

# Implications pratiques des changements de seuils de sensibilité aux bêtalactamines des entérobactéries\*

## Practical implications of lowered break-points for enterobacteria

F. Jehl · F. Schramm

Reçu le 3 octobre 2012 ; accepté le 18 novembre 2012  
© SRLF et Springer-Verlag France 2012

**Résumé** L'abaissement des concentrations critiques des bêtalactamines a contribué à optimiser leur utilisation. Cela est particulièrement patent pour le couple céphalosporines de troisième et quatrième génération — aztréonam/entérobactéries productrices de bêtalactamases à spectre élargi. L'interprétation phénotypique, qui a prévalu jusqu'en 2011, obligeant à considérer comme « I » ou « R » toute souche hébergeant une BLSE, a été abandonnée au profit d'un abaissement significatif des *break-points*. Il est désormais possible de considérer qu'une souche d'entérobactérie hébergeant une BLSE soit sensible à l'une ou l'autre de ces molécules à la condition que la concentration minimale inhibitrice (CMI), qu'il est donc impératif de mesurer, soit inférieure ou égale à la concentration critique inférieure. Cette sensibilité/résistance est dissociée et peut ne s'adresser qu'à l'une ou l'autre des molécules du groupe. Le bénéfice attendu de cette situation nouvelle est une diminution de l'utilisation des carbapénèmes sur ce type de souches. L'utilisation d'une céphalosporine de troisième et quatrième génération — aztréonam sur une souche BLSE+, mais « S » à l'antibiogramme — doit donc être précédée d'une détermination de la CMI et faire l'objet de fortes posologies et d'une association d'antibiotiques comme avec un aminoside. Bien qu'ayant également été diminuées, les concentrations critiques inférieures des carbapénèmes (imipénème et méropénème) restent encore vraisemblablement trop élevées.

**Mots clés** Entérobactérie · *Break-point* · Bêtalactamase à spectre élargi · Carbapénème

F. Jehl (✉) · F. Schramm

Laboratoire de bactériologie, plateau technique de microbiologie, hôpitaux universitaires de Strasbourg, 1–3, rue Koeberlé, F-67000 Strasbourg, France  
e-mail : francois.jehl@chru-strasbourg.fr

\* Cet article correspond à la conférence faite par l'auteur au congrès de la SRLF 2013 dans la session : *Comment optimiser l'antibiothérapie en réanimation*.

**Abstract** Lowering break-points of beta-lactam antibiotics greatly contributed to optimize their use. This is obvious with the third and fourth generation cephalosporins and aztreonam in relation to the extended spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing enterobacteria. Up to 2011, antibiogram interpretation used to consider any ESBL-positive strain as “intermediate” or “resistant” to these antibiotics. Since this date, break-points of beta-lactam antibiotics has been lowered, allowing ESBL-positive strains to be considered as susceptible, given that the minimum inhibitory concentration (MIC) (whose measurement is mandatory) is lower than or equal to the lowest break-point. The resistance/susceptibility pattern is sometimes dissociated regarding these antibiotics. Expected benefits of this recent approach include the decrease in carbapenem use in ESBL-positive infections. Administration of third and fourth generation cephalosporins and aztreonam to treat ESBL-producing strains, appearing susceptible based on the disk diffusion test, requires measurement of the exact MIC. Patients with ESBL-positive infections treated using these antibiotics should receive high-dosage regimens and combinations with other classes of antibiotics like aminoglycosids. However, despite a significant decrease, the current break-points of carbapenems (imipenem and meropenem) likely remain too high.

**Keywords** Enterobacteria · Break-point · Extended spectrum beta-lactamase · Carbapenem

## Concentrations critiques : quelques rappels

L'étude de la sensibilité aux antibiotiques des bactéries supposées responsables d'une infection peut, schématiquement, se faire selon deux approches, différentes mais reliées entre elles : réalisation d'un antibiogramme (automatisé ou par diffusion en milieu gélosé), dont le résultat dira si la bactérie est sensible, intermédiaire ou résistante à un certain nombre d'antibiotiques, ou bien mesure des concentrations minimales

inhibitrices (CMI) dont l'interprétation par le microbiologiste et l'utilisation par le clinicien obligeront à la comparer aux « seuils de sensibilité » des antibiotiques encore appelés concentrations critiques. Cette interprétation se fait selon un mode très simple représenté sur la Figure 1. Certains antibiotiques n'ont qu'une concentration critique, et les bactéries sont donc soit sensibles, soit résistantes. La catégorie intermédiaire n'existe pas (plus). Les concentrations critiques sont donc des concentrations seuils permettant de statuer sur la sensibilité ou la résistance d'une souche isolée.

### Mode de détermination des concentrations critiques

L'établissement des concentrations critiques a fait appel en 2012 à quatre types de données : bactériologiques, pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et cliniques. Celles-ci ont été établies soit par les instances nationales des pays européens (six instances existent actuellement en Europe, avec le CA-SFM [Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie] en France, le NWGA [Norwegian Working Group on Antibiotics] en Norvège, le SRGA [Swedish Reference Group of Antibiotics] en Suède, le BSAC [British Society for Antimicrobial Chemotherapy] au Royaume-Uni, le CRG [Commissie Richtlijnen Gevoelighheidsbepalingen] aux Pays-Bas et le DIN [Deutsches Ins-

titut für Normung] en Allemagne), soit par une instance européenne, l'EUCAST (European Committee for Antibiotics Susceptibility Testing) pour les autres pays. Les instances nationales et l'EUCAST travaillent à une harmonisation des valeurs des concentrations critiques.

