

Quel traitement des infections à BLSE en réanimation ?

Jean-Ralph Zaha

Département de microbiologie clinique, unité de contrôle et de prévention du risque infectieux, CHU d'Avicenne, Bobigny, France

Auteur correspondant : Jean-Ralph Zahar

Email : jeanralph.zahar@aphp.fr

Conflits d'intérêts : Participation à Congrès: Eumédica, MSD, Pfizer

Participation à des Boards : Eumédica, MSD, Pfizer

Orateur rémunéré : MSD, Pfizer

Points Essentiels

-
-
-
-
-

Epidémiologie des infections à EBLSE en réanimation

Le caractère endémique des Entérobactéries Productrices de Bêta Lactamase à Spectre Élargi (EBLSE) et leur diffusion en intra et extra hospitalier nous amène de façon constante à inclure ce spectre de résistance dans nos choix thérapeutiques. En effet, depuis plus de deux décennies nous assistons à une augmentation croissante de la prévalence de portage en réanimation, dans les structures hors réanimation et plus inquiétant encore en communautaire. Nous estimons, en France, que 5 à 10% de la population générale [1,2] serait porteuse asymptomatique d'EBLSE.

Dans une étude de prévalence effectuée dans 17 hôpitaux français, Pilmis et ses collaborateurs mettaient en évidence jusqu'à 18% de patients porteurs [3]. Dans ce travail, les auteurs notaient une disparité selon le type de service concerné. Ainsi, la prévalence de portage d'EBLSE était respectivement de 28% et 21% pour les services de réanimation et de gériatrie, alors que la prévalence n'était respectivement que de 11% et 13% pour les patients hospitalisés en soins de suite réhabilitation et en services de médecine. A l'admission en réanimation, la prévalence de portage varie selon le profil des patients admis. En cas d'admission directe, les prévalences sont semblables à celles de la population générale. A l'opposé pour les patients admis après un séjour hospitalier [4], la prévalence augmente. Actuellement, au regard des données françaises, la prévalence à l'admission en réanimation est globalement estimée à 15%. Enfin, des variations régionales en termes d'écologie bactérienne, mises en évidence par les données du réseau RAISIN, soulignent l'importance des données loco régionales dans le choix des stratégies thérapeutiques et de maîtrise du risque lié aux EBLSE [5].

Concernant les infections à EBLSE, la situation est semblable à la colonisation. En effet, nous assistons depuis le début des années 2000 à une augmentation croissante des infections à EBLSE en réanimation et hors réanimation. Dans une étude de cohorte prospective effectuée entre 2014 et 2015, les auteurs mettaient en évidence que 8,5% des bactériémies à Entérobactéries étaient liées à une EBLSE. Dans ce travail effectué dans 50 hôpitaux français répartis sur tout le territoire, les patients présentaient pour la majeure partie d'entre eux (2/3) des infections associées aux soins [6]. Les infections à EBLSE ont pour porte d'entrée, la plus fréquente, le tractus urinaire, dans un moindre degré les infections intra abdominales et restent rares quant aux pneumonies acquises sous ventilation mécanique [7]. La colonisation préalable est bien établie comme étant un facteur de risque majeur d'infection [7,8]. L'analyse des dernières données disponibles du réseau Rea-Raisin [9], mettait en évidence une

prévalence de la résistance au sein des entérobactéries isolées des infections acquises en réanimation de 17%, suggérant une multiplication par 2 du taux de prévalence entre 2004 et 2016, et une stabilisation depuis 2011.

