

# QUIZZ

## Traitement infections entérobactéries multirésistantes et prévention

Chez les bacilles Gram négatif, quel(s) est/sont le/les mécanisme(s) possible(s) de résistance aux carbapénèmes ?

### CHOIX DE RÉPONSE

**A** hyperproduction de céphalosporinase plasmidique

Non quand chaque mécanisme est isolé, possible si un de ces mécanismes est associé à une altération d'une porine transmembranaire

**B** production d'une bêta-lactamase à spectre étendu

**C** altération d'une porine transmembranaire

**D** expression d'une carbapénémase

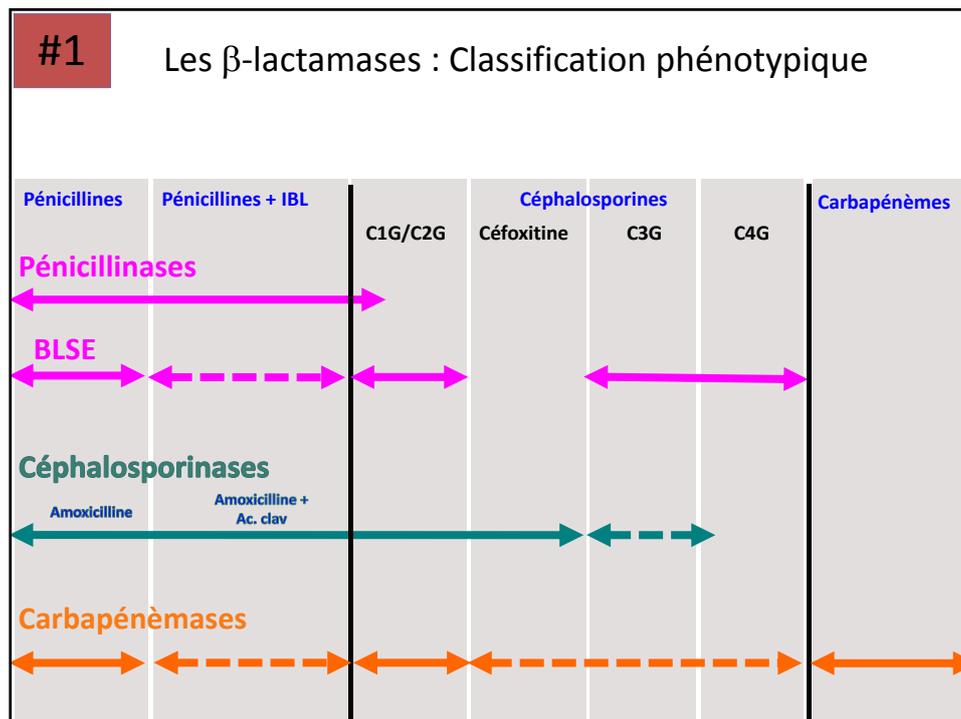
**E** surproduction d'un système d'efflux

Possible pour méropénème chez PA par la surproduction de MexAB-OprM (Cf. cours KJ)



### MECANISMES DE RESISTANCE

- Mécanismes enzymatiques : production d'enzymes
- Mécanismes non enzymatiques (efflux, porine, cible)



Chez les bacilles Gram négatif, quel(s) est/sont le/les mécanisme(s) possible(s) de résistance aux carbapénèmes ?

CHOIX DE RÉPONSE

**A** hyperproduction de céphalosporinase plasmidique

**B** production d'une bêta-lactamase à spectre étendu

**C** altération d'une porine transmembranaire

**D** expression d'une carbapénémase

**E** surproduction d'un système d'efflux

Possibilité d'**accumulation de mécanismes de résistance** : BLSE + imperméabilité/efflux, "céphalosporinase" + imperméabilité/efflux

La présence d'une carbapénémase est habituellement **associée à de multiples co-résistances**, notamment aux aminosides et aux fluoroquinolones

**Les différents mécanismes de résistance aux carbapénèmes**

- imperméabilité membranaire/efflux (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*)
- production de carbapénémases (classes de Ambler)

#1

Les  $\beta$ -lactamases : Classification structurale

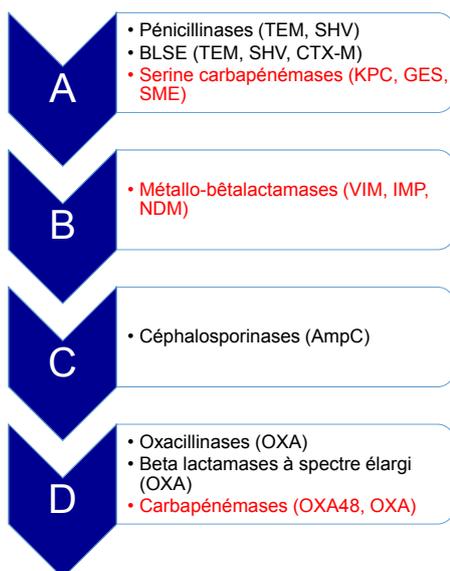
Classification de Ambler « pour les infectiologues »

Classe	Groupe	Inhibiteurs
A	Pénicillinase	Acide clavulanique Tazobactam
C	Céphalosporinase	Cloxacilline
D	Oxacillinase	NaCl
B	Métallo-enzymes	EDTA

KPC  
*K. pneumoniae*OXA48  
EB & *Acinetobacter*NDM & VIM  
EB, *Acinetobacter*, PA

Toutes les carbapénémases hydrolysent les carbapénèmes mais il peut tout de même persister une sensibilité *in vitro*.

## Classification des bêta-lactamases



On retrouve des carbapénémases dans 3 des 4 classes de Ambler

Hall BG JAC 2005 ; 55 : 1050

#1



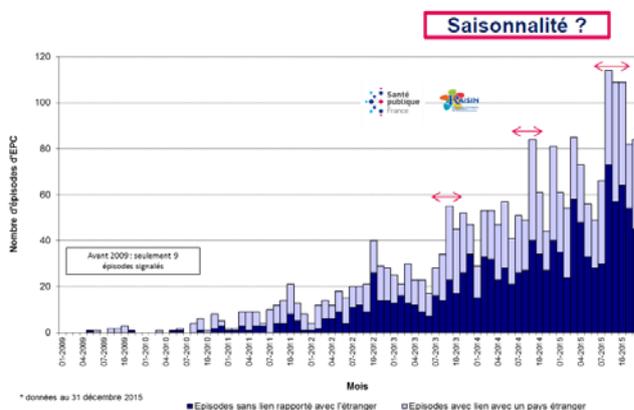
## ÉPISODES IMPLIQUANT DES ENTÉROBACTÉRIES PRODUCTRICES DE CARBAPÉNÉMASES EN FRANCE

BILAN AU 31 DÉCEMBRE 2015

UNITÉ INFECTIONS ASSOCIÉES AUX SOINS ET RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES  
DIRECTION DES MALADIES INFECTIEUSES (DMI)

#1

### NOMBRE ET ÉVOLUTION DES ÉPISODES EPC EN FRANCE, 2009 – 2015, PAR MOIS DE SIGNALLEMENT, (N= 2 376 ÉPISODES)



Diminution de la proportion des épisodes en lien avec l'étranger observée depuis 2009 :

- 2009 : 80%
- 2010 : 71%
- 2011 : 70%
- 2012 : 51%
- 2013 : 50%
- 2014 : 47%
- 2015 : 42%

