

Alternatives aux carbapénèmes

Rémy Gauzit*, Philippe Lesprit**





*Unité de réanimation thoracique, équipe mobile transversale d'infectiologie, CHU Cochin - Paris V;

**Infectiologie transversale, Service de biologie clinique, hôpital Foch- Suresnes

Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

Intervenant : Rémy Gauzit





Titre : Alternative aux carbapénèmes

-  Consultant ou membre d'un conseil scientifique OUI NON
-  Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents OUI NON
-  Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations OUI NON
-  Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique OUI NON

Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

Intervenant : Lesprit Philippe

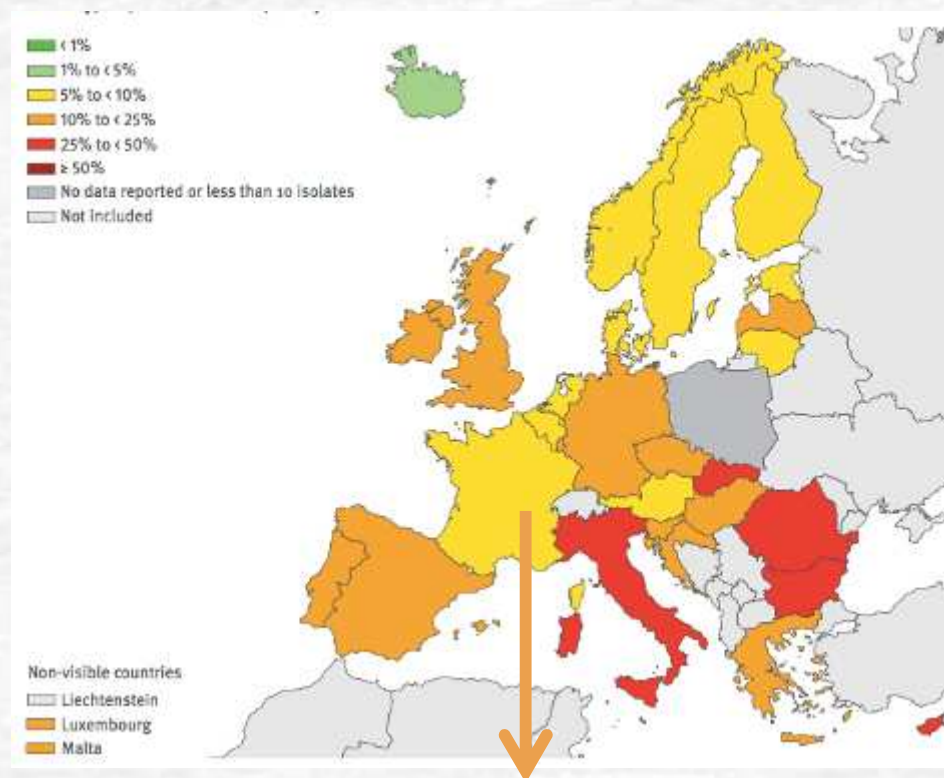
Titre : Alternative aux carbapénèmes

-  Consultant ou membre d'un conseil scientifique OUI NON
-  Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents OUI NON
-  Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations OUI NON
-  Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique OUI NON

Résistance de *E coli* aux céphalosporines de 3^{ème} génération (85 à 100 % de BLSE)



2003 : < 1%



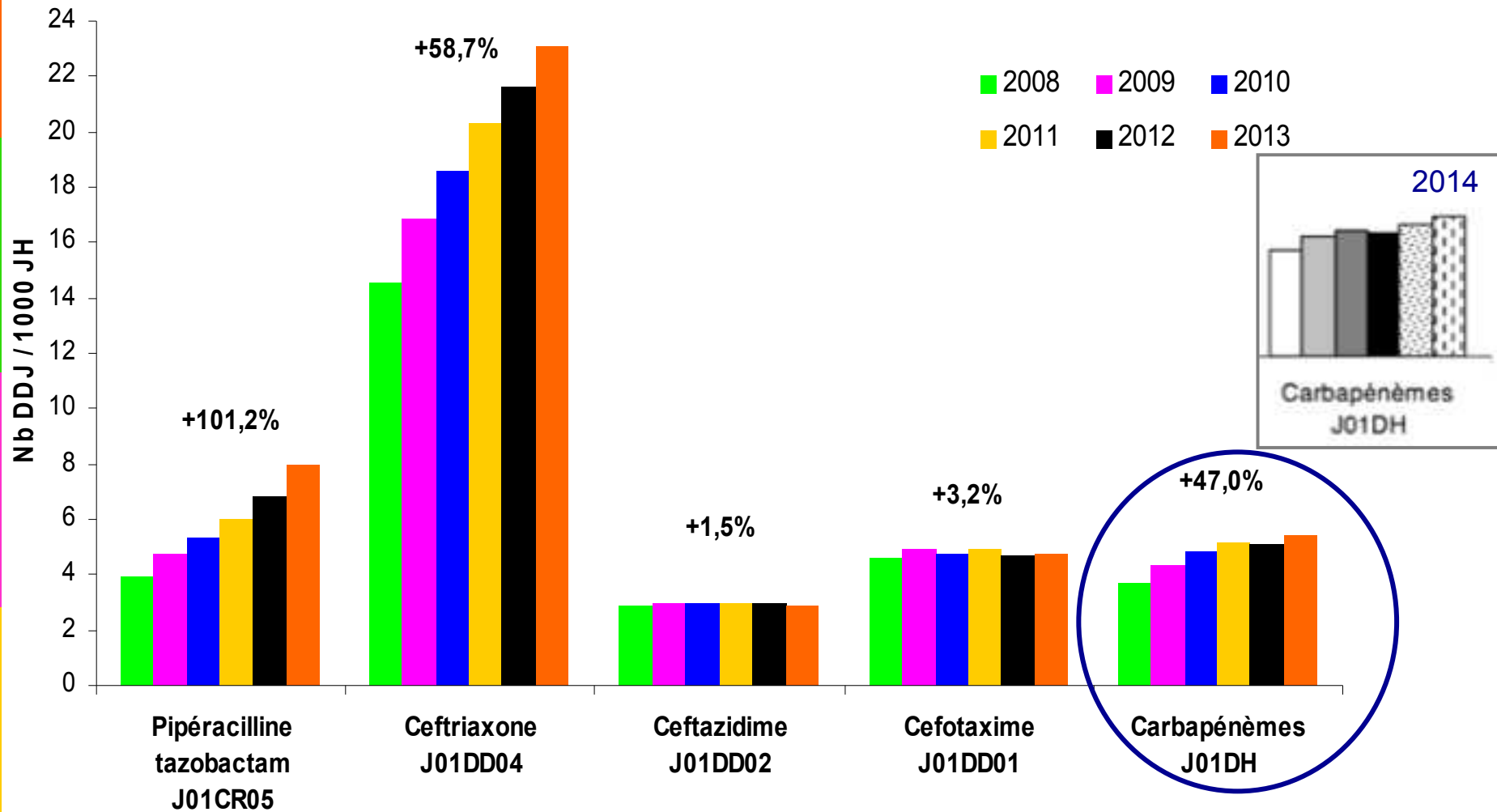
2010 : 7,2%

2014 : 10%



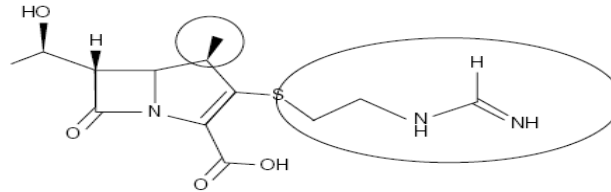
Résultats

Evolution des consommations de certaines β -lactamines
cohorte de 518 ES ayant participé de 2008 à 2013

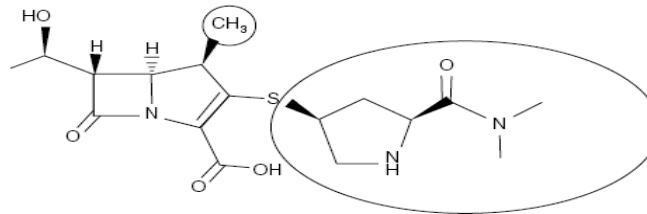


Traitement de référence des BLSE : carbapénèmes

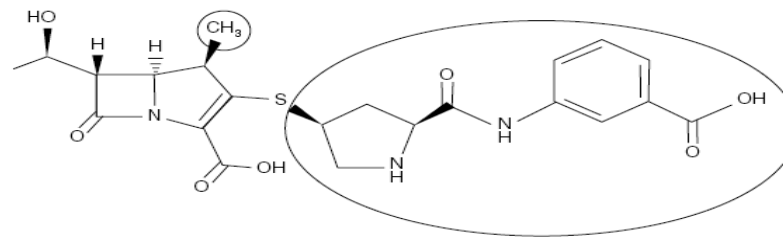
1985
Imipénème



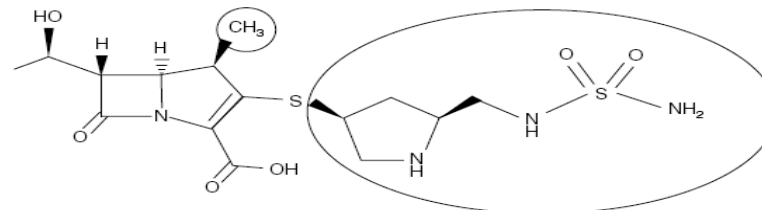
1995
Méropénème



2002
Ertapénème



2008
Doripénème



MAIS ...

Utilisation des carbapénèmes dans les établissements de santé en 2011

Spa-Carb

251 établissements – 2 338 malades

•Motif du choix d'un carbapénème

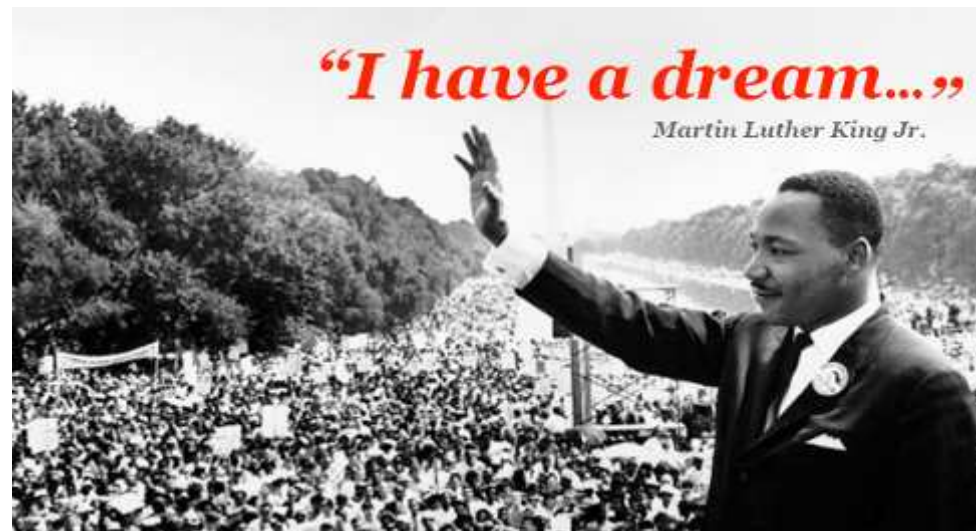
- Recommandations locales 89 (3,8%)
- Sepsis sévère 820 (35,1%)
- Risque de résistance (traitement probabiliste) 414 (17,8%)
- Multirésistance à l'ATBg 792 (33,9%)
- Autres 87 (3,7%)
- Inconnu 136 (5,8%)

Utilisation des carbapénèmes dans les établissements de santé en 2011

Spa-Carb

- Ce qui est déclaré :
 - Dispensation carbapénèmes contrôlée 92 %
 - Ré-évaluation systématique à 72 h 78 %
 - Ré-évaluation systématique à 7-10 j 44 %
- **MAIS** prescriptions de carbapénèmes :
 - 17 % sans aucun prélèvement microbiologique
 - 34 % dans infect communautaire (dont 4% cystites)
 - 21 % des motifs de prescription : BLSE identifiée
mais... alternative possible 2/3 des cas...
 - après résultats microbio désescalade non optimale
- Traçabilité écrite des prescriptions < 50 %

- Définition d'un patient grave : sans doute pas la même pour :
 - un vieux réanimateur... moi
 - un plus jeune...lui
 - un jeune CCA...
 - un non réanimateur



Et si les docteurs suivaient les recommandations...

PNA grave



2014

Traitement probabiliste

- C3G IV (céfotaxime ou ceftriaxone) + amikacine
- si allergie : aztréonam + amikacine

- si [sepsis grave ou geste urologique] ET [antécédent d'IU ou colonisation urinaire à EBLSE dans les 6 mois]

- carbapénème (imipénème, méropénème) + amikacine
- en cas d'allergie aux carbapénèmes : aztréonam + amikacine
 - Si choc septique ET [IU ou colonisation urinaire à EBLSE dans les 6 mois, ou antibiothérapie par péni + inhibiteur, C2G, C3G ou fluoroquinolones dans les 6 mois, ou voyage récent en zone d'endémie d'EBLSE, ou hospitalisation < 3 mois, ou vie en long séjour]
 - carbapénème (imipénème, méropénème) + amikacine
- en cas d'allergie aux carbapénèmes : aztréonam + amikacine

Relai adapté aux résultats de l'antibiogramme

- Arrêt carbapénème dès que possible
- Poursuite en parentéral si critère de sévérité persistant
- Puis relai oral : idem PNA sans signe de gravité

Durée totale de traitement : 10 à 14 jours

3. Quand et comment diminuer l'utilisation des carbapénèmes ?

RFE SRLF/SFAR/SPILF *Juin 14*

Après documentation bactériologique, il faut rechercher une alternative aux carbapénèmes en fonction du site infecté et après discussion entre microbiologistes et cliniciens

Accord fort

Dossier 1

- Mr M..., 63 ans
- Voyages : Soudan, Ethiopie
- Pas d'antécédents particuliers, poids 90 kgs, taille 190 cm, BMI 26
- Fièvre, frissons, pollakiurie, brûlures mictionnelles le 25/7/2015
- SAU le 27/7/15 à 3 heures du matin

Douleurs thoraciques

T 38,9°C; Sa O₂ 97%, PA 121/62 mm Hg, FC 116/min

NFS : 6700 GB/mm³; créatininémie 100 µmol/L; ↑ troponine 0,41 µg/L

ECG normal

BU : leucocytes +++, nitrites –

ECBU direct : leucocytes 10⁶/mL, quelques BGN

Antibiothérapie : ceftriaxone 1 g/j

Dossier 1 suite

- Hospitalisation en cardiologie pour surveillance

Contrôle troponine normal; échocardiographie TT normale

- Fièvre persistante le 28/7/15
- CRP 175 mg/L
- Appel du laboratoire : hémocultures et ECBU + à BGN, suspicion de BLSE
- Evaluation

Rétention urinaire avec résidu de 300 ml au bladder scan : pose d'une SU

Modification antibiothérapie : imipénème IV 1 g x3/j

Dossier 1 : antibiogramme

27/07/2015 11278882 SAS Hemoculture anaerobie Validé X ESCHERICHIA COLI BLSE
07:20 Urgences (Périphérique) (.)*

27/07/2015 07:20 Hemoculture anaerobie (Périphérique)

