

Bactéries difficiles à traiter (BLSE, BHRé) et lecture des antibiogrammes

Laurence Armand
F-Xavier Lescure



Laurence ARMAND

Déclarations d'intérêts de 2015 à 2019

- **Intérêts financiers : aucun**
- **Liens durables ou permanents : aucun**
- **Interventions ponctuelles : Biocodex, Pfizer, MSD**
- **Intérêts indirects : aucun**

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

Intervenant : ARMAND Laurence

Titre : Bactéries difficiles à traiter (BLSE, BHRe) et lecture des antibiogrammes

 L'orateur ne souhaite pas répondre



- | | | | |
|--|---|---|---|
|  | Consultant ou membre d'un conseil scientifique | <input type="checkbox"/> OUI | <input checked="" type="checkbox"/> NON |
|  | Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents | <input checked="" type="checkbox"/> OUI | <input type="checkbox"/> NON |
|  | Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations | <input checked="" type="checkbox"/> OUI | <input type="checkbox"/> NON |
|  | Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique | <input type="checkbox"/> OUI | <input checked="" type="checkbox"/> NON |

Xavier Lescure

Déclarations d'intérêts de 2015 à 2019

- **Intérêts financiers : aucun**
- **Liens durables ou permanents : aucun**
- **Interventions ponctuelles : Gilead, bioMérieux, MSD**
- **Intérêts indirects : aucun**

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

Intervenant : Lescure Xavier

Titre : Bactéries difficiles à traiter (BLSE, BHRe) et lecture des antibiogrammes

 L'orateur ne souhaite pas répondre

- | | | | | | |
|--|---|-------------------------------------|-----|-------------------------------------|-----|
|  | Consultant ou membre d'un conseil scientifique | <input type="checkbox"/> | OUI | <input checked="" type="checkbox"/> | NON |
|  | Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents | <input checked="" type="checkbox"/> | OUI | <input type="checkbox"/> | NON |
|  | Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations | <input checked="" type="checkbox"/> | OUI | <input type="checkbox"/> | NON |
|  | Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique | <input checked="" type="checkbox"/> | OUI | <input type="checkbox"/> | NON |

Cas clinique n°1

Mr. O, 60 ans, présentation

- Hospitalisé pour fièvre et SFU
- Entre la France et le Niger
- ATCD
 - DNID /metformine
 - HTA/loxen
 - AVC sans sequelle
 - Pas d'allergie connue
 - Lévofloxacine <6 mois /SFU
- Vomissements, palpitations, pollakiurie, brûlures mictionnelles, douleur lombaire G, notion de fièvre non objectivée sans frisson
- 38,6°C, FC 95/mn, PA 163/88, sat 99%
- Orchi-épididymite gauche
- BU +++ leuco
- 14.780 GB/mm³, 11.500 PNN, 0 PNE
- Créatininémie 71
- CRP 46
- Echographie rénale
 - Vessie de lutte, pas de DPC, aspect d'orchi-épididymite calcifiée

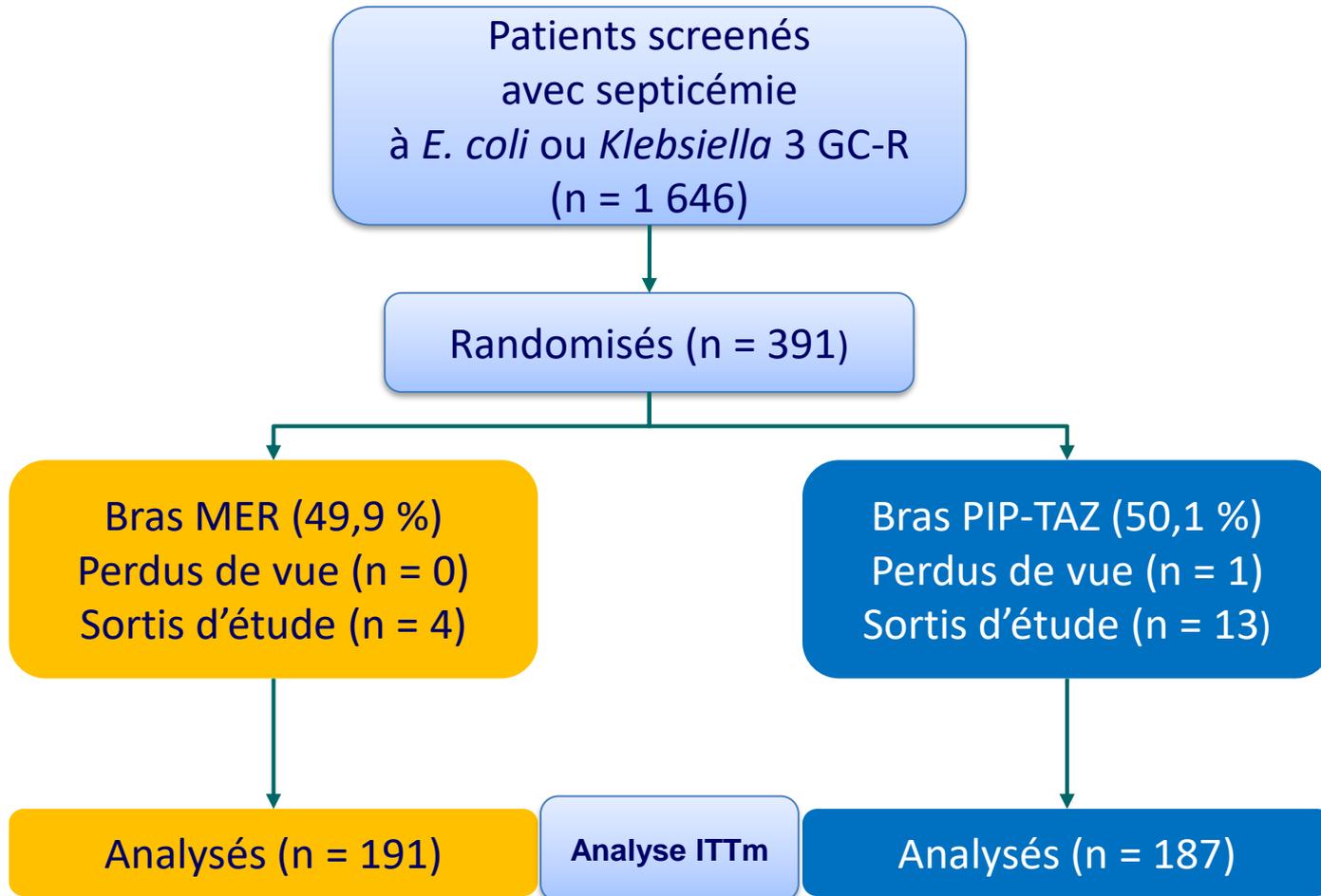
Mr. O, 60 ans, traitement probabiliste

- Céfotaxime
- Ciprofloxacine
- C3G IV + aminoside
- Pip/taz
- Méronème

Mr. O, 60 ans, traitement probabiliste

- Céfotaxime
- Ciprofloxacine
- C3G IV + aminoside
- Pip/taz
- Méronème

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

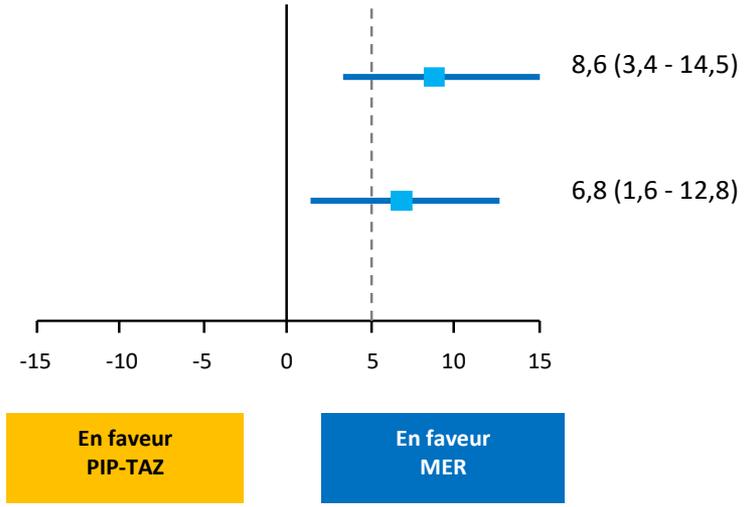


Essai MERINO : pipéracilline-tazobactam vs méropénème dans les septicémies à *E. coli* et *K. pneumoniae* résistantes aux C3G

Critère principal : mortalité à J30

	n événements / n total (%)	
	MER	PIP-TAZ
Mortalité à J30 (en ITT)	7/191 (3,7)	23/187 (12,3)
Mortalité à J30 (analyse per-protocole)	7/186 (3,8)	18/170 (10,6)

Différence entre les 2 groupes, % (IC 95 %)



- **Conclusion** : non infériorité non atteinte : surmortalité en faveur du groupe traité par pipéracilline-tazobactam

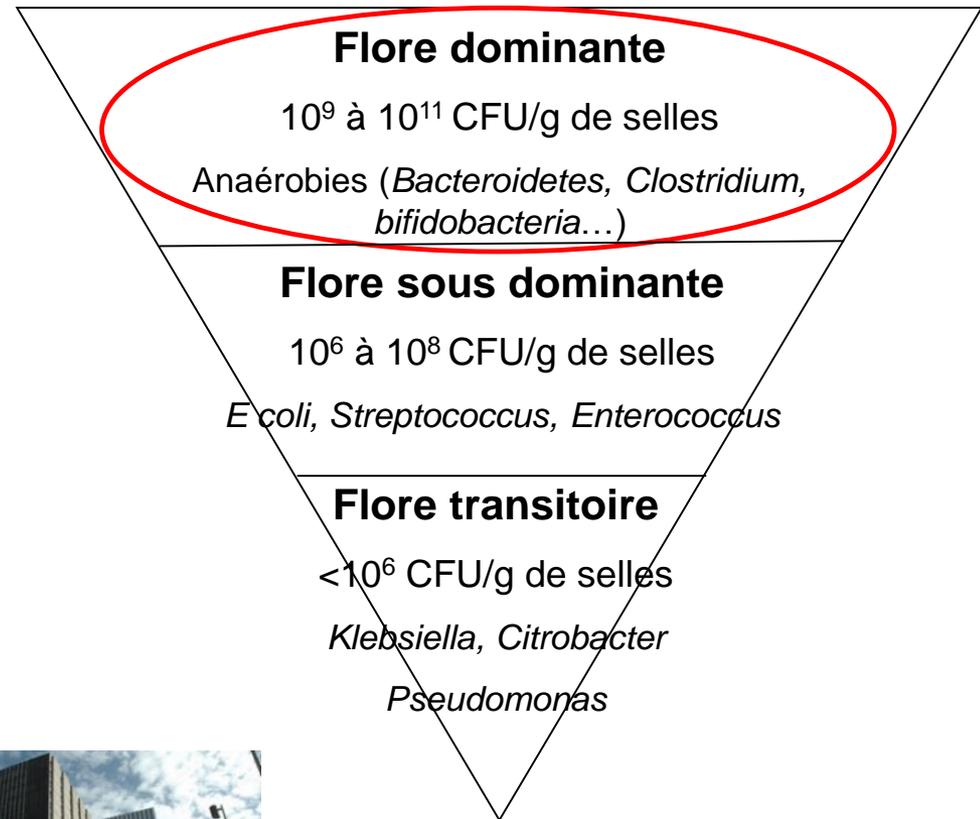
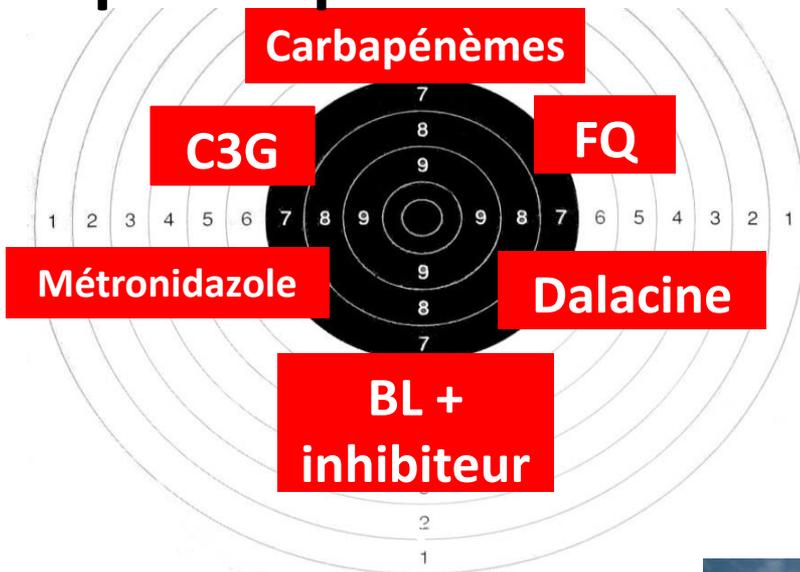
Problèmes de Mérino

1. Pas d'aveugle
2. Effet centre avec une mortalité variant de 25 à -40% dans le bras PIP/TAZ
3. Significativement plus d'IU (67 vs 55%, $p < 0.015$) dans le bras méropénème
4. Des patients plus sévèrement atteints (≥ 2 qSOFA score) dans le bras PIP/TAZ
5. Manque de détails concernant le traitement probabiliste prè-randomisation
6. Les CMI de PIP/TAZ disponibles uniquement pour 132/188 souches
7. CIM déterminées par bandelettes e-test, méthode non recommandée aujourd'hui
8. Modalités de perfusion non // avec les recommandations (perfusions prolongées)
9. Causes de mortalité // comorbidités, ++ cancers
10. Pas de corrélation entre CMI PIP/TAZ et mortalité dans l'étude

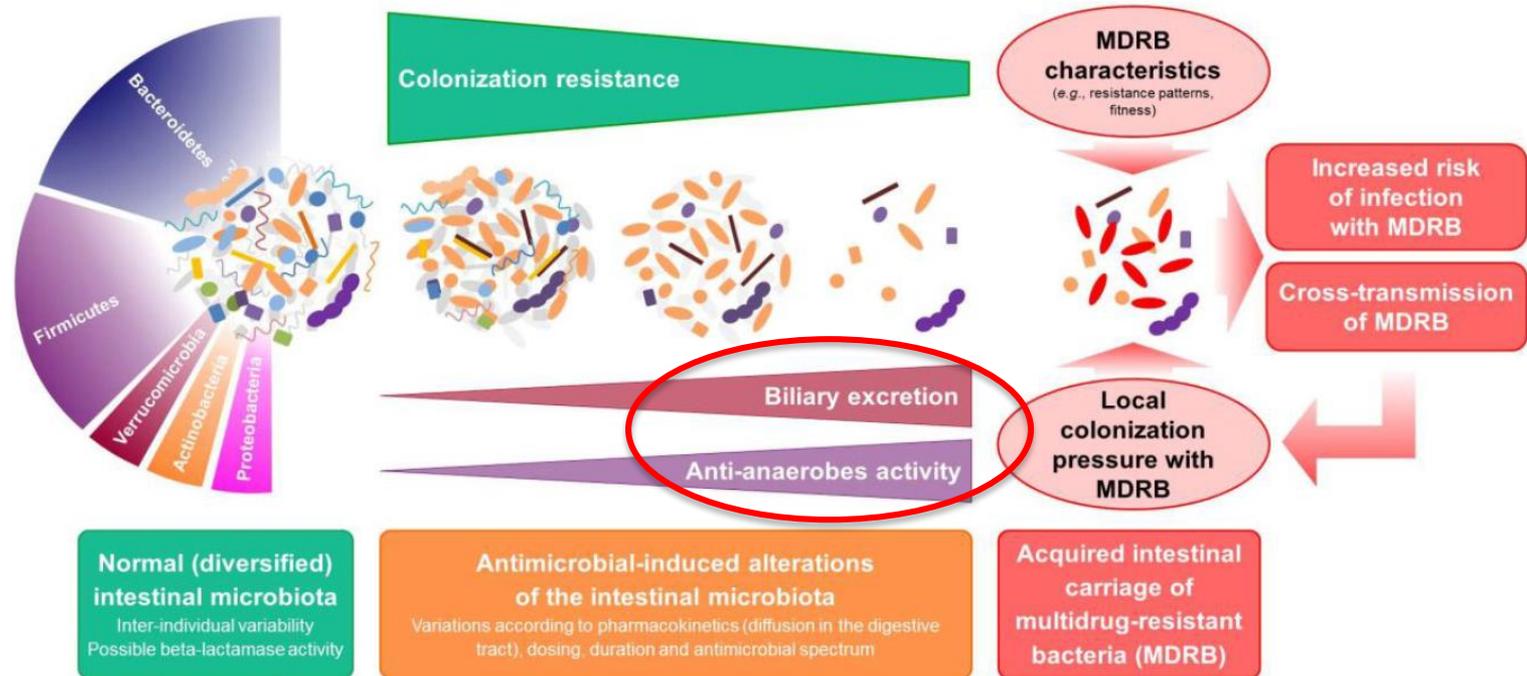
Point 10 corrigé à l'ECCMID 2019 (*Henderson A, ECCMID 2019, Abs. P2468*)

Impact écologique : grands principes

Les ATB les plus polluants



Carbapenems and alternative beta-lactams for the treatment of infections due to ESBL-producing Enterobacteriaceae: what impact on intestinal colonization resistance?



Normal (diversified) intestinal microbiota
Inter-individual variability
Possible beta-lactamase activity

Antimicrobial-induced alterations of the intestinal microbiota
Variations according to pharmacokinetics (diffusion in the digestive tract), dosing, duration and antimicrobial spectrum

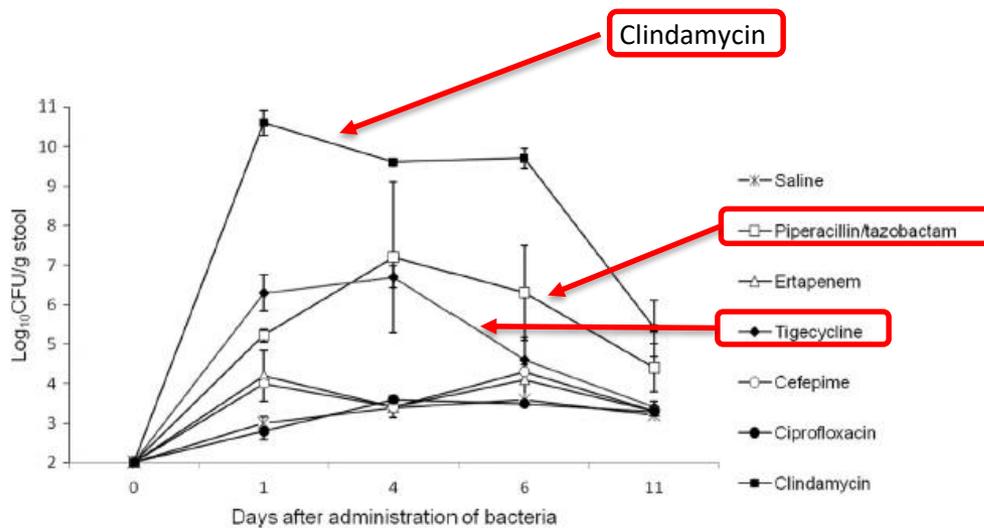
Acquired intestinal carriage of multidrug-resistant bacteria (MDRB)

Notable bacterial genera of the intestinal microbiota
Bacteroidetes: *Bacteroides*, *Parabacteroides*, *Prevotella*
Firmicutes: *Clostridium*, *Dorea*, *Ruminococcus*, *Blautia*, *Eubacterium*, *Faecalibacterium*, *Enterococcus*
Verrucomicrobia: *Akkermansia*
Actinobacteria: *Bifidobacterium*
Proteobacteria: *Enterobacteriaceae* (non-commensal: *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas*)

Impact écologique : être « anaerobes friendly » ?

KP EPC

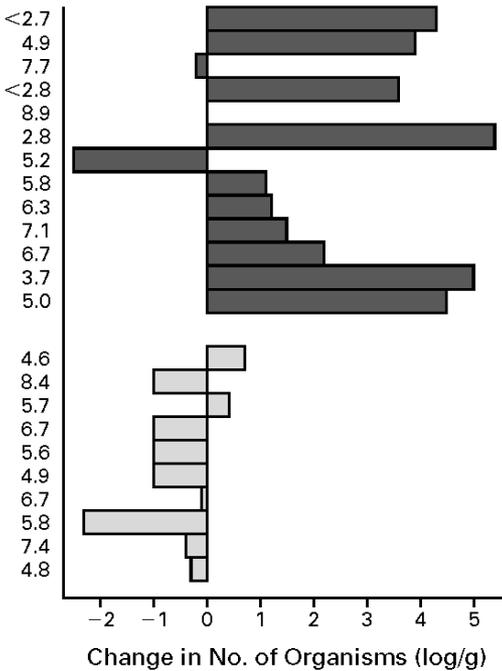
Modèle murin



Initial No. of
Organisms
(log/g)

Chez l'homme

ERV



Anti ANAE
ATB
BL/BLI, CLI,
IPM, MEM,
etc.

Non anti ANAE
ATB
FQ, C3G

51 patients porteurs
d'ERV

Perez et al. AAC 2011

Donskey et al. NEJM 2010

Mr. O, 60 ans

Antibiogramme ECBU

Enterobacter cloacae

Amoxicilline	Résistant
Amoxicilline + ac. clavulanique	Résistant
Ticarcilline	Résistant
Ticarcilline + ac. clavulanique	Résistant
Pipéracilline	Résistant
Mécillinam	Sensible
Céfalexine	Résistant
Céfoxitine	Résistant
Céfotaxime	Résistant
Aztréonam	Intermédiaire
Céfépime	Résistant
Imipénème	Sensible
Méropénème	Sensible
Ertapénème	Sensible
Gentamicine	Résistant
Nétilmicine	Résistant
Tobramycine	Résistant
Amikacine	Sensible
Acide nalidixique	Intermédiaire
Ofloxacine	Intermédiaire
Ciprofloxacine	Intermédiaire
Lévofloxacine	Intermédiaire
Triméthoprim + sulfaméthoxazole	Résistant
Nitrofuranes	Sensible
Fosfomycine	Sensible

Mais aujourd'hui en pratique?

- Les CMI de la pipéracilline-tazobactam réalisés en milieu solide ne sont plus fiables...



R&D !
Y travaillent !!!

- → microdilution...



Même problème pour la colistine...

Tests phénotypiques prédictifs de résistance

Test colorimétrique : β LACTA™ test (Biorad) → Prédiction de la résistance aux C3G

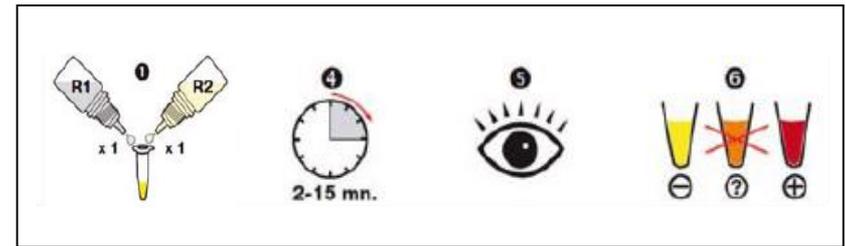
● Principe : clivage d'une céphalosporine chromogénique (jaune → rouge) en présence d'enzymes de type BLSE ou AmpC acquises

● Test réalisable sur colonies bactériennes :

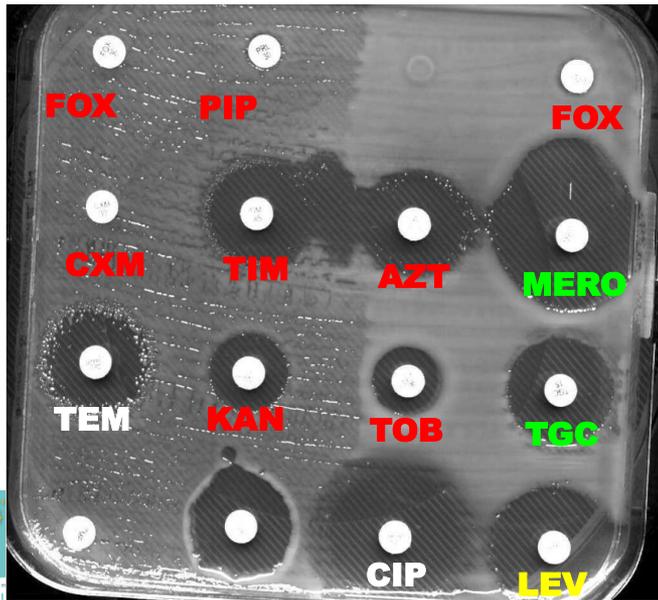
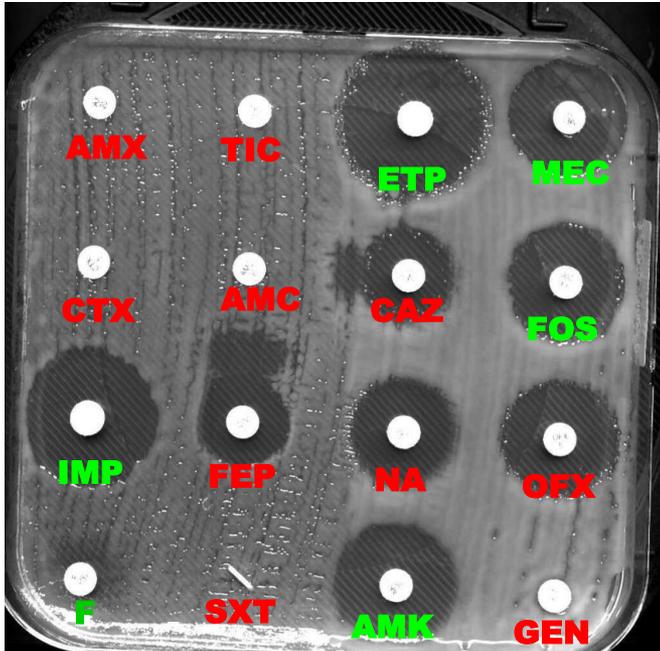
- sensibilité de 96% pour *E. coli* et *K. pneumoniae*
- Mais, sens de 67.4% chez Eb. du groupe 3 hyperproductrice d'AmpC

● Test réalisable sur prélèvement :

- Culots urinaires avec Eb productrices de BLSE (Sens 94% Spé 100%)
 - Hémo-cultures positives à BGN (Sens 97% Spé 100%)
- Mauvaise prédiction de la résistance aux C3G chez Eb gr 3 déréprimé



Mr. O, 60 ans – *E. cloacae* - antibiogramme



Enterobacter cloacae

Amoxicilline	Résistant
Amoxicilline + ac. clavulanique	Résistant
Ticarcilline	Résistant
Ticarcilline + ac. clavulanique	Résistant
Pipéracilline	Résistant
Mécillina	Sensible
Céfalexine	Résistant
Céfoxitine	Résistant
Céfotaxime	Résistant
Aztréonam	Intermédiaire
Céfépime	Résistant
Imipénème	Sensible
Méropénème	Sensible
Ertapénème	Sensible
Gentamicine	Résistant
Nétilmicine	Résistant
Tobramycine	Résistant
Amikacine	Sensible
Acide nalidixique	Intermédiaire
Ofloxacine	Intermédiaire
Ciprofloxacine	Intermédiaire
Lévofloxacine	Intermédiaire
Triméthoprime + sulfaméthoxazole	Résistant
Nitrofuranes	Sensible
Fosfomycine	Sensible

***E. cloacae* producteur de BLSE**

Mr. O, 60 ans, adaptation sur antibiogramme

- Imipénème
- Méropénème
- Ertapénème
- Témocilline
- Mecilinam

Mr. O, 60 ans, adaptation sur antibiogramme

- Imipénème
- Méropénème
- Ertapénème
- Témocilline
- Mecilinam

Les carbapénèmes disponibles

	Imipénème	Méropénème	Ertapénème
Posologie	500 mg à 1g*3 ou 4/j	1 à 2 g*3/j	1 g/j (parfois 1g*2/j)
Neurotoxicité	++ (cilastatine)	-	+/-
Activité anti G+	++	+ (+/- Entérocoques)	+ (+/- Entérocoques)
Activité anti entérobactéries	+++	+++	++ (+/- KP)
Activité anti BGN NF	++	+++	-
Activité anti ANAE	+++	+++	++

Tébipénème : carbapénème oral en développement

ECCMID 2019. Eckburg PB, Abs. O0305, Das S, Abs. P1950, Cotroneo N, Abs. P1862.

