

Bactériémie à BMR en réanimation : du diagnostic à la thérapeutique

Dr Salah Mhamdi,
Service d'anesthésie réanimation
CHU Sahloul
Dr Manel Marzouk
Laboratoire de Microbiologie, CHU F. Hached

**25^{ème} congrès de la Société Tunisienne de Pathologie Infectieuse
16-17 Avril 2015**

Patient B.M.R âgé de 31ans, sans ATCDS.
Victime d'un AVP(25/03/2015).

Polytraumatisme(trauma crânien grave, trauma thoracique et fracture du fémur droit).

Admis en réanimation après évacuation urgente d'un HED et mise en place d'un enclouage centromédullaire du fémur.

En réanimation: malade intubé ventilé mécaniquement, porteur d'un CVC Jugulaire interne droit et d'une sonde vésicale tous les 2 mis au service des urgences.

Antibioprophylaxie (amoxicilline/acide clavulanique) pendant 2 jours.

Prophylaxie thromboembolique débutée après 5 jours (multiples contusions cérébrales hémorragiques)

Le 01/04/2015: Fièvre 38,5°C évoluant depuis 24H.

Tachycarde, désadapté au ventilateur malgré la sédation.

S'agit-il d'une infection?

Si oui, Sources possibles?

Quels sont les signes de gravité à rechercher?

Y-a-il une indication à l'antibiothérapie?

Si oui, sur quels arguments se baserait elle?

Pas de foyer clinique évident,

Mollet souple,

plaies opératoires propres,

Pas de sécrétions à l'aspiration trachéale,

Pas de signes méningés,

Cathéter propre, sans inflammation/induration

Examens complémentaires (bilan infectieux et signes de gravité)?

Examens complémentaires (bilan infectieux et signes de gravité)

Rx Thx

NFS, TP, TCK

Urée sanguine, créatininémie, GDSA, lactatémie

CRP, PCT

2 à 3 HC

PDP

ECBU

Résultats des examens complémentaires

GB: 21000/ml (étaient 11000/ml)

Plaquettes: 75000 (étaient 1900000)

INR: 1,6 TCK: 54"/32"

Urée: 13, créatinine: 190 (étaient correctes)

Lactate: 6

CRP: 200

PCT: 8

Rx Thx: pas d'anomalies

PDP:

HC:

ECBU:

} en cours

Malade toujours fébrile, commence à altérer son état hémodynamique avec hypotension et oligurie

Réexamen: rougeur au site d'insertion du CVC

CAT?

- Ablation du CVC ?
- Traitement probabiliste d'une ILC ?
- Attente arguments microbiologiques avant décision ?
- Si décision d'ATB:
 - Germes visés?
 - Choix des molécules?

Indications d'une antibiothérapie d'urgence

- quelle que soit la localisation de l'infection, dès lors que sont identifiés des signes de gravité (sepsis sévère et choc septique),
- quelle que soit la gravité initiale, dès lors que certaines localisations sont identifiées ou suspectées (méningites),
- sur certains terrains à risque, quelque soit la gravité initiale et la localisation (neutropénie fébrile, splénectomisés).

Sepsis Definitions

SIRS (Any 2)	<ul style="list-style-type: none">• Temp > 100.4 or < 95.0• RR > 20 or PaCO₂ <32mmHg• HR > 90 bpm• WBC >12k or <4k or Bands > 10%
Sepsis	<ul style="list-style-type: none">• SIRS + Microbial Source
Severe Sepsis	<ul style="list-style-type: none">• Sepsis with > 1 Organ System Dysfunction (Hypotension, AMS, Acidosis, Oliguria, ARDS, etc...)
Septic Shock	<ul style="list-style-type: none">• Severe Sepsis with Hypotension Unresponsive to Fluid Resuscitation
MODS	<ul style="list-style-type: none">• > 1 Organ System Requiring Interventional Homeostasis

Le caractère approprié et précoce de l'antibiothérapie initiale est un facteur pronostique majeur dans les sepsis sévères avec bactériémie.

Le Conte et al., Réanimation 2001

Malade mis sous(traitement probabiliste):

IMIPINEME

AMIKACINE

VANCOMYCINE

Résultats bactériologiques

PDP: -

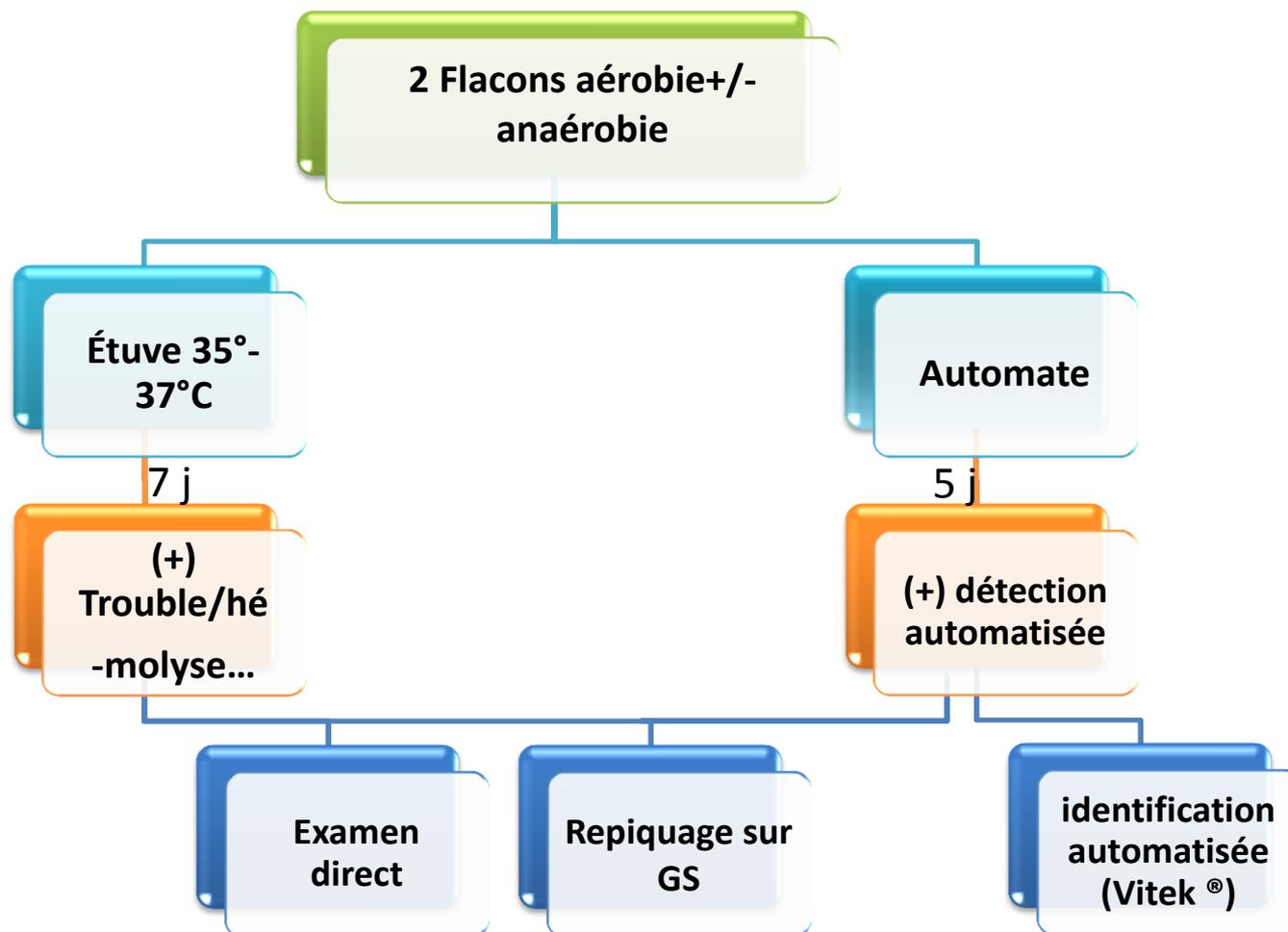
HC: 3/3 + *Acinetobacter baumannii*

ECBU: + *Klebsiella pneumoniae*

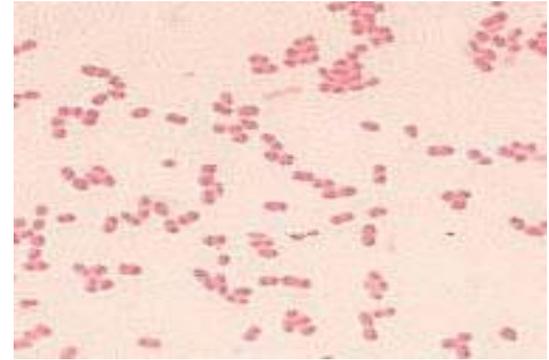


AU LABORATOIRE...

Au laboratoire : hémoculture



- Examen direct
- Repiquage sur GS
- Incubation à 37°C 24h à 48h → culture (+)



Comment identifier la bactérie suspectée?

- Coloration de Gram à partir des colonies
 - Coccobacilles Gram (-)
- Oxydase (-)



BHI à 44°C trouble

A.baumannii



Acinetobacter

***A. baumannii* : Caractères bactériologiques**

- Principale espèce du genre *Acinetobacter*
- Coccobacilles Gram (-)
- aérobie strict
- Oxydase -
- Immobile
- Non exigeant

***A. baumannii* : Caractères épidémiologiques**

- Habitat naturel: milieu extérieur
- Opportuniste
- Ecologie bactérienne du service de réanimation (*A. baumannii*, EB BLSE, *P. aeruginosa*, *S. aureus*)
- Nosocomiale +++ : sporadiques ou épidémiques
 - infections respiratoires (intubés/ventilés)
 - bactériémies (sur cathéter)
 - infections de plaies (sites opératoires, escarres, brûlures)
 - méningites secondaires (post-trauma...)

***A. baumannii* : Résistance aux ATB**

- Espèce la plus résistante du genre ← développement rapide de mécanismes de résistance
- Distribution très irrégulière en f° des hôpitaux
- !! impasse thérapeutique (épidémie +++)

A. baumannii

l'Humanité
Journal l'Humanité
RUBRIQUE SOCIÉTÉ
Article paru dans l'édition du 12 décembre 2013
Santé. Bactérie tueuse dans le nord

Liberation
Société
L'«Acinetobacter baumannii», qui survit à nombre d'antibiotiques, a touché 21 établissements.
Une bactérie entre en résistance dans le milieu hospitalier

LE FIGARO
ÉPIDÉMIE Cent douze malades ont été infectés par une même bactérie dans les hôpitaux du nord de la France depuis cinq mois
Alerte au microbe résistant aux antibiotiques

France VENDI 11 DÉCEMBRE 2013 SOCIÉTÉ
Super-bactérie mortelle

Le Monde
Une bactérie résistante aux antibiotiques a fait 18 morts dans des hôpitaux
L'épidémie qui sévit depuis le mois de juillet dans cinq départements du nord de la France est aujourd'hui maîtrisée, mais le système d'alerte est maintenu

France Le Croix
SANTÉ
Alerte à l'hôpital face aux bactéries résistantes
Les autorités sanitaires ont annoncé hier 18 décès recensés depuis l'été dans le nord de la France chez des patients touchés par une infection hospitalière.

Comment étudier la sensibilité de cette souche aux antibiotiques?

- Réalisation d'un antibiogramme par méthode de disques

!! Résistances naturelles

Aminopénicillines
Céphalosporines 1ère et 2ème génération
Ertapénème
Fosfomycine
Triméthoprim
Furanes

Antibiogramme (CA-SFM 2013/2015)

- Méthode par diffusion en milieu gélosé
- Milieu : gélose de Mueller-Hinton
- Inoculum : 0,5 McFarland
- Incubation : atmosphère normale, $35\pm 1^{\circ}\text{C}$, $18\pm 2\text{h}$
- Lecture : mesurer les diamètres d'inhibition sur un fond noir éclairé par une lumière réfléchie.

