

JEUDI 5 OCTOBRE 2023

TAKE-HOME MESSAGES

Coordination : Laure SURGERS – Manuel ETIENNE

DES Pathologie infectieuse et tropicale

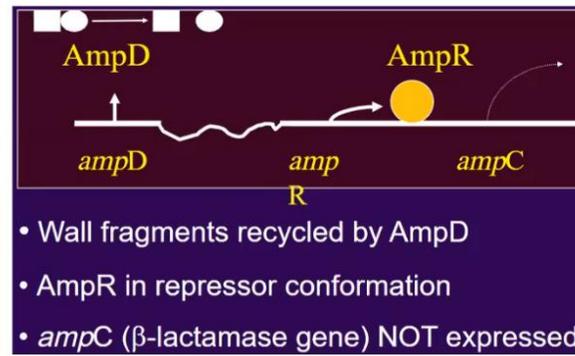
Résistance des entérobactéries aux β -lactamines

Résistance naturelle des Entérobactéries aux bêta-lactamines - classification

Groupe	Mécanisme	Espèces
Groupe 0	Absence de bêta-lactamase	<i>Salmonella</i> , <i>Proteus mirabilis</i>
Groupe 1	Céphalosporinase non exprimée	<i>E. coli</i> , <i>Shigella</i>
Groupe 2	Pénicillinase bas niveau	<i>Klebsiella</i> (sauf <i>K. aerogenes</i>), <i>C. koseri</i>
Groupe 3	Céphalosporinase	<i>Enterobacter</i> , <i>K. aerogenes</i> , <i>Citrobacter freundii</i> , <i>Providencia</i> , <i>Morganella</i> , <i>Halfnia</i> ...
Groupe 4	Pénicillinase + céphalosporinase	<i>Yersinia</i>
Groupe 5	Céfuroximase	<i>Proteus vulgaris</i> , <i>Proteus penneri</i>

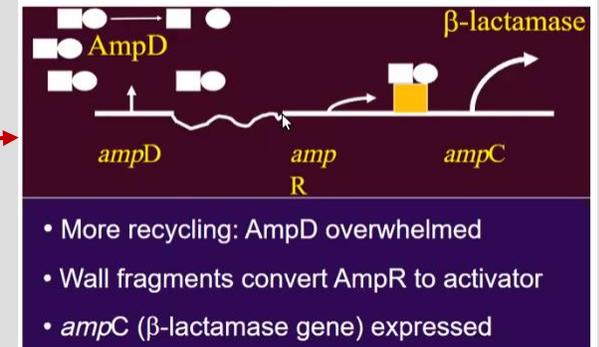
Céphalosporinase inductible (résistance naturelle)

Expression *ampC* bas niveau

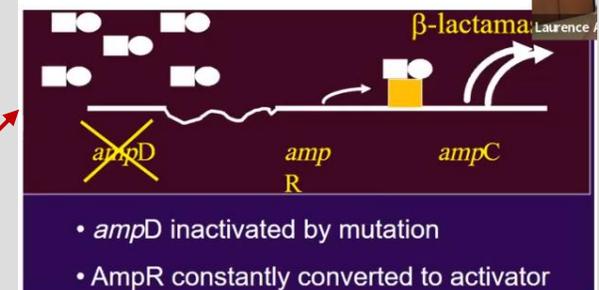


Céphalosporinase déréprimée (résistance acquise par mutation)

Induction *ampC*



Dérépression

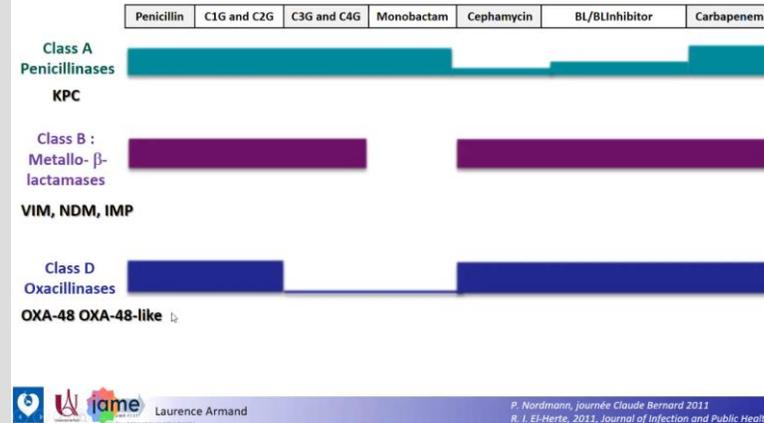


Résistance acquise des entérobactéries aux β -lactamines

Comment faire la différence entre céphalosporinase dérégulée et BLSE ?

