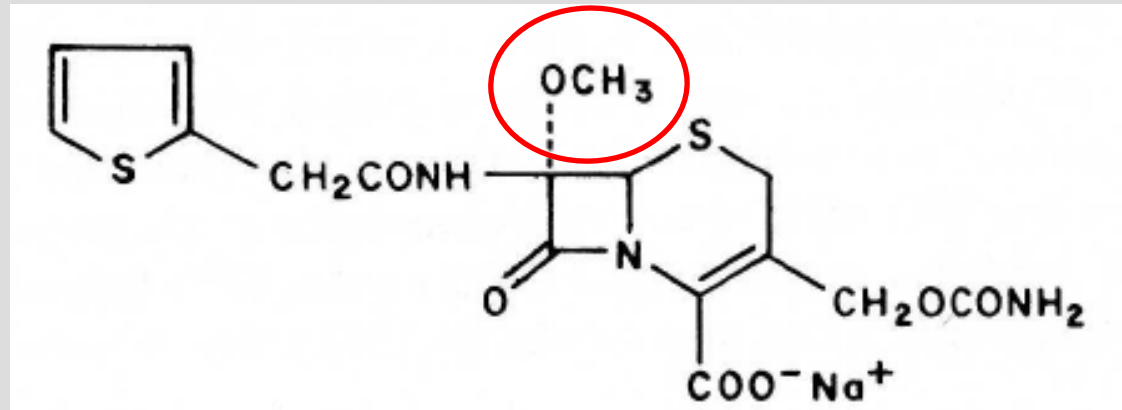
Antibiotiques stables

- témocilline
- céphamycines
- carbapénèmes

Témocilline

CEFOXITINE

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

CEPHAMYCINES : CEFOXITINE

BIODISPONIBILITÉ NULLE

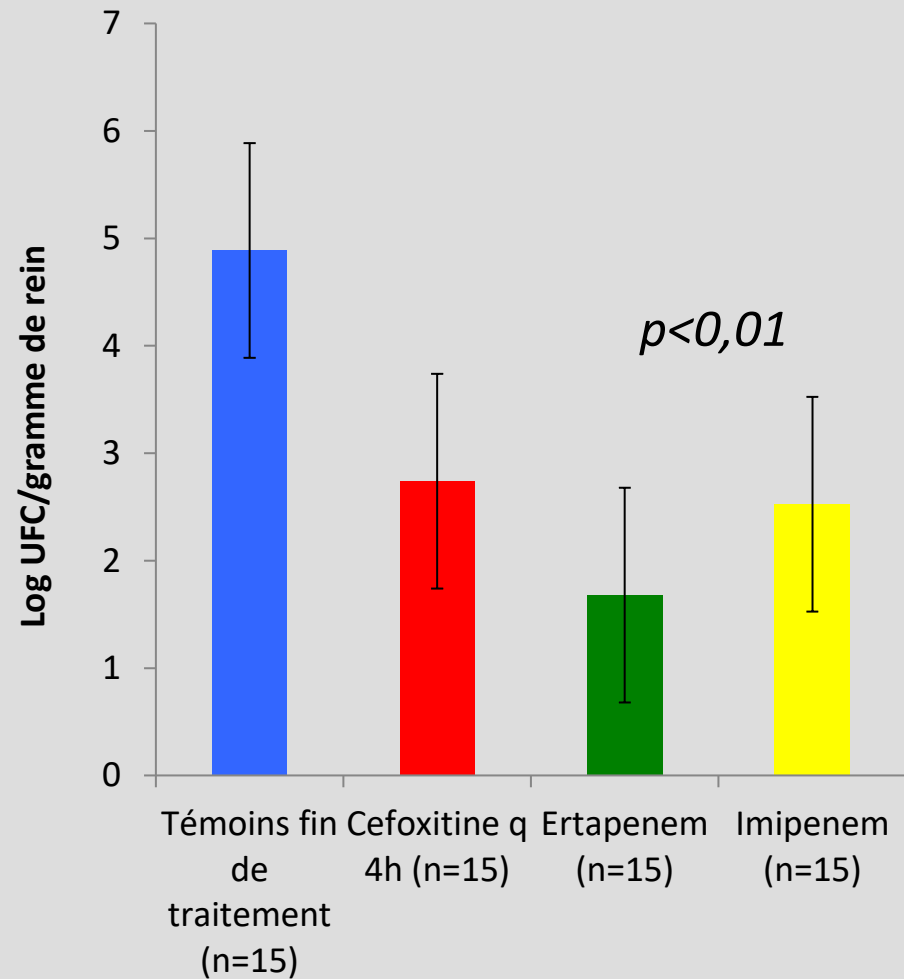
**Cefoxitin as an Alternative to Carbapenems
in a Murine Model of Urinary Tract Infection
Due to Escherichia coli Harboring
CTX-M-15-Type Extended-Spectrum β
-Lactamase**

