



« Bactéries et résistances : quelles sont les résistances cliniquement importantes pour le réanimateur ? »

BON USAGE ANTIBIOTIQUE
DANS LES INFECTIONS
COMMUNAUTAIRES GRAVES



Dr E. Rondinaud
Service de bactériologie
Hôpital Bichat Claude Bernard, Paris
et
Dr K. Razazi
Service de Médecine intensive réanimation
Hôpital Henri Mondor, Créteil

Liens d'intérêt

- Dr K. Razazi :

lecture fees from MSD, Shionogi, and a travel grant from Pfizer

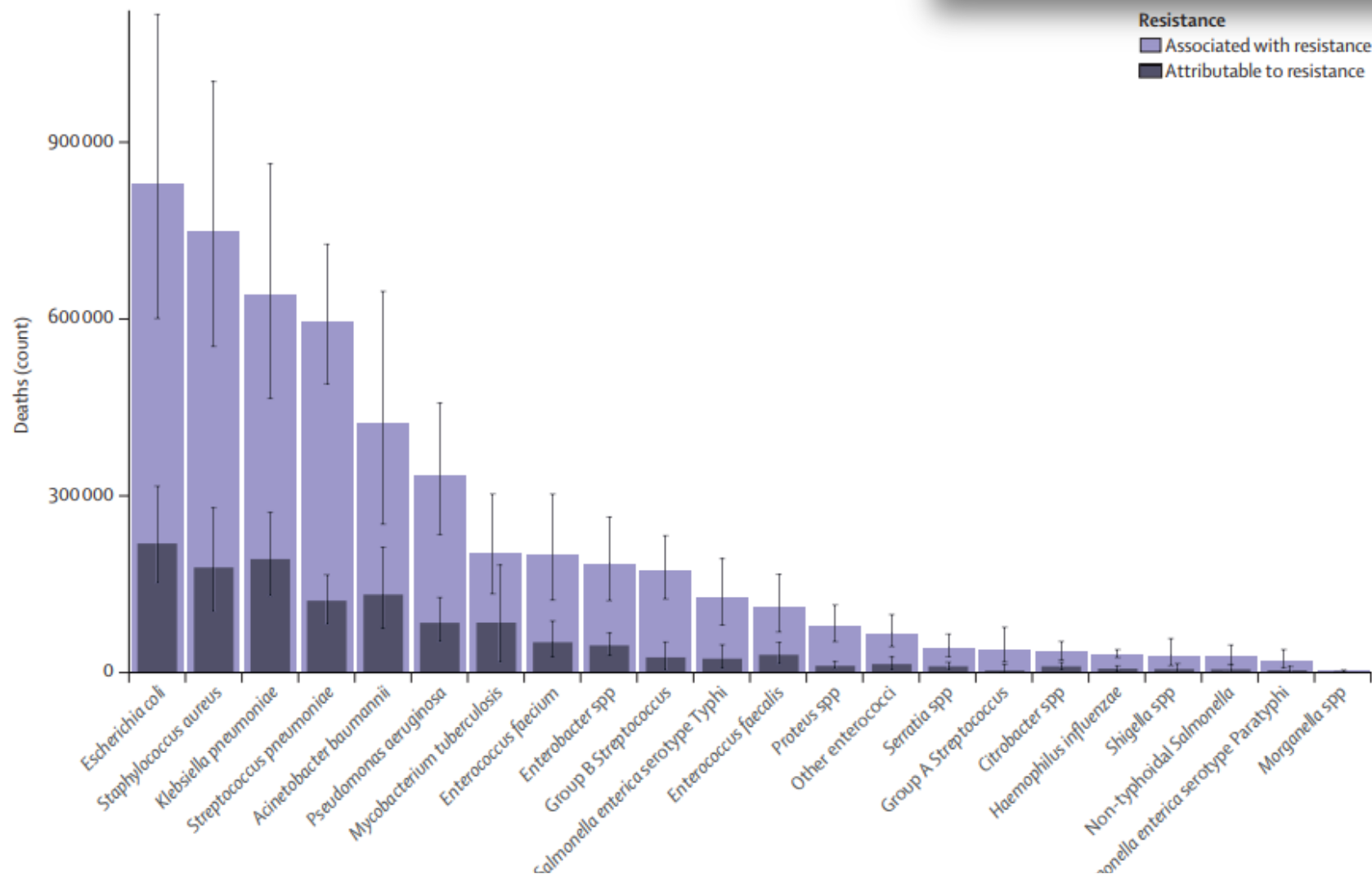
- Dr E. Rondinaud :

RAS

Le contexte

Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis

Antimicrobial Resistance Collaborators*



Cas clinique 1

Vous êtes appelé par les urgences pour un avis concernant Mr Richard G, 75 ans qui se présente pour un tableau de choc septique à point de départ urinaire.

Lors de votre visite au SAU, l'urgentiste vous apprend que l'ECBU réalisé dans un laboratoire de ville revient positif en culture avec 10^6 UFC/ml d'*Enterobacter cloacae* (l'antibiogramme n'est pas encore disponible).

Cas clinique 1

Réponse :

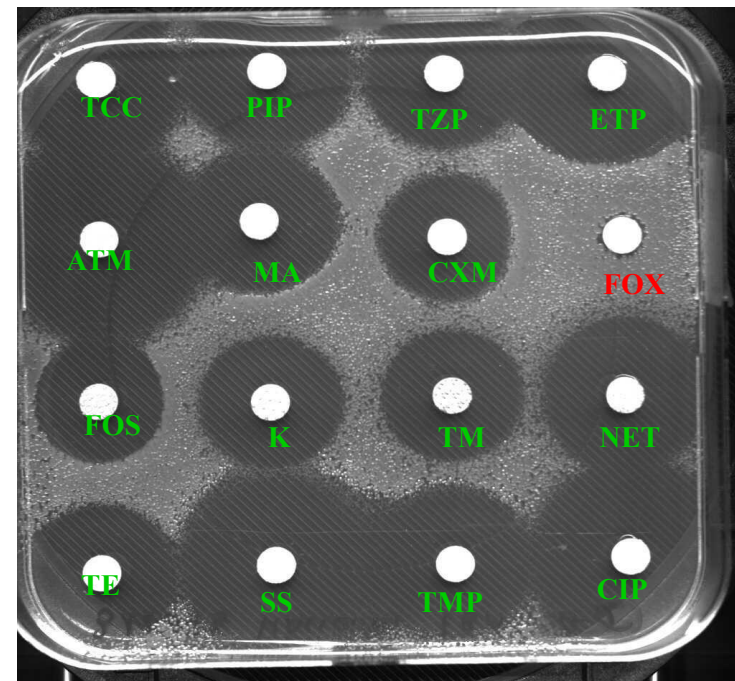
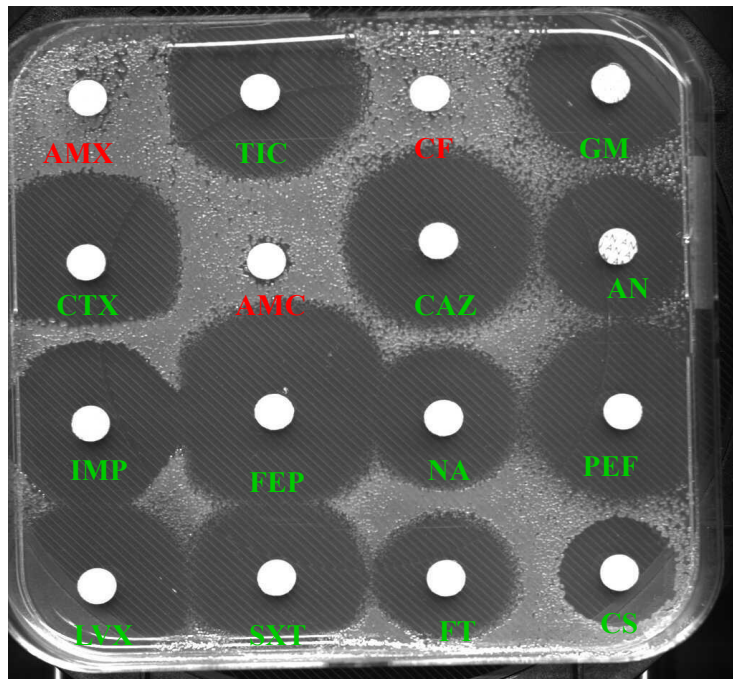
- Groupe III / Céphalosporinase

Exemple d'antibiogramme
d'*Enterobacter cloacae* sans résistance
acquise, dit « sauvage »

Antibiogramme	1 : <i>Enterobacter cloacae</i> CMI (mg/l)
Technique : DIFFUSION (Accrédité)	V
CASFM/EUCAST 2023 V1	V
Amoxicilline	R
Amoxicilline + ac. clavulanique	R
Ticarcilline	S
Ticarcilline + ac. clavulanique	S
Piperacilline	S
Piperacilline + tazobactam	S
Mecillinam	S
Cefoxitine	R
Cefotaxime	S
Ceftazidime	S
Aztreonam	S
Cefepime	S
Ertapénème	S
Imipénème	S
Meropenème	S

Cas clinique 1

Exemple d'antibiogramme d'*Enterobacter cloacae* sans résistance acquise, dit « sauvage »



Résistances naturelles des Entérobactéries aux β -lactamines

Groupe	Type de β -lactamases	Espèces
Groupe 0	Absence de β -lactamase	<i>Salmonella spp.</i> , <i>Proteus mirabilis</i>
Groupe I	Céphalosporinase chromosomique de bas niveau, non exprimée	<i>Escherichia coli</i> , <i>Shigella spp.</i>
Groupe II	Pénicillinase chromosomique de bas niveau	<i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Klebsiella oxytoca</i> ... (Sauf <i>K. aerogenes</i>), <i>Citrobacter koseri</i>
Groupe III	Céphalosporinase inductible	<i>Enterobacter spp.</i> , <i>Klebsiella aerogenes</i> , <i>Citrobacter freundii</i> , <i>Morganella spp.</i> , <i>Hafnia alvei</i> , <i>Providencia spp.</i> , <i>Serratia spp.</i> ...
Groupe IV	Pénicillinase + Céphalosporinase	<i>Yersinia enterocolitica</i> , <i>Serratia fonticola</i>
Groupe V	Céfuroximase	<i>Proteus vulgaris</i> , <i>Proteus penneri</i> , <i>Proteus hauseri</i>
Groupe VI	BLSE chromosomique	<i>Kluyvera spp.</i> , <i>Citrobacter sedlakii</i> ...

Résistances naturelles des Entérobactéries aux β -lactamines

Antibiotiques	Groupe 0	Groupe I	Groupe II	Groupe III	Groupe IV	Groupe V	Groupe VI
Amoxicilline	S	S/R	R	R	R	R	R
Amoxicilline-acide clavulanique	S	S/R	S	R	R	S	S/R
Ticarcilline	S	S	R	S	R	S	R
Ticarcilline-acide clavulanique	S	S	S	S	S	S	S/R
Pipéracilline	S	S	R	S	R	S	R
Pipéracilline-tazobactam	S	S	S	S	S	S	S/R
Cefalotine (C1G)	S	S/R	S	R	R	R	R
Cefamandole (C2G)	S	S	S	S/R	S	R	R
Cefuroxime (C2G)	S	S	S	S/R	S/R	R	R
Cefoxitine	S	S	S	S/R	S	S	S
Cefotaxime (C3G)	S	S	S	S	S	S	R
Ceftazidime (C3G)	S	S	S	S	S	S	R
Aztréonam	S	S	S	S	S	S	R
Cefepime (C4G)	S	S	S	S	S	S	R
Ceftazidime-avibactam	S	S	S	S	S	S	S
Ceftolozane-tazobactam	S	S	S	S	S	S	S
Imipénème / Méropénème	S	S	S	S	S	S	S
Imipénème-relebactam	S	S	S	S	S	S	S
Méropénème-vaborbactam	S	S	S	S	S	S	S
Cefiderocol	S	S	S	S	S	S	S

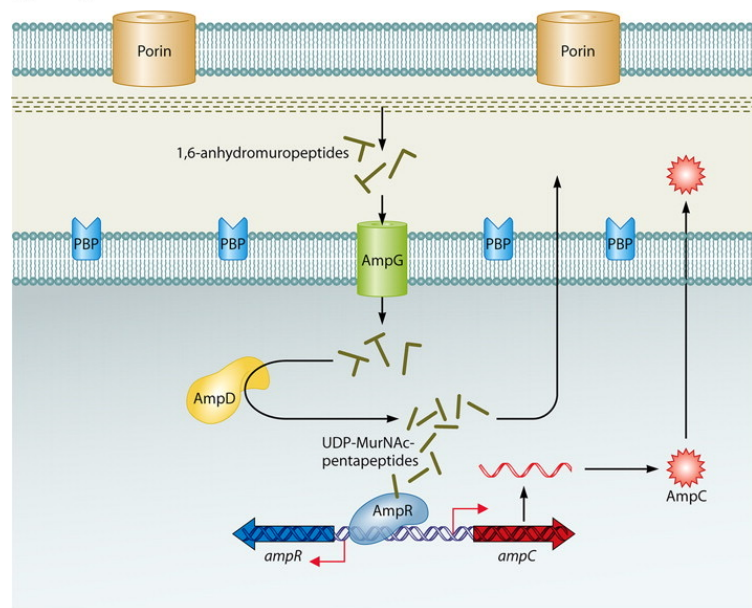
Cas clinique 1

Afin d'initier un traitement probabiliste, vous recherchez les facteurs de risques de BLSE, quels sont-ils ?

Production de céphalosporinase AmpC

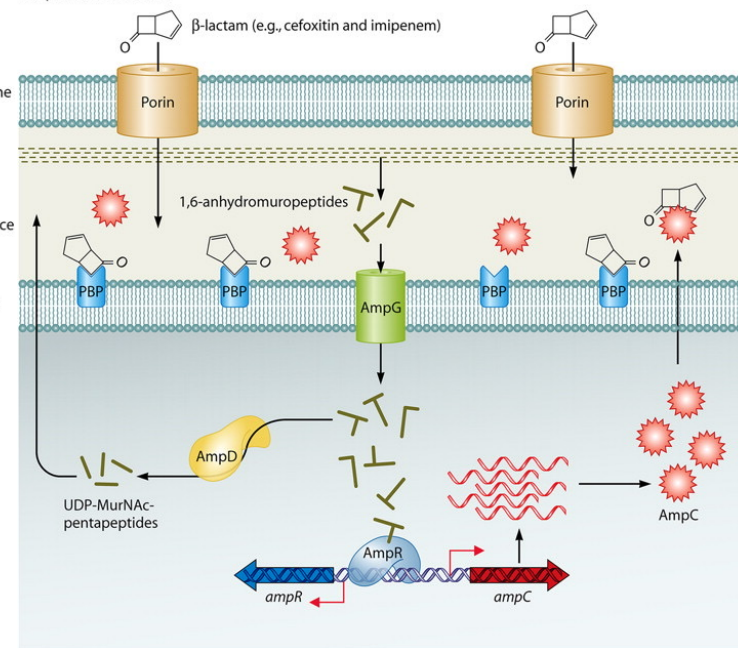
Expression
de base

A. Wild-Type Basal



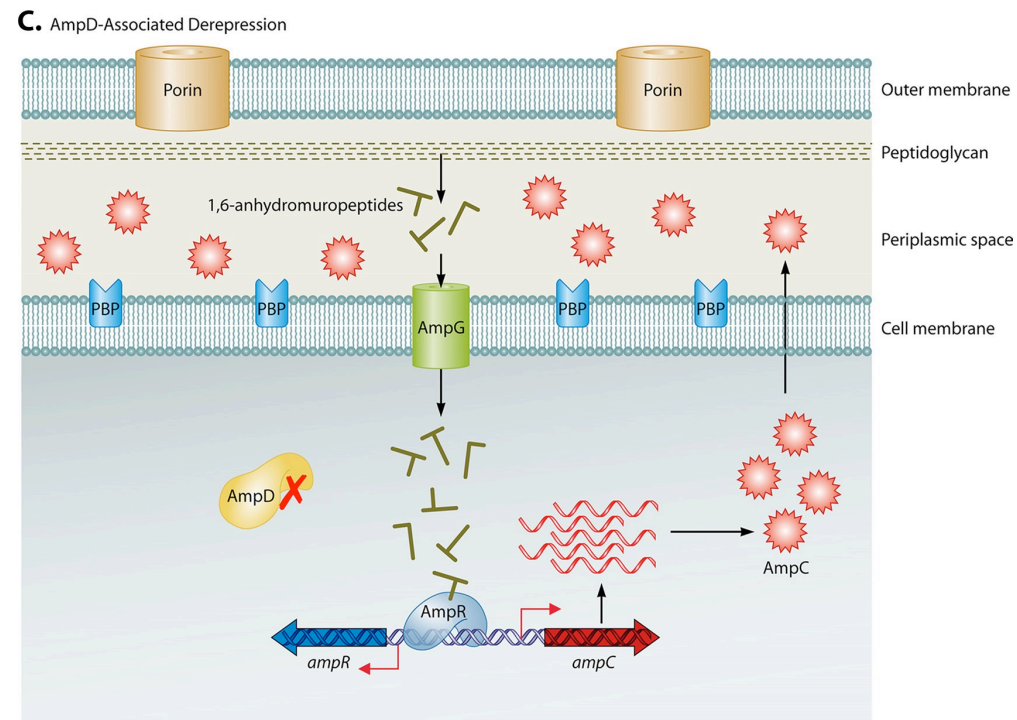
Induction

B. β -lactam Induction



Production de céphalosporinase AmpC

Dérépression



Lister P D et al. Clin. Microbiol. Rev. 2009

Species-specific mutation rates for *ampC* derepression in Enterobacterales with chromosomally encoded inducible AmpC β -lactamase