	BLSE	Case dérégulée
Synergies	Présence de synergies entre C3G/C4G/Azt et AMC/TCC	Absence de synergie
Céfoxitine	Sensible	Résistant
Céfépime	Intermédiaire/Résistant	Sensible
Co-résistances	Fréquentes	Plus rares

Carbapénèmes selon classification de Ambler



1 phénotype de R

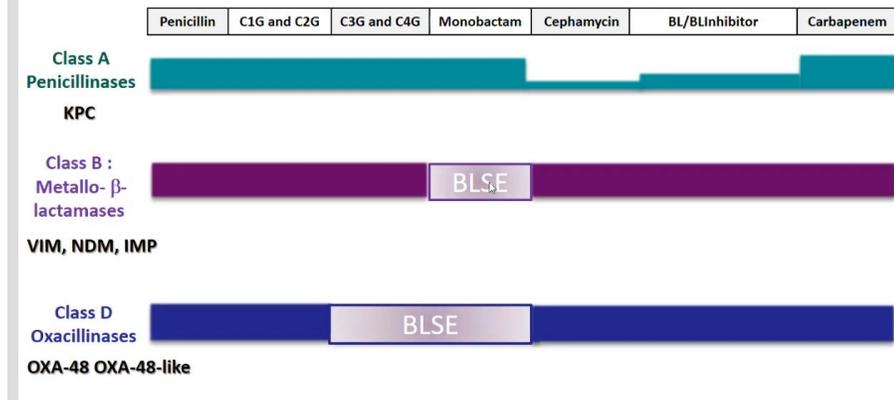
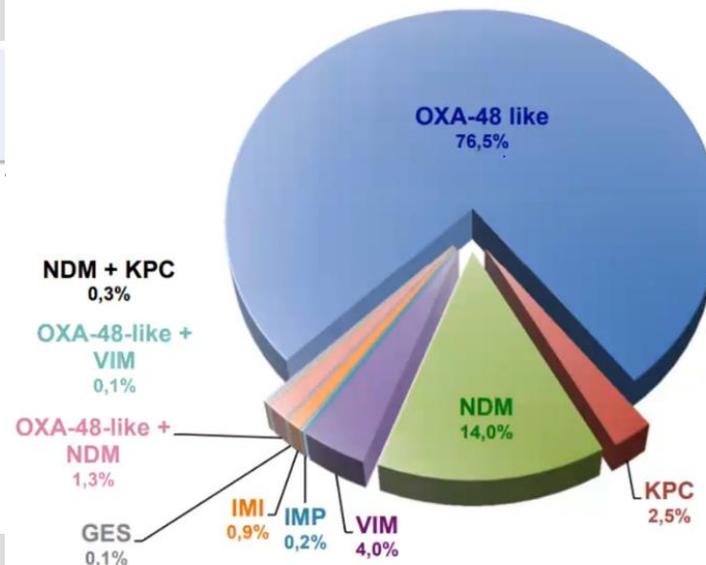
=

Plusieurs supports génotypiques de R

Possible cumul des mécanismes de R

Résistance aux carbapénèmes chez les entérobactéries

- Carbapénèmes
- Hyper production de céphalosporinase + imperméabilité
- Sécrétion de BLSE + imperméabilité



Résistance acquise des entérobactéries aux β -lactamines

	BLSE	AmpC hyperproduite
Ceftazidime		
Aztréonam		
Ceftazidime / avibactam		
Ceftolozane / tazobactam		
Imipenem / relebactam	/	/
Meropenem / vaborbactam	/	/
Céfidérocol	/	/

Carbapénèmases +/- BLSE

**Déterminer les mécanismes de R
ET
Tester les associations**

	Classe A KPC (+/- BLSE)	Classe D OXA-48 sans BLSE	Classe D OXA-48 + BLSE	Classe B MBL sans BLSE	Classe B MBL + BLSE
Ceftazidime					
Aztréonam					
Ceftolozane/tazobactam					
Ceftazidime /avibactam					
Cefta /avi + aztreonam					
Imipenem / relebactam					
Meropenem / vaborbactam					
Céfidérocol					! NDM et <i>P. aeruginosa</i> !