Impératifs avant traitement

Le choix d'un antibiotique quel que soit l'espèce ou le mécanisme de résistance impliqués doit répondre à certains impératifs afin d'assurer le succès clinique et microbiologique. Outre la sensibilité in-vitro de l'espèce concernée à l'antibiotique choisi, il est impératif que ce dernier ait la meilleure diffusion possible permettant d'atteindre le foyer infectieux à des concentrations tissulaires suffisantes comparativement à la concentration minimale inhibitrice (CMI) de la bactérie isolée. Dans le cas spécifique des infections liées à des EBLSE, il est important de se rappeler du caractère enzymatique de la résistance. En effet, le nombre de bêta-lactamines inactivées par le mécanisme enzymatique dépendra non seulement du niveau de production de l'enzyme mais aussi de son affinité pour la molécule prescrite. Ainsi, affinité et niveau de production, expliquent à eux deux les différences microbiologiques constatées « in-vitro » entre différentes BLSE. Quelques éléments simples devront être pris en compte pour le choix de la molécule : foyer infectieux et capacité de la molécule à atteindre des concentrations suffisantes, « extirpabilité » du foyer infectieux (exemple, Infection liée au cathéter, ou Infection péritonéale), effet inoculum [10], CMI de l'espèce responsable de l'infection, facteurs d'hôte (dysfonction d'organe rénal, hépatique etc.) contre indiquant certaines molécules, allergies médicamenteuses, antécédents comitiaux etc.), disponibilité des molécules dans un contexte de tensions d'approvisionnement etc. Enfin, selon les espèces impliquées certaines molécules devront être évitées. Ainsi et pour exemple, la résistance naturelle de l'espèce *Enterobacter* pour les céphamycines, expliquent l'impossibilité, contrairement à l'espèce *Escherichia coli*, à utiliser la cefoxitine (Pangon). De même, la « facilité » d'acquisition de résistance à la cefoxitine de l'espèce *Klebsiella pneumoniae* [11] (modification de porine par mutation), l'effet inoculum, explique notre réticence notamment dans les infections profondes à utiliser cette molécule. Enfin, la faible activité de l'association amoxicilline + acide clavulanique est largement expliquée par la faible activité de l'inhibiteur enzymatique (ici l'acide clavulanique) à CTX-M qui est l'enzyme de résistance prédominante actuellement dans notre pratique [12].

Pour finir, et notamment concernant les patients de réanimation, il nous paraît important d'insister sur le rôle de la pharmacocinétique et la pharmacodynamie, chez nos patients dont les volumes de distributions sont augmentés au moins à la phase initiale de leur admission [13]. Cette réalité clinique explique le peu de choix thérapeutiques disponibles au moins à la phase initiale du traitement.

Quel traitement initial probabiliste ?

Depuis une dizaine d'années, le choix du « meilleur antibiotique disponible » pour le traitement des infections à EBLSE est largement débattu. Il est important de souligner qu'actuellement la seule molécule disponible qui reste constamment efficace sur les EBLSE (en l'absence de mécanisme de résistance associé) reste les carbapénèmes. En effet, les données épidémiologiques suggèrent au sein des EBLSE une résistance chez plus de 90% des souches isolées (quel que soit les espèces) pour les céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} génération et de l'ordre de 20% des *Escherichia coli* producteurs de BLSE pour l'association pipéracilline et tazobactam (Pip-Tazo) [14]. Par ailleurs, la prévalence de la résistance à l'association Pip-Tazo, augmente au sein des souches *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* et autres bactéries du groupe III productrices de BLSE [15]. Concernant le pourcentage de sensibilité, même si important, vis-à-vis de ces deux nouvelles bêta-lactamines disponibles en pratique clinique (ceftolozane + tazobactam et ceftazidime+ avibactam), ne permet pas leur utilisation en probabiliste [16, 17].

Alors que, le pourcentage de souches productrices de BLSE résistantes est moins important que pour les autres bêta-lactamines, la prévalence de la résistance aux nouvelles molécules augmente au sein des *K. pneumoniae* et *Enterobacter cloacae* et autres espèces du groupe III.

Ces données associées aux « impératifs avant traitement » cités plus haut expliquent la raison pour laquelle, nous recommanderons les carbapénèmes comme molécules de référence dans le traitement probabiliste des infections suspectées à EBLSE. En effet, quelles que soient les études publiées à ce jour, aucune d'entre elles ne permet de conclure à l'efficacité des autres bêta-lactamines comparativement aux carbapénèmes pour le traitement des infections à EBLSE en réanimation. Toutes les études publiées à ce jour comparant les différentes classes de bêta-lactamines dans le traitement des infections à EBLSE comportent des limites méthodologiques importantes [18, 19]. Pour la majeure partie d'entre elles, leurs caractères rétrospectifs, les faibles effectifs de patients en général et en particulier concernant les