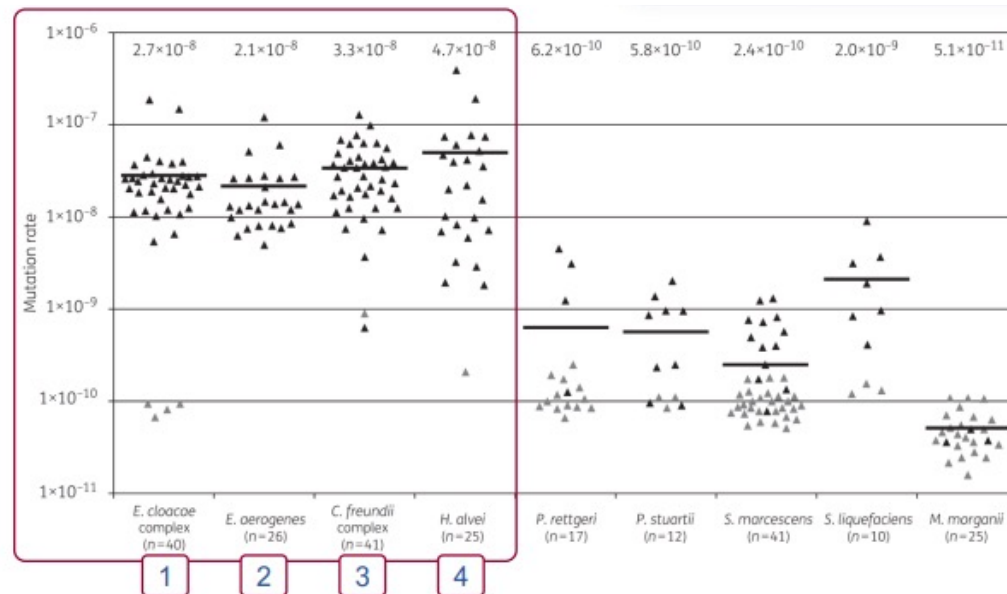
Rebekka Kohlmann*, Tobias Bähr and Sören G. Gatermann

J Antimicrob Chemother 2018; 73: 1530–1536



• Plus gros risque de mutation AmpC avec:

- *Enterobacter cloacae*
- *Klebsiella aerogenes*
- *Citrobacter freundii*
- *Hafnia alvei*



Bactériémie

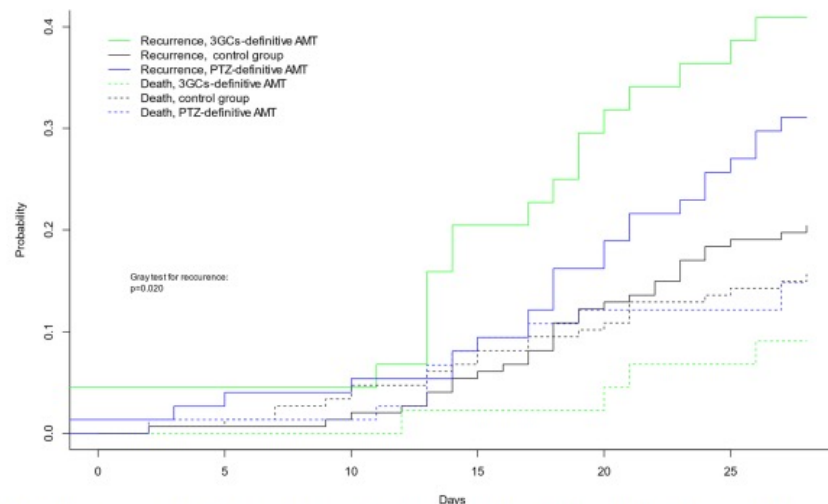
- Pas de différence de mortalité
- Mais plus d' échec microbio (RR: 1.80; 95% CI: 1.15–2.82, p=0.01)
- Et plus d'échec clinique (RR: 1.54; 95% CI: 1.00-2.40, p=0.05)

RESEARCH

Piperacillin/tazobactam vs. cefepime or carbapenems for the treatment of bloodstream infections due to bacteria producing chromosomal AmpC beta-lactamase: a systematic review and meta-analysis

Lorenzo Onorato¹ · Ilaria de Luca¹ · Annabella Salvati¹ · Caterina Monari¹ · Nicola Coppola¹





RESEARCH

Open Access



Antibiotic definitive treatment in ventilator associated pneumonia caused by AmpC-producing Enterobacterales in critically ill patients: a prospective multicenter observational study

Matthieu Petit^{1*}, Frank Bidar², Quentin Fosse³, Lucie Lefevre⁴, Marine Paul⁵, Tomas Urbina⁶, Paul Masi⁷, Florent Bavoze⁸, Jérémie Lemarié⁹, Etienne de Montmollin¹⁰, Chloé Andriamifidy-Berti¹¹, Julien Dessajan¹², Benjamin Zuber¹³, Lara Zafrani¹⁴, Edwige Peju¹⁵, Paris Meng¹⁶, Liliane Charrier¹⁷, Loïc Le Guennec¹⁸, Marie Simon¹⁹, Charles-Edouard Luyt²⁰, Luc Haudebourg²¹ and Guillaume Geri^{22*}

Table 3 Outcome of patients according to definitive antimicrobial therapy

Variable	Control group N = 152	3GCs-definitive AMT N = 44	PTZ-definitive AMT N = 78	p value
Treatment success at day 7 n (%)	100 (68)	32 (72.7)	52 (74.4)	0.814
Recurrence of VAP at day 28 n (%)				0.054
Relapse	15 (10.4)	12 (28.6)	13 (16.6)	
Superinfection	15 (10.4)	5 (11.9)	9 (11.5)	
Death at day 28 n (%)	28 (18.5)	8 (18.2)	14 (17.9)	0.997
Death during ICU stay n (%)	53 (35.3)	12 (27.3)	20 (25.6)	0.311
Death during hospital stay n (%)	55 (36.2)	14 (31.8)	21 (27.6)	0.425
Duration of MV (days)	25 [13;41]	18 [11;33]	17 [12;31]	0.092

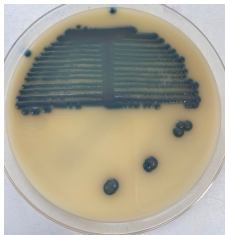
Risque AmpC overexpression

- Risque entre 5 et 10%
- Effet inoculum: PAVM++
- *Citrobacter freundii*, *Klebsiella aerogenes* and *Enterobacter cloacae*
- Cefepime / carbapenem protecteur

Cas clinique 1

- Aide à l'orientation du traitement probabiliste :

Le β -LACTA test détecte la résistance aux Céphalosporines de 3ème génération. En 15 minutes, à partir de colonies isolées :



Test positif : BLSE ou Céphalosporinase hyperproduite
est négatif : absence de BLSE



ATTENTION : Un test négatif n'exclue pas la production d'une céphalosporinase hyperproduite

Cas clinique 1

- Le lendemain, vous récupérez le résultat de l'antibiogramme de l'*Enterobacter cloacae* de Mr G. :

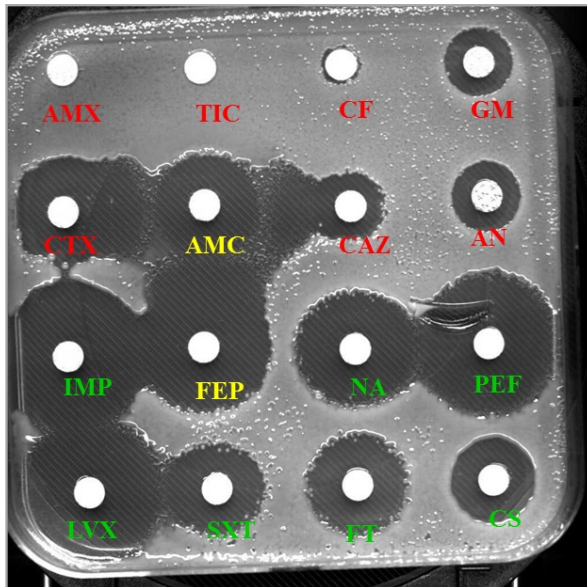
Mécanisme de résistance???

Antibiogramme	1 : <i>Enterobacter cloacae</i> CMI (mg/l)
Technique : DIFFUSION (Accrédité)	V
CASFM/EUCAST 2023 V1	V
Amoxicilline	R
Amoxicilline + ac. clavulanique	R
Amoxicilline + ac. clavulanique (si cystite)	R
Ticarcilline	R
Mecillinam	S
Cefotaxime	R
Ceftazidime	R
Cefepime	R
Ertapenème	S
Imipenème	S

Cas clinique 1

- Mécanisme de résistance :

BLSE : β -lactamase à spectre élargi



1 - 1.10*6 UFC/mL (ou /g) *Enterobacter cloacae*

Merci de placer ou de maintenir ce patient en précautions contact.



BLSE : Positif

Recherche de BLSE type CTX-M (NG-Test) : Positif

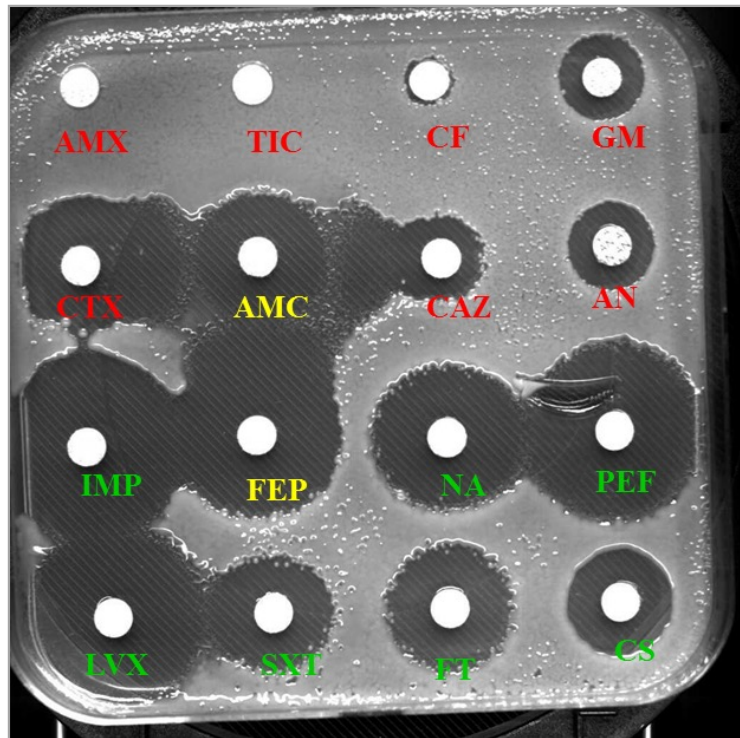
Antibiogramme	1 : <i>Enterobacter cloacae</i> CMI (mg/l)
Technique : DIFFUSION (Accrédité)	V
CASFM/EUCAST 2023 V1	V
Amoxicilline	R
Amoxicilline + ac. clavulanique	R
Amoxicilline + ac. clavulanique (si cystite)	R
Ticarcilline	R
Mecillinam	S
Cefotaxime	R
Ceftazidime	R
Cefepime	R
Ertapénème	S
Imipénème	S

Comment faire la différence entre céphalosporinase dérégulée et BLSE?

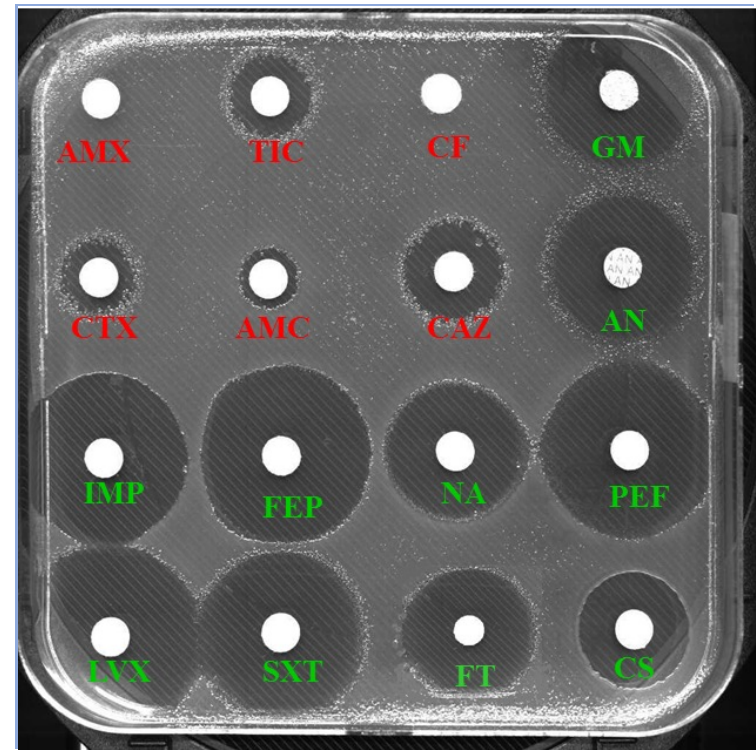
	BLSE	Case dérégulée
Synergies	Présence de synergies entre C3G/C4G/Azt et AMC/TCC	Absence de synergie
Céfoxitine	Sensible	Résistant
Céfépime	Sensible à Forte Posologie/Résistant	Sensible
Co-résistances	Fréquentes	Plus rares

Comment faire la différence entre céphalosporinase dérégulée et BLSE?

BLSE



Céphalosporinase dérégulée



Pyélonéphrite aiguë (PNA) ou infection urinaire (IU) masculine communautaire

Antibiothérapie probabiliste			
Infection sans signe de gravité		Infection avec signes de gravité * ou geste de drainage de l'appareil urinaire (hors sondage vésical simple)	
Infection simple	Infection à risque de complication †	Pas de choc septique	Choc septique
Ciprofloxacine ou lévofloxacine ‡ (sauf si FQ < 6 mois) ou céfotaxime (de préférence) ou ceftriaxone	Céfotaxime (de préférence) ou ceftriaxone ou ciprofloxacine ou lévofloxacine (sauf si FQ < 6 mois)	Céfotaxime (de préférence) ou ceftriaxone + amikacine Si allergie : aztréonam + amikacine Sauf si ATCD d'IU/colonisation urinaire à EBLSE < 3 mois : - choix selon la documentation microbiologique antérieure : pipéracilline-tazobactam + amikacine si souche sensible - à défaut carbapénème (imipénème ou méropénème)	Céfotaxime (de préférence) ou ceftriaxone + amikacine Si allergie : aztréonam + amikacine Sauf si ATCD d'IU/colonisation urinaire à EBLSE < 3 mois, ou amoxi-clav/C2G-C3G/FQ < 3 mois, ou voyage en zone d'endémie < 3 mois : Carbapénème (imipénème ou méropénème) + amikacine
Si contre-indication : aminoside (amikacine, gentamicine ou tobramycine) ou aztréonam			
amoxi-clav : amoxicilline-acide clavulanique ; C2G : céphalosporine de 2ème génération ; C3G : céphalosporine de 3ème génération ; FQ : fluoroquinolone * : choc septique ou infection avec dysfonction d'organe menaçant le pronostic vital. † : toute anomalie de l'arbre urinaire (résidu vésical, reflux, lithiase, tumeur, acte urologique récent, . . .), grossesse, sujet âgé fragile, clairance créatinine < 30 ml/min, immunodépression grave. L'attention est attirée sur les conditions d'utilisation des antibiotiques prévues par l'AMM notamment chez la femme enceinte et le patient présentant une insuffisance rénale.			

