



# JNI

14<sup>es</sup> Journées  
Nationales  
d'Infectiologie

Clermont-Ferrand  
et l'interrégion Rhône-Alpes Auvergne

Du mercredi 12 au  
vendredi 14 juin 2013  
Polydome, centre d'expositions  
et des congrès



# Cas cliniques : infection et résistances bactériennes

P Pavese  
F Robin



# Attention au retour d'INDE



# Mr G, 57 ans

- Transfert d'Inde pour prise en charge fracture de jambe compliquée
- ATCD :
  - IDM avec 5 stents en 2010
  - Typhoïde en 2012 (Inde, hospitalisation brève)
  - Hépatite A (Pakistan)
- Mode de vie
  - Vit aux Houches, menuisier
  - Travaille pour une association de protection des droits de l'homme
  - Voyages dans le cadre de cette association

# En INDE

- Voyage nord de l'Inde du 20/01/2013 au 16/04/2013
- AVP le 1/04/2013 à Chandigarh
  - Fracture ouverte péroné et perte de substance
  - Prise en charge sur place : réduction, ostéosynthèse par plaque
  - Nécrose cutanée à J3 ; reprise pour fixateur externe et greffe de peau
  - Antibioprophylaxie par Cefaperazone à partir du 1/4/2013
- 5/4/2013 : douleur thoracique
  - Transfert à Dehli : coronarographie 2 stents/5 obstrués
  - Séjour jusqu'au 14/04 puis transfert à Cluses en orthopédie
  - Bactériologie des plaies : BGN BMR en cours d'identification

# Pour ce patient en provenance d'un hôpital Indien, quels dépistages doit-on proposer systématiquement

- Une recherche de SARM par écouvillon nasal
- Une recherche d'entérobactéries multi-résistantes par écouvillon rectal ou coproculture
- Une recherche d'entérocoque résistant à la vancomycine par écouvillon rectal ou coproculture
- Aucun en particulier, les prélèvements bactériologiques cliniques vont suffire

# Textes officiels

- **Plan stratégique 2009-2013**

- Établir un plan local de maîtrise d'une épidémie dans chaque établissement de santé ou médico-social, susceptible d'être mis en œuvre dès la confirmation d'une épidémie

- **Haut conseil de santé publique**

- Mars 2010 : rapport Entérocoques résistant glycopeptides (ERG)
- 6 décembre 2010 : maîtrise de la diffusion des bactéries commensales multirésistantes aux antibiotiques importés en France lors de la prise en charge de patients rapatriés de l'étranger.



# Recommandations complètes



- Dépistage ERG, EPC
- Prise en charge du patient
- Prise en charge du risque épidémique
- Prise en charge d'une épidémie

# Transfert rapide à Grenoble pour prise en charge orthopédique





# Contexte septique, état neurologique, vasculaire et cutanéé local précaire : amputation



# Bactériologie initiale

	E cloacae 1	E cloacae 2	E coli	K pneumoniae	E cloacae 3	E galinarum	C sedlakii
Amoxicilline	R	R	R	R	R	S	R
Amoxe/clav	R	R	R	R	R	-	R
Ticar/clavulanate	R	R	R	I	R	-	R
Ticaracilline	R	R	R	I	R	-	R
Pipéracilline	R	R	R	R	R	-	R
Piper/tazobactam	S	R	R	I	R	-	R
Céfalotine	R	R	R	R	R	-	R
Cefotaxime	R	R	R	R	R	-	R
Ceftazidime	R	R	R	R	R	-	R
Céfépime	R	R	R	R	R	-	R
Imipeneme	S	S	R	S	I	-	R
Ertapeneme	S	S	R	S	R	-	R
Gentamicine	S	R	R	S	R	-	R
Gentamicine HC	-	-	-	-	-	BNR	-
Tobramycine	R	R	R	R	R	-	R
Amikacine	S	S	R	I	R	-	R
Doxycycline	-	-	-	-	-	S	-
Tigécycline	I	I	S	S	S	-	S
Clindamycine	-	-	-	-	-	R	-
Linezolide	-	-	-	-	-	S	-
Polymyxine B	S	S	S	S	S	-	S
Cotrimoxazole	R	R	R	R	S	R	R
Acide nalidixique	R	R	R	R	R	-	R
Ofloxacine	R	R	R	R	R	-	R
Ciprofloxacine	R	R	R	R	R	-	R
Fosfomycine	S	R	R	S	S	-	S
Teicoplanine	-	-	-	-	-	S	-
Vancomycine	-	-	-	-	-	R	-

# Sur le plan bactériologique, devant toutes ces BMR, vous reprenez

- Une possible carbapénémase
- Une résistance de type VAN A pour l'entérocoque
- Une possible BLSE
- L'association des 3

# Apparition d'un clone MDR

- Métallo  $\beta$  lactamase NDM-1

## RESEARCH ARTICLES

### New Delhi metallo-beta-lactamase 1-producing Enterobacteriaceae: emergence and response in Europe

M. J. Struelens (marc.struelens@ecdc.europa.eu)<sup>1</sup>, D L Monnet<sup>2</sup>, A P Maglorakos<sup>2</sup>, F Santos O'Connor<sup>2</sup>, J Glesecke<sup>2</sup>, the European NDM-1 Survey Participants<sup>2</sup>

1. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), Stockholm, Sweden
2. The European NDM-1 Survey Participants are listed at the end of the article

#### Citation style for this article:

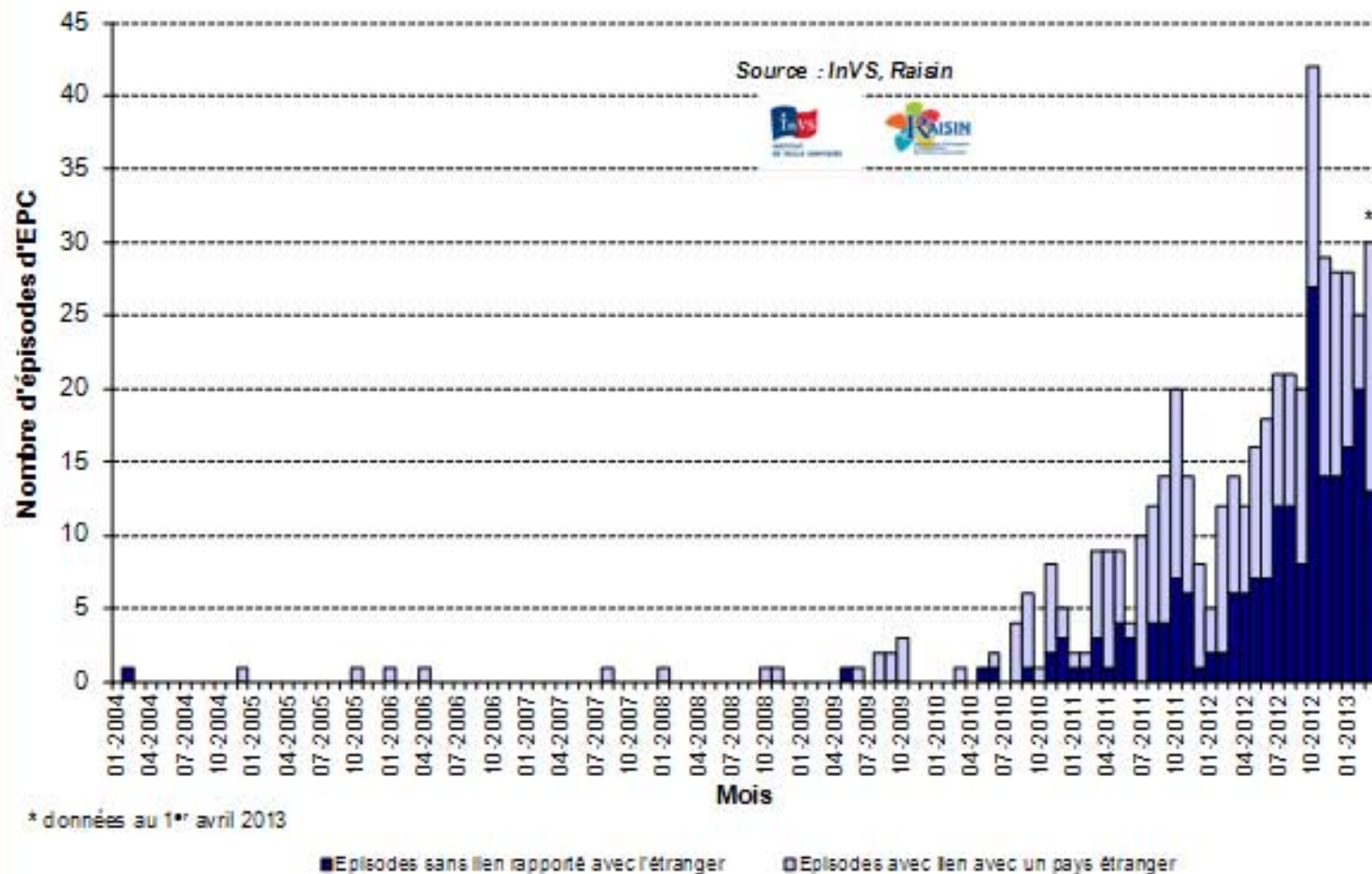
Struelens MJ, Monnet DL, Maglorakos AP, Santos O'Connor F, Glesecke J, the European NDM-1 Survey Participants. New Delhi metallo-beta-lactamase 1-producing Enterobacteriaceae: emergence and response in Europe. Euro Surveill. 2010;15(46):pii=19716. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19716>

Article published on 18 November 2010

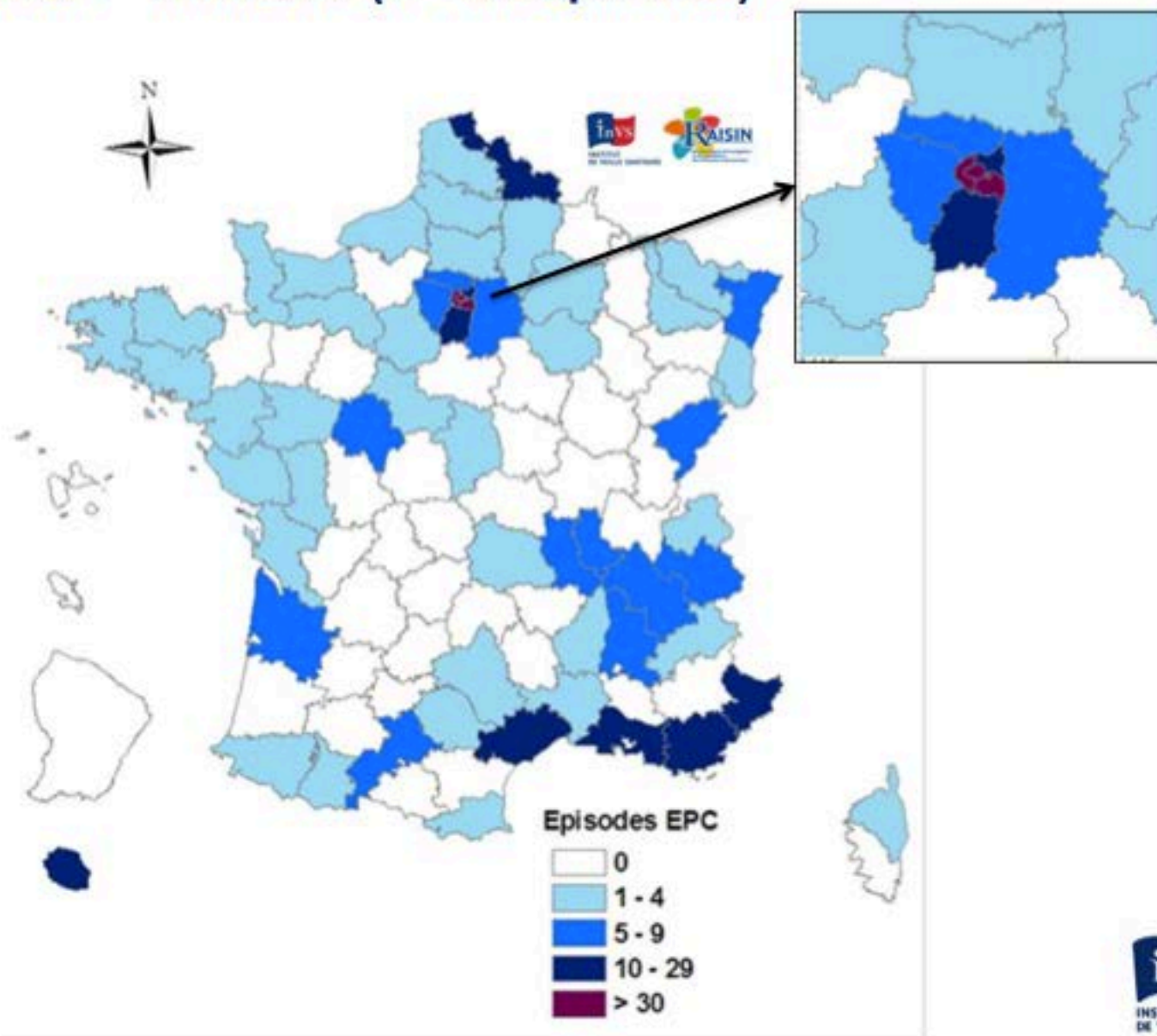
# Entérobactéries productrices de carbapénémases

- 1<sup>er</sup> épisode en France en 2004
- Environ 150 patients concernés depuis : colonisation >> infection
- Mortalité++ des infections
- *K pneumoniae* > *E coli* > *E cloacae*
- 80% des cas sont importés de l'étranger : Inde, Grèce, Maroc....

Nombre d'épisodes impliquant des entérobactéries productrices de carbapénèmases en France signalés à l'InVS entre janvier 2004 et le 1<sup>er</sup> avril 2013, selon la mise en évidence ou non d'un lien avec un pays étranger (N=482).