Antibiotiques à tester (CA-SFM 2013)

Liste standard

- Ticarcilline
- Ticarcilline/ac. clavulanique
- Pipéracilline
- Pipéracilline/tazobactam
- Ceftazidime
- Imipénème
- Gentamicine
- Tobramycine
- Amikacine
- Cotrimoxazole
- Ciprofloxacine

Liste complémentaire

- Céfépime
- Cefpirome
- Méropénème
- Nétilmicine
- Chloramphénicol
- Tétracycline
- Tigécycline
- Colistine
- Rifampicine

***A. baumannii* : Activité des β -lactamines**

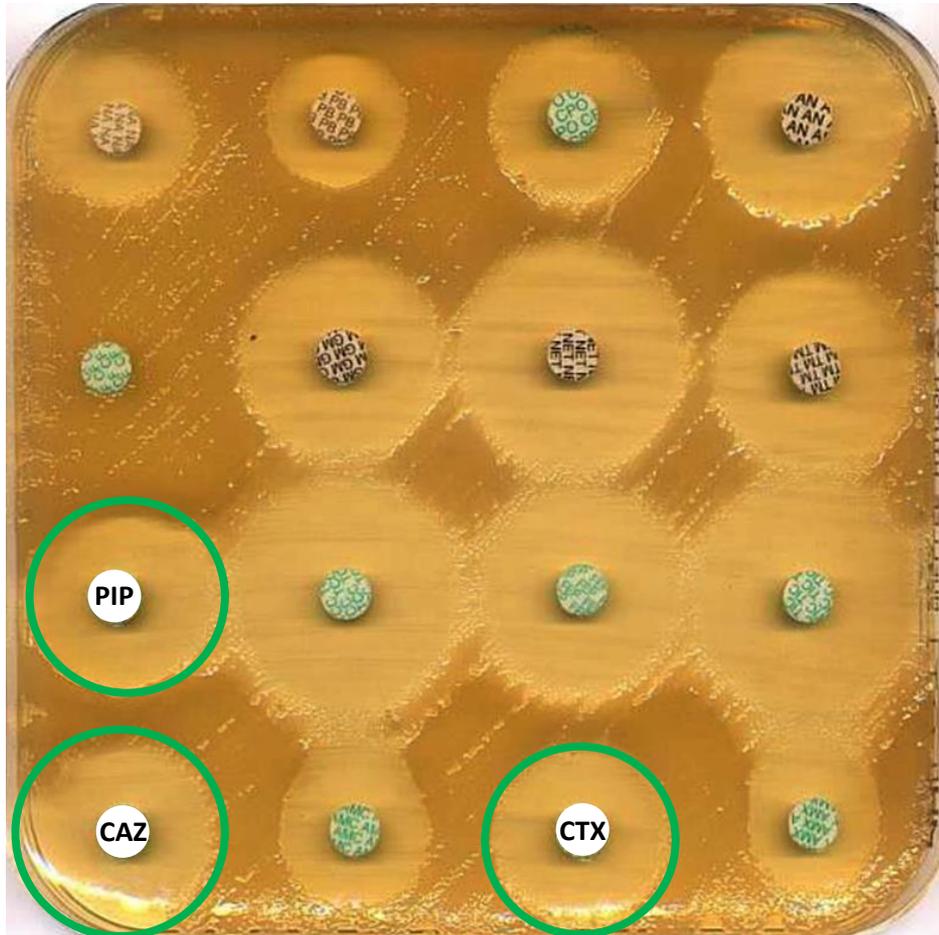
- β -lactamines actives:
 - Carboxypénicillines : Ticarcilline \pm Ac. clavulanique
 - Uréidopénicillines : Pipéracilline \pm Tazobactam
 - Céphalosporines : C3G et C4G
 - Carbapénèmes : Imipénème, méropénème
 - IBL

5 à 50% de résistance à l'imipénème
50 à 100% de résistance aux autres β -lactamines

***A. baumannii*: Phénotypes de résistance aux β -lactamines**

Phénotypes	PIP	C3G	Imp
I : Sauvage Céphalosporinase bas niveau	S	S	S
II : Pénicillinase (TEM-1,-2, CARB-5,OXA21) + céphalosporinase	R	S	S
III : Céphalosporinase Hyperproduite (ACE 1-4)	S	R	S
IV (II+III)	R	R	S
V : Carbapénémase (multi-R) OXA23-27,37,40,51,58 IMP-2 IMP-4, IMP-5, VIM-2	R	R	R
VI : BLSE (PER-1, VEB-1)	R	R	S

A. baumannii: Phénotype sauvage

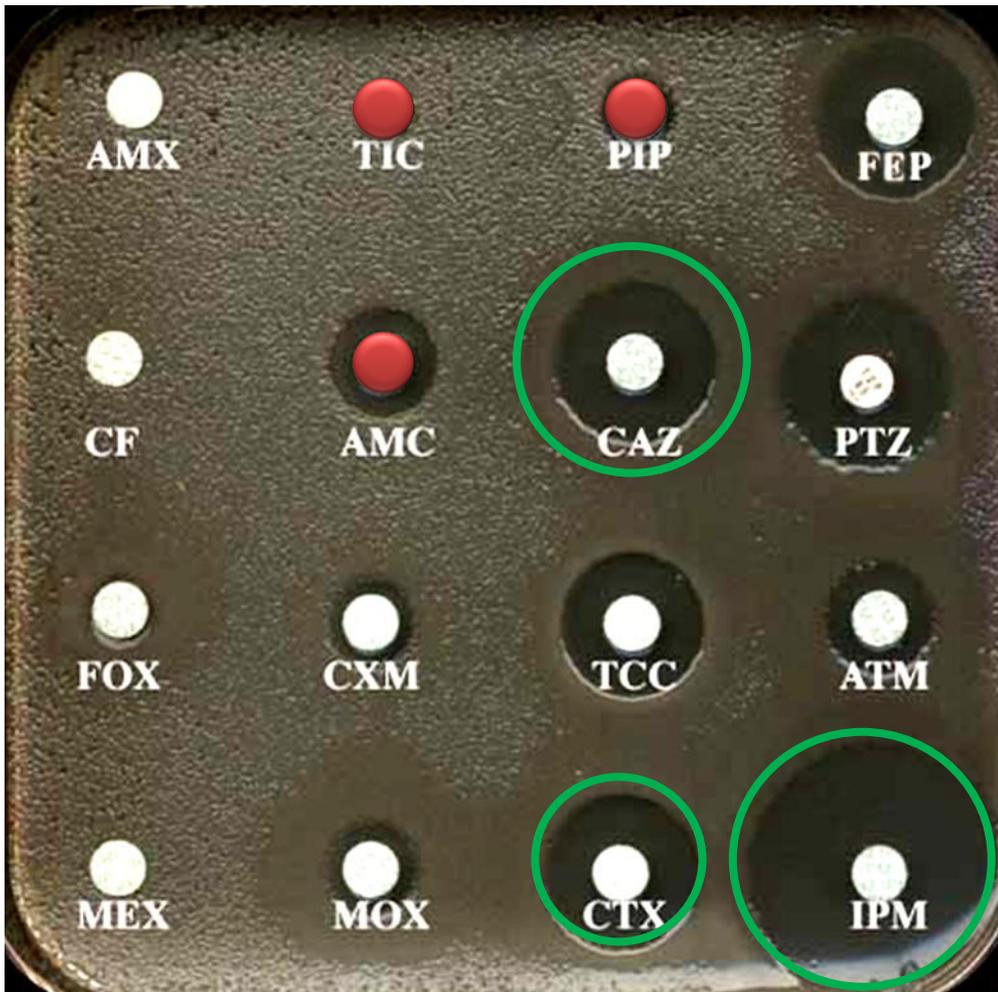


- < 1% des souches
- S à toutes les β -lactamines
- Sauf:
 - Aminopénicilline
 - C1G et C2G

***A. baumannii*: Phénotypes de résistance aux β -lactamines**

Phénotypes	PIP	C3G	Imp
I : Sensible Céphalosporinase bas niveau	S	S	S
II : Pénicillinase (TEM-1,-2, CARB-5,OXA21)	R	S	S
III : Céphalosporinase Hyperproduite (ACE 1-4)	S	R	S
IV (II+III)	R	R	S
V : Carbapénémase (multi-R) OXA23-27,37,40,51,58 IMP-2 IMP-4, IMP-5, VIM-2	R	R	R
VI : BLSE (PER-1, VEB-1)	R	R	S

A. baumannii : Pénicillinase TEM

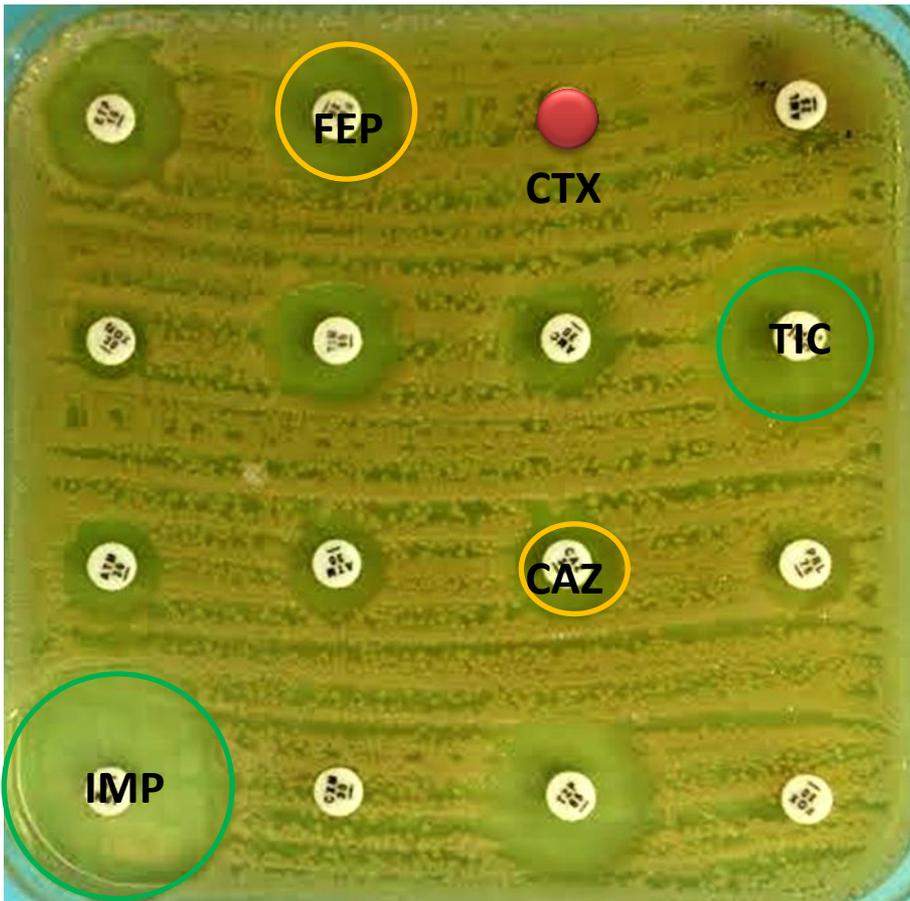


- 40% des souches
- AMX R
- TIC R
- PIP R
- C3G S
- IBL I/R

***A. baumannii*: Phénotypes de résistance aux β -lactamines**

Phénotypes	PIP	C3G	Imp
I : Sensible Céphalosporinase bas niveau	S	S	S
II : Pénicillinase (TEM-1,-2, CARB-5,OXA21) + céphalosporinase	R	S	S
III : Céphalosporinase Hyperproduite (ACE 1-4)	R	R	S
IV (II+III)	R	R	S
V : Carbapénémase (multi-R) OXA23-27,37,40,51,58 IMP-2 IMP-4, IMP-5, VIM-2	R	R	R
VI : BLSE (PER-1, VEB-1)	R	R	S

A.baumannii: Céphalosporinase hyperproduite

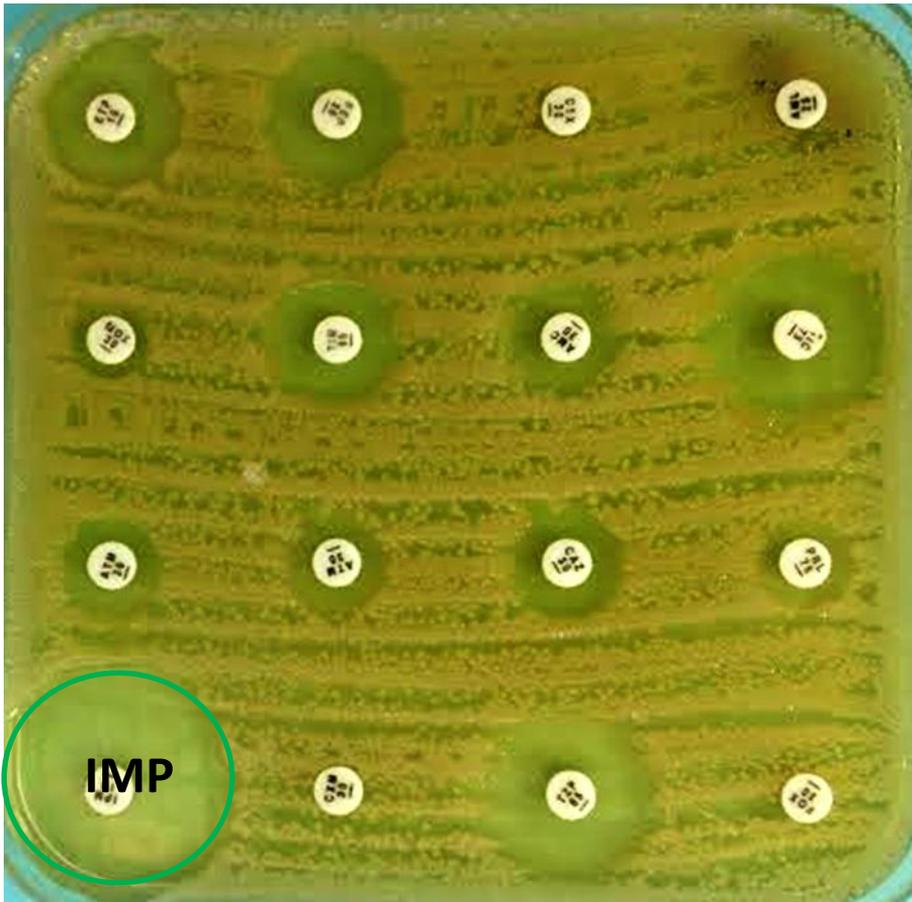


- 60 à 70% des souches
- **CTX > FEP > CAZ**
- AMX R
- PIP R
- TIC S/I
- IBL R
- CTX R
- CAZ I
- FEP I
- IPM S

