

9^e

Journée
des Référents en Antibiothérapie

mercredi 11 juin 2014

Palais des congrès

BORDEAUX



ANALYSE INTERPRÉTATIVE DE L'ANTIBIOGRAMME

Emmanuelle Varon - Agnès Riché

Déclaration d'intérêts de 2012 à 2014

Emmanuelle Varon

- **Intérêts financiers : Pfizer-Vaccins, GSK-Vaccins**
- **Liens durables ou permanents : Néant**
- **Interventions ponctuelles : Pfizer-Vaccins, GSK-Vaccins**
- **Intérêts indirects : Pfizer-Vaccins**

Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

Intervenant : Varon Emmanuelle

Titre : Analyse interprétative de l'Antibiogramme

 L'orateur ne souhaite pas répondre ☐

 Consultant ou membre d'un conseil scientifique

☐ OUI ☒ NON

 Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents

☐ OUI ☒ NON

 Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations

☐ OUI ☒ NON

 Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique

☐ OUI ☒ NON

Déclaration d'intérêts de 2012 à 2014

Agnès Riché

- **Intérêts financiers : MSD- Gilead**
- **Liens durables ou permanents : Néant**
- **Interventions ponctuelles : Néant**
- **Intérêts indirects : Néant**

Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

Intervenant : Riché Agnès

Titre : Analyse Interprétative de l'antibiogramme

 L'orateur ne souhaite pas répondre ☐

 Consultant ou membre d'un conseil scientifique

☐ OUI ☒ NON

 Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents

☐ OUI ☒ NON

 Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations

☒ OUI ☐ NON

 Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique

☒ OUI ☐ NON

- Public concerné : référents en antibiothérapie
- Pré-requis : connaître le mode d'action et le spectre des antibiotiques
- Objectifs pédagogiques :
 - Bonnes pratiques en antibiothérapie
 - Interpréter un antibiogramme
 - Comprendre les mécanismes de résistance et leur impact sur le spectre d'activité des antibiotiques
 - Adapter les antibiotiques au site infecté

Odette...84 ans

- ATCD

- Pyelonéphrite à 22 ans et 47 ans
- Tumeur vilieuse anale en 2010
- Phlébites récidivantes
- Fibromyalgie
- Névralgie N Pudendal
- Oedème de Quincke / Pénicilline
- IU répétées en 2013 : Cotrimoxazole 1 cp X 2/
semaine

Odette...

- Pollakiurie fébrile
- TA = 87/53, T° = 38,5°C, Fc = 99
- CRP à 92, PNN à 10340, Cl à 80, lactates N
- Pds = 55kgs
- ECBU
 - *Enterobacter aerogenes* 2 mois avant
 - *E coli* 1 semaine avant
- SRIS Sévère, TA = 72/41, oligurie à 300 cc/nuit
- 2 hémocs +
- ECBU +

Quelle antibiothérapie probabiliste ?

Vrai ou faux ?

<i>Escherichia coli</i>	
Amoxicilline	R
Amoxicilline + Ac. clav	S
Ticarcilline	R
Ticarcilline + Ac. clav	S
Pipéracilline	S
Pipéracilline + Tazobactam	S
Céfalotine	I
Céfoxitine	S
Céfixime	S
Céfotaxime	S
Ceftazidime	S
Céfépime	S
Ertapénème	S
Imipénème	S

Réponse : faux!!

En présence de **pénicillinase**, amoxicilline, ticarcilline et pipéracilline sont hydrolysées

<i>Escherichia coli</i>	
Amoxicilline	R
Amoxicilline + Ac. clav	S
Ticarcilline	R
Ticarcilline + Ac. clav	S
Pipéracilline	S → I
Pipéracilline + Tazobactam	S
Céfalotine	I
Céfoxitine	S
Céfixime	S
Céfotaxime	S
Ceftazidime	S
Céfépime	S
Ertapénème	S
Imipénème	S

1 - Urine et Hémoc d'Odette : *E. coli* même ATB

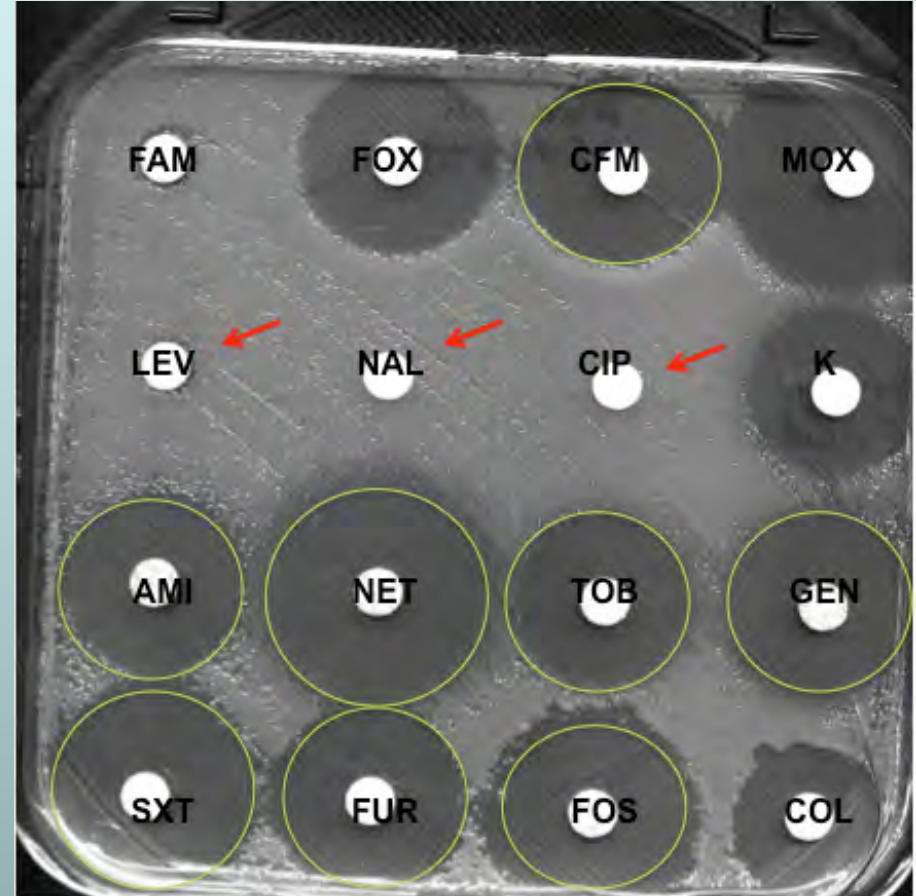
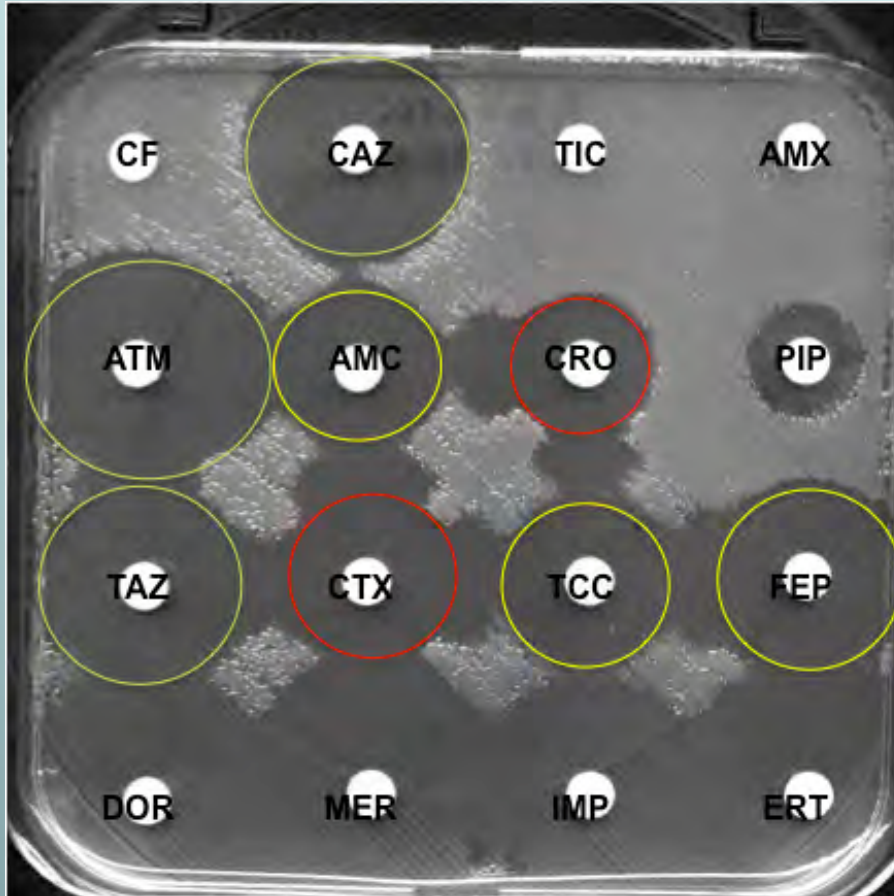
Escherichia coli		CMI (mg/L)			CMI (mg/L)
Amoxicilline	R		Gentamicine	R	
Amoxcilline + Ac. clav	S		Tobramycine	R	
Pipéracilline	R		Nétilmicine	S	
Pipéracilline + Tazobactam	S		Amikacine	S	
Céfalotine	R		Ac. nalidixique	R	
Céfoxitine	S		Lévofoxacine	R	
Céfixime	R		Ciprofloxacine	R	
Céfotaxime	I		Fosfomycine	S	
Ceftazidime	I		Nitrofuranes	S	
Céfépime	R		Cotrimoxazole	R	
Aztréonam	I		Doxycycline	R	
Ertapénème	S				
Imipénème	S				

L'utilisation éventuelle de la colistine nécessite la mesure de la CMI. Veuillez prévenir le laboratoire.