# Episodes d'EPC, France, 2004 – 2013, par département Bilan au 1<sup>er</sup> avril 2013 (N= 482 épisodes)



# Entérobactéries productrices de carbapénémases

- 2 mécanismes expliquent résistance EB aux carbapénèmes

Association céphalosporinase ou BLSE à modification quantitative ou qualitative des porines : très instable

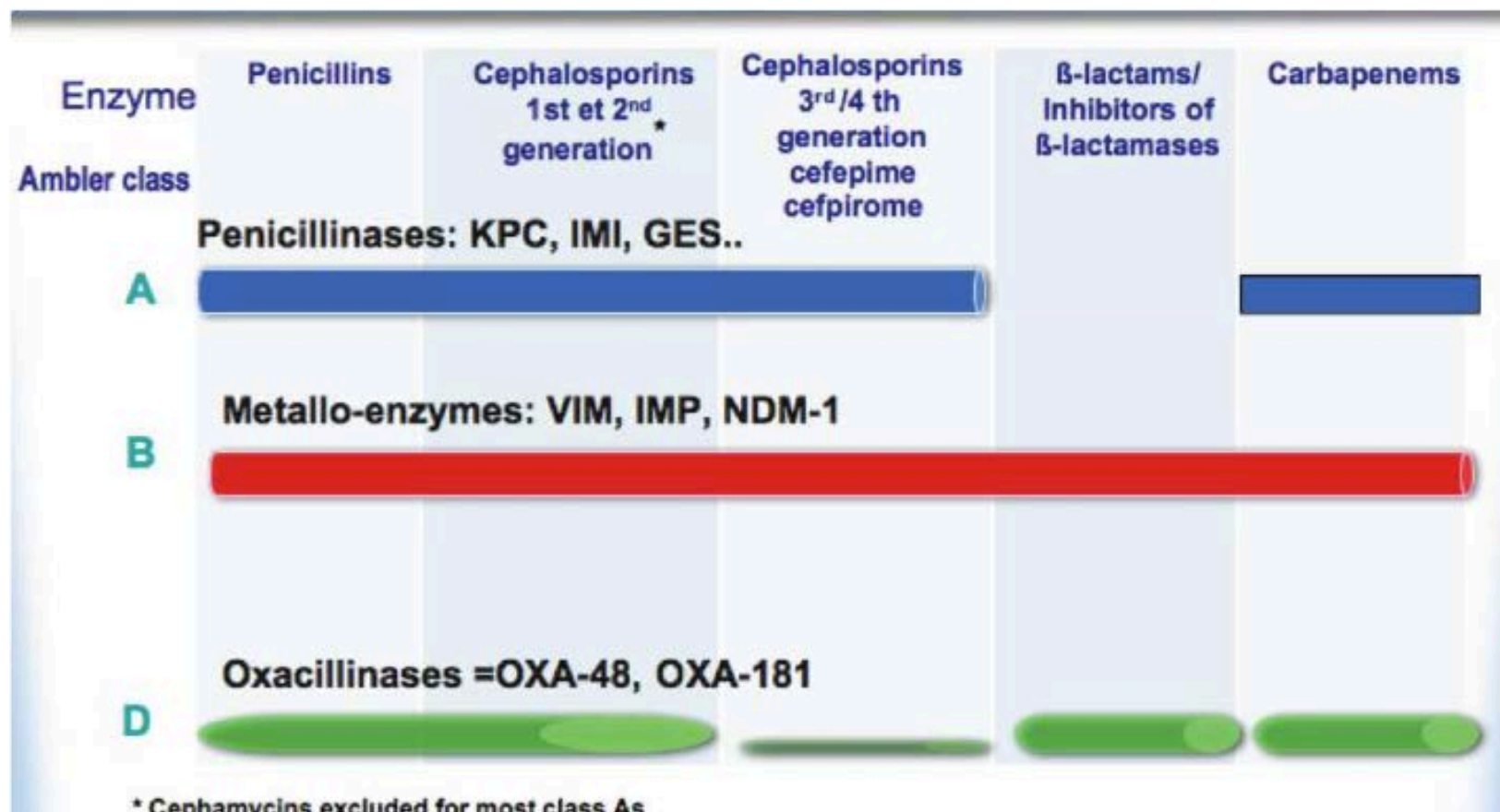
$\beta$ -lactamase à forte activité hydrolytique envers les carbapénèmes = **CARBAPENEMASES**

- Résistance très stable associé à un profil MDR
- Plasmidique : risque de transfert inter-espèces
- Plusieurs types de carbapénémases : principalement A-B-D



# Carbapénémases et entérobactéries

d'après Nordmann



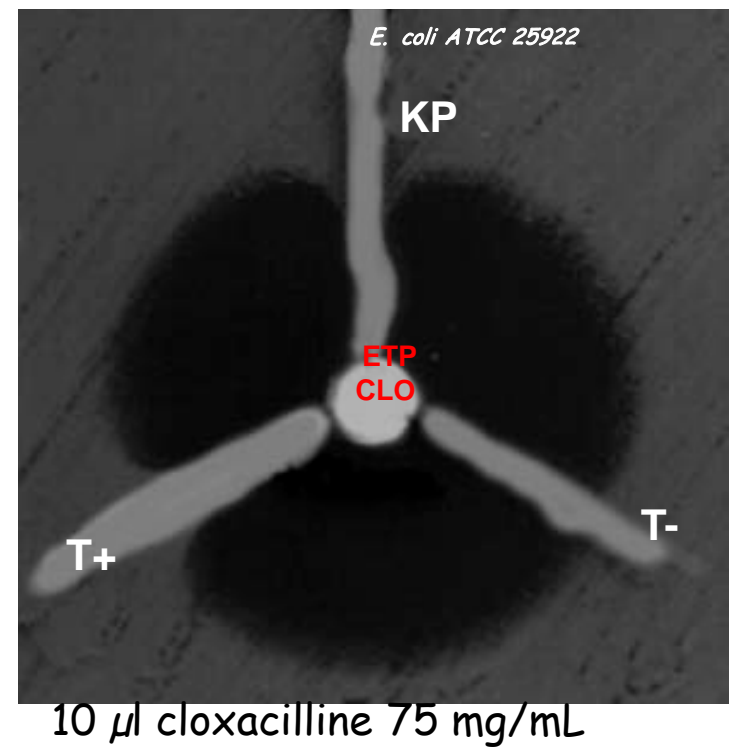
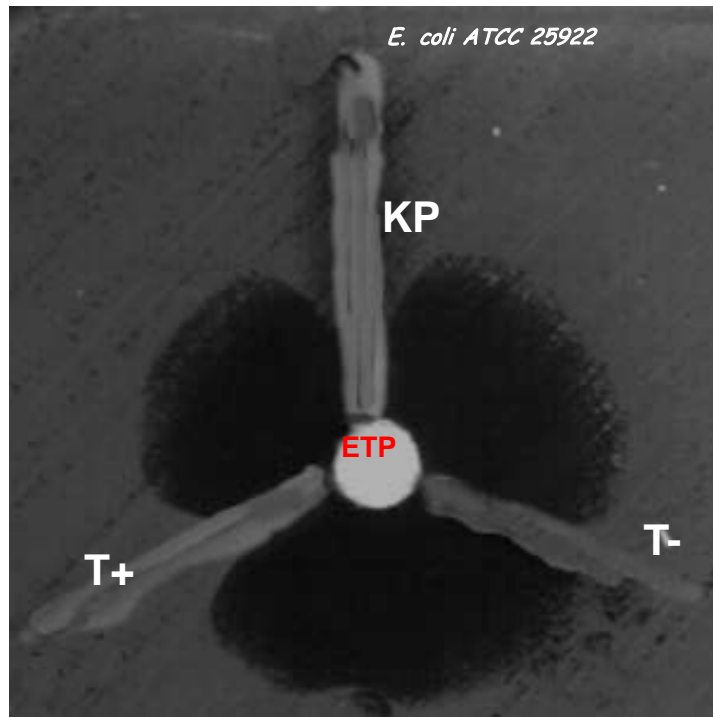
# Pour le diagnostic bactériologique des EPC

- On utilisera uniquement des disques imipénèmes
- On peut utiliser le test de Hodge
- On peut utiliser des tests d'inhibition
- Les PCR ne sont pas obligatoires pour identifier l'enzyme

# Recommandations pour le diagnostic

- Ensemencement sur un milieu permettant le diagnostic des BLSE
- Identification bactérienne
- Réalisation d'un antibiogramme complet avec disque ertapénème (le plus fiable) + imipénème
- Si suspicion de carbapénémase, confirmation par
  - Test phénotypique : inhibition ou Hodge modifié
  - Test génotypique : PCR VIM, IMP, OXA-48...

# Test de Hodge modifié



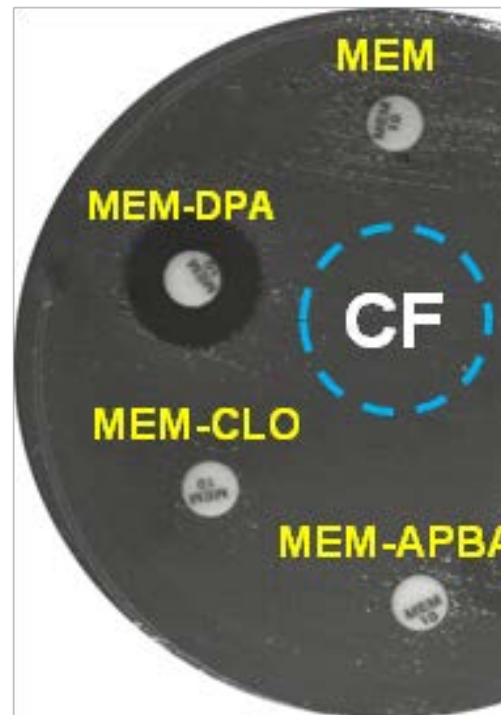
# Test Rosco

MEM = Meropenem

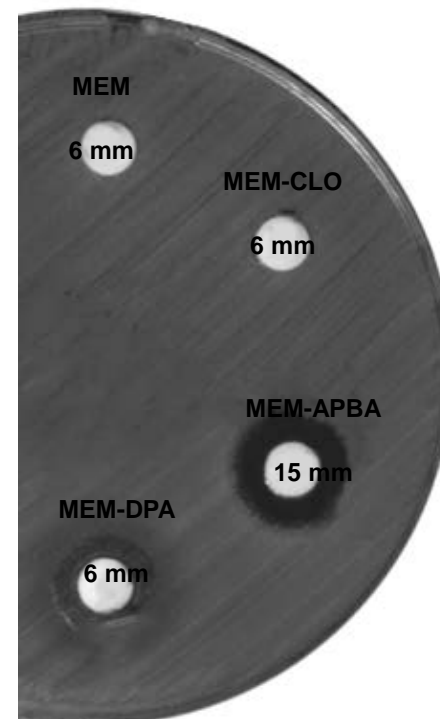
DPA = A. dipicolinique  
= inhibiteur des MBL

CLO = cloxacilline  
= inhibiteur  
des céphalosporinases

APBA = A. amino  
phénylboronique  
= inhibiteur  
des céphalosporinases  
Et des enzymes KPC



Souche MBL +



Souche KPC +

Pour la prise en charge médicale de ce patient qui va être amputé en contexte septique, vous proposez ...

- Pas d'antibiothérapie, trop de risque de sélection
- Une antibiothérapie par pénèmes+ linézolide
- Une association de colimycine-fosfomycine
- Une antibiothérapie par tigécycline

# Sensibilité de 96 souches issues de 10 CH de Brooklyn, NY

Bratu and al. JAC 2005; 56 (1) : 128-32

**Table 1.** Susceptibility results for 96 isolates of *K. pneumoniae* from 10 Brooklyn, NY hospitals

Antibiotic	Susceptible	Intermediate	Resistant	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	Range
Imipenem	0%	1%	99%	>32	>32	8->32
Meropenem	1%	0%	99%	>32	>32	4->32
Ertapenem	0%	0%	100%	>32	>32	8->32
Cefotetan	59%	18%	23%	16	>64	1->64
Ceftazidime	2%	0%	98%	>32	>32	2->32
Cefepime	40%	30%	30%	16	>32	2->32
Piperacillin/tazobactam	0%	1%	99%	>128	>128	64->128
Gentamicin	61%	6%	33%	2	>16	≤0.25->16
Tobramycin	3%	3%	94%	>16	>16	0.25->16
Amikacin	45%	52%	3%	32	32	0.5->64
Ciprofloxacin	2%	0%	98%	>8	>8	<0.125 >8
Doxycycline	66%	10%	24%	4	>32	1->32
Tigecycline	100%	0%	0%	0.5	1	0.25-2
Rifampicin	4%	7%	89%	16	>16	≤0.25 >16
Chloramphenicol	7%	0%	93%	>32	>32	≤1->32
Polymyxin B	91%		9%	2	2	0.5-16

- 258 BMR traitées par colimycine
- *A baumannii* > *P aeruginosa* > *K pneumoniae*
- 135 souches ne sont sensibles qu'à la colimycine

Pas en monothérapie

Synergies possibles

- RIFAMPICINE
- CYCLINES
- $\beta$ -lactamines (ceftazidime)



# Pour certaines souches, la colimycine restaure la sensibilité à l'imipénème

Ullman. ICAAC 2009

- 7 souches *P aeruginosa* avec CMI carbapénèmes > 16µg/ml
- Pré-exposition à colimycine
- 6 souches /7 ont récupéré une CMI < 4µg/ml
- Action sur la paroi bactérienne?

**DISCUTER de TESTER les ASSOCIATIONS**

Vous choisissez l'association colimycine-fosfomycine, le patient pèse 70 kg, quelle dose de colimycine choisissez vous?

- 1 MUI X3 en IVL
- 2 MUI x 3 en IVL
- 2M x3 en IVL
- 10 MUI/jour au PSE IV continu

# Colimycine : recommandations actuelles

En 2 à 4 injections /jour

dose colistiméthate pour un adulte de 70 kg

VIDAL 50 000 UI/kg	280 mg/j
UK 1-2 MUI x 3/j	240-480 mg/j
USA 2,5-5 mg/kg/j coli base	400-800 mg/j

Révision libellé AMM HAS 19/12/2012

75 000 à 150 000 UI/kg/j sans dépasser 12 MUI/jour

# Colimycine et insuffisance rénale

Clairance de la créatinine (ml/min)	Dose	Fréquence d'administration
10 - 30	30 000 à 50 000 UI/kg/dose	Toutes les 12 à 18 h
< 10	30 000 à 50 000 UI/kg/dose	Toutes les 18 à 24 h

# Quelles autres traitements peuvent être proposés?

- Ampicilline-sulbactam/colimycine
- Tigécycline
- Levofloxacine/tigécycline
- Doripénème/tigécycline/colimycine

# Autres propositions....

- Tigécycline
- Fosfomycine?
- Ampicilline-sulbactam/colimycine
- Levofloxacine/céfépime
- Levofloxacine/tigécycline
- Rifampicine/céfépime
- Rifampicine/tigécycline
- Céfépime/tigécycline
- Doripénème/tigécycline/colimycine

# Clinical and Microbiological Outcomes of Serious Infections with Multidrug-Resistant Gram-Negative Organisms Treated with Tigecycline

Clinical Infectious Diseases

Fev 2008

Kara B. Anthony,<sup>1,4</sup> Neil O. Fishman,<sup>1,4</sup> Darren R. Linkin,<sup>1,3,4,5</sup>  
Leanne B. Gasink,<sup>1,4,5</sup> Paul H. Edelstein,<sup>2</sup> and Ebbing Lautenbach<sup>1,3,4,5</sup>

- Activité modérée si patients graves
- Cinétique pas parfaite
- Cmax = CMI
- Effets indésirables++ si on augmente la dose
- Par ailleurs : apparition ++ de résistances

# A l'entrée devant cette suspicion forte d'EPC, quelle attitude avez vous adoptée?

- Mesure complémentaire de type contact et chambre seule
- Hospitalisation en secteur dédié
- Arrêt des admissions
- Interdire tout transfert de ce patient



# Le portage EPC est confirmé, quelle attitude adoptez vous?

- Mesure complémentaire de type contact et chambre seule
- Hospitalisation en secteur dédié
- Limiter le transfert des patients contacts autant que possible
- Interdire tout transfert de ce patient

- A J2 de l'amputation, le patient présente une scène clinique évoquant une bactériémie
- Il est toujours traité par colimycine-fosfomycine
- Son picc-line est inflammatoire
- Le laboratoire vous annonce une hémoculture positive à cocci gram plus évoquant un streptocoque

# Vous...

- Rajoutez de la vancomycine à son traitement
- Rajoutez de la daptomycine à son traitement
- Rajoutez de l'amoxicilline IV à son traitement
- Remplacez la colimycine par de la tigécycline et poursuivez la fosfomycine

# Il s'agissait d'une infection sur picc-line

- À *Enterococcus galinarum*
- N'est pas le plus dangereux celui que l'on croit....

