

# Interprétation d'antibiogramme

ou

« Comment le laboratoire de microbiologie peut aider à choisir une antibiothérapie ? »

Dr Alix PANTEL

Laboratoire de microbiologie

Dr Catherine LECHICHE

Service de Maladies Infectieuses



Quelques rappels (non exhaustifs)

# Les bons prélèvements !

**La possibilité du laboratoire de microbiologie à  
donner une réponse informative dépend  
++++++ de la qualité du prélèvement**

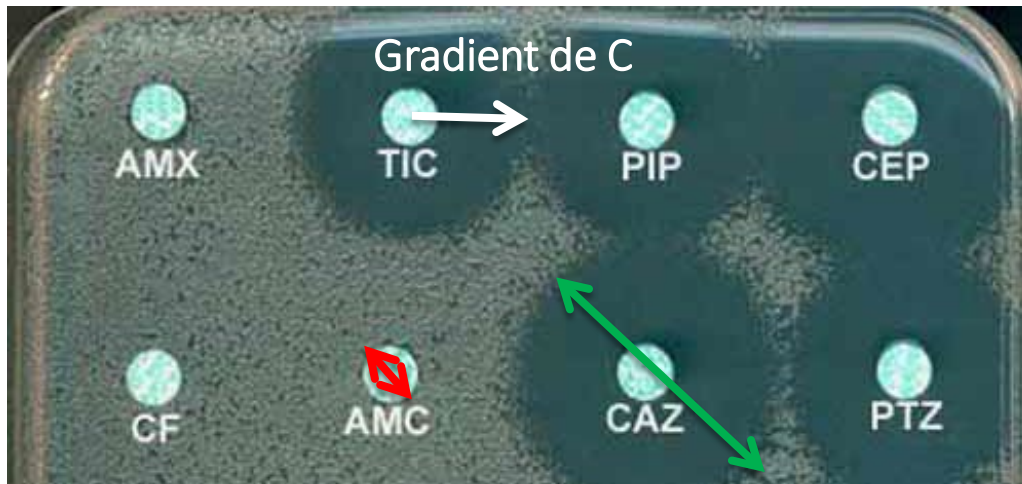
# Les méthodes d'étude de la sensibilité des bactéries

- Antibiogrammes
- CMI
- Automates
- Nouvelles méthodes rapides

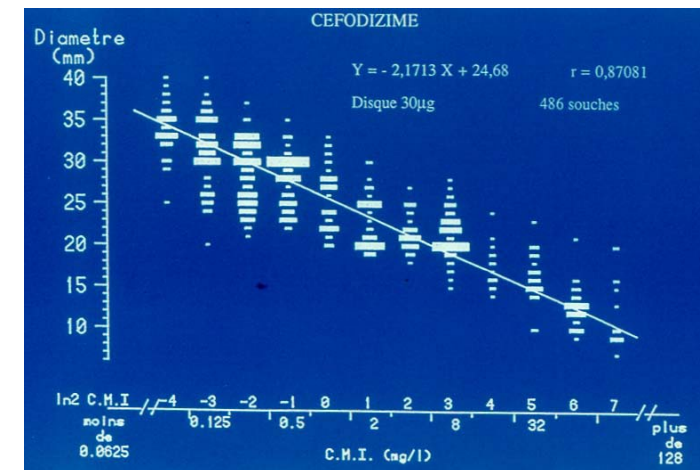
# Les méthodes d'étude de la sensibilité des bactéries

## ■ Antibiogramme par diffusion en milieu gélosé

- Inoculum bactérien calibré déposé à la surface d'une gélose MH
- Disque imprégné d'une quantité définie d'ATB  $\Rightarrow$  Gradient de concentration autour du disque
- Incubation:  $35 \pm 2^\circ\text{C}$  pendant  $20 \pm 4$  heures
- Lecture : Mesure du diamètre de la zone d'inhibition



Appréciation de la CMI à partir du diamètre



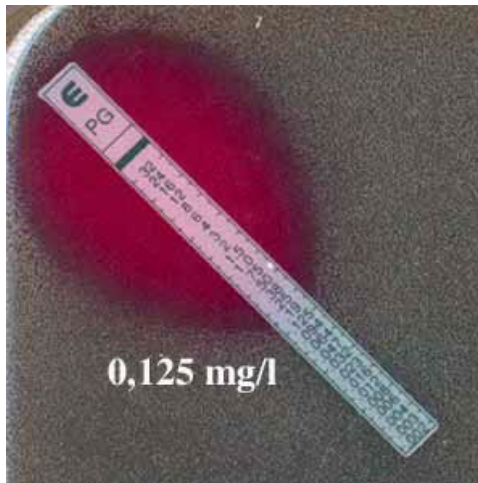
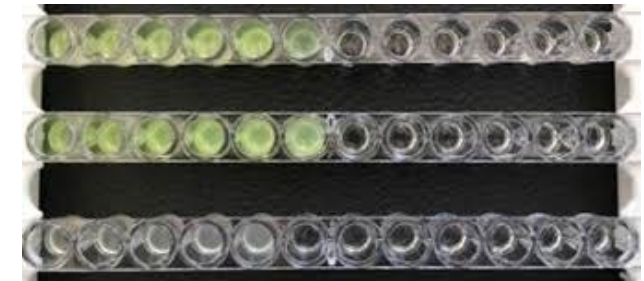
Courbe de concordance

# Les méthodes d'étude de la sensibilité des bactéries

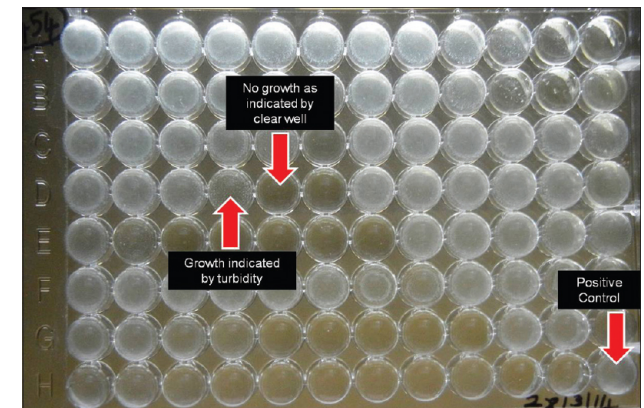
## ■ Mesure de la CMI

Recommandée

- dans certains contextes cliniques,
- pour certaines espèces bactériennes,
- pour certains ATB.



Bandelettes sur milieu gélosé (ex: E-test, bioMérieux)

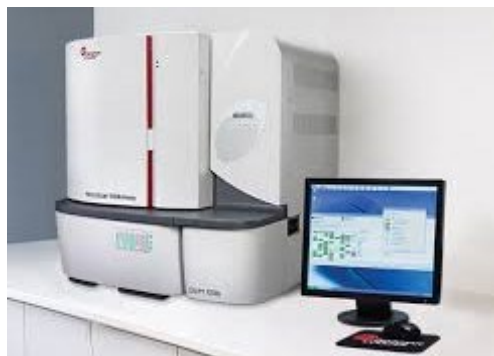
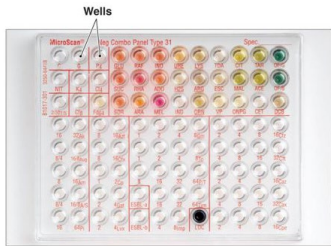


Milieu liquide = Méthode de référence (ex: UMIC, biocentric)

# Les méthodes d'étude de la sensibilité des bactéries

- **Automates**

- Cartes unitaires jetables
- Systèmes qui gèrent l'incubation, la décision de lecture et la lecture
- Estimation des CMI



# Les méthodes d'étude de la sensibilité des bactéries

## ■ Nouvelles méthodes

⇒ Tests rapides colorimétriques ou immuno-chromatographiques

⇒ Détection des Entérobactéries C3G-R

⇒ Détection des EPC

⇒ Détection des SARM

5 min – 1 h



**$\beta$ -LACTA Test™ ,  $\beta$ -CARBA Test™ (BIO-RAD), NG-Test (NG Biotech), RESIST (CORIS BioConcept), PBP2a Test (Alere)**



# Les méthodes d'étude de la sensibilité des bactéries

- **Nouvelles méthodes**

⇒ **Biologie moléculaire / Approche syndromique**



**GeneXpert® (Cepheid), Novodiag® (Mobidiag)**



**BioFire® FilmArray® (bioMérieux), ...**

- ⇒ **Blood Culture Identification Panel:**
  - 24 espèces: G+/G-/levures
  - 3 gènes de résistance (*mecA*, *bla<sub>KPC</sub>*, *vanA/B*)
- ⇒ **Respiratory Panel**
- ⇒ **Gastrointestinal Panel**
- ⇒ **Meningitis/Encephalitis Panel**

# Les méthodes d'étude de la sensibilité des bactéries

## ■ Nouvelles méthodes

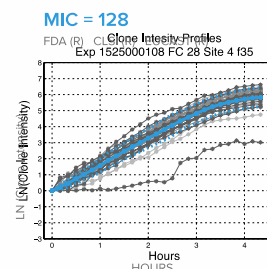
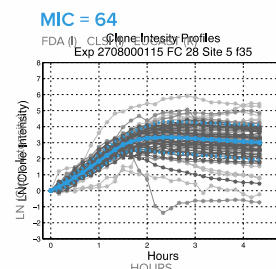
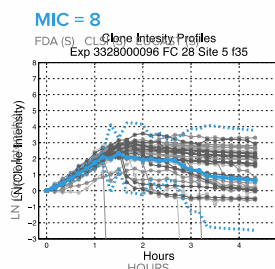
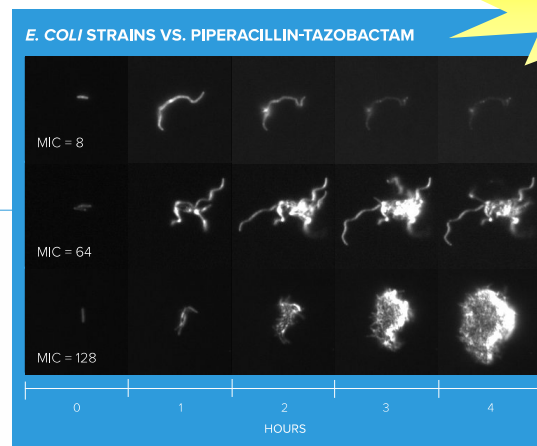
⇒ Accelerate Pheno™



1h 30

- ⇒ FISH
- ⇒ Détection des échantillons polymicrobiens

**Minimum Inhibitory Concentrations**  
MICs are determined by matching growth patterns to reference growth profiles that are correlated to broth microdilution MICs. The results are then interpreted as Susceptible (S), Intermediate (I), or Resistant (R) based on FDA, CLSI, or EUCAST breakpoints and expert rules.



- ⇒ Analyse morphocinétique en [ATB]
- ⇒ CMIs
- ⇒ Phénotypes S/I/R selon EUCAST

5 h

- ⇒ Lutgring JD *et al.*, JCM 2018
  - 298 flacons d'HAA
  - ID: concordance globale 74%
  - AST: Concordance globale de catégorisation: **94,1%**
- ⇒ Pantel A *et al.*, JAC 2018
  - 105 flacons d'HAA à BGN
  - ID: Concordance globale = 100%
  - AST: Concordance globale de catégorisation = **94,9%**

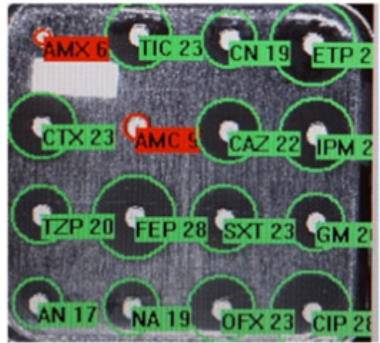
# Les méthodes d'étude de la sensibilité des bactéries

## ■ Nouvelles méthodes

⇒ MH Rapide - SIR

6 hours - MHR

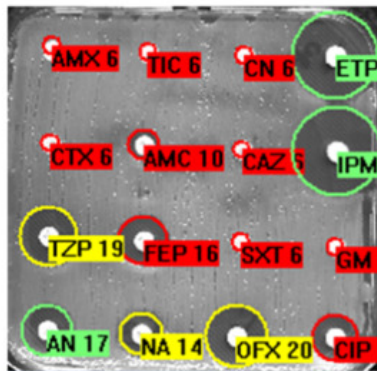
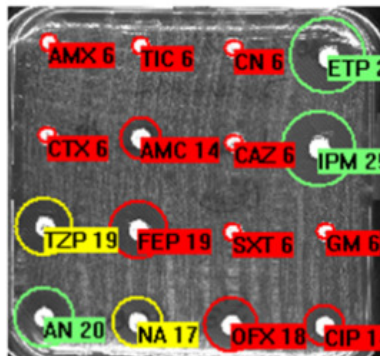
16 hours - MH



A) *Enterobacter aerogenes*

6 hours - MHR

16 hours - MH

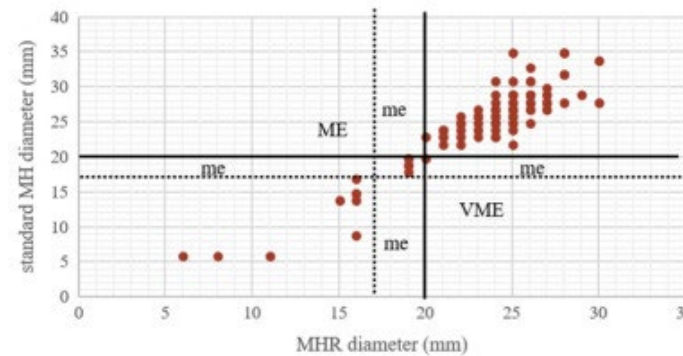


B) *Klebsiella pneumoniae*



5-8 h

Piperacillin – tazobactam ( $r = 0.92$ )



Excellente corrélation entre les diamètres MHR-SIR et MH standard

⇒ Périllaud C *et al.*, DMID 2019

- 133 flacons d'HAA + (110 *Escherichia coli*, 23 *S. aureus*)
- Lecture 6-8h vs 16h
- Concordance globale de catégorisation: *Escherichia coli* 97,7%; *S. aureus* 97,8%

# Une lecture interprétative

**OBLIGATOIRE!**

Données brutes: Phénotype observé

Connaissance des mécanismes de résistance

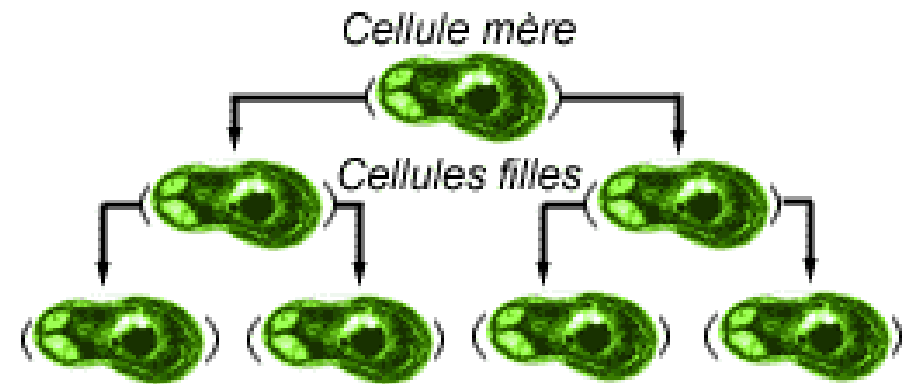
**Systeme expert  
Biologiste**

- Cohérence entre
  - l'espèce bactérienne
  - l'antibiogramme par famille d'ATB
- Détection de phénotypes impossibles
- Recherche de résistances insuffisamment exprimées

**Rendu des résultats**

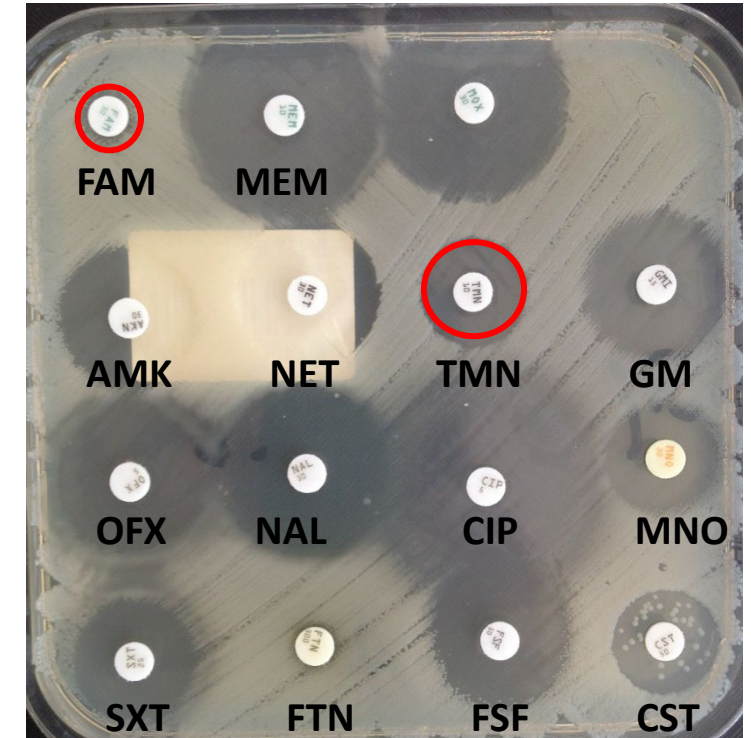
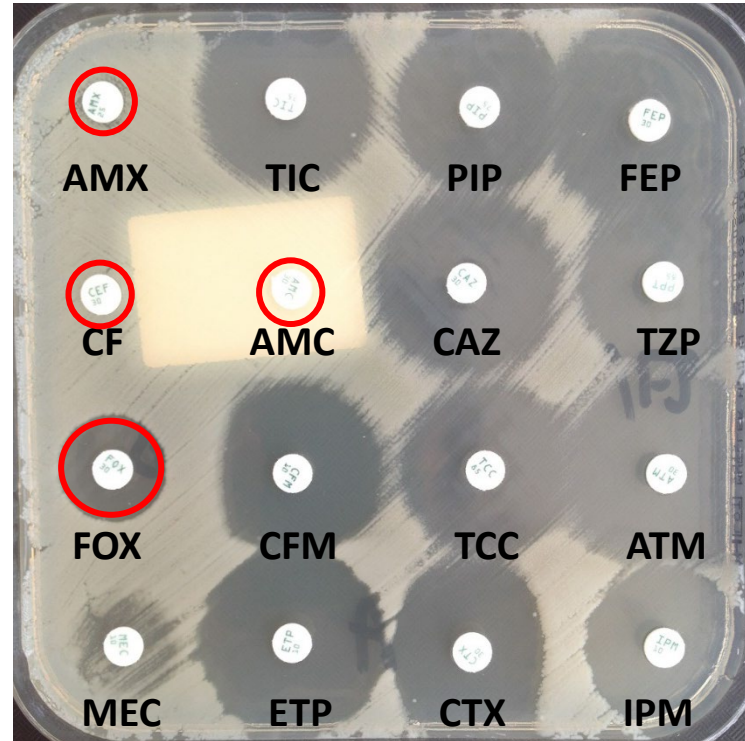
# Les résistances naturelles

- Propres à toutes les souches d'une même espèce ou d'un même genre
- Intrinsèques, innées
- Chromosomiques, stables
- Phénotype sauvage
- Référence:
  - ⇒ identification de l'espèce
  - ⇒ définition du spectre ATB



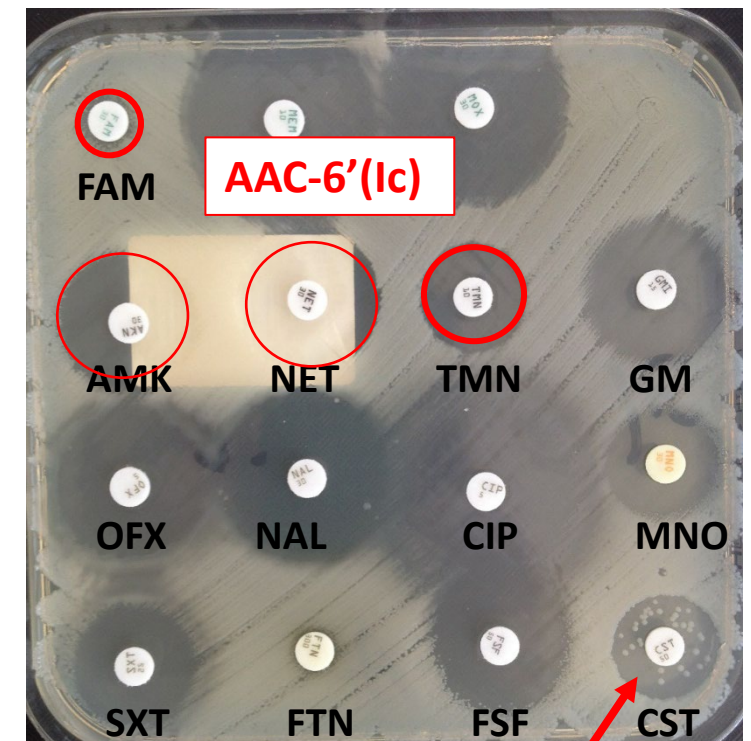
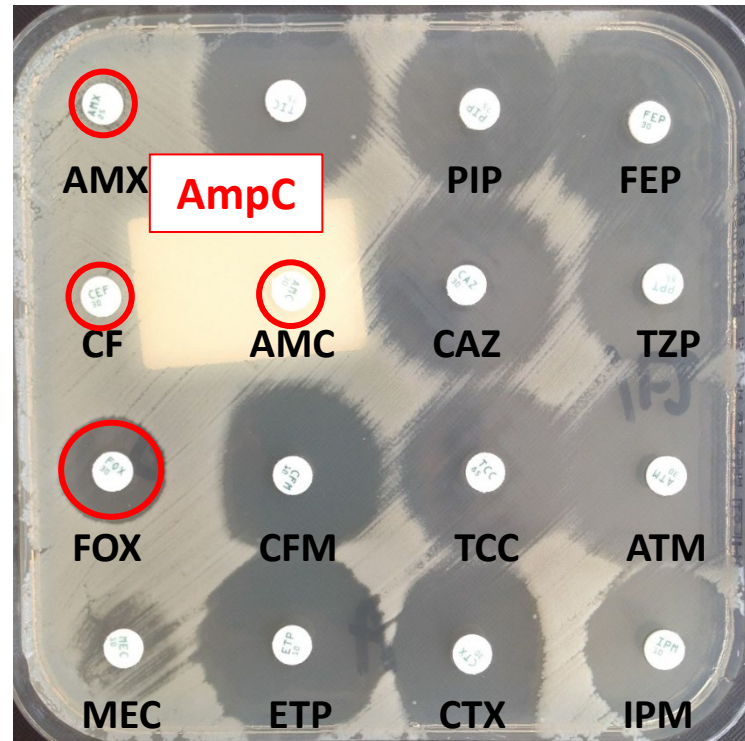
# Les résistances naturelles