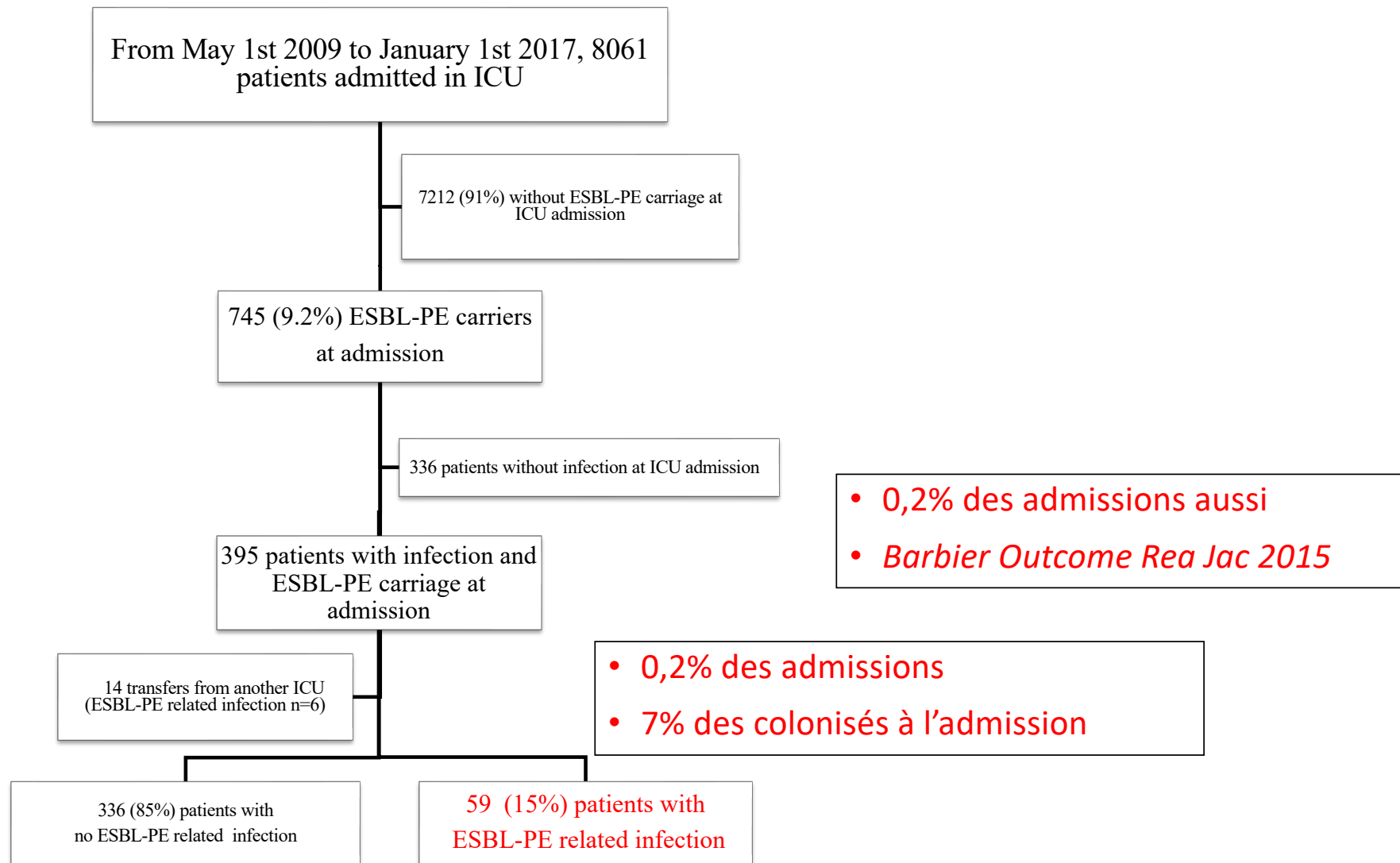
PNA ou IU masculine associée aux soins*					
Antibiothérapie probabiliste					
Infection sans signes de gravité			Infection avec signes de gravité		
Absence d'autre FDR d'EBLSE † que l'infection associée aux soins et d'ATCD d'IU ou colonisation urinaire à <i>P. aeruginosa</i> < 3 mois	Présence d'un autre FDR d'EBLSE † excepté l'IU ou la colonisation urinaire à EBLSE < 3 mois	ATCD d'IU ou colonisation urinaire à EBLSE ou à <i>P. aeruginosa</i> < 3 mois	Absence de FDR d'EBLSE † et d'ATCD d'IU/ colonisation urinaire à <i>P. aeruginosa</i> < 3 mois	Antécédent d'IU /colonisation urinaire à <i>P. aeruginosa</i> < 3 mois	ATCD d'IU/ colonisation urinaire à EBLSE < 3 mois ou autre FDR d'EBLSE †
Céfotaxime de préférence, ou ceftriaxone	Pipéracilline-tazobactam	Choix bêta-lactamine selon la documentation microbiologique antérieure	Céfotaxime de préférence, ou ceftriaxone, ou pipéracilline-tazobactam	Choix bêta-lactamine selon la documentation microbiologique antérieure	Carbapénème (imipénème ou méropénème)
+ amikacine si drainage de l'appareil urinaire (hors sondage vésical simple)			+ amikacine systématique		

* : infection survenant au cours ou au décours d'une prise en charge (diagnostique, thérapeutique, palliative, préventive ou éducative) d'un patient, et n'étant ni présente, ni en incubation au début de la prise en charge

† : antécédent d'IU/colonisation urinaire de moins de 3 mois, traitement par amoxicilline-acide clavulanique, C2G, C3G, fluoroquinolone dans les 3 mois, voyage en zone d'endémie EBLSE dans les 3 derniers mois, patient hospitalisé en long séjour et porteur d'une sonde vésicale à demeure ou d'une gastrostomie

Physiopathologie de l'infection à BMR

- La colonisation par les BMR est préalable à l'infection
- L'infection nécessite :
 - Une amplification du portage digestif (ie, abondance digestive)
 - Une exposition au risque (ie, des procédures)
- L'infection est un évènement rare, il ne survient que de 10 -20% des cas au cours du séjour



Infections à BLSE chez les colonisés

Sur 8061 patients admis en réa



Source de l'infection	Nombre d'infection à EBLSE		
	n (%)	Communautaire	Nosocomiale
		Associée aux soins n (%)	n (%)
Pulmonaire	15/209 (7%)	5/134 (4%)	10/75 (13%)
Urine	25/66 (39%)	13/39 (33%)	12/27 (44%)
Abdominale	15/52 (29%)	4/26 (15%)	11/26 (42%)
Autres	4/68 (6%)	2/38 (5%)	2/30 (7%)
Total	59/395 (15%)	24/237 (11%)	35/158 (22%)

Infections à BLSE chez les colonisés

Sur 8061 patients admis en réa



Source de l'infection	Nombre d'infection à EBLSE		
	n (%)	Communautaire	Nosocomiale
		Associée aux soins	
		n (%)	n (%)
Pulmonaire	15/209 (7%)	5/134 (4%)	10/75 (13%)
Urine	25/66 (39%)	13/39 (33%)	12/27 (44%)
Abdominale	15/52 (29%)	4/26 (15%)	11/26 (42%)
Autres	4/68 (6%)	2/38 (5%)	2/30 (7%)
Total	59/395 (15%)	24/237 (11%)	35/158 (22%)



ORIGINAL ARTICLE

Prevalence and risk factors for *Enterobacteriaceae* in patients hospitalized with community-acquired pneumonia

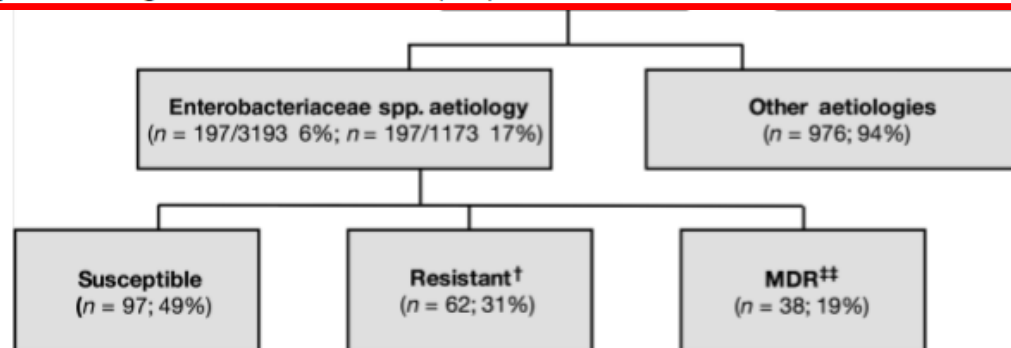
DAVID VILLAFUERTE,^{1,2} STEFANO ALIBERTI,^{3,4} NILAM J. SONI,^{1,2} PAOLA FAVERIO,⁵ PEDRO J. MARCOS,⁶ RICHARD G. WUNDERINK,⁷ ALEJANDRO RODRIGUEZ,⁸ ORIOL SIBILA,⁹ FRANCISCO SANZ,¹⁰ IGNACIO MARTIN-LOECHES,¹¹ FRANCESCO MENZELLA,¹² LUIS F. REYES,¹³ MATEJA JANKOVIC,¹⁴ MARC SPIELMANN,¹⁵ MARCOS I. RESTREPO^{1,2} AND GLIMP Investigators*



CAP patients analysed
n = 3193

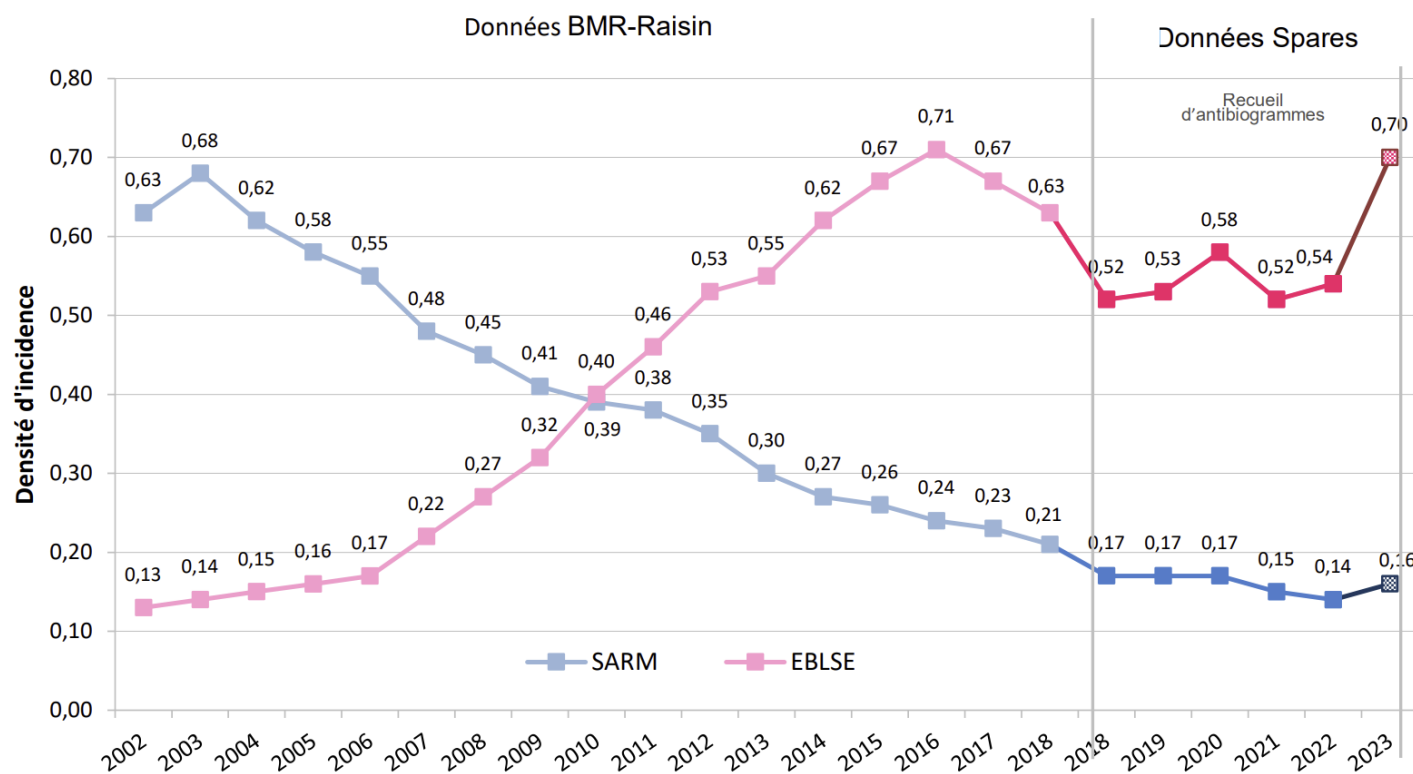
Infections respiratoires

Les carbapénèmes ne sont pas recommandés en traitement probabiliste d'une pneumonie communautaire quelle que soit la gravité de l'infection (AE).