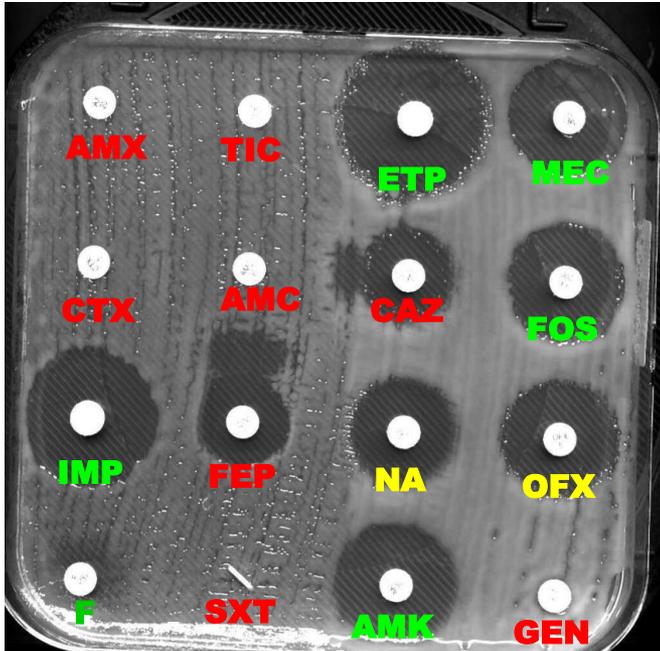
Faropénème : carbapénème oral utilisé en Inde

Gandra et al. CID 2016.

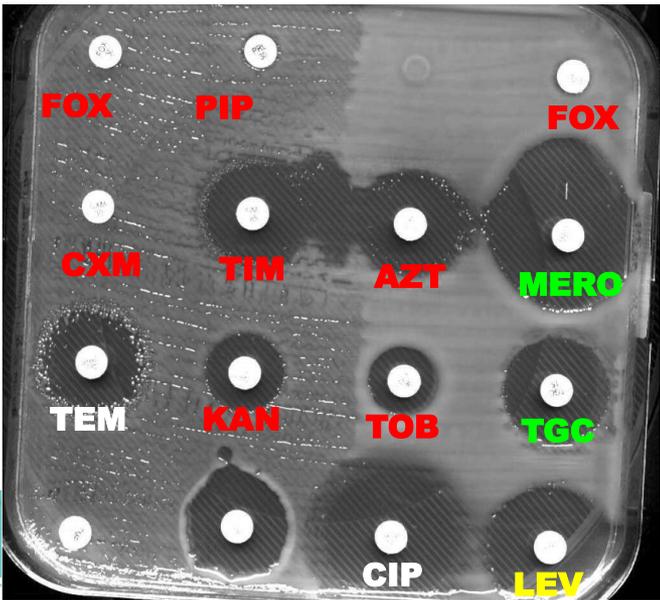
Cilastatine : inhibe la dégradation enzymatique de l'imipénème dans la cellule tubulaire proximale
 BGN NF : bacille à Gram négatif non fermentaire

Mr. O, 60 ans – *E. cloacae* - CMI

Enterobacter cloacae



Amoxicilline	Résistant
Amoxicilline + ac. clavulanique	Résistant
Ticarcilline	Résistant
Ticarcilline + ac. clavulanique	Résistant
Pipéracilline	Résistant
Temocilline	Sensible (CMI:8 mg/L)
Mécillinam	Sensible
Céfalexine	Résistant
Céfoxitine	Résistant
Céfotaxime	Résistant
Aztréonam	Intermédiaire
Céfépime	Résistant
Imipénème	Sensible
Méropénème	Sensible
Ertapénème	Sensible
Gentamicine	Résistant
Nétilmicine	Résistant
Tobramycine	Résistant
Amikacine	Sensible
Tétracycline	V (CMI:4 mg/L) Absence de réf
pour la CMI	
Minocycline	Résistant (CMI:8 mg/L)
Acide nalidixique	Intermédiaire
Ofloxacine	Intermédiaire
Ciprofloxacine	Intermédiaire (CMI:0.38 mg/L)
Lévofloxacine	Intermédiaire
Triméthoprime + sulfaméthoxazole	Résistant
Nitrofuranes	Sensible
Fosfomicine	Sensible (CMI:32 mg/L)



CMI et interprétation ...

Fosfomycine

CASFM/EUCAST 2018

Autres antibiotiques	Concentrations critiques (mg/L)		Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Fosfomycine IV	32	32	200	19 ^B	19 ^B	B. La résistance acquise à la fosfomycine est homogène. La présence de colonies dans la zone d'inhibition ne doit pas être prise en compte (voir photo ci-dessous).
Fosfomycine orale (cystite)	32 ²	32 ²	200	19 ^B	19 ^B	2. Interprétation valable pour l'association fosfomycine-trométamol.

CASFM/EUCAST V2 Mai 2019

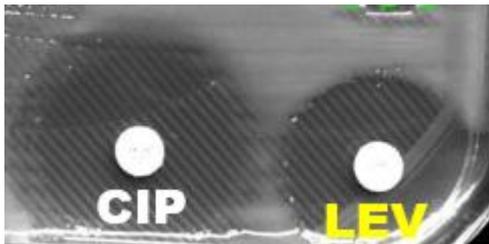
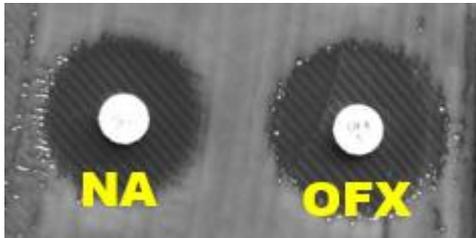
Fosfomycine IV	32	32	200	24 ^B	24 ^B	B. La résistance acquise à la fosfomycine est homogène. La présence de colonies dans la zone d'inhibition ne doit pas être prise en compte (voir photo ci-dessous). 2. Interprétation valable pour l'association fosfomycine-trométamol.
Fosfomycine orale (cystite)	32 ²	32 ²	200	24 ^B	24 ^B	

Gène *fosA* présent sur la majorité des chromosomes (90-100%) des genres *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Morganella*, *Providencia* et chez *P. aeruginosa* ...

CMI et interprétation ...

Fluoroquinolones

Autres antibiotiques	Concentrations critiques (mg/L)		Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Acide nalidixique (dépistage) ¹	16	16	30	14	14	1. Des échecs thérapeutiques ont été rapportés en cas de résistance causée par l'acquisition d'une seule mutation dans le gène <i>gyrA</i> . Si n'importe quel isolat clinique de la famille des <i>Enterobacteriaceae</i> est catégorisé résistant à la ciprofloxacine, il doit l'être vis-à-vis de toutes les fluoroquinolones (EUCAST expert rules v. 2.0). Ces résistances requièrent l'acquisition d'au moins deux mutations dans les gènes <i>gyrA</i> ou <i>gyrA</i> plus <i>parC</i> . Exceptionnellement, la production de l'enzyme AAC(6')-Ib-cr affecterait la ciprofloxacine sans altérer la lévofloxacine.
Ofloxacine	0,25	0,5	5	24	22	
Lévofloxacine	0,5	1	5	23	19	
Ciprofloxacine ¹	0,25	0,5	5	26	24	



Acide nalidixique
Ofloxacine
Ciprofloxacine
Lévofloxacine

Intermédiaire
Intermédiaire
Intermédiaire (CMI:0.38 mg/L)
Intermédiaire

Difficulté d'interprétation de la sensibilité aux fluoroquinolones
Mutations, *aac(6')*-Ib-cr (cipro touchée ++), *qnr* (toutes les molécules +/- touchées de façon identique), pompes à efflux

CMI et interprétation ...

Cyclines et entérobactéries

Tétracyclines	Concentrations critiques (mg/L)		Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Eravacycline <i>E. coli</i>	0,5	0,5		EP	EP	1. La tigécycline a une activité diminuée vis-à-vis de <i>Morganella</i> spp., <i>Proteus</i> spp. et <i>Providencia</i> spp.
Tigécycline <i>E. coli</i> et <i>C. koseri</i>	0,5 ¹	0,5 ¹	15	18 ^A	18 ^A	A. Les diamètres critiques sont validés pour <i>E. coli</i> seulement. Pour les autres <i>Enterobacterales</i> , l'activité de la tigécycline est variable. 1. Pour mesurer la CMI de la tigécycline par la méthode de microdilution, le milieu doit être préparé le jour de l'utilisation.

Aucun cut-off ou CMI sur les autres cyclines

Cyclines et acinetobacter ??

Tétracyclines	Concentrations critiques (mg/L)		Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Les souches sensibles à la tétracycline sont sensibles à la doxycycline et à la minocycline. Cependant, certaines souches résistantes ou intermédiaires à la tétracycline peuvent être sensibles à la doxycycline ou à la minocycline.						
Tétracycline	4	8	30	15	12	
Doxycycline	4	8	30	13	10	
Minocycline	4	8	30	16	13	

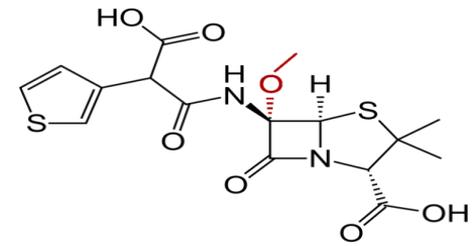
Mr. O, 60 ans, traitement définitif

- Ertapénème
 - Fosfomycine PO
 - Ciprofloxacine
 - Témocilline
 - Nitrofuranes PO
- 1 semaine
 - 2 semaines
 - 3 semaines
 - 6 semaines

Mr. O, 60 ans, traitement définitif

- Ertapénème
 - Fosfomycine PO
 - Ciprofloxacine
 - Témocilline
 - Nitrofuranes PO
- 1 semaine
 - 2 semaines
 - 3 semaines
 - 6 semaines

La témocilline



- La témocilline est une pénicilline dérivée de la ticarcilline
- Qui possède deux caractéristiques principales:
 - Son spectre étroit:
 - Actif vis-à-vis de la pluparts des bactéries à Gram négatif:
 - Enterobacteriaceae (*E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Morganella*, *Proteus*, *Providencia*, *Serratia*, *Salmonella*, *Shigella*, ...)
 - Non-fermentaires: *Burkholderia cepacia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas*, *Acinetobacter*
 - Autres: *Neisseria*, *Haemophilus*, *Pasteurella*, *Legionella*
 - Inactif sur les bactéries à Gram positif et les bactéries anaérobies
 - Sa stabilité vis-à-vis des β -lactamase grâce à son groupe 6- α -methoxy
 - Classique, BLSE, AmpC and \pm KPC
 - Hydrolysé par les métallo- β -lactamases (ex: NDM-1)

Recyclage TEMOCILLINE

Temocillin revived

David M. Livermore^{1*} and Paul M. Tulkens²

Stable en face de

- BLSE TEM, SHV et CTX-M,
- AmpC
- +/- KPC et OXA
- Bien toléré à 6g/j en 3 fois ou en IVSE

Activity of Temocillin against KPC-Producing

TABLE 1. Susceptibilities of KPC-producing *K. pneumoniae* and *E. coli* isolates to temocillin

Inoculum (CFU)	Species (<i>n</i> ^a)	No. of isolates inhibited at temocillin MIC (μg/ml) of:									
		1	2	4	8 ^b	16	32 ^c	64	128	256	
1 × 10 ⁴	<i>K. pneumoniae</i> (30)					12	15	3			
	<i>E. coli</i> (3)				1	2					
1 × 10 ⁵	<i>K. pneumoniae</i> (30)					12	15	3			
	<i>E. coli</i> (3)				1	2					
1 × 10 ⁶	<i>K. pneumoniae</i> (30)				1	3	15	10	1		
	<i>E. coli</i> (3)				1	1	1				

^a *n*, no. of isolates.

^b BSAC breakpoint for systemic infections.

^c BSAC breakpoint for urinary tract infections.

Livermore et al. JAC 2009

Adams-Haduch et al. AAC 2009

AMM par reconnaissance mutuelle

« Prise » de l'AMM belge telle quelle

4.1. Indications thérapeutiques

NEGABAN 2 g poudre pour solution injectable ou pour perfusion est indiqué, chez les adultes et chez les enfants, pour le traitement des infections suivantes (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1):

- des voies urinaires compliquées (incluant les pyélonéphrites);
- des voies respiratoires basses, des bactériémies et des infections des plaies.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

Adultes (y compris les personnes âgées)

1 à 2 g par jour, à répartir en 2 administrations. Cette posologie peut être doublée en cas d'infections sévères.

Population pédiatrique

25 à 50 mg par kg par jour, à répartir en 2 administrations, avec un maximum de 4 g/jour.

Adaptation posologique si clairance créatinine < 60 ml/min

Fosfomycine dans le traitement des IUM

- Revival de la fosfomycine pour les BGN Falagas et al. CMR 2016
- Fosfomycine trometamol absorbé à 40%, s'accumulant dans la prostate Gardiner et al. CID 2014
- Effet immuno-modulateur IL-6, IL-8, anti-TNF- α Fan et al. Andrologia 2018
- Pénétration intracellulaire intéressante dans les infections récurrentes Lai et al. Sci Rep. 2016
- Quelques séries rapportées (N<50) Karaïskos et al. JAC 2019
- Associations possibles avec la doxycycline Cunha et al. Internat JAA 2015

Epargne de carbapénèmes pour le traitement des EBLSE

Molécule	Efficacité	Positionnement
PTZ	Non?	Infections urinaires et biliaires Mais problème des bandelettes e-test
AAC	Oui	Si CMI ≤ 1 mg/l, dans IU, Avec C3G? Orales EV?
C3G, C4G	+/-	Si CMI ≤ 1 mg/l
C3G + Inhibiteur	OUI	Infections urinaires
Cephamyines	OUI	E. Coli, infections urinaires, femme, autre? 8 g IVSE
Témocilline	OUI	Infections urinaires, peau et tissus mous, PNP, bactériémies, <i>Klebsiella</i> compris
Ceftolozane + tazobactam	OUI	Relais?
C3-C5G + Avibactam	OUI	Intérêt?
Fosfomycine	OUI	Infections urinaires
Doxycycline	+/-	Séries de cas

Cas clinique n°2

Mme H. 25 ans

- Vit au Gabon depuis 2017 avec son mari
- ATCD
 - Néant
- 4 avril, Libreville
 - Accouchement à 28 SA par césarienne pour stagnation du travail et confusion/agitation
- 6 avril, Libreville
 - G 11/15, fièvre, polypnée, anémie, thrombopénie, IRA, P. falciparum 2,5%
 - Réanimation : artésunate, EER, évolution favorable
- 12 avril
 - Rapatriée
 - Fièvre dans l'avion
- SAU
 - 41,2°C, frissons, FC 120/mn, PA 95/40, sat 94% /6l/mn O2
- Ronchi diffus et baisse du MV à la base gauche, début d'escarre talon G, hématomes des 2 avant-bras, cicatrice propre. Pas de perte même à l'expression de l'utérus. Pas d'autre anomalie notable.
- GB 20.420/mL, PNN 18540/mL, PNE 20/mL
- CRP 371, PCT 66,1
- TP 35%, fact V 64%, fibrinogène 6,4
- Créatininémie 73, albuminémie 16 g/l
- TROD VIH négatif

Mme H. 25 ans, traitement probabiliste

- Méro + coli + tigé
- Méro + cefta/avi + aminoside + coli + tigé
- Aztréonam + cefta/avi + tigé
- Cefto / tazo + aminoside + coli + tigé
- cefta/avi + aminoside + coli + tigé

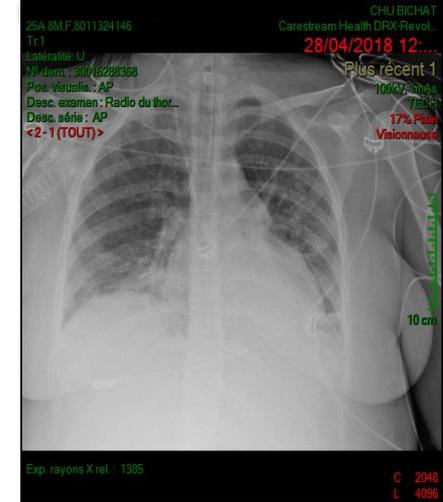
+ dapto + caspo

Mme H. 25 ans, traitement probabiliste

- Méro + coli + tigé
- Méro + cefta/avi + aminoside + coli + tigé
- Aztréonam + cefta/avi + tigé
- Cefto / tazo + aminoside + coli + tigé
- cefta/avi + aminoside + coli + tigé

+ dapto + caspo

Iconographie



- RP
 - Opacité base gauche
- TDM TAP (26/04) :
 - Comblement liquidien quasi-total de l'utérus responsable d'un amincissement du myomètre évoquant une **endométrite** sans pouvoir éliminer formellement la possibilité d'un **abcès**.
 - Aspect **d'infarctus splénique** d'origine embolique septique vu le contexte.
 - **Infiltrats micronodulaires des deux champs pulmonaires** montrant par endroits un aspect bourgeonnant et excavé.
 - **Condensation basale gauche**.
 - Lame d'épanchement péricardique.
 - Lame d'épanchement du cul-de-sac de Douglas et en péri-vésiculaire

Prise en charge

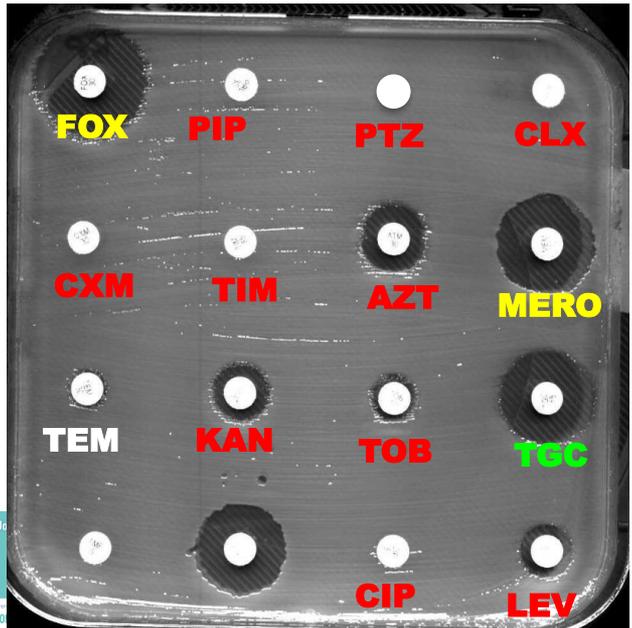
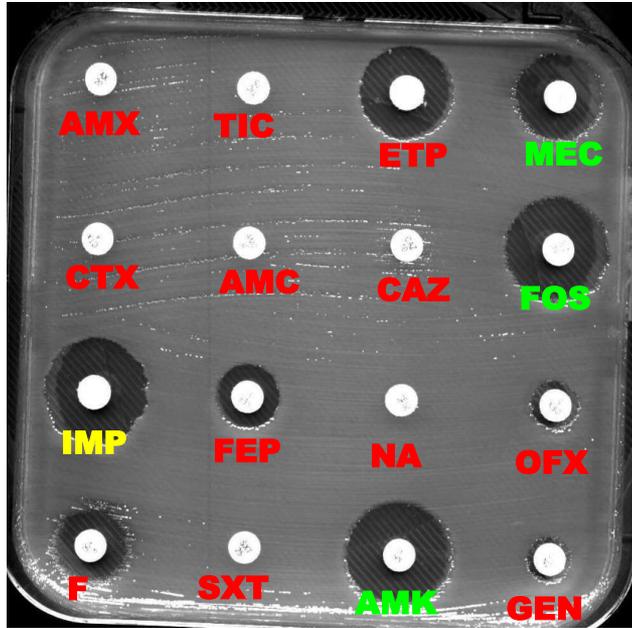
- **Hystérectomie** sous laparotomie
- L'examen anatomopathologie de la pièce opératoire objective une **nécrose utérine complète** sans argument pour une rétention utérine
- Prélèvements bactériologiques et mycologiques per-opératoires négatifs
- **Bactériémie à *K. pneumoniae***
- **Fongémie à Trichosporon**
- Les portes d'entrées identifiées sont une **infection de cathéter** (Cathéter fémoral envoyé en culture le 26/04, positif en culture à ces trois germes)
- La Caspofungine est relayé par du Voriconazole à l'identification du Trichosporon.