- Propres à toutes les souches d'une même espèce ou d'un même genre
- Intrinsèques, innées
- Chromosomiques, stables
- Phénotype sauvage
- Référence:
  - ⇒ identification de l'espèce
  - ⇒ définition du spectre ATB



# Les résistances naturelles

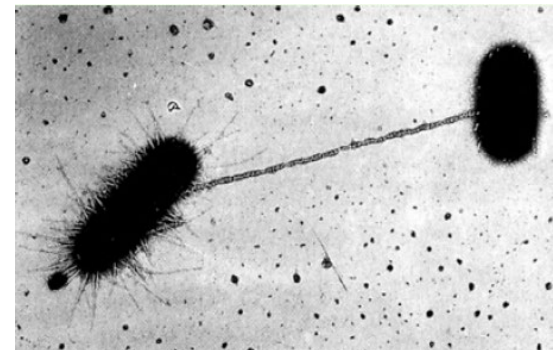
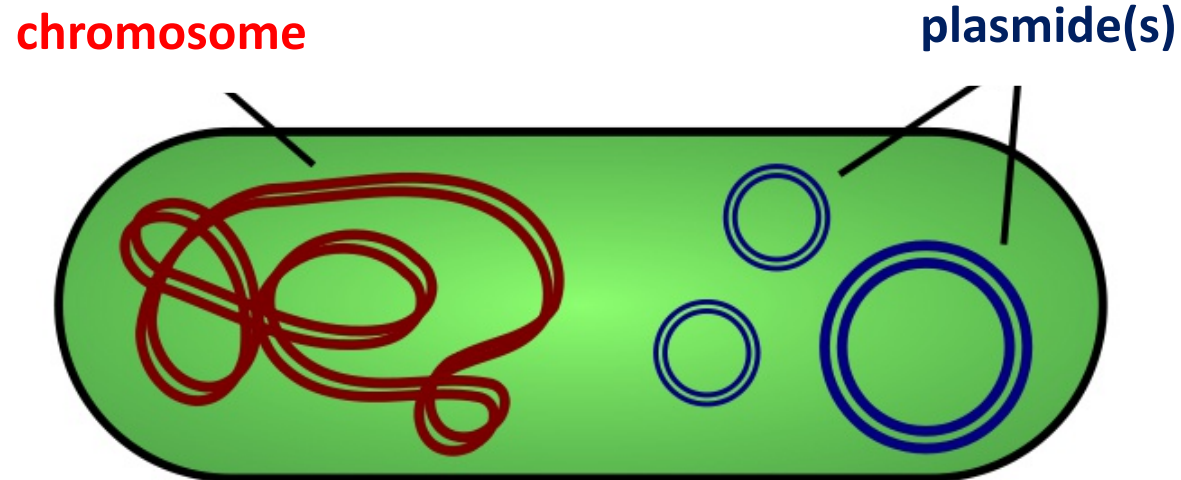
- Propres à toutes les souches d'une même espèce ou d'un même genre
- Intrinsèques, innées
- Chromosomiques, stables
- Phénotype sauvage
- Référence:
  - ⇒ identification de l'espèce
  - ⇒ définition du spectre ATB



*Serratia marcescens*

# Les résistances acquises

- Propres à certaines souches au sein d'une espèce
- Résultent d'une modification génétique
  - ⇒ Chromosomique par mutation(s) (gène de régulation, de structure, ...)
  - ⇒ Extra-chromosomique par acquisition d'un gène de résistance (plasmide ++)

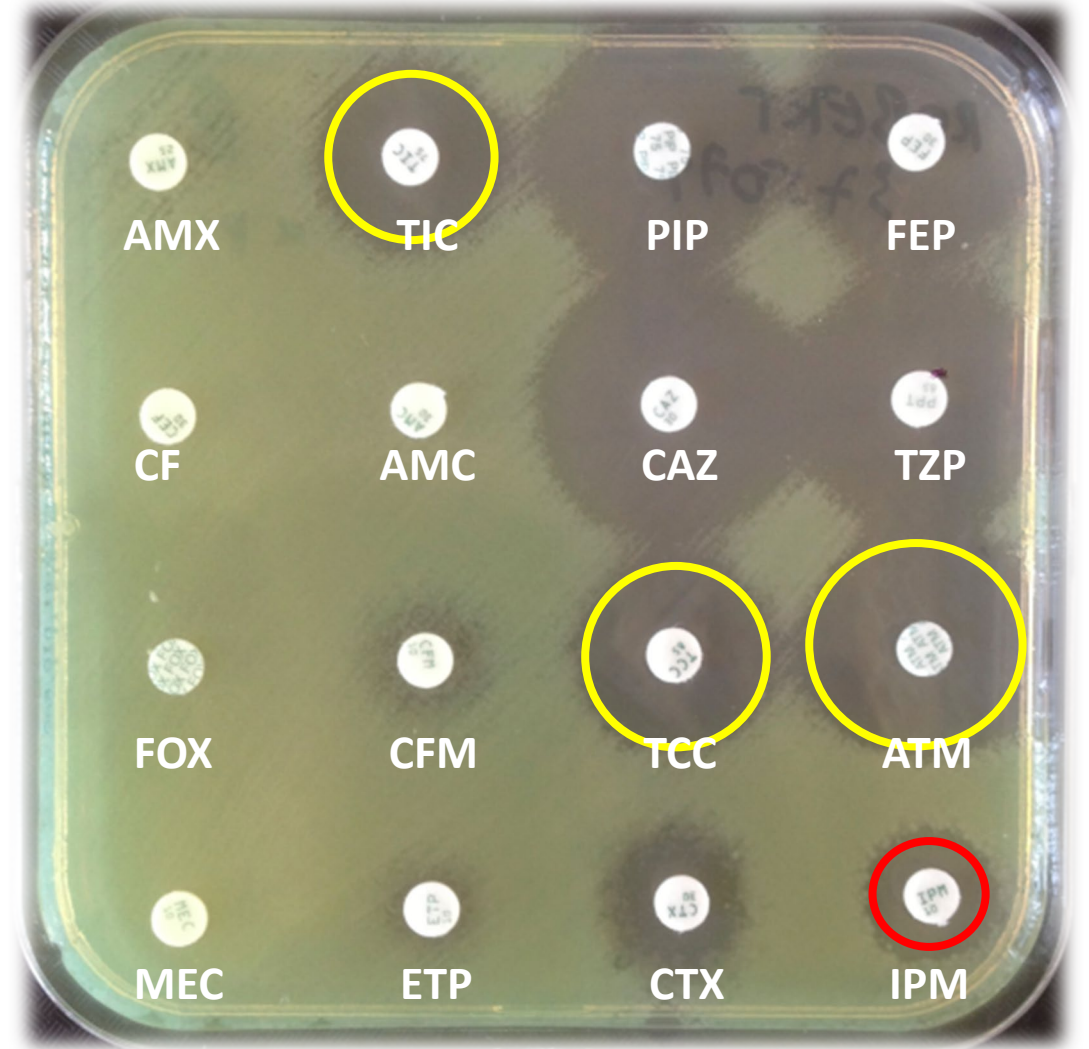




# Les résistances acquises

⇒ Ex 1: Chromosomique par mutation(s)  
(gènes de régulation, de structure)

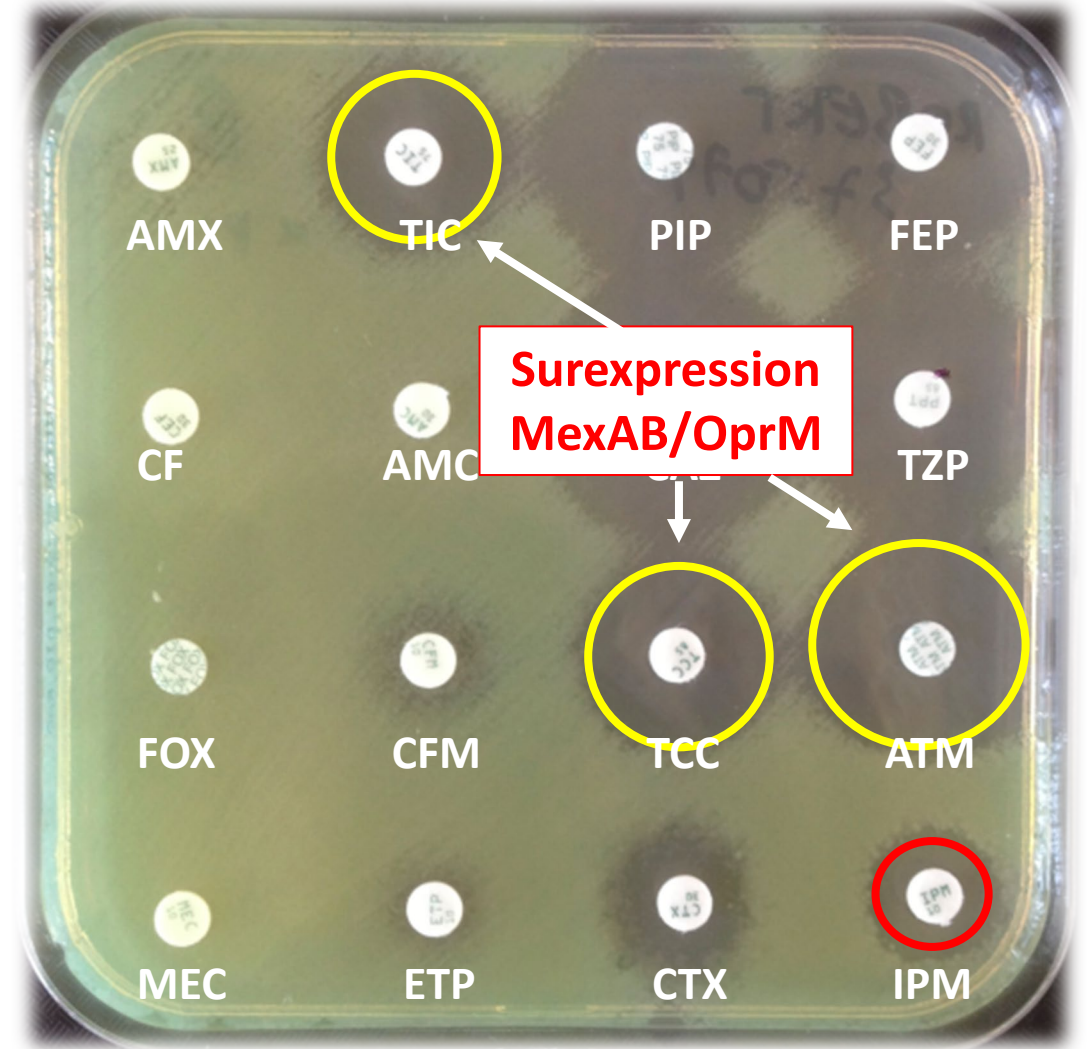
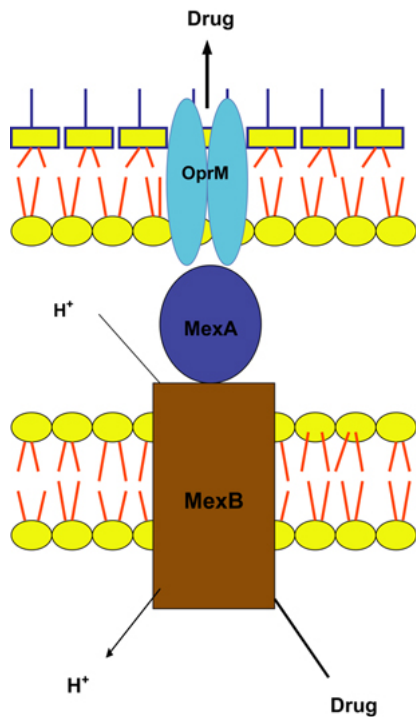
⇒ *Pseudomonas aeruginosa*



# Les résistances acquises

⇒ Ex 1: Chromosomique par mutation(s)  
(gènes de régulation, de structure)

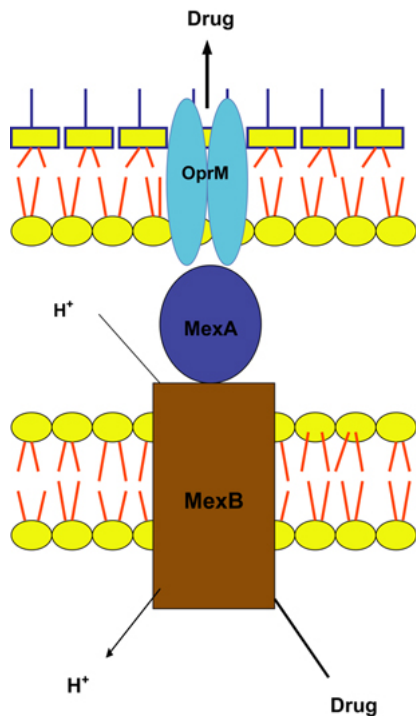
⇒ *Pseudomonas aeruginosa*



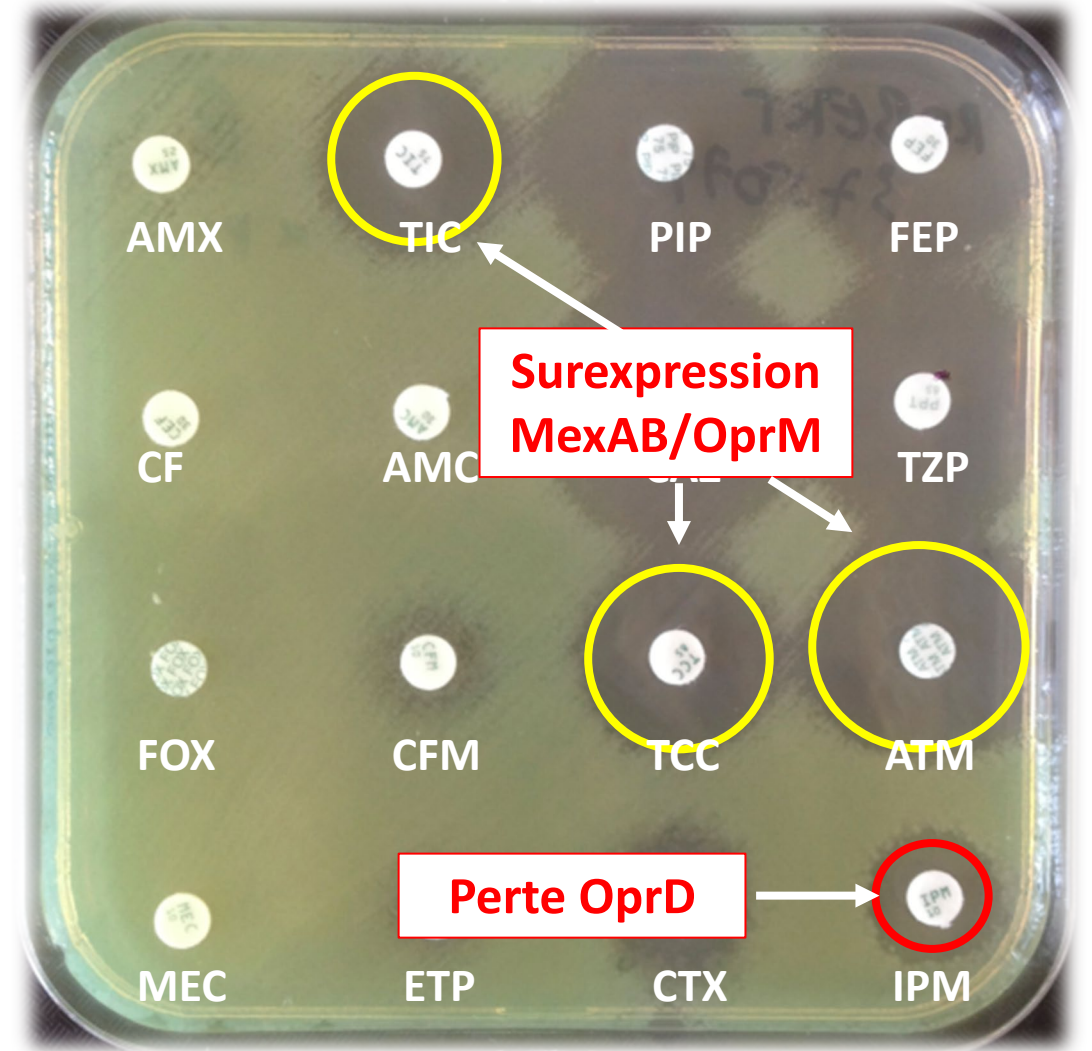
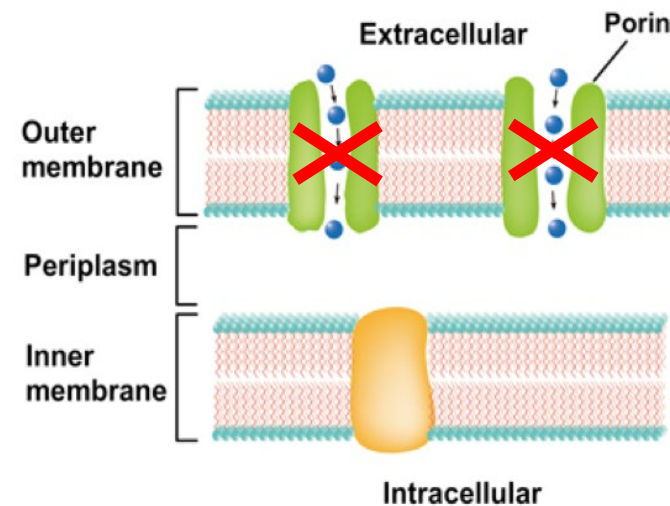
# Les résistances acquises

⇒ Ex 1: Chromosomique par mutation(s)  
(gènes de régulation, de structure)