RÉSISTANCE DE *P. aeruginosa*

Emmanuel FAURE

Mécanismes de résistance « *P. aeruginosa des bois* »



		Classe A	Classe B	Classe C	Classe D
		Sérine-β-lactamases	Métallo-β-lactamases	Céphalosporinases	Oxacillinases
Chromosomique		Pénicillines PIB-1 (<i>Pa</i>)		AmpC AmpC (<i>Pa</i>)	
Plasmidique	étroit				OXA spectre étroit OXA-50 (<i>Pa</i>)

Autres mécanismes :

1. Membrane Externe peu perméable : Porine OprF (Macrolides, Aminocyclitol, FQ, BL)
2. Efflux Actif : MexAB-OprM et MexXY-OprM (Macrolides, Aminocyclitol, FQ, BL, Cyclines)
3. Enzymes modificateuses des Aminocyclitol: APH(3')-II : (Kana-R, Neomycine-R)

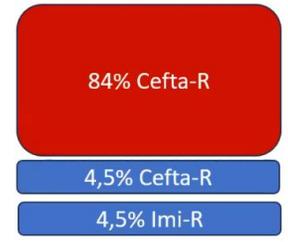
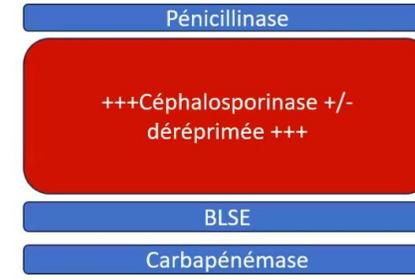


β-lactamine	Céphalosporine hyperproduite	Pénicilline (TEM)	Oxacilline (spectre étroit)	BLSE classe A (PER, VEB)	BLSE classe D (type OXA)	Carbapénème classe B (VIM, IMP)
Pipéracilline	SFP/R	R	R	R	R	R
Tazocilline	SFP/R	SFP/R	SFP/R	SFP/R	SFP/R	R
Ceftazidime	SFP/R	SFP	SFP	R	SFP/R	R
Céfépime	SFP/R	SFP	SFP/R	SFP/R	SFP/R	R
Aztreonam	SFP/R	SFP	SFP	R	SFP/R	SFP
Imipénème	SFP	SFP	SFP	SFP	SFP	R
Méropénème	S	S	S	S	S	R

"Antibiogramme" Patrice Courvalin et Roland Leclercq

2023-09-22 10:20:53

Résistance aux Béta-Lactamines par Association de mécanismes



Antibiotique	CMI	Interprétation
Ticarilline		
Ticarilline/acide clavulanique	> 64	R
Pipéracilline	> 64	R
Pipéracilline/tazobactam	> 64	R
Ceftazidime	> 32	R
Céfépime	32	R
Aztreonam	> 32	R
Imipénème	2	S
Méropénème	1	S

Antibiotique	CMI	Interprétation
Ticarilline		
Ticarilline/acide clavulanique	> 64	R
Pipéracilline	> 64	R
Pipéracilline/tazobactam	> 64	R
Ceftazidime	> 32	R
Céfépime	> 32	R
Aztreonam	4	S
Imipénème	> 8	R
Méropénème	> 8	R

Antibiotique	CMI	Interprétation
Ticarilline		
Ticarilline/acide clavulanique	> 64	R
Pipéracilline	> 64	R
Pipéracilline/tazobactam	> 64	R
Ceftazidime	> 32	R
Céfépime	16	R
Aztreonam	> 32	R
Imipénème	> 8	R
Méropénème	8	S