HEMOCULTURE

Temps de détection(anaerobie) 9 h

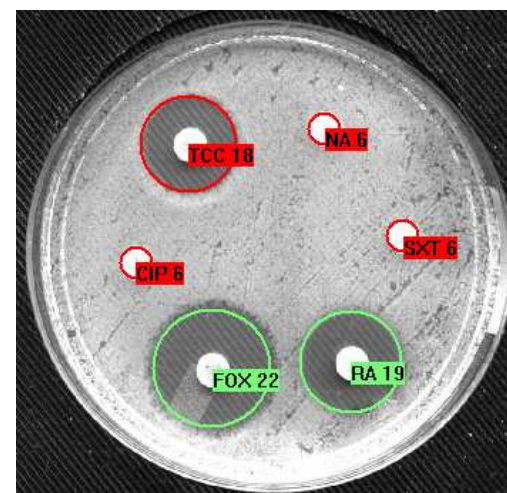
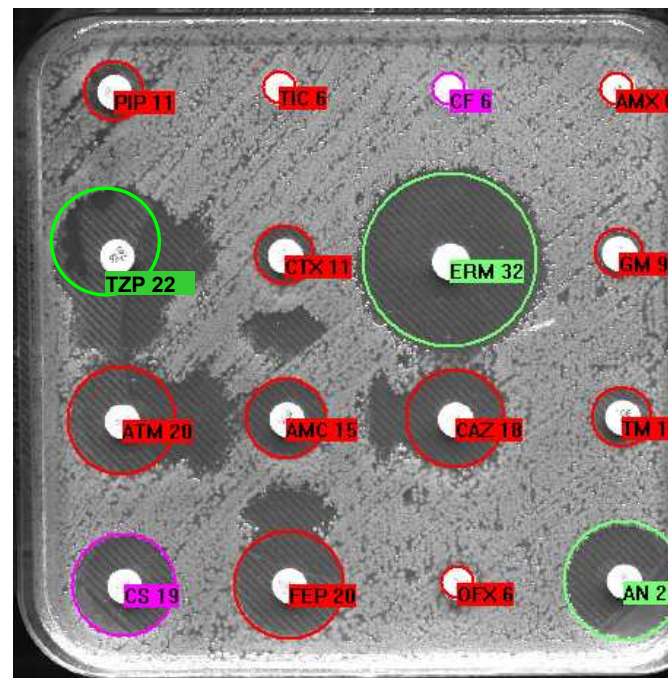
Bacilles gram négatif Présence

CULTURE

Hémoculture Anaerobie

1. ESCHERICHIA COLI BLSE

AMOXICILLINE	R
AMOXICILLINE ACIDE CLAVULANIQUE	R
TICARCILLINE	R
TICARCILLINE AC. CLAV	R
PIPERACILLINE	R
PIPERACILLINE + TAZOB	-
CEFALOTINE	R
TEMOCILLINE	R
CEFOXITINE	S
CEFOTAXIME	R
CEFTAZIDIME	R
CEFEPIME	R
AZTREONAM	R
IMIPENEME	S
MEROPENEME	-
TOBRAMYCINE	R
AMIKACINE	S
GENTAMICINE	R
COLISTINE	-
TRIMETHOPRIME + SULFA	R
ACIDE NALIDIXIQUE	R
MOXIFLOXACINE	-
PEFLOXACINE	-
OFLOXACINE	R
CIPROFLOXACINE	R
RIFAMPICINE	S



Dossier 1 suite

- Que demandez vous au laboratoire ?





Pénicillines	Concentrations critiques (mg/L)		Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >		S ≥	R <	
<p>Les Enterobacteriaceae productrices de BLSE sont souvent catégorisées «sensibles» aux pénicillines associées aux inhibiteurs de β-lactamases de classe A (acide clavulanique, tazobactam). Si l'utilisation d'une de ces associations est retenue par le clinicien pour traiter une infection due à une entérobactérie productrice de BLSE, il y a lieu de mesurer la CMI de l'association retenue si l'infection à traiter est autre qu'une infection du tractus urinaire ou un urosepsis.</p> <p>Catégoriser «intermédiaire» l'isolat clinique catégorisé «sensible» à la pipéracilline alors qu'il est catégorisé «résistant» ou «intermédiaire» à la ticarcilline (EUCAST expert rules v. 2.0, règle 9.3 de grade C). Les β-lactamases hydrolysant la ticarcilline hydrolysent également la pipéracilline, mais la résistance peut être moins évidente si l'expression de la β-lactamase est faible (principalement observée chez <i>Klebsiella</i> spp. et <i>E. coli</i>). Cette règle ne s'applique pas aux associations pénicillines-inhibiteurs de β-lactamases.</p> <p>Pour <i>Proteus mirabilis</i>, catégoriser «intermédiaire» un isolat clinique apparaissant «sensible» à la ticarcilline et/ou «sensible» à la pipéracilline alors qu'il est catégorisé «résistant» aux aminopénicillines (ampicilline, amoxicilline) et sensible ou intermédiaire à l'amoxicilline-acide clavulanique.</p> <p>Cette règle ne s'applique pas au <i>Proteus mirabilis</i> producteurs de céphalosporinse plasmidique.</p>						
Ampicilline	8 ¹	8	10	14 ^{A,B}	14 ^B	1/A. Les souches sauvages d'entérobactéries du groupe I (<i>E. coli</i> , <i>P. mirabilis</i> , <i>Salmonella</i> spp., <i>Shigella</i> spp.) sont sensibles à l'amoxicilline. B. Ignorer la pousse fine dans la zone d'inhibition.
Ampicilline-sulbactam	8 ^{1,2}	8 ²	10-10	14 ^{A,B}	14 ^B	2. Pour évaluer la sensibilité, la concentration en sulbactam est fixée à 4 mg/L.
Amoxicilline	8	8	20	19	19	
Amoxicilline-acide clavulanique	8 ^{1,3}	8 ³	20-10	19 ^{A,B}	19 ^B	3. Pour évaluer la sensibilité, la concentration d'acide clavulanique est fixée à 2 mg/L.
Amoxicilline-acide clavulanique(cystites)	32 ^{1,3}	32 ³	20-10	16 ^{A,B}	16 ^B	
Pipéracilline	8	16	30	20	17	
Pipéracilline-tazobactam	8 ⁴	16 ⁴	30-6	20	17	4. Pour évaluer la sensibilité, la concentration du tazobactam est fixée à 4 mg/L.
Ticarcilline	8	16	75	23	23	
Ticarcilline-acide clavulanique	8 ³	16 ³	75-10	23	23	
Mécillinam (cystites)	8	8	10	15 ^C	15 ^C	C. Ignorer les colonies situées dans la zone d'inhibition pour les isolats de l'espèce <i>E. coli</i> .
Témocilline	8	8	30	20	20	

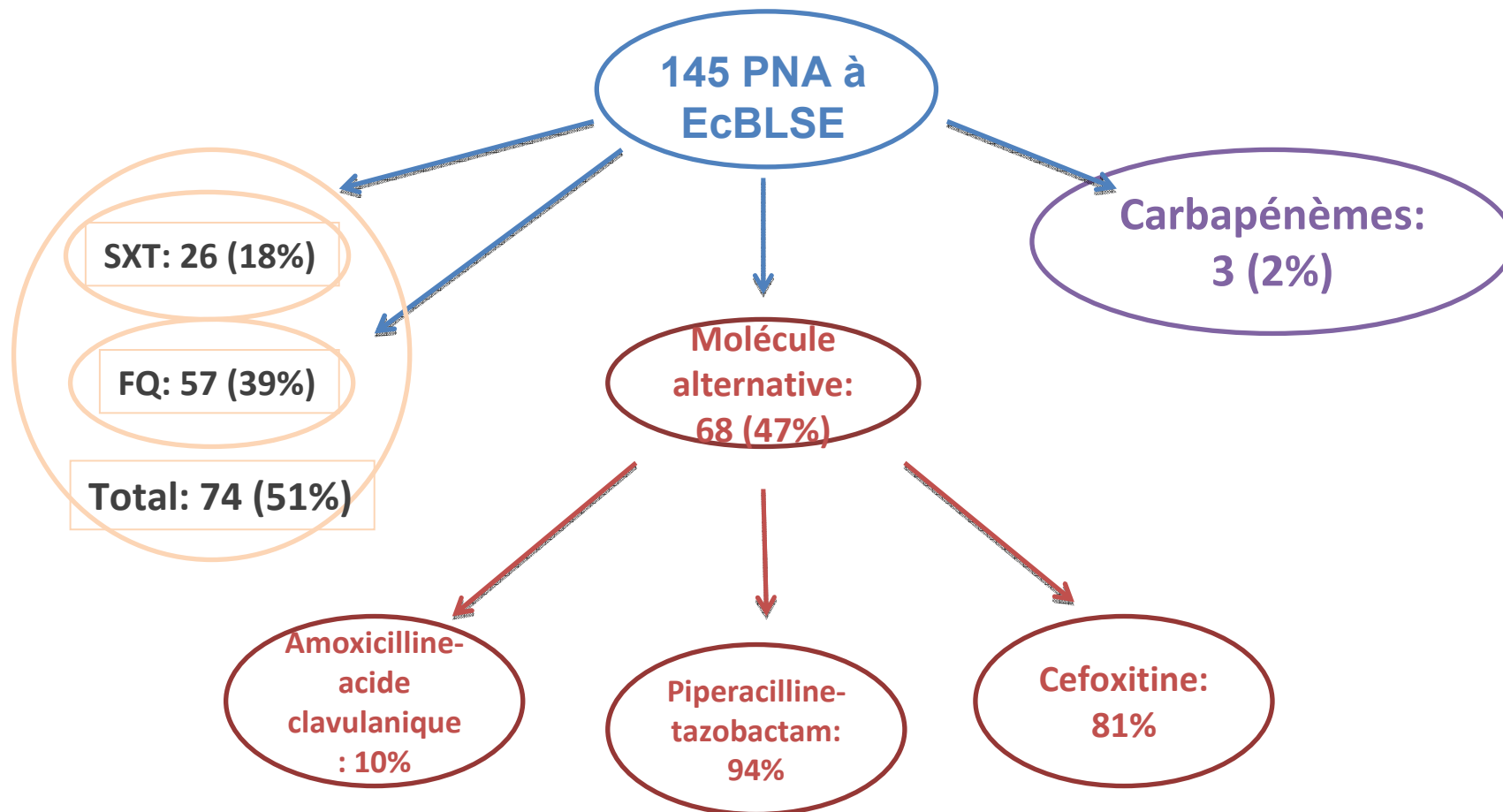
Dossier 1 suite

- CMI : pip/taz 0.5 mg/L; céfoxitine 1.5 mg/L

Dossier 1 suite

- Adaptation antibiothérapie ?

Alternatives *in vitro* aux carbapénèmes : pyélonéphrites à *E. coli* BLSE



Carbapenems versus alternative antibiotics for the treatment of bacteraemia due to Enterobacteriaceae producing extended-spectrum β -lactamases: a systematic review and meta-analysis

- 21 études, 1584 patients
- Rétrospectives = 16;
cohorte prospective = 5
- Mortalité : hospitalière, 14 j, 21 j, 28-30 j
- Mono-centriques = 14
- Années 1996-2010
- Association antibiotiques ?



Carbapénèmes vs. BL/BLIs

Probabiliste

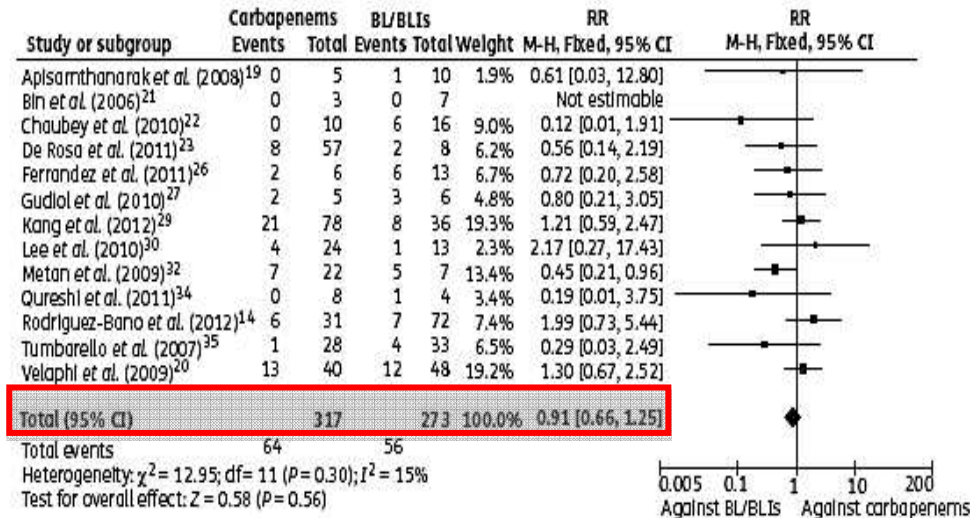


Figure 3. Forest plot depicting the RRs of all-cause mortality of patients with ESBL-positive bacteraemia treated definitively with carbapenems versus BL/BLIs. Vertical line='no difference' point between the two regimens. Squares=RRs. Diamond=pooled RR for all studies. Horizontal lines=95% CIs.

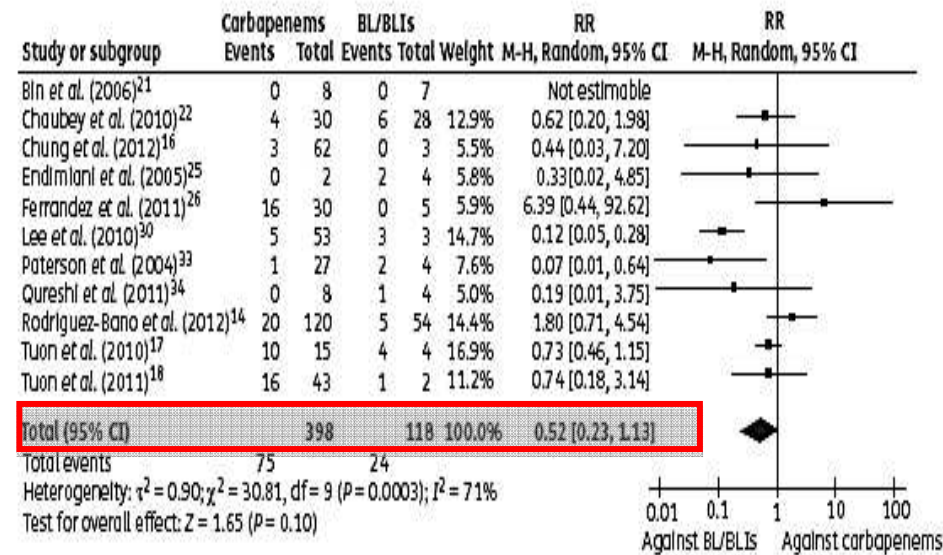


Figure 2. Forest plot depicting the RRs of all-cause mortality of patients with ESBL-positive bacteraemia treated definitively with carbapenems versus BL/BLIs. Vertical line='no difference' point between the two regimens. Squares=RRs. Diamond=pooled RR for all studies. Horizontal lines=95% CIs.

