

# Nouvelles stratégies thérapeutiques contre les entérobactéries productrices de $\beta$ -lactamases à spectre étendu

## New Treatment Strategies for Extended-spectrum $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae

B. Clouzeau · A. Boyer · F. M'Zali · M. Kann · D. Gruson

Reçu le 17 décembre 2014 ; accepté le 19 février 2015  
© SRLF et Lavoisier SAS 2015

**Résumé** Les entérobactéries productrices de  $\beta$ -lactamases à spectre étendu (E-BLSE) sont responsables d'infections dont le traitement repose essentiellement sur les carbapénèmes. Leur caractère pandémique a eu pour conséquence une forte consommation de cette classe de  $\beta$ -lactamines. Au même moment ont émergé les carbapénémases. Ainsi, d'autres stratégies thérapeutiques sont devenues nécessaires. Depuis 2011, le Comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie (CA-SFM) propose d'abandonner la lecture interprétative de la sensibilité aux céphalosporines à spectre étendu (CSE) et d'abaisser leurs concentrations critiques (concentration minimale inhibitrice [CMI]) pour les E-BLSE. Ainsi, un tiers des souches infectantes redevient sensibles avec une CMI inférieure à 1–2 mg/l, permettant une alternative aux carbapénèmes. Les associations  $\beta$ -lactamine + inhibiteur de  $\beta$ -lactamases (BL/IBLs) sont elles aussi efficaces au cours de traitement de bactériémies ou d'infections urinaires dues à des E-BLSE sensibles. Au vu de la littérature, nous devons néanmoins nous contenter d'analyses le plus souvent rétrospectives. Des études prospectives comparant les CSE et BL/IBLs aux carbapénèmes sont nécessaires, notamment lors d'infections sévères. Une stratégie d'épargne des carbapénèmes semble toutefois possible. Il faut tout de même évaluer au cas par cas les facteurs

de risque d'échec que sont les valeurs hautes de CMI, l'effet inoculum, le type et la sévérité de l'infection. Les céphamycines (céfoxitine) et la témocilline sont aussi des alternatives thérapeutiques. Enfin, de nouveaux antibiotiques ou inhibiteurs des  $\beta$ -lactamases (avibactam), en cours de développement ou d'études, seront des candidats prometteurs dans la prise en charge des infections graves dues aux E-BLSE.

**Mots clés**  $\beta$ -lactamases à spectre étendu · Traitement · Entérobactéries · Carbapénème

**Abstract** Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases (ESBLs) are a major public health concern. The current standard of therapy for ESBL-producing Enterobacteriaceae is a carbapenem. However, the increasing rates of carbapenem resistance necessitate a more judicious approach to its use. A decrease of the consumption of carbapenems is advocated. In addition, there is an increasing interest in potential alternatives to these drugs. In 2011, the Comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie (CASFM) recommended to stop the interpretive lecture of susceptibility to cephalosporins and  $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitor combinations (BL/BLIs) for ESBL-producing Enterobacteriaceae. Breakpoints of these antibiotics have been lowered, allowing them to be considered as a therapeutic option. With the revised breakpoints (1–2 mg/l), one third of ESBL-producing Enterobacteriaceae are classified as susceptible. Several studies reported a successful treatment of infections caused by ESBL-producing organisms with extended-spectrum cephalosporins (ESC) or BL/BLIs, especially in bacteraemia or urinary tract infections. However, these studies were retrospective. Prospective clinical trials are urgently needed to validate this result, especially in infections due to ESBL-producing organisms. Minimum inhibitory concentrations, inoculum effect, the type and the severity of infections were major predictive factors of outcome. Cephamycin (cefoxitin) or temocillin could also be a useful carbapenem-sparing agent. Despite all these therapeutic options being viable,

---

B. Clouzeau  
Service de réanimation, CHU Pellegrin, place Amélie-Raba-Léon,  
F-33000 Bordeaux, France

A. Boyer · D. Gruson (✉)  
Service de réanimation, CHU Pellegrin, F-33000 Bordeaux,  
France  
e-mail : didier.gruson@chu-bordeaux.fr

F. M'Zali  
Université de Bordeaux, UMR CNRS 5234, F-33000 Bordeaux,  
France

M. Kann  
Université Bordeaux, UMR CBRS 5234, F-33000 Bordeaux,  
France

new agents are still needed. Avibactam, a novel  $\beta$ -lactamase inhibitor which is associated with ESC, demonstrates potent activity against ESBL-producing Enterobacteriaceae. Future antibiotics are promising and are referenced in this review.

**Keywords** Treatment · Carbapenem · Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases · Enterobacteriaceae

## Introduction

L'évolution de la résistance aux antibiotiques est préoccupante ces dernières années. Si la crise de la résistance aux antibiotiques semble être sous contrôle pour les cocci à Gram positif, elle est toujours d'actualité pour les bactéries à Gram négatif (BGN). Une même souche d'entérobactérie peut exprimer plusieurs mécanismes de résistance plasmidiques différents. Le choix de l'antibiothérapie est alors complexe, rendant indispensable la collaboration entre bactériologistes et réanimateurs. En effet, des tests complémentaires de sensibilité sont devenus nécessaires (E-test, concentration minimale inhibitrice [CMI], détermination phénotypique [voire génotypique] des mécanismes de résistance) afin d'aboutir à la prescription la plus pertinente.