***A. baumannii*: Phénotypes de résistance aux β -lactamines**

Phénotypes	PIP	C3G	Imp
I : Sensible Céphalosporinase bas niveau	S	S	S
II : Pénicillinase (TEM-1,-2, CARB-5,OXA21) + céphalosporinase	R	S	S
III : Céphalosporinase Hyperproduite (ACE 1-4)	S	R	S
IV (II+III)	R	R	S
V : Carbapénémase (multi-R) OXA23-27,37,40,51,58 IMP-2 IMP-4, IMP-5, VIM-2	R	R	R
VI : BLSE (PER-1, VEB-1)	R	R	S

A.baumannii: Pénicillinase + Céphalosporinase hyperproduite



- AMX R
- PIP R
- TIC R
- IBL R
- CTX R
- CAZ I/R
- FEP I/R
- IMP S

***A. baumannii*: Phénotypes de résistance aux β -lactamines**

Phénotypes	PIP	C3G	Imp
I : Sensible Céphalosporinase bas niveau	S	S	S
II : Pénicillinase (TEM-1,-2, CARB-5,OXA21) + céphalosporinase	R	S	S
III : Céphalosporinase Hyperproduite (ACE 1-4)	S	R	S
IV (II+III)	R	R	S
V : Carbapénémase (multi-R) OXA23-27,37,40,51,58 IMP-2 IMP-4, IMP-5, VIM-2	R	R	R
VI : BLSE (PER-1, VEB-1)	R	R	S

A. baumannii : Résistance aux carbapénèmes



- Souches «multi-résistantes»
➔ Impasse thérapeutique
- 2 mécanismes:
 - Imperméabilité +
Céphalosporinase
hyperproduite
 - Production d'enzymes:
Carbapénémases (MBL
ou oxacillinase)

***A. baumannii*: Carbapénémases**

Classification Ambler	Enzyme	Spectre d'activité	Inhibiteurs
B : métallo- β -lactamases: MBL	IMP-2,-4, -5 VIM-2	Toutes les β -lactamines (sauf aztréonam)	EDTA
D : Oxacillinases Type sérine	OXA-23, 24, 25, 26, 27, 40, 49, 51, 58,64, 66 ...	Carbapénèmes (faible activité)	Non inhibée par EDTA

***A. baumannii*: Phénotypes de résistance aux β -lactamines**

Phénotypes	PIP	C3G	Imp
I : Sensible Céphalosporinase bas niveau	S	S	S
II : Pénicillinase (TEM-1,-2, CARB-5,OXA21) + céphalosporinase	R	S	S
III : Céphalosporinase Hyperproduite (ACE 1-4)	S	R	S
IV (II+III)	R	R	S
V : Carbapénémase (multi-R) OXA23-27,37,40,51,58 IMP-2 IMP-4, IMP-5, VIM-2	R	R	R
VI : BLSE (PER-1, VEB-1)	R	R	S

A. baumannii BLSE *bla* PER-1



- Imp S
- Inactivées par IBL
- Contexte épidémique
- Si hyperproduction de céphalosporinase →
Détection difficile

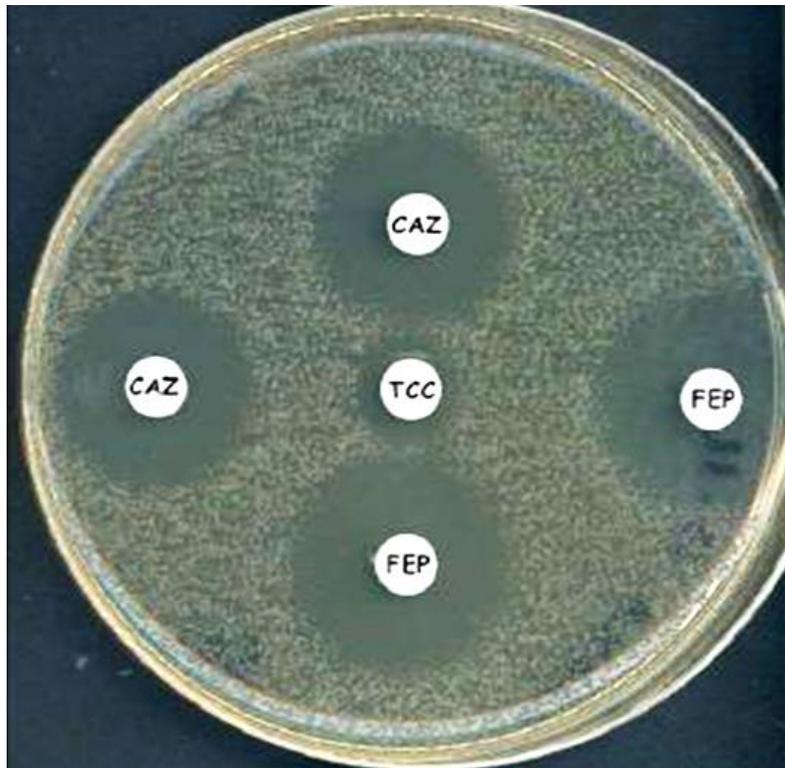
A. baumannii BLSE *bla* VEB-1



- Vietnamiense
Extented Beta-lactamase
- TIC, PIP: R
- C1G à C4G: R
- Synergie C3G –
acide
clavulanique

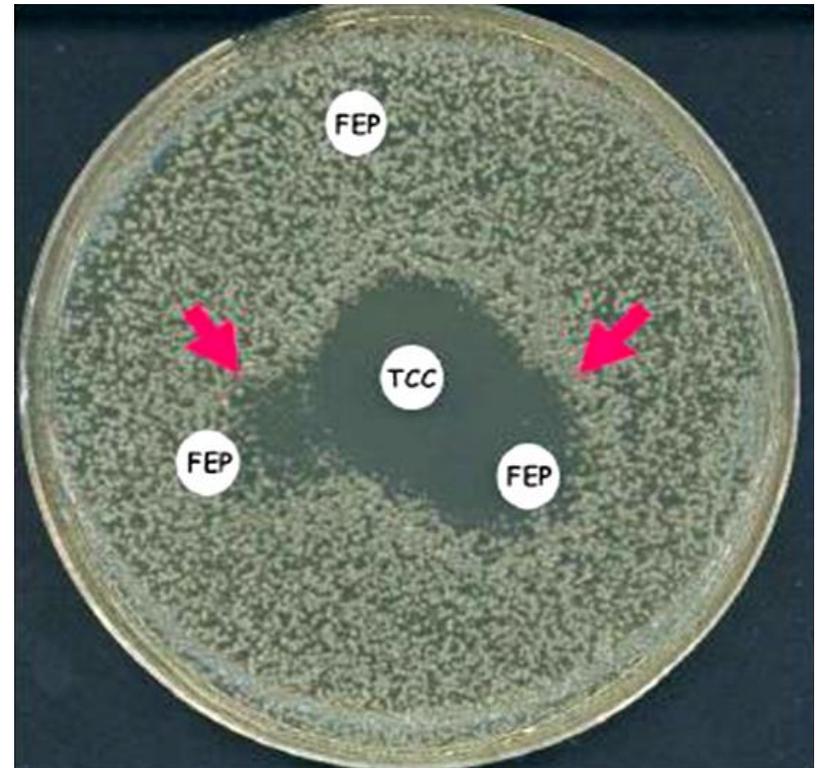
Mécanismes de détection de BLSE

« Habituel »



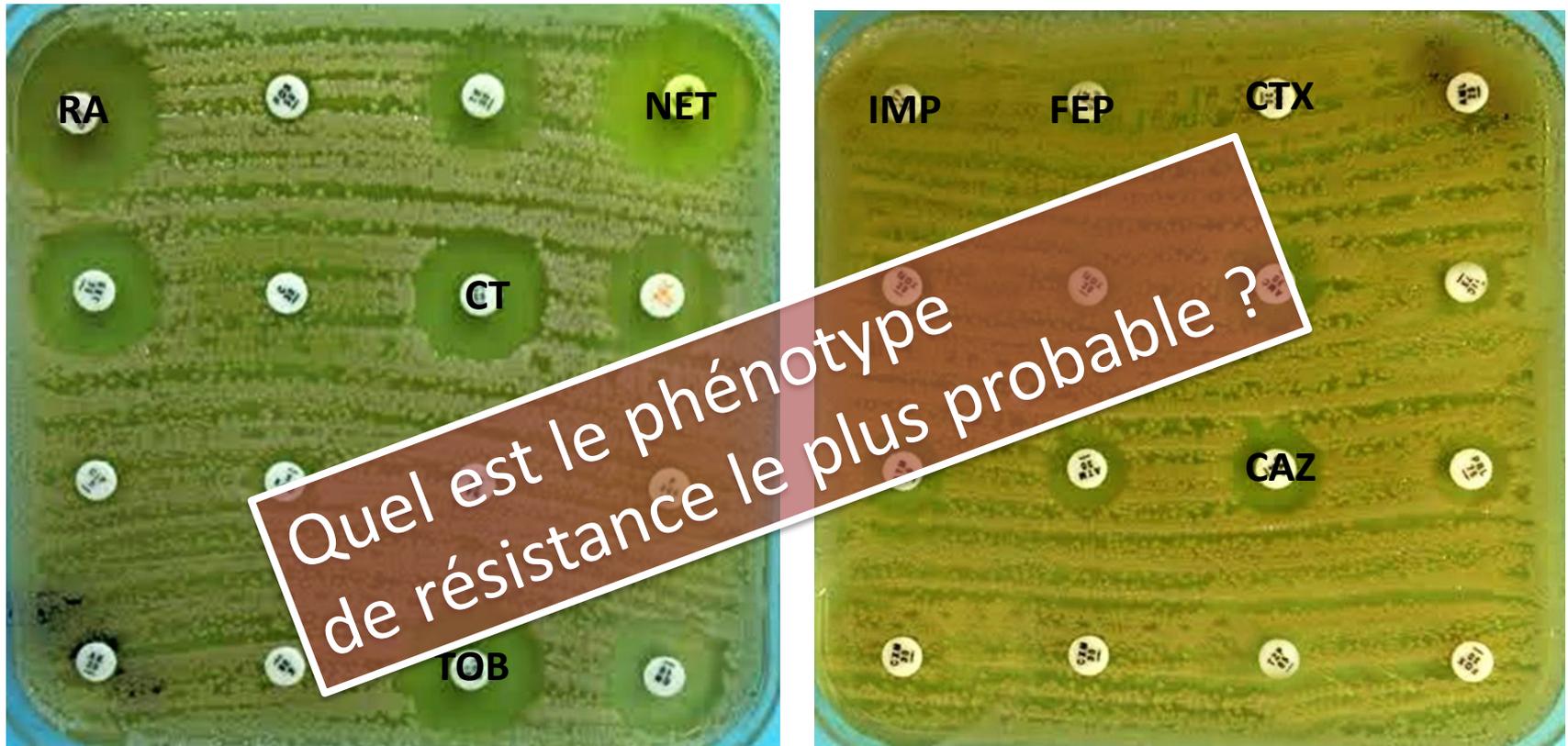
Si associée à une hyper-production de la céphalosporinase → MH+cloxacilline

« VEB + »



Synergie C3G et acide clavulanique visible en rapprochant les disques

Antibiogramme des hémocultures de notre malade



ANTIBIOGRAMME

Germe : *Acinetobacter baumannii*

Antibiotique	Résultat interprété	CMI	Seuils CMI
TICARCILLINE	Résistant	>512	16 - 64
TICARCILLINE + AC.CLAVULANIQUE	Résistant	>512	16 - 64
PIPERACILLINE	Résistant	256	16 - 64
PIPERACILLINE + TAZOBACTAM	Résistant	>512	16 - 64
CEFTAZIDIME	Résistant	>512	4 - 8
CEFPIROME	Résistant	>512	4 - 8
IMIPENEME	Résistant	>64	2 - 8
GENTAMICINE	Résistant	>4	4 - 4
TOBRAMYCINE	S E N S I B L E	<=4	4 - 4
NETILMICINE	S E N S I B L E	<=4	4 - 4
AMIKACINE	Résistant	>16	8 - 16
OFLOXACINE	Résistant	>1	1 - 1
CIPROFLOXACINE	Résistant	>1	1 - 1
LEVOFLOXACINE	Résistant	8	1 - 2
TETRACYCLINE	Résistant	>256	4 - 8
TIGECYCLINE	Résistant	> 0,5	0,25 - 0,5
RIFAMPICINE	S E N S I B L E	1	4 - 16
COLISTINE	S E N S I B L E	<=2	2 - 2
CHLORAMPHENICOL	Résistant	>128	8 - 16
FOSFOMYCINE	Résistant	>32	32 - 32
TRIMETHOPRIME + SULFAMIDES	Résistant	>16	2 - 4

La résistance à l'Imipénème a été contrôlée.