***** ATTENTION : Bactérie Multi Résistante aux antibiotiques.*

*MESURES D'ISOLEMENT CONTACT NECESSAIRES. *****

2 - Urine et Hémoc d'Odette : *E. coli* même ATB

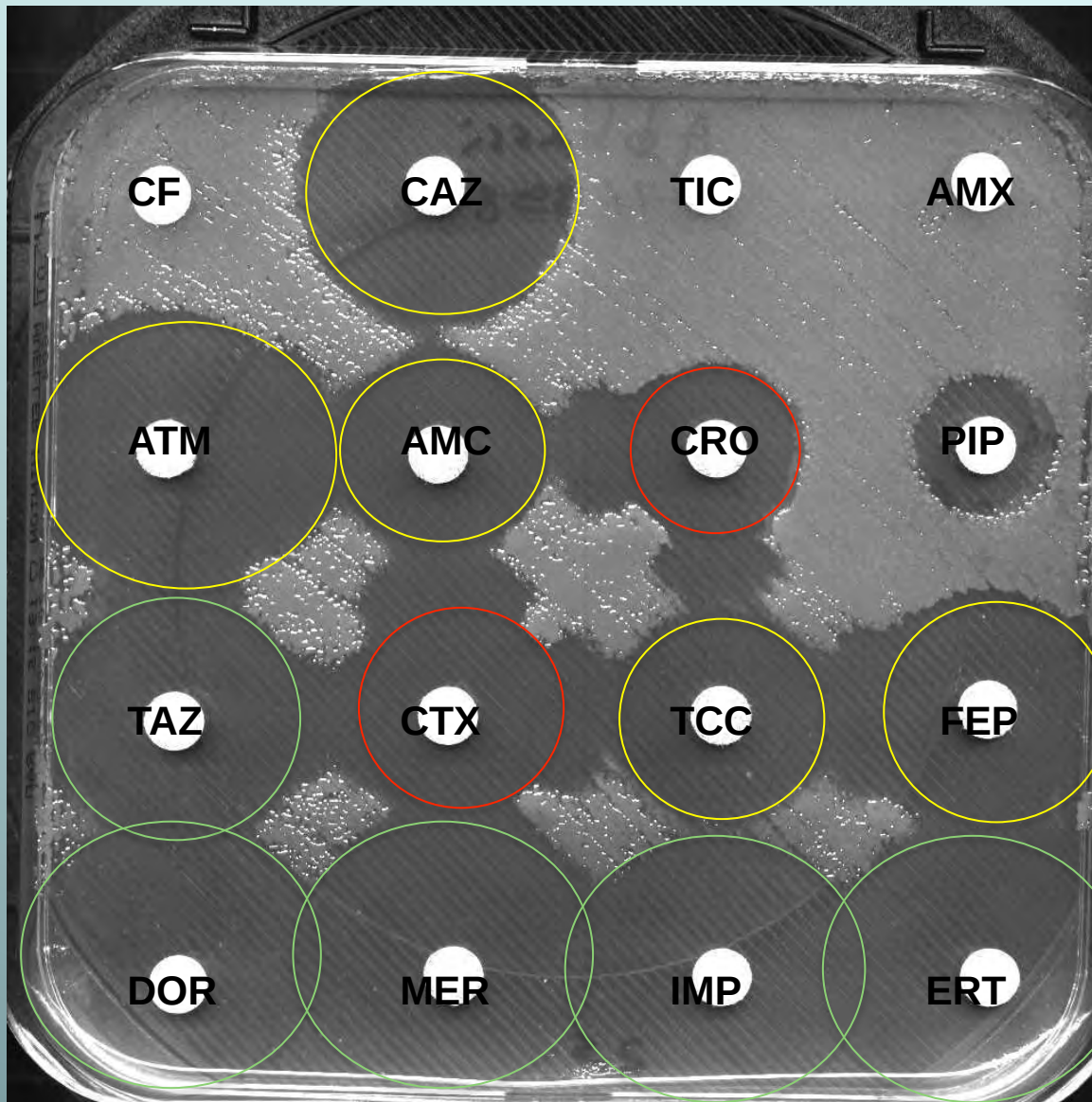


2 - Urine et Hémoc : *E. coli* même ATB

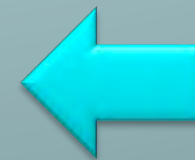
Escherichia coli		CMI (mg/L)			CMI (mg/L)
Amoxicilline	R		Gentamicine	S	
Amoxcilline + Ac. clav	I		Tobramycine	S	
Pipéracilline	R		Netilmicine	S	
Pipéracilline + Tazobactam	S		Amikacine	S	
Céfalotine	R		Ac. nalidixique	R	
Céfoxitine	S		Lévofoxacine	R	
Céfixime	S		Ciprofloxacine	R	
Céfotaxime	R		Fosfomycine	S	
Ceftazidime	S		Nitrofuranes	S	
Céfépime	I		Cotrimoxazole	S	
Aztréonam	S		Doxycycline	R	
Ertapénème	S				
Imipénème	S				

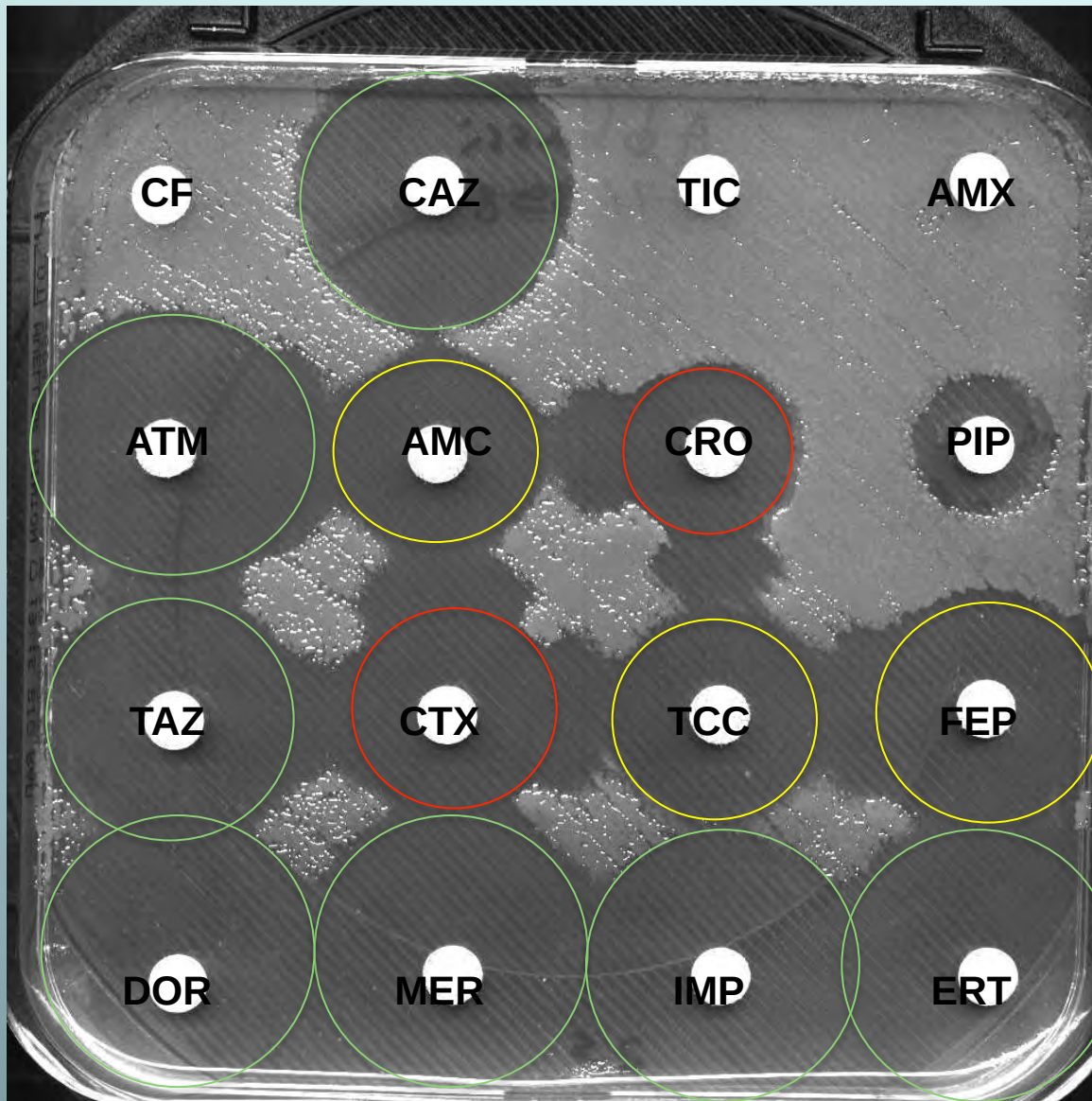
L'utilisation éventuelle de la colistine nécessite la mesure de la CMI. Veuillez prévenir le laboratoire.

