

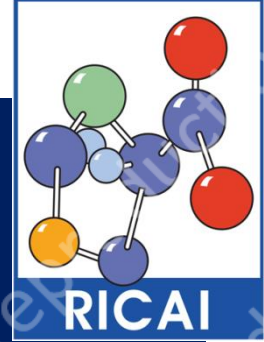
**RICAI 2016**

36<sup>ème</sup> Réunion Interdisciplinaire  
de Chimiothérapie Anti-Infectieuse

# DÉCLARATION DE RELATIONS PROFESSIONNELLES

Conférencier : Guérin François, CHU de Caen

Je n'ai pas de lien d'intérêt à déclarer



# Activité *in vitro* de l'association ceftolozane-tazobactam sur le complexe *Enterobacter cloacae* en fonction du cluster et de l'antibiotype

François Guérin,  
Caroline Galimard, Michel Auzou,  
Vincent Cattoir

CHUCaen



# Le complexe *Enterobacter cloacae* (1)



Cluster	Espèce	Cluster	Espèce
Cluster I	<i>E. asburiae</i>	Cluster VII	<i>E. hormaechei</i> subsp. <i>hormaechei</i>
Cluster II	<i>E. kobei</i>	Cluster VIII	<i>E. hormaechei</i> subsp. <i>steigerwallti</i>
Cluster III	<i>E. cloacae</i>	Cluster IX	<i>E. cloacae</i>
Cluster IV	<i>E. cloacae</i>	Cluster X	<i>E. nimipressuralis</i>
Cluster V	<i>E. ludwigii</i>	Cluster XI	<i>E. cloacae</i> subsp. <i>cloacae</i>
Cluster VI	<i>E. hormaechei</i> subsp. <i>oharae</i>	Cluster XII	<i>E. cloacae</i> subsp. <i>dissolvens</i>
		Cluster XIII	<i>E. cloacae</i> (séquence hsp60 variable)

D'après Hoffman *et al.*

# Le complexe *Enterobacter cloacae* (2)



## ➤ Pathogène opportuniste majeur :

- Espèces appartenant au CEC et à *E. aerogenes* sont à l'origine de la majorité des infections à *Enterobacter* spp., comptant respectivement pour 75% et 20% des cas (Russo *et al.*).
- Impliquées dans des infections urinaires, intra-abdominales, respiratoires, tissus mous, sur matériels, des bactériémies et méningites post-opératoires (Bodey *et al.*)
- 5 à 10% des infections dans les unités de soins intensifs (Vincent *et al.*)

Bodey *et al.* *Rev Infect Dis* 1991.

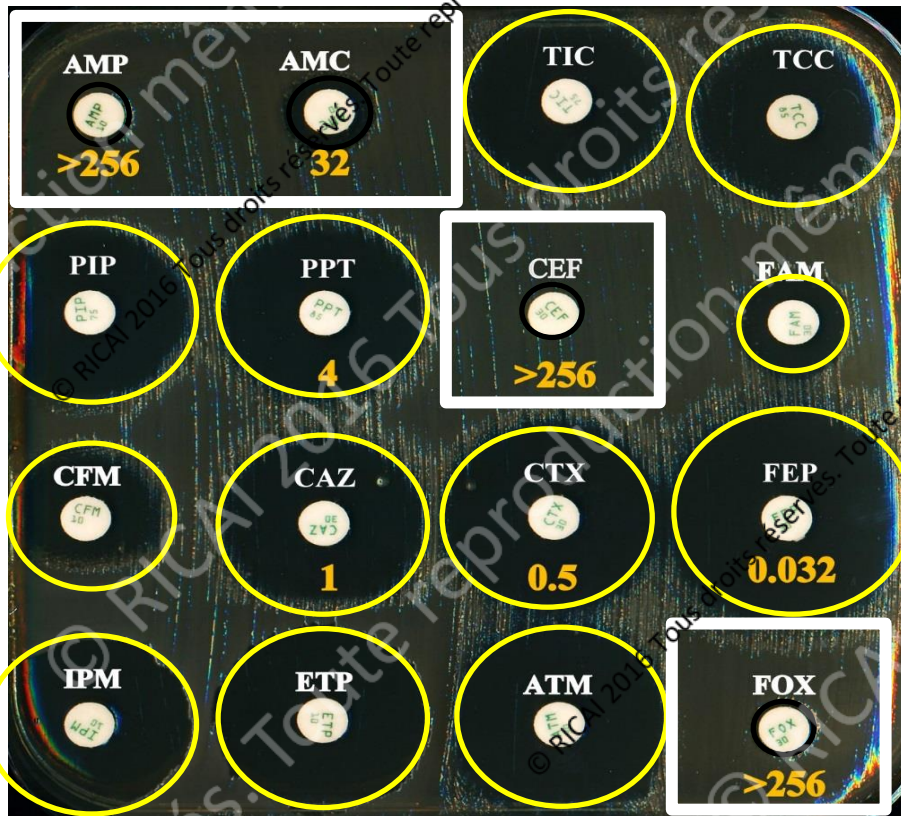
Russo *et al.* *Harrison's principles of internal medicine* (17th ed.) 2008