=1%

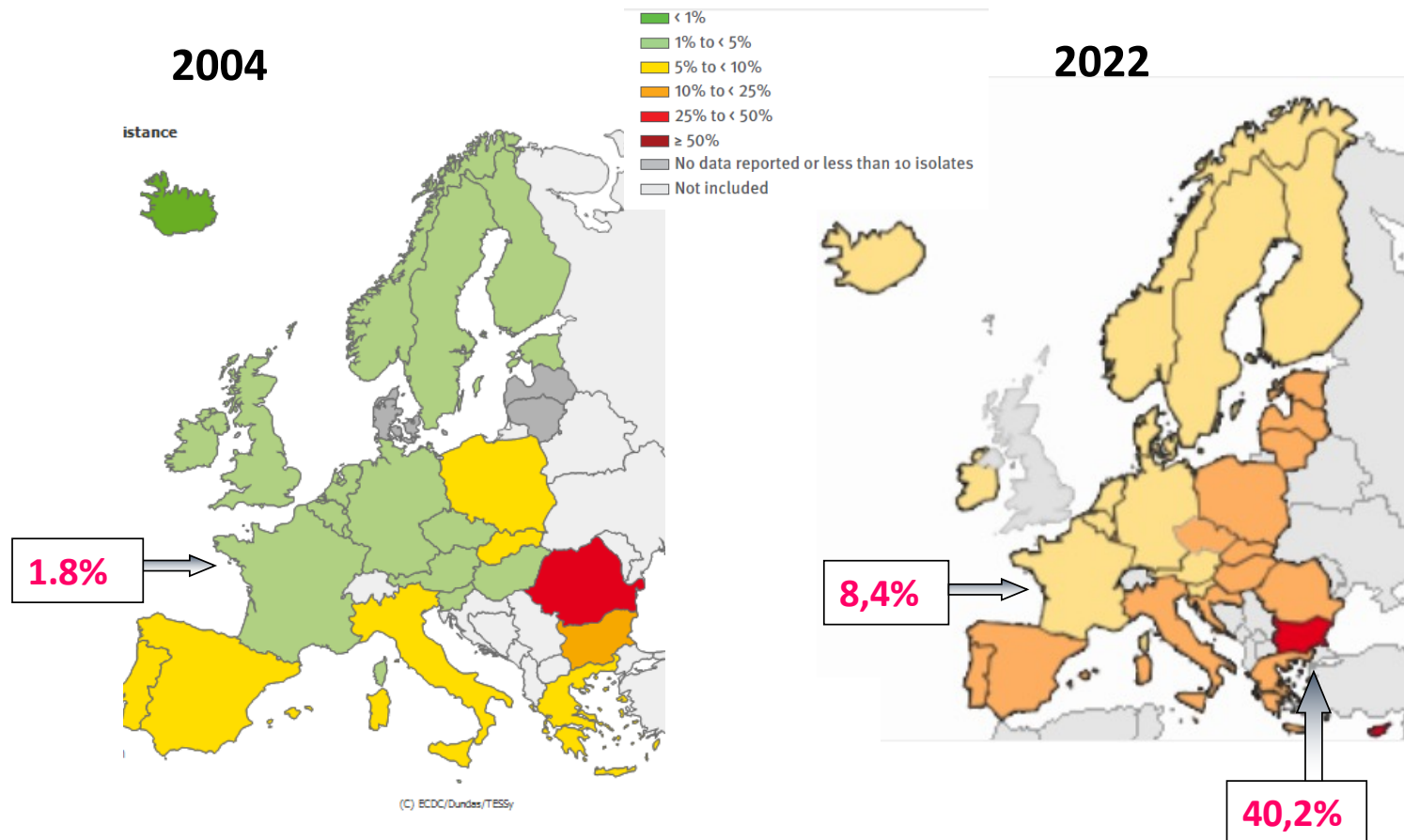
Evolution entre 2002 et 2023 de l'incidence des SARM et des E-BLSE pour 1000 journées d'hospitalisation en France



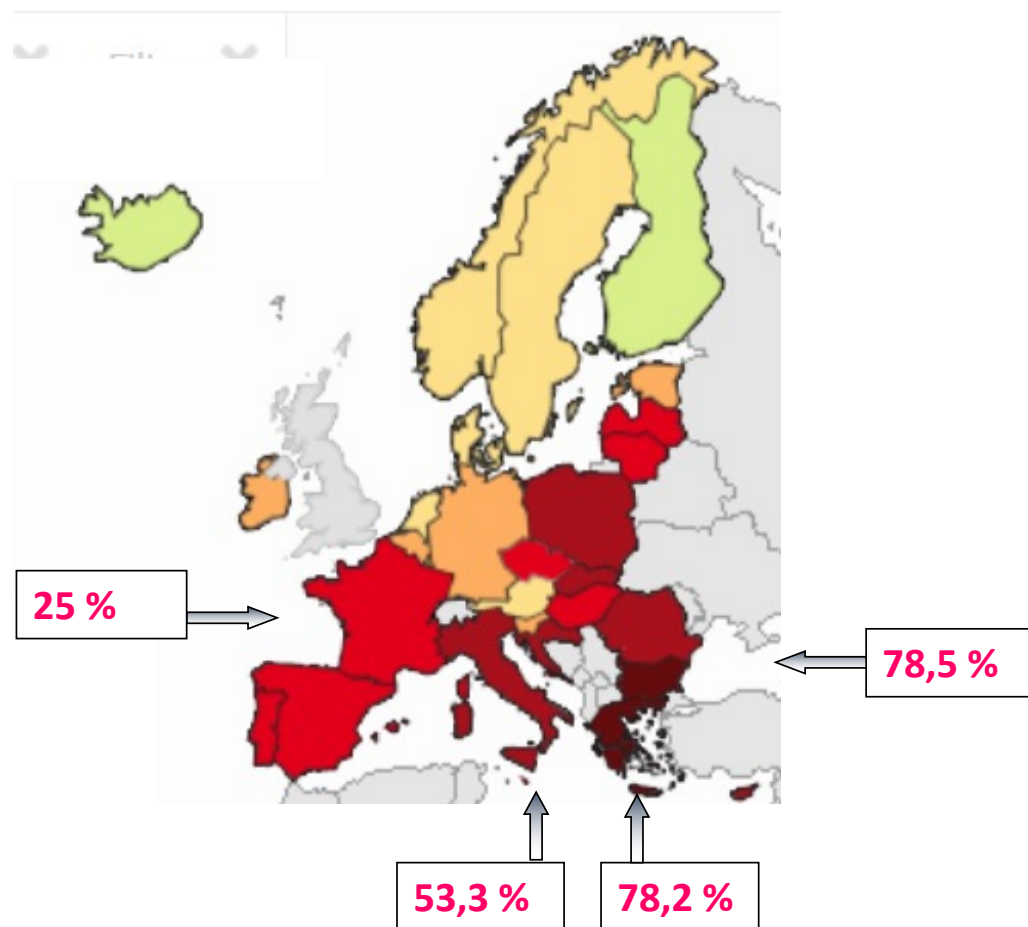
* Composition différente des établissements de santé

Réseau BMR-Raisin 2018 / SPARES 2023

Evolution des *Escherichia coli* Céphalosporines 3^{ème} génération I+R de 2004 à 2022



Klebsiella pneumoniae
Céphalosporines 3^{ème} génération I+R 2022



Résistance des bactéries responsables d'infections liées aux soins en réanimation Réseau Réa-REZO, 2023, France

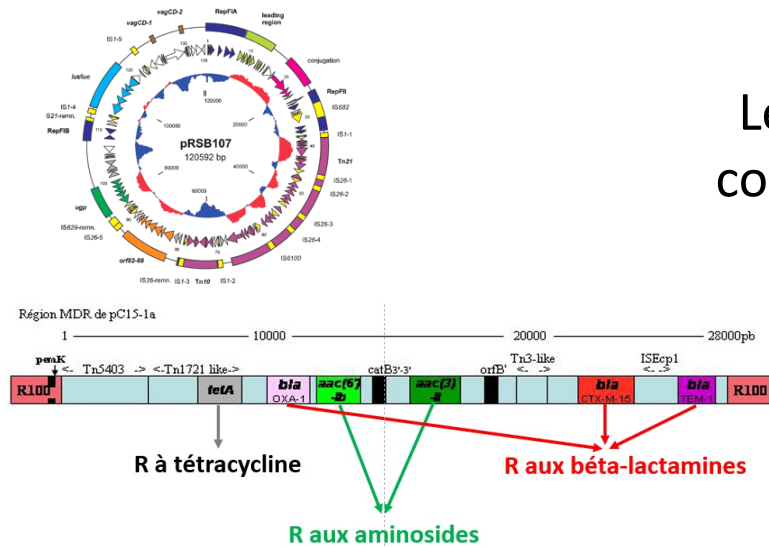
Micro-organisme		Indicateur	n	n'	%
<i>Staphylococcus aureus</i> (620)		Oxacilline	619	37	6,0
		Glycopeptides	550	1	0,2
<i>Enterococcus faecalis</i> (183)		Ampicilline	180	6	3,3
		Glycopeptides (ERG)	179	0	0,0
<i>Enterococcus faecium</i> (96)		Ampicilline	94	73	77,7
		Glycopeptides (ERG)	96	1	1,0
Entérobactéries (2 025)		Amoxicilline/acide clavulanique	1 992	1 284	64,5
		Céphalosporine 3 ^e génération	2 002	479	23,9
		Carbapénème	1 955	26	1,3
		Productrice de Carbapénémase (EPC)	1 936	15	0,8
		BLSE	1 978	241	12,2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (814)		Pipéracilline/tazobactam	808	266	32,9
		Ceftazidime	803	180	22,4
		Carbapénème	788	171	21,7
		Ceftazidime&Carbapénèmes	783	88	11,2
		Colistine	555	8	1,4
<i>Acinetobacter baumannii</i> (58)		Ceftazidime	55	14	25,5
		Carbapénème	58	11	19,0
		Colistine	38	0	0,0

- 74 établissements
- 83 réanimations
- 28100 patients

Entérobactéries

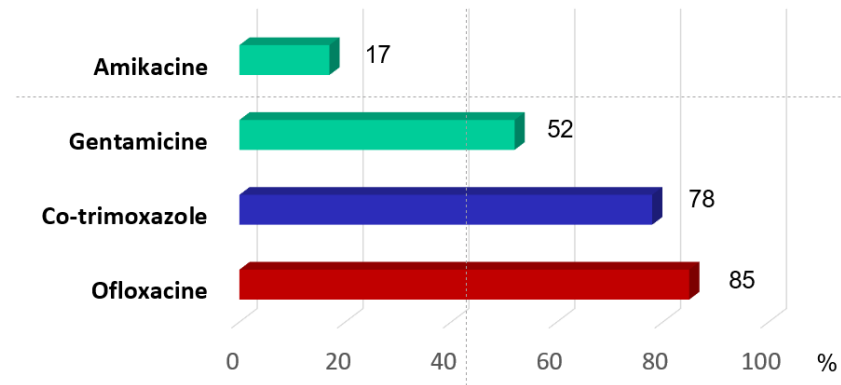
- Résistance C3G : **23,9%**
- BLSE : **12,2%**

CO-RESISTANCES DES ENTEROBACTERIES-BLSE



Les plasmides peuvent facilement contenir un grand nombre de gènes de résistance aux antibiotiques

Co-résistance des Entérobactéries
BLSE aux autres classes
d'antibiotiques
(données Bichat-Claude Bernard)



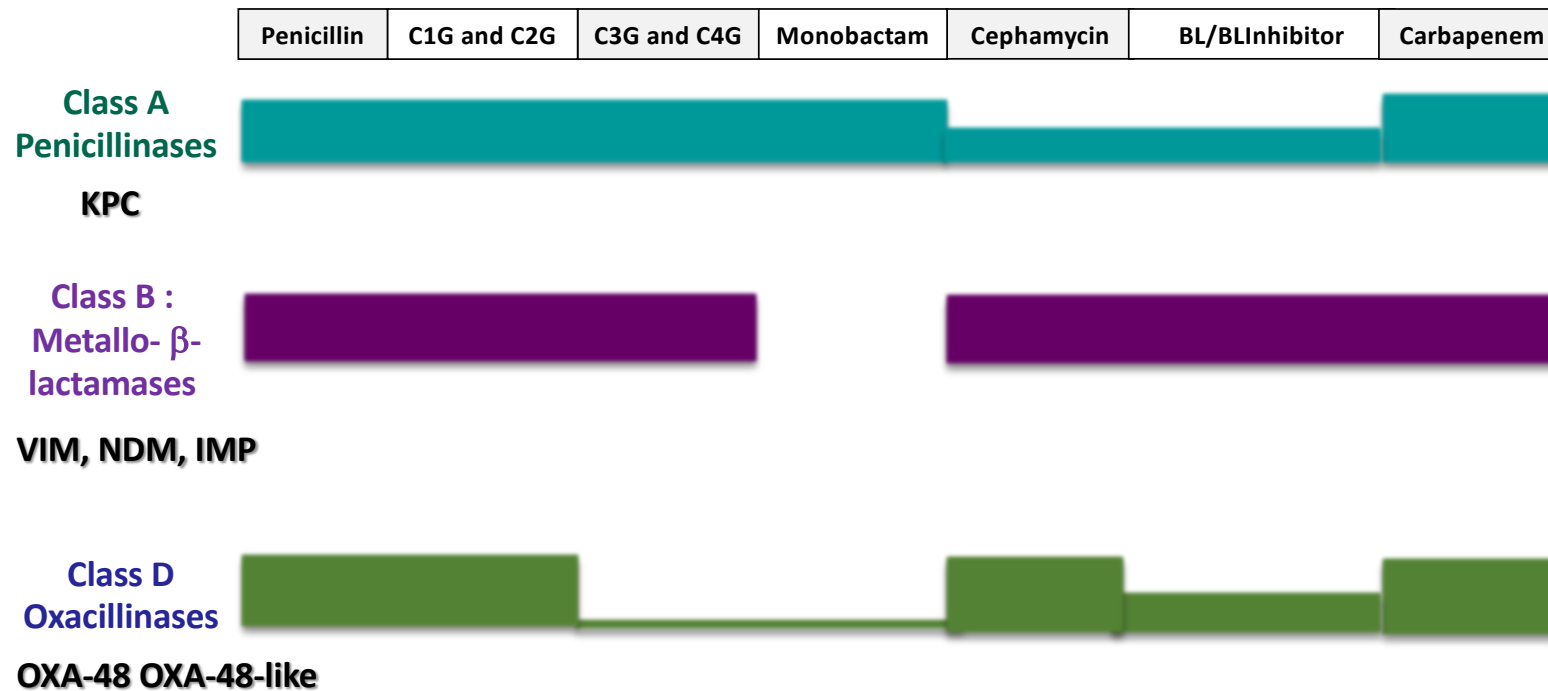
Résistances acquises des Entérobactéries aux β -lactamines

Antibiotiques	Pénicillinase bas niveau	Pénicillinase haut niveau	TRI	BLSE	Cephalosporinase hyperproduite	Carbapenemase
Amoxicilline	R	R	R	R	R	R
Amoxicilline-acide clavulanique	S	R	R	S/R	R	R
Ticarcilline	R	R	R	R	R	R
Ticarcilline-acide clavulanique	S	R	R	S/R	R	R
Pipéracilline	R	R	R	R	R	R
Pipéracilline-tazobactam	S	S	R	S/R	R	R
Cefalotine (C1G)	S	R	S	R	R	R
Cefamandole (C2G)	S	S	S	R	R	R
Cefuroxime (C2G)	S	S	S	R	R	R
Cefoxitine	S	S	S	S	R	R
Cefotaxime (C3G)	S	S	S	R	R	R
Ceftazidime (C3G)	S	S	S	R	R	R
Aztréonam	S	S	S	R	R	S/R
Cefepime (C4G)	S	S	S	R	S	R
Ceftazidime-avibactam	S	S	S	S	S	S/R
Ceftolozane-tazobactam	S	S	S	S/R	S/R	R
Imipénème / Méropénème	S	S	S	S	S	R
Imipénème-relebactam	S	S	S	S	S	S/R
Méropénème-vaborbactam	S	S	S	S	S	S/R
Cefiderocol	S	S	S	S	S	S/R

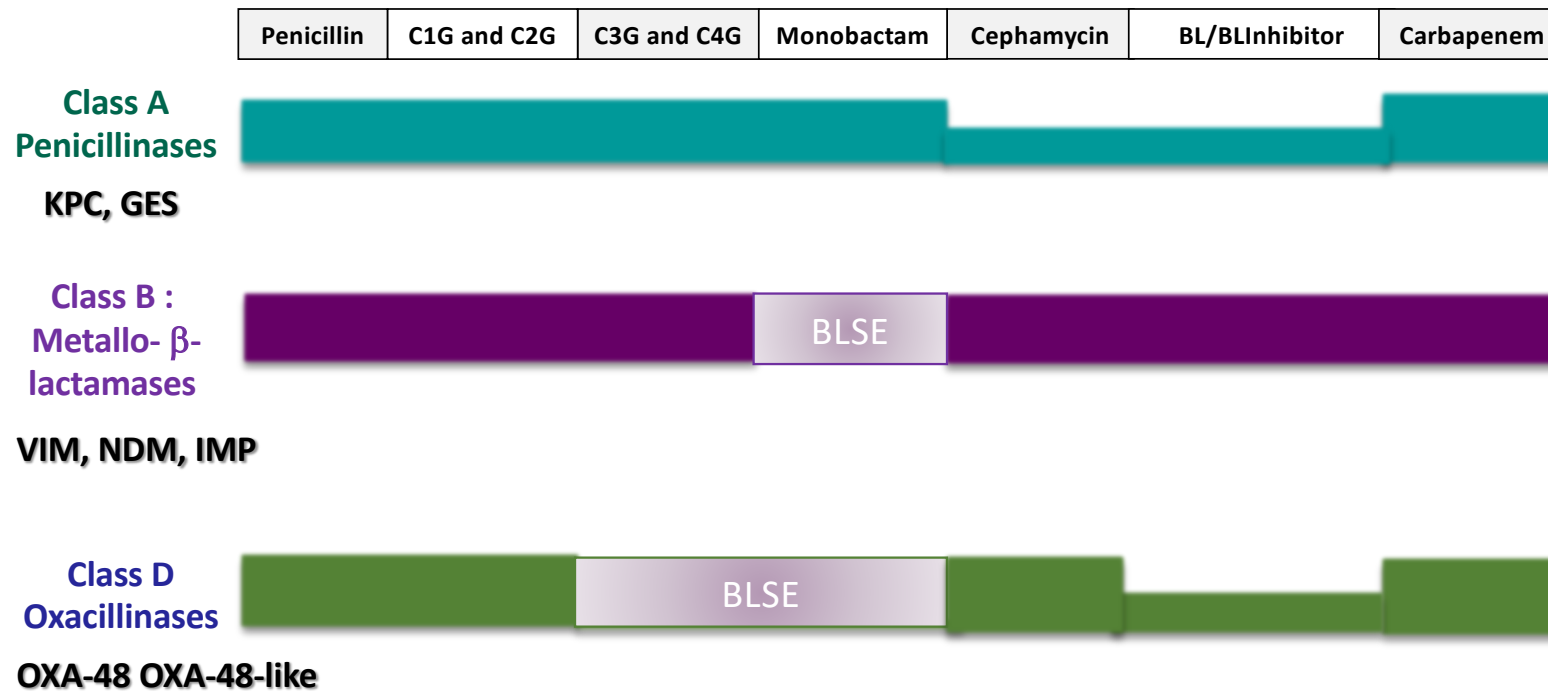
Cas clinique 2

- Mr Christian L, 75 ans, est admis en réanimation pour sepsis à point de départ digestif (douleur hypochondre droit +fièvre+ ictère). Il revient d'un séjour d'un mois en Inde. La bactériologie vous appelle car ce patient a une paire d'hémoculture positive (aérobie et anaérobie) en 6h à Bacilles à gram négatif.
- Que suspectez-vous?