# Et si tous nos repères étaient modifiés....



# Mme B, 54 ans

- ATCD : HTA, dépression traitée, 60 kg
- Hospitalisation pour fièvre et douleurs lombaires droites évoluant depuis 3 jours. Pas d'antibiothérapie au domicile
- ECBU : BGN évoquant entérobactéries au direct, pas d'autre point d'appel
- Pyélonéphrite aigue droite sans critère de gravité

# Quelle antibiothérapie prescrivez vous en première intention?

- Ceftriaxone 2 g IVL
- Ofloxacin 200 mg x 2 po
- Ceftriaxone 1 g IVL
- Ceftriaxone 1 g IVL + amikacine 900 mg IVL
- Ertapénèm 1 g IVL

## PYELONEPHRITE AIGUË SIMPLE

BU positive → ECBU + échographie des voies urinaires

### Traitement probabiliste :

- ceftriaxone ou céfotaxime, par voie injectable,
- ou fluoroquinolone *per os* (ciprofloxacine ou lévofloxacine ou ofloxacine) ou voie injectable si *per os* impossible.

Si sepsis grave : ajout d'un aminoside (gentamicine, nétilmicine, tobramycine) pendant 1-3 jours

### Relais par voie orale (après résultats de l'antibiogramme) :

- amoxicilline,
- ou amoxicilline-acide clavulanique,
- ou céfixime,
- ou fluoroquinolone (ciprofloxacine ou lévofloxacine ou ofloxacine),
- ou sulfaméthoxazole-triméthoprime.

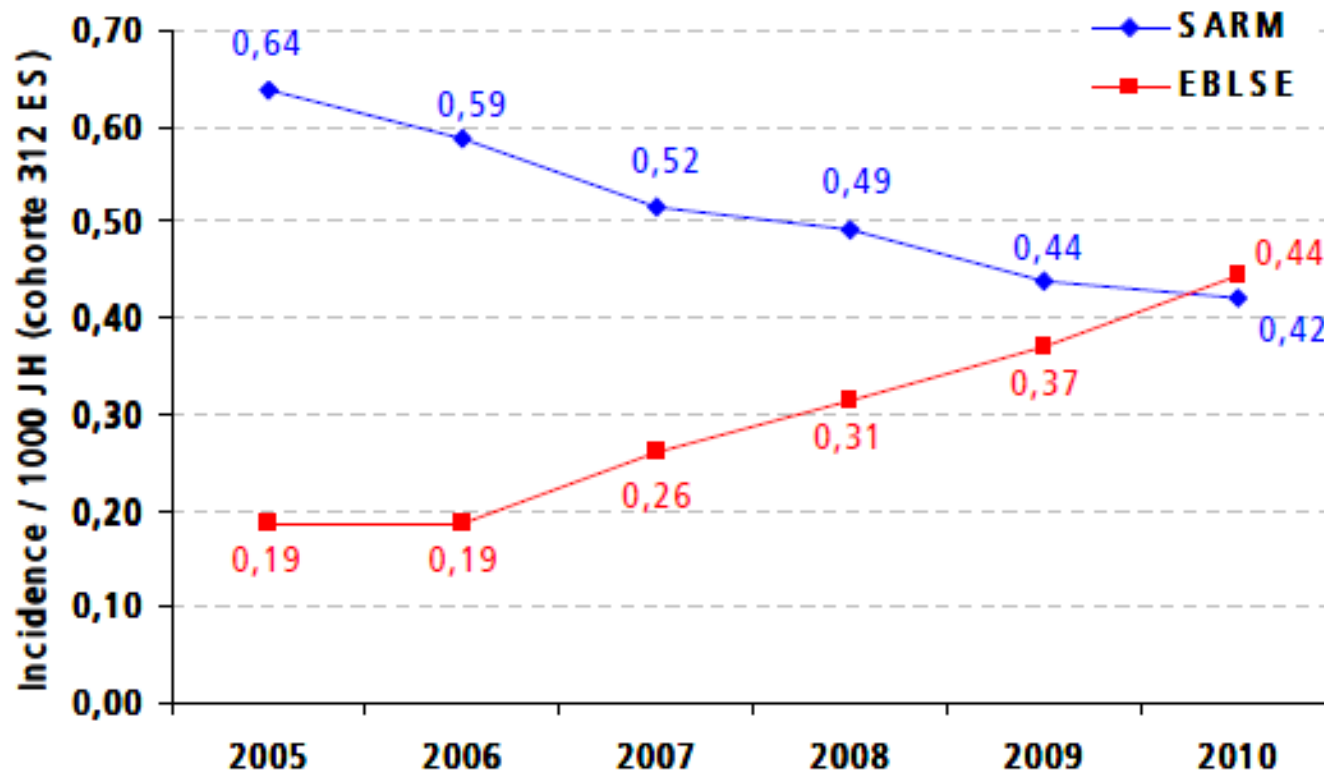
Durée totale de traitement, si évolution favorable : 10-14 jours, sauf fluoroquinolone (7 jours)



# Evolution des taux de SARM et EBLSE pour 1000 jours depuis 2005

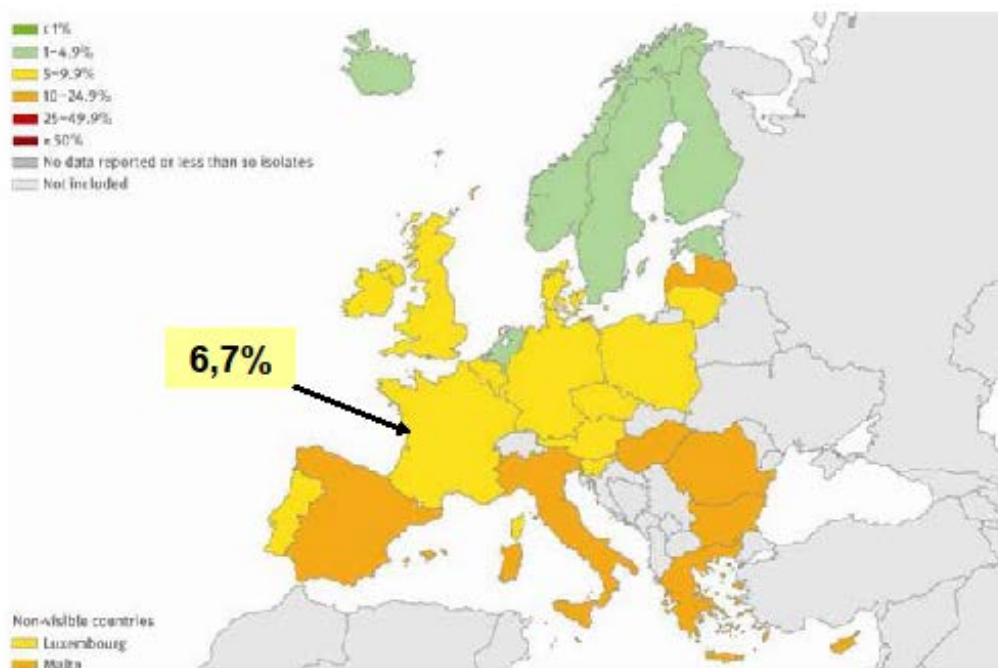
Source : Surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé en France. Réseau BMR-Raisin. Résultats 2010

Figure 10 : Densité d'incidence des Sarm et des EBLSE pour 1 000 journées d'hospitalisation (cohorte de 312 établissements)



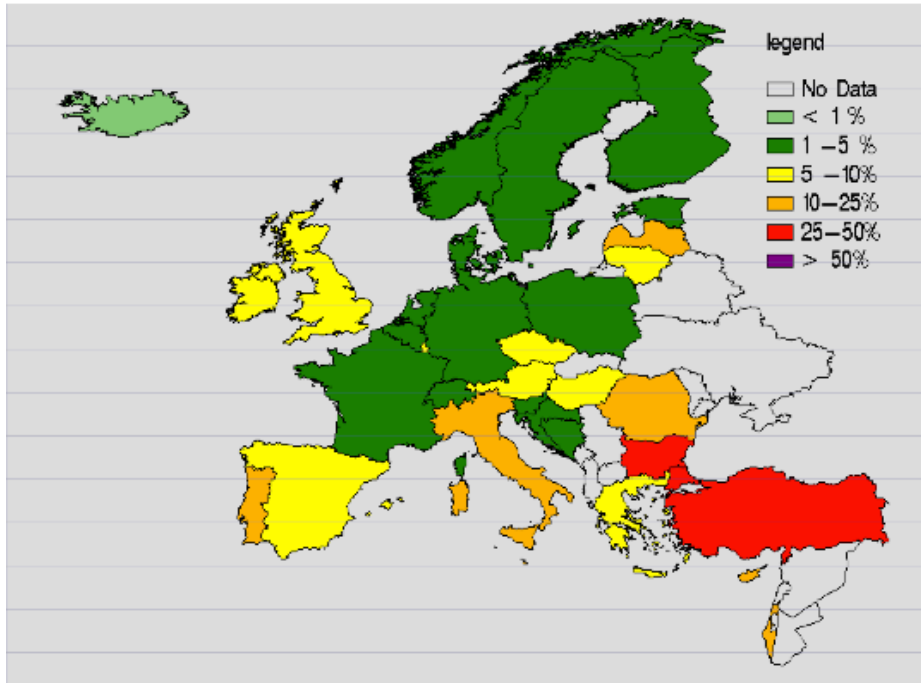
# Pas d'indication ertapénème en empirique ici...

## *E. coli* : proportion de souches invasives résistantes aux céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération, Europe, 2009

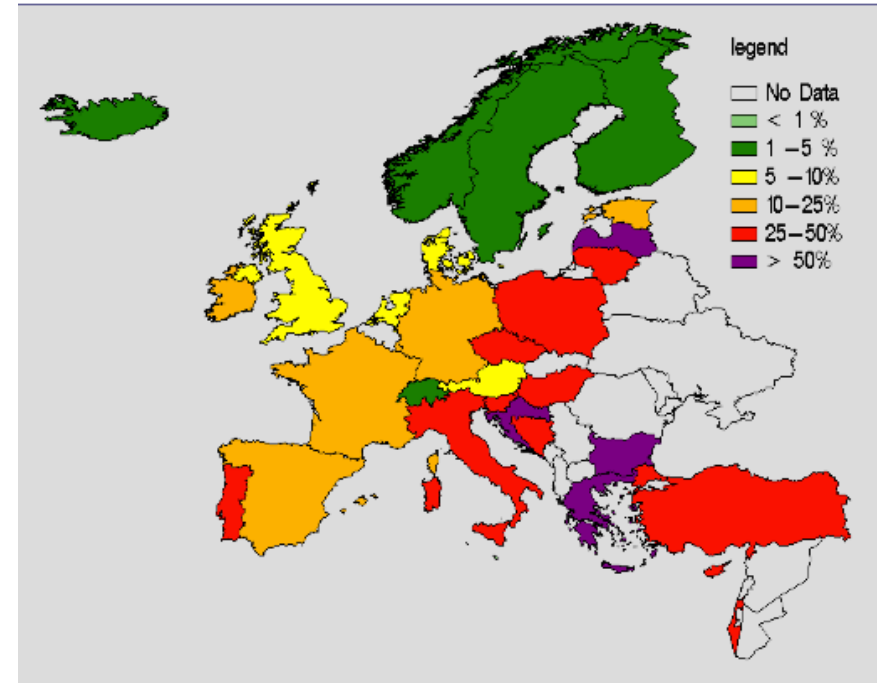


Source: European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net).  
<http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/Pages/Database.aspx>

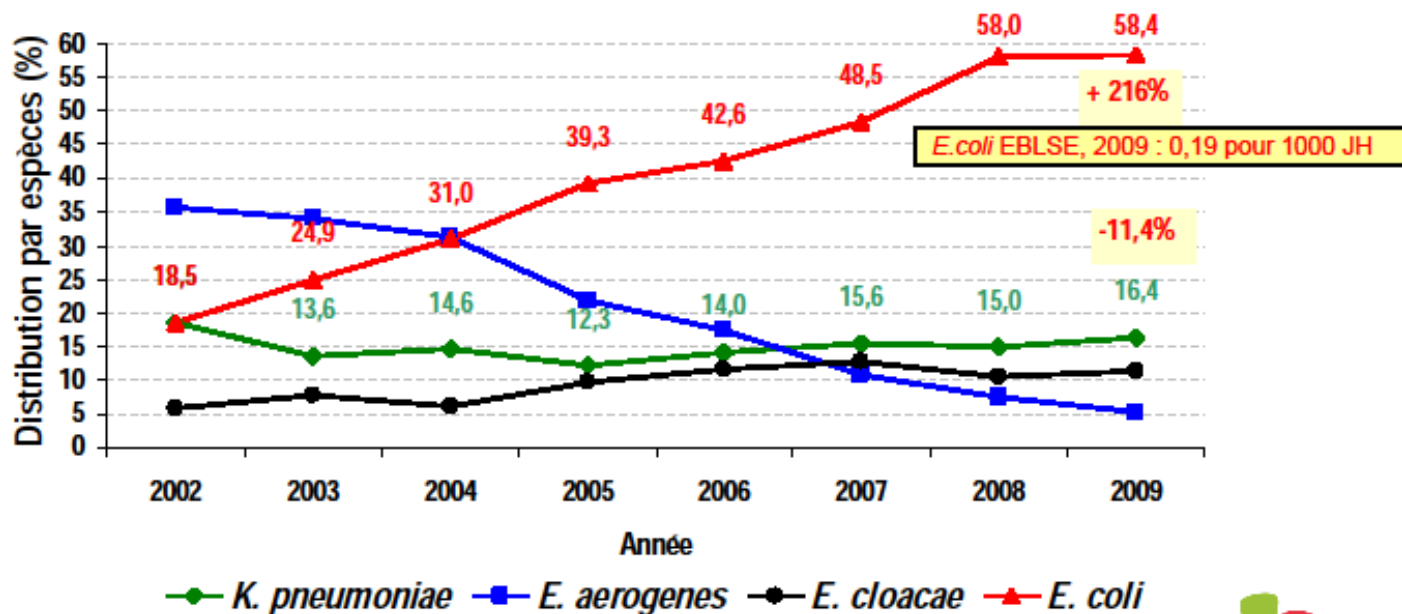
# E coli BLSE EARS 2008



# K Pneumoniae BLSE EARS 2008



## Répartition par espèces bactériennes au sein des Entérobactéries BLSE, France, 2002 – 2009, BMR-Raisin

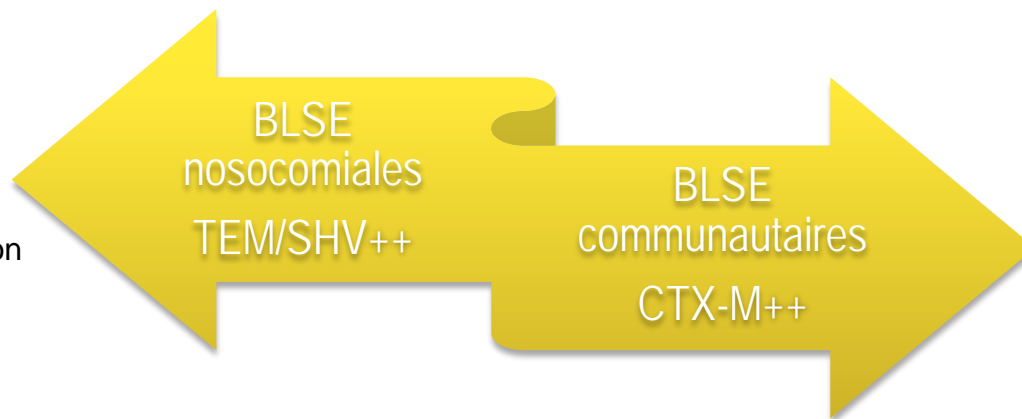


Source : InVS / BMR-Raisin Rapport 2009 ; données globales : de 478 ES (2002) à 929 ES (2009) (données préliminaires)