Vincent *et al.* *JAMA* 2009

# Le complexe *Enterobacter cloacae* (3)



## ATCC 13047 et $\beta$ -lactamines



- Possède une  $\beta$ -lactamase : AmpC
- Résistance aux  $\beta$ -lactamines :
  - Prévalence R aux  $C_3G \approx 20-30\%$

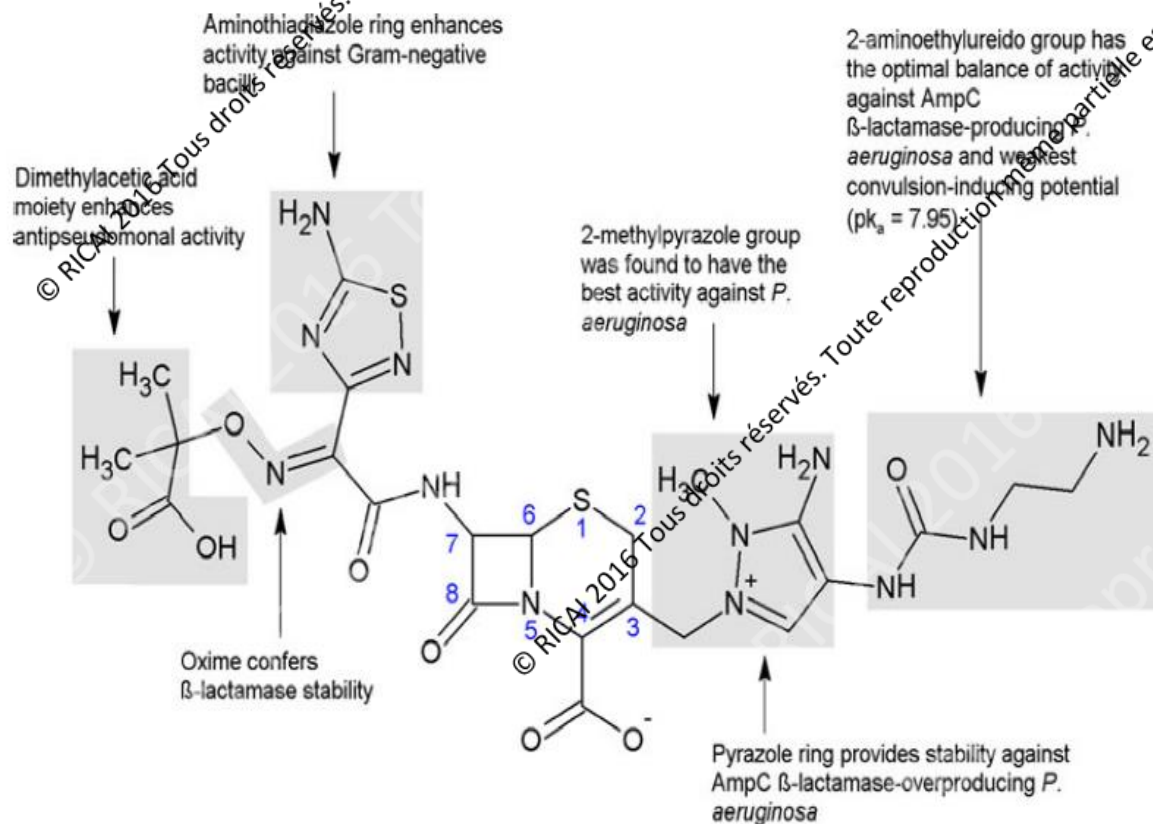
- ❖ Mutation des gènes impliqués dans la régulation d'AmpC (Guérin *et al.*)
- ❖ Acquisition de  $\beta$ -lactamases à spectre étendue [BLSE]
- ❖ Acquisition de carbapénémases (Crémet *et al.*)