Définitif



PNA documentées à *E. coli* producteurs de BLSE



Antibiogramme	Choix préférentiel ^a (en l'absence d'allergie ou d'autre contre-indication)
---------------	--

FQ-S ^b	FQ
-------------------	----

FQ-R & Cotrimoxazole-S	Cotrimoxazole
------------------------	---------------

FQ-R & Cotrimoxazole-R	1 ^{er} choix :
------------------------	-------------------------

Durée du traitement :
à décompter à partir
de l'administration d'au
moins une molécule
active *in vitro*

ou	amox-clav	si S et CMI ≤ 8 ^{c/d}
ou	pipéra-tazo	si S et CMI ≤ 8 ^d
ou	céfotaxime	si S et CMI ≤ 1 ^d
ou	ceftriaxone	si S et CMI ≤ 1 ^d
ou	ceftazidime	si S et CMI ≤ 1 ^d
ou	céfépime	si S et CMI ≤ 1 ^d

2^{ème} choix :

ou	céfoxitine	si S et <i>E. coli</i> ^e
	aminoside	si S ^f

3^{ème} choix : (en l'absence d'alternative)

ertapénème	si S
------------	------

^a en cas d'évolution non favorable au moment de la documentation : si possible ajout d'un aminoside jusqu'à contrôle

^b usage prudent des FQ pour les souches NaI-R FQ-S, en particulier si abcès, lithiase ou corps étranger

^c situation rare ; utiliser d'abord IV ; à éviter pour les IU masculines

^d mesure de CMI (par bandelette et non automate) indispensable

^e céfoxitine mal validé sur les autres espèces d'entérobactéries (risque d'acquisition de résistance sous traitement)

^f gentamicine, tobramycine ou amikacine selon sensibilité ; surveillance étroite de la toxicité

Dossier 1 suite

- Relais céfoxitine IV 8 g/j le 29/7/15
- Apyrétique à partir du 1/8
- Désondage le 1/8
- Retour à domicile le 2/8

Céfoxitine : modèle murin de pyélonéphrite à *E. coli* BLSE

TABLE 3 Effect of antibiotics on viable organisms in bladders of mice infected with the *E. coli* strains used in this study

Results (log CFU/g of bladder \pm SD [no. sterile/total no.]) for mice treated with:						
<i>E. coli</i> strain	Start-of-treatment control	Cefoxitin q4h	Cefoxitin q3h	Ceftriaxone	Imipenem	Ertapenem
CFT-RR	7.02 \pm 1.16 (0/15)	4.42 \pm 1.49 ^{a,b} (1/15)	3.65 \pm 1.15 ^{a,b} (3/15)	4.57 \pm 0.63 ^{a,b} (0/15)	3.29 \pm 0.92 ^{a,b} (3/15)	3.75 \pm 1.07 ^{a,b} (2/15)
CFT-RR Tc (<i>pbla</i> _{CTX-M-15})	6.49 \pm 1.53 (0/16)	4.06 \pm 1.37 ^{a,b} (1/15) ^c	3.77 \pm 1.28 ^{a,b} (1/15) ^d	3.94 \pm 0.80 ^{a,b} (2/15)	3.25 \pm 0.85 ^{a,b} (3/15)	3.72 \pm 0.79 ^{a,b} (1/15)

^a $P < 0.001$ when compared with results for the start-of-treatment control group.

^b $P = 0.14$ when the different treatment groups are compared.

^c $P = 0.76$ when compared with the results for the same treatment for mice infected with CFT-RR.

^d $P = 0.30$ when compared with the results for the same treatment for mice infected with CFT-RR.

TABLE 4 Effect of antibiotics on viable organisms in kidneys of mice infected with the *E. coli* strains used in this study

Results (log CFU/g of kidney \pm SD [no. sterile/total no.]) for mice treated with:						
<i>E. coli</i> strain	Start-of-treatment control	Cefoxitin q4h	Cefoxitin q3h	Ceftriaxone	Imipenem	Ertapenem
CFT-RR	4.85 \pm 0.86 (0/15)	2.74 \pm 1.75 ^{a,b} (3/15)	1.62 \pm 1.02 ^{a,b} (3/15) ^c	1.95 \pm 0.63 ^{a,b} (7/15)	2.58 \pm 1.42 ^{a,b} (4/15)	1.68 \pm 1.08 ^{a,b} (6/15)
CFT-RR Tc (<i>pbla</i> _{CTX-M-15})	4.64 \pm 1.26 (0/15)	1.41 \pm 1.52 ^a (9/15) ^{f,g}	2.34 \pm 1.19 ^a (9/15) ^{f,g}	3.90 \pm 0.80 ^{d,e} (2/15)	2.11 \pm 1.76 ^a (7/15) ^f	1.98 \pm 0.97 ^a (3/15)

^a $P < 0.001$ when compared with results for the start-of-treatment control group.

^b $P = 0.25$ when the different treatment groups are compared.

^c $P < 0.01$ when compared with proportions (in parentheses) for the start-of-treatment control group.

^d $P = 0.05$ when compared with results for the start-of-treatment control group.

^e $P < 0.001$ when compared with results for mice treated with cefoxitin q4h.

^f $P < 0.001$ when compared with proportions (in parentheses) for the start-of-treatment control group.

^g $P = 0.02$ when compared with proportions (in parentheses) for mice treated with ceftriaxone.



Céfoxitine : modalités

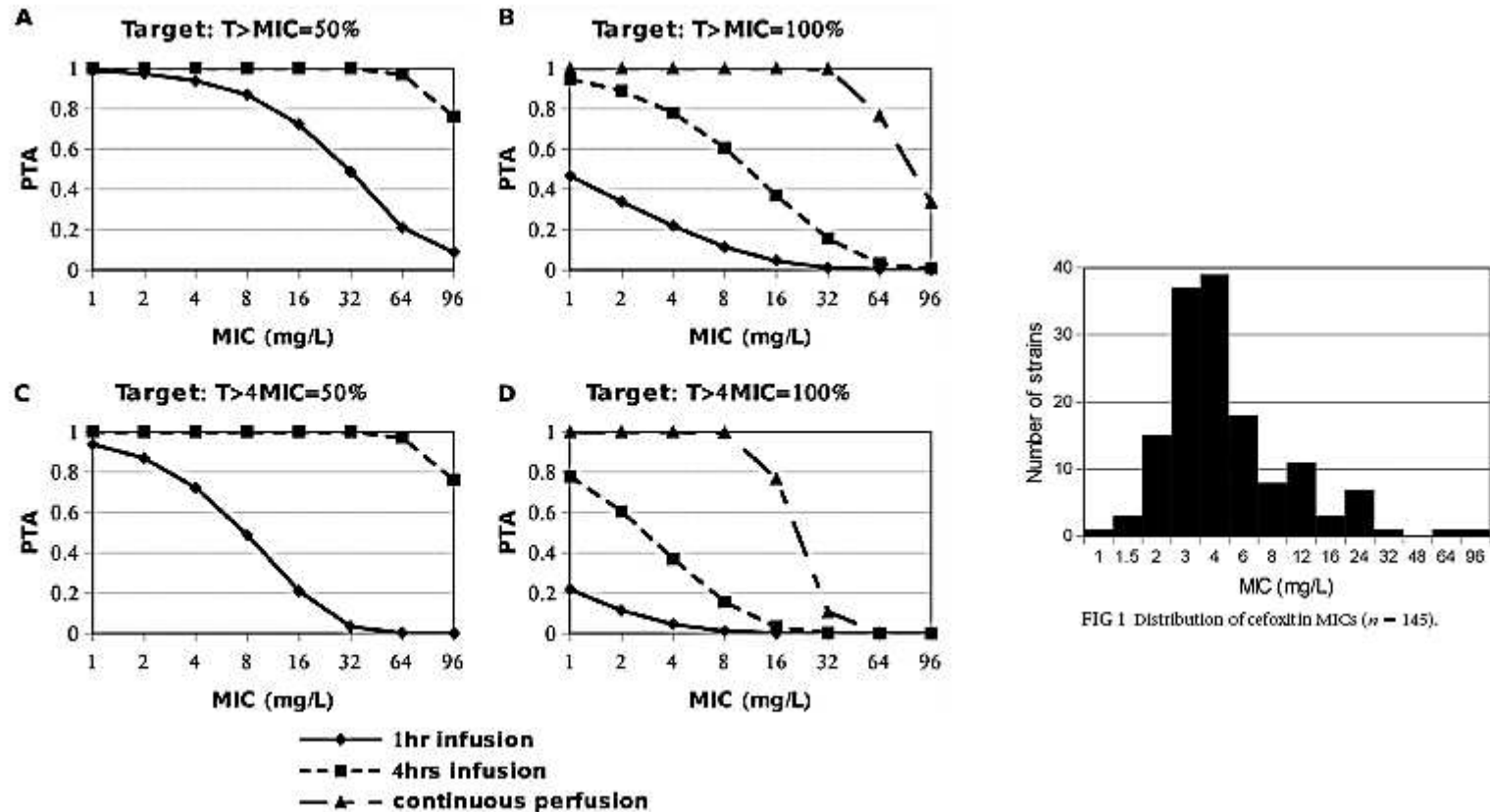


FIG 2 Probability of target attainment (PTA), depending on the MIC, for a dosage of 2 g 4 times/day and the following targets: T>MIC = 50% (A), T>MIC = 100% (B), T>4MIC = 50% (C), and T>4MIC = 100% (D).

TABLE 2 Probability of pharmacological success

Dosage	Duration of infusion	% of strains with pharmacological success by target ^a			
		T>MIC = 50%	T>MIC = 100%	T>4MIC = 50%	T>4MIC = 100%
2 g 4 times/day	1 h	92	22	70	5.4
2 g 4 times/day	4 h	100	76	99	38
8 g/day	Continuous	100	100	100	98.5

^a The probability of target attainment was calculated with all strains susceptible to ceftazidime according to antimicrobial susceptibility testing (n = 142).



Céfoxitine et BLSE : expérience HEGP

- 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*)



Infections urinaires masculines à *E. coli* BLSE : céfoxitine vs. imipénème

	Céfoxitine	Imipénème	P
N	31	12	
Durée ATB	17	14.5	
Succès clinique			
Fin de traitement	29/31 (94%)	12/12 (100%)	0,99
Suivi 4 mois	23/27 (85%)	9/10 (90%)	0,99
Eradication microbiologique	10/17 (59%)	4/7 (57%)	0,99

Dossier 1 suite

- Adaptation antibiothérapie ?
- Quel suivi ?

Tableau 3 : Administration des antibiotiques en perfusion prolongée / continue a l'hôpital

- Chaque médicament doit être administré sur une voie veineuse dédiée. Dans le cas contraire, le prescripteur doit vérifier que la co-administration est possible. L'administration en continu peut être remplacée par la perfusion prolongée (sur 3-4h) pour permettre d'utiliser la voie veineuse pour d'autres administrations, en cas d'incompatibilité
- L'administration continue ou prolongée doit être précédée d'une dose de charge

MOLECULE IVSE /POMPE	CONCENTRATION MAXIMALE APRES DILUTION	SOLUTE DE DILUTION	DOSE JOURNALIERE PRESCRITE	DILUTION ET ADMINISTRATION	COMMENTAIRES
PIPERACILLINE + TAZOBACTAM IVSE continue	80 mg/ml + 10 mg/ml	NaCl ou G5	12 g + 1,5 g	3 seringues de 4 g sur 8h Soit 4 g dans chaque seringue de 48 cc sur 8h x 3/j	Stable 24h à 25°
	80 mg/ml + 10 mg/ml	NaCl ou G5	16 g + 2 g	4 seringues de 4 g sur 6h Soit 4 g dans chaque seringue de 48cc, sur 6h x 4/j	Stable 24h à 25°
CEFAZOLINE IVSE continue	100 mg/ml	NaCl ou G5	6 g	2 seringues de 3 g sur 12 h Soit 3 g dans chaque seringue de 48 cc, sur 12h x 2/j	Stable 24h à 25°
	100 mg/ml	NaCl ou G5	8 g	2 seringues de 4 g sur 12h Soit 4 g dans chaque seringue de 48 cc sur 12h x 2/j	Stable 24h à 25°
	100 mg/ml	NaCl ou G5	10 g	2 seringues de 5 g sur 12h Soit 5 g dans chaque seringue de 48 cc sur 12h x 2/j	Stable 24h à 25°
	100 mg/ml	NaCl ou G5	12 g	3 seringues de 4 g sur 8h Soit 4 g dans chaque seringue de 48 cc sur 8h x 3/j	Stable 24h à 25°
CEFOXITINE IVSE continue	100 mg/ml	NaCl	6 g	2 seringues de 3 g sur 12 h Soit 3 g dans chaque seringue de 48 cc sur 12h x 2/j	Stable 24h à température ambiante
	100 mg/ml	NaCl	8 g	2 seringues de 4 g sur 12h Soit 4 g dans chaque seringue de 48cc sur 12h x 2/j	Stable 24h à température ambiante
	100 mg/ml	NaCl	10 g	2 seringues de 5 g sur 12h Soit 5 g dans chaque seringue de 48 cc sur 12h x 2/j	Stable 24h à température ambiante
	100 mg/ml	NaCl	12 g	3 seringues de 4 g sur 8h Soit 4 g dans chaque seringue de 48 cc sur 8h x 3/j	Stable 24h à température ambiante
CEFOTAXIME* POMPE en continu	20 mg/ml	NaCl ou G5	8 g	2 perfusions de 4 g dans 200 cc sur 12h, Soit 4 g dans 200 cc sur 12h x 2/j	Stable 24h à 25°
	20 mg/ml	NaCl ou G5	10 g	2 perfusions de 5 g dans 250 cc sur 12h, Soit 5 g dans 250 cc sur 12h x 2/j	Stable 24h à 25°
	20 mg/ml	NaCl ou G5	12 g	2 perfusions de 6 g dans 300 cc sur 12h, Soit 6 g dans 300 cc sur 12h x 2/j	Stable 24h à 25°

Tableau 4 : Administration prolongée des antibiotiques en ambulatoire, dans des diffuseurs ou par pompes volumétriques

- 1) Les diffuseurs et pompes portables sont portés par les patients près du corps, ce qui soumet le contenant à des températures élevées (32-33°)
 - Pour quelques antibiotiques, il existe des données de stabilité à des températures au-delà de 25°: pipéracilline + tazobactam, ceftazidime, céfépime, aztréonam
 - Pour les autres antibiotiques, il n'existe pas de données au-delà de 25°. Il est donc souhaitable que les diffuseurs/pompes soient placés dans des sacs isothermes : pénicilline G, amoxicilline, oxacilline, ticarcilline, ticarcilline + acide clavulanique, céfazoline, céfoxitine, céfotaxime
 - En cas de dilution dans du G5, le débit théorique peut varier de 10% environ avec les diffuseurs. La dilution dans du NaCl est donc à privilégier, sauf en cas de meilleure stabilité dans du G5.
- 2) Disponibilité : O (en officine) ou R (Rétrocédable) / H : HAD

MOLECULE	CONCENTRATION MAXIMALE SOUHAITEE	SOLUTE DE DILUTION	STABILITE	NOMBRES DE PASSAGES PAR JOUR NECESSAIRES SELON POSOLOGIE JOURNALIERE	DISPONIBILITE DE L'ANTIBIOTIQUE
PENICILLINE G	200 000 U/ml	NaCl	12h à 25°	2 passages/jour	H
AMOXICILLINE*	20 mg/ml	NaCl	8h à 25°	2 à 3 passages/jour	H
CLOXACILLINE	50 mg/ml	G5	24h à 23°	2 passages/jour en l'absence de données au-delà de 23° en HAD	H
TICARCILLINE	100 mg/ml	NaCl	24h à 24°	Possibilité un seul passage par jour	O
TEMOCILLINE	80 mg/ml	Eau PPI**	24h à 25° 24 h à 37°	Possibilité un seul passage par jour, en HAD	H
PIPERACILLINE	80 mg/ml	NaCl ou G5	24h à 24° 21h à 37°	Possibilité un seul passage par jour, en HAD	H
PIPERACILLINE + TAZOBACTAM	80 mg/ml + 10 mg/ml	NaCl ou G5	24h à 25° 24 h à 37°	Possibilité un seul passage par jour	O
CEFAZOLINE	100 mg/ml	NaCl ou G5	24h à 24°	Possibilité un seul passage par jour, en HAD	H
CEFOXITINE	40 mg/ml	NaCl	24 h à 37°	1 à 2 passages/jour, en HAD	R
CEFOTAXIME*	20 mg/ml	NaCl ou G5	24h à 24° Limites de stabilité	Privilégier 2 passages/jour En HAD	H
CEFTAZIDIME	80 mg/ml	NaCl ou G5	8h à 21° 8h à 37°	3 passages/jour	O
CEFEPIME*	50 mg/ml	NaCl ou G5	Stable 8h à 25°	Par perfusions intermittentes sur 30 min' uniquement*** 3 passages/jour	O

