



Comment optimiser le bon usages des antibiotiques à l'ère de la multirésistance chez les BGN

Apport de la bactériologie pour un usage raisonné des antibiotiques

Dr. Laurent DORTET

Rôle attendu du laboratoire de bactériologie pour l'optimisation rapide du traitement antibiotique

- **Identification précoce du germe et des résistances associées :**
 - Quelle(s) résistances?
 - Quels types de prélèvement ?
- **Les techniques de détection rapide de la résistance utilisables facilement au laboratoire**
- **Alternatives thérapeutiques : Quelles molécules ? Pour quels germes ? Quand les tester ?**

Rôle attendu du laboratoire de bactériologie pour l'optimisation rapide du traitement antibiotique

- **Identification précoce du germe et des résistances associées :**
 - Quelle(s) résistances?
 - Quels types de prélèvement ?
- Les techniques de détection rapide de la résistance utilisables facilement au laboratoire
- Alternatives thérapeutiques : Quelles molécules ? Pour quels germes ? Quand les tester ?

Quelle(s) résistance(s) ?

- **Impact clinique:** Résistances **limitant fortement les possibilités thérapeutiques** et pouvant avoir un impact sur le devenir (mortalité, morbidité) du patient.
- **Impact écologique:** Résistances nécessitant l'utilisation de **molécules de dernier recours** à large spectre (ex: carbapénèmes).
- **Impact socio-économique:** Résistances nécessitant des précautions strictes d'isolement des patients pour éviter leur dissémination (**BHRe +++**).
- **Prévalence:** **Suffisamment élevée** pour être valoir le coup d'être recherchée mais **suffisamment faible** pour pouvoir encore agir.

Résistances « à problèmes » chez les BGN

■ Entérobactéries productrices d'une BLSE

- Impact clinique: ++
- Impact écologique: +++
- Impact socio-économique: ++
- Prévalence: 10-20%

■ Entérobactéries productrices d'une carbapénèmase

- Impact clinique: +++
- Impact écologique: ++++
- Impact socio-économique: +++
- Prévalence: 0.5% (en France)

■ *Pseudomonas aeruginosa* multi-résistants

- Impact clinique: +++
- Impact écologique: +++
- Impact socio-économique: +/-
- Prévalence: ++

Quels types de prélèvements ?

- **Prélèvements cliniques +++** : Pour leur impact clinique et écologique
- **Dépistage +/-** : Pour l'impact socio-économiques de la dissémination des BHRé

Pour quels types d'infections ?

■ Septicémies : +++

- **Antibiothérapie probabiliste adaptée réduit significativement la mortalité**, OR = 1.60 (95% CI = 1.37-1.86) (Paul M. AAC 2010)
- **E-ESBL = Délai pour traitement adapté = Mortalité accrue**, OR = 1.85 (95% CI = 1.397-2.47) (Schwaber M. JAC 2007)

■ Infections pulmonaires : +/-

- **CONTRE** : - Prélèvement **plurimicrobiens** (flore oropharyngée)
 - **Notion de quantité** : Techniques qualitatives (dont biologie moléculaire) mal adaptées
 - Rôle **essentiel de l'identification d'un pathogène** pulmonaire
 - Infections à Gram positif +++ dans les infections communautaires
- **POUR** : - **VAP +++** (Kuti. EL. Journal of Critical Care 2008) (**Inappropriate therapy significantly increased patients' odds of mortality** (OR = 2.34; CI95=1.51–3.63))

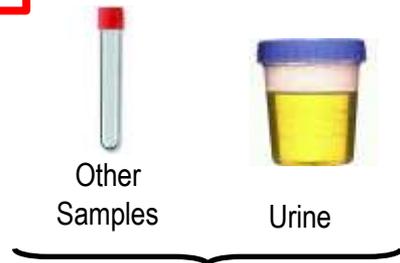
■ Infections urinaires : - (réel impact d'une antibiothérapie probabiliste mal adaptée ?)

Rôle attendu du laboratoire de bactériologie pour l'optimisation rapide du traitement antibiotique

- Identification précoce du germe et des résistances associées :
 - Quelle(s) résistances?
 - Quels types de prélèvement ?
- **Les techniques de détection rapide de la résistance utilisables facilement au laboratoire**
- Alternatives thérapeutiques : Quelles molécules ?
Pour quels germes ? Quand les tester ?

Diagnostic rapide des β -lactamases à large spectre

Day 0



Rapid detection of 3GC hydrolysis



Day 1



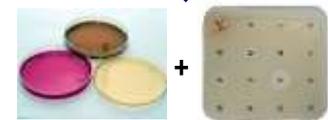
Rapid detection of 3GC hydrolysis



Day 2



ATB susceptibility testing results



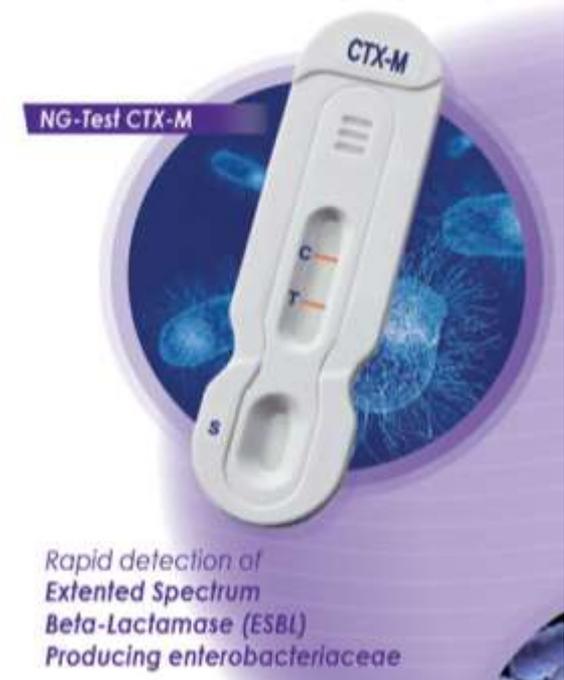
Isolated colonies + ATB susceptibility testing results

Diagnostic rapide (15-30 min) de l'hydrolyse des C3G

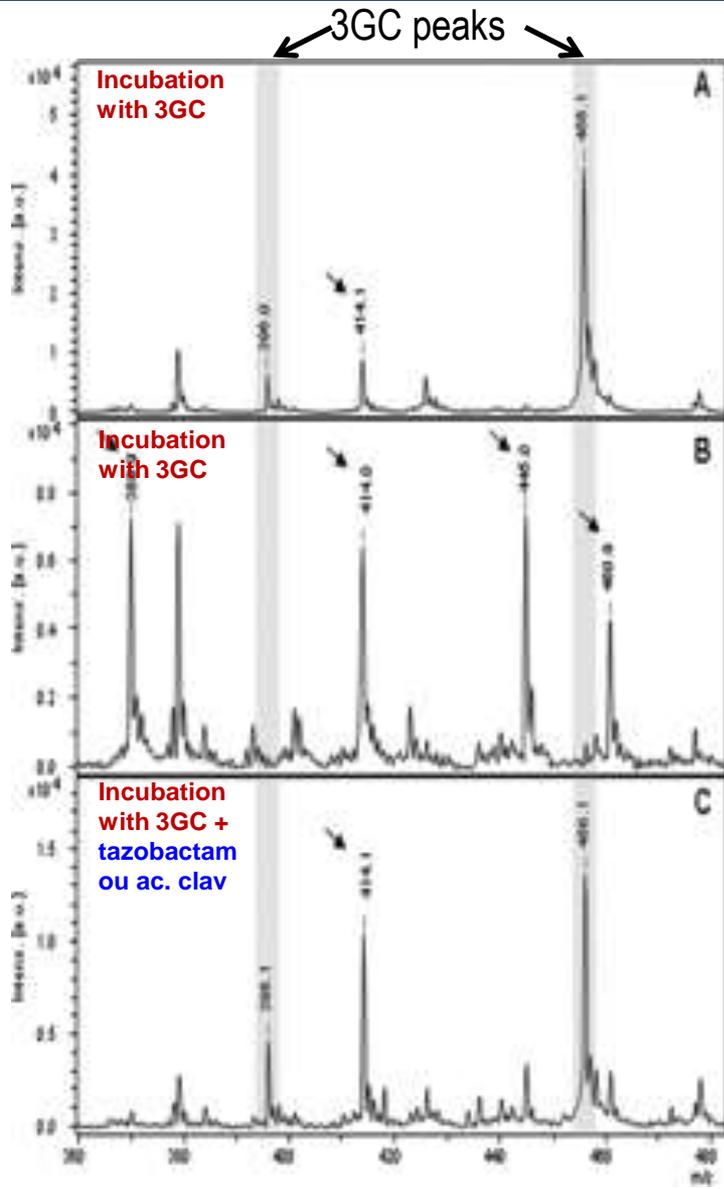
	ESBL NDP test	β -LACTA test (Biorad)
Sur colonies	 Nordmann P et al. JCM 2012 Poirel L et al. JCM 2016	 Poirel L et al. JCM 2016
Sur hémoculture positive à BGN	 Dortet L et al. Emerg Infect Dis 2015 Affolabi D et al. JMM 2017	 Compain F et al. JMM 2014 Hasso M et al. JCM 2017
Sur urine ($> 10^4$ leucocyte + BGN au direct)	 Dortet L et al. JCM 2014	 Gallah S et al. JCM 2014 Amzalag J et al. Infect Dis 2016
Sur aspiration bronchique (patients suspects de VAP)		 Gallah S et al. JCM 2014
Détection de l'hydrolyse des C3G (BLSE et/ou céphalosporinase)		
Identification d'une BLSE		

Coming next :Détection rapide des BLSE par immunochromatographie

- ❑ Détection des **CTX-M** du groupe 1 (dont CTX-M-15)
- ❑ Utilisable **sur colonies**
- ❑ **En développement** pour :
 - Toutes les familles de CTX-M (>95 % des **BLSE en France**)
 - Directement à partir des **hémocultures positives**
 - Directement à partir de **prélèvement cliniques** (urines, LBA/PDP, ...)



