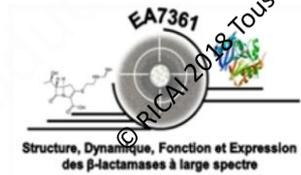


# Evaluation de l'association aztréonam/inhibiteur de $\beta$ -lactamases pour le traitement des infections à BGN producteurs de métallo- $\beta$ -lactamases et résistants à l'aztréonam

18 Décembre 2018

**Cécile Emeraud**  
**Hôpital Bicêtre**



# Cas clinique 1 Sepsis à point de départ urinaire

- Homme, 70 ans, admis au SAU
- Symptômes :
  - **Signe urinaire** : dysurie
  - **Syndrome infectieux** : fièvre, frissons, tachycardie
- **Syndrome inflammatoire** (hyperleucocytose, CRP 340 mg/L, PCT 37 µg/L)
- Traitement probabiliste : impénème
- **ATCD souche productrice de BLSE, notion d'un voyage en Inde récent**

## Examens Bactériologiques:

ECBU

Hémocultures

# Cas clinique 1

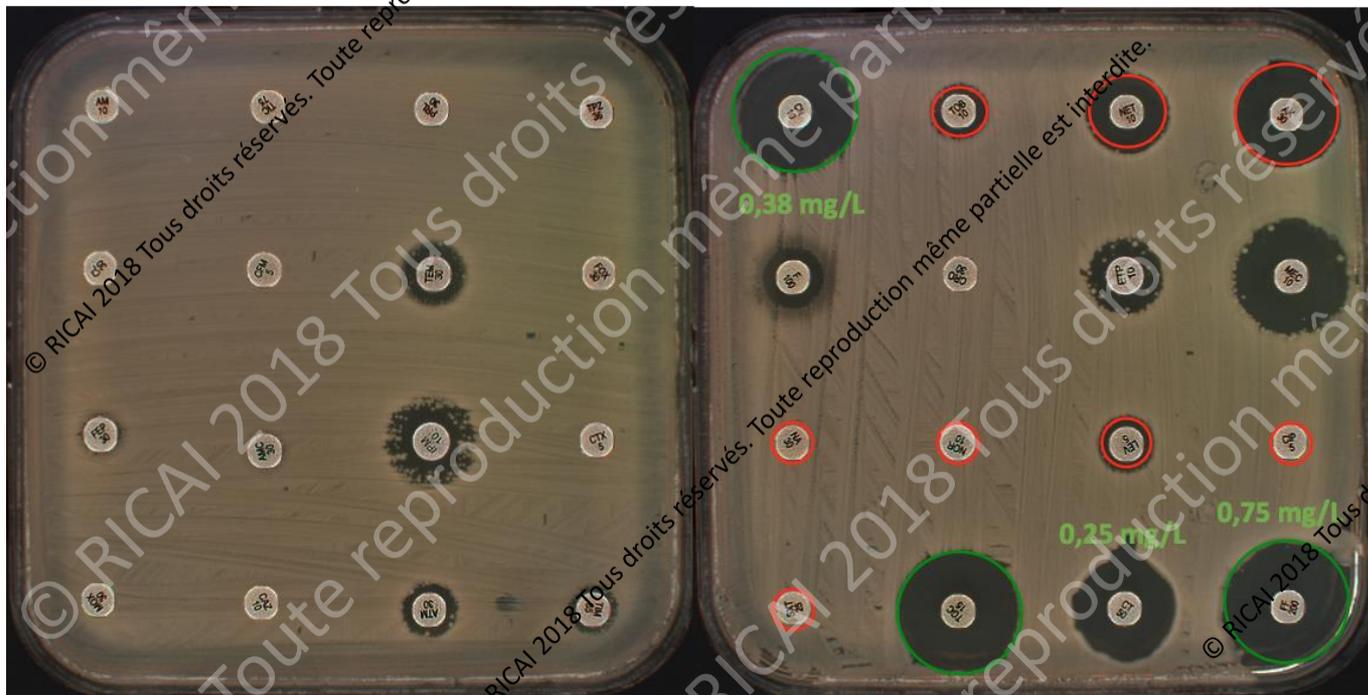
- ECBU :
  - Leucocytes :  $1,3 \cdot 10^5/\text{mL}$
  - Hématies :  $1,2 \cdot 10^5/\text{mL}$
  - Culture : *E. coli*  $> 10^7$  UFC/mL
- Hémocultures :
  - Positives à *E. coli*