⇒ *Pseudomonas aeruginosa*



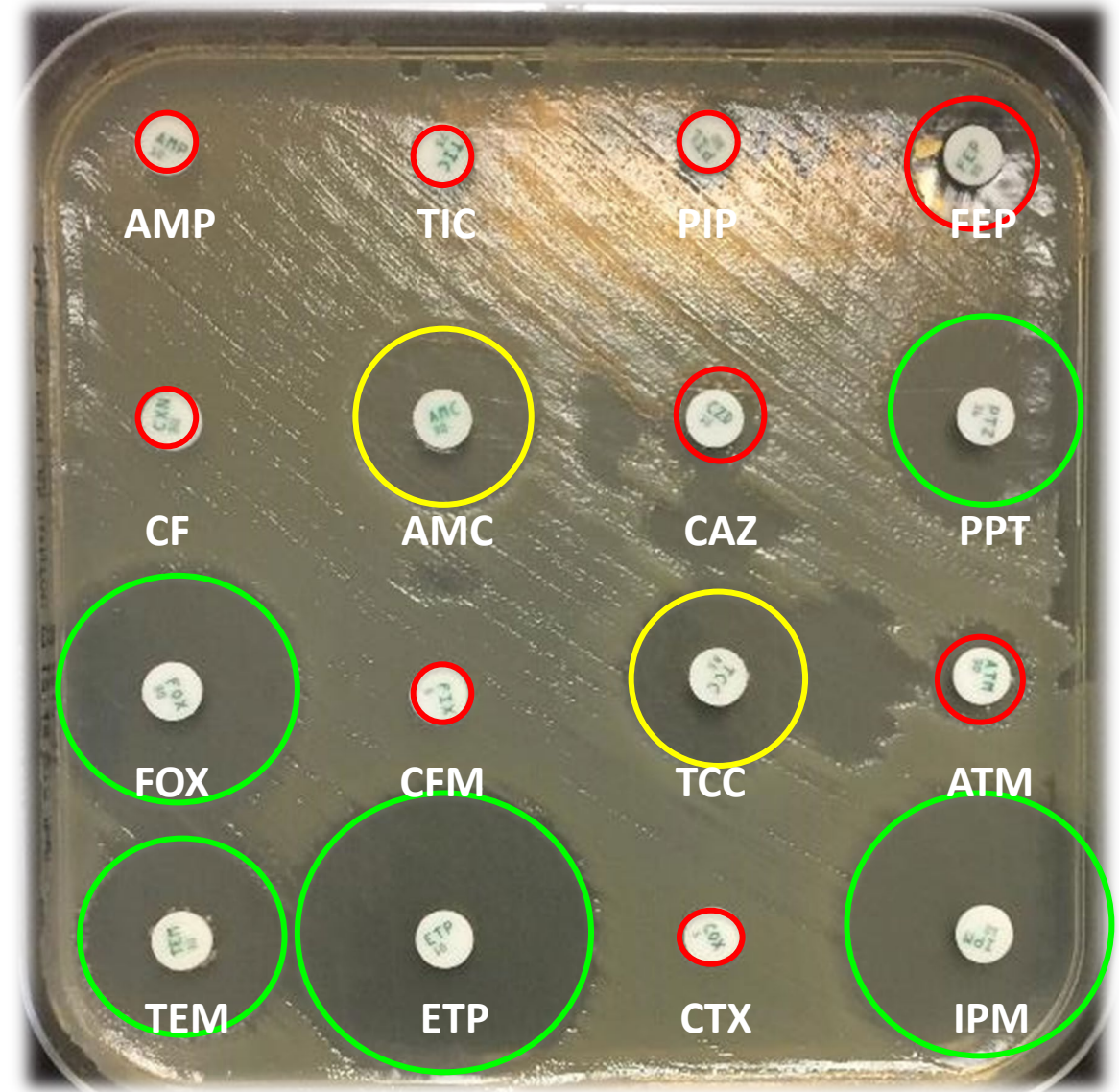
Double membrane of Gram-negative bacteria



# Les résistances acquises

⇒ Ex 2: Plasmidique

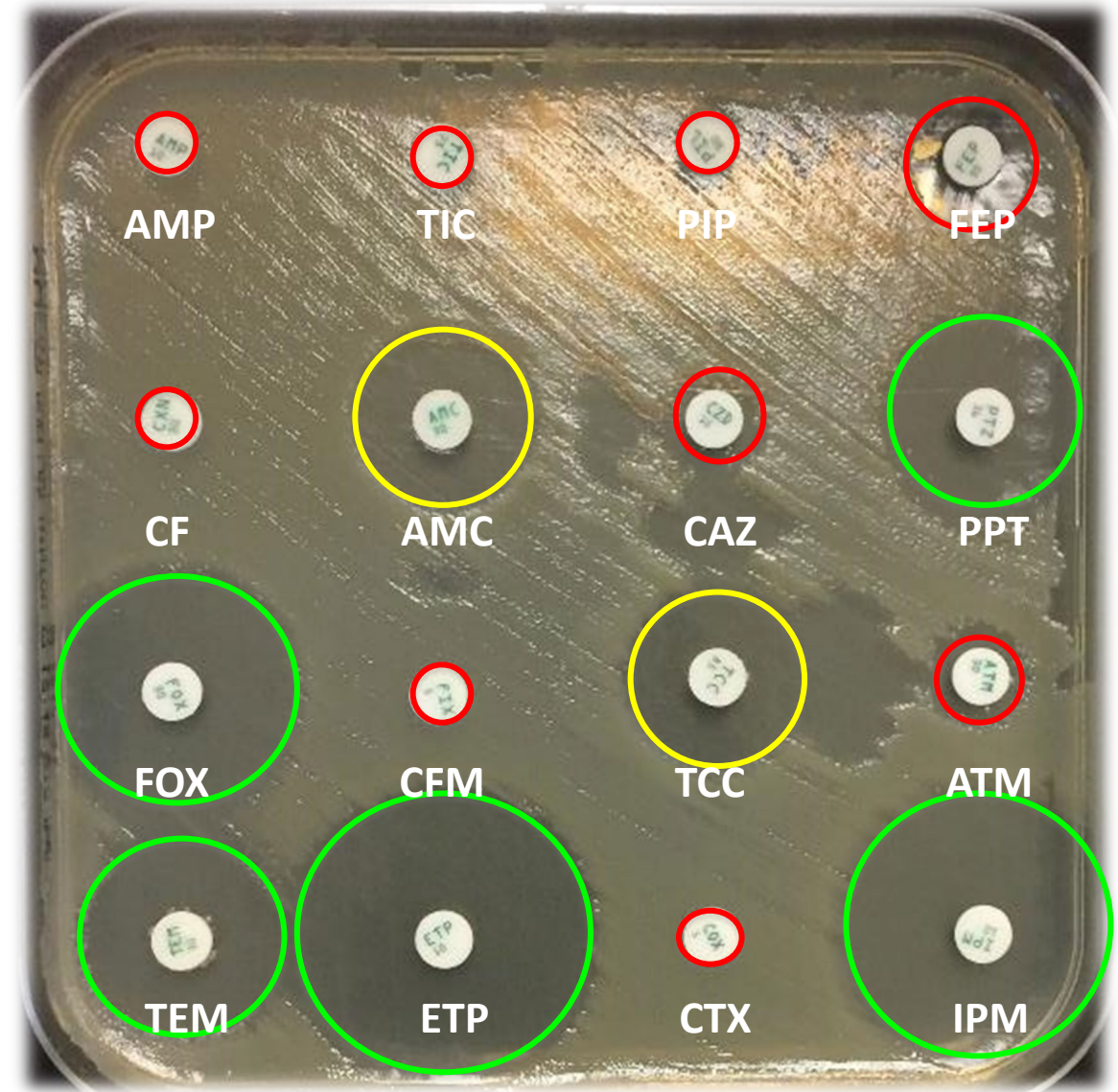
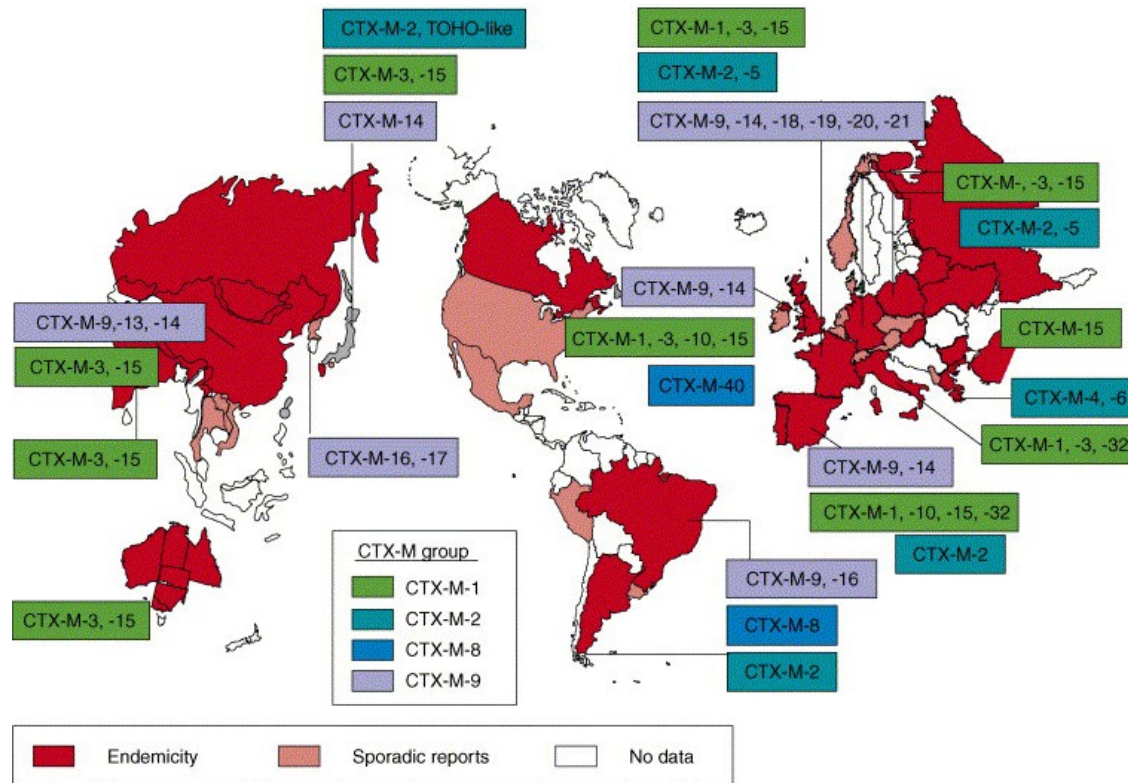
⇒ *Escherichia coli*



# Les résistances acquises

⇒ Ex 2: Plasmidique

⇒ *Escherichia coli* CTX-M +++



# Cas clinique 1

# M. N. Gael, 17 ans

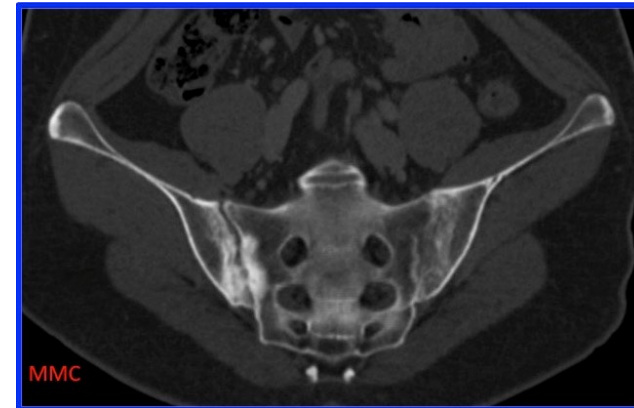
- ATCD :
  - Paludisme
  - Appendicectomie
- Au pole espoir « tennis » à Nîmes
- Se présente aux urgences pour fièvre depuis 48 heures et impotence fonctionnelle du membre inférieur droit

- Cliniquement

- T° 39°7C, TA 117/68, pouls 86/min
- Douleur au niveau de la fesse droite, avec impossibilité à la marche
- Pas de signe inflammatoire local
- Pas de raideur rachidienne
- Douleur reproduite +++ aux manœuvres de mobilisation du bassin
- Folliculite ancienne extensive du dos

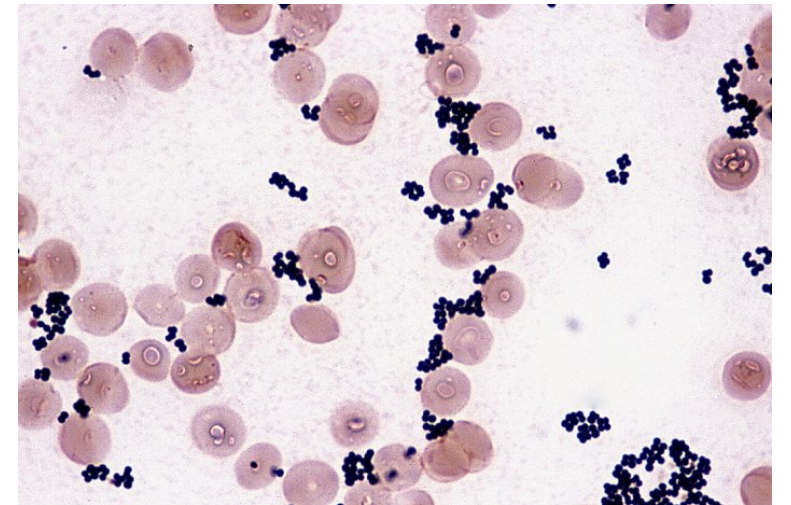


- Biologiquement
  - NF : GB 21200/mm<sup>3</sup> dont 87% PNN
  - CRP 234 mg/l
  - Créatinine 72  $\mu$ mol/l
  - Transaminases 3 fois la normale
- TDM abdominal aux urgences
  - Sacro-iléite droite



- Dans la nuit de son arrivée : appel de l'interne de garde en microbiologie

« Tous les flacons d'hémocultures sonnent  
L'examen montre des Cocci à Gram + en amas »



Donc : il faut débiter une antibiothérapie anti-staphylococcique !

# Question :

- Quelles sont les résistances naturelles du staphylocoque ?
  - 1/ la pénicilline
  - 2/ les carbapénèmes
  - 3/ l'aztréonam
  - 4/ les quinolones
  - 5/ les glycopeptides
  - 6/ la colistine
  - 7/ le cotrimoxazole
  - 8/ la fosfomycine

# Question :

- Quelles sont les résistances naturelles du staphylocoque ?
  - 1/ la pénicilline
  - 2/ les carbapénèmes
  - 3/ l'aztréonam
  - 4/ les quinolones (uniquement les Quinolones de 1<sup>ère</sup> génération)
  - 5/ les glycopeptides
  - 6/ la colistine
  - 7/ le cotrimoxazole
  - 8/ la fosfomycine (uniquement *S. saprophyticus*)

- Un traitement par Daptomycine est débuté.
- Le patient reste fébrile à 48 h
- Le laboratoire vous rend :

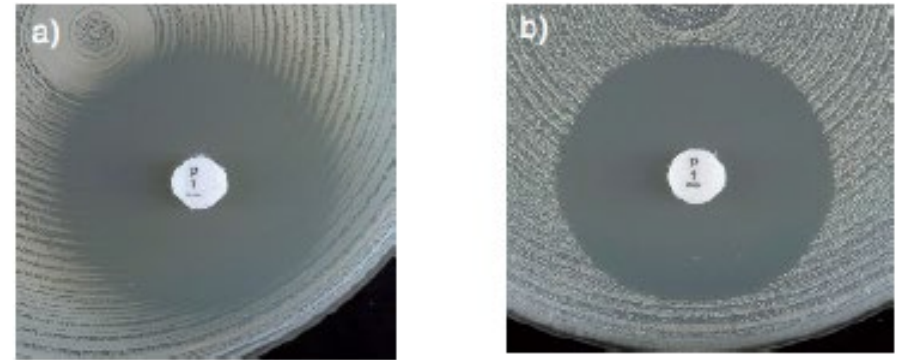
– Pénicilline G	R
– Oxacilline	S
– Amoxicilline	S
– Amox.+ac. clavulanique	S
– Oracilline	S
– Céfazoline	S

- Questions :

- Cet antibiogramme vous semble-t-il cohérent ?
- Quel phénotype cela vous évoque-t-il ?

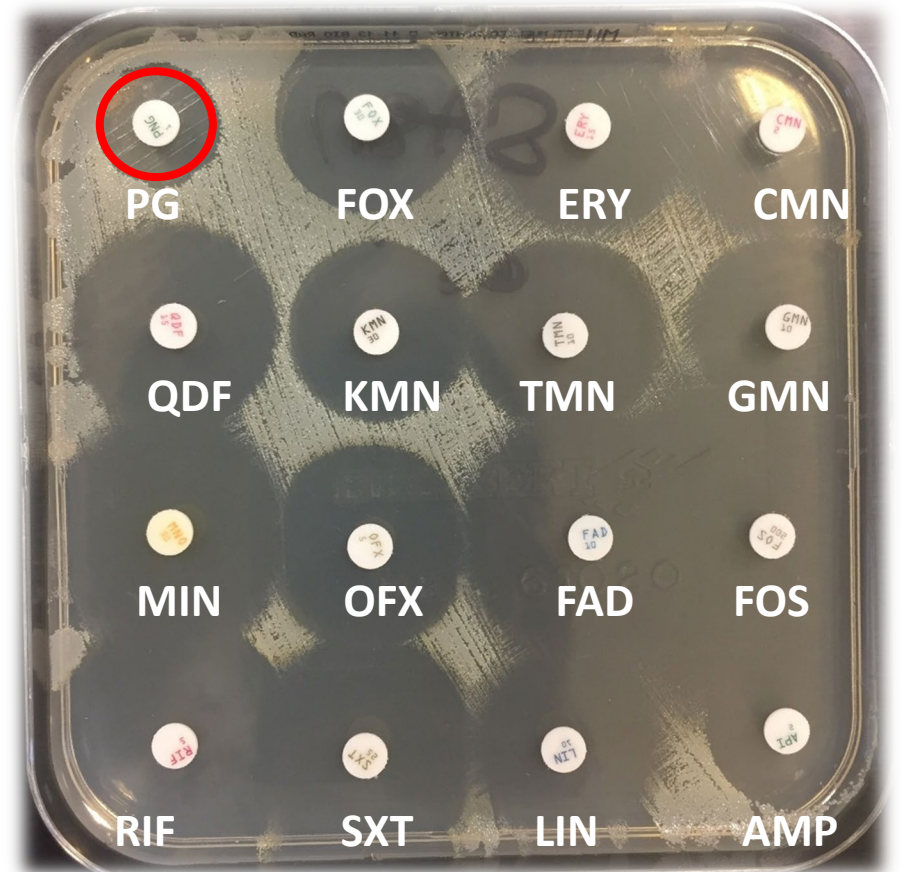
- Phénotype « **Pénicillinase** » : résistance aux pénicillines par sécrétion de  $\beta$ -lactamase
- Cette résistance est croisée pour la pénicilline V (oxacilline), pénicilline A (amox) et carboxy-ticar) et uréidopénicilline (piper)

a) Diamètre  $\geq 26$  mm avec une bordure floue. Souche sensible.  
 b) Diamètre  $\geq 26$  mm avec une bordure nette. Souche résistante.



- **Donc**

- |                          |              |          |
|--------------------------|--------------|----------|
| – Pénicilline G          | <b>R</b>     |          |
| – Oxacilline             | S            |          |
| – Amoxicilline           | <del>S</del> | <b>R</b> |
| – Amox.+ac. clavulanique | S            |          |
| – Oracilline             | <del>S</del> | <b>R</b> |
| – Céfazoline             | S            |          |





- Et cet antibiogramme ?

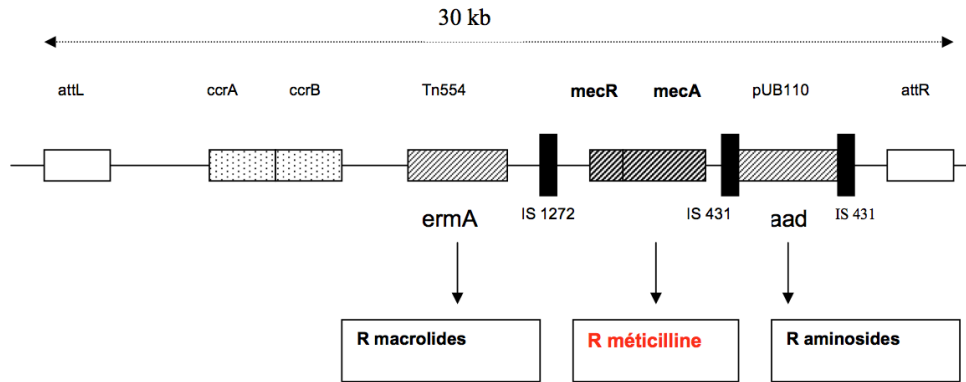
- Pénicilline G R
- Oxacilline R
- Amox.+ ac. clavulanique R
- Imipénème S
- Vancomycine S
- Linézolide S

- Est-il correct ?

- Que vous évoque-t-il ?



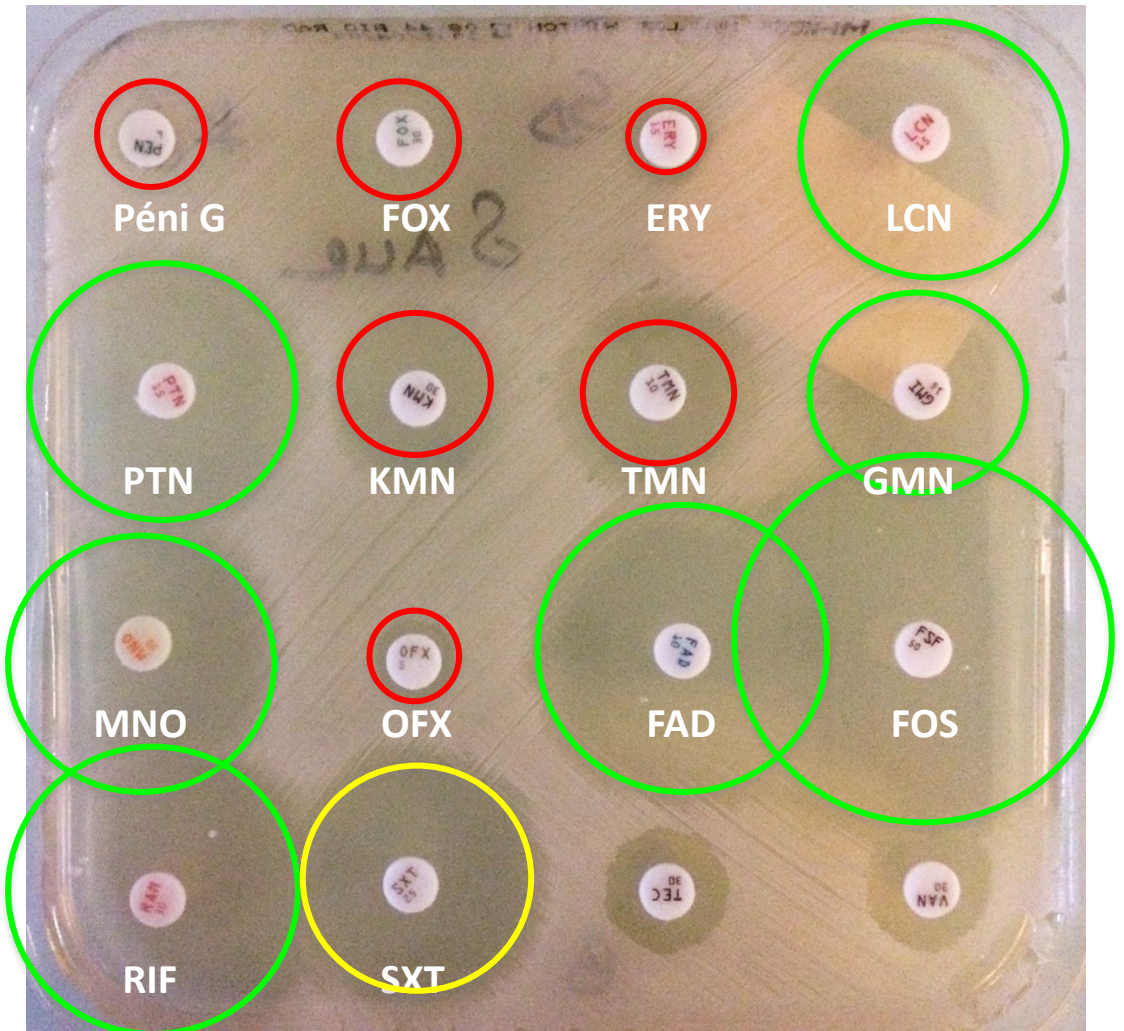
• **Phénotype « Méti-R »**: Acquisition nouvelle cible (PLP2a, gène *mecA*) = **SARM**



⇒ **Résistance croisée à toutes les pénicillines et les carbapénèmes**

⇒ **ATBG:**

- Pénicilline G R
- Oxacilline R
- Amox.+ ac. clavulanique R
- Imipénème ~~S~~ R
- Vancomycine S
- Linézolide S





Les céphalosporines sont-elles actives ???