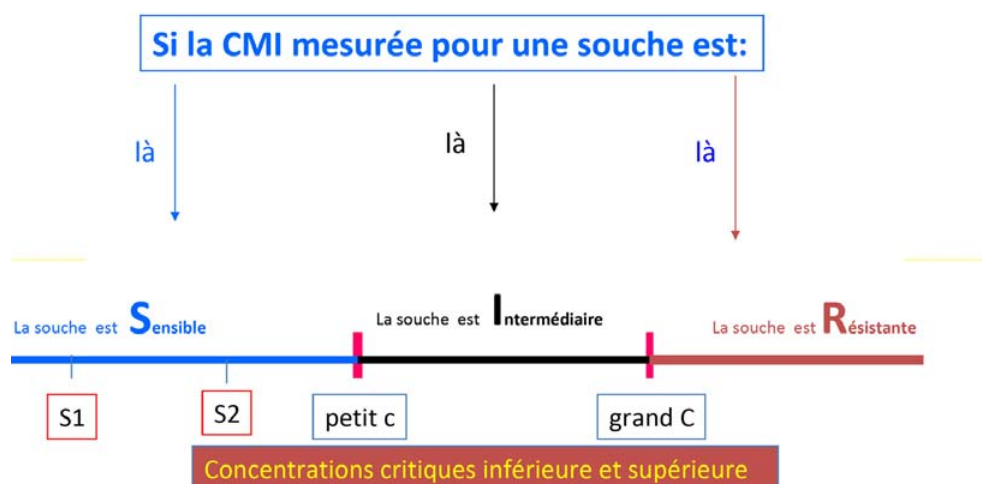
### Données bactériologiques

Elles sont représentées essentiellement par les concentrations critiques épidémiologiques ou *cut-off* épidémiologiques (*epidemiological break-points*) (Fig. 2). Celles-ci sont obtenues à partir des répartitions des CMI d'une population d'un grand nombre de souches sauvages, n'ayant acquis aucun mécanisme de résistance. Le *cut-off* épidémiologique est la CMI la plus élevée des souches sauvages (Fig. 2). Il ne devrait, en principe, jamais être plus élevé que la concentration critique inférieure. De même, cette dernière ne devrait, théoriquement, jamais couper la population sauvage en deux.

### Données pharmacocinétiques

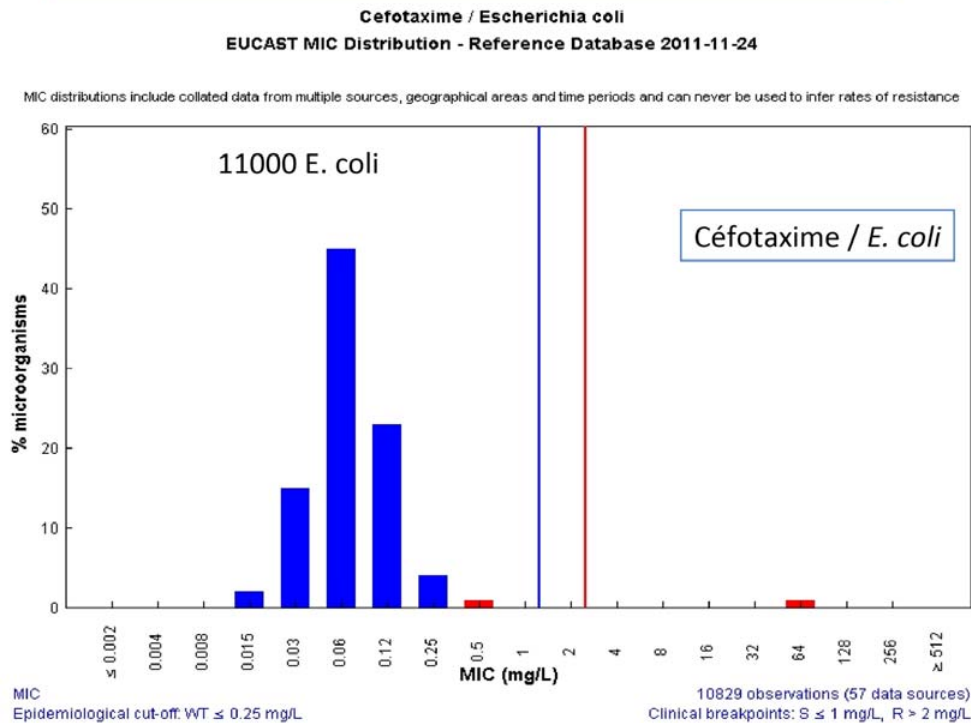
Les données pharmacocinétiques, qui sont historiquement les plus anciennes données retenues pour établir des concentrations critiques, font intervenir, sans rentrer dans le détail, les concentrations sériques au pic, celles obtenues après une demi-vie et celle à quatre heures après l'administration.