Coming next : Diagnostic rapide de l'hydrolyse des C3G par MALDI-TOF



No ESBL

ESBL

ESBL

- **Sur colonies**
(Li B et al., Med Sci Monit Basic Res 2014)
- **A partir d'hémocultures positives** (Oviaño M et al., CMI 2014)
- Technique commerciale à venir

Rôle attendu du laboratoire de bactériologie pour l'optimisation rapide du traitement antibiotique

- Identification précoce du germe et des résistances associées :
 - Quelle(s) résistances?
 - Quels types de prélèvement ?
- Les techniques de détection rapide de la résistance utilisables facilement au laboratoire
- **Alternatives thérapeutiques : Quelles molécules ?
Pour quels germes ? Quand les tester ?**

Pour les Entérobactéries BLSE

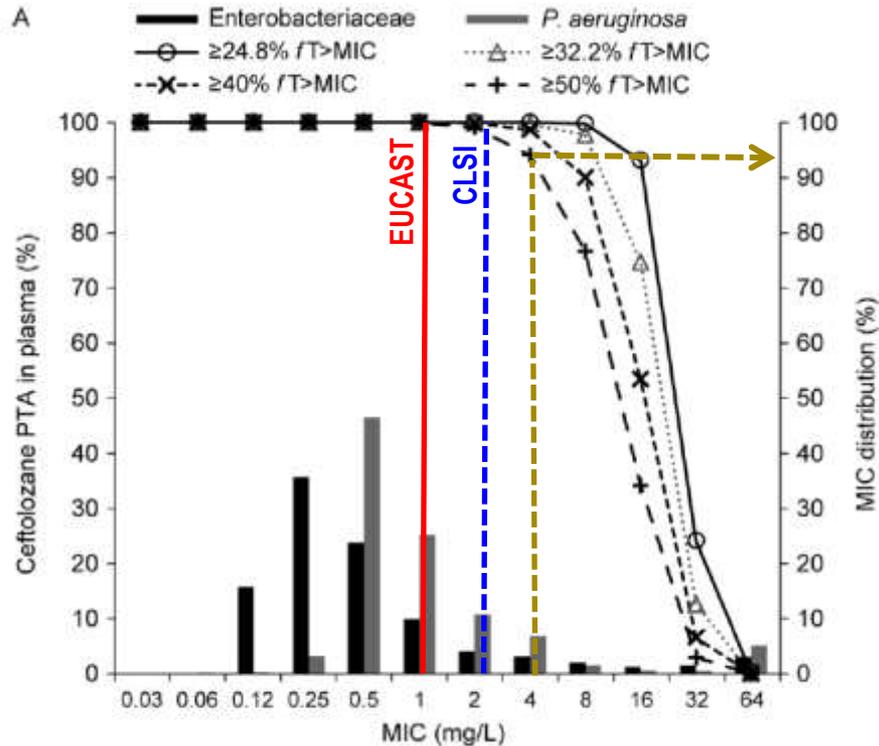
Antibiotiques	CLSI		EUCAST - CASFM	
	CMI (mg/L)		CMI (mg/L)	
	S ≤	R >	S ≤	R >
Ceftolozane-tazobactam	2	8	1	1
Ceftazidime-avibactam	8	8	8	8

A la valeur du break point pour chacune des molécules, les **Probabilité of Target Attainment** sont identiques (>90%)

MAIS, quel est le **niveau de sécurité pour chacune des molécules** pour une souche caractérisée par une CMI égale au break-point, sachant que la précision de la mesure d'une CMI est de au moins une dilution?

Sécurité élevée pour le ceftolozane-tazobactam

Posologie 1.5g en 1h x 3



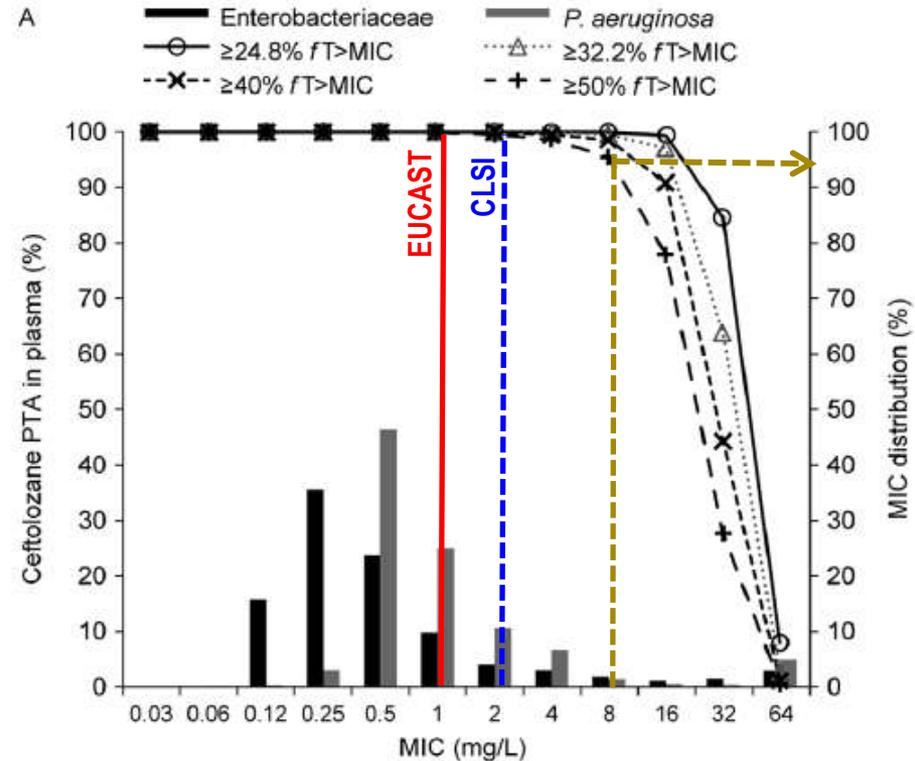
2 dilutions de sécurité

1 dilution de sécurité

EUCAST

CLSI

Posologie 3g en 1h x 3



3 dilutions de sécurité

2 dilutions de sécurité

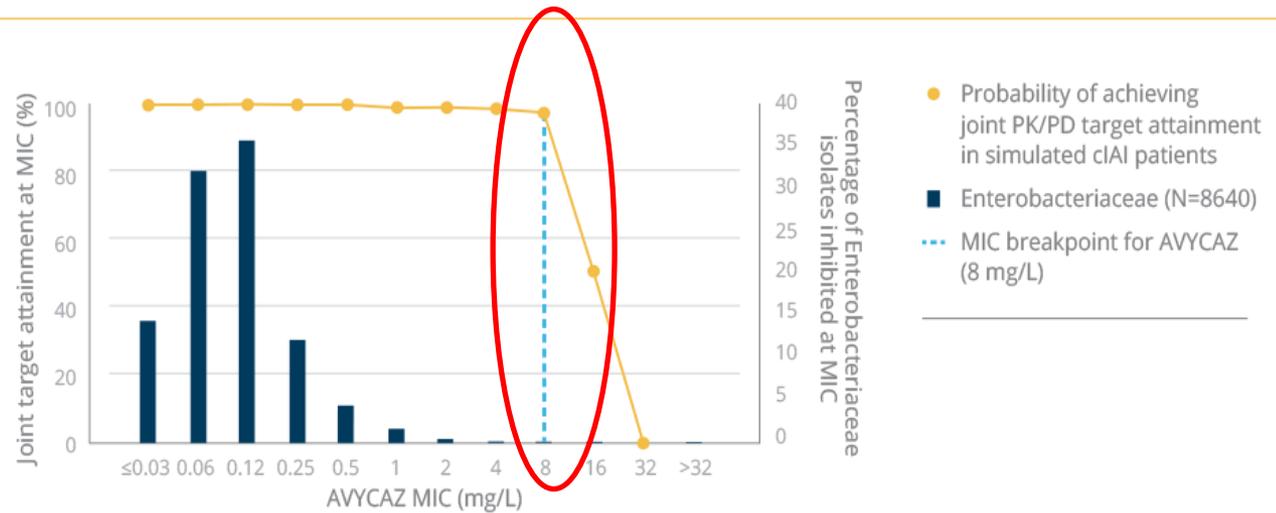
Pas de sécurité pour ceftazidime-avibactam

Bensman TJ, AAC, 2017

Posologie 2.5g en 2h x 3

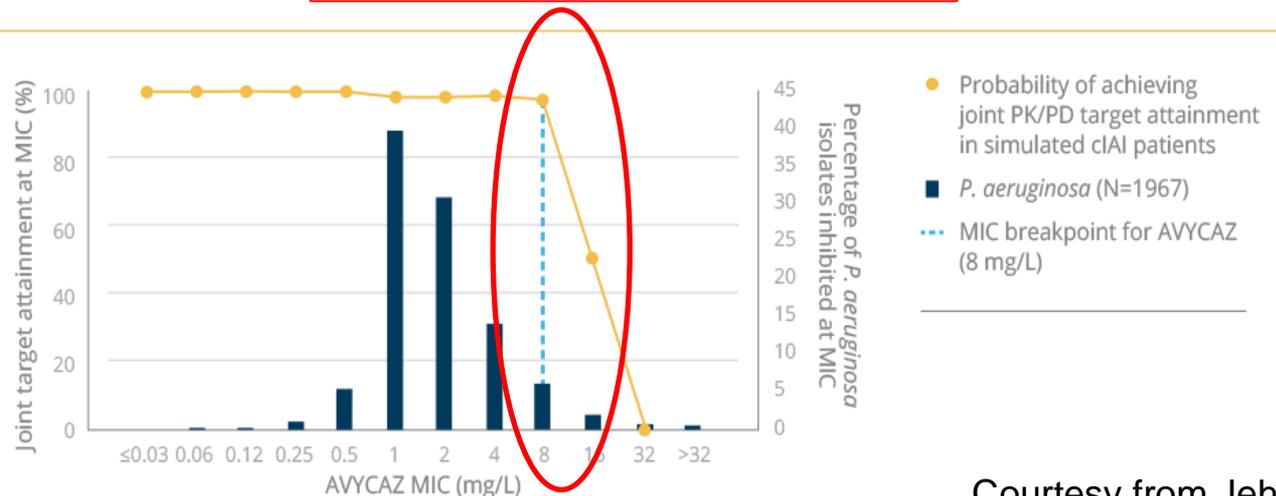
Tout « dépassement » au dessus de 8 mg/l est « à risque ». Or la variabilité habituelle de la détermination d'une CMI est de 1(2) dilution(s).