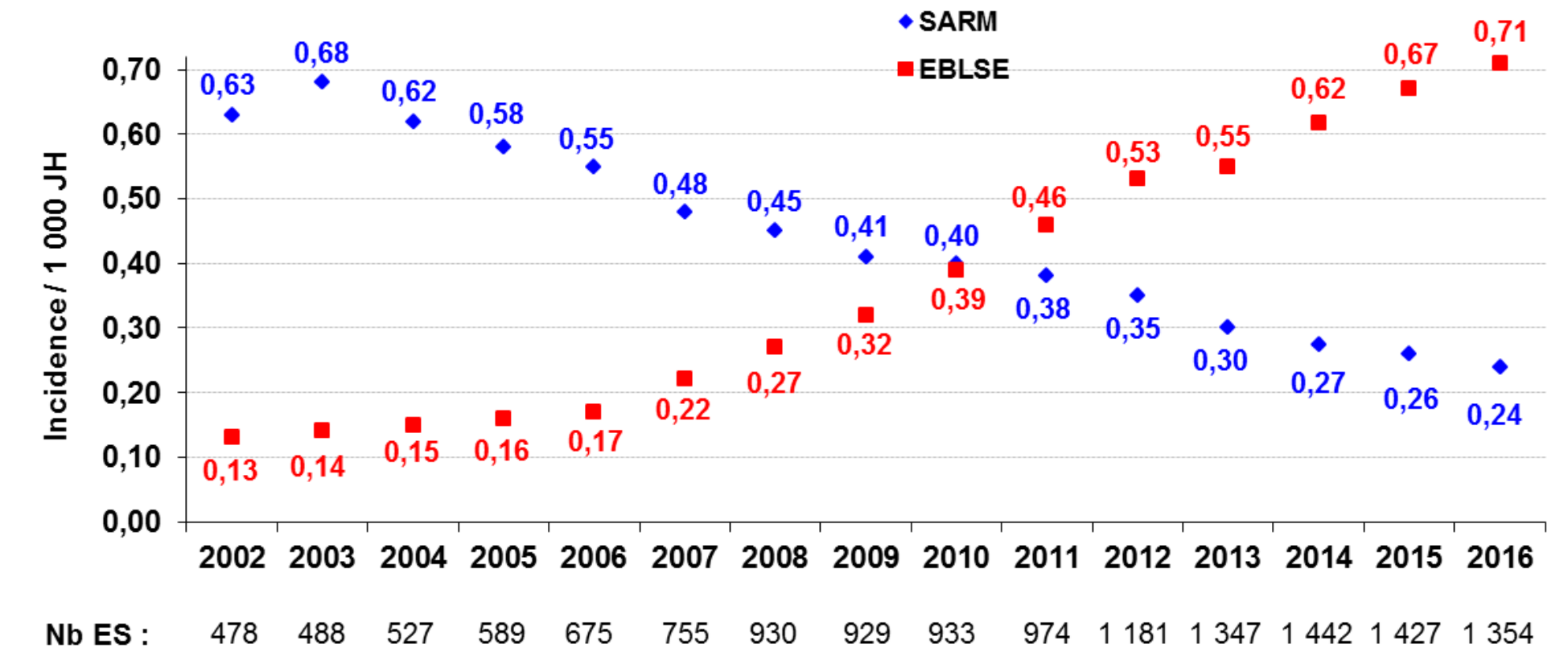
- Non : les C1, C2, C3 et C4 G
- Oui les « C5 » : Affinité conservée pour certaines PLP modifiées comme la PLP 2a du SARM
  - ⇒ Ceftaroline (Zinforo<sup>®</sup>)
  - ⇒ Ceftobiprole (Mabelio<sup>®</sup>)

Mécanisme	Péniciline G, V, A, U	Amox/clavu Pip/Tazo/	Oxacilline C1G	Hopital
aucun	S	S	S	15%*
<b>Pénicillinase</b>	<b>R</b>	S	S	85%*
<b>PLP2a</b>	<b>R</b>	<b>R</b>	<b>R</b>	14%*

Données réseau REUSSIR 2015

# Rappel: BMR

Densité d'incidence des SARM et E-BLSE pour 1000 JH (France)



- Le patient n'a pas d'endocardite, ni autre complication. Vous réfléchissez à un relai oral pour le traitement de l'infection articulaire
- Vous n'avez qu'un antibiogramme partiel rendu par le VITEK II:
  - Pénicilline G      R
  - Oxacilline          R
  - Ofloxacine          R
  - Erythromycine      R
  - Cotrimoxazole      I
  - Rifampicine          S
  - Vancomycine        S

- Quels sont les traitements oraux possibles ?

- Lévofoxacine –Rifampicine
- Pristinamycine – Rifampicine
- Bactrim – Rifampicine
- Aucun, je laisse de la vancomycine IV

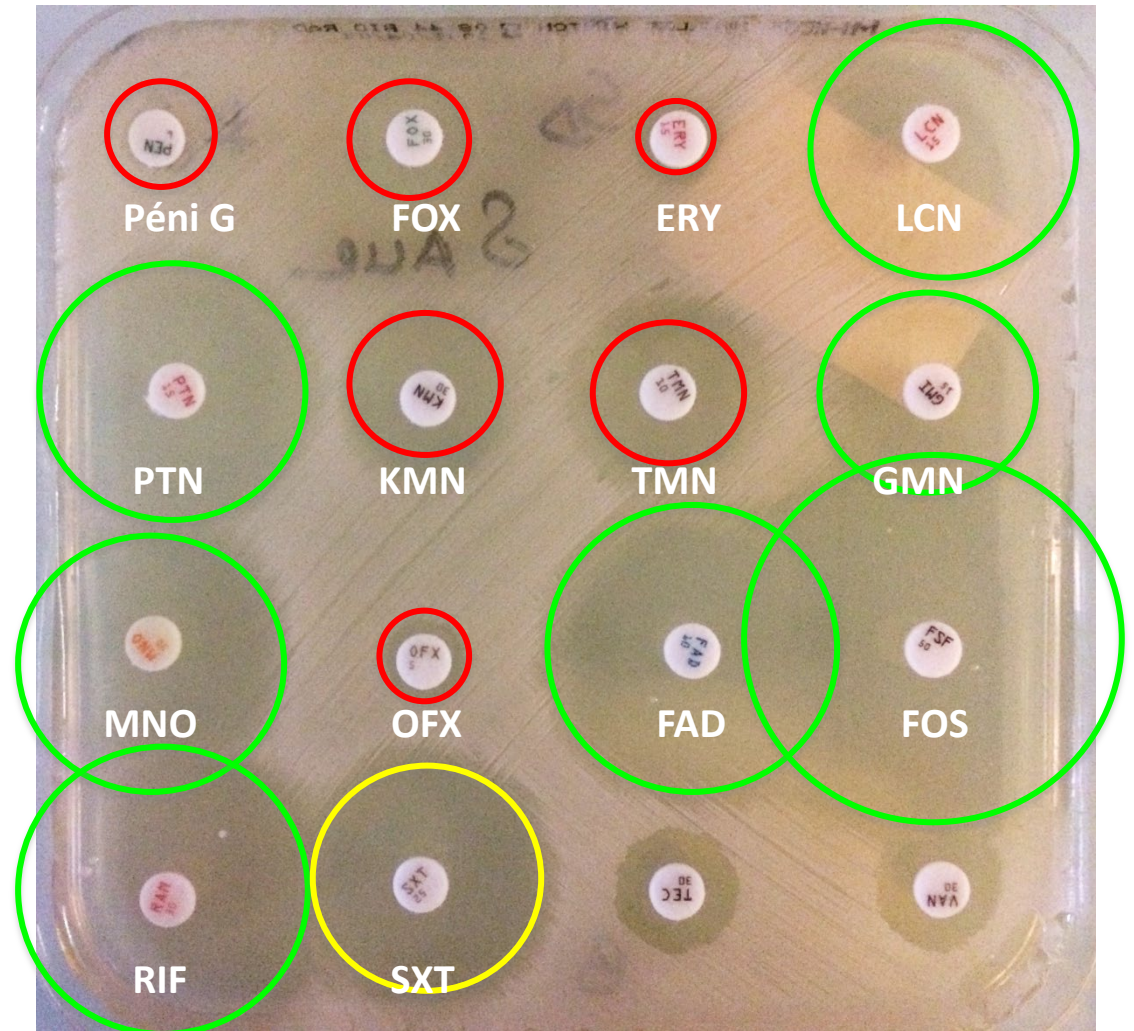
- |                 |   |
|-----------------|---|
| – Pénicilline G | R |
| – Oxacilline    | R |
| – Ofloxacine    | R |
| – Erythromycine | R |
| – Cotrimoxazole | I |
| – Rifampicine   | S |
| – Vancomycine   | S |

❑ Lévoﬂoxacine – rifampicine = Faux

- La résistance aux quinolones est une **résistance croisée** chez le staphylocoque.
- Oflo R = Cipro R = Lévoﬂo R

❑ Pristinamycine – rifampicine = Possible à réception de l'antibiogramme définitif

		Erythro	Linco	Pristina
Modification de la cible	MLS <sub>b</sub> inductible	R	S	S
	MLS <sub>b</sub> constitutif	R	R	S
<b>Efflux</b>	S <sub>A</sub>	R	S	S
Inactivation	L, LS <sub>A</sub>	S	I/R	I





❑ Bactrim – rifampicine = faux

- Risque de laisser la rifampicine en monothérapie dans le site osseux

## ❑ Bactrim – rifampicine = faux

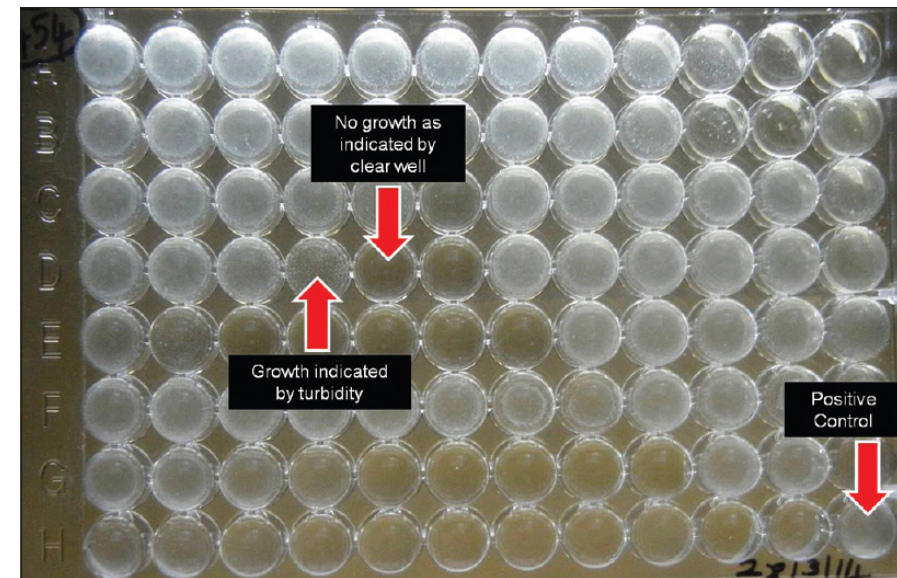
- Risque de laisser la rifampicine en monothérapie dans le site osseux

## ❑ Aucun je laisse de la vancomycine IV

- Probablement possible
- Mais ... la CMI des glycopeptides doit obligatoirement être contrôlée en milieu liquide avant de vous être rendue



UMIC (Biocentric)



Sensititre™

## Cas clinique 2

- Melle A. Nassira, 26 ans
- ATCD :
  - G2P2, dernier accouchement il y a 1 mois
- Grossesse sans particularité
- Accouchement voie basse
- Allaitement arrêté à J7 pour convenance personnelle
- Hospitalisée en gynécologie pour douleurs abdominales fébriles

- A l'examen clinique
  - Douleur surtout en fosse lombaire droite
  - Examen gynécologique normal
- Biologie
  - Nfplaq : Hb 10,7 g/dl normocytaire, GB 11420/mm<sup>3</sup>, 92% PNN
  - Créatinine 103μmol/l
  - HAA prélevées
  - ECBU : GB > 1 millions /mm<sup>3</sup>, BGN à l'examen direct
- Echographie abdominale normale

- Vous débutez un traitement par céfotaxime et à 48 h le laboratoire vous envoie ces résultats :

- *E. coli* 10<sup>4</sup>/ml
  - Amoxicilline R
  - Amoxicilline+ac clavulanique S
  - Ticarcilline R
  - Pipéracilline S
  - Pipéracilline+tazobactam S
  - Céfoxitine S
  - Céfotaxime S
  - Ceftazidime S
  - Ertapénème S

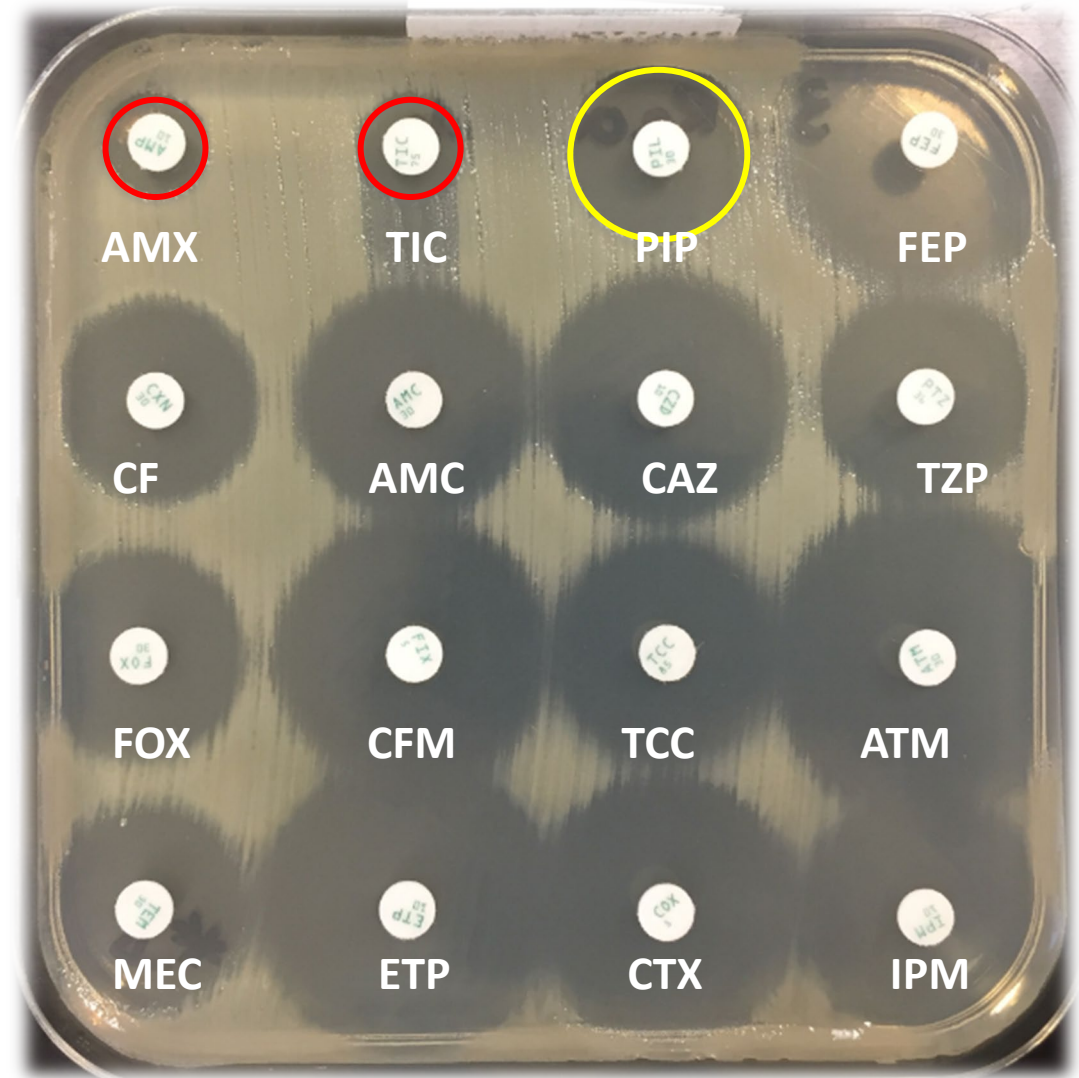
- Que pensez-vous de cet antibiogramme ?
- Est-il possible ?
- Quel semble être le profil de résistance ?

- Il s'agit d'une **Pénicillinase**

- Donc

- Amoxicilline
- Amoxicilline + ac clavulanique
- Ticarcilline
- **Pipéracilline**
- Pipéracilline+tazobactam
- Céfoxitine
- Céfotaxime
- Ceftazidime
- Ertapénème

R  
S  
R  
~~S~~ I/R  
S  
S  
S  
S  
S



⇒ Phénotype sauvage des Eb groupe II

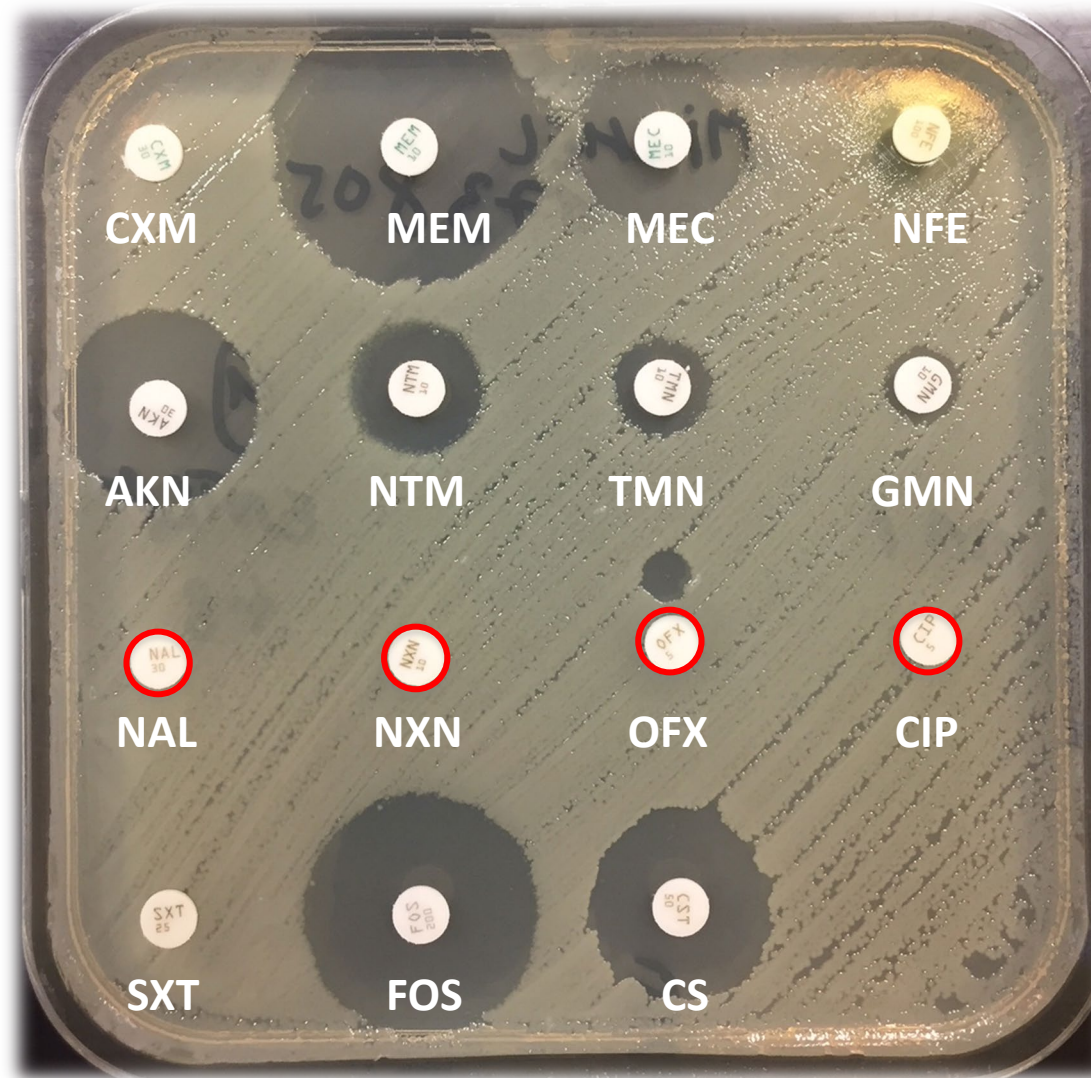


- La patiente s'améliore et sa sortie avec un relai oral est envisagée
- Sur l'antibiogramme on vous rend:
  - Acide nalidixique **R**
- Avez-vous le droit de placer la patiente sous Ciprofloxacin pour 7 jours ?