L'antibiothérapie doit être ajustée au contexte, au site infectieux et aux CMI de la souche isolée. En réanimation, la lutte contre les BGN résistantes passe donc par un « raisonnement à la carte ». Nous devons préserver les rares antibiotiques connus encore efficaces et les trop rares antibiotiques en cours de développement.

Les entérobactéries productrices de  $\beta$ -lactamases à spectre étendu (E-BLSE) sont apparues dès le début des années 1980 et n'ont cessé d'évoluer, suggérant une adaptabilité environnementale de leurs mécanismes de résistance. Leur mécanisme de résistance le plus répandu est l'enzyme CTX-M, hydrolysant préférentiellement le céfotaxime ou la ceftriaxone, et affectant donc à un moindre degré l'activité in vitro de ceftazidime et de cefépime. À ce jour, plus d'une centaine de CTX-M ont été identifiées. Les  $\beta$ -lactamases CTX-M-1, CTX-M-14 et CTX-M-15 restent les plus fréquentes.

## Antibiotique de référence : les carbapénèmes

La multirésistance potentielle des E-BLSE a mis sur le devant de la scène les carbapénèmes, surtout en cas d'infections sévères, dans la mesure où l'inadéquation du traitement empirique est un facteur de risque de mortalité [1,2]. Les carbapénèmes (ertapénème, imipénème ou méronème) sont et restent le traitement de référence de ces infections. Ils ont en effet montré les meilleurs résultats en termes de survie et d'éradication bactérienne. Parmi les carbapénèmes, l'utilisation de l'ertapénème semblerait un bon compromis entre

l'efficacité et le moindre risque d'émergence de résistance, vu le spectre plus étroit de l'ertapénème comparé aux autres carbapénèmes [3]. Néanmoins, son utilisation empirique est rendue délicate par l'augmentation des CMI de certaines souches d'E-BLSE, dont notamment *Klebsiella sp.*

Ainsi, loin d'être de toute façon miraculeuses, toutes les carbapénèmes ne sont pas équivalentes [4]. Leur usage serait aussi motivé par une possible plus faible sensibilité à l'inoculum comparée aux autres  $\beta$ -lactamines [5]. Cet argument serait peut-être moins évident pour l'imipénème, notamment avec les souches productrices de CTX-M [6].

Enfin, face aux infections dues à une E-BLSE, le réanimateur n'avait pas vraiment le choix. L'interprétation précautionneuse de l'antibiogramme rendait « résistante » la souche à toutes les céphalosporines et aux associations pénicillines-inhibiteurs de  $\beta$ -lactamases, notamment pipéracilline-tazobactam, quelle que soit la CMI. Cette lecture interprétative et le principe de précaution imposaient le traitement par carbapénème, aussi bien en situation probabiliste qu'en situation documentée.

Ainsi, selon le rapport de l'Afssaps, la consommation de carbapénèmes a doublé en dix ans dans les hôpitaux français [7]. Les carbapénèmes sont certainement passés du statut de favori efficace à celui de fausse bonne solution en termes de pression de sélection... Mais en termes de pression de sélection, existe-t-il une vraie bonne solution ? Au même moment, une émergence de la résistance à ces antibiotiques est apparue [8,9]. L'émergence des carbapénémases fait malheureusement entrevoir l'impasse thérapeutique.

## Des alternatives pourtant déjà connues aux carbapénèmes

### Céphalosporines antipseudomonas

Cette entrevue pessimiste a déclenché la question de savoir si toutes les prescriptions de carbapénèmes pour des infections dues à E-BLSE étaient réellement nécessaires.

N'existerait-il pas des situations cliniques où une alternative aux pénèmes serait possible sans perte de chance de guérison clinique ? Comment faire passer, sans risque, les carbapénèmes d'une indication de premier choix à une indication de « seconde ligne » ou « de secours » ? Comment espérer pouvoir désescalader un traitement empirique par une carbapénème vers des alternatives choisies selon les CMI ? Ces alternatives offrent-elles suffisamment de sécurité pour pouvoir concurrencer les carbapénèmes en cas d'infections sévères en réanimation ?

L'épargne des carbapénèmes dans le traitement des infections dues à E-BLSE est un sujet d'actualité.

Plusieurs études ont été menées pour définir l'activité vis-à-vis des E-BLSE de diverses molécules connues, déjà sur le

marché, autres que les carbapénèmes, incluant les céphalosporines de troisième et de quatrième générations antipseudomonas, (C3–4G), de l'aztréonam et des associations pénicillines–inhibiteurs de  $\beta$ -lactamases (amoxicilline–clavulanate, pipéracilline–tazobactam). Certaines  $\beta$ -lactamines sont en effet plus stables à l'hydrolyse des BLSE et garderaient une activité intéressante sur ce type d'infections. Brun-Buisson et al., en 1987, ont été les premiers à rapporter la possibilité de succès thérapeutique avec le céfotaxime ou la ceftriaxone en cas d'infection du tractus urinaire à *Klebsiella pneumoniae* productrice de SHV-2 [10]. Mais le profil enzymatique CTX-M étant devenu prépondérant, la prescription de ces C3G à spectre étroit semble maintenant plus difficile. D'autres céphalosporines sont mises en avant. Il s'agit de la céfoxitine de la ceftazidime et du céfépime.