- **$\beta$ -lactamines**
  - totoR
  - Carbapénémase de type **NDM**
  - BLSE

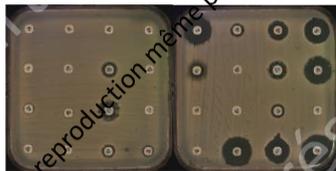
# Cas clinique 1

- **ECBU :**  
 Leucocytes :  $1,3 \cdot 10^5/\text{mL}$   
 Hématies :  $1,2 \cdot 10^5/\text{mL}$   
 Culture : *E. coli* >  $10^7$  UFC/mL
- **Hémocultures :**  
 Positives à *E. coli*



- **Autres ATB**
- **Sensible:**
  - Colistine
  - Gentamicine
  - Fosfomycine

# Cas clinique 1



ATB

Imipénème

J0

J2

J7

J10

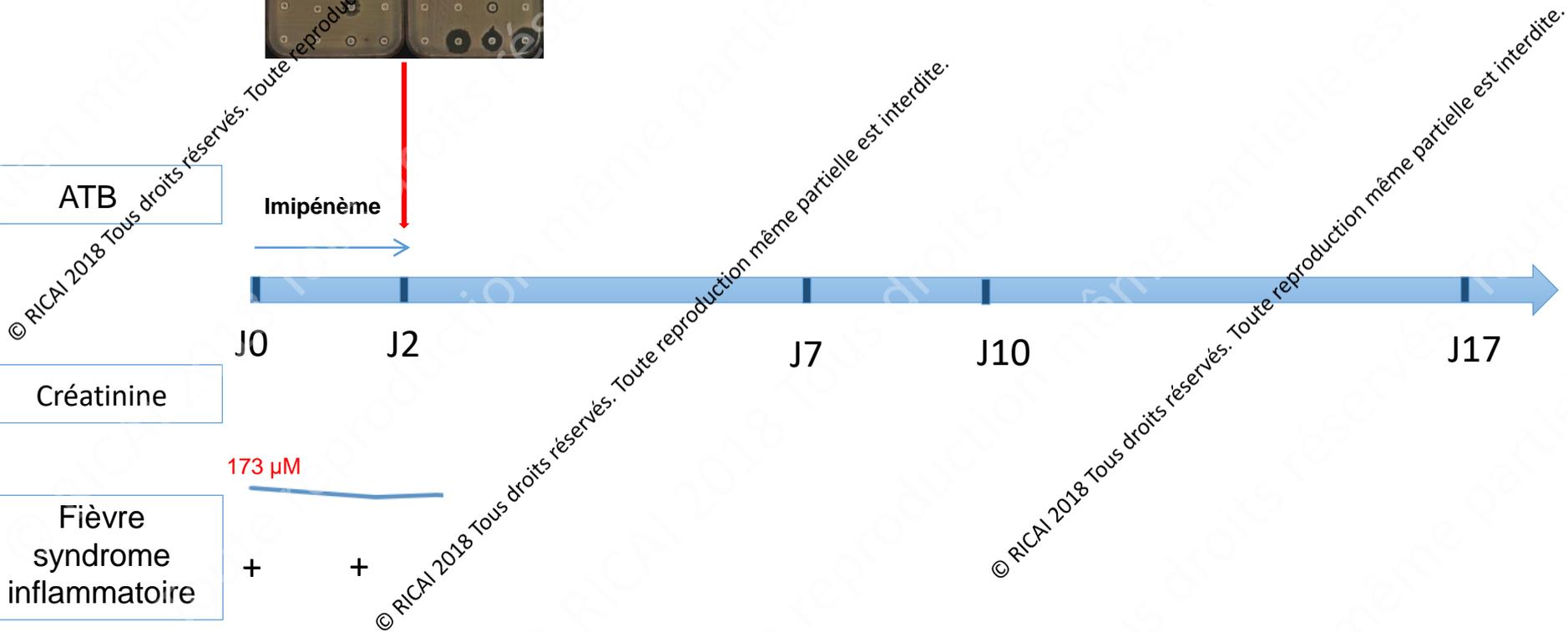
J17

Créatinine

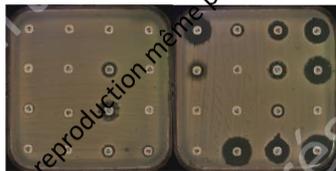
173  $\mu\text{M}$ Fièvre  
syndrome  
inflammatoire