Dossier 1 fin

- Poursuite céfoxitine à domicile 8 g/j en perfusion continue 2 perfusions/12h
- Durée totale antibiothérapie 21 jours
- ECBU 7 jours et 2 mois après arrêt antibiothérapie stérile
- Consultation urologue à 6 mois : hypertrophie bénigne de prostate, mise sous alpha-bloquant

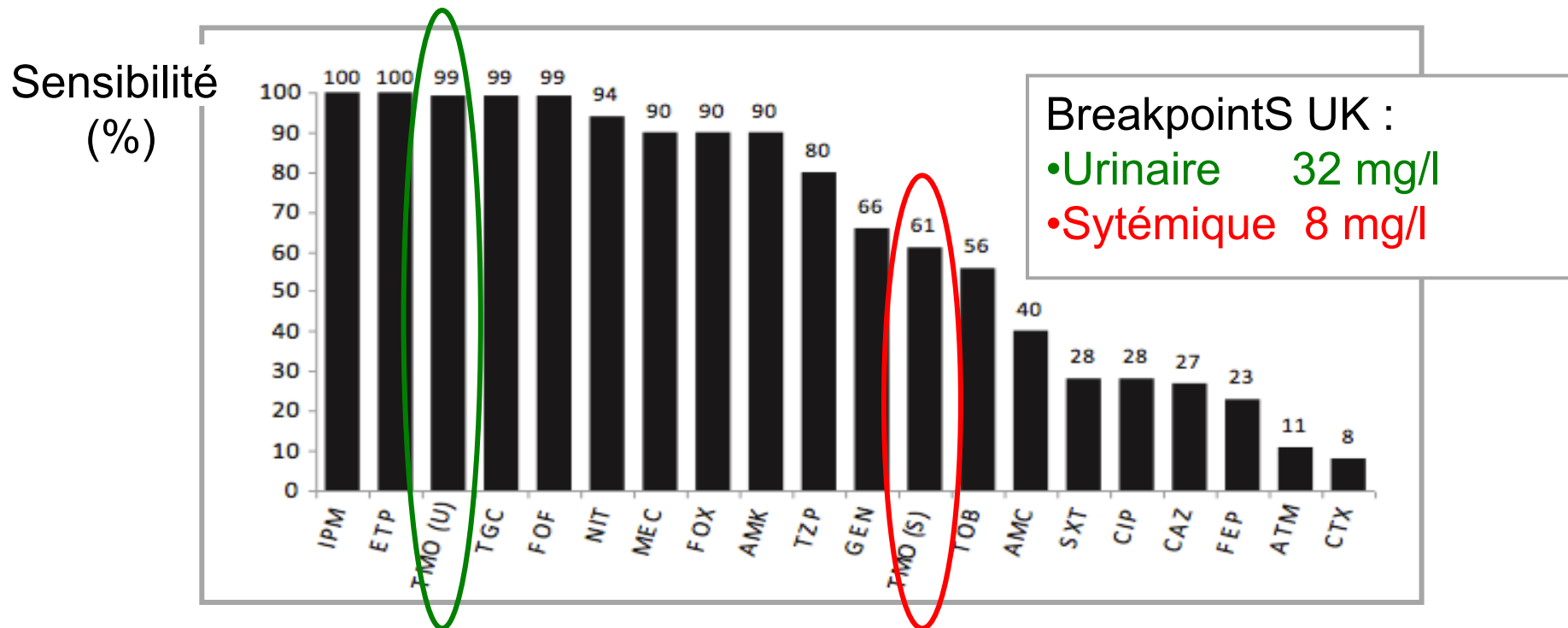
**Autre(s) alternative(s)
à la céfoxitine ???**

Témocilline

- **Dérivé de la ticarcilline : 6- α - méthoxy ticarcilline**
- **Spectre étroit :**
 - ✓ entérobactéries
 - ✓ *Burkholderia cepacia*
 - ✓ *H. influenzae*
 - ✓ *M. catarrhalis*
 - ✓ *N. gonorrhoeae*
- **Pas d'activité sur :**
 - ✓ *Pseudomonas spp*
 - ✓ *Acinetobacter spp*
 - ✓ *S.maltophilia*

Alternatives to carbapenems in ESBL-producing *Escherichia coli* infections

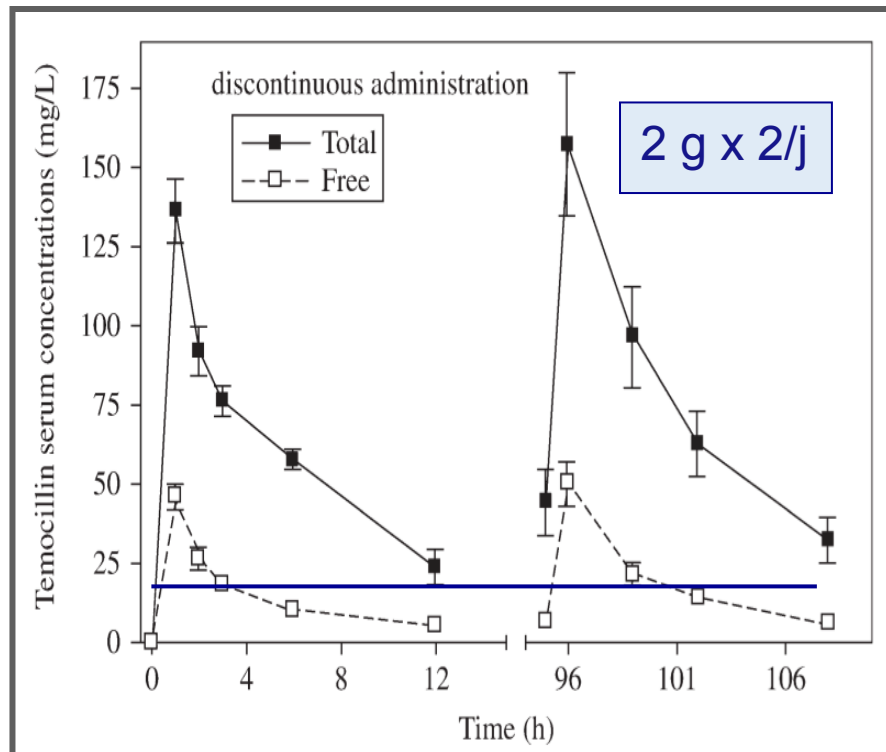
- CHU Besançon (juin 2009 - septembre 2010)
- IU ; 100 souches de *E. coli* BLSE



CMI₉₀ des 100 souches 16 mg/l

Témocilline

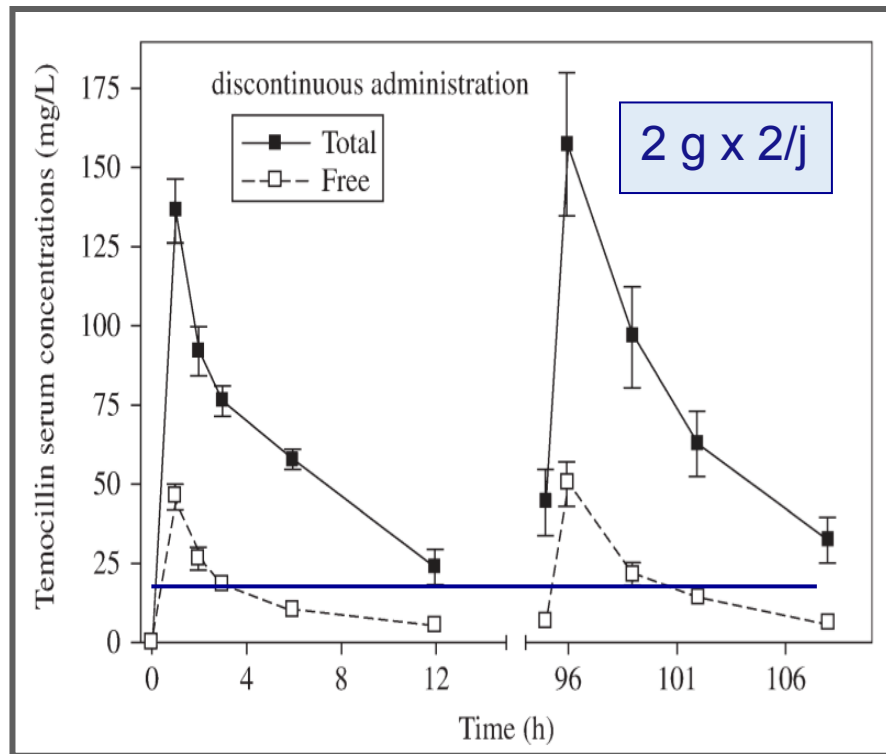
- Données PK/PD « limites » (forte liaison protéines et CMI « élevées »)



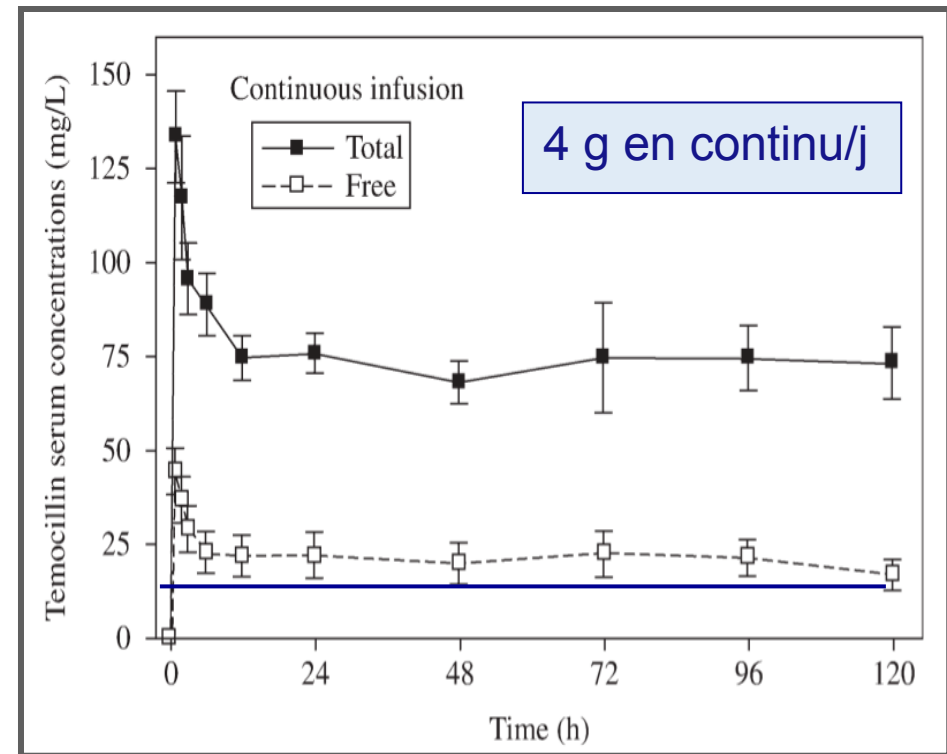
———— CMI₉₀

Témocilline

- Données PK/PD « limites » (forte liaison protéines et CMI « élevées »)

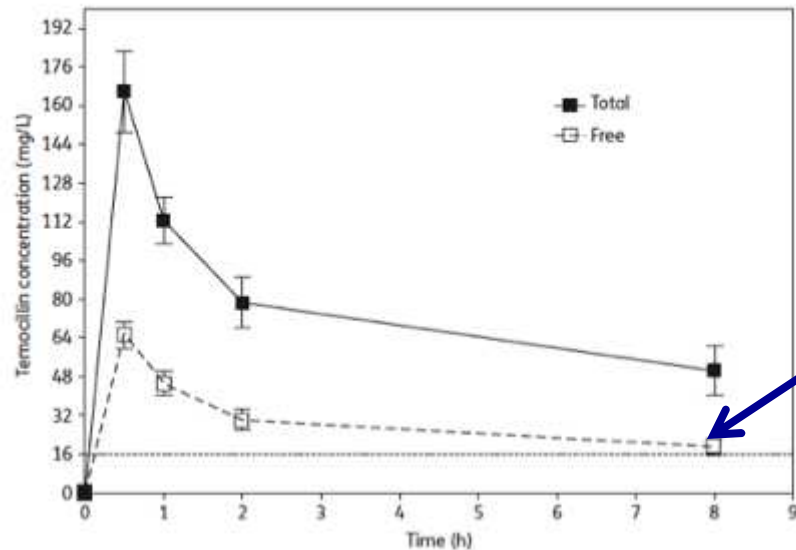


— CMI₉₀

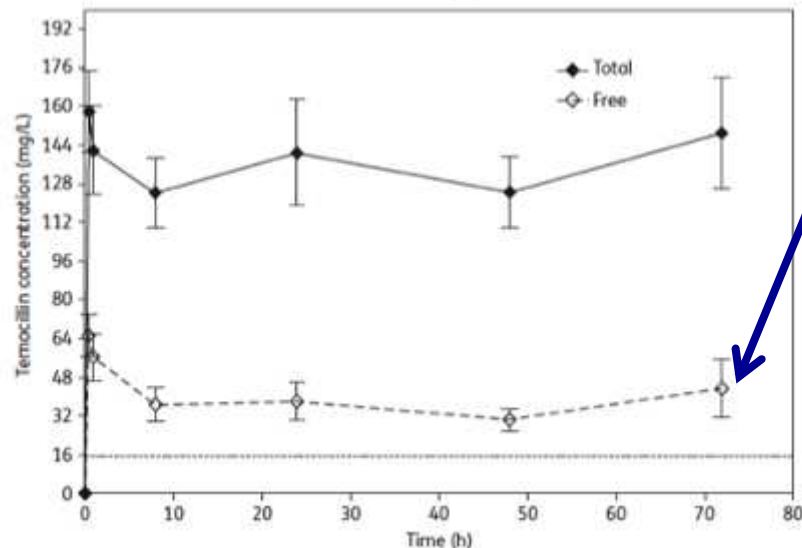


De Jongh R JAC 2008; 61 : 382

Temocillin (6 g daily) in critically ill patients: continuous infusion versus three times daily administration