Mme H. 25 ans, résultats des hémocultures

Klebsiella pneumoniae

Amoxicilline	Résistant
Amoxicilline + ac. clavulanique	Résistant
Ticarcilline	Résistant
Ticarcilline + ac. clavulanique	Résistant
Pipéracilline	Résistant
Pipéracilline + tazobactam	Résistant
Céfalexine	Résistant
Céfoxitine	Résistant
Céfotaxime	Résistant
Ceftazidime	Résistant
Aztréonam	Résistant
Céfépime	Résistant
Imipénème	Intermédiaire
Méropénème	Intermédiaire
Ertapénème	Résistant
Gentamicine	Résistant
Nétilmicine	Résistant
Tobramycine	Résistant
Amikacine	Sensible
Tigécycline	Sensible
Acide nalidixique	Résistant
Ofloxacine	Résistant
Ciprofloxacine	Résistant
Lévofloxacine	Résistant
Colistine	Sensible
Triméthoprim + sulfaméthoxazole	Résistant
Nitrofuranes	Résistant
Fosfomycine	Résistant

Mme H. 25 ans, *K. pneumoniae* - antibiogramme



Klebsiella pneumoniae

Amoxicilline	Résistant
Amoxicilline + ac. clavulanique	Résistant
Ticarcilline	Résistant
Ticarcilline + ac. clavulanique	Résistant
Pipéracilline	Résistant
Pipéracilline + tazobactam	Résistant
Céfalexine	Résistant
Céfoxitine	Résistant
Céfotaxime	Résistant
Ceftazidime	Résistant
Aztréonam	Résistant
Céfépime	Résistant
Imipénème	Intermédiaire
Méropénème	Intermédiaire
Ertapénème	Résistant
Gentamicine	Résistant
Nétilmicine	Résistant
Tobramycine	Résistant
Amikacine	Sensible
Tigécycline	Sensible
Acide nalidixique	Résistant
Ofloxacine	Résistant
Ciprofloxacine	Résistant
Lévofloxacine	Résistant
Colistine	Sensible
Triméthoprim + sulfaméthoxazole	Résistant
Nitrofuranes	Résistant
Fosfomycine	Résistant

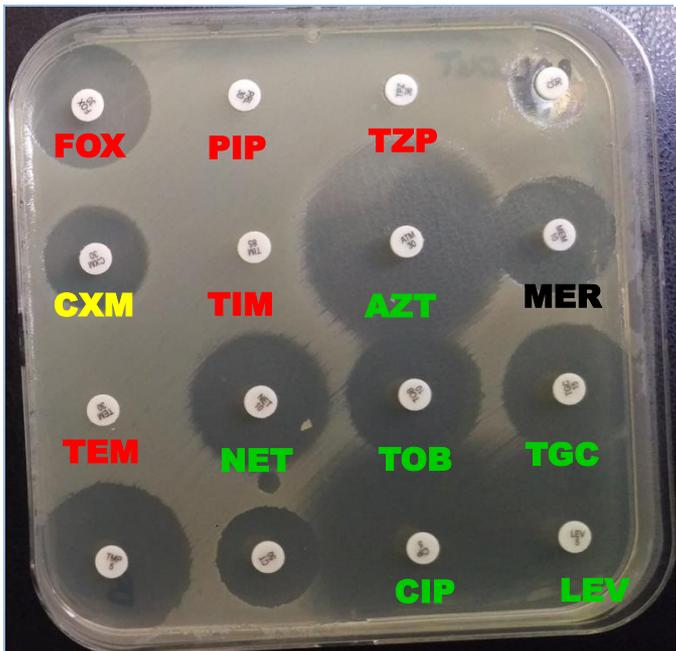
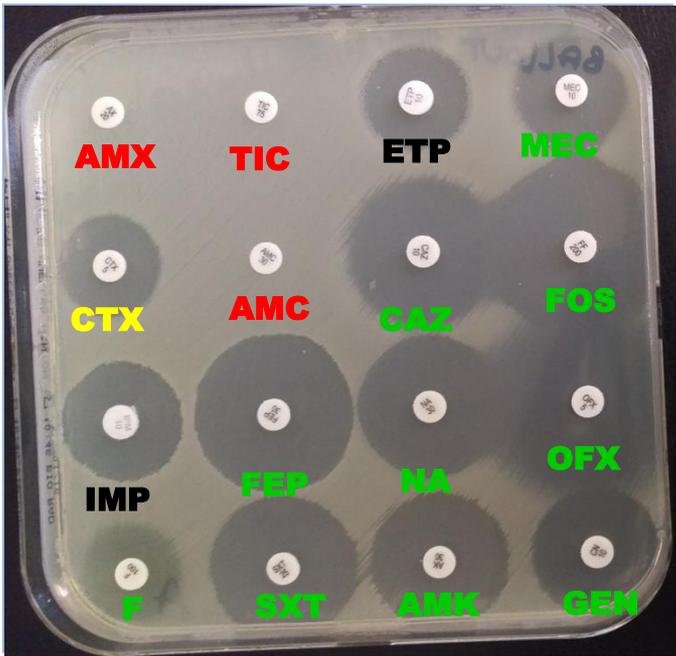
***K. Pneumoniae* productrice de carbapénémase OXA-48 + BLSE**

Carbapénémases

Enzyme	Penicillins	Cephalosporins 1st et 2 nd generation *	Cephalosporins 3 rd /4 th generation cefepime cefpirome	β -lactams/ Inhibitors of β -lactamases	Carbapenems
Ambler class					
A	Penicillinases: KPC, IMI, GES..				
B	Metallo-enzymes: VIM, IMP, NDM-1				
D	Oxacillinases =OXA-48, OXA-181				

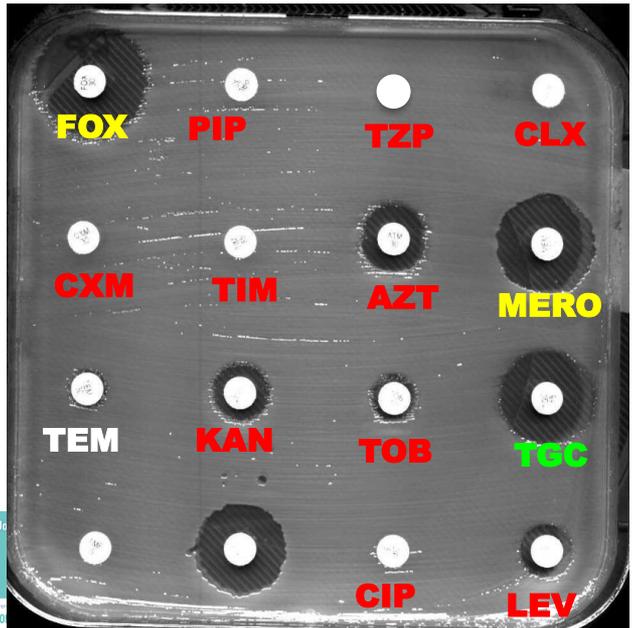
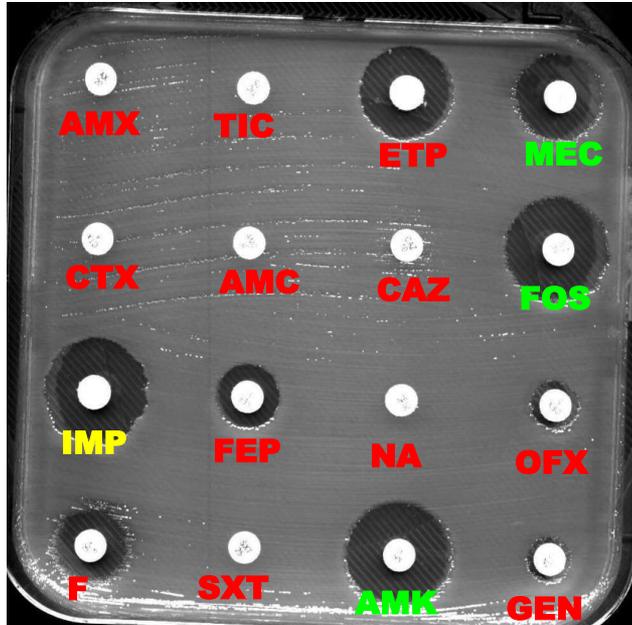
* Cephamycins excluded for most class As

Exemple : *E. coli* producteur de carbapénémase OXA-48 seule



Amoxicilline	Résistant
Amox. + Ac. Clav.	Résistant
Ticarcilline	Résistant
Ticar. + Ac. Clav.	Résistant
Pipéracilline	Résistant
Pipér. + Tazobactam	Résistant
Céfoxitine	Sensible
Céfotaxime	Intermédiaire
Ceftazidime	Sensible
Céfépime	Sensible
Imipénème	Intermédiaire
Ertapénème	Intermédiaire
Amikacine	Sensible
Gentamicine	Sensible
Levofloxacine	Sensible
Co-trimoxazol	Sensible

Mme H. 25 ans, *K. pneumoniae* - CMI



Klebsiella pneumoniae

Amoxicilline	Résistant
Amoxicilline + ac. clavulanique	Résistant
Ticarcilline	Résistant
Ticarcilline + ac. clavulanique	Résistant
Pipéracilline	Résistant
Pipéracilline + tazobactam	Résistant
Céfalexine	Résistant
Céfoxitine	Résistant
Céfotaxime	Résistant
Ceftazidime	Résistant
Ceftazidime/Avibactam	Sensible (CMI:0.5 mg/L)
Aztréonam	Résistant
Céfépime	Résistant
Imipénème	Intermédiaire (CMI:2 mg/L)
Méropénème	Intermédiaire (CMI:0.5 mg/L)
Ertapénème	Résistant
Gentamicine	Résistant
Nétilmicine	Résistant
Tobramycine	Résistant
Amikacine	Sensible
Tigécycline	Sensible
Acide nalidixique	Résistant
Ofloxacine	Résistant
Ciprofloxacine	Résistant
Lévofloxacine	Résistant
Colistine	Sensible
Triméthoprim + sulfaméthoxazole	Résistant
Nitrofuranes	Résistant
Fosfomycine	Résistant

Interprétation de la sensibilité aux carbapénèmes quand production de carbapénémase

Les CMI aux carbapénèmes sont très variables selon les enzymes impliquées et les niveaux d'expression de l'enzyme

CASFM/EUCAST

« Toutefois, certains isolats d'entérobactéries producteurs de **carbapénémases** (EPC) sont catégorisés «sensibles» aux carbapénèmes et doivent être **rapportés comme tels** ; la présence d'une carbapénémase n'interfère pas sur la catégorisation de ces EPC. »

Autres antibiotiques	Concentrations critiques (mg/L)		Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)	
	S ≤	R >		S ≥	R <
Ertapénème	0,5	0,5	10	25 ^A	25 ^A
Imipénème ¹	2	4	10	22	17
Méropénème	2	8	10	22	16

Recherche de carbapénémase

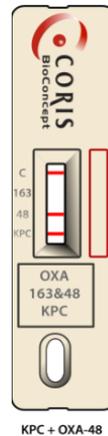
Plusieurs mécanismes de résistance vis-à-vis des carbapénèmes
(AmpC +/- BLSE et imperméabilité, carbapénémase)
Très difficile de reconnaître la production de carbapénémase sur
un antibiogramme classique



Tests complémentaires



Tests colorimétriques

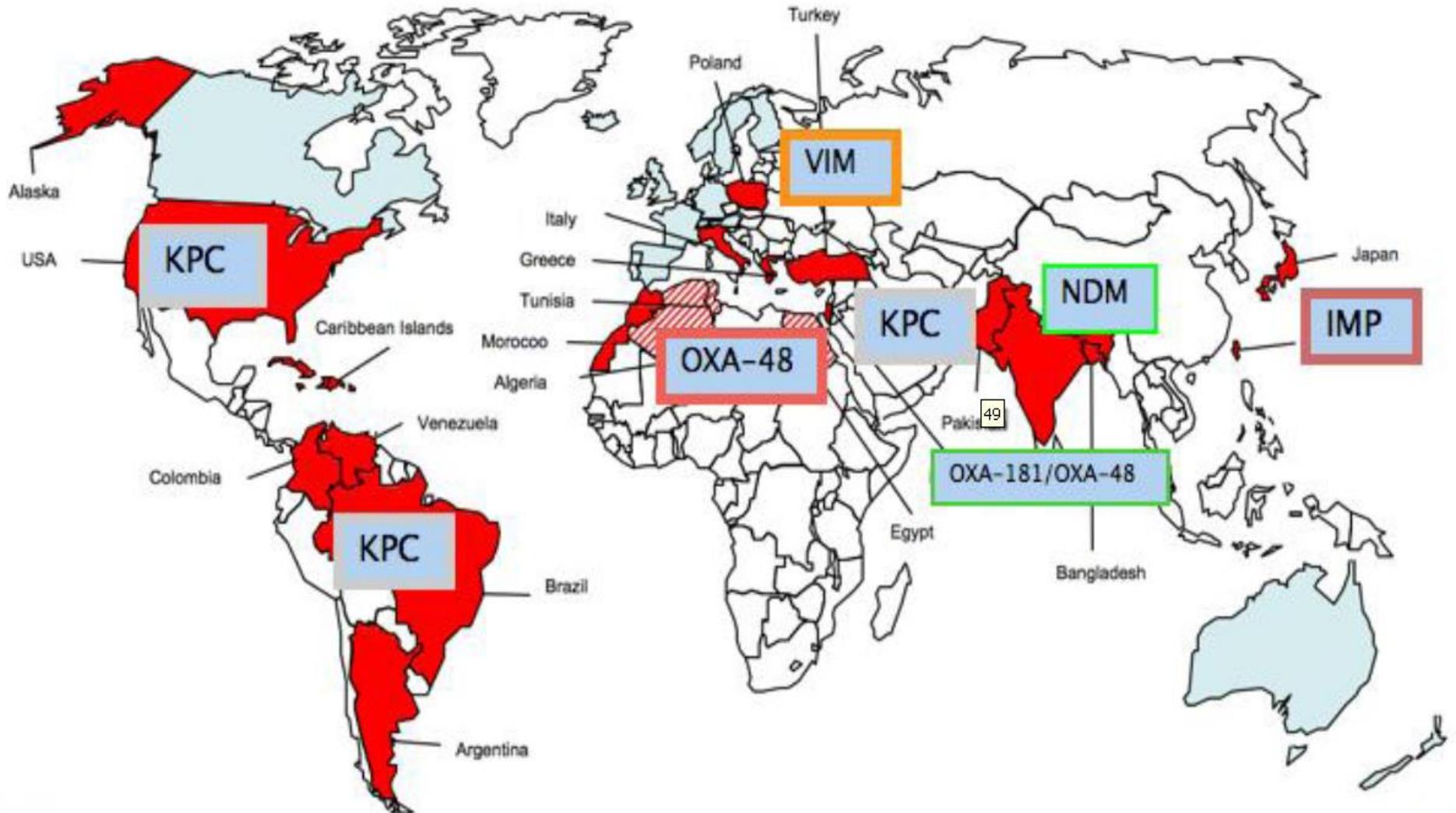


Tests
immunochromatographiques

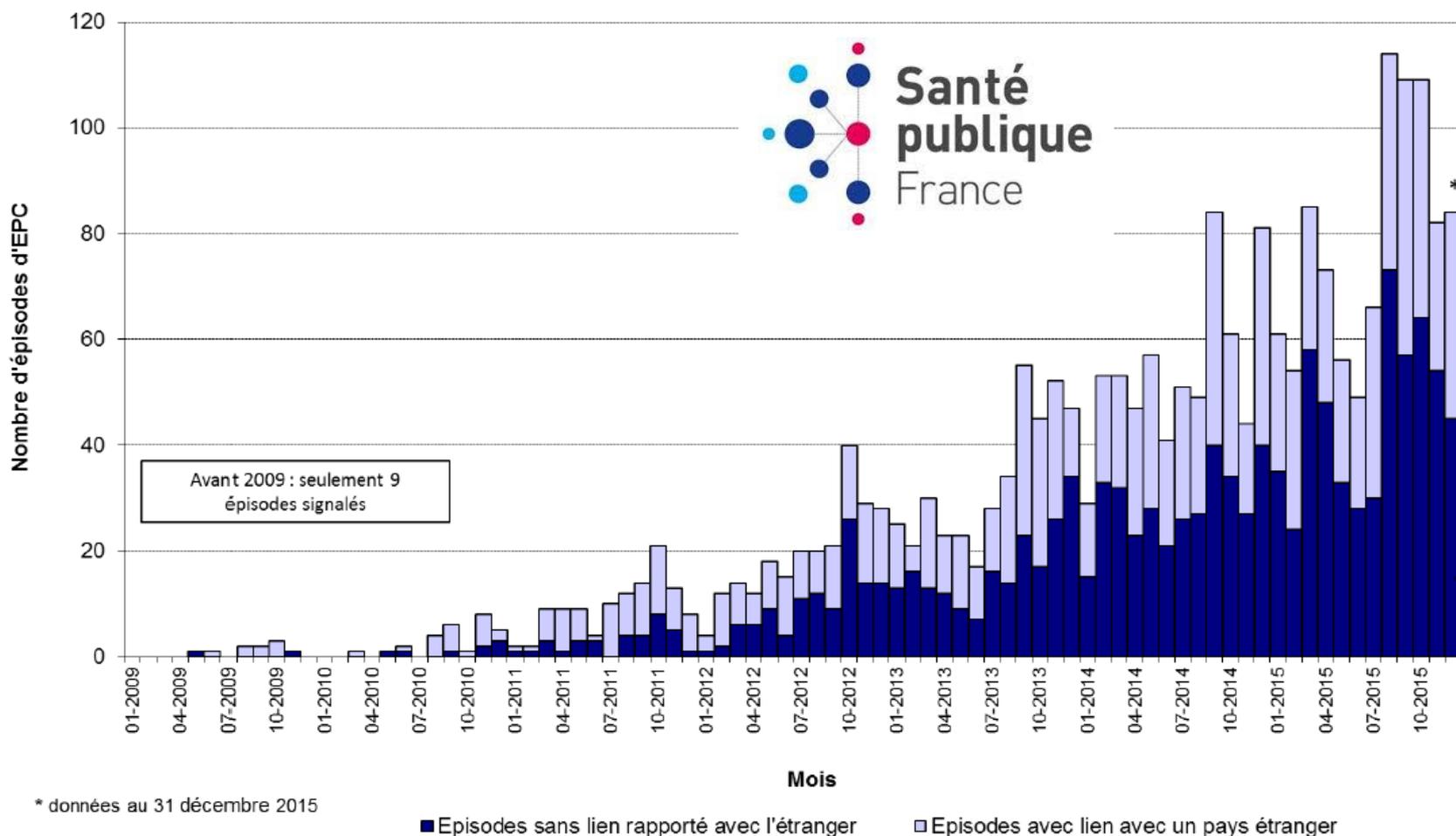


PCR

Réservoir des carbapénémases



Evolution du nombre d'Entérobactéries productrices de carbapénémases signalées en France entre 2009 et 2015



* données au 31 décembre 2015

+ 1223 épisodes en 2016

Epidémiologie EPC, France

Espèces bactériennes

**ÉPISODES D'EPC, FRANCE, 2004 – 2015,
PAR ENTÉROBACTÉRIES (N= 2 385 ÉPISODES)**

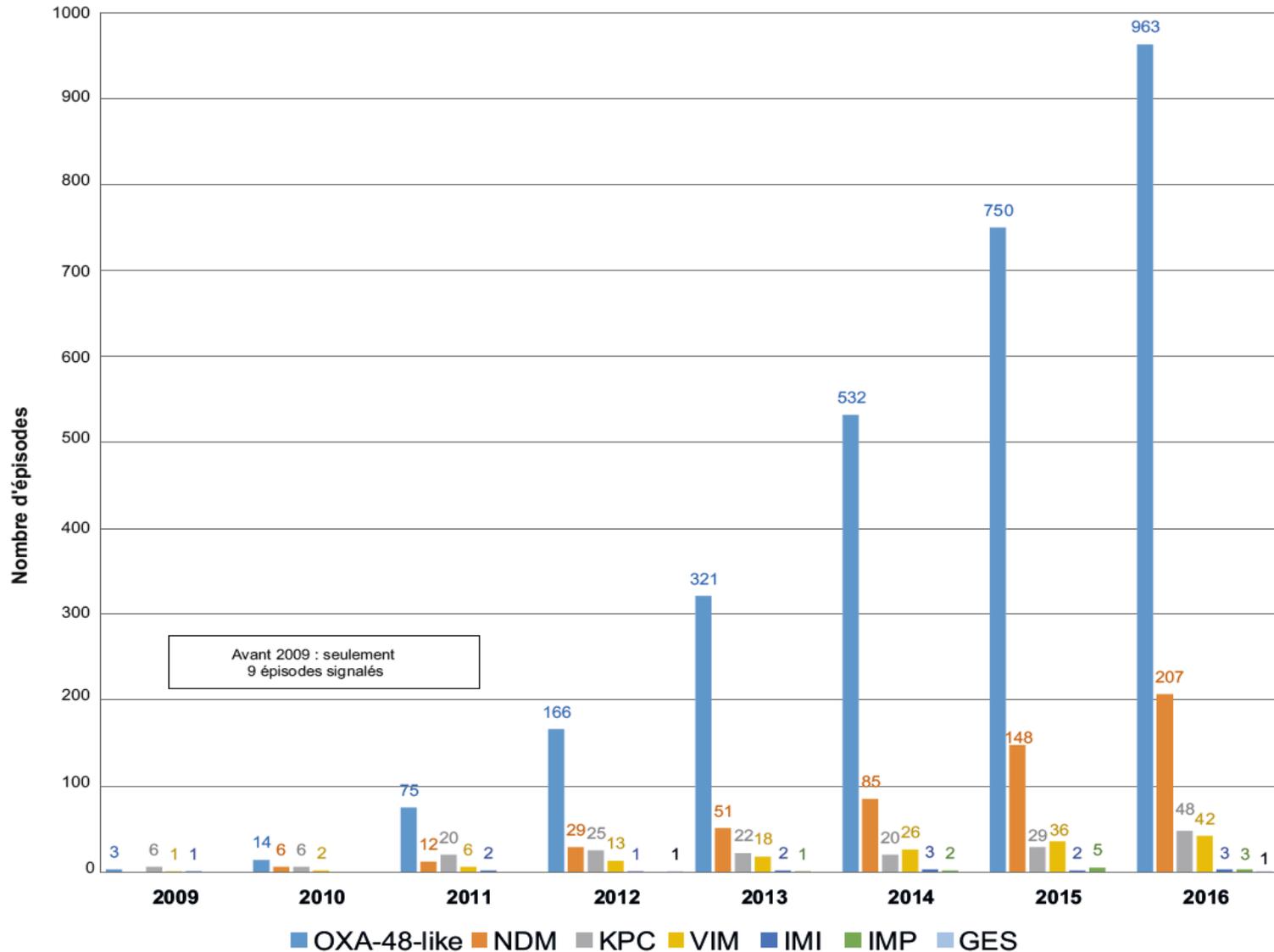


Bactéries	Épisodes dans lesquels la bactérie a été décrite pour au moins un cas	
	N *	% **
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 373	58
<i>Escherichia coli</i>	847	36
<i>Enterobacter cloacae</i>	298	12
<i>Citrobacter freundii</i>	147	6
<i>Klebsiella oxytoca</i>	71	3
<i>Citrobacter (autre que freundii)</i>	48	2
<i>Enterobacter aerogenes</i>	44	2
<i>Serratia</i>	18	<1
<i>Proteus</i>	11	<1
<i>Morganella morganii</i>	11	<1
<i>Enterobacter autres</i>	10	<1
Espèces inconnues	8	<1
<i>Raoultella</i>	7	<1
<i>Providencia</i>	5	<1
Autres espèces	5	<1
<i>Salmonella</i>	4	<1



Epidémiologie EPC, France

Type d'enzyme



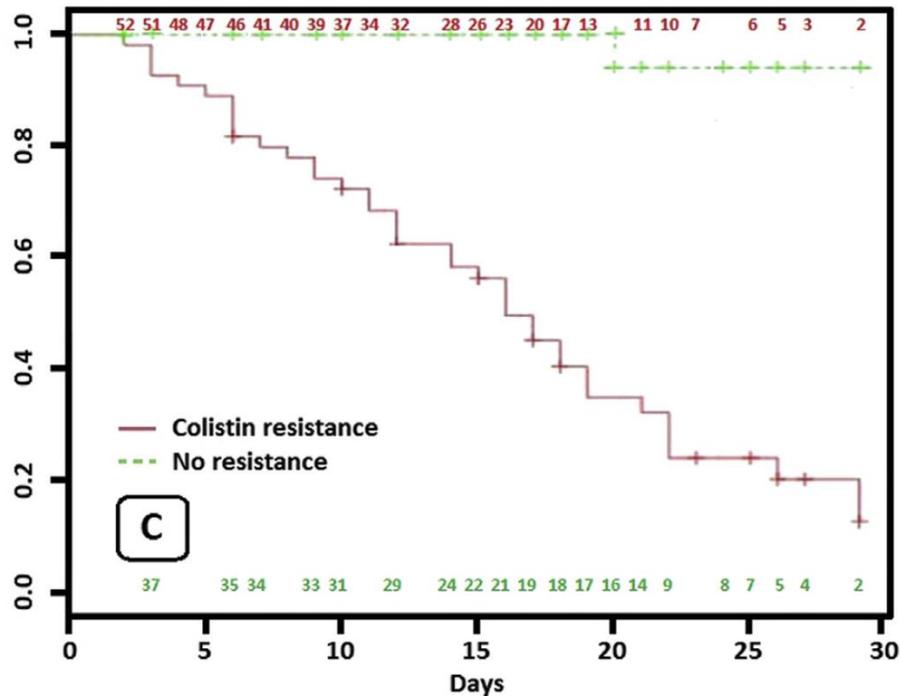
Mme H. 25 ans, traitement définitif

- Méropénème 1gx3/j
- Méropénème 2gx3/j
- Méropénème 2gx3/j + colistine
- Ceftazidime / avibactam + amikacine
- Colistine + tigécycline

Mme H. 25 ans, traitement définitif

- Méropénème 1gx3/j
- Méropénème 2gx3/j
- Méropénème 2gx3/j + colistine
- Ceftazidime / avibactam + amikacine
- Colistine + tigécycline

« ...la mort des patients qui succomberont aux germes résistants... »



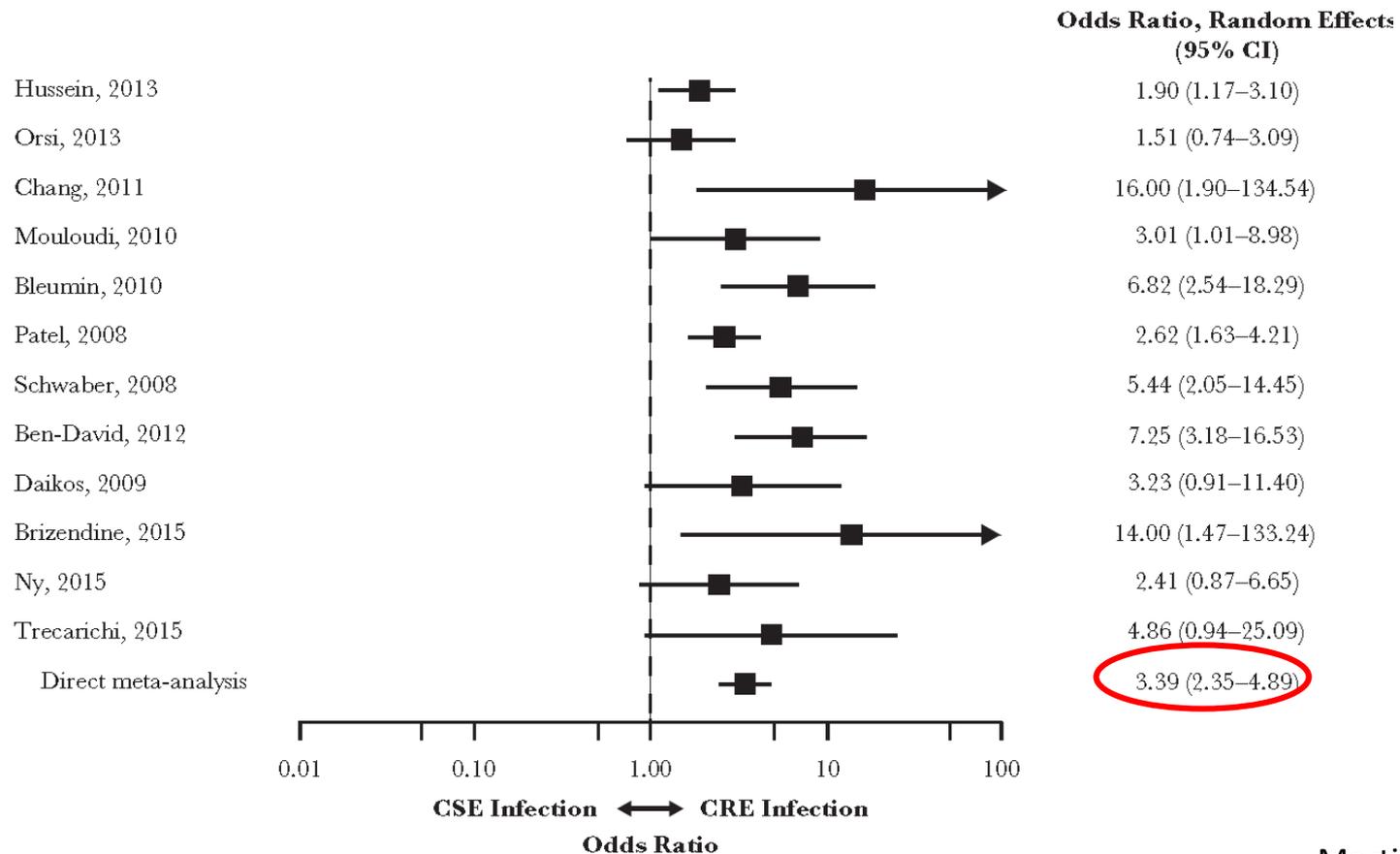
Rétrospective analyse 2010-2014 en réanimation KPC-Kp choc septique, N = 111 patients, Coli R 51,3% Mortalité J30 : 39,6%,

Factor	HR	95% CI	p
Colistin-containing antibiotic regimen	0.21	0.05–0.72	<0.001
Two or more <i>in vitro</i> active antibiotics as definitive therapy	0.08	0.02–0.21	<0.001
Control of removable source of infection	0.14	0.04–0.25	<0.001
Colistin-resistant strain	8.09	3.14–11.23	0.001
Intra-abdominal source of infection	2.92	2.11–4.12	0.002

CI, confidence interval; HR, hazard ratio.