+

+



# Cas clinique 1



ATB

Imipénème

Fosfomycine  
Colistine  
gentamicineArrêt  
gentamicine

J0

J2

J7

J10

J17

Créatinine

173  $\mu\text{M}$ 270  $\mu\text{M}$ Fièvre  
syndrome  
inflammatoire

+

+

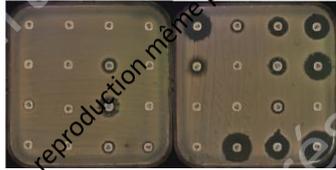
+

+

+

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

# Cas clinique 1



ATB

Imipénème

Fosfomycine  
Colistine  
gentamicine

Arrêt  
gentamicine

Fosfomycine  
Colistine

J0

J2

J7

350  $\mu$ M

J10

J17

Créatinine

173  $\mu$ M

Fièvre  
syndrome  
inflammatoire

+

+

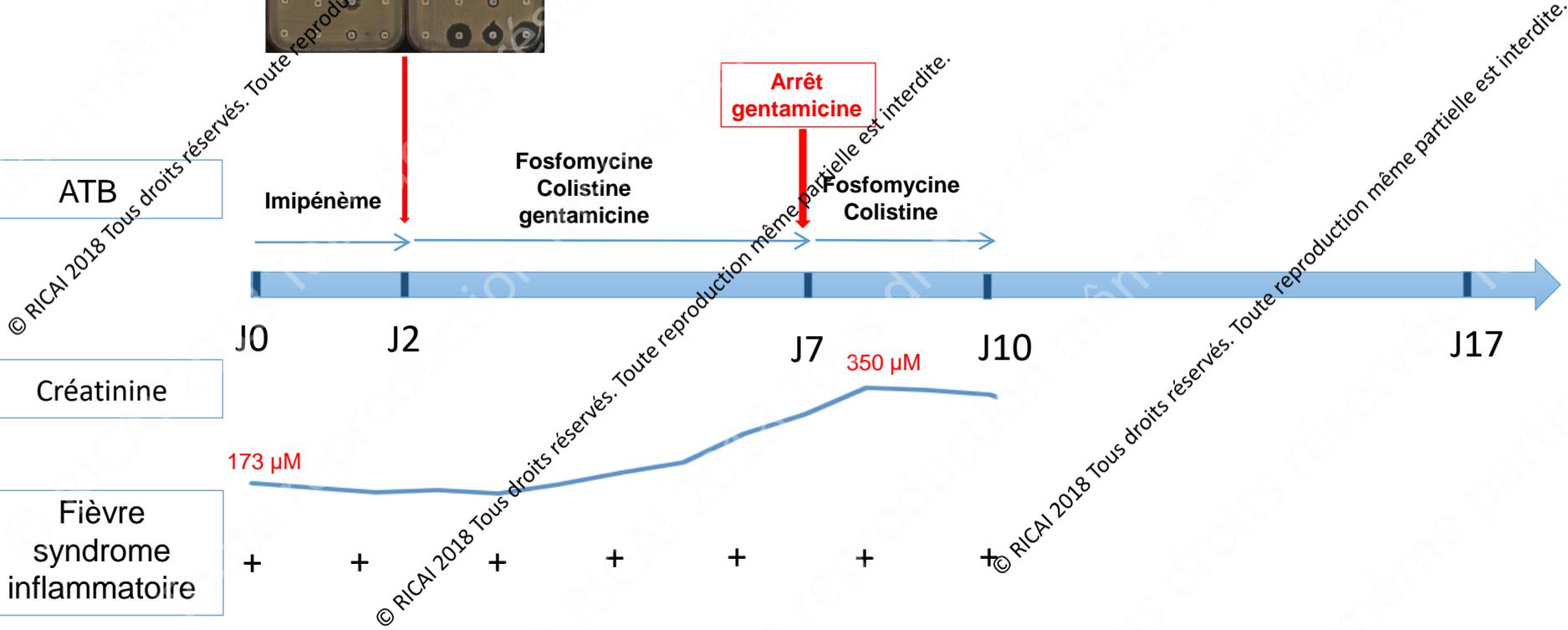
+

+

+

+

+



# Cas clinique 1



→ NDM: ATM S

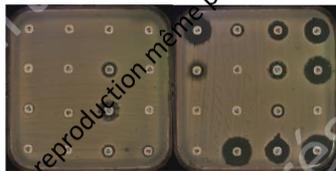
→ BLSE: inhibée par avibactam et ac clavulanique