patients de réanimation, la non prise en compte des traitements adjuvants (ie. drainage d'abcès, retrait de cathéters etc.), la disparité des infections incluses et la non analyse des modalités d'administration des antibiothérapies ne permettent pas de conclure quant à l'efficacité des molécules autres que les carbapénèmes. De plus, les caractéristiques propres des patients de réanimation (ie. gravité, augmentation des volumes de distribution, augmentation de la clairance rénale à la phase initiale du choc septique) expliquent à eux seuls les probabilités d'échecs thérapeutiques. Il est important ici de rappeler que l'efficacité des antibiotiques (autres que les carbapénèmes) dépend essentiellement de la concentration de l'inhibiteur de bêta-lactamase au site de l'infection.

Enfin, la volonté de certaines sociétés savantes de limiter l'utilisation des carbapénèmes fait suite aux potentiels risques d'émergence de résistance. Les études récentes se focalisant sur les conséquences écologiques des carbapénèmes [20] suggéreraient des effets moindres que ceux pré sentis préalablement.

Quels traitements définitifs ?

Nombreux sont les travaux rétrospectifs qui ont cherché à valider l'utilisation d'autres bêta-lactamines que les carbapénèmes dans le traitement des infections à EBLSE. Aucune étude publiée à ce jour n'incluait suffisamment de patients de réanimation pour conclure quant à leur efficacité. De plus, la majeure partie des études comparant les autres bêta-lactamines aux carbapénèmes incluait des patients avec des infections urinaires ou digestives et plus particulièrement à *E. coli*.

La question du traitement définitif par une molécule autre que les carbapénèmes ne doit se poser en pratique clinique qu'une fois passée la phase aigüe de la maladie, chez un patient stable cliniquement et chez lequel les prélèvements microbiologiques et l'antibiogramme ont mis en évidence une bactérie sensible à la « molécule de relais » choisie. Il est impératif de souligner ici, que l'attitude de « désescalade » est dictée par les éventuels risques écologiques induits ou associés à l'utilisation accrue des carbapénèmes.

On rappellera ici certaines règles à respecter de façon systématique. L'utilisation de l'association amoxicilline-acide clavulanique est à bannir en réanimation. En effet même si la souche isolée est sensible in vitro, la concentration de l'inhibiteur enzymatique (ici l'acide clavulanique) ainsi que son affinité pour l'enzyme ne permet pas même en relais d'obtenir des

concentrations suffisantes. La cefoxitine (céphalosporine de II^{ème} génération) est utilisable en relais lorsque cette dernière est rendue sensible in vitro. Toutefois, en cas d'infection à *Klebsiella pneumoniae* productrice de BLSE, cette molécule est à. En effet la résistance à la céfoxitine fait suite à une modification de porine (mécanisme obtenu par mutation) et la probabilité de survenue de cette mutation est d'autant plus élevée que l'inoculum est important. Enfin, l'utilisation de l'association piéracilline-tazobactam est possible sous réserve d'un faible inoculum bactérien [21], d'une CMI strictement inférieure à 8 [22, 23] et d'optimisation des modalités d'administration.