Modèle murin

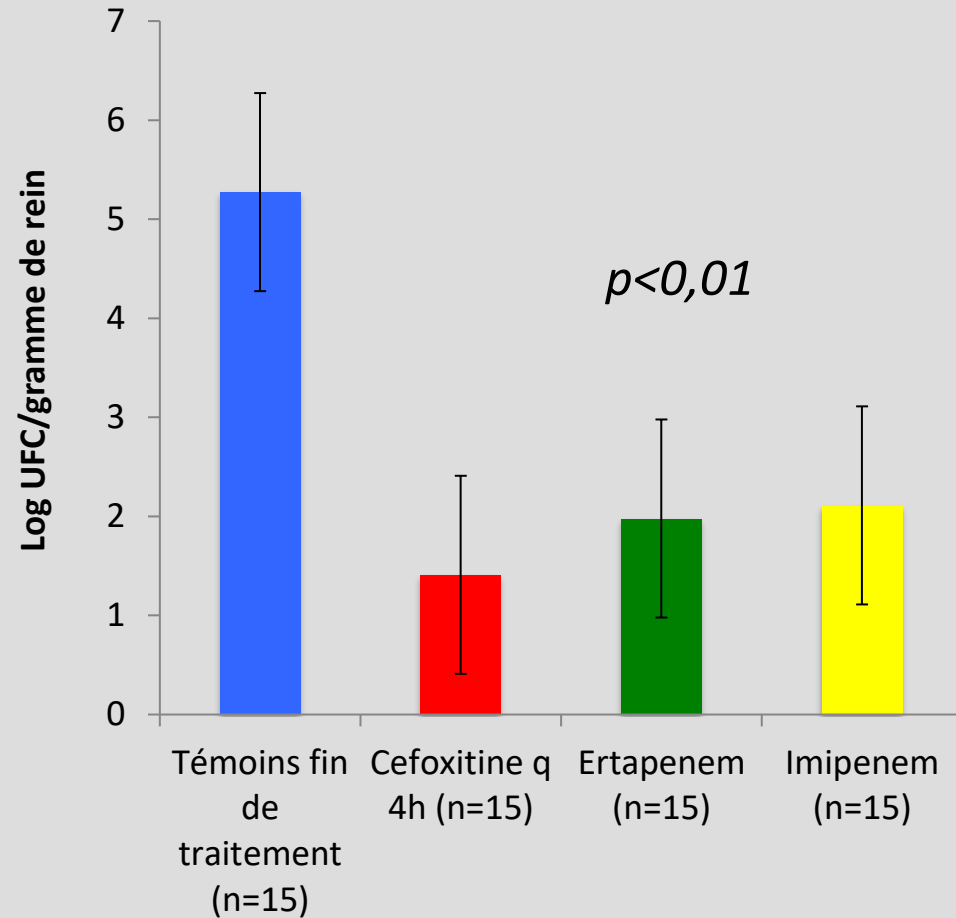
UTI, ESBL

E. coli

Thérapeutique : comptes bactériens dans les reins



Souche sensible



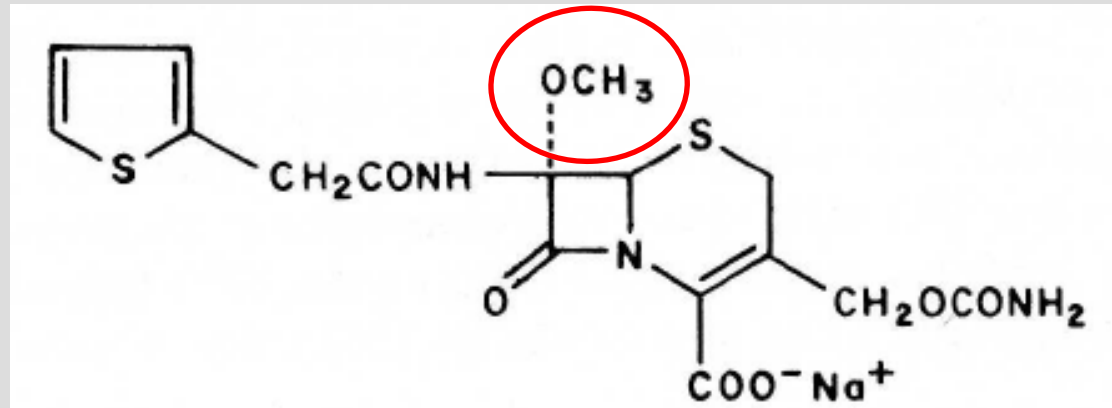
Souche BLSE

Efficacité pénème = cefoxitine

Lepeule, AAC 2012

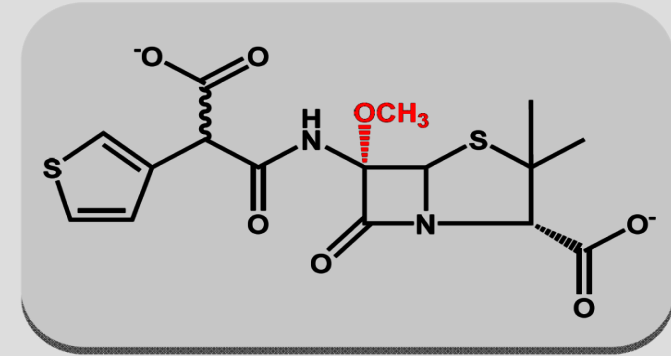
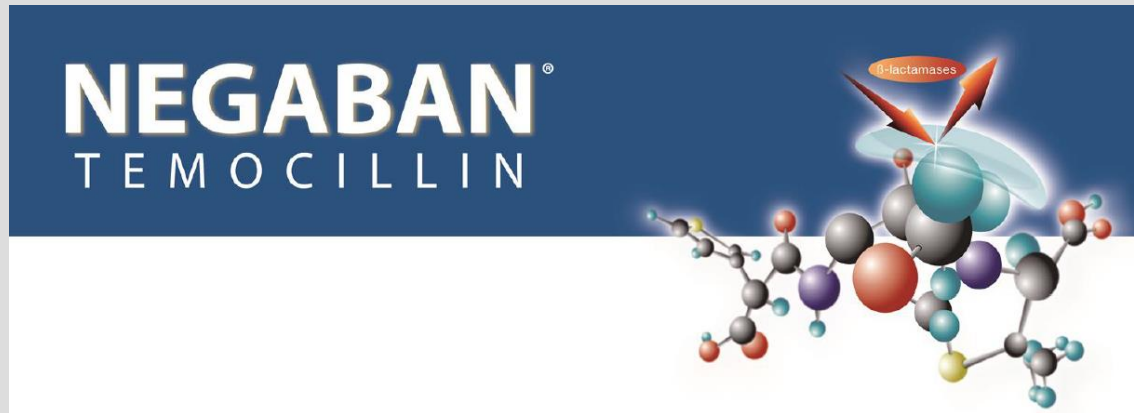
- **Rétrospective, 01/12-10/13, n=32 (H 81%)**
- **Infections urinaires 72%**
- ***E. coli* 59%, *K. pneumoniae* 41%**
- **Relais carbapénèmes 22%, bithérapie aminoside 41%**
- **Posologie **6 g/j** (1,5-9), durée 9 j (3-41)**
- **Evolution clinique favorable :**
J2-J3 = 29/32 (91%)
moyen terme = 17/21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

Céphamycines



- Peu de données cliniques publiées
- En relais
- Sur *coli* (mutants résistants Kp)
- Etudes PK/PD en cours
- 2g x 3, 2 g x 4... IVSE ???