# Ceftolozane-Tazobactam (TOL-TAZ)



Nouvelle céphalosporine (anc. CXA-101, FR364205) associée à TAZ (CXA-201)



- Analogie structurale avec CAZ
- Affinité plus grande pour les PLP (x2 / CAZ)
- Meilleure stabilité vis-à-vis d'AmpC (*P. aeruginosa* +++)
- Faible potentiel d'induction d'AmpC

# Objectif



- Déterminer l'activité *in vitro* du TOL-TAZ selon les recommandations de l'EUCAST sur une collection représentative d'isolats cliniques caractérisés

		EUCAST		CLSI	
		S	R	S	R >
TOL-TAZ	Enterobacteriaceae	≤1	>1	≤2	≥8
	<i>P. aeruginosa</i>	≤4	>4	≤4	≥16
PTZ	Enterobacteriaceae	≤8	>16	≤16	≥128
	<i>P. aeruginosa</i>	≤16	>16	≤16	≥128

Concentration du Tazobactam fixée à 4 mg/L

# Matériels et Méthodes



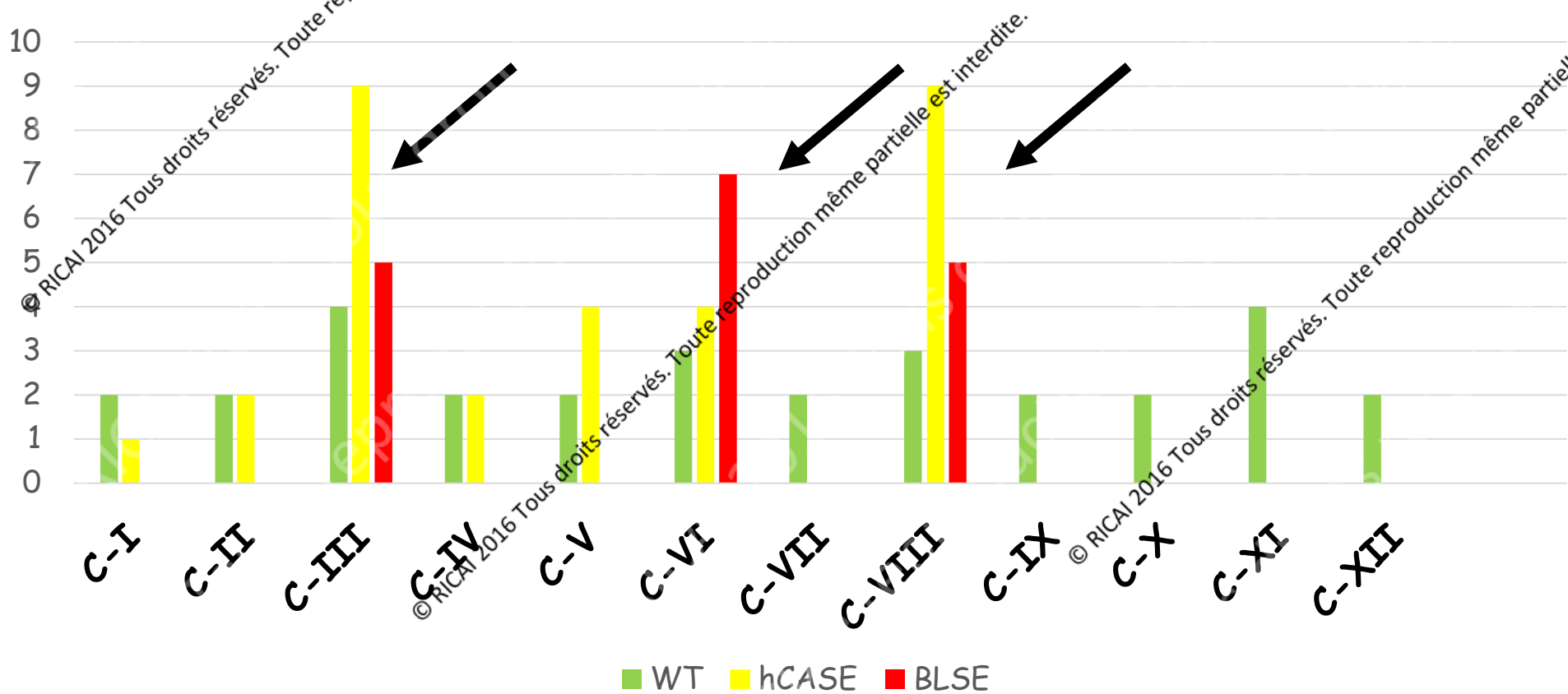
- Nombre d'isolats étudiés : **77 souches** appartenant au CEC non reliées épidémiologiquement + souche de référence ATCC 13047 (C-XI).
- Identification du CEC par spectrométrie de masse MALDI-TOF (Microflex ; Bruker Daltonics) et des clusters par séquençage partiel du gène *hsp60*
- Caractérisation des phénotypes résistants aux C3G (hCASE et BLSE) par la méthode des disques combinés