Résistance anormale à l'imipénème.

Mécanismes de résistance les plus fréquents, Oxacillinase,
Métalloenzyme ou imperméabilité associée à l'hyperproduction
de céphalosporinase.

Ne pas utiliser la Rifampicine en monothérapie.

Au laboratoire: ECBU

Mise en culture:

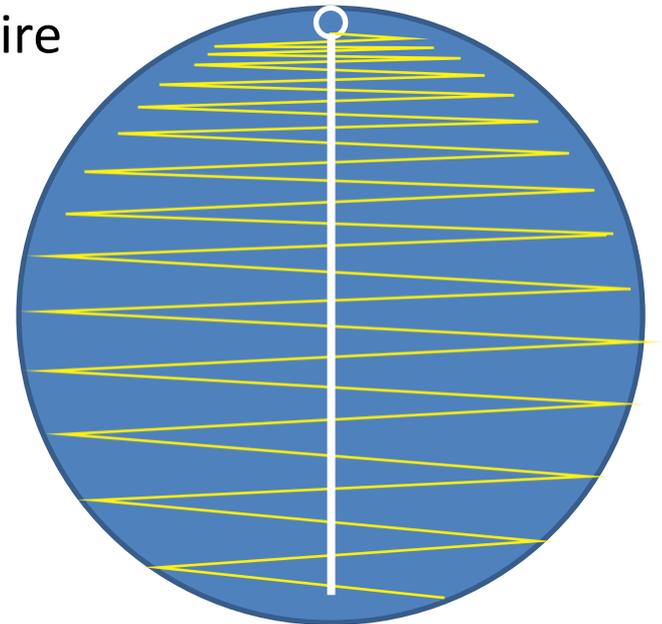
- En dénombrement à l'anse calibrée (10 μ l) sur gélose ordinaire
- Incuber 24 à 48h à 37°C

Cytologie :

Cellule de Mallassez: Nombre de leucocytes et hématies/mm³

Lecture :

- Critères microbiologiques d'infection urinaire
 - leucocyturie $\geq 10^4$ /ml ou 10/mm³
 - bactériurie > 100 colonies /boite





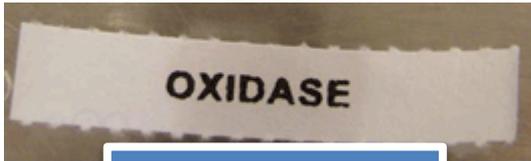
Culture



Gram → BGN



Hajna



Oxydase (-)



Api 10S

Klebsiella pneumoniae

Comment étudier la sensibilité de cette souche aux antibiotiques?

- Réalisation d'un antibiogramme par méthode de disques

!! Résistances naturelles

Aminopénicillines
Carboxypénicillines

Antibiogramme (CA-SFM 2013/2015)

- Méthode par diffusion en milieu gélosé
- Milieu : gélose de Mueller-Hinton
- Inoculum: 0,5 McFarland
- Incubation: atmosphère normale, $35\pm 1^{\circ}\text{C}$, $18\pm 2\text{h}$
- Lecture : mesurer les diamètres d'inhibition sur un fond noir éclairé par une lumière réfléchie.

Antibiotiques à tester

Liste standard

- Amoxicilline ou ampicilline
- Amoxicilline/ac. clavulanique
- ou ampicilline/sulbactam
- Pipéracilline/tazobactam
- Mécillinam
- Céfalogtine
- Céfoxitine
- Ceftriaxone ou céfotaxime
- Céfixime
- Imipénème ou doripénème ou méropénème
- Ertapénème
- Gentamicine
- Amikacine
- Acide nalidixique
- Norfloxacin
- Ciprofloxacine
- Cotrimoxazole
- Nitrofuranes
- Fosfomycine

Liste complémentaire

- Ticarcilline
- Ticarcilline/ac. clavulanique
- Pipéracilline
- Céfamandole
- Céfuroxime
- Latamoxef
- Ceftazidime
- Céfépime ou cefpirome
- Aztréonam
- Kanamycine
- Tobramycine
- Nétilmicine
- Chloramphénicol
- Tétracycline
- Minocycline
- Tigécycline
- Péfloxacin ou ofloxacin
- Sulfamides
- Triméthoprime
- Colistine
- Azithromycine

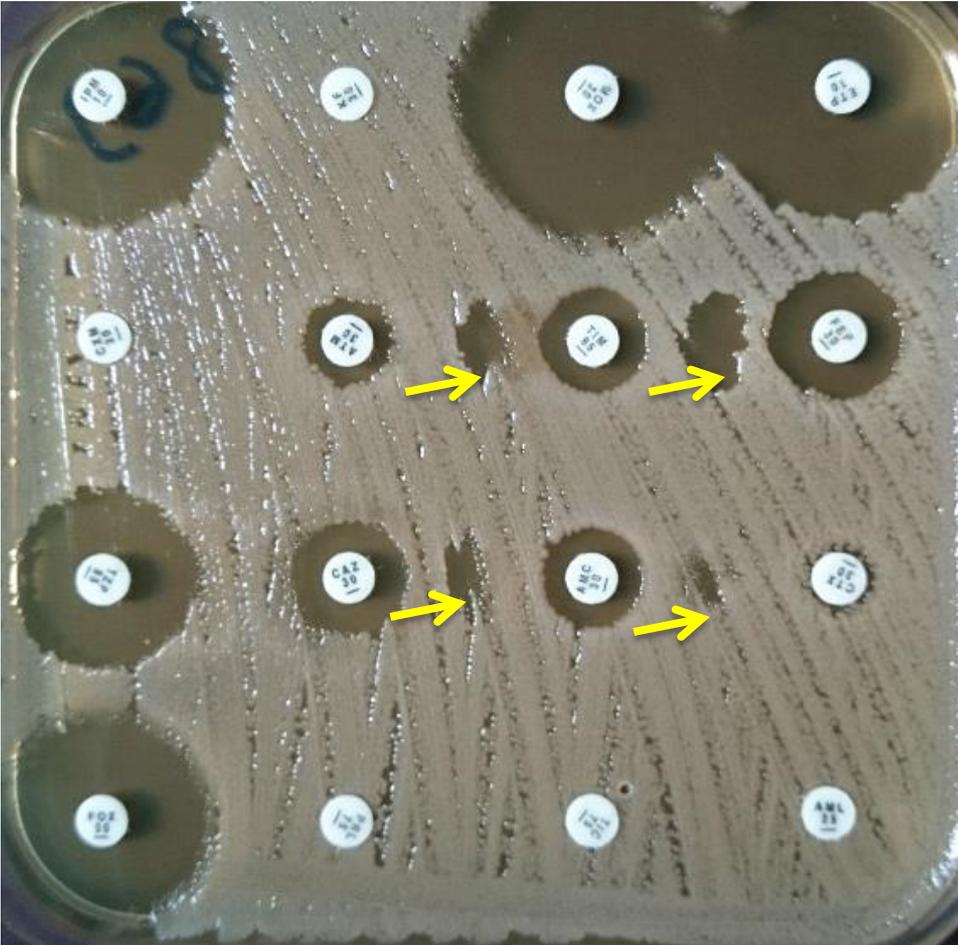
K. Pneumoniae : Phénotype sauvage



- Groupe 2: Production d'une pénicillinase naturelle

- AMX R
- TIC R

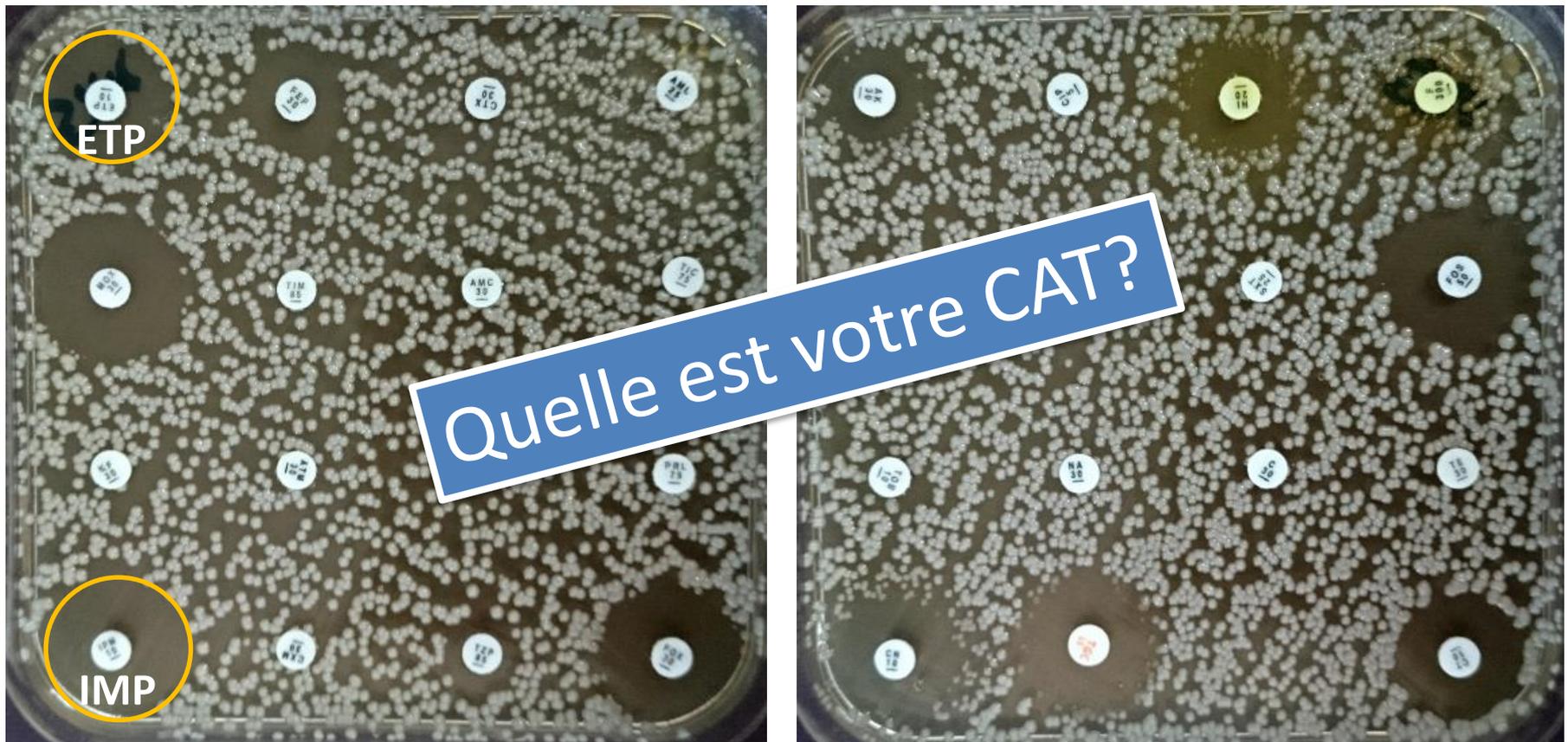
K. pneumoniae: BLSE



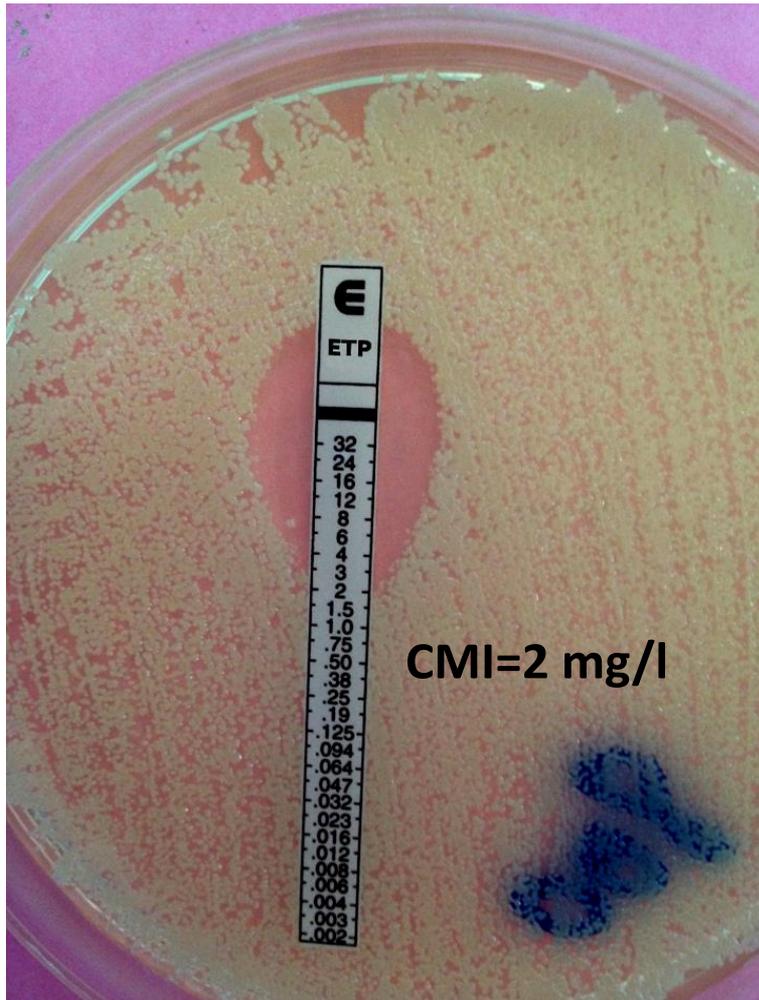
- AMX R
- TIC R
- PIP R
- IBL S/I/R
- C1G R
- FOX S
- C3G R
- IMP S

