

36^{ème} Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse

Lundi 12 et mardi 13 décembre 2016
Palais des Congrès de Paris

Traitement des bactériémies à E-BLSE par la céfoxitine en Réanimation Médicale

Sylvaine Bastian

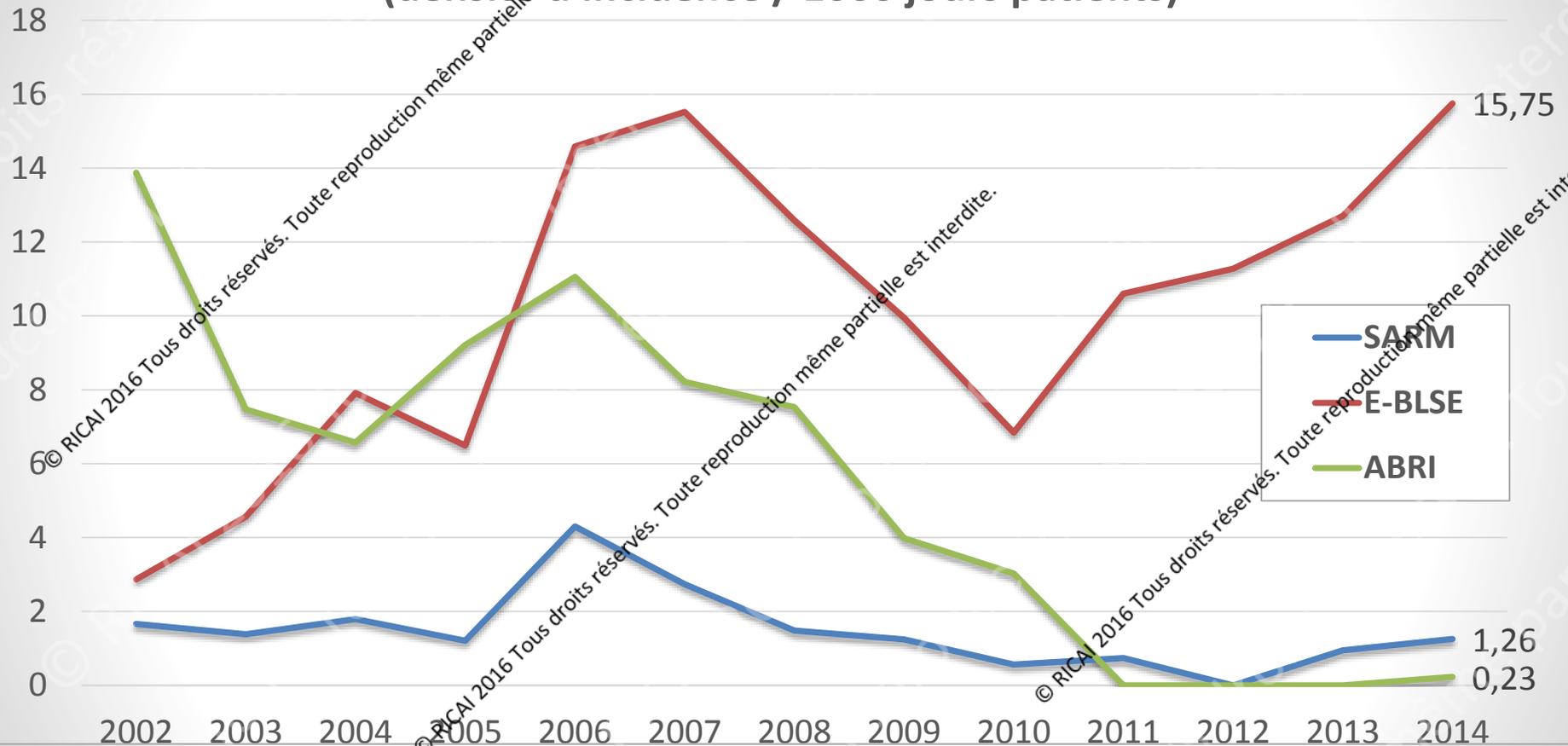
Laboratoire de Microbiologie Clinique et
Environnementale