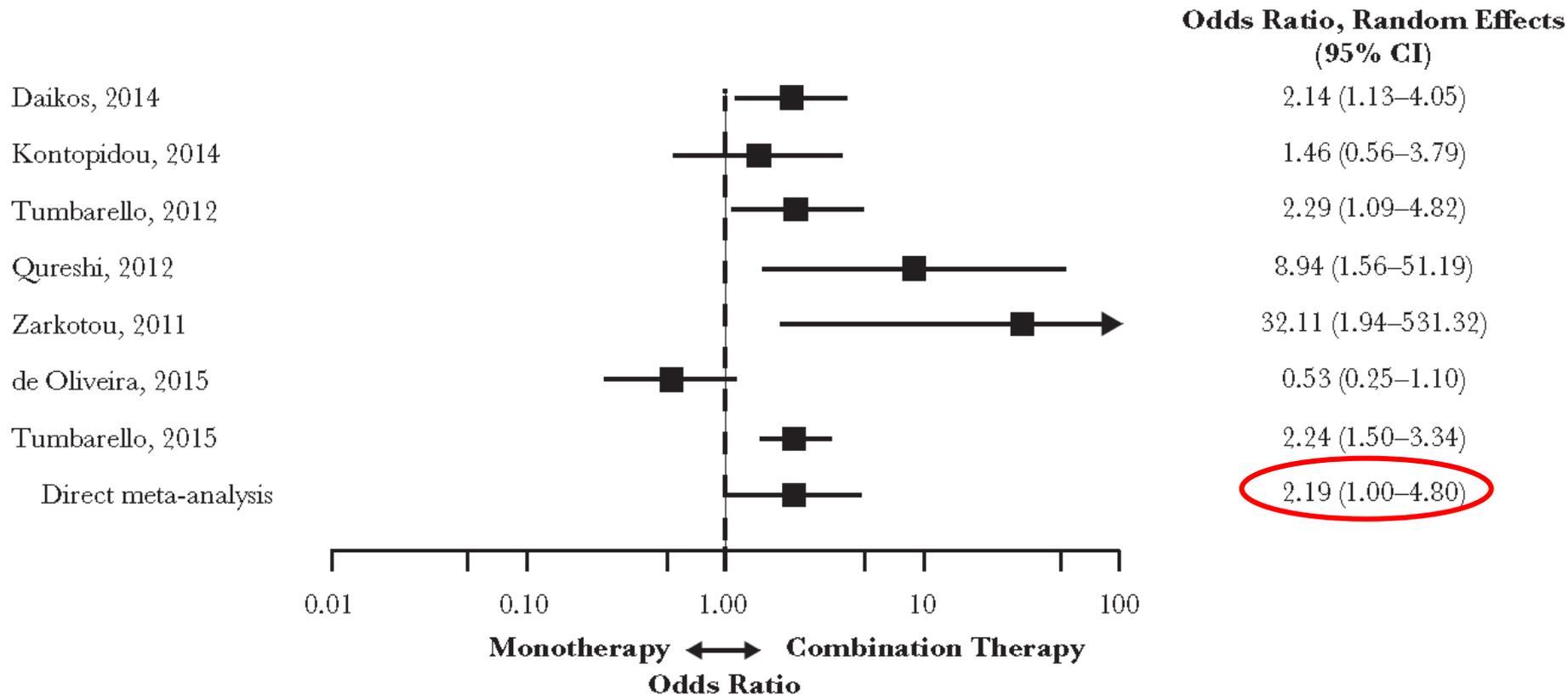
Mortalité des infections à EPC : méta-analyse

Mortality in patients with CRE vs CSE infections



Mortalité des infections à EPC : méta-analyse

Mortality in patients with CRE infections: monotherapy vs combination therapy



Mortalité des infections à EPC : LMICs

Effet de la résistance aux carbapénèmes sur la mortalité hospitalière et sur la « survie hospitalière »

Subdistribution HR (95% CI)

In-hospital mortality

Base analysis 1.68 (1.07–2.64)

Inverse probability weighted analysis 1.75 (1.04–2.94)

Alive at discharge

Base analysis 0.63 (0.48–0.84)

Inverse probability weighted analysis 0.61 (0.45–0.83)

HR=hazard ratio. *Analysis done on the complete cohort; all models include time from admission to infection as a covariate.

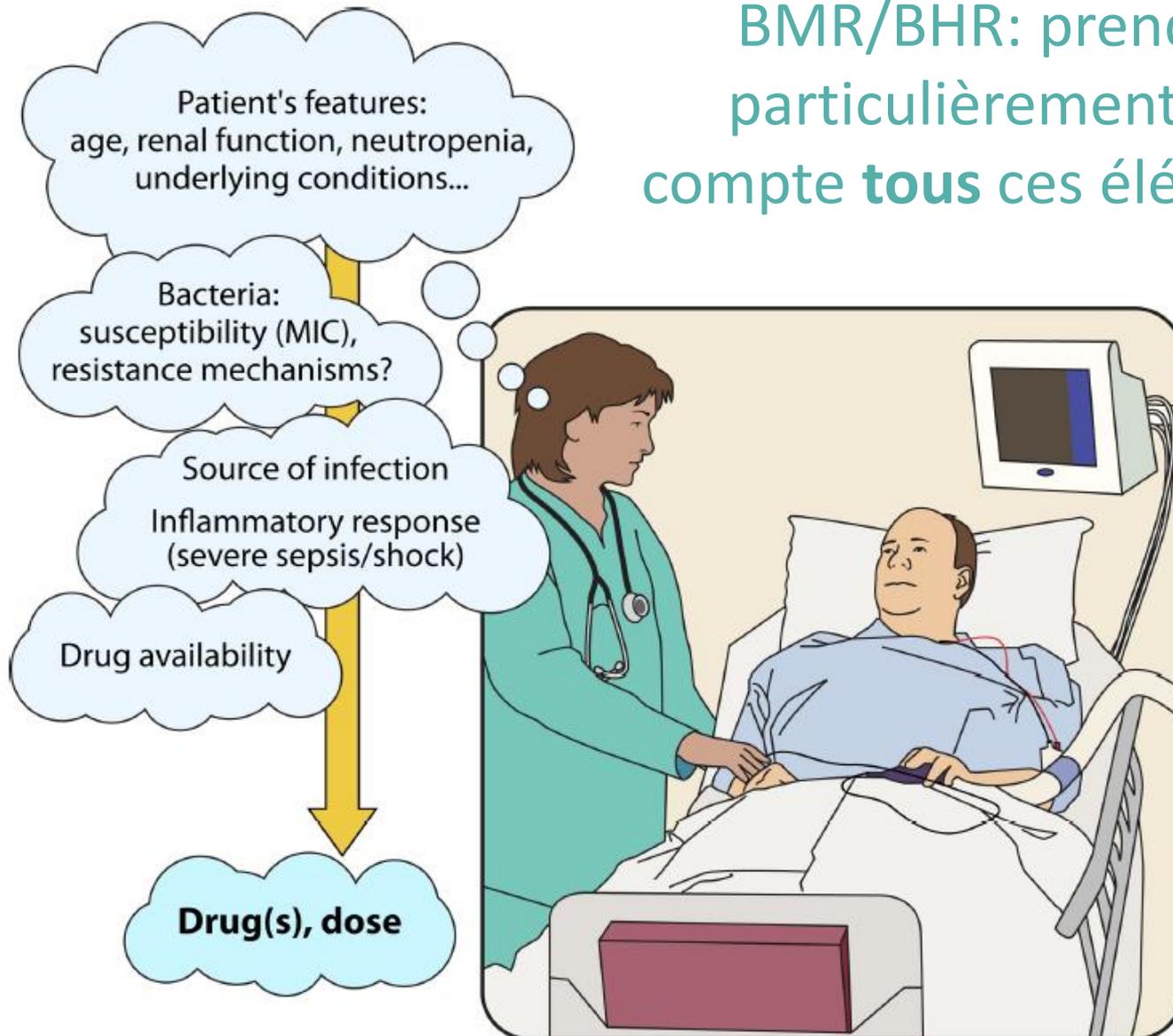
PANORAMA : Cohorte prospective multinationale, 2014 – 2015

297 patients /16 sites /10 pays : 174 CSE BSI vs 123 CRE BSI, Age median 46 (IQR 15–61)

Mortalité globale CSE BSI 20% vs 35% CRE

Bangladesh, Colombia, Egypt, Ghana, India, Lebanon, Nepal, Nigeria, Pakistan, & Vietnam

BMR/BHR: prendre particulièrement en compte **tous** ces éléments



Ce qui veut dire en pratique: 5 conseils pour traiter une infection grave à BMR/BHR

1. Se donner le maximum de chances **d'éradiquer la source***, si cela est possible
2. Tenir compte des **caractéristiques PK-PD** des molécules (pics élevés d'aminoside, dose suffisante de colistine, perfusion prolongée ou continue de β L...)
3. Obtenir du laboratoire des mesures de **CMI**
4. Essayer de comprendre le **mécanisme de résistance** (lecture interprétative de l'antibiogramme, tests rapides de résistance...)
5. Quand c'est compliqué **doser les antibiotiques** dans le sang, y compris les β -lactamines, et probablement dès la première dose

Colistine

Ceftazidime
avibactam

Carbapénèmes

Aztréonam avi

EPC

Aminosides

Cefidérocol

Tigécycline

Phénicolés

Minocycline

Remarques préliminaires concernant les études citées

- Type d'infections, bactériémies ++
- Type de bactérie, KPC sur-représentées
- Terrains : comorbidités, ID
- Gravité : variable
- Type de traitement : ATB, posologies et modalités
- Tests microbiologiques hétérogènes
- Pas d'essai randomisé en dehors des études d'enregistrement

Colistine

Ceftazidime avibactam

Carbapénèmes

Aztréonam avi

EPC

Aminosides

Cefidérocol

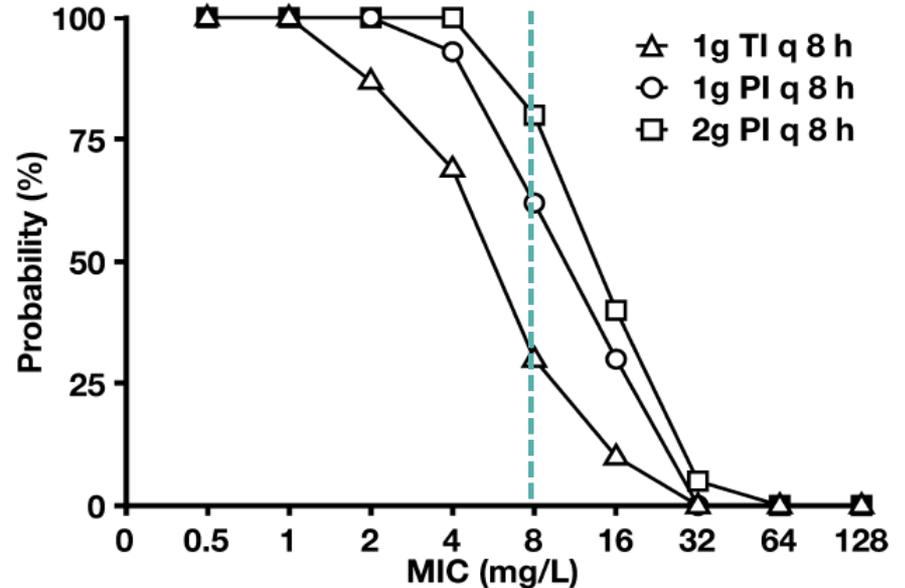
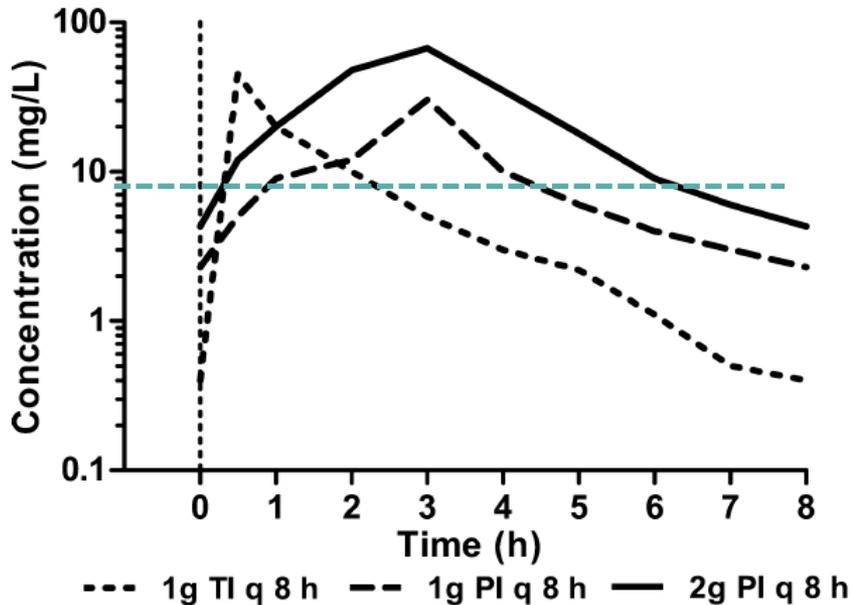
Tigécycline

Phénicolés

Minocycline

Carbapénèmes; Modalités d'administration

Privilégier les perfusions prolongées

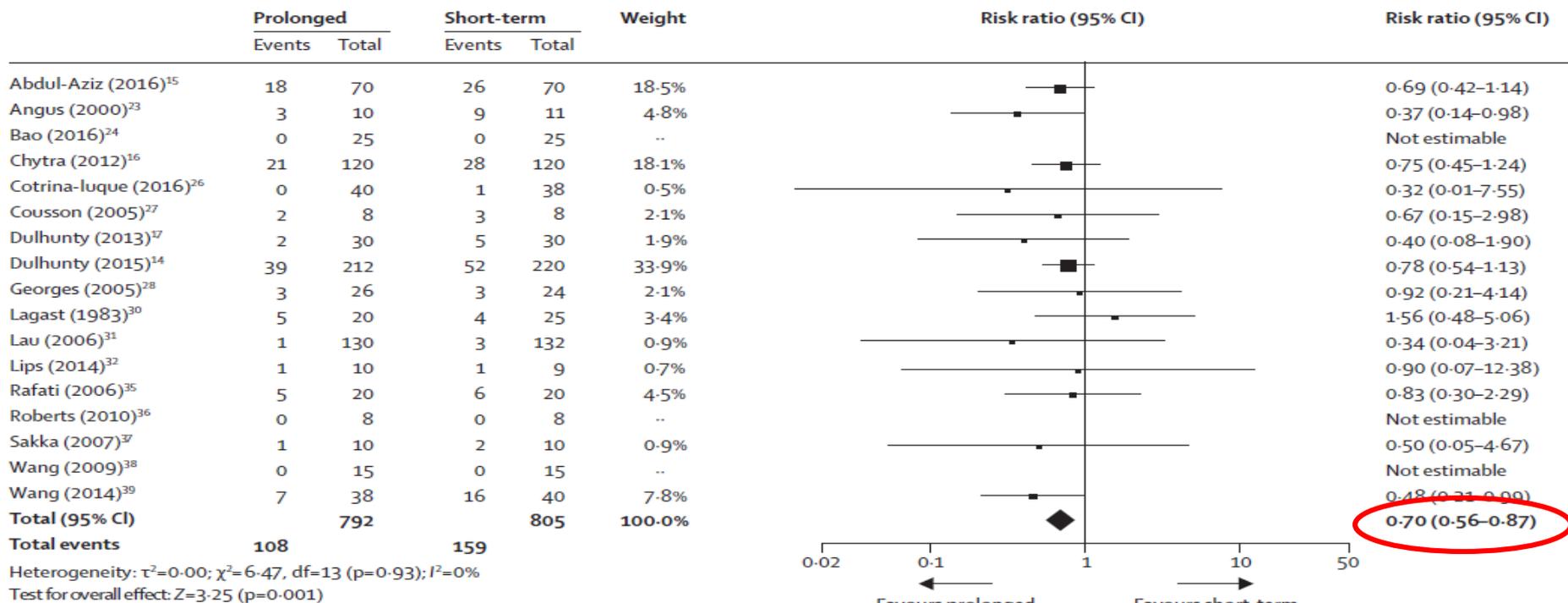


TI : traditional infusion 30'
PI : Prolonged infusion 3h

Carbapénèmes

Modalités d'administration

perfusions prolongées; impact sur la mortalité

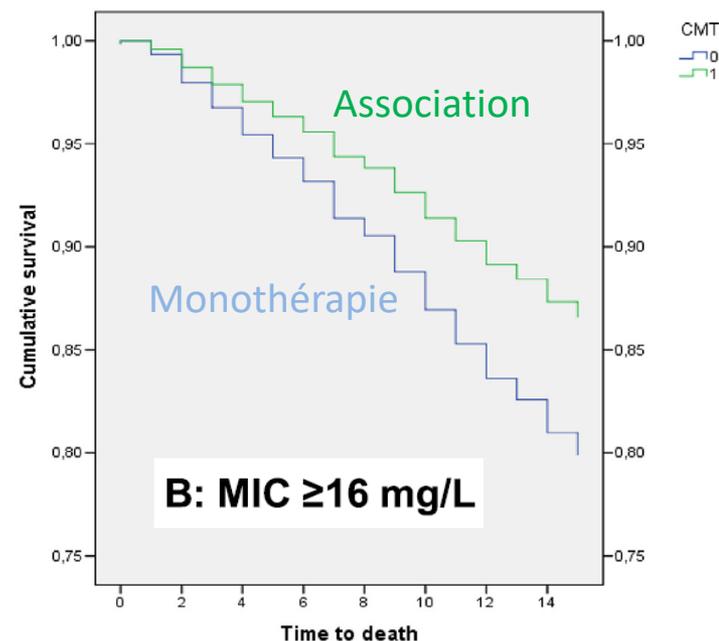
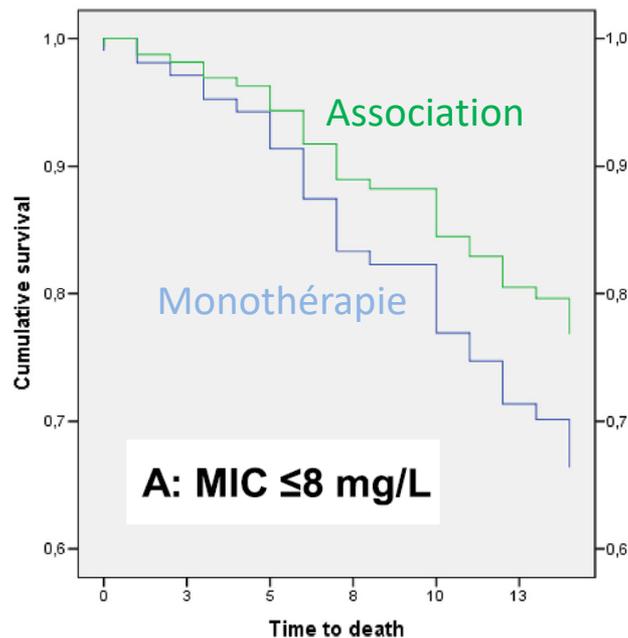


-30%

Méropénème sur EPC

Privilégier les associations; impact sur la mortalité

Cohorte italienne
Analyse post-hoc
BSI à EPC KPC
Association Y/N



Mortalité J14 :

Facteurs protecteurs

PEC chirurgicale : HR 0.44 [0.25–0.78]

HD carbapenem : HR 0.69 [0.47–1.00]

Facteurs péjoratifs

Charlson : HR 1.31 [1.20–1.43]

Choc : HR 3.14 [2.19–4.50]

Colistine R : HR 1.52 [1.02–2.24]



Carbapénèmes²



Affinité d'ertapénème > autres CP pour KPC

Table 2. Quantitative evaluation of meropenem + ertapenem interaction and mean AUBC for 33 CR-Kp strains by killing studies

Concentrations	Bactericidal activity at 24 h, <i>n</i> (%) ^a (<i>n</i> = 33)	Synergistic activity at 24 h, <i>n</i> (%) ^b (<i>n</i> = 33)	ΔLog_{10} cfu/mL ^c	AUBC, mean \pm SD
0.5 \times MIC MEM	0 (0)	NA	2.04	154.4 \pm 12.9
0.5 \times MIC ETP	0 (0)	NA	2.49	161.3 \pm 22.01
1 \times MIC MEM	2 (6)	NA	2.20	134.5 \pm 40.1
1 \times MIC ETP	0 (0)	NA	2.61	140.4 \pm 23.9
2 \times MIC MEM	0 (0)	NA	2.04	126.4 \pm 5.4
0.5 \times MIC MEM + 0.5 \times MIC ETP	5 (15.1)	5 (15.1)	1.43	101.2 \pm 29.5
0.5 \times MIC MEM + 1 \times MIC ETP	13 (39.3)	20 (60.6)	-1.36 ^d	79.82 \pm 30.8
1 \times MIC MEM + 1 \times MIC ETP	27 (81.8)	30 (90.9)	-3.56 ^d	54.9 \pm 26.1 ^e
2 \times MIC MEM + 1 \times MIC ETP	33 (100)	33 (100)	-4.98 ^d	44.2 \pm 15.3 ^e
Growth control	NA	NA	NA	197.8 \pm 10.02

Carbapénèmes²

- Etude cas témoin
- Infections à EPC KPC
- CP² vs ttt au choix

Combined targeted therapy

DC + colistin

DC + gentamicin

DC + tigecycline

DC + colistin + tigecycline

DC + colistin + gentamicin

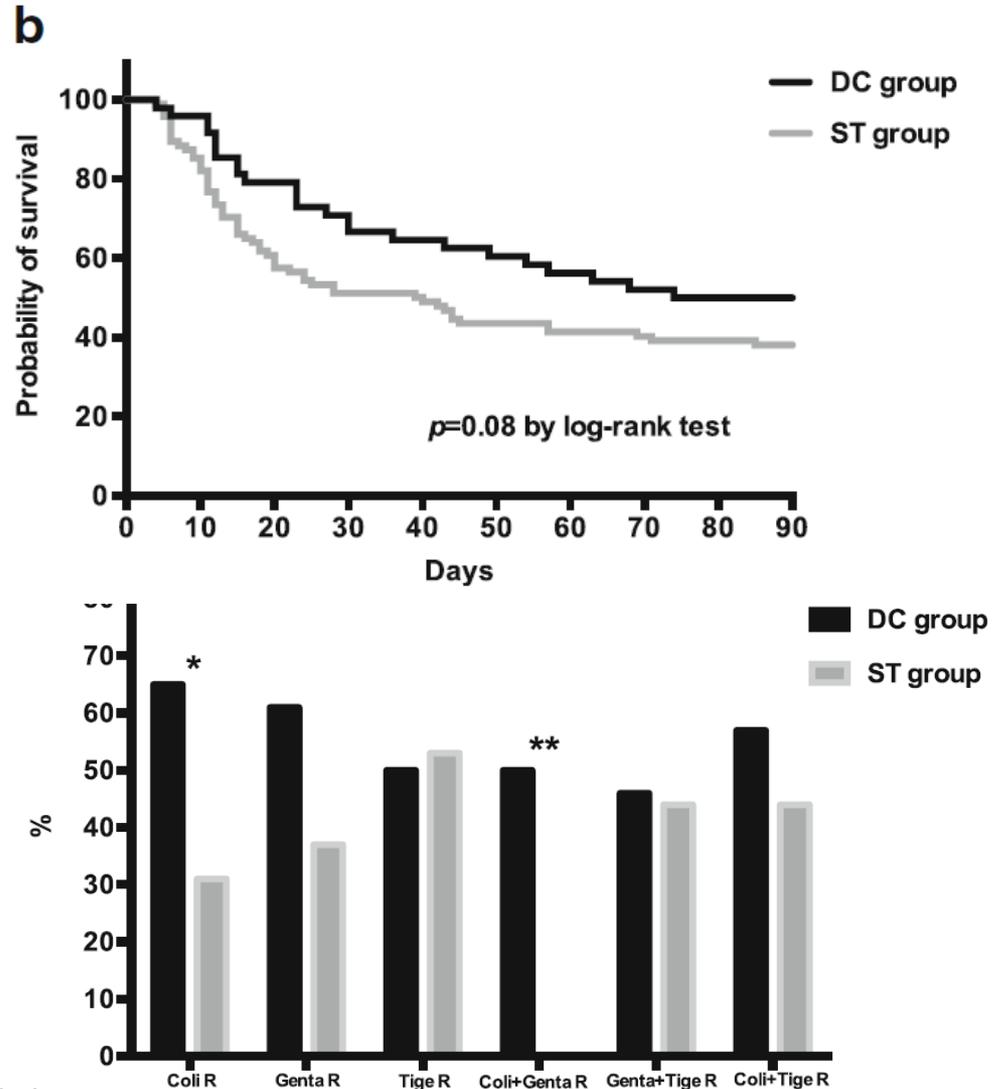
Colistin + tigecycline

Colistin + gentamicin

Gentamicin + tigecycline

Colistin + tigecycline + gentamicin

ORa / mortalité 28 jours
CP² = 0,33 [0,13-0,87]



