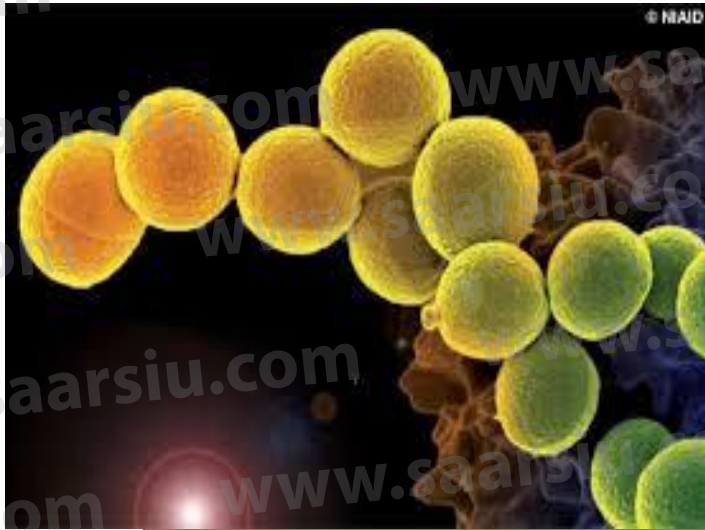




Quelles options thérapeutiques pour les Bactéries multirésistantes en Algérie

R.M Hamidi
Service de Réanimation Médicale
CHU Béni-Messous

SAARSIU 01/02/2020

Souche sensible



Entérobactéries d'avant



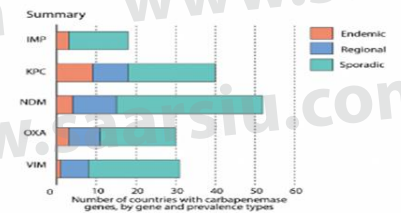
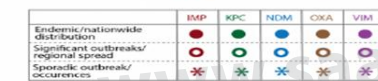
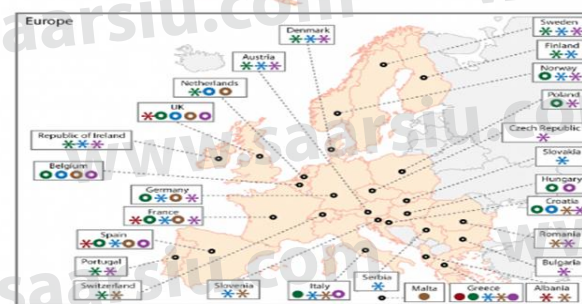
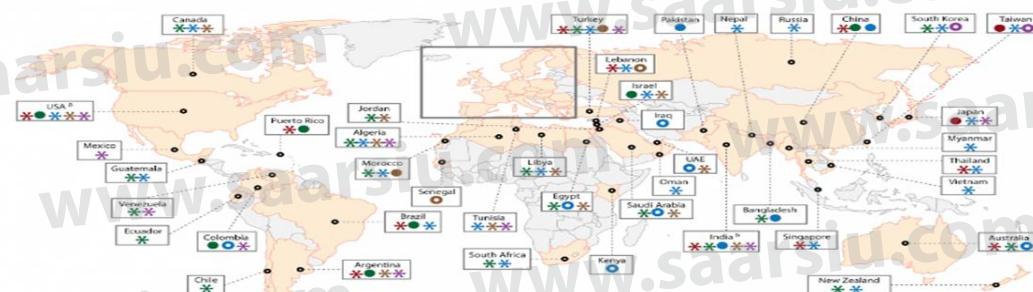
Entérobactéries d'aujourd'hui



Entérobactéries de demain



Global Distribution of Carbapenemases in Enterobacteriaceae, by Country and Region



Adapted from references: [8, 20, 22, 28, 30, 36, 46, 48, 50, 53, 61, 90-92].
Abbreviations: KPC, Klebsiella pneumoniae carbapenemase; Metallo- β -Lactamases (MBL) - VIM, Verona Integron-encoded MBL; IMP, active on imipenem MBL; NDM, New Delhi MBL; OXA, Oxacillinase-type carbapenem-hydrolyzing β -lactamases.
KPC are endemic in some U.S. states.
OXA mainly refers to OXA-48, except in India, where it refers to OXA-181.

CDDEP THE CENTER FOR
Disease Dynamics,
Economics & Policy
WASHINGTON DC • NEW DELHI



EBLSE



EPC



Bacilles à Gram négatif multirésistants: Meilleur model de bactéries



Acinetobacter baumannii
On blood agar



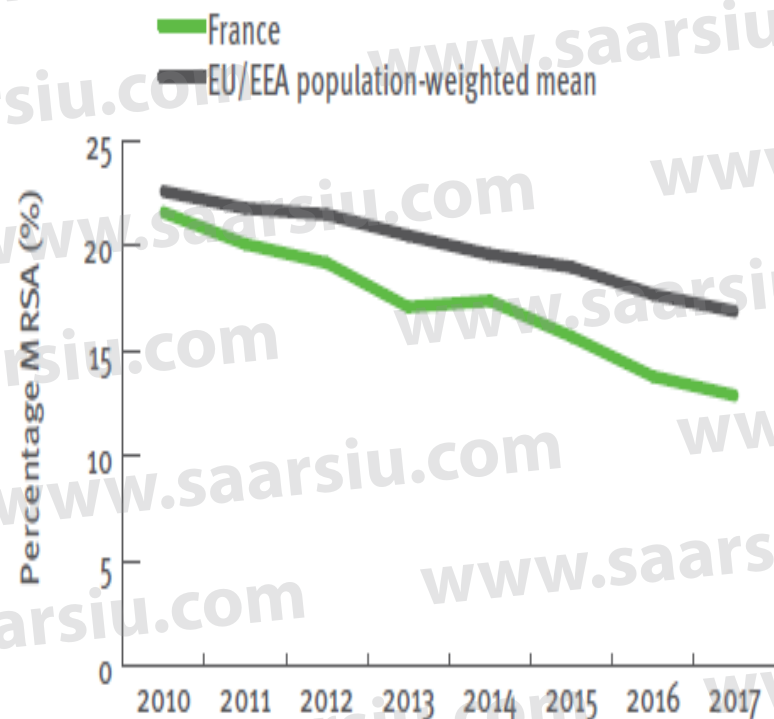
Pourquoi les bacilles à Gram négatif ?

Bactéries fréquentes et très difficile à traiter

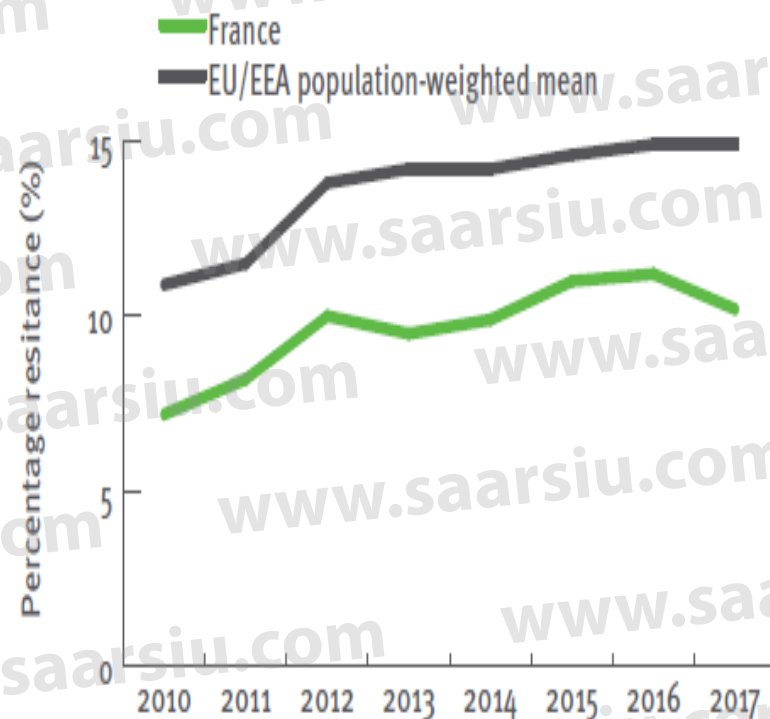


Les bactéries que l'on rencontre le plus

Staphylococcus aureus. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to meticillin (MRSA), France and EU/EEA population-weighted mean, 2010–2017



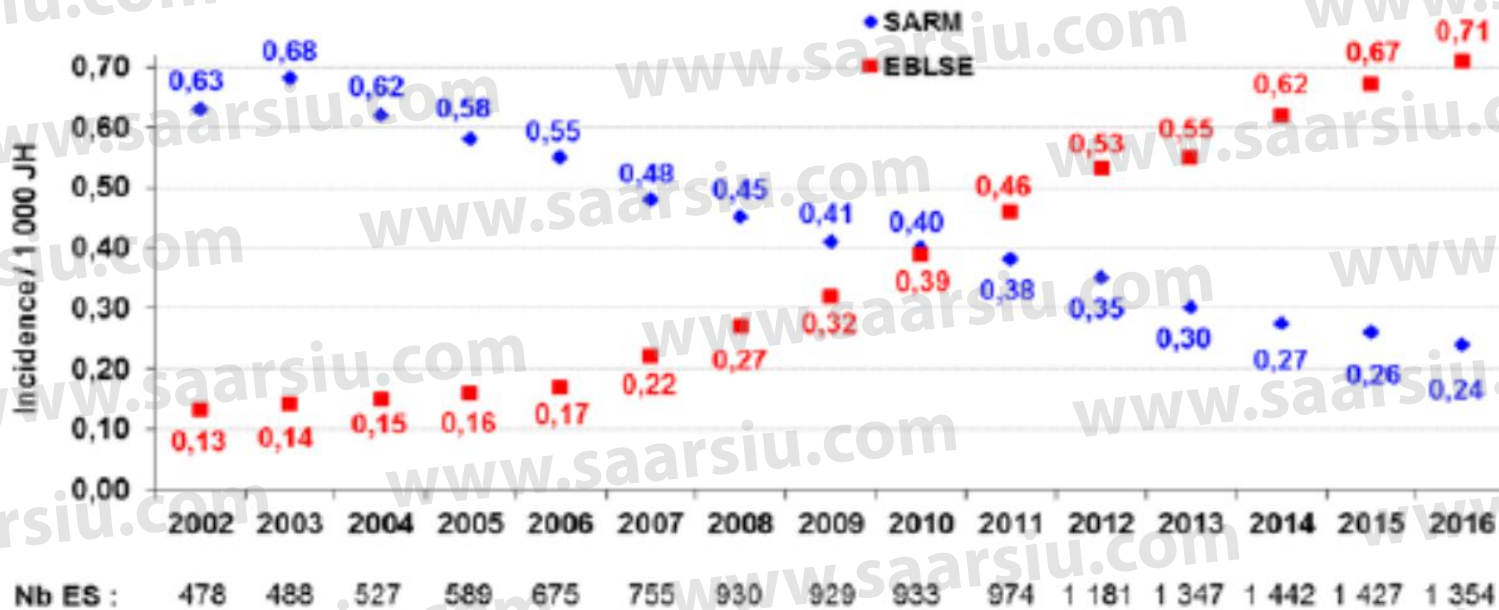
Escherichia coli. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to third-generation cephalosporins, France and EU/EEA population-weighted mean, 2010–2017



