

**Faculté de médecine et médecine dentaire**

**Intérêt de l'utilisation de la témocilline et de l'association piperacilline-tazobactam dans les infections médiées par des entérobactéries productrices de céphalosporinases de type AmpC**

Auteure : Sarah Janssens

Promoteur : Dr Julien De Greef

Co-promotrice : Pr Leïla Belkhir

Statisticienne : Pr Laure Elens

Présidente du jury : Pr Isabelle De Brauwer

Lecteurs : Dr Ahalieyah Anantharajah, Pr Hector Rodriguez-Villalobos,

Pr Jean-Cyr Yombi

Année académique 2020-2021

Master en médecine

## Remerciements

Un travail de fin d'études ne pourrait arriver à terme sans l'aide et les compétences de personnes qui nous conseillent et nous guident. C'est pourquoi je tiens à remercier, tout d'abord mon promoteur, le Docteur Julien De Greef et ma co-promotrice, le Professeur Leïla Belkhir. Ils m'ont permis de mener de bout en bout ce mémoire de recherche clinique. Je les remercie pour le temps consacré à ce travail, surtout en cette période de pandémie, leurs conseils constructifs tant sur le fond que sur la forme.

Je tiens également à remercier le Professeur Laure Elens pour la réalisation de la partie statistique de ce travail, partie indispensable à cette étude.

Je remercie également le Docteur Ludovic Gerard pour l'aide dans la recherche et la complémentation des données médicales manquantes de certains dossiers étudiés ainsi que le Professeur Hector Rodriguez-Villalobos qui m'a permis d'accéder à la banque de données du laboratoire des Cliniques universitaires Saint-Luc afin de créer la base de données de cette recherche clinique.

Enfin, je tiens à remercier mes proches, mes parents pour leur soutien affectif et moral, pour leurs encouragements, et mon frère pour son aide à la mise en page.

# Table des matières

<b>REMERCIEMENTS</b> .....	<b>1</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES</b> .....	<b>2</b>
<b>RÉSUMÉ ET ABSTRACT</b> .....	<b>4</b>
1) RÉSUMÉ.....	4
2) ABSTRACT.....	5
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>6</b>
<b>CONCEPTS THÉORIQUES</b> .....	<b>7</b>
1) GÉNÉRALITÉS .....	7
1.1) <i>Les entérobactéries</i> .....	7
1.2) <i>La résistance aux antibiotiques</i> .....	8
1.2.1) Définition.....	8
1.2.2) Résistance chromosomique versus plasmidique.....	8
1.2.3) Mécanismes de résistance .....	8
2) LES ENTÉROBACTÉRIES PRODUCTRICES DE CÉPHALOSPORINASES DE TYPE AMPC .....	10
2.1) <i>Classification des <math>\beta</math>-lactamases</i> .....	10
2.2) <i>Régulation et mutations</i> .....	10
2.3) <i>Potentiel de dérépression</i> .....	12
2.4) <i>Données génétiques</i> .....	13
2.5) <i>Données épidémiologiques</i> .....	14
2.6) <i>Relation antibiotique - AmpC</i> .....	16
2.7) <i>Différences avec les BLSE</i> .....	17
3) DÉTECTION DES ENTÉROBACTÉRIES PRODUCTRICES D'AMP C .....	17
4) ANTIBIOTIQUES D'INTÉRÊT .....	19
4.1) <i>La témocilline</i> .....	19
4.2) <i>L'association piperacilline-tazobactam</i> .....	20
<b>OBJECTIF DE L'ÉTUDE</b> .....	<b>22</b>
<b>MATÉRIEL ET MÉTHODES</b> .....	<b>23</b>
1) POPULATION DE BASE .....	23
2) CRITÈRES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION.....	23
3) DONNÉES COLLECTÉES ET CONSENTEMENT .....	23
4) <i>OUTCOMES</i> PRIMAIRES ET SECONDAIRES .....	24
5) MÉTHODES STATISTIQUES .....	25

<b>RÉSULTATS .....</b>	<b>26</b>
1) ETUDE DE LA COHORTE.....	26
1.1) <i>Sélection de la cohorte</i> .....	26
1.2) <i>Caractéristiques des patients</i> .....	27
1.3) <i>Caractéristiques des infections</i> .....	28
1.4) <i>Caractéristiques des antibiogrammes</i> .....	29
1.5) <i>Caractéristiques de la prise en charge</i> .....	30
2) <i>OUTCOMES PRIMAIRES, SECONDAIRES ET MORTALITÉ À 30 JOURS</i> .....	32
2.1) <i>Outcomes primaires</i> .....	32
2.2) <i>Outcomes secondaires</i> .....	33
2.3) <i>Mortalité à 30 jours</i> .....	34
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>35</b>
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>42</b>
<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS .....</b>	<b>43</b>
<b>ANNEXE.....</b>	<b>44</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>45</b>

## Résumé et abstract

### 1) Résumé

#### Introduction et objectif

Certaines entérobactéries peuvent produire des  $\beta$ -lactamases de type AmpC, une enzyme de résistance codée par des gènes portés sur leur chromosome ou sur un plasmide. Après exposition à certaines  $\beta$ -lactamines, la production de céphalosporinases de type AmpC peut devenir dérégulée. L'acquisition de cette mutation entraîne une résistance à de nombreux antibiotiques et peut conduire à des échecs cliniques et bactériologiques. L'émergence des carbapénèmes engendrant une menace pour la santé publique, il est impératif de trouver des alternatives valables aux carbapénèmes. Cette étude cherche ainsi à répondre à la question de l'intérêt de la témocilline et de l'association piperacilline-tazobactam comme traitement des infections à entérobactéries productrices de céphalosporinases de type AmpC.

#### Matériel et méthodes

L'étude a été réalisée de façon rétrospective. Elle est basée sur une cohorte issue de la population des Cliniques universitaires Saint-Luc et couvre la période du 01 janvier 2015 au 31 décembre 2018. Elle s'intéresse uniquement aux bactériémies à *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii* et *Hafnia alvei*. Les *outcomes* primaires sont : l'échec bactériologique et l'échec clinique (mortalité à 30 jours et nécessité de reprendre l'antibiothérapie à la fin de la prescription initiale). Les *outcomes* secondaires sont : la mortalité à 7 jours, la nécessité d'incrémenter l'antibiothérapie endéans les 7 jours, l'état fébrile et les récives.

#### Résultats

Aucune différence statistiquement significative concernant l'échec clinique, l'échec bactériologique, l'état fébrile ou les récives n'ont été mises en évidence au sein de cette étude. Aucune mortalité à 7 jours ou d'incrémentation de l'antibiothérapie n'ont été rapportées au sein de la cohorte.

#### Conclusion

Au vu de la taille réduite de son échantillonnage, cette étude n'a pu démontrer de façon statistiquement significative la place de la témocilline et de l'association piperacilline-tazobactam comme alternative aux carbapénèmes. Néanmoins, elle ne peut pas non plus conclure à leur inefficacité. Des études de plus large envergure seraient intéressantes pour étoffer la littérature où le

rôle de ces antibiotiques dans le traitement des infections à entérobactéries productrices de céphalosporinases de type AmpC est encore à définir clairement.

## 2) **Abstract**

### Introduction and objective

Some enterobacteria can produce AmpC  $\beta$ -lactamases, a resistance enzyme encoded by genes carried on their chromosome or on a plasmid. After exposure to certain  $\beta$ -lactams, production of AmpC cephalosporinases can become derepressed. The acquisition of this mutation results in resistance to many antibiotics and can lead to clinical and bacteriological failures. The emergence of carbapenemases is a threat to public health and it becomes imperative to find valid alternatives to carbapenems. This study aims to determine the value of temocillin and the combination of piperacillin and tazobactam in cases of infection with AmpC cephalosporinase-producing enterobacteria.

### Material and methods

The study was conducted retrospectively. Based on a cohort from the population of the Cliniques universitaires Saint-Luc, it covers the period from January 01, 2015 to December 31, 2018. It focuses only on *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii* and *Hafnia alvei* bacteremia. Primary outcomes are: bacteriological failure and clinical failure (30-day mortality and need to resume antibiotic therapy at the end of the initial prescription). Secondary outcomes are: mortality at 7 days, need to increment antibiotic therapy within 7 days, febrile state and relapse.

### Results

No statistically significant differences in clinical failure, bacteriological failure, febrile status or relapse were found in this study. No 7-day mortality or incremental antibiotic therapy was reported in the cohort.

### Conclusion

Due to the small sample size, this study could not provide statistically significant evidence for the use of temocillin and piperacillin/tazobactam as alternatives to carbapenems. Nevertheless, it can not conclude that they are ineffective either. Larger studies would be interesting to support the literature where the role of these antibiotics in the treatment of AmpC-producing bacteria infections has yet to be better defined.

## Introduction

En 1928, Alexandre Flemming découvre les propriétés antibactériennes du champignon microscopique, le *Penicillium notatum*, dont la structure chimique ne sera expliquée que dix ans plus tard, avec finalement, en 1941, les premières injections humaines de pénicilline (1).

C'est le début du développement des antibiotiques. Avec eux naît l'espoir d'une promesse d'une lutte efficace contre les maladies infectieuses. S'il s'agit sans nul doute de l'un des plus grands progrès médicaux du vingtième siècle, c'était cependant sans compter le phénomène de résistance aux antibiotiques qui, selon l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), pose aujourd'hui la plus grande menace pour la santé mondiale (2). L'OMS parle d'ailleurs d'une ère post-antibiotique où des infections courantes pourraient être à nouveau meurtrières (2,3). Selon les Centres pour le contrôle et la prévention des maladies (CDC), cette ère aurait d'ailleurs déjà commencée (3). Chaque année, rien qu'au sein de l'Union Européenne, 400 000 personnes sont infectées par des souches résistantes entraînant le décès d'environ 25 000 d'entre elles, avec un coût de plus de 1,5 milliard de dollars en dépense de santé et perte de productivité (2).

Cette crise de la résistance aux antimicrobiens est liée à trois facteurs majeurs : une population humaine largement connectée entre elle permettant une vaste dissémination des microbes, une mauvaise utilisation des antibiotiques (surconsommation, durée et posologie inadaptées...) induisant une pression de sélection et enfin, la capacité des microbes à s'adapter à l'environnement (3).

La résistance aux antibiotiques a donc un impact médical, social et économique. Pour ces raisons, il est impératif de se pencher sur l'utilisation de ceux-ci. Ce travail s'intéresse à un mécanisme particulier de résistance : les céphalosporinases de type AmpC. Il tente de répondre à la question de l'intérêt de la témocilline et de l'association piperacilline-tazobactam dans le traitement des infections à entérobactéries productrices de céphalosporinases de type AmpC. La base de données pour cette étude rétrospective est issue de la population des Cliniques universitaires Saint-Luc. Mais avant de discuter des résultats obtenus, certaines notions théoriques seront rappelées. De brèves généralités sur les entérobactéries et sur la résistance aux antibiotiques seront évoquées dans un premier temps. Le cas des entérobactéries productrices de céphalosporinases de type AmpC sera précisé ensuite. Les propriétés de ces dernières seront détaillées. Les principes de la détection de cette résistance seront également donnés. Enfin, nos deux antibiotiques d'intérêt, la témocilline et la combinaison piperacilline-tazobactam, seront évoqués. Cette base théorique établie, nous pourrions discuter des résultats de notre étude et de la littérature s'y rapportant.

## Concepts théoriques

### 1) Généralités

#### 1.1) Les entérobactéries

Les entérobactéries sont des bacilles Gram négatif (BGN). Abondantes dans les intestins de l'homme et des animaux, on les retrouve aussi dans le sol et dans l'eau (4–6). Elles comprennent au moins 50 genres et 210 espèces (6).

Leur haute capacité de prolifération et la présence de mécanismes de résistance aux antibiotiques expliquent qu'elles soient les bactéries les plus souvent impliquées en pathologie infectieuse humaine surtout en milieu hospitalier (4). On les retrouve dans de nombreuses infections urinaires, intraabdominales, dans les pneumonies surtout celles associées à l'utilisation d'un respirateur (5) mais également dans un grand nombre de septicémies (7).

Les entérobactéries peuvent être schématiquement subdivisées en deux groupes :

1/ Celles qui font partie de la flore commensale habituelle : *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Morganella* spp., *Providencia* spp., *Serratia* spp., *Citrobacter* spp., ... Pathogènes opportunistes, elles provoquent surtout des infections extra-intestinales, en premier lieu des infections urinaires. *Escherichia coli* est le pathogène associé à 80% des infections urinaires acquises en communauté et 50% de celles acquises en hôpital (4).

2/ Celles qui sont des pathogènes stricts : *Salmonella* spp., *Yersinia* spp., *Shigella* spp., ... et certaines souches d'*Escherichia coli* (4). Elles sont une cause importante de morbidité et de mortalité mondiales. La revue de Kang *et al.* publiée en 2018 présente certaines données épidémiologiques. Par exemple, *Salmonella enterica*, l'une des premières causes d'infection alimentaire, donne la salmonellose à raison de 93.8 millions de cas chaque année. *Salmonella typhi* provoque la fièvre typhoïde pour laquelle on répertorie 22 millions de cas par an. *Escherichia coli* est à l'origine de 550 millions de cas de maladies. Quant à *Shigella* spp., elle est associée à plus de 80 millions d'infections (6).

## **1.2) La résistance aux antibiotiques**

### **1.2.1) Définition**

La résistance d'une bactérie à un antibiotique est définie lorsque ce microorganisme est encore capable de se multiplier au-deçà de la concentration minimale inhibitrice (CMI) de la souche sauvage (8).

### **1.2.2) Résistance chromosomique versus plasmidique**

Les mécanismes de résistances peuvent être codés par des gènes portés soit sur les chromosomes soit sur des plasmides. Ces derniers sont des molécules d'ADN double-brins, le plus souvent circulaires. Situés en dehors des chromosomes, la réplication des plasmides peut être indépendante (9).

La résistance chromosomique est un caractère intrinsèque de l'espèce. Elle est transmise de façon verticale et peut être soumise à des mutations (10).

La résistance plasmidique peut être transmise de façon horizontale, c'est-à-dire d'une bactérie à l'autre au sein d'une même espèce ou entre espèces différentes, car les plasmides sont conjugatifs ou mobilisables. Ils peuvent évoluer par acquisitions ou pertes d'éléments génétiques transposables (9).

Que ce soit pour la résistance chromosomique ou pour la résistance plasmidique, elles ne sont pas provoquées par l'antibiotique. Mais celui-ci révèle la présence des résistances en détruisant les bactéries sensibles et en favorisant l'expansion des bactéries résistantes. Ce phénomène est appelé pression de sélection (11,12).