## Interprétation de la CMI



**Fig. 1** La concentration minimale inhibitrice (CMI) mesurée ponctuellement sur la souche isolée d'un patient se compare aux deux concentrations critiques, l'une dite inférieure (*c*), l'autre dite supérieure (*C*), qui caractérisent, pour l'instant, la majorité des antibiotiques. Selon le positionnement de la CMI mesurée sur l'échelle des CMI, la bactérie est « S », « I » ou « R ». Les CMI « S1 » et « S2 » de deux bactéries différentes permettent de les classer les deux dans la catégorie « S » ; mais, à l'évidence, leurs sensibilités réelles respectives sont très différentes

## Approche bactériologique des *breakpoints*: E-coffs (*cut-off* épidémiologiques)



**Fig. 2** Les *cut-off* épidémiologiques. Il s'agit des répartitions des concentrations minimales inhibitrices (CMI) des populations sauvages, sur un grand nombre de souches. L'exemple présent montre la répartition des CMI sous forme d'histogramme de fréquence du céfotaxime vis-à-vis d'*Escherichia coli* (11 000 souches). Les barres bleues et rouges indiquent les concentrations critiques inférieures et supérieures

Le taux de liaison protéique y intervient également sous la forme d'une pondération.

### Données pharmacodynamiques

La pharmacodynamie appliquée aux antibiotiques a pour logique de considérer que l'activité potentielle d'un antibiotique n'est pas uniquement inhérente à son activité intrinsèque *in vitro* sur des bactéries isolées, mais aussi à ses caractéristiques pharmacocinétiques. L'intérêt de la pharmacodynamie est de prendre en considération de façon concomitante les propriétés pharmacocinétiques et antibactériennes d'un antibiotique. Les Anglo-Saxons parlent de PK/PD (*pharmacokinetics/pharmacodynamics*) qui décrit la variation de l'effet bactéricide des antibiotiques au site infectieux en fonction du temps et en fonction de la concentration de l'antibiotique. Elle a bénéficié d'un grand nombre de données obtenues par des modèles *in vitro*, des modèles d'infections expérimentales *in vivo*, à doses croissantes, avec ou sans fractionnement des doses et des données cliniques chez l'homme. La PK/PD a permis d'établir des relations entre un certain nombre de paramètres comme le temps passé par les

concentrations sériques au-dessus de  $n$  fois la CMI ( $T > n$  CMI), le rapport de l'aire sous la courbe des concentrations sériques (ASC) sur la CMI (ASC/CMI), le rapport du pic sur la CMI ( $C_{Pi}/CMI$ ), le rapport de la concentration sérique résiduelle sur la CMI ( $C_{res}/CMI$ ) et soit l'efficacité bactérioclinique des antibiotiques, soit leur capacité à prévenir l'émergence de résistance [1]. Les paramètres les plus fréquents sont représentés dans le Tableau 1.

### Données cliniques

Elles sont contributives par l'analyse des échecs et des succès cliniques en fonction des CMI des bactéries responsables et permettent de faire émerger des CMI frontières au-delà desquelles il y a un risque important d'échec. Ainsi des échecs cliniques fréquents ont-ils été rapportés par Paterson et al. [2] lors de l'utilisation de céphalosporines de troisième génération (C3G) pour le traitement de bactériémies dues à *Klebsiella pneumoniae* lorsque les CMI étaient supérieur à 2 mg/l. Dans le même ordre d'idées, Riback et al. [3] font état d'échecs thérapeutiques lors de traitements d'infections à staphylocoque par la vancomycine, lorsque les CMI sont

Tableau 1 Les paramètres pharmacocinétiques utiles par famille				
	T > CMI	ASIC	QI max ser = $C_{max}/CMI$	QI rés ser = $C_{min}/CMI$
Bêtalactamines	E	E (?)		E
Aminosides		E	E R	
Fluoroquinolones		E	R	
Glycopeptides	E	E R		E

E : paramètre prédictif de l'efficacité bactérioclinique, lorsqu'il atteint le prérequis ; R : paramètre prédictif de la capacité à prévenir l'émergence de résistance lorsqu'il atteint le prérequis.

supérieures à 2 mg/l, sauf à utiliser des posologies potentiellement néphrotoxiques. D'une façon globale, lors de l'établissement des concentrations critiques des antibiotiques, l'un ou l'autre des aspects évoqués ci-dessus peut prendre le pas sur les autres.