→ Association ATM et inhibiteurs de  $\beta$ -lactamase

ATM/CAZAVI : 0,094 mg/L

ATM/AMC : 0,38 mg/L

# Cas clinique 1



ATB

Imipénème

Fosfomycine  
Colistine  
gentamicine

Arrêt  
gentamicine

Arrêt colistine et  
fosfomycine

Fosfomycine  
Colistine

Aztréonam + ceftazidime/avibactam

J0

J2

J7

J10

J17

Créatinine

173  $\mu\text{M}$

350  $\mu\text{M}$

Fièvre  
syndrome  
inflammatoire

+

+

+

+

+

+

+

-

-

-

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

## Cas clinique 2 Pneumopathie infectieuse

- Femme, 60 ans, admis en USIP
- ATCD :
  - BPCO sévère
- Symptômes :
  - **Décompensation de BPCO** avec acidose respiratoire
  - **Syndromes infectieux** : fièvre, frisson
  - **Syndrome inflammatoire** : hyperleucocytose, CRP 200 mg/L
- Amoxicilline/acide clavulanique 1 semaine avant le début de l'hospitalisation pour expectorations purulentes

### Examens Bactériologiques:

Expectoration  
Hémocultures

## Cas clinique 2

Expectoration :

*S. maltophilia* >10<sup>8</sup> UFC/mL

- Hémocultures :  
Négatives



- **β-lactamines**  
→ CAZ R  
→ TCC R

## Cas clinique 2

Expectoration :

*S. maltophilia*  $>10^8$  UFC/mL

- Hémocultures :  
Négatives



- **Autres ATB**
  - Colistine S
    - FQ R
    - SXT R

## Cas clinique 2 Pneumopathie infectieuse

- *S. maltophilia* :
  - $\beta$ -lactamase L1 : metallo-enzyme chromosomique (carbapénémase classe B)
  - $\beta$ -lactamase L2 : enzyme de classe A hydrolysant l'ATM
- Association ATM / inhibiteur de  $\beta$ -lactamase
- CMI ATM/CAZAVI et ATM/AMC à 6 mg/L
- Traitement **aztreonam (1g 3X/j) / amoxicilline-ac clavulanique (1g 3X/j)** 15 jours
- Evolution favorable en 48h

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

*J Antimicrob Chemother*  
doi:10.1093/jac/dkx393

**Ceftazidime/avibactam alone or in combination with aztreonam against colistin-resistant and carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae***

Aurélien Jayol<sup>1-4</sup>, Patrice Nordmann<sup>1-3,5</sup>,  
Laurent Poirel<sup>1-3\*</sup> and Véronique Dubois<sup>4,6</sup>



AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY  
**Antimicrobial Agents and Chemotherapy®**

***In Vitro* Activity of Aztreonam-Avibactam against *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa* Isolated by Clinical Laboratories in 40 Countries from 2012 to 2015**

James A. Karlowsky,<sup>a</sup> Krystyna M. Kazmierczak,<sup>b</sup> Boudewijn J. M. de Jonge,<sup>c\*</sup>  
Meredith A. Hackel,<sup>b</sup> Daniel F. Sahm,<sup>b</sup> Patricia A. Bradford<sup>c\*</sup>



AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY  
**Antimicrobial Agents and Chemotherapy®**

**Ceftazidime-Avibactam and Aztreonam, an Interesting Strategy To Overcome  $\beta$ -Lactam Resistance Conferred by Metallo- $\beta$ -Lactamases in *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa***