- Contrairement aux Cocci +, la résistance à l'acide nalidixique ne signe pas une résistance à toutes les Quinolones mais une augmentation de CMI (résistance par « paliers »)
- Donc **oui** à doses correctes si le laboratoire confirme la sensibilité
- Finalement le laboratoire vous rend
  - Acide nalidixique **R**
  - Ciprofloxacin **R**
- Pensez-vous pouvoir employer la lévofloxacin ?

- **NON** : La résistance à la ciprofloxacine signe une résistance croisée à toutes les quinolones chez les Eb



# Cas clinique 3

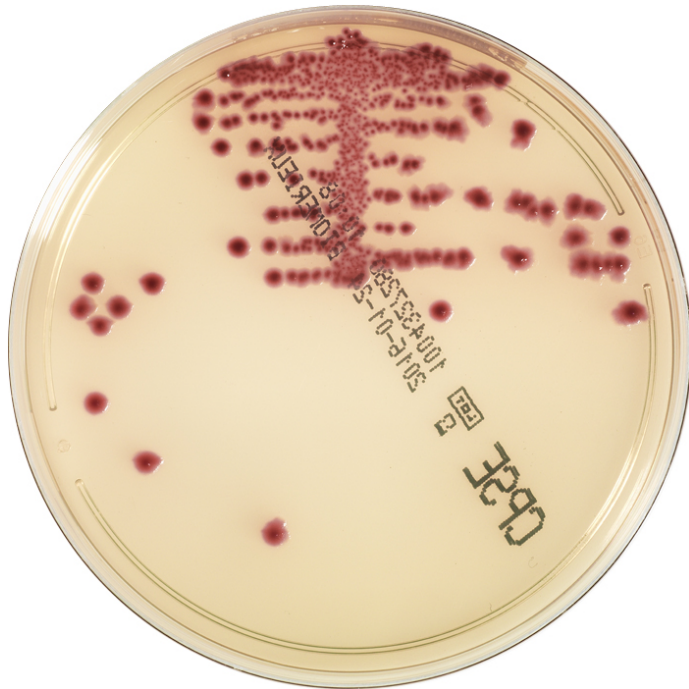
- M. F. Gilbert 89 ans
- Résident de l'EHPAD les « Buissons Verts »
- ATCD
  - Cardiopathie ischémique stentée
  - AVC ischémique avec hémiparésie droite séquellaire
  - Hypercholestérolémie
  - Diabète non insulinodépendant non compliqué
  - Adénocarcinome prostatique sous hormonothérapie seule, non métastasé

- Retrouvé confus au réveil. Perte d'urines
- Cliniquement
  - Pas de fièvre; TA 17/10, Pouls 88/min, Sat 96% en AA
  - Urines malodorantes
  - Hémiplégie déjà connue, pas de nouveau signe neurologique
  - Encombrement bronchique sans foyer franc
  - Reste de l'examen clinique sans particularité

- Biologie

- Nfplaq : Hb 11,4 g/dl, plaquettes 212000/mm<sup>3</sup>, GB 9650/mm<sup>3</sup>
- CRP 5 mg/l
- Gly 0,66 g/l, urée 27 mmol/l, créatinine 150 μmol/l (connue)

- ECBU :  $10^5$  *E. coli*



- Amoxicilline R
- Amoxicilline+ac clavulanique S
- Ticarcilline R
- Pipéracilline R
- Pipéracilline+tazobactam S
- Céfoxitine S
- Céfotaxime R
- Ceftazidime S
- Ertapénème S
- Gentamicine R
- Amikacine S
- Fosfomycine S

Quel phénotype de résistance évoquez-vous ?



# • BLSE !

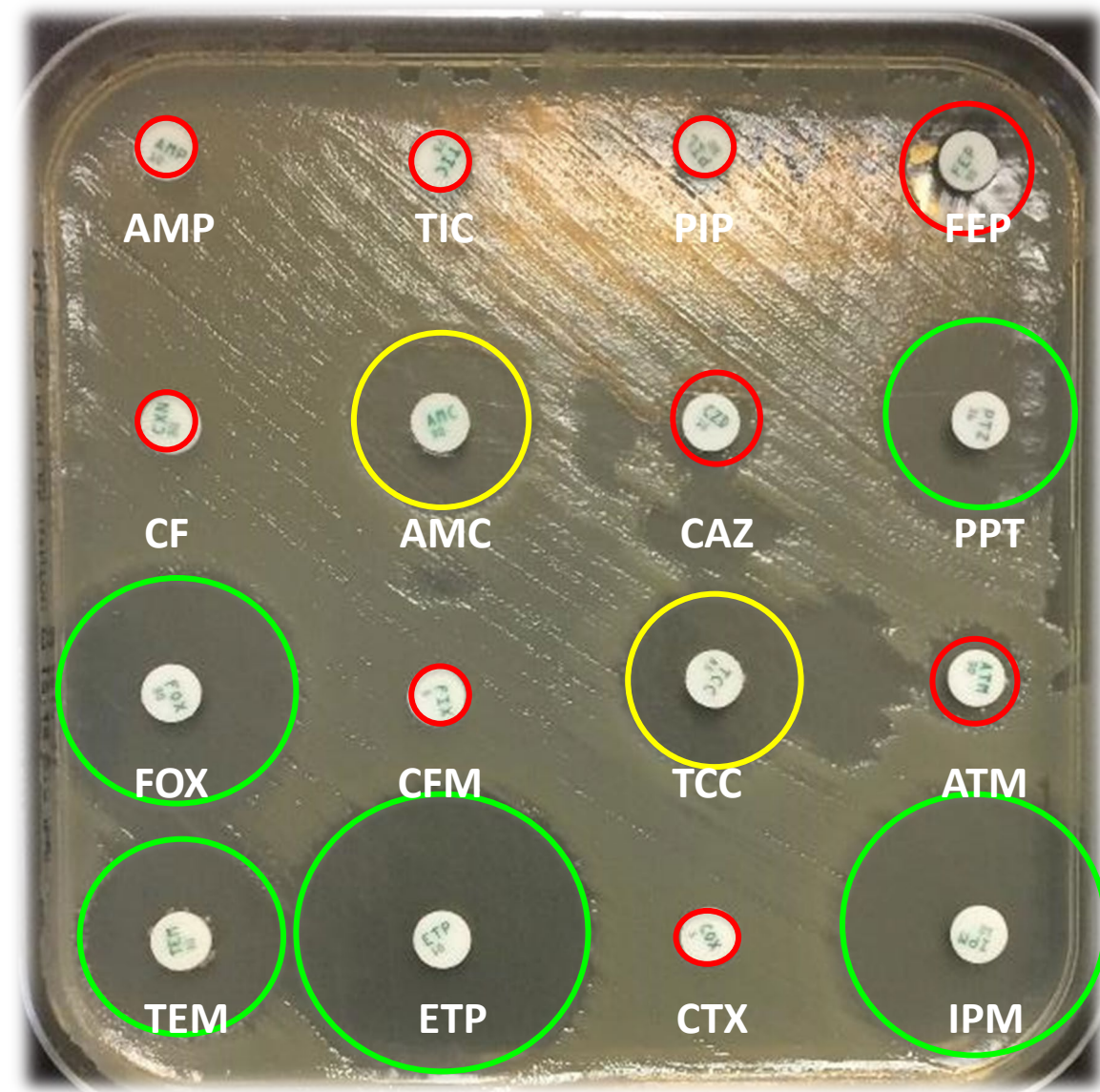
⇒ Mécanisme plasmidique = transférable

⇒ BMR +++

⇒ Toutes les  $\beta$ -lactamines sont +/-  
hydrolysées sauf la céfoxitine et les  
carbapénèmes

⇒ CMI's indispensables des molécules qui  
peuvent rester sensibles:

- C3G, C4G
- $\beta$ L + inhibiteur de  $\beta$ -lactamase
- +/- Témocilline



## *Escherichia coli*

**% de sensibilité (2018):**

	MEDQUAL France	MEDQUAL LR	CHU Nîmes	MEDQUAL EHPAD	MEDQUAL LR EHPAD
AMX	57.9%	55.9%	50.2%	47.1%	41.4%
AMC	81.4%	-	-	-	-
FIX	95.5%	94.9%	88.2%	88.9%	85.2%
CTX	96.6%	95.8%	89.7%	91.2%	86.8%
CAZ	97.2%	96.9%	93.1%	92.7%	89.3%
ETP	99.9%	100%	99.8%	100%	99.9%
NAL	86.1%	85.2%	80.6%	77.5%	76.2%
OFX	86.4%	85.5%	81.2%	78.5%	76.2%
CIP	90.2%	88.5%	85.2%	82.5%	77.9%
SXT	80.1%	78.7%	75.2%	77.3%	73.6%
FOS	99.1%	99.1%	98.9%	98.2%	98.4%
FTN	99.4%	99.4%	99.3%	99.0%	99.0%
MEC	93.1%	93.5%	92.0%	89.3%	90.4%

*Données  
MEDQUAL – CHU Nîmes*

- Comment prenez-vous en charge ce patient ?
  - Quel isolement ?
  - Quel traitement ?

- Isolement ?



- **NON:** le patient ne doit pas être mis en isolement dans sa chambre
- On propose:
  - Effectuer les soins dans la chambre du résident « porteur de BMR » et couvrir – « isoler » le mieux possible le site anatomique concerné
  - Respecter rigoureusement les précautions « standard » d'hygiène
  - Hygiène ++= de l'environnement
  - Friction hydro-alcoolique des mains +++ (professionnel, intervenants, visiteurs,..)
  - Hygiène des mains du (des) résident(s) par SHA avant les repas, les sorties pour activités ...
  - La signalisation sur le planning des soins et dans le dossier

- Quel traitement ?

- AUCUN !!!!

- Bactériurie asymptomatique



- Que vous évoque cet antibiogramme de *Klebsiella aerogenes* (Vitek II)?

– Amoxicilline	<b>R</b>
– Amoxicilline+ac clavulanique	<b>R</b>
– Ticarcilline	<b>R</b>
– Pipéracilline	<b>R</b>
– Pipéracilline+tazobactam	<b>R</b>
– Céfoxitine	<b>R</b>
– Céfotaxime	<b>R</b>
– Ceftazidime	<b>R</b>
– Ertapénème	S
– Gentamicine	<b>R</b>
– Amikacine	S
– Fosfomycine	S

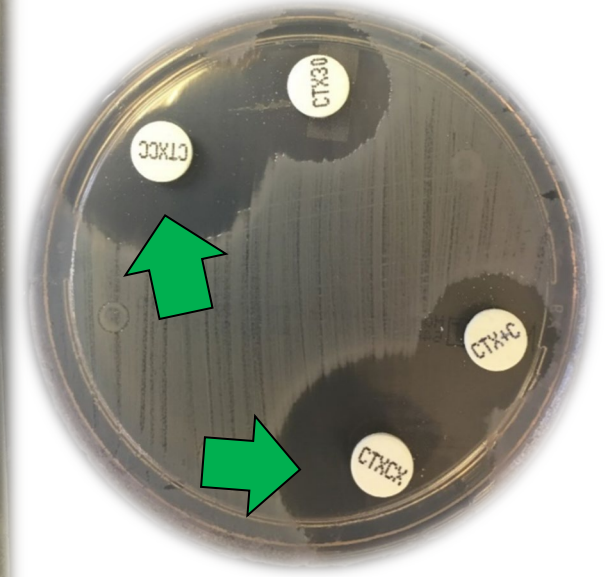
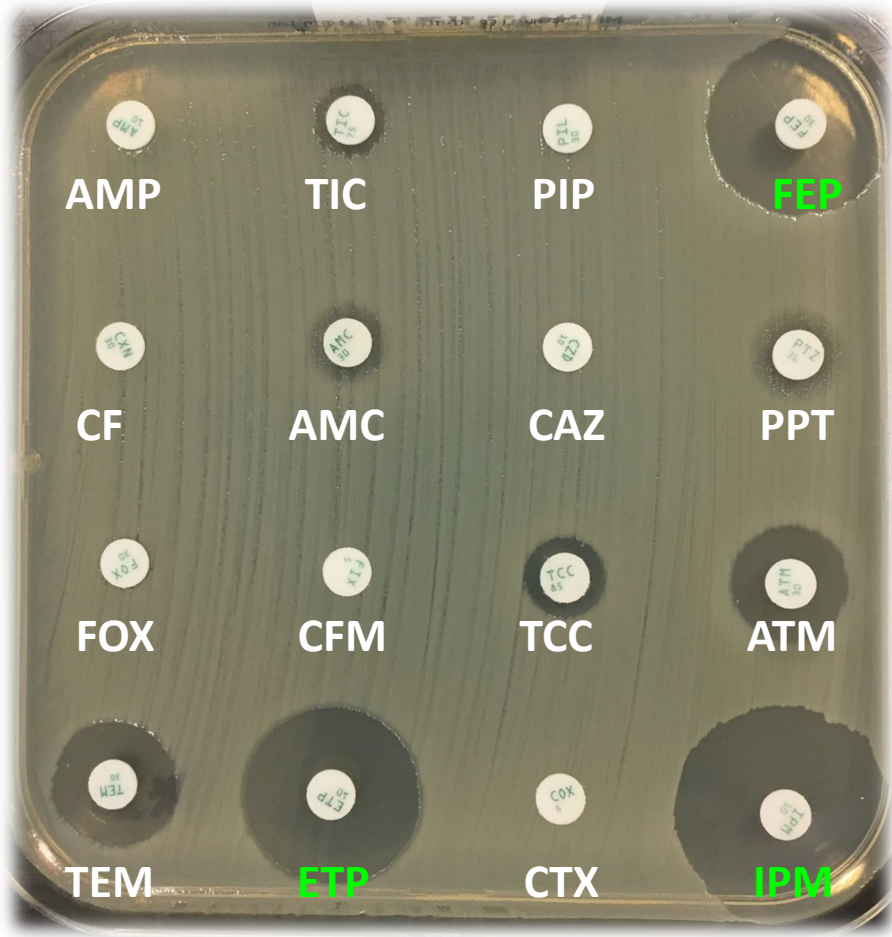
- Demandez-vous des tests complémentaires?

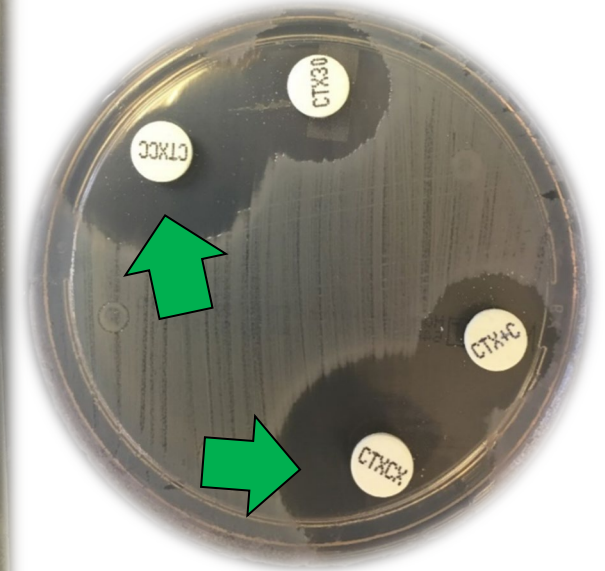
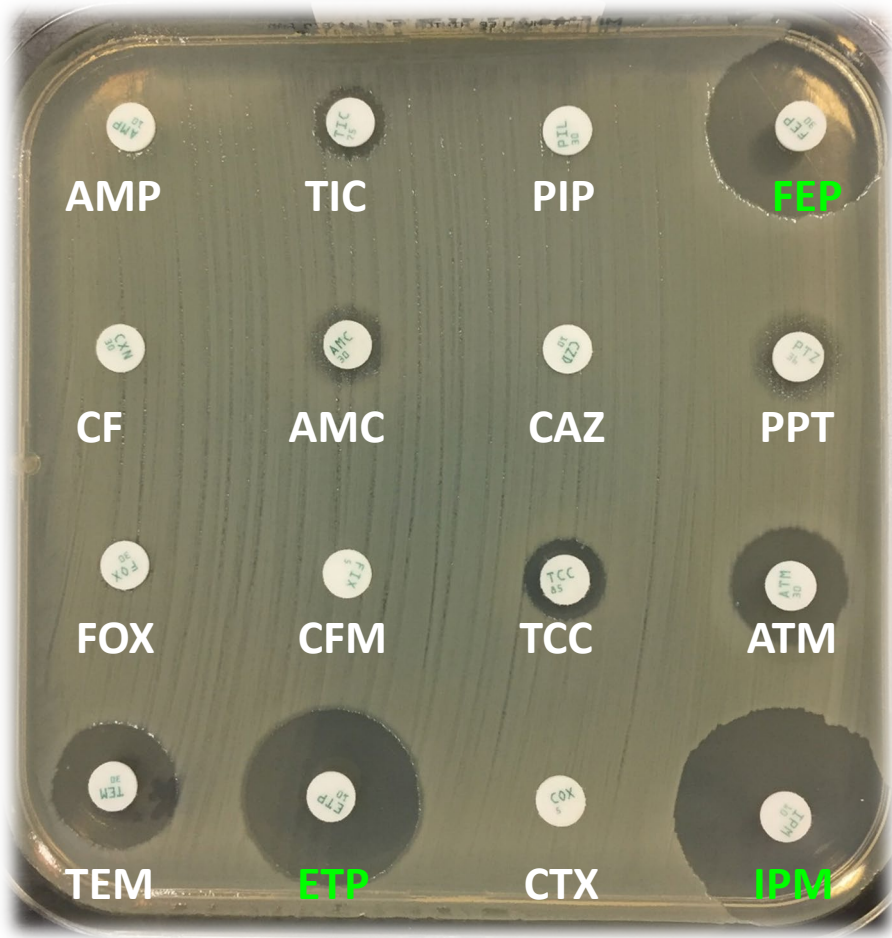
- Que vous évoque cet antibiogramme de *Klebsiella aerogenes* (Vitek II)?

– Amoxicilline	R	
– Amoxicilline+ac clavulanique	R	
– Ticarcilline	R	
– Pipéracilline	R	
– Pipéracilline+tazobactam	R	
– Céfoxitine	R	⇒ Naturel chez <i>K. aerogenes</i> !
– Céfotaxime	R	
– Ceftazidime	R	
– Ertapénème	S	
– Gentamicine	R	
– Amikacine	S	
– Fosfomycine	S	

- Demandez-vous des tests complémentaires? ⇒ OUI!