#1

**ÉPISODES D'EPC, FRANCE, 2004 – 2015,  
PAR ENTÉROBACTÉRIES (N= 2 385 ÉPISODES)**



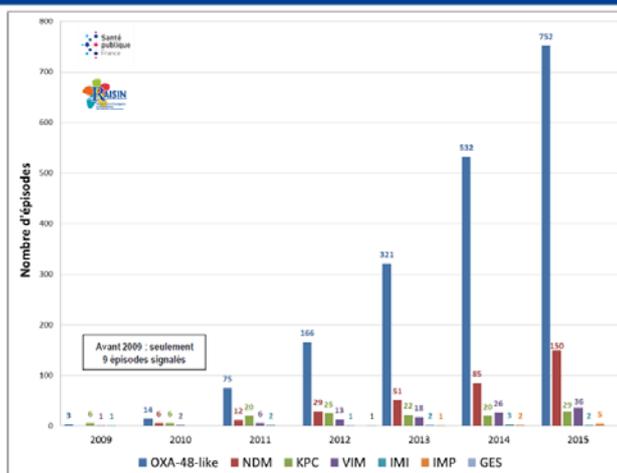
Bactéries	Épisodes dans lesquels la bactérie a été décrite pour au moins un cas	
	N *	% **
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 373	58
<i>Escherichia coli</i>	847	36
<i>Enterobacter cloacae</i>	298	12
<i>Citrobacter freundii</i>	147	6
<i>Klebsiella oxytoca</i>	71	3
<i>Citrobacter (autre que freundii)</i>	48	2
<i>Enterobacter aerogenes</i>	44	2
<i>Serratia</i>	18	<1
<i>Proteus</i>	11	<1
<i>Morganella morganii</i>	11	<1
<i>Enterobacter autres</i>	10	<1
Espèces inconnues	8	<1
<i>Raoultella</i>	7	<1
<i>Providencia</i>	5	<1
Autres espèces	5	<1
<i>Salmonella</i>	4	<1

\* Pour un même épisode, plusieurs bactéries différentes peuvent être impliquées  
 \*\* Le dénominateur utilisé est le nombre total d'épisodes (N=2 385). le total est supérieur à 100% car pour un même épisode, plusieurs bactéries différentes peuvent être impliquées

ÉPISODES IMPLIQUANT DES EPC EN FRANCE : BILAN AU 31 DÉCEMBRE 2015 - COMITÉ RAISIN 2 FÉVRIER 2017

#1

**ÉPISODES D'EPC, FRANCE, 2009 – 2015,  
PAR MÉCANISME DE RÉSISTANCE ET ANNÉE  
DE SIGNALLEMENT (N= 2 376 ÉPISODES)**



ÉPISODES IMPLIQUANT DES EPC EN FRANCE : BILAN AU 31 DÉCEMBRE 2015 - COMITÉ RAISIN 2 FÉVRIER 2017

#1

**EPISODES D'EPC, FRANCE, 2004 – 2015, SANS LIEN RAPPORTÉ AVEC UN PAYS ÉTRANGER ET TYPE DE CARBAPÉNÉMASES (N= 1 254 ÉPISODES)**



- 1 254 épisodes sans voyage rapporté du cas index à l'étranger (53%)
- 2004 : premiers épisodes sans lien rapporté avec l'étranger impliquant les mécanismes VIM et IMP
- 2009 : apparition des mécanismes KPC et IMI
- 2010 : apparition des mécanismes OXA-48-like et NDM en 2010
- 2012 : premier épisode impliquant le mécanisme GES

Part du mécanisme OXA-48-like par rapport aux autres mécanismes :

- 2010 : 75%
- 2011 : 76%
- 2012 : 76%
- 2013 : 82%
- 2014 : 82%
- 2015 : 81%

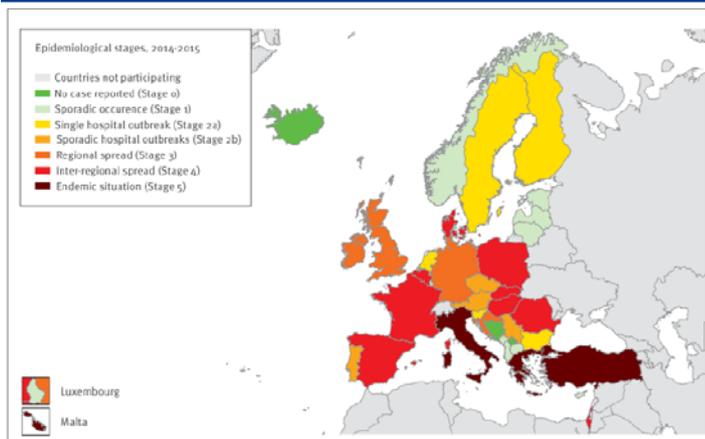


	Mécanismes de résistance (carbapénémases)						
	OXA-48-like	NDM	VIM	KPC	IMI	IMP	GES-6
Nombre d'épisodes sans lien rapporté avec l'étranger *	1 028	115	74	39	8	7	1
% **	82%	9%	6%	3%	<1%	<1%	<1%

\* Pour un même épisode, plusieurs mécanismes de résistance différents peuvent être impliqués  
 \*\* Le dénominateur utilisé est le nombre total d'épisodes sans lien rapporté avec l'étranger (N= 1 254), le total est supérieur à 100% car pour un même épisode, plusieurs mécanismes de résistance différents peuvent être impliqués

#1

**PRÉSENCE D'ENTÉROBACTÉRIES PRODUCTRICES DE CARBAPÉNÉMASE DANS 38 PAYS EUROPÉENS, SELON LA CLASSIFICATION DE L'ÉTUDE EUSCAPE DE L'ECDC, 2014-2015**



**En 2 ans, la France est passée du stade 3 de dissémination régionale au stade 4 de dissémination interrégionale, dernier stade avant l'endémie.**

Source : Source : Albiger B, Glasner C, Struelens MJ, Grundmann H, Monnet DL, the European Survey of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae (EUSCAPE) working group. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: assessment by national experts from 38 countries, May 2015. Euro Surveill. 2015;20(45):pii=30062. DOI: <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2015.20.45.30062>

#2

L'enzyme KPC est une enzyme de classe A et est trouvée essentiellement chez *Klebsiella pneumoniae* ?

Bonne réponse:

Vrai

Faux

Explication:

Les KPC ont été identifiées essentiellement chez KPneu et plus rarement chez *e coli*, *proteus*, *serratia* ..

Epidémiologie "pour "infectiologue":

- continent américain +++, Israël, Grèce

- 30% en association avec BLSE

Les KPC ont été identifiées essentiellement chez KPneu (dans 80% des cas – données CNR 2016) et plus rarement chez *E. coli*, *Proteus*, *Serratia* ...

Elles sont les plus fréquentes et les plus menaçantes

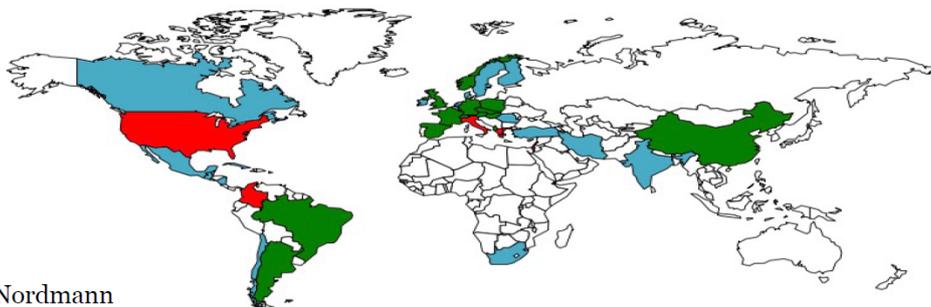
Epidémiologie "pour "infectiologue" :

- continent américain +++, Israël, Grèce

- 30% en association avec BLSE

## Distribution géographique des EPC KPC+

- Unknown distribution of KPC producers
- Sporadic spread of KPC producers
- Outbreaks caused by KPC producers
- Endemicity of KPC producers



Nordmann  
CMI 2014

#3

La carbapénémase KPC hydrolyse toute les bêta-lactamines y compris l'aztréonam.