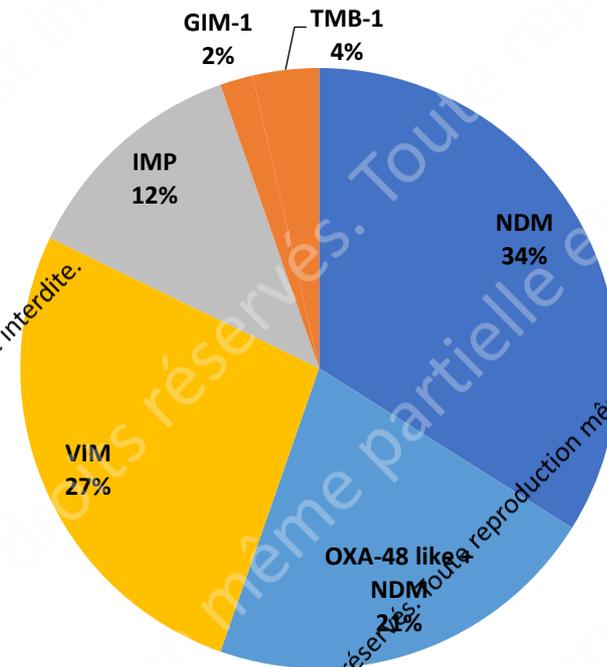
Benjamin Davido,<sup>a</sup> Lesly Fellous,<sup>b</sup> Christine Lawrence,<sup>c,d</sup> Virginie Maxime,<sup>e</sup>  
Martin Rottman,<sup>d,f</sup> Aurélien Dinh<sup>a</sup>

→ **Evaluer de l'association aztréonam/inhibiteur de  $\beta$ -lactamases pour le traitement des infections à BGN producteurs de métallo- $\beta$ -lactamases et résistants à l'aztréonam**

- **Acide clavulanique** : inhibiteur classe A
- **Tazobactam** : inhibiteur classe A
- **Avibactam** : inhibiteur classes A, C et D

# Souches testées

- 56 Entérobactéries MBLs
  - 26 *Klebsiella pneumoniae*
  - 19 *Escherichia coli*
  - 5 *Enterobacter cloacae* complex
  - 4 *Citrobacter freundii*
  - 1 *Serratia marcescens*
  - 1 *Salmonella enterica*
- 5 *Stenotrophomonas maltophilia* multiR
- **Toutes les souches sont I ou R à l'ATM (60% CMI > 256mg/L)**



Suspension  
0,5 mcF



10 min



37 °C  
16-24h



Lecture CMI

- Comparaison des résultats avec ceux obtenus avec une gélose imprégnée avec les différents inhibiteurs

Interprétation des résultats selon les recommandations EUCAST et CLSI

	EUCAST		CLSI	
	S ≤	R >	S ≤	R >
<b>Entérobactéries</b>	1	4	4	16
<b><i>S. maltophilia</i></b>	ND	ND	ND	ND
<b><i>P. aeruginosa</i></b>	1	16	8	32