Antibiotique	CMI	Interprétation
Ticarilline		
Ticarilline/acide clavulanique	32	R
Pipéracilline	16	R
Pipéracilline/tazobactam	<= 4	S
Ceftazidime	<= 1	S
Céfépime	<= 1	S
Aztreonam	2	S
Imipénème	> 8	R
Méropénème	4	S

Antibiotique	CMI	Interprétation
Ticarilline		
Ticarilline/acide clavulanique	> 64	R
Pipéracilline	> 64	R
Pipéracilline/tazobactam	> 64	R
Ceftazidime	> 32	R
Céfépime	> 32	R
Aztreonam	> 32	R
Imipénème	> 8	R
Méropénème	> 8	R



TRAITEMENT DES INFECTIONS À *P. aeruginosa*

Probabiliste

Paramètres PK/PD : bêta-lactamines

CMI :

Multipliées d'un facteur 2 (Pipéracilline-Tazobactam, Imipénème,)
à 8 (Ceftazidime, Céfépime)
par rapport aux entérobactéries. => « sensible à fortes posologies »

fT>CMI pour les bêta-lactamines doit être supérieure à 60 %.

Pour les infections sévères :

fT>CMI = 100 %
Et rapport concentration d'antibiotique /CMI > 4

Très fortes doses de bêta-lactamines

Perfusion prolongée ou continue (après bolus initial)

Les auteurs proposent que pour les antibiotiques avec marge thérapeutique large (bêta-lactamines), l'ajustement posologique ne soit réalisé qu'au-delà de 48 heures.

Mac Vane SH et al. Antimicrob Ag Chemother 2014
Tam VH et al. J Antimicrob Chemother 2017

- Ne pas choisir successivement 2 molécules sélectionnant le même mécanisme de résistance en probabiliste.

Antibiotique	Mécanisme le plus souvent impliqué dans la résistance
Pipéracilline-Tazobactam	Hyperexpression d' AmpC (céphalosporinase)
Ceftazidime	
Céfépime	MexAB/XY (efflux)
Atréonam	
Imipénème	Mutation d'OprD (porine)
Méropénème	
Ceftolozane/Tazobactam	Hyperexpression d'AmpC + mutation AmpC
Ceftazidime/Avibactam	

Séminaire national DES octobre 2023

2023-09-19 10:21:29

Documenté

Critères de choix : molécules

Efficacité :

- Bêta-lactamines > colistine
> aminosides
- Bêta-lactamines = Ciprofloxacine
- Fluoroquinolones > Bêta-lactamines :
 - Liquide cérébro-spinal
 - Otite externe maligne
 - Prostatite

Toxicité :

- Colistine > bêta-lactamines
- Aminosides > bêta-lactamines

- Fink MP et al. Antimicrob Ag Chemother 1994
- Giamarellou H et al. Antimicrob Ag Chemother 2000
- Torres A et al. Thorax 2000

Emergence de résistance :

Lien entre l'utilisation d'un antibiotique et l'émergence de résistance à cet antibiotique :