Antibiogramme de l'ECBU de notre patient

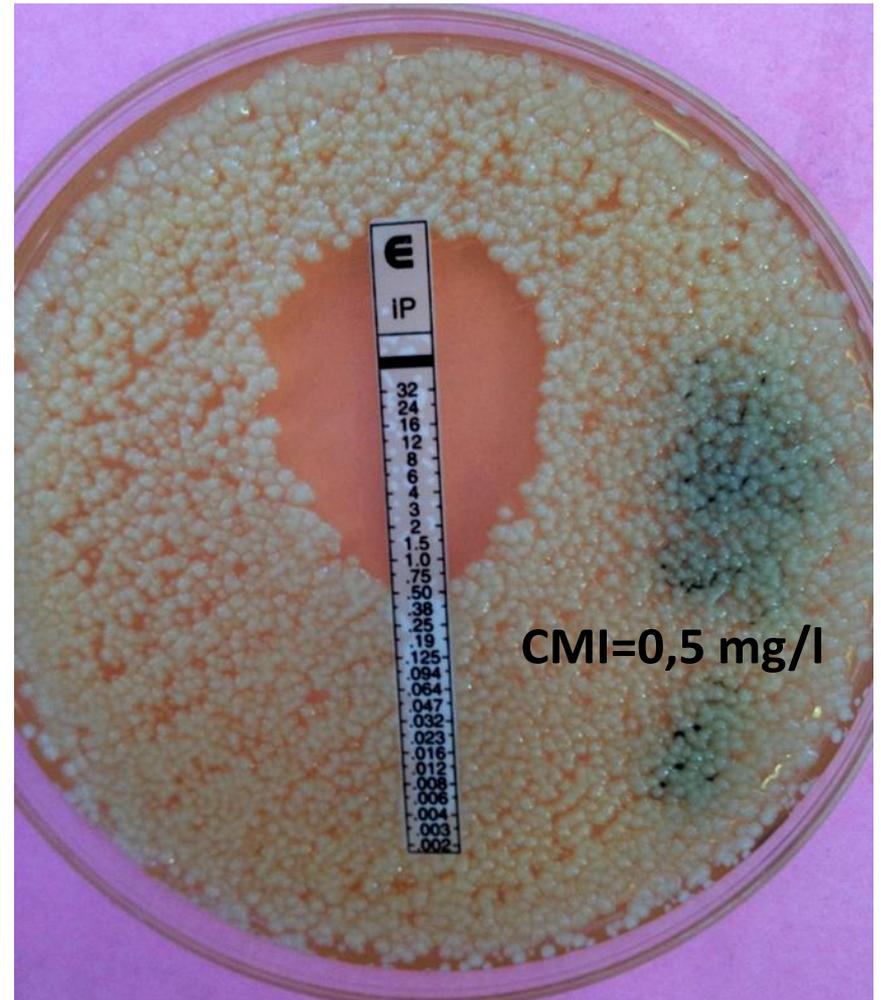
- Que suspectez-vous devant cet antibiogramme?



CMI (E-test)

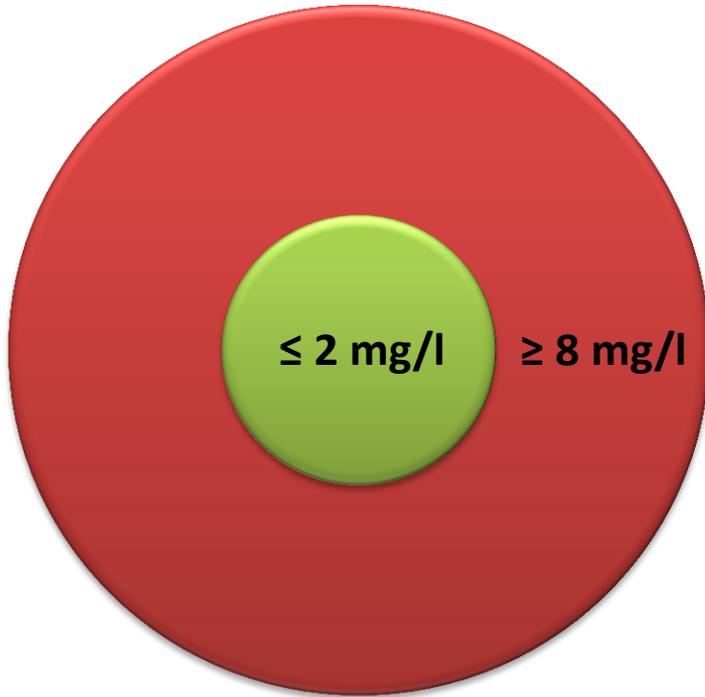


Ertapénème

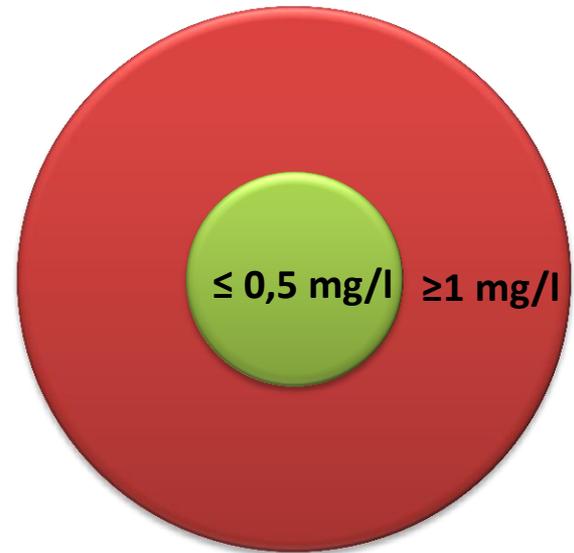


Imipénème

CMI aux carbapénèmes



Imipénème Méropénème



Ertapénème

Détection *via* l'ertapénème +++

Carbapénèmes

- Spectre d'activité +++
- En Tunisie: Imipénème, ertapénème
- Usage hospitalier +++ (IN+++)
- Stabilité vis-à-vis de la plupart des β -lactamases naturelles ou acquises (céphalosporinases, BLSE)

Mécanismes de Rce des entérobactéries aux carbapénèmes

**Imperméabilité
+ Céphalosporinase**
chromosomique ou
plasmidique
Ou + BLSE

Carbapénémases

Carbapénémases: classification

Classe	Enzyme	AMC	PIP/TZB	CTX	CAZ	IMP	ERT	AZT
A	KPC	S	R	R	R	S/I/R	I/R	R
B	IMP, VIM, NDM	R	S/I	R	I/R	S/I/R	I/R	S
D	OXA48	R	R	S	I/S	I/S	I/S	S

Phénotypes de résistance en l'absence d'autres mécanismes de résistance associés très rares en pratique !!!

BLSE souvent présente chez les souches productrices de KPC et Oxa 48

Carbapénémases de classe A

- SME, NMC-A, IMI, GES +/-
- KPC (1 à 8): +++, les plus menaçantes !!!
 - Hydrolyse de toutes les bêta-lactamines
 - +/- Inhibée/IBL
 - Association BLSE +++
 - Codée/gènes plasmidiques ou transposons
 - ➔ mobilité ➔ diffusion inter-espèces
 - Ass° autres gènes de Rce ➔ Multirésistance

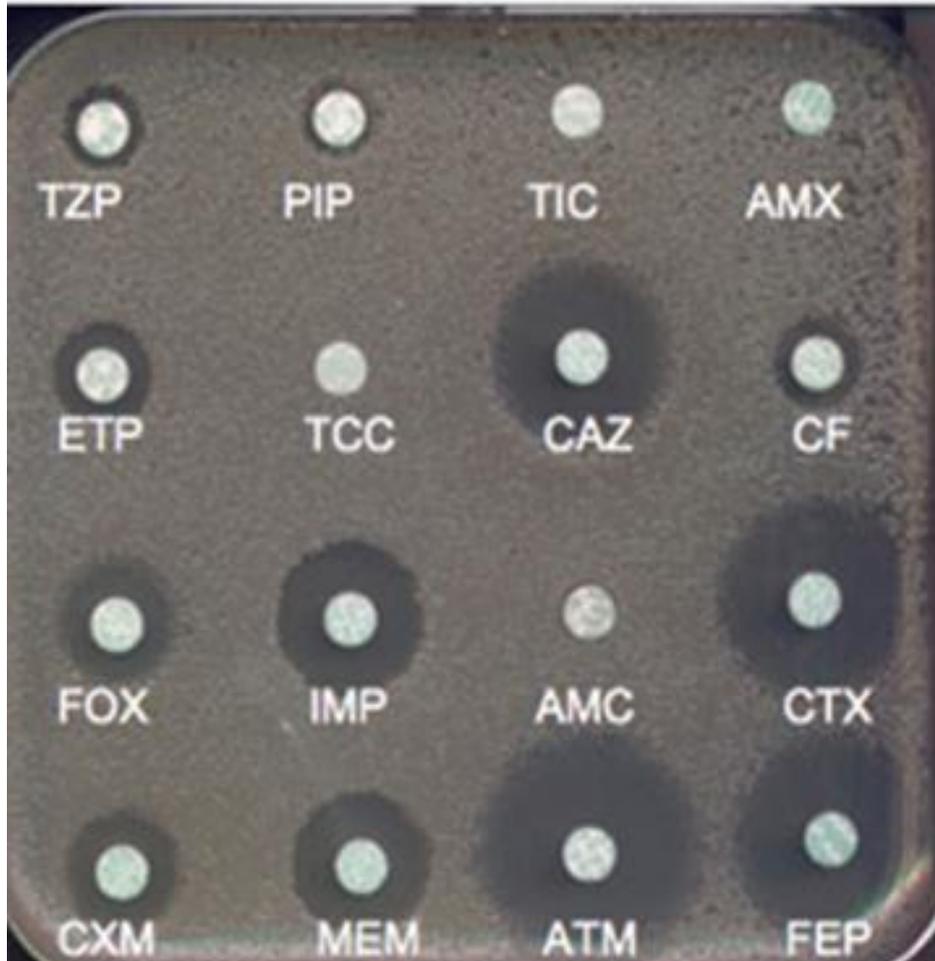
Carbapénémases de classe B

- Métallobêta-lactamases (MBL)
- IMP, VIM, GIM-1, KHM-1 et **NDM-1**
- Hydrolyse de toutes les β -lactamines sauf Aztreonam
- Non inhibées/IBL
- Association BLSE +++
- Gènes plasmidiques +++, intégrons et transposons
- ➔ Mobilité de ces gènes de résistance
- ➔ Multirésistance des souches