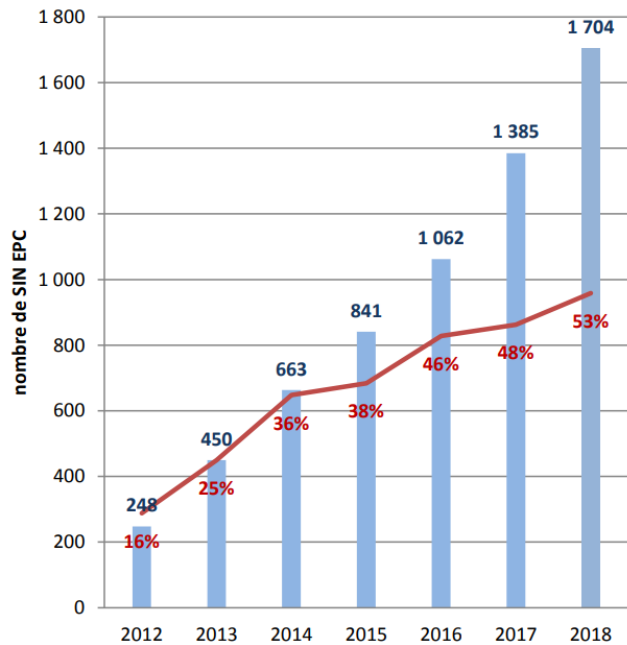
Types de carbapénémases selon la classification de Ambler



Types de carbapénémases selon la classification de Ambler



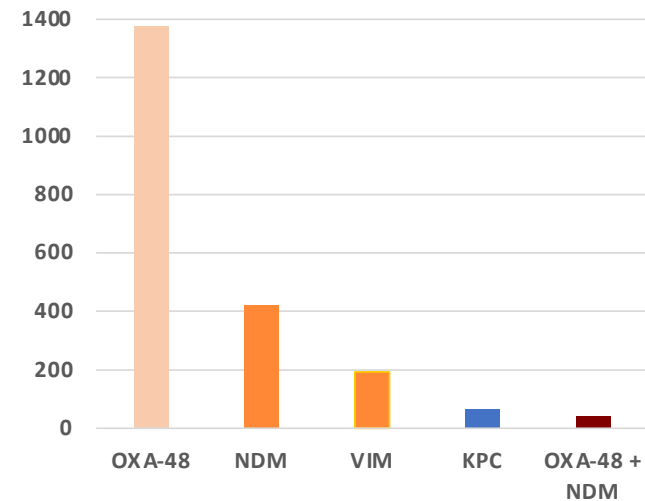
Etat des lieux de la résistance bactérienne Entérobactéries productrices de carbapénémase (EPC)



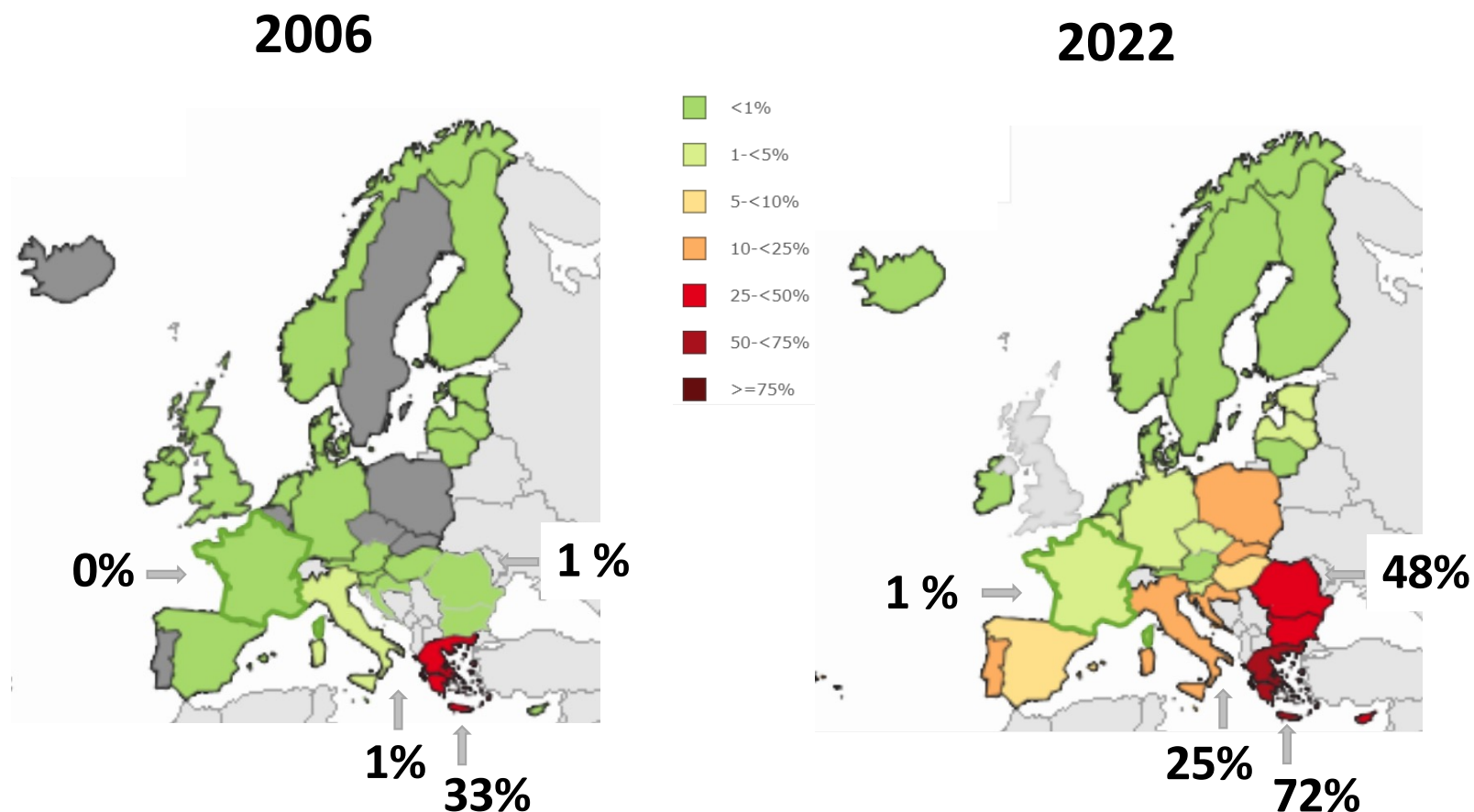
Augmentation du nombre de
signalements EPC Santé
publique France

Souches envoyées au CNR (2012-2020)

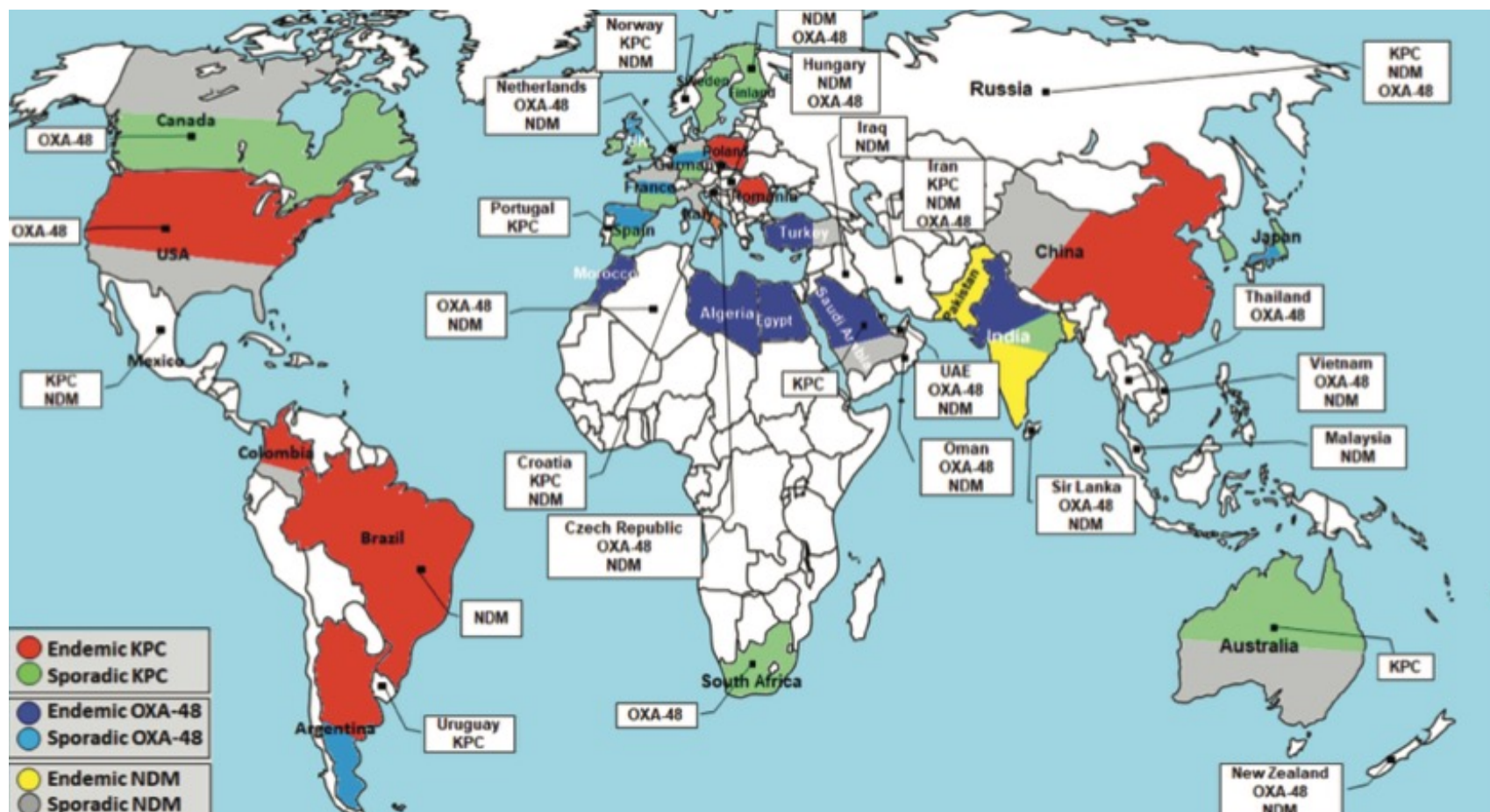
- 65% OXA-48
- 31% NDM / VIM (MBL)



Evolution de la résistance aux carbapénèmes chez *Klebsiella pneumoniae* en Europe ECDC 2006 - 2022



Réservoir des carbapénémases



Al-Zahrani I, Review, Saudi Medi J., 2018

Résistance des bactéries responsables d'infections liées aux soins en réanimation Réseau Réa-REZO, 2023, France

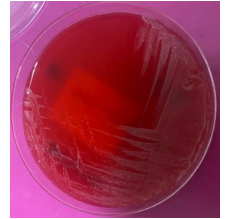
Micro-organisme		Indicateur	n	n'	%
<i>Staphylococcus aureus</i> (620)		Oxacilline	619	37	6,0
		Glycopeptides	550	1	0,2
<i>Enterococcus faecalis</i> (183)		Ampicilline	180	6	3,3
		Glycopeptides (ERG)	179	0	0,0
<i>Enterococcus faecium</i> (96)		Ampicilline	94	73	77,7
		Glycopeptides (ERG)	96	1	1,0
Entérobactéries (2 025)		Amoxicilline/acide clavulanique	1 992	1 284	64,5
		Céphalosporine 3 ^e génération	2 002	479	23,9
		Carbapénème	1 955	26	1,3
		Productrice de Carbapénémase (EPC)	1 936	15	0,8
		BLSE	1 978	241	12,2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (814)		Pipéracilline/tazobactam	808	266	32,9
		Ceftazidime	803	180	22,4
		Carbapénème	788	171	21,7
		Ceftazidime&Carbapénèmes	783	88	11,2
		Colistine	555	8	1,4
<i>Acinetobacter baumannii</i> (58)		Ceftazidime	55	14	25,5
		Carbapénème	58	11	19,0
		Colistine	38	0	0,0

- 74 établissements
- 83 réanimations
- 28100 patients

Entérobactéries

- Résistance carbap. : **1,3%**
- CPE : **0,8%**

Cas clinique 2

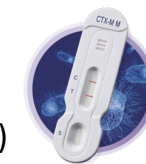


- Au vu du contexte (risque de bactérie multi-résistante), le service de bactériologie peut, en fonction de l'organisation/équipement :

- Réaliser une **identification précoce** (4h post-positivité de l'hémoculture)

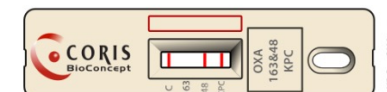
- Rechercher la production de **BLSE** par :

- un test colorimétrique (β -LACTA test, Biorad®)
- un test immunochromatographique (NG Test CTX-M Multi, Eurobio scientific®)



- Rechercher la production de **carbapénèmase** par :

- un test immunochromatographique (NDM/OXA-48 like/KPC/VIM/IMP : NG-TEST® CARBA-5) ou (NDM/OXA-23/OXA40-58 : Resist Acineto, Coris®)
- par PCR (NDM/OXA-48 like/KPC/VIM/IMP : Xpert® Carba-R)
- un test colorimétrique (β -CARBA test, Biorad®) ou (Rapidec® Carba-NP, Biomérieux®)



Cas clinique 2

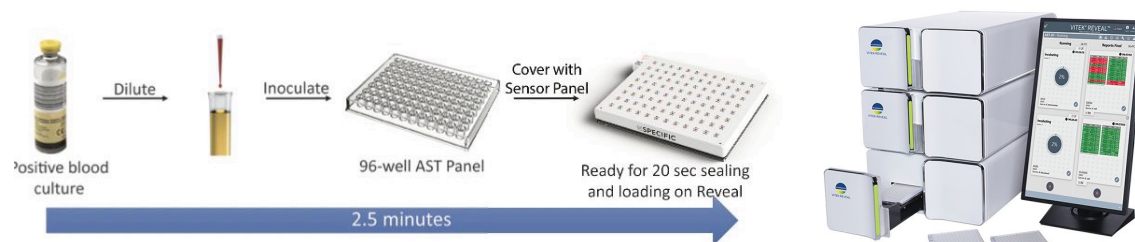
- Biofire[®] Blood Culture Identification (BCID2) Panel FilmArray