**Bonne réponse:**

**Vrai**

**Faux**

Les carbapénamases de classe A (dont de type KPC) **hydrolysent toutes les bêtalactamines**, leur activité est partiellement inhibée par l'acide clavulanique.

L'ertapénème est le carbapénème dont le niveau de résistance est le plus élevé.

Le plus souvent les souches qui produisent KPC expriment également d'autres bêta-lactamases, dont de nombreux types de BLSE, & possèdent un certain degré de résistance par imperméabilité.

#4

Les carbapénémases de classe B (VIM, IMP, NDM) hydrolysent toute les bêta-lactamines y compris l'aztréonam.

**Bonne réponse:**

**Vrai**

**Faux**

= métallo-bêta-lactamases (classe B)

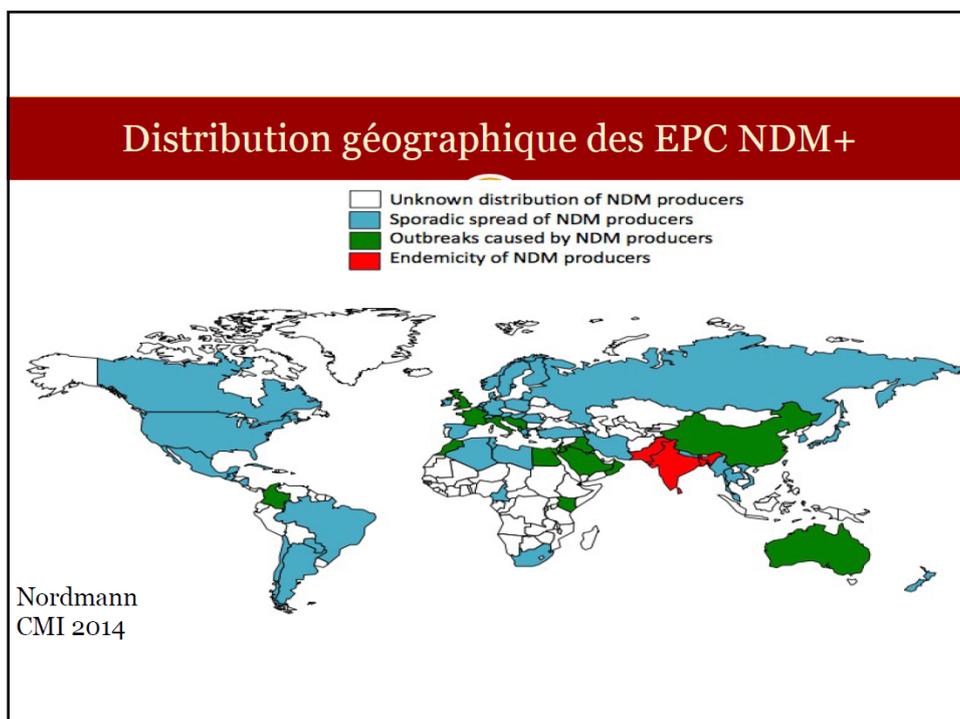
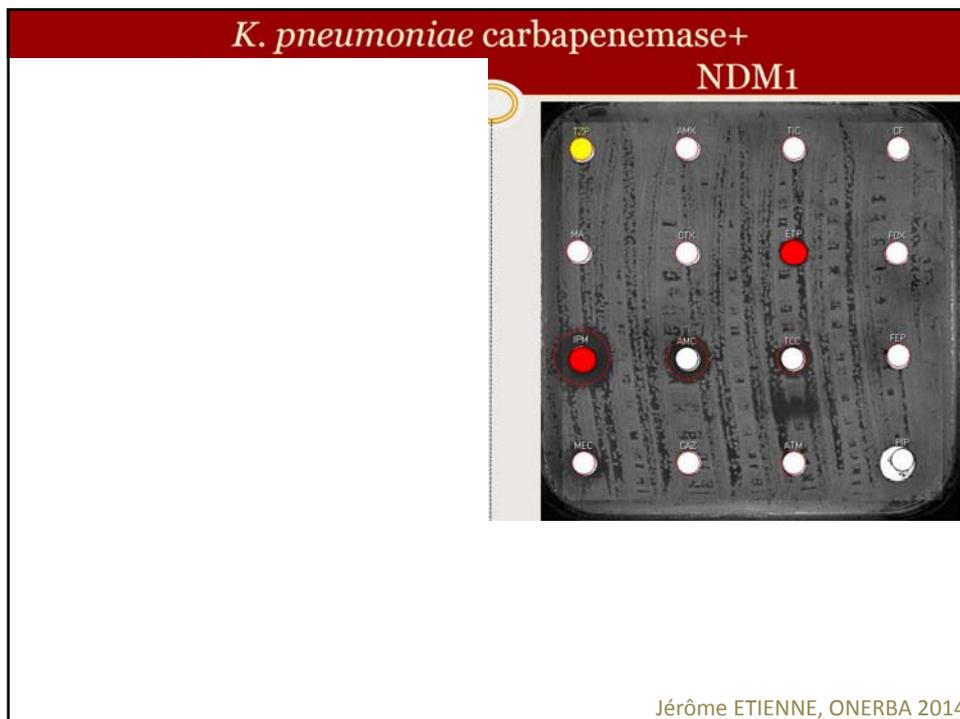
Elles hydrolysent fortement toutes les BL sf aztréonam. Leur activité n'est pas inhibée ni par l'acide clavulanique ni par le tazobactam.

Les niveaux de résistance aux carba sont assez variables

Epidémiologie pour infectiologue

- VIM et IMP très répandues: Europe du Sud et Asie, hôte habituel = KP
- NDM : Inde, Pakistan

Dans de nombreux cas, les souches productrices de MBL produisent aussi des BLSEs.



#5

En cas d'infection urinaires à E. coli OXA-48 (sans autre mécanisme de résistance associé), les céphalosporines injectables sont le plus souvent efficaces.

Bonne réponse:

Vrai

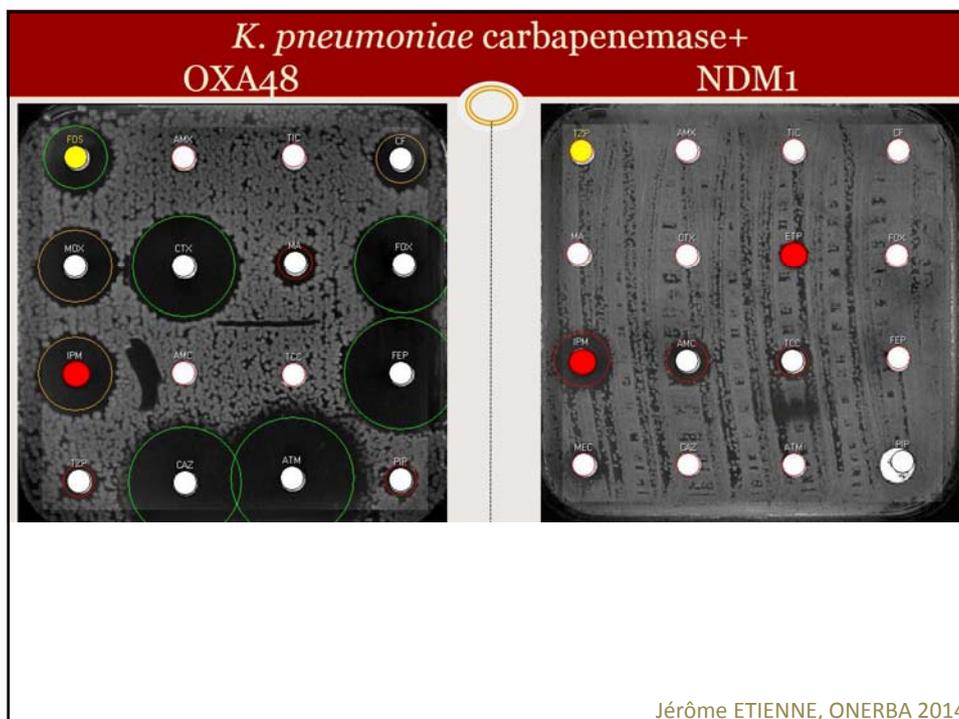
Faux

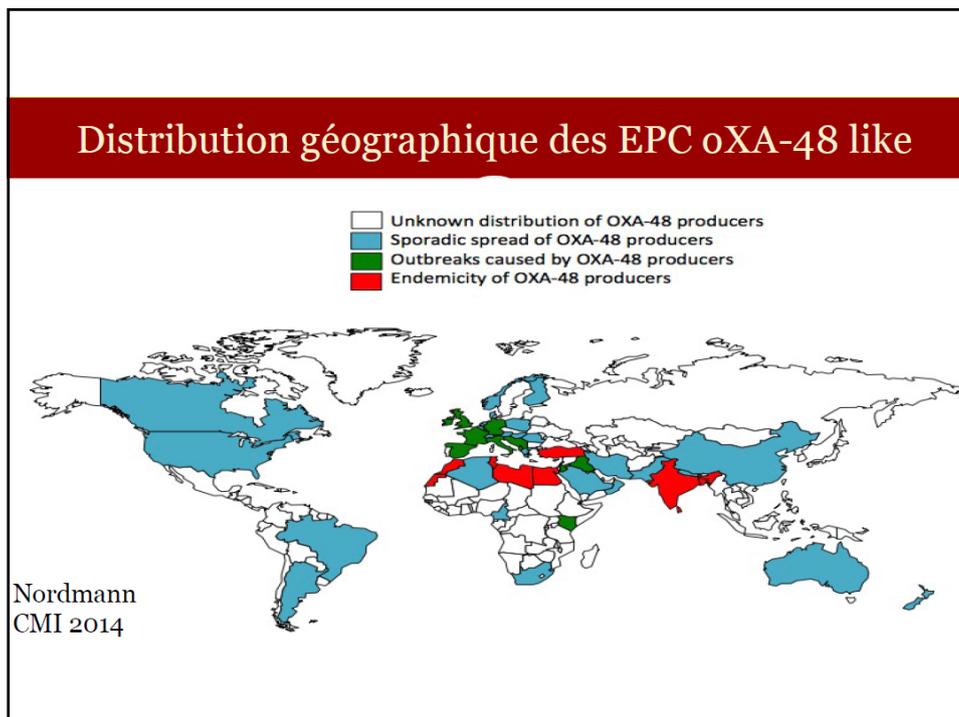
Les carbapénèmes de cl D hydrolysent plus ou moins les carbapénèmes.

**OXA-48 hydrolyse beaucoup plus fortement les carbapénèmes et n'hydrolyse pas les C3G.**

Epidémiologie pour infectiologue

- OXA-48 : pourtour méditerranéen (Turquie), GB, Inde, Argentine
- OXA-48 est souvent associée à d'autres bêtalactamases en particulier des BLSEs, ce qui contribue à la multirésistance des souches.





Quels sont les antibiotiques potentiellement efficaces in vitro pour traiter une infection urinaire à E. coli oxa-48 ?

**CHOIX DE RÉPONSE**

**A** méropénème

**B** céfotaxime

**C** amoxicilline-acide clavulanique

**D** gentamicine

**E** ciprofloxacine

Tableau I Phénotypes de résistance aux bêta-lactamines chez les entérobactéries liés à l'expression de carbapénémases.								
	AMX	AMC	PIP/TZB	CTX	CAZ	IMP	ERT	AZT
KPC	R	I	R	R	R	S/I/R	I/R	R
IMP/VIM/NDM	R	R	S/I	R	I/R	S/I/R	I/R	S
OXA-48	R	R	R	S	I/S	I/S	I/S	S

Abréviations : AMX : Amoxicilline ; AMC : Amoxicilline/acide clavulanique ; PIP/TZB : Piperacilline tazobactam ; CTX : Céfotaxime ; CAZ : Ceftazidime ; IMP : Imipénème ; ERT : Ertapénème ; AZT : Aztréonam.  
NB : les phénotypes de résistance indiqués sont, en l'absence de BLSE, associées : BLSE fréquemment présentes dans les souches productrices de KPC ou de OXA-48.

Nordman

#7

MOLECULES LE PLUS SOUVENT EFFICACES *IN VITRO*  
ET UTILISABLES **EN ASSOCIATION**

1/ **Les aminosides**. Les EPC demeurent dans un petit nombre de cas sensibles aux aminosides, notamment si KPC ou VIM. Si sensibles, ils doivent être utilisés en association - synergie avec bêtalactamines et fosfomycine- et prescrits selon les reco SPILF-AFSSAPS 2011.

#7

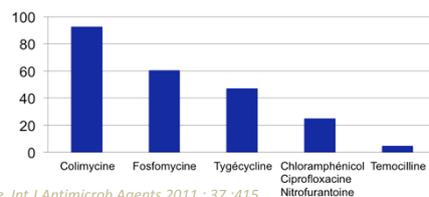
MOLECULES LE PLUS SOUVENT EFFICACES *IN VITRO*  
ET UTILISABLES **EN ASSOCIATION**

1/ **Les aminosides**.

2/ **La colimycine = polymyxine E = colistine**

- avec infection documentée (notamment *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii*)
- CMI +++ (pb de la résistance adaptative)
- et **en association** (résistance adaptative et tx élevé de mutation –résist chromosomique), (synergie *in vitro* avec les bêtalactamines, la fosfo et la tigé).

co-résistance et a  
résistance isolé  
Redonner les bre



**Breakpoints EUCAST (2015)**

Entérobactéries	S ≤ 2 mg/L	R > 2 mg/L
<i>Acinetobacter spp</i>	S ≤ 2 mg/L	R > 2 mg/L
<i>Pseudomonas spp</i>	S ≤ 4 mg/L	R > 4 mg/L

Livermore. *Int J Antimicrob Agents* 2011 ; 37 :415

<https://www.youtube.com/watch?v=oFAPsvJEjPO>



ACQUISITION DE LA RÉSISTANCE À LA COLISTINE  
CHEZ E. COLI

2015 – Description d'un gène de résistance **plasmidique** -donc transférable- à la colistine, nommé Mcr 1, chez des souches bactériennes (*Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae*) isolées d'animaux (porcs), de viande (porcs et volailles)

 **Haut Conseil de la santé publique**

**AVIS**

relatif aux mesures à prendre en lien avec l'émergence d'une résistance plasmidique à la colistine (*mcr-1*) chez les entérobactéries

27 septembre 2016

Dans l'état actuel des connaissances épidémiologiques, le HCSP recommande les mesures suivantes :

- Tester la résistance à la colistine et rechercher la présence du gène *mcr-1* chez toute souche d'EPC isolée :
  - soit lors d'un dépistage systématique à l'admission d'un patient aux antécédents d'hospitalisation hors territoire métropolitain dans l'année, avec ou sans rapatriement direct,
  - soit dans un prélèvement à visée diagnostique en cours d'hospitalisation dans un contexte clinique et thérapeutique nécessitant le recours à la colistine.
- Mettre en œuvre des précautions complémentaires d'hygiène, en plus des précautions standard pour la prise en charge d'un patient porteur d'une entérobactérie présentant gène *mcr-1*, à l'instar de ce qui est recommandé pour les BHRé [15].
- Procéder au signalement dans le cadre du dispositif des infections nosocomiales adresser la souche au Centre national de référence de la résistance aux antibiotiques.

