

Cas Clinique

Antibiotiques : espèces en voie de disparition

Pr Ag. Torjemane L. et Pr Ag Achour W.
CNGMO

25^{ème} Congrès de la STPI
16/04/2015 Hôtel le Royal, Hammamet

Introduction

- Émergence depuis 2011 d'entérobactéries et d'entérocoques/ Bactéries Multirésistantes (BMR)
⇒ prévalence? caractéristiques?
résultats des mesures d'hygiène?
- Colonisation + Risque Infectieux élevé ⇒ prévention?
- Infection + Risque d'Échec thérapeutique ⇒ recours à de nouveaux antibiotiques ? efficacité /sécurité?

Cas Clinique

- Monsieur B.J. né le 11/05/1987 (25 ans)
- ATCDs: Aucun
- 1^{ère} hospitalisation à la Rabta puis HAO
- Pathologie: Aplasie Médullaire Acquise très sévère (PNN=10/mm³) : 11/12/2012
- 3 épisodes fébriles non documentés → ATB?
- Donneur HLA identique disponible → Greffe de MO
- Admission au CNGMO le 18/01/2013

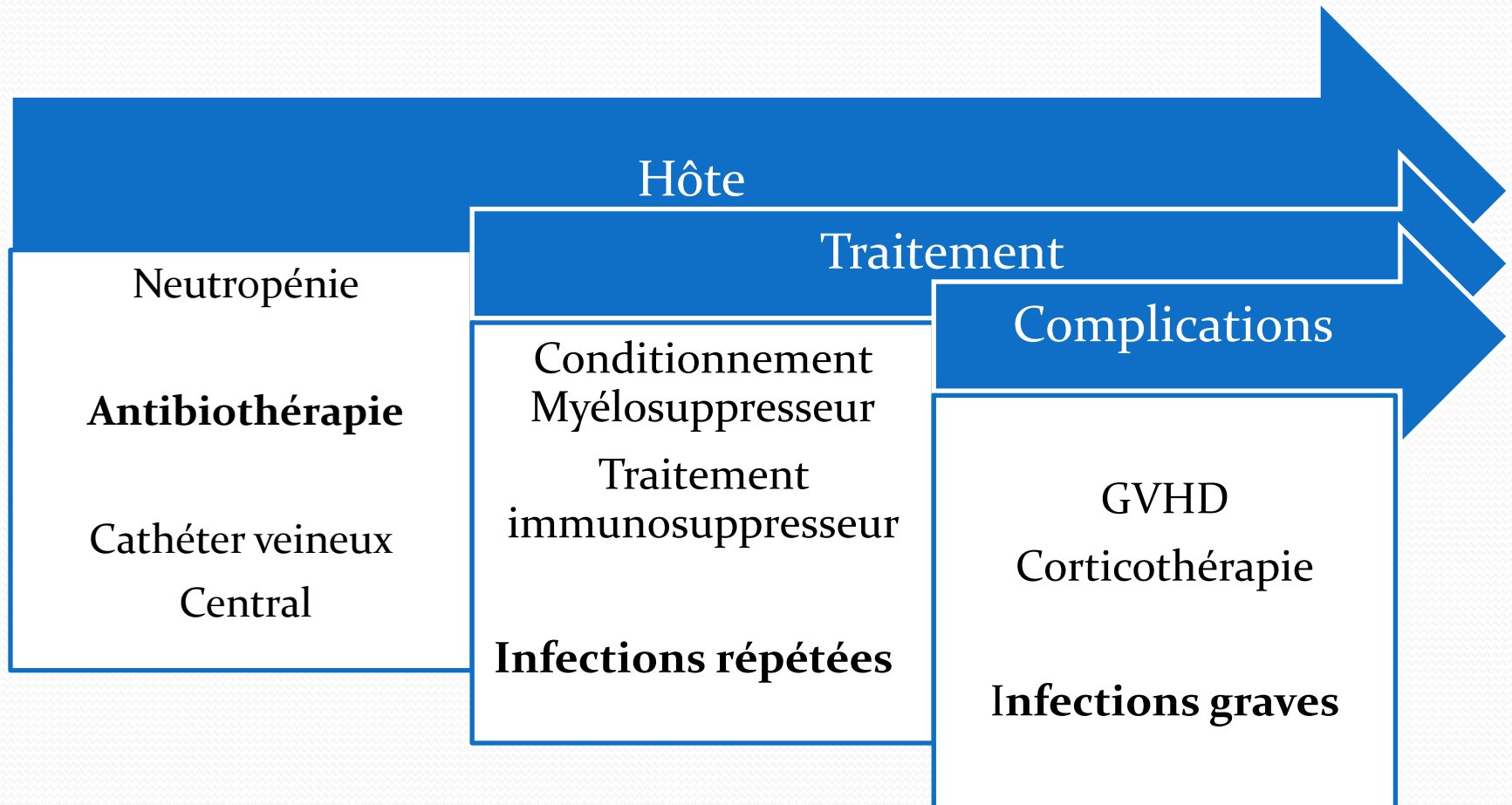
Bilan d'admission

- Clinique: T°: 37°2 - Pas de foyer infectieux
- TDM –TAP: pas de foyer infectieux
- NFS: PNN=10/mm³ CRP =43
- Prélèvements microbiologiques :
 - ER: **Klebsiella Pneumoniae BLSE**
Entérocoque Faecium: ERV
 - ECBU: négatif
- Antigénémie aspergillaire: négative
- Traitement en cours: Tazocilline+ Amiklin H24

Prophylaxie anti-infectieuse

- **Hospitalisation en chambre à flux laminaire**
- **Isolement septique (résultat de la coproculture quantitative ou écouvillonnage rectale)**
- **Alimentation stérile**
- **Décontamination digestive:
(Colimycine+Gentamycine et Fungisone)**
- **Prophylaxie antifongique : Fluconazole**
- **Prophylaxie des infections à herpes/VZV: Aciclovir**

Risque Infectieux élevé



Relevés de sensibilité des antibiotiques au CNGMO

	2011	2012	2013
Klebsielle P. Imip R Erta R	2%	3%	0% (CMI) 9%
Enterocoque faec. Vanco R	3%	10%	41%
Infection	+	0	0
Colonisation	0	++	+++