Carbapénémases de classe D

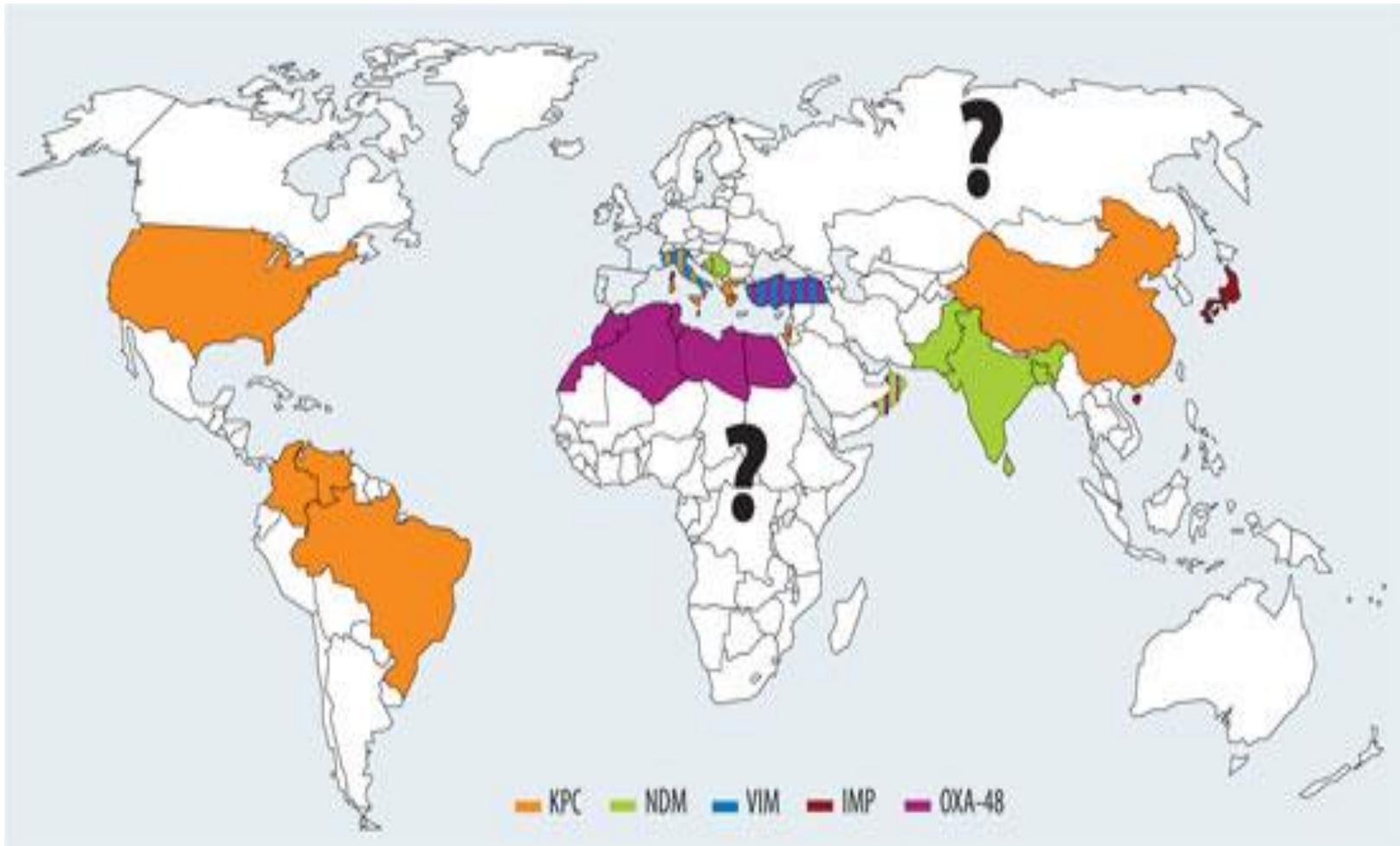
- **OXA-48** +++ (*K. pneumoniae* +++)
- Pays du pourtour méditerranéen +++
- C3G épargnées
- Non inhibée/acide clavulanique
- Association BLSE → Multirésistance
- OXA-48 seule → légère ∨ sensibilité aux carbapénèmes
- OXA-48 au sein d'un transposon → mobilité +++

Carbapénémase Oxa-48



- C3G S
- ATM S
- IPM I/S
- ETP I/S

Répartition mondiale des carbapénémases



Association de malfaiteurs !!!

G. Arlet, Hôpital Tenon, AP-HP, UFR

KPC-2, SHV-12, TEM-1



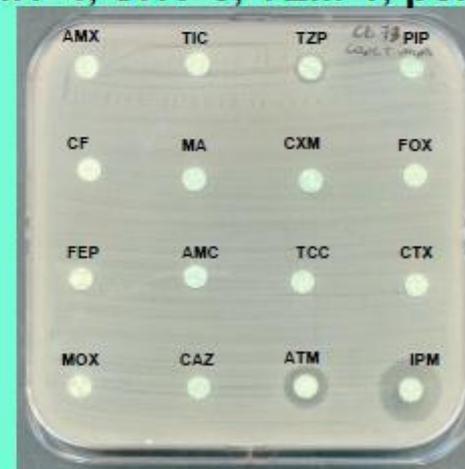
VIM-1, SHV-5, TEM-1



OXA-48, OXA-47, SHV-2a, TEM-1, porine



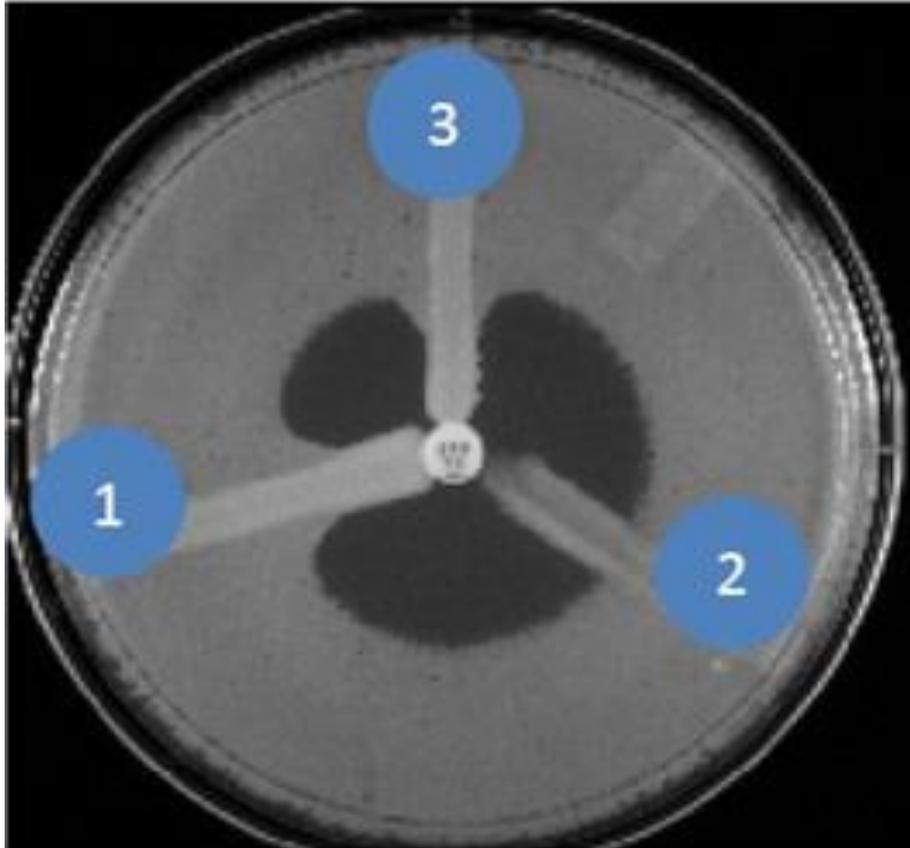
CMY-4, SHV-5, TEM-1, porine



Détection des carbapénémases

- **Signes d'appel sur antibiogramme**
 - Φ d'inhibition IMP < 24 mm
 - Φ d'inhibition ERT < 28 mm
 - Présence de fines colonies dans la zone d'inhibition des carbapénèmes (ERT++)
- ➔ CMI (E-test):
 - CMI carbapénèmes ≥ 2 mg/l
 - CMI Ertapénème > 0,5 mg/l

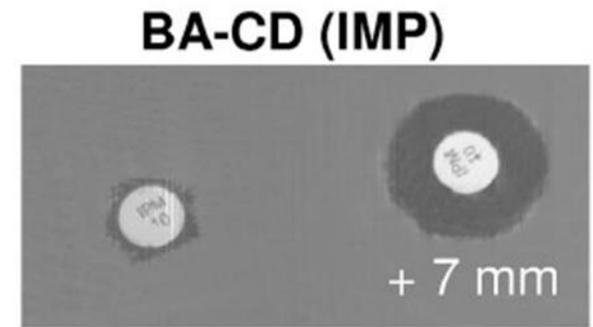
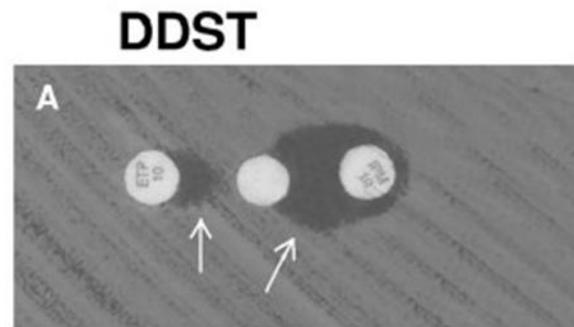
Test de Hodge



- 1: témoin (+)
2: témoin (-)
3: souche testée

- En 1^{ère} intention
- 24-48h
- Spécificité +/- (faux + si ampC ou CTX-M)
- Sensibilité +/- (NDM)
- Bonne détection Oxa48 et KPC

Détection des KPC



Synergie acide boronique et carbapénèmes

Détection des MBL

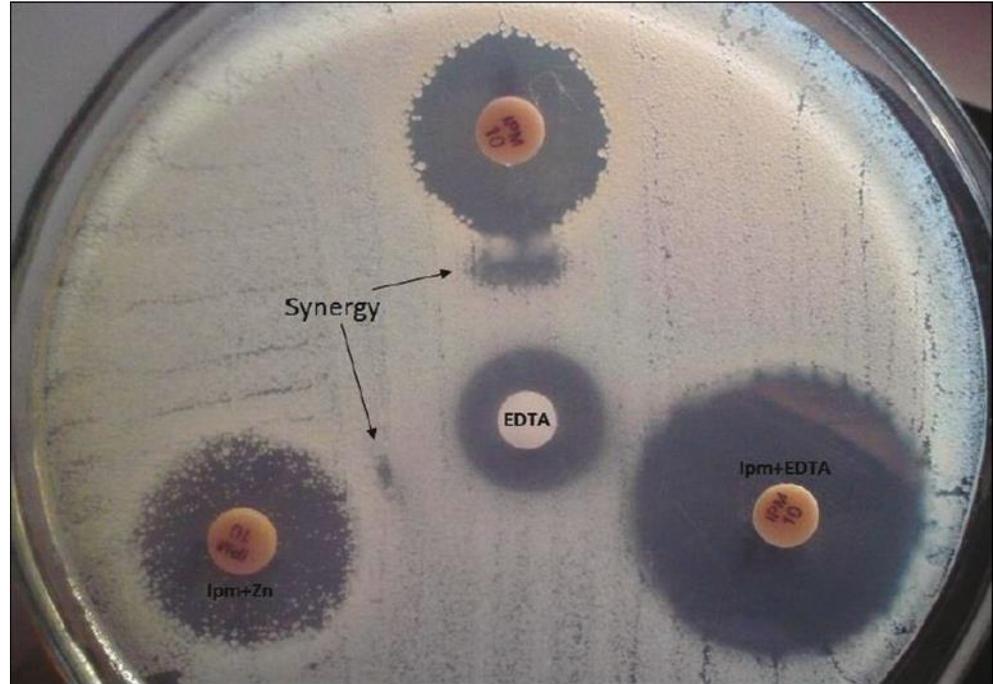
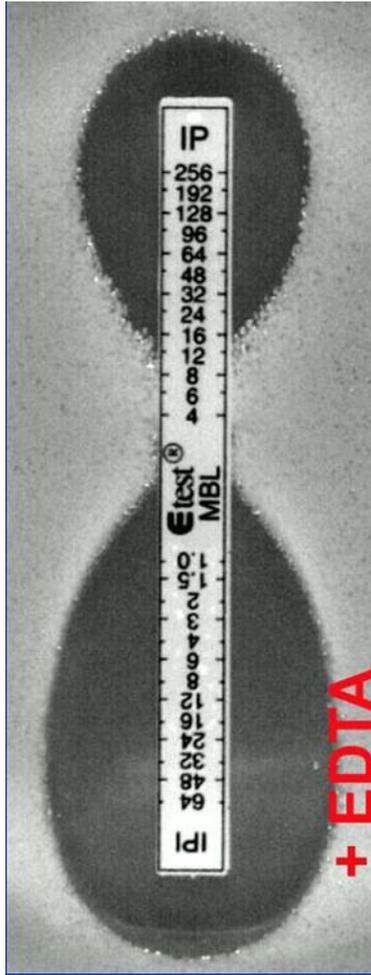


Image de synergie → Production de MBL

Inhibition carbapénémase/EDTA

Autres méthodes de détection des carbapénémases

- **Biologie moléculaire:**
 - Détection des gènes de carbapénémase
 - PCR simplex, multiplex, temps réel, puces à ADN, hybridation
 - +++ OXA-48 (pas de test phénotypique spécifique)
- **Spectrométrie de masse MALDI-TOF**
 - Technique récente, coût élevé+++
- **Milieux chromogènes:**
 - CHROMagar KPC medium

Récapitulons...