***** ATTENTION : Bactérie Multi Résistante aux antibiotiques.
MESURES D'ISOLEMENT CONTACT NECESSAIRES. *****



Avant 2011 :
« Principe de
précaution » les
C3G et
l'aztréonam
étaient
interprétés I si S





Depuis 2011

il n'y a plus
d'interprétation
pour les C3G et
l'aztréonam

CA-SFM - Eucast 2014

- Les concentrations critiques des C3G ont été définies en sorte que la très grande majorité entérobactéries productrices de BLSE ou de céphalosporinases hyperproduites seront catégorisées «intermédiaires» ou «résistantes» à ces molécules ce qui dispense de tout recours à l'interprétation des résultats pour des raisons thérapeutiques.
- « Certains isolats bactériens qui produisent des β -lactamases sont catégorisés «sensibles» aux C3G et C4G et doivent être rapportés comme tels ; la présence d'une BLSE n'interfère pas sur la catégorisation de l'isolat clinique. »

→ Détermination de CMI des C3G ??



CA-SFM - Eucast 2014

- Alerter (sans modifier le résultat de l'antibiogramme) sur **l'efficacité thérapeutique incertaine des associations amoxicilline-clavulanate, ticarcilline-clavulanate et pipéracilline-tazobactam** dans le traitement des **infections autres que les infections du tractus urinaire** si au moins une des céphalosporines de 3ème (céfotaxime, ceftriaxone, ceftazidime) ou de 4ème génération (céfépime) n'est pas catégorisée sensible (EUCAST expert rules v. 2.0, règle 9.1 de grade B).
- Les entérobactéries productrices de BLSE sont souvent catégorisées «sensibles» à ces associations. **A l'exception des infections du tractus urinaire et des urosepsis**, l'utilisation de ces associations dans les infections causées par les isolats cliniques producteurs de BLSE reste controversée et doit faire l'objet de précaution. Aucune donnée n'a été rapportée dans ce domaine pour l'association ticarcilline-clavulanate.



CMI des C3G ?

En cas de BLSE, l'utilisation d'une C3G rendue sensible requiert un avis spécialisé

Entérobactéries	S ≤	R >
Céfotaxime	1	2
Ceftriaxone	1	2
Ceftazidime	1	4
Céfépime	1	4
Aztréonam	1	4
Pipéra+Tazo	8	16

- *E. coli*
 - Ceftazidime = 0,5 mg/L → S
 - Aztreonam = 2 mg/L → I
 - Pipéra-tazobactam = 1 mg/L → S

Distribution des CMI de céfépime

E. coli BLSE céfépime S (diam ≥ 24 mm)

Période fixe allant du 01/01/2012 au 22/03/2013

Espèce **Escherichia coli**

Groupe de services **HEGP CLIN**

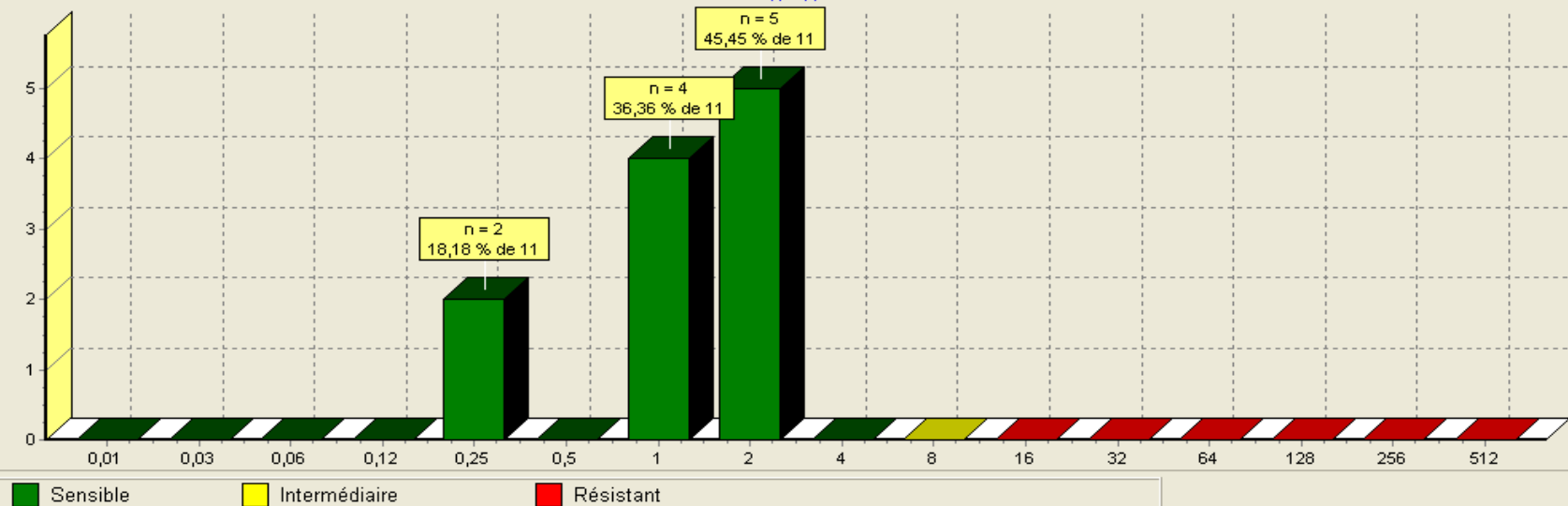
Groupe de Prélèvements **DIAG**

Toutes les origines cumulées

Toutes les localisations cumulées

Tous les médecins cumulés

CEFEPIME CMI
N = 11



Distribution des CMI de ceftazidime

E. coli BLSE ceftazidime S (diam ≥ 26 mm)

Période fixe allant du 01/01/2012 au 22/03/2013

Espèce **Escherichia coli**

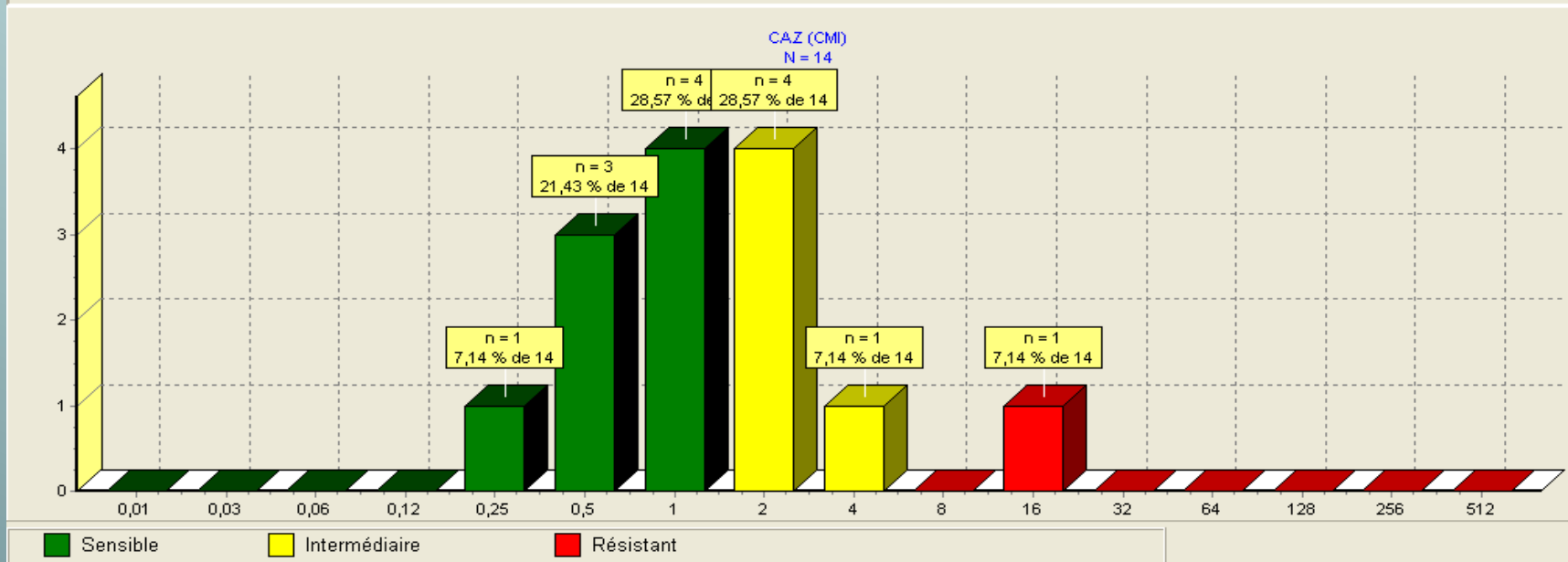
Groupe de services **HEGP CLIN**

Groupe de Prélèvements **DIAG**

Toutes les origines cumulées

Toutes les localisations cumulées

Tous les médecins cumulés



In Vitro Interaction between Cefixime and Amoxicillin-Clavulanate against Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-Producing *Escherichia coli* Causing Urinary Tract Infection