## #7 MOLECULES LE PLUS SOUVENT EFFICACES *IN VITRO* ET UTILISABLES EN ASSOCIATION

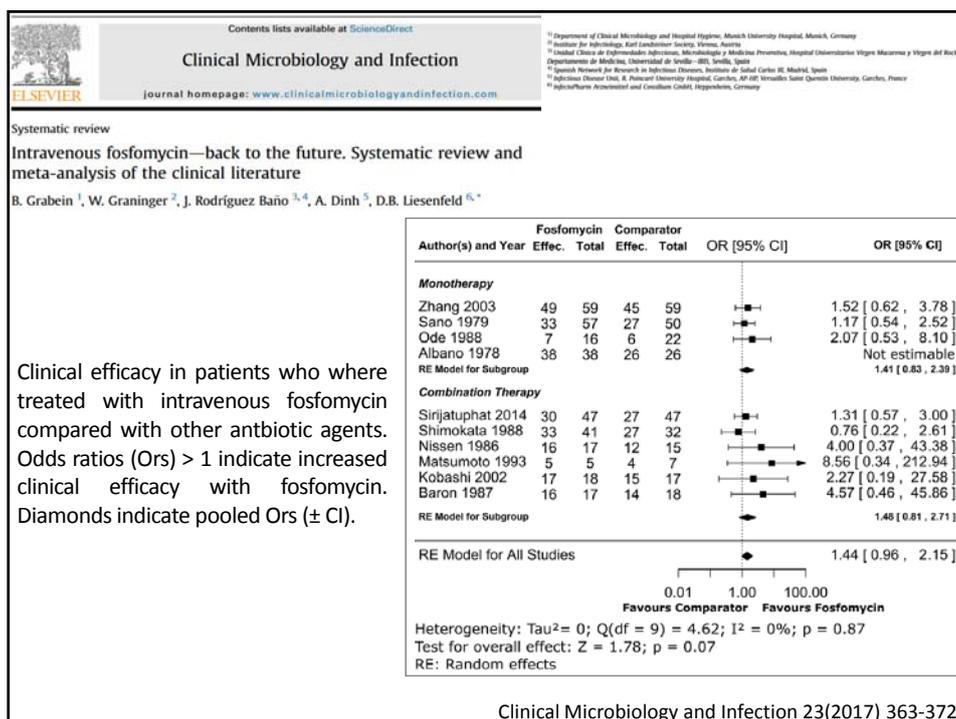
### 1/ Les aminosides

### 2/ La colimycine = polymyxine E = colistine

### 3/ La fosfomycine IV (résistance naturelle : *A. baumannii*).

- Toujours en association,
- Synergie *in vitro* avec bêta-lactamines, aminosides, colistine et tigécycline.

<p>International Journal of Antimicrobial Agents 43 (2013) 289–293</p> <p>Contents lists available at ScienceDirect</p> <p><b>International Journal of Antimicrobial Agents</b></p> <p>journal homepage: <a href="http://www.elsevier.com/locate/ijantimicag">http://www.elsevier.com/locate/ijantimicag</a></p> <p>ELSEVIER</p> <p>Review</p> <p>What is the relevance of fosfomycin pharmacokinetics in the treatment of serious infections in critically ill patients? A systematic review</p> <p>Suzanne Parker<sup>a,*</sup>, Jeffrey Lipman<sup>a,b</sup>, Despoina Koulenti<sup>a,b,c</sup>, George Dimopoulos<sup>c</sup>, Jason A. Roberts<sup>a,d</sup></p> <p><sup>a</sup> Burns, Trauma and Critical Care Research Centre, The University of Queensland, Brisbane, Australia  <sup>b</sup> Royal Brisbane and Women's Hospital, Brisbane, Australia  <sup>c</sup> Attikon University Hospital, Athens, Greece</p>	<p>Molécule hydrophile &amp; peu liée aux protéines            ⇒ diffusion rapide dans les tissus (élimination rénale par filtration glomérulaire)</p> <p><math>C_{max}</math> 2h après perfusion de 4g = 200-250 mg/L            Concentration dans les urines</p>
<p>J Infect Chemother 22 (2016) 273–280</p> <p>Contents lists available at ScienceDirect</p> <p><b>Journal of Infection and Chemotherapy</b></p> <p>journal homepage: <a href="http://www.elsevier.com/locate/jic">http://www.elsevier.com/locate/jic</a></p> <p>ELSEVIER</p> <p>Review article</p> <p>Fosfomycin: Resurgence of an old companion</p> <p>Sangeeta Sastry<sup>1</sup>, Yohei Doi<sup>*</sup></p> <p>Division of Infectious Diseases, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, PA, USA</p>	<p>Posologies :            12 à 24 g par jour en perfusions <b>s</b> longues <b>s</b> de 4h (augmentation de la poso en fonction de la CMI)</p>



## #7 MOLECULES LE PLUS SOUVENT EFFICACES *IN VITRO* ET UTILISABLES EN ASSOCIATION

### 1/ Les aminosides

### 2/ La colimycine = polymyxine E = colistine

### 3/ La fosfomycine IV

### 4/ La tigécycline (résistance naturelle *P. aeruginosa*).

- Synergie *in vitro* avec colistine et fosfo.
- Forte posolologie (200/100)
- En association dans les infections graves (PAVM, sepsis - reco FDA) car démonstration excès de mortalité si monothérapie dans ces infections.

## #7 MOLECULES LE PLUS SOUVENT RENDUES RESISTANTES SUR L'ANTIBIOGRAMME : POSSIBILITE D'UTILISATION A FORTES POSOLOGIES ?

### 1/ Les carbapénèmes

Concentrations critiques imi & méro : 2 / 8 mg/L

1-1/ EPC sensibles aux carbapénèmes : synergie *in vitro* avec aminosides, colistine et fosfomycine

1-2/ EPC avec CMI élevée aux carbapénèmes :

synergie conservée *in vitro* et dans certaines publications

létalité moins importante si utilisation du carbapénème en association vs un autre antibiotique sensible en monothérapie. Utilisation recommandée à fortes posologies et en perfusion continue tant que CMI  $\leq$  8 mg/L.