- Détermination des CMI par la méthode de microdilution en milieu liquide selon les recommandations de l'EUCAST pour :
  - TOL-TAZ (concentration critique à 1 mg/L)
  - Autres  $\beta$ -lactamines : pipéracilline-tazobactam, céfotaxime, ceftriaxone, ceftazidime, céfépime, ertapénème et imipénème



# Résultats : Caractéristiques de la collection



## Répartition des souches en fonction de leur phénotype dans les différents clusters



# Résultats :

## $CMI_{50}$ et $CMI_{90}$ (n = 78)

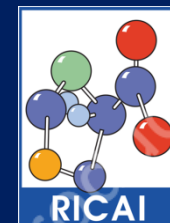


Souches cliniques de CEC	CMI (mg/L)			EUCAST concentration critique (mg/L)	% de souches sensibles
	$CMI_{50}$	$CMI_{90}$	Range		
TOL-TAZ	1	16	0.12-64	1	50
Imipénème	0.25	0.5	0.12-2	2	100
Ertapénème	0.25	2	0.01-32	0.5	67
Céfépime	1	64	0.03-→256	1	53
Ceftazidime	64	256	0.25-→256	1	33
Céfotaxime	128	>256	0.25-→256	1	35
Ceftriaxone	128	>256	0.25-→256	1	35
Pipéracilline-TAZ	16	256	2-256	8	46

→  $CMI_{50}$  du TOL-TAZ 1 mg/L et  $CMI_{90}$  à 16 mg/L

→ pas de différence de sensibilité cluster dépendant

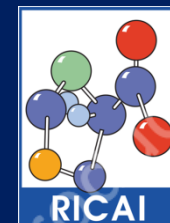
# Résultats : souches sensibles aux C3G (n = 27)