Place des nouvelles molécules

De nouvelles bêta-lactamines associées ou non à des inhibiteurs de bêta-lactamase sont maintenant disponibles en France. La plus ancienne utilisée depuis plus d'une décennie en Belgique est la Témocilline [24] et les deux plus récentes sont respectivement les associations ceftolozane-tazobactame et cefazidime-avibactam. Comme toutes les bêta-lactamines, l'activité de ces 3 molécules dépend de leur concentration minimale inhibitrice nécessaire pour chacune des espèces d'entérobactéries productrices de BLSE. Les données épidémiologiques françaises suggèrent une meilleure activité quant aux *E. coli* BLSE que les espèces *K.pneumoniae*, *E. cloacae* ou *E. aerogenes*. Concernant la témocilline, il s'agit d'un dérivé semi-synthétique 6 a-méthoxylé de la ticarcilline, modification structurale qui confère une stabilité à l'hydrolyse par la plupart des bêta-lactamases y compris les BLSE et les céphalosporinases de type AmpC. Toutefois l'activité de la témocilline sur les EBLSE dépend du type d'enzymes produites par la souche bactérienne. En effet, plus de 70% des souches d'*E.coli* et de *K.pneumoniae* productrices de CTX-M sont sensibles à la témocilline contre seulement 50% des souches productrices de SHV. Les recommandations actuelles françaises considèrent qu'une souche d'entérobactérie est sensible à la témocilline si la CMI est \leq à 8 mg/l. Il est ici important de souligner que l'efficacité de la molécule comme pour toutes les autres bêta-lactamines dépend du % de temps de l'intervalle pendant lequel la concentration plasmatique est au moins supérieure à 4 fois la CMI. Ce qui souligne l'importance des doses et des modalités d'administration. Dans une étude prospective effectuée en réanimation à Bruxelles (25), les auteurs soulignaient l'importance d'administrer la témocilline à la dose de 2g toutes les 8 heures ou 6g en continue par 24h. Avec une dose de 6 g par jour, la concentration atteinte était supérieure à la CMI pendant 80% du temps de l'intervalle d'administration.

Concernant Ceftolozane-tazobactam comme l'association ceftazidime-avibactam, l'activité sur les EBLSE est variable et dépend du type d'enzyme produite. Dans un travail récent incluant 48 souches productrices de CTX-M, et 17 souches productrices de CMY, respectivement 83% et 47% des souches étaient sensibles à l'association ceftolozane-tazobactam [26]. Dans un travail récent effectué en France, respectivement 78% et 52% des souches d'*E.coli* et *K.pneumoniae* productrices de BLSE étaient sensibles à l'association ceftolozane tazobactam, données confirmant celle de l'étude de Sader HS et al. [16] où 84% des *E coli*, 47 % des *K. pneumoniae* étaient respectivement sensibles à cette association. Par ailleurs, dans l'étude de Bouxom et al. [27] 100% des souches d'*E.coli* et de *K.pneumoniae* productrices de BLSE étaient sensibles à l'association ceftazidime-avibactam.

En pratique, à l'instar des autres beta-lactamines et dans la mesure où la sensibilité des EBLSE à la témocilline, le ceftolozane-tazobactam et la ceftazidime-avibactam est variable, ces molécules ne peuvent nullement être prescrites en probabiliste. Il paraît donc indispensable avant de choisir une de ces 3 molécules, d'obtenir non seulement un antibiogramme, mais aussi et surtout de mesurer la CMI.

Conclusion

Le traitement des infections suspectées à EBLSE en réanimation nécessite l'utilisation des carbapénèmes. Cette classe antibiotique est la seule qui reste constamment efficace sur les Entérobactéries productrices de BLSE. L'utilisation des autres beta-lactamines n'est envisageable qu'après obtention d'un antibiogramme et de la mesure de la CMI. Après l'obtention des résultats in-vitro et en cas de sensibilité, les autres bêta-lactamines sont envisageables, à condition que le patient soit stable hémodynamiquement, que le foyer infectieux soit drainé et que les doses et modalités d'administration soient optimisées afin de s'assurer de concentrations au foyer infectieux permettant d'inhiber la production d'enzymes produites par la souche responsable de l'infection.

Tableau : Prérequis pour l'utilisation d'une molécule autres que les carbapénèmes dans le traitement documenté des infections à Entérobactéries productrices bêta-lactamase

Site infectieux	Extirpable (drainage, chirurgie, retrait du cathéter)
Contrôle de la source	Effectué
Evolution Clinique du patient	Stabilisation Clinique, absence de gravité, absence d'immunodépression
Type d'enzymes et niveau phénotypique d'expression	CTX-M
CMI	Strictement inférieure à 8 mg/l pour la tazocilline
Espèce microbienne concernée	<i>Escherichia coli</i>

Références :