ENTEROBACTERIACEAE^{1*}

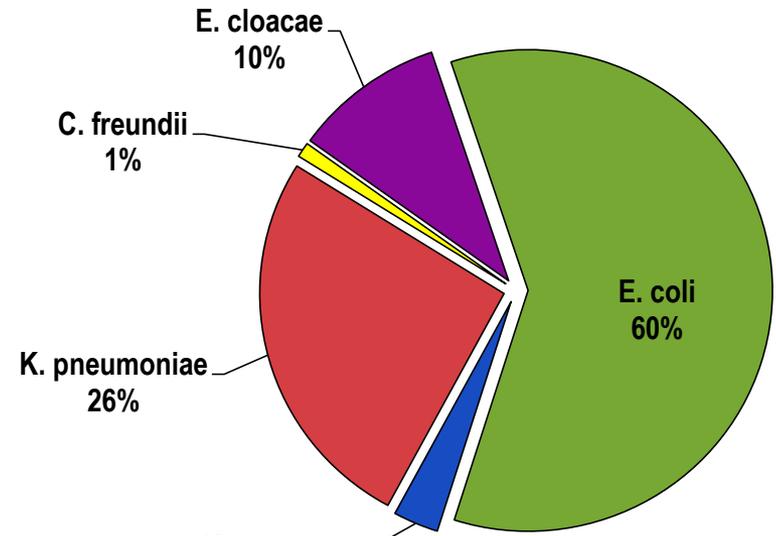
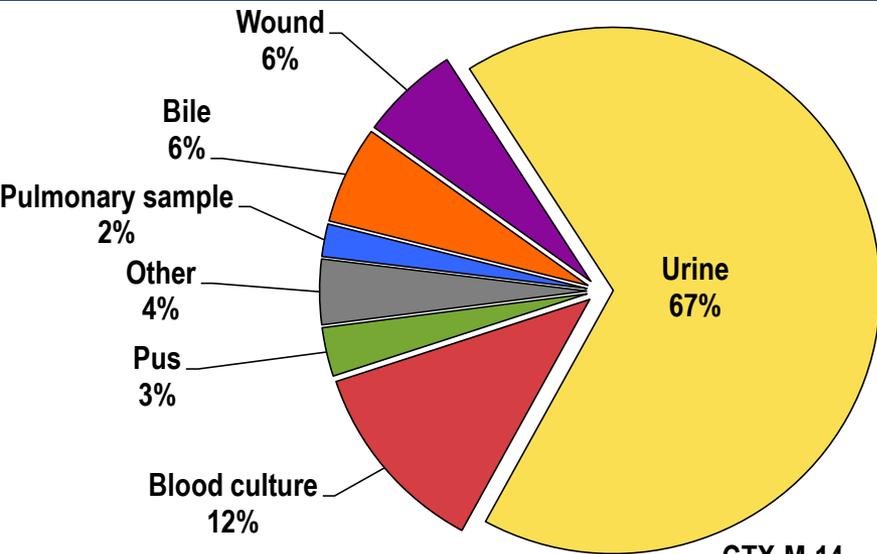


Pas de marge de sécurité

P. AERUGINOSA^{1*}

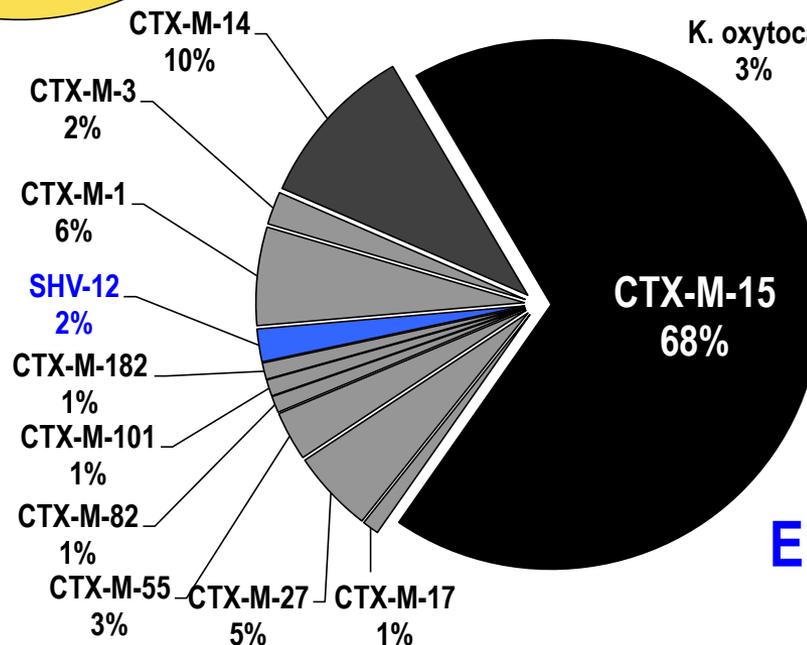


Etude sur 100 souches E-BLSE en prospectif ...