Gram-Positive Bacteria	Gram-Negative Bacteria	Yeast	Resistance Genes
<i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus</i> genus - <i>Staphylococcus aureus</i> - <i>Staphylococcus epidermidis</i> - <i>Staphylococcus lugdunensis</i> <i>Streptococcus</i> genus - <i>Streptococcus agalactiae</i> - <i>Streptococcus pneumoniae</i> - <i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i> complex <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Enterobacteriales</i> Order - <i>Enterobacter cloacae</i> complex - <i>Escherichia coli</i> - <i>Klebsiella aerogenes</i> - <i>Klebsiella oxytoca</i> - <i>Klebsiella pneumoniae</i> group - <i>Proteus</i> spp. - <i>Salmonella</i> spp. - <i>Serratia marcescens</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	<i>Candida albicans</i> <i>Candida auris</i> <i>Candida glabrata</i> <i>Candida krusei</i> <i>Candida parapsilosis</i> <i>Candida tropicalis</i> <i>Cryptococcus neoformans/gatti</i>	Carbapenemases - IMP - KPC - OXA-48-like - NDM - VIM Colistin Resistance - mcr-1 ESBL - CTX-M Methicillin-resistance - mecA/C - mecA/C and MREJ (MRSA) Vancomycin Resistance - vanA/B

Cas clinique 2

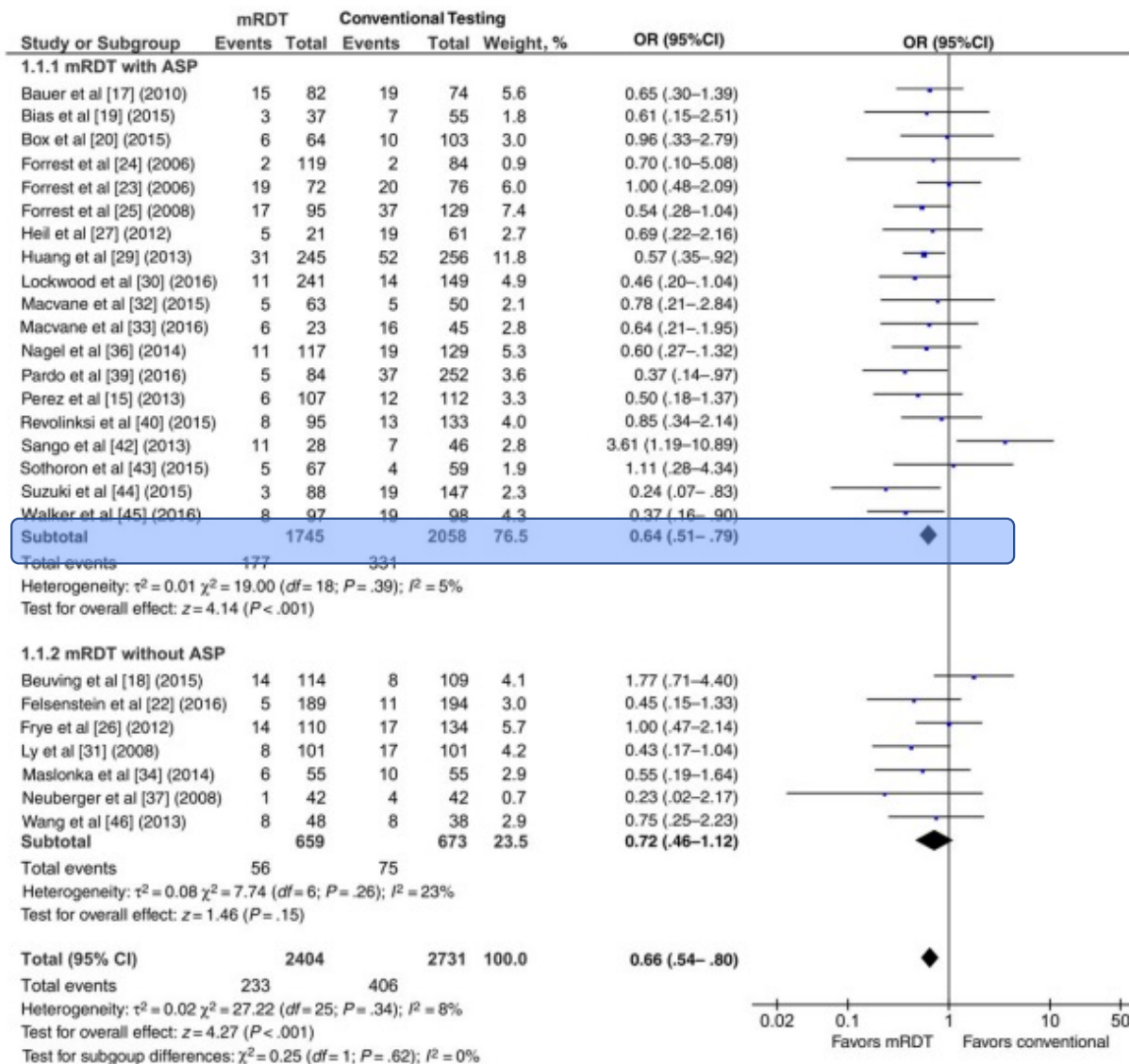
- Antibiotogrammes rapides :
 - **RAST** : Réalisable dès la positivité des hémocultures, géloses MH-R spécifique, mais abaque de lecture disponible uniquement pour certaines espèces/molécules et résultats disponibles entre 6 et 10h après le début de l'incubation
 - **Vitek® Reveal™ (Biomérieux®)** : plaques, microdilution, panel G+/G-, résultat en ~ 5,5h à 6h, nécessite identification préalable
 - **dRAST™ (Quantamatrix®)** : plaques, microdilution, panel G+/G- , résultat en ~ 4h, nécessite identification préalable



The Effect of Molecular Rapid Diagnostic Testing on Clinical Outcomes in Bloodstream Infections: A Systematic Review and Meta-analysis

Tristan T. Timbrook,^{1,4} Jacob B. Morton,^{1,4} Kevin W. McConeghy,² Aisling R. Caffrey,^{1,2,4} Eleftherios Mylonakis,³ and Kerry L. LaPlante^{1,2,4}

- Nécessité d'un programme de bon usage des ATB
- Nécessite d'un guide d'utilisation (indications/protocole d'antibiotique)
- Effet aussi sur ATB adaptée et durée de séjour



Cas clinique 2

- Voici l'antibiogramme rendu



Technique : DIFFUSION (Accrédité)	V
Amoxicilline	R
Amoxicilline + ac. clavulanique	R
Ticarcilline	R
Ticarcilline + ac. clavulanique	R
Piperacilline	R
Piperacilline + tazobactam	R
Mecillinam	R
Cefoxitine	R
Cefotaxime	R
Ceftazidime	R
Aztreonam	R
Cefepime	R
Cefiderocol CMI (microdilution)	S 1
Aztréonam + avibactam CMI (gradient de diffusion)	S 0.064
Ertapénème	R
Imipénème	R
Meropenème	R
Gentamicine	R
Tobramycine	R
Amikacine	S
Acide nalidixique	R
Ofloxacine	R
Levofloxacine	R
Ciprofloxacine	R
Colistine CMI (microdilution)	S 0.25
Triméthoprime + sulfaméthoxazole	R
Nitrofuranes	R
Fosfomycine	R

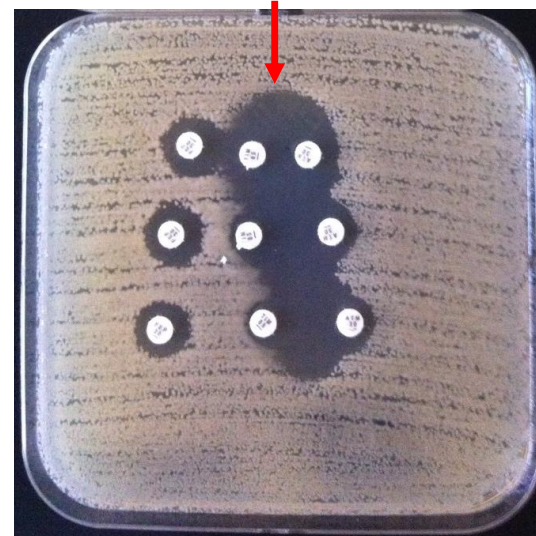
Cas clinique 2

- *Escherichia coli* producteur de carbapénémase de type NDM et d'une BLSE de type CTX-M

Carbapénèmes résistants



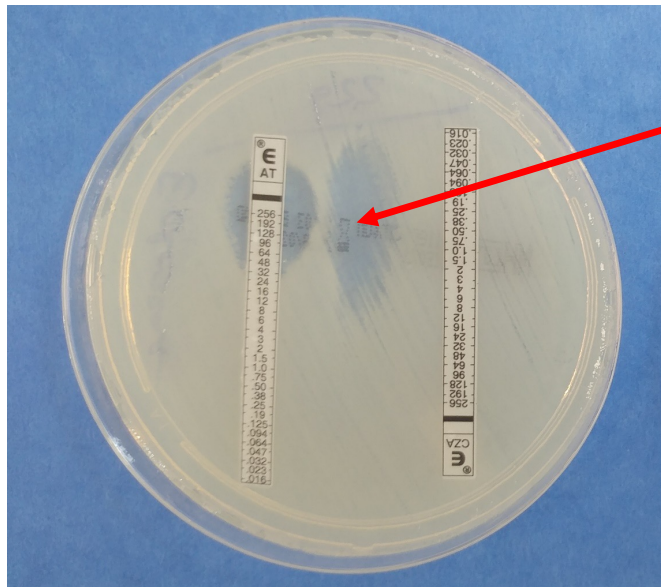
Test de synergie avec
rapprochement des disques
céfépime - ac. clav - aztréonam



Cas clinique 2

- *Escherichia coli* producteur de carbapénèmase de type NDM et d'une BLSE de type CTX-M

=> Test de l'Aztréonam et de Ceftazidime - avibactam :

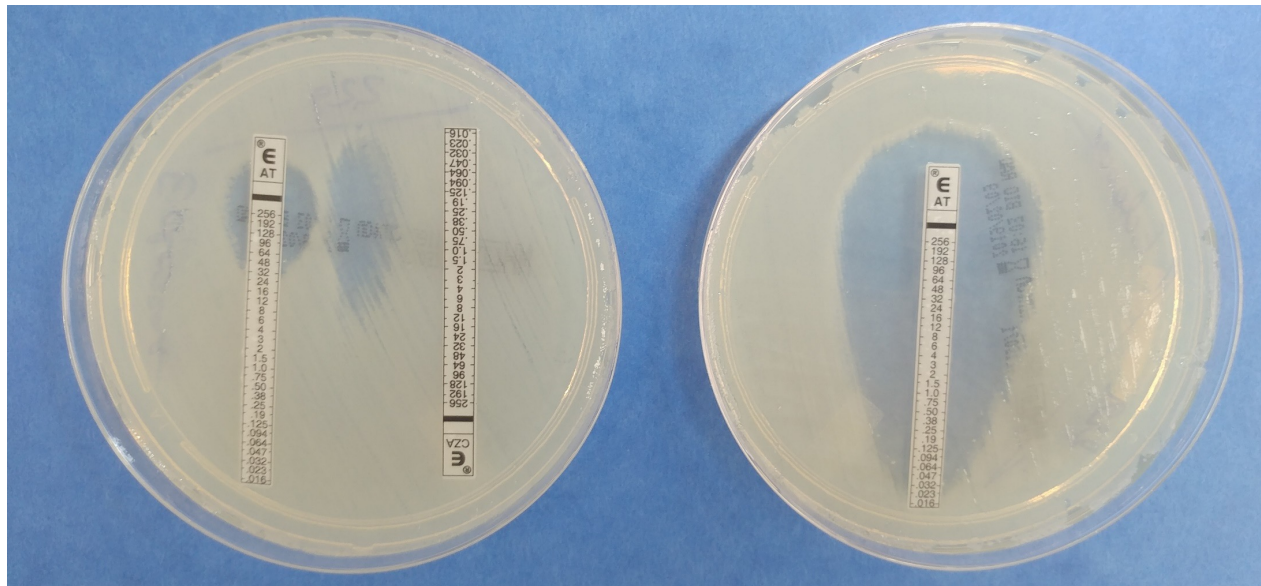


Synergie entre
Aztréonam et
Avibactam : BLSE

Cas clinique 2

- *Escherichia coli* producteur de carbapénèmase de type NDM et d'une BLSE de type CTX-M

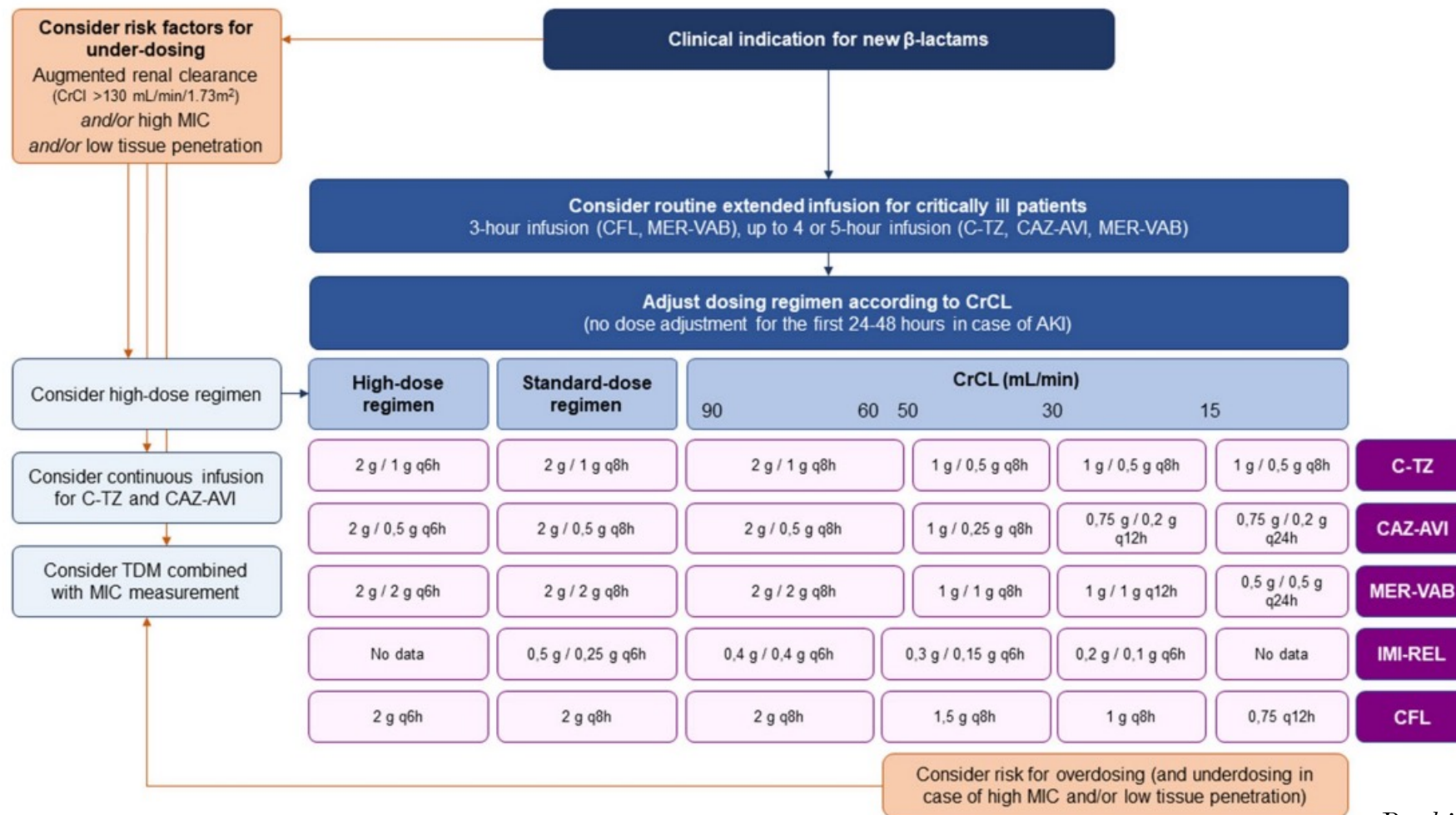
=> Action de l'aztréonam- avibactam :



Antibiotiques / Carbapénèmases

Antibiotiques	Classe A : KPC, GES	Classe B : NDM, VIM, IMP (SANS autre mécanisme associé : BLSE, Hcase...)	Classe B : NDM, VIM, IMP (AVEC autre mécanisme associé : BLSE, Hcase...)	Classe D : OXA-48 like (SANS autre mécanisme associé : BLSE, Hcase...)	Classe D : OXA-48 like (AVEC autre mécanisme associé : BLSE, Hcase...)
Cefotaxime	R	R	R	R	R
Ceftazidime	R	R	R	1 ^{ère} intention	R
Aztréonam	R	1 ^{ère} intention	R	1 ^{ère} intention	R
Céfépime	R	R	R	1 ^{ère} intention	R
Ceftolozane-tazobactam	R	R	R	Pas d'intérêt	R
Ceftazidime-avibactam	1 ^{ère} intention	R	R	2 nd intention	1 ^{ère} intention
Aztréonam-avibactam	Pas d'intérêt	2 nd intention	1 ^{ère} intention	Pas d'intérêt	Pas d'intérêt
Imipénème-relebactam	2 nd intention	R	R	R	R
Méropénème-vaborbactam	2 nd intention	R	R	R	R
Céfiderocol	3 ^{ème} intention	3 ^{ème} intention	2 nd intention	3 ^{ème} intention	2 nd intention

Posologies nouveaux ATB



Cas clinique 3

- Mme Brigitte F est hospitalisée pour une pneumonie à *Streptococcus pneumoniae* traitée par Ceftriaxone puis par Amoxicilline. A J5, la patiente se dégrade, elle est toujours intubée, ventilée. Il y a un doute sur une image à la radio pulmonaire.
- Vous réalisez un LBA qui revient négatif à l'examen direct.
- Vous appelez le bactériologiste pour avoir un panel Respi bas (FilmArray) directement sur le LBA.