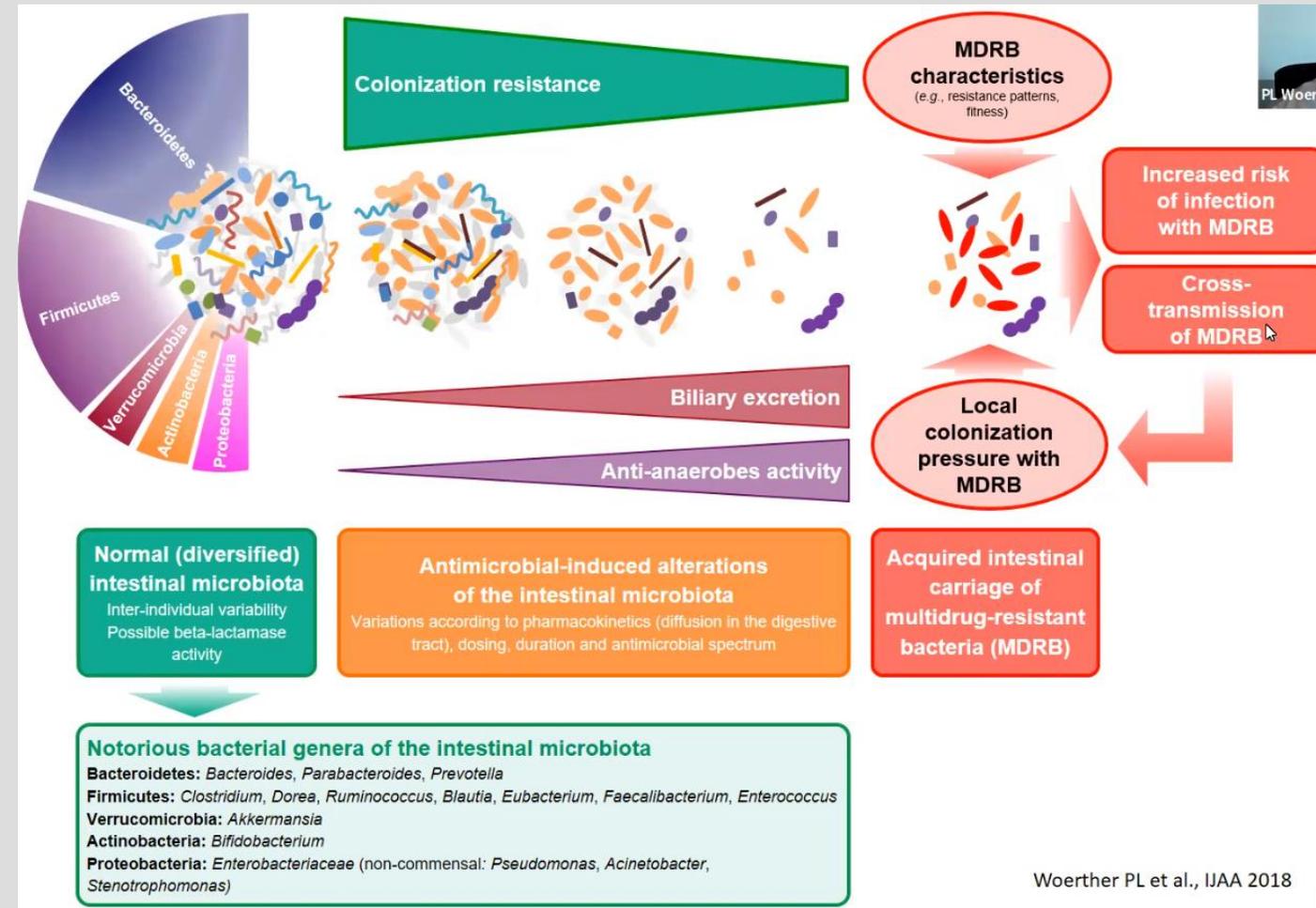
- Imipénème : HR 44 (p=0,001)
- Ciprofloxacine : HR 9,2 (p=0,04)
- Pipéracilline : HR 5,2
- Ceftazidime : HR 0,8 (p=0,7)