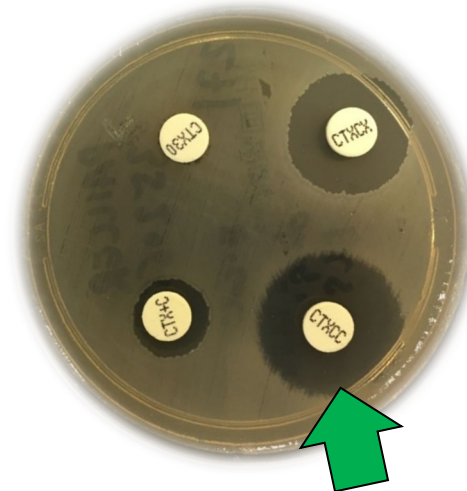
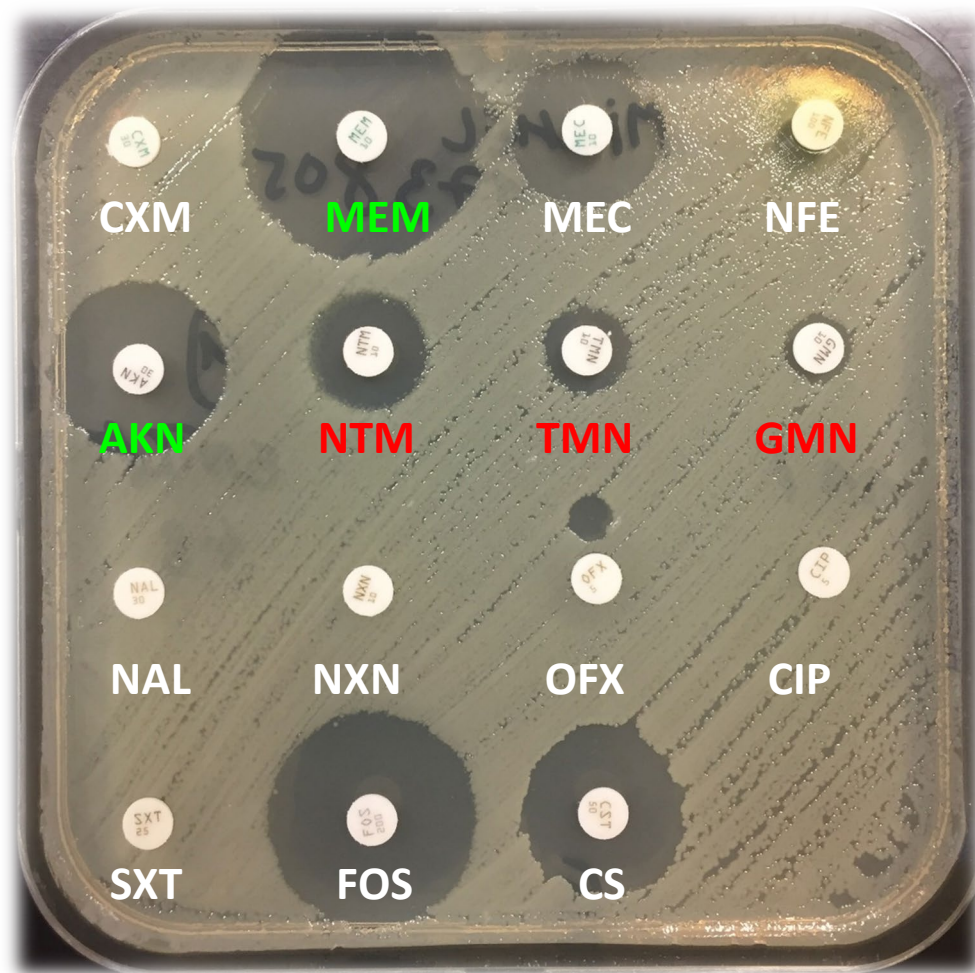
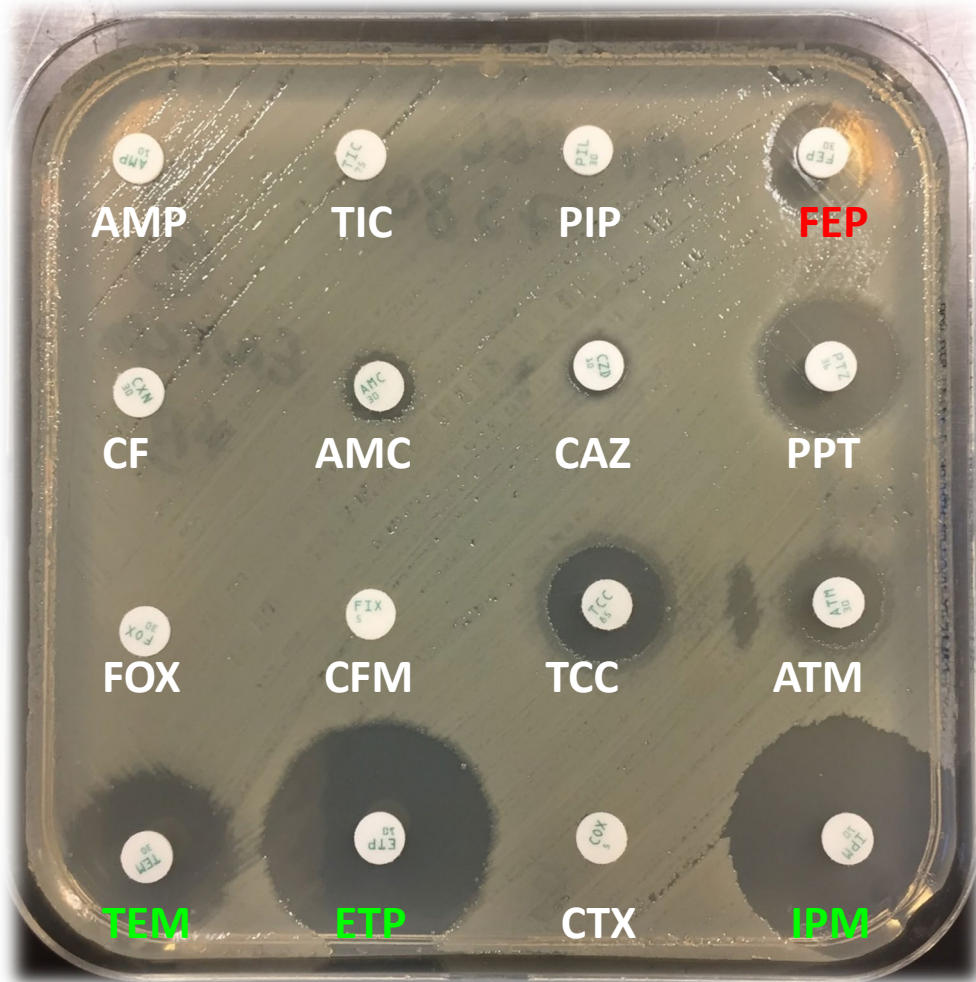






- Céphalosporinase produite à haut niveau = dérégulée, hyperproduite (gène *ampC*) = HCASE, CDER
- Fréquent chez les Eb du groupe 3 : *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *C. freundii*, *S. marcescens*, *M. morgani*...

⇒ Chez les Eb du groupe 3 : «Ne pas utiliser le céfotaxime, la ceftriaxone ou la ceftazidime en monothérapie (risque élevé de sélection de mutants résistants) mais privilégier le céfépime»



⇒ AmpC à Haut Niveau + BLSE

## Cas clinique 4

- M. G. Pascal , 49 ans
- ATCD
  - Cardiopathie ischémique stentée (IDM antérieur 2004)
  - Alcoolisme chronique +++
- Rapatrié de l'hôpital de Dakar où il était hospitalisé depuis 72 heures pour une pneumopathie traitée par Augmentin 1 g x 3/j IV et oxygénothérapie



- Quelle est la 1<sup>ère</sup> mesure que vous prenez ??

- Patient isolé en chambre seule
- PC Contact
- Dépistage rectal de BHRe

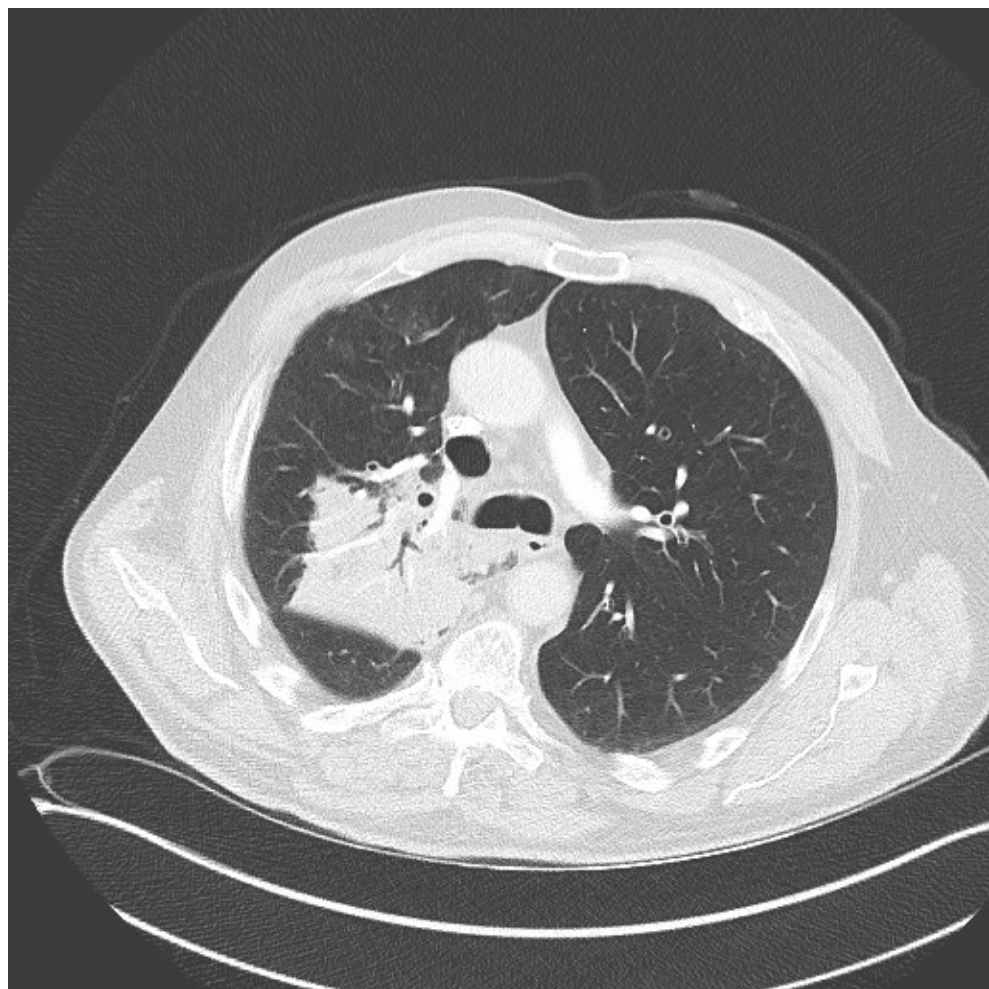
- Cliniquement

- TA 136/81, pouls 121/min, Sat 80% en AA , 90% sous 6l o2
- T° 38°6C
- Crépitants de tout le champ pulmonaire droit
- Patient désorienté, halluciné, agité → en délirium tremens
- RAS par ailleurs

- Biologiquement

- GB 12180/mm3, 87% PNN
- CRP 352 mg/l
- GGT 514 U/L





- Les HAA reviennent positives (à J3 de traitement !) à *Klebsiella pneumoniae*

– Amoxicilline	R
– Amoxicilline+ac clavulanique	S
– Ticarcilline	R
– Pipéracilline	R
– Pipéracilline+tazobactam	S
– Céfoxitine	S
– Céfotaxime	S
– Ceftazidime	S
– Ertapénème	S

Quel est le niveau de résistance de cette *Klebsiella* ?

- Les HAA reviennent positives (à J3 de traitement !) à *Klebsiella pneumoniae*

– Amoxicilline	R
– Amoxicilline+ac clavulanique	S
– Ticarcilline	R
– Pipéracilline	R
– Pipéracilline+tazobactam	S
– Céfoxitine	S
– Céfotaxime	S
– Ceftazidime	S
– Ertapénème	S

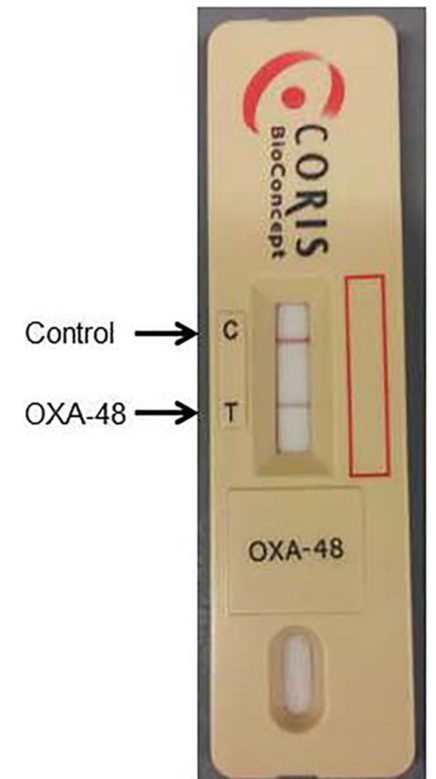
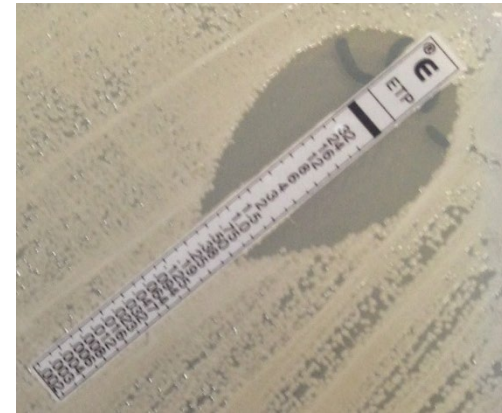
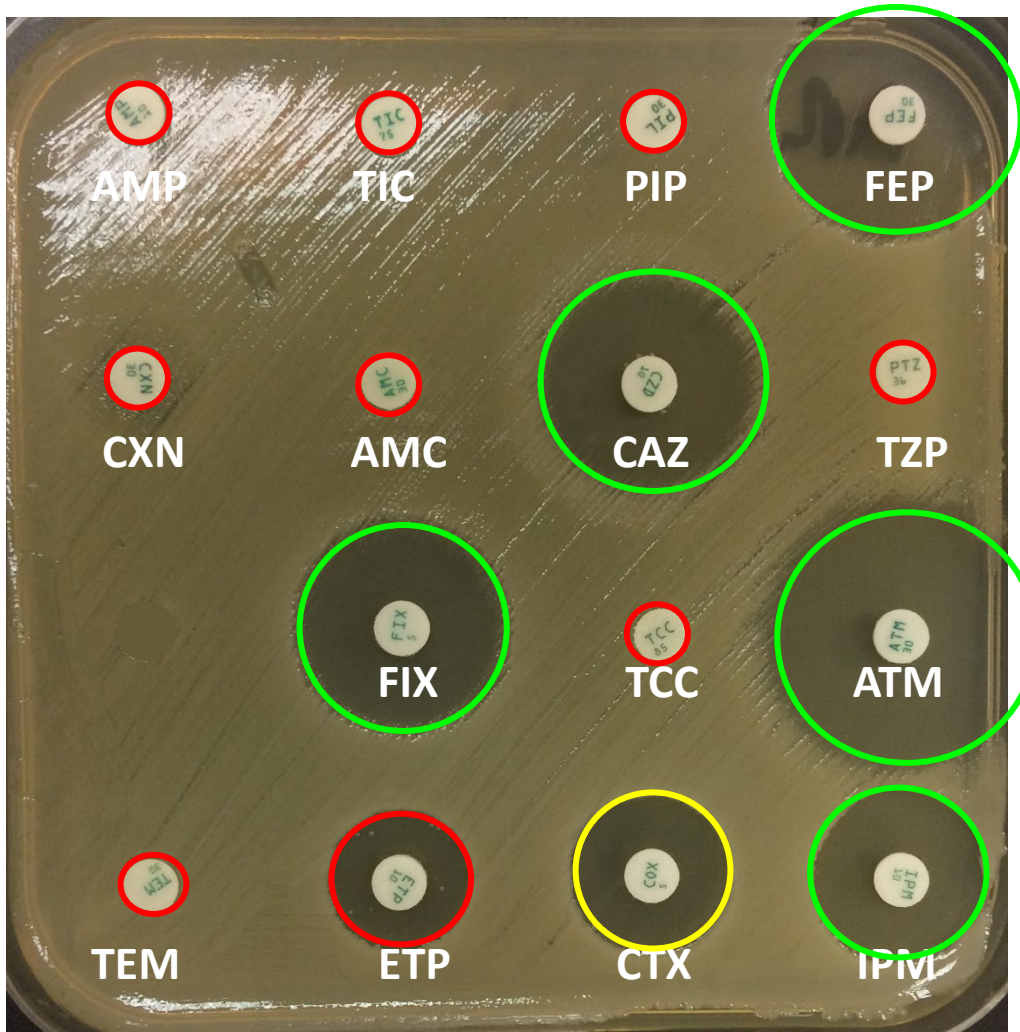
Quel est le niveau de résistance de cette *Klebsiella* ?

⇒ **Résistance naturelle: Pénicillinase de BN**

Le dépistage rectal met également en évidence une *Klebsiella pneumoniae*.

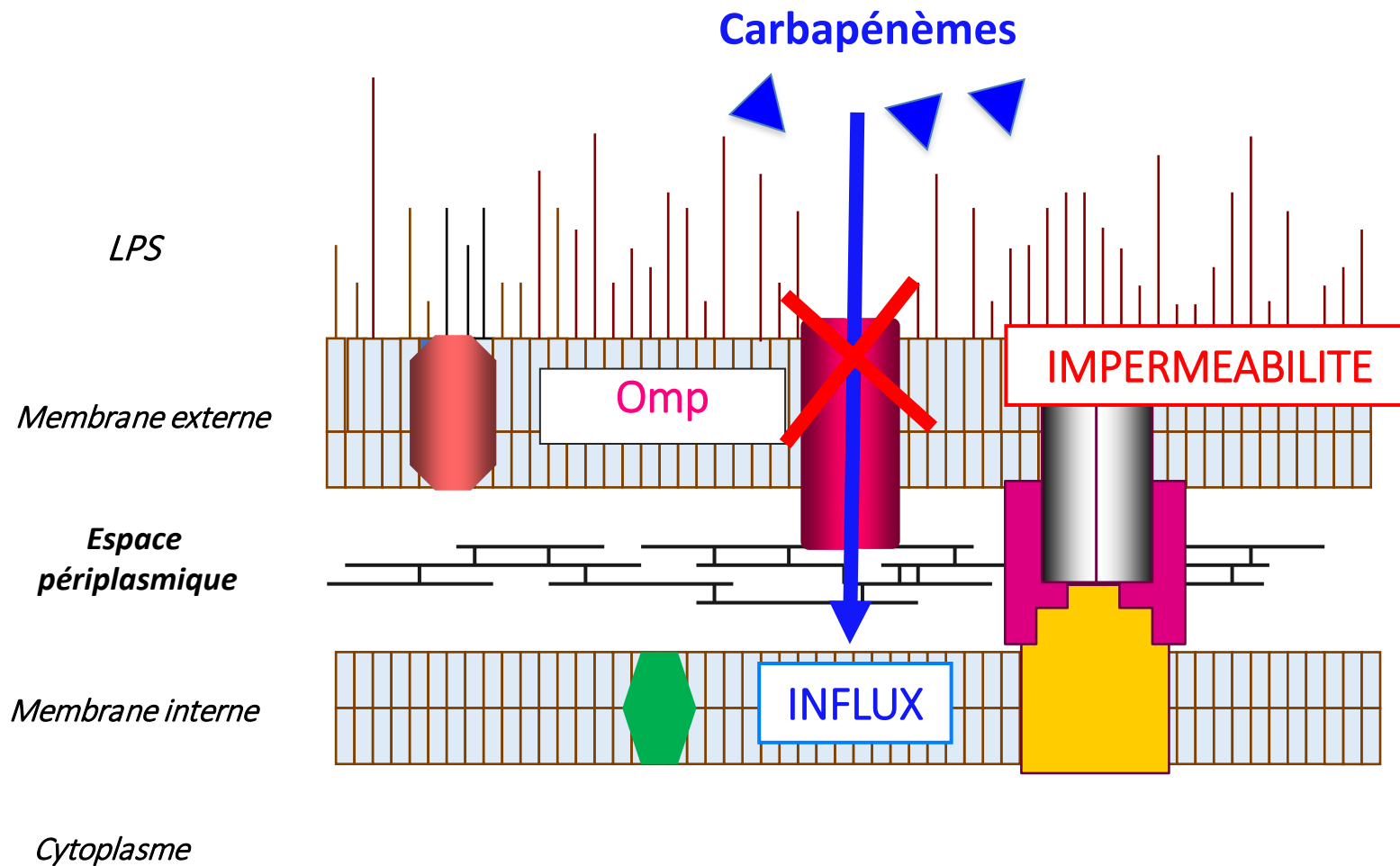
Que vous évoque-t-elle ?