### **1.2.3) Mécanismes de résistance**

La résistance, soit innée, soit acquise, peut se développer selon différents mécanismes représentés à la figure 1 :

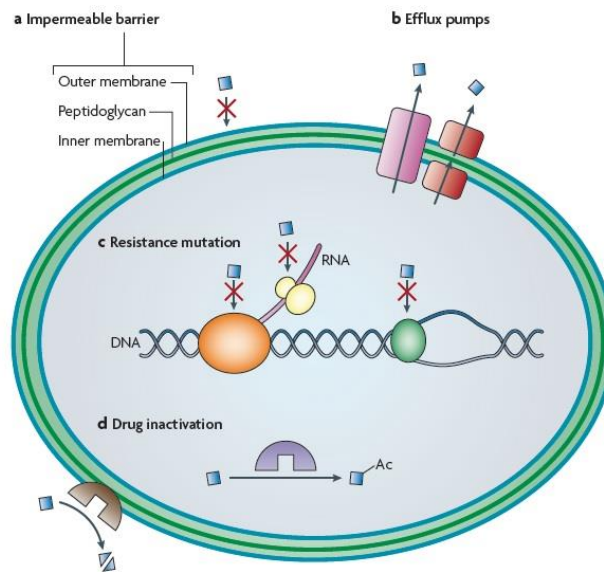


Figure 1 d'après Allen et al.(13): Mécanisme de résistance des bactéries gram-négatives : a) Membrane imperméable ou manque de site de liaison pour l'antibiotique b) Pompe d'efflux : en mauve -> excrétion directe de l'antibiotique hors de la cellule ; en rouge -> première excrétion au niveau du périplasma c) Modification de la protéine cible : exemples : en vert -> mutation de la gyrase ; orange -> mutation de l'ARN polymérase ; en jaune -> mutation du ribosome d) Inactivation de l'antibiotique (13).

[a-b] : Diminution de l'accumulation intracellulaire de l'antibiotique par augmentation de l'efflux (14) et/ou par diminution de la perméabilité membranaire (15). Cette dernière est exploitée par certaines *Enterobacter* spp. et *Serratia* spp. donnant ainsi une résistance à l'imipenem (16).

[c] : Altération du site de liaison (15). Souvent, il s'agit d'une diminution de l'affinité par modification des penicillin-binding proteins (PBP)(14,16). Ce mécanisme est retrouvé dans certains cas de résistance à la benzylpénicilline chez *Escherichia coli* et *Shigella* spp. (8).

[d] : Inactivation de l'antibiotique par des enzymes (15). Il s'agit du mécanisme majeur impliqué dans la résistance des entérobactéries, notamment celles productrices de  $\beta$ -lactamases dont font parties les céphalosporinases de type AmpC. Si à ce jour, pénicillines, céphalosporines et carbapénèmes, trois  $\beta$ -lactamines, restent les traitements de prédilection pour beaucoup d'infections, leur effet bactéricide est mis à mal par ces enzymes de résistance. En effet, des  $\beta$ -lactamases localisées au sein de l'espace périplasmique de bactéries dites résistantes permettent l'hydrolyse des noyaux  $\beta$ -lactames de ces antibiotiques et mènent ainsi à leur inefficacité (17).

[Non représenté dans la figure 1] : Développement de voies métaboliques alternatives. Ce phénomène est plutôt observé dans les résistances aux sulfamides et à la triméthoprime (15).

## **2) Les entérobactéries productrices de céphalosporinases de type AmpC**

### **2.1) Classification des $\beta$ -lactamases**

Les céphalosporinases de type AmpC figurent donc parmi les différentes enzymes de résistance appelées «  $\beta$ -lactamases », des enzymes capables d'hydrolyser le noyau  $\beta$ -lactame de certains antibiotiques et d'empêcher ainsi leur action bactéricide.

La classification de ces  $\beta$ -lactamases peut se faire selon la structure moléculaire en se basant sur la séquence d'acides aminés comme proposé par R.P Ambler en 1980 (8,18–20) ou bien selon le phénotype par rapport à leur implication clinique comme présenté par K. Bush en 1989 et étendu en 1995. Bien que la classification de Bush *et al.* reste plus subjective (17), elle permet une meilleure orientation thérapeutique car elle reflète mieux le spectre des enzymes (profil de substrat et d'inhibiteur) (8).

Sur base de la structure moléculaire, on distingue les classes A (enzymes : SHV, TEM, CTX-M, KPC), C (FOX, CMY, MOX) et D (OXA) possédant une structure homologue avec une sérine au sein du site actif mais présentant des mécanismes catalytiques différents (18), la classe B contenant les métalloenzymes (IMP, VIM, NDM-1) nécessitant un ion bivalent de zinc pour hydrolyser les cycles  $\beta$ -lactames (17).

Quant à la classification phénotypique souvent proche de la classification moléculaire, elle divise les  $\beta$ -lactamases en trois groupes principaux. Le premier groupe, correspondant à la classe C, comprend les  $\beta$ -lactamases qui ne sont pas inhibées par l'acide clavulanique ou le tazobactam (19). C'est au sein de ce groupe, que l'on retrouve les céphalosporinases de type AmpC (17,21). Le second groupe (classe A et D) renferme des  $\beta$ -lactamases inhibées par le clavulanate et le tazobactam. Parmi ses différents sous-groupes sont contenues des enzymes à large spectre, des  $\beta$ -lactamases à spectre étendu (BLSE) et des carbapénémases. Le troisième groupe contient les metallo- $\beta$ -lactamases (17). Enfin, certains décrivent un dernier groupe où sont classées des pénicillases inhabituelles non inhibées par l'acide clavulanique (20).

### **2.2) Régulation et mutations**

La production de céphalosporinases de type AmpC (AmpC) n'est normalement pas constitutive c'est-à-dire qu'elle est induite par la présence de  $\beta$ -lactamines et réprimée en l'absence de ce stimulus (7,21).

La figure suivante illustre les différents mécanismes d'expression des AmpC :

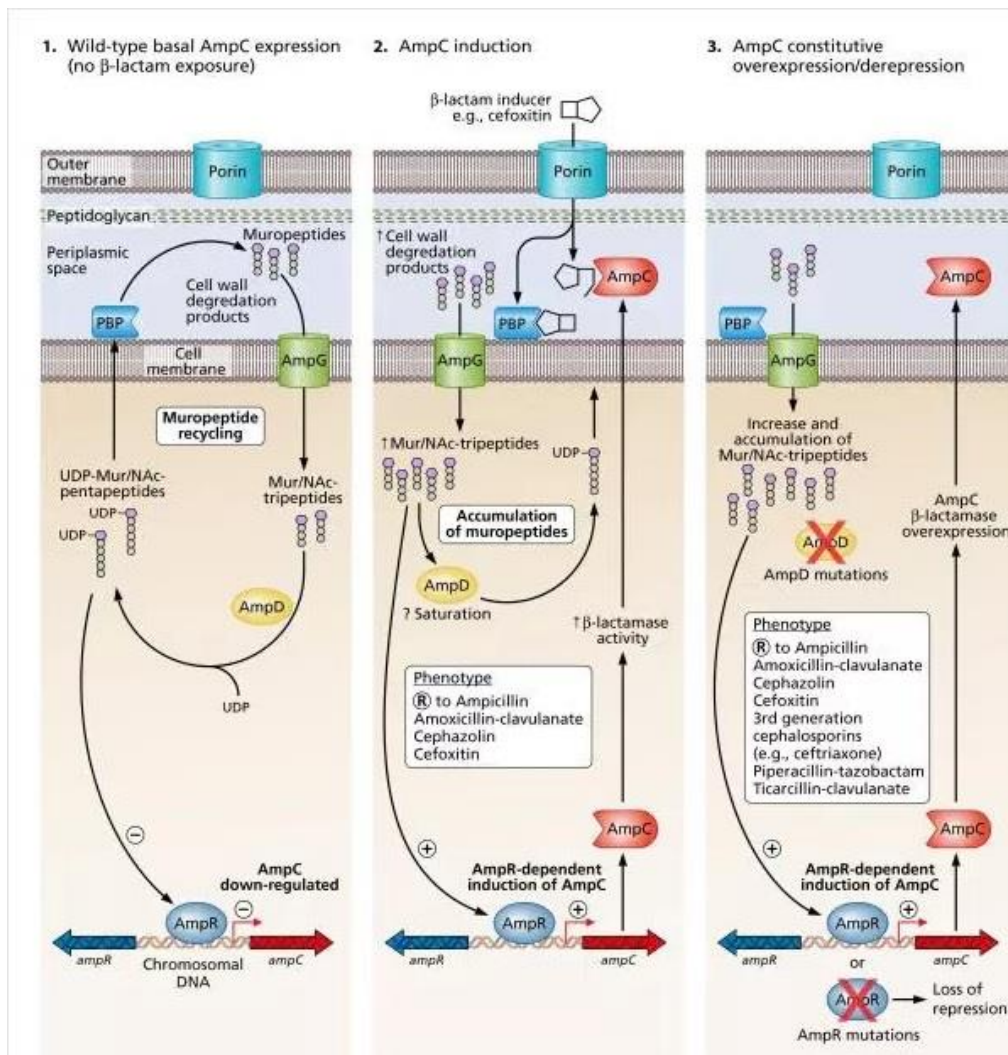


Figure 2 d'après Harris et al. (10) : Mécanisme d'expression de l'AmpC : 1) Mécanisme de répression de l'AmpC en l'absence de  $\beta$ -lactamines 2) Mécanisme d'induction des AmpC 3) Mécanisme de résistance en cas d'AmpC déréprimée (10).

Les antibiotiques  $\beta$ -lactames vont en fait interrompre la synthèse des peptidoglycanes nécessaires au maintien de la paroi bactérienne. Cela conduit à l'accumulation d'oligopeptides d'acide N-acetylglucosamine-1,6-anhydro-N-acétylmuramique (muropeptides, produits de dégradation des peptidoglycanes) qui s'accumulent au sein de l'espace périplasmique et pénètrent dans le cytoplasme via l'AmpG, une perméase. Ces tri-, tetra-, pentapeptides vont alors entrer en compétition avec un acide UDP-N-acétylmuramique (précurseur de la synthèse des peptidoglycanes) et induire un changement de conformation d'AmpR, une protéine régulatrice (par répression) de la transcription d'AmpC (7,21).

Il existe également une AmpD, une protéine cytosolique qui permet d'éviter la surexpression d'AmpC en clivant les peptides réduisant ainsi leur affinité pour l'AmpR (7,21).

La production d'AmpC peut devenir hyperproduite via des mutations du gène *ampC* qui comporte en fait trois gènes : *ampD*, *ampR* et *ampG* (7,8,11,12,21), classées par ordre décroissant de fréquence de mutation (22). Lorsque cette production d'AmpC devient hyperproduite, les AmpC sont dites dérèprimées (23,24).

La production de ce type d'enzyme est cependant variable selon les mutants. *Enterobacter* spp., *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii*, *Providencia* spp., et *Morganella morganii* forment le groupe 'ESCPM' possédant une haute capacité d'expression des AmpC (11). On observe toutefois une production dix fois plus élevée d'AmpC chez *Enterobacter* spp. et *Citrobacter freundii* qu'au niveau des souches de *Serratia marcescens*, *Providencia* spp. et *Morganella* spp. (8,11).

### **2.3) Potentiel de dérèpression**

Toutes les entérobactéries productrices d'AmpC chromosomiques inductibles n'ont pas la même susceptibilité à dérèprimer.

Récemment, Kohlmann *et al.* ont découragé l'utilisation d'oxymino-céphalosporines dans les infections à *Enterobacter cloacae*, *E. aerogenes* et *Citrobacter freundii*, voir même *Hafnia alvei*, car le risque de sélectionner ainsi les mutants serait élevé (taux de mutation  $3 \times 10^{-8}$ ). Pour *Serratia marcescens*, *S. liquefaciens*, *Providencia* spp. et *Morganella morganii* le risque serait plus faible avec des taux de mutation respectivement de  $2 \times 10^{-10}$ ,  $2 \times 10^{-9}$ ,  $6 \times 10^{-10}$ ,  $5 \times 10^{-11}$  (8).

À l'inverse des autres entérobactéries, *Escherichia coli* et *Shigella* spp. produisent de base un taux constitutif minimal d'AmpC qui sont non inductibles car elles ne possèdent pas le gène *ampR* mais un promoteur faible et des mécanismes d'atténuation de la transcription (11,12,25). La rareté de l'hyperproduction d'AmpC chez *E. coli* (2% des cas) provient du fait que deux mutations génétiques différentes doivent avoir lieu (8). Pour *Shigella* spp., il est nécessaire d'avoir une mutation conduisant à un promoteur plus efficace (8,25).

## 2.4) Données génétiques

Bien que la production d'AmpC chez *Escherichia coli* soit normalement trop faible pour avoir une importance clinique (11), c'est chez cette entérobactérie que l'on a rapporté la première enzyme de type AmpC déterminée sur chromosome (cAmpC) dont la séquence du gène a été décrite en 1981 (21).

Les entérobactéries dont les gènes codant pour une AmpC ont été déterminés au niveau chromosomique sont les suivantes : *Buttiauxella agrestis*, *Citrobacter braakii*, *C. freundii*, *C. murlinae*, *C. youngae*, *C. werkmanii*, *Edwardsiella tarda*, *Enterobacter aerogenes*, *E. asburiae*, *E. cancerogenus*, *E. cloacae*, *E. dissolvens*, *E. hormaechei*, *E. intermedius*, *Erwinia rhapontici*, *Escherichia albertii*, *E. coli*, *E. fergusonii*, *Hafnia alvei*, *Morganella morganii*, *Providencia stuartii*, *Serratia marcescens*, *Shigella boydii*, *S. dysenteriae*, *S. flexneri*, *S. sonnei*, *Yersinia enterocolitica*, *Y. mollaretii*, *Y. ruckeri* (21).

Quant aux AmpC portées par un plasmide (pAmpC), elles n'ont été découvertes que plus tard et sont décrites depuis 1989. Ces dernières ont été détectées chez des bactéries qui n'expriment normalement pas les AmpC (21). Les pAmpC ont des propriétés similaires à celles des cAmpC mais l'acquisition de ces  $\beta$ -lactamases a fourni à des bactéries souvent *ampC* déficientes des phénotypes de résistance supplémentaires (26).

La production de pAmpC a principalement été décrite chez *Klebsiella pneumoniae* mais aussi chez *K. oxytoca*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella* spp. et également chez *Escherichia coli* (24,27). Leur séquence codante est normalement différente de celle des chromosomes mais il arrive parfois que l'on observe un chevauchement comme c'est le cas pour CMY-1, CMY-2, CMY-3, BIL-1, FOX-1, LAT-1, MIR-1, MOX-1... Il s'agit en fait de gènes originaires des chromosomes de *Enterobacter* spp. et de *Citrobacter* spp. (8). CMY-2, la plus commune mondialement, est une cause importante de résistance des *Salmonella* non typhi (21).