### Pourquoi les concentrations critiques évoluent-elles dans le temps ?

Les raisons sont multiples (Tableau 2). En général, elles sont de même nature que celles ayant servi à les établir : bactériologiques, pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, et enfin cliniques. Souvent, plusieurs raisons sont intriquées ou interagissent entre elles. Sur le plan pharmacocinétique, les concentrations obtenues dans le sang ou les tissus sont évidemment fonction des posologies et des voies d'administration. Lorsque celles-ci changent, par exemple dans un souci d'harmonisation entre les pays, on s'expose à des variations de pics, de résiduelles ou d'aires sous courbe, autant de paramètres pharmacocinétiques qui entrent dans les formules des paramètres PK/PD ( $Pic/CMI$ ,  $ASC/CMI$ , résiduelle/CMI). Or,

ceux-ci ne sont prédictifs d'efficacité ou de prévention de la résistance qu'à la condition qu'ils atteignent des valeurs seuils connues. Si les concentrations ou les ASC diminuent en raison des diminutions de posologies, et comme les prérequis PK/PD ne changent pas, la CMI maximum autorisant toujours à classer la souche « S » (*break-point*) doit implicitement diminuer. Dans cet exemple, l'aspect pharmacocinétique interagit clairement avec l'aspect PK/PD. Sur le plan clinique, les études citées ci-dessus contribuent aussi bien à l'élaboration des nouvelles concentrations critiques qu'à l'ajustement des anciennes, aussi bien en termes d'efficacité (exemple : bêtalactamines) que de tolérance (exemple : vancomycine). Enfin, l'apparition de nouveaux mécanismes de résistance associés à de nouvelles règles d'interprétation phénotypique des antibiogrammes (aspect bactériologique) ont conduit à des révisions des *break-points*. L'exemple des bêtalactamines développé ci-dessous est à cet égard éloquent.

### Bêtalactamines et concentrations critiques

Les concentrations critiques des bêtalactamines, et en particulier des céphalosporines, ont changé à plusieurs reprises

Tableau 2 Pourquoi les concentrations critiques évoluent-elles ? Les concentrations critiques des antibiotiques évoluent pour un ensemble de raisons (bactériologiques, pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et cliniques) qui sont du même ordre que celles qui ont servi à les établir. Souvent, plusieurs raisons sont intriquées ou interagissent entre elles			
Bactériologie	Pharmacocinétique	Pharmacodynamie	Clinique
<ul style="list-style-type: none"> <li>Variabilité dans les méthodes de détermination des CMI sauvages</li> <li>Harmonisation européenne des <i>cut-offs</i> : mise en commun des données de chaque pays</li> <li>Évolution des sensibilités : apparition de nouveaux mécanismes de résistance</li> </ul>	Harmonisation des posologies, donc modification des paramètres dans certains pays ( $C_{max}$ , $C_{min}$ , aire sous la courbe)	Impossibilité d'atteindre les prérequis PK/PD pour des CMI voisines des <i>break-points</i> : abaissement des <i>break-points</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Constat d'échec à partir de certaines CMI : révision à la baisse (céphalosporine de 3<sup>e</sup> génération)</li> <li>Apparition de toxicité due à l'obligation d'utiliser des posologies trop élevées pour atteindre les prérequis PK/PD : glycopeptide</li> </ul>

CMI : concentration minimale inhibitrice ; PK/PD : pharmacocinétique/pharmacodynamique.

dans les dernières années (Tableau 3), aussi bien pour les entérobactéries que pour *Pseudomonas aeruginosa*. L'avancée des données de pharmacodynamie y a beaucoup contribué, ainsi que les données issues des études cliniques. Pour mémoire, les paramètres clés PK/PD des bêta-lactamines sont [1,4] :

- le  $T > CMI$ , prédictif de l'efficacité bactérioclinique dans les infections banales à modérées, avec pour prérequis des valeurs dépendantes du couple antibiotique/bactérie. Son utilisation en réanimation n'est certainement pas opportune, pas plus qu'elle ne l'est pour des infections comme les endocardites, les méningites ou encore les infections ostéoarticulaires ;
- le quotient inhibiteur résiduel,  $QI_{res} = C_{res}/CMI$ , dont tout un ensemble de travaux s'accorde à fixer la valeur seuil minimale entre 4 et 10 [5–12] dans les infections sévères de réanimation ou sur terrains débilisés.

Cela revient à demander aux concentrations résiduelles d'être égales à 4–10 fois la CMI de l'antibiotique sur la bactérie visée. Il devient dès lors évident que la confrontation des résiduelles obtenues pour les différentes C3G (céfotaxime, ceftazidime) et céphalosporines de quatrième génération (C4G : céfépime, ceftiprome) ainsi que de l'aztréonam, administrées aux posologies usuelles avec les prérequis imposés par les CMI va informer sur le niveau de la concentration critique inférieure. Dans le Tableau 4, il apparaît clairement que la « zone de rupture » des CMI acceptables se situe aux alentours de 1–2 mg/l, en fonction des posologies spécifiques

des molécules (de  $2 \times 1$  g à  $3 \times 2$  g) et en fonction de leur demi-vie (céfotaxime = 1 heure ; céfépime = 2 heures). Les souches d'entérobactéries de phénotype sauvage aux C3G et C4G sont caractérisées par des CMI très basses, de l'ordre

**Tableau 4** Confrontation des résiduelles de céphalosporines aux concentrations minimales inhibitrices (CMI). Jusqu'à une CMI de 0,5 mg/l, les résiduelles sont en accord avec les cibles, même en administration discontinue. Au-delà, et jusqu'à 2 mg/l, il faudrait recourir à la perfusion continue. À partir de 4 mg/l, les prérequis deviennent difficiles à atteindre pour certaines molécules. Les concentrations critiques à 1–2 mg/l sont donc justifiées