Les bactéries que l'on rencontre le plus

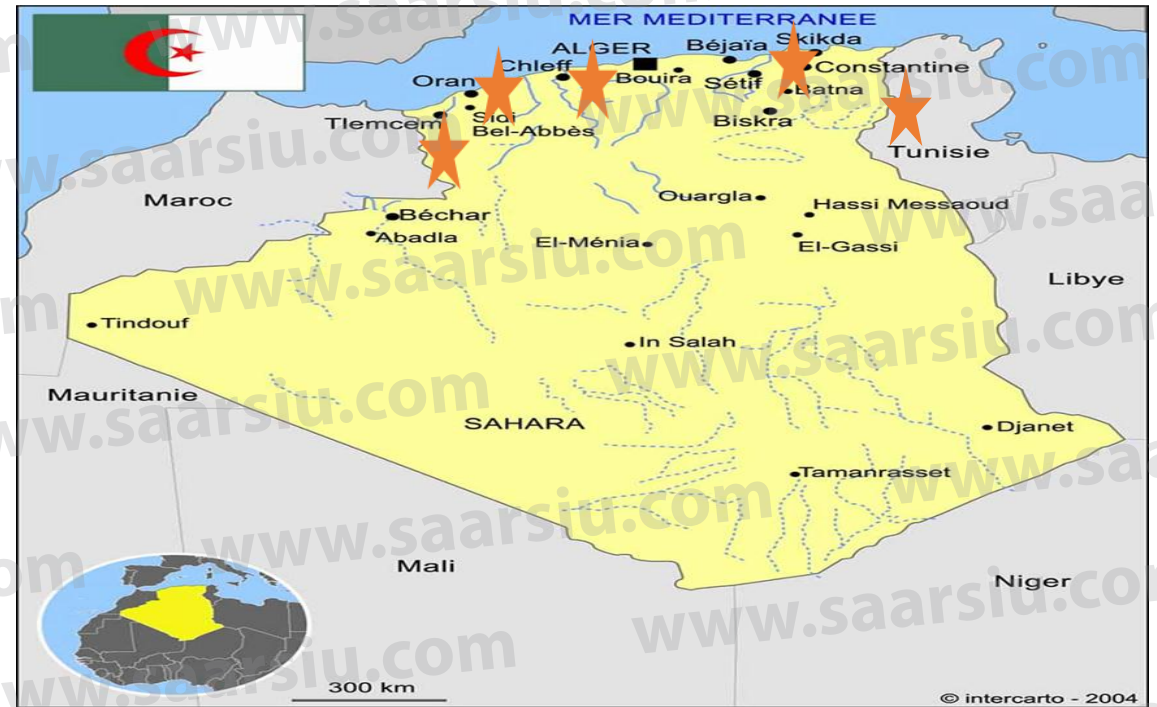
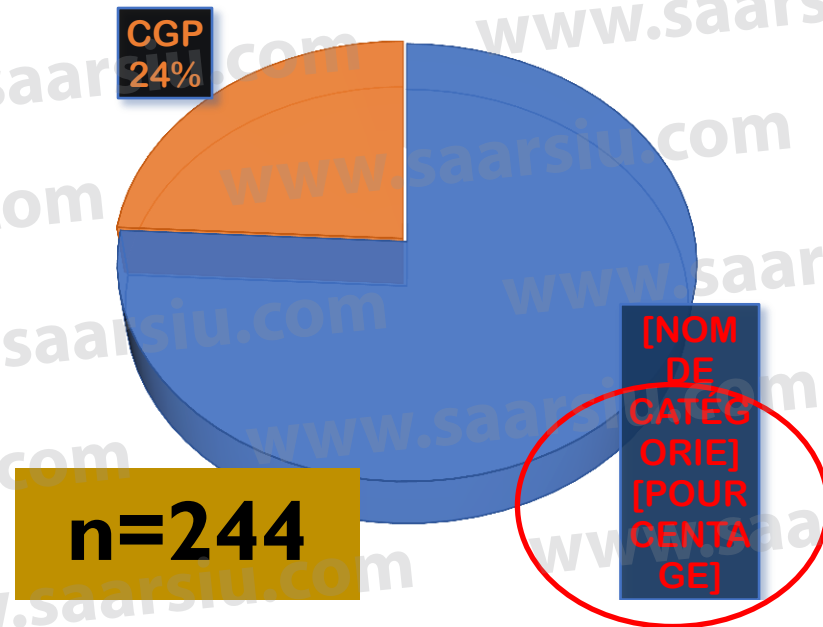
BMR RAISIN 2016

Tous établissements 2002-2016



Evolution de la prévalence et des densités d'incidence. SARM et EBLSE. France. Données Raisin

Les bactéries que l'on rencontre le plus



- **Enquête de cohorte, descriptive et prospective**
- **Multicentrique (08 Services de Réanimation)**
- **Durée de 06 mois (01 janvier 2016 au 31 juin 2016)**
- **790 patients ont été hospitalisés en réanimation depuis au moins 48 heures**
- **154 patients ont présenté une infection nosocomiale nécessitant une antibiothérapie**

AMS GROUP

Germes impliqués dans les infections nosocomiales acquises dans 08 services de réanimation

MICROORGANISMES		NOMBRE	POURCENTAGE	
BGN : 75.82%	Non fermentants : 40.57%	Acinetobacter Baumannii	76	31,14%
		Pseudomonas aeruginosa	22	9,01%
		Stenotrophomonas maltophilia	1	0,40%
	Entérobactéries : 32.78%	Klebsiella pneumoniae	43	17,62%
		Escherichia coli	19	7,78%
		Enterobacter cloacae	7	2,86%
		Proteus mirabilis	6	2,45%
		Serratia spp	3	1,23%
		Citrobacter spp	1	0,40%
		Proteus sp	1	0,40%
Autres BGN	6	2,45%		
CGP : 24,18%	Staphylococcus aureus	23	9,42%	
	Staphylococcus epidermidis	3	1,23%	
	Enterococcus faecalis	6	2,45%	
	Enterococcus faecium	3	1,23%	
	Streptococcus pneumoniae	3	1,23%	
	Autres CGP	21	8,60%	
TOTAL de Germes		244	100%	

Les bactéries que l'on rencontre le plus

Auteurs et références	Année	Effectifs	Type d'étude	% BGN	% CGP
B. Boukatta Maroc	2010	256	Rétrospective/Réanimation	79%	16%
L.Quassimi Maroc	2010	380	Cohorte prospective/Réanimation	74,2%	22,6%
AK. Oznur Turquie	2008	450	Cohorte prospective/Réanimation	68.8%	27.6%
N. Dereli Turquie	2007-2010	939	Rétrospective/Réanimation	54.86%	24.55%
NY. Aly Égypte	2004-2005	1173	Cohorte prospective/Réanimation	68%	27%
R,M Hamidi Algérie	2009-2010	150	Cohorte prospective/Réanimation	90.52%	9.48%

L'implication des BGN comme premiers agents d'infections nosocomiales acquises en réanimation a été rapportée dans de nombreuses études

1^{er} constat : + de BGN que de CGP



Importance de l'inoculum

Chez l'Homme, le réservoir des EBLSE est plus important que celui des SARM.



Un transfert de mécanisme de résistance plus facile au niveau du tube digestif entre entérobactéries d'espèces différentes



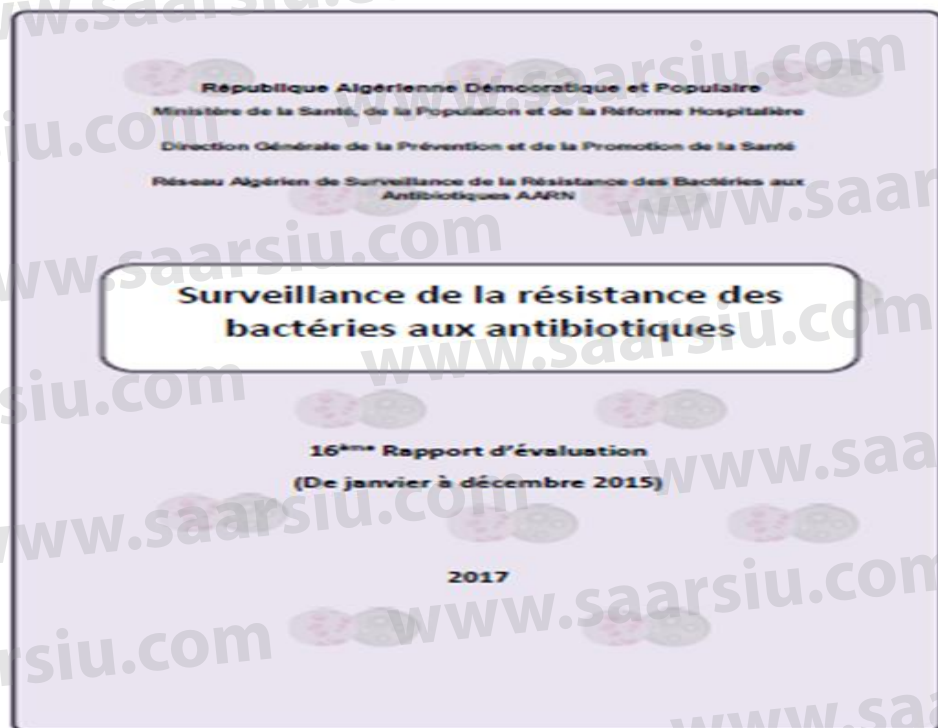
certaines souches d'EBLSE ont des capacités de diffusion plus importantes que d'autres