En faveur breakpoint
à 16 mg/l



**Pyélonéphrite
expérimentale de la souris**



Argument Pk/Pd en faveur
d'un breakpoint à 16 mg/l

Soubirou JF JAC 2015

Laterre PF JAC 2015; 70 : 891

Case series demonstrating the use of temocillin as a carbapenem-sparing agent

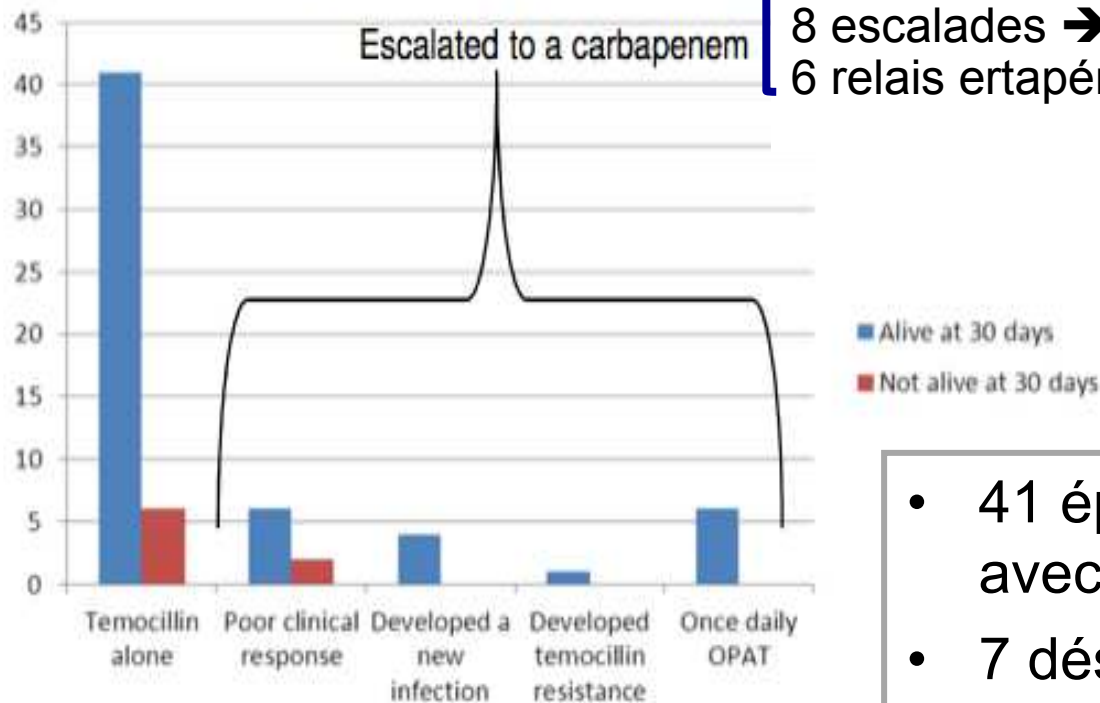
- Rétrospectif (janvier 12 - août 14)
- 67 infections (dont 13 bactériémies) à EBLSE
- Hors réanimation

Table 1: Factors influencing decision to chose temocillin as the preferred agent

Factor influencing decision	No of patients
Only alternative to carbapenem	17
To spare quinolone in patient at risk of <i>Clostridium difficile</i> infection	31
To spare aminoglycoside in patients with renal impairment	15
Poor penetration of aminoglycoside to the lung	8
To prevent prolonged aminoglycoside course	3
To avoid quinolone in breastfeeding mother	1
Patient allergic to quinolones	1

Case series demonstrating the use of temocillin as a carbapenem-sparing agent

Figure 2: Clinical outcomes of patients



- 41 épargnes de carbapénème avec guérison (60 % des cas)
- 7 désescalades carbapénème → témocilline
- MAIS, 4 *C. difficile*

Dossier 2

- Mr O..., 72 ans
- Diabète insulino-dépendant multi-complicqué
- Transplantation rénale mars 2015 : prednisone 15 mg/j, tacrolimus, mycophénolate; créatininémie de base 140 $\mu\text{mol/L}$
- Amputation 3^{ème} orteil pied gauche septembre 2015 : dermo-hypodermite et ostéite à *P. aeruginosa* + *K. oxytoca*, antibiothérapie Pip/taz + ciprofloxacine
- Amputation trans-métatarsienne octobre 2015; prélèvement per-op + à *E. cloacae* BLSE, imipénème 14 jours
- SAU le 5 mars 2016 : confusion, fièvre

Aggravation insuffisance rénale : créatininémie 215 $\mu\text{mol/L}$

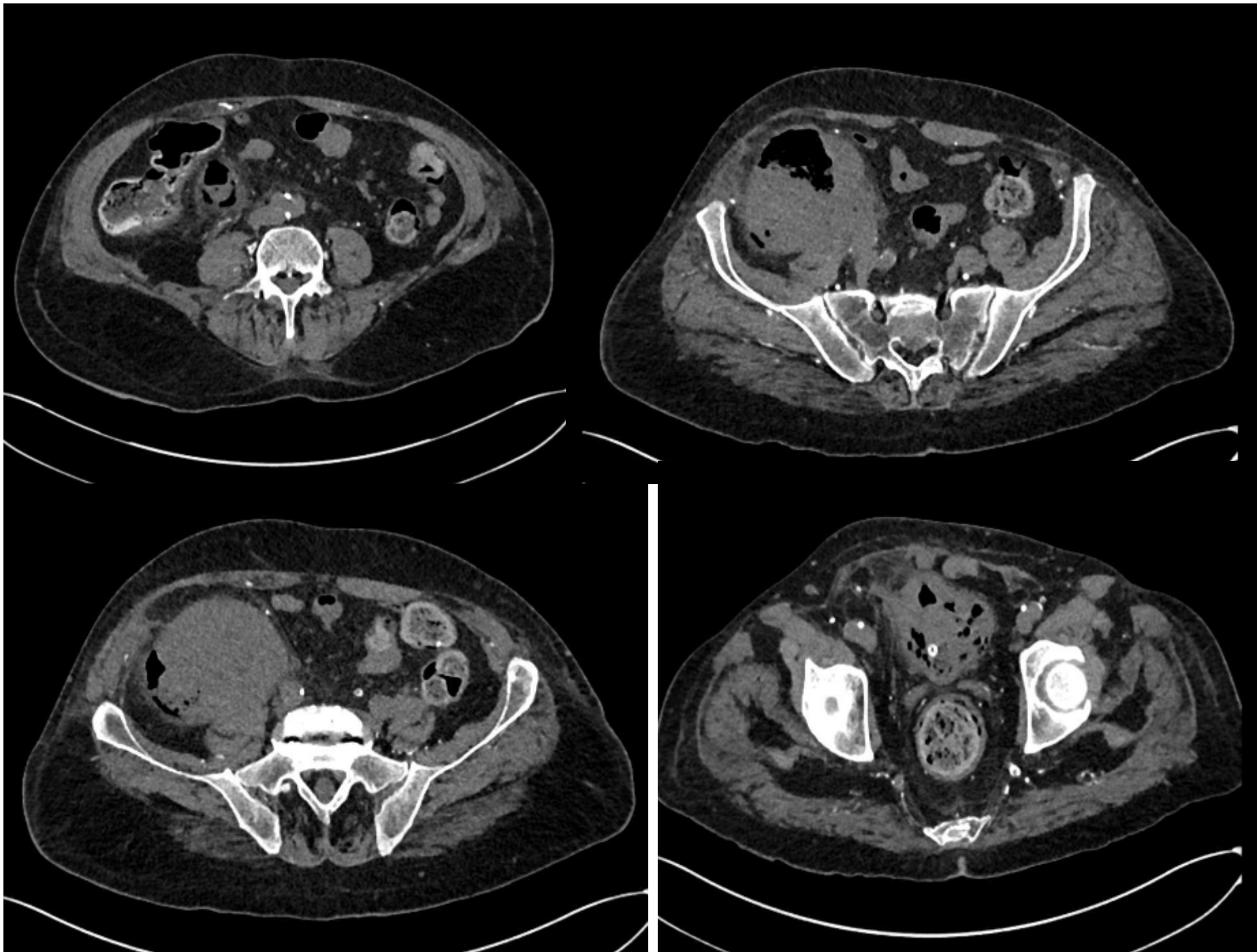
Echographie : pas de dilatation, « épaissement paroi du bassinet »

Antibiothérapie : ceftriaxone 1 g/j

- Aggravation clinique le 7 mars : anurie, vomissements

Dossier 2 suite

- Hémostures et ECBU + à *K. pneumoniae*
- Réalisation d'un scanner abdominal
- Créatininémie 545 $\mu\text{mol/L}$
- Début dialyse
- Modification antibiothérapie le 7 mars:
imipénème 500 mg x2/j + gentamicine



Pyélonéphrite emphysémateuse

- Infection nécrosante du rein et des structures adjacentes
- Facteurs de risque : diabète, obstruction de l'appareil urinaire
- Bactériologie : *E. coli* (69%), *K. pneumoniae* (29%)
- Pyélonéphrite grave, défaillance multi-viscérale
- Mortalité globale 25% (11-42%)
- Transplanté rénal : 23 cas



Pyélonéphrite emphysémateuse : classification

Classification systems for emphysematous pyelonephritis

Classification schema	Description	Mortality
Huang & Tseng (1)		
Class 1	Collecting system gas	0
Class 2	Renal parenchymal gas without extension	10
Class 3A	Perinephric extension of gas/abscess	29
Class 3B	Pararenal extension of gas/abscess	19
Class 4	Emphysematous pyelonephritis bilaterally or in a solitary kidney	50
Wan et al. (3)		
Type 1	Parenchymal destruction without fluid collection ± streaky gas collections	69
Type 2	Renal/perinephric fluid collection with loculated gas or gas present in collecting system	18
Al-Geizawi et al. (4)		
Stage 1	Gas in the collecting system	0
Stage 2	Gas replacing <50% of renal parenchyma, with minimum spread to the surrounding tissues. Sepsis rapidly controlled	0
Stage 3	Gas replacing >50% of renal parenchyma; or extensive spread of infection in the perinephric area; or patient with evidence of multiple organ failure, uncontrolled sepsis, or shock not responding to medical management	25



Fig. 1. Renal allograft in right iliac fossa (circle). Parenchymal involvement is almost 90%, Al-Geizawi Stage 3 (2).

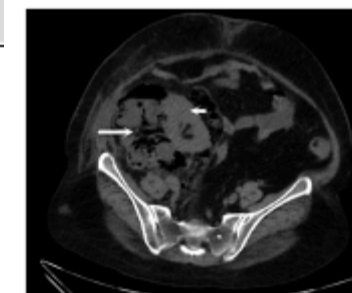


Fig. 2. Computed tomography scan of the kidney, ureter, and bladder done on day 1 showing renal allograft in the right iliac fossa (short arrow) and moderate perinephric collection with air pockets (long arrow) displacing the ascending colon and bladder and extending upwards in the retroperitoneal space.

Dossier 2 suite

- Que demandez vous au laboratoire ?



Dossier 2 : antibiogramme

09/03/2016 17:00 11341816 Néphrologie Médecine ECU Validé X KLEBSIELLE PNEUMONIAE BLSE (.)*

Hématies: >10*6 /mL

Leucocytes: >10*6 /mL

BACTERIOLOGIE

Remarque Examen Direct : Absence de Germes à l'Examen Direct.

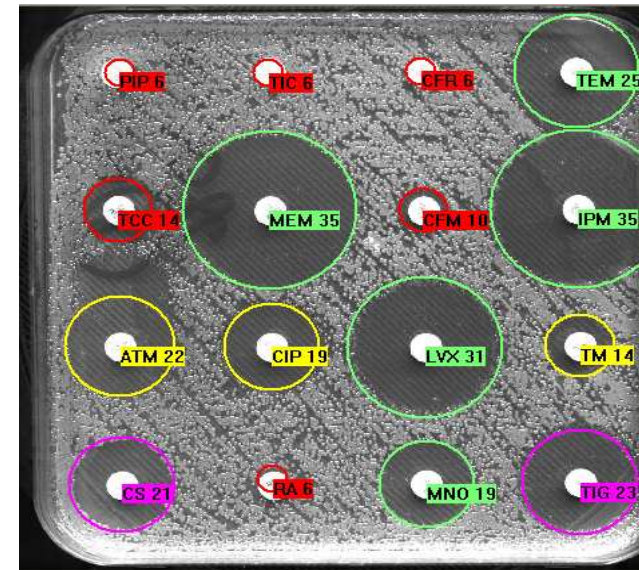
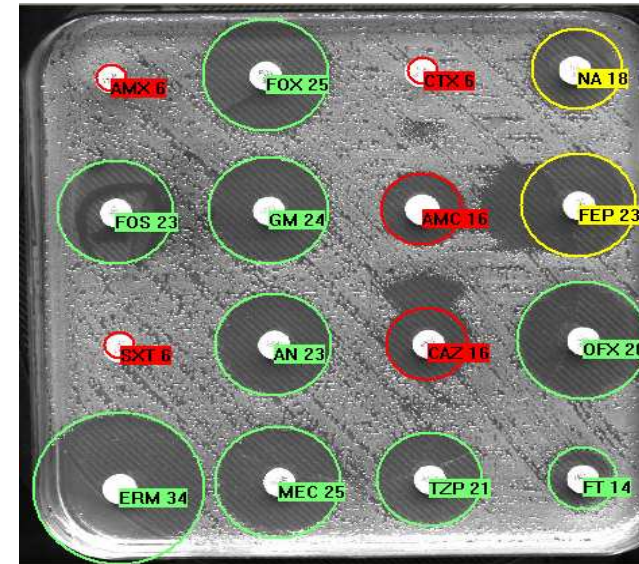
CULTURE :

Bacille gram - 10*3 UFC/mL

CULTURE BACTERIENNE

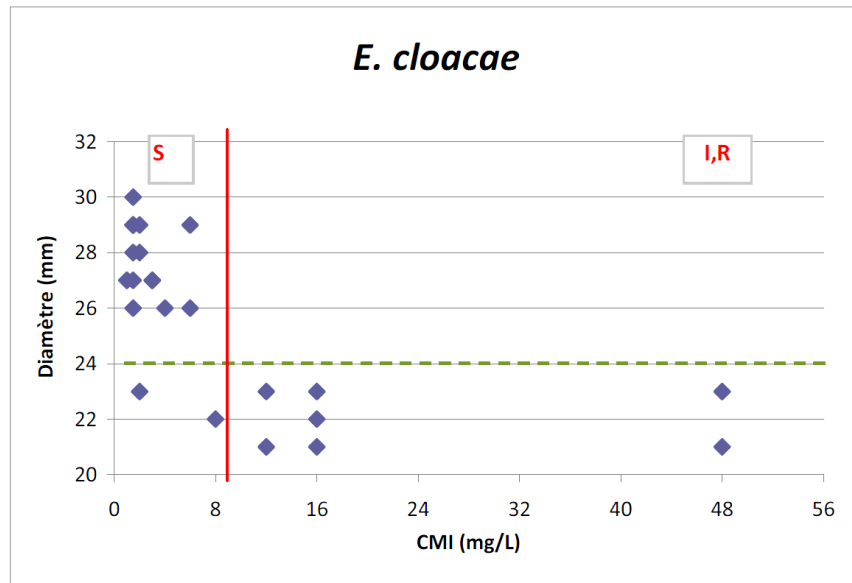
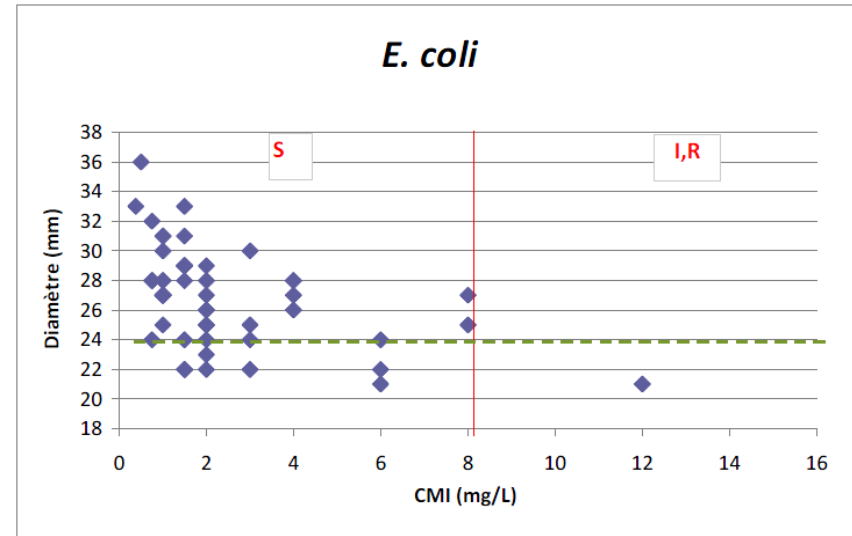
Examen cyto bact. urines 1. KLEBSIELLE PNEUMONIAE BLSE.