Pour certaines entérobactéries (*Enterobacter sakazakii*, *Ewingella americana*, *Providencia rettgeri*, *Serratia* spp. et *Yersinia* spp.) bien qu'il n'y ait pas de base de données génétiques, certaines données enzymatiques ou concernant la CMI suggèrent la présence de céphalosporinases de type AmpC. A l'inverse, pour certaines bactéries un gène *ampC* a été identifié mais sans présence d'AmpC fonctionnelle (21).

## 2.5) Données épidémiologiques

A l'heure actuelle, une augmentation globale de 40% des BLSE et des AmpC est constatée (7). La prévalence d'AmpC reste cependant inférieure à celle des BLSE, tout du moins en Europe (28). En Italie, pays endémique de la résistance aux céphalosporines de troisième génération (C3G), une étude a montré un ratio de 12 pour 1 de BLSE par rapport aux pAmpC (24).

La figure suivante illustre la prévalence de certaines entérobactéries productrices d'AmpC en Europe (à gauche) et aux Etats-Unis (à droite) de 1997 à 2004. Il s'agit de données obtenues au cours du programme MYSTIC (Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection) :

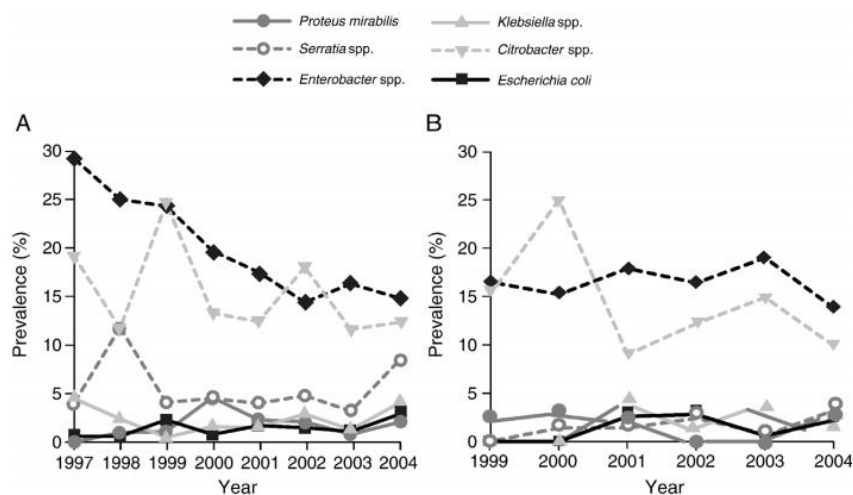


Fig. 2. Prevalence of AmpC-producing isolates over time in (A) Europe (1997–2004) and (B) United States (1999–2004).

Figure 4 d'après Goossens et al. (29) : Prévalence d'entérobactéries productrices d'AmpC en Europe (à gauche) de 1997 à 2004 et aux Etats-Unis (à droite) de 1999 à 2004 (29).

Sur ces graphes, nous pouvons observer en Europe une diminution de la prévalence des  $\beta$ -lactamases de type AmpC produites par *Enterobacter spp.* mais pas aux Etats-Unis où elle tend à rester constante. Par contre, une baisse de celles de *Citrobacter spp.* y est observée (29).

D'autres études, sur les deux mêmes continents, ont évalué que le taux d'*Enterobacter cloacae* et *Citrobacter freundii* produisant des AmpC déréprimées pouvait aller de 15 à 50%. Un taux plus faible est relaté pour *Morganella morganii* et *Serratia spp.* (8). *Enterobacter aerogenes* et *E. cloacae*

auraient parmi les entérobactéries productrices d'AmpC chromosomiques inductibles, le plus haut taux de mutant allant de 3% à 19% (30).

Les AmpC dérégulées pourraient être présentes à un taux global de  $10^{-7}$  à  $10^{-5}$  au sein de la population bactérienne et elles seraient principalement sectionnées suite à l'utilisation d'antibiotiques dits faibles inducteurs et labiles, dont nous reparlerons plus loin. L'expansion clonale des AmpC dérégulées pourrait être détectée dès les premières 24h d'antibiothérapie et jusqu'à 2 à 3 semaines (24). Chow *et al.* ont estimé que l'émergence des mutants apparaissait souvent après une médiane de 9 jours (IQR : 4-18 jours) de traitement par C3G en cas d'infection à *Enterobacter* spp. Similairement, Choi *et al.* ont rapporté pour *Enterobacter* spp. et *Citrobacter freundii* une médiane de 7 jours (IQR : 3-28) (24).

Concernant les pAmpC, une étude de 2009 menée dans 35 hôpitaux espagnols a montré une prévalence de 0,64% de bactéries productrices de pAmpC avec 78,3% de CMY (31). En 2011, à Amsterdam, la prévalence de portage de pAmpC en communauté a été évaluée à 1,3% dont une admission à l'hôpital dans l'année a été le seul facteur de risque identifié (32). En 2013, en Italie, la prévalence de pAmpC chez *E. coli*, *K. pneumoniae* et *P. mirabilis* était de 1,2% et la prévalence de *E. coli* productrice de pAmpC de 0,6% similaire au 0,4% trouvé dans une autre étude à Auckland (24). Cette présence de pAmpC n'est pas sans conséquence. Au nord de l'Italie, une souche de *Proteus mirabilis* ayant acquis une pAmpC (CMY-16) a eu une fulgurante expansion clonale. Sa prévalence est ainsi passée de 0,3% en 2004 à 4,6% en 2006 (24).

Souvent les résistances sont plus courantes lorsque l'utilisation d'antibiotiques est fréquente c'est-à-dire dans les unités de soins intensifs (USI) (29), les unités de grands brûlés, les départements d'hématologie (8). Au cours de leur étude, Pascual *et al.* ont d'ailleurs démontré que l'un des plus grands risques de résistance était la préexposition à des antibiotiques avec 64,4% de cas chez les patients ayant une souche productrice d'AmpC *versus* (vs) 35,5% dans le groupe contrôle (33).

Choi *et al.* ont établi, pour *Enterobacter* spp., *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii*, qu'1,9% de résistance apparaissaient au cours d'une antibiothérapie avec des taux de 5% en cas d'utilisation de céphalosporines à large spectre, de 0% pour le céfépime, de 2% pour les pénicillines à spectre étendu et enfin, de 0% en cas d'utilisation de carbapénèmes (34).

## 2.6) Relation antibiotique - AmpC

D'une part, il est schématiquement possible de diviser les capacités antimicrobiennes des antibiotiques en cas d'infection à bactéries productrices d'AmpC chromosomiques inductibles selon 4 groupes (23,24) :

1/ Le premier groupe correspond aux antibiotiques dit inducteurs d'AmpC et labiles (qui seront hydrolysés par les  $\beta$ -lactamases). Il inclut les aminopénicillines, la benzylpénicilline, l'isoxazolyl pénicilline, les céphamycines (céfoxitine, céfotétan (12)) (8,16,22,24).

2/ Le second groupe contient les antibiotiques inducteurs d'AmpC mais stables face aux  $\beta$ -lactamases. C'est au sein de ce groupe que l'on retrouve les carbapénèmes (24). Le taux d'hydrolyse de ces dernières est particulièrement bas ce qui justifie encore leur utilisation (8,12,16,21). Ce sont toutefois des plus grands inducteurs d'AmpC que les céphalosporines de troisième génération (C3G) et que la piperacilline (24,35). Malheureusement, certaines bactéries présentent aujourd'hui des mutations dans leurs porines qui les ont rendues plus résistantes (33,36). Deux types d'AmpC à spectre étendu (ESAC), la CMY-10 et l'AmpC BER, ont aussi réussi à augmenter leur activité catalytique contre l'imipénèm par modification d'un acide aminé de leur séquence (12).

3/ Le troisième groupe contient les antibiotiques labiles mais qui induisent peu. On y retrouve classiquement l'uréidopénicilline (piperacilline) (24), les C3G (céfotaxime, céftazidime, céftriaxone) (12,17,21), l'aztréonam (un monobactam) (12,21,24). Il est toutefois fortement déconseillé d'utiliser les C3Gs comme traitement en cas d'AmpC (35) même si elles apparaissent sensibles à l'antibiogramme (24). Seule dans les infections urinaires non compliquées, l'utilisation de C3Gs semble rester opérante car le site d'infection permet souvent d'atteindre facilement la CMI (11,35,37).

4/ Le quatrième groupe correspond aux antibiotiques qui induisent peu la production d'AmpC et qui sont stables face aux  $\beta$ -lactamases (24). On y retrouve le céfépime (8,16) et le céfpirome, deux céphalosporines de 4<sup>ème</sup> génération (8). Grâce à sa structure zwitterionique, le céfépime n'est en fait pas limité par l'impact des porines et peut ainsi pénétrer plus facilement l'espace périplasmique. Il est de ce fait plus stable face aux  $\beta$ -lactamases (7,38). On pourrait envisager de classer dans ce groupe la témocilline qui est considérée comme stable face aux AmpC et qui ne semble pas sélectionner les AmpC déréprimées (39). Néanmoins, cet antibiotique est peu connu et les données sont principalement extraites de modèles *in vitro*.

Quant aux inhibiteurs de  $\beta$ -lactamases (acide clavulanique, sulbactam, tazobactam), ils n'ont que peu d'effet sur les AmpC (19,21). Souvent, ils ne parviennent pas à potentialiser l'effet des pénicillines. Ils

sont d'ailleurs plutôt des inducteurs de la production d'AmpC en particulier l'acide clavulanique (21). Seule la combinaison pipéracilline-tazobactam semble rester opérante et induire une plus faible sélection d'AmpC dérégulées (8,11).

D'autre part, comme les AmpC portées sur chromosome, les AmpC portées sur un plasmide confèrent une résistance aux  $\beta$ -lactames à large spectre incluant la plupart des pénicillines, oxyimino- $\beta$ -céphalosporines, céphamycines et parfois aussi l'aztréonam (21,40). La sensibilité au céfépime, au céfpirome et aux carbapénèmes n'est pas affectée (21).

Il est également important de noter qu'il existe des variations inter-espèces. En effet, la production d'AmpC peut être combinée à d'autres mécanismes augmentant ainsi le spectre de résistance des bactéries. Par exemple, dans de rares cas, *Enterobacter cloacae* et *E. aerogenes* possèdent une mutation de leur porine modifiant leur perméabilité membranaire. Ils sont ainsi résistants à la témocilline, au céfépime, au céfpirome et aux carbapénèmes (8). De plus, les plasmides codant pour une AmpC sont souvent porteurs d'autres multiples résistances comme celles aux aminoglycosides, au chloramphénicol, aux quinolones, aux sulfonamides, aux tétracyclines et à la triméthoprimine (21).

## **2.7) Différences avec les BLSE**

BLSE et AmpC hydrolysent pénicillines, C1G, C2G, C3G et toutes les deux sont souvent sensibles au céfépime (7,41). Cependant, contrairement aux AmpC, les BLSE sont souvent résistantes à l'aztréonam (16) et sensibles aux céphamycines (7). Les BLSE sont également inhibées par l'acide clavulanique d'où son utilisation pour leur dépistage *in vitro* (17).

## **3) Détection des entérobactéries productrices d'AmpC**

Au sein de notre étude, la détection des AmpC est basée sur l'ensemble des critères suivants :

1/ Une non sensibilité phénotypique à la cefoxitine, déterminée par une CMI > 8mg/L (diamètre < 19mm) et une non sensibilité phénotypique aux C3G, évaluée selon les breakpoints actuels. Il s'agit d'un test de détection utilisant des disques simples de diffusion ou une méthode de dilution sur gélose (28).

2/ Une positivité au test de détection phénotypique des céphalosporinases basé sur l'usage de disques combinés à la cloxacilline, un inhibiteur des AmpC qui influence donc la CMI ainsi que le diamètre de la zone d'inhibition. L'acide boronique peut également être utilisé mais celui-ci inhibe certaines carbapénèmes et peut ainsi donner de faux positifs (28). Ce test de confirmation est dit positif si la différence de diamètre de la zone d'inhibition entre un disque de cloxacilline combinée à une céphamycine et un disque de céphamycine seule est supérieure à 4mm (42).

3/ L'exclusion de la présence d'une BLSE par l'usage de tests phénotypiques et par l'usage de tests moléculaires. Les tests phénotypiques sont réalisés selon deux méthodes. La première est la méthode double disque avec trois substrats (cefotaxime, ceftazidime, céfépime) placés à 30mm d'un disque d'amoxicilline-acide clavulanique. Si une zone d'inhibition en aspect de « bouchon de champagne » se forme grâce à une synergie entre les deux antibiotiques, le test est considéré comme positif (43). La seconde est la méthode de disques combinés avec ces trois mêmes substrats comparant ces céphalosporines respectivement avec et sans acide clavulanique. Le test est considéré comme positif si la zone d'inhibition est supérieure de 5mm pour le disque avec l'acide clavulanique par rapport au disque de céphalosporine seule (43). Les tests moléculaires se font par PCR multiplex pour la détection des gènes codant pour SHV, TEM et CTX-M.

La figure ci-dessous illustre la méthode double disque et de disques combinés :

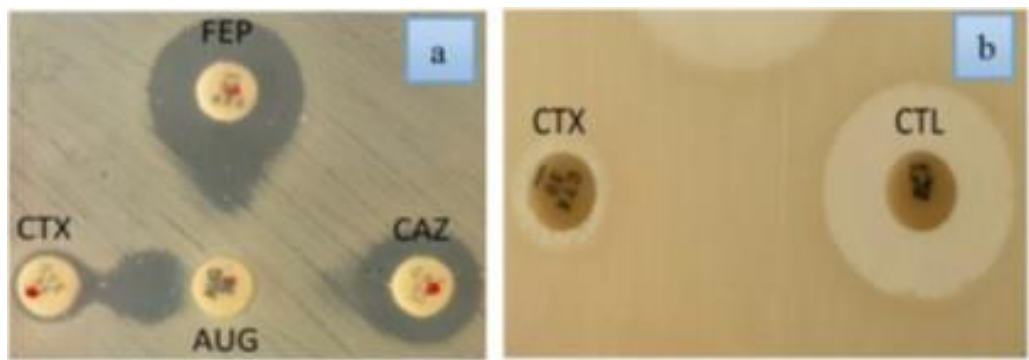


Figure 3 d'après Pereckaite et al. (43) : Confirmation de test phénotypique pour BLSE : a) méthode double disque avec zone d'inhibition en bouchon de champagne b) méthode de disque combiné, à gauche sans acide clavulanique, à droite combiné au clavulanate (43).