Bingen et al. J Clin Microbiol 2012

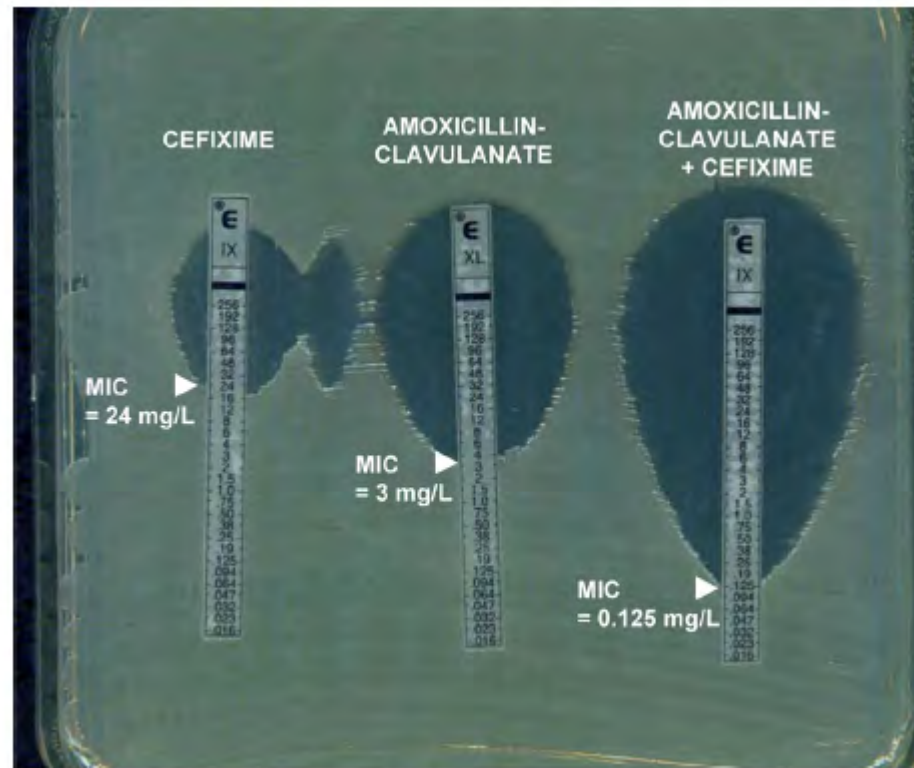


FIG 1 Example of synergy between cefixime and AC by Etest.

→ A l'étude pour le relai oral dans le traitement de la PNA

Mahdi et al., PIDJ 2013

Odette...

- Cefta + Amik puis Imipénème 500 mg X 4 / 14 j
- J15 Dysurie + brûlures urinaires
- J25 Fièvre à 40°C + frissons
 - TA = 93/46, T = 39,3°C, Fc = 84, Pds = 53kgs
 - CRP à 95, PNN à 8180, Cl à 90, lactates N
 - 1 hémoc +
 - ECBU

Quelle antibiothérapie probabiliste ?

Odette... Urine : *E. coli*

<i>Escherichia coli</i>		CMI (mg/L)			CMI (mg/L)
Amoxicilline	R		Gentamicine	R	
Amoxcilline + Ac. clav	I		Tobramycine	R	
Pipéracilline	R		Netilmicine	I	
Pipéracilline + Tazobactam	S		Amikacine	R	
Céfalotine	R		Ac. nalidixique	R	
Céfoxitine	S		Lévofoxacine	R	
Céfixime	R		Ciprofloxacine	R	
Céfotaxime	R		Fosfomycine	S	
Ceftazidime	I		Nitrofuranes	S	
Céfépime	R		Cotrimoxazole	R	
Aztréonam	I		Doxycycline	R	
Ertapénème	S		Colimycine	S	0,047
Imipénème	S				

**** *ATTENTION : Bactérie Multi Résistante aux antibiotiques. Béta-lactamase à spectre étendu. MESURES D'ISOLEMENT CONTACT NECESSAIRES.* ****

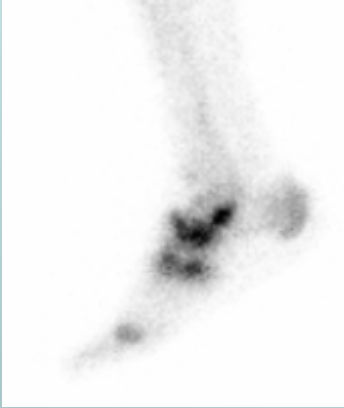
Odette...

- Imipénème 500 mg X 4 + Amikacine /24h
puis Pipéra-tazocilline + Fosfo / 1 semaine
- Picc line : Pipéra-tazocilline IVSE
- Durée totale = 21 j

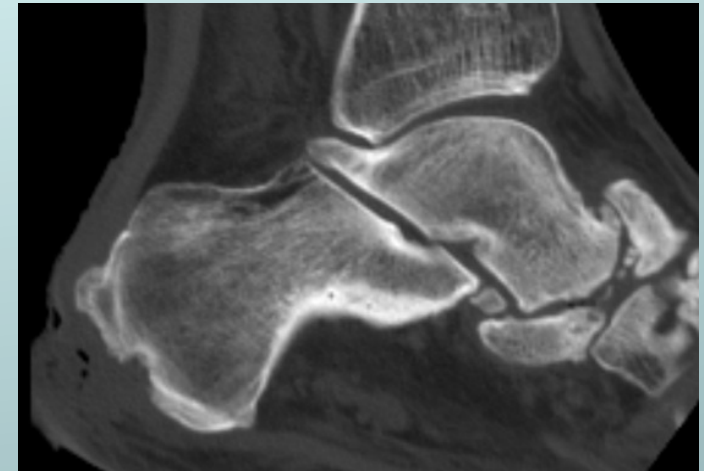
Philippe...47 ans

- ATCD :

- Trauma crânien en 2011 + HSD aigu
- Epilepsie
- Insuffisance respiratoire restrictive
- Escarre talon gauche
- Précarité



Philippe...47 ans



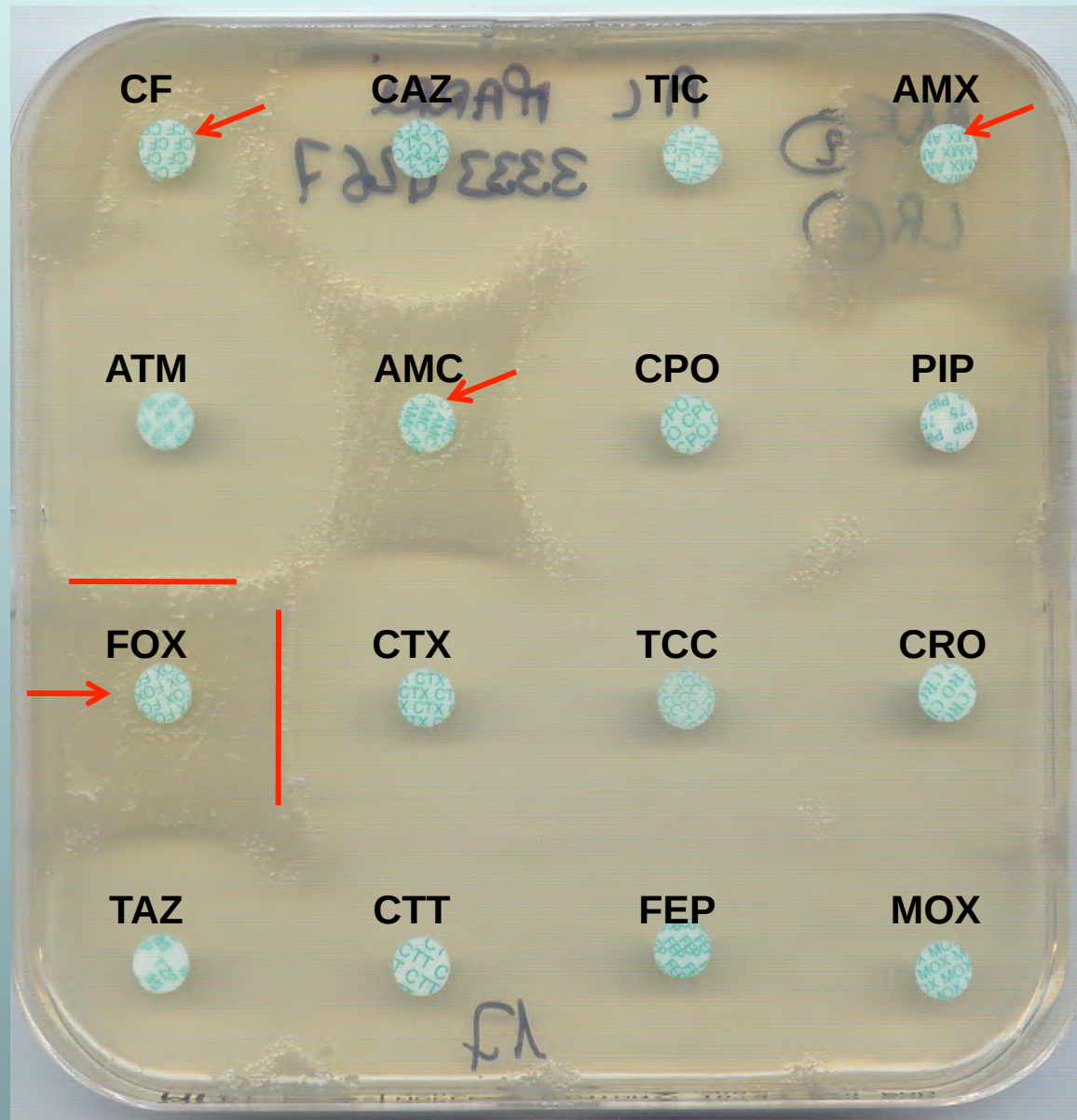
- Escarre – **pas de décharge**
- Ostéite grosse tubérosité calcaneum gauche
- 11700 GB, CRP 18