AMOXICILLINE	R
AMOXICILLINE ACIDE CLAVULANIQUE	R
TICARCILLINE	-
TICARCILLINE AC. CLAV	-
PIPERACILLINE	-
PIPERACILLINE + TAZOB	S
MECILLINAM	S
CEFALOTINE	-
TEMOCILLINE	-
CEFOXITINE	S
CEFOTAXIME	R
CEFTAZIDIME	R
CEFEPIME	R
AZTREONAM	-
ERTAPENEME	S
IMIPENEME	-
MEROPENEME	-
TOBRAMYCINE	-
AMIKACINE	S
GENTAMICINE	S
COLISTINE	-
TRIMETHOPRIME + SULFA	R
FURANES	S
ACIDE NALIDIXIQUE	I
NORFLOXACINE	-
MOXIFLOXACINE	-
PEFLOXACINE	-
OFLOXACINE	S
CIPROFLOXACINE	-
LEVOFLOXACINE	-
RIFAMPICINE	-
FOSFOMYCINE	S
TIGECYCLINE	-

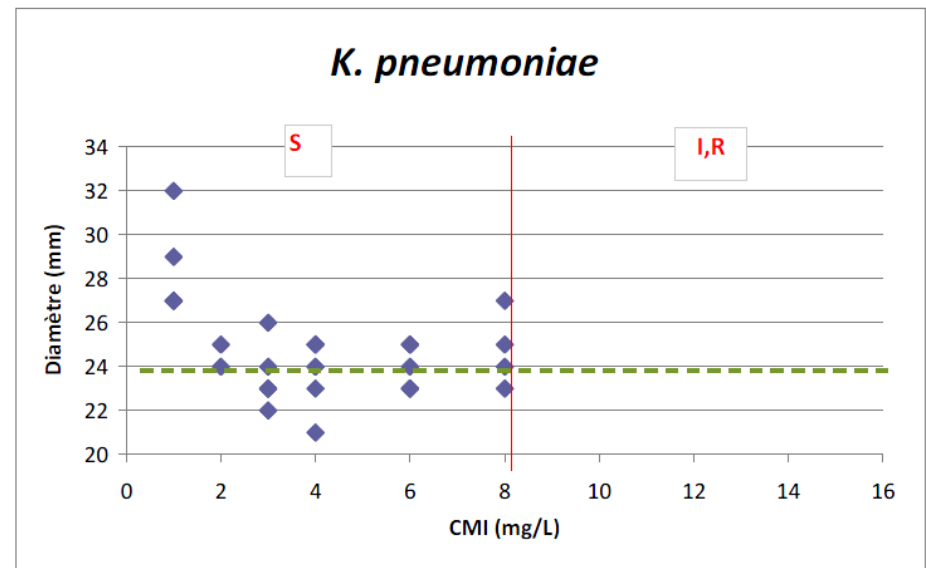


CMI Pip/taz et E-BLSE : corrélation méthode des disques et E-tests

- Diamètre PTZ ≥ 24 mm :
100% des E-BLSE sensibles en CMI
- Diamètre PTZ entre 21 et 24 mm :
64% des E-BLSE sensibles en CMI



Farfour E, RICAI 2015



Dossier 2 suite

- Que demandez vous au laboratoire ?

In Vivo Selection of a Cephamycin-Resistant, Porin-Deficient Mutant of *Klebsiella pneumoniae* Producing a TEM-3 β -Lactamase

- Pneumonie
- Imipénème 2 jours puis céfoxitine/gentalline 12 jours
- Echec clinique et microbiologique
- Sélection de mutant avec
↓ perméabilité

Table 1. Minimal inhibitory concentrations ($\mu\text{g}/\text{mL}$) of different β -lactam antibiotics for *Klebsiella pneumoniae* strains.

Antibiotics	MICs	
	CB141	CB146
Ampicillin	>1,024	>1,024
Ticarcillin	>1,024	>1,024
Azlocillin	512	>1,024
Cephalothin	256	512
Cefotaxime	4	32
Cefoperazone	8	128
Ceftazidime	8	32
Ceftriaxone	8	32
Aztreonam	2	16
Carumonam	0.12	2
Mecillinam	2	8
Cefoxitin	4	32
Moxalactam	0.25	4
Cefotetan	0.1	4
Imipenem	0.25	0.12
AMPI + CLA	8*	32*
CTX + CLA	0.01*	0.5*
CRO + CLA	0.03*	0.5*



Dossier 2 suite

- CMI : pip/taz 6 mg/L; témocilline 4 mg/L

Dossier 2 suite

- CAT/greffon ?
- Adaptation antibiothérapie ?

Pyélonéphrite emphysémateuse : prise en charge

- Antibiothérapie
- Drainage per cutané +++
- Néphrectomie d'emblée ou secondaire

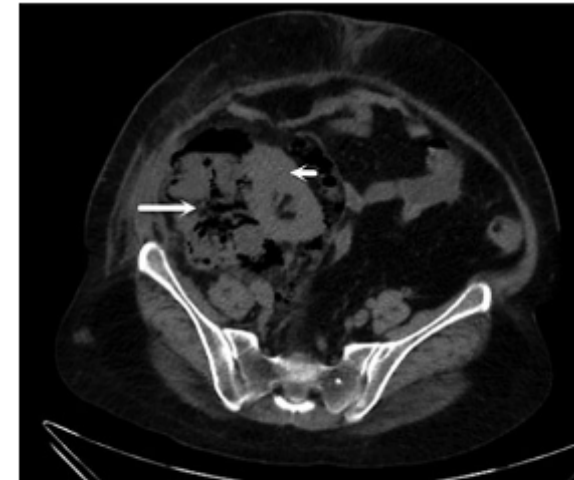


Fig. 1. Computed tomography scan of the kidney, ureter, and bladder done on day 1 showing renal allograft in the right iliac fossa (short arrow) and moderate perinephric collection with air pockets (long arrow) displacing the ascending colon and bladder and extending upwards in the retroperitoneal space.

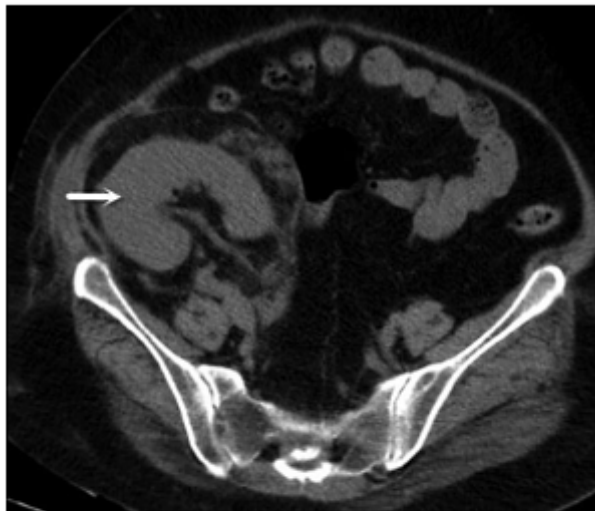


Fig. 3. Computed tomography scan of kidneys, ureter, and bladder done on day 17 showing significant reduction in the perinephric collection and normal renal parenchyma (arrow).



Fig. 2. Computed tomography of kidneys, ureter, and bladder done on day 1 showing allograft perinephric drain *in situ* (arrow).



Effet inoculum

TABLE 4. Representative strains with low MICs of ESBL screening agents: standard- and high-inoculum MICs

Strain (enzyme)	MIC ($\mu\text{g/ml}$) of drug at the indicated inoculum (CFU/ml) ^a															
	MEM		CTT		CTX		CAZ		CRO		FEP		ATM		TZP	
	10 ⁵	10 ⁷	10 ⁵	10 ⁷	10 ⁵	10 ⁷	10 ⁵	10 ⁷	10 ⁵	10 ⁷	10 ⁵	10 ⁷	10 ⁵	10 ⁷	10 ⁵	10 ⁷
<i>P. mirabilis</i> 177 (TEM-10)	0.06	0.06	0.25	0.25	0.12	1	4	256	0.5	4	2	64	0.25	32	2	8
<i>E. coli</i> MISC 377 (SHV-10)	≤ 0.015	≤ 0.015	0.12	≤ 0.03	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.25	4	≤ 0.06	≤ 0.06	0.12	0.25	0.12	≤ 0.06	4	8
<i>K. pneumoniae</i> 98 (TEM-10, TEM-1, SHV-1)	0.03	4	0.25	1	1	128	512	>1,024	4	128	4	>128	256	>1,024	1,024	>1,024
<i>K. pneumoniae</i> 221 (TEM-12-like)	0.06	0.12	0.12	0.25	0.5	8	128	>1,024	1	512	8	>128	8	>1,024	8	16
<i>K. pneumoniae</i> 222 (SHV-3, SHV-1 or -2 ^b)	0.03	0.03	0.06	0.06	2	128	1	8	4	512	1	>128	0.5	4	4	8
<i>C. freundii</i> M421b (SHV-3-like)	0.03	0.06	0.12	1	2	256	1	32	4	512	0.5	>128	0.5	32	2	16
<i>E. cloacae</i> 154 (SHV-3)	0.06	0.12	1	64	8	>1,024	4	512	4	>1,024	1	>128	2	>1,024	2	>1,024
<i>M. morgani</i> M518b (SHV-4)	0.12	1	1	4	2	64	2	128	1	128	0.06	4	4	32	0.5	64

^a Abbreviations: MEM, meropenem; CTT, cefoteten; CTX, cefotaxime; CAZ, ceftazidime; CRO, ceftriaxone; FEP, cefepime; ATM, aztreonam; TZP, piperacillin-tazobactam.

Modification parfois très importante des CMI en fonction de l'inoculum

Effet inoculum

TABLE 1. MICs of various agents for *K. pneumoniae* 5657

Antimicrobial agent	MIC ($\mu\text{g/ml}$) for <i>K. pneumoniae</i> 5657 at an inoculum of:	
	10^5 CFU/ml	10^7 CFU/ml
Cefoperazone	2	256
Sulbactam	32	
Cefoperazone-sulbactam (2:1) ^a	0.5	256
Cefotaxime	1	256
Cefpirome	1	>256
Ceftazidime	>256	
Imipenem	0.5	16

^a MICs are micrograms of cefoperazone per milliliter.

TABLE 2. Intra-abdominal abscess treatment outcomes

Antibiotic	No. of rats	Mean serum antibiotic level ($\mu\text{g/ml}$) \pm SD	\log_{10} CFU/g of abscess \pm SD
None	30		8.02 ± 1.02
Cefoperazone	11	13.5 ± 4.72	7.41 ± 0.74^a
Cefoperazone-sulbactam	11	8.9 ± 3.22^b	5.84 ± 0.95^c
Cefotaxime	18	17.7 ± 8.42	7.26 ± 1.02^a
Cefpirome	11	28.3 ± 2.06	7.80 ± 1.18^a
Ceftazidime	10	19.4 ± 3.09	8.85 ± 0.64^a
Imipenem	19	7.1 ± 2.08	4.99 ± 0.97^c

^a $P > 0.05$ for comparison with value for untreated controls.

^b Concentration of cefoperazone.

^c $P < 0.05$ for comparison with values for untreated controls, cefoperazone, cefotaxime, cefpirome, and ceftazidime.

Rice LB, Antimicrob Agents Chemother 1991



Importance du **Bon Usage des Antibiotiques**

- Effet inoculum versus EBLSE *in vitro*:



C3G +++

Pipéracilline/tazobactam ++

Amoxicilline/clavulanate +/-
Aztréonam +/-
Témocilline +/-

Céfotétan, flomoxef (céphamycines) -

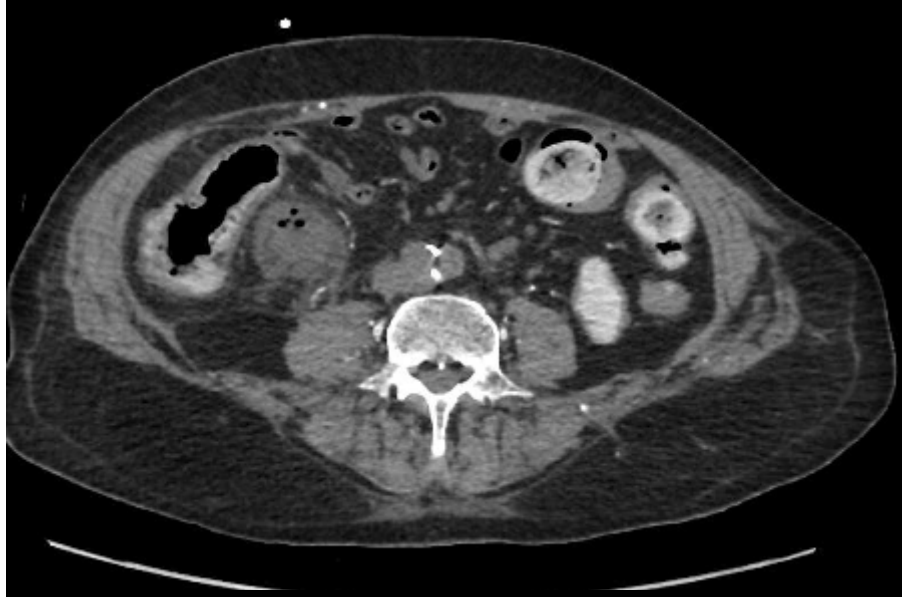
Drainer
les collections

Bolivar, Antimicrob Agents Chemother 1982
Thomson, Antimicrob Agents Chemother 2001
Lopez-Ferrero, Clin Microbiol Infect 2010
Lee, J Antimicrob Chemother, 2006

Dossier 2 suite

- Augmentation posologie imipénème 500 mg x3/j
- Drainage per cutané **le 18 mars !** (culture +)
- Fièvre persistante jusqu'au 21 mars
- Absence de localisations septiques secondaires
- Décision de traitement conservateur car amélioration progressive de la fonction rénale et sevrage de la dialyse
- Poursuite imipénème
- Ablation drain le 31 mars

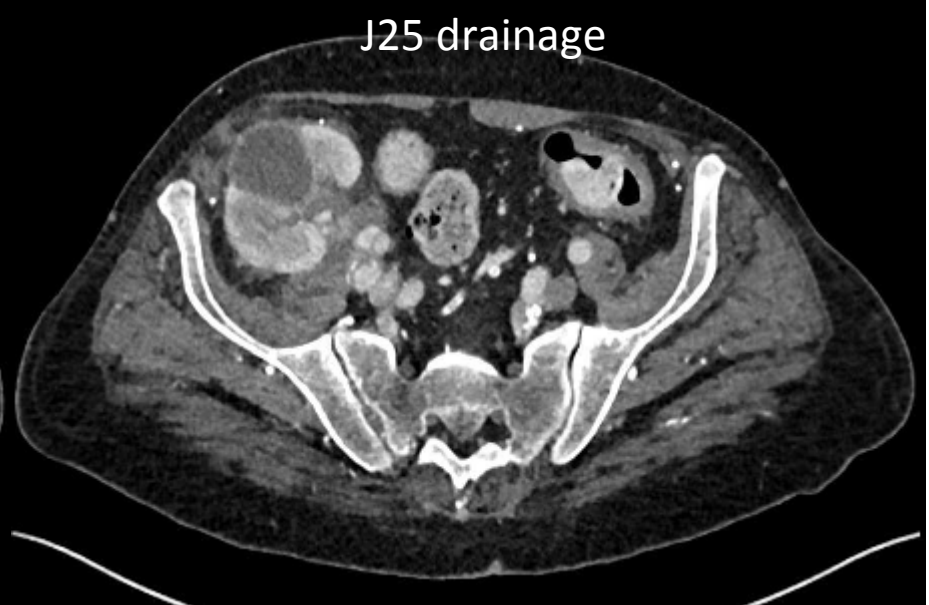
Dossier 2 évolution



J4 drainage



J25 drainage



Dossier 2 fin

- Poursuite imipénème jusqu'au 26 avril (6 semaines)
- Revu le 23 mai : créatininémie 145 $\mu\text{mol/L}$
- ECBU stérile
- A suivre ...