2^{ème} constat : Bactéries très difficile à traiter



Taux de BMR en réanimation est de 44.16 %



Résultats sur des prélèvements cliniques

Germes	Fréquence
EBLSE	44.16%
Pseudo imp-R	21.76 %
Acineto imp R	82.79 %
Entérobactéries Carbap-R	1.88%
SARM	38.65 %
ERV	8,69 %

Cette résistance n'est pas sans risque : deux conséquences potentiellement néfastes

Prescrire
initialement **une**
molécule à spectre
limitée mais
inefficace



recourir
systématiquement à
des **molécules à**
large spectre avec
risque
d'**amplification de la**
résistance



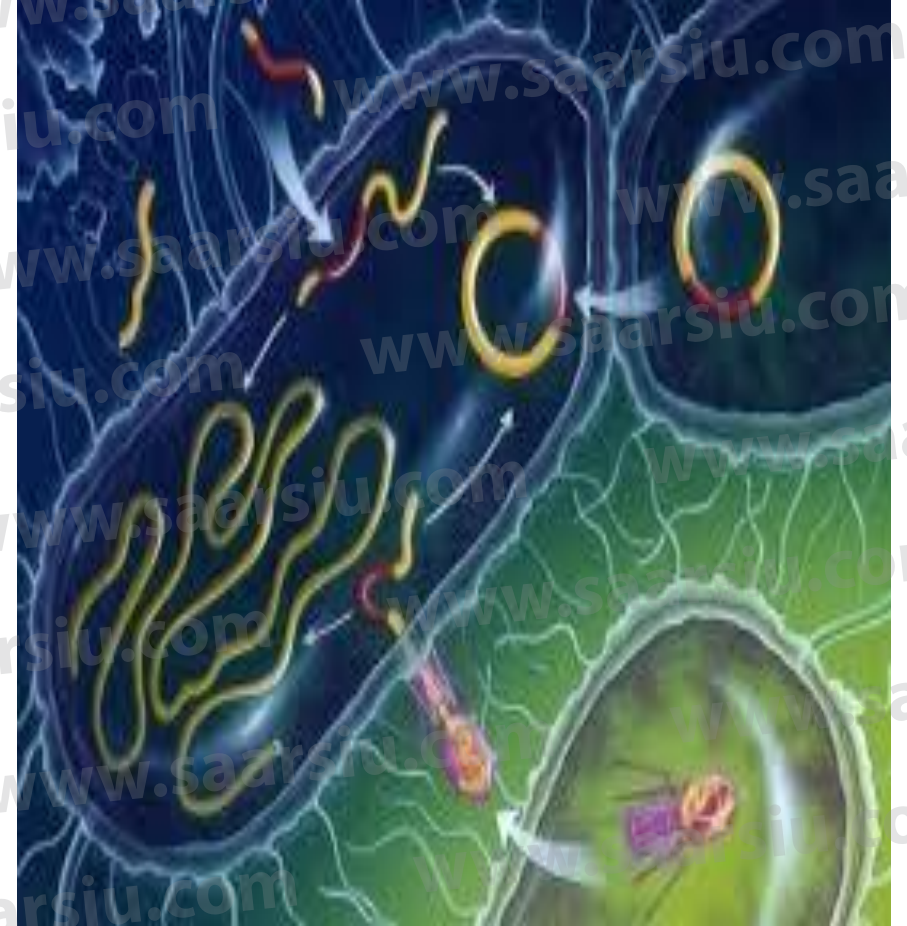
Un véritable enjeu majeur

Résistances bactériennes

Quelques rappels

Résistance bactérienne

- **D'origine génétique.**
- **Matériel génétique**
 - **chromosome**
 - **élément mobile (plasmides, éléments transposables ou intégrons)**
- **Naturelle ou acquise**



Résistance naturelle

caractère présent
chez toutes les
souches de la
même espèce

Détermine le
spectre clinique de
l'antibiotique



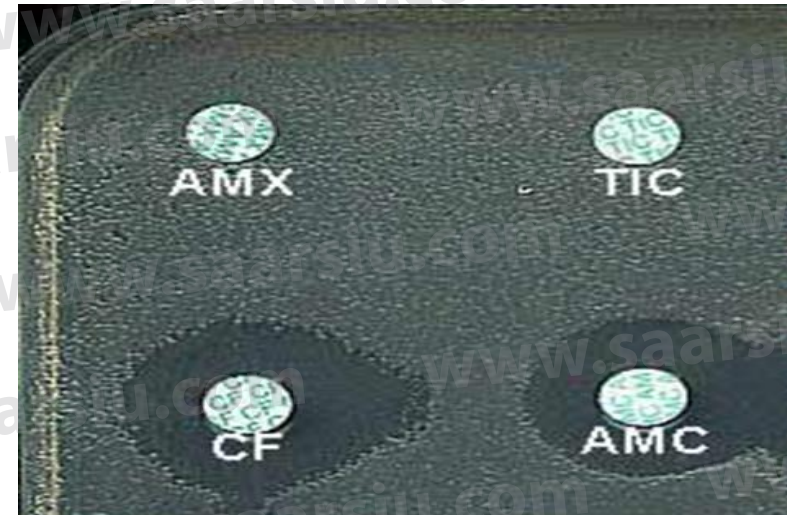
gènes de
résistance font
partie du
patrimoine
génétique

permanente et
d'origine
chromosomique
et transmise à la
descendance

Exemple de résistance naturelle :

Klebsiella pneumoniae

- *Klebsiella pneumoniae* est naturellement résistante à l'Amoxicilline et la Ticarcilline
- production d'une pénicillinase de bas niveau
- Cette pénicillinase est inhibée par l'acide clavulanique



Résistance acquise



Sous l'influence de certains facteurs, des **changements génétiques** peuvent se produire.
Ils peuvent être de deux types

Résistance acquise

Mutation chromosomique spontanée

Acquisition de gène de résistance par un autre microorganisme

Retrouvée chez 10 à 20% des bactéries

Mécanisme le plus fréquent

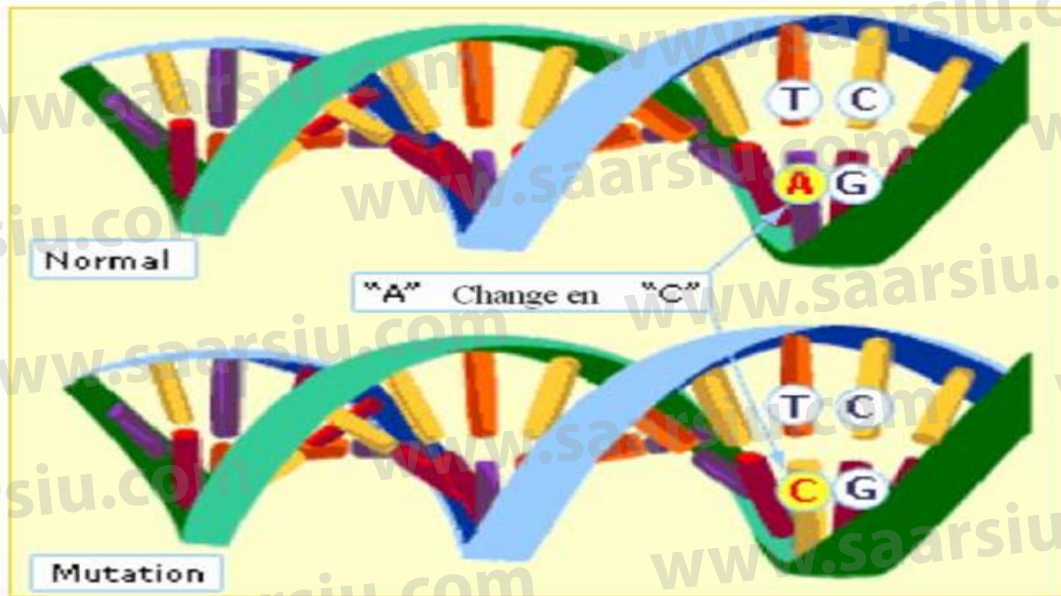
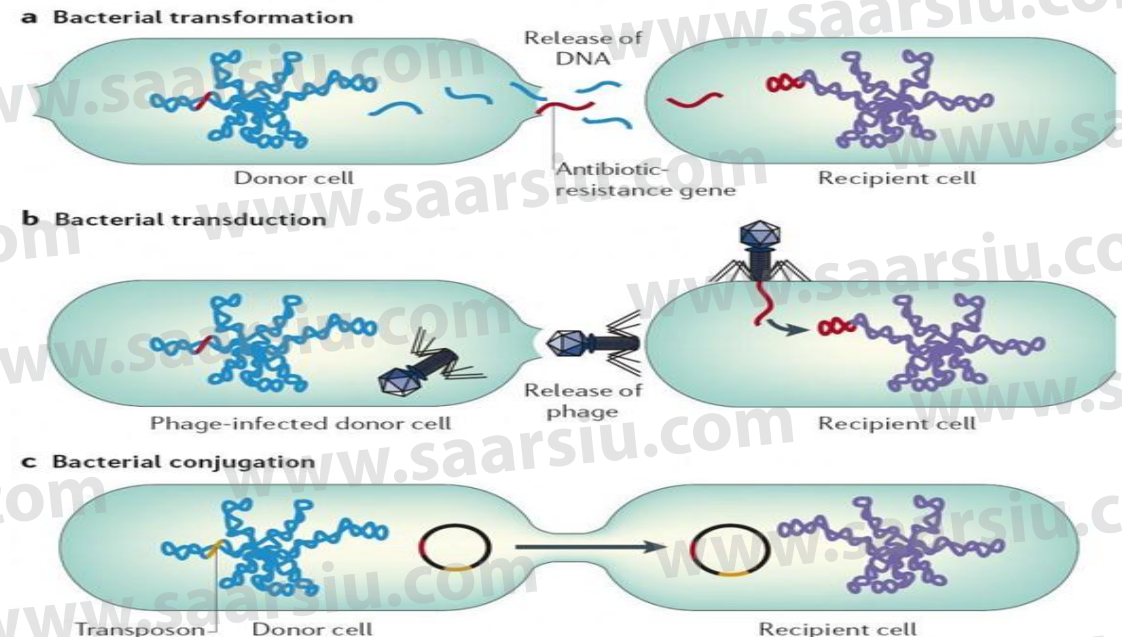
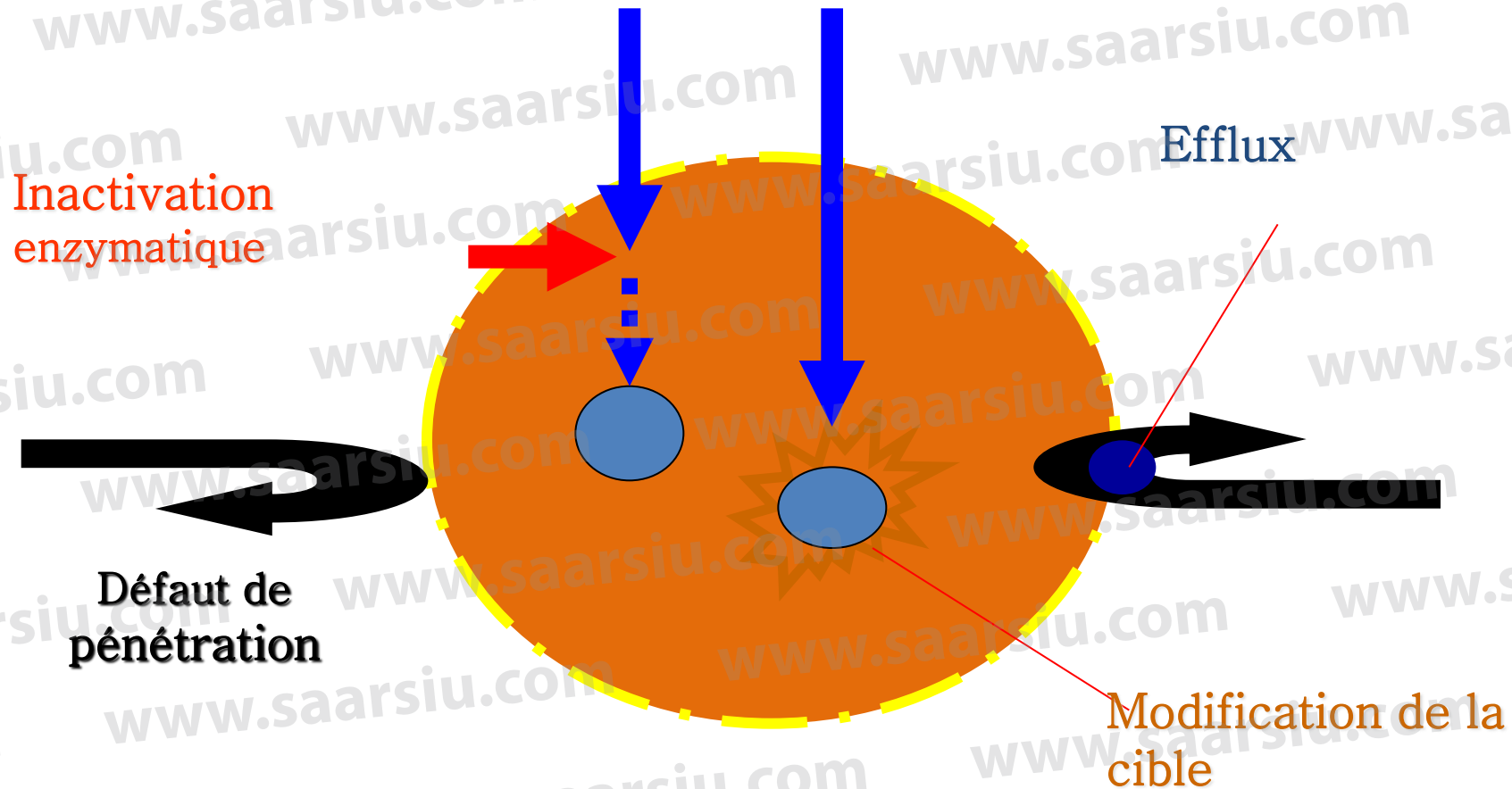