Si toutes les CTX-M hydrolysent fortement le céfotaxime et la ceftriaxone, seules quelques CTX-M hydrolysent la ceftazidime. Céfépime semble légèrement plus stable à l'hydrolyse des BLSE que les autres céphalosporines. En 2007, 42 à 66 % des souches de *E. coli* BLSE et 50 à 89 % de *Klebsiella sp.* BLSE étaient rapportées sensibles au céfépime [11].

Le choix de l'antibiothérapie est-il plus complexe en cas d'infections dues à des souches productrices de BLSE qu'en cas de souches productrices de céphalosporinases de haut niveau, de type AmpC ? Rappelons que la céphalosporinase hyperproduite chromosomique de *Klebsiella oxytoca* hydrolyse toutes les C3G sauf la ceftazidime. La céphalosporinase hyperproduite chromosomique d'*Enterobacter cloacae*, elle, n'hydrolyse pas le céfépime. Or, dans ces deux contextes de  $\beta$ -lactamases non BLSE, notre choix thérapeutique définitif se porte vers la C3G, sensible et non systématiquement vers une carbapénème. Le contexte BLSE serait-il si différent pour lui avoir soumis un principe de précaution et une analyse interprétative de l'antibiogramme ?

Au moins in vitro, il semble clair que certaines souches d'E-BLSE restent sensibles aux C3–4G. Néanmoins, in vivo, plusieurs analyses, le plus souvent rétrospectives, ont relaté entre 23 et 80 % d'échec thérapeutique quand le céfépime était utilisé sur des E-BLSE avec une CMI supérieure à 1 mg/l [12–15]. Dans l'étude rétrospective récente de Lee et al., un traitement de bactériémie par céfépime comparé aux carbapénèmes occasionnait une surmortalité significative [16]. Dans cette revue, la plupart des souches avaient une CMI au céfépime supérieure à 4 mg/l. D'autres études sont plus anciennes, et les BLSE documentées n'étaient pas forcément de la famille des CTX-M. La plupart de ces analyses ne détaillaient pas les doses ou les modalités d'administration des antibiotiques. Soixante pour cent d'échecs bactériens étaient obtenus lors d'infection pulmonaire à E-BLSE avec une CMI entre 8 et 16 mg/l. Le céfépime était le plus souvent administré seulement à 1 g/12 h ou bien 2 g/12 h. Or, on sait que pour les E-BLSE avec une CMI à 8 mg/l, il faudrait sans doute administrer 6 g en administration conti-

nue ou 2 g/6 h en perfusion de trois heures. Aucun régime d'administration ne pourrait être satisfaisant en cas de CMI à 16 mg/l.

Il semble donc qu'un traitement efficace serait associé aux valeurs de CMI des E-BLSE inférieures à 2 mg/l pour les C3–4G. L'échec clinique a bien été montré lors de 42 traitements par céphalosporines lors d'infections dues à E-BLSE avec des CMI supérieures à 2 mg/l [17]. Un taux de 81 % de guérison clinique avait été obtenu lors d'E-BLSE avec une CMI au moins à 1 mg/l, contre seulement 67 et 27 % avec une CMI respectivement à 2 et 4 mg/l. La monothérapie était utilisée dans cette analyse. L'association de deux antibiotiques pourrait améliorer les chances de succès thérapeutique [18]. Dans l'étude prospective de Paterson et al. analysant 85 bactériémies à *K. pneumoniae* productrices de BLSE, neuf patients ont reçu une céphalosporine à large spectre [19]. Trois des quatre patients infectés par une souche pour laquelle la CMI de la céphalosporine utilisée était inférieure ou égale à 1,5 mg/l ont évolué favorablement, alors qu'un échec clinique était observé chez les autres patients, tous infectés par une souche pour laquelle la CMI était supérieure ou égale à 2 mg/l. Dans ce travail, comme dans d'autres, il existait une hétérogénéité concernant les caractéristiques d'âge et de comorbidités des patients, ainsi que le site d'infection [20,21].

Plusieurs auteurs ont décrit un temps nécessaire au-dessus de la CMI de plus de 70 % pour le céfépime administré contre les E-BLSE, ainsi qu'une  $C_{max}$  au moins à quatre fois la CMI. Or, plus la CMI est élevée, plus l'objectif des paramètres PK/PD est difficile, voire impossible à atteindre [17].

D'autres données sont plus encourageantes. Le traitement par céfépime d'*Enterobacter aerogenes* producteur de BLSE était efficace avec 2 g/6–8 h en association à un aminoside et/ou en administration prolongée [22,23].

L'équipe de Saint-Antoine a récemment rapporté que de telles alternatives étaient possibles dans 62 % des cas d'infections par E-BLSE [24].

La prescription de ceftazidime ou de céfépime semble ainsi possible lorsque la CMI de la souche E-BLSE isolée est inférieure ou égale à 1 mg/l. Depuis 2011, le Comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie (CA-SFM) propose de rendre des profils de sensibilité « autorisant » l'utilisation de C3G seules en cas d'infections à E-BLSE ayant une CMI inférieure ou égale à 1 mg/l à la C3–4G considérée [25].