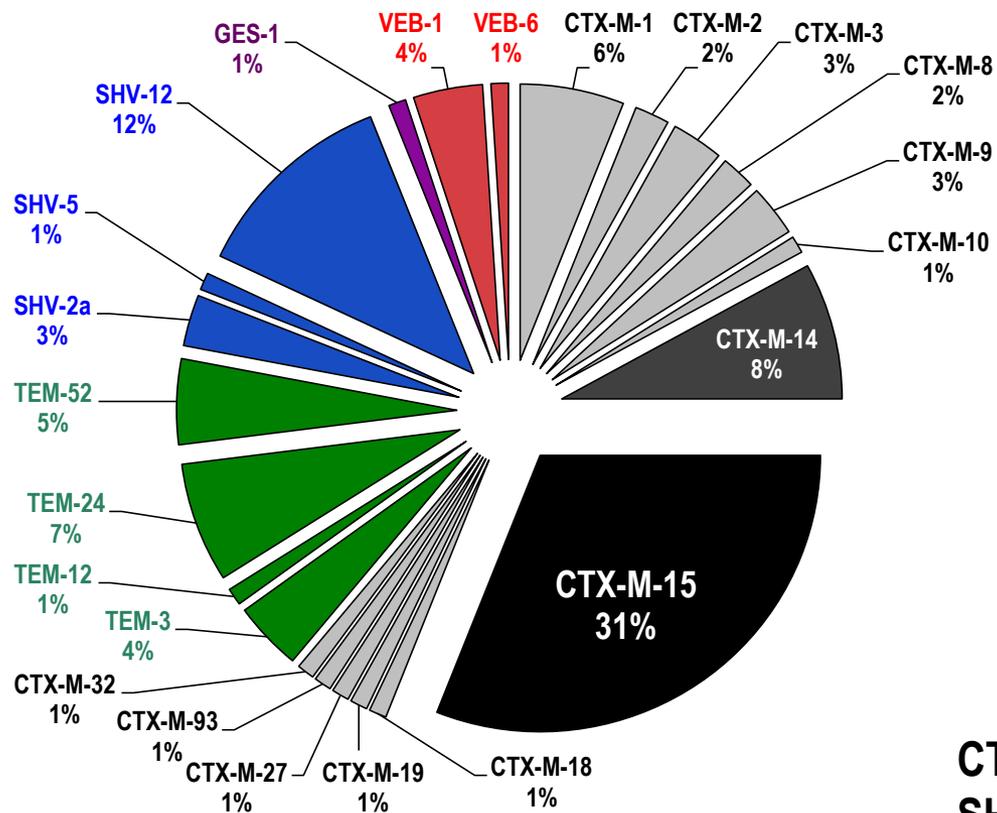
Prélèvements

Espèces



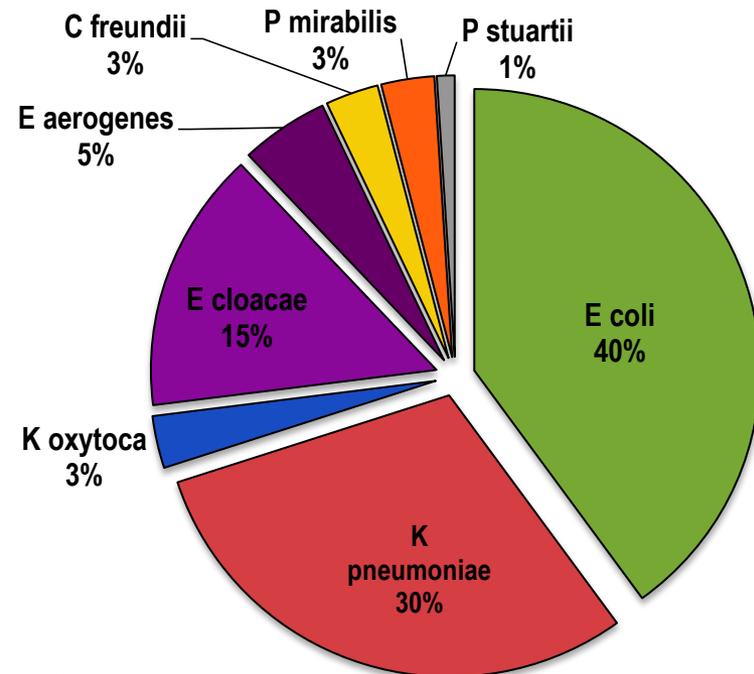
Enzymes

... et sur 100 souches E-BLSE de collection



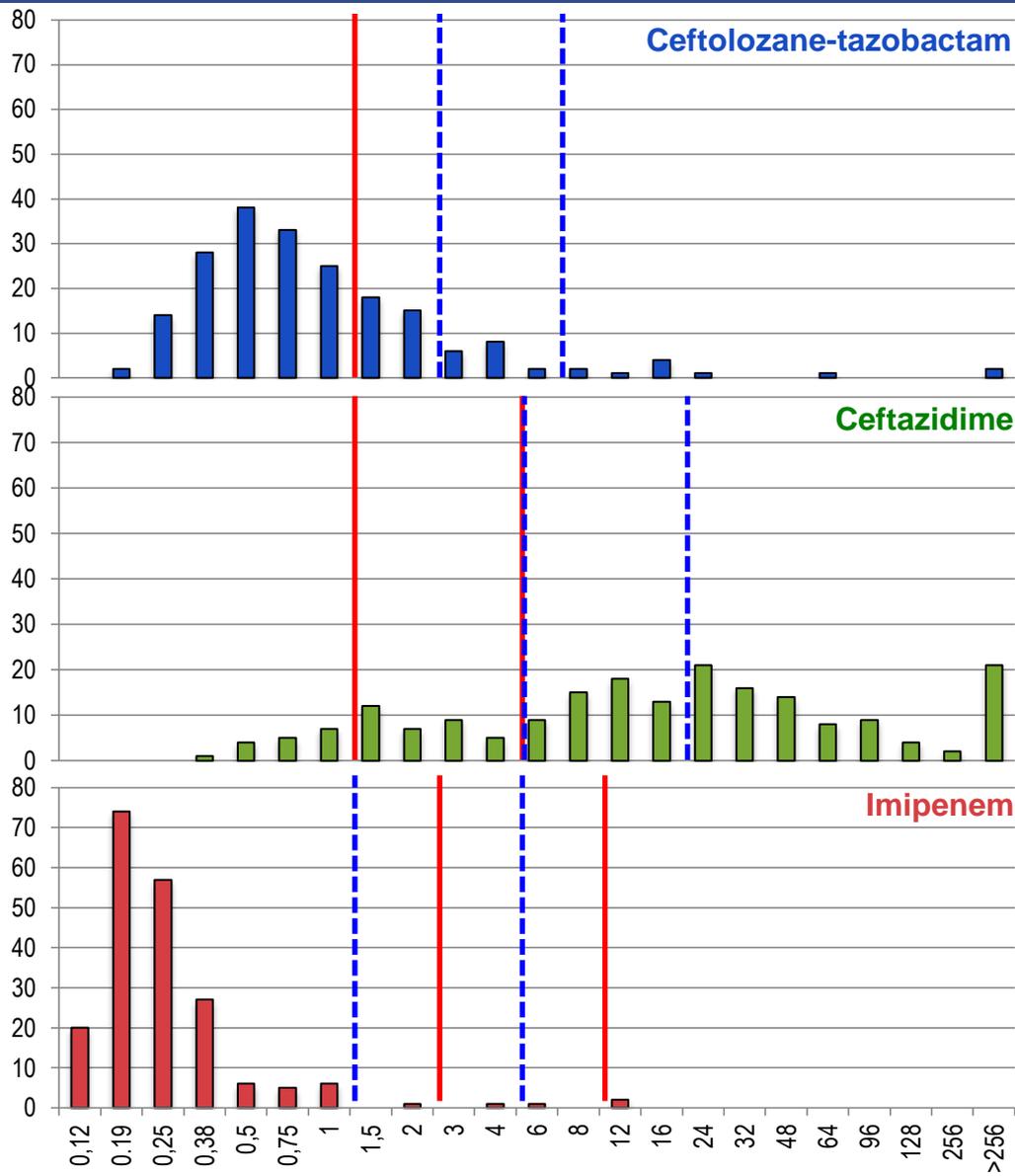
Enzymes

CTX-M = 61
 SHV = 16
 TEM = 17
 VEB = 5
 GES = 1



Espèces

Distribution des CMI pour les E-BLSE



	— EUCAST	- - - CLSI
Global :	70 % (S)	86,5 % (S)
<i>E. coli</i> :	88 % (S)	98 % (S)
<i>Klebsiella</i> :	56,5 % (S)	82,3 % (S)
Group III :	42,9 % (S)	60 % (S)

Global :	8,5 % (S)	25 % (S)
<i>E. coli</i> :	12 % (S)	37 % (S)
<i>Klebsiella</i> :	3,2 % (S)	11,3 % (S)
Group III :	2,9 % (S)	11,4 % (S)

Global :	98 % (S)	97,5 % (S)
<i>E. coli</i> :	100 % (S)	100 % (S)
<i>Klebsiella</i> :	95,2 % (S)	95,2 % (S)
Group III :	97,1 % (S)	94,3 % (S)

Entérobactéries résistantes aux carbapénèmes non EPC

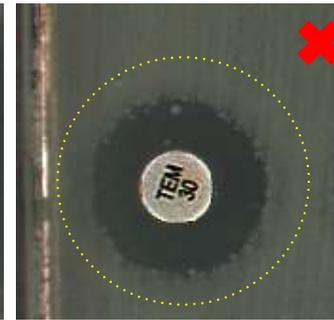
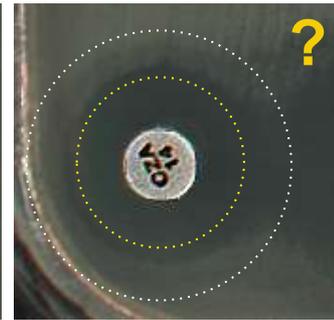
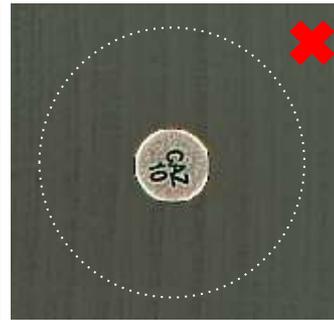
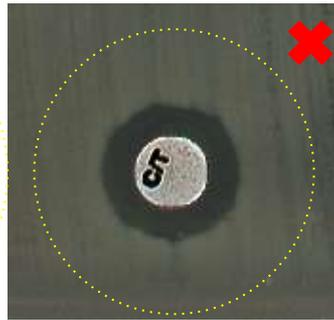
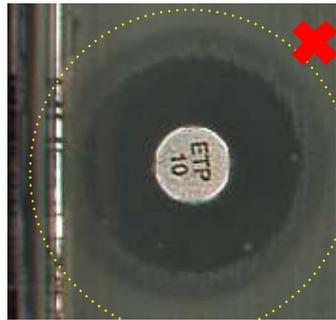
Ertapénème

Ceftolozane
-Tazobactam

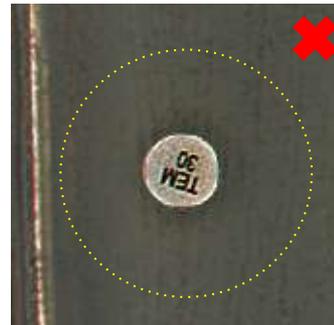
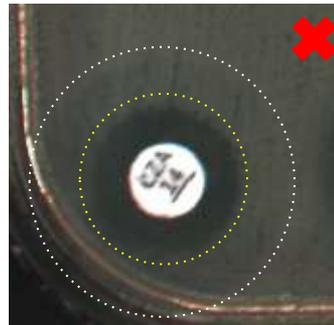
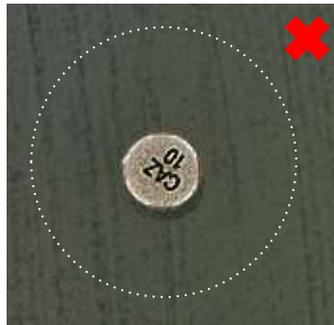
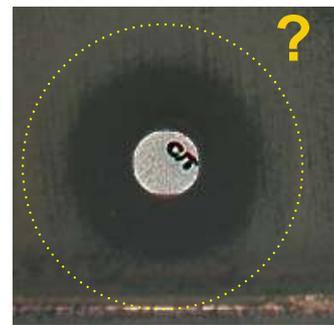
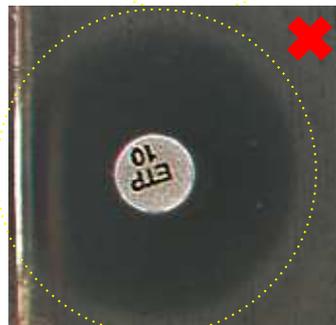
Ceftazidime

Ceftazidime -
Avibactam

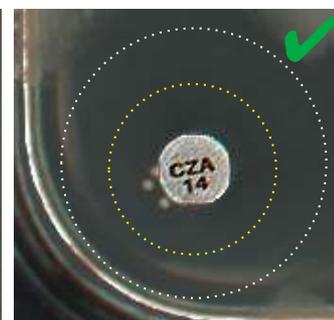
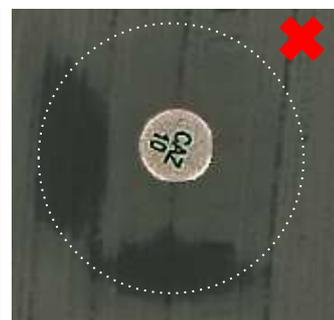
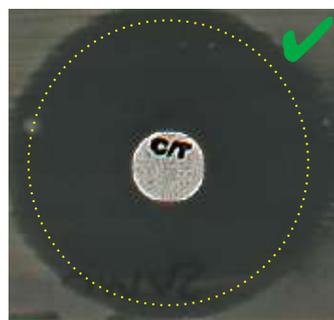
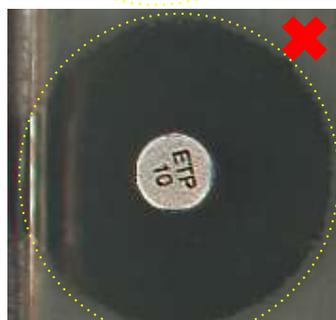
Témocilline



AmpC
+
Imper.



BLSE
+
Imper.



Les EPC de type KPC et OXA-48

Ertapénème

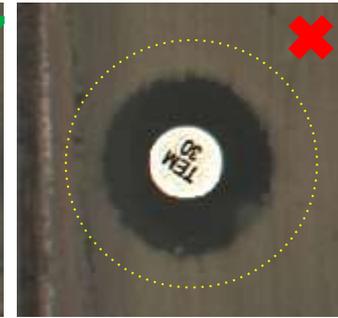
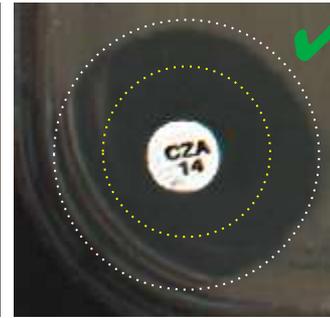
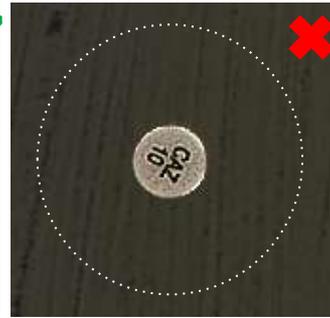
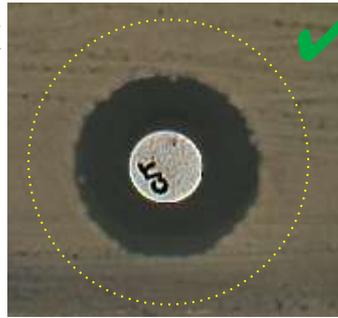
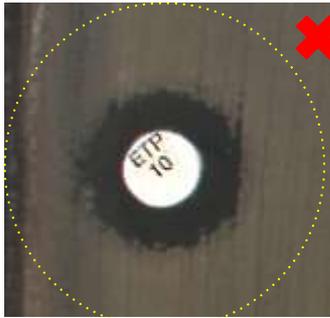
Ceftolozane
-Tazobactam

Ceftazidime

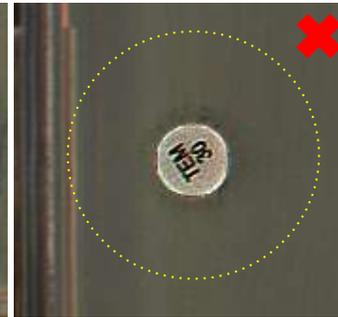
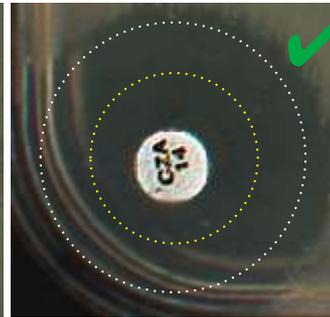
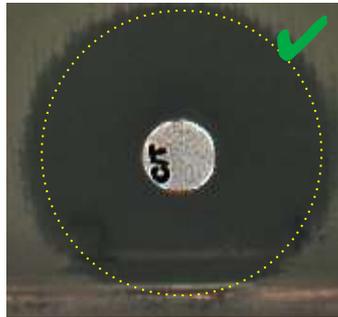
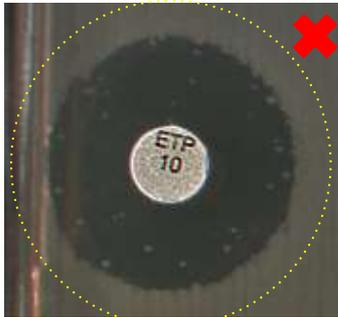
Ceftazidime -
Avibactam