# Pour quels patients doit on évoquer une infection à BLSE?

FR locaux  
Infection tardive  
Age élevé  
Réanimation  
Comorbidité++  
Colonisation connue  
ATB antérieurs  
Longue durée hospitalisation



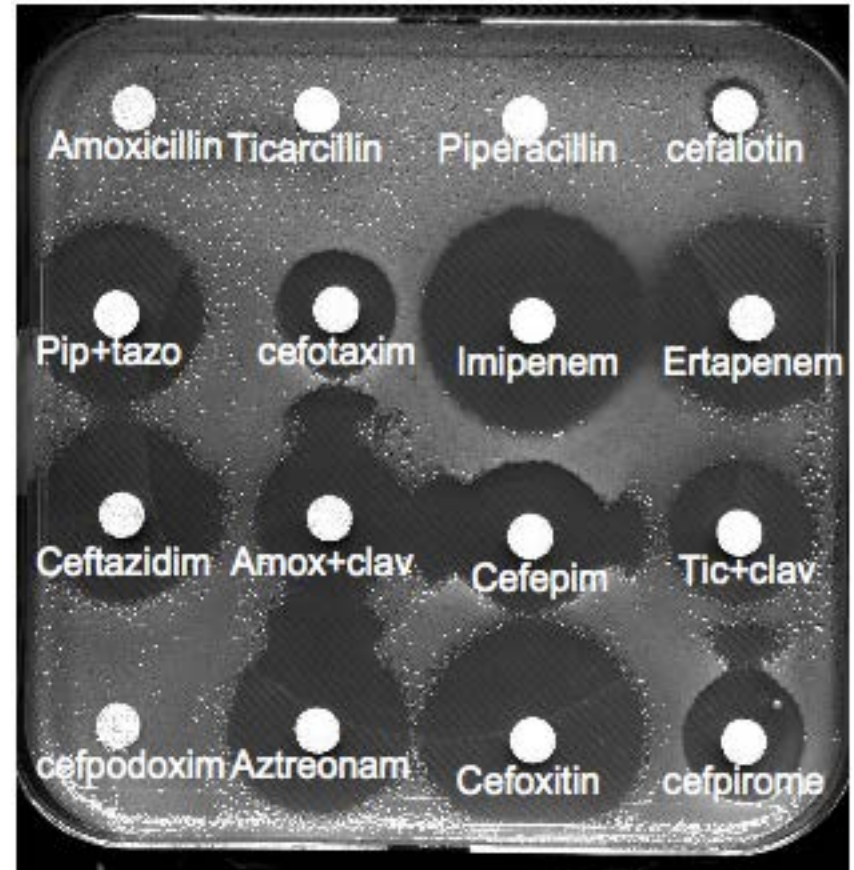
Hospitalisation ds les 3 mois  
Exposition FQ,  $\beta$ -lactamines  
Vie en institution médicalisée  
Co-morbidités (diabète++)  
IU récidivantes (klebsiella++)

Tumbarello AAC 2007, Ben Ami CID 2009, Pitout Lancet Infect Dis 2008

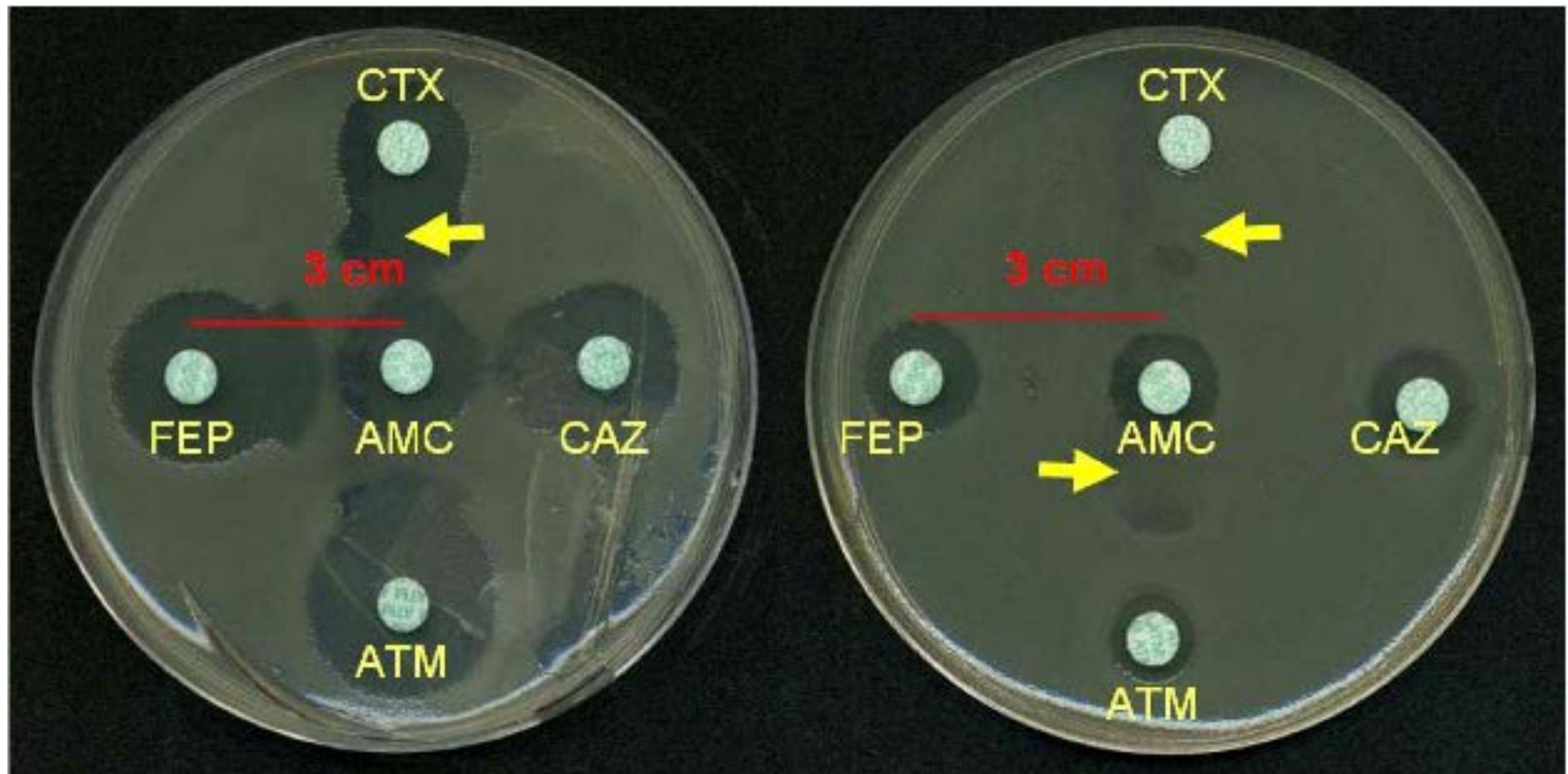
# BLSE : mécanisme

## $\beta$ -lactamase souvent plasmidique

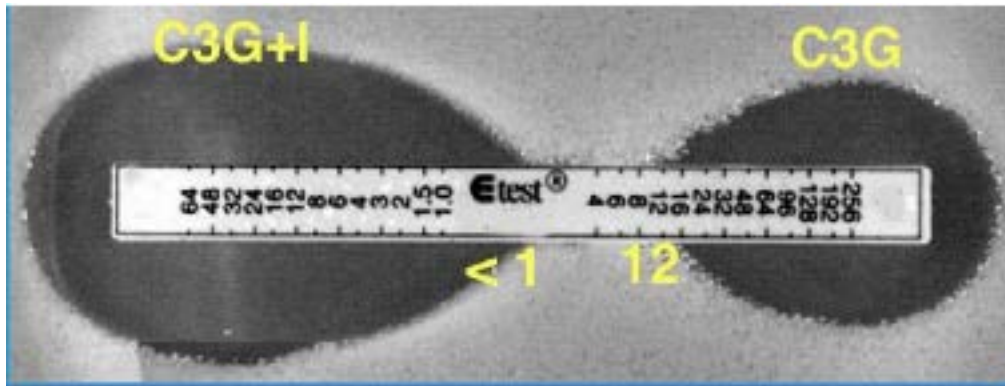
- Classe A de Amber
- Plusieurs types : TEM, SHV, CTX-M
- Hydrolyse
  - pénicilline, céphalosporine, aztreonam
  - Pas cephamycine et carbapénèmes (CTX-M)
  - Variable selon les molécules (Pk/Pd moins bon pour ertapénème)
- Inhibée *in vitro* par
  - Acide clavulanique, Sulbactam, tazobactam
- Résistances associées multiples
  - Aminosides 35%
  - Quinolone 75%



# *E coli* BLSE



# E-test



- Lecture de la CMI d'une céphalosporine 3<sup>ème</sup> génération avec et sans inhibiteur
- Significatif si  $> 3 \log$



# À J2 vous recevez cet antibiogramme

- **Hémoculture 1 :**
  - Hémoculture aérobie : positif
  - Hémoculture anaérobie : négatif
- **Culture sur flacon aérobie :**
  - Gram : BGN évoquant entérobactéries
  - Identification : **E coli à BLSE**

amoxicilline	R	
Amox/clav	I	
Ticar/clav	I	
Ticarcilline	R	
Pipéracilline	R	
Pipé/tazo	I	
Céfalotine	R	
Ceftriaxone	I	cmi 2 mg/l
Ceftazidime	I	
Cefepime	I	
Imipénème	S	
Ertapénème	S	
Gentamycine	S	
Tobramycine	S	
Amikacine	S	
Polymyxine B	S	
Cotrimoxazole	S	
Acide nalidixique	R	
Ofloxacine	R	
Ciprofloxacine	R	
fosfomycine	S	

# La patiente va bien, que faites vous?

- Vous modifiez le traitement pour ertapénème 1 g IVL en monothérapie. Vous êtes inquiet des récurrences éventuelles
- Vous gardez le même traitement en augmentant la dose à 2g IVL : on ne change pas une équipe qui gagne
- Vous modifiez le traitement pour ertapénème 1 g IVL + amikacine : vous voulez éviter des résistances supplémentaires
- Vous modifiez le traitement pour imipénème : vous avez déjà vu des catastrophes avec ce type de germe.

# Céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération : nouveaux break-points

CASFM 2010- EUCAST 2010

	Sensible	Résistant
Cefotaxime-ceftriaxone	< ou= 1	>2
Ceftazidime	< ou= 1	>4
Céfépime	< ou= 1	>4

## **EUCAST**

Nouveaux break-points permettent de détecter résistance.

Rendre ce qu'on voit sans distinction du mécanisme de résistance

En déterminant précisément la CMI

# BLSE : Qu'est ce qui marche *in vitro*?

## B-lactamines

Carbapénèmes

Céphamycines  
cefoxitine

Céphalosporines 3<sup>ème</sup>  
et 4<sup>ème</sup> génération

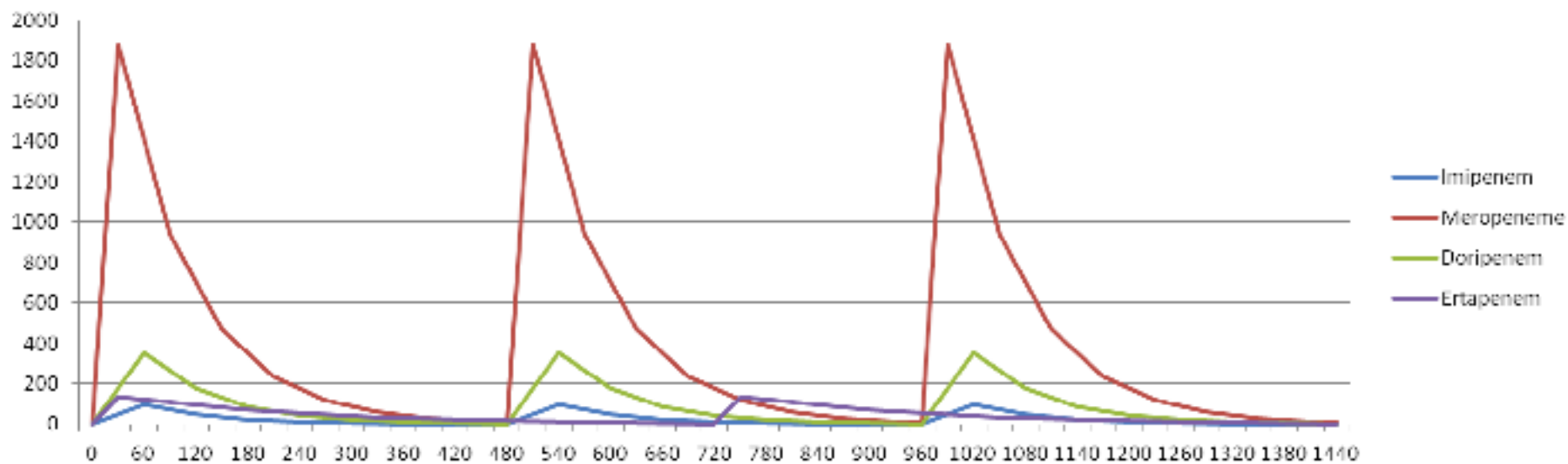
Inhibiteurs de  $\beta$ -  
lactamase (clavulanate,  
tazobactam,  
sulbactam)