Si les tests phénotypiques permettent de détecter une AmpC, ils ne permettent toutefois pas de déterminer s'il s'agit d'une cAmpC ou d'une pAmpC. La présence d'une AmpC acquise peut être confirmée par l'utilisation de PCR ou de DNA microarray (28).

#### **4) Antibiotiques d'intérêt**

A l'heure actuelle, en cas d'AmpC, le traitement de 1<sup>er</sup> choix reste les carbapénèmes.

Malheureusement, comme pour les céphalosporines, on observe de plus en plus l'apparition d'entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC), l'un des plus grands facteurs prédictifs étant l'utilisation précoce de carbapénèmes (5,9 fois plus de risque (7)). Les infections à bactéries résistantes aux carbapénèmes sont souvent qualifiées du terme « super infection ». Ces antibiotiques sont en effet souvent utilisés comme traitement de dernier ressort (44). Des stratégies d'épargne sont donc à envisager. Le céfépime est pour le moment la stratégie de traitement non-carbapénèmes la plus étudiée (7,36).

##### **4.1) La témocilline**

Produite et développée en Angleterre dans les années 80 (45), la témocilline, commercialisée sous l'appellation Negaban<sup>®</sup> en Belgique, est un dérivé de la ticarcilline, une carboxypénicilline, sur laquelle a été ajouté un motif 6- $\alpha$ -methoxy (46).

Son spectre d'action s'étend presque uniquement aux entérobactéries et n'inclut pas les Gram positifs, les anaérobies, *Acinetobacter* spp. et le *Pseudomonas aeruginosa*. Celui-ci a fait de la témocilline un antibiotique peu utilisé mais suscitant, aujourd'hui, un intérêt nouveau suite à sa stabilité face aux AmpC déréprimées et aux BLSE (39,46,47). L'effet bactéricide de cette  $\beta$ -lactamine semble, toutefois, plus lent contre les entérobactéries dont le chromosome code pour une résistance à céphalosporinases de type AmpC (46).

Les indications de la témocilline sont les septicémies, les infections du tractus urinaires compliquées et les infections des voies respiratoires inférieures où une bactérie Gram négatif est suspectée et/ou confirmée (39,46).

La stabilité de la témocilline provient de son motif 6- $\alpha$ -methoxy qui permet de bloquer l'entrée des molécules d'eau au sein du site actif de la  $\beta$ -lactamase empêchant alors l'activation de la sérine et par conséquent de l'hydrolyse du noyau  $\beta$ -lactame. Elle est ainsi résistante à presque toutes les  $\beta$ -lactamases dont celles à spectre étendu (TEM, SHV, CTX-M) et aux AmpC (39,46). Cependant, son efficacité face à certaines enzymes telles que OXA (46,47) et KPC (39) est encore à déterminer. Face aux métallo- $\beta$ -lactamases (ex : NDM-1 (47)), la témocilline n'est pas fonctionnelle. Néanmoins, on remarque une certaine stabilité pour les métallo-enzymes dont la résistance a été acquise (35).

*In vitro*, on observe très peu de mutation, les premières résistances à l'antibiotique apparaissent après 6 à 8 cultures (46).

Selon une étude menée en Angleterre par Balakrishnan *et al.*, pour 92 patients traités à la témocilline, on observe un clinical cure rate (CCR) de 91% et un microbiological cure rate (MCR) de 92% pour les patients avec un dosage de 4gr/jour versus un CCR de 73% et un MCR de 63% pour un dosage inférieur. Cette différence est encore plus significative lorsqu'on fait face à des BLSE ou à des AmpC déréprimées où le CCR et le MCR monte jusque 97% à 4gr/jour contre un CCR de 67% et MCR de 50% pour un dosage moindre (47).

#### **4.2) L'association piperacilline-tazobactam**

L'association piperacilline-tazobactam est la combinaison respective d'une  $\beta$ -lactamine avec un inhibiteur de  $\beta$ -lactamases (BLBLI). La piperacilline-tazobactam est actif contre les Gram positifs et négatifs ainsi que contre les bactéries anaérobies (48).

La piperacilline est une ureidopénicilline dérivée de la D- $\alpha$ -aminobenzyl-penicilline (ampicilline) par ajout d'un groupement hétérocycle hydrophile. Celui-ci majore l'affinité de l'antibiotique pour une PBP, augmentant ainsi son spectre d'activité (48). La piperacilline est considérée comme labile face aux  $\beta$ -lactamases mais faible inductrice de la production d'AmpC (11). Quant au tazobactam, seul, il manque d'activité antimicrobienne, mais il permet d'étendre le spectre d'activité de la piperacilline par son effet inhibiteur des  $\beta$ -lactamases (48). Contrairement à l'acide clavulanique, il n'est qu'un faible inducteur d'AmpC (11).

L'activité de cette combinaison semble variable selon le pathogène. En effet, elle aurait, par exemple, une activité moindre contre les AmpC déréprimées de *Enterobacter cloacae* et de *Pseudomonas aeruginosa* par rapport à celles de *Citrobacter freundii* et *Morganella morganii* (11).

Une étude européenne sur la sensibilité à l'association piperacilline-tazobactam, de 2004 à 2006, a montré qu'elle allait de 59% (en Italie) à 82,9% (en Espagne) pour les *Enterobacter* spp. Une étude menée en Australie n'a montré qu'un taux de 3% de résistance pour les infections acquises en communauté et de 8% pour les nosocomiales. Le taux de résistance à l'association piperacilline-tazobactam serait plus élevé en Amérique du Nord bien qu'une étude canadienne à partir d'isolat urinaire ait montré une grande sensibilité à cette combinaison BLBLI (11).

La place de la piperacilline-tazobactam dans les infections à AmpC est controversée. Il semblerait que beaucoup de laboratoires ne renseigneraient d'ailleurs pas la sensibilité de cette combinaison BLBLI

par peur de l'échec clinique ainsi que de l'apparition de souches résistantes (10). Cette pratique n'est toutefois pas soutenue par l'EUCAST (11). Cette crainte est principalement basée sur les données émergentes d'études sur les C3G (10). D'autant plus que la littérature mentionne l'émergence de souches résistantes sous traitement par piperacilline-tazobactam, telle que l'étude de Schwaber *et al.* (49) ou encore le case report de Moraz *et al.* (50). Une étude de 2008 sur les sepsis à *Enterobacter* spp. a néanmoins montré que l'utilisation précoce de cette combinaison BLBLI était associée à une baisse de la mortalité à 30 jours (51).

Au quotidien, on observe que l'association piperacilline-tazobactam est plus souvent prescrite en cas d'infection moins sévère, où le foyer d'infection est peu complexe et chez des patients avec moins de comorbidités (35).

## **Objectif de l'étude**

Cette étude a pour objectif de déterminer s'il existe une alternative efficace aux carbapénèmes dans le traitement des infections médiées par des entérobactéries productrices de céphalosporinases de type AmpC. Plus précisément, elle tente de répondre à la question de l'intérêt de la témocilline ou de l'association piperacilline-tazobactam comme alternative au méropénem.

Bien qu'ils ne soient pas notre sujet principal, les traitements par quinolones ont été inclus dans les données et les mesures statistiques. Leur intérêt sera également considéré dans la discussion. En effet, la décision d'inclure ces traitements a été prise dans un second temps au vu de sa grande présence au niveau des traitements relais et de la taille réduite de notre échantillonnage.

La littérature actuelle ne présentant encore que peu d'étude sur la témocilline, la place de l'association piperacilline-tazobactam étant mal définie et l'usage intempestif des carbapénèmes devant être évité, l'étude se promettait intéressante.

## Matériel et méthodes

### **1) Population de base**

Ce mémoire de recherche clinique est une étude de cohorte rétrospective réalisée au sein de la population des Cliniques universitaires Saint-Luc, couvrant la période du 01 janvier 2015 au 31 décembre 2018. La base de patients a été extraite d'une base de donnée du laboratoire de microbiologie et concerne des patients ayant présenté une bactériémie à l'une des quatre souches retenues et productrices d'AmpC. La détection des AmpC répond aux critères de screening vus à la section « concepts théoriques », point 3 : détection des AmpC.

### **2) Critères d'inclusion et d'exclusion**

Pour être inclus au sein de l'étude, les patients devaient avoir présenté une bactériémie à AmpC pour l'une des quatre souches retenues, c'est-à-dire à *Enterobacter aerogenes*, *E. cloacae*, *Citrobacter freundii* ou *Hafnia alvei*. Ils devaient également avoir reçu comme première antibiothérapie active *in vitro* l'un des antibiotiques étudiés, c'est-à-dire, soit du méropénem, soit de la témocilline, soit l'association piperacilline-tazobactam ou bien de la ciprofloxacine. Ils étaient éligibles si l'un de ces antibiotiques avait été administré dans les 5 jours de la mise en évidence de la bactériémie à AmpC et pour un minimum de 72h.

Les patients atteints d'une infection polymicrobienne, ayant présenté une autre infection dans les 7 jours après la mise en évidence initiale du germe, présentant une BLSE en plus d'une AmpC ou ceux de moins de 18 ans ont été exclus.

### **3) Données collectées et consentement**

Les dossiers médicaux des patients inclus ont été analysés pour en extraire les données suivantes :

- Données relatives aux patients : la date de naissance, l'âge du patient au moment du prélèvement sanguin, le sexe, le service d'hospitalisation, la date d'hospitalisation, le statut immunitaire du patient (considéré comme immunodéprimé ou non), la nature de l'immunosuppression, les antécédents médicaux, la date éventuelle de décès.

- Données relatives à la bactériémie : la souche identifiée, le foyer initial de la bactériémie, la date du premier et du dernier prélèvement positif, la date du premier prélèvement négatif, l'antibiogramme.
- Données relatives au traitement : l'antibiothérapie administrée, la présence d'un relais, la durée du traitement, le contrôle ou non de la source de l'infection, la nécessité d'incrémenter l'antibiothérapie endéans les 7 jours ou de reprendre le traitement après la fin de la prescription initiale.
- Données relatives à l'évolution du patient : l'état fébrile, l'éventuel passage par les soins intensifs, la présence d'un choc septique, la nécessité d'une ventilation mécanique endéans les 24h premières heures ou de l'usage de vasopresseurs, la survie à 7 et 30 jours, la présence éventuelle d'une récurrence à 1 an.

L'accord du comité d'éthique des Cliniques universitaires Saint-Luc a été obtenu pour la réalisation de ce travail. De par la nature rétrospective de l'étude, aucun consentement n'a été demandé aux patients.

#### **4) Outcomes primaires et secondaires**

Les *outcomes* primaires sont établis comme la mortalité à 30 jours, la nécessité de reprendre l'antibiothérapie après la fin de la prescription initiale, tous deux définis comme l'échec clinique et la persistance éventuelle d'une bactériémie à plus de 72h de l'initiation du traitement, considérée comme l'échec bactériologique.

Les *outcomes* secondaires comportent la mortalité à 7 jours toutes causes confondues, le besoin d'élargir l'antibiothérapie endéans les 7 jours de l'initiation du traitement établi comme l'échec thérapeutique, la durée de l'état fébrile défini par une température égale ou supérieure à 38°C et les récurrences à 1 an consistant en la présence du même germe au niveau du foyer initial.

## 5) Méthodes statistiques

Pour les différents tableaux, des tests non-paramétriques ont été utilisés pour les comparaisons :

- pour les variables continues, les tests de Wilcoxon et Kruskal Wallis.
- pour les variables catégorielles, le test exact de Fisher, valable pour les petits nombres.

Le seuil de significativité a été fixé à 0,05 ( $p\text{-value} \leq 0,05$ ).

La p-value de « tous » correspond à la p-value de tous les groupes d'antibiotiques étudiés séparément, tandis que la p-value de « méropénem vs tous » correspond à la p-value du groupe traité par méropénem vs le groupe incluant les traitements par piperacilline-tazobactam, témocilline et ciprofloxacine.

Il s'agit d'analyses univariées réalisées par le Professeur Laure Elens, professeur de biostatistiques à l'Université catholique de Louvain, avec le logiciel de statistiques JMP Pro. La nature réduite de notre échantillonnage ne nous a malheureusement pas permis de réaliser d'analyse multivariée. Les données collectées ont été anonymisées pour la réalisation des tests statistiques.

## Résultats

### 1) Etude de la cohorte

#### 1.1) Sélection de la cohorte

1179 hémocultures répertoriées comme positives pour la présence d'une AmpC ont été extraites de la banque de données du laboratoire des Cliniques universitaires Saint-Luc. Parmi elles, 1084 n'ont pas été retenues car ne présentant pas une infection à l'une des 4 souches retenues pour cette étude.

Parmi les 95 prélèvements sanguins positifs pour une bactériémie à *Enterobacter aerogenes* (14/95 ; 14,74%), *Enterobacter cloacae* (53/95 ; 55,79%), *Citrobacter freundii* (26/95 ; 27,37%), ou *Hafnia alvei* (2/95 ; 2,1%), seules 39 hémocultures ont finalement pu être incluses.

Parmi les 56 exclus, 36 correspondaient à des infections polymicrobiennes (36/95 ; 37,9%), 2 patients ont présenté une autre infection dans les 7 jours de la mise en évidence initiale du germe (2/95 ; 2,1%), 7 souches étaient coproductrices d'une BLSE en plus de l'AmpC (7/95 ; 7,4%), 2 patients n'ont pas reçu l'un des antibiotiques étudiés (1 patient n'a pas été traité, l'autre avait reçu comme thérapie finale de la ceftriaxone) (2/95 ; 2,1%), 2 étaient mineurs d'âge (2/95 ; 2,1%) et 7 dossiers incomplets ne nous permettaient pas de déterminer l'antibiothérapie administrée et/ou ne nous fournissaient pas d'information concernant la durée du traitement (7/95 ; 7,4%).

Les 39 hémocultures incluses correspondent à 38 patients, un patient présentant deux épisodes distants de bactériémies à *Enterobacter cloacae*, traitées différemment et étudiées séparément.