Pour le réanimateur, cette précision ne semble possible qu'en traitement définitif (et non empirique) d'une E-BLSE. L'utilisation de ceftazidime ou de céfépime ne peut s'envisager qu'au regard de la CMI réalisée par le laboratoire. Ce résultat nécessite *au minimum* une journée supplémentaire et peut donc s'avérer utile en désescalade thérapeutique. Connaître la CMI est une mesure d'accompagnement indispensable pour le suivi du traitement antibiotique.

## Associations pénicillines–inhibiteurs de $\beta$ -lactamases

Les associations existantes de pénicillines et d'inhibiteurs de  $\beta$ -lactamases pourraient constituer une alternative aux carbapénèmes. Dans une analyse post-hoc, regroupant les résultats de six études, la mortalité à j30 était comparable entre les patients traités par les associations pénicilline–inhibiteur et ceux traités par carbapénèmes [26]. De façon intéressante, le taux de mortalité était même identique quand l'analyse ne concernait que la phase empirique du traitement antibiotique.

L'acide clavulanique est un excellent inhibiteur de BLSE. Une revue récente révèle une efficacité potentielle de l'amoxicilline–acide clavulanique sur près de 50 % des souches *E. coli* BLSE-CTX-M [4]. La CMI de pipéracilline–tazobactam est basse pour une proportion relativement élevée de souches E-BLSE (*E. coli* urinaire). L'utilisation en clinique de l'association pipéracilline–tazobactam reste pourtant controversée. Certains laboratoires avaient, avant 2010, le même principe de précaution que pour les céphalosporines. Des données récentes montrent une efficacité de pipéracilline–tazobactam et d'amoxicilline–clavulanate lors de bactériémies à *E. coli* producteur de BLSE, d'autant plus grande si la CMI est inférieure ou égale à 4 mg/l [27].

En comparant les périodes avant 2009 (principe de précaution) et 2013 (sensibilité donnée selon la CMI et sans interprétation), 7 % de souches E-BLSE « re »-deviennent sensibles à amoxicilline–clavulanate et 15 % sensibles à pipéracilline–tazobactam [4]. L'association de l'acide clavulanique à des molécules plus stables à l'hydrolyse comme certaines C3–4G antipyocyaniques apparaît alors comme une alternative intéressante. L'association peu analysée céphalosporine + amoxicilline–clavulanate a été rapportée efficace [28], le clavulanate étant utilisé comme « leurre » permettant de restaurer l'activité de la C3G. L'association céphalosporine et acide clavulanique a été testée sur plusieurs souches d'entérobactéries sécrétrices de BLSE. Il n'existe pas d'étude publiée en réanimation testant cette association. Certes « expérimentale » ou relevant du cas clinique isolé, cette option d'épargne des carbapénèmes peut se révéler utile.

Vardakas et al. ont étudié le pronostic des patients atteints de bactériémies à E-BLSE traités par une carbapénème ou une pénicilline associée à un inhibiteur et n'ont pas trouvé de différence de mortalité [29]. Publiée en 2012, cette méta-analyse regroupe plus de 30 articles, dont la plupart rapportent une comparaison entre pipéracilline–tazocilline et carbapénèmes. À l'inverse des céphalosporines, l'utilisation d'associations pénicillines–inhibiteurs de  $\beta$ -lactamases dans les bactériémies à *E. coli* BLSE (80 % de CTX-M) n'augmenterait pas la mortalité des patients si la bactérie est sensible in vitro. Néanmoins, l'immense hétérogénéité des

études évaluées dans cette méta-analyse en diminue la pertinence des résultats.

## La nouvelle stratégie : éviter les carbapénèmes : facile à écrire... facile à faire ?

Le réanimateur se trouve finalement dans une situation toute nouvelle. Avant 2011, ni les associations pénicillines–inhibiteurs, ni les C3–4G ne faisaient partie des  $\beta$ -lactamines disponibles pour le traitement des infections à E-BLSE. Le microbiologiste et le clinicien vivaient selon un principe de précaution maximale. Le communiqué de la Société française de microbiologie recommande dorénavant de ne plus faire de lecture interprétative pour les catégories de souches d'entérobactéries ayant acquis des mécanismes de résistances aux C3G [25]. Cette redisponibilité est fortement encouragée, voire recommandée [30].

À notre connaissance, il n'existe pas dans la littérature d'analyse contrôlée prospective utilisant ces antibiotiques. Le réanimateur peut donc se poser la question de savoir pour quels patients et quels types d'infections il peut les réutiliser sans risque d'échec thérapeutique. Plusieurs travaux indiquent une corrélation entre CMI de l'antibiotique et succès thérapeutique [19,20]. La réalisation systématique de la CMI réelle des antibiotiques définis comme alternatives aux carbapénèmes et l'indispensable collaboration étroite entre réanimateur et microbiologiste devraient permettre d'administrer un traitement pertinent « à la carte ». Ces alternatives sont bien possibles, même si des études prospectives sont nécessaires avec comme objectif, bien sûr, la guérison clinique, mais aussi la durée d'un éventuel portage et l'émergence d'autres résistances.