CHU de Pointe-à-Pitre, Guadeloupe



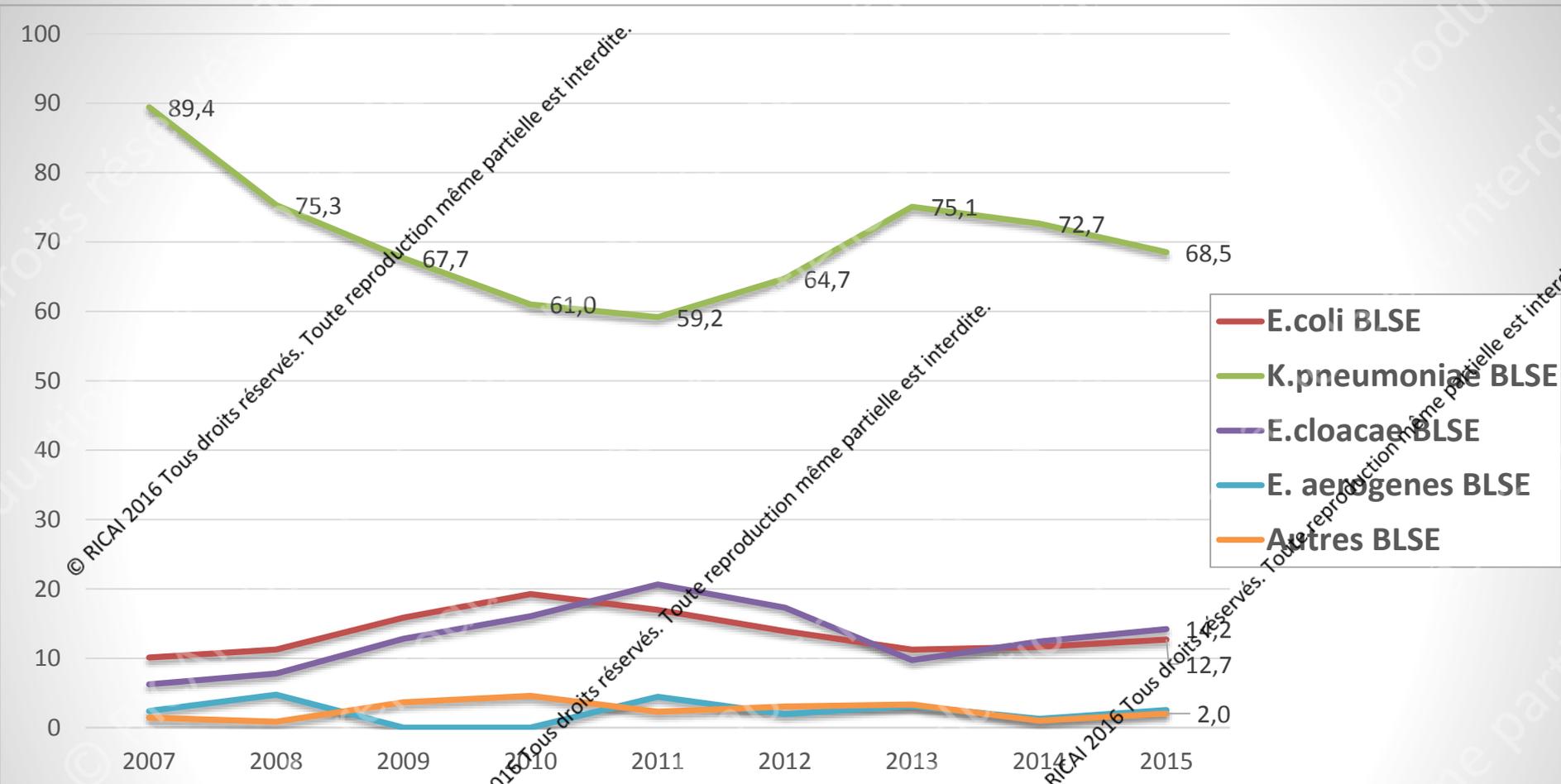
Contexte épidémiologique au CHUPPA

BMR en REANIMATION
(densité d'incidence / 1000 jours patients)



Très peu de SARM, ABRI et EPC anecdotiques, pas d'ERV mais...
... incidence très élevée d'E-BLSE! (4 à 5 fois plus qu'en métropole)

E-BLSE : répartition par espèces (%)