Témocilline



- Dérivé 6- α -méthoxylé de la ticarcilline
- Commercialisée dans les années 80 (AMM en France le 23/12/2014)
- Principales caractéristiques
 - Stabilité à l'hydrolyse par les β -lactamases incluant AmpC et BLSE
 - Spectre d'activité réduit aux entérobactéries

Témocilline

- Antibiotique à **spectre étroit**:

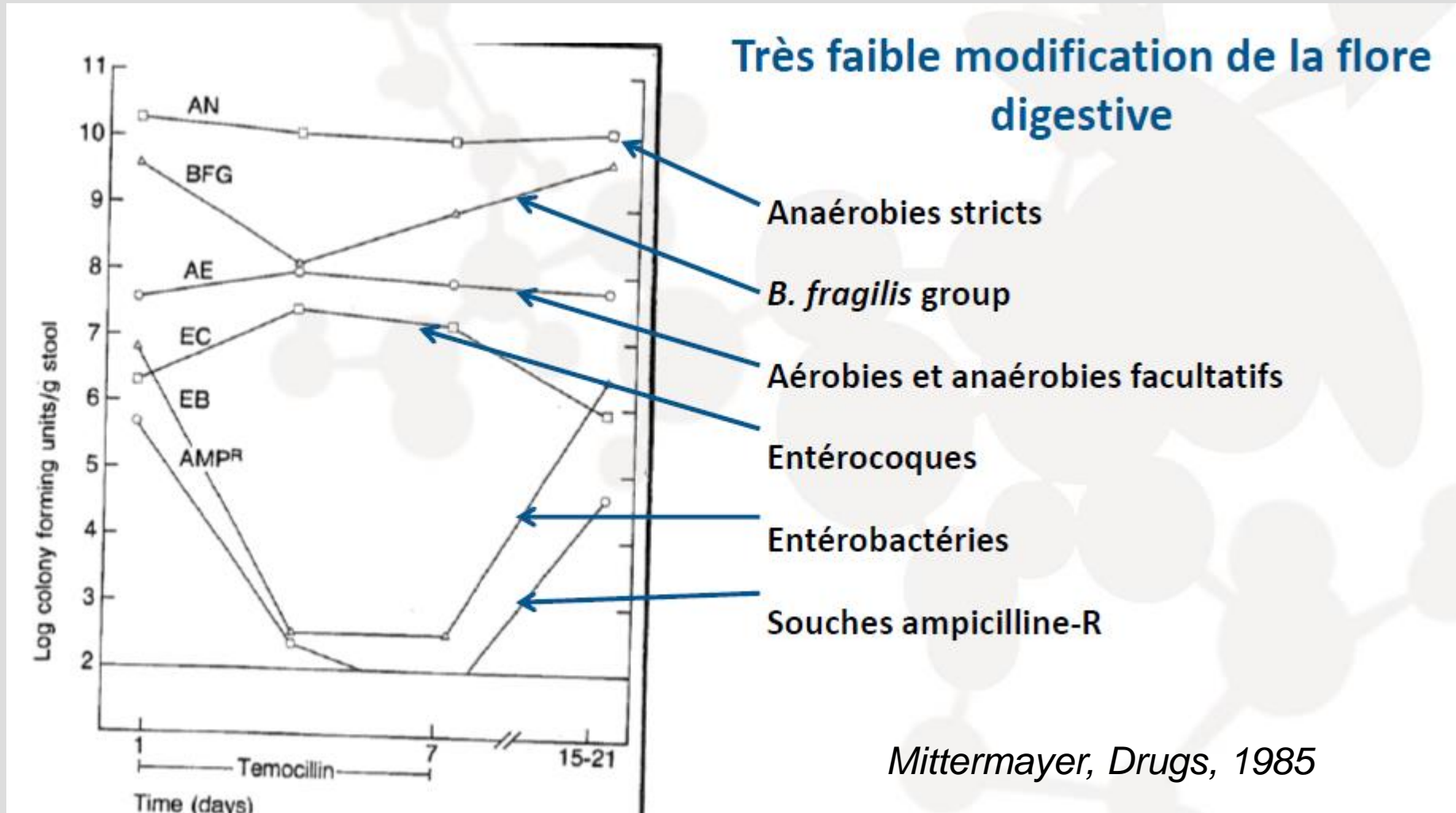
- Entérobactéries
- *B. cepacia*
- *Neisseria, Haemophilus, Pasteurella, Legionella*