Que proposez-vous?

5 prélèvements tissulaires : osseux/articulaire

<i>Quelle espèce ?</i>			
Amoxicilline	R	Gentamicine	S
Amoxcilline + Ac. clav	R	Tobramycine	S
Ticarcilline	S	Netilmicine	S
Ticarcilline + Ac. clav	S	Amikacine	S
Pipéracilline	S	Ac. nalidixique	S
Pipéracilline + Tazobactam	S	Lévofoxacine	S
Céfalotine	R	Ciprofloxacine	S
Céfoxitine	R	Fosfomycine	S
Céfotaxime	S	Nitrofuranes	I
Ceftazidime	S	Cotrimoxazole	S
Céfépime	S		
Ertapénème	S		
Imipénème	S		

Quel est ce mécanisme de R aux bêta-lactamines?



Quelles sont les entérobactéries le plus souvent productrices de carbapénèmase?

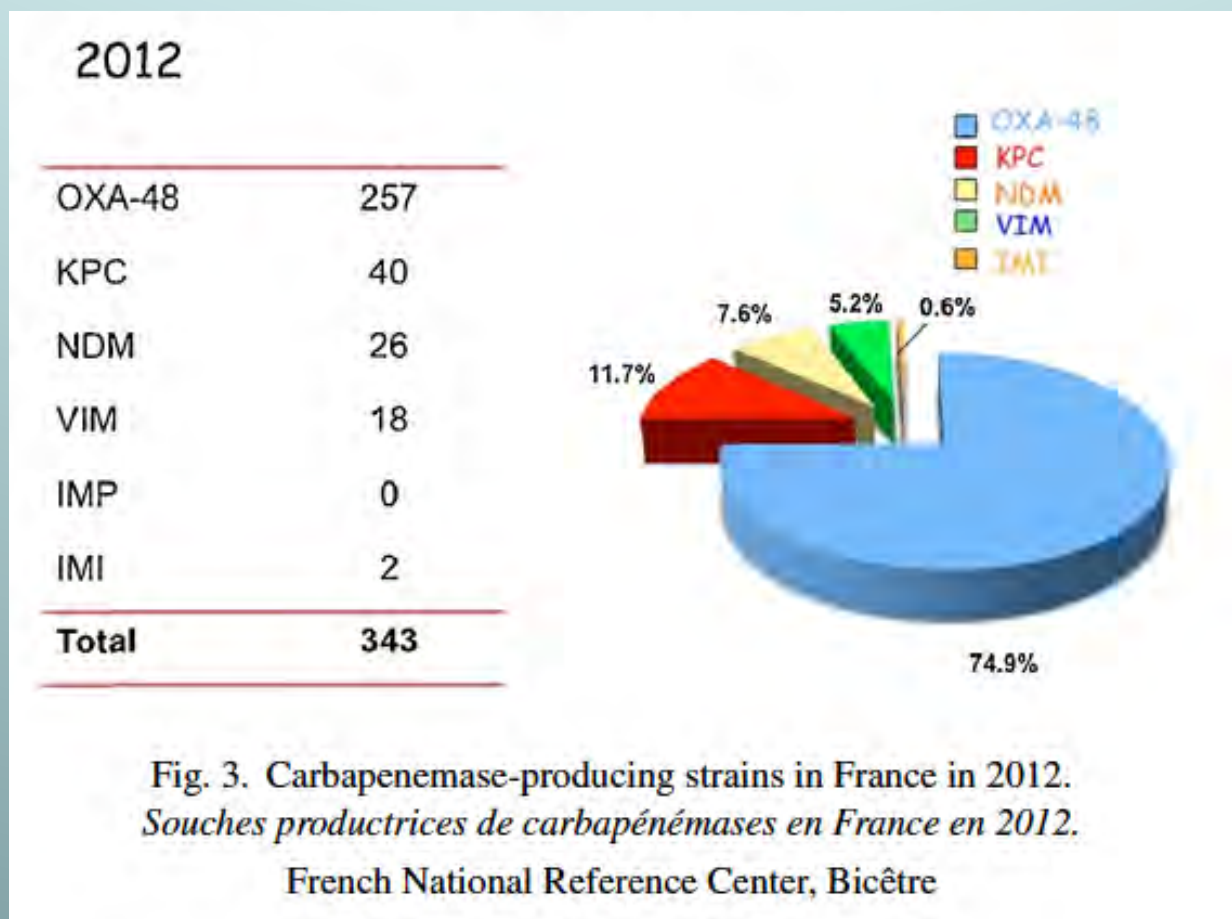
- *Escherichia coli*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Enterobacter cloacae*
- *Enterobacter aerogenes*
- *Morganella morganii*

- 
- *Klebsiella pneumoniae* : 25%
- 
- *E. coli* : 14%
 - *Enterobacter aerogenes* : < 2%

Quelle est la carbapénémase la plus fréquente en France?