2/ aztréonam. Forte posologie (2g/6h) si EPC MBL+ (attention si co-production de BLSE)

### Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Infections: Lowering Mortality by Antibiotic Combination Schemes and the Role of Carbapenems

Antimicrobial Agents and Chemotherapy p. 2322-2328

April 2014 Volume 58 Number 4

George L. Daikos,<sup>a</sup> Sophia Tsaousi,<sup>b</sup> Leonidas S. Tzouvelelis,<sup>c</sup> Ioannis Anyfantis,<sup>a</sup> Mina Psychogiou,<sup>a</sup> Athina Argyropoulou,<sup>d</sup>

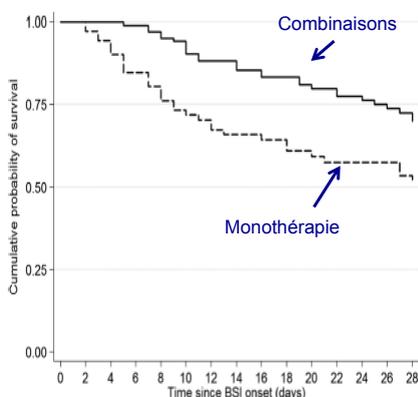


TABLE 4 Outcomes of 79 patients with CP-Kp bloodstream infections treated with carbapenem combinations stratified by carbapenem MIC

Carbapenem MIC ( $\mu$ g/ml)	Result for carbapenem combination with:			
	<i>In vitro</i> active agent(s)		<i>In vitro</i> inactive agent(s)	
	No. of patients who survived/died	Mortality, %	No. of patients who survived/died	Mortality, %
$\leq$ 8	25/6	19.3	5/7	58.3
>8	20/11	35.5	4/2	33.3

TABLE 5 Cox proportional hazards model of factors associated with all-cause 28-day mortality in 175 patients with carbapenemase-producing *K. pneumoniae* bloodstream infections

Variable	HR (95% CI)	P
Monotherapy/combination therapy	2.08 (1.23-3.51)	0.006

## Effect of combination therapy containing a high dose carbapenem on mortality in patients with carbapenem-resistant *klebsiella pneumoniae* bloodstream infection

Maddalena Giannella<sup>1</sup>, Enrico Maria Trecarichi, Daniele Roberto Giacobbe, Francesco Giuseppe De, Matteo Bassetti, Alessandro Bartoloni, Michele Bartoletti, Angela Raffaella Losito, Valerio del Bono, Silvia Corcione, Sara Tedeschi, Francesca Raffaelli, Carolina Saffioti, Teresa Spanu, Gian Maria Rossolini, Anna Marchese, Simone Ambretti, Roberto Cauda, Claudio Viscoli, Russell Edward Lewis, Pierluigi Viale, Mario Tumbarello on behalf of Italian Study Group on Resistant Infections of the Società Italiana Terapia Antinfettiva (ISGRISITA)

595 patients with CR-KP BSI were analysed, **77% of isolates showed a carbapenem MIC  $\geq 16$ mg/L**, 428 (71.9%) received a HD carbapenem-based combination therapy.

### Analyse multivariée :

facteurs associés à la mortalité à J14 : Charlson (HR 1.31, 95%CI 1.20-1.43,  $p < 0.001$ ), septic shock at BSI onset (HR 3.14, 95%CI 2.19-4.50,  $p < 0.001$ ), and colistin resistant strain (HR 1.52, 95%CI 1.02-2.24,  $p = 0.03$ )

Facteurs protecteurs : admission to surgical ward (HR 0.44, 95%CI 0.25-0.78,  $p = 0.005$ ) and HD carbapenem use (HR 0.69, 95%CI 0.47-1.00,  $p = 0.05$ ) were protective factors.

When adjusted for the propensity score, HD carbapenem use showed a greater protective effect (HR 0.64, 95%CI 0.43-0.95,  $p = 0.03$ ).

Stratifying the model for carbapenem MIC, the benefit of HD carbapenem was observed also for strains with **carbapenem MIC  $\geq 16$ mg/L**.

#7

## Synergie *in vitro* entre les différentes molécules efficaces *in vitro* sur des entérobactéries productrices de carbapénémases

	Amino-glycosides	Colistine	Fosfomycine	Tigécycline	Carbapénème efficace <i>in vitro</i>
Aminoglycosides		Non	Oui	ND	Oui
Colistine	Non		Oui	Oui	Oui
Fosfomycine	Oui	Oui		Oui	Oui
Tigécycline	ND	Oui	Oui		Non
Carbapénème efficace <i>in vitro</i>	Oui	Oui	Oui	Non	

ND : données non disponibles.

**#8**

Vous prenez en charge un patient de 49 ans, pour une infection pulmonaire à *Klebsiella pneumoniae* VIM+(rapatriement sanitaire de Turquie où le patient était hospitalisé pour une fracture ouverte post-AVP).  
Voici l'antibiogramme:

amoxicilline-acide clavulanique : R  
ticarcilline : R  
pipéracilline-tazobactam : R  
ceftriaxone : R  
céfépime : R  
ceftazidime : R  
imipénème : R  
méropénème : CMI en cours  
amikacine : S  
gentamicine : R  
ciprofloxacine : R  
cotrimoxazole : R  
fosfomycine CMI = 64 mg/L  
colimicine CMI = 1 mg/L

**Breakpoints EUCAST (2015)**

Entérobactéries S ≤ 2 mg/L R > 2 mg/L  
*Acinetobacter spp* S ≤ 2 mg/L R > 2 mg/L  
*Pseudomonas spp* S ≤ 4 mg/L R > 4 mg/L

**CHOIX DE RÉPONSE**

**#8**

**A** méropénème + colistine si CMI méronème = 6 mg/L  
(break-points : < ou = à 2 - > 8 mg/L)

**B** méropénème + gentamicine si CMI méropénème = 2 mg/L

**C** colistine + fosfomycine si CMI au méropénème = 32 mg/L

**D** méropénème (CMI=16 mg/L) + fosfomycine

**E** colistine en monothérapie

- Pas de monothérapie  
- Bithérapie avec 2 atb efficaces

amoxicilline-acide clavulanique : R  
ticarcilline : R  
pipéracilline-tazobactam : R  
ceftriaxone : R  
céfépime : R  
ceftazidime : R  
imipénème : R  
méropénème : CMI en cours

amikacine : S  
gentamicine : R  
ciprofloxacine : R  
cotrimoxazole : R  
fosfomycine CMI = 64 mg/L  
colimicine CMI = 1 mg/L

## #8 ANTIBIOTHÉRAPIE DES INFECTIONS DUES À EPC - REGLES GENERALES

- Déterminer s'il existe une **indication d'antibiothérapie systémique** en évaluant la gravité de l'infection



- **Collaboration** +++ avec le bactériologiste :
  - connaître le type de bactérie en cause,
  - connaître les résistances naturelles et les résistances acquises (mécanismes),
  - distinguer les molécules utilisables qui restent sensibles *in vitro* de celles qui sont résistantes mais peuvent tout de même être utilisées en association (CMI au méropénème +++)

## #8 ANTIBIOTHÉRAPIE DES INFECTIONS DUES À EPC - REGLES GENERALES

- Combinaison **d'au moins 2 antibiotiques actifs sur l'antibiogramme dont un carbapénème en fonction de la CMI**. Possibilité de combiner des antibiotiques inefficaces du fait de leur synergie potentielle avec un antibiotique efficace *in vitro*
- **Optimiser la prise en charge chirurgicale** le cas échéant, afin de réduire le plus possible l'inoculum bactérien avant même d'instaurer une antibiothérapie souvent de dernier recours.

## #8 ANTIBIOTHÉRAPIE DES INFECTIONS DUES À EPC – OPTIONS THERAPEUTIQUES : PEU DE DONNES CLINIQUES ! SCHEMA IDEAL = INCONNU



1/ En premier lieu,

- étudier les associations avec méropénème si CMI au méro  $\leq 8$  mg/L avec méro prescrit en perfusion prolongée
- associations possibles selon l'antibiogramme

Méropénème +

Amikacine  
Fosfomycine  
Colistine  
(Tigécycline)

Colistine + tigécycline  
Colistine + fosfomycine

\* Association proposée en probabiliste (cf. cours JP Bedos)

## #8 ANTIBIOTHÉRAPIE DES INFECTIONS DUES À EPC – OPTIONS THERAPEUTIQUES : PEU DE DONNES CLINIQUES ! SCHEMA IDEAL = INCONNU



1/ En premier lieu,

- étudier les association avec méropénème si CMI au méro  $\leq 8$  mg/L avec méro prescrit en perfusion prolongée
- associations possibles selon l'antibiogramme

Tableau II

Variabilité des CMI aux carbapénèmes des souches cliniques d'entérobactéries exprimant une carbapénémase.