- Inactif sur *P. aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas*, les bactéries à Gram positif et les bactéries anaérobies

- **Stable** vis-à-vis de la plupart des β -lactamases

- Classe A (y compris BLSE, KPC), classe C (AmpC), classe D (OXA-1)
 - Mais hydrolysé par OXA-48-like et classe B
-

TÉMOCILLINE, FAIBLE IMPACT SUR LA FLORE



Témocilline : pharmaco

- Fixation protéique importante : 85 %
- Demi-vie d'élimination prolongée \simeq 5h
- Elimination urinaire
- Diffusion tissulaire # ticarcilline

Tissus	Dose et mode d'administration	Temps (h) à l'échantillonnage	Concentration moyenne	% de la concentration sérique
Sérum ¹	2 g I.V.	0,1	269 mg/l	100 %
Urine ¹	2 g I.V.	0-24	-	79 %
Prostate ²	2 g I.V.	2	38 mg/kg	35 %
Poumons ³	2 g I.V.	0,5	45 mg/kg	26%
Muscle ⁴	2 g I.V.	3	18 mg/kg	16%
Foie ⁴	2 g I.V.	3	34 mg/kg	25%
Estomac ⁴	2 g I.V.	3	44 mg/kg	30%
Liquide cérébro-spinal ⁵	2 g I.V.	4	5 mg/L	8 %
Liquide péritonéal ⁶	2 g I.V.	4	53 mg/L	60 %
Sécrétion des plaies ⁶	2 g I.V.	4	39 mg/L	44 %
Péritoine ⁴	1 g I.V.	4	17 mg/kg	22 %
Lympe périphérique ⁷	1 g I.V.	2	31 mg/L	64 %
Bile du cholédoque ⁸	1 g I.V.	1-2	483 mg/L*	504 %
Bile de la vésicule biliaire ⁸	1 g I.V.	1-2	400 mg/L	403 %
Vésicule biliaire ⁸	1 g I.V.	1-2	15 mg/L	17 %

*L'obstruction du cholédoque entraîne une diminution importante de la pénétration de la témocilline dans la bile⁹

Efficacy of temocillin against MDR Enterobacterales: a retrospective cohort study



Kévin Alexandre ^{1,2*}, François Leysour de Rohello³, Sandrine Dahyot^{2,3}, Manuel Etienne ^{1,2}, Isabelle Tiret⁴,
André Gillibert⁵, Martine Pestel-Caron^{2,3} and François Caron^{1,2}

Table 1. Demographic and clinical characteristics according to early treatment outcome

Characteristics	All (n = 153)	Early clinical success (n = 139)	Early clinical failure (n = 14)	P
Infection				
severity, n (%)				0.017
sepsis	129 (84.3)	121 (93.8)	8 (6.2)	
severe sepsis	10 (6.5)	8 (80)	2 (20)	
septic shock	14 (9.2)	10 (71.4)	4 (28.6)	
onset, n (%)				>0.99
community acquired	44 (28.8)	40 (90.9)	4 (9.1)	
healthcare associated	40 (26.1)	36 (90)	4 (10)	
hospital acquired	69 (45.1)	63 (91.3)	6 (8.7)	
infectious site, n (%)				0.002
UTI	123 (80.4)	117 (95.1)	6 (4.9)	
catheter-associated UTI	27 (22)	27 (100)	0 (0)	
pyelonephritis in renal transplant	20 (16.3)	19 (95)	1 (5)	
BSI	7 (4.6)	4 (57.1)	3 (42.9)	
catheter-related BSI	4 (2.6)	4 (100)	0 (0)	
intra-abdominal infection	6 (3.9)	4 (66.7)	2 (33.3)	
bone and joint infection	6 (3.9)	5 (83.3)	1 (16.7)	
pneumonia	5 (3.3)	3 (60)	2 (40)	
other	2 (1.4)	2 (100)	0 (0)	
microbiological documentation, n (%)				>0.99
yes	150 (98)	136 (90.7)	14 (9.3)	
no	3 (2%)	3 (100)	0 (0)	
ESBL-producing				0.72
yes	108 (70.6)	97 (89.8)	11 (10.2)	
no	45 (29.4)	42 (93.3)	3 (6.7)	
EKP	115 (79.3)	105 (91.3)	10 (8.7)	0.46
other Enterobacterales	30 (20.7)	26 (86.7)	4 (13.3)	
Temocillin regimen				
duration (days), median (IQR)	14 (7–17)	14 (7.5–17)	10 (6.75–19.25)	0.85
empirical use, n (%)				0.36
yes	20 (13.1)	17 (85)	3 (15)	
no	133 (86.9)	122 (91.7)	11 (8.3)	
daily dosage, n (%)				>0.99
1 g q12h	6 (3.9)	6 (100)	0 (0)	
2 g q12h	120 (78.4)	108 (90)	12 (10)	
2 g q8h	27 (17.6)	25 (92.6)	2 (7.4)	