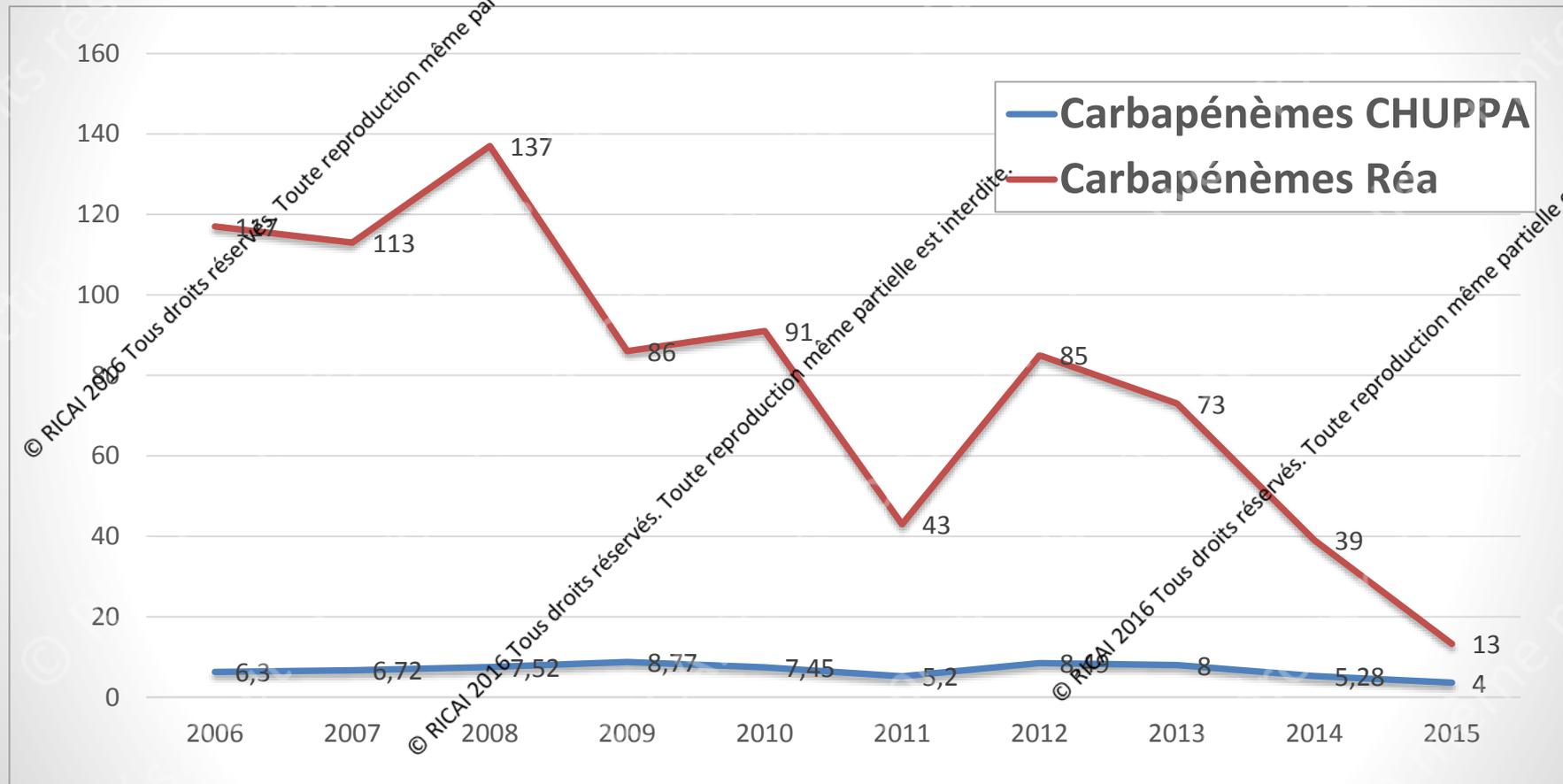
2/3 entérobactéries BLSE = *K. pneumoniae*

Protocoles d'antibiothérapie en Réanimation

A PARTIR DE JANVIER 2015 :

- ❑ Pas d'utilisation empirique de **CARBAPENEMES**
- ❑ Spectre le plus **ETROIT** possible
- ❑ Traitements probabilistes des bactériémies à BGN :
 - Suspicion d'infection de KT : **céfoxitine** + 1 dose amikacine
 - Suspicion d'ITU nosocomiale : **céfoxitine** + 1 dose amikacine
 - Péritonite tertiaire : **céfoxitine** +/- Métronidazole
- ❑ Antibiothérapie définitive des bactériémies à E-BLSE :
 - **Céfoxitine** si l'ATBgramme le permet
(au lieu de l'imipénème, précédemment utilisé)