Céphalosporines +  
inhibiteur  
Pipéracilline  
+tazobactam

## Autres

quinolones  
CMX  
Aminosides  
Fosfomycine  
Colimycine  
Furanes  
tigécycline

# Traitement de référence : carbapénèmes









D'après Cohen

PK/Pd : méropénème > ertapénème > imipénème  
T > CMI 100% pour toutes les carbapénèmes sauf imipénème (90%)

**Utilisation large : favorise multi-résistance**

# BLSE : utilisation des céphalosporines

## données cliniques

Patient no.	Organism	Site	Cefepime dose	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	Susceptibility profile <sup>a</sup>	Clinical cure	Microbiological cure
1	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Lungs	1g IV q12h	128	Resistant	Failure 	Failure
2	<i>Klebsiella oxytoca</i>	Lungs	1g IV q12h	4	Susceptible	Success	Success
3	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Lungs	1g IV q12h	< 0.5	Susceptible	Failure 	Failure
4	<i>Escherichia coli</i>	Lungs	1g IV q12h	4	Susceptible	Failure 	Failure
5	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Lungs	1g IV q24h	512	Resistant	Failure 	Failure
6	<i>Klebsiella oxytoca</i>	Intra-abdominal	1g IV q12h	1	Susceptible	Success	Success
7	<i>Klebsiella oxytoca</i>	Lungs	1g IV q12h	$\geq 16^b$	Resistant	Failure 	Failure
8	<i>Escherichia coli</i>	Lungs	1g IV q24h	4	Susceptible	Success	Success
9	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Lungs	1g IV q24h	4	Susceptible	Failure 	Failure
10	<i>Escherichia coli</i>	Blood	1g IV q12h	$\geq 16^b$	Resistant	Success	Success

Échec si CMI NCCLS >4  $\mu\text{g/ml}$

++ si poumons

Optimiser Pk/Pd

Doses?

Kotapati. J Infection 2005; 3 : 211-7

# BLSE : autres $\beta$ -lactamines

## Cephamicine- cefoxitine

- Active in vitro
- Expérience très limitée en clinique
- Sélection rapide de R

## Pipéracilline tazobacam

- E coli BLSE CTX-M très souvent sensible
- Résultats cliniques contradictoires
  - Rodriguez bano CID 2006 : intéressant
  - Paterson CMR 2005 : échecs cliniques

## Céphalosprines +inhibiteurs

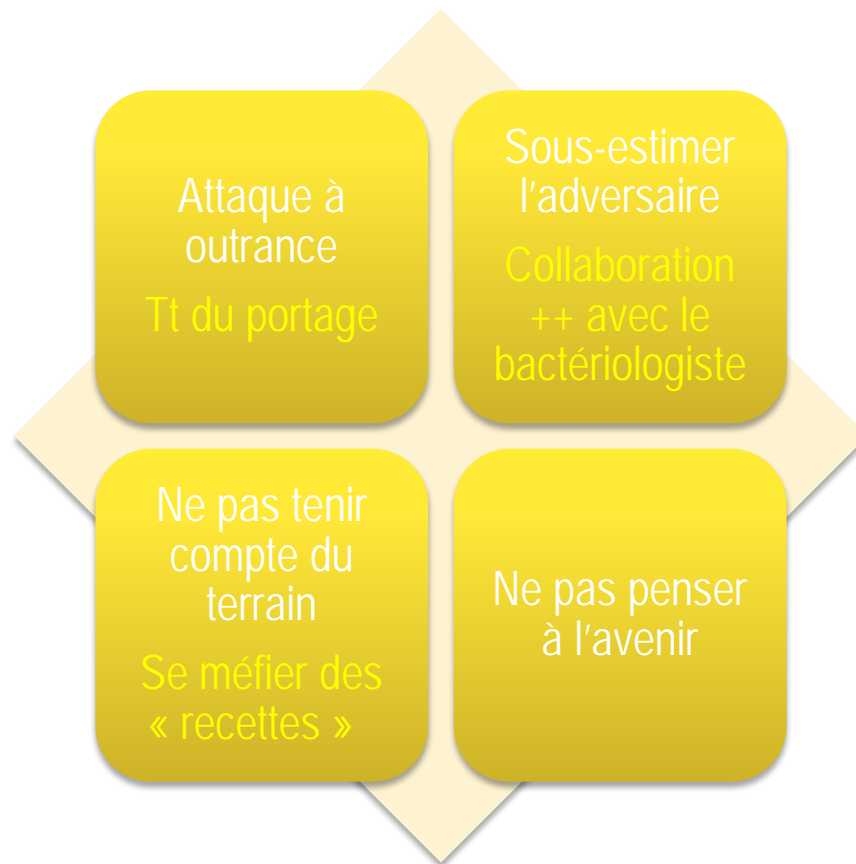
- Remarquable in vitro
- Pas de vraie validation clinique

# BLSE : tigécycline

- E BLSE très souvent sensibles (>90%)
- Attention :
  - Moins bonne activité sur enterobacter
  - Pas d'activité sur *P aeruginosa*, *Proteus mirabilis* et *serratia-morganella*
- Synergie avec imipénème et aminosides
- Kelesides JAC 2008
  - 33 patients infections à BLSE traités par tigécycline/10 études
  - Guérison 68%
  - Échec si CMI > 2 µg/ml
- Avec prudence



# BLSE : éviter les erreurs stratégiques



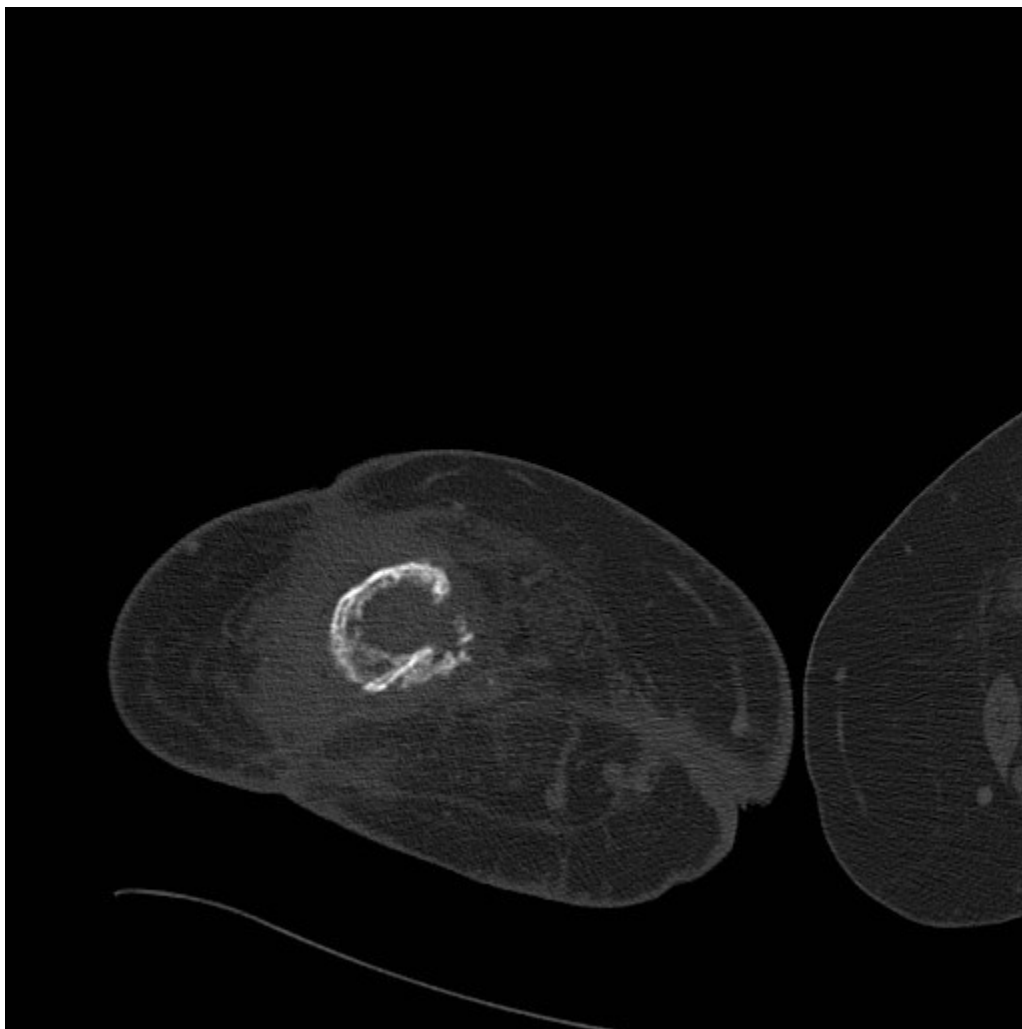
Une réponse en attente : PHRC de l'équipe de Zahar

# Entérocoque résistant aux glycopeptides

# Mme P, 61 ans

- ATCD multiples : HTA, DNID, ACFA, obésité, EP 2006-2007, syndrome dépressif, PTH droite 2009
- PTG droite en 2006, infection tardive à SAMS, changement en 2007
- En octobre 2011
  - changement PTG droite pour descellement
  - À M1 choc septique sur infection du site opératoire
  - Amputation en cuisse le 5/12/2011
  - Bactériologie : SAMS, *P aeruginosa*, anaérobies
  - Évolution correcte sous dalacine+ceftazidime+ciprofloxacine
  - Suites de soins
- 20/12/2011 : choc hémorragique+ fièvre à 40° C, réanimation chirurgicale
  - Saignement sur moignon : décaillotage
  - Abscesses péri-fémorales à *Stenotrophomonas maltophilia*
  - DEPISTAGE *Entérocoque faecium* résistant à la vancomycine (VRE)

# Abcès péri-fémoral et du moignon de 7 cm



# Quelle antibiothérapie mettez vous en place?

- Ticarcilline/clav +linezolid
- Ticarcilline/clav + bactrim
- Ticarcilline/ clav + ciprofloxacine
- Ticarcilline/ clav + daptomycine

# Vous prescrivez ticarcilline/clav + bactrim.

- À J10, alors qu'elle allait mieux, 3 séries d'hémocultures sont prélevées dans un contexte de fièvre brutale
- 1 flacon /6 est positif à Entérocoque faecium résistant à la vancomycine

---

Ampicilline	R
Streptomycine HC	R
Kanamycine HC	R
Gentamycine HC	R
Clindamycine	R
Linézolide	S
Quinup/dalfop	S
Cotrimoxazole	R
Teicoplanine	R
vancomycine	R

# Que faites vous?

- Vous prescrivez du linézolide IV
- Vous temporez, la patiente va bien
- Vous prescrivez du linézolide po
- Vous prescrivez de la daptomycine

# Épidémie ERG

- **USA**

- 1<sup>ers</sup> cas 1989-1990
- 2003 : 20 à 30 % des BMR
- *E faecium* VAN A
- Diffusion trop tardive des recommandations
- Mauvaise application des recommandations

- **France**

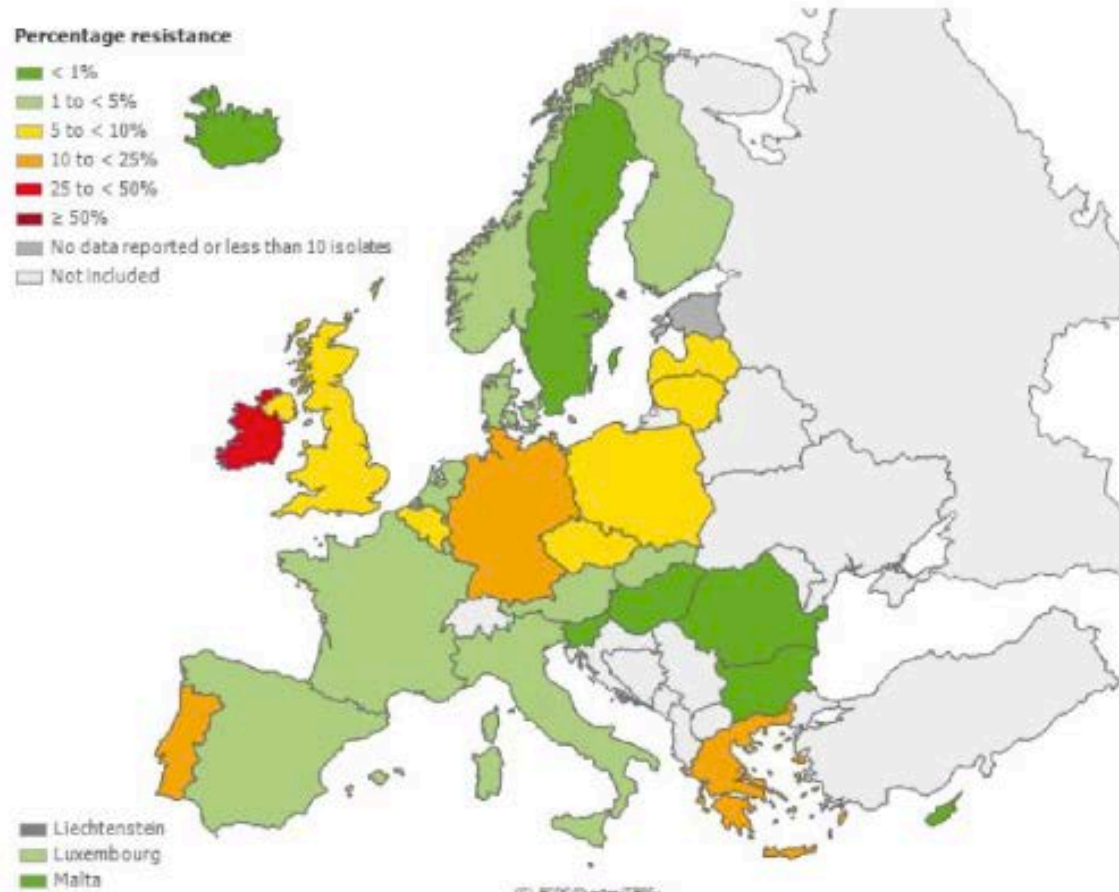
- 1<sup>ère</sup> épidémie en 2004
- Depuis épidémies ponctuelles : Clermont Ferrand, Nancy...