	A (KPC)	B (MBL)	D (Oxa48)
Hydrolyse aztréonam	+	-	-
Inhibition EDTA	-	+	-
Inhibition Ac. clavulanique	+	-	+/-

ANTIBIOGRAMME

Germe : *K*

Antibiotique

AMPICILLINE

AMOXICILLINE

TICARCILLINE

TICARCILLINE +

PIPERACILLINE

PIPERACILLINE

CEFALOTINE

CEFUROXIME

CEFOTAXIME

ERTAPENEME

IMIPENEME

GENTAMICINE

TOBRAMYCINE

NETILMICINE

AMIKACINE

OFLOXACINE

CIPROFLOXACINE

LEVOFLOXACINE

TRIMETHOPRIME + SULFAMIDES

FOSFOMYCINE

COLISTINE

CHLORAMPHENICOL

GENTAMICINE	Résistant	>4	4 - 4
TOBRAMYCINE	SENSIBLE	<=4	4 - 4
NETILMICINE	SENSIBLE	<=4	4 - 4
AMIKACINE	Résistant	>16	8 - 16
OFLOXACINE	Résistant	>1	1 - 1
CIPROFLOXACINE	Résistant	>1	1 - 1
LEVOFLOXACINE	Résistant	8	1 - 2
TETRACYCLINE	Résistant	>256	4 - 8
TIGECYCLINE	Résistant	> 0,5	0,25 - 0,5
RIFAMPICINE	SENSIBLE	1	4 - 16
COLISTINE	SENSIBLE	<=2	2 - 2
CHLORAMPHENICOL	Résistant	>128	8 - 16
FOSFOMYCINE	Résistant	>32	32 - 32
CEFUROXIME	Résistant	>8	8 - 8
CEFOTAXIME	Résistant	>32	1 - 2
ERTAPENEME	Résistant	>16	0,5 - 1
IMIPENEME	SENSIBLE	2	2 - 8
GENTAMICINE	Résistant	128	2 - 4
TOBRAMYCINE	Résistant	128	2 - 4
NETILMICINE	Résistant	>4	2 - 4
AMIKACINE	SENSIBLE	<4	8 - 16
OFLOXACINE	Résistant	>32	0,5 - 1
CIPROFLOXACINE	Résistant	>32	0,5 - 1
LEVOFLOXACINE	Résistant	>16	1 - 2
TRIMETHOPRIME + SULFAMIDES	Résistant	>16	2 - 4
FOSFOMYCINE	SENSIBLE	<=32	32 - 32
COLISTINE	SENSIBLE	<=2	2 - 2
CHLORAMPHENICOL	SENSIBLE	<=8	8 - 8

Béta-lactamines : Acquisition d'une Céphalosporinase plasmidique (AMPC).

Béta-lactamines : suspicion de production de

Aminosides: Phénotype GTNt (AAC(3)-II)

Quelle antibiothérapie ?

CAT?

CVC?

SV?

ATB?

Ablation du CVC JI Droit + examen bactériologique / Mise en place d'un CVC JI Gauche.

Changement de la SV + examen bactériologique (résultat : prélèvement contaminé).

Des HC sur CVC et périphériques : à la demande de nos collègues bactériologistes .

Ajustement de l'ATB:

Stop Vancomycine/Amikacine

Rajout rifampicine/colistine

Définition d'une infection de cathéter (Consensus SRLF 2002)

➤ ILC non bactériémique:

- Culture CVC $\geq 10^3$ ufc/ml
- Et
- Régression totale ou partielle dans 48 H

Ou

- Orifice purulent ou tunnelite

➤ Infection non liée au CVC:

- CVC stérile ou $< 10^3$
- Culture CVC positive
 - Souche différente et/ou
 - Autre foyer infectieux présent et le syndrome infectieux ne régresse pas à l'ablation du CVC
- La culture du CVC et autre site positive et le syndrome infectieux ne régresse pas à l'ablation du CVC

➤ Bactériémie liée au CVC:

- Bactériémie dans les 48 H

Et

- Culture site d'insertion + au même germe

Ou

- Culture CVC $\geq 10^3$ ufc/ml même germe

Ou

- Rapport HC quantitative KT/HC périphérique ≥ 5

Ou

- Différence temps de pousse ≥ 2 H

Critères d'ablation CVC

➤ Selon clinique:

- Sepsis sévère, thrombophlébite, endocardite(IDSA 2009)
- Cellulite, tunnelite, collection purulente, choc septique, thrombophlébite, endocardite
(SRLF 2002)

➤ Selon microbiologie:

- Staphylococcus aureus, Pseudomonas ou Candida(IDSA et SRLF)
- Tous BGN, tous fungi, mycobactérie(IDSA)

➤ Selon évolution:

- Persistance d'hémoculture positive après >72 H d'ATB adaptée(IDSA)

CAT selon microbiologie et type CVC (IDSA 2009)

Infection compliquée (thrombophlébite suppurée, endocardite, ostéomyélite...) :

Retrait CVC et ATB 4-6 semaines si:

- Staphylococcus coagulase négative,
- Staphylococcus aureus,
- BGN,
- Candida

CAT selon microbiologie et type CVC (IDSA 2009)

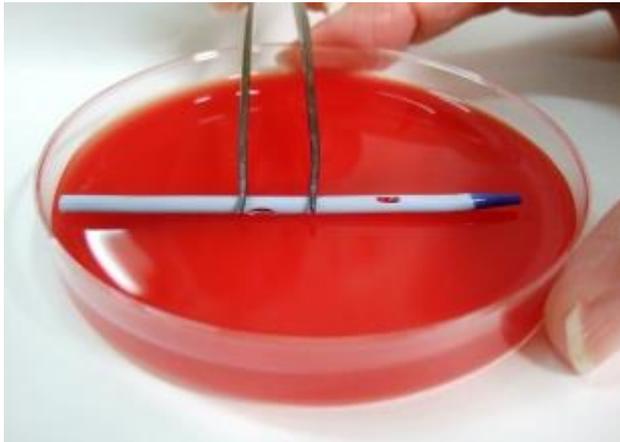
Infection non compliquée , résolution dans 72 H, sans matériel intravasculaire:

- Staphylococcus coagulasse négative: Retrait CVC + ATB 5-7jours ou Maintien CVC + ATB 10-14 jours + verrou ATB
- Staphylococcus aureus: Retrait CVC + ATB ≥ 14 jours
- Entérocoque: Retrait CVC + ATB 7-14jours
- BGN: Retrait CVC + ATB 7-14jours
- Candida: Retrait CVC + ATF 14 jours après 1ère hémoculture négative

Culture du cathéter (1)

- **Culture semi-quantitative (Maki)**

- Rouler la surface externe du cathéter sur gélose
- Seuil > 15 UFC/ml
- N'explore que la portion extra luminale de KT
- Se : 60-100% ; Sp : 20-50%



Culture du cathéter (2)

- **Culture quantitative de Cléri**
 - Désobstruer la lumière du KT /1 ml de bouillon stérile
 - Vortexer
 - Ensemencer 10µl sur GS, incuber 48 heures à 37°C
 - Seuil > 10 UFC (> 10³ UFC/ml)
 - Explore les portions extra + endoluminales

Culture du cathéter (3)

- **Méthode quantitative de Cleri simplifiée par Brun-Buisson**
 - KT dans 1 ml sérum physiologique et vortexer
 - Ensemencer 10 μ l sur GS, incuber 48 h à 37°C
 - Seuil > 10 UFC (10³UFC/ml)

Se:88%, Sp:97%





A.baumannii

Hémocultures centrale & périphérique

Hc quantitatives couplées

- Ratio nombre d'ufc/ml Hc cathéter/périphérie > 3-5
- Sp = 100%, Sb = 78-93%
- Lourde
- Non réalisable dans tous les laboratoires

Hc différentielles

- Délai entre KT/ périphérie > 120 minutes
- Sp et Sb > 90%
- Simple
- Réalisable dans tous les laboratoires

Septicémie à BMR

Bactéries en cause

IDSA REPORT

Bad Bugs, No Drugs: No ESKAPE! An Update
from the Infectious Diseases Society of America

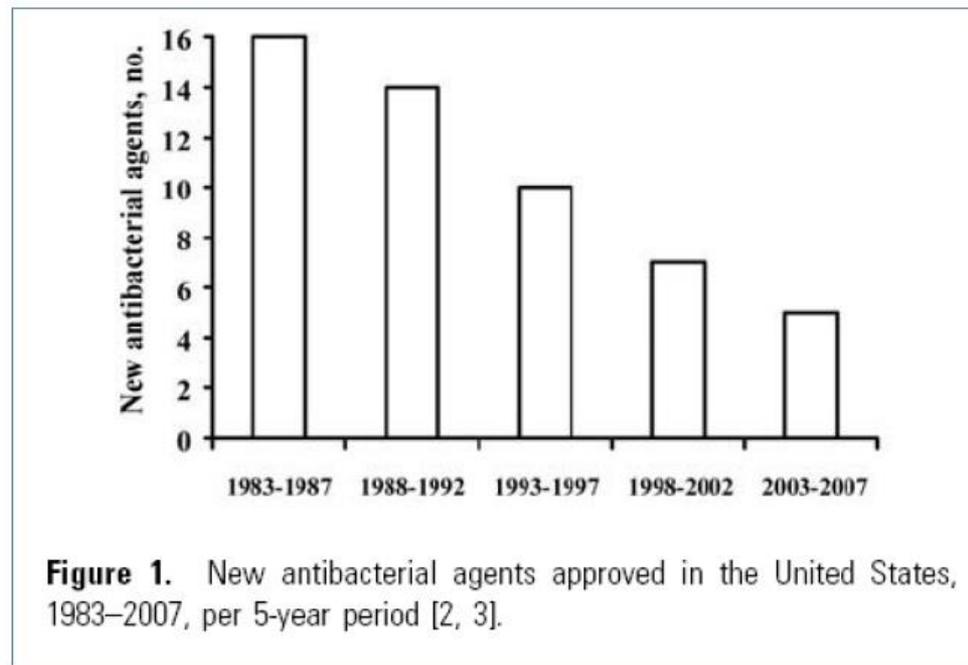
Clinical Infectious Diseases 2009;48:1-12

- *Enterococcus faecium*
- *Staphylococcus aureus*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Acinetobacter baumannii*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Enterobacter spp*



No ESCAPE!

La recherche en antibiothérapie...



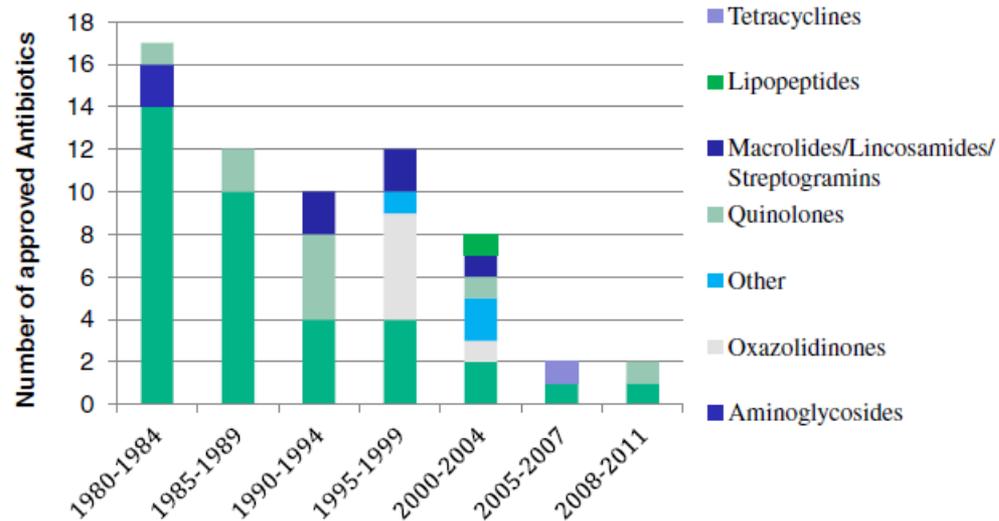


Figure 1 Number of approved antibiotics during the last 30 years.