DP : double pénème, ST : standard therapy

De Pascale et al. Crit care 2017

Colistine

**Ceftazidime
avibactam**

Carbapénèmes

Aztréonam avi

EPC

Aminosides

Cefidérocol

Tigécycline

Phéniicolés

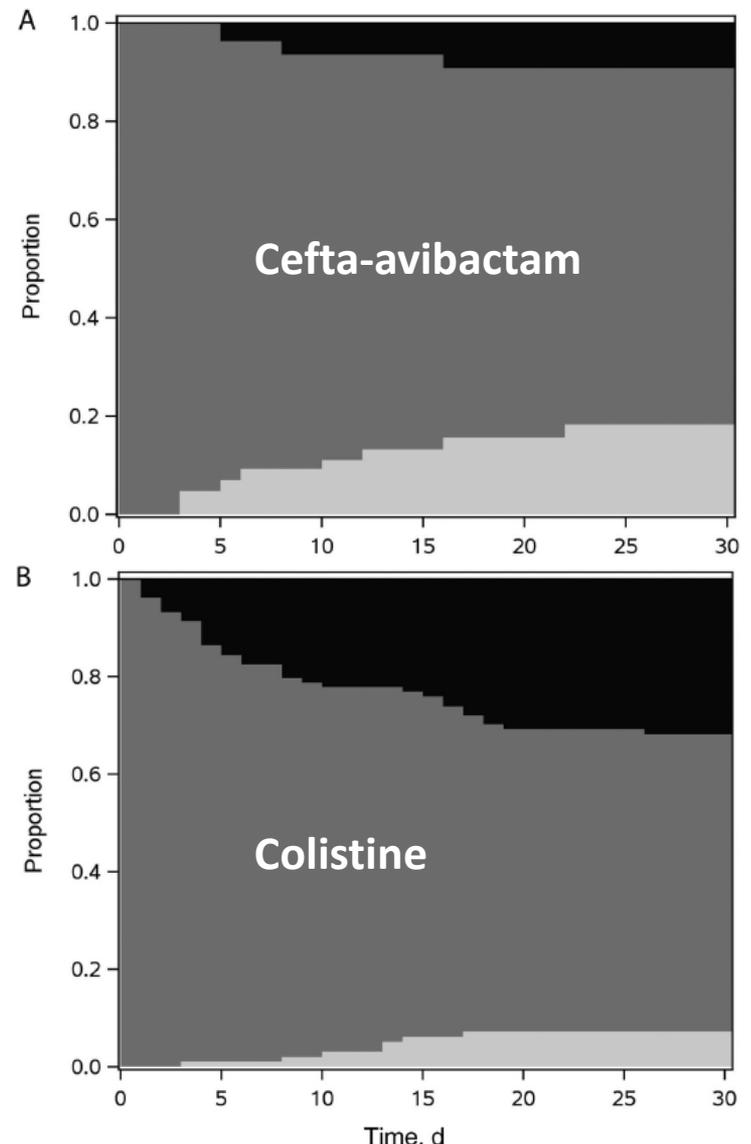
Minocycline

Ceftazidime avibactam dans les RCT

	Contrôle	CJP	Résultats	Référence
IUc, N=134	Méropénème	CR/ME at TOC (D7)	70,4% vs 71,4%	Vazquez et al. Cur. Op 2012
IIAc N=203	Imipénème	CR/ME at TOC (D14)	91.2% vs 93.4%	Lucasti et al. JAC 2013
IUc ou IIAc ceftaR MO N=333	BAT (best of available ttt) REPRISE	CR/ME at TOC (D7)	91% vs 91%	Carmeli et al. LID 2016
IUc N=1033	Méropénème RECAPTURE	CR/ME at TOC (D7)	77.4% vs 71.0%	Wagenhener et al. CID 2016
PAVM N=879	Méropénème REPROVE	CR/ME at TOC (D14)	77.4% vs 78.1%	Torres et al. LID 2018

Cefta-avibactam vs colistine

- CRACKLE : étude observationnelle multicentrique.
- DOOR à J30 post-initiation ATB
- KPC >95%
- BSI 46%, HAP 22%, UTI 14%
- Cefta-Avi, n = 38
- Colistine, n = 99
- Mortalité J28 : 8% vs 32%
- ATB en association
 - Cefta avi : 63% (coli, tigé, genta, méro, amiklin, cotri, fosfo)
 - Colistine : 94% (tigé, méro, amiklin, genta, cotri, fosfo)



Ceftazidime avibactam pour traiter les EPC dans la vraie vie

- Etude rétrospective monocentrique
- 37 patients infections à EPC (dont 31 KPC) traitées par cefta/avibactam
IGS II = 34, SOFA = 5

12 infections pulmonaires (dont 6 PAVM et 10 bactériémies)

- Monothérapie dans 70 % des cas
 - J30 : succès clinique 59 %, avec 23 % récurrence à J90
 - Mortalité globale : 24 % à J30, 38 % à J90
 - Echecs microbiologiques 27 %
dont 33 % de souches cefta/avibactam-R
 - Meilleure tolérance (rénale) que alternatives (coli et/ou carbapénèmes et ou aminosides)



Ceftazidime avibactam

Modalités d'administration

- DC de 2/0.5g sur 1 heure puis 1h stop puis 2/0.5g toutes les 8 heures en IVSE
- Résiduelle systématique à H24 : cible // 8xCMI
- Adaptation en fonction du DFGe après 24 heures FD :
 - <50-30 ml/min : 1/0.25g/8h
 - <30-10 ml/min : 0.8/0.12g/12h
 - <10 ml/min : 0.8/0.12g/48h
 - HD : 0.8/0.12g/48h AD

Colistine

Ceftazidime avibactam

Carbapénèmes

Aztréonam avi

EPC

Aminosides

Cefidérocol

Tigécycline

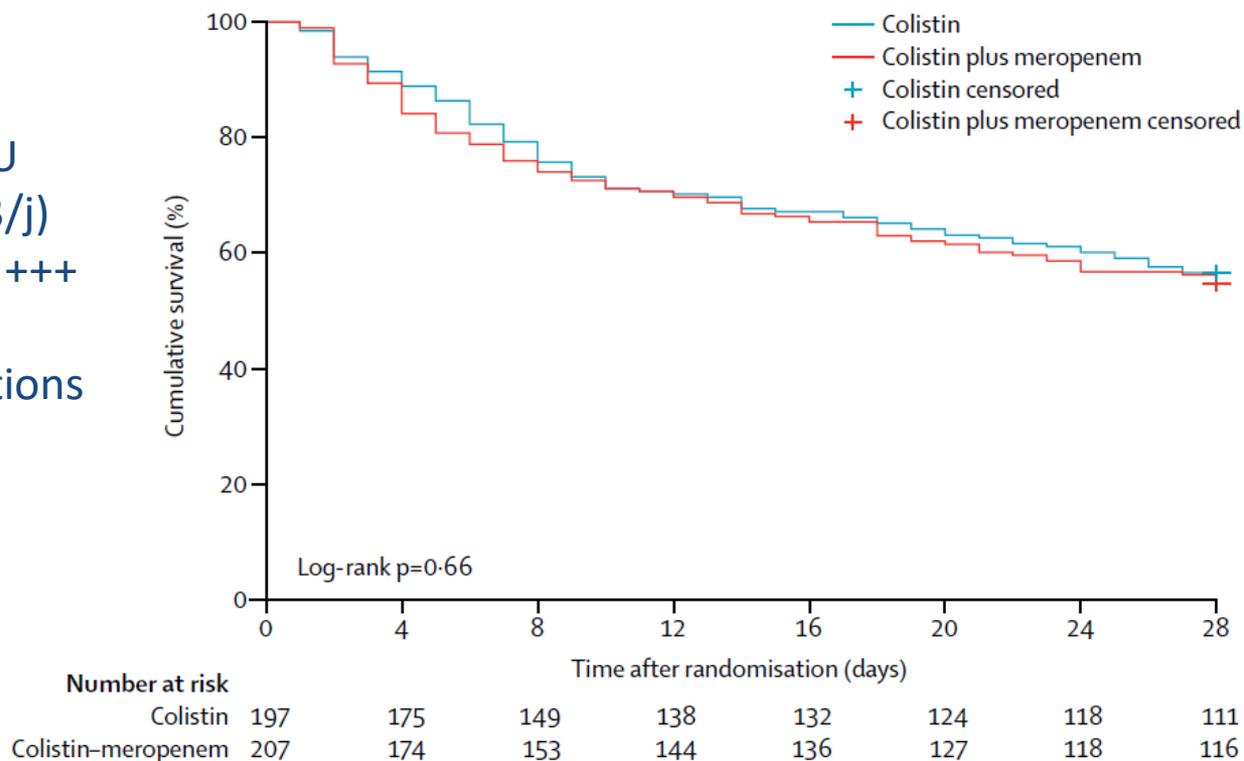
Phénicolés

Minocycline

Colistine monothérapie vs bithérapie (avec carbapénèmes) : ECR

- ECR en Grèce, Italie et Israël
- N=406
- Infections à EPC
- Bactériémies, HAP, PAVM, IU
- Colistine vs coli+méro (2gx3/j)
- Pneumonie bactériémiante +++
- Baumannii ++
- NS y compris pour les infections sévères
- Plus d'EI : IR 30% vs 20%

Mortalité globale



Colistine monothérapie vs bithérapie (avec carbapénèmes) : méta-analyse

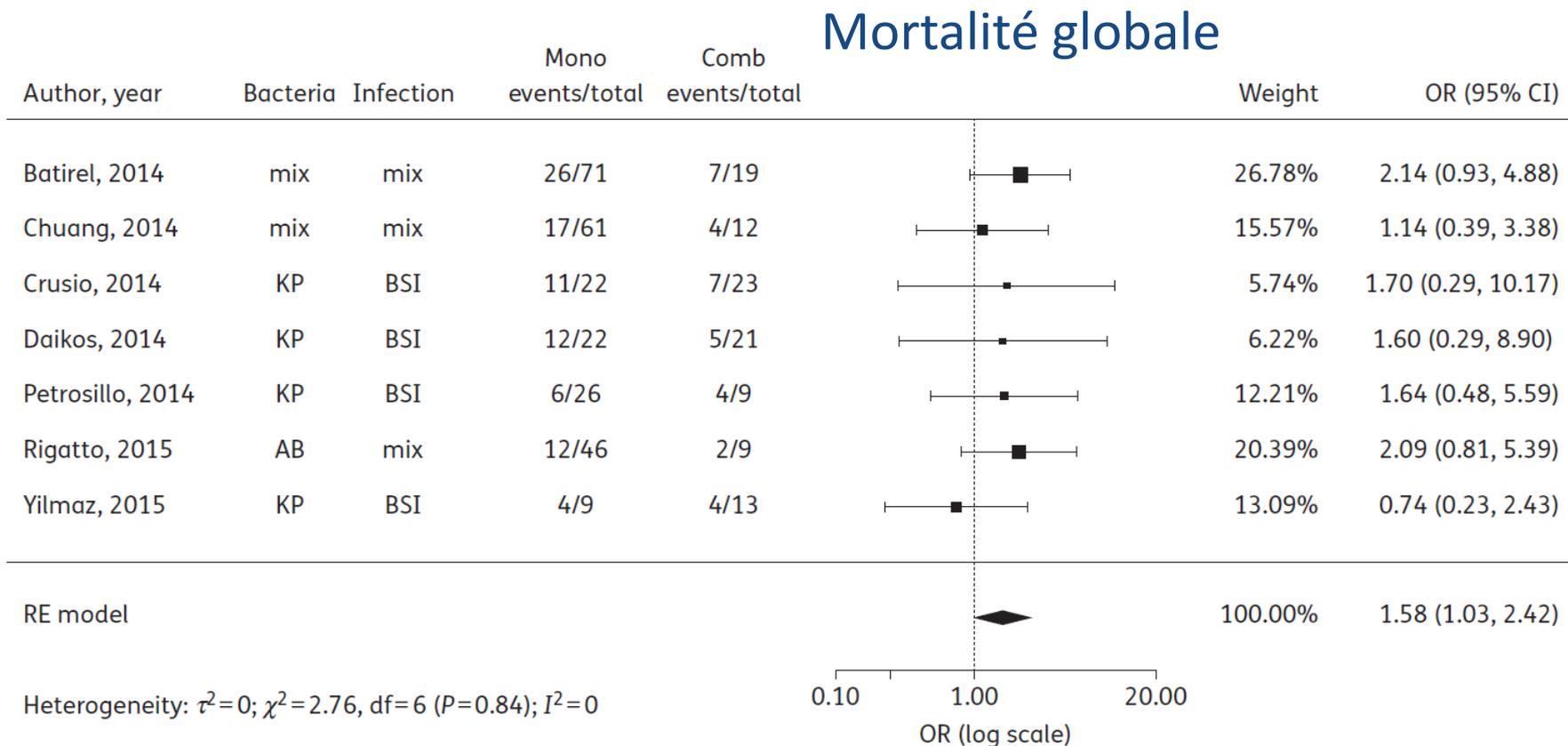


Figure 4. Polymyxin monotherapy versus combination with carbapenems, all-cause mortality. RE, random effects.

Updated US and European Dose Recommendations for Intravenous Colistin: How Do They Perform?

Creatinine Clearance (mL/min)	European Medicines Agency–Approved	US Food and Drug Administration–Approved
	Daily Dose ^a	Daily Dose ^b
≥80	9 MIU ^c (approximately 300 mg CBA)	2.5–5 mg CBA/kg
50 to <80	9 MIU ^c (approximately 300 mg CBA)	2.5–3.8 mg CBA/kg
30 to <50	5.5–7.5 MIU (approximately 183–250 mg CBA)	2.5 mg CBA/kg
10 to <30	4.5–5.5 MIU (approximately 150–183 mg CBA)	1 mg CBA/kg ^d
<10	3.5 MIU (approximately 117 mg CBA)	Not stated

Colistine en pratique

- **Dose de charge de 9 MUI IVL**
- **Puis 4.5 MUI toutes les 12 heures**
 - (3 MUI toutes les 8 heures si *K. pneumoniae*)
- **Adaptation en fonction du DFGe**
 - <50-30 ml/min : 5,5-7,5 MUI/j
 - <30-10 ml/min : 4,5-5,5 MUI/j
 - <10 ml/min : 3,5 MUI/j
- **Fourchette thérapeutique : 2 à 3 mg/L**
- **Intérêt d'un traitement adjuvant : 2g vitamine C 2/j**
- **Intérêt aérosolisation colistine ?. Si fait, utiliser la forme spéciale aérosolisation**

Sirijatuphat et al. AAC 2015

Mme H. 25 ans, évolution

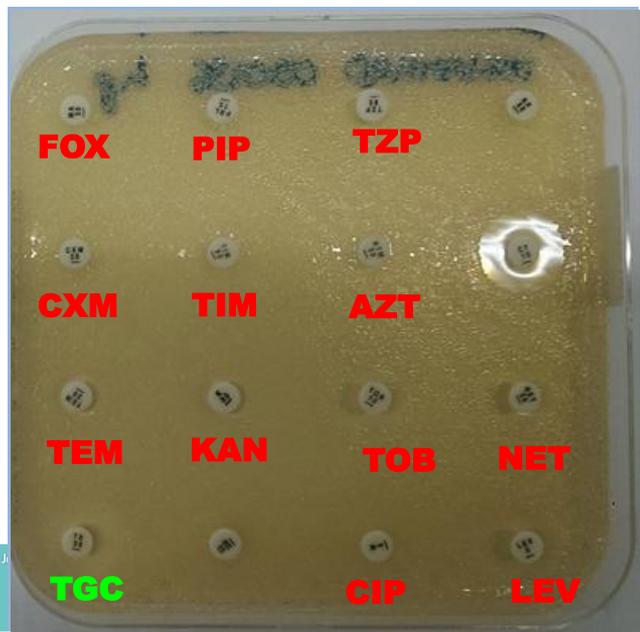
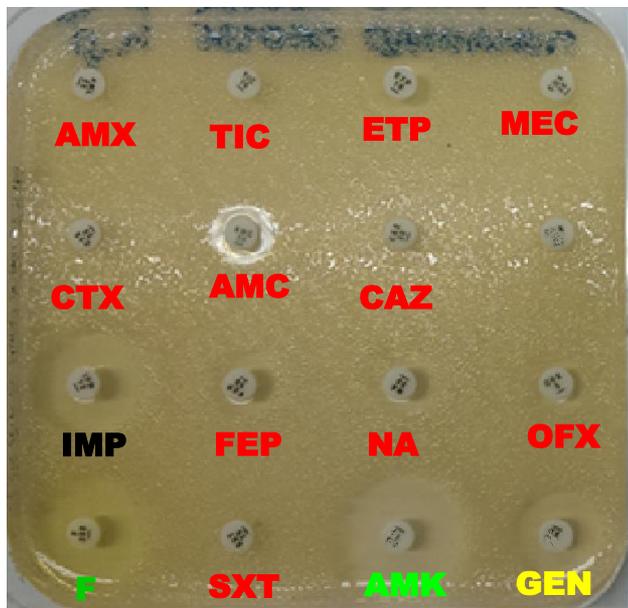
- Il persiste cependant une fièvre en plateau à 39°C et un tableau d'encéphalopathie.
- Un nouveau scanner TAP est réalisé le 02.05.2018 :
 - Thrombose veineuse iliaque externe droite.
 - Hémocultures positives à *E. coli*
- Le 4/05 l'antibiothérapie est modifiée par ?
- Une anticoagulation curative par HNF est débutée.
- Le Voriconazole est switché au Fluconazole le 11/05 pour devant une possible toxicité neurologique dans un contexte de surdosage.

Mme H. 25 ans, *E. coli* hémoculture

Escherichia coli

Amoxicilline	Résistant
Amoxicilline + ac. clavulanique	Résistant
Ticarcilline	Résistant
Ticarcilline + ac. clavulanique	Résistant
Pipéracilline	Résistant
Pipéracilline + tazobactam	Intermédiaire
Céfalexine	Résistant
Céfoxitine	Résistant
Céfotaxime	Résistant
Ceftazidime	Résistant
Aztréonam	Résistant
Céfépime	Résistant
Imipénème	Résistant
Méropénème	Résistant
Gentamicine	Résistant
Nétilmicine	Résistant
Tobramycine	Résistant
Amikacine	Sensible
Tigécycline	Sensible
Acide nalidixique	Résistant
Ofloxacine	Résistant
Ciprofloxacine	Résistant
Lévofloxacine	Résistant
Triméthoprime + sulfaméthoxazole	Résistant
Nitrofuranes	Sensible
Fosfomycine	Sensible

Mme. H, 25 ans – *E. coli* - antibiogramme



Escherichia coli

Amoxicilline	Résistant
Amoxicilline + ac. clavulanique	Résistant
Ticarcilline	Résistant
Ticarcilline + ac. clavulanique	Résistant
Pipéracilline	Résistant
Pipéracilline + tazobactam	Intermédiaire
Céfalexine	Résistant
Céfoxitine	Résistant
Céfotaxime	Résistant
Ceftazidime	Résistant
Aztréonam	Résistant
Céfépime	Résistant
Imipénème	Résistant
Méropénème	Résistant
Gentamicine	Résistant
Nétilmicine	Résistant
Tobramycine	Résistant
Amikacine	Sensible
Tigécycline	Sensible
Acide nalidixique	Résistant
Ofloxacine	Résistant
Ciprofloxacine	Résistant
Lévofloxacine	Résistant
Triméthoprime + sulfaméthoxazole	Résistant
Nitrofuranes	Sensible
Fosfomycine	Sensible

***E. coli* producteur
de carbapénémase NDM**

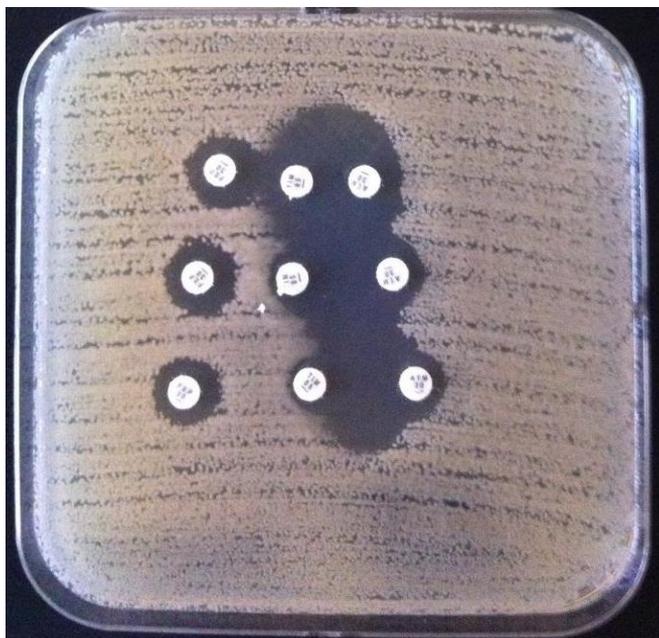
Mme. H, 25 ans – *E. coli* - antibiogramme

Escherichia coli

Amoxicilline	Résistant
Amoxicilline + ac. clavulanique	Résistant
Ticarcilline	Résistant
Ticarcilline + ac. clavulanique	Résistant
Pipéracilline	Résistant
Pipéracilline + tazobactam	Intermédiaire
Céfalexine	Résistant
Céfoxitine	Résistant
Céfotaxime	Résistant
Ceftazidime	Résistant
Aztréonam	Résistant
Céfépime	Résistant
Imipénème	Résistant
Méropénème	Résistant
Gentamicine	Résistant
Nétilmicine	Résistant
Tobramycine	Résistant
Amikacine	Sensible
Tigécycline	Sensible
Acide nalidixique	Résistant
Ofloxacine	Résistant
Ciprofloxacine	Résistant
Lévofloxacine	Résistant

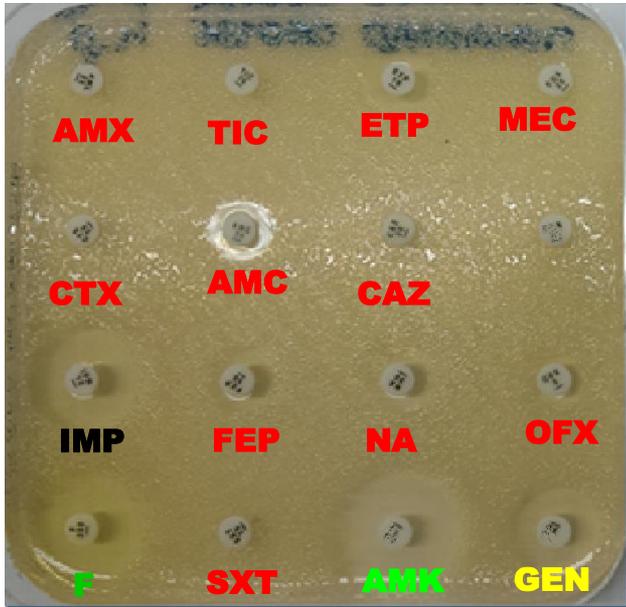
Triméthoprime + sulfaméthoxazole Résistant
Nitrofuranes Sensible
F

***E. coli* producteur
de carbapénémase NDM
+ BLSE**



Test de synergie avec rapprochement des disques céfépime - ac. clav - aztréonam

Mr. H, 25 ans – *E. coli* - antibiogramme



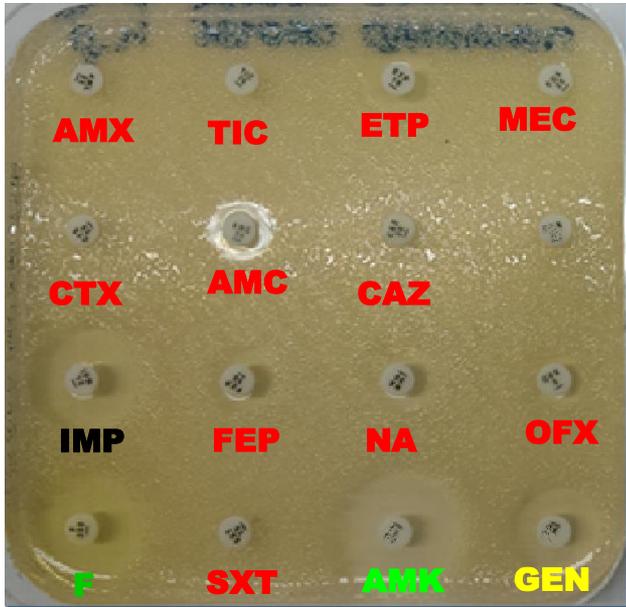
Escherichia coli

Amoxicilline	Résistant
Amoxicilline + ac. clavulanique	Résistant
Ticarcilline	Résistant
Ticarcilline + ac. clavulanique	Résistant
Pipéracilline	Résistant
Pipéracilline + tazobactam	Intermédiaire
Céfalexine	Résistant
Céfoxitine	Résistant
Céfotaxime	Résistant
Ceftazidime	Résistant
Aztréonam	Résistant
Céfépime	Résistant
Imipénème	Résistant
Méropénème	Résistant
Gentamicine	Résistant
Nétilmicine	Résistant
Tobramycine	Résistant
Amikacine	Sensible
Tigécycline	Sensible
Acide nalidixique	Résistant
Ofloxacine	Résistant
Ciprofloxacine	Résistant
Lévofloxacine	Résistant
Triméthoprime + sulfaméthoxazole	Résistant
Nitrofuranes	Sensible
Fosfomycine	Sensible