Evolution de la consommation de carbapénèmes (en DDJ / 1000 JH)



Objectifs de l'étude

□ Principal : évaluer l'efficacité clinique et microbiologique de la céfoxitine dans le traitement des bactériémies à E-BLSE

- Mortalité à J3 et J30 (liée au sepsis et toutes causes confondues)
- Rechutes / sélection de mutants R FOX

□ Secondaire : évaluer l'impact de la CMI de la souche à la céfoxitine sur l'efficacité du traitement

➤ Critères d'inclusion des patients :

- Patients adultes hospitalisés en Réanimation Médicale de janvier 2015 à décembre 2016
- Bactériémie à E-BLSE sensible à la céfoxitine ($CMI \leq 8$ mg/L)
- Antibiothérapie définitive par céfoxitine

Résultats : Population étudiée

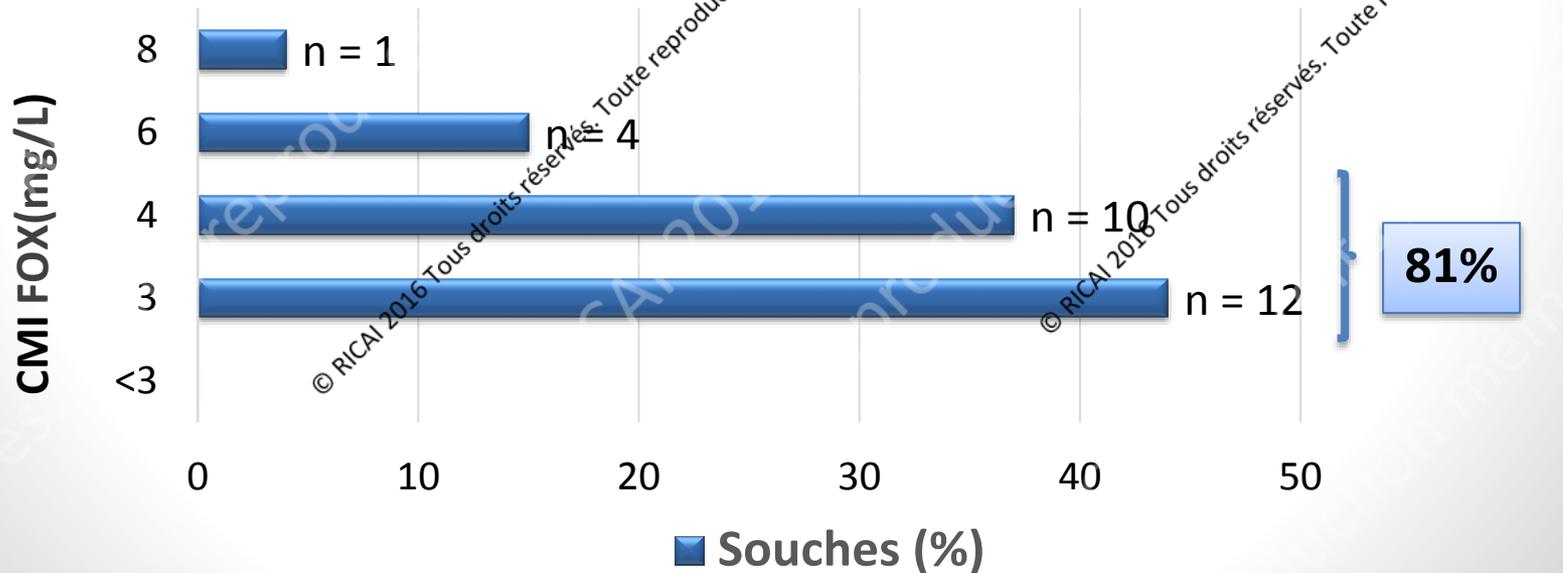
- Nombre de patients inclus : 27
- 68% hommes (n=19) ; 32% femmes (n=8)
- Âge moyen : 57 ans (19 - 84)
- IGSII moyen : 47 (14 – 75)
- Comorbidités :
 - 60% patients (n = 16) ont 1 ou plusieurs comorbidités
 - pour la plupart : diabète, IRC et HTA