- |                          |          |                           |                      |
|--------------------------|----------|---------------------------|----------------------|
| – AMOXICILLINE/ AC.CLAV. | <b>R</b> | – GENTAMICINE             | <b>S</b>             |
| – AMPICILLINE            | <b>R</b> | – AMIKACINE               | <b>S</b>             |
| – TICARCILLINE           | <b>R</b> | – AC. NALIDIXIQUE         | <b>S</b>             |
| – PIPERACILLINE          | <b>R</b> | – FOSFOMYCINE             | <b>S</b>             |
| – PIPERACILLINE +TAZOB.  | <b>R</b> | – IMIPENEME (E-TEST)      | <b>S (0,38 mg/L)</b> |
| – CEFOXITINE             | <b>S</b> | – MEROPENEME (E-TEST)     | <b>S (0,25)</b>      |
| – CEFTAZIDIME            | <b>S</b> | – ERTAPENEME (E-TEST)     | <b>I (0,75)</b>      |
| – CEFEPIME               | <b>S</b> | – COLISTINE (CMI mil liq) | <b>S (0,25)</b>      |
| – TEMOCILLINE            | <b>R</b> |                           |                      |

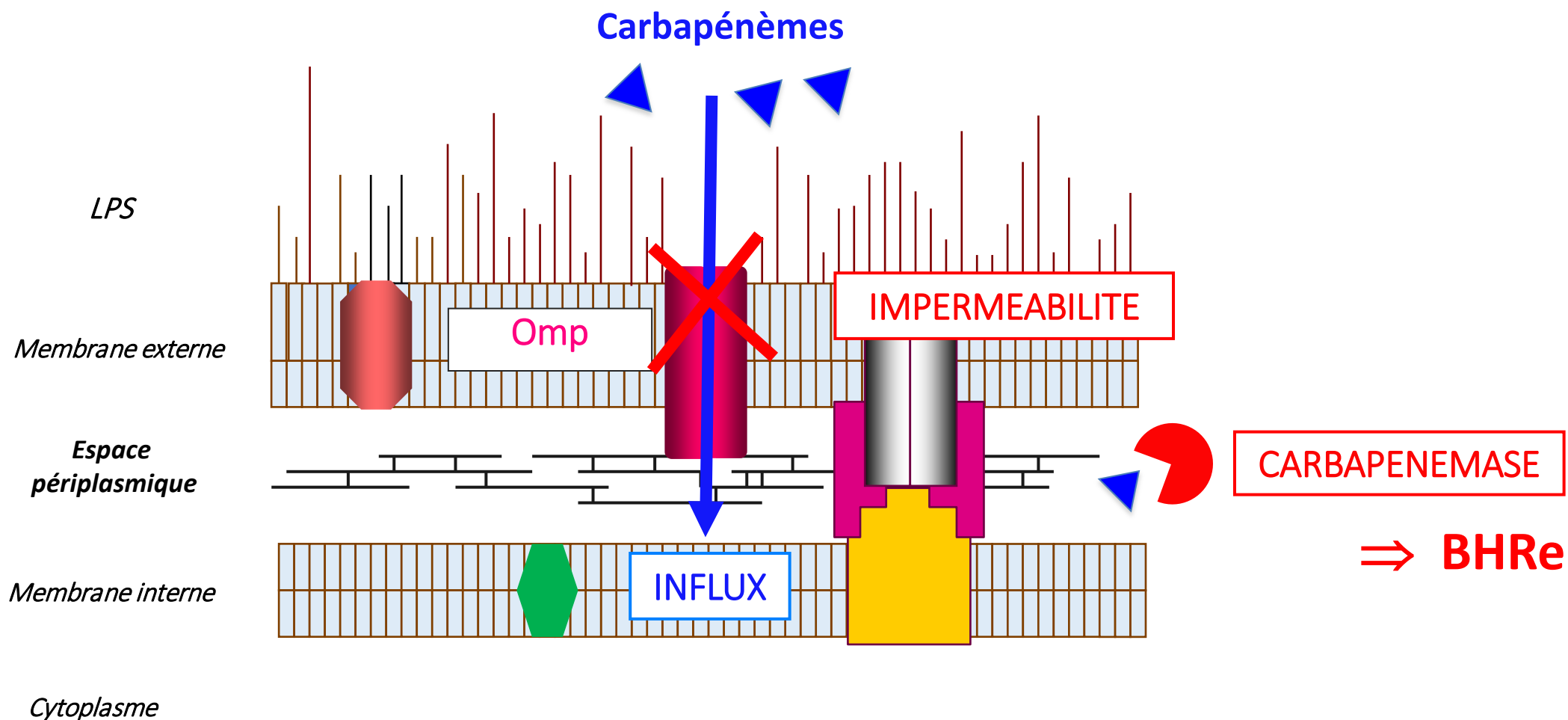


⇒ **CARBAPENEMASE OXA-48**

# Rappel: Résistance des Eb aux carbapénèmes



# Rappel: Résistance des Eb aux carbapénèmes



# EPC

- Impasse thérapeutique ++
- Classification d'Ambler

Classe	Principales enzymes
--------	---------------------

A	<b>KPC</b> , GES, IMI, SME, NMC
---	------------------------------------

B	<b>NDM</b> , IMP, VIM, SPM, GIM
---	------------------------------------

D	<b>OXA-48-like</b>
---	--------------------



# EPC

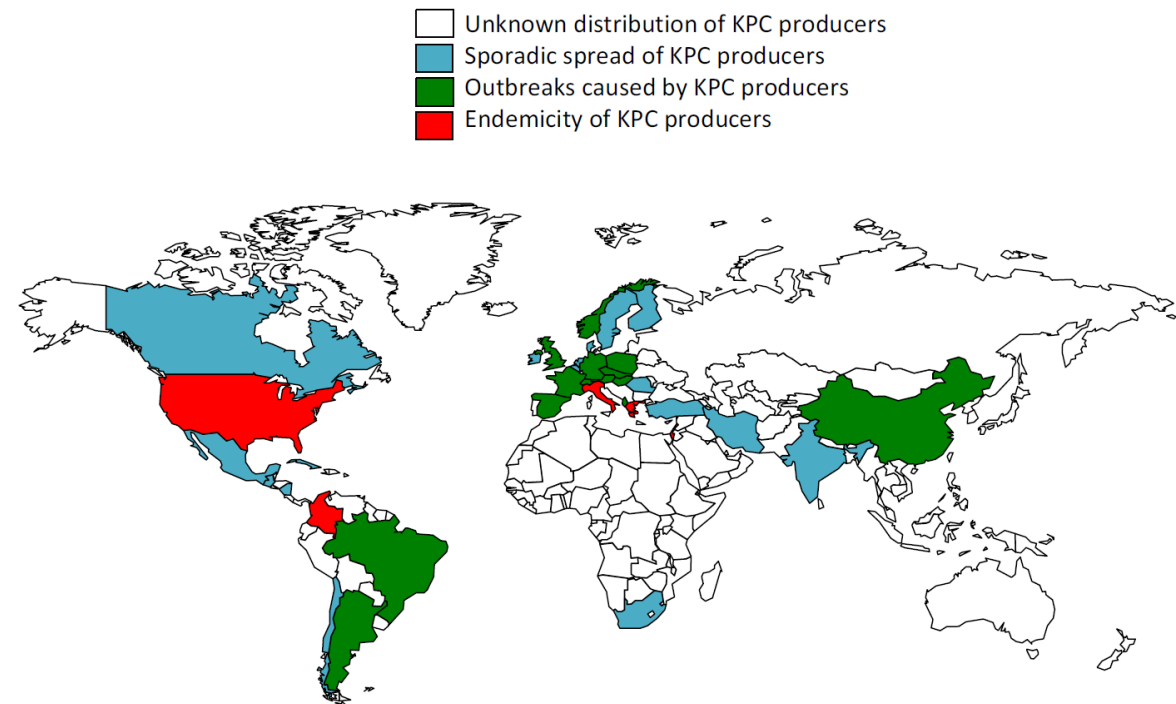
- Impasse thérapeutique ++
- Classification d'Ambler

Classe	Principales enzymes
--------	---------------------

A	KPC, GES, IMI, SME, NMC
---	----------------------------

B	NDM, IMP, VIM, SPM, GIM
---	----------------------------

D	OXA-48-like
---	-------------



**Distribution mondiale des EPC de type KPC**  
*Nordmann P, Poirel L, CMI 2014*

# EPC

- Impasse thérapeutique ++
- Classification d'Ambler

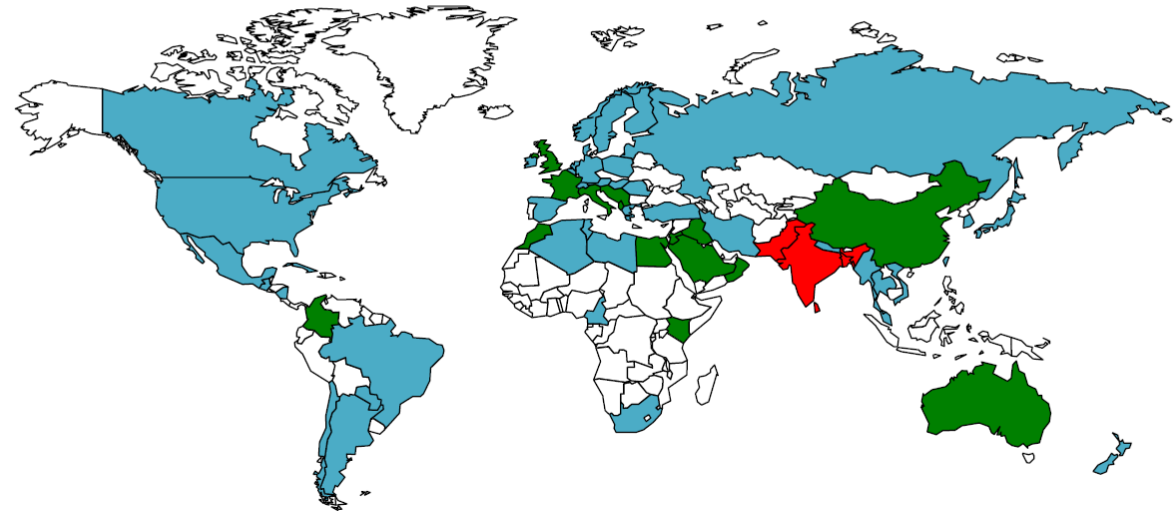
Classe	Principales enzymes
--------	---------------------

A	KPC, GES, IMI, SME, NMC
---	----------------------------

B	<b>NDM, IMP, VIM,</b> SPM, GIM
---	-----------------------------------

D	OXA-48-like
---	-------------

- Unknown distribution of NDM producers
- Sporadic spread of NDM producers
- Outbreaks caused by NDM producers
- Endemicity of NDM producers



**Distribution mondiale des EPC de type NDM**

*Nordmann P, Poirel L, CMI 2014*

# EPC

- Impasse thérapeutique ++
- Classification d'Ambller

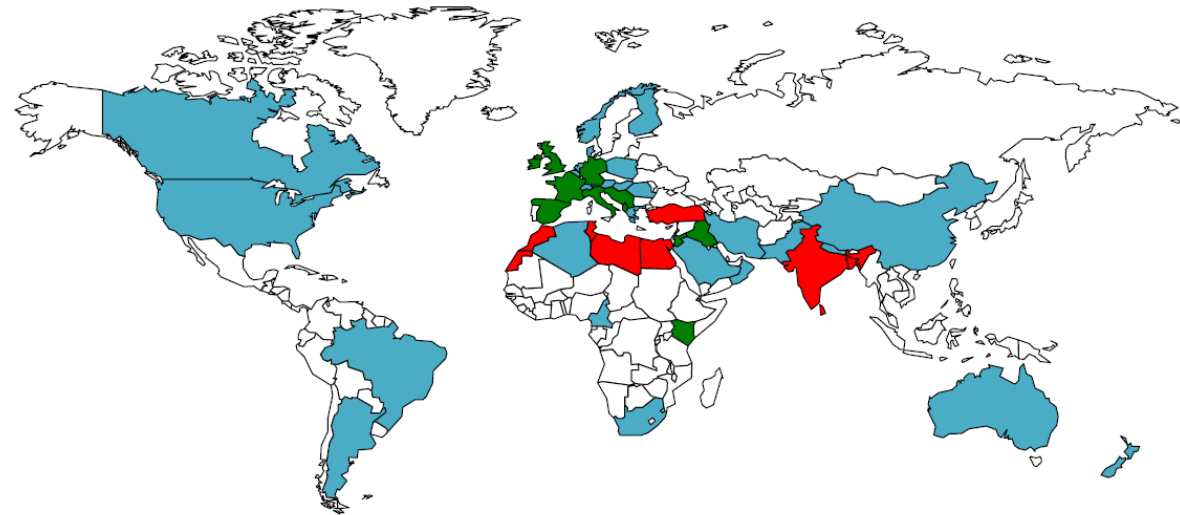
Classe	Principales enzymes
--------	---------------------

A	KPC, GES, IMI, SME, NMC
---	----------------------------

B	NDM, IMP, VIM, SPM, GIM
---	----------------------------

D	<b>OXA-48-like</b>
---	--------------------

Unknown distribution of OXA-48 producers  
Sporadic spread of OXA-48 producers  
Outbreaks caused by OXA-48 producers  
Endemicity of OXA-48 producers

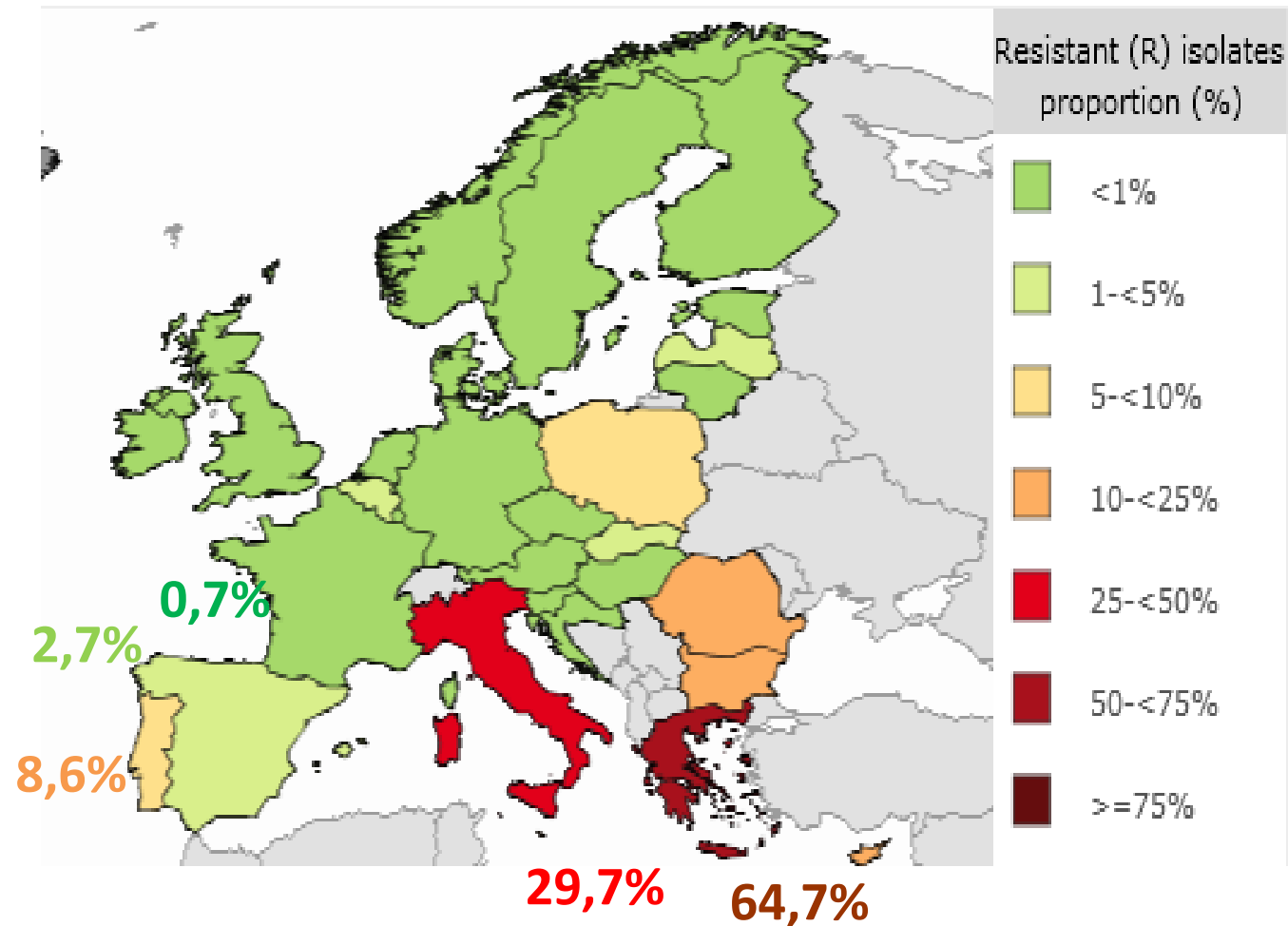


**Distribution mondiale des EPC de type OXA-48**

*Nordmann P, Poirel L, CMI 2014*

# EPC

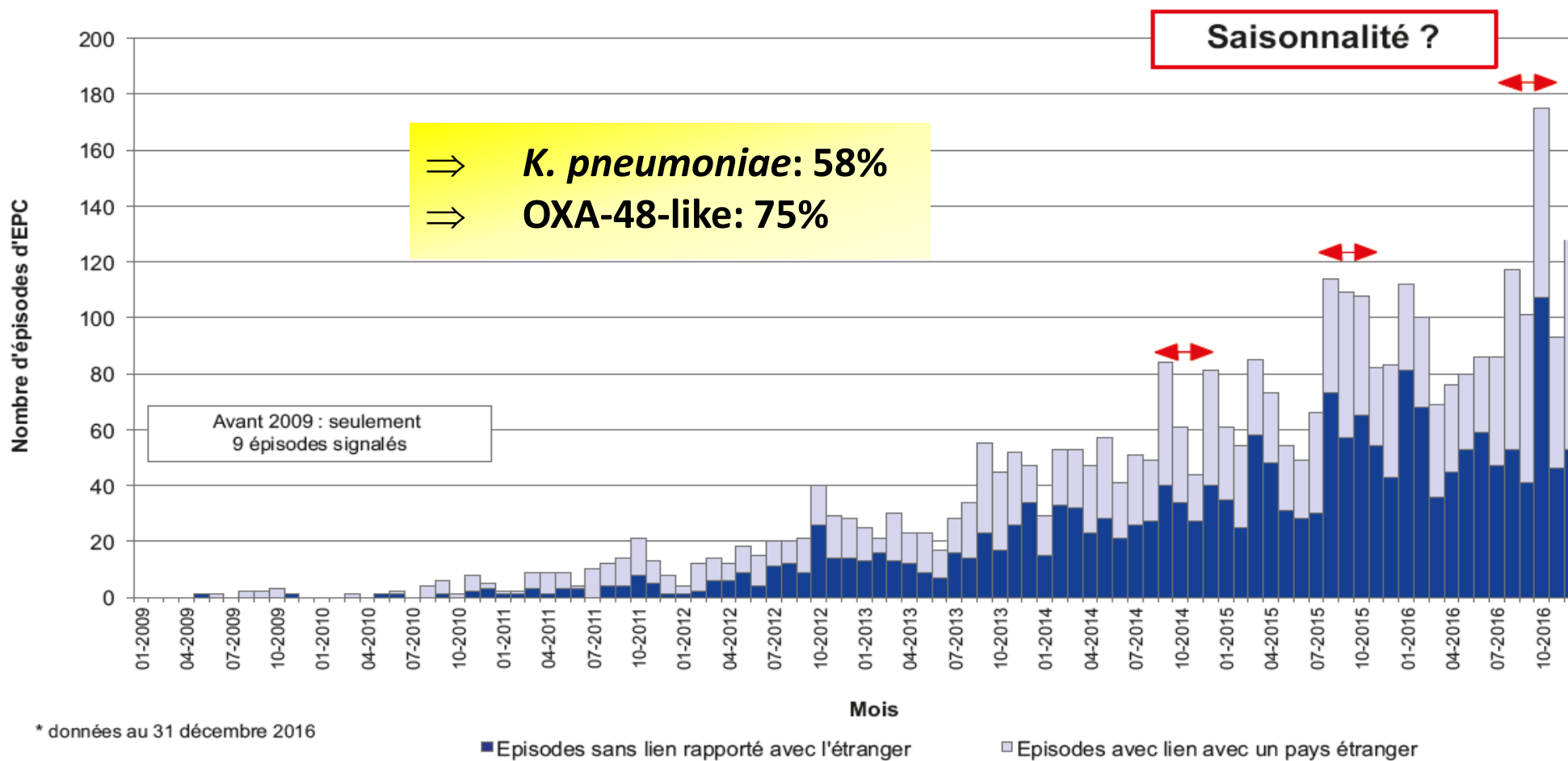
- **Résistance des *K. pneumoniae* en Europe (infections invasives)**