## 1.2) Caractéristiques des patients

Items	Total (n=39)	Meropenem (n=11)	Piperacilline- tazobactam (n=17)	Temocilline (n=6)	Ciprofloxacine (n=5)	p-value de tous	p-value meropenem vs tous
<b>Sexe, n (%)</b>							
Homme	26 (66.7)	7 (63.6)	11 (64.7)	4 (66.7)	4 (80.0)	1.0	1.0
Femme	13 (33.3)	4 (36.4)	6 (35.3)	2 (33.3)	1 (20.0)		
<b>Âge, années</b>							
Médiane [IQR]	61 [46-71]	51 [39-61]	58 [46-73.5]	71.5 [56.5-78.75]	67 [62.5-77]	0.15	0.09
<b>Age-adjusted CCI</b>							
Médiane [IQR]	4 [2-6]	2 [1-4]	4 [2-6.5]	4 [2.75-8.25]	6 [3.5-7.5]	0.15	0.03
<b>Immunodéficience, n (%)</b>							
Non	26 (66.7)	6 (54.5)	13 (76.5)	4 (66.7)	3 (60.0)	0.64	0.45
Oui	13 (33.3)	5 (45.5)	4 (23.5)	2 (33.3)	2 (40.0)		
<b>Hospitalisation, jours</b>							
Médiane [IQR]	18 [11-28]	18 [9-26]	16 [10.5-28.5]	30.5 [19.25-63]	24 [10-25.5]	0.17	0.43
<b>Admission USI, n (%)</b>							
Oui	5 (12.8)	0 (0.0)	3 (17.6)	1 (16.7)	1 (20.0)	0.36	0.45
Non	28 (71.8)	9 (81.8)	13 (76.5)	3 (50.0)	3 (60.0)		
Déjà aux USI	6 (15.4)	2 (18.2)	1 (5.9)	2 (33.3)	1 (20.0)		

**Table 1 : Antibiotiques en fonction des caractéristiques des patients.**  
(IQR= interquantile range, CCI= Charlson comorbidity index, USI= unité de soins intensifs)

L'*age-adjusted Charlson comorbidity index (age-adjusted CCI)* est un index de comorbidité estimant la survie à 10 ans. Il est calculé à partir de 19 comorbidités pour lesquelles sont assignées 1, 2, 3 ou 6 points (tableau en annexe 1). Le risque relatif de mortalité à un an est de 2,3 (IC95% : 1,9-2,8) pour chaque point supplémentaire. Ce modèle a été validé par plusieurs études comme un prédicteur significatif de la mortalité ( $p < 0,0001$ ) et pour un large panel d'*outcomes* cliniques (52). Au sein de notre étude, la médiane de l'*age-adjusted CCI* était de 4 (IQR : 2-6) et diffère significativement du groupe méropénem vs du groupe incluant la témocilline, l'association piperacilline-tazobactam et la ciprofloxacine ( $p$ -value = 0,03).

En ce qui concerne le statut immunitaire, 13 patients sont considérés comme immunodéprimé (13/39 ; 33,3%) selon notre définition établie préalablement à l'étude. La plupart l'étaient d'une greffe d'organe solide (6/13 ; 46,2%) suivi par ceux sous chimiothérapie, pour laquelle la dernière cure devait avoir eu lieu endéans les 90 jours du début de l'infection (3/13 ; 23,1%). Un patient avait eu en plus de sa chimiothérapie une greffe de cellules souches (1/13 ; 7,7%). Aucun patient n'avait été seulement transplanté de cellules souches hématopoïétiques endéans les 12 mois. 2 patients suivaient une corticothérapie de plus de 5mg/j (2/13 ; 15,4%), aucun patient ne prenait d'autres

immunosuppresseurs (pour un minimum de 14 jours au cours des 30 derniers jours) en dehors des patients greffés. Le dernier souffrait d'HIV (1/13 ; 7,7%). Aucun patient n'était atteint d'une immunodéficience congénitale. Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence pour le statut immunitaire du patient en fonction des différents groupes d'antibiotiques.

Parmi l'ensemble des patients, 6 se trouvaient déjà aux soins intensifs (6/39 ; 15,4%) et 5 ont dû y séjourner par la suite (5/39 ; 12,8%). Il n'y avait pas de groupe de traitement corrélé de façon statistiquement significative au passage par l'unité de soins intensifs. Trois patients ont développé un choc septique (3/39 ; 7,7%). Sur ces 3 patients, 2 patients étaient déjà aux USI et ont bénéficié de vasopresseurs ou d'une ventilation mécanique (2/39 ; 5,1%). Le troisième patient, hospitalisé en premier lieu en néphrologie, y a été transféré et y est finalement décédé des suites de son infection au départ d'un cathéter de dialyse.

### 1.3) Caractéristiques des infections

Items	Total (n=39)	Meropenem (n=11)	Piperacilline-tazobactam (n=17)	Temocilline (n=6)	Ciprofloxacine (n=5)	p-value de tous	p-value meropenem vs tous
<b>Souche, n (%)</b>							
<i>C. freundii</i>	6 (15.4)	2 (18.2)	2 (11.8)	2 (33.3)	0 (0.0)	0.68	0.41
<i>E. aerogenes</i>	9 (23.1)	4 (36.4)	3 (17.7)	1 (16.7)	1 (20.0)		
<i>E. cloacae</i>	24 (61.5)	5 (45.45)	12 (70.6)	3 (50.0)	4 (80.0)		
<b>Foyer infectieux, n (%)</b>							
Cathéter	5 (12.8)	3 (27.3)	2 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	NA	NA
Indéterminé	4 (10.3)	2 (18.2)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (20.0)		
Urinaire	11 (28.2)	2 (18.2)	4 (23.53)	4 (66.7)	1 (20.0)		
Abdominale	11 (28.2)	2 (18.2)	5 (29.4)	1 (16.7)	3 (60.0)		
Poumons	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)		
Tissus mous	3 (7.7)	1 (9.1)	2 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)		
Médiastinite	2 (5.1)	1 (9.1)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)		
SNC	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)		
Orthopédie	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)		

**Table 2 : Antibiotiques en fonction des caractéristiques des infections.  
(NA= not applicable)**

Aucune infection à *Hafnia alvei* n'a pu être incluse dans cette étude. Il n'existe pas de différence statistiquement significative quant à la proportion des différentes bactéries au sein des différents groupes de traitement.

Par foyers indéterminés nous considérons les bactériémies pour lesquelles aucun foyer n'avait pu être identifié par les cliniciens (4/39 ; 10,3%). L'infection du système nerveux central était liée à une brèche post-opératoire de la sphère ORL (1/39 ; 2,6%). Au vu de la grande diversité des foyers infectieux, il n'était pas possible de déterminer statistiquement si le foyer initial avait influencé le choix de l'antibiotique. De par le choix de la nature de notre étude, toutes ces infections étaient accompagnées d'une bactériémie.

#### 1.4) Caractéristiques des antibiogrammes

Items	Meropenem	Piperacilline-tazobactam	Temocilline	Ciprofloxacine
<b>Statut, n (%)</b>				
Sensible	39 (100)	29 (74.4)	27 (69.2)	35 (89.7)
Intermédiaire	0 (0.0)	3 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Résistant	0 (0.0)	7 (17.9)	0 (0.0)	4 (10.3)
Non testée	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (30.8)	0 (0.0)

*Table 3 : Statut à l'antibiogramme de toutes les hémocultures selon les antibiotiques*

Toutes les hémocultures incluses montraient à l'antibiogramme une sensibilité au méropénem et 11 patients avaient reçu cet antibiotique (11/39 ; 28,2%).

Seules 27 hémocultures avaient été testées pour la témocilline (27/39 ; 69,2%), toutes y étaient sensibles mais seuls 6 patients ont bénéficié de ce traitement (6/27 ; 22,2%).

Tous les prélèvements sanguins avaient également été testés pour l'association piperacilline-tazobactam dont 10 hémocultures n'étaient pas sensibles à cet antibiotique (10/39 ; 25,6%). Parmi les souches sensibles à cette combinaison, 17 patients avaient été traités avec cet antibiotique (17/29 ; 58,6%).

Enfin, la sensibilité à la ciprofloxacine avait été déterminée pour tous nos patients et 4 antibiogrammes avaient montré une résistance à cet antibiotique (4/39 ; 10,3%). Parmi les sensibles, 5 patients avaient reçu ce traitement (5/35 ; 14,3%) dont un avait finalement vu sa ciprofloxacine shiftée pour de la témocilline au bout de 4 jours de traitement dans le cadre d'une infection urinaire post-cystectomie et intervention de Bricker.

## 1.5) Caractéristiques de la prise en charge

Items	Total (n=39)	Meropenem (n=11)	Piperacilline- tazobactam (n=17)	Temocilline (n=6)	Ciprofloxacine (n=5)	p-value de tous	p-value meropenem vs tous
<b>Durée totale du Tx, jours</b>							
Médiane [IQR]	13.5 [9-17.5]	15 [9-20]	12 [10.5-20.5]	14 [9.5-15.5]	8 [4.5-58.5]	0.59	0.53
<b>Relais, n (%)</b>							
Oui	21 (53.8)	7 (63.6)	11 (64.7)	2 (33.3)	1 (20.0)	0.26	0.50
Non	18 (46.2)	4 (36.4)	6 (35.3)	4 (66.7)	4 (80.0)		
<b>Contrôle source, n (%)</b>							
Oui	17 (43.6)	4 (36.4)	7 (41.2)	2 (33.3)	4 (80.0)	0.42	0.72
Non	22 (56.4)	7 (63.6)	10 (58.8)	4 (66.7)	1 (2.0)		

**Table 4 : Antibiotiques en fonction de la prise en charge.  
(Tx= traitement, IQR= interquantile range)**

La durée médiane du traitement était de 13,5 jours (IQR: 9-17,5) et ne diffère pas significativement en fonction de l'antibiotique reçu. Quelques patients se détachent fortement de cette médiane. Un patient avait eu, en effet, un total de 104 jours de traitement par ciprofloxacine combinée à du Flagyl® pour une angiocholite compliquée d'abcès hépatiques. Il est d'ailleurs le seul patient à s'être vu prescrire une bithérapie comme traitement global. Un autre patient avait suivi une antibiothérapie de 99 jours, 14 jours de traitement empirique par l'association piperacilline-tazobactam suivi d'un long relais de ciprofloxacine combinée à de la rifampicine, dans le cadre d'une déhiscence de plaie au niveau du creux poplité des suites d'une chirurgie orthopédique. Enfin, un patient greffé rénal avait été mis sous Bactrim® au long cours après un traitement par témocilline dans le cadre d'une infection urinaire.

17 patients ont bénéficié d'un contrôle de la source de leur infection (17/39 ; 43,6%), c'est-à-dire d'un retrait du matériel infecté (retrait de cathéter, de port-à-cath, de prothèse) ou d'une extraction de la cause primaire (extraction lithiasique, mise en place de sonde, drainage de collection). Tous les cathéters infectés (5/39 ; 12,8%) ont été retirés et correspondaient à presque un tiers des contrôles de la source (5/17 ; 29,4%), suivi par l'extraction des lithiases biliaires pour les angiocholites (4/17 ; 23,5%). Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre la proportion des contrôles de la source et les différents traitements antibiotiques prescrits.

Sur les 39 patients, 21 ont bénéficié d'un traitement relais (21/39 ; 53,8%). A nouveau, nous constatons qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative pour la présence d'un relais en fonction des antibiotiques étudiés. Presque tous les traitements relais résultaient d'un changement d'antibiothérapie, ceci dans le but de diminuer le spectre antimicrobien et/ou de permettre le

passage d'un traitement intraveineux (iv) à un traitement *per os* (po). Seul un patient avait reçu un traitement par ciprofloxacine en iv avec un relais identique po dans le cadre d'une angiocholite. La plupart des traitements relais était de la ciprofloxacine en monothérapie (15/21 ; 71,4%). 3 autres patients l'avaient eu en bithérapie (3/21 ; 14,3%). Les 3 derniers avaient eu soit de la levofloxacine (1/21 ; 4,8%) soit du cotrimoxazole (2/21 ; 9,5%).

Items	Total (n=39)	Relais (n=21)	Pas de relais (n=18)	p-value
<b>Age-adjusted CCI</b>				
Médiane [IQR]	4 [2-6]	3 [2-6]	5 [2.75-7.25]	0.11
<b>Immunosuppression, n (%)</b>				
Oui	13 (33.3)	6 (28.57)	7 (38.89)	0.52
Non	26 (66.7)	15 (71.43)	11 (61.11)	
<b>Contrôle source, n (%)</b>				
Oui	17 (43.6)	9 (42.86)	8 (44.44)	1.00
Non	22 (56.4)	12 (57.14)	10 (55.56)	
<b>Admission USI, n (%)</b>				
Oui	11 (28.21)	3 (14.29)	8 (44.44)	0.037
Non	28 (71.79)	18 (85.71)	10 (55.56)	
<b>Choc septique, n (%)</b>				
Oui	3 (7.7)	1 (4.76)	2 (11.11)	0.59
Non	36 (92.3)	20 (95.24)	16 (88.89)	

**Table 5 : Présence ou non d'un relais en fonction de variables.**  
(CCI= Charlson comorbidity index, USI= unité de soins intensifs)

Il n'existe pas de différence statistiquement significative concernant la prescription d'un relais selon l'*age-adjusted Charlson comorbidity index*, le statut immunitaire, le contrôle de la source et la présence d'un choc septique. Par contre, il existe une différence statistiquement significative pour les patients passant aux USI (qu'ils y soient déjà ou qu'ils y soient transférés) par rapport à ceux n'y séjournant pas (p-value = 0,037). En effet, il y a significativement moins de relais pour les patients transitant par les soins intensifs avec un odds-ratio de 0,21 (IC95% [0,045-0,97]). Ainsi, on observe un odds-ratio de 4,8 (IC95% [1.033-22.3]) pour le rapport de cotes des patients n'ayant pas séjourné aux soins intensifs sur ceux y ayant transité.

## 2) Outcomes primaires, secondaires et mortalité à 30 jours

Items	Total (n=39)	Meropenem (n=11)	Piperacilline-tazobactam (n=17)	Temocilline (n=6)	Ciprofloxacine (n=5)	p-value de tous	p-value meropenem vs tous
<b>Succès clinique, n (%)</b>							
Oui	35 (89.7)	10 (90.9)	15 (88.2)	5 (83.3)	5 (100.0)	1.0	1.0
Non	4 (10.3)	1 (9.1)	2 (11.8)	1 (16.7)	0 (0.0)		
<b>Succès bactériologique, n (%)</b>							
Oui	29 (74.4)	10 (90.1)	12 (70.6)	5 (83.3)	2 (40.0)	0.15	0.93
Non	3 (7.7)	0 (0.0)	3 (17.6)	0 (0.0)	0 (0.0)		
Indéterminé	7 (17.9)	1 (9.1)	2 (11.8)	1 (16.7)	3 (60.0)		
<b>T° ≥ 38°C post Tx, n (%)</b>							
Oui	10 (25.6)	3 (27.3)	5 (29.4)	2 (33.3)	0 (0.0)	NA	NA
Non	29 (74.4)	8 (72.7)	12 (70.6)	4 (66.7)	5 (100.0)		
<b>T° post Tx chez les fébriles, jours</b>							
Médiane [IQR]	4 [1-10.5]	4 [1-10]	9 [1-12]	2 [2-2]	-	0.61	1.0
<b>Récidive à 1 an, n (%)</b>							
Oui	3 (7.7)	1 (9.1)	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	0.11	0.19
Non	25 (64.1)	9 (81.8)	10 (58.8)	3 (50.0)	3 (60.0)		
Décès	11 (28.2)	1 (9.1)	7 (41.2)	1 (16.7)	2 (40.0)		

**Table 6 : Tableau des outcomes primaires et secondaires en fonction des antibiothérapies. (Tx= traitement, IQR= interquantile range, NA= not applicable)**

### 2.1) Outcomes primaires

Le taux de succès clinique est de 89,7% sans différence significative selon les différentes antibiothérapies administrées. Les 10,3% de taux d'échec clinique correspondent à 3 décès à 30 jours et à un patient sous chimiothérapie qui avait dû reprendre son antibiothérapie à la fin de sa prescription initiale de piperacilline-tazobactam pour une récurrence de pyrexie dans le cadre d'un traitement pour une angiocholite. Les 3 patients décédés à 30 jours avaient présenté une infection à *Enterobacter cloacae* soit d'origine digestive, soit liée à une infection de cathéter, soit liée à une lésion de la marge anale, traitée respectivement par témocilline, piperacilline-tazobactam et méropénem.