Témocilline

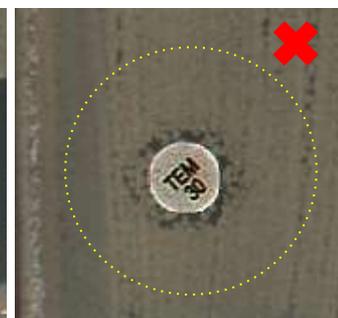
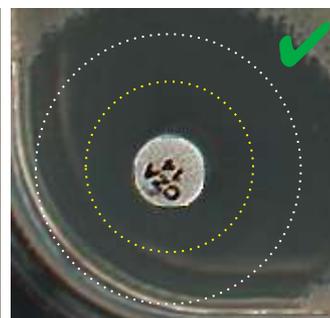
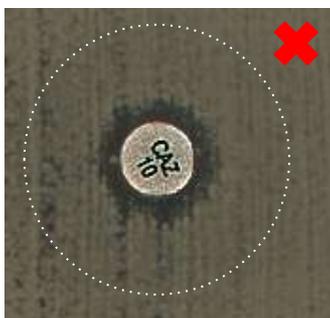
KPC-3



OXA-48
seule



OXA-48
+
ESBL



Les métallo- β -lactamases (M β L)

Ertapénème

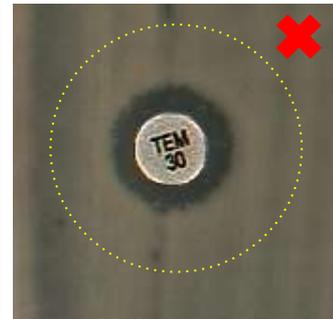
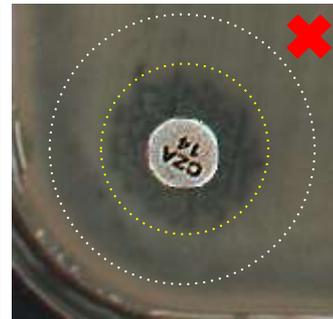
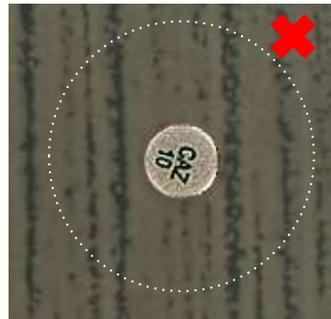
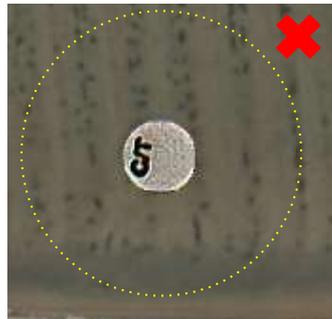
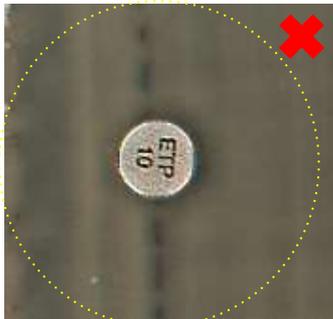
Ceftolozane
-Tazobactam

Ceftazidime

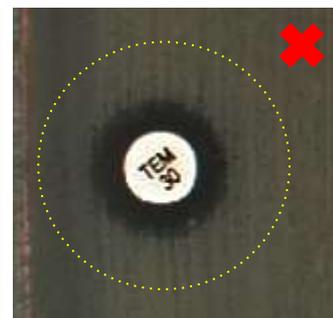
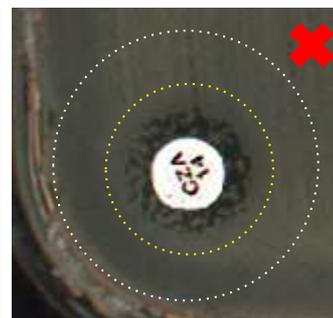
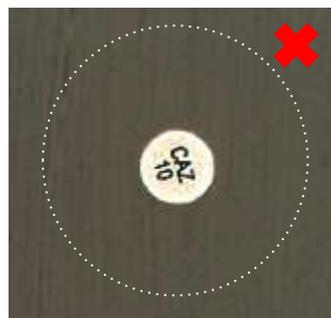
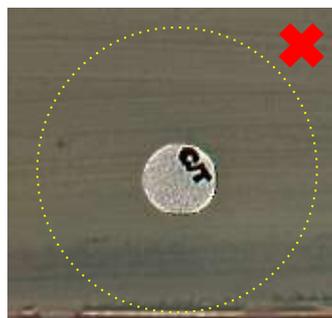
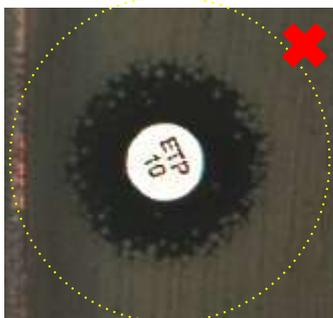
Ceftazidime -
Avibactam

Témocilline

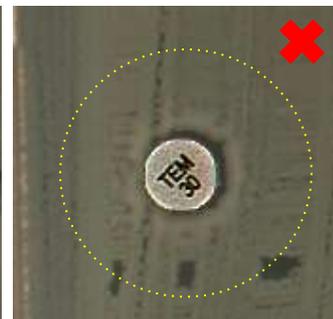
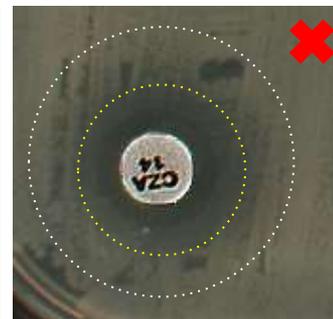
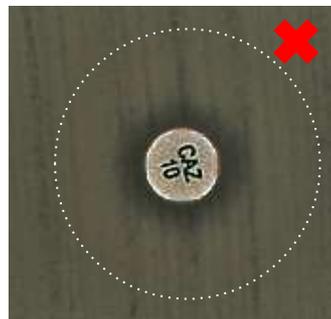
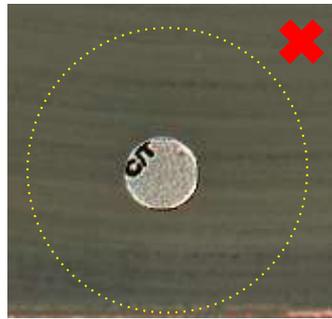
NDM-1