Illustration d'une Mutation

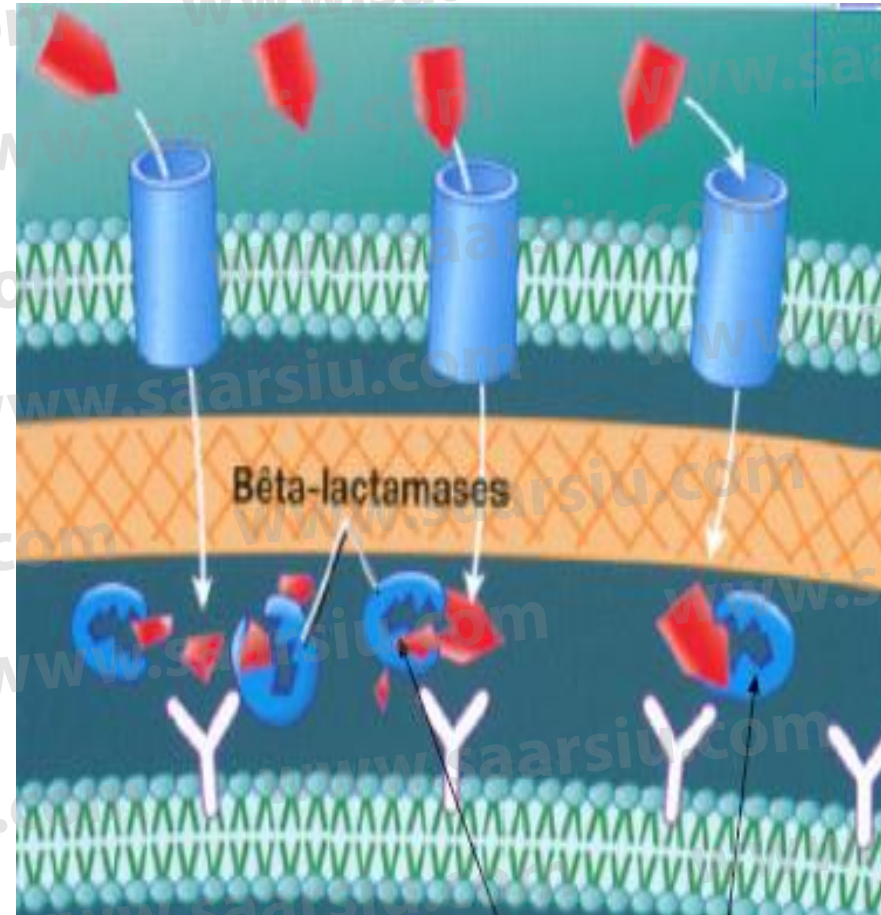


Quatre principaux mécanismes de résistance



Inactivation enzymatique

- Mécanisme le plus **fréquent** et le **mieux connu**
- **Synthèse d'enzymes** par la bactérie qui **inactivent** les ATB : β -lactamases
- Mécanisme **naturel** ou **acquis**



β -lactamases

Enzymes Naturelles **Dites chromosomiques**

- **Pénicillinases**

- inhibées par IBL
- Entérobactéries (gpe 2 et 4)

- **Céphalosporinases**

- non inhibées par IBL
- Entérobactéries (gpe 3 et 4)
- Pseudomonas

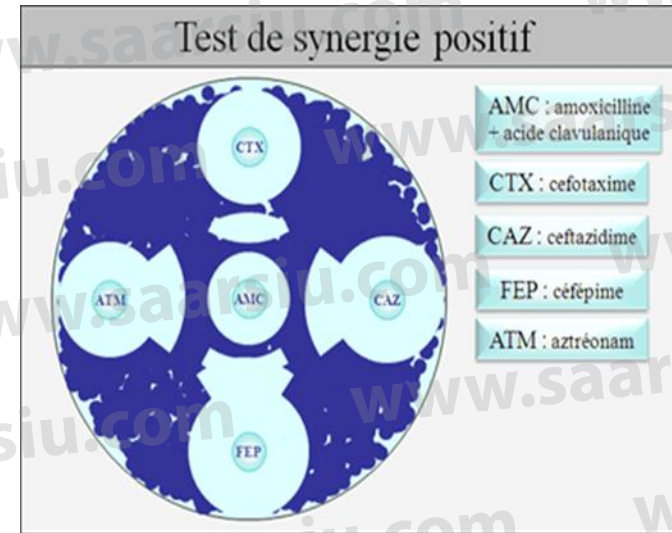
Enzymes Acquises **Dites plasmidiques**

- **Pénicillinases**

- **TEM, SHV, OXA, PSE, ...**
- **Mutants de pénicillinases**
- **TRI et BLSE**
- **Carbapénèmases**
- **Céphalosporinases dérégulées**

Bêtalactamases à spectre élargi BLSE

- hydrolysent toutes les bêtalactamines jusqu'aux C3G mais respectent les Céphamycines et les carbapénèmes
- Elles sont **plasmidiques** et donc transférable
- Mécanisme **réversible** in vitro par **acide clavulanique**
- images de « synergie » entre C3G et acide clavulanique)



Définition de la multirésistance : Absence de critères précis

- **Bactéries ne conservant une sensibilité qu'à quelques antibiotiques d'utilisation courante**