Biofire[®] Pneumonia Panel *plus* FilmArray

BACTÉRIES

(Résultats semi-quantitatifs)

Acinetobacter calcoaceticus-

baumannii complexe

Enterobacter cloacae complexe

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella aerogenes

Klebsiella oxytoca

Groupe *Klebsiella pneumoniae*

Moraxella catarrhalis

Proteus spp.

Pseudomonas aeruginosa

Serratia marcescens

Staphylococcus aureus

Streptococcus agalactiae

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

BACTÉRIES ATYPIQUES

(Résultats qualitatifs)

Chlamydia pneumoniae

Legionella pneumophila

Mycoplasma pneumoniae

VIRUS

Adénovirus

Coronavirus

Métapneumovirus humain

Entérovirus/rhinovirus

humains

Virus de la grippe A

Virus de la grippe B

Coronavirus du syndrome

respiratoire du Moyen-Orient

(MERS CoV)

Virus parainfluenza

Virus respiratoire syncytial

GÈNES DE RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

Résistance à la méticilline

mecA/C et MREJ

Carbapénémases

IMP

KPC

NDM

OXA-48-like

VIM

BLSE

CTX-M



Temps technique : 5-10 minutes

Temps rendu de résultat : 1h15

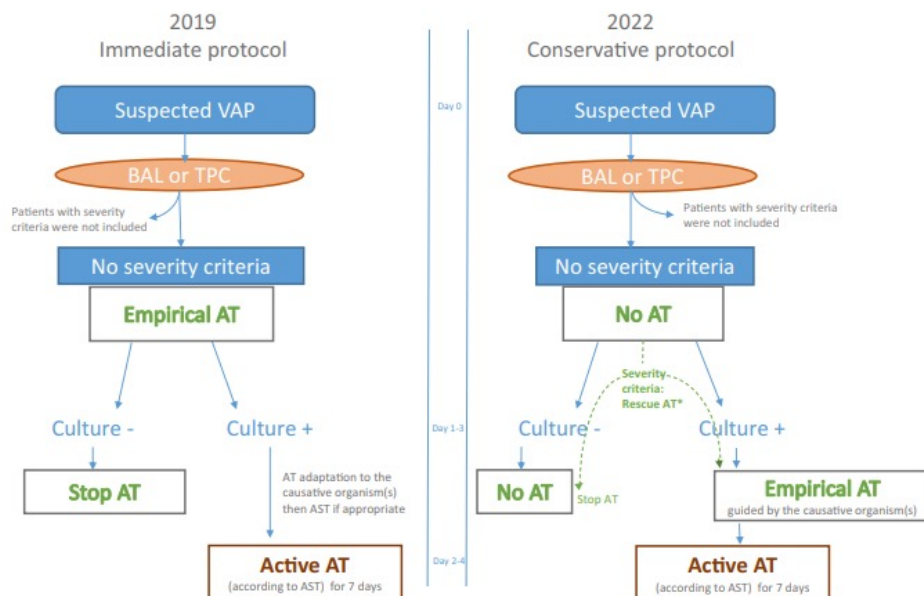
Coût : ~ 150 €

Résultats semi-quantitatifs

Bin (copies/ml)

Peut on prélever et attendre la culture?

- Etude avant/après



RESEARCH

Open Access

Immediate vs. culture-initiated antibiotic therapy in suspected non-severe ventilator-associated pneumonia: a before–after study (DELAVAP)

Maëlle Martin^{1*}, Solène Forville¹, Jean-Baptiste Lascarrou¹, Amélie Seguin¹, Emmanuel Canet¹, Jérémie Lemaire¹, Maité Agbakou¹, Luc Desmedt¹, Gauthier Blonz², Olivier Zambon¹, Stéphane Corvec², Aurélie Le Thuaut³ and Jean Reignier^{1,4}

Table 3 Antibiotic therapy (AT) suitability

	Immediate n = 44	Conservative n = 43	p value
Active AT ^a	28 (63.6%)	26 (60.5%)	0.76
Inactive AT	2 (4.5%)	0 (0.0%)	0.49
Unnecessary AT ^b	14 (31.8%)	5 (11.6%) ^b	0.02
Spared AT ^c	-	12 (27.9%)	-
Suitable AT ^d	28 (63.6%)	38 (88.4%)	0.01
Culture-initiated AT ^e	3 (6.8%) ^e	19 (44.2%)	0.001
Rescue AT ^f	-	10 (23.3%)	-

Reco PAVM

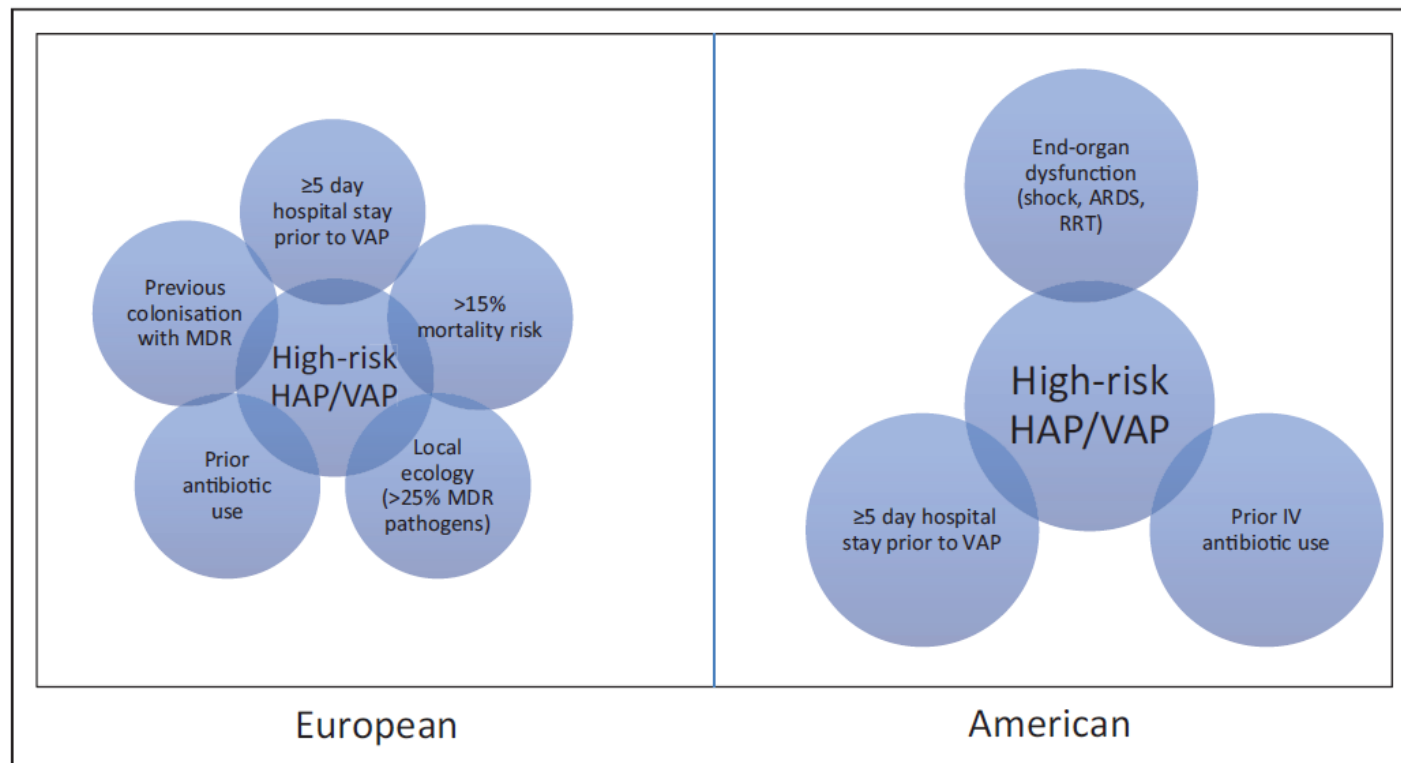


FIGURE 1. Diagrams illustrating the different factors used by the American and European guidelines to determine 'high-risk' patients and guide initial empiric therapy.

Cas clinique 3

- En probabiliste, vous traitez par Pipéracilline-Tazobactam /Amikacine.
- Le lendemain, la culture du LBA revient positive à 10^4 UFC/ml de *Pseudomonas aeruginosa*. Vous continuez la Pipéracilline-Tazobactam.

Résistance des bactéries responsables d'infections liées aux soins en réanimation Réseau Réa-REZO, 2023, France

- 74 établissements
- 83 réanimations
- 28100 patients

Micro-organisme		Indicateur	n	n'	%
<i>Staphylococcus aureus</i> (620)		Oxacilline	619	37	6,0
		Glycopeptides	550	1	0,2
<i>Enterococcus faecalis</i> (183)		Ampicilline	180	6	3,3
		Glycopeptides (ERG)	179	0	0,0
<i>Enterococcus faecium</i> (96)		Ampicilline	94	73	77,7
		Glycopeptides (ERG)	96	1	1,0
Entérobactéries (2 025)		Amoxicilline/acide clavulanique	1 992	1 284	64,5
		Céphalosporine 3 ^e génération	2 002	479	23,9
		Carbapénème	1 955	26	1,3
		Productrice de Carbapénémase (EPC)	1 936	15	0,8
		BLSE	1 978	241	12,2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (814)		Pipéracilline/tazobactam	808	266	32,9
		Ceftazidime	803	180	22,4
		Carbapénème	788	171	21,7
		Ceftazidime&Carbapénèmes	783	88	11,2
		Colistine	555	8	1,4
<i>Acinetobacter baumannii</i> (58)		Ceftazidime	55	14	25,5
		Carbapénème	58	11	19,0
		Colistine	38	0	0,0

Résistance *P. aeruginosa*

- Pipera/tazobactam : **32,9%**
- Ceftazidime : **22,4%**
- Carbapénème : **21,7%**
- Caz + Carba : **11,2%**

Cas clinique 3

A 48h, la patiente s'améliore et vous récupérez l'antibiogramme du *Pseudomonas aeruginosa* :

Que faites-vous ?



Antibiogramme

	2 : <i>Pseudomonas aeruginosa</i> CMI (mg/l)
Technique : DIFFUSION (Accrédité)	V
CASFM/EUCAST 2023 V1	V
Ticarcilline	SFP
Ticarcilline + ac. clavulanique	SFP
Piperacilline	SFP
Piperacilline + tazobactam	SFP
Ceftazidime	SFP
Aztreonam	SFP
Cefepime	SFP
Imipenème	SFP
Meropenème	S
Tobramycine	S
Amikacine	S
Levofloxacin	SFP
Ciprofloxacine	SFP

Désescalade

TABLE 3. Consensual ranking of β -lactams according to both their spectrum and their resistance-promoting potential

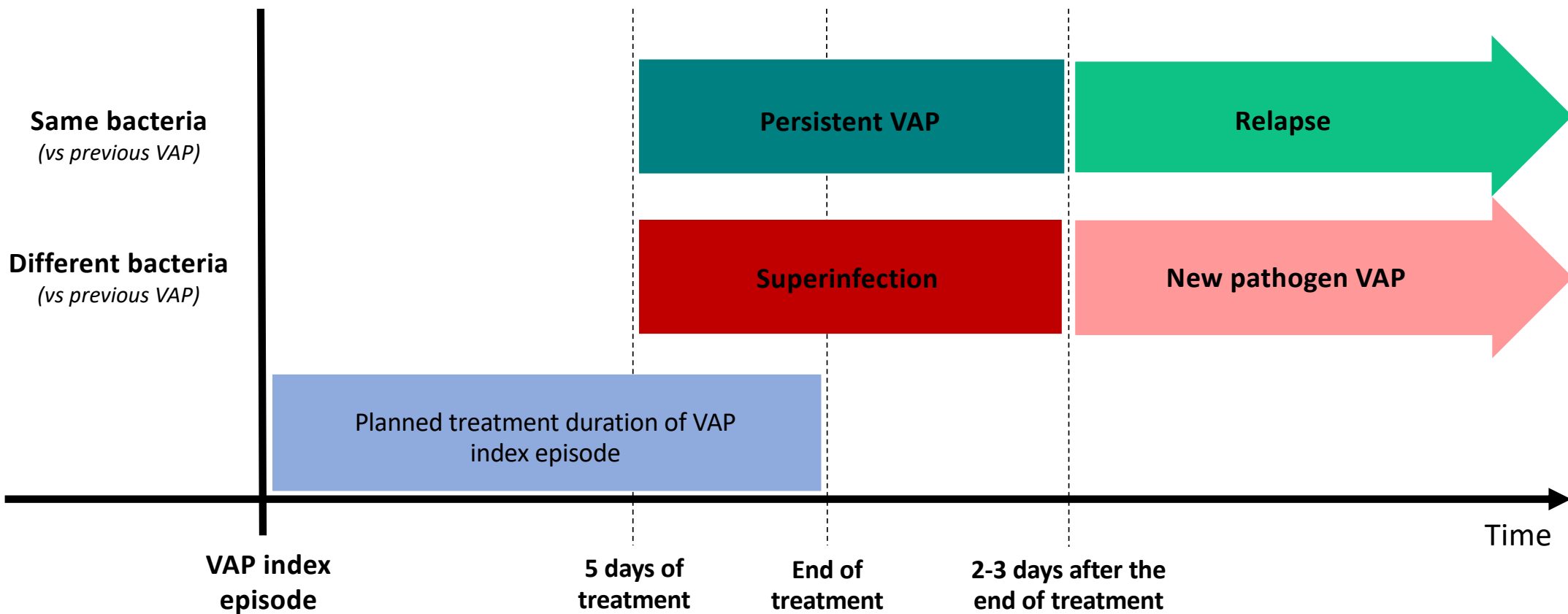
Rank	Molecule(s)	Similar response rate (%) ^a	Consensus reaching round number ^b
1	Amoxicillin	100	2
2	Amoxicillin + Clavulanic Acid	88	3
3	Third-generation cephalosporin Ureido/carboxy-penicillin	81	3
4	Piperacilin + Tazobactam Ticarcilin + Clavulanic Acid Fourth-generation cephalosporin, Antipseudomonal third-generation cephalosporin	71	4
5	Ertapenem	81	3
6	Imipenem Meropenem Doripenem	85	2

^aIndicates the proportion of the Expert Panel members that agreed with the molecules included in each rank of the classification.