Dossier 3

Mr C, 74 ans

- BPCO, ancien fumeur sevré
- Surinfection bronchique depuis 3 mois
 - amoxicilline (7j)
 - puis amoxiclav (10 j)
 - puis télithromycine (10 j)
- Arrêt ATB il y a 15 j
- Occlusion sur bride (appendicite il y a 25 ans)
- Inextubable en post opératoire → réanimation

J2

- Fièvre à 39° C, sécrétions « très sales »
- GB 17 000/mm³, hypoxémie
- Image de pneumopathie du lobe moyen

Direct PDP :

➤ nbx polynucléaires

➤ nbx BGN

• Colonisation rectale connue à *E. coli* BLSE

Antibiothérapie ?

Contrairement à tous ce qui a été dit depuis 10 ans (même dans des recommandations récentes) :

Chez les patients colonisés à BLSE,
le risque de faire une infection à BLSE
est probablement peu élevé...
(sauf en cas de neutropénie fébrile)



**EVALUATION DES PRESCRIPTIONS
DE CARBAPENEMES
GUIDE METHODOLOGIQUE
VERSION 14 MAI 2014**



GROUPE DE TRAVAIL CCLIN SUD-OUEST/SPILF/ONERBA: S. ALFANDARI, C. BERVAS, C. CALAS, B. CASTAN, C. DUMARTIN, R. GAUZIT, A. LEPAPE, PH. LESPRIT, Y. PÉAN , M. PEFAU, A. RICHÉ, J. ROBERT, E. VARON.

GROUPE DE LECTURE : C. BRUN-BUISSON, C. CORDONNIER, E. LENGLINE, PF. PERRIGAULT

- Objectifs : analyser la conformité de 2 critères :
 - ✓ indication des prescriptions CBP
 - ✓ ré-évaluation à 48-72h ou à réception de l'antibiogramme
- Identifier les axes de travail pour réduire ou améliorer la prescription de carbapénèmes
- Sensibiliser au bon usage des CBP

FR d'infection à BMR

R42 (suite) - Les six critères suivants sont des facteurs de risque d'infection à BMR (Grade 2+) Accord FORT:

1. Traitement antérieur par C3G ou fluoroquinolone (dont monodose) dans les 3 mois
2. Portage d'une entérobactérie BLSE, ou *P. aeruginosa* résistant à la ceftazidime, sur un prélèvement de moins de 3 mois, quel que soit le site
3. Hospitalisation à l'étranger dans les 12 mois précédents
4. Patient vivant en EHPAD médicalisé ou soins de longue durée **ET** porteur d'une sonde à demeure et/ou d'une gastrostomie
5. Echec de traitement par une antibiothérapie à large spectre par céphalosporine de 3^o génération ou fluoroquinolone ou pipéracilline-tazobactam
6. Récidive précoce (< 15 jours) d'une infection traitée par pipéracilline-tazobactam pendant au moins 3 jours

Carbapèmes si choc septique/sepsis grave + 1 FR

3. Quand et comment diminuer l'utilisation des carbapénèmes ?

RFE SRLF/SFAR/SFILF Juin 14

En traitement probabiliste, d'une infection bactérienne communautaire, il ne faut pas prescrire de carbapénème

Accord fort

Un carbapénème peut être éventuellement considéré chez les patients qui présentent :

- ✓ un sepsis sévère ou choc septique

ET

- ✓ un antécédent connu de colonisation/infection à entérobactérie- BLSE, ou à *P. aeruginosa* résistant à la ceftazidime, sur un prélèvement de moins de 3 mois, quel que soit le site.

Accord faible

3. Quand et comment diminuer l'utilisation des carbapénèmes ?

RFE SRLF/SFAR/SFILF Juin 14

Infection associée aux soins/nosocomiale, pas de carbapénème en probabiliste **sauf si au moins 2 facteurs** parmi :

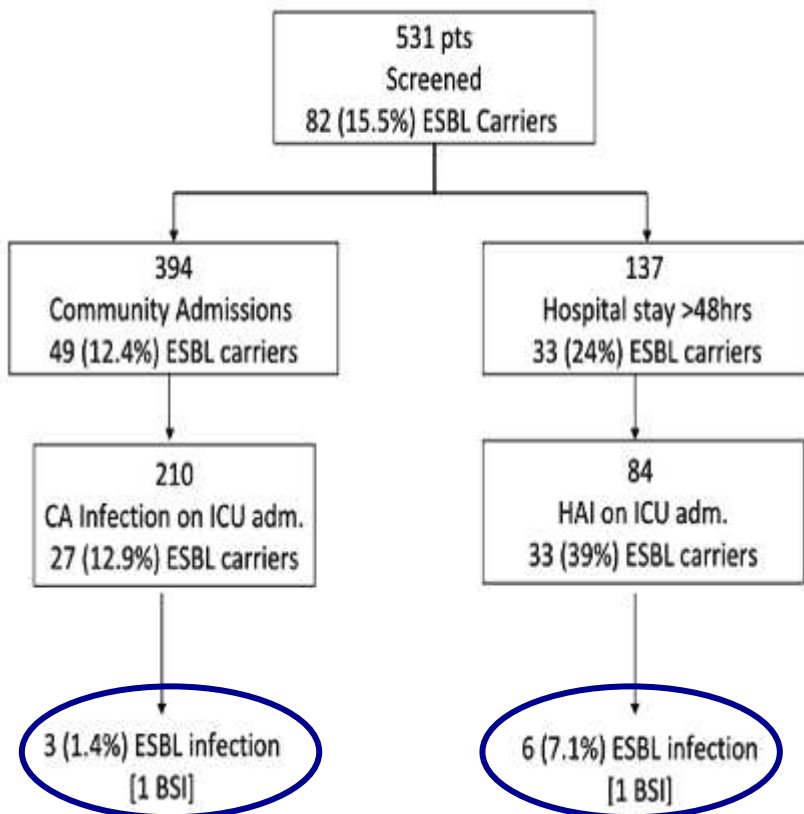
- traitement antérieur par C3G, FQ (dont monodose) ou TZP dans les 3 mois
- portage EBLSE, ou d'un *P. aeruginosa* caz-R, sur un prélèvement de moins de 3 mois, quel que soit le site
- hospitalisation à l'étranger dans les 12 mois
- patient d'EHPAD médicalisé ou SLD avec sonde U à demeure et/ou gastrostomie
- épidémie BMR en cours avec carbapénème comme seule option thérapeutique

Accord fort

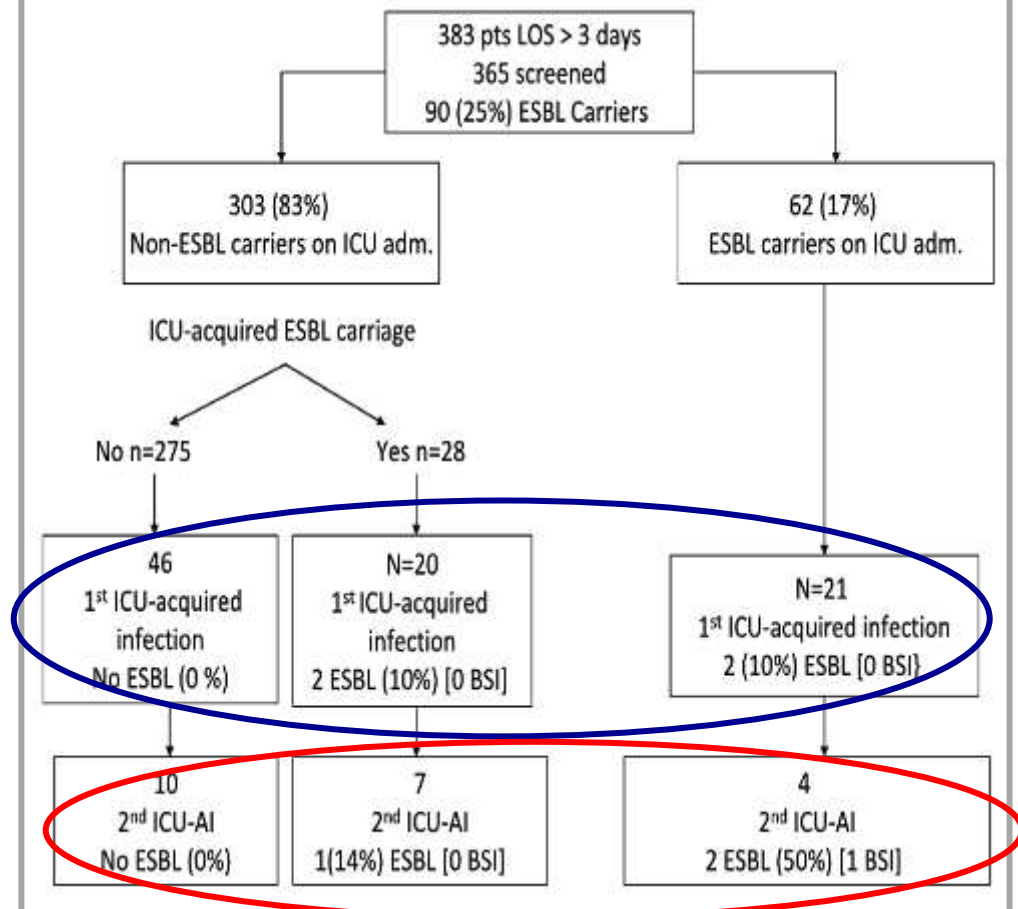
France
Prospectif

Clinical impact and risk factors for colonization with extended-spectrum β -lactamase-producing bacteria in the intensive care unit

Patients infectés à l'entrée



Infections acquises en ICU



Predictive Value of Prior Colonization and Antibiotic Use for Third-Generation Cephalosporin-Resistant Enterobacteriaceae Bacteremia in Patients With Sepsis

	3GC-R EB Bacteremia (n = 64 [0.7%])	Any 3GC-R EB Infection ^a (n = 331 [3.5%])	3GC-S EB Bacteremia (n = 709 [7.5%])
Predictor	Sensitivity for Outcome		
Prior ^b colonization with 3GC-R EB: 90 d	27 (42)	125 (38)	30 (4)
Prior ^b colonization with 3GC-R EB: 1 y	31 (48)	144 (44)	41 (6)
Prior 2GC or 3GC use: 30 d	15 (23)	85 (26)	61 (9)
Prior FQ use: 30 d	10 (16)	47 (14)	41 (6)
Prior 2GC, 3GC, or FQ use: 30 d	20 (31)	111 (34)	88 (12)
Prior 2GC, 3GC, or FQ use: 90 d	33 (52)	162 (49)	158 (22)
Prior ^b colonization with 3GC-R EB (90 d) or prior 2GC, 3GC, or FQ use (30 d)	32 (50)	172 (52)	107 (15)
Prior ^b colonization with 3GC-R EB (1 y) or prior 2GC, 3GC, or FQ use (90 d)	42 (66)	210 (63)	176 (25)

Data are presented as No. (%) unless otherwise indicated.

- Hollande, rétrospectif (2008 à 2010), 2 hôpitaux
- 9 422 sepsis
- 331 (3,5%) infections à entérobact C3G-R (dont 64 (0,7%) avec Hc +)

- Antécédents de :
 - colonisation C3G-R
 - traitement C2G, C3G, FQ



Mauvaise sensibilité
(maximum 66%)

Predictive Value of Prior Colonization and Antibiotic Use for Third-Generation Cephalosporin-Resistant Enterobacteriaceae Bacteremia in Patients With Sepsis

ctif (2008

VPP

- Colonisation dans les 3 mois 7,4%
- C2G, C3G ou FQ dans les 3 mois 1,3%
- L'un ou l'autre 1,8%

ns à

ec Hc +)

Predictor	Any 3GC-R EB	3GC-S EB	3GC-R EB
Prior ^b colonization with 3GC-R EB (90 d) or prior 2GC, 3GC, or FQ use (30 d)	42 (66)	210 (63)	176 (25)
Prior ^b colonization with 3GC-R EB (90 d) or prior 2GC, 3GC, or FQ use (90 d)	32 (50)	172 (52)	107 (15)
Prior 2GC, 3GC, or FQ use: 90 d	33 (52)	162 (49)	158 (22)
Prior 2GC, 3GC, or FQ use: 30 d	20 (31)	111 (34)	88 (12)
Prior FQ use: 30 d	10 (16)	47 (14)	41 (6)

- Antécédents de :
 - colonisation C3G-R
 - traitement C2G, C3G, FQ



Mauvaise sensibilité
(maximum 66%)

Data are presented as No. (%) unless otherwise indicated.

Colonization and infection with extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in ICU patients: what impact on outcomes and carbapenem exposure?

François Barbier¹, Cécile Pommier², Wafa Essaïed², Maité Garrouste-Orgeas³, Carole Schwebel⁴, Stéphane Ruckly⁵, Anne-Sylvie Dumenil⁶, Virginie Lemiale⁷, Bruno Mourvillier⁸, Christophe Clec'h⁹, Michaël Darmon¹⁰, Virginie Laurent¹¹, Guillaume Marcotte¹², Jean-Christophe Lucet^{2,13}, Bertrand Souweine¹⁴, Jean-Ralph Zahar¹⁵ and Jean-François Timsit^{2,8*} on behalf of the OUTCOMEREA Study Group†

- Résultats allant dans le même sens dans une cohorte de 16 734 pts de ICU

Significance of Prior Digestive Colonization With Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Enterobacteriaceae* in Patients With Ventilator-Associated Pneumonia*

As a conclusion, we showed herein that ESBL-EB rectal carriage could predict the subsequent isolation of such bacterial species within the airways of patients with suspected VAP in a low-prevalence area. The choice of first-line antibiotics could be thus more accurate.

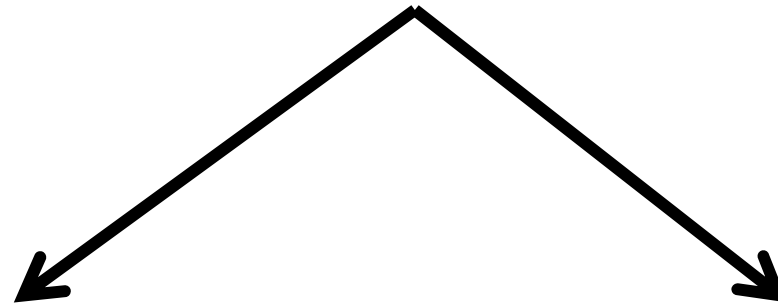
En fait

- 587 PAVM
- 20 PAVM à EBLSE
- Dont 17 étaient colonisés à EBLSE

- Présentés tels quels ces résultats incitent à la prescription de carbapénèmes
- Alors que la bonne question était : « parmi les patients colonisés à EBLSE combien ont fait 1 PAVM à EBLSE »

Risk associated with a systematic search of extended-spectrum β -lactamase–producing Enterobacteriaceae

Dépistage systématique des BLSE



Intérêt pour :

- prévenir la transmission croisée
- données épidémiologiques

Risque +++ de prescriptions inappropriées de carbapénèmes

Colonization and infection with extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in ICU patients: what impact on outcomes and carbapenem exposure?