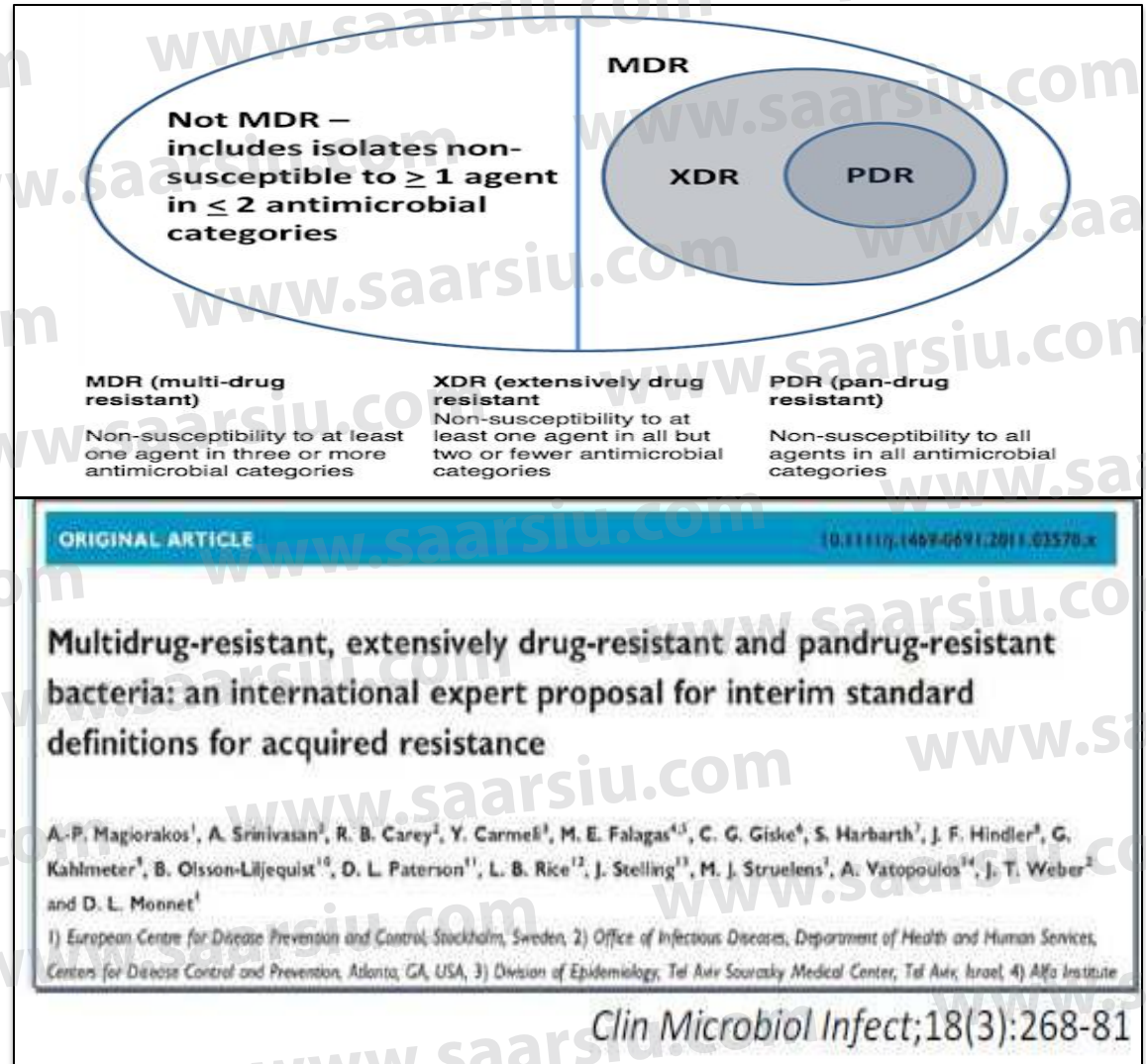


Clin Microbiol Infect;18(3):268-81

Réunion d'un panel d'expert en 2011 pour homogénéiser les définitions

BMR – BHR

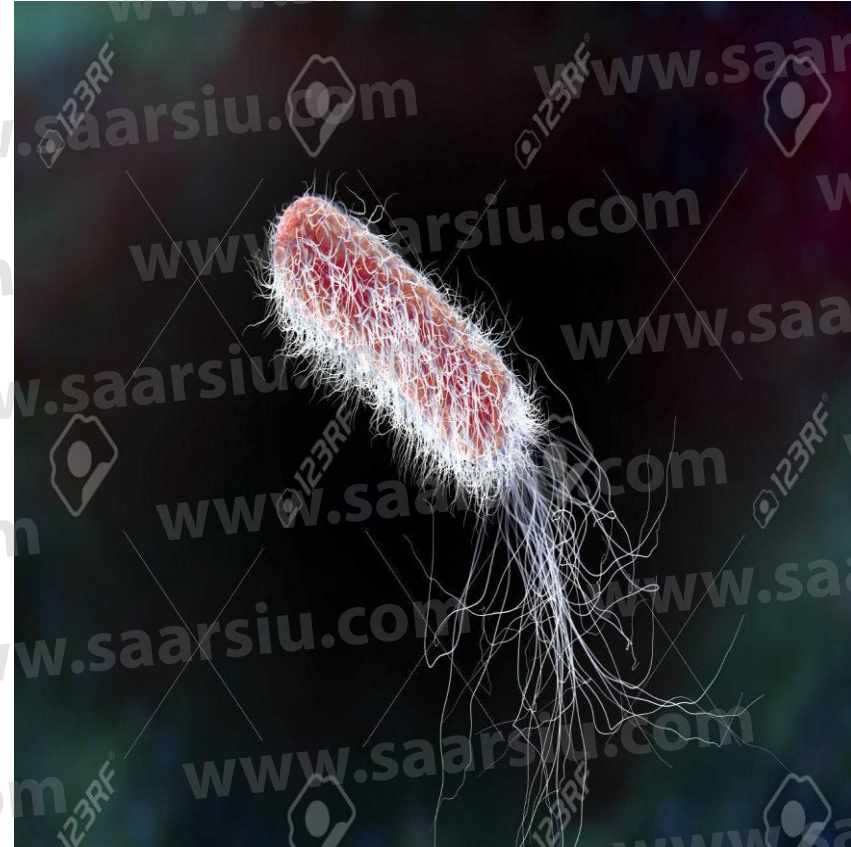
- **Multirésistance** : l'acquisition d'une résistance à au moins trois classes ATB
- **la résistance extensive** (ou **ultra résistance**) : l'acquisition d'une résistance à toutes les classes antibiotiques exceptées une ou deux
- **la toto-résistance ou pan résistance**: comme une résistance à toutes les classes antibiotiques.



Les principaux BGN multirésistants en 2020

- ❑ entérobactéries productrices de bêtalactamases à spectre étendu (EBLSE) ou hyperproductrices de céphalosporinases (HPCase)
- ❑ *Pseudomonas aeruginosa* multirésistant (PAR) : souches résistantes aux β -lactamines (ceftazidime et/ou imipénème)
- ❑ *Acinetobacter baumannii* résistant à l'imipénème.

Pseudomonas aeruginosa



Pseudomonas aeruginosa

- Cause majeure d'infections nosocomiales (réanimation + + + +)
- *Perte du rôle de leader/Isolement croissant de l'Acinetobacter baumannii,*
- Depuis 2009, il est devenu le 2^{ème} germe responsable d'IN

MICROORGANISMES			NOMBRE	POURCENTAGE
BGN : 90.52%	Non fermentants : 49.52%	Acinetobacter baumannii	28	24.14%
		Pseudomonas aeruginosa	24	20.69%
	Entérobactéries : 45.71%	Klebsiella pneumoniae	24	20.69%
		Proteus mirabilis	7	6.03%
		Enterobacter cloacae	6	5.17%
		Escherichia coli	5	4.31%
		Enterobacter sp	2	1.72%
		Enterobacter aerogene	2	1.72%
		Serratia marcesens	2	1.72%
	Autres : 4.76%	Hemophilus influenzae	5	4.31%
CGP : 9.48%	Enterococcus sp	1	0.86%	
	Enterococcus faecalis	1	0.86%	
	Staphylococcus aureus	9	7.76%	
Total			116	100%

***Pseudomonas aeruginosa*: Résistances naturelles**

Naturellement résistant à de nombreux ATB :

amoxicilline ± acide clavulanique,

céphalosporines de première et deuxième générations,

Cefotaxime, Ceftriaxone,

Ertapénème,

tétracyclines, chloramphénicol, triméthoprim et quinolones (sauf ciprofloxacine)

Rifampicine, Acide Fucidique

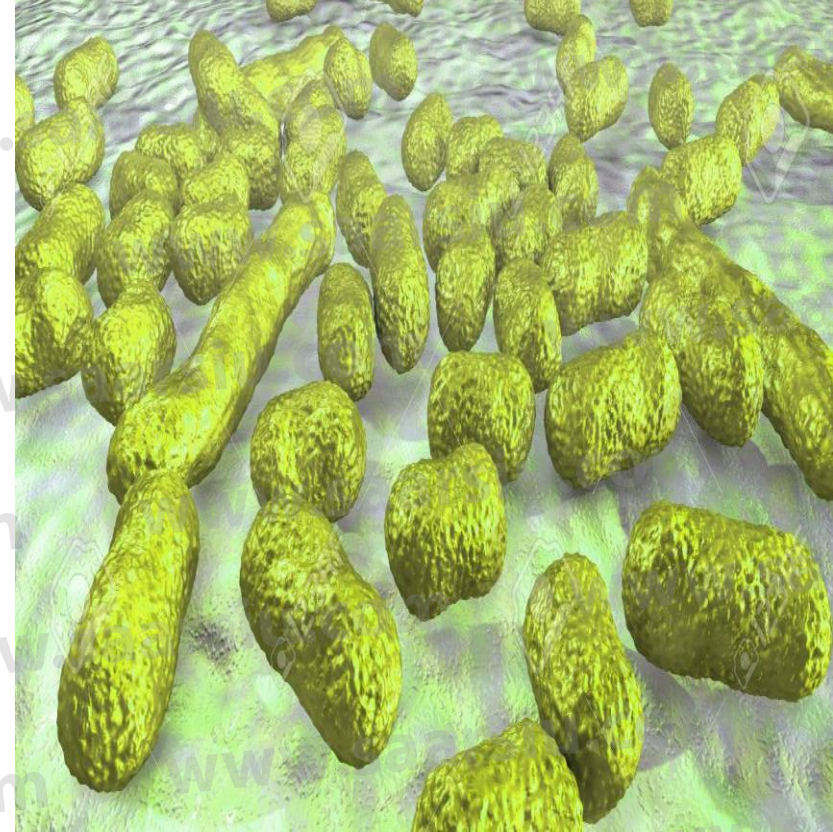
- faible perméabilité membranaire (100 fois moindre que celle de *E. coli*)
- présence d'une céphalosporinase inductible AmpC.
- existence de pompes d'efflux actifs (MexAB- OprM).

***Pseudomonas aeruginosa*: Résistance aux carbapénèmes**

- Médiée par deux mécanismes:
- Perte de la porine D2 (aussi appelée OprD) souvent associée à la surexpression de systèmes de pompes d'efflux
- Acquisition de carbapénémases plasmidiques, (métallo-lactamases)
- En Algérie **21.76 %** de *P.aeruginosa* sont résistants à l'imipénème en réanimation

Benslimani A 16^{ème} rapport d'évaluation édition 2017.