IGS II : Indice de Gravité Simplifié
(calculé avec 17 paramètres
cliniques et biologiques)

Bactériémies : caractéristiques

- Choc septique : 52 % (n = 14)
- 96% nosocomiales
- Portes d'entrée : urinaire (30%), KT (26%), pulmonaire (15%) ...
- 100% souches = *K. pneumoniae* BLSE
- CMI moyenne FOX = 4 mg/L (E-test®, CASFM-EUCAST 2016)

Concentration critique CASFM-EUCAST : 8 mg/L



Antibiothérapie

□ Traitement probabiliste :

- FOX pour 78% patients (n=21)
- Autre bêta-lactamine pour 6 patients dont 1 seule était efficace (imipénème).
- 5 ATB probabilistes inefficaces : 1 décès parmi ces patients.

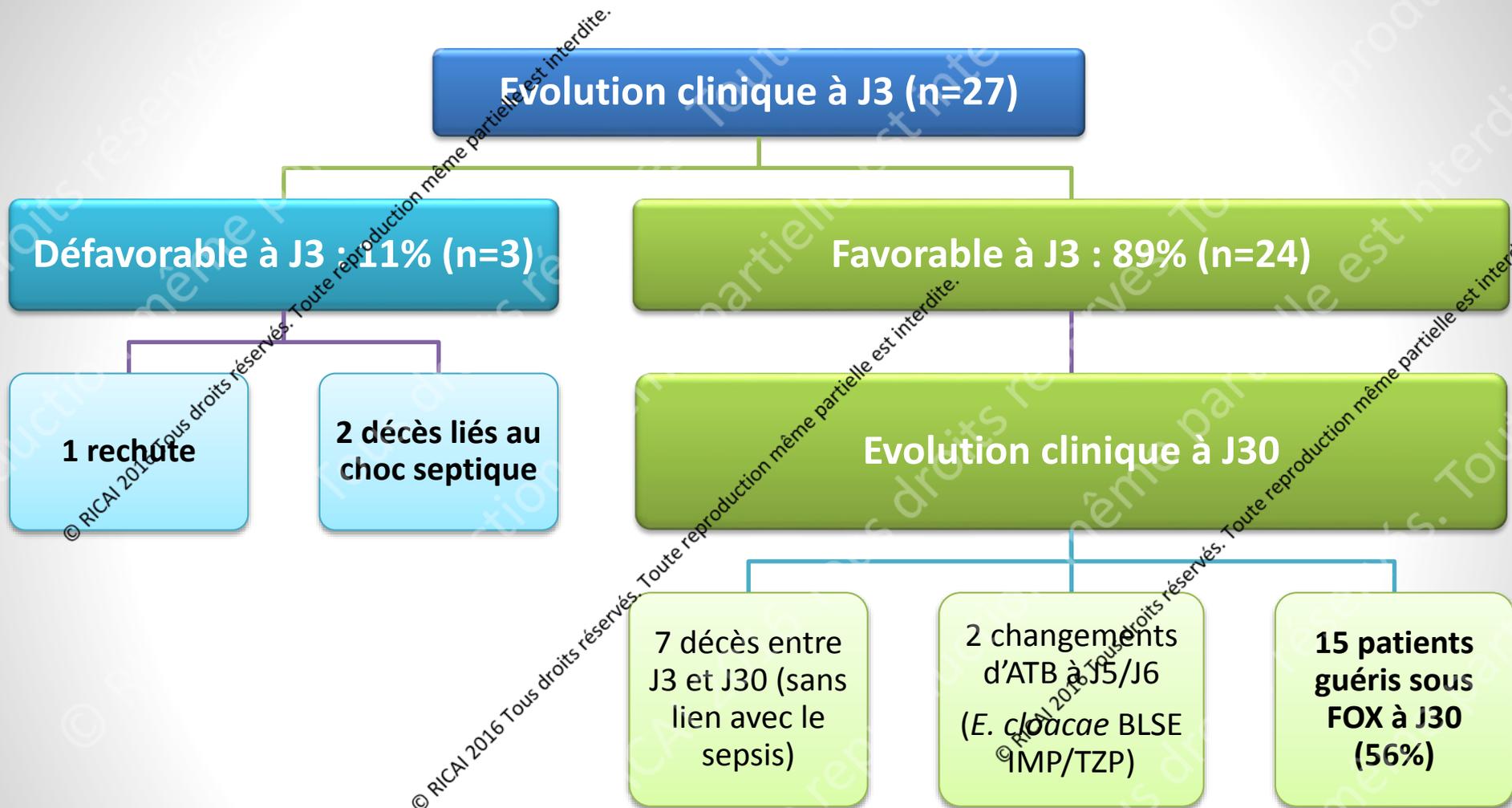
□ Traitement définitif :