Table 2. Primary and secondary outcomes according to infection site, Enterobacterales species, sepsis severity and temocillin dose

Outcomes	Subgroups							
	infection site		Enterobacterale species		sepsis severity		temocillin dose	
	UTI (n = 123)	other infections (n = 30)	EKP (n = 115)	other Enterobacterales (n = 28)	sepsis (n = 129)	severe sepsis or septic shock (n = 24)	2 g q12h (n = 120)	2 g q8h (n = 27)
Early clinical failure	6/123 (4.9%) ^a	8/30 (26.7%) ^a	10/115 (8.7%)	4/28 (14.3%)	8/129 (6.2%) ^a	6/24 (25%) ^a	12/120 (10%)	2/27 (7.4%)
Late clinical failure	17/123 (13.8%) ^a	10/30 (33.3%) ^a	23/115 (20%)	4/28 (14.3%)	18/129 (14%) ^a	9/24 (37.5%) ^a	23/120 (19.2%)	4/27 (14.8%)
Late microbiological failure	14/119 (11.8%)	8/28 (28.6%)	19/110 (17.3%)	3/27 (11.1%)	16/126 (12.7%)	6/21 (28.6%)	19/115 (16.5%)	3/26 (11.5%)
Mortality	2/123 (1.6%) ^a	4/30 (13.3%) ^a	5/115 (4.3%)	1/28 (3.6%)	1/129 (0.8%) ^a	5/24 (20.8%) ^a	4/120 (3.3%)	2/27 (7.4%)

TÉMOCILLINE : INTÉRÊTS ET LIMITES POTENTIELLES

- **Spectre limité** aux entérobactéries

- Activité vs **AmpC et BLSE** *in vitro* et clinique

> 90 % des souches de *E. coli* BLSE sensibles

CMI

- Intérêt **empirique** dans infections urinaires compliquées en contexte nosocomial ?????

- Doses : 2 g x 2 ou 3, IVSE ??

The logo for the Haute Autorité de Santé (HAS) features the letters 'HAS' in a blue, sans-serif font. A red, wavy horizontal line is positioned behind the letter 'A'.

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ



SYNTHÈSE DE LA RECOMMANDATION DE BONNE PRATIQUE

Antibiothérapie des infections à entérobactéries et à *Pseudomonas aeruginosa* chez l'adulte : place des carbapénèmes et de leurs alternatives

Mai 2019

https://www.has-sante.fr/jcms/c_2968915/fr/antibiotherapie-des-infections-a-enterobacteries-et-a-pseudomonas-aeruginosa-chez-l-adulte-place-des-carbapenemes-et-de-leurs-alternatives

PNA ou IU masculine documentée, avec une évolution favorable

		PNA ou IU masculine documentée, avec une évolution favorable	
		Infection à EBLSE	Infection à entérobactérie résistante aux C3G par hyperproduction de céphalosporinase et sans production de BLSE
Ordre de préférence des antibiotiques	1 ^{er}	Cotrimoxazole	Cotrimoxazole
	2 ^e	Ciprofloxacine, lévofloxacine, ofloxacine, par voie orale (ordre alphabétique)	Ciprofloxacine, lévofloxacine, ofloxacine par voie orale (ordre alphabétique)
	3 ^e	Céfoxitine (pour <i>E. coli</i>) ou témocilline	Céfépime ou témocilline
	4 ^e	Amoxicilline-acide clavulanique (pour PNA simple à <i>E. coli</i>) ou pipéracilline-tazobactam	Amikacine ou gentamicine ou tobramycine (ordre alphabétique), uniquement pour les PNA simples, pour une durée de 5 jours, à éviter en cas d'insuffisance rénale (ordre de préférence)
	5 ^e	Amikacine ou gentamicine ou tobramycine (ordre alphabétique), uniquement pour les PNA simples, pour une durée de 5 jours, à éviter en cas d'insuffisance rénale	Un carbapénème (imipénème ou méropénème ou ertapénème)
	6 ^e	Un carbapénème (imipénème ou méropénème ou ertapénème)	-