2017

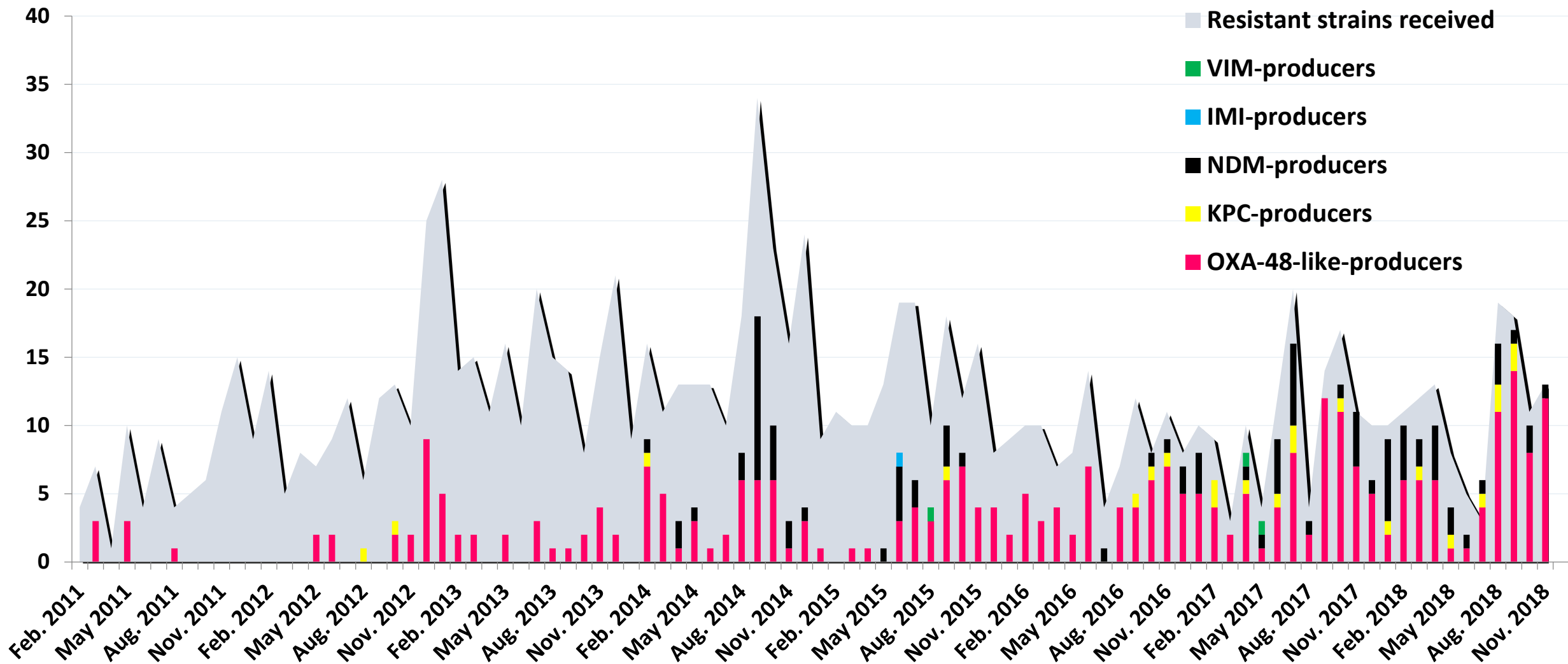
# EPC

## ■ Evolution du nombre d'épisodes (2004-2016, n=3595)



# EPC

- Evolution du nombre de souches d'ERC reçues au CHU de Nîmes (2011-2018, n=1103)



- **Suite cas clinique**

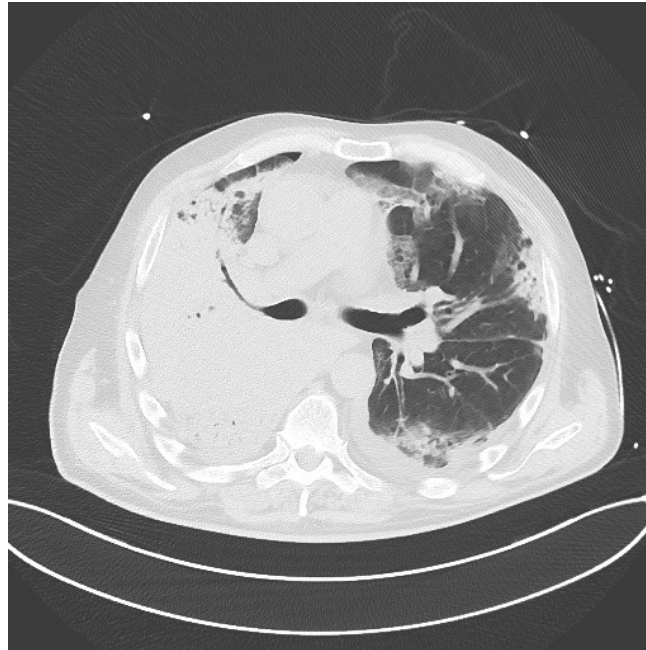
- L'Augmentin est poursuivi à la dose de 2 g x 3/j IV (poids 87 Kg)
- Le DT va s'améliorer
- Mais l'état respiratoire du patient va continuer à s'aggraver motivant son passage en réanimation



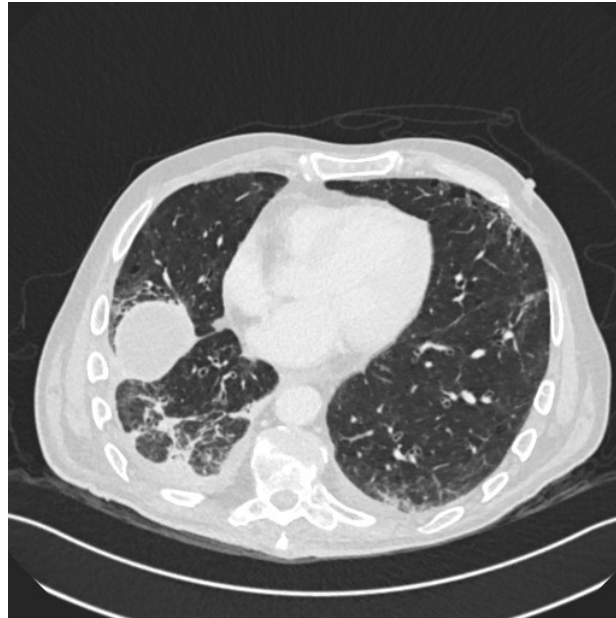
- Escalade Antibiotique par Tazocilline puis Méropénème + Linézolide
- Intubation, ECMO, NA, dialyse ....pendant 2 mois



- Les différents prélèvements pulmonaires ont montré, durant cette phase de réanimation intensive la même *Klebsiella pneumoniae* qu'au départ (Pénicillinase) car



- Le patient va progressivement s'améliorer
- Il est extubé mais reste sub fébrile et dépendant de l'oxygène



- L'épanchement pleural est donc drainé

Hématies /mm<sup>3</sup>: > 100 000

Leucocytes /mm<sup>3</sup>: Numération impossible: Leucocytes masqués par les hématies.

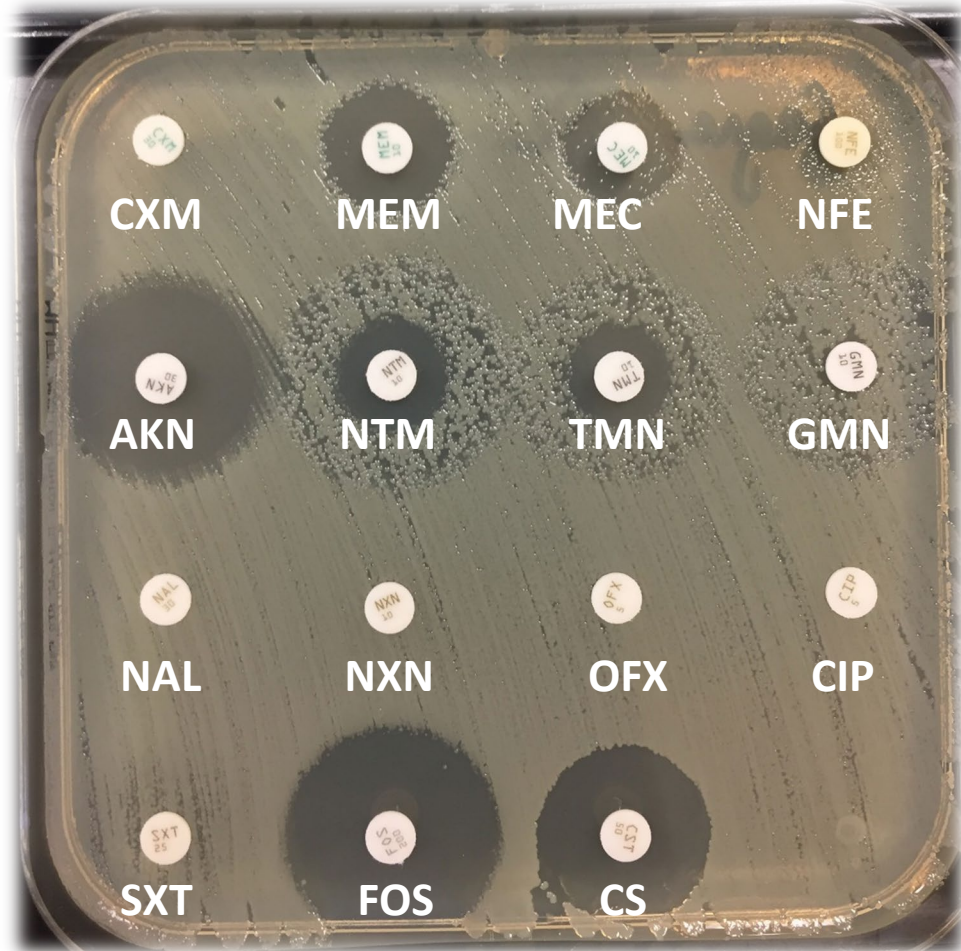
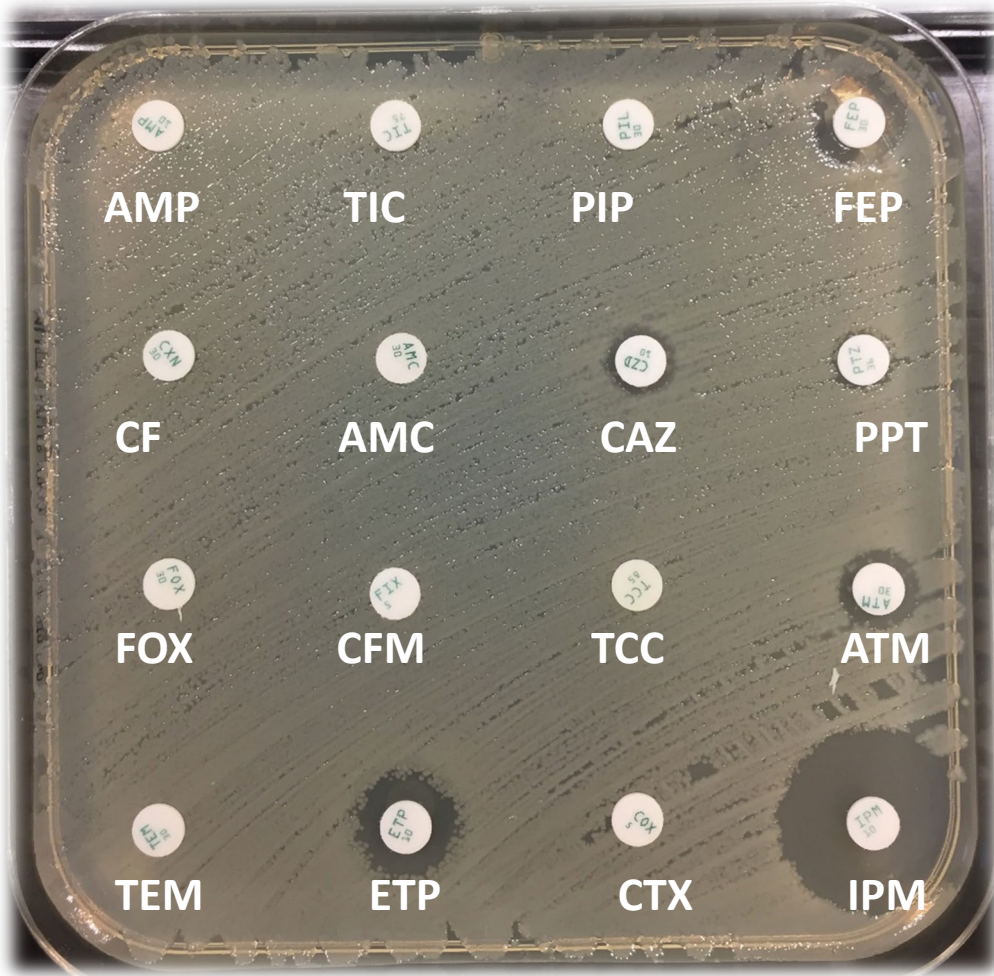
% Polynucléaires: 100

Examen direct: Quelques bacilles à Gram négatif.

Liquide pleural: Culture = Nombreuses colonies d' *Enterobacter cloacae*

- |                         |          |                     |   |
|-------------------------|----------|---------------------|---|
| • AMOXICILLINE/ AC.CLAV | R        | • GENTAMICINE       | R |
| • TICARCILLINE          | R        | • AMIKACINE         | S |
| • PIPERACILLINE +TAZOB. | R        | • TOBRAMYCINE       | R |
| • IMIPENEME             | I (8.0)  | • CO-TRIMOXAZOLE    | R |
| • ERTAPENEME            | R (> 32) | • NITROFURANTOINE   | R |
| • CEFOXITINE            | R        | • ACIDE NALIDIXIQUE | R |
| • CEFOTAXIME            | R        | • CIPROFLOXACINE    | R |
| • CEFTAZIDIME           | R        | • OFLOXACINE        | R |
|                         |          | • FOSFOMYCINE       | S |

- Quel est ce profil de résistance ?
- Que faites-vous ?



**L'APPEL A UN AMI**

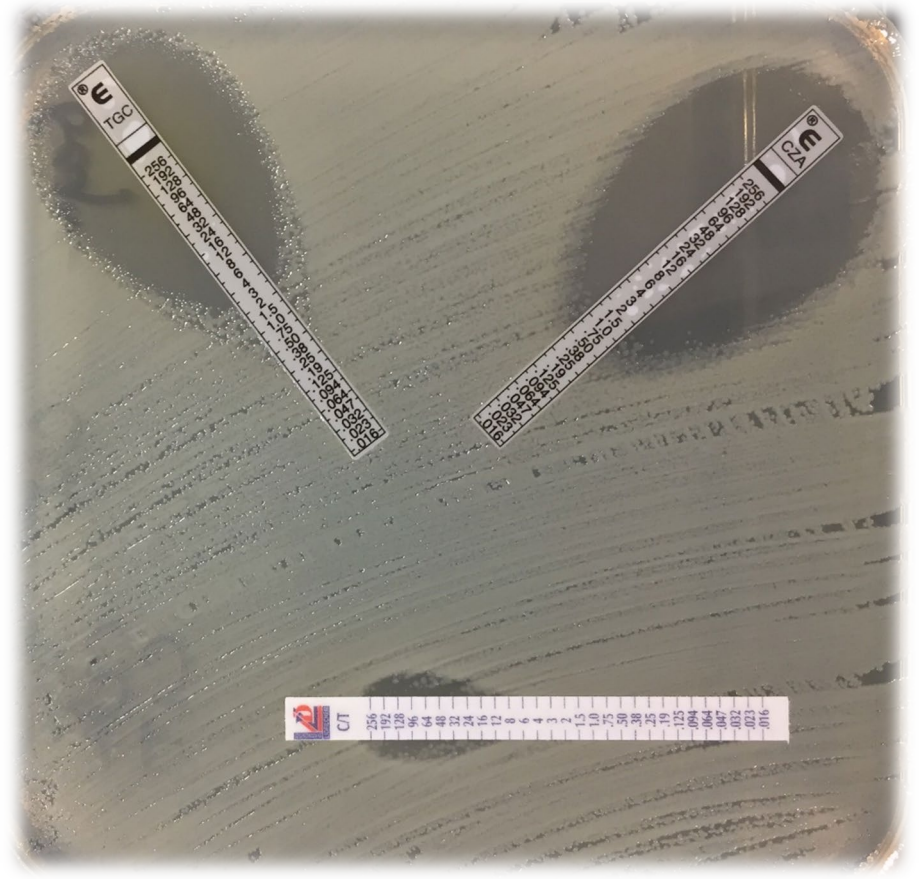


**BLSE + AmpC + OXA-48**

Quelles sont les molécules à tester pour pouvoir traiter ce patient ??



- CEFTOLOZANE+TAZO (E-TEST) R (> 256.0)
- CEFTA +AVIBACTAM :E-TEST S (2.0)
- COLISTINE: CMI S (0.5)



**Avibactam = 1<sup>er</sup> inhibiteur à noyau non  $\beta$ -lactame**

**Table 1. Comparative In Vitro Inhibitory Activity of Tazobactam and Avibactam Against Selected  $\beta$ -Lactamases**

Enzymes	Class	Substrates	Inhibited by	
			Tazobactam	Avibactam
TEM-1, TEM-2, SHV-1	A	Penicillins, early cephalosporins	Yes	Yes
TEM-3, SHV-2 CTX-M-14	A	Extended-spectrum cephalosporins, monobactams	Yes	Yes
KPC-2, KPC-3	A	Broad spectrum including carbapenems	No	Yes
IMP-1, NDM-1, VIM-1	B	Broad spectrum including carbapenems, but not monobactams	No	No
<i>Escherichia coli</i> AmpC	C	Cephalosporins	High concentrations	Yes
OXA-48	D	Carbapenems	No	Yes

Abbreviation: KPC, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase

*Van Duin D et al. CID 2016*

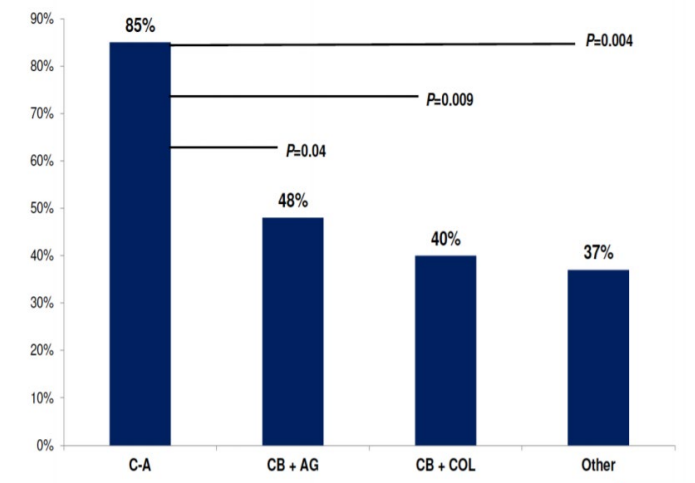
⇒ **Sousa et al., JAC 2018**

- 57 Infections à **Eb OXA-48**, 81% de monothérapie CZA
- **90% de succès clinique**, aucune R acquise

⇒ **Shields et al., AAC 2017**

- 109 patients bactériémies à **Kp KPC**
- **85% de succès clinique**
- CZA >> Pénèmes + AG, Pénèmes + Col et autres TTT

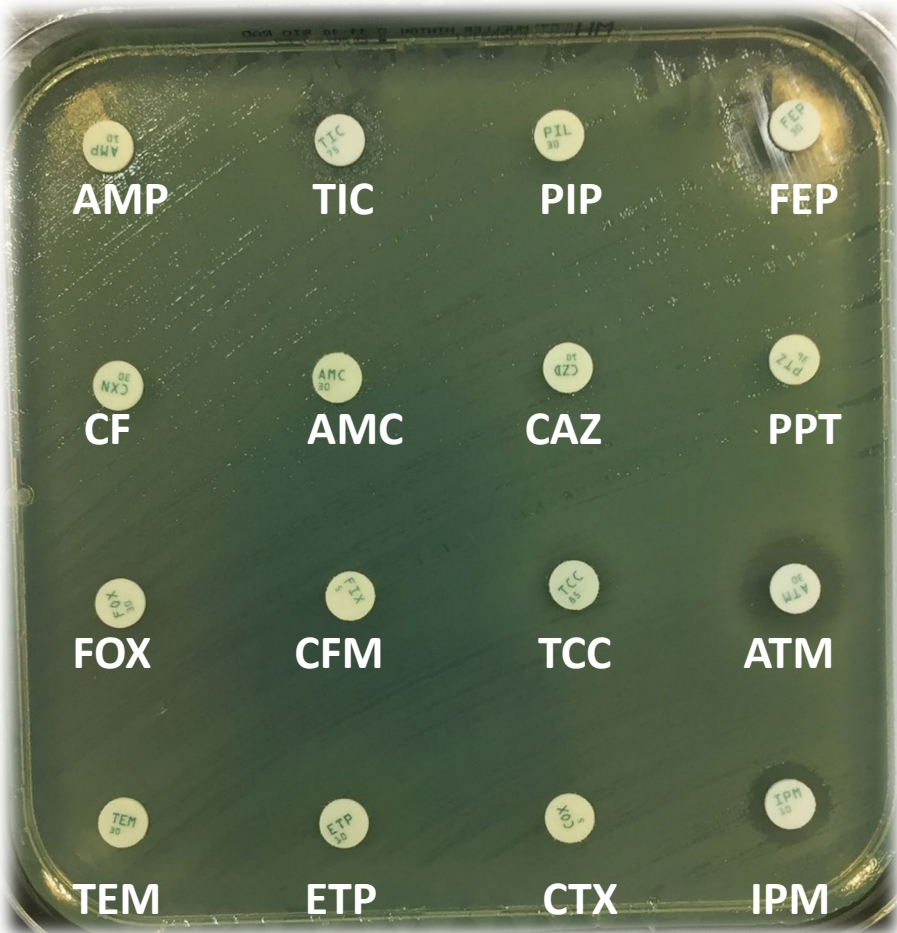
**Figure 1. Rates of 30 day clinical success across treatment regimens**



- La prise en charge va donc associer :
  - Drainage thoracique
  - Zavicefta° 2g/0,5g x 3/j en utilisation continue 21 jours + Amikacine 25 mg/kg/j 3 doses
- Le patient est sorti de réanimation 2 mois ½ après son admission et a pu regagner son domicile après 3 mois de rééducation supplémentaires



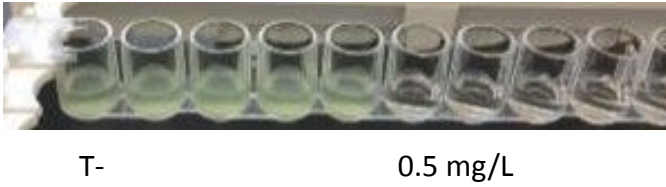