M. Hygiène	Standards	standards	standards
Prévalences (KP et ERV) ‰ journées d'Hospital.	Limiter la diffusion	1,02 0,87	1,77 4,19

Antibiogramme (KP)

Tazocilline : Résistant

Imipénème: Sensible (CMI

Gentamycine: Résistant

Colistine : Résistant

Amikacine: Sensible

Ciprofloxacin: Résistant

Fosfomycine: Sensible

ANTIBIOGRAMME

Antibiotique	Diamètre	Seuils diam.	Résultat interprété	Spécialité
AMOXICILLINE	6	16 - 21	Résistant	CLAMOKYL
AMOXICILLINE + AC CLAVULANIQUE	6	16 - 21	Résistant	AUGMENTIN
TICARCILLINE	6	22 - 24	Résistant	TICARPEN
TICARCILLINE + AC CLAVULANIQUE	6	22 - 24	Résistant	CLAVENTIN
PIPERACILLINE	6	16 - 20	Résistant	PIPERILLIN
PIPERACILLINE + TAZOBACTAM	11	17 - 21	Résistant	TAZOCILLIN
CEFALOTINE	6	12 - 18	Résistant	KEFLIN
CEFOXITINE	24	15 - 22	SENSIBLE	MEFOXIN
CEFAMANDOLE	6	15 - 22	Résistant	KEFANDOL
CEFOTETAN *	27	0 - 0	SENSIBLE	APACEF
CEFOTAXIME	6	23 - 26	Résistant	CLAFORAN
CEFTAZIDIME	9	21 - 26	Résistant	FORTUM
CEFEPIME	13	21 - 24	Résistant	AXEPIM
LATAMOXEF	21	17 - 23	Intermédiaire	MOXALACTAM
AZTREONAM	6	21 - 27	Résistant	AZACTAM
IMIPENEME			SENSIBLE	TIENAM
ERTAPENEME	15	26 - 28	Résistant	
GENTAMICINE	6	16 - 18	Résistant	GENTALLINE
KANAMYCINE	6	15 - 17	Résistant	
TOBRAMYCINE	10	16 - 18	Résistant	NEBCINE
NETILMICINE	19	19 - 21	Intermédiaire	NETROMICIN
AMIKACINE	22	15 - 17	SENSIBLE	AMIKLINCIN
TETRACYCLINE	26	17 - 19	SENSIBLE	
OFLOXACINE	9	22 - 25	Résistant	OFLOCET
NORFLOXACINE	6	22 - 25	Résistant	NOROXINE
CIPROFLOXACINE	6	22 - 25	Résistant	CIFLOX
ACIDE NALIDIXIQUE	6	15 - 20	Résistant	NEGRAM
COLISTINE	13	15 - 15	Résistant	COLIMYCINE
FOSFOMYCINE	19	14 - 14	SENSIBLE	FOSFOCINE
TRIMETHOPRIME + SULFAMIDES	6	13 - 16	Résistant	BACTRIM
CHLORAMPHENICOL	24	23 - 23	SENSIBLE	
ERTAPENEME (CMI)		0 - 0	CMI = mg/l	
IMIPENEME (CMI)		0 - 0	CMI = 0,5 mg/l	TIENAM