François Barbier¹, Cécile Pommier², Wafa Essaïed², Maïté Garrouste-Orgeas³, Carole Schwebel⁴, Stéphane Ruckly⁵, Anne-Sylvie Dumenil⁶, Virginie Lemiale⁷, Bruno Mourvillier⁸, Christophe Clec'h⁹, Michaël Darmon¹⁰, Virginie Laurent¹¹, Guillaume Marcotte¹², Jean-Christophe Lucet^{2,13}, Bertrand Souweine¹⁴, Jean-Ralph Zahar¹⁵ and Jean-François Timsit^{2,8*} on behalf of the OUTCOMEREA Study Group†

Table 5. Use of carbapenems, BLBLI combinations and fluoroquinolones in the ICU in carriers of ESBL-PE and non-carriers

Antimicrobial class	Number of treatment days per 1000 patient days ^a			P value ^b
	non-ESBL-PE carriers	ESBL-PE carriers without ESBL-PE infection	ESBL-PE carriers with ≥ 1 ESBL-PE infection	
Carbapenems	69	241	627	<0.0001 ^c
BLBLI combinations				
amoxicillin/clavulanic acid	220	103	123	<0.0001 ^c
ticarcillin/clavulanic acid	122	54	26	<0.0001 ^c
piperacillin/tazobactam	99	49	97	<0.0001
Fluoroquinolones	114	87	108	0.89

^aSee the Patients and methods section for details.

^bGlobal comparison.

^c $P < 0.05$ for the comparison between non-carriers and carriers (either infected or not).

Dossier 3 suite

Céfépime

2g en 30 mn

puis 2 g x 3

Dossier 3 suite

H 48

Nature du prélèvement : **Antibiogramme pour le micro-organisme n° 1**

Enterobacter aerogenes

Technique : diffusion

DIFFUSION

Amoxicilline	R
Amoxicilline + ac. clavulanique	R
Ticarcilline	R
Ticarcilline + ac. clavulanique	R
Pipéracilline	R
Pipéracilline + tazobactam	R
Céfoxitine	R
Céfotaxime	R
Ceftazidime	R
Aztréonam	R
Céfépime	I
Imipénème	S
Méropénème	S
Ertapénème	S
Gentamicine	S
Nétilmicine	S
Tobramycine	S
Amikacine	S
Acide nalidixique	S
Norfloxacine	S
Péfloxacine	S
Ofloxacine	S
Ciprofloxacine	S
Lévofloxacine	S
Triméthoprim + sulfaméthoxazole	S
Fosfomycine	S



Appel du labo :
« il y a une hémoc
qui pousse à BGN... »

Vous faites quoi ?

(1) Prescripteur absent ou illisible

Coup de téléphone au labo pour savoir ce que ce « I » veut dire

- Diamètre : 22 mm
EUCAST S \geq 24 mm R < 21 mm
- Demande mesure CMI du céfépime

Vous faites quoi ?

Dossier 3 suite

Patient stable sous FiO_2 40 %

Pas de problème hémodynamique



Poursuite céfépime

6 g en continu

Carbapenems versus alternative antibiotics for the treatment of bloodstream infections caused by *Enterobacter*, *Citrobacter* or *Serratia* species: a systematic review with meta-analysis

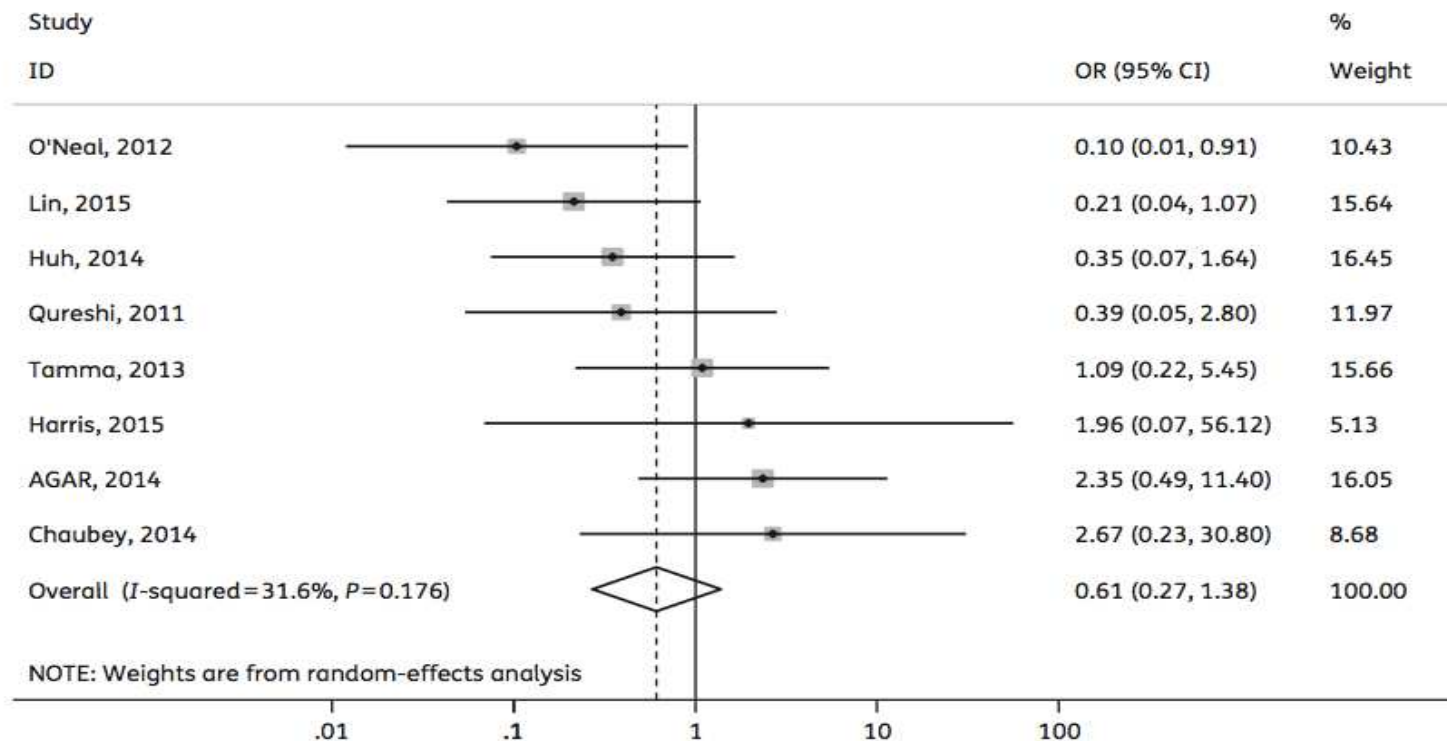


Figure 4. Forest plot of unadjusted ORs for mortality in patients given definitive therapy with cefepime versus carbapenems.

Cefepime pharmacodynamics in patients with extended spectrum β -lactamase (ESBL) and non-ESBL infections[☆]

Su Young Lee, Joseph L. Kuti, David P. Nicolau*

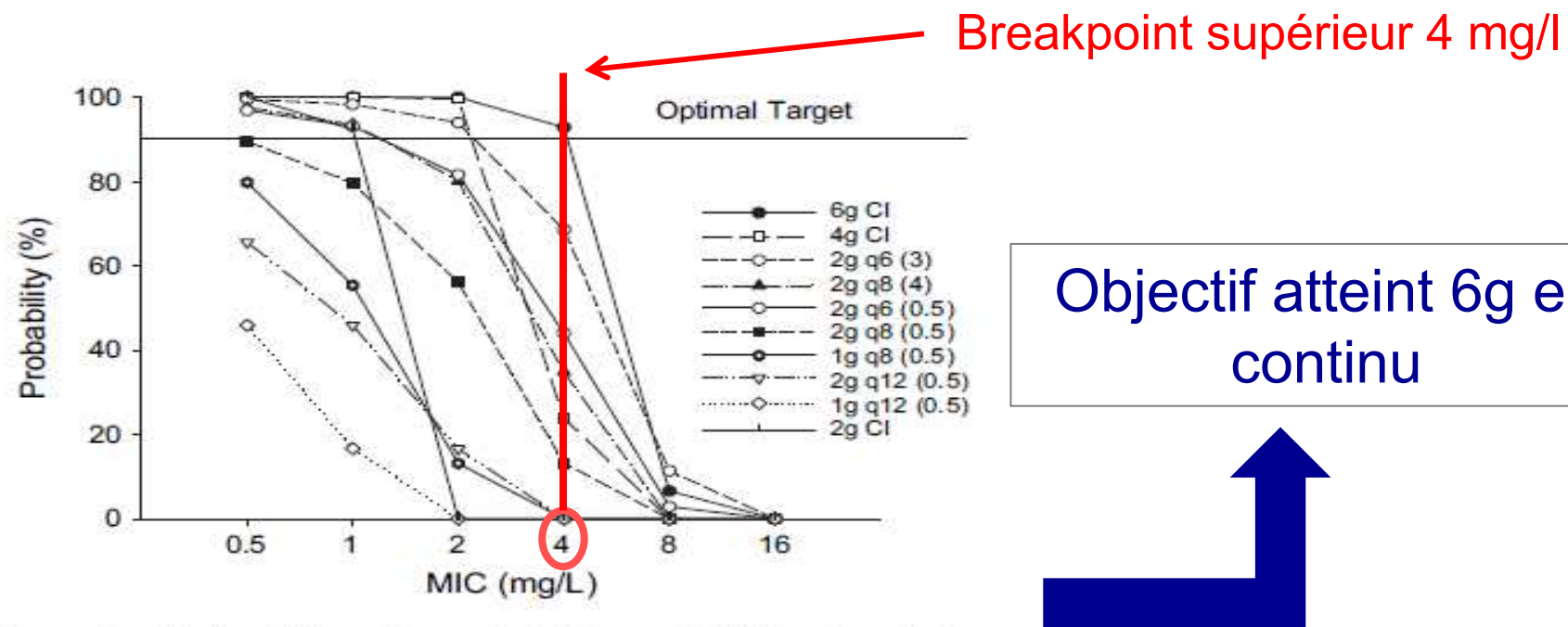


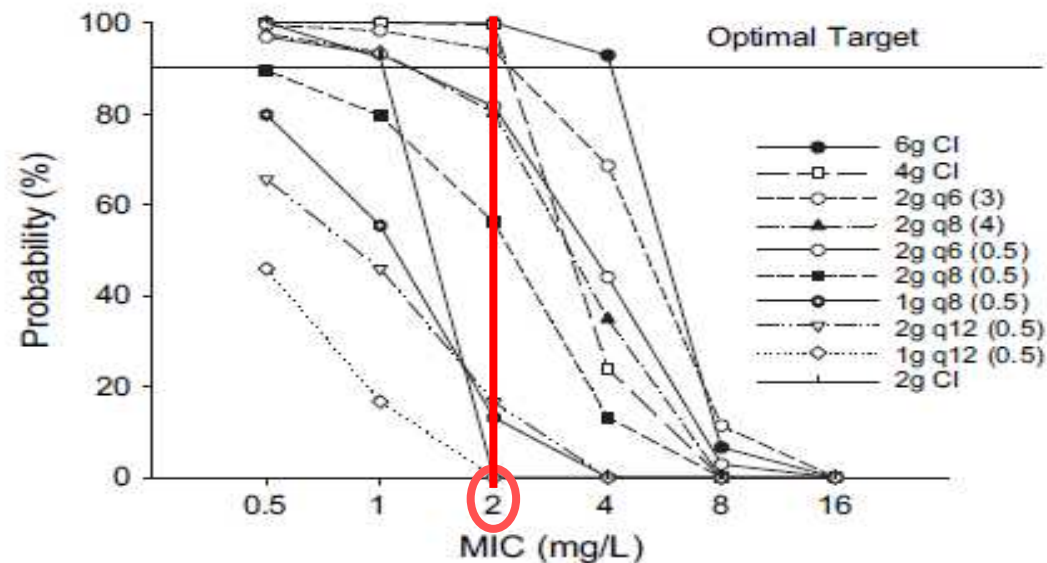
Figure 2 Probability of target attainment (PTA) of each drug regimen (infusion time) to obtain $fC_{min}/MIC > 7.6$ for simulated subjects with CL_{CR} between 60 and 120 ml/min.

Dossier 3 suite

Résultat CMI : 2 mg/l

Cefepime pharmacodynamics in patients with extended spectrum β -lactamase (ESBL) and non-ESBL infections[☆]

Su Young Lee, Joseph L. Kuti, David P. Nicolau*



Objectif atteint avec

- 4 et 6g en continu
- 2g en 3h / 6h
- 2g en 4h / 8h

Figure 2 Probability of target attainment (PTA) of each drug regimen (infusion time) to obtain $fC_{min}/MIC > 7.6$ for simulated subjects with CL_{CR} between 60 and 120 ml/min.

Dossier 3 suite

- Céfépime : concentration plateau : 35 mg/l
- Diminution de posologie 4 g en continu
- Concentration plateau : 21 mg/l
- Pas de toxicité neurologique et EEG normal
- Durée de traitement ???

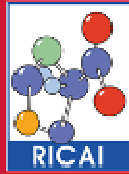
7 jours

Dossier 3 suite

- Disparition fièvre en 3 jours
- LBA de contrôle après 5 j de traitement : stérile

J15 : extubation

J18 : transfert en pneumo



RICAI 2015

35^e Réunion interdisciplinaire
de chimiothérapie anti-infectieuse

Palais des Congrès de Paris, le 14-15 décembre 2015

Sélectionner une langue



UNIVERSITÉ
PARIS DESCARTES



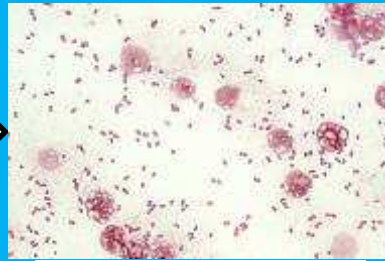
Hôpital européen Georges-Pompidou

Gram-negative bacteremia: Does β -Lacta-test and MALDI-TOF improved Antimicrobial Stewardship decisions?

F. Dépret, A. Aubry, A. Fournier, S. Janicot, S. Katsahian, H. Bensekhri, F. Compain, JL. Mainardi, MP. Fernandez-Gerlinger

Unité Mobile de Microbiologie clinique, Service de Microbiologie, Hôpital Européen Georges Pompidou, Université Paris Descartes

Schéma de l'étude



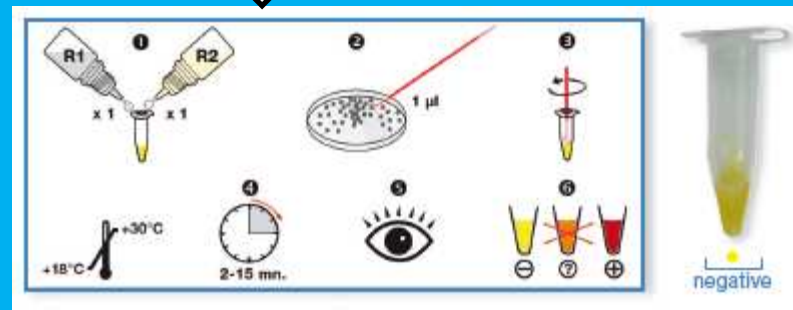
Gram



3 heures

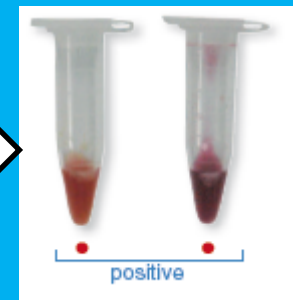


MALDI-TOF pour identification



βLACTA™test

<15min



Dépret F, RICAI 2015