- FOX à dose standard 2g x 4/j
- Durée : 7 jours

□ Antibiothérapies parallèles :

- 40% patients (n=11) recevaient des ATB en parallèle pour des coinfections (peni M, vanco, amox, FQ, MTZ)
- ATB inefficaces sur la souche de la bactériémie

Résultats cliniques et microbiologiques à J3 et J30



Efficacité clinique et microbiologique à J3 et J30

Evolution clinique à J3 (n=27)

Défavorable à J3 : 11% (n=3)

1 rechute

2 décès liés au choc septique

Favorable à J3 : 89% (n=24)

Evolution clinique à J30

7 décès entre J3 et J30 (sans lien avec le sepsis)

2 changements d'ATB à J5/J6
(*E. cloacae* BLSE
IMP/TZP)

15 patients guéris sous FOX à J30 (56%)

1 Mortalité toutes causes confondues : 33% (n=9/27)

- Correspond approximativement à la mortalité attendue pour l'effectif (score IGS II moyen = 47)
- Score IGS II plus élevé chez patients décédés (tendance, $p = 0,08$)

Efficacité clinique et microbiologique à J3 et J30

Evolution clinique à J3 (n=27)

Défavorable à J3 : 11% (n=3)

1 rechute

2 décès liés au choc septique

2 Mortalité attribuable au sepsis : 7,4 % (n = 2/27)

- Scores IGS II : 31 et 57
- Décès après 48h de FOX
- 1 avait reçu une ATB probabiliste inefficace pendant 24h avant la FOX

Favorable à J3 : 89% (n=24)

Evolution clinique à J30

7 décès entre J3 et J30 (sans lien avec le sepsis)

2 changements d'ATB à J5/J6
(*E. cloacae* BLSE
IMP/TZP)

15 patients guéris sous FOX à J30 (56%)

Efficacité clinique et microbiologique à J3 et J30

Evolution clinique à J3 (n=27)

Défavorable à J3 : 11% (n=3)

1 rechute

2 décès liés au choc septique

Favorable à J3 : 89% (n=24)

Evolution clinique à J30

7 décès entre J3 et J30 (sans lien avec le sepsis)

2 changements d'ATB à J5/J6
(*E. cloacae* BLSE
IMP/TZP)

15 patients guéris sous FOX à J30 (56%)

3 Guérison, sans rechute, à J30 après traitement par FOX : 56% (n=15/27)

➤ 15 patients guéris dont 7 (47%) étaient en choc septique

Efficacité clinique et microbiologique à J3 et J30

Evolution clinique à J3 (n=27)

Défavorable à J3 : 11% (n=3)

1 rechute

2 décès liés au choc septique

Favorable à J3 : 89% (n=24)

Evolution clinique à J30

7 décès entre J3 et J30 (sans lien avec le sepsis)

2 changements d'ATB à J5/J6 (*E. cloacae* BLSE)
IMP/TZP

15 patients guéris sous FOX à J30 (56%)

4 Efficacité microbiologique :

- 1 rechute de bactériémie :
 - Retard ATB 5j, 6g/j, rechute à 72h
 - Même phénotype et CMI (4mg/L)
 - Evolution favorable sous IMP
- 2 sélections de *K. pneumoniae* R à la FOX : ECBU à J10 et PDP à J28 (colonisations, non traitées)

Efficacité clinique et microbiologique à J3 et J30

Evolution clinique à J3 (n=27)

Défavorable à J3 : 11% (n=3)

1 rechute

2 décès liés au choc septique

Favorable à J3 : 89% (n=24)

Evolution clinique à J30

7 décès entre J3 et J30 (sans lien avec le sepsis)

2 changements d'ATB à J5/J6 (*E. cloacae* BLSE © IMP/TZP)

15 patients guéris sous FOX à J30 (56%)

5 Impact de la CMI de la FOX

- 2 décès liés au choc septique : CMI = 3 mg/L dans les 2 cas
- 1 rechute : CMI = 4 mg/L
- Pas de conclusion possible