Tableau 1. Bêta-lactamines alternatives aux carbapénèmes : indications et posologie

Bêta-lactamine	Situation clinique	Posologie
Céfépime	Infections à entérobactérie résistante aux C3G par hyperproduction de céphalosporinase sans production de BLSE, quel que soit le site de l'infection	Forte posologie (4 à 6 g/j chez le patient sans insuffisance rénale) sous surveillance neurologique
Pipéracilline-tazobactam	Infections à EBLSE sans signes de gravité, avec ou sans bactériémie Pour une infection d'origine non urinaire, une CMI est nécessaire et doit être ≤ 4 mg/L	Perfusion prolongée ou continue sur 24 heures après une première dose de 4 g sur 30 minutes, avec une posologie élevée (au moins 16 g/j chez le patient ayant une fonction rénale normale en cas de poids > 60 kg)
Témocilline	Infections urinaires à entérobactérie résistante aux C3G Utilisation dans les autres infections à envisager après avis spécialisé	Entre 4 g/j et 6 g/j chez le patient sans signes de gravité 6 g/j et en perfusion continue après une dose de charge de 2 g chez le patient avec signes de gravité
Céfoxitine	Infections urinaires à <i>E. coli</i> BLSE sans signes de gravité	Posologie élevée (100 mg/kg/j sans dépasser 8 g/j), en perfusion prolongée ou continue après une dose de charge initiale de 2 g
Amoxicilline-acide clavulanique	Pyélonéphrites aiguës simples, sans signes de gravité, à <i>E. coli</i> BLSE <i>Attention : ne pas utiliser les concentrations critiques établies pour les cystites</i>	Traitement initial en perfusion à la posologie de 2 g d'amoxicilline et 200 mg d'acide clavulanique 3 fois par jour En relais d'une antibiothérapie parentérale efficace : par voie orale, à la posologie de 1 g d'amoxicilline et 200 mg d'acide clavulanique 3 fois par jour

Tableau 2. Proposition de classement des molécules antibiotiques pouvant être utilisées en désescalade thérapeutique des infections à entérobactérie résistante aux C3G, en fonction de leur impact potentiel sur le microbiote digestif

Impact écologique potentiellement croissant	Molécules
Rang 1	Aminosides (mais risque de toxicité)*
Rang 2	Témocilline, cotrimoxazole**
Rang 3	Céfoxitine, amoxicilline-clavulanate
Rang 4	Pipéracilline-tazobactam, céfépime, fluoroquinolones**
Rang 5	Carbapénèmes (incluant l'ertapénème), ceftazidime-avibactam, ceftolozane-tazobactam

Cette stratégie doit privilégier un antibiotique ayant le spectre le plus étroit possible et un impact écologique supposé moindre sur le microbiote digestif des patients (AE).

Cette stratégie doit également privilégier le relais oral de l'antibiothérapie quand celui-ci est possible (AE).

BL-BI NE SONT PAS DES ALTERNATIVES

Voici les résultats de l'ECBU.
3. Quelle est votre prescription ?

ECBU 10⁵ *Klebsiella pneumoniae*

Ampicilline	R
Amox/ac clav	S
Ticarcilline	R
Cefoxitine	S
Cefotaxime	S
Ceftaxidime	S
Témocilline	S
Méropénème	S
Ertapénème	S

Amikacine	S
Gentamycine	S
Acide nalidixique	R
Ofloxacine	I
Ciprofloxacine	S
Nitrofurantoïne	R
Cotrimoxazole	S

- A. Amikacine
- B. Méropénème
- C. Céfoxitine
- D. Témocilline**
- E. Ertapénème