Acinetobacter baumannii



Acinetobacter baumannii

Références	Pays	Année	Fréquence
MP Charles	Australie	2009-2011	4.2%
A. Gupta	Inde	2011	20%
V. Goel	Inde	2010	49%
L. Grati	Tunisie	2005	12.4%
D Koulenti	Europe	2009	19.1%
L.Quassimi	Maroc	2010	32.3%
A. El-Saed	Riyad	2013	26.5%
Notre étude	Algérie	2009-2010	25.78%

Star incontestée et un des pathogènes les plus problématiques en réanimation

Acinetobacter baumannii

- Réputé d'être à l'origine de nombreuses épidémies.
- En rapport avec sa résistance aux antibiotiques et à sa résistance à la dessiccation et aux désinfectants
- la colonisation persiste plusieurs mois

JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY, May 2007, p. 1551-1555
0095-1137/07/\$08.00+0 doi:10.1128/JCM.12424-06
Copyright © 2007, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 45, No. 5

Surveillance Cultures and Duration of Carriage of Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii*

Dror Marchaim,^{1*} Shiri Navon-Venezia,¹ David Schwartz,² Jalal Tarabeia,¹ Iris Fefer,¹ Mitchell J. Schwaber,¹ and Yehuda Carmeli¹

Division of Epidemiology, Tel-Aviv Sourasky Medical Center, 6 Weizmann St., Tel-Aviv 64239, Israel,¹ and Clinical Microbiology Laboratory, Tel-Aviv Sourasky Medical Center, 6 Weizmann St., Tel-Aviv 64239, Israel²

Received 2 December 2006/Revised for modification 22 January 2007/Accepted 17 February 2007

durée moyenne de colonisation (17,5 mois)

***Acinetobacter baumannii* :**

Résistance naturelle

***A. baumannii* est naturellement résistant à de nombreux antibiotiques:**

Aminopénicillines

C1G, C2G C3G

Chloramphénicol

Fosfomycine

Furanes

Ertapénème

Glycopeptides

☐ **Présence d'une céphalosporinase AmpC**

☐ **Présence d'une oxacillinase chromosomique (OXA 69)**

à faible activité carbapénémase mais son hyperproduction confère une résistance aux carbapénèmes

☐ **Imperméabilité**

☐ **Modification des PLP**

Acinetobacter baumannii

Résistance acquises

- **Hyperexpression de la céphalosporinase naturelle**
conférant la résistance aux céphalosporines actives comme
la Ceftazidime ou le céfépime
- **Acquisition d'une β -lactamase à spectre étendu (BLSE):**
CTX-M-2, PER-1, VEB-1
- **Carbapénèmases ou β -lactamases de classe B de Ambler**
(IMP-VIM) et Oxacillinases (β -lactamases de classe D)

Acinetobacter baumannii

Résistance acquises

- **La prévalence des souches résistantes aux carbapénèmes varie d'une région à l'autre:**

Aux États-Unis entre 2006 et 2007, 36,8 % étaient résistantes aux carbapénèmes.

Infect Control Hosp Epidemiol 29:996- 1011

- **En Europe, entre 2008 et 2009, elles étaient de 48,9 %, avec un gradient de prévalence augmentant du nord au sud. Taux élevés en Turquie (50%), en Grèce (85 %), en Italie (60 %)**

Int J Antimicrob Agents 39: 105- 14

- **En Algérie; la résistance de *Acinetobacter baumannii* à l'Imipénème touche 82,79% des isolats identifiés en réanimation**

Benslimani A 16^{ème} rapport d'évaluation édition 2017.

Entérobactéries



classées en 4 groupes en fonction de leur sensibilité naturelle aux β -lactamines

Groupe	Bactéries	Mécanismes de résistance
Groupe I	E. coli P. mirabilis Salmonella spp Shigella spp	Aucune β-lactamase Sensible à toutes les β-lactamines
Groupe II	Klebsiella spp Citrobacter koserii	Pénicillinase chromosomique de bas niveau Amoxicilline R et Ticarcilline R IBL-S
Groupe III	Enterobacter spp Serratia spp Providencia spp Citrobacter freundii Morganella morganii sp	Céphalosporinase chromosomique et inductible Amoxicilline R; Amoxicilline+Ac clavulanique R; Céphalosporines de 1^{ère} et 2^{ème} génération R IBL -R (AmpC)
Groupe IV	Yersina spp	Pénicillinase chromosomique + Céphalosporinase inductible (AmpC) Amox R; Amox+Ac clav R; TicR, PipR C1G et C2G R

Entérobactéries : ***Résistance aux C3G***

□ Production d'une bêtalactamase à spectre étendu (BLSE)

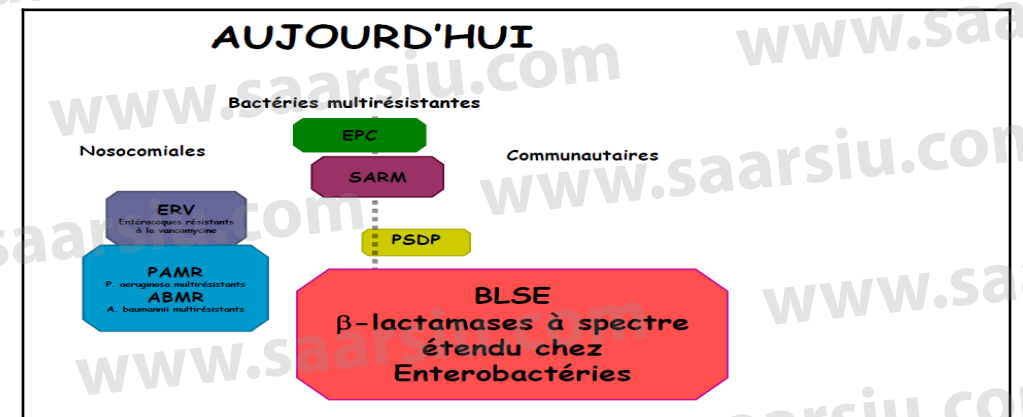
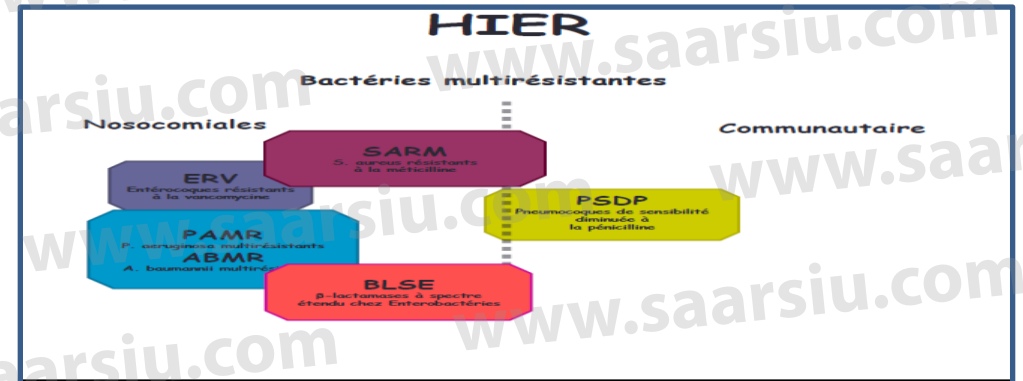
- **β -lactamase plasmidique, transmissible à d'autres bactéries**
- **R à toutes les β -lactamines sauf céphamycines et pénèmes**
- **Souvent aminosides et fluoroquinolones R**

□ hyperproduction de céphalosporinase chromosomique (EBCASE)

- **R à toutes les β -lactamines (sauf C4G et Carbapénèmes)**
- **Résistances associées rares (aminosides et FQ)**

Données épidémiologiques des EBLSE

- **Ces E-BLSE en plein expansion dans Le monde (taux croissant en Grèce, Italie, et en Algérie....)**
- **Autrefois cantonnées aux infections hospitalières**
- **Sont retrouvée en communauté (ville) avec un potentiel épidémiogène très important**



Céline pulcini: Bactéries multirésistantes en 2015 du SARM aux BLSE et EPC , DESC MIT Octobre 2015

Porosité hôpital-communauté et notion d'infections associées aux soins

- **Infections communautaires sans facteurs de risque de bactéries multirésistantes**
- **Infections communautaire avec facteurs de risque de bactéries multirésistantes (Infections associées aux soins)**
- **Infections nosocomiales survenant après 48 heures d'hospitalisation**

Facteurs de risque de BLSE dans la communauté?

Approches thérapeutiques empiriques (1)

- Communautaire : quand suspecter une BLSE

- Age > 65 ans ; sexe M
- Health Care - Institution
- Hospitalisation dans les 2-3 mois
- Gravement malades – Comorbidités – Matériels invasifs
- Infections urinaires récurrentes – *Klebsiella sp*
- Exposition récente aux antibiotiques
 - β -lactamines, Céphalosporines ++
 - Quinolones

- Rodriguez-Bano J Clin microbiol 2004 ; Tumbarello et al AAC 2007 ; Schwaber et al AAC 2006 ; Tumbarello et al AAC 2006 ; Moore et al J Hosp Inf 2008 ; Colodner et al Eur J Clin Microbiol 2004 ; **Ben-Ami et al CID 2009**

Avec la diffusion des BLSE et l'utilisation croissante des carbapénèmes,

- La résistance bactérienne prend une nouvelle dimension avec l'émergence des carbapénémases

Classe Ambler	Type		Activité
A	Pénicillinasés	KPC	Péni – C 1-2* – C3-4° – Pénèmes
B	Métallo enzymes	VIM, IMP, NDM	Péni – C 1-2* – C3-4° – IBL – Pénèmes
C	Oxacillinasés	OXA-48	Péni – C 1-2* – C3-4° – IBL – Pénèmes

C2* : céphamycines exclues – C3-4° : dont Céfépime & Cefpirome

- Ces carbapénémases ont très largement diffusé au niveau international avec des taux supérieurs approchant les 50% (Grèce)

**Quelles options thérapeutiques pour les bacilles à
Gram négatif multirésistants?**

Une contrainte majeure dans la prise en charge des BMR dans notre pays:
le nombre restreint de molécules disponibles

Antibiotiques disponibles

Céphalosporine 3ème génération

Cefotaxime-Ceftazidime

Carbapénèmes

**Imipénème-Meropénème-
Ertapénème**

Fluoroquinolones

Ciprofloxacin-levofloxacin

Glycylcycline

Tigécycline???