Le site infectieux est un déterminant majeur du choix thérapeutique. Les infections du tractus urinaire font probablement partie de celles pour lesquelles les données concernant l'efficacité des C3–4G et des associations pénicillines–inhibiteurs sont les mieux étayées [31–34]. Ces résultats s'expliquent probablement par la très forte concentration de la plupart de ces molécules dans l'appareil urinaire [35]. La situation concernant les autres types d'infections est certainement moins claire, car la littérature est quasi-inexistante. Plusieurs cas de pneumonies à *E. coli* ou *Klebsiella spp.*, incluant des pneumonies nosocomiales, ont été traités avec succès par le céfépime, de même que quelques bactériémies à *E. coli* d'origine digestive ont été aussi bien traitées avec ceftazidime qu'avec l'imipénème [12,13,36].

Encore une fois, l'usage d'un tel principe est difficile en situation empirique. En effet, certaines souches produisent plusieurs  $\beta$ -lactamases, comme par exemple, l'association BLSE et céphalosporinases de haut niveau (ampC). Une perte de porine associée à une BLSE augmente la CMI des

associations pénicillines–inhibiteurs de  $\beta$ -lactamases. Un grand nombre de ces souches peuvent ne pas être testées BLSE sur gélose, garder une sensibilité mais avec des CMI élevées et occasionner alors des échecs cliniques sous traitement empirique par céphalosporines [37]. Si l'intérêt de l'épargne des carbapénèmes est avant tout collectif, l'alternative thérapeutique doit se discuter aussi en fonction du site infectieux ou de l'immunité de patient. Cela ne doit pas être qu'une discussion autour de la CMI. N'oublions pas que dans certains types d'infections en réanimation, un drainage chirurgical d'un abcès ou d'une collection participe grandement à la guérison clinique.

Nous ne connaissons pas encore l'effet des nouvelles recommandations du CA-SFM sur la consommation des carbapénèmes. Certainement qu'une minorité de souches E-BLSE sont réellement concernées.

Des recommandations plus précises sur le choix du traitement à E-BLSE semblent difficiles à proposer. La décision de prendre en compte une E-BLSE comme cible du choix thérapeutique probabiliste ne doit pas être systématique. Elle peut se discuter dans un contexte d'infection sévère lors de situations épidémiques ou endémiques locales, ou bien pour des patients connus comme colonisés ou aux antécédents d'infections à E-BLSE. Dans une situation d'infection à point de départ urinaire, des alternatives sont possibles, puisque la pipéracilline–tazocilline ou le céfépime gardent une excellente efficacité sur un *E. coli* BLSE. L'amikacine reste le plus souvent efficace sur ces souches. L'association des deux molécules pourrait donc être efficace dans une situation de sepsis urinaire [18]. L'intérêt des associations d'antibiotiques incluant un aminoside, une C3G ou l'aztréonam mérite clairement d'être évalué. Le traitement par une C3G en monothérapie expose à la sélection de mutants de CTX-M [38].

En dehors de ce contexte particulier, durant la phase empirique du traitement d'une infection sévère en réanimation d'un patient connu pour avoir des antécédents d'infection ou de colonisation à E-BLSE, il semble difficile de parier sur un *E. coli* CTX-M(+) à CMI basse pour les céphalosporines ou les associations pénicillines–inhibiteurs de  $\beta$ -lactamases. Si on associait un aminoside, seules 75 à 80 % des situations seraient couvertes. En cas de choc septique, peut-on prendre 20–25 % de risque de rendre inadéquate l'antibiothérapie empirique ? Dans ce contexte (*uniquement*) et au moins pour cette phase empirique, il paraît plus prudent d'administrer tout de même un carbapénème et de désescalader rapidement selon les CMI testées. Le réanimateur pourrait espérer ainsi diminuer la taille de l'inoculum avec les carbapénèmes empiriques (associés à un aminoside) permettant de choisir secondairement une alternative antibiotique dont la CMI testée serait alors plus proche de la CMI in vivo.

## Une stratégie toujours nouvelle, car quasiment jamais adoptée : les céphamycines

Jusqu'à maintenant, l'usage des céphamycines n'était ni une vraie mauvaise ni une fausse bonne solution. La revisite des C3–4G dans l'option thérapeutique des infections à E-BLSE a remis la céfoxitine sur le devant de la scène. Même si le spectre d'activité de la céfoxitine se rapproche des C2G, elle présente l'avantage de ne pas être hydrolysée par les BLSE, y compris les CTX-M [39]. Cette activité in vitro pourrait faire de cette céphamycine une candidate à l'alternative. Malheureusement, son activité in vivo est insuffisamment évaluée. Très peu d'études sur l'administration des céphamycines dans le traitement des infections à E-BLSE sont disponibles. Leur utilisation avait vite été abandonnée du fait d'échecs thérapeutiques avec sélection de mutants résistants. En effet, même au cours du traitement, une expression modifiée de porines et/ou une surproduction de  $\beta$ -lactamases type AmpC ont été décrites [40]. La céfoxitine ayant une bonne concentration urinaire, elle pourrait néanmoins trouver sa place dans le traitement définitif des infections urinaires à *E. coli* BLSE. Il en est de même pour le céfixime (Oroken<sup>®</sup>), dont la forme per os pourrait être aussi un avantage théorique de relais.