Supprimant le carbapénème

Béta-lactamines : Béta-lactamase à spectre étendu.
Aminosides: Phénotype GTNt (AAC(3)-II ou AAC(3)-IV).

Hodge test + = Bas niveau de résistance au carbapénème
Biologie moléculaire: Oxa 48

Antibiogramme (EF)

Ampicilline: Résistant

Linezolide: sensible

Vancomycine:

Résistant

Teicoplanine:

Résistant

Amoxicilline:

Résistant

Prélèvement : SELLES		Ecouvillonnage rectal		Date de demande :
Germe : <i>Enterococcus faecium</i>		ANTIBIOGRAMME		
Antibiotique	Diamètre	Seuils diam.	Résultat interprété	Spéc
AMPICILLINE			Résistant	
STREPTOMYCINE HC	11	12 - 14	Haut niveau de résistance	
GENTAMICINE HC	28	17 - 17	Bas niveau de résistance	
KANAMYCINE HC	6	10 - 14	Haut niveau de résistance	
ERYTHROMYCINE	19	17 - 22	Intermédiaire	
CLINDAMYCINE 2	6	15 - 15	Résistant	
PRISTINAMYCINE	31	19 - 22	SENSIBLE	
LINCOMYCINE	15	17 - 21	Résistant	
LINEZOLIDE	34	24 - 24	SENSIBLE	
TRIMETHOPRIME + SULFAMIDES	28	10 - 16	SENSIBLE	
VANCOMYCINE (CMI)		0 - 0	CMI = >256 mg/l	
TEICOPLANINE (CMI)		0 - 0	CMI = 32 mg/l	
CEFOTAXIME (CMI)		0 - 0	Résistant	
AMOXICILLINE (CMI)		0 - 0	CMI = >256 mg/l	

Synergie possible entre tobramycine, dibécacine, sisomicine
nétilmicine, gentamicine et les pénicillines ou les
céphalosporines en cas de sensibilité à ces antibiotiques.



Episodes d'EPC, France, 2004 – 2013, lien avec un pays étranger*, Bilan au 16 septembre 2013 (N= 345 épisodes)

Contexte	Nombre d'épisodes	%
Rapatriement sanitaire (transfert)	165	48
Hospitalisation pendant le séjour	102	30
Résident en France, voyage à l'étranger	58	17
Résident à l'étranger sans hospitalisation rapportée	19	6
Total	344*	100

** 1 épisode pour lequel le contexte n'a pas été décrit*

Episodes d'EPC, France, 2004 – 2013, par principaux pays impliqués et type de carbapénémases

Bilan au 16 septembre 2013 (N= 345 épisodes)

Pays	OXA-48 (ou OXA-48 like)	KPC	NDM	VIM	Total
Maroc	83 (2010)	2 (2011)	3 (2012)		86 ^b
Algérie	31 (2010)	2 (2010)	1 (2013)	1 (2008)	35
Inde	4 (2011)	1 (2011)	33 (2010)		34 ^c
Tunisie	30 (2009)	1 (2012)		1 (2012)	32
Grèce		20 (2007)		7 (2004)	26 ^a
Italie	1 (2013)	14 (2010)		5 (2008)	20
Egypte	11 (2009)	1 (2011)	2 (2012)	2 (2010)	16
Libye	14 (2011)				14
Turquie	10 (2010)				10
Israël	1 (2011)	5 (2011)			6
Sénégal	5 (2011)				5
Roumanie	3 (2012)		2 (2012)		5
Vietnam		1 (2012)	4 (2011)		4 ^a
Koweït	2 (2011)	1 (2012)		1 (2012)	4
Espagne	4 (2011)				4
Etats-Unis		4 (2005)			4
Serbie			3 (2011)		3
Bénin	2 (2012)				2
Nigéria	2 (2012)				2
Russie	2 (2012)				2
Liban	2 (2013)				2
Ile Maurice			2 (2011)		2
Syrie	1 (2012)		1 (2013)		2