	CMI (mg/L)		
	Imipénème	Méropénème	Ertapénème
Entérobactéries KPC	0,5 ; >64	1 ; 64	0,5 ; >64
Entérobactéries MBL	0,5 ; >64	0,25 ; >64	0,5 ; >32
Entérobactéries OXA-48	1 ; >64	0,5 ; 64	4 ; >64

## #8 ANTIBIOTHÉRAPIE DES INFECTIONS DUES À EPC – OPTIONS THERAPEUTIQUES : PEU DE DONNES CLINIQUES ! SCHEMA IDEAL = INCONNU



1/ En premier lieu,

- étudier les association avec méropénème si CMI au méro  $\leq 8$  mg/L avec méro prescrit en perfusion prolongée
- associations possibles selon l'antibiogramme

2/ Si pas d'association possible avec le méropénème (CMI au méropénème  $> 8$  mg/L),

- coli + tigé
- coli + fosfo
- ou fosfo + tigé  $\pm$  genta
- caz-avi + aztréonam

## #8



EUCAST

Comité de l'antibiogramme  
de la  
Société Française  
de Microbiologie

Recommandations 2015

4. TABLEAUX DES CONCENTRATIONS CRITIQUES POUR L'INTERPRETATION DES CMI ET DES DIAMÈTRES DES ZONES D'INHIBITION		37
4.1.	<i>Enterobacteriaceae</i>	38
4.2.	<i>Pseudomonas</i> spp.	46
4.3.	<i>Acinetobacter</i> spp.	49
4.4.	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	52
4.5.	<i>Burkholderia cepacia</i>	54
4.6.	<i>Staphylococcus</i> spp.	55
4.7.	<i>Enterococcus</i> spp.	64
4.8.	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	70
4.9.	Streptocoques des groupes A, B, C ou G	79
4.10.	Autres streptocoques	86
4.11.	<i>Listeria monocytogenes</i>	93
4.12.	Corynébactéries	95

#8



Autres antibiotiques	Concentrations critiques (mg/L)		Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Chloramphénicol	8 <sup>1</sup>	8 <sup>1</sup>	30	17	17	1. Interprétation valable pour le thiamphénicol
Colistine	2 <sup>2</sup>	2 <sup>2</sup>		Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	2. Interprétation valable pour la polymyxine B. A. Les diamètres d'inhibition ne permettent pas de détecter toutes les résistances acquises ce qui impose de déterminer la CMI en cas d'utilisation thérapeutique.

#8

Clinical Microbiology and Infection xxx (2017) 1–2

Contents lists available at ScienceDirect



**Clinical Microbiology and Infection**

journal homepage: [www.clinicalmicrobiologyandinfection.com](http://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com)

Commentary

**EUCAST proposes to change the definition and usefulness of the susceptibility category 'Intermediate'**

G. Kahlmeter, on behalf of the EUCAST Steering Committee

*EUCAST Development Laboratory, Clinical Microbiology, Växjö, Sweden*

La zone intermédiaire, "I" de l'antibiogramme, a toujours été d'utilisation clinique malcommode et objet de discussions. L'EUCAST propose une définition après avoir menée une consultation publique en 2015 – 2016 :

**Zone Intermédiaire :**

**Forte probabilité de succès thérapeutique si l'exposition peut-être optimisé par :**

- un ajustement des doses administrées
- une excellente concentration de l'agent au site de l'infection

Cette définition a le mérite de "cadre" la plage d'utilisation de la zone "I" en la limitant aux situations où il est au moins possible d'utiliser des doses élevées.

#9

QCM 9 et 10 sont groupés.  
 Patient de 65 ans, porteur d'un cathéter sus-pubien pour sténose urétrale.  
 Histoire de la maladie : 7 décembre, repose en urgence du cathéter sus-pubien retiré par inadvertance. 10 décembre, fièvre et frissons, hypotension artérielle répondant au remplissage vasculaire. Antibiothérapie prescrite au service d'accueil des urgences : céfotaxime + amikacine  
 Quelle est la probabilité de couvrir une entérobactérie BLSE avec cette bi-antibiothérapie (au moins une molécule efficace) ?

CHOIX DE RÉPONSE

A	56-65%
B	66-75%
C	76-85%
D	> 95%
E	86-95%

#9 **CHU 1400 LITS MCO**  
**100 souches *E. coli* BLSE** isolées d'IU et de bactériémies

Période d'inclusion : du 01/01/16 au 31/01/17  
 Détermination des CMI par dilution en milieu gélosé ou E-test

Antibiotique	Sensibilité (%)
Ceftazidime/Avibactam	100
Ertapenem	100
Fosfomycine	98
Piperacilline/tazobactam	97
Nitrofurantoin	97
Amikacine	96
Mecillinam	92
Cefoxitine	83
Ceftolozane/Tazobactam	78
Temocilline	70
Gentamicine	65
Ciprofloxacine	39
Cotrimoxazole	36
Triméthoprim	34
Amoxicilline/clavulanate	26
Ceftazidime	26
Cefepime	8
Cefotaxime	1

A H24, une hémoculture positive à *Enterobacter cloacae* uniquement résistant à amoxicilline et amoxicilline/acide clavulanique. L'ECBU est en cours, avec un bacille Gram négatif à l'examen direct. Le patient est toujours fébrile mais stable hémodynamiquement. L'échographie de l'appareil urinaire est sans anomalie.

Quelle attitude adoptez-vous ?

**#10**

CHOIX DE RÉPONSE

A	je remplace céfotaxime + amikacine par ceftriaxone
B	je continue avec céfotaxime en monothérapie
C	je débute un traitement par céfépime à la place de céfotaxime
D	je débute un traitement par pipéracilline-tazobactam
E	je fais un relais per os par cotrimoxazole

**#10**

### Classification des EB en 7 groupes

	AM	AMC	TIC	C1G	C2G
<b>Groupe 0 et 1 sensible</b> <i>E. coli</i> , <i>P. mirabilis</i> , <i>Salmonella</i> sp., <i>Shigella</i> sp.	S	S	S	S	S
<b>Groupe 2 Paxe BN</b> <i>K. pneumoniae</i> , <i>K. oxytoca</i> , <i>C. diversus</i>	I/R	S	I/R	S	S
<b>Groupe 3 Case inductible</b> <i>Enterobacter</i> , <i>Serratia</i> , <i>C. freundii</i> , <i>Morganella</i> sp., <i>Proteus</i> sp., <i>Providencia</i> sp., <i>Hafnia alvei</i>	R	R	S	R	S/R*
<b>Groupe 4 Paxe + Case</b> <i>Yersinia</i> spp.	R	R	I/R	R	R
<b>Groupe 5 céfuroximase</b> <i>P. vulgaris</i> , <i>P. penneri</i>	R	S	I/R	R	R sauf FOX
<b>Groupe 6 BLSE</b> <i>Kluyvera</i> spp.	R	R	R	R	R

#11

QCM 11 à QCM 12 sont groupés.  
 Un patient, colonisé à *Pseudomonas aeruginosa* dans les aspirations trachéales, développe une PAVM tardive à *Pseudomonas aeruginosa*.  
 Quel(s) antibiotique(s) vous-attendez-vous à voir tester sur cette bactérie ?