***E. coli* producteur
de carbapénémase NDM**

Mr. H, 25 ans – *E. coli* - antibiogramme



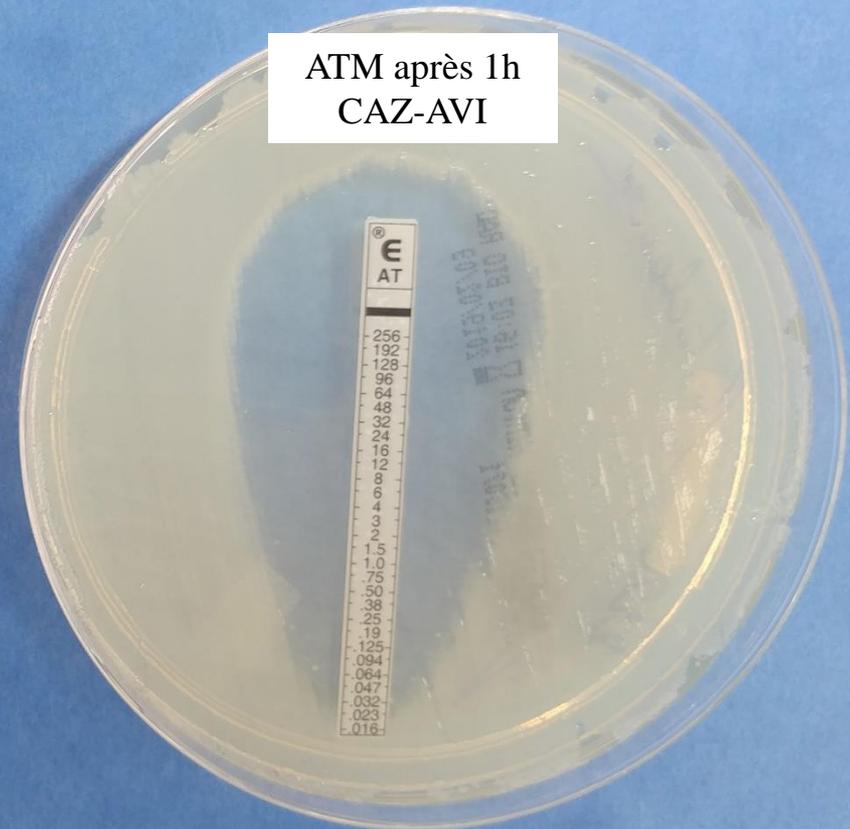
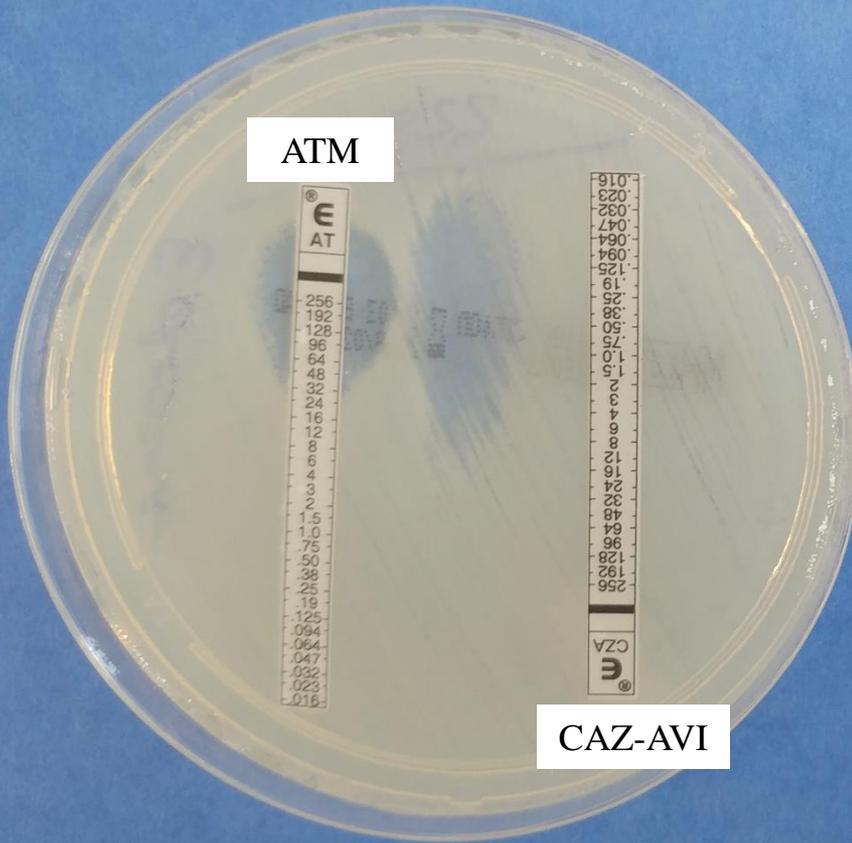
Escherichia coli

Amoxicilline	Résistant
Amoxicilline + ac. clavulanique	Résistant
Ticarcilline	Résistant
Ticarcilline + ac. clavulanique	Résistant
Pipéracilline	Résistant
Pipéracilline + tazobactam	Intermédiaire
Céfalexine	Résistant
Céfoxitine	Résistant
Céfotaxime	Résistant
Ceftazidime	Résistant
Aztréonam	Résistant
Céfépime	Résistant
Imipénème	Résistant
Méropénème	Résistant (CMI:> 32 mg/L)
Gentamicine	Résistant
Nétilmicine	Résistant
Tobramycine	Résistant
Amikacine	Sensible
Tigécycline	Sensible (CMI:0.19 mg/L)
Acide nalidixique	Résistant
Ofloxacine	Résistant
Ciprofloxacine	Résistant
Lévofloxacine	Résistant
Colistine	Sensible (CMI:0.5 mg/L)
Triméthoprime + sulfaméthoxazole	Résistant
Nitrofuranes	Sensible
Fosfomycine	Sensible



***E. coli* producteur
de carbapénémase NDM**

Mme. H, 25 ans – *E. coli* - synergies



***E. coli* producteur de
de carbapénémase NDM + BLSE**

Carbapénémase et résistance aux aminosides

- Pas de règle absolue
 - Gentamicine plus fréquemment Sensible si KPC
 - Amikacine plus fréquemment Sensible si NDM
- Emergence des méthylases +++

Overview of acquired N7-G1405 and N1-A1408 16S-RMTases

16S-RMTase	Common Species	Common Coresistance	Prevalence	Distribution
ArmA	<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Acinetobacter baumannii</i>	CTX-M ESBL NDM carbapenemase OXA-23 carbapenemase	Very high in <i>A baumannii</i> High among NDM producers	Worldwide
RmtA	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	—	Low	Japan, Korea
RmtB	<i>Escherichia coli</i> <i>K pneumoniae</i>	CTX-M ESBL NDM carbapenemase	High in China High among NDM producers	Worldwide
RmtC	<i>K pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i>	NDM carbapenemase	High among NDM producers	India, United Kingdom
RmtD	<i>P aeruginosa</i> <i>K pneumoniae</i>	CTX-M ESBL KPC carbapenemase	Low	South America
RmtE	<i>E coli</i>	CMY-2 AmpC	Very low	United States
RmtF	<i>K pneumoniae</i>	NDM carbapenemase	High among NDM producers	India, United Kingdom
RmtG	<i>K pneumoniae</i>	CTX-M ESBL KPC carbapenemase	Low	South America
RmtH	<i>K pneumoniae</i>	CTX-M ESBL	Very low	Iraq
NpmA	<i>E coli</i> <i>K pneumoniae</i> <i>Enterobacter spp</i>	—	Very low	Japan, Saudi Arabia

Abbreviation: NDM, New Delhi Metallo-β-lactamase.



Colistine

Ceftazidime avibactam

Carbapénèmes

**Aztréonam
avibactam**

EPC

Aminosides

Cefidérocol

Tigécycline

Phénicolés

Minocycline

Aztreonam et MBL

- Aztréonam non hydrolysé par les MBL
- Efficacité sur les souches EPC NDM et *P. aeruginosa* VIM
- Mais MBL souvent associée à une BLSE

- → Aztreonam + inhibiteur de BLSE
 - avibactam > AAC ou tazabactam

Aztréonam avibactam

- Phase 3 RCT
 - Aztreonam-Avibactam ± Metronidazole vs Meropenem ± Colistin
 - Treatment of serious infections due to Gram negative bacteria
 - Suspended (Recruitment has been suspended in study C3601002 due to a delay in investigational product availability) (Pfizer, april 2019)
- Phase 3 RCT
 - Aztreonam- avibactam vs best available therapy (BAT)
 - Treatment of hospitalized adults with infections due to MBL producing GNB
 - complicated intra-abdominal infections (cIAI),
 - OR nosocomial pneumonia (NP) including HAP and VAP
 - OR complicated urinary tract infections (cUTI)
 - OR bloodstream infections (BSI)
 - Not yet recruiting (Pfizer), N=60

Algorithme

**Ttt
probabiliste**

**FdR EPC
+ signes de gravité**

**Portage NDM –
Retour ASE -**

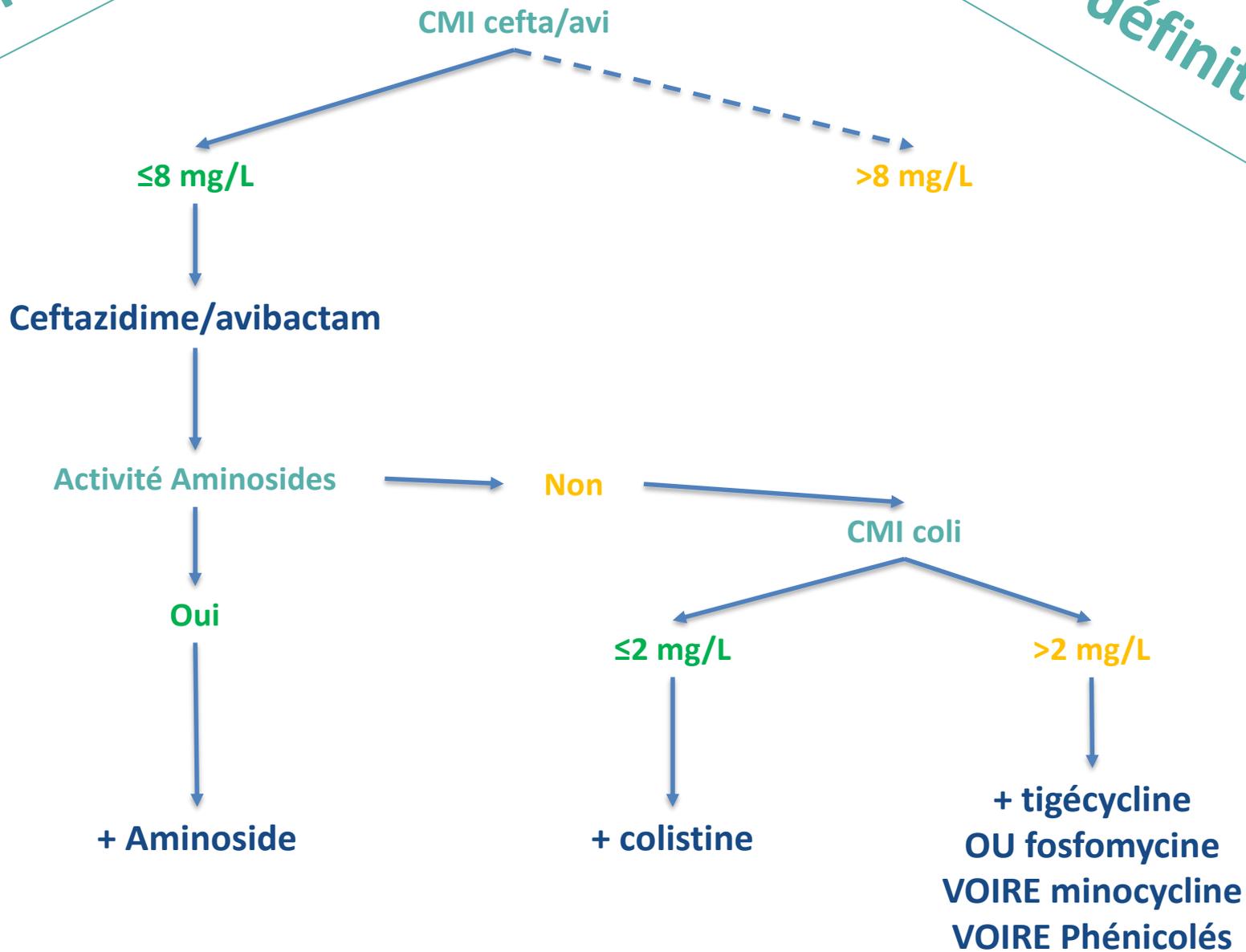
**Portage NDM +
Retour ASE +**

**Ceftazidime/avibactam
+ colistine
+/- aminoside**

**Ceftazidime/avibactam
+ aztréonam
+ colistine
+/- aminoside**

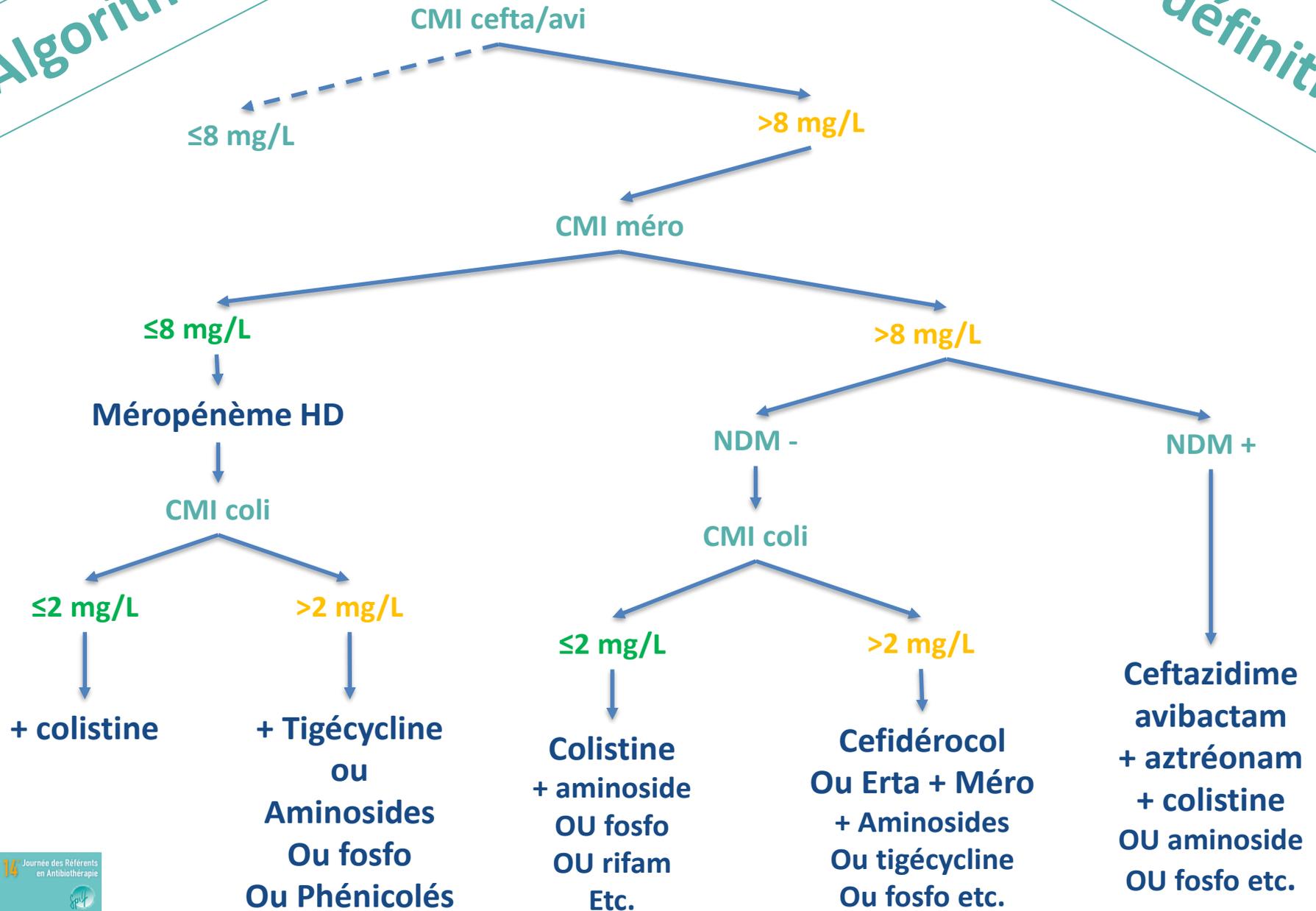
Algorithme

Ttt définitif



Algorithme

Ttt définitif



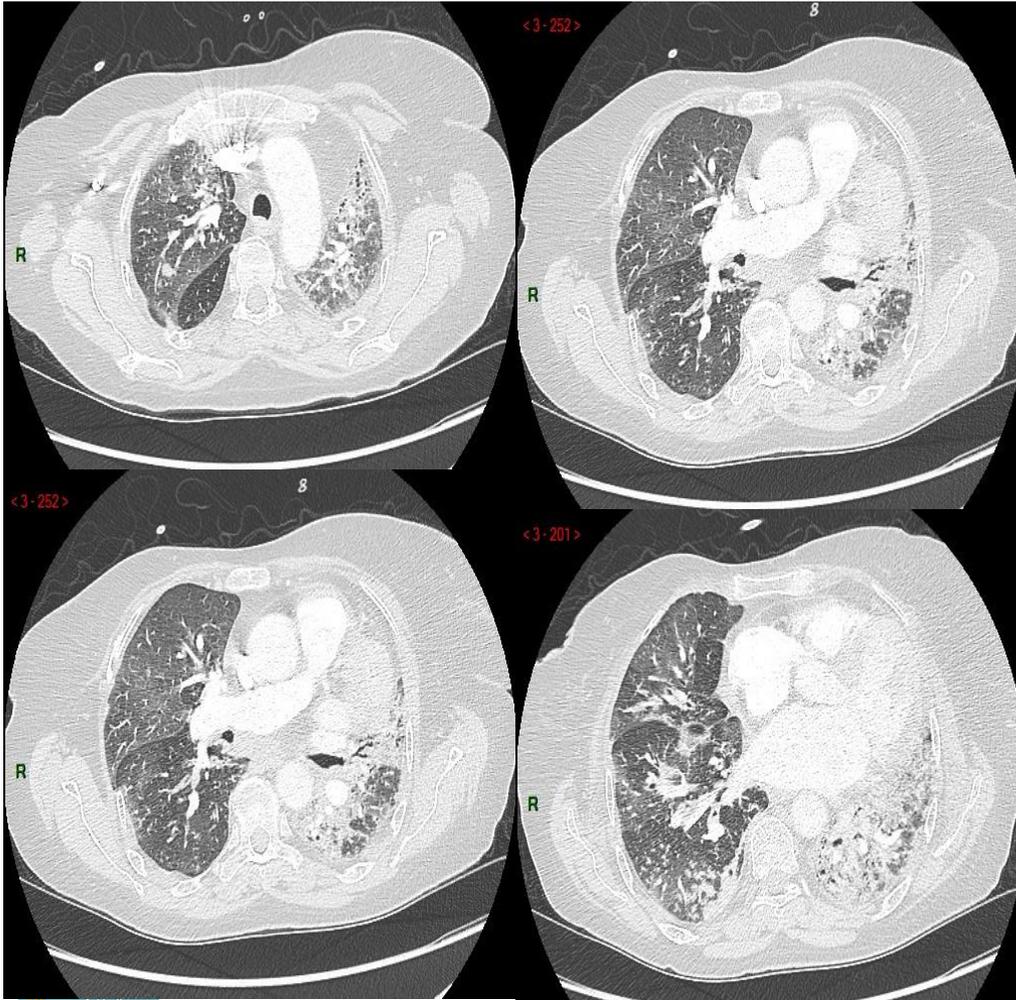
Enterobacteriaceae

BLSE	BLSE	Case	Case	KPC	KPC	MBL	MBL	Oxa-48	Oxa-48
Ceftolozane	Ceftolozane/taz o	Ceftolozan e	Ceftolozane/tazo	Ceftolozan e	Ceftolozane/tazo	Ceftolozan e	Ceftolozane/taz o	Ceftolozan e	Ceftolozane/taz o
Ceftazidime	Ceftazidime/avi	Ceftazidim e	Ceftazidime/avi	Ceftazidim e	Ceftazidime/avi	Ceftazidim e	Ceftazidime/avi	Ceftazidim e	Ceftazidime/avi
Ceftaroline	Ceftaroline/avi	Ceftaroline	Ceftaroline/avi	Ceftaroline	Ceftaroline/avi	Ceftaroline	Ceftaroline/avi	Ceftaroline	Ceftaroline/avi
Aztréonam	Aztréonam/avi	Aztréonam	Aztréonam/avi	Aztréonam	Aztréonam/avi	Aztréonam	Aztréonam/avi	Aztréonam	Aztréonam/avi
Céfépime	Céfépime/zidé	Céfépime	Céfépime/zidé	Céfépime	Céfépime/zidé	Céfépime	Céfépime/zidé	Céfépime	Céfépime/zidé
Méro	Méro/vabor	Méro	Méro/vabor	Méro	Méro/vabor	Méro	Méro/vabor	Méro	Méro/vabor
Imipénème	Imi/rélé	Imipénème	Imipénème/rélé	Imipénème	Imipénème/rélé	Imipénème	Imipénème/rél é	Imipénème	Imipénème/rél é
	Céfidérocol		Céfidérocol		Céfidérocol		Céfidérocol		Céfidérocol
	Plazomycine		Plazomycine		Plazomycine		Plazomycine		Plazomycine
	Eravacycline		Eravacycline		Eravacycline		Eravacycline		Eravacycline

Mme K. 63 ans

- D'origine Marocaine
- vit en France depuis >25 ans
- Transplantation mono pulmonaire D le 04.05.2013 pour fibrose pulmonaire de type PINS/PHS.
- IRC modérée (110 - 130 μ mol/L)
- Diabète cortico induit
- RGO, Gastrite antrale et fundique à HP
- Dyslipidémie
- Hernie discale
- TAD
 - PROGRAF, IMUREL, CORTANCYL
 - BACTRIM FORT, VALGANCICLOVIR, ZITHROMAX, COLIMYCINE aérosols
 - HIZENTRA
 - INEXIUM, CALCIDOSE D3, CORGARD, APROVEL, ACIDE FOLIQUE, NOVONORM, KEPBRA
- Mars 2015 :
 - Bronchite à *S. maltophilia* traitée par cotri + Colimycine
- Février 2016:
 - Bronchite à *P. aeruginosa* traitée par Tazocilline/Amk
- Mars 2016 :
 - Bronchite à *P. aeruginosa* : Meropenem + Colimycine
 - Pneumopathie lobaire supérieure droite à *P. aeruginosa* multi R (Mero R) traité par Fortum/Colimycine IV et Colimycine aérosols (18->29/03/18)
 - Bolus de SMD pour rejet aigu 20->23/03/18
 - Poursuite aérosol Colimycine préventif 1MUI x2/j
- Juin 2018
 - PNP à PA

Mme K. 63 ans

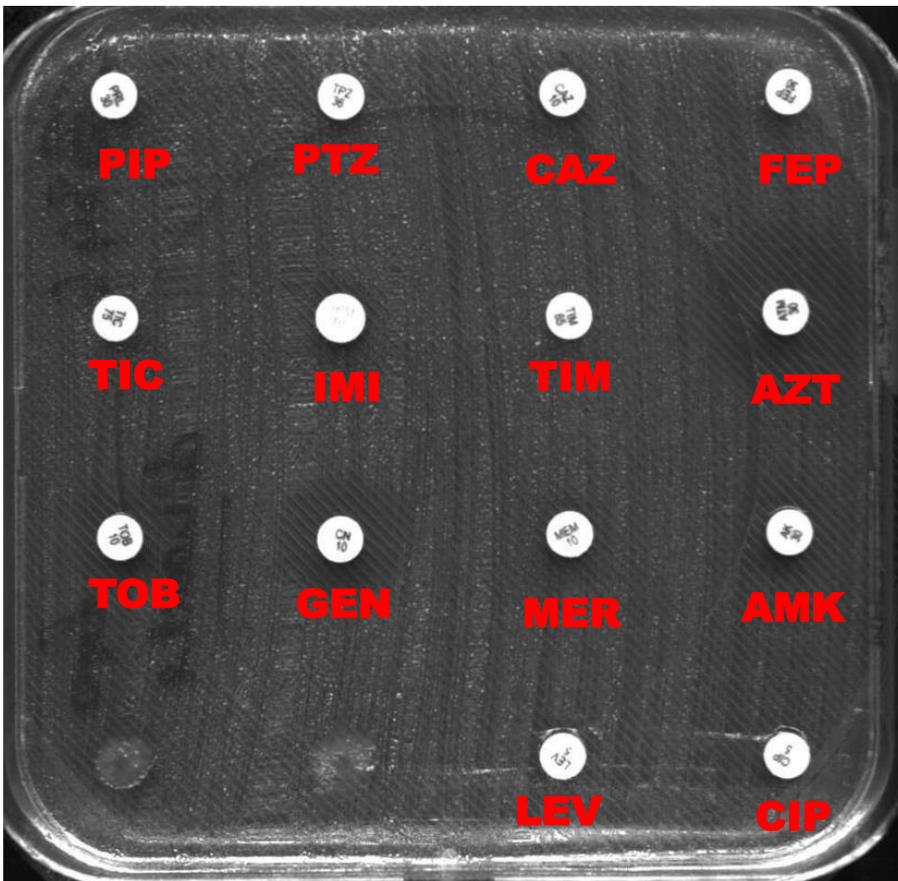


Pseudomonas aeruginosa

Ticarcilline	Résistant
Ticarcilline + ac. clavulanique	Résistant
Pipéracilline	Résistant
Pipéracilline + tazobactam	Résistant
Ceftazidime	Résistant
Aztréonam	Résistant
Céfépime	Résistant
Imipénème	Résistant
Méropénème	Résistant
Gentamicine	Résistant
Tobramycine	Résistant
Amikacine	Résistant
Ciprofloxacine	Résistant
Lévofloxacine	Résistant

Heu... allo? Laurence?