# Epidémiologie en France



## Proportion of Vancomycin Resistant (R) *Enterococcus faecium* Isolates in Participating Countries in 2011



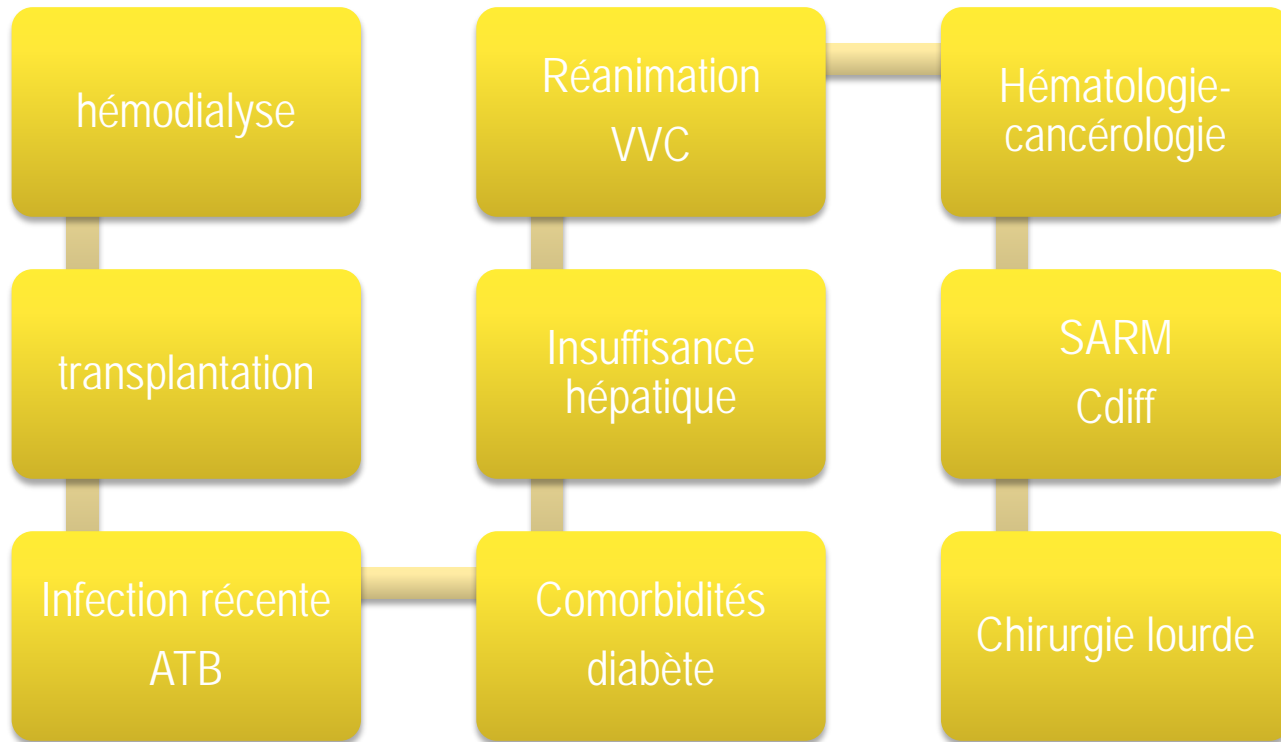
# Diagnostic bactériologique

## *Enterococcus faecium* sur milieu sélectif VRE



- Le prélèvement se conserve 24h à +4° C
- Ensemencer un milieu chromogène spécifique contenant de la vancomycine
- 48h à 37° C en aérobiose
- Colonies violettes
- Identification
- Faux positifs : *E gallinarum* et *E casseliflavus*
- Faux négatifs : antibiothérapie en cours; probiotiques

# ERG : facteurs de risque



# ERG : quels antibiotiques utiliser?

- Première intention si infection à ERG : linézolide
  - Mais émergence de résistance

## Case Report

**Severe sepsis caused by a linezolid-resistant *Enterococcus faecium* in a 10-year-old girl after multiple trauma**

M. Mutschler <sup>a,\*</sup>, S. Trojan <sup>b</sup>, J.M. Defosse <sup>b</sup>, A. Helmers <sup>c</sup>, C. Probst <sup>a</sup>, B. Bouillon <sup>a</sup>, F. Wappler <sup>b</sup>, S.G. Sakka <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Department of Trauma and Orthopedic Surgery, University Witten/Herdecke, Cologne-Merheim Medical Center (CMMC), Ostmerheimerstr. 200, D-51109 Cologne, Germany

<sup>b</sup> Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, University Witten/Herdecke, Cologne-Merheim Medical Center (CMMC), Cologne, Germany

<sup>c</sup> MVZ synlab Leverkusen GmbH, Leverkusen, Germany

# ERG : autres antibiotiques?

Sader 2013

Summary of daptomycin activity stratified by geographic region or nation (2011).

Organisms <sup>a</sup>	Daptomycin activity (MIC in µg/mL)							
	Europe		Latin America		Australia/New Zealand		India	
	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
<i>S. aureus</i>	0.25	0.5	0.25	0.5	0.25	0.5	0.25	0.5
MSSA	0.25	0.5	0.25	0.5	0.25	0.5	0.25	0.5
MRSA	0.25	0.5	0.5	0.5	0.25	0.5	0.25	0.5
CoNS	0.5	0.5	0.5	0.5	0.25	0.5	0.5	0.5
<i>E. faecalis</i>	1	1	1	1	1	2	1	1
<i>E. faecium</i>	2	2	2	2	2		2	
Vancomycin-susceptible	2	2	2	2			2	
Vancomycin-nonsusceptible	2	2	2	2	2			
Viridans group streptococci	0.25	1	0.25	1	0.5	1	0.25	0.5
β-Haemolytic streptococci	≤0.06	0.25	0.12	0.25	≤0.06	0.25	≤0.06	0.25

<sup>a</sup> MSSA = Methicillin-susceptible *S. aureus*; MRSA = methicillin-resistant *S. aureus*; CoNS = coagulase-negative *Staphylococcus* spp.

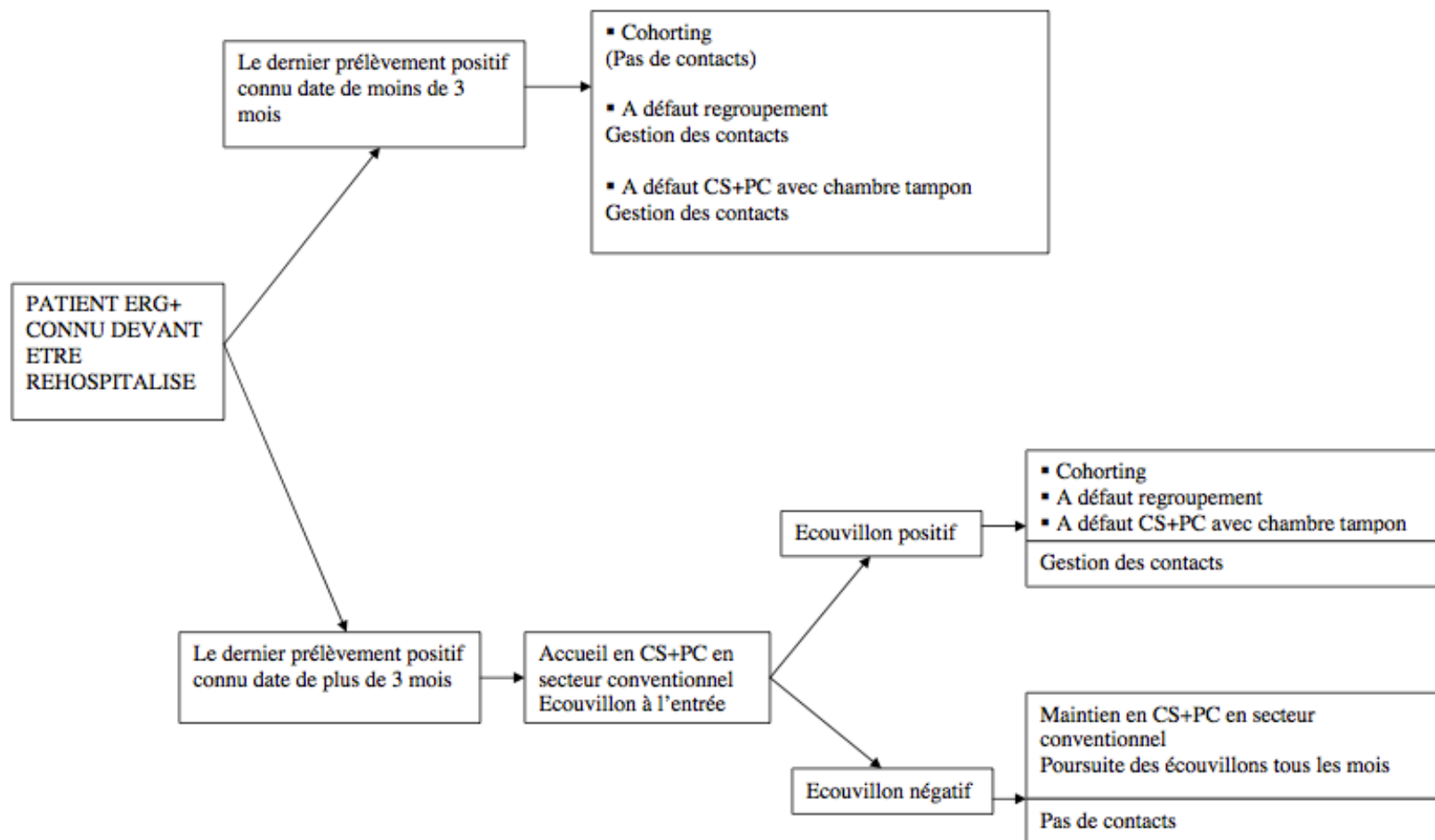
Organism (no. tested)/antimicrobial	MIC (µg/mL)		
	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	Range
<b>Enterococcus faecalis, VSE (12)</b>			
Daptomycin	0.5	2.0	0.5-2.0
Linezolid	1.0	1.5	0.38-2.0
Vancomycin	-	-	-
<b>Enterococcus faecium, VRE (28)</b>			
Daptomycin	0.5	3.0	0.095 to >256
Linezolid	1.5	2.0	1.0-2.0
Vancomycin	-	-	>256

Rolston 2013

# Gestion de l'épidémie

- Cellule de crise : CLIN, direction, EOH, CAI
- Organisation de la prise en charge du ou des patients
  - précautions « contact », favoriser GHA et hygiène des mains
  - personnel dédié, Isolement géographique au mieux cohorting
  - Pas de décolonisation, Pas de probiotiques
  - Dépistage SARM (nez, périnée, plaie)
  - Limiter les transferts
- Gestion des contacts
  - Liste
  - Dépistage 3 (1 par semaine)
  - Limiter les entrées
- Information
- Déclaration aux tutelles
- Collaboration CAI, bon usage ATB

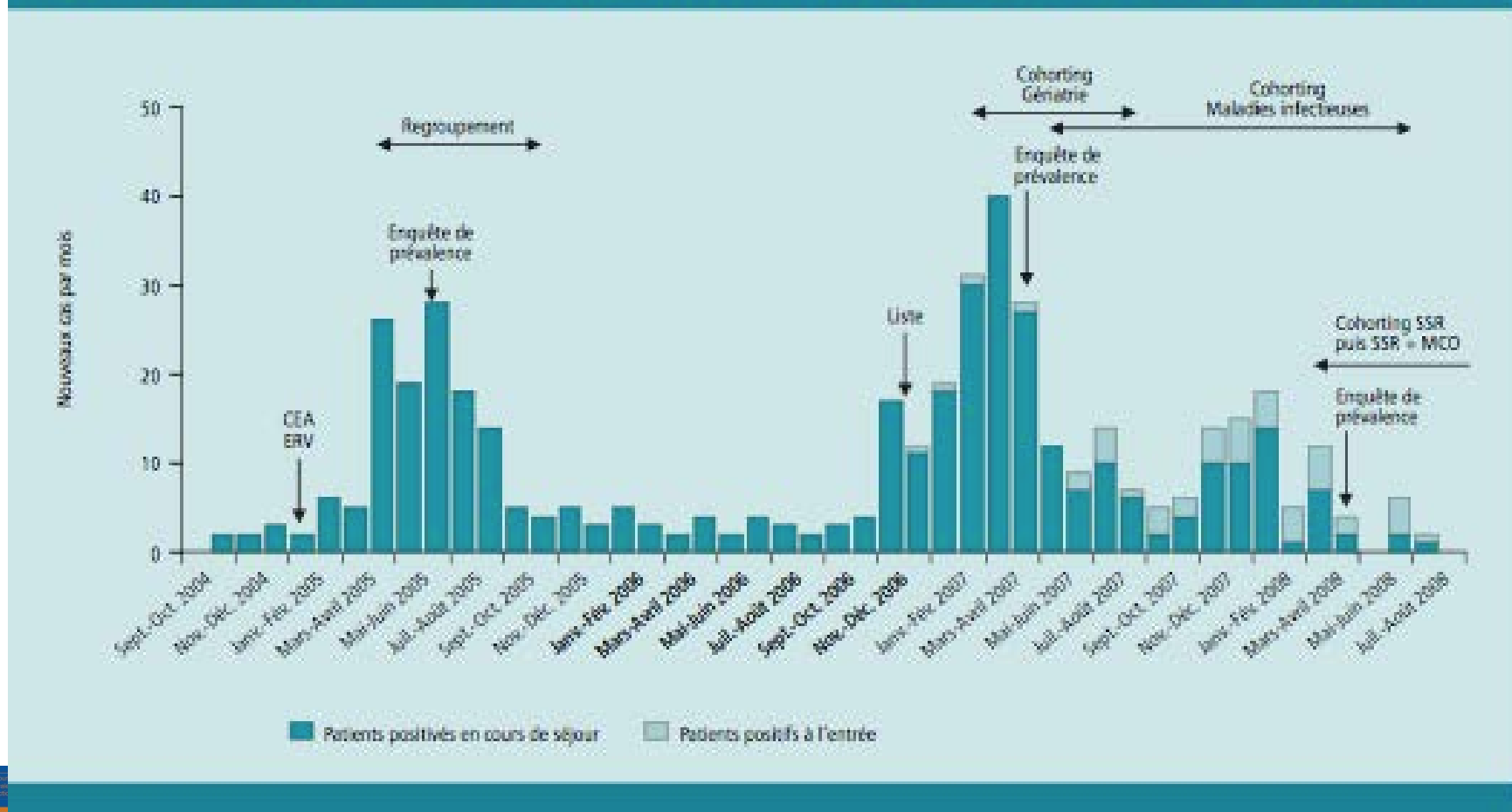
# Patient ERG+ : ré-hospitalisation



# Épidémie ERG : expérience de Nancy

## C Rabaud, BEH 2008

Figure Nombre de nouveaux cas de colonisations/infections à ERG découverts chaque mois au CHU de Nancy d'octobre 2004 à juillet 2008, France  
 Figure Number of new cases of GRE colonisations/infections reported each month at the Nancy University Hospital from October 2004 to July 2008, France