Efficacité corrélée à des résiduelles = 8 x CMI

CMI	Concentrations résiduelles cibles (8 x CMI)	Résiduelles de céfotaxime, ceftazidime, céfépime, ceftiprome en intraveineuse discontinue	
		3 x 1 g	3 x 2 g
0,01	0,08	< 2	< 5 jusqu'à 15
0,1	0,8		
0,5	4		
1	8	< 2	< 5 jusqu'à 15
2	16		
4	32		

Perf continue

**Tableau 3** Évolution des concentrations critiques des bêta-lactamines dans le temps. En italiques sont représentées les révisions des *break-points* dans l'année correspondante

Antibiotiques	Bactéries	2006	2008	2009	2010	2011	2012
Cefotaxime	Entérobactéries	4–32	1–2	1–2	1–2	1–2	1–2
ceftriaxone							
Ceftazidime	Entérobactéries	4–32	1–8	1–8	1–8	1–4	1–4
céfépime							
Ceftiprome	Entérobactéries	4–32	1–8	1–8	1–8	1–8	1–8
Ceftazidime, céfépime	<i>P. aeruginosa</i>	4–32	8	8	8	8	8
ceftiprome							
Pipér/tazo	Entérobactéries	8–64	8–64	8–16	8–16	8–16	8–16
Pipér/tazo	<i>P. aeruginosa</i>	16–64	16–64	16	16	16	16
Imipénème	Entérobactéries	4–8	2–8	2–8	2–8	2–8	2–8
méropénème							
Doripénème	Entérobactéries					1–4	1–4
Imipénème	<i>P. aeruginosa</i>	4–8	4–8	4–8	4–8	4–8	4–8
Méropénème	<i>P. aeruginosa</i>	4–8	2–8	2–8	2–8	2–8	2–8
Ertapénème	Entérobactéries	2–4	0,5–1	0,5–1	0,5–1	0,5–1	0,5–1
Aztréonam	Entérobactéries	4–32	1–8	1–8	1–8	1–8	1–8
Aztréonam	<i>P. aeruginosa</i>	4–32	1–16	1–16	1–16	1–16	1–16

de 0,01 à 0,05 mg/l, voire moins, et de ce fait, les exigences PK/PD sont aisément atteintes par les voies d'administration usuelles (fractionnées) aux posologies usuelles. Si la CMI est à 0,5 mg/l, la résiduelle doit être de l'ordre de 4 mg/l, et dans ce cas, par administration fractionnée, seule une posologie élevée de l'ordre de  $3 \times 2$  g pour les C3G ou  $2 \times 2$  et  $3 \times 2$  g pour les C4G peut autoriser cette concentration. Pour une CMI égale à 1 mg/l, c'est-à-dire la valeur la plus élevée qu'elle puisse prendre pour que la bactérie reste « S » depuis l'abaissement des concentrations critiques, il ressort que l'administration fractionnée des C3G ne peut plus répondre à l'exigence de 8 mg/l, même avec  $3 \times 2$  g de céfotaxime/ceftazidime. Il est préférable, dès lors, pour les C3G, d'envisager la perfusion continue qui autorise des plateaux de cet ordre de grandeur et plus encore, selon la quantité perfusée sur 24 heures [4]. Pour les C4G, les résiduelles obtenues avec  $3 \times 2$  g de céfépime peuvent, dans certains cas, suffire. Cela justifie le choix par le CA-SFM de 1 mg/l comme *break-point* inférieur pour céfotaxime, ceftazidime, céfépime, ceftiprome et aztréonam. Les concentrations critiques supérieures, qui limitent la catégorie « intermédiaire », sont, quant à elles, variables : 2 mg/l pour céfotaxime, 4 mg/l pour ceftazidime/céfépime et 8 mg/l pour ceftiprome/aztréonam. Des antibiotiques « I » peuvent être sollicités dans certaines circonstances, mais à fortes posologies. Les prérequis sont, dans ce cas, vraisemblablement plus difficiles à atteindre, même si des concentrations de l'ordre de 30 mg/l sont atteignables en plateau pour ceftazidime et céfépime. Pour ceftiprome et aztréonam, cela devient beaucoup plus hypothétique, et leurs concentrations critiques supérieures mériteraient peut-être d'être revues à la baisse.