^bIndicates how many rounds of the Delphi process were necessary to reach a consensus.

Cas clinique 3

- Malheureusement, Mme F se redégrade à J7 post antibiotique de sa première PAVM. Vous reprélevez un LBA.



Cas clinique 3

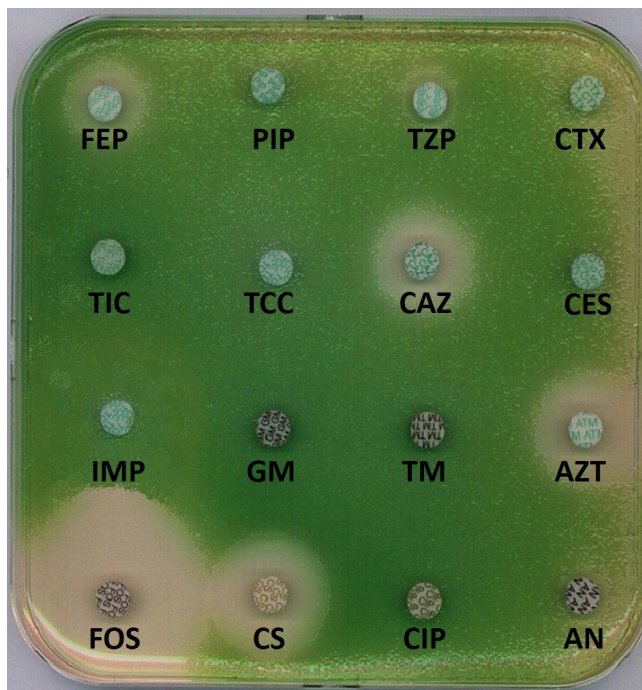
- Malheureusement, Mme F se redégrade à J7 post antibiotique de sa première PAVM. Vous reprélevez un LBA.
- Or vous savez qu'il existe actuellement dans votre service une épidémie de *Pseudomonas aeruginosa* très résistant aux antibiotiques. Ce germe a été isolé dans les siphons de certains lavabos du service dont celui de Mme F...

Cas clinique 3

- Voici l'antibiogramme de ce germe :
- Quel est/sont le(s) mécanisme(s) de résistance(s) suspecté(s)?

Antibiogramme	1 : <i>Pseudomonas aeruginosa</i> CMI (mg/l)	
Technique : DIFFUSION (Accrédité)	V	
CASFM/EUCAST 2023 V1	V	
Ticarcilline	R	
Ticarcilline + ac. clavulanique	R	
Piperacilline	R	
Piperacilline + tazobactam	R	
Ceftazidime + avibactam CMI (gradient de diffusion)	S	2
Aztreonam	R	
Cefepime CMI (gradient de diffusion)	R	48
Ceftolozane + tazobactam CMI (gradient de diffusion)	S	1
Imipenème	R	
Meropenème	R	
Tobramycine	S	
Amikacine	S	
Levofloxacin	R	
Ciprofloxacine	R	

Accumulation des mécanismes chromosomiques chez *Pseudomonas aeruginosa*



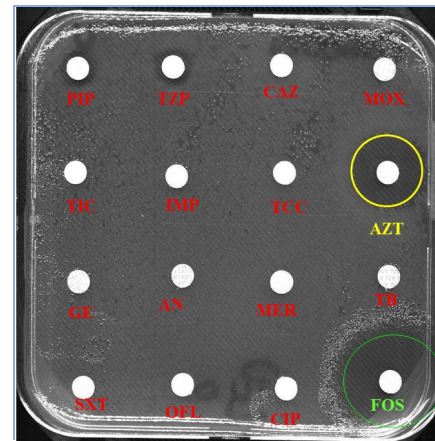
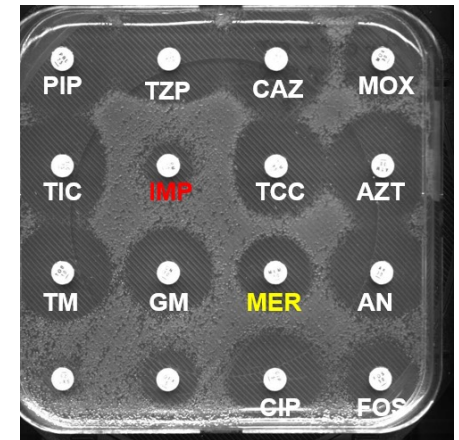
Imperméabilité, efflux, enzymes
chromosomiques....



Risques émergence souches
hautement voire pan-résistant

Résistance aux carbapénèmes chez *Pseudomonas aeruginosa*

- **Mutation ou perte de la porine OprD**
Imperméabilité plutôt spécifique à l'imipénème
Mécanisme pouvant être isolé
Touche moins le méropénème
- **Efflux Mex E MexF oprN**
Souvent associé à d'autres résistances tels les quinolones
Touche plutôt le méropénème
- **Carbapénémase**
(VIM +++ et maintenant NDM !)



Cas clinique 3

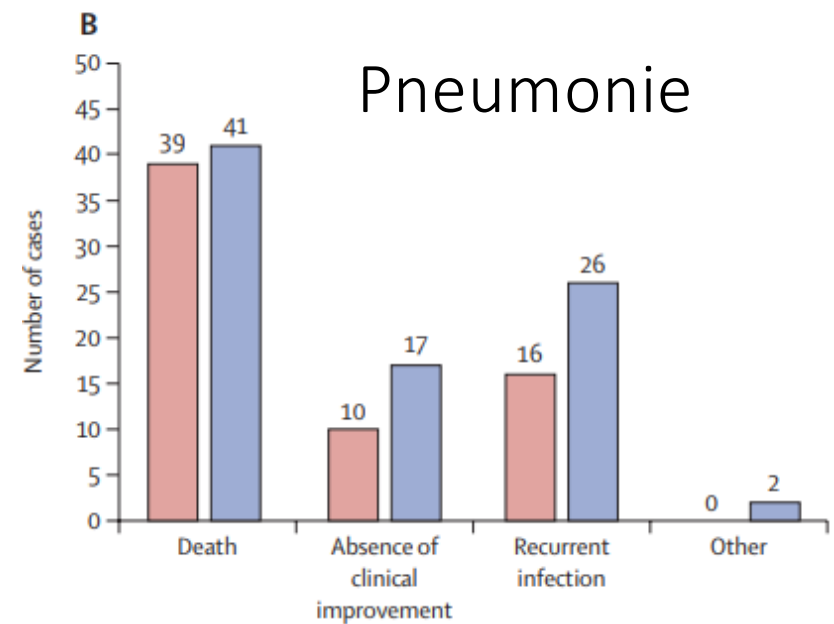
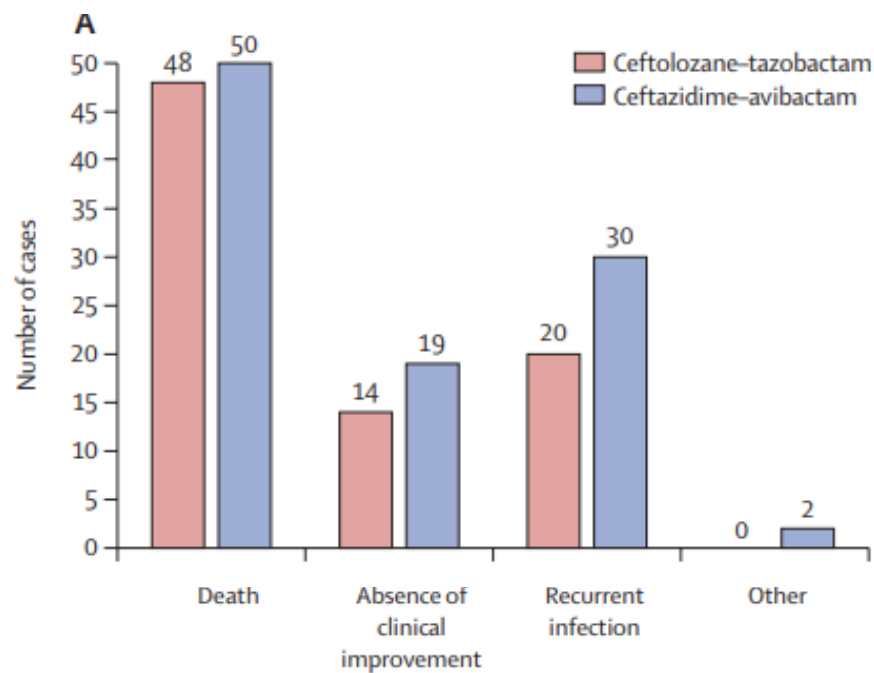
Antibiogramme	1 : <i>Pseudomonas aeruginosa</i> CMI (mg/l)	
Technique : DIFFUSION (Accrédité)	V	
CASFM/EUCAST 2023 V1	V	
Ticarcilline	R	
Ticarcilline + ac. clavulanique	R	
Piperacilline	R	
Piperacilline + tazobactam	R	
Ceftazidime + avibactam CMI (gradient de diffusion)	S	2
Aztreonam	R	
Cefepime CMI (gradient de diffusion)	R	48
Ceftolozane + tazobactam CMI (gradient de diffusion)	S	1
Imipenème	R	
Meropenème	R	
Tobramycine	S	
Amikacine	S	
Levofloxacin	R	
Ciprofloxacin	R	

Succès clinique > cefto/tazo



Effectiveness of ceftazidime–avibactam versus ceftolozane–tazobactam for multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections in the USA (CACTUS): a multicentre, retrospective, observational study

Ryan K Shields, Lilian M Abbo, Renee Ackley, Samuel L Aitken, Benjamin Albrecht, Ahmed Babiker, Rachel Burgoon, Renzo Cifuentes, Kimberly C Claes, Brooke N Curry, Kathryn E DeSear, Jason C Gallagher, Esther Y Golnabi, Alan E Gross, Jonathan Hand, Emily L Heil, Krutika M Hornback, Keith S Kaye, Trieu-Vi Khuu, Megan E Klatt, Ellen G Kline, Ryan C Kubat, Wesley D Kufel, Jae Hyoung Lee, Alexander J Lepak, Ahmi Lim, Justin M Ludwig, Conan Macdougall, Anjali Majumdar, Amy J Mathers, Erin K McCreary, William R Miller, Marguerite L Monogue, W Justin Moore, Shannon Olson, Jessica Oxer, Jeffrey C Pearson, Christine Pham, Paulette Pinargote, Christopher Polk, Michael J Satlin, Sarah W Satola, Sunish Shah, Pranita D Tamma, Truc T Tran, David van Duin, Mollie VanNatta, Ana Vega, Veena Venugopalan, Michael P Veve, Walaipom Wangchinda, Lucy S Witt, Janet Y Wu, Jason M Pogue, on behalf of the PRECEDENT Network*





Effectiveness of ceftazidime–avibactam versus ceftolozane–tazobactam for multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections in the USA (CACTUS): a multicentre, retrospective, observational study

Ryan K Shields, Lilian M Abbo, Renee Ackley, Samuel L Aitken, Benjamin Albrecht, Ahmed Babiker, Rachel Burgoon, Renzo Cifuentes, Kimberly C Cloys, Brooke N Curry, Kathryn E DeSear, Jason C Gallagher, Esther Y Golhab, Alan E Gross, Jonathan Hand, Emily L Heil, Krutika M Hornback, Keith S Kaye, Trieu-Vi Khuu, Megan E Klatt, Ellen G Kline, Ryan C Kubat, Wesley D Kufel, Joe Hyoung Lee, Alexander J Lepak, Ahmi Lim, Justin M Ludwig, Conan Macdougall, Anjali Majumdar, Amy J Mathers, Erin K McCreary, William R Miller, Marguerite L Monogue, W Justin Moore, Shannon Olson, Jessica Oxer, Jeffrey C Pearson, Christine Pham, Paulette Pinargote, Christopher Polk, Michael J Satlin, Sarah W Satola, Sunish Shah, Pranita D Tamma, Truc T Tran, David van Duin, Mollie VanNatta, Ana Vega, Veena Venugopalan, Michael P Veve, Walaiporn Wangchinda, Lucy S Witt, Janet Y Wu, Jason M Pogue, on behalf of the PRECEDENT Network*

	Ceftolozane–tazobactam group	Ceftazidime–avibactam group	Unadjusted OR (95% CI)	Unadjusted p value	Adjusted OR* (95% CI)	Adjusted p value
All patients (n=420)						
Clinical success	128 (61%)	109 (52%)	1.50 (1.00–2.26)	0.053	2.07 (1.16–3.70)	0.013
30-day mortality	48 (23%)	50 (24%)	0.94 (0.59–1.51)	0.81	0.77 (0.41–1.53)	0.49
90-day mortality	79 (38%)	77 (37%)	1.04 (0.70–1.56)	0.84	0.95 (0.56–1.61)	0.86
Recurrence within 30 days	31 (15%)	44 (21%)	0.65 (0.39–1.09)	0.099	0.50 (0.25–0.99)	0.048
Recurrence within 90 days	53 (25%)	65 (31%)	0.73 (0.47–1.15)	0.18	0.62 (0.34–1.11)	0.11
Emergence of resistance†	38 (22%)	40 (23%)	0.96 (0.58–1.60)	0.89	0.95 (0.56–1.63)	0.86
Pneumonia subgroup (n=350)						
Clinical success	110 (63%)	89 (51%)	1.68 (1.08–2.62)	0.022	2.34 (1.23–4.47)	0.0098
30-day mortality	39 (22%)	41 (23%)	0.93 (0.56–1.56)	0.79	0.97 (0.49–1.94)	0.95
90-day mortality	59 (34%)	66 (38%)	0.84 (0.55–1.30)	0.44	0.81 (0.46–1.42)	0.45
Recurrence within 30 days	26 (15%)	40 (23%)	0.58 (0.33–1.01)	0.055	0.44 (0.20–0.97)	0.041
Recurrence within 90 days	45 (26%)	61 (35%)	0.62 (0.38–1.01)	0.055	0.48 (0.24–0.94)	0.033
Emergence of resistance†	30 (21%)	37 (26%)	0.78 (0.45–1.35)	0.38	0.75 (0.42–1.35)	0.34

Antibiotiques / Résistances (Pyo, ABRI)

Antibiotiques	Pyo multi R	Pyo Classe B : NDM, VIM, IMP (SANS autre mécanisme associé : BLSE, Hcase, efflux...)	Pyo Classe B : NDM, VIM, IMP (AVEC autre mécanisme associé : BLSE, Hcase, efflux...)
Aztréonam	R	1 ^{ère} intention	R
Céfépime	R	R	R
Ceftolozane-tazobactam	1 ^{ère} intention	R	R
Ceftazidime-avibactam	2 nd intention	R	R
Aztréonam-avibactam	4 ^{ème} intention	2 nd intention	1 ^{ère} intention
Imipénème-relebactam	3 ^{ème} intention	R	R
Méropénème-vaborbactam	R	R	R
Céfiderocol	5 ^{ème} intention	3 ^{ème} intention	2 nd intention

Sensibilité de *P. aeruginosa* selon les mécanismes de résistance



	Pipéraciline/tazobactam	Ceftazidime	Ceftazidime-avibactam	Céftolozane/Tazobactam	Aztréonam	Imipénème	Imipénème-relebactam	Méropénème	Céfidérol	Colistine	Ciprofloxacine	Amikacine	Tobramycine	Fosfomycine
	≤16	≤8	≤8	≤4	<16	≤4	≤2	≤8	≤2	≤2	≤0.5	≤16	≤2	≤128 (mg/L)
BLSE	8.1%	14.4%	40.5%	19.8%	45.0%	21.6%	52.6%	29.7%	71.4%	97.4%	7.2%	17.1%	5.4%	82.5%
CARBA	6.2%	1.1%	6.8%	1.1%	92.1%	6.2%	3.8%	6.8%	59.0%	98.4%	7.9%	15.3%	4.0%	81.4%
Non-CARBA	27.2%	34.2%	64.5%	75.7%	55.1%	42.3%	78.2%	53.3%	89.6%	94.2%	60.5%	80.5%	73.7%	83.2%
			↑				↑		↑	↑		↑	↑	

Remerciement à Katy Jeannot