Allo? Bonjour Xavier



Pseudomonas aeruginosa

Ticarcilline	Résistant
Ticarcilline + ac. clavulanique	Résistant
Pipéracilline	Résistant
Pipéracilline + tazobactam	Résistant
Ceftazidime	Résistant
Ceftazidime/Avibactam	Résistant (CMI:256 mg/L)
Ceftolozane/Tazobactam	Résistant (CMI:256 mg/L)
Aztréonam	Résistant
Céfépime	Résistant
Imipénème	Résistant
Méropénème	Résistant
Gentamicine	Résistant
Tobramycine	Résistant
Amikacine	Résistant
Ciprofloxacine	Résistant
Lévofloxacine	Résistant
Colistine	Résistant (CMI:32 mg/L)

Mécanisme de résistance

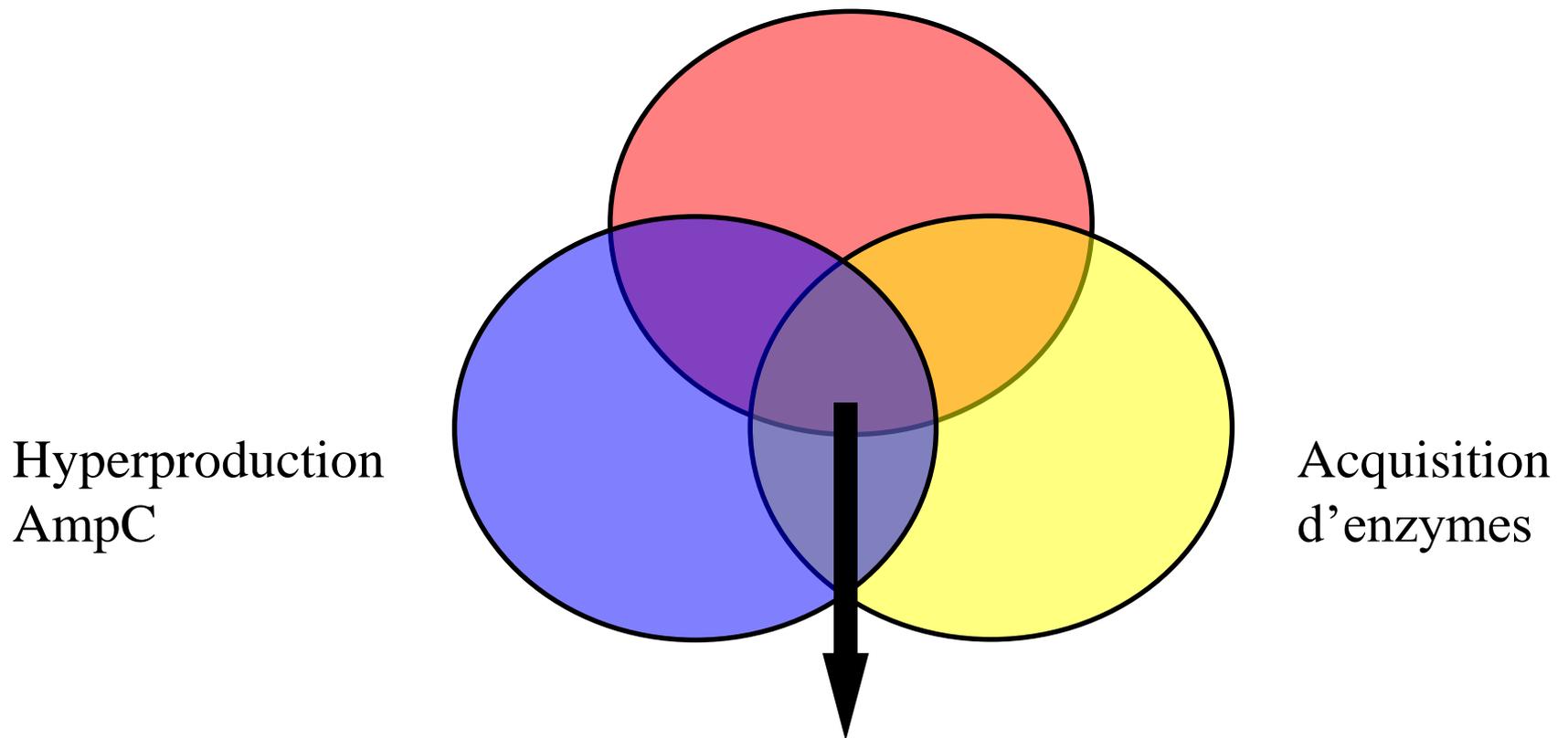
- Souche envoyée au CNR des *Pseudomonas* :
 - Isolat producteur d'un variant de l'oxacillinase à spectre étendu OXA-17.
 - Recherche des gènes codant pour les bêta-lactamases de classe A, B et D **négative** :
PER, SHV, VEB, TEM, GES, RTG, PSE, CTX-M, OXA groupes 1, 2, 10, 48, et 198, VIM groupe 1 et 2, NDM, IMP, SPM, DIM, GIM, KPC, AIM, FIM, SIM, TMB, KHM, HBM et NMC.



Séquençage de génome complet en cours pour expliquer le phénotype

Toto résistance chez *P. aeruginosa*

Hyperproduction systèmes d'efflux actif
Perte de la porine OprD



	Ceftazidime-avibactam	Ceftolozane-tazobactam
Statut	<p>AMM juin 16 IIA, IU, HAP dont PAVM Inf. bactériennes multi-R (2 g/500 mg x 3/j, en 2 h)</p>	<p>AMM oct 2015 (IIA et IU) (1 g/500 mg x 3/j, en 1 h)</p>
Forces	<p>Activité sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> • BLSE • AmpC • Carbapénèmases (KPC, OXA 48) 	<p>Activité sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> • BLSE (coli +++, Kp ±) • <i>P. aeruginosa</i> - R cefta et imipénème
Faiblesses	<p>Pas d'activité sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anaérobies (peu actif) • Metallo-carbapénèmases • Oxacillinases d'<i>Acinetobacter</i> 	<p>Pas d'activité sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anaérobies (peu actif) • Carbapénèmases • AmpC hyperproduite • Oxacillinases d'<i>Acinetobacter</i> <p>Pk ≠ molécule et l'inhibiteur (posologie à x 2)</p>

C/T is Active Against *Pseudomonas aeruginosa*

- Stable against common *P. aeruginosa* resistance mechanisms, including loss of OprD, chromosomal AmpC, and upregulation of efflux pumps (MexXY, MexAB)¹
- Isolates resistant to other cephalosporins may be susceptible, although cross-resistance may occur²

Resistance Mechanisms	Outer Membrane Porin Loss	β -lactamase Enzyme	Efflux Pump	Efflux Pump
	OprD	AmpC	MexXY	MexAB
Ceftolozane	●	●	●	●
Ceftazidime	◐	○	●	○
Cefepime	●	○	○	○
Piperacillin/tazobactam	●	○	●	○
Imipenem	○	●	●	●
Meropenem	◐	●	○	◐

○ Activity greatly decreased >> ● Retains activity

OprD = outer membrane porin.

1. Castanheira et al. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58:6844–50.

2. ZERBAXA™ [Prescribing Information]. Kenilworth, NJ, USA: Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. Available at https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/z/zerbaxa/zerbaxa_pi.pdf. Accessed May 05, 2016.

Staff 24/10/18

- Pleuro-pneumopathie à *P. aeruginosa* toto-R
- Possibilités thérapeutiques:

- Chirurgie?
- Antibiothérapie?
- Bactériophage ?

Pseudomonas aeruginosa

Ticarcilline	Résistant
Ticarcilline + ac. clavulanique	Résistant
Pipéracilline	Résistant
Pipéracilline + tazobactam	Résistant
Ceftazidime	Résistant
Ceftazidime/Avibactam	Résistant (CMI:256 mg/L)
Ceftolozane/Tazobactam	Résistant (CMI:256 mg/L)
Aztréonam	Résistant
Céfépime	Résistant
Imipénème	Résistant
Méropénème	Résistant
Gentamicine	Résistant
Tobramycine	Résistant
Amikacine	Résistant
Ciprofloxacine	Résistant
Lévofloxacine	Résistant
Colistine	Résistant (CMI:32 mg/L)

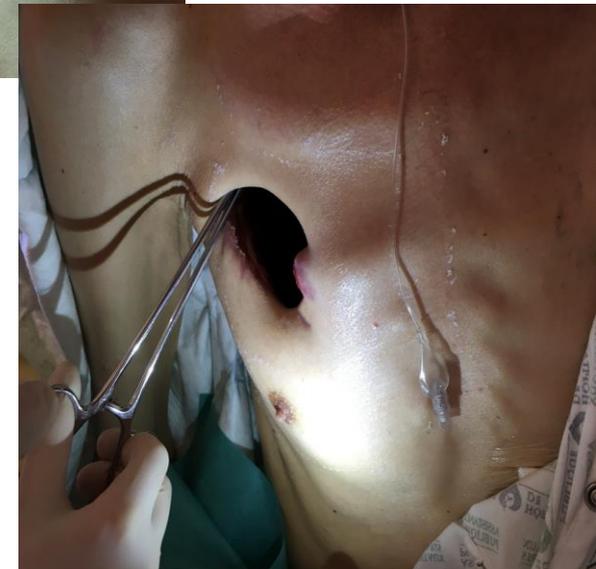
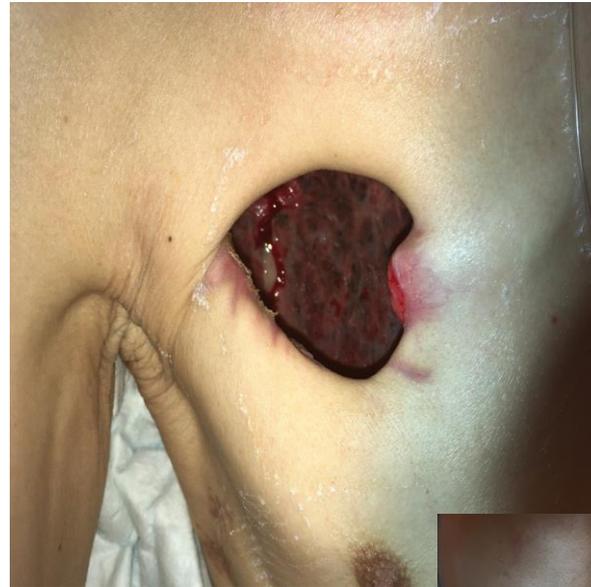
Pneumonectomie

- Mortalité 10% à D et 5 % à G
- Chez le non immunodéprimé...
- Quelques cas cliniques de pneumonectomie post greffe pulmonaire pour cancer...
- Pronostic plutôt meilleur en cas de cause infectieuse mais dépend probablement de l'état général...

Marsupialisation

- Traitement de l'empyème avec fistule bronchique pour permettre drainage cavité pleurale avec pansements réguliers
- Possibilité de fermeture par thoracoplastie à distance
- Fistule très probable dans le contexte infectieux: décision de marsupialisation d'emblée

Marsupialisation = Thoracostomie



Mme K. 63 ans, céfidérocol

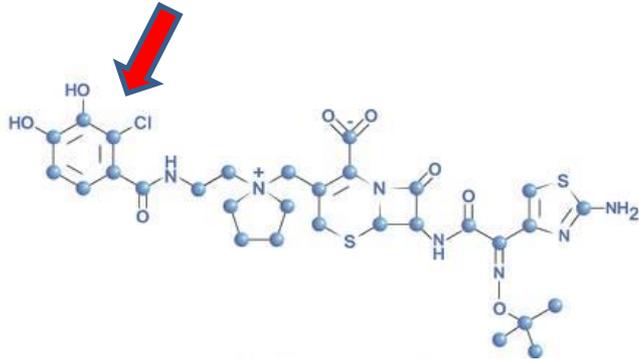
Susceptibility Testing of S-649266

- 30 µg disks S-649266
- Similar to routine antimicrobial susceptibility testing
- Interpretation of results



	Interpretation (mm)		
	S	I	R
MIC (mg/L)	4	8	16
Enterobacteriaceae disk zone (mm)	≥16	13-15	≤12
<i>P. aeruginosa</i> disk zone (mm)	≥19	16-18	≤15
<i>Acinetobacter spp.</i> disk zone (mm)	≥18	15-17	≤14

Céfiderocol – mécanisme d'action

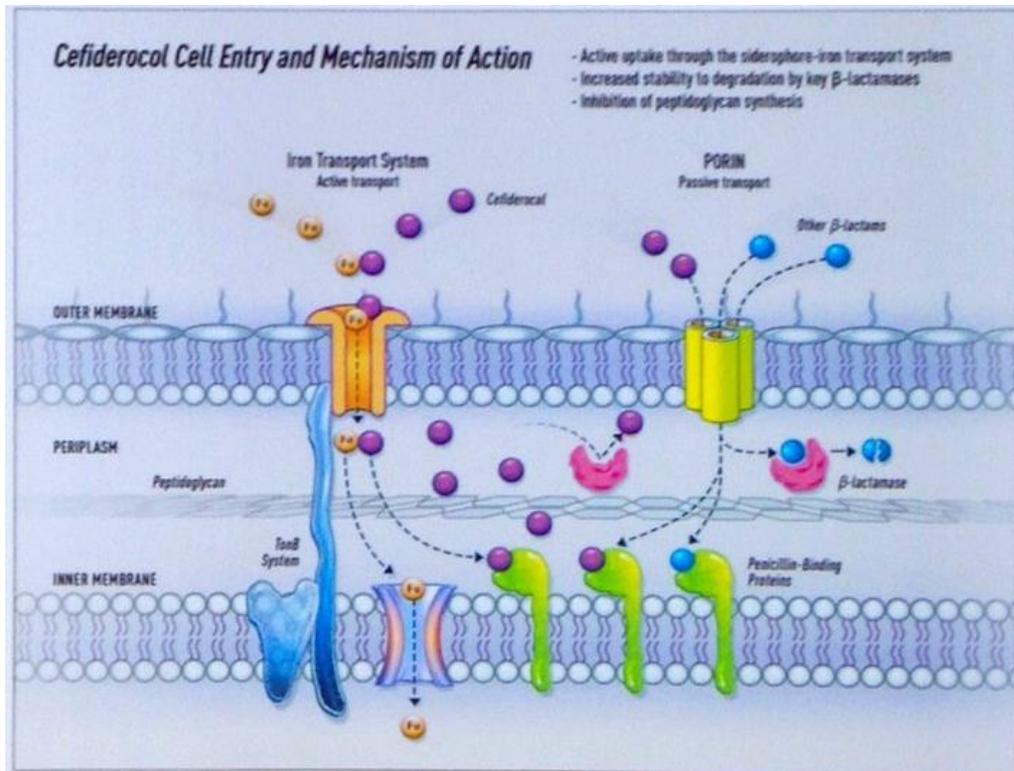


Céphalosporine sidérophore

Mécanisme classique d'action d'une céphalosporine

Mais pénétration de l'antibiotique dans la bactérie différente +++
Le céfiderocol : porteur d'un groupement catéchol qui se lie au fer libre et, une fois lié, est transporté activement à travers la membrane externe de la bactérie par le système de transport du fer bactérien

→ Cheval de Troie



Céfidérocol – spectre d'activité

Peu ou pas actif sur :

- Bactéries à Gram positif
- Bactéries anaérobies

Très actif sur les bacilles à Gram négatif

- Entérobactéries, *Pseudomonas*, *Acinetobacter* ...
- AmpC, BLSE, carbapénémase ...

TABLE 4 MICs of cefiderocol against Gram-negative bacteria harboring β -lactamases

Organism	Strain	β -Lactamase(s)	MIC ($\mu\text{g/ml}$) ^a									
			CFDC	CAZ	CFPM	MEPM	PIPC-TAZ	CAZ-AVI	CFT-TAZ	COL	AMK	CPFx
<i>E. coli</i>	SR34250	CTX-M-14, TEM-1	0.125	2	4	≤ 0.031	2	0.25	0.5	0.25	2	32
<i>E. coli</i>	SR34201	CTX-M-15, TEM-1	2	>32	>32	0.063	2	0.25	0.5	0.5	2	32
<i>E. coli</i>	SR34241	CTX-M-27	1	8	8	≤ 0.031	2	0.25	0.5	0.25	2	>32
<i>E. coli</i>	ATCC BAA-196	TEM-10	1	>32	4	≤ 0.031	8	2	2	0.25	8	0.25
<i>E. coli</i>	ATCC BAA-198	TEM-26	0.5	>32	4	≤ 0.031	4	1	1	0.25	2	0.25
<i>K. pneumoniae</i>	ATCC 51983	SHV-5	0.5	>32	2	0.063	2	0.25	1	0.5	2	≤ 0.031
<i>K. pneumoniae</i>	ATCC 700603	SHV-18	1	32	0.5	0.063	16	0.5	1	0.25	1	0.5
<i>K. pneumoniae</i>	NUBL-KG502	GES-4	0.25	>32	16	16	32	16	>32	0.25	32	0.063
<i>P. aeruginosa</i>	SR24837	PER-1	4	>32	>32	8	>32	>32	>32	0.5	8	1
<i>K. pneumoniae</i>	VA-360	KPC-2, TEM-1, SHV-11, SHV-12	8	>32	>32	>32	>32	2	>32	0.25	16	>32
<i>K. pneumoniae</i>	VA-375	KPC-3, TEM-1, SHV-11, SHV-14	2	>32	32	32	>32	2	>32	0.25	8	>32
<i>E. coli</i>	NUBL-24	IMP-1	1	>32	>32	8	16	>32	>32	0.25	2	>32
<i>P. aeruginosa</i>	SR27060	IMP-1	0.25	>32	>32	>32	>32	>32	>32	1	16	32
<i>A. baumannii</i>	SBRKM-181	IMP-1	0.125	>32	>32	32	32	>32	>32	0.5	16	0.5
<i>K. pneumoniae</i>	SR08933	IMP-6	0.125	>32	>32	32	4	>32	>32	0.5	1	32
<i>E. coli</i>	IR5	NDM-1, CTX-M-15, OXA-9	2	>32	>32	>32	>32	>32	>32	0.25	>32	>32
<i>K. pneumoniae</i>	I1	NDM-1, SHV-12	2	>32	>32	32	>32	>32	>32	8	>32	>32
<i>K. pneumoniae</i>	KI2	NDM-1, OXA-1, CTX-M-15, CMY-6, TEM-1, SHV-28, OXA-9	4	>32	>32	>32	>32	>32	>32	0.25	>32	>32
<i>P. aeruginosa</i>	AK54	VIM-2	0.125	32	16	>32	>32	32	>32	1	>32	16
<i>P. aeruginosa</i>	DM3355	VIM-6	2	>32	>32	>32	>32	>32	>32	1	>32	>32
<i>P. aeruginosa</i>	P0510	VIM-1	0.5	32	32	>32	>32	32	>32	1	>32	16
<i>E. coli</i>	SR09616	CMY-2	0.125	>32	1	0.063	32	0.25	4	0.5	2	0.25
<i>K. pneumoniae</i>	NUBL-HKY327	CMY-19	1	>32	>32	0.063	>32	>32	>32	0.25	16	≤ 0.031
<i>K. pneumoniae</i>	SR09603	CMY-8	0.063	8	0.125	0.25	8	0.25	0.5	0.25	8	≤ 0.031
<i>K. pneumoniae</i>	SR09635	DHA	0.125	>32	0.125	0.125	>32	0.25	1	0.25	0.5	0.5
<i>S. marcescens</i>	SR36500	AmpC	0.125	8	1	0.25	16	2	8	>32	16	4
<i>P. aeruginosa</i>	TESS	AmpC	0.25	32	16	16	>32	4	2	0.5	>32	32
<i>A. baumannii</i>	585	OXA-23	0.063	>32	32	>32	>32	8	16	0.25	>32	>32
<i>A. baumannii</i>	CHAR	OXA-58	1	>32	32	16	>32	>32	>32	16	>32	>32
<i>A. baumannii</i>	NCTC 13303	OXA-26, OXA-51-like	0.5	>32	>32	>32	>32	>32	>32	0.5	>32	>32
<i>A. baumannii</i>	NCTC 13422	OXA-51-like	0.5	>32	>32	8	>32	>32	>32	0.5	>32	>32
<i>A. baumannii</i>	NCTC 13424	OXA-23, OXA-51-like	≤ 0.031	>32	32	32	>32	32	32	0.5	>32	>32
<i>K. pneumoniae</i>	PLE	OXA-48	≤ 0.031	1	2	2	>32	0.25	1	0.25	2	>32

Mme K. 63 ans, céfidérocol

Susceptibility Testing of S-649266

- 30 µg disks S-649266
- Similar to routine antimicrobial susceptibility testing
- Interpretation of results

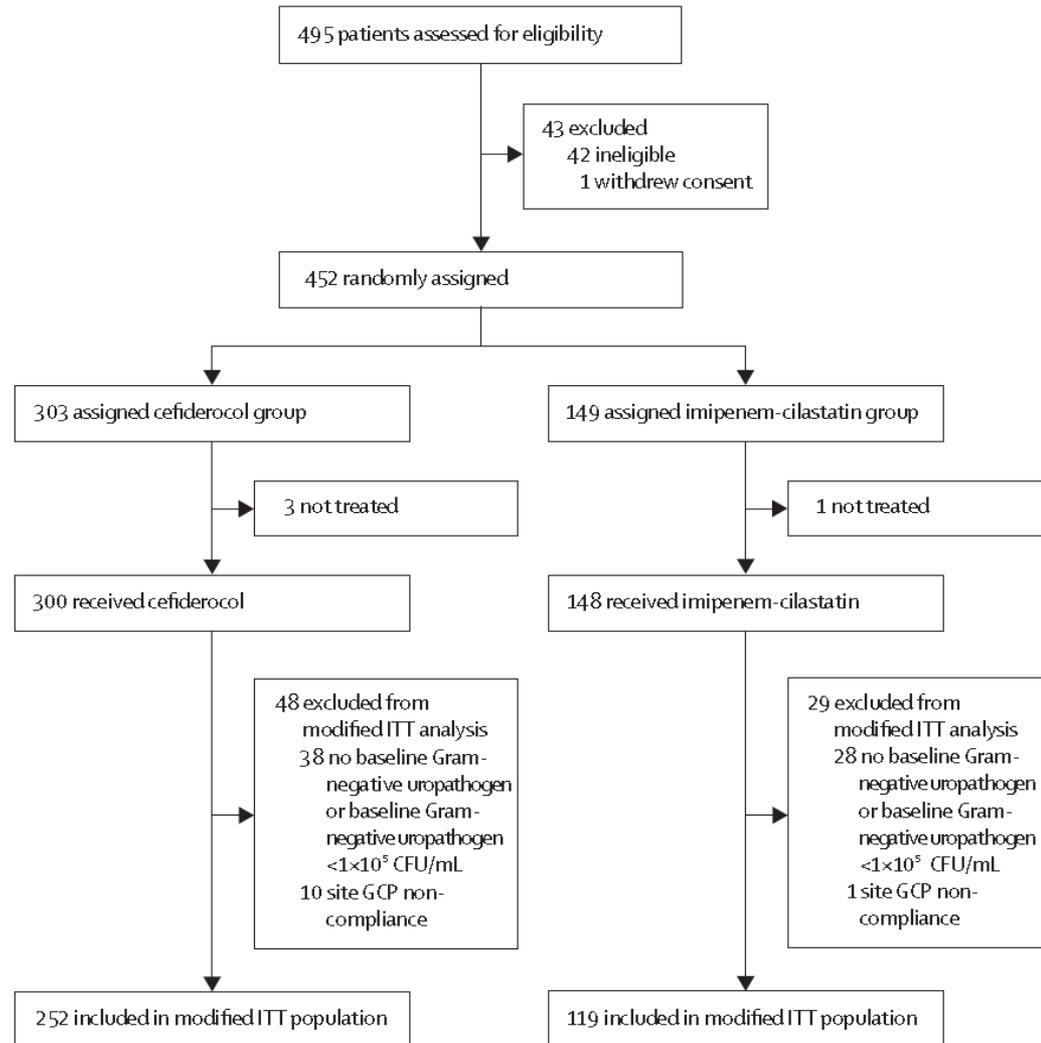


	Interpretation (mm)		
	S	I	R
MIC (mg/L)	4	8	16
Enterobacteriaceae disk zone (mm)	≥16	13-15	≤12
<i>P. aeruginosa</i> disk zone (mm)	≥19	16-18	≤15
<i>Acinetobacter</i> spp. disk zone (mm)	≥18	15-17	≤14

Date	25/10	9/11	9/11	9/11	9/11	14/11	22/11
Prélèvement	Liq pleural	Expectoration	Liq pleural	Per-op poumon (« fausses membranes »)	Per-op poumon (« pus »)	LBA	LBA
Diamètre (mm)	25	23	21 et 22	18/19	27 et 28	25	29
Sensibilité	S	S	S	R	S	S	S

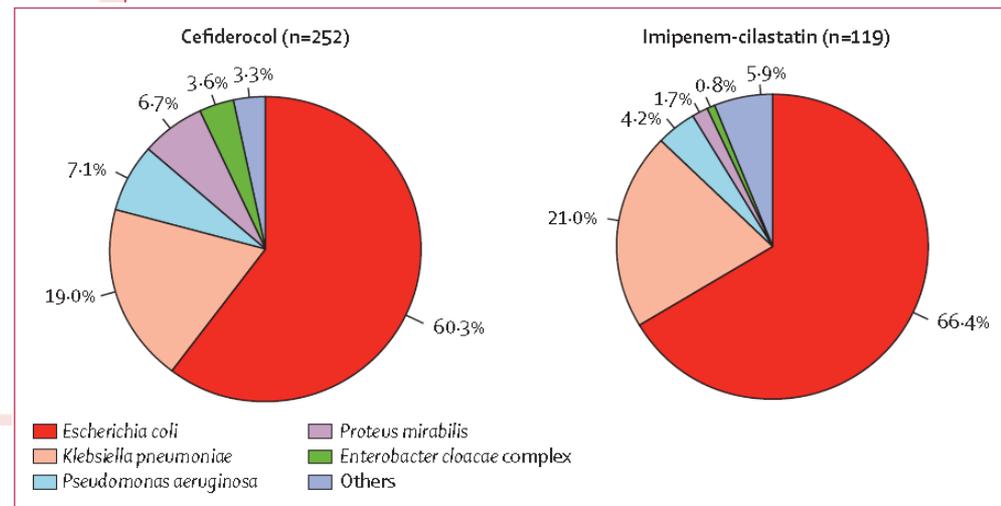
Céfidérocil (ATU compassionnelle)

- Phase 2, multicentre, double-blind, randomly assigned
- 2:1 parallel-group non-inferiority trial
- Between 2015 and 2016 in 67 hospitals in 15 countries
- Adults (≥ 18 years) admitted to hospital with
 - a clinical diagnosis of cUTI with or without pyelonephritis
 - or those with acute uncomplicated pyelonephritis
- 1 h IV 2g cefiderocol Vs imipenem-cilastatin (1 g each) three times daily, every 8 h for 7–14 days.
- The primary endpoint was the composite of clinical and microbiological outcomes at test of cure.