“the ‘10’ × ‘20’ initiative”

Program supported by IDSA , to develop ten new systemic antibacterial drugs within 2020 through the discovery of new drug classes.

The target achieved already especially for Gram positive bacteria, but still on-going for Gram negative ones

Alternatives aux glycopeptides En cas de cocci Gram + MDR

- Linézolide.
- Daptomycine.
- Tigécycline
- Ceftaroline.

MDR Gram-negative bacteria

Due to the limited therapeutic options, clinicians aiming to target MDR Gram-negative bacteria:

- had to rediscover the use of old drugs, such as polymyxins and fosfomycin,
- or to increase the recommended dose of broad-spectrum antimicrobials, such as carbapenems or tigecycline, in order to achieve therapeutic benefit.

Intérêt des associations d'antibiotiques contre les bactéries sécrétrices de carbapénémases ?

Table 1. Univariate Analysis of Factors Associated With Death Among Patients With Bloodstream Infections Due to *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing *K. pneumoniae*

Variable	No. (%) of Patients		P Value	OR (95% CI)
	Nonsurvivors (n = 52)	Survivors (n = 73)		
Monotherapy	25 (48.1)	21 (28.7)	.02	1.59 (1.06–2.38)
Tigecycline	10 (19.2)	9 (12.3)	.28	1.32 (.81–2.16)
Colistin	11 (21.5)	11 (15.1)	.37	1.25 (.77–2.03)
Gentamicin	4 (7.6)	1 (1.3)	.09	1.98 (1.21–3.23)
Combination therapy	27 (51.9)	52 (71.2)	.02	0.62 (.41–.94)
2-drug combinations	23 (44.2)	33 (45.2)	.91	0.97 (.64–1.48)
Tigecycline + colistin	7 (13.4)	16 (21.9)	.22	0.68 (.35–1.32)
Tigecycline + gentamicin	6 (11.5)	6 (8.2)	.53	1.22 (.66–2.25)
Other 2-drug combinations ^a	10 (19.2)	11 (15.1)	.54	1.17 (.71–1.95)
3-drug combinations	4 (7.7)	19 (26.1)	.009	0.36 (.15–.92)
Tigecycline + colistin + meropenem	2 (3.8)	14 (19.2)	.009	0.27 (.07–1.01)
Other 3-drug combinations ^f	2 (3.8)	5 (6.8)	.47	0.67 (.21–2.21)

En analyse univariée, la combinaison d'antibiotiques sort comme facteur pronostic de survie.

Tumbarello M *et al.* Clin Infect Dis 2012

Etude rétrospective.

125 patients avec bactériémie à KPC.

Development of novel antibacterial drugs to combat multiple resistant organisms

Matteo Bassetti • Eida Righi

Received: 28 January 2015 / Accepted: 1 February 2015

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

Table 1 Clinical indications of new antibiotics and FDA status

Antimicrobial class	Molecule	Clinical indication	Development status
Cephalosporin	Ceftazoline	SSSI, CAP	FDA approval (2010)
	Ceftobiprole	SSTI, HAP, hospitalized CAP	Phase 3*
Carbapenem	Tebipenem pivoxil	RTIs	Phase 3**
	Panipenem metamipron	RTIs, UTIs	Phase 3
	Doripenem	UTIs, IAIs, HAP, VAP	FDA approval (2007)
	Biapenem	RTIs, UTIs	Phase 2
	Tomopenem	SSSI and HAP	Phase 2
	Razupenem	SSSI	Phase 2
Beta-lactam+	Ceftozolane/tazobactam	UTIs, IAIs, HAP, VAP	Phase 3
Beta-lactamase inhibitor	Ceftazidime/avibactam	cIAIs, cUTIs, HAP and VAP	Phase 3
Glycopeptide	Telavancin	cSSSI, HAP, VAP	FDA approval (2013)
	Oritavancin	SSSI	FDA approval (2014)
	Dalbavancin	SSSI	FDA approval (2014)
Oxazolidinone	Tedizolid phosphate	SSSI	FDA approval (2014)
	Radezolid	CAP, SSSI	Phase 2
Quinolone	Delafloxacin	SSSI	Phase 3
	Nemonoxacin	CAP	Phase 3
	Zabofloxacin	CAP	Phase 2
	Finafloxacin	CAP	Phase 2
	JNJ-Q2	UTIs	Phase 2
	WCK771	SSSI	Phase 2
Aminoglycoside	Plazomicin	IAIs and UTIs	Phase 3
Tetracycline	Eravacycline	IAIs and UTIs	Phase 2
	Omadacycline	SSSTI	Phase 2

*Approved for clinical use in Canada and Switzerland

**Approved for clinical use in Korea, Japan, and China

Table 2 Activity of new antibiotics against MRSA and ESBL and carbapenemases-producing gram-negative pathogens

Drug	Antibiotic class	Spectrum	MRSA	Carbapenemases
Biapenem	Carbapenem	Gram-negative and gram-positive	-	-
Ceftaroline	Cephalosporin	Gram-positive	+	-
Ceftazidime/avibactam	Beta-lactam+beta-lactamase inhibitor	MDR gram-negative (no metallo-beta-lactamases)	-	+/-
Ceftobiprole	Cephalosporin	Gram-positive	+	-
Ceftozolane/tazobactam	Beta-lactam+beta-lactamase inhibitor	Gram-negative	-	-
Dalbavancin	Glycopeptide	MDR gram-positive	+	-
Delafloxacin	Quinolone	Gram-negative and gram-positive	+	-
Doripenem	Carbapenem	Gram-negative	-	-
Eravacycline	Tetracycline	Gram-negative (no <i>Pseudomonas</i>)	+	+
JNJ-Q2	Quinolone	Gram-positive	+	-
MK-7655	Beta-lactamase inhibitor	Gram-negative	-	+
Nemonoxacin	Quinolone	Gram-positive and gram-negative	+	-
Omadacycline	Tetracycline	Gram-positive and gram-negative	+	+
Oritavancin	Glycopeptide	MDR gram-positive	+	-
Panipenem	Carbapenem	Gram-negative and gram-positive	-	-
Plazomicin	Aminoglycoside	MDR gram-negative including metallo-beta-lactamase	+	+
Radezolid	Oxalidinone	MDR gram-positive	+	-
Razupenem	Carbapenem	Gram-negative and gram-positive	+	-
Tebipenem	Carbapenem	Gram-negative and gram-positive	-	-
Telavancin	Glycopeptide	MDR gram-positive	+	-
Telizolid	Oxalidinone	MDR gram-positive	+	-
Tomopenem	Carbapenem	Gram-positive and gram-negative	+	-

Double-Carbapenem Therapy for Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae*

Catharine C. Bulik and David P. Nicolau
Antimicrob. Agents Chemother. 2011, 55(6):3002. DOI:
10.1128/AAC.01420-10.
Published Ahead of Print 21 March 2011.

AAC Accepts, published online ahead of print on 25 February 2013
Antimicrob. Agents Chemother. doi:10.1128/AAC.02399-12
Copyright © 2013, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Double-carbapenem regimen for carbapenemase-producing pandrug-resistant *Klebsiella
pneumoniae* infections: Is it really effective in humans?

Helen Giamarellou^{1*}, Lambrini Galani¹, Fotini Baziaka¹, Ilias Karaiskos¹

¹ 6th Department of Internal Medicine, Hygeia General Hospital, Athens, Greece

Successful Ertapenem-Doripenem Combination Treatment of Bacteremic Ventilator-Associated Pneumonia Due to Colistin-Resistant KPC-Producing *Klebsiella pneumoniae*

Giancarlo Ceccarelli, Marco Falcone, Alessandra Giordano,
Maria Lina Mezzatesta, Carla Caio, Stefania Stefani and
Mario Venditti
Antimicrob. Agents Chemother. 2013, 57(6):2900. DOI:
10.1128/AAC.00188-13.
Published Ahead of Print 9 April 2013.

Que choisir ?



Quelle est la question ?

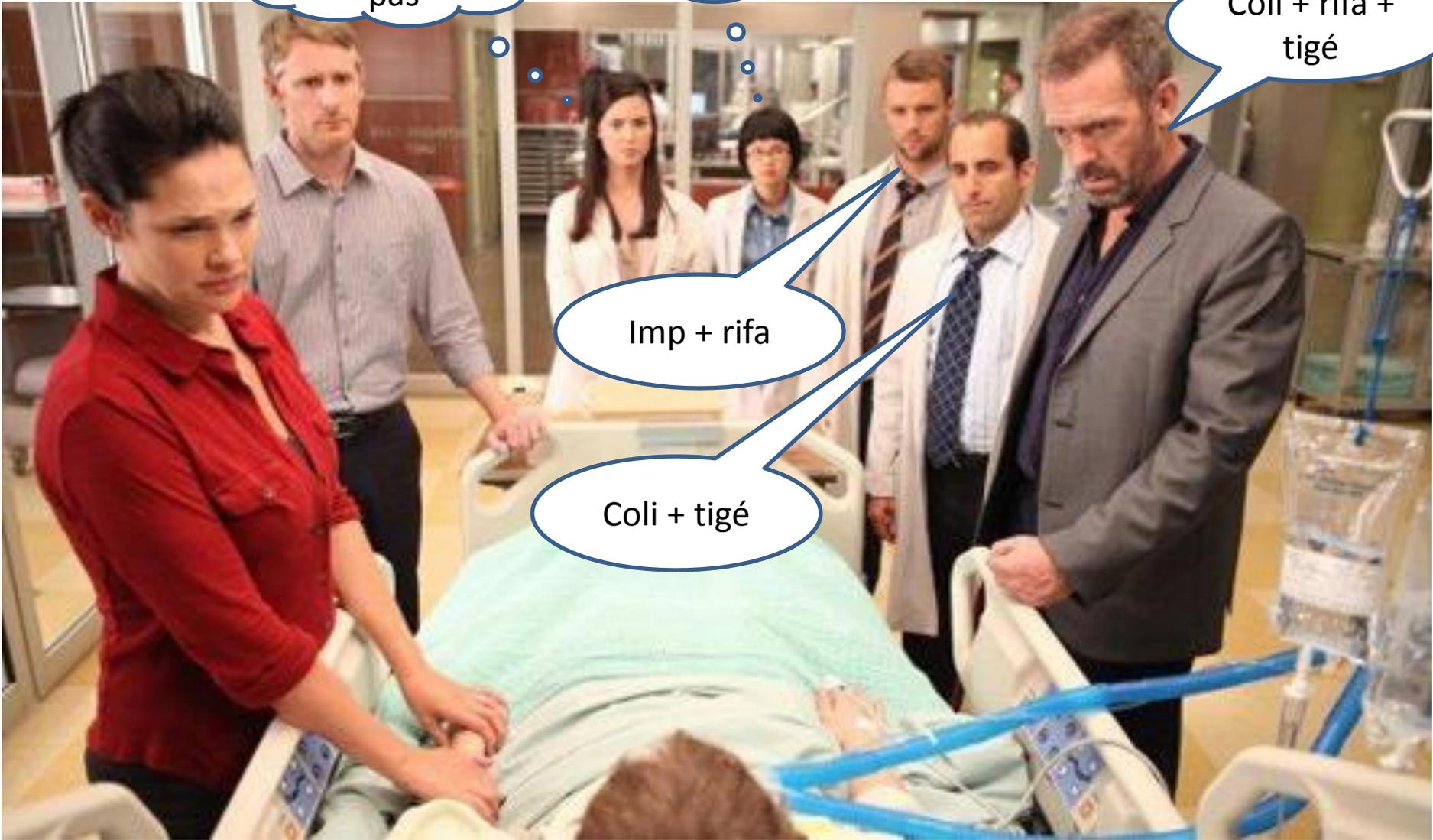
??? Ne sais pas

Imp

Coli + rifa + tigé

Imp + rifa

Coli + tigé



Acinetobacter baumannii MDR

Options thérapeutiques

- Carbapénèmes
- Sulbactam
- Colistine
- Tigécycline
- Rifampicine

En association

Nouvelles molécules

- Ceftolozane/tazo
- Ceftazidime/avibactam
- Plazomicin
- Eravacycline
- DS-8587 (broad-spectrum fluoroquinolone)

Klebsiella pneumoniae Carbapénémase (KPC) Producing Bacteria

Options thérapeutiques

- Colistine
- Tigécycline
- Aminoglycosides
 - high-dose continuous infusion of a carbapenem ?
 - dual carbapenem therapy ?

En association

Nouvelles molécules

- Avibactam (NXL104)
- Plazomicin (ACHN-490)
- NAB739 (novel polymyxin)
- Omadacycline (PTK796)

Place des « nouveaux » antibiotiques?



**Solutions aux problèmes
thérapeutiques immédiats mais
développement de résistances sur
le long terme**

CONCLUSION

Bactéries multirésistantes : Nouvelles stratégies antibiotiques ?



+

antimicrobial
stewardship
program...