L'abaissement de ces concentrations critiques pour les entérobactéries semble donc justifié, et les valeurs adoptées pertinentes, surtout si l'on se souvient qu'il y a quelques années elles étaient à 4–32. Pour les carbapénèmes, la situation semble plus discutable car la concentration critique inférieure est à 2 mg/l (imipénème ; méropénème), imposant des résiduelles à 8–16 mg/l ( $QI_{res} = 4-8$  CMI) beaucoup plus difficiles à atteindre, voire impossibles en administration fractionnée. Or, ces molécules ne sont pas assez stables pour être administrées en perfusion continue sur 24 heures [4]. La perfusion sur six heures, voire huit heures peut éventuellement être envisagée. Dans un travail mené sur un grand nombre de résiduelles, mesurées chez des patients de réanimation, et pour une CMI aussi basse que 0,5 mg/l, seule  $3 \times 1$  g administré en perf de quatre heures sur huit heures d'intervalle a permis 100 % de résiduelles en conformité avec le prérequis PK/PD (Tableau 5) [13]. L'usage de l'administration fractionnée n'a permis d'obtenir qu'une résiduelle satisfaisante sur deux. Pour une CMI de 2 mg/l (c'est-à-dire au *break-point* inférieur), la perfusion de quatre heures sur huit heures d'intervalle ( $3 \times 1$  g/24 h) ne donne que 64 % de satisfaction. Il semblerait ainsi opportun de revoir les concentrations critiques de l'imipénème et du méropénème à la baisse : elles sont actuellement de 2 et 8 pour les concentrations critiques inférieures et supérieures respectivement. Le Tableau 5 permet d'apprécier ce qui en résulte en termes d'adéquation avec les prérequis. Ces probabilités de sous-dosage des carbapénèmes sur les bactéries à CMI proches de la concentration critique (par exemple les souches productrices de BLSE ou de céphalosporinases déréprimées) font courir un risque de sélection de mutants résistants.

**Tableau 5** Pourcentage de concentrations résiduelles d'imipénème en adéquation avec les prérequis pharmacocinétiques/pharmacodynamiques en fonction de la posologie/voie d'administration et selon les concentrations minimales inhibitrices (CMI) [13]

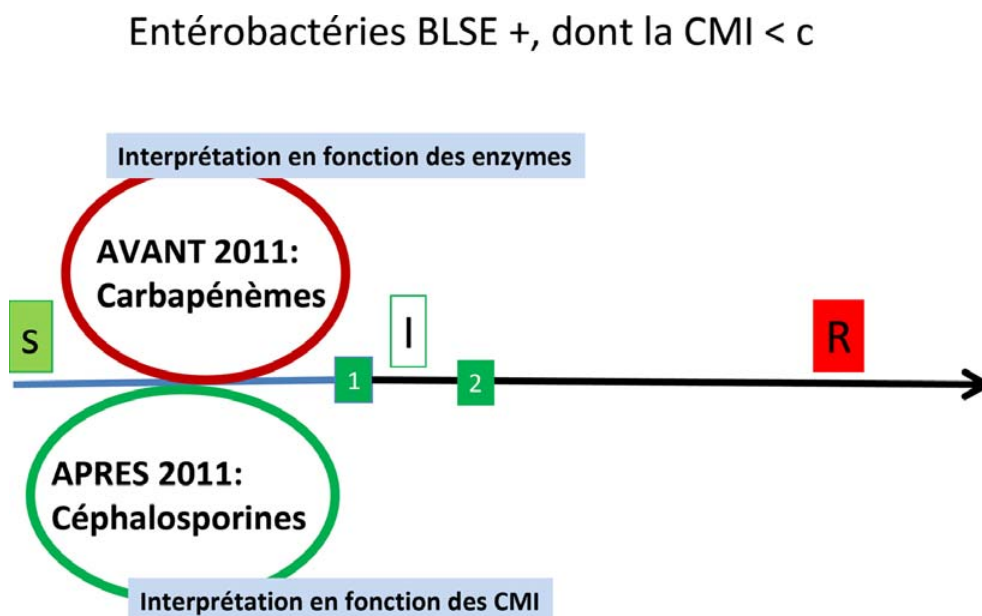
Imipénème	Pourcentage de résiduelles en adéquation avec les prérequis en fonction des CMI ci-dessous (mg/l)			
	0,5	1	2	4
<b>Voie d'administration et</b>				
<b>n = nombre de résiduelles mesurées</b>				
500 mg $\times$ 4, discontinu n = 76	24	6,6	2,5	0
500 mg $\times$ 4, perfusion 4 h/6 h n = 8	8/8	8/8	5/8	0
1 g $\times$ 2, discontinu n = 18	24	5	5	5
1 g $\times$ 3, discontinu n = 136	55	15	2,2	0
1 g $\times$ 3, perfusion 4 h/8 h n = 126	100	93	64	15

### Implications pratiques de l'abaissement des concentrations critiques pour les entérobactéries

Jusqu'en 2011, un principe de précaution adopté par le CA-SFM imposait une interprétation phénotypique qui voulait qu'en présence d'une BLSE ou d'une céphalosporinase déréprimée à haut niveau (CHN), quels qu'en soient le niveau de production et l'intensité d'hydrolyse, toutes les C3G/C4G et l'aztréonam soient décrétées « I » si elles apparaissaient « S », et « R » si elles apparaissaient « I » à l'antibiogramme (à l'exception des C4G insensibles à l'hydrolyse par les CHN). L'effet délétère de cette interprétation, qui n'autorisait plus que les carbapénèmes en catégorie « S » sur ces souches, a été l'utilisation systématique de ces derniers, dont on a vu plus haut qu'elles pouvaient en être les conséquences sur ce type de souches. L'augmentation considérable de souches productrices de BLSE/CHN et l'émergence d'entérobactéries résistantes aux carbapénèmes ont conduit le CA-SFM à reconsidérer la pertinence de ce principe de précaution. En effet, certaines BLSE n'hydrolysent que très faiblement certaines C3G (comme le ceftazidime avec CTX-M1 et CTXM-14, relativement fréquent en France). L'abaissement des concentrations critiques des C3G/C4G/aztréonam à 1 mg/l, fondé sur la PK/PD et les études cliniques, autorise désormais à laisser « S » une souche pour laquelle le diamètre est supérieur au diamètre critique ou la CMI inférieure à la concentration critique, quand bien même cette souche produit une