Carmeli et al. AAC 1999

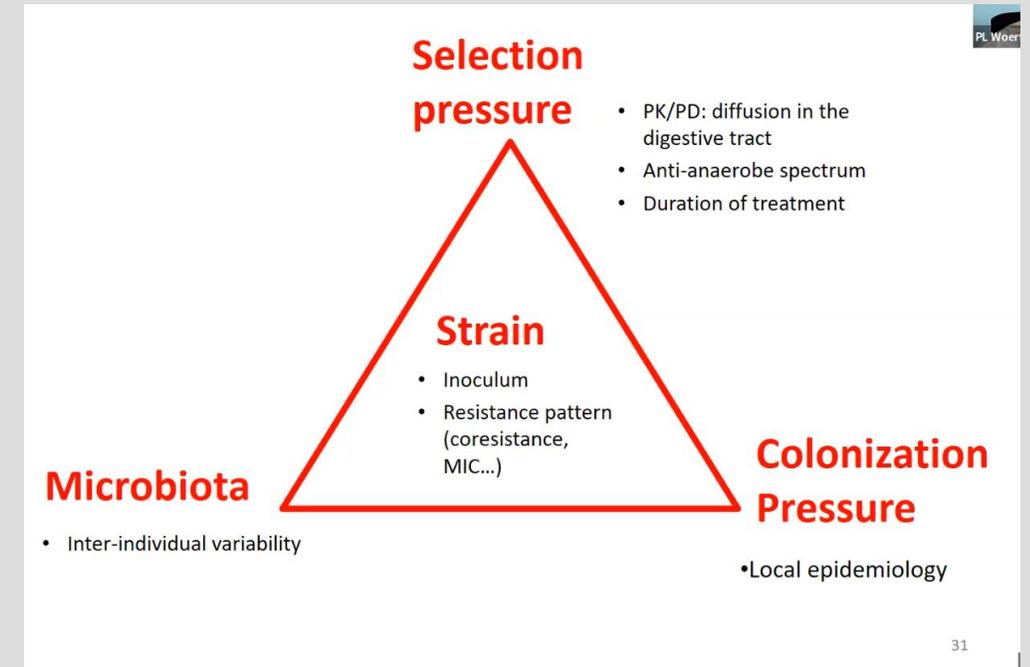
Au total

- Contrôle de la source +++
- Tester d'emblée toutes les nouvelles molécules disponibles dans votre établissement sur les DTR-PA (vu la diversité des mécanismes de résistance).
- La colistine n'est pas une alternative aux bêta-lactamines, si vous avez le choix.
- Bithérapie non recommandée **sauf avant obtention d'un antibiogramme.**
 - Pas d'intérêt démontré dans la prévention d'émergence de résistance, toxicité
 - A discuter en cas de souches avec CMI augmentée (classée intermédiaire notamment)
- Optimiser les posologies +++
 - Fortes doses
 - Perfusions prolongées chaque fois que possible
 - Pas d'adaptation à la fonction rénale au moins pour les 24 premières heures

IMPACT DES ATB SUR LA RÉSISTANCE



Woerther PL et al., IJAA 2018



RÉSISTANCE AUX ANTI-INFECTIEUX

Approche probabiliste de la résistance

- intégrer le terrain (pays de provenance, immunodépression...)
- Intégrer la gravité du tableau dans les choix (cf. Recos IU)
- Prendre en compte le microbiote dans les choix
historique de colonisation, de traitement
impact du choix sur le microbiote

RÉSISTANCE AUX ANTI-INFECTIEUX

Approche documentée de la résistance

- L'impact sur le microbiote est multifactoriel et n'est pas systématiquement superposable avec le spectre de l'antibiotique
- La détermination précise des mécanismes de résistance est indispensable pour le choix thérapeutique (carbapénémase +/- blse..?)
- Tester, tester, tester... les souches résistantes + concertation clinico-microbiologique
- Dosages + mode d'administration « optimisé » (perf continue, clairance mesurée...), adaptation à la fonction rénale uniquement après 24-48h de traitement

Tableau 2. Proposition de classement des molécules antibiotiques pouvant être utilisées en désescalade thérapeutique des infections à entérobactérie résistante aux C3G, en fonction de leur impact potentiel sur le microbiote digestif

Impact écologique potentiellement croissant	Molécules
Rang 1	Aminosides (mais risque de toxicité)*
Rang 2	Témocilline, cotrimoxazole**
Rang 3	Céfoxitine, amoxicilline-clavulanate
Rang 4	Pipéracilline-tazobactam, céfépime, fluoroquinolones**
Rang 5	Carbapénèmes (incluant l'ertapénème), ceftazidime-avibactam, ceftolozane-tazobactam

Cette stratégie doit privilégier un antibiotique ayant le spectre le plus étroit possible et un impact écologique supposé moindre sur le microbiote digestif des patients (AE).

Cette stratégie doit également privilégier le relais oral de l'antibiothérapie quand celui-ci est possible (AE).

LES NOUVELLES BL-BI NE SONT PAS DES ALTERNATIVES AUX CARBAPÉNÈMES POUR LE TRAITEMENT DES EBLSE SENSIBLES AUX CARPABÉNÈMES

MERCI DE VOTRE ATTENTION