# Entérobactéries

Restauration de l'activité de l'ATM →

Avibactam : 84%  
Ac clavulanique : 42%  
Tazobactam : 17%

**EUCAST**

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

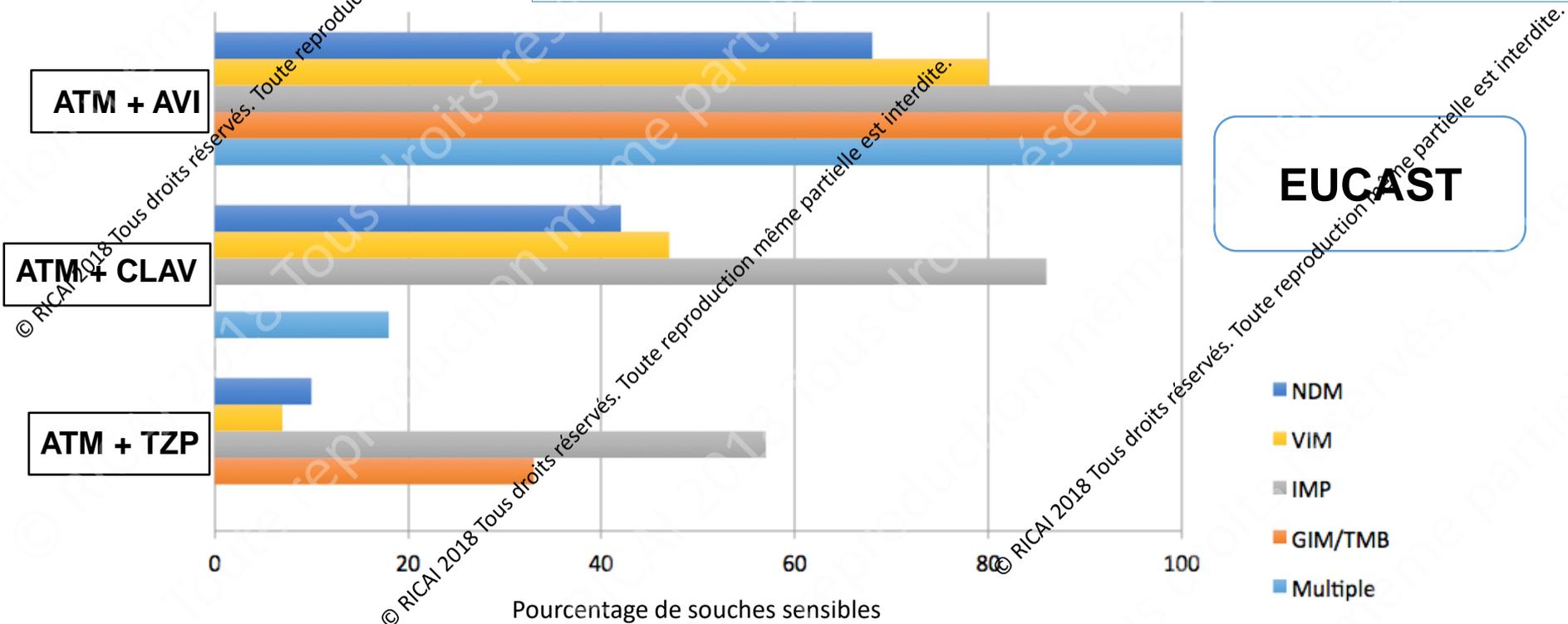
© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

# Entérobactéries

Restauration de l'activité de l'ATM →

Avibactam : 84%  
Ac clavulanique : 42%  
Tazobactam : 17%





# S. maltophilia

	ATM	ATM + CZA	ATM + C/T	ATM + AMC
Stenotrophomonas maltophilia	>256	2	128	2
	>256	1,5	6	2
	>256	4	>256	4
	>256	1	8	2
	>256	0,75	24	0,75

**EUCAST**

	ATM	ATM + CZA	ATM + C/T	ATM + AMC
Stenotrophomonas maltophilia	>256	2	128	2
	>256	1,5	6	2
	>256	4	>256	4
	>256	1	8	2
	>256	0,75	24	0,75

**CLSI**

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

# Conclusions et perspectives

**In vitro**

- Forte activité synergique entre ATM et les inhibiteurs sur les souches MBLs résistantes à l'ATM
- Avibactam > Ac clavulanique > tazobactam

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

# Conclusions et perspectives

**In vitro**

- Forte activité synergique entre ATM et les inhibiteurs sur les souches MBLs résistantes à l'ATM
- Avibactam > Ac clavulanique > tazobactam

**In vivo**

- Efficacité in vivo démontrée sur les associations ATM/AVI et ATM/CLAV sur des entérobactéries, *S. maltophilia* et *P. aeruginosa* (case reports)

# Conclusions et perspectives

**In vitro**

- Forte activité synergique entre ATM et les inhibiteurs sur les souches MBLs résistantes à l'ATM
- Avibactam > Ac clavulanique > tazobactam

**In vivo**

- Efficacité in vivo démontrée sur les associations ATM/AVI et ATM/CLAV sur des entérobactéries, *S. maltophilia* et *P. aeruginosa* (case reports)

- 
- Bonne alternative thérapeutique
  - **Privilégier ATM/CLAV (coût moindre)**

# Evaluation de l'association aztréonam/inhibiteur de $\beta$ -lactamases pour le traitement des infections à BGN producteurs de métallo- $\beta$ -lactamases et résistants à l'aztréonam

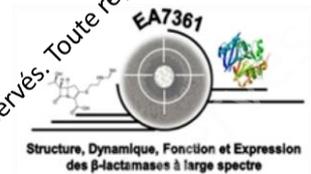
Cécile Emeraud (CHU Bicêtre)

## Laboratoire de bactériologie :

- L. Dortet
- R. Bonnin
- N. Fortineau
- T. Naas

## Service des maladies infectieuses :

- L. Escault



RICAI