NDM-5

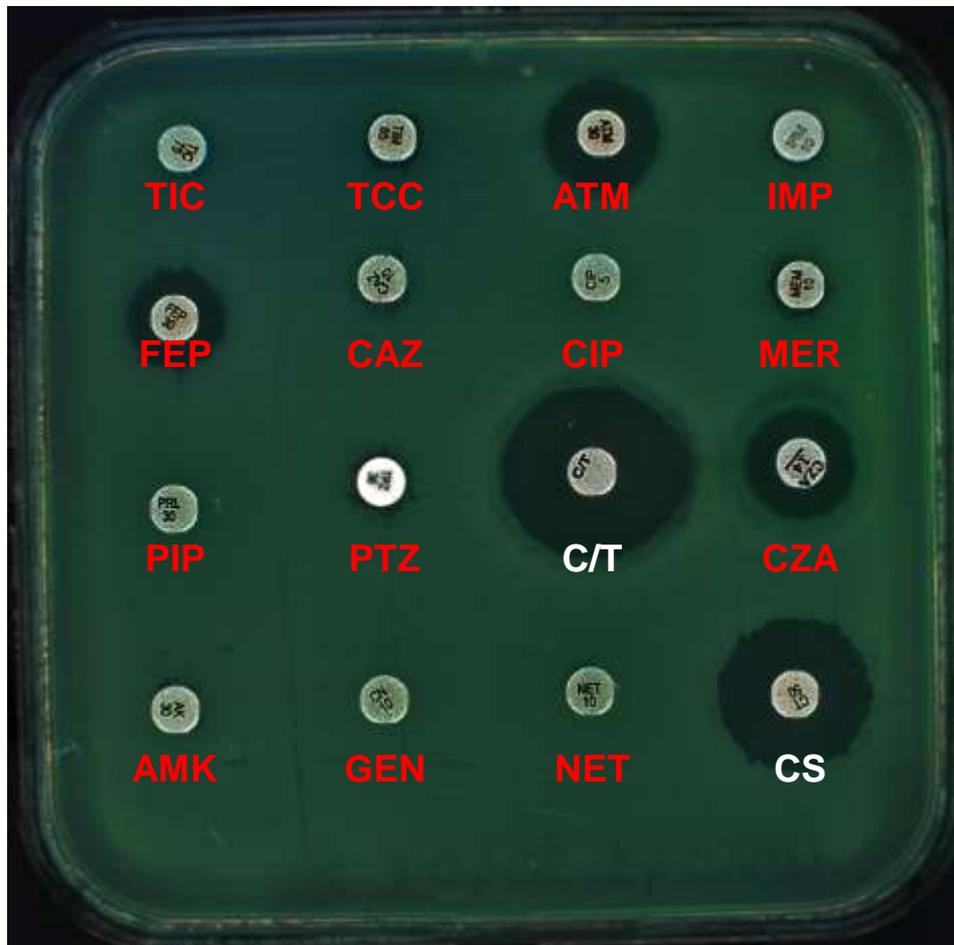


VIM-4



Chez *P. aeruginosa* : ceftolozane-tazobactam +++

Ceftolozane-tazobactam (C/T) à tester en première intention

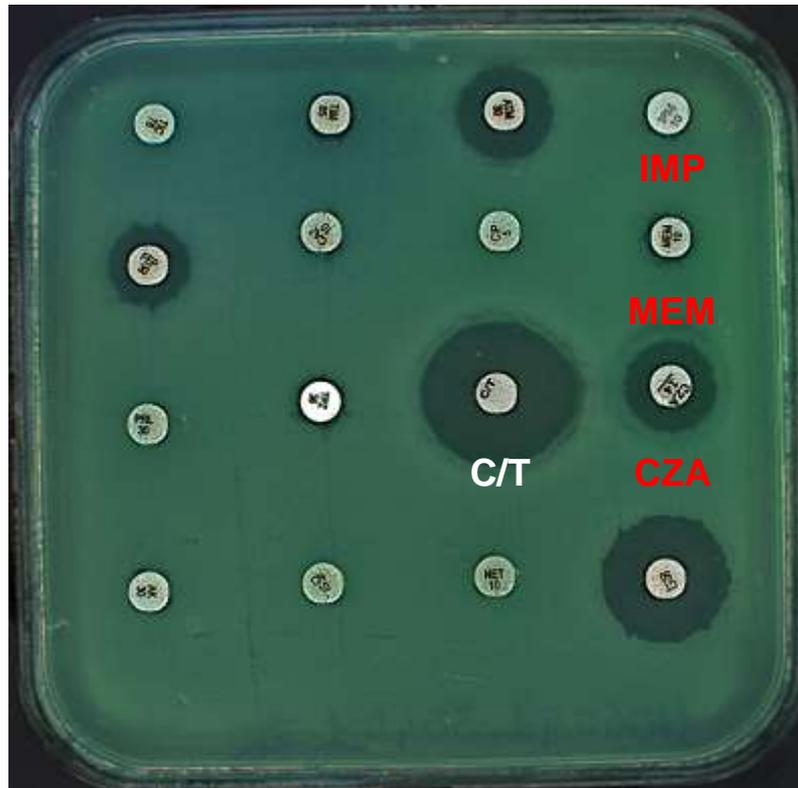


Antibiotiques	CLSI		EUCAST - CASFM	
	CMI (mg/L)		CMI (mg/L)	
	S ≤	R >	S ≤	R >
Ceftolozane-tazobactam	8	8	4	4
Ceftazidime-avibactam	8	8	4	16

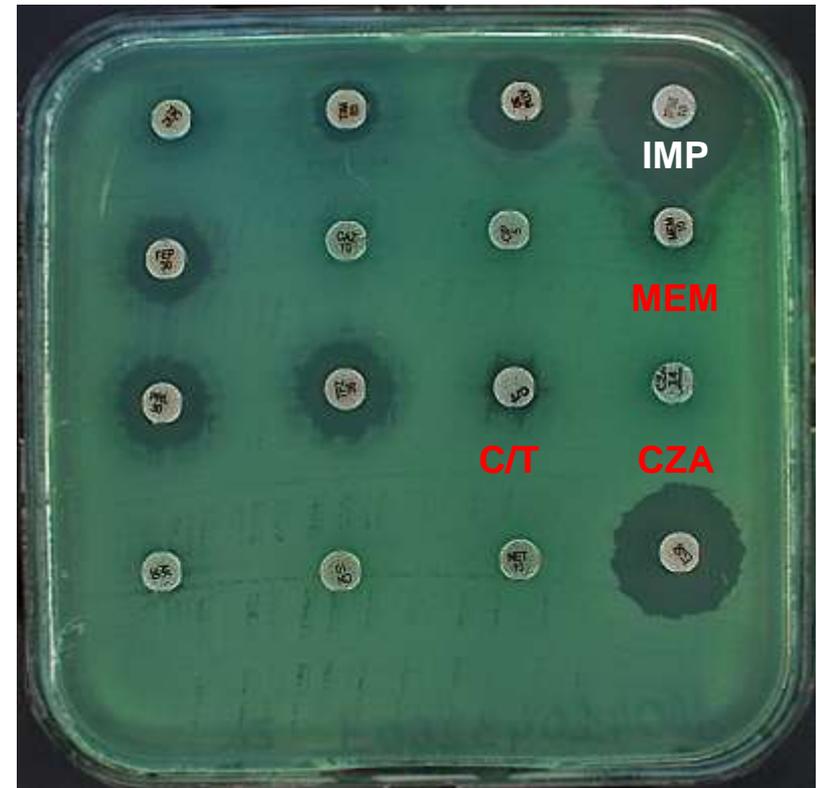
C/T >> CZA dans la majorité des cas

P. aeruginosa : Des craintes pour la résistance au ceftolozane-tazobactam ???

- Résistances acquises au ceftolozane-tazobactam (mutation AmpC chromosomique ou mutation OXA-10 → OXA-14)
- Restauration de la sensibilité à l'imipénème (si absence de porine D2 mutée)