- [1] Nicolas-Chanoine MH, Gruson C, Bialek-Davenet S, Bertrand X, Thomas-Jean F, Bert F, Moyat M, Meiller E, Marcon E, Danchin N, Noussair L, Moreau R, Leflon-Guibout V. 10-Fold increase (2006-11) in the rate of healthy subjects with extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* faecal carriage in a Parisian check-up centre. *J Antimicrob Chemother.* 2013 Mar;68(3):562-8
- [2] Massot M, Daubié AS, Clermont O, Jauréguy F, Couffignal C, Dahbi G, Mora A, Blanco J, Branger C, Mentré F, Eddi A, Picard B, Denamur E, The Coliville Group. Phylogenetic, virulence and antibiotic resistance characteristics of commensal strain populations of *Escherichia coli* from community subjects in the Paris area in 2010 and evolution over 30 years. *Microbiology.* 2016 Apr;162(4):642-650
- [3] Pilmis B, Cattoir V, Lecointe D, Limelette A, Grall I, Mizrahi A, Marcade G, Poilane I, Guillard T, Bourgeois Nicolaos N, Zahar JR, Le Monnier A. Carriage of ESBL-producing Enterobacteriaceae in French hospitals: the PORTABLESE study. *J Hosp Infect.* 2018 Mar;98(3):247-252.
- [4] Razazi K, Derde LP, Verachten M, Legrand P, Lesprit P, Brun-Buisson C. Clinical impact and risk factors for colonization with extended-spectrum β -lactamase-producing bacteria in the intensive care unit. *Intensive Care Med.* 2012 Nov;38(11):1769-78. doi: 10.1007/s00134-012-2675-0.
- [5] Carbonne A, Arnaud I, Maugat S, Marty N, Dumartin C, Bertrand X, Bajolet O, Savey A, Fosse T, Eveillard M, Sénéchal H, Coignard B, Astagneau P, Jarlier V; MDRB Surveillance National Steering Group (BMR-Raisin). National multidrug-resistant bacteria (MDRB) surveillance in France through the RAISIN network: a 9 year experience. *J Antimicrob Chemother.* 2013 Apr;68(4):954-9
- [6] Zahar JR, Lesprit P, Ruckly S, Eden A, Hikombo H, Bernard L, Harbarth S, Timsit JF, Brun-Buisson C; BacterCom Study Group. Predominance of healthcare-associated cases among episodes of community-onset bacteraemia due to extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Int J Antimicrob Agents.* 2017 Jan;49(1):67-73
- [7] Bruyère R, Vigneron C, Bador J, Aho S, Toitot A, Quenot JP, Prin S, Charles PE. Significance of Prior Digestive Colonization With Extended-Spectrum β -Lactamase-

Producing Enterobacteriaceae in Patients With Ventilator-Associated Pneumonia. *Crit Care Med.* 2016 Apr;44(4):699-706.

- [8] Bert F, Larroque B, Dondero F, Durand F, Paugam-Burtz C, Belghiti J, Moreau R, Nicolas-Chanoine MH. Risk factors associated with preoperative fecal carriage of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in liver transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2014 Feb;16(1):84-9
- [9] <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2016/Surveillance-des-infections-nosocomiales-en-reanimation-adulte>
- [10] Goldstein EJ, Citron DM, Cherubin CE. Comparison of the inoculum effects of members of the family Enterobacteriaceae on cefoxitin and other cephalosporins, beta-lactamase inhibitor combinations, and the penicillin-derived components of these combinations. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991 Mar;35(3):560-6.
- [11] Pangon B, Bizet C, Buré A, Pichon F, Philippon A, Regnier B, Gutmann L. In vivo selection of a cephamycin-resistant, porin-deficient mutant of *Klebsiella pneumoniae* producing a TEM-3 beta-lactamase. *J Infect Dis.* 1989 May;159(5):1005-6.
- [12] Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update., *Clin Microbiol Rev.* 2005 Oct;18(4):657-86.
- [13] Guet-Revillet H, Tomini E, Emirian A, Join-Lambert O, Lécuyer H, Zahar JR, Jullien V. Piperacillin/tazobactam as an alternative antibiotic therapy to carbapenems in the treatment of urinary tract infections due to extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae: an in silico pharmacokinetic study. *Int J Antimicrob Agents.* 2017 Jan;49(1)
- [14] Bert F, Bialek-Davenet S, Leflon-Guibout V, Noussair L, Nicolas-Chanoine MH. Frequency and epidemiology of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae isolates susceptible to third-generation cephalosporins or to aztreonam. *Med Mal Infect.* 2014 Feb;44(2):76-8
- [15] Harris PN, Tambyah PA, Paterson DL. β -lactam and β -lactamase inhibitor combinations in the treatment of extended-spectrum β -lactamase producing Enterobacteriaceae: time for a reappraisal in the era of few antibiotic options? *Lancet Infect Dis.* 2015 Apr;15(4):475-85.