Episodes d'EPC, France, 2004 – 2013, par bactéries Bilan au 16 septembre 2013 (N= 627 épisodes)

	Nombre d'épisodes	
	N	%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	420	67
<i>Escherichia coli</i>	151	24
<i>Enterobacter cloacae</i>	79	13
<i>Citrobacter freundii</i>	27	4
<i>Enterobacter aerogenes</i>	11	2
<i>Klebsiella oxytoca</i>	8	1
<i>Proteus</i>	6	1
<i>Citrobacter (autre que freundii)</i>	5	1
<i>Salmonella</i>	5	1
<i>Morganella morganii</i>	3	<1
<i>Serratia</i>	3	<1
<i>Providencia</i>	2	<1
Total des bactéries	627*	**

* 2 entérobactéries ou plus avec le même mécanisme de résistance impliquées dans 76 épisodes

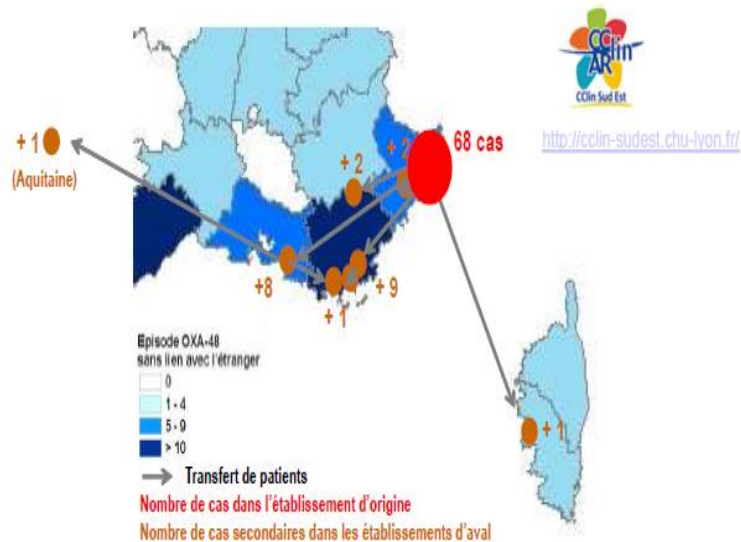
** Total supérieur à 100% car plusieurs bactéries associées dans 76 épisodes

Diffusion régionale voir inter-régionale



Episode de région PACA

K. pneumoniae OXA-48 Bilan au 4 novembre 2013 (N= 92 cas)



8 ES d'aval avec survenue de cas secondaires (n=24) :

- Paca (06, 83, 13)
- Corse (20)
- Aquitaine (33)

→ Diffusion Régionale voir inter-régionale





Contexte : Entérobactéries

- La plus grande famille de bactéries
 - *Escherichia*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Shigella*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Proteus*...
 - Bactéries commensales qui résident principalement au niveau du tube digestif
(*E. coli* : 10^8 par gramme de fèces)

- Résistances aux antibiotiques

- Entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) :

- Bactéries hautement résistantes aux antibiotiques

Les carbapénémases : inefficacité partielle ou totale des carbapénèmes

- imipénème, méropénème, ertapénème et doripénème
 - Molécules de réserve, traitement de « dernier recours »

→ Risque majeur d'impasse thérapeutique

- Prévalence : (ENP 2012)

- *E. coli* : 26% des micro-organismes (MO)
 - *K. pneumoniae* : 5% des MO

1^{ère} position des MO

4^{ème} position des MO



Entérocoques - Caractéristiques générales

- Agents étiologiques :

Enterococcus faecalis : environ 70% ;

Enterococcus faecium : environ 30 %

- Types d'infection :

→ Infections urinaires, génitales, bactériémies/septicémies, endocardites

- Réservoir :

Germes commensaux de la flore digestive humaine et animale, colonise également la peau et l'appareil génito-urinaire.