Souches cliniques de CEC	CMI (mg/L)			EUCAST concentration critique (mg/L)	% de souches sensibles
	CMI <sub>50</sub>	CMI <sub>90</sub>	Range		
TOL-TAZ	0.25	0.5	0.12-0.5	≤ 1	100
Imipénème	0.25	0.5	0.12-0.5	≤ 2	100
Ertapénème	0.06	0.12	0.01-0.25	≤ 0.5	100
Céfépime	0.03	0.06	0.03-0.06	≤ 1	100
Ceftazidime	0.5	1	0.25-2	≤ 1	96
Céfotaxime	0.5	1	0.25-1	≤ 1	100
Ceftriaxone	0.5	1	0.25-1	≤ 1	100
Pipéracilline-TAZ	2	4	2-8	≤ 8	100

→ Bonne activité du TOL-TAZ sur les souches sauvages de CEC

# Résultats : souches BLSE (n = 17)



Souches cliniques de CEC	CMI (mg/L)			EUCAST concentration critique (mg/L)	% de souches sensibles
	CMI <sub>50</sub>	CMI <sub>90</sub>	Range		
TOL-TAZ	4	32	0.25-64	≤ 1	24
Imipénème	0.5	1	0.12-2	≤ 2	100
Ertapénème	0.5	4	0.06-32	≤ 0.5	53
Céfépime	16	256	1->256	≤ 1	6
Ceftazidime	64	256	32-256	≤ 1	0
Céfotaxime	>256	>256	8->256	≤ 1	0
Ceftriaxone	>256	>256	2->256	≤ 1	0
Pipéracilline-TAZ	16	32	4-32	≤ 8	47

→ les souches BLSE de CEC, activité du TOL-TAZ  
moins intéressante que le PTZ

# Résultats : souches hCASE (n = 34)

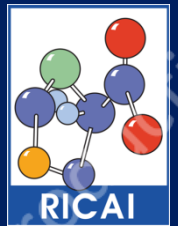


Souches cliniques de CEC	CMI (mg/L)			EUCAST concentration critique (mg/L)	% de souches sensibles
	CMI <sub>50</sub>	CMI <sub>90</sub>	Range		
TOL-TAZ	4	16	0.25-32	≤ 1	24
Imipénème	0.25	0.5	0.12-1	≤ 2	100
Ertapénème	1	2	0.03-4	≤ 0.5	47
Céfépime	2	8	0.12-16	≤ 1	38
Ceftazidime	128	256	2-→256	≤ 1	0
Céfotaxime	256	>256	16-→256	≤ 1	0
Ceftriaxone	>256	>256	32-→256	≤ 1	0
Pipéracilline-TAZ	128	256	8-256	≤ 8	3

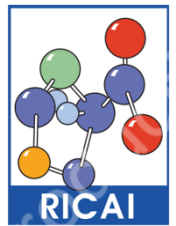
→ les souches hCASE de CEC, activité du TOL-TAZ plus intéressante que le PTZ



# Conclusions



- Ceftolozane - tazobactam : bonne activité sur les souches WT.
  - Pour les souches C3G I/R (BLSE ou hCASE), 25 % sont S au TOL-TAZ
  - Activité plus intéressante que le PTZ sur les souches hCASE : meilleure stabilité vis-à-vis de la céphalosporinase que le PTZ
- Alternative thérapeutique dans le traitement des infections liées au CEC WT ou pour certains isolats hCASE  
→ après détermination de la CMI par E-test ( $\leq 1$  mg/L) ? en association dans les infections sévères.



# Merci de votre attention

Et merci à :

**Service de bactériologie du**

**CHU de Caen**

Caroline Galimard

Michel Auzou

Vincent Cattoir



CHUCaen