Le succès bactériologique est de 74,4%. Pour 17,9% des patients, ce succès n'a pu être déterminé suite à l'absence de prélèvement permettant d'exclure avec certitude l'absence d'une bactériémie persistante à 72h. Sur les 7,7% en échec bactériologique, deux patients présentaient une infection au départ de matériel infecté dont le contrôle de la source avait alors dû être pratiqué, tandis que le dernier patient était atteint d'une médiastinite. Il n'y a pas de différence statistiquement significative pour le succès bactériologique par rapport aux antibiotiques.

## **2.2) Outcomes secondaires**

Aucune mortalité à 7 jours et aucune incrémentation d'antibiothérapie n'ont été rapportées au sein de cette étude clinique.

25,6% des patients présentaient toujours de la fièvre après initiation du traitement. La médiane de durée de cette température supérieure ou égale à 38°C était de 4 jours (IQR : 1-10.5). Marqueur clinique dans le suivi des infections, l'état fébrile ne diffère pas significativement au sein de notre cohorte, aussi bien pour la proportion de patients fébriles après initiation du traitement que pour la médiane des jours de fièvre.

Seul 7,7% ont présenté une récurrence dans l'année, c'est-à-dire que 3 patients ont présenté un prélèvement positif pour la même bactérie productrice d'AmpC au sein du foyer initial de l'infection. Il s'agissait de deux infections à point de départ urinaire et d'une bactériémie sans foyer identifié. 64,1% des patients n'ont pas présenté de récurrence et le reste, 28,2% des patients, sont décédés dans l'année sans avoir présenté de récurrence antérieurement à leur décès. Aucune différence significative quant à la survenue d'une récurrence n'a été mise en évidence en fonction du traitement prescrit.

## 2.3) Mortalité à 30 jours

Items	Total (n=39)	Survie à J30, non (n=3)	Survie à J30, oui (n=36)	Odds-ratio (IC95%)	p-value
<b>Traitement, n (%)</b>					
Autres antibiotiques	28 (71.79)	2 (66.37)	26 (74.36)	0.77 (0.063 – 9.454)	1.0
Meropenem	11 (28.21)	1 (33.33)	10 (25.64)		
<b>Age-adjusted CCI</b>					
Médiane [IQR]	4 [2-6]	8 [2-9]	4 [2-6]	1.39 (0.848 - 2.294)	0.16
<b>Immunodépression, n (%)</b>					
Oui	13 (33.3)	1 (33.33)	12 (33.33)	1 (0.082 - 12.164)	1.0
Non	26 (66.67)	2 (66.37)	24 (66.37)		
<b>Contrôle source, n (%)</b>					
Non	22 (56.4)	2 (66.37)	20 (55.56)	1.6 (0.133 - 19.276)	1.0
Oui	17 (43.6)	1 (33.33)	16 (44.44)		
<b>USI, n (%)</b>					
Oui	11 (28.21)	2 (66.37)	9 (25.0)	6 (0.485 - 74.289)	0.19
Non	28 (71.79)	1 (33.33)	27 (75.0)		
<b>Choc septique, n (%)</b>					
Oui	3 (7.69)	1 (33.33)	2 (5.56)	8.5 (0.521 – 138.682)	0.21
Non	36 (92.31)	2 (66.37)	34 (94.44)		

**Table 7 : Mortalité à 30 jours en fonction de variables.**

*(IC= intervalle de confiance, CCI= Charlson comorbidity index, IQR= interquantile range, USI= unité de soins intensifs)*

Concernant la mortalité à 30 jours, les facteurs de risque paraissent être l'*age-adjusted CCI*, l'absence de contrôle de la source, le passage aux soins intensifs et la présence d'un choc septique.

L'immunodépression ne semble pas influencer la mortalité à 30 jours. Quant à l'usage d'un autre antibiotique (groupe incluant l'association piperacilline-tazobactam, témocilline et ciprofloxacine) par rapport au méropénem, il paraît être un facteur protecteur pour la mortalité à 30 jours. Il est cependant important de noter qu'aucune de ces valeurs n'est statistiquement significative. Vu la taille de notre échantillonnage et le nombre d'évènements faible, il est fort peu probable que ces valeurs soient représentatives de la population.

## Discussion

Au sein de cette étude, aucune différence statistiquement significative n'a pu être mise en évidence pour les *outcomes* primaires et secondaires. Soit les antibiothérapies administrées sont équivalentes en terme de réponses clinique et bactériologique, soit il existe une différence mais elle n'a pas été mise en évidence. Si on ne conclura pas à leur infériorité, c'est avec réserve que l'on considèrera une équivalence d'efficacité de la témocilline ou de l'association piperacilline-tazobactam par rapport au méropénem. En effet, la taille réduite de notre échantillonnage rend peu fiable nos résultats. Néanmoins, il reste intéressant de discuter de notre cohorte.

Premièrement, concernant les caractéristiques des patients, l'âge médian était de 61 ans (IQR : 46-71) et 66,7% des patients étaient des hommes. Au sein de notre cohorte, la durée médiane d'hospitalisation était de 18 jours (IQR : 11-28). Aucune de ces caractéristiques ne diffèrent de façon statistiquement significative en fonction du traitement prescrit. Ces valeurs ne dénotent pas non plus par rapport aux autres études (30,44,53–55). Parfois, on observe au sein de la littérature des temps d'hospitalisation statistiquement significatifs selon les antibiotiques utilisés. Par exemple, l'étude de Moy *et al.* et confrontant l'utilisation de carbapénèmes vs une stratégie d'épargne (incluant l'association piperacilline-tazobactam) avait une durée médiane d'hospitalisation de respectivement 29 et 12 jours ( $p < 0,001$ ). Cette différence significative est vraisemblablement expliquée par la présence de 85% de bactériémie au sein du premier groupe vs 40% au sein du second et reflète probablement l'usage des carbapénèmes pour des pathologies plus lourdes (37). Cependant, l'étude de Meije *et al.*, s'intéressant uniquement à des bactériémies à entérobactéries, a également montré un temps d'hospitalisation plus court pour le traitement alternatif (dont 59,5% d'antibiothérapie par triméthropime-sulfaméthoxazole et dont 21,4% par quinolones) sans différence significative concernant la mortalité à 30 jours ou la réponse clinique (56). Ce temps d'hospitalisation est une notion à ne pas forcément négliger, il n'est en effet pas sans impacts médicaux-sociaux (57).

En deuxième lieu, au sujet de l'infection elle-même, soulevons deux points :

Tout d'abord, concernant les agents pathogènes, 24 patients de notre cohorte avaient présenté une infection à *Enterobacter cloacae* (24/39 ; 61,5%), 9 à *Enterobacter aerogenes* (9/39 ; 23,1%) et seulement 6 à *Citrobacter freundii* (6/39 ; 15,4%). Les *Enterobacter* spp. sont les agents pathogènes

les plus fréquemment rencontrés en cas de bactériémie à AmpC (22,30,37,44,55,58). Pareillement à notre population, *Enterobacter cloacae* est l'agent pathogène le plus souvent mentionné avec *Enterobacter aerogenes* (30,37,44). Selon des études, ces deux germes auraient en effet la plus haute proportion d'AmpC déréprimées avec des taux allant de 3% à 19% (30,44).

Ensuite, bien que fort variable d'une étude à l'autre, les foyers fréquemment rencontrés comme source des bactériémies sont les foyers urinaires et les cathéters infectés, puis les infections d'origine hépatobiliaire (37,44,53,56). Au sein de notre population, plus de la moitié des infections trouvaient leur origine soit au niveau abdominale (11/39 ; 28,2%) soit au niveau urinaire (11/39 ; 28,2%). Les infections au départ de cathéters n'arrivaient qu'en troisième position (5/39 ; 12,8%). Une étude de Harris *et al.* évaluant le risque de rechute de bactériémie à *Enterobacter* spp. a déterminé que cette dernière source d'infection est l'un des facteurs prédictifs de rechute avec l'immunodépression (59). D'un point de vu descriptif, aucun des patients de notre cohorte ayant présenté une récurrence n'était immunodéprimé. En revanche, les infections au départ de cathéter représentent 66,7% des échecs bactériologiques dont les hémocultures n'étaient revenues négatives qu'après contrôle de la source. Ces cas d'échec bactériologiques rencontrés au sein de notre étude sont d'un point de vu statistique sans différence significative selon les antibiothérapies administrées tel retrouvé dans la littérature (30,38,56).

Pour conclure ces deux premiers points, aussi bien au niveau des caractéristiques des patients que des caractéristiques de l'infection elle-même, la population de notre étude apparaît homogène et sans valeur discordante par rapport à la littérature. Toutefois, un élément statistiquement significatif apparaît: la médiane de l'*age-adjusted Charlson comorbidity index* était de 4 (IQR : 2-6) et diffère significativement du groupe méropénem vs du groupe incluant la témocilline, la combinaison piperacilline-tazobactam et la ciprofloxacine (p-value = 0,03). Contrairement à ce que l'on pourrait croire, elle est plus faible dans le groupe traité par méropénem que dans le second groupe. En effet, elle était de 2 (IQR : 1-4) pour le méropénem contre 4 pour la témocilline (IQR : 2,75-8,25) ainsi que pour la piperacilline-tazobactam (IQR : 2-6,5) et de 6 (IQR : 3,5-7,5) pour la ciprofloxacine. Plus l'*age-adjusted CCI* est élevé plus les patients font normalement partie d'une population à risque, sa valeur augmentant selon certaines décennies et certaines comorbidités. Dès lors, il est surprenant d'observer que les patients qui sont, en théorie, moins à risque de complication se voit attribuer un antibiotique si puissant en première intention. L'étude récente de Drozdinsky *et al.* sur les bactériémies à *Enterobacter* spp. productrices d'AmpC a d'ailleurs établi qu'un *age-adjusted CCI* élevé est associé au risque de mortalité à 30 jours (30). Deux

explications possibles pourraient expliquer cette « discordance » : soit la nature réduite de notre échantillonnage ne reflète pas la distribution courante de l'usage du méropénem selon la population et/ou soit l'usage du méropénem pour ces patients était lié à des infections de nature plus sévère bien que cela ne ressorte pas directement de nos résultats. Notre étude n'a notamment pas pu mettre en avant de différence significative concernant le foyer infectieux, celui ayant un impact sur l'incidence de sepsis et sur la mortalité (60). De plus, un contrôle adéquat de la source est un facteur souvent associé à un meilleur pronostic (61). La littérature recommande en effet l'usage des carbapénèmes dans le cadre d'infections plus sévères ou au contrôle de la source inadéquat (24,54). Dans l'étude de Tan *et al.* l'usage de cette classe d'antibiotique est significativement corrélé à des patients âgés, passant par les soins intensifs et dont la source de l'infection est soit au départ de cathéters infectés, soit d'origine respiratoire(44).

Dans un troisième temps, intéressons-nous aux antibiothérapies :

Tout d'abord, des mutations chez les entérobactéries productrices d'AmpC pouvant donner une résistance aux carbapénèmes ne sont pas des phénomènes à exclure (7). Fort heureusement, nous avons pu constater qu'aucun de nos antibiogrammes ne montrait une résistance au méropénem. Ce taux de sensibilité est similaire au programme MYSTIC. Ce programme mené aux Etats-Unis et en Europe de 1997 à 2004 avait testé la sensibilité au méropénem de 17 203 isolats d'entérobactéries productrices d'AmpC ou de BLSE. En Europe, 81,8% à 100% des AmpC étaient sensibles au méropénem. Aux Etats-Unis, *Enterobacter* spp. et *Citrobacter* spp. y étaient toutes sensibles. Sur les deux continents, cette sensibilité aux carbapénèmes était supérieure à celle de la combinaison piperacilline-tazobactam, du céfépime et de la ciprofloxacine (29). Malgré l'émergence de carbapénémases, cette classe d'antibiotique reste le traitement de premier choix à l'heure actuelle (10,21,24,30,55). Cependant, au sein de notre cohorte, cette antibiothérapie n'avait été prescrite que pour 28,2% des patients. Ce faible pourcentage est probablement le reflet de l'effort des Cliniques universitaires de Saint-Luc de préserver l'usage des carbapénèmes pour les infections ne permettant pas l'usage d'autres alternatives.

Ensuite, concernant l'association piperacilline-tazobactam, son taux de sensibilité était de 74,4% au sein de notre cohorte et ne diffère pas par rapport aux autres études (11,30,53,55,59). L'usage peu fréquent de la combinaison piperacilline-tazobactam résulte de l'absence de données conséquentes sur l'efficacité de cette association (53). Une enquête auprès de cliniciens de Singapour, d'Australie et de Nouvelle-Zélande a évalué que 58% des praticiens préféraient prescrire une carbapénème en cas d'AmpC, suivi par 19% pour le céfépime et enfin, par seulement 8% pour l'association

piperacilline-tazobactam, la majorité des praticiens se limitant à l'usage de cette combinaison chez des patients présentant peu de comorbidités, des infections moins complexes et/ou ayant eu un contrôle de la source (35). Néanmoins au sein de notre cohorte, l'association piperacilline-tazobactam fut le traitement le plus prescrit (17/39 ; 43,6%), le méropénem n'arrivait qu'en deuxième position (11/39 ; 28,2%). Encore une fois, aucune différence statistiquement significative ne nous permet d'expliquer le choix. Comme mentionné plus tôt, il est probable que le souhait de préserver la classe des carbapénèmes soit l'un des motifs. Au sein de notre cohorte, l'utilisation de la piperacilline-tazobactam n'a été corrélée ni à l'échec clinique ni à l'échec microbiologique. Elle tend ainsi à rejoindre une majorité de la littérature qui soutient son intérêt comme stratégie d'épargne (22,30,37,44,53). Parmi elle, se trouve l'étude de Cheng *et al.* Pendant 7 ans, son équipe a effectué une recherche sur les septicémies à *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.* et *Citrobacter spp.* dont 165 cas, 88 traités par l'association piperacilline-tazobactam et 77 par méropénem ou céfépime, ont pu être comparés. Après un traitement initié dans les 72h, aucune différence significative dans la mortalité à 30 jours n'a été soulevée au sein de cette étude (15% vs 7% respectivement), ni dans la mortalité à 7 jours. Aucun cas de bactériémie persistante ni d'escalade de traitement n'a non plus été notifié (38). Similairement, McKamey *et al.* comparant l'association piperacilline-tazobactam au céfépime n'a pas montré de différence significative concernant la réponse clinique (55).