- Mode de transmission :

Manuporté de personne à personne

- Résistance aux antibiotiques :

→ Mécanisme de résistance aux glycopeptides :

- mécanismes VanA et VanB (résistance vancomycine et teicoplanine)
- potentiel épidémique

- Prévalence : (ENP 2012)

– *E. faecalis* : 4,6 % des MO

5^{ème} des MO

– *E. faecium* : 1% des MO

16^{ème} des MO



INSTITUT
DE VEILLE SANITAIRE

Synthèse EPC et ERG (*E. faecium*)

- Bactéries commensales du tube digestif
- Bactéries résistantes à de nombreux antibiotiques
- Mécanismes de résistance transférables entre bactéries
- Bactéries émergentes en France : diffusion sporadique ou épidémique limitée

→ **Bactéries hautement résistantes et émergentes (BHRe)**



Haut Conseil de la Santé Publique. Prévention de la transmission croisée des Bactéries hautement résistantes aux antibiotiques et émergentes, Juillet 2013

Suite Cas Cinique

- 1^{er} épisode fébrile à 39°: 23/01/2013 (J-6), 16H
 - TA: 11/7, FC=100/mn, SatO₂:98%
 - Documentation clinique : Aucune,
Mucite:0, orifice du cathéter propre mais discrète douleur au niveau de l'orifice
 - Hémocultures (KT+P) en cours , CRP=13 →98
 - Décontamination digestive inefficace
 - NFS: PNN=30/mm³
 - Traitement en cours: Tazo (J+7) + début du conditionnement (ATGAM-Cy)

Questions (1)

- 1) Attendre les résultats des Hémocultures + bilan infectieux
- 2) Associer un glycopeptide
- 3) Associer un traitement antifongique
- 4) Enlevez le cathéter veineux central
- 5) Changez la tazociline par l'imipénème + amiklin

Traitement et évolution

- Traitement : Imipénème + Amiklin
- Hémocultures négatives (1j/2)
- Apyrexie après 24heures et pendant 4 jours
- **2^{ème} épisode de fièvre le 28/01/2013 (J5 Tiénam+AMK)**
- Clinique: douleurs abdominales sans défense et sans signe de sepsis
- Mucite =0 orifice du KT légèrement inflammatoire (prélèvement<0)
- Rx Thorax: pas de foyer ; Ag aspergillaire<0
- Biologie: CRP=73, PNN=0
- Hémocultures négatives en cours

Questions (2)

- Attendre le résultats des hémocultures?
- Ablation du cathéter?
- Associer un glycopeptide?
- Remplacer le fluconazole par V-Fund ou Cancidas?
- Associer le Linezolide?
- Associer la Fosfomycine et le Linezolide?

Traitement et évolution

- Traitement: Linezolide
- Hémocultures négatives
- Apyrexie durable jusqu'à la sortie d'aplasie
- ↓ CRP à 15 puis 5
- Cytolyse hépatique à 4-5N à J+7 du Linezolide et à 6-8N à J+10 (après arrêt du fluconazole) → arrêt du traitement (enquête de pharmacovigilance non faite)

Linezolide

- 1^{er} antibiotique de la famille des oxazolidinones.
- Il est actif sur les germes Gram positifs (ERV et SARM)
- Approuvé par la FDA en 2000 (infection peau, tissu mou, pneumopathies nosocomiales , infections bactériennes graves à ERV)
- Il agit en se fixant sur la sous-unités 50S du ribosome bactérien, près de son centre catalytique
- Il se diffuse dans l'ensemble des tissus, y compris les poumons et le système nerveux central