Céphamycines et bactériémies à E-BLSE : revue de littérature (1)

Cefoxitin as a carbapenem-sparing antibiotic for infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*
Kernéis et al., Inf dis 2015

- 33 patients dont **16** bactériémies
- 6 échecs microbios dont 2 sélections de K.p. R FOX
- FOX = alternative aux pénèmes mais plutôt chez *E. coli*

Treatment of ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia with carbapenems or **flomoxef**: a retrospective study and laboratory analysis of the isolates
Lee et al., J Ant Chem, 2006

- 27 patients
- 20 traités par IMP vs **7** traités par FXF
- Pas de différence significative

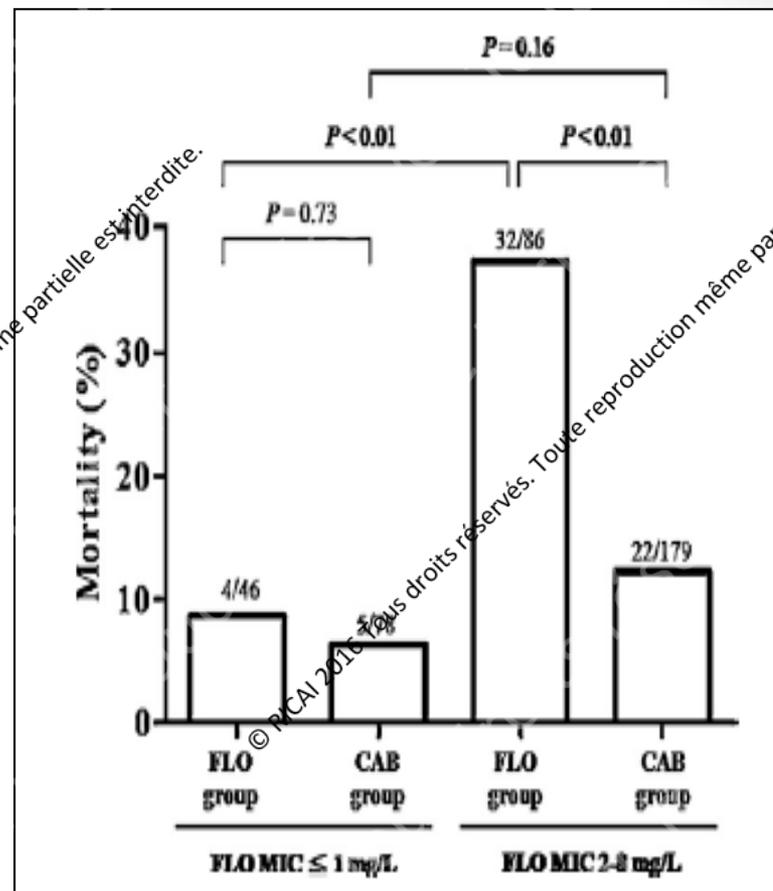
Cefmetazole for bacteremia caused by ESBL-producing enterobacteriaceae comparing with carbapenems
Fukuchi et al., BMC Inf Dis, 2016

- **69** patients
- 43 traités par pénèmes vs **26** traités par CMZ
- Pas de différence significative

Céphamycines et bactériémies à E-BLSE : revue de littérature (2)

Comparative effectiveness of **flomoxef** versus carbapenems in the treatment of bacteraemia due to ESBL- *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae* with emphasis on minimum inhibitory concentration of flomoxef: a retrospective study
Lee et al., Int J Ant Agents, 2015

- 389 patients
- 257 traités par pénèmes vs **132** traités par FXF
- CMI FXF ≤ 1 mg/L : pas de différence significative
- CMI FXF > 1 mg/L : mortalité \nearrow



Conclusions et perspectives

- Résultats préliminaires, inclusions en cours
- Céfoxitine, bonne alternative aux carbapénèmes
 - 89% évolution favorable à J3
 - 56% guérison à J30 (dont la moitié en choc septique)
- A venir : comparaison patients traités par FOX vs patients traités par imipénème (période 2013-14)
 - Recueil et analyse des données en cours

Merci à :

Marc Valette

Christophe Armand, Jania Foucan

*Christine Rogers et l'équipe du Laboratoire de
Microbiologie*

*Edith Malpote, Muriel Nicolas, Benoit Garin
& Sébastien Breurec*