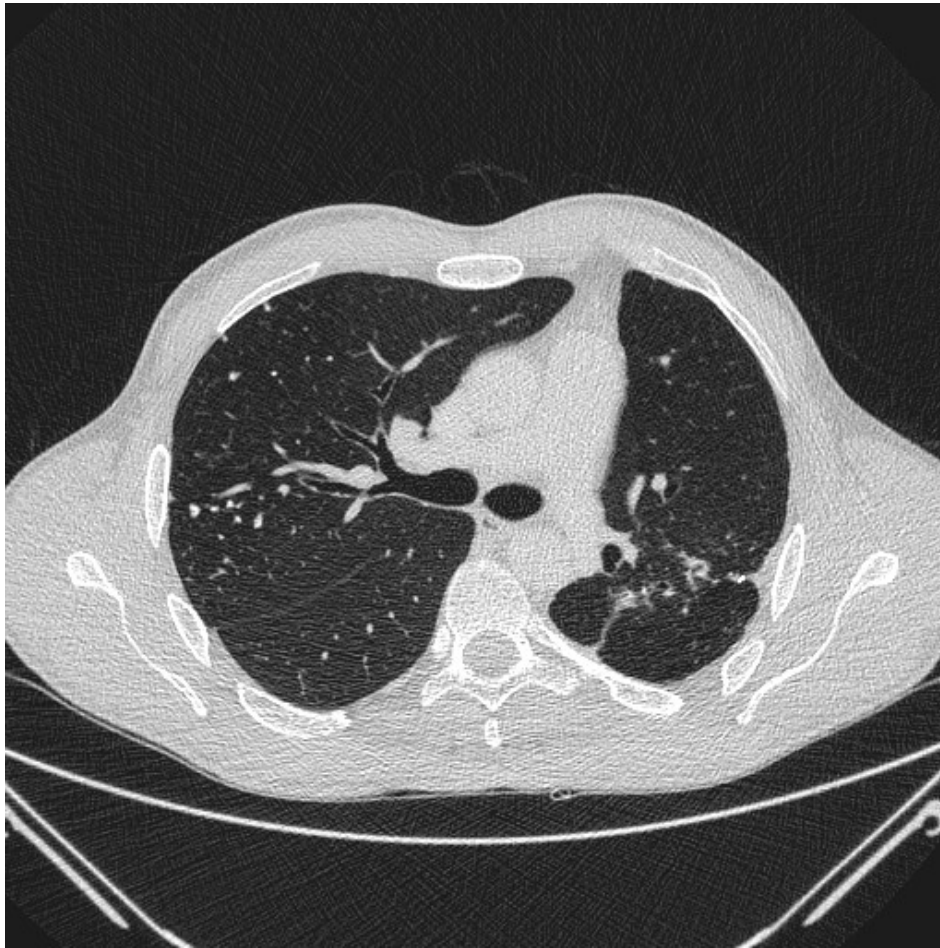
# Tuberculose multi-résistante



# Homme russe, tchéchène de 38 ans

- ATCD : Tb avec lobectomie LIG juin 2009 plusieurs traitements différents, HCV sur ancienne toxicomanie
- Grande précarité : demandeur d'asile en France, pas de logement, 1 femme, 2 enfants de 2 et 10 ans
- Arrive en France début mars 2010, hospitalisation assez rapide
- AEG, peu de symptômes pulmonaires

# Diagnostic de tuberculose maladie



- BK crachats
  - Direct positif : 10 BAAR/champ
  - PCR complexe tuberculosis positif
  - PCR résistance positive rifampicine et isoniazide

# Que faites vous?

- Vous instaurez un traitement en urgence, il ne faut pas perdre de temps
- Vous prescrivez PAS + LINEZOLIDE + MOXIFLOXACINE + ETHAMBUTOL
- Vous attendez plus de résultats, le patient n'est pas inquiétant
- Vous prescrivez AMIKACINE + MOXIFLOXACINE + PAS + ETHAMBUTOL

# Une fois le traitement efficace en place, vous le poursuivez

- Plus de 18 mois
- Au moins 1 an après négativation des prélèvements
- 9 mois
- 3 ans

# Tests de sensibilité

• ISONIAZIDE	RESISTANT	J28
• RIFAMPICINE	RESISTANT	J28
• ETHAMBUTOL	RESISTANT	J57
• PYRAZINAMIDE	RESISTANT	J40
• STREPTOMYCINE	RESISTANT	J28
• FLUOROQUINOLONE	RESISTANT	J28
• LINEZOLIDE	SENSIBLE	J40
• AMIKACINE	RESISTANT	J40
• PAS	RESISTANT	J57
• ETHIONAMIDE	RESISTANT	J57
• CYCLOSERINE	SENSIBLE	J57
• CAPREOMYCINE	SENSIBLE	J57

# Comment définir la résistance de ce BK?

- Multirésistance MDR
- Polyrésistance
- Ultra-résistance
- XDR

On réalise l'enquête auprès de sa famille. Sa femme et une de ses 2 filles âgée de 18 mois sont porteuses d'une tuberculose latente

- Vous traitez 3 mois avec 2 antibiotiques actifs
- Vous ne traitez pas et vous surveillez
- Vous traitez avec 1 ATB actif pdt 6 mois
- Vous traitez avec 2 médicaments actifs pdt 6 mois



# Traitement

BK négatifs 10/05

## ATBamme 1 :

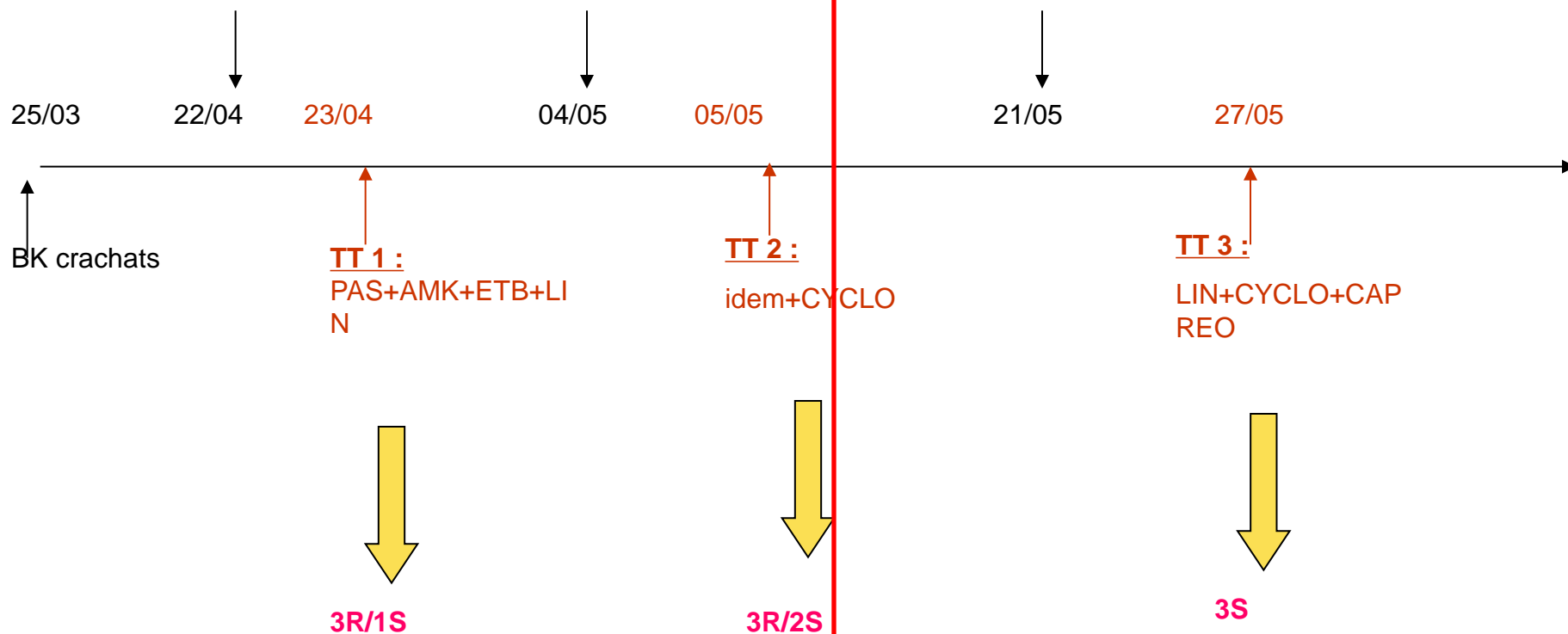
R INH+RIF+FQ+ETIO

## ATBamme 2 :

R +PYR+Aminosides

## ATBamme 3 :

R +PAS+ethio



# Définition des résistances du BK

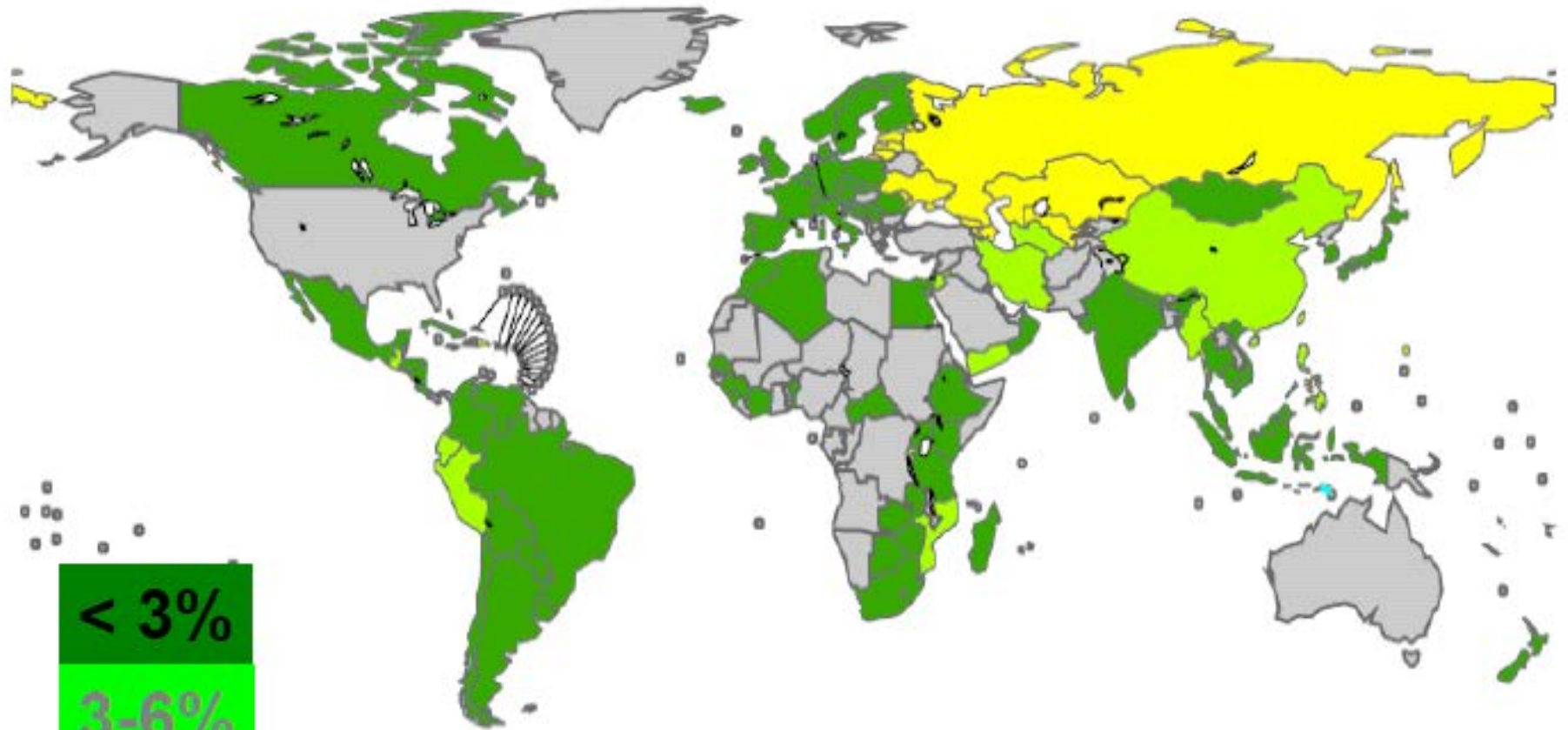
- **Multirésistance = MDR**
  - Résistance simultanée aux 2 drogues majeures du traitement de la Tuberculose
  - ISONIAZIDE (INH) Et RIFAMPICINE (RFP)
- **Polyrésistance**
  - R à plusieurs ATB à l'exception de INH-RFP
- **Résistance intensive ou ultrarésistance = XDR**
  - R à INH+RFP+FQ et à un ATB injectable (Amikacine, kana ou capréomycine)

# Où trouve-t-on ces BK résistant?

- **Ubiquitaire : ++ aux endroits où médicaments disponibles et insuffisance du système de soins**
  - Rupture de stocks
  - Mauvaise observance
  - Combinaisons inappropriées
- **OMS**
  - Résistance primaire à un ATB : 10.2%
  - Résistance acquise à un médicament : 18.6%
  - MDR : 6.9%
    - 62% des cas en Chine, Inde ou ex-URSS
  - XDR : 2% sur 17 000 souches étudiées
- **France**
  - Résistance primaire à l'INH : 5.5%
  - MDR : **1.3%**

# MDR-TB parmi les nouveaux cas 1994-2007 (%)

\* Sub-national coverage in India, China, Russia, Indonesia.