- KPC1
- NDM1
- VIM
- OXA48

Entérobactéries productrices de carbapénémase, France, 2012



CA-SFM - Eucast 2014

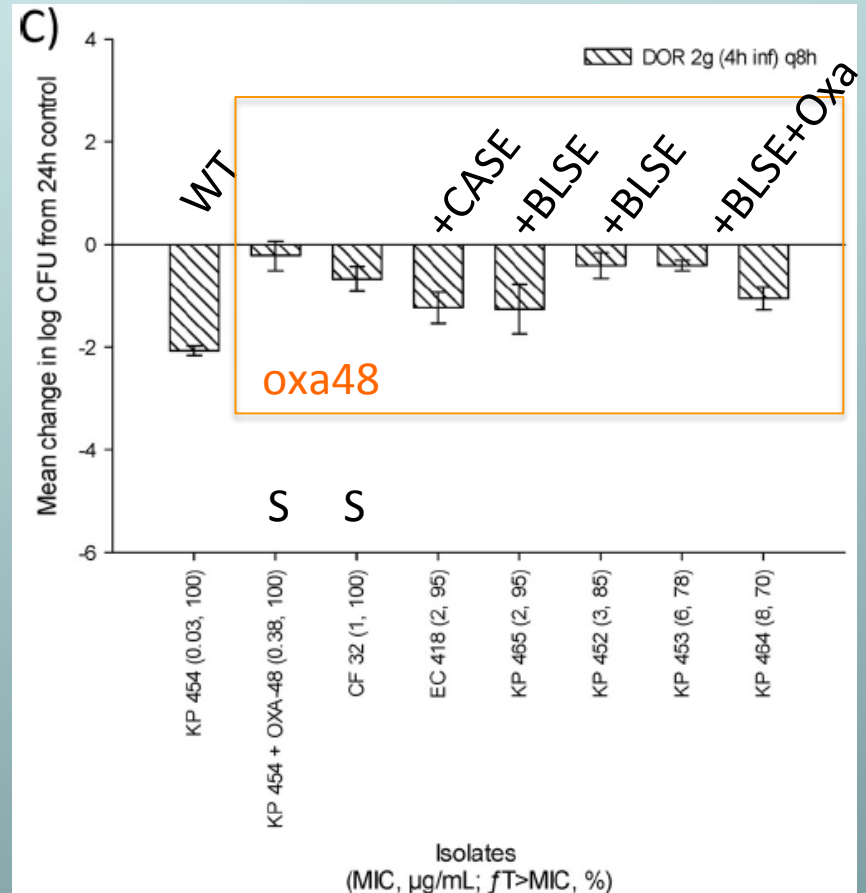
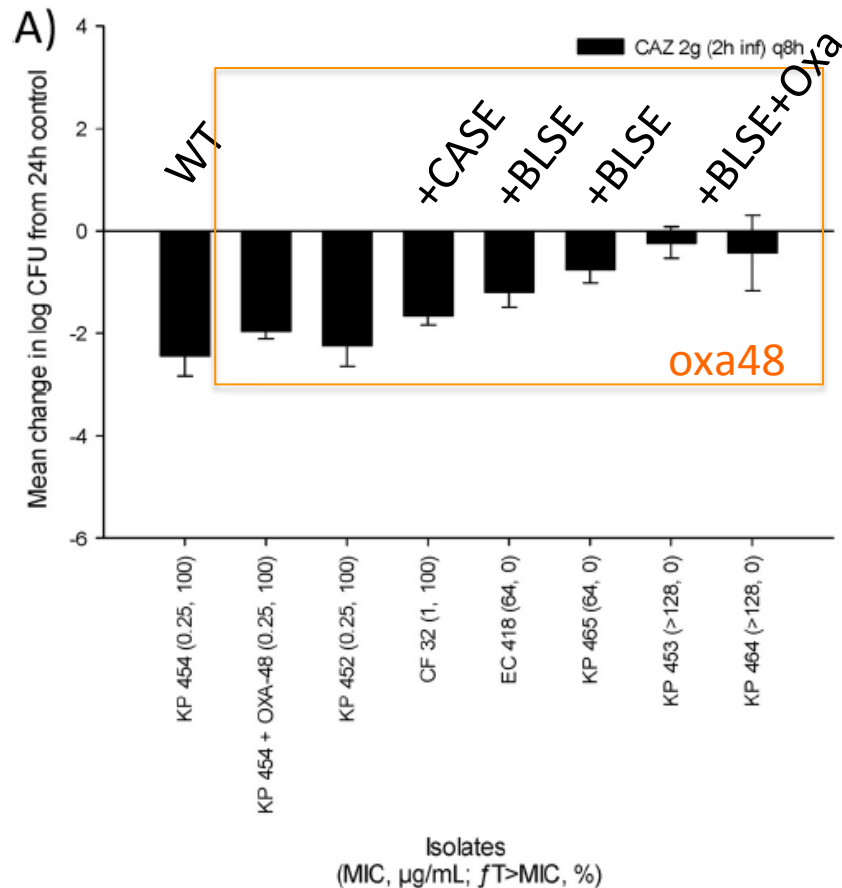
- « Les concentrations critiques des CBP ont été définies de sorte que la majorité des entérobactéries productrices des carbapénèmases sont catégorisés «I» ou «R» à ces molécules.
- Certains isolats bactériens qui produisent des carbapénèmases sont catégorisés «S» aux carbapénèmes et doivent être rapportés comme tels ; la présence d'une carbapénémase n'interfère pas sur la catégorisation de l'isolat clinique. »

Concentrations critiques des CBP

Entérobactéries	S ≤	R >
Ertapénème	0,5	1
Doripénème	1	2
Imipénème	2	8
Méropénème	2	8

Efficacy of Humanized Carbapenem and Ceftazidime Regimens against *Enterobacteriaceae* Producing OXA-48 Carbapenemase in a Murine Infection Model

Dora E. Wiskirchen,^a Patrice Nordmann,^{b,c} Jared L. Crandon,^d David P. Nicolau^{d,e}



Alexandre...19 ANS

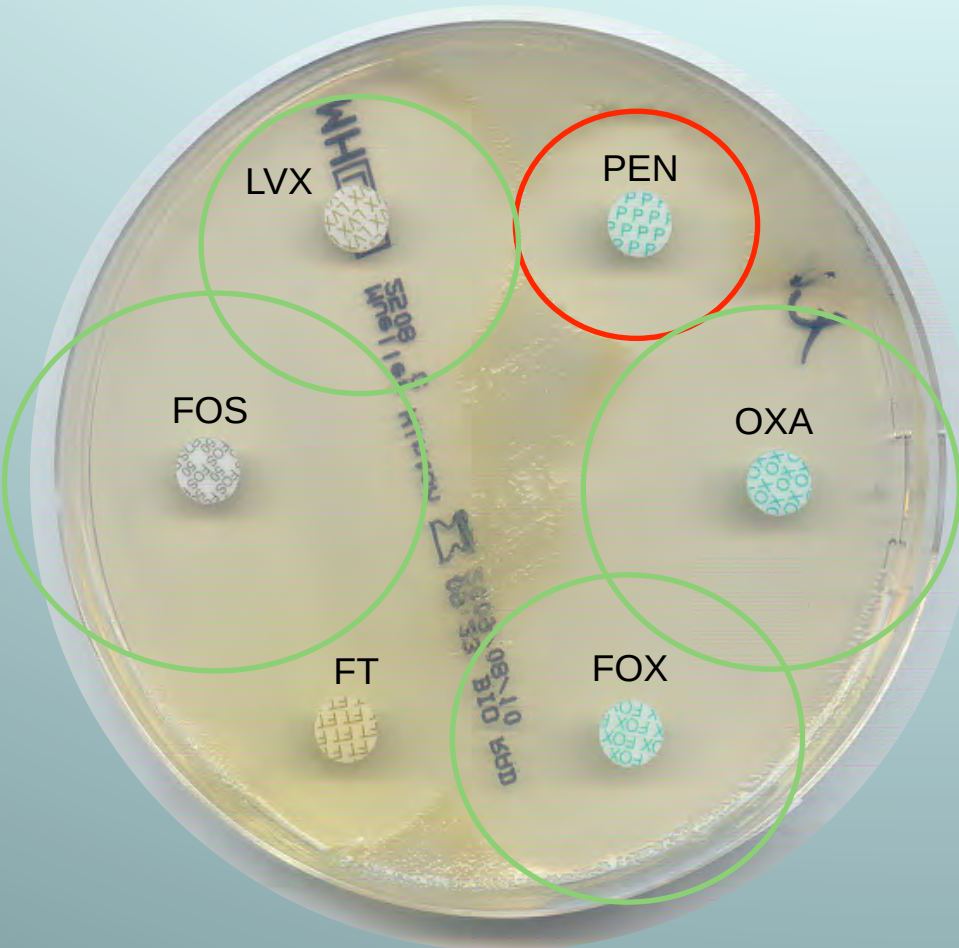
- Nov 2013 : AVP Fracture multi-fragmentaire tibia
→ Plaque + vis
- A 12 sem : Abscès F Ant Tibia => curetage
5 biopsies SAMS => Ofloxacin + Rifam / 3 sem
- A 18 sem : Douleur + écoulement tibia
→ Ablation plaque
→ 5 biopsies OS : *Staphylococcus aureus*

Que faites vous ?

Alexandre...

<i>Staph aureus</i>			
Pénicilline	R	Vancomycine	S
Oxacilline	S	Teicoplanine	S
Céfoxitine	S	Rifampicine	R
Kanamycine	S	Lévofoxacine	S
Tobramycine	S	Tétracycline	S
Gentamicine	S	Fosfomycine	S
Erythromycine	R	Ac. fusidique	S
Lincomycine	R	Nitrofuranes	S
Pristinamycine	S	Cotrimoxazole	S
		Linezolide	S