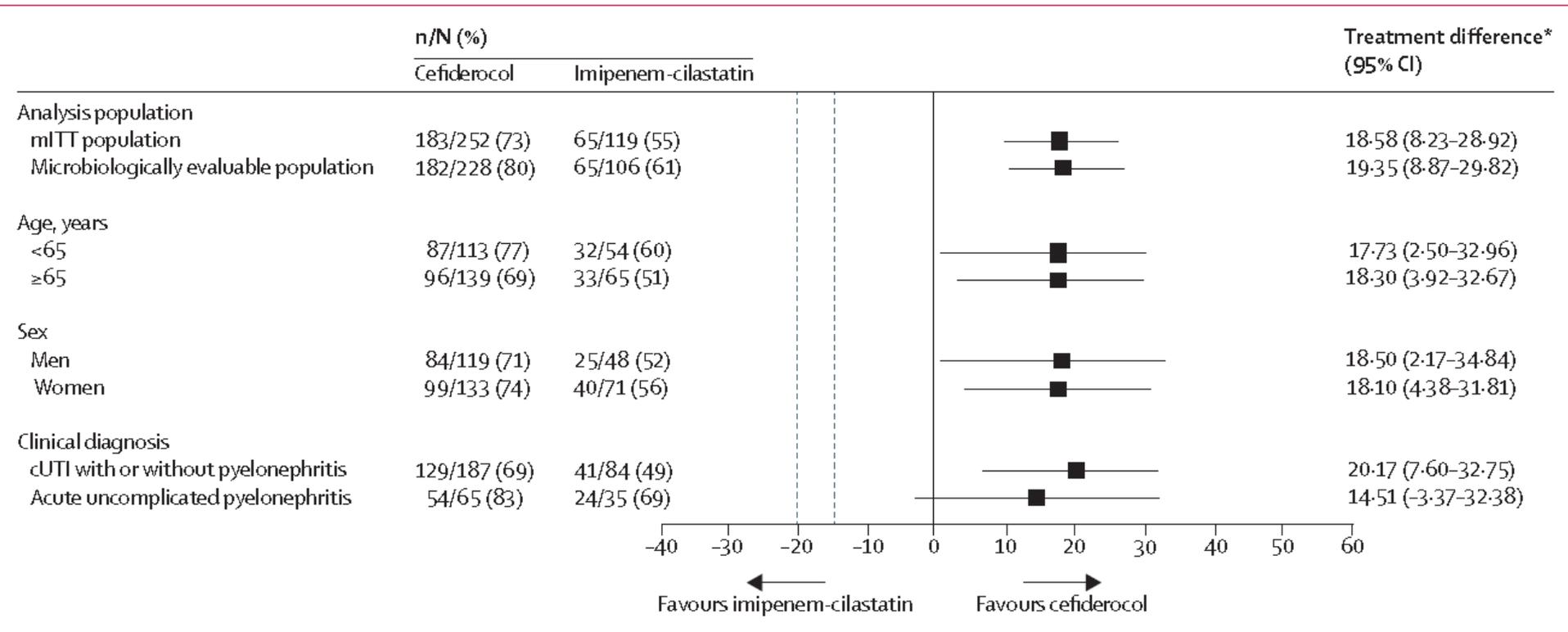


Céfidérol (ATU compassionnelle)

	Cefiderocol (n=252)	Imipenem-cilastatin (n=119)
Sex		
Men	119 (47%)	48 (40%)
Women	133 (53%)	71 (60%)
Age, years		
Mean (SD)	62.3 (16.10)	61.3 (18.48)
≥65	139 (55%)	65 (55%)
≥75	61 (24%)	29 (24%)
Clinical diagnosis at baseline		
cUTI with or without pyelonephritis	187 (74%)	84 (71%)
cUTI with pyelonephritis	65 (26%)	29 (24%)
cUTI without pyelonephritis	122 (48%)	55 (46%)
Acute uncomplicated pyelonephritis	65 (26%)	35 (29%)
Pyelonephritis, any	130 (52%)	64 (54%)



Céfiderocol (ATU compassionnelle)



Quelle PEC pour Mme K?

- Chirurgie:
 - Finalement décision de pneumonectomie gauche avec marsupialisation d'emblée réalisée le 9/11/18
 - Constatation peropératoire: fonte purulente du poumon gauche associée à une pleurésie purulente.
- Antibiothérapie:
 - ATU par Céfidérol IV à partir du 02/11
 - Ajout Colimycine IV (en plus de la Colimycine en aérosol déjà en cours, CMI 2 mg/L) à partir du 06/11
- Bactériophage?
 - Premiers tests montraient initialement une résistance
 - Finalement phages actifs à l'institut Pasteur
 - Possibilité thérapeutique par voie inhalée (fibroscopie)

Actuellement: toujours en réanimation

- Syndrome de défaillance multiviscérale post opératoire :
 - défaillance hémodynamique nécessitant un support catécholaminergique par noradrénaline (sevrée le 10.11)
- Sur le plan rénal:
 - une insuffisance rénale aiguë anurique nécessitant la mise en route d'une épuration extra-rénale dès le 10.11 (Arrêt Colimycine intra-veineuse le 12/11)
 - absence de récupération de fonction rénale avec une anurie persistante. Un cathéter de Canaud est mis en place le 28.11.
- Sur le plan respiratoire:
 - Extubation à J4 post-opératoire (12/11) avec un relai par VNI systématique au décours.
 - réintubation le 14.11 devant un épuisement respiratoire.
 - trachéotomie percutanée dès le 15.11 pour aide au sevrage et facilité pansement de marsupialisation.
- Sur le plan chirurgical:
 - cavité de marsupialisation propre.
 - A partir du 16/11: fistule de la suture bronchique gauche.

Sur le plan infectieux:

- Les prélèvements microbiologiques peropératoires étaient positifs à *P. aeruginosa*:
 - plusieurs populations de *Pseudomonas* avec des profils de résistance différents, dont celui toto-résistant.
- Antibiothérapie initiale:
 - Céfiderocol, Colimycine IV (jusqu'au 12/11) et en aérosols a été poursuivie en post-opératoire.
 - Poursuite Céfiderocol pendant 7 jours en post-opératoire étant donné la pneumonectomie + marsupialisation.
 - Cefiderocol arrêté le 16/11
 - seule la Colimycine en aérosols est poursuivie de manière prolongée
 - Dosage Colimycine réalisé le 14/11 retrouve une résiduelle de 1.6 ng/mL (pour un seuil de néphrotoxicité à 4 ng/ml).
- Dosages de céfiderocol
 - Résiduelles : 07/11 20mg/L (750mgx3), 09/11 100mg/L (1,5gx3)
 - Per-opératoire 09/11 : entre 50 et 70mg/L

P. aeruginosa

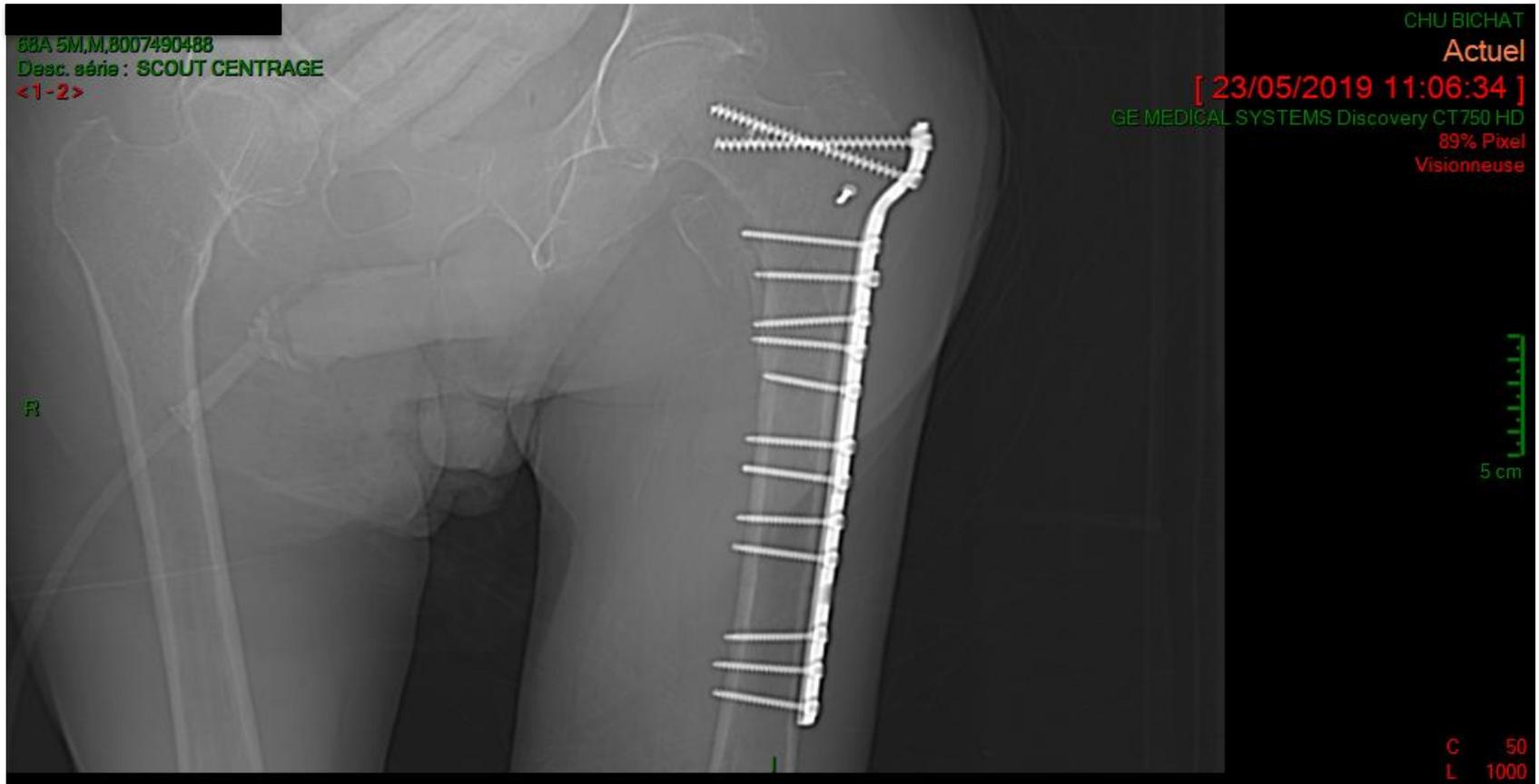
Case	Case	Efflux	Efflux	Porine	Porine	BLSE - oxa	BLSE - oxa	MBL	MBL
Ceftolozan e	Ceftolozane/tazo								
Ceftazidim e	Ceftazidime/avi								
Ceftaroline	Ceftaroline/avi								
Aztréonam	Aztréonam/avi								
Céfépime	Céfépime/zidé								
Méro	Méro/vabor								
Imipénème	Imipénème/rélé								
	Céfidérocol		Céfidérocol		Céfidérocol				Céfidérocol
	Plazomycine		Plazomycine		Plazomycine				Plazomycine
	Eravacycline		Eravacycline		Eravacycline				Eravacycline

Mr. L. 68 ans

- Hospitalisé pour IOAC
- Rapatrié d'Algérie
- ATCD
- AVC
- Diabète insulino-requérant compliqué
- HTA /amlor et IEC

- Ostéosynthèse le 13/03 en Algérie après fracture de fémur gauche
- Sortie contre avis médical à J2
- Retour à J10 pour désunion suintante de la cicatrice opératoire
- Infection précoce de matériel d'ostéosynthèse
- Lavage chirurgical réalisée le 08/04 :
 - collection purulente sous aponévrotique
 - Fausses membranes traversant le vaste latéral et en contact avec l'os et le matériel

Mr. L. 68 ans

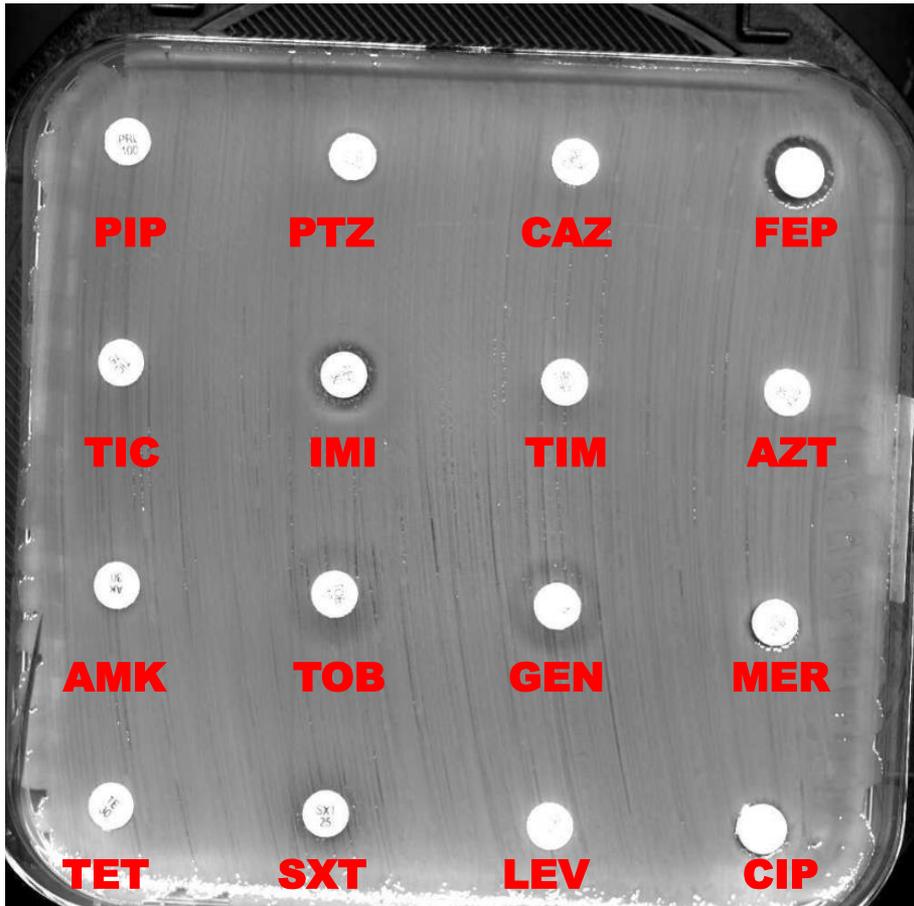


Mr. L. 68 ans, antibiogramme per-opératoire

Acinetobacter baumannii

Ticarcilline	Résistant
Ticarcilline + ac. clavulanique	Résistant
Pipéracilline	Résistant
Pipéracilline + tazobactam	Résistant
Céfotaxime	Résistant
Céfépime	Résistant
Imipénème	Résistant
Méropénème	Résistant
Gentamicine	Résistant
Tobramycine	Résistant
Amikacine	Résistant
Tétracycline	Résistant
Minocycline	Résistant
Tigécycline	Résistant
Ciprofloxacine	Résistant
Lévofloxacine	Résistant

Mr. L. 68 ans, *A. baumannii*, antibiogramme



Acinetobacter baumannii

Ticarcilline	Résistant
Ticarcilline + ac. clavulanique	Résistant
Pipéracilline	Résistant
Pipéracilline + tazobactam	Résistant
Céfotaxime	Résistant
Céfépime	Résistant
Imipénème	Résistant
Méropénème	Résistant
Gentamicine	Résistant
Tobramycine	Résistant
Amikacine	Résistant
Tétracycline	Résistant
Minocycline	Résistant
Tigécycline	Résistant
Ciprofloxacine	Résistant
Lévofloxacine	Résistant

***A. baumannii* producteur de carbapénémase NDM**

Mécanismes de résistance aux carbapénèmes des *A. baumannii*

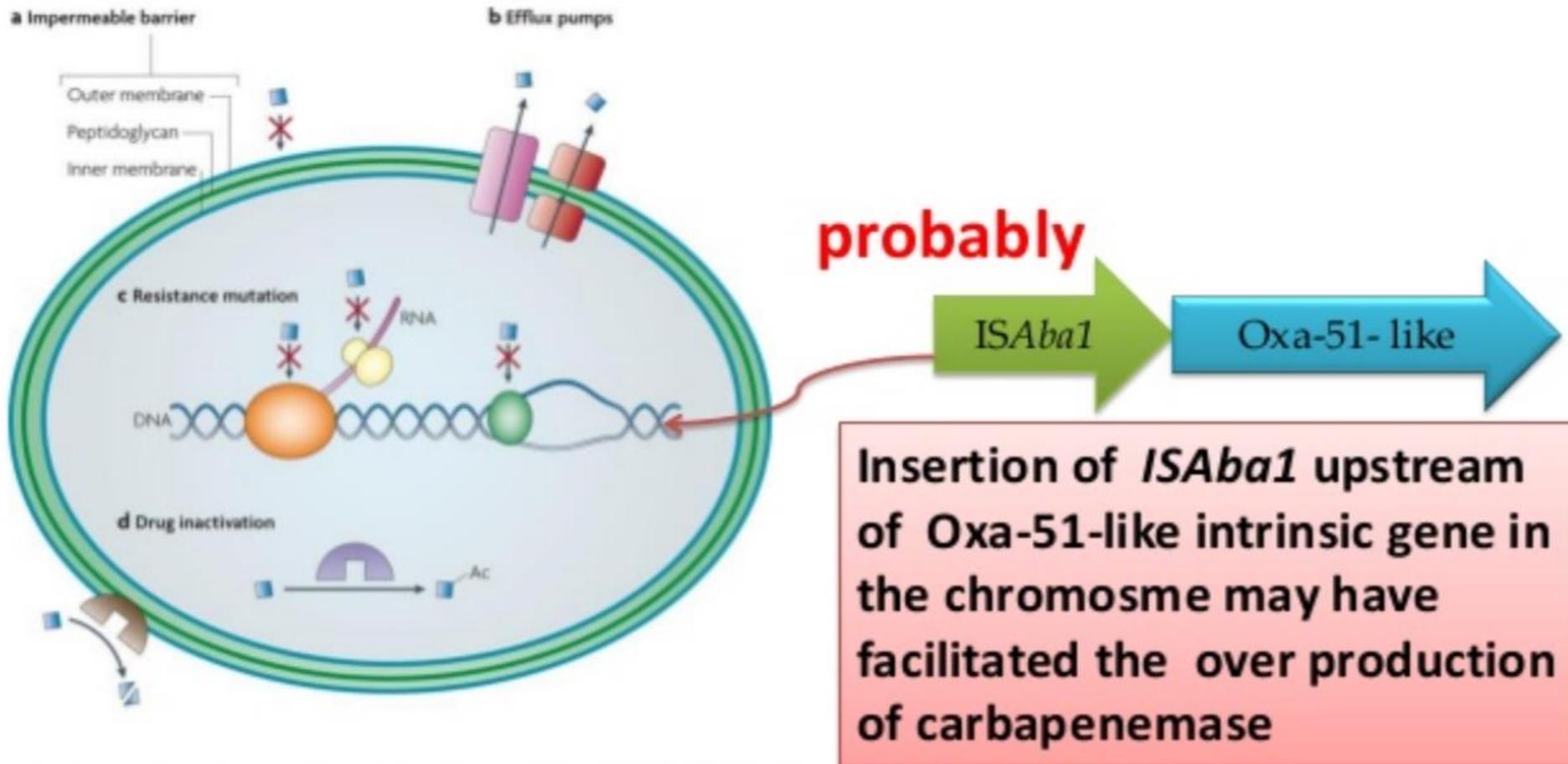
Table 1. Acquired carbapenem-hydrolysing b-lactamases identified in *Acinetobacter baumannii*

IMP-1	B	Plasmid	Italy, Japan, South Korea	
IMP-2	B	Plasmid	Italy, Japan	
IMP 4	B	?	Hong Kong	
IMP-5	B	?	Portugal	
IMP-6	B	?	Brazil	
IMP-11	B	?	Japan	
VIM-2	B	Plasmid	South Korea	
SIM-1	B	?	South Korea	
OXA-23	D	Plasmid	UK, French Polynesia, Brazil, Iraq	+++
OXA-24	D	Chromosomal	Spain	
OXA-25	D	Chromosomal	Spain	
OXA-26	D	Chromosomal	Spain	
OXA-27	D	?	Singapore	
OXA-40	D	Chromosomal	France, Spain, Portugal	
OXA-58	D	Plasmid or Chromosomal	France, Spain, Italy, Greece, UK, Austria, Romania, Iraq, Argentina, Kuwait	

+ Dissémination récente d'*A. baumannii* producteur de NDM dans le bassin méditerranéen

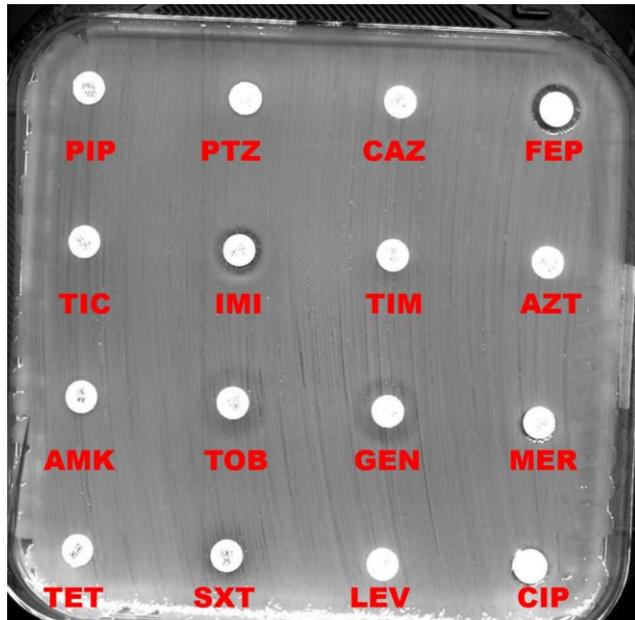
Mécanismes de résistance aux carbapénèmes des *A. baumannii*

Mechanisms of antibiotic resistance in a Gram-negative bacterium



Nature Reviews Microbiology 8:251-259, 2010)

Mr. L. 68 ans, *A. baumannii*, antibiogramme



Acinetobacter baumannii

Ticarcilline	Résistant
Ticarcilline + ac. clavulanique	Résistant
Pipéracilline	Résistant
Pipéracilline + tazobactam	Résistant
Céfotaxime	Résistant
Céfépime	Résistant
Imipénème	Résistant
Méropénème	Résistant (CMI: > 32 mg/L)
Gentamicine	Résistant
Tobramycine	Résistant
Amikacine	Résistant
Tétracycline	Résistant
Minocycline	Résistant (CMI: 32 mg/L)
Tigécycline	Résistant (CMI: 6 mg/L)
Ciprofloxacine	Résistant
Lévofloxacine	Résistant
Colistine	Sensible (CMI: 0.250 mg/L)
Triméthoprime + sulfaméthoxazole	Résistant
Rifampicine	V (CMI: 8 mg/L) Absence de référentiel
pour la CMI	

***A. baumannii* producteur
de carbapénémase NDM**

A. baumannii

Case	Case	Oxa 23 40 58	Oxa 23 40 58	MBL	MBL
Ceftolozane	Ceftolozane/tazo	?	?	Ceftolozane	Ceftolozane/tazo
Ceftazidime	Ceftazidime/avi	Ceftazidime	Ceftazidime/avi	Ceftazidime	Ceftazidime/avi
Ceftaroline	Ceftaroline/avi	?	?	Ceftaroline	Ceftaroline/avi
Aztréonam	Aztréonam/avi	Aztréonam	Aztréonam/avi	Aztréonam	Aztréonam/avi
Céfépime	Céfépime/zidé	Céfépime	Céfépime/zidé	Céfépime	Céfépime/zidé
Méropénème	Méropénème/vabor	Méropénème	Méropénème/vabor	Méropénème	Méropénème/vabor
Imipénème	Imipénème/rélé	Imipénème	Imipénème/rélé	Imipénème	Imipénème/rélé
	Céfidérol		Céfidérol		Céfidérol
	Plazomycine		Plazomycine		Plazomycine
	Eravacycline		Eravacycline		Eravacycline

Nouveaux ATB anti BGN

Enterobacteriaceae

P. aeruginosa

A. baumannii