Aminoside

Amikacine-Gentamicine

Colistine-Rifampicine....

Glycopeptides

Vancomycine - Teicoplanine

Choix
thérapeutique
très limité

Antibiotiques non disponibles

Anciennes molécules

Ticarcilline+IBL

Pipéracilline+IBL

Aztréonam

C4G(Céfépime)

Fosfomycine

Nouvelles molécules

Ceftolozane/tazobactam

Ceftazidime/Avibactam



Les principales armes thérapeutiques

Carbapénèmes

Colistine

Tigécycline

Fosfomycine

ampicilline/Sulbactam

.....

Les principales armes thérapeutiques disponibles dans notre pays

Carbapénèmes

Colistine

Tigécycline

Fosfomycine

ampicilline/Sulbactam

.....

Les carbapénèmes

- **β -lactamines de large spectre ,**
- **Grande stabilité vis-à-vis des β -lactamases,**
- **action bactéricide.**
- **Effet temps dépendant**

- **4 molécules existent :**

- ☐ **Imipénème,**
- ☐ **Meropénème,**
- ☐ **Doripénème,**
- ☐ **Ertapénème.**

- **3 molécules sont disponibles en Algérie :**

- **Imipénème (très utilisée), Ertapénème et**
- **+ Meropénème**

Carbapénèmes

Spectre:

- **Bactéries Gram positif sauf SARM et entérocoques (*E. faecium*)**
- **Entérobactéries y compris BLSE et Céphalosporinase dérégulées**
- ***Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter* sauf pour Ertapénème,**
- **Bactéries anaérobies Gram positif et négatif.**



Quelques différences existent entre les molécules

❑ **Ertapénème est inactif contre *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii*.**

❑ **Meropénème et Ertapénème sont 4 à 8 fois plus actifs que l'imipénème sur les entérobactéries.**

J.R. Zahar* et al . Carbapenems: new molecules , different indications?
La Lettre du Pharmacologue • Vol. 25 - n° 1 - janvier-février-mars 2011J

❑ **Meropénème est 2 à 4 fois plus actif que l'imipénème sur *Pseudomonas aeruginosa***

Luyt CE et al. AAC. 2014

Colistine (Colimycine ®)

Avec une activité en particulier sur

- **Pseudomonas résistant aux bêtalactamines**
- **Entérobactéries (Klebsiella, Enterobacter sp, Citrobacter sp...) productrices de carbapénémases (EPC)**
- **Acinetobacter résistant à l'imipénème (ABRI)**
- **Stenotrophomonas maltophilia**

Pas d'activité sur

- **Proteus sp, Providencia, Serratia**
- **Burkholderia cepacia**

- initialement abandonnée puis revient en première ligne



Colistine (Colimycine ®)

Toujours en Association: 3 raisons le justifient

Colistine (Colimycine ®)

Mécanisme d'action :

La cible de la colistine étant la membrane cellulaire

- ☐ Interaction avec le LPS de la membrane cellulaire
- ☐ Augmentation de la perméabilité
- ☐ Fuite du contenu cellulaire

INVITED ARTICLE

REVIEWS OF ANTI-INFECTION AGENTS

Louis D. Saravolatz, Section Editor

Colistin: The Revival of Polymyxins for the Management of Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections

Matthew E. Falagas^{1,2,3} and Sofia K. Kasiakou¹

¹Alfa Institute of Biomedical Sciences (AIBS) and ²Department of Medicine, "Henry Dunant" Hospital, Athens, Greece; and ³Tufts University School of Medicine, Boston, Massachusetts



HHS Public Access

Author manuscript

Int J Antimicrob Agents. Author manuscript; available in PMC 2017 January 14.

Published in final edited form as:

Int J Antimicrob Agents. 2016 December ; 48(6): 607–613. doi:10.1016/j.ijantimicag.2016.09.014.

Synergistic combinations of polymyxins

Justin R. Lenhard^{a,b,c}, Roger L. Nation^d, and Brian T. Tsuji^{a,b,*}

^aLaboratory for Antimicrobial Dynamics, NYS Center of Excellence in Bioinformatics & Life Sciences, University at Buffalo, Buffalo, NY, USA

^bSchool of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, University at Buffalo, Buffalo, NY, USA

^cCalifornia Northstate University College of Pharmacy, Elk Grove, CA, USA

^dDrug Delivery, Disposition and Dynamics, Monash Institute of Pharmaceutical Sciences, Monash University, Parkville, VIC, Australia

Ce mécanisme est synergique avec des antibiotiques apparaissant résistantes sur l'antibiogramme

Colistine (Colimycine ®)

l'acquisition rapide de résistance et de l'hétérorésistance

(sous-population résistante au sein
d'une population sensible)

Même si la bactéricidie initiale est rapide, les
bactéries qui survivent ont une CMI élevée

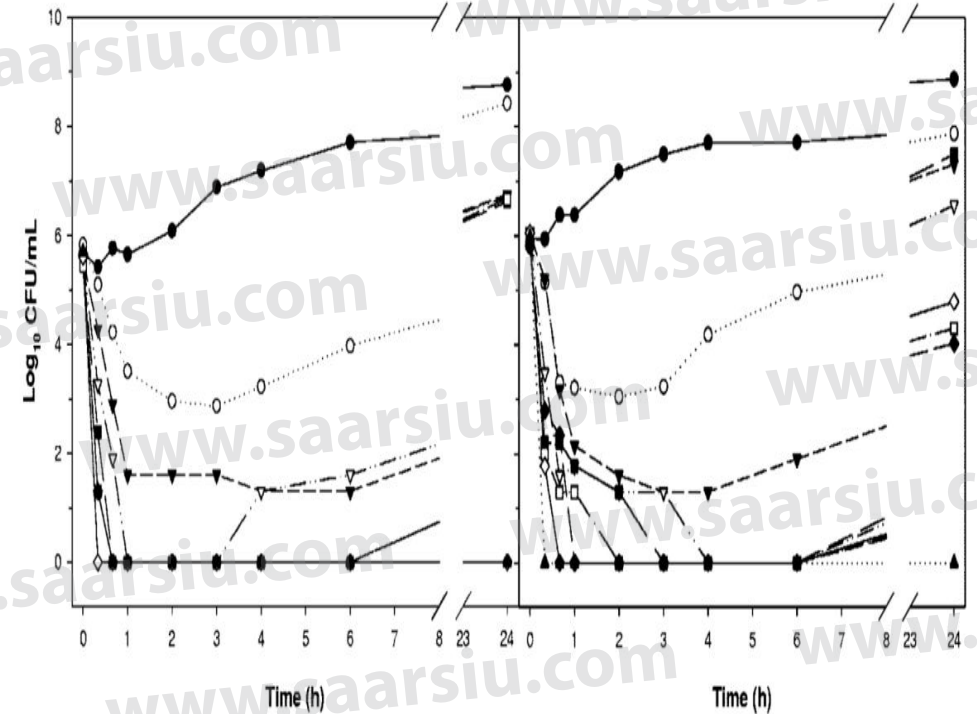


FIG. 2. Killing curves for ATCC 19606 (left panel) and isolate 6 (right panel) by colistin. Symbols: ●, control; ○, 0.5× MIC; ▼, 1× MIC; ▽, 2× MIC; ■, 4× MIC; □, 8× MIC; ◆, 16× MIC; ◇, 32× MIC; ▲, 64× MIC.

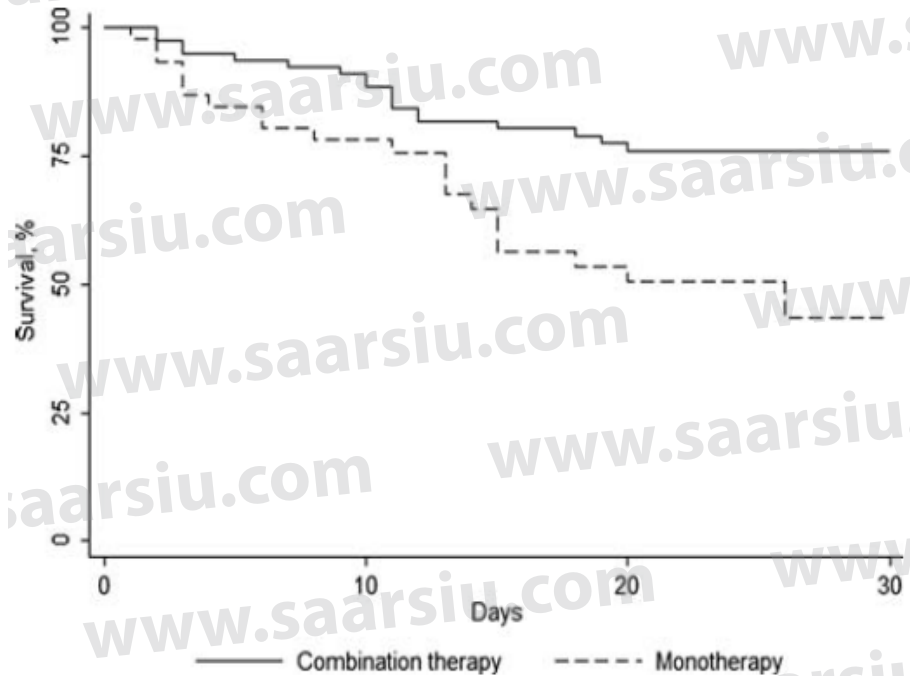
Colistine (Colimycine ®)

MAJOR ARTICLE

Efficacité clinique

Predictors of Mortality in Bloodstream
Infections Caused by *Klebsiella pneumoniae*
Carbapenemase-Producing *K. pneumoniae*:
Importance of Combination Therapy

Mario Tumbarello,¹ Pierluigi Viale,² Claudio Viscoli,³ Enrico Maria Trecarichi,¹ Fabio Tumietto,² Anna Marchese,⁴
Teresa Spanu,⁵ Simone Ambretti,⁶ Francesca Ginocchio,³ Francesco Cristini,² Angela Raffaella Losito,¹ Sara Tedeschi,²
Roberto Cauda,¹ and Matteo Bassetti^{3,7}