- [16] Sader HS, Castanheira M, Flamm RK, Mendes RE, Farrell DJ, Jones RN. Ceftazidime/avibactam tested against Gram-negative bacteria from intensive care unit (ICU) and non-ICU patients, including those with ventilator-associated pneumonia. *Int J Antimicrob Agents*. 2015 Jul;46(1):53-9.
- [17] Farrell DJ, Flamm RK, Sader HS, Jones RN. Antimicrobial activity of ceftolozane-tazobactam tested against Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* with various resistance patterns isolated in U.S. Hospitals (2011-2012). *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 Dec;57(12):6305-10.
- [18] Pilmis B, Jullien V, Tabah A, Zahar JR, Brun-Buisson C. Piperacillin-tazobactam as alternative to carbapenems for ICU patients. *Ann Intensive Care*. 2017 Nov 10;7(1):113
- [19] Rodríguez-Baño J, Gutiérrez-Gutiérrez B, Machuca I, Pascual A. Treatment of Infections Caused by Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-, AmpC-, and Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae. *Clin Microbiol Rev*. 2018 Feb 14;31(2)
- [20] Grall N, Lazarevic V, Gaïa N, Couffignal C, Laouénan C, Ilic-Habensus E, Wieder I, Plesiat P, Angebault C, Bougnoux ME, Armand-Lefevre L, Andreumont A, Duval X, Schrenzel J. Unexpected persistence of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in the faecal microbiota of hospitalised patients treated with imipenem. *Int J Antimicrob Agents*. 2017 Jul;50(1):81-87.
- [21] Docobo-Pérez F, Fernández-Cuenca F, Pachón-Ibáñez ME, Pascual A, Pichardo C, Martínez-Martínez L, Pachón J. Efficacy of amoxicillin-clavulanate in an experimental model of murine pneumonia caused by AmpC-non-hyperproducing clinical isolates of *Escherichia coli* resistant to cefoxitin. *Clin Microbiol Infect*. 2008 Jun;14(6):582-7.
- [22] Tamma PD, Han JH, Rock C, Harris AD, Lautenbach E, Hsu AJ, Avdic E, Cosgrove SE; Antibacterial Resistance Leadership Group. Carbapenem therapy is associated with improved survival compared with piperacillin-tazobactam for patients with extended-spectrum β -lactamase bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2015 May 1;60(9):1319-25.
- [23] Retamar P, López-Cerero L, Muniain MA, Pascual Á, Rodríguez-Baño J; ESBL-REIPI/GEIH Group. Impact of the MIC of piperacillin-tazobactam on the outcome of patients with bacteremia due to
- [24] extended-spectrum- β -lactamase-producing *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 Jul;57(7):3402-4.

- [25] Livermore DM, Tulkens PM. Temocillin revived. *J Antimicrob Chemother.* 2009 Feb;63(2):243-5.
- [26] Laterre PF, Wittebole X, Van de Velde S, Muller AE, Mouton JW, Carryn S, Tulkens PM, Dugernier T. Temocillin (6 g daily) in critically ill patients: continuous infusion versus three times daily administration. *J Antimicrob Chemother.* 2015 Mar;70(3):891-8
- [27] Schmidt-Malan SM, Mishra AJ, Mushtaq A, Brinkman CL, Patel R. in vitro Activity of Imipenem-Relebactam and Ceftolozane-Tazobactam Against Resistant Gram-Negative Bacilli. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018 May 14.
- [28] Bouxom H, Fournier D, Bouiller K, Hocquet D, Bertrand X. What non-carbapenem antibiotics are active against ESBL-producing enterobacteriaceae? *Int J Antimicrob Agents.* 2018 Mar 23