## Stratégies du futur : nouvelles $\beta$ -lactamines et leurs partenaires

Une autre  $\beta$ -lactamine conserve une bonne stabilité à l'hydrolyse des BLSE. Il s'agit d'un dérivé de la ticarcilline, la témocilline (Negaban<sup>®</sup>). Son administration est indiquée dans les infections urinaires parenchymateuses, les infections respiratoires et les bactériémies. Sur 100 souches urinaires de *E. coli* BLSE, 61 % y étaient sensibles (CMI < à 8 mg/l) [41]. Elle vient d'obtenir sa mise sur le marché en France.

Même si l'avibactam n'a aucune activité intrinsèque antibactérienne, couplé à une céphalosporine, l'association devient alors un puissant inhibiteur des  $\beta$ -lactamases. L'avibactam permet de réduire considérablement les CMI de la ceftazidime et rend l'association efficace sur plus de 95 % des souches d'E-BLSE [42,43]. Couplé à d'autres  $\beta$ -lactamines, comme ceftaroline fosamil ou aztréonam, l'association semble efficace sur les E-BLSE, même avec une CMI supérieure à 4 mg/l [44,45]. Ceftolozane–tazobactam l'est aussi dans des cas d'infections urinaires et abdominales à E-BLSE, notamment à *E. coli* CTX-M(+). Cette association semble prometteuse (demande d'AMM européenne en cours). L'étude concernant les pneumonies nosocomiales est en cours.

Les aminosides ou les fluoroquinolones sont souvent employés en association avec les  $\beta$ -lactamines. L'effet

synergique et le possible élargissement du spectre rendent l'association intéressante lors de l'antibiothérapie probabiliste. L'amikacine semble être le partenaire de choix. Néanmoins, les plasmides des entérobactéries peuvent supporter plusieurs mécanismes de résistances, notamment l'« enzyme modifiant l'aminoside » ou même des méthylases ribosomales, souvent associées aux BLSE. La plazomicine est un nouvel aminoside ayant une bonne activité sur les souches d'E-BLSE. La plupart des entérobactéries résistantes à la gentamicine et/ou l'amikacine y sont sensibles [46]. Par contre, les espèces *Proteus spp.* et *Morganella morganii* sont naturellement résistantes. La plazomicine serait rapidement bactéricide, synergique avec les  $\beta$ -lactamines et aurait une meilleure tolérance. Les fluoroquinolones ne sont pas a priori le partenaire idéal, puisqu'entre 80 et 100 % des souches d'E-BLSE sont résistantes. Moins nouvelle, la fosfomycine reste tout de même un autre partenaire potentiel.

Des résultats *in vitro* supportaient la notion que la tigécycline pouvait être une alternative aux carbapénèmes. Mais son utilisation dans les cas de septicémie est à proscrire, du fait des concentrations plasmatiques trop basses. L'éravacycline est une tétracycline de nouvelle génération du sous-groupe des fluorocyclines. Ce nouvel agent en développement résiste aux efflux actifs spécifiques et à la résistance ribosomale. L'éravacycline intraveineuse présente une activité encourageante sur les souches d'E-BLSE [47].

La brilacidine est un composé apparenté aux peptides naturels de défense antimicrobienne, qui agit par insertion dans les membranes cellulaires [48]. *In vitro*, elle est active sur les entérobactéries. La brilacidine est actuellement en cours d'étude clinique de phase II.

D'autres molécules sont en cours de développement ou d'évaluation : le BLI-489 (nouvelle pénicilline inhibitrice plus stable sur les BLSE que piper/tazocilline), la molécule GSK 052 (nouveau composé boré dont une étude sur les infections urinaires de phase II a été stoppée), le BAL30072 (sidérophore de la classe des monosulfactames, proche des monobactames avec une activité anti-CTX-M), le Carbavance<sup>TM</sup> (association inhibiteur + carbapénème), l'inhibiteur MK-7655 (proche de l'avibactam).

## Conclusion

Les carbapénèmes restent pour le moment le traitement de référence des infections dues à E-BLSE en réanimation. Sous couvert des CMI de l'entérobactérie isolée, en fonction des nouvelles recommandations du CA-SFM, des alternatives aux carbapénèmes redeviennent possibles. En collaboration avec le bactériologiste, le réanimateur peut inclure dorénavant les C3-4G et/ou les associations pénicillines-inhibiteurs de  $\beta$ -lactamases dans sa stratégie thérapeutique, mais uniquement après documentation et mesure de la CMI.

La littérature lui permet cette attitude d'épargne des carbapénèmes en lui rapportant de nombreux résultats encourageants. Certes, le clinicien ne peut que se référer à des études pour la plupart rétrospectives ou des méta-analyses d'études trop hétérogènes, et ces résultats encourageants semblent issus le plus souvent d'un contexte d'infection urinaire avec septicémie essentiellement due à *E. coli* (CTX-M+). En dehors de ce contexte fréquent et souvent de bon pronostic, peu d'études ont été rapportées, notamment en cas d'infections sévères et de pneumonie acquise sous ventilation mécanique.

De nouvelles molécules sont en cours d'évaluation. Parmi elles, les associations ceftazidime-avibactam, ceftaroline-avibactam et aztreonam-avibactam semblent prometteuses. En attendant, sachons réserver les carbapénèmes (précaution collective) aux situations sans réelle alternative et en dehors de tout risque pour le patient traité (précaution individuelle). Si, un jour, nous avons accès aux nouvelles molécules, sachons d'emblée avoir une stratégie préventive de bon usage, et donc d'épargne.