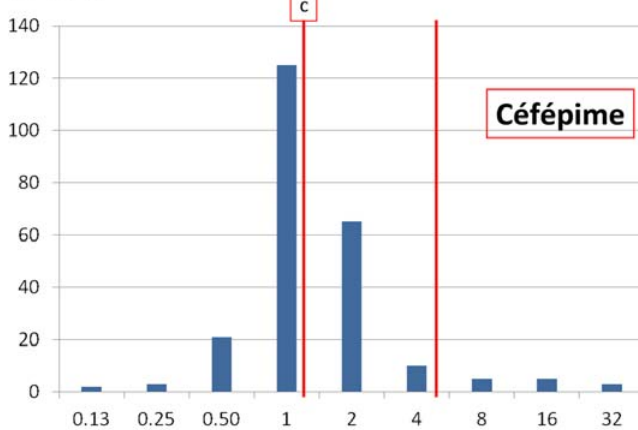
enzyme de résistance type BLSE (Fig. 3). Cette situation n'est pas la plus fréquente, puisque avec une concentration critique basse, la majorité des souches hébergeant ces enzymes seront « I » ou « R ». Elle n'est cependant par rare, et, le cas échéant, l'utilisation des bêta-lactamines « S » est licite. La Figure 4 [14] montre que, pour le couple *Enterobacter aerogenes* et céfépime, la proportion de souches restant sensibles malgré l'existence d'une BLSE peut dépasser 50 %. Cette sensibilité/résistance est dissociée ; ainsi une souche peut-elle être sensible à l'une des C3G-C4G/aztréonam et intermédiaire ou résistante aux autres. Il est cependant impératif de faire mesurer la CMI de la céphalosporine dont on envisage l'utilisation sur une souche ayant in vitro une épreuve de synergie positive à l'acide clavulanique (donc BLSE+), mais dont le diamètre sur l'antibiogramme par diffusion la fait catégoriser « S ». Il conviendra également d'envisager l'utilisation des posologies fortes de chacune de ces molécules, afin de répondre au mieux aux prérequis PK/PD. À cet égard, l'utilisation de la perfusion continue sur 24 heures (voire plus courte pour les molécules fragiles) est un bon moyen d'optimiser l'utilisation des bêta-lactamines [4]. Dans la mesure du possible, le suivi par le dosage des résiduelles ou du plateau en cas de perfusion représente dans ces situations un apport de premier ordre. De la même manière, l'association à d'autres antibiotiques est certainement à privilégier.

L'effet attendu de la baisse des *break-points* des céphalosporines et de l'abandon de l'interprétation C3G-C4G/BLSE-CHN est une moindre utilisation des carbapénèmes sur les



**Fig. 3** Entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre élargi (BLSE+), avec une concentration minimale inhibitrice (CMI) < c. L'abandon de l'obligation d'interprétation en présence d'une BLSE permet d'envisager l'utilisation des céphalosporines et d'éviter les carbapénèmes

**Enterobacter aerogenes BLSE (+)** (TEM-24, SHV-4)  
n = 236



**Fig. 4** Activité du céfépime sur des souches productrices de bêta-lactamase à spectre élargi (BLSE+). Sur un effectif de 236 souches productrices de BLSE de type TEM-24 ou SHV-4, plus de la moitié reste sensible au céfépime, avec des concentrations minimales inhibitrices (CMI) inférieures ou égales à la concentration critique de 1 mg/l. Une interprétation phénotypique, telle qu'elle avait cours encore en 2010, aurait conduit à rendre toutes ces souches « I » ou « R » au céfépime, favorisant ainsi l'utilisation d'un carbapénème [14]

entérobactéries. Cette conséquence est souhaitable car l'émergence de la résistance aux carbapénèmes est liée à leur consommation. Les *break-points* de ces derniers, qui ont pourtant également été abaissés en 2008, restent peut-être un peu trop élevés en regard de leurs propriétés PK/PD. Cela s'ajoute au fait que les CMI des carbapénèmes sur les souches hébergeant des BLSE, leurs cibles privilégiées actuellement, sont souvent augmentées (Tableau 6).

Il reste néanmoins des situations où l'utilisation de ces derniers reste incontournable. Il convient alors de bien

réfléchir au choix de la molécule, car elles n'ont pas toutes la même activité intrinsèque *in vitro* (Tableau 6) [15] et les mêmes potentialités d'induction de la résistance [16]. Rappelons que des CMI basses valorisent les paramètres PK/PD prédictifs de l'efficacité bactérioclinique et de la prévention de l'émergence de résistance.