Empiriquement, au sein de notre cohorte, la combinaison piperacilline-tazobactam avait été prescrite pour deux patients supplémentaires mais dont les souches s'étaient finalement révélées résistantes. L'utilisation précoce de cet antibiotique n'est toutefois pas un élément associé au risque de mortalité à 30 jours (44,62) et semble même être un facteur associé à la réduction de la mortalité (51). Un case report publié en 2020 rapporte cependant la sélection d'un *Enterobacter cloacae* résistant à la combinaison piperacilline-tazobactam, alors qu'il y était initialement sensible. Leurs antibiogrammes et leurs données génétiques soutiennent que, bien que le patient fût à un moment traité par ceftriaxone, la sélection de la souche résistante était liée à l'usage précoce de l'association piperacilline-tazobactam (50). Rappelons que la plupart des experts ne recommandent pas l'utilisation des C3G dans le cadre des AmpC (24,30,58). En effet, malgré une sensibilité à l'antibiogramme souvent fréquente (69,2% dans notre étude), dès un jour de traitement, il est possible de voir apparaître des résistances (22). Cette sensibilité *in vitro* est ainsi loin d'être associée à une efficacité clinique (24). Certaines études ont d'ailleurs montré que l'utilisation des C3G augmentait et le nombre de résistance et la mortalité à 30 jours en cas de bactériémies à *Enterobacter spp.* AmpC inductibles (22,30,62). Dans les études de Chow *et al.* en 1991 et de Kaye *et al.* en 2001, il est montré un taux de 19% d'émergence de résistance pour les *Enterobacter spp.* (22,59). Pour Kaye *et al.*, la sélection des mutants était plus fréquente pour les bactériémies sans

foyer (63). Choi *et al.* en 2008 ont montré quant à eux un taux de 8%, avec un taux moindre pour *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii* et *Morganella morganii* que pour les *Enterobacter* spp. (34). Cette pratique ne semble néanmoins pas répandue aux Cliniques universitaires Saint-Luc, nous ne noterons en effet qu'un seul patient exclu pour traitement définitif par ceftriaxone.

A propos de la témocilline, 69,2% des hémocultures avaient été identifiés comme sensibles à cet antibiotique mais seuls 14,4% des patients avaient pu bénéficier de ce traitement. L'explication réside probablement dans le fait que cet antibiotique est relativement peu connu et encore moins étudié (64). La moitié des patients de notre cohorte ayant bénéficié de ce traitement séjournait aux soins intensifs et pourrait révéler une tendance praticien dépendant mais rien de statistiquement significatif quant à l'usage de cet antibiotique n'est ressorti de notre étude. Une étude récente a évalué la sensibilité *in vitro* de la témocilline selon ses breakpoints urinaire et systémique, elle argumente en faveur de son utilisation en cas d'infection au point de départ urinaire mais reste plus mitigée pour les autres sources (65).

Enfin, si on comptabilise les traitements initiaux (5/39 ; 12,8%) ainsi que les relais (18/39 ; 46,2%), 59% des patients de notre cohorte ont bénéficié, à un moment donné, d'une quinolone (ciprofloxacine ou levofloxacine) pour lesquelles 89,7% de nos isolats étaient sensibles. A l'heure actuelle, les quinolones sont uniquement recommandées pour la désescalade du traitement ou pour les infections moins sévères (30). Aucun échec clinique ou bactériologique n'a cependant été notifié pour les patients de notre cohorte l'ayant reçu en iv. De plus, une méta-analyse de Harris *et al.* aurait montré une réduction de la mortalité en cas de traitement définitif par quinolone. Nonobstant, ce résultat serait en réalité biaisé par un facteur, rejoignant finalement l'indication des quinolones : les infections moins sévères (53). Toujours en leur faveur, l'étude de Meije *et al.* étudiant une stratégie non-intraveineuse d'épargne des carbapénèmes n'a pas montré de différence significative pour la mortalité à 30 jours, l'échec clinique ou la persistance d'une bactériémie à 72h (56). Rappelons toutefois qu'au sein de notre cohorte, les quinolones ont principalement été prescrites en traitement relais et que la seule variable statistiquement significative en rapport avec sa prescription est le passage par les soins intensifs (p-value = 0,037). L'un des motifs de la prescription d'un relais est le confort de passer d'un traitement iv à un traitement *po* et de permettre ainsi le retour à domicile. Cependant, une voie d'accès périphérique est souvent voir presque toujours nécessaire aux soins intensifs. Il est dès lors probable que ce dernier élément n'ait pas motivé la prescription d'un relais et ait motivé la conduite complète de la thérapie en iv.

Pour conclure ce troisième point sur les antibiotiques, nous ne notons aucun patient traité en première intention par céfépime bien que 92,3% de nos isolats y étaient sensibles. Cet antibiotique

est à l'heure actuelle l'alternative aux carbapénèmes la plus étudiée (7,36) et soutenue comme alternative possible pour le traitement des infections à entérobactéries productrices d'AmpC (7,37,45,66). L'usage de cet antibiotique est cependant soumis à prescription réservée au sein des Cliniques universitaires Saint-Luc, par crainte notamment de sa neurotoxicité.

Comme dernier point, il est intéressant de pouvoir comparer certains de nos *outcomes* :

Tout d'abord, l'*outcome* le plus rencontré au sein de la littérature est la mortalité à 30 jours. Au sein de notre étude, elle était de 7,7% sans différence statistiquement significative selon les antibiothérapies et apparaît plus faible par rapport à la plupart des études (jusqu'à 21%) (30,44,53). Aucune différence dans les caractéristiques des patients ou des infections par rapport à la littérature ne nous permet de l'expliquer. Aucun facteur protecteur significativement associé à une réduction de la mortalité à 30 jours n'a non plus été établi. Et si nous n'avons pu mettre en avant des facteurs de risque significativement associés à la mortalité, certaines études ont su évaluer l'influence de certains éléments. Pour certains auteurs, les infections d'origine respiratoire (54) ou au foyer indéterminé (53), la présence d'un choc septique (53,54), un traitement définitif inapproprié (54,62) ainsi qu'un *age-adjusted CCI* élevé (30,53) sont associés à la mortalité à 30 jours.

Parmi les autres *outcomes* retrouvés, mentionnons que l'étude de Drozdinsky *et al.*, comme pour notre cohorte, n'a pas de différence significative entre la survenue d'une récurrence et l'antibiothérapie suivie (30). Des rapports d'études constatent, sans raison établie, que l'usage des quinolones serait un facteur protecteur (49,63).

Enfin, l'évaluation de la réponse clinique comprenait pour certaines études l'état fébrile et ne diffère statistiquement significativement pas selon les antibiothérapies comme retrouvé dans notre cohorte (37,56).

Pour conclure cette discussion, mentionnons les limitations de cette étude :

Comme toute recherche, elle a été soumise à trois biais potentiels : facteurs confondants, biais d'information et biais de sélection (67). Les deux premiers biais sont liés à la nature rétrospective de notre étude. Les données ont été collectées à posteriori et sur base de dossiers informatisés. La prise en charge des patients a donc été soumise à la subjectivité des cliniciens et les informations collectées soumises à leurs potentielles erreurs/lacunes (dossiers mal complétés, follow-up

externe...). Concernant le biais de sélection, il semble ne pas y en avoir eu au sein de notre recherche.

De plus, cette étude a également été limitée par son caractère unicentrique. La pratique quotidienne des Cliniques universitaires Saint-Luc n'est très probablement pas complètement identique à celle d'autres hôpitaux. Ainsi, collecter les données d'autres sources fiables devrait permettre l'obtention de résultats plus robustes en limitant notamment certains biais confondants.

Enfin, cette étude a surtout été soumise à la limitation de son échantillonnage. Il n'a malheureusement pas été possible de réaliser l'étude telle qu'initialement planifiée. Idéalement, un appariement cas-témoin (1 patient traité par témocilline ou piperacilline-tazobactam pour 1 patient traité par méropénem) aurait dû être réalisé via un score de propension. Celui-ci aurait permis d'effacer au maximum des facteurs de confusion en outre la source de l'infection, le statut immunitaire, *l'age-adjusted Charlson comorbidity index*...

## Conclusion

La résistance aux antibiotiques, réelle menace pour la santé publique, est un phénomène croissant auquel doivent faire face les cliniciens. Parmi les différents mécanismes possibles, se trouvent les céphalosporinases de type AmpC capables de résister à la plupart des pénicillines, aux céphamycines, et aux céphalosporines de première, deuxième et troisième génération.

L'objectif de cette étude était de déterminer la place de la témocilline et de l'association piperacilline-tazobactam dans le traitement des infections à entérobactéries productrices de céphalosporinases de type AmpC comme alternative à la classe des carbapénèmes.

Si les résultats de nos analyses univariées n'ont montré aucune différence statistiquement significative concernant les *outcomes* primaires et secondaires, la nature réduite de notre échantillonnage ne nous permet pas d'affirmer l'équivalence d'efficacité des différents traitements. Les facteurs de risque concernant les échecs cliniques et bactériologiques n'y sont que supposés et purement descriptifs.

La littérature tend à accepter l'association piperacilline-tazobactam comme alternative valable aux carbapénèmes. En effet, peu de différences statistiquement significatives sont trouvées concernant son *outcome* majeur, c'est-à-dire la mortalité à 30 jours. De plus, concernant les autres *outcomes*, souvent plus hétérogènes (récidive, bactériémie persistante...), il existe peu d'études démontrant des différences statistiquement significatives. Néanmoins, son rôle dans le traitement des infections à entérobactéries productrices d'AmpC nécessite encore d'être mieux évalué.

La place de la témocilline est plus floue. Peu distribué dans le monde, cet antibiotique n'est presque pas étudié. Pourtant, son spectre d'action peu étendu mais incluant les pathogènes les plus fréquemment rencontrés en pathologie humaine, c'est-à-dire les entérobactéries, sa stabilité face aux AmpC devraient rendre son usage intéressant.

Ainsi pour préserver l'usage de la super classe des carbapénèmes aux situations ne permettant pas d'autres alternatives comme thérapie, il serait intéressant de réaliser des études de plus grandes envergures, d'effacer au maximum les biais confondants des études rétrospectives et de réaliser des études prospectives, notamment des essais randomisés, incluant idéalement plusieurs hôpitaux.

## Liste des abréviations

**AmpC** : céphalosporinase de type AmpC

**cAmpC** : céphalosporinase de type AmpC déterminée sur chromosome

**pAmpC** : céphalosporinase de type AmpC médiée par un plasmide

**CCI** : *Charlson comorbidity index*

**BGN** : bacille gram négatif

**BLBI** :  $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitor

**BLSE** :  $\beta$ -lactamase à spectre étendu

**C1G** : céphalosporine de première génération

**C2G** : céphalosporine de deuxième génération

**C3G** : céphalosporine de troisième génération

**CCR** : clinical cure rate (taux de guérison clinique)

**CDC** : Centers for Disease Control and Prevention (Centres pour le contrôle et la prévention des maladies)

**CMI** : concentration minimale inhibitrice

**EPC** : entérobactérie productrice de carbapénémase

**ESAC** : extended-spectrum AmpC cephalosporinase (céphalosporinase de type AmpC à spectre étendu)

**IC** : intervalle de confiance

**IQR** : interquantile range

**MCR** : microbiological cure rate (taux de guérison microbiologique)

**OMS** : Organisation mondiale de la Santé

**PBP** : Penicillin-binding protein

**USI** : unité de soins intensifs

## Annexe

### ANNEXE 1 : Age-adjusted Charlson comorbidity index :

Score	Comorbid Condition
1	Myocardial infarction Congestive heart failure Cerebral vascular disease Peripheral vascular disease Dementia Chronic obstructive pulmonary disease Connective tissue disease Peptic ulcer disease Mild liver disease
2	Diabetes Hemiplegia Moderate/severe renal disease Diabetes with end-organ damage Any solid tumor Leukemia Lymphoma
3	Moderate/severe liver disease
6	Metastatic solid tumor AIDS
Age (y)	
41–50	1 point
51–60	2 points
61–70	3 points
≥71	4 points

## Bibliographie

1. Flamion B. Pharmacologie Générale et Pharmacocinétique. UNamur; 2012.
2. <http://www.who.int/mediacentre/commentaries/antibiotic-resistance/fr/>.
3. Michael CA, Dominey-Howes D, Labbate M. The Antimicrobial Resistance Crisis: Causes, Consequences, and Management. *Frontiers in Public Health*. 16 sept 2014;2. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fpubh.2014.00145/abstract>
4. Verhaegen J. Bactériologie - Entérobactéries [Internet]. KU Leuven; 2006. Disponible sur: <https://www.kuleuven.be/vesaliusonline/cours.htm>
5. Armand-Lefèvre L, Andremont A, Ruppé E. Travel and acquisition of multidrug-resistant Enterobacteriaceae. *Médecine et Maladies Infectieuses* [Internet]. mars 2018 [cité 22 juill 2018]; Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0399077X17305425>
6. Kang E, Crouse A, Chevallier L, Pontier SM, Alzahrani A, Silué N, et al. Enterobacteria and host resistance to infection. *Mammalian Genome* [Internet]. 21 mai 2018 [cité 22 juill 2018]; Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s00335-018-9749-4>
7. D'Angelo RG, Johnson JK, Bork JT, Heil EL. Treatment options for extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) and AmpC-producing bacteria. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2 mai 2016;17(7):953-67.
8. Livermore DM. beta-Lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol Rev*. oct 1995;8(4):557-84.
9. Bennett PM. Plasmid encoded antibiotic resistance: acquisition and transfer of antibiotic resistance genes in bacteria: Plasmid-encoded antibiotic resistance. *British Journal of Pharmacology*. mars 2008;153(S1):S347-57.
10. Harris P. Clinical Management of Infections Caused by Enterobacteriaceae that Express Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase and AmpC Enzymes. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 2 févr 2015;36(01):056-73.
11. Harris PNA, Ferguson JK. Antibiotic therapy for inducible AmpC  $\beta$ -lactamase-producing Gram-negative bacilli: what are the alternatives to carbapenems, quinolones and aminoglycosides? *International Journal of Antimicrobial Agents*. oct 2012;40(4):297-305.
12. Nordmann P, Mammeri H. Extended-spectrum cephalosporinases: structure, detection and epidemiology. *Future Microbiology*. juin 2007;2(3):297-307.
13. Allen HK, Donato J, Wang HH, Cloud-Hansen KA, Davies J, Handelsman J. Call of the wild: antibiotic resistance genes in natural environments. *Nature Reviews Microbiology*. avr 2010;8(4):251-9.