Staphylococcus aureus

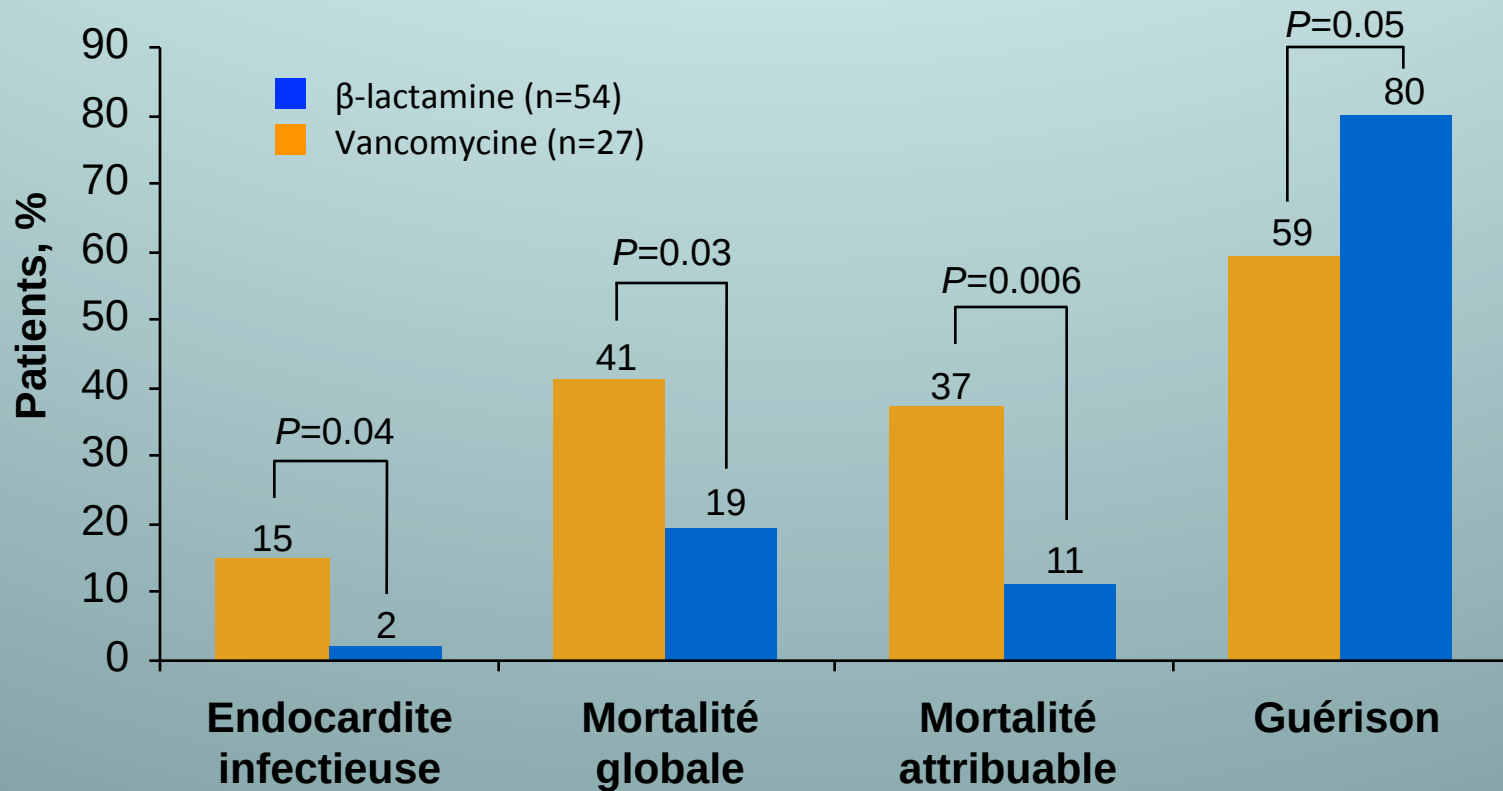


■ L'antibiogramme indique :

- Pénicilline R
- Amox-clav S
- Oxa S
- Vanco S

1. Quel est le mécanisme de résistance?
2. Cette souche est-elle sensible à la piperacilline?
3. Quelle molécule choisissez-vous?

Bactériémies à SASM (étude cas-témoin)



Phénotype et mécanisme de résistance chez *S. aureus*

Mécanisme	Péni Amox	Amox-clav Pip-tazo	Oxa Méti	Hôpital	Communauté
Sauvage	S	S	S	<5%	5-10%
Pénicillinase	R	S	S	>95%	90-95%

<http://www.onerba.org>

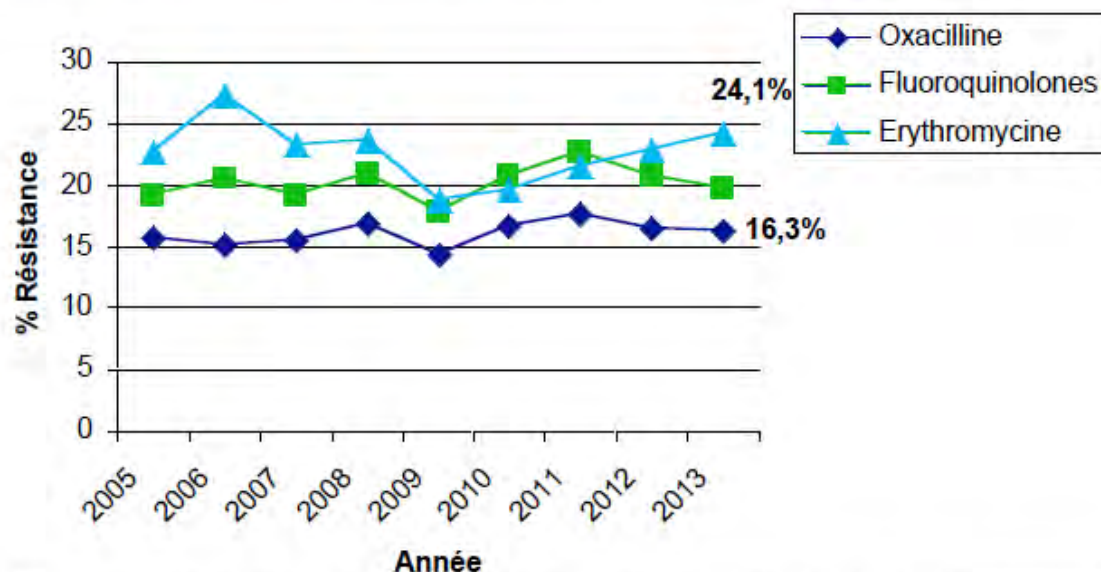
Quel est le % de SARM actuel à l'hôpital ?

Phénotype et mécanisme de résistance chez *S. aureus*

Mécanisme	Péni Amox	Amox-clav Pip-tazo	Oxa Méti	Hôpital	Communauté
Sauvage	S	S	S	<5%	5-10%
Pase	R	S	S	>95%	90-95%
Pase + Méti-R	R	R	R	14-50%	<1%

<http://www.onerba.org>

Quelle est la sensibilité aux antibiotiques de *Staphylococcus aureus* en ville en France ?



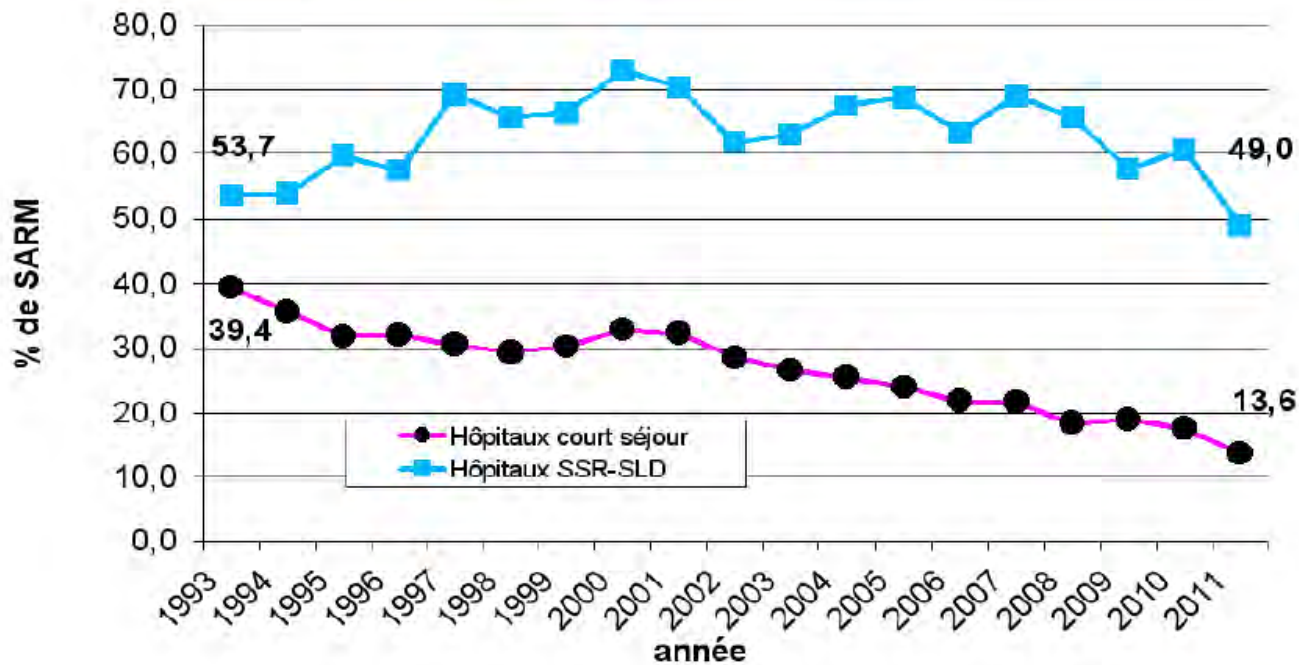
Année	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Nb Souches Réseau MEDQUAL	707	1228	1144	2974	4219	5156	4272	7357	3820

Au sein du réseau MedQual, 83.7% des *S. aureus* isolés en LABM de ville sont rendus « sensibles à la méticilline ».