Un traitement combiné actif in vitro améliore la survie
des patients surtout si ce traitement comprend un
carbapénème

Colistine (Colimycine ®)

Dose de charge : est fortement recommandée

- Perfusion de 9 M UI en 1 h diluée dans 500cc Sérum isotonique

Associée à une dose d'entretien

- Dose de charge 9 MUI
- Puis 4,5 MUI x 2/24h

• Validation clinique

Gregoire N AAC 2014 ; 58 : 7324

Dalfino L CID 2012 ; 54 : 1720

- **Prévention « toxicité » rénale** : Vit C 2 g x 3/j

Dalfino L CID 2015; 61: 1771

Traitement des entérobactéries

Traitement des entérobactéries

	Pase BN Groupe II	Pase acquise	Case BN inductible	Case BN et Pase	Case déréprimée	BLSE
PéniA	R	R	R	R	R	R
PéniA + clav	S	S/I/R*	R	R	R	R
Tica	R	R	S	R	R	R
Ticar + clav	S	S/I/R*	S	S/I	R	R
Pipéra	I/R	R	S	I/R	R	R
Pipéra + Taz	S	S/I/R*	S	S/I	I/R	S/I
C1G	S	I	R	R	R	R
C2G	S	I	S/I/R	I	R	R
Moxalactam	S	S	S	S	S	S
C3G	S	S	S	S	R	I/R
Cefpirome	S	S	S	S	S	I/R
Céfépime	S	S	S	S	S	I/R
Imipénème	S	S	S	S	S	S

choix de l'antibiotique selon le type de β lactamases

Traitement des Entérobactéries BLSE

- Traitement de référence des EBLSE : Carbapénèmes
- Face à la pression croissante des carbapénémases: Pensez à les épargner
- Recourir à chaque fois à des alternatives thérapeutiques

Alternatives thérapeutiques pour le traitement des infections dues à des entérobactéries BLSE .



Alternatives thérapeutiques pour le traitement des infections dues à des entérobactéries BLSE

- Manquent de preuve d'efficacité:

- faibles effectifs
- études observationnelles rétrospectives
- infections non graves
- Model d'infection : Infections urinaires

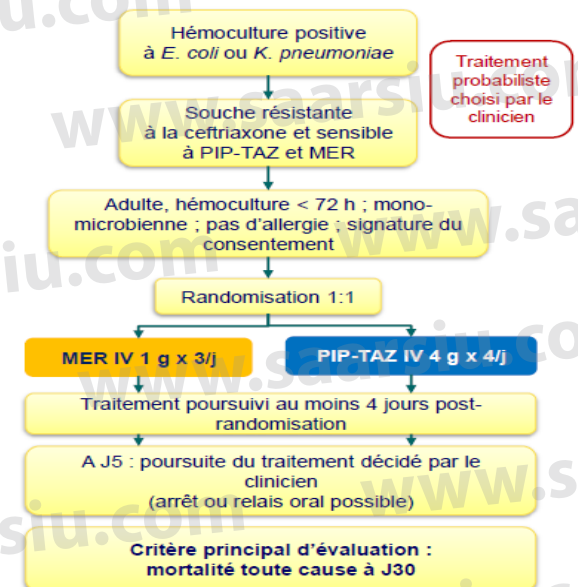
- Efficacité tributaire de la concentration d'antibiotique

- Intérêt des CMI

Ces alternatives ne permettent pas de s'imposer comme premier choix dans le traitement des BLSE

Essai MERINO : pipéracilline-tazobactam vs méropénème dans les septicémies à *E. coli* et *K. pneumoniae* résistantes aux C3G (1)

- Essai multicentrique (9 pays sur les 5 continents), de non infériorité (marge de 5 %, puissance de 80 %) comparant pipéracilline-tazobactam (PIP-TAZ) 4 g x 4/j vs méropénème (MER) 1 g x 3/j
- Randomisation (1:1) dans les 72 h suivant hémoculture positive à *E. coli* ou *K. pneumoniae*
- Critère principal : mortalité à J30
- Critères secondaires : guérison clinique et microbiologique, récurrence de septicémie, émergence de résistance et d'infection à *C. difficile*



Harris P, ECCMID 2018, Abs. O1121

les résultats ne sont pas en faveur de l'utilisation de P/T dans le traitement des bactériémie à *E. coli* ou *K. pneumoniae* résistante aux C3G

Traitement des Entérobactéries Productrices de carbapénémases

1. la présence d'une **carbapénémase** ne **conditionne** pas à elle seule la **catégorisation clinique** et Certaines souches d'EPC peuvent être **sensibles** aux carbapénèmes

- CMI $\leq 8\text{mg/l}$
- La durée de perfusion prolongée

2. OXA-48 restent sensibles in vitro aux céphalosporines de 3e génération (C3G), en absence de co-production de BLSE/ céphalosporinase

La Ceftazidime pourrait etre active

- D'autres antibiotiques sont utilisés: colistine-Tigécycline-Fosfomycine....

	Amino-glycosides	Colistine	Fosfomycine	Tigécycline	Carbapénème efficace in vitro
Aminoglycosides		Non	Oui	ND	Oui
Colistine	Non		Oui	Oui	Oui
Fosfomycine	Oui	Oui		Oui	Oui
Tigécycline	ND	Oui	Oui		Non
Carbapénème efficace in vitro	Oui	Oui	Oui	Non	

Treatment of carbapenemase-producing Gram negative infections:

T. Ferry, J.C. Richard , La Lettre de l'Infectiologue • Tome XXVIII - no 4 - juillet-août 2013

Traitement des Entérobactéries Productrices de carbapénémases

De Pascale, et al. *Critical Care* (2017) 21:173
DOI 10.1186/s13054-017-1769-z

Critical Care

RESEARCH

Open Access



Double carbapenem as a rescue strategy for the treatment of severe carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* infections: a two-center, matched case-control study

Gennaro De Pascale^{1,6*}, Gennaro Martucci², Luca Montini¹, Giovanna Panarello², Salvatore Lucio Cutuli¹, Daniele Di Carlo³, Valentina Di Gravio¹, Roberta Di Stefano⁴, Guido Capitanio², Maria Sole Vallecoccia¹, Piera Polidori⁴, Teresa Spanu⁵, Antonio Arcadipane² and Massimo Antonelli¹

Abstract

Background: Recent reports have suggested the efficacy of a double carbapenem (DC) combination, including ertapenem, for the treatment of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CR-Kp) infections. We aimed to evaluate the clinical impact of such a regimen in critically ill patients.

Methods: This case-control (1:2), observational, two-center study involved critically ill adults with a microbiologically documented CR-Kp invasive infection treated with the DC regimen matched with those receiving a standard treatment (ST) (i.e., colistin, tigecycline, or gentamicin).

Results: The primary end point was 28-day mortality. Secondary outcomes were clinical cure, microbiological eradication, duration of mechanical ventilation and of vasopressors, and 90-day mortality. Forty-eight patients treated with DC were matched with 96 controls. Occurrence of septic shock at infection and high procalcitonin levels were significantly more frequent in patients receiving DC treatment ($p < 0.01$). The 28-day mortality was significantly higher in patients receiving ST compared with the DC group (47.9% vs 29.2%, $p = 0.04$). Similarly, clinical cure and microbiological eradication were significantly higher when DC was used in patients infected with CR-Kp strains resistant to colistin (13/20 (65%) vs 10/32 (31.3%), $p = 0.03$ and 11/19 (57.9%) vs 7/27 (25.9%), $p = 0.04$, respectively). In the logistic regression and multivariate Cox-regression models, the DC regimen was associated with a reduction in 28-day mortality (OR 0.33, 95% CI 0.13–0.87 and OR 0.43, 95% CI 0.23–0.79, respectively).

Conclusions: Improved 28-day mortality was associated with the DC regimen compared with ST for severe CR-Kp infections. A randomized trial is needed to confirm these observational results.

Trial registration: ClinicalTrials.gov NCT03094494. Registered 28 March 2017.

Keywords: Double carbapenem, *Klebsiella pneumoniae*, Critically ill patients, Infections, Multidrug-resistant bacteria, Meropenem, Ertapenem



L'association de deux carbapénèmes,
Doripénème/Méropénème et Ertapénème,

Ertapénème joue le rôle de « substrat suicide »

Traitement que pour KPC

Traitement du *Pseudomonas aeruginosa*

Choix de la β -lactamine anti Pseudomonas est fonction du mécanisme de résistance

Phénotype			mécanisme	traitement 1ère intention
TIC	PIP	CAZ	aucun	pipéracilline + tazobactam ou Ceftazidime
S	S	S		
R	S	S	Résistance non enzymatique	pipéracilline + tazobactam (Ceftazidime)
R	R	S	Pénicillinase	ceftazidime
R	R	R	Case -BLSE	Imipénème/meropénème surtout
Imipénème Résistant Sensible aux autres ATB			Porine D2	autre β-lactamine anti Pseudomonas
R toutes β -lactamines			carbapénémase	Colimycine en association

Traitement de l'*Acinetobacter baumannii*

Antibiothérapie de l'*Acinetobacter baumannii*

- **Ceftazidime-R** : Imipénème ou Meropenème + Aminoside ou Fluoroquinolone ?
- **'Hyperexpression de la céphalosporinase ou la production de BLSE**
- **Imipénème-R** : colistine en association
- **Quelle serait le meilleur partenaire à cette colistine ?**

En fonction des CMI

Pour des CMI jusqu'à 8 mg/l : colistine+ Carbapénèmes (Imipénème ou Meropenème)

Pour des CMI de 16 mg/l et plus : Colimycine + Antibiotique autre que carbapénèmes

Antibiothérapie de *Acinetobacter baumannii*

Intensive Care Med (2015) 41:2057–2075
DOI 10.1007/s00134-015-4079-4

CONFERENCE REPORTS AND EXPERT PANEL



CrossMark

José Garnacho-Montero
George Dimopoulos
Garyphallia Poulakou
Murat Akova
José Miguel Cisneros
Jan De Waele
Nicola Petrosillo
Harald Seifert
Jean François Timsit
Jordi Vila
Jean-Ralph Zahar
Matteo Bassetti

**Task force on management and prevention
of *Acinetobacter baumannii* infections
in the ICU**



Merci