14. Sandanayaka VP, Prashad AS. Resistance to beta-lactam antibiotics: structure and mechanism based design of beta-lactamase inhibitors. *Curr Med Chem.* juin 2002;9(12):1145-65.
15. Neal M, Giurgea L, Mingeot M-P. *Pharmacologie médicale.* Bruxelles: De Boeck; 2013.
16. Pitout JD, Sanders CC, Sanders WE. Antimicrobial resistance with focus on beta-lactam resistance in gram-negative bacilli. *Am J Med.* juill 1997;103(1):51-9.
17. Bush K, Jacoby GA. Updated Functional Classification of  $\beta$ -Lactamases. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 1 mars 2010;54(3):969-76.
18. Frère J-M, Galleni M, Bush K, Dideberg O. Is it necessary to change the classification of  $\beta$ -lactamases? *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 1 juin 2005;55(6):1051-3.
19. Bush K. Classification of beta-lactamases: groups 1, 2a, 2b, and 2b'. *Antimicrob Agents Chemother.* mars 1989;33(3):264-70.
20. Bush K. Classification of beta-lactamases: groups 2c, 2d, 2e, 3, and 4. *Antimicrob Agents Chemother.* mars 1989;33(3):271-6.
21. Jacoby GA. AmpC  $\beta$ -Lactamases. *Clinical Microbiology Reviews.* 1 janv 2009;22(1):161-82.
22. Tamma PD, Doi Y, Bonomo RA, Johnson JK, Simner PJ, Antibacterial Resistance Leadership Group, et al. A Primer on AmpC  $\beta$ -Lactamases: Necessary Knowledge for an Increasingly Multidrug-resistant World. *Clinical Infectious Diseases.* 27 sept 2019;69(8):1446-55.
23. Mizrahi A, Delerue T, Morel H, Le Monnier A, Carbonnelle E, Pilmis B, et al. Infections caused by naturally AmpC-producing Enterobacteriaceae: Can we use third-generation cephalosporins? A narrative review. *International Journal of Antimicrobial Agents.* févr 2020;55(2):105834.
24. Meini S, Tascini C, Cei M, Sozio E, Rossolini GM. AmpC  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacterales: what a clinician should know. *Infection.* juin 2019;47(3):363-75.
25. Nelson EC, Elisha BG. Molecular basis of AmpC hyperproduction in clinical isolates of *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother.* avr 1999;43(4):957-9.
26. Walther-Rasmussen J, Høiby N. Plasmid-borne AmpC  $\beta$ -lactamases. *Canadian Journal of Microbiology.* juin 2002;48(6):479-93.
27. Philippon A, Arlet G, Jacoby GA. Plasmid-Determined AmpC-Type  $\beta$ -Lactamases. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 1 janv 2002;46(1):1-11.
28. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance [Internet]. 2017. Disponible sur: [http://www.eucast.org/resistance\\_mechanisms/](http://www.eucast.org/resistance_mechanisms/)

29. Goossens H, Grabein B. Prevalence and antimicrobial susceptibility data for extended-spectrum  $\beta$ -lactamase– and AmpC-producing Enterobacteriaceae from the MYSTIC Program in Europe and the United States (1997–2004). *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. déc 2005;53(4):257-64.
30. Drozdinsky G, Neuberger A, Rakedzon S, Nelgas O, Cohen Y, Rudich N, et al. Treatment of Bacteremia Caused by *Enterobacter* spp.: Should the Potential for AmpC Induction Dictate Therapy? A Retrospective Study. *Microbial Drug Resistance* [Internet]. 17 août 2020 [cité 13 mars 2021]; Disponible sur: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/mdr.2020.0234>
31. Miró E, Agüero J, Larrosa MN, Fernández A, Conejo MC, Bou G, et al. Prevalence and molecular epidemiology of acquired AmpC  $\beta$ -lactamases and carbapenemases in Enterobacteriaceae isolates from 35 hospitals in Spain. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. févr 2013;32(2):253-9.
32. Reuland EA, Halaby T, Hays JP, de Jongh DMC, Snetselaar HDR, van Keulen M, et al. Plasmid-Mediated AmpC: Prevalence in Community-Acquired Isolates in Amsterdam, the Netherlands, and Risk Factors for Carriage. Tse H, éditeur. *PLOS ONE*. 14 janv 2015;10(1):e0113033.
33. Pascual V, Ortiz G, Simo M, Alonso N, Garcia MC, Xercavins M, et al. Epidemiology and risk factors for infections due to AmpC -lactamase-producing *Escherichia coli*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1 mars 2015;70(3):899-904.
34. Choi S-H, Lee JE, Park SJ, Choi S-H, Lee S-O, Jeong J-Y, et al. Emergence of Antibiotic Resistance during Therapy for Infections Caused by Enterobacteriaceae Producing AmpC  $\beta$ -Lactamase: Implications for Antibiotic Use. *AAC*. mars 2008;52(3):995-1000.
35. Harris PNA, Alder L, Paterson DL. Antimicrobial susceptibility reporting and treatment selection for AmpC-producing Enterobacteriaceae: what do microbiologists and infectious disease practitioners actually practice? *Pathology*. juin 2015;47(4):386-8.
36. Kim YA, Park YS. Epidemiology and treatment of antimicrobial-resistant gram-negative bacteria in Korea. *The Korean Journal of Internal Medicine*. 1 mars 2018;33(2):247-55.
37. Moy S, Sharma R. Treatment Outcomes in Infections Caused by “SPICE” ( *Serratia* , *Pseudomonas* , Indole-positive *Proteus* , *Citrobacter* , and *Enterobacter* ) Organisms: Carbapenem versus Noncarbapenem Regimens. *Clinical Therapeutics*. janv 2017;39(1):170-6.
38. Cheng L, Nelson BC, Mehta M, Seval N, Park S, Giddins MJ, et al. Piperacillin-Tazobactam versus Other Antibacterial Agents for Treatment of Bloodstream Infections Due to AmpC  $\beta$ -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* [Internet]. juin 2017 [cité 22 juill 2018];61(6). Disponible sur: <http://aac.asm.org/lookup/doi/10.1128/AAC.00276-17>
39. Livermore DM, Tulkens PM. Temocillin revived. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 19 nov 2008;63(2):243-5.

40. Park YS, Adams-Haduch JM, Shutt KA, Yarabinec DM, Johnson LE, Hingwe A, et al. Clinical and Microbiologic Characteristics of Cephalosporin-Resistant *Escherichia coli* at Three Centers in the United States. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. avr 2012;56(4):1870-6.
41. Rodríguez-Baño J, Gutiérrez-Gutiérrez B, Machuca I, Pascual A. Treatment of Infections Caused by Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-, AmpC-, and Carbapenemase-Producing *Enterobacteriaceae*. *Clinical Microbiology Reviews*. 14 févr 2018;31(2):e00079-17.
42. Polsfuss S, Bloemberg GV, Giger J, Meyer V, Bottger EC, Hombach M. Practical Approach for Reliable Detection of AmpC Beta-Lactamase-Producing *Enterobacteriaceae*. *Journal of Clinical Microbiology*. 1 août 2011;49(8):2798-803.
43. Pereckaite L, Tatarunas V, Giedraitiene A. Current antimicrobial susceptibility testing for beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in clinical settings. *Journal of Microbiological Methods*. sept 2018;152:154-64.
44. Tan SH, Ng TM, Chew KL, Yong J, Wu JE, Yap MY, et al. Outcomes of treating AmpC-producing *Enterobacteriales* bacteraemia with carbapenems vs. non-carbapenems. *International Journal of Antimicrobial Agents*. févr 2020;55(2):105860.
45. Siedner MJ, Galar A, Guzman-Suarez BB, Kubiak DW, Baghdady N, Ferraro MJ, et al. Cefepime vs Other Antibacterial Agents for the Treatment of *Enterobacter* Species Bacteremia. *Clinical Infectious Diseases*. 1 juin 2014;58(11):1554-63.
46. Alexandre K, Fantin B. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Temocillin. *Clinical Pharmacokinetics*. mars 2018;57(3):287-96.
47. Balakrishnan I, Awad-El-Kariem FM, Aali A, Kumari P, Mulla R, Tan B, et al. Temocillin use in England: clinical and microbiological efficacies in infections caused by extended-spectrum and/or derepressed AmpC  $\beta$ -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. nov 2011;66(11):2628-31.
48. Gin A, Dilay L, Karlowsky JA, Walkty A, Rubinstein E, Zhanel GG. Piperacillin-tazobactam: a  $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitor combination. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. juin 2007;5(3):365-83.
49. Schwaber MJ, Graham CS, Sands BE, Gold HS, Carmeli Y. Treatment with a Broad-Spectrum Cephalosporin versus Piperacillin-Tazobactam and the Risk for Isolation of Broad-Spectrum Cephalosporin-Resistant *Enterobacter* Species. *AAC*. juin 2003;47(6):1882-6.
50. Moraz M, Bertelli C, Prod'hom G, Croxatto A, Greub G, Abou-Khalil S, et al. Piperacillin/tazobactam selects an ampC derepressed *E. cloacae* complex mutant in a diabetic osteoarticular infection. *Clinical Microbiology and Infection*. mars 2021;27(3):475-7.
51. Marcos M, Inurrieta A, Soriano A, Martinez JA, Almela M, Marco F, et al. Effect of antimicrobial therapy on mortality in 377 episodes of *Enterobacter* spp. bacteraemia. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 31 janv 2008;62(2):397-403.

52. Needham DM, Scales DC, Laupacis A, Pronovost PJ. A systematic review of the Charlson comorbidity index using Canadian administrative databases: a perspective on risk adjustment in critical care research. *Journal of Critical Care*. mars 2005;20(1):12-9.
53. Harris PNA, Wei JY, Shen AW, Abdile AA, Paynter S, Huxley RR, et al. Carbapenems versus alternative antibiotics for the treatment of bloodstream infections caused by *Enterobacter*, *Citrobacter* or *Serratia* species: a systematic review with meta-analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. févr 2016;71(2):296-306.
54. Lim CL, Spelman D. Mortality impact of empirical antimicrobial therapy in ESBL- and AmpC-producing Enterobacteriaceae bacteremia in an Australian tertiary hospital. *Infection, Disease & Health*. août 2019;24(3):124-33.
55. McKamey L, Venugopalan V, Cherabuddi K, Borgert S, Voils S, Shah K, et al. Assessing antimicrobial stewardship initiatives: Clinical evaluation of cefepime or piperacillin/tazobactam in patients with bloodstream infections secondary to AmpC-producing organisms. *International Journal of Antimicrobial Agents*. nov 2018;52(5):719-23.
56. Meije Y, Pigrau C, Fernández-Hidalgo N, Clemente M, Ortega L, Sanz X, et al. Non-intravenous carbapenem-sparing antibiotics for definitive treatment of bacteraemia due to Enterobacteriaceae producing extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL) or AmpC  $\beta$ -lactamase: A propensity score study. *International Journal of Antimicrobial Agents*. août 2019;54(2):189-96.
57. Zhao EJ, Yeluru A, Manjunath L, Zhong LR, Hsu H-T, Lee CK, et al. A long wait: barriers to discharge for long length of stay patients. *Postgrad Med J*. oct 2018;94(1116):546-50.
58. Cheng MP, Lee RS, Cheng AP, De L'étoile-Morel S, Demir K, Yansouni CP, et al. Beta-Lactam/Beta-Lactamase Inhibitor Therapy for Potential AmpC-Producing Organisms: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Open Forum Infectious Diseases* [Internet]. 1 juill 2019 [cité 13 mars 2021];6(7). Disponible sur: <https://academic.oup.com/ofid/article/doi/10.1093/ofid/ofz248/5498096>
59. Harris PNA, Peri AM, Pelecanos AM, Hughes CM, Paterson DL, Ferguson JK. Risk factors for relapse or persistence of bacteraemia caused by *Enterobacter* spp.: a case-control study. *Antimicrobial Resistance & Infection Control* [Internet]. déc 2017 [cité 13 mars 2021];6(1). Disponible sur: <http://aricjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13756-017-0177-0>
60. Chen Y-S, Liao T-Y, Hsu T-C, Hsu W-T, Lee M-TG, Lee C-C, et al. Temporal trend and survival impact of infection source among patients with sepsis: a nationwide study. *Crit Care Resusc*. juin 2020;22(2):126-32.
61. Kim H, Chung SP, Choi S-H, Kang GH, Shin TG, Kim K, et al. Impact of timing to source control in patients with septic shock: A prospective multi-center observational study. *Journal of Critical Care*. oct 2019;53:176-82.

62. Chaubey VP, Pitout JDD, Dalton B, Gregson DB, Ross T, Laupland KB. Clinical and microbiological characteristics of bloodstream infections due to AmpC  $\beta$ -lactamase producing Enterobacteriaceae: an active surveillance cohort in a large centralized Canadian region. *BMC Infectious Diseases* [Internet]. déc 2014 [cité 13 mars 2021];14(1). Disponible sur: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-014-0647-4>
63. Kaye KS, Cosgrove S, Harris A, Eliopoulos GM, Carmeli Y. Risk Factors for Emergence of Resistance to Broad-Spectrum Cephalosporins among Enterobacterspp. *Antimicrob Agents Chemother.* 1 sept 2001;45(9):2628-30.
64. Balakrishnan I, Koumaki V, Tsakris A. Temocillin: is this the right momentum for its global use? *Future Microbiology.* janv 2019;14(2):81-3.
65. Kuch A, Zieniuk B, Żabicka D, Van de Velde S, Literacka E, Skoczyńska A, et al. Activity of temocillin against ESBL-, AmpC-, and/or KPC-producing Enterobacterales isolated in Poland. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases.* juin 2020;39(6):1185-91.
66. Tamma PD, Girdwood SCT, Gopaul R, Tekle T, Roberts AA, Harris AD, et al. The Use of Cefepime for Treating AmpC  $\beta$ -Lactamase–Producing Enterobacteriaceae. *Clinical Infectious Diseases.* 15 sept 2013;57(6):781-8.
67. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. *Modern Epidemiology.* 3rd edition. 2008.

UNIVERSITÉ CATHOLIQUE DE LOUVAIN  
Faculté de médecine et médecine dentaire

Avenue Mounier, 50 bte B1.50.04, 1200 Woluwe-Saint-Lambert, Belgique | [www.uclouvain.be/mede](http://www.uclouvain.be/mede)