Données du réseau AP-HP

SYSTÈME D'INFORMATION PATIENT

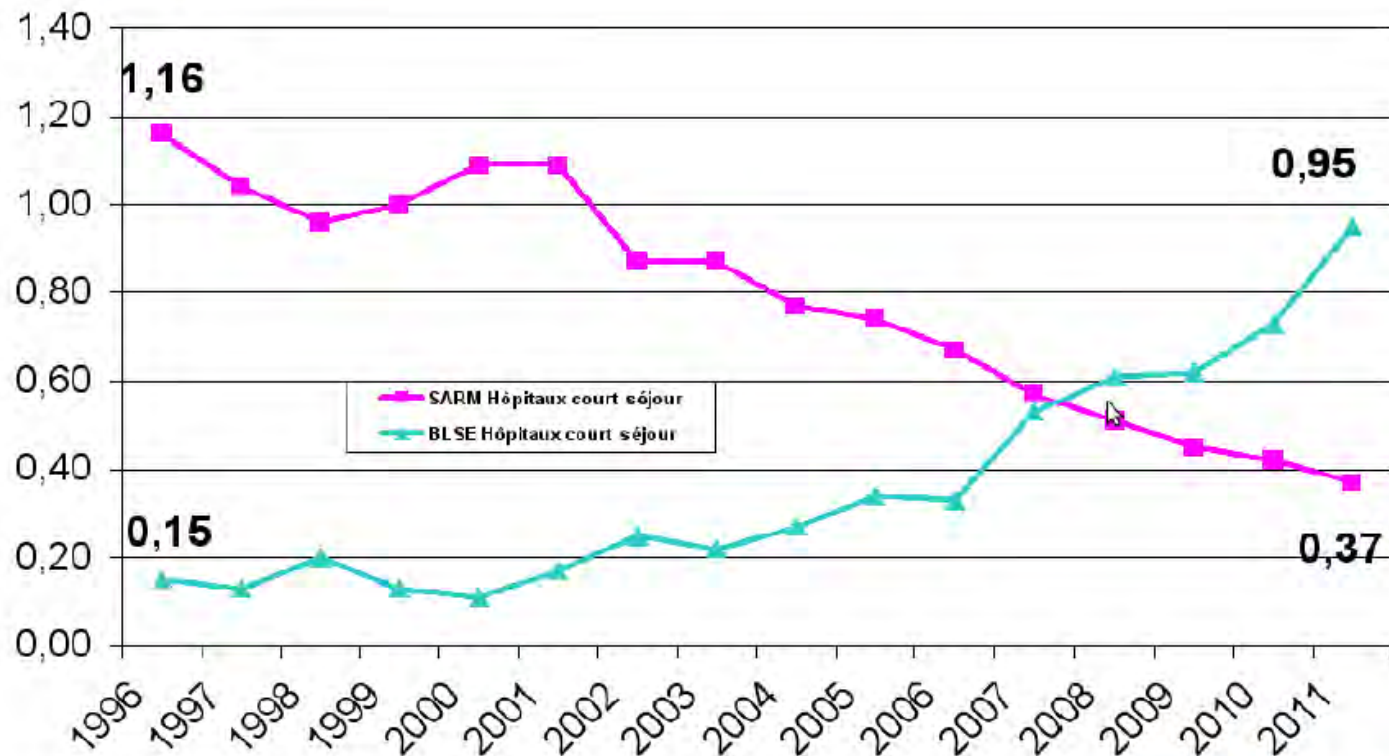
Évolution de 1993 à 2011 du pourcentage de SARM chez *S.aureus* dans les hôpitaux de court séjour et de SSR-SLD



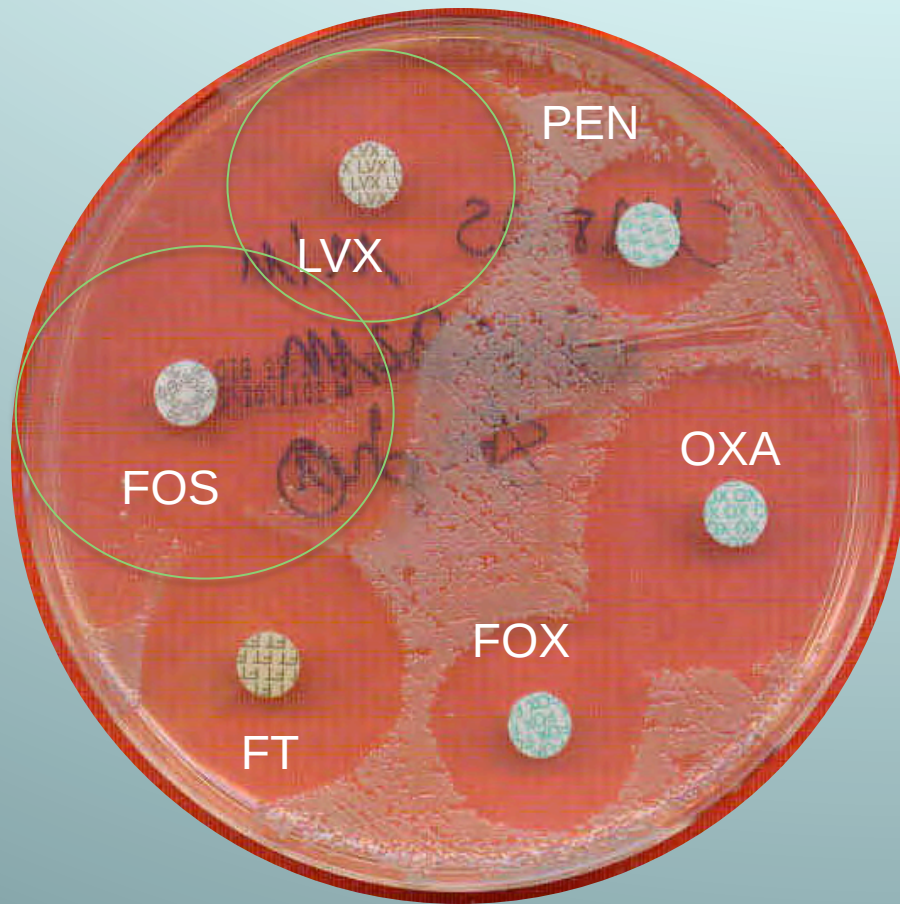
Données du réseau AP-HP

SYSTÈME D'INFORMATION PATIENT

Évolution de 1996 à 2011 de l'incidence pour 1000 JH des SARM et des EBLSE dans les hôpitaux de court séjour



Staphylococcus aureus



Péni R

Oxa R

- Cette souche est-elle sensible au doripénème?

- A-t-elle une particularité ?

Alain...64 ans

- ATCD :
 - 2001 : Dissection aortique + choc + SDRA + pneumopathie à *P. aeruginosa* + SARM
 - 2010 : Bentall + bioprothèse Aortique
 - 2011 : Aorte disséquée + faux chenal thrombosé
 - Juin 2013 : dernier contrôle TDM + chir

Alain...

- MDH : 3^e épisode de fièvre à 39,5 °C
- CRP = 91
- 2 hémocls + en 5 j : cocci gram + en amas
- ETO : végétation 1,4 cm sur bioprothèse
- TDM : Collections intra-spléniques
- Doppler : Thrombose tibiale post
- TEP +++

Quelle antibiothérapie probabiliste ?

Alain... Hémoc : *Staph epidermidis*

<i>S. epidermidis</i>			
Pénicilline	R	Vancomycine	S
Oxacilline	R	Teicoplanine	S
Céfoxitine	R	Rifampicine	S
Kanamycine	S	Lévofoxacine	S
Tobramycine	S	Tétracycline	S
Gentamicine	S	Fosfomycine	S
Erythromycine	S	Ac. fusidique	R
Lincomycine	S	Nitrofuranes	S
Pristinamycine	S	Cotrimoxazole	S
		Linezolide	S

Que demandez-vous au labo ?

**** *ATTENTION : Bactérie Multi Résistante aux antibiotiques. Béta-lactamase à spectre étendu. MESURES D'ISOLEMENT CONTACT NECESSAIRES.* ****

Alain...

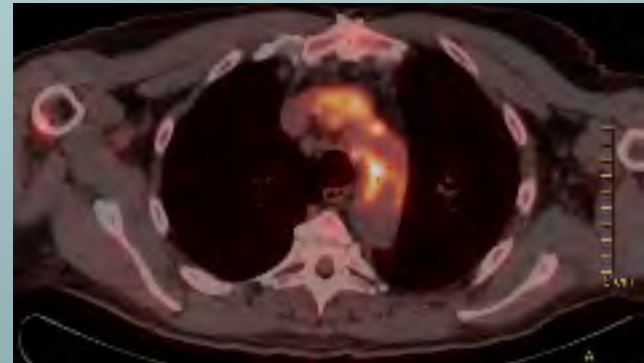
- Transfert en Chir CV à J 10 → TTT médical
- Picc-line
- Vanco bolus puis 30 mg/kg IVSE + Rifam 600 X 2 + Genta 5 mg/kg
- Vancocinémie entre 30 et 35 mg/l
- A 6 sem : Abscès splénique de 12 cm et CRP à 80



Que faites vous ?

Alain...

- Dapto 900 mg/j + Rifam 900 X 2 / 6 sem
- Splénectomie à 8 sem
- A 12 sem : CRP = 57 TEP



Que faites vous ?

Alain...

- Daptomycine 900 mg/j + Rifampicine 900 x 2 /j pendant 6 sem...
- *S. epidermidis*
 - CMI de daptomycine ??? ($S \leq 1$ mg/L, $R > 1$ mg/L)
 - CMI de vancomycine ??? ($S \leq 2$ mg/L, $R > 2$ mg/L)
- Les souches de *S. aureus* de sensibilité diminuée à la vancomycine sont moins sensibles à la daptomycine (fonction de l'épaisseur de la paroi)
- Mutants



MERCI