CHOIX DE RÉPONSE

A ciprofloxacine

B ceftazidime

C témocilline

D imipénème

E gentamicine

#12

Résultats du LBA  
 BETA-LACTAMINES  
 ticarcilline R  
 pipéracilline R  
 aztréonam I  
 imipénème R  
 méropénème R  
 ceftazidime R  
 céfépime R  
 AMINOSIDES  
 tobramycine R  
 gentamicine R  
 amikacine R  
 QUINOLONES  
 ciprofloxacine R

CHOIX DE RÉPONSE

A de déterminer la CMI de la colistine

B de connaître le(s) mécanisme(s) en cause

C de réaliser des tests d'associations entre antibiotiques

D de connaître la CMI de tous les antibiotiques anti-pyocyaniques

E d'avoir un dialogue clinico-biologique

#13

Dans le but de trouver des alternatives thérapeutiques, il a également été décidé de déterminer la CMI des associations ceftolozane-tazobactam et ceftazidime-avibactam.  
D'après le mécanisme de résistance retrouvé (enzyme VIM), la souche est :

## CHOIX DE RÉPONSE

A	certainement sensible à l'association ceftolozane/tazobactam
B	certainement sensible à l'association ceftazidime/avibactam
C	certainement sensible aux deux associations
D	je ne peux rien prédire
E	certainement résistante aux deux associations

CAZ-AVI est actif contre KPC & oxa48 mais pas MBL (VIM)

CT n'est pas actif contre les carbapénémases

## CEFTOLOZANE-TAZOBACTAM

	Classe A	Classe B	Classe C	Classe D
	Sérine $\beta$ -lactamases	Metallo- $\beta$ -lactamases	Céphalosporinases	Oxacillinases
Chromosomiques	Pénicillinases ( <i>C. koseri</i> , <i>Klebsiella</i> )		AmpC non inductible ( <i>E. coli</i> )	
			AmpC inductible	
			AmpC déréprimée	
Plasmidiques	TEM, SHV		AmpC plasmidique	OXA spectre étroit
	BLSE TEM, SHV, CTX-M			BLSE de type OXA
	Carbapénémases KPC	Carbapénémases VIP, IMP, NDM-1		Carbapénémases Ex. OXA-48

## CEFTAZIDIME-AVIBACTAM

### Spectre Avibactam

	Classe A	Classe B	Classe C	Classe D
	Sérine $\beta$ -lactamases	Métallo- $\beta$ -lactamases	Céphalosporinases	Oxacillinases
Chromosomiques	Pénicillinases ( <i>C. koseri</i> , <i>Klebsiella</i> )		AmpC non inductible ( <i>E. coli</i> )	
			AmpC inductible	
			AmpC dérégulée	
Plasmidiques	TEM, SHV		AmpC plasmidique	OXA spectre étroit
	<b>BLSE</b>			BLSE de type OXA
	TEM, SHV, CTX-M			
	Carbapénémases KPC	Carbapénémases VIP, IMP, NDM-1		Carbapénémases Ex. OXA-48

D. Boutolle. DESC MIT 2017

57

### #14

En France, les souches de *Pseudomonas aeruginosa* résistantes aux carbapénèmes :

#### CHOIX DE RÉPONSE

- A** représentent moins de 1% des souches cliniques ≈ 20%
- B** sont essentiellement des souches productrices de BLSE
- C** sont essentiellement des souches productrices de carbapénémases 5% carba+ / 95% altération porine
- D** sont plus fréquentes que les souches résistantes à la ceftazidime
- E** sont moins fréquentes que les souches résistantes à PIP/TAZ ≈ 25%

**#15**

BHRe =

**CHOIX DE RÉPONSE**

<b>A</b>	Bacille Hyper Réductible
<b>B</b>	Bactérie Hyper REsistante aux antibiotiques
<b>C</b>	Bactérie Hautement Résistante aux antibiotiques Emergente
<b>D</b>	Bactérie Hautement REsistante
<b>E</b>	Bulletin Hebdomadaire de la REsistance

**#17**

Parmi les bactéries suivantes, quelle(s) est/sont une/des BHRe(s) ?

**CHOIX DE RÉPONSE**

<b>A</b>	Enterococcus faecium résistant à la vancomycine
<b>B</b>	SAMR
<b>C</b>	Escherichia coli oxa48
<b>D</b>	BK XDR
<b>E</b>	ABRI <span style="border: 1px solid red; padding: 2px;"><i>Acinetobacter baumannii</i> résistant à l'imipénème (oxa23 &gt; MBL, ...)</span>

Bactérie hautement résistante aux antibiotiques émergente (BHRe)  
 – Commensale du tube digestif (≠ saprophytes comme ABRI et PA)  
 – Résistante à de nombreux antibiotiques  
 – Mécanisme de résistance transférable entre bactéries  
 – Emergente selon l'épidémiologie connue, n'ayant diffusé que sur des modes sporadiques ou épidémiques limités

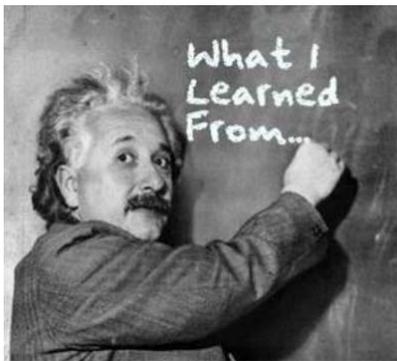
= BHRe	≠ BHRe
<ul style="list-style-type: none"> <li>• EPC</li> <li>• ERG</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ABRI</li> <li>• PA quel que soit son profil de résistance</li> <li>• Entérobactéries résistantes aux carbapénèmes sans production de carbapénémase</li> <li>• <i>Enterococcus faecalis</i> résistant aux glycopeptides</li> <li>• SARM</li> <li>• E-BLSE</li> </ul>

#16

BLSE =

CHOIX DE RÉPONSE

A	Bêta-Lactamase à Spectre Elargi
B	Bactérie sans Liaison Epidémiologique
C	Bêta-Lactamine Sans Efflux
D	Bêta-Lactamase à Spectre Etendu
E	Bacillose Latente Sans Expectoration



## LES CARBAPENEMASES POUR INFECTIOLOGUE

### KPC cl A – *Klebsiella pneumoniae*

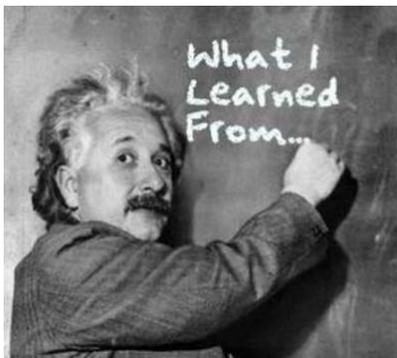
- Mécanismes de co-résistance +++
- Aztréonam-R

### Métallo-enzymes cl B(VIM, NDM, ...)

- Mécanismes de co-résistance +++
- Aztréonam-S

### Oxacillinase cl D (OXA48)

- Mécanismes de co-résistance +++
- C3G-S



## ANTIBIOTHERAPIE DES INFECTIONS DOCUMENTEES A EPC

### Règles générales

Les principales associations (au moins 2)

- Carba + coli
- Carba + tigé
- Coli + tigé

Les associations contenant méro si CMI  $\leq 8$  mg/L doivent être privilégiées