**Liens d'intérêts :** Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

## Références

1. Rottier WC, Amerlaan H, Bonten M (2012) Effects of confounders and intermediates on the association of bacteraemia caused by extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae and patient outcome: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 67:1311–20
2. Oteo J, Perez-Vazquez M, Campos J (2010) Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase producing *Escherichia coli*: changing epidemiology and clinical impact. *Curr Opin Infect Dis* 23:320–6
3. Collins VL, Marchaim D, Pogue JM, et al (2012) Efficacy of ertapenem for treatment of bloodstream infections caused by extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother* 56:2173–7
4. Hombach M, Mouttet B, Bloemberg GV (2013) Consequences of revised CLSI and EUCAST guidelines for antibiotic susceptibility patterns of EBSL- and AmpC  $\beta$ -lactamases producing clinical Enterobacteriaceae isolates. *J Antimicrob Chemother* 68:2092–8
5. Betriu C, Salso S, Sánchez A, et al (2006) Comparative *in vitro* activity and the inoculum effect of ertapenem against Enterobacteriaceae resistant to extended-spectrum cephalosporins. *Int J Antimicrob Agents* 28:1–5
6. Wu N, Chen B, Tian S, et al (2014) The inoculum effect of antibiotics against CTX-M-extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli*. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 13:45
7. Afssaps (2011) Dix ans d'évolution des consommations d'antibiotiques en France. [http://www.afssaps.fr/var/afssaps\\_site/storage/original/application/263354f238b8f7061cdb52319655ca07](http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/263354f238b8f7061cdb52319655ca07)
8. Nordmann P, Naas T, Poirel L (2011) Global spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis* 17:1791–8
9. Nordmann P (2014) Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: overview of a major public health challenge. *Med Mal Infect* 44:51–6