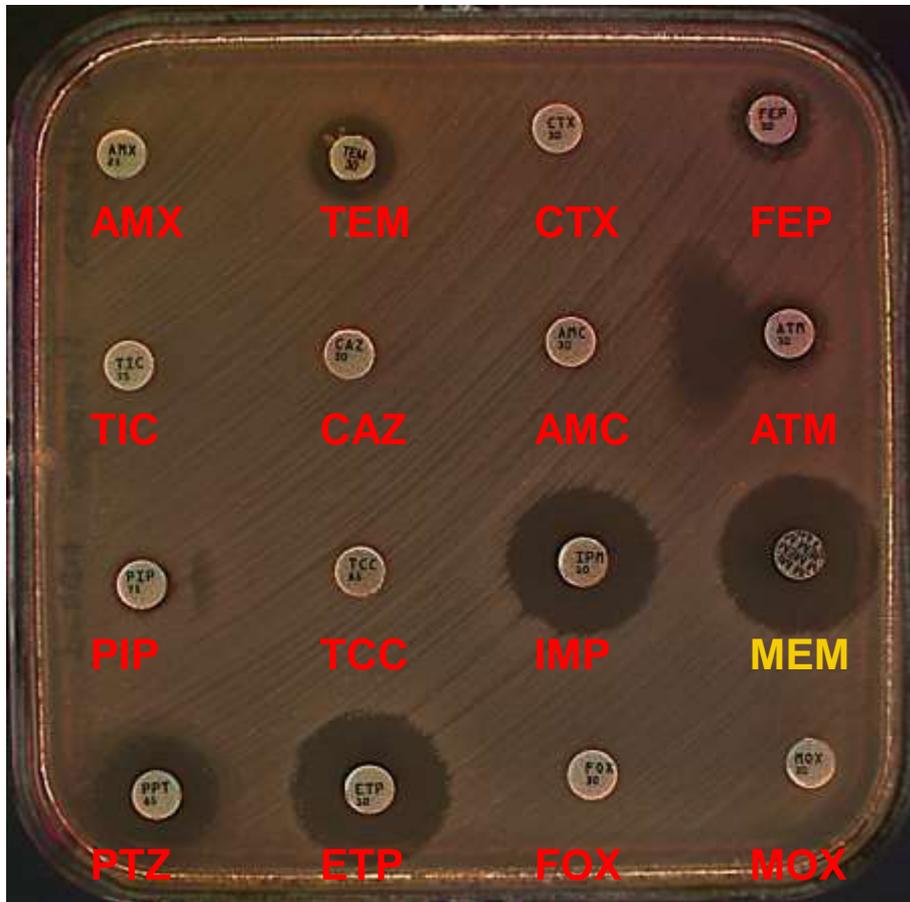


ttt
C/T
→

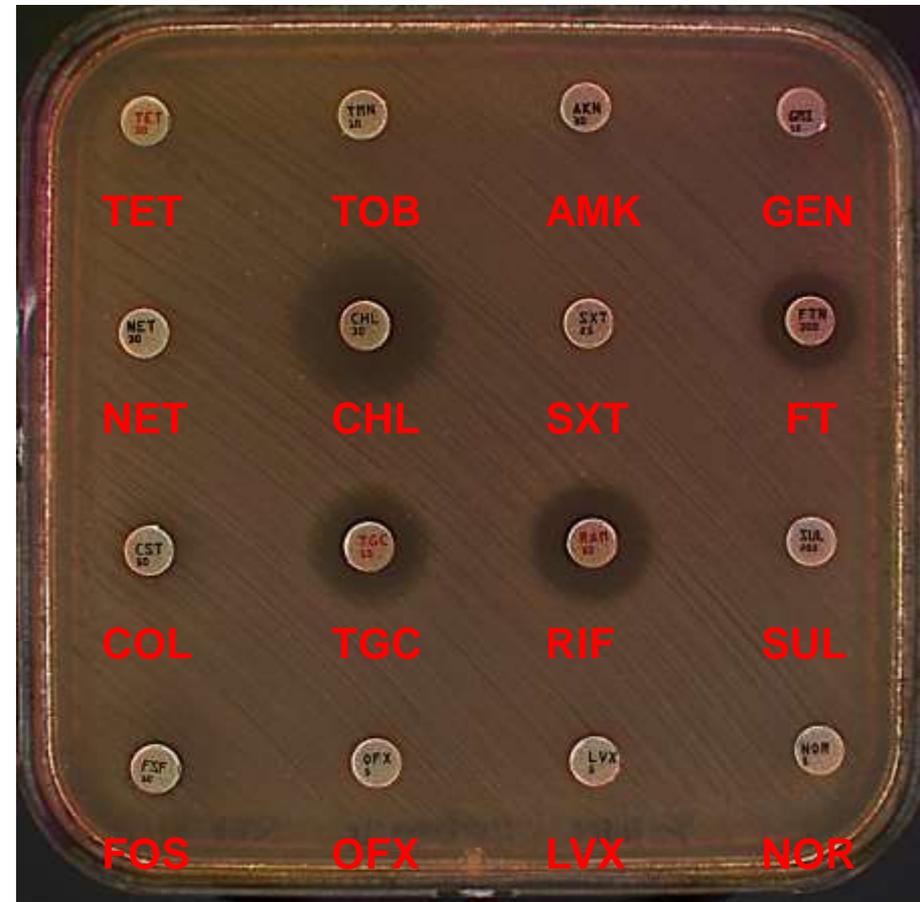


Les impasses thérapeutiques

Morganella morganii NDM-1 + CTX-M-15 + ArmA



β -lactamines

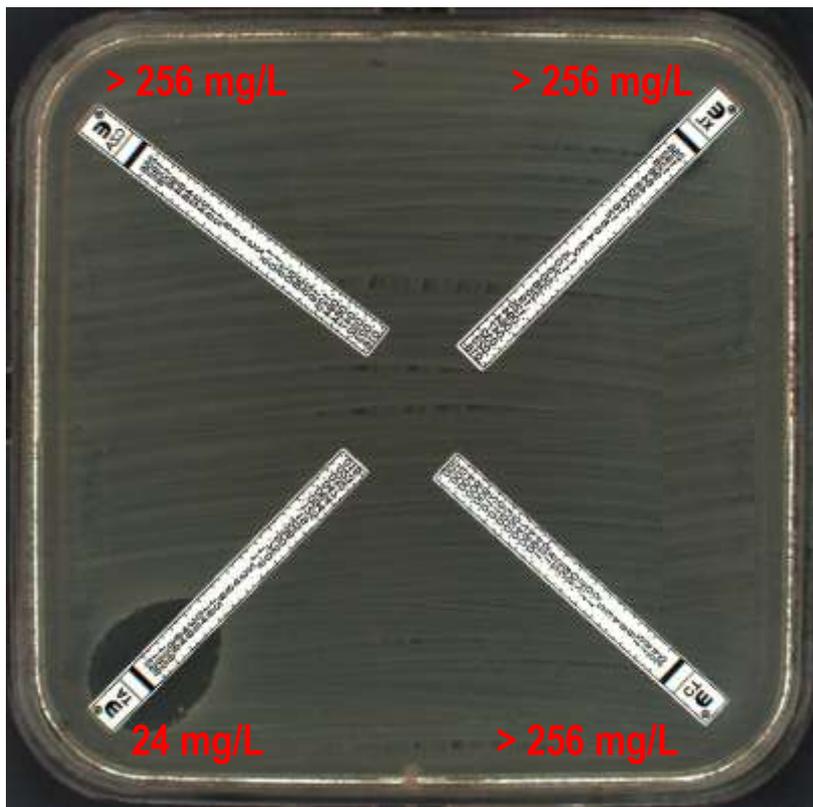


Autres ATB

Association aztréonam + inhibiteur +++

CZA

AMC

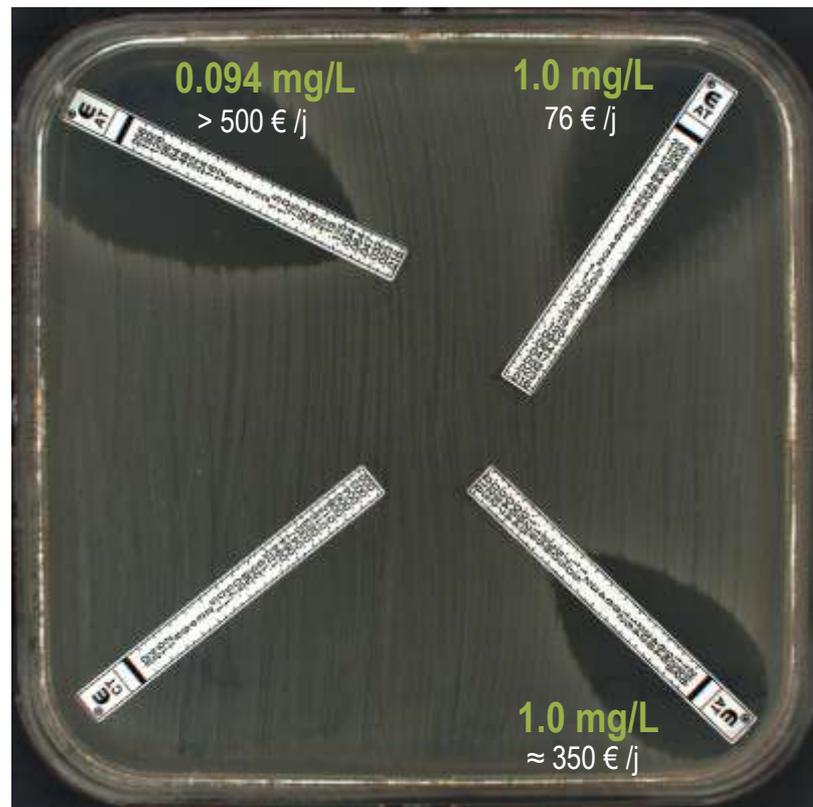


ATM

C/T

CZA
+ ATM

AMC
+ ATM



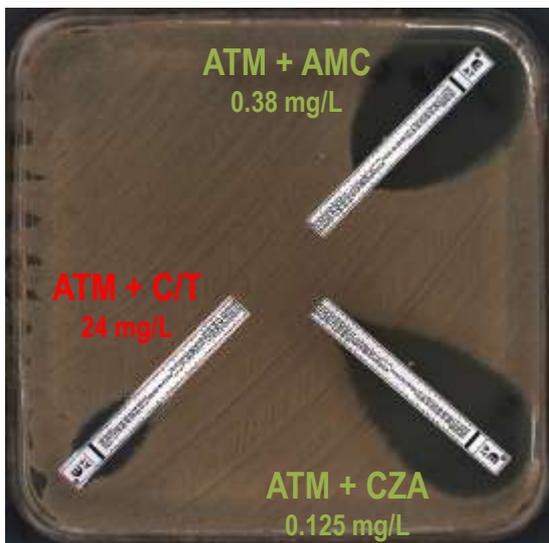
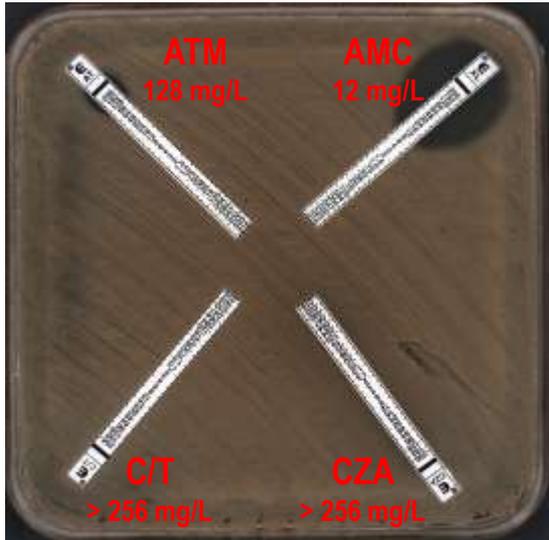
Monobactames	Concentrations critiques (mg/L)	
	S ≤	R >
Aztréonam ¹	1	4

C/T
+ ATM

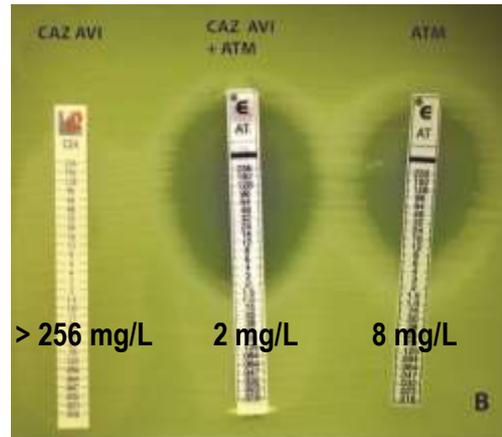
Les entérobactéries mais aussi ...

P. aeruginosa et *Stenotrophomonas maltophilia*

K. pneumoniae NDM-1



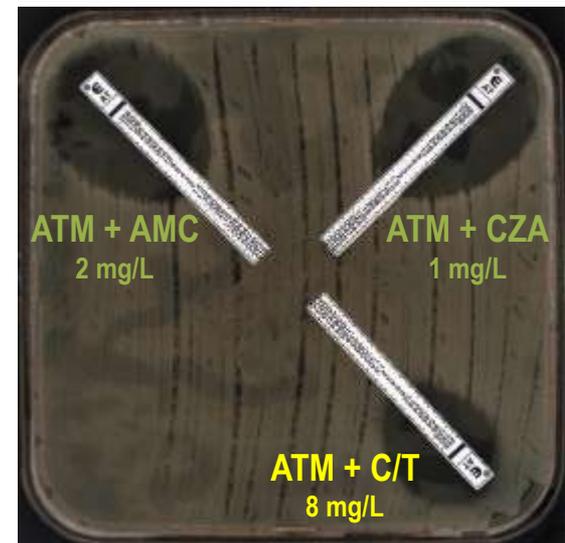
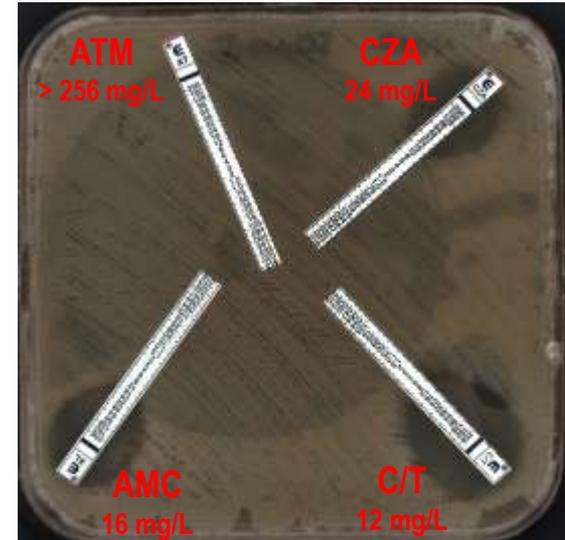
P. aeruginosa NDM-1