## Conclusion

L'abaissement des concentrations critiques des bêta-lactamines vis-à-vis des entérobactéries a des conséquences inégales selon les molécules. Cet abaissement représente clairement un progrès important pour les céphalosporines/aztréonam, avec comme effet attendu majeur la baisse de consommation des carbapénèmes. Il faut par contre poursuivre l'effort pour les carbapénèmes dont les concentrations critiques inférieures permettent encore de catégoriser « S » des souches qui sont difficiles à atteindre et pour lesquelles les risques d'émergence de résistance sont élevés.

De nombreuses questions subsistent néanmoins face à cette nouvelle situation :

- Comment optimiser l'utilisation des C3G–C4G sur des souches « S » hébergeant des enzymes ?
- Peut-on envisager de traiter les souches « I », au vu des concentrations critiques supérieures considérablement abaissées à 2 ou 4 mg/l (posologies élevées et en association) ?
- Quelles associations privilégier ?
- Dans quelles situations les carbapénèmes restent-ils incontournables ?
- Et dans ce cas, lesquels privilégier ?

**Conflit d'intérêt :** les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt pour cet article.

	Imipénème	Méropénème	Doripénème	Ertapénème
	CMI90	CMI90	CMI90	CMI90
<i>E. coli</i>	0,5	0,03	0,03	0,06
<i>E. coli</i> (BLSE)	0,5	0,06	0,06	0,06
<i>E. aerogenes</i>	2	0,06	0,12	0,06
<i>E. cloacae</i>	2	0,06	0,06	0,06
<i>K. pneumoniae</i>	1	0,03	0,06	0,06
<i>K. pneumoniae</i> (BLSE)	1	0,12	0,12	0,5
<i>M. morgani</i>	4	0,12	0,5	0,03
<i>P. mirabilis</i>	2	0,06	0,25	0,06
<i>P. vulgaris</i>	4	0,12	0,5	0,25
<i>Serratia</i> sp	2	0,03	0,25	0,03



## Références

1. Jehl F, Koebel C (2011) Antibiotique-bactéries : une relation (pharmaco)-dynamique. *Revue Francophone des Laboratoires* 434:45–46
2. 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: implication for the clinical microbiology laboratory. *J Clin Microbiol* 39:2206–12
3. Riback MJ, Lomaestro BM, Rotschaefter JC, et al (2009) Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recommendations from the infectious disease society of America, the American Society of Health System Pharmacist and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Clin Infect Dis* 49:325–7
4. Jehl F, Leveque D (2009) Perfusion continue des bêtalactamines : intérêts, inconvénients, modalités pratiques. *Réanimation* 18 :343-52
5. Tessier PR, Nicolau DP, Onyeji CO, et al (1999) Pharmacodynamics of intermittent- and continuous-infusion cefepime alone and in combination with once-daily tobramycin against *Pseudomonas aeruginosa* in an in vitro infection model. *Chemotherapy* 45:284–95
6. Xiong YQ, Caillon J, Zhou XT, et al (1995) Treatment of experimental rabbit infective endocarditis due to a multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* with high dose ceftazidime alone and combined with amikacin or sulbactam or both. *J Antimicrob Chemother* 35:697–706
7. Manduru M, Mihm LB, White RL, et al (1997) In vitro pharmacodynamics of ceftazidime against *Pseudomonas aeruginosa* isolates from cystic fibrosis patients. *Antimicrob Agents Chemother* 41:2053–6
8. Mouton JW, DenHollender JG (1994) Killing of *Pseudomonas aeruginosa* during continuous and intermittent infusion in an in vitro pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother* 38:931–6
9. Mouton JW, Vinks ATMM (1996) Is continuous infusion of beta-lactams worthwhile? Efficacy and pharmacokinetic considerations. *J Antimicrob Chemother* 38:5–15
10. Lee SY, Kuti JL, Nicolau DP (2007) Cefepime pharmacodynamics in patients with expanded spectrum beta-lactamases (ESBL) and non-ESBL infection. *J Infect* 54:463–8
11. Tam VH, McKInnon PS, Akins RL, et al (2002) Pharmacodynamics of cefepime in patients with Gram negative infections. *J Antimicrob Chemother* 50:425–8
12. Craig WA, Ebert SC (1992) Continuous infusion of beta-lactam antibiotics *Antimicrob Agents Chemother* 36:2577–83
13. Lemachatti J, Jaulhac B, Jehl F (2011) Pharmacokinetics and pharmacodynamics relevance of 773 imipenem and piperacillin-tazobactam trough or steady state concentrations in intensive care unit. Chicago. 52st ICAAC A2-563/18
14. Frei C, Glupczynski Y, Degheldre Y, et al (2006) Molecular epidemiology, in vitro activity and pharmacokinetics-pharmacodynamics (PK-PD) of extended spectrum beta-lactamases (ESBL) producing *Enterobacter cloacae* from Belgium. San Francisco, 46th ICAAC
15. Zhanel GG, Wiebe R, Dilay L, et al (2007) Comparative review of the carbapenems. *Drugs* 7:1027–52
16. Walsch F (2007) Doripenem: a new carbapenem antibiotic. A review of comparative of antimicrobial and bactericidal activities. *Ther Clin Risk Manag* 3:789–94