10. Brun-Buisson C, Legrand P, Philippon A, et al (1987) Transferable enzymatic resistance to third-generation cephalosporins during nosocomial outbreak of multi-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Lancet* 2:302–6
11. Sader HS, Hsiung A, Fritsche TR, et al (2007) Comparative activities of cefepime and piperacillin/tazobactam tested against a global collection of *Escherichia coli* and *Klebsiella spp.* with an ESBL phenotype. *Diagn Microbiol Infect Dis* 57:341–4
12. Labombardi VJ, Rojzman A, Tran K (2006) Use of cefepime for the treatment of infections caused by extended spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 56:313–5
13. Zanetti G, Bally F, Greub G, et al (2003) Cefepime versus imipenem-cilastatin for treatment of nosocomial pneumonia in intensive care unit patients: a multicenter, evaluator-blind, prospective, randomized study. *Antimicrob Agents Chemother* 47:3442–3447
14. Kahlmeter G (2008) Breakpoints for intravenously used cephalosporins in Enterobacteriaceae — EUCAST and CLSI breakpoints. *Clin Microbiol Infect* 14:S169–S74
15. Kotapati S, Kuti JL, Nightingale CH, et al (2005) Clinical implications of extended spectrum beta-lactamase (ESBL) producing *Klebsiella species* and *Escherichia coli* on cefepime effectiveness. *J Infect* 51:211–7
16. Lee NY, Lee CC, Huang WH, et al (2013) Cefepime therapy for monomicrobial bacteremia caused by cefepime-susceptible extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae: MIC Matters. *Clin Infect Dis* 56:488–95
17. Andes D, Craig WA (2005) Treatment of infections with ESBL-producing organisms: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *Clin Microbiol Infect* 11:10–7
18. Martínez J, Cobos-Trigueros A, Soriano A, et al (2010) Influence of empiric therapy with a  $\beta$ -lactam alone or combined with an aminoglycoside on prognosis of bacteremia due to Gram-negative microorganisms. *Antimicrob Agents Chemother* 54:3590–6
19. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, et al (2001) Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum  $\beta$ -lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory. *J Clin Microbiol* 39:2206–12
20. Kang CI, Kim SH, Park WB, et al (2004) Bloodstream infections due to extended-spectrum  $\beta$ -lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for mortality and treatment outcome, with special emphasis on antimicrobial therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 48:4574–81
21. Falagas ME, Tansarli GS, Rafailidis PI (2012) Impact of antibiotic MIC on infection outcome in patients with susceptible Gram-negative bacteria: a systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Agents Chemother* 56:4214–22
22. Goethaert K, Van Looveren M, Lammens C, et al (2006) High-dose cefepime as an alternative treatment for infections caused by TEM-24 ESBL-producing *Enterobacter aerogenes* in severely-ill patients. *Clin Microbiol Infect* 12:56–62
23. Ambrose PG, Bhavnani SM, Jones RN (2003) Pharmacokinetics pharmacodynamics of cefepime and piperacillin/tazobactam against *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* strains producing extended-spectrum  $\beta$ -lactamases: report from the ARREST program. *Antimicrob Agents Chemother* 47:1643–6
24. Canoui E, Tankovic J, Bige N, et al (2014) Which proportion of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase producing strains could be treated by non-carbapenem beta-lactams? *Med Mal Inf* 44:232–7
25. Comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie. Argumentaire pour les recommandations faites en 2011 à propos des C3G et de l'aztréonam vis-à-vis des entérobactéries. <http://www.infectiologie.com/site/medias/Recos/2011-Argu-Recos-CaSFM.pdf>.
26. Rodriguez-Bano J, Navarro M, Retamar P, et al (2012)  $\beta$ -Lactam/ $\beta$ -Lactam inhibitor combinations for the treatment of bacteraemia due to extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli*: a post-hoc analysis of prospective cohorts. *Clin Infect Dis* 54:167–74
27. Retamar P, Lopez-Cerero L, Muniain MA, et al (2013) Impact of the MIC of piperacillin/tazobactam on the outcome of patients with bacteremia due to extended spectrum beta lactamase producing *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 57:3402–4
28. Pal RB, Pal P, Jain S, et al (2008) In vitro study to compare sensitivity of amoxicillin+clavulanic acid and cefpodoxime + clavulanic acid among  $\beta$ -lactamase positive clinical isolates of gram-positive and Gram-negative pathogens. *J Indian Med Assoc* 106:545–8
29. Vardakas KZ, Tansarli GS, Rafailidis PI, et al (2012) Carbapenems versus alternative antibiotics for the treatment of bacteraemia due to Enterobacteriaceae producing extended-spectrum  $\beta$ -lactamases: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 67:2793–803
30. Gauzit R, Craig A, Brun-Buisson C, et al (2010) Recommandations de bon usage des carbapénèmes. *J Anti Inf* 12:183–9
31. Emery CL, Weymouth LA (1997) Detection and clinical significance of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases in a tertiary-care medical center. *J Clin Microbiol* 35:2061–7
32. Ho PL, Chan WM, Tsang KW, et al (2002) Bacteremia caused by *Escherichia coli* producing extended-spectrum  $\beta$ -lactamase: a case-control study of risk factors and outcomes. *Scand J Infect Dis* 34:567–73
33. Suankratay C, Jutivorakool K, Jirajariyavej S (2008) A prospective study of ceftriaxone treatment in acute pyelonephritis caused by extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing bacteria. *J Med Assoc Thai* 91:1172–81
34. Asakura T, Ikeda M, Nakamura A, et al (2014) Efficacy of empirical therapy with non-carbapenems for urinary tract infections with extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Int J Infect Dis* 29:91–5
35. Lepeule R, Ruppe E, Le P, Massias L, et al (2012) 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  $\beta$ -lactamase. *Antimicrob Agents Chemother* 56:1376–81
36. Bin C, Hui W, Renyuan Z, et al (2006) Outcome of cephalosporin treatment of bacteremia due to CTX-M-type extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 56:351–7
37. Dudley MN, Ambrose PG, Bhavnani SM, et al (2013) Background and rationale for revised clinical and laboratory standards institute interpretive criteria (breakpoints) for Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*: cephalosporins and aztreonam. *Clin Infect Dis* 56:1301–9
38. Karim A, Poirel L, Nagarajan S, et al (2001) Plasmid-mediated extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (CTX-M-3 like) from India and gene association with insertion sequence ISEcp1. *FEMS Microbiol Lett* 201:237–41
39. Jacoby GA, Carreras I (1990) Activities of  $\beta$ -lactam antibiotics against *Escherichia coli* strains producing extended-spectrum  $\beta$ -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 34:858–62
40. Pangon B, Bizet C, Bure A, et al (1989) In vivo selection of a cephamycin-resistant, porin-deficient mutant of *Klebsiella pneumoniae* producing a TEM-3  $\beta$ -lactamase. *J Infect Dis* 159:1005–6
41. Balakrishnan I, Awad-El-Kariem FM, Aali A, et al (2011) Temocillin use in England: clinical and microbiological efficacies in infections caused by extended-spectrum and/or derepressed AmpC  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother* 66:2628–31

42. Zhanel GG, Lawson CD, Adam H, et al (2013) Ceftazidime–avibactam: a novel cepha-losporin/ $\beta$ lactamase inhibitor combination. *Drugs* 73:159–77
43. Flamm R, Sader H, Farrell D, et al (2014) Ceftazidime–avibactam and comparator agents tested against urinary tract isolates from a global surveillance program (2011). *Diagn Microbiol Infect Dis* 80:233–8
44. Bhalodi AA, Crandon JL, Williams G, et al (2014) Supporting the ceftaroline fosamil/avibactam Enterobacteriaceae breakpoint determination using humanised in vivo exposures in at high model. *Int J Antimicrob Agents* 44:508–13
45. Yoshizumi A, Ishii Y, Aoki K, et al (2015) In vitro susceptibility of characterized  $\beta$ -lactamase-producing Gram negative bacteria isolated in Japan to ceftazidime, ceftaroline, and aztreonam–avibactam combinations *J Infect Chemother* 21:148–51
46. Walkty A, Adam H, Baxter M, et al (2014) In vitro activity of plazomicin against 5015 Gram-negative and Gram-positive clinical isolates obtained from patients in canadian hospitals as part of the CANWARD study, 2011–2012. *Antimicrob Agents Chemother* 58:2554–63
47. Bassetti M, Righi E (2014) Eravacycline for the treatment of intra-abdominal infections. *Expert Opin Investig Drugs* 23:1575–84
48. Mensa B, Howell GL, Scott R, et al (2014) Comparative mechanistic studies of brilacidin, daptomycin, and the antimicrobial peptide LL16. *Antimicrob Agents Chemother* 58:5136–45