Davido B et al. AAC 2017

Monobactames	Concentrations critiques (mg/L)	
	S ≤	R >
Aztréonam	2	8

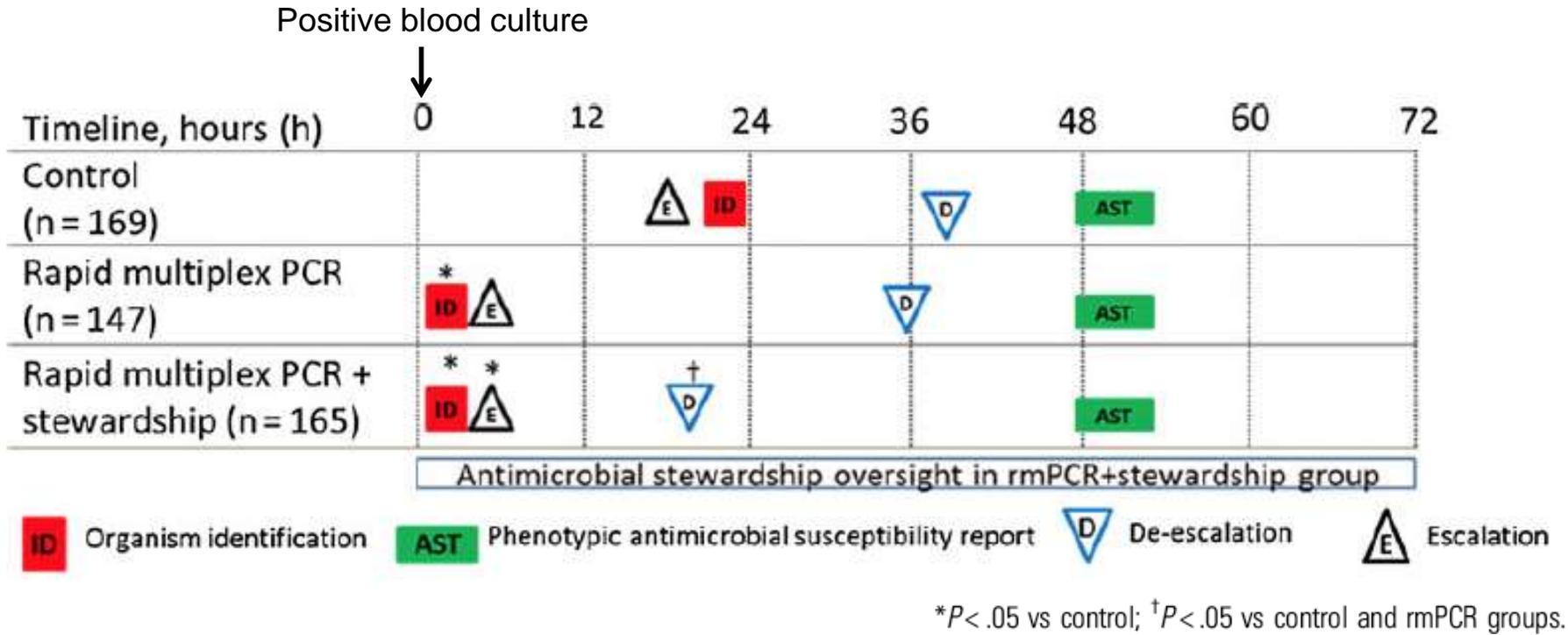
Stenotrophomonas maltophilia



CONCLUSIONS

- **Identification précoce du germe et des résistances associées :**
 - Pour les E-BLSE
 - Au moins sur les hémocultures positives
- **Des techniques de détection rapide de la résistance utilisables facilement au laboratoire sont disponibles**
- **Alternatives thérapeutiques :**
 - Ceftolozane-tazobactam (*P. aeruginosa* +++)
 - Ceftazidime-avibactam
 - Impasse thérapeutiques avec des MβL : Penser aux associations **Aztréonam + amoxicille-ac. clavulanique** ou ceftolozane-tazobactam ou ceftazidime-avibactam

Intérêt de la détection rapide de la résistance si et seulement si « antibiotic stewardship » précoce



Banerjee R et al. Clin Infect Dis 2015. Randomized Trial of Rapid Multiplex Polymerase Chain Reaction–Based Blood Culture Identification and Susceptibility Testing.

- Intérêt de l'identification rapide du germe +++
- Intérêt de la détection de CTX-M +++ si « antibiotic stewardship » précoce

Septicémies sans aucun doute car monomicrobien et ...

Une antibiothérapie probabiliste adaptée réduit significativement la mortalité en cas de sepsis

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Nov. 2010, p. 4851–4863
0066-4804/10/\$12.00 doi:10.1128/AAC.09627-10
Copyright © 2010, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 54, No. 11

Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy of Appropriate Empiric Antibiotic Therapy for Sepsis[†]

Mical Paul,^{1*} Vered Shani,² Eli Muchtar,² Galia Kariv,² Eyal Robenshtok,² and Leonard Leibovici²

Unit of Infectious Diseases¹ and Department of Medicine E,² Rabin Medical Center, Beilinson Hospital, Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel

- 48 prospectives studies
- Odds Ratio = 1.60 (95% CI = 1.37-1.86)
- OR ajusted to background condition and sepsis severity

E-ESBL = Délai dans la mise en place d'un traitement adapté = **Mortalité accrue**

Délai donc Impact positif d'un diagnostic rapide

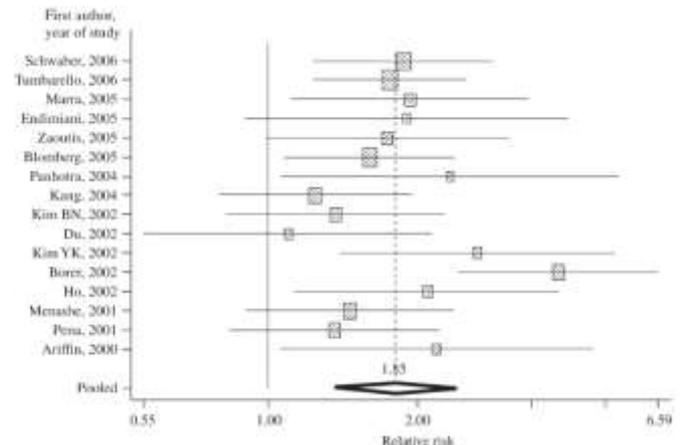
Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2007) 60, 913–920
doi:10.1093/jac/dkm318
Advance Access publication 11 September 2007

JAC

Mortality and delay in effective therapy associated with extended-spectrum β -lactamase production in Enterobacteriaceae bacteraemia: a systematic review and meta-analysis

Mitchell J. Schwaber^{1*} and Yehuda Carmeli^{1,2}

- 16 prospectives studies
- Odds Ratio = 1.85 (95% CI = 1.397-2.47)



Infections pulmonaires : du pour et du contre !!!

■ Contre :

- Prélèvement **plurimicrobiens** (flore oropharyngée)
- **Notion de quantité** : Techniques qualitatives (dont biologie moléculaire) mal adaptées
- **Rôle essentiel de l'identification d'un pathogène pulmonaire**
- Infections à Gram positif +++ dans les infections communautaires

Infections pulmonaires : du pour et du contre !!!

■ Pour : Les infections nosocomiales (VAP +++)

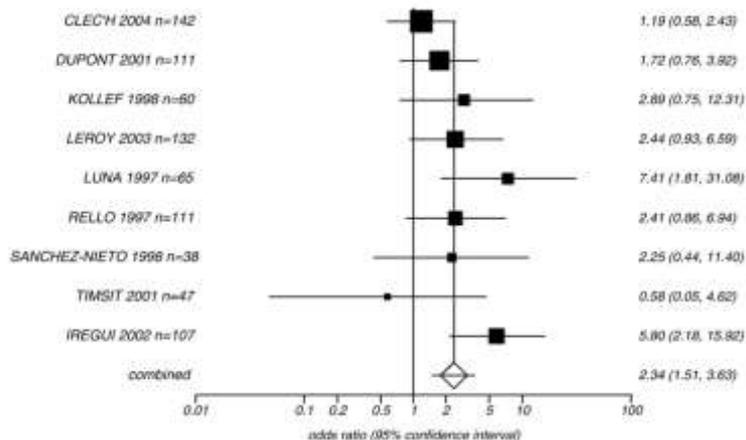
Journal of Critical Care (2008), 23 91-100

Impact of inappropriate antibiotic therapy on mortality in patients with ventilator-associated pneumonia and blood stream infection: A meta-analysis[☆]

Effie L. Kuti PharmD, Aarti A. Patel PharmD, MBA, Craig I. Coleman PharmD*

University of Connecticut School of Pharmacy, Storrs, CT
Hartford Hospital, Hartford, CT 06102

- Meta-analysis on 10 studies for VAP
- **Inappropriate therapy significantly increased patients' odds of mortality (OR = 2.34; CI95 = 1.51–3.63; p = 0.0001)**



Iregui M et al. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2002 Jul;122(1):262-8.

- 107 patient with VAP and ATB treatment
- Risk factors independently associated with hospital mortality
 - Increasing APACHE II scores, OR = 1.13 (CI95 = 1.09 to 1.18; p < 0.001)
 - Presence of malignancy, OR = 3.20 (CI95 = 1.79 to 5.71; p = 0.044)
 - **Delayed appropriate antibiotic treatment, OR = 7.678 (CI95 = 4.50 to 13.09; p < 0.001)**

Pas de sur-mortalité si dé-escalade thérapeutique



Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Microbiology and Infection

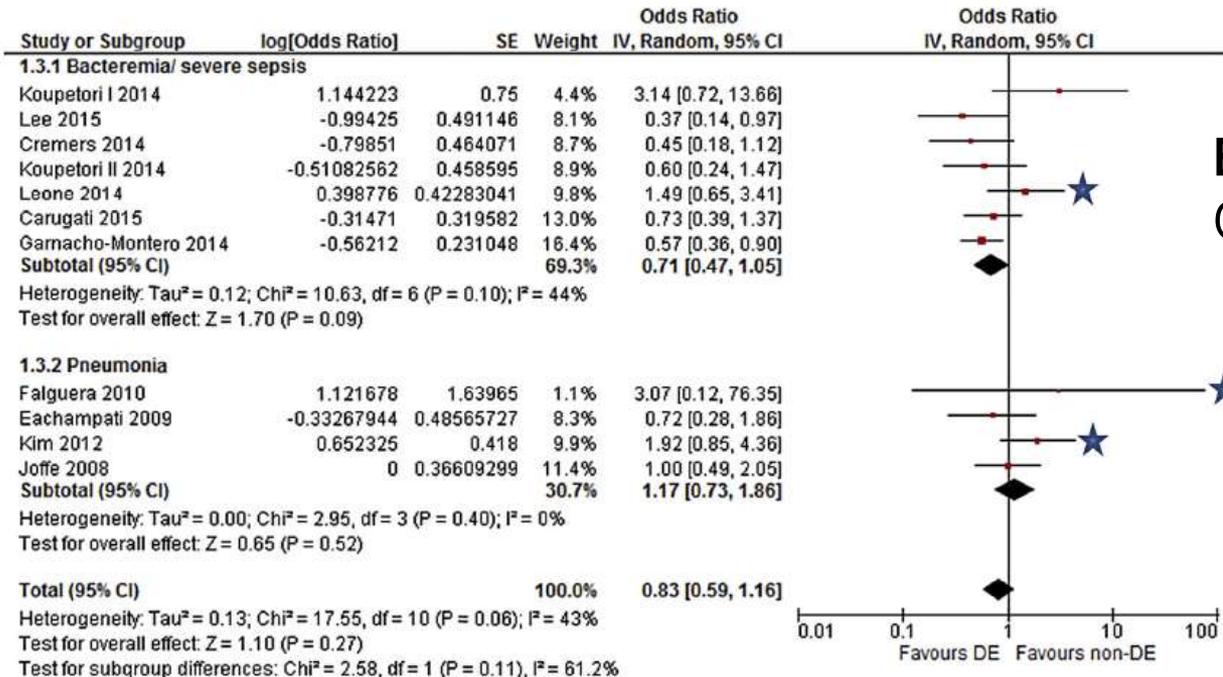
journal homepage: www.clinicalmicrobiologyandinfection.com



Review

Antibiotic de-escalation for bloodstream infections and pneumonia: systematic review and meta-analysis

M. Paul^{1,*,3}, Y. Dickstein^{1,3}, A. Raz-Pasteur^{1,2}



Bactériémies et sepsis sévères
Odds ratio = 0.71 (0.47-1.05)

Pneumonies
Odds ratio = 0.83 (0.59-1.16)

Infections urinaires

- **Contre :**

- **Difficile d'établir un réel impact (survie) d'une antibiothérapie probabiliste mal adaptée**

- **Pour :**

- **Si vraie infection : Prélèvement monomicrobien +++**