< 3%

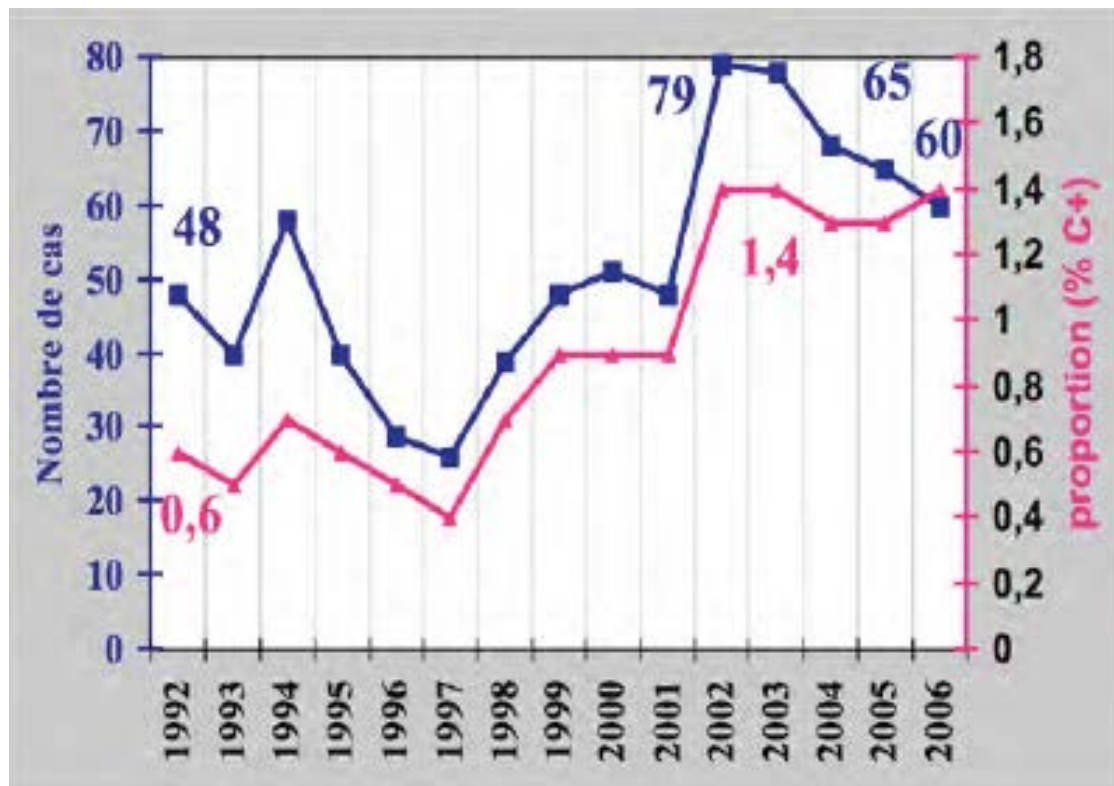
3-6%

> 6%

Pas de données

WHO 4<sup>th</sup> Report 2008

# Tuberculose multi-résistante en France



Robert, Eur Respir J 2003; Données CNR

# Apparition des BK ultra-résistant : mars 2006



# MMWR

Morbidity and Mortality Weekly Report

Weekly

March 24, 2006 / Vol. 55 / No. 11

## World TB Day — March 24, 2006

World TB Day is March 24. This annual observance commemorates the date in 1982 when Robert Koch announced his discovery of *Mycobacterium tuberculosis*, the bacterium that causes tuberculosis (TB). Worldwide, TB remains one of the leading causes of death from infectious disease. An estimated 2 billion people, i.e., one third of the world's population, are infected with *M. tuberculosis*. Each year, approximately 9 million people become ill from TB, and approximately 2 million die as a result. World TB Day provides an opportunity for TB programs, nongovernmental organizations, and other partners to describe TB-related problems and solutions and to support TB control worldwide.

During 1980–1990, after more than a year of decline, the number of TB cases reported in the United States increased by 20%. This resurgence prompted a renewed emphasis on TB control and prevention during the 1990s, which reversed the trend. Although the 2005 TB rate was the lowest recorded in the United States since national reporting began in 1953, the average annual rate has climbed during the past 3 years, including resistant TB (multi-resistant, multidrug-resistant TB) posing among certain racial, ethnic, and geographic populations.

Many states are offering educational programs organized by local TB coalitions in recognition of World TB Day. For example, the Georgia Department of Human Resources, Division of Public Health, Tuberculosis Program is hosting an observance comprising the activities of a coalition meeting to attract attention to TB among blacks in the Atlanta area. Additional information about World TB Day and CDC TB resources activities is available at <http://www.cdc.gov/od/odohr/worldtbday/2006/wh0603.htm>.

## Emergence of *Mycobacterium tuberculosis* with Extensive Resistance to Second-Line Drugs — Worldwide, 2000–2004

During the 1990s, multidrug-resistant (MDR) tuberculosis (TB) defined as resistance to rifampin and isoniazid emerged as a threat to TB control, both in the United States (1) and worldwide (2). MDR TB treatment requires the use of second-line drugs (SLDs) that are less effective, more toxic, and more than five times more costly and change in drug resistance (3). In 2000, the Stop TB Partnership Global Tuberculosis Conference was created to increase access to MDR-tolerable while ensuring their proper use to prevent increased drug resistance. While ending MDR TB treatment programs worldwide, the conference encouraged reports of multiple cases of TB with resistance to virtually all SLDs. To increase frequency and distribution of second-line drug-resistant (SDR) TB cases, CDC and the World Health Organization (WHO) created an international network of TB laboratories. This report summarizes the results of that survey, which determined that, during 2000–2004, of 17,630 TB isolates, 20% were MDR and 1.6% were XDR, the addition of pyrazinamide

\*Detailed data on persons with TB resistant to second-line drugs include rifampin, isoniazid, ethambutol, pyrazinamide, fluoroquinolone, kanamycin, capreomycin, and para-aminosalicylic acid.

### TABLE

200	Trends in Tuberculosis — United States, 2000
500	Emergence of Extensive Drug-Resistant Tuberculosis — United States, 2000 and 2004
511	Update: Influenza Activity — United States, March 9–11, 2006
515	Measles in Sweden
519	QuickStats

Tuberculose Ultra-R = tuberculose multi-R qui résiste aussi à

i) une *fluoroquinolone*

ii) et à au moins un des trois médicaments injectables de deuxième intention

(*capréomycine, kanamycine, amikacine*)

(nouvelle définition adoptée en octobre 2006)

Fréquence de la tuberculose Ultra-R:

Etats-Unis : 4% des cas de tuberculose multi-R

Lettonie: 19% des cas de tuberculose multi-R

Corée du sud: 15% des cas de tuberculose multi-R

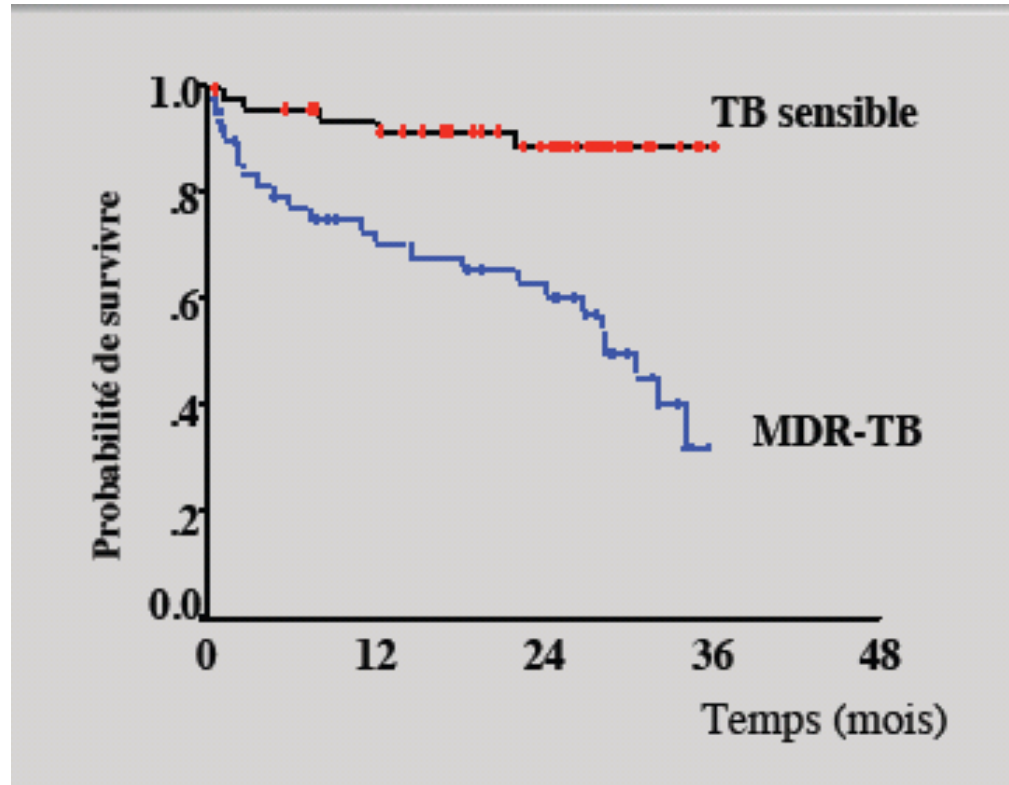
# Conséquences de la résistance du BK

- **Augmentation nette du risque d'échec du tt court conventionnel**
  - Multirésistance RR 15
  - Résistance isolée RFP RR 5
  - Résistance isolée INH RR 2
  - Résistance ETB pas d'effet
- **Augmentation de la mortalité**
  - Multirésistance RR 4
  - Tuberculose ultra-résistante : mortalité 70 à 90%

# Des tuberculoses difficiles à traiter

Etude rétrospective de 54 tuberculose

Taux de succès 41%



Flament-Saillour AJRCCM 1999



# Quand suspecter un BK résistant?

- **A la mise en route du tt**
  - Origine géographique
  - ATCD de 1 ou plusieurs tt anti-BK
  - ATBamme du contamineur connu
  - VIH
- **Si évolution sous traitement pas favorable ou récidive**
  - Observance?
  - Absorption?
  - Diffusion?
  - Facteurs favorisant l'inobservance?

# Traitement : Que reste-t-il à notre disposition?

Médicaments	Dose	Toxicité	
Amikacine Kanamycine * Capréomycine	15 mg/kg/jr IM ou IV	Rein Cochléo-vestibulaire	→ bactéricide
Ofloxacine (Et autres : Levo, Moxi)	400 mg x 2 per os	Hypersensibilité Tendinopathie	→ bactéricide
Éthionamide *	15 à 20 mg/kg/j Per os	Nausées ,Vom. Douleurs abdominales	→ Faiblement bactéricide
PAS *	150 mg/kg/j per os En ATU	Troubles digestifs hypersensibilité	→ bactériostatique
Cyclosérine *	15 à 20 mg/kg/j Per os En ATU	Troubles Ψ Convulsions Neuropathie	→ bactériostatique
Rifabutine (Ansaticpine)	7,5 à 10 mg/kg/jr	Hépatotoxicité Uvéite	→ bactéricide
Linézolide (Zyvoxid)	600 mg x 2/j Per os	Neuropathie, cytopénie, nausées, NORB	→ Faiblement bactéricide

# Grands principes de traitement des tuberculose multi-résistantes

- **Antibiogramme étendu** : CNR, PCR (gène *rpoB* pour RFP, *KatG* et *inh A* pour INH et éthionamide, *pnc A* pour pyrazinamide, *gyr A* ou *B* pour FQ, *rrs* pour aminosides...)
- **Ne pas aggraver la résistance...!!**
- **Au moins 3 médicaments supposés actifs – associer 4 à 6 ATB**
- **Tt prolongé > 18 mois** car pas RFP ni INH , **au moins 1 an après BK-**
- **Au moins 3 à 4 ATB avec**
  - 1FQ / 1 aminoside
  - 2 ATB parmi : aminosides, cyclosérine, éthionamide, PAS, thiacétazone, linézolide
- **Ne jamais rajouter un seul ATB sensible à un régime en échec**
- **Ne pas garder d'ATB en réserve**
- **tt complet non modifié tant que BK + en culture**
- **Surveillance ++ observance**
- **Discuter chirurgie d'exérèse**

# Problèmes pour le patient russe

- Souche XDR, « sous estimée »
- délai+++ avant résultats
- Probablement des erreurs thérapeutiques
  - Tt empirique non optimal
  - Adjonction d'1 seul ATB sensible à un schéma en échec
- problème social +++
  - Suites compliquées
  - sortie avec 2 tt efficaces seulement : arrêt capréomycine IV
  
- Risque récurrence avec tuberculose encore plus XDR

# Traitement

BK négatifs 10/05

## ATBamme 1 :

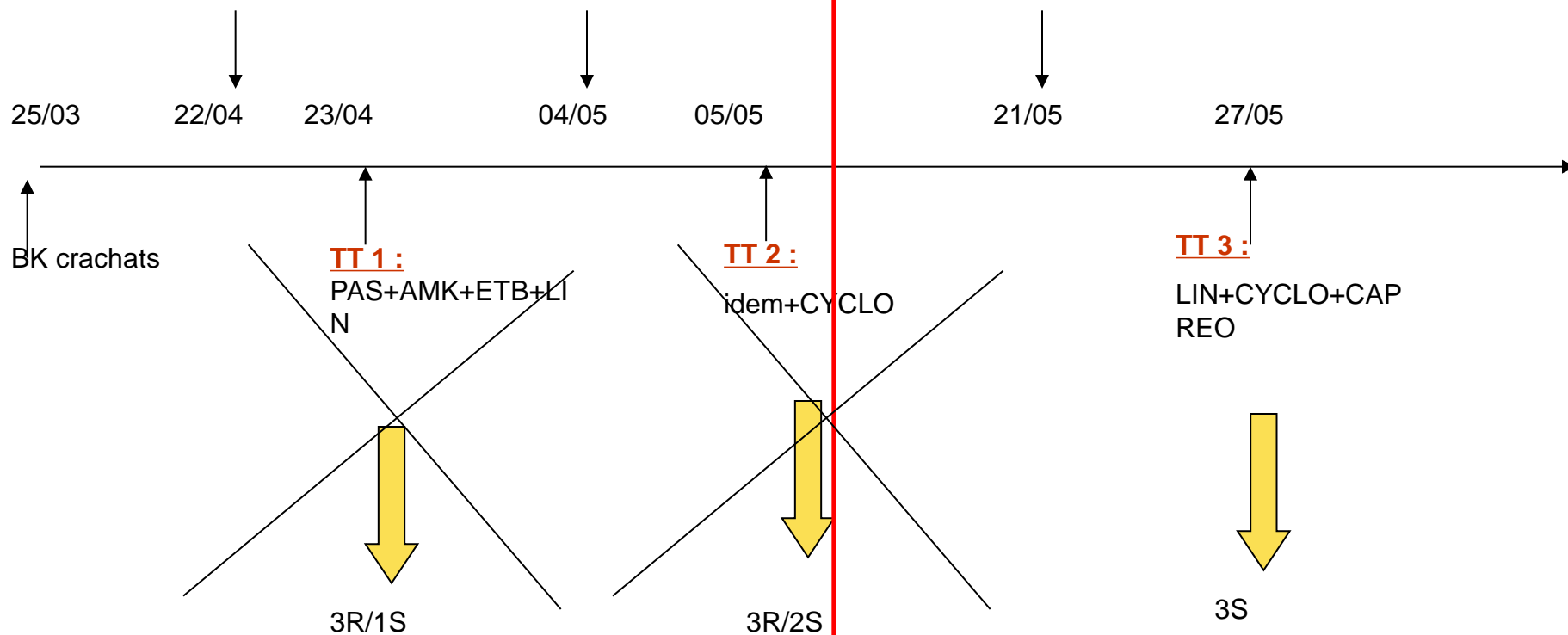
R INH+RIF+FQ+ETIO

## ATBamme 2 :

R +PYR+Aminosides

## ATBamme 3 :

R +PAS+ethio



# conclusion

- Tuberculose multi-résistante = problème de santé publique mondiale
- Mais pb de prise en charge **individuelle** en France
- Y penser tôt
- Mesurer les risques
- Ne pas aggraver les résistances
- Prendre avis au CNR
  - 01 42 16 20 83