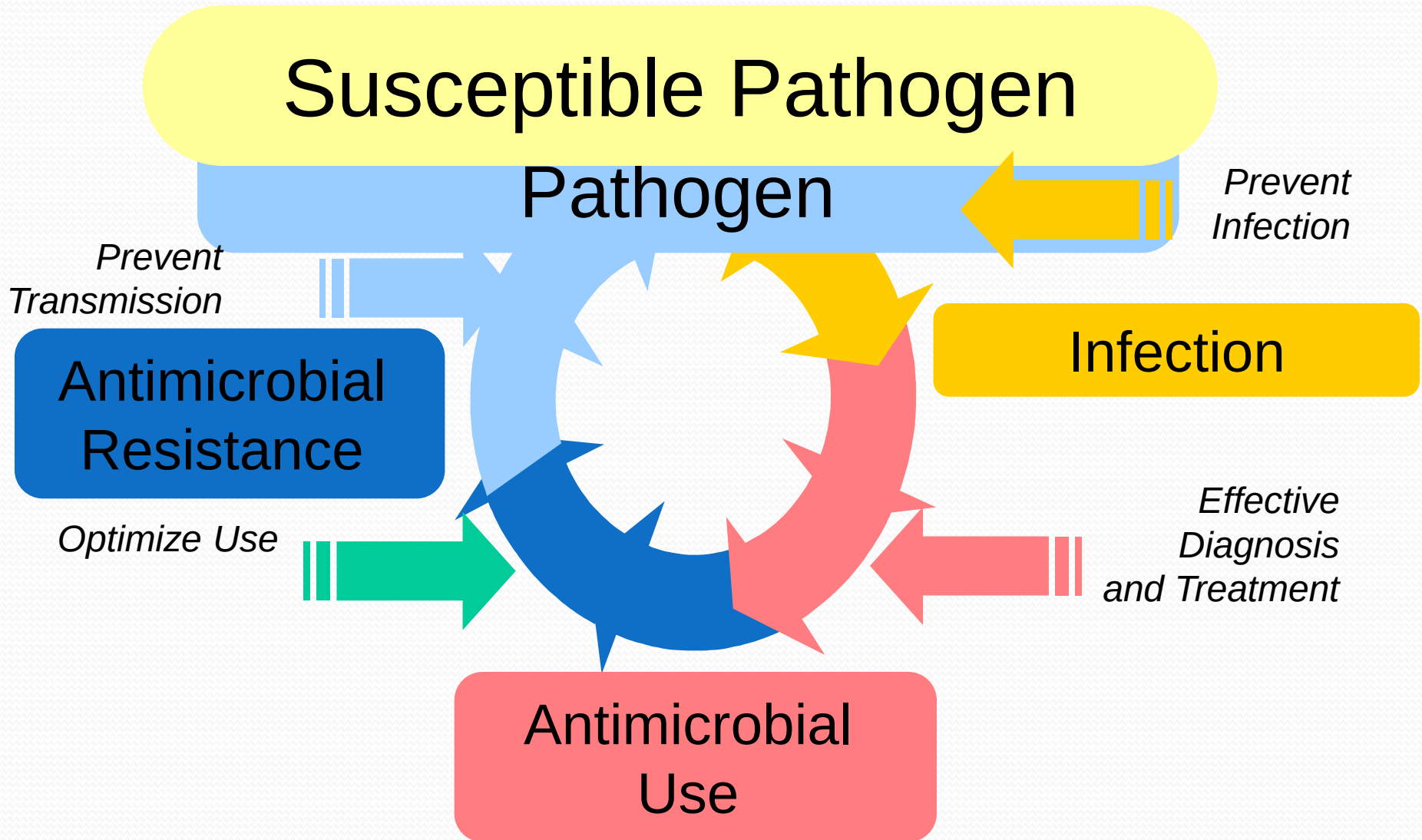
Linezolid (zyvoxid®)

- Biodisponibilité élevée
- Présentation Intraveineuse ou orale
- 600 mg deux fois par jour
- traitement alternatif de choix pour les traitements prolongés
- Toxicité hématologique, neuropathies périphériques, acidose lactique.

En résumé

- Transfert de malade pour greffe de CSH
- Colonisation antérieure par BHRe ?
- Mesures d'hygiène stricte pour limiter la diffusion
- **Risque élevé d'Infections graves**
- Prévention des infections=limitée
- **Fièvre (+/- signes de gravité)~ Infection**
- Antibiothérapie adaptée selon antibiogramme
- Surveillance (efficacité et sécurité)

Key Prevention Strategies



Strategies for optimizing outcome and minimizing antimicrobial resistance

- Antibiotics are indicated only in bacterial infections, making accurate diagnosis of the cause of infections vital
- Antibiotic choices should be made on the basis of local susceptibility patterns to ensure maximal exposure
- Bacterial load should be reduced as much as possible, with the aim of bacterial eradication
- Pharmacodynamic parameters should be considered when choosing agents and dosages.

ANTIBIOTICS NEED OUR PROTECTION.



HUNTING FOR ANTIBIOTICS WHEN YOU
DON'T NEED THEM COULD MAKE THEM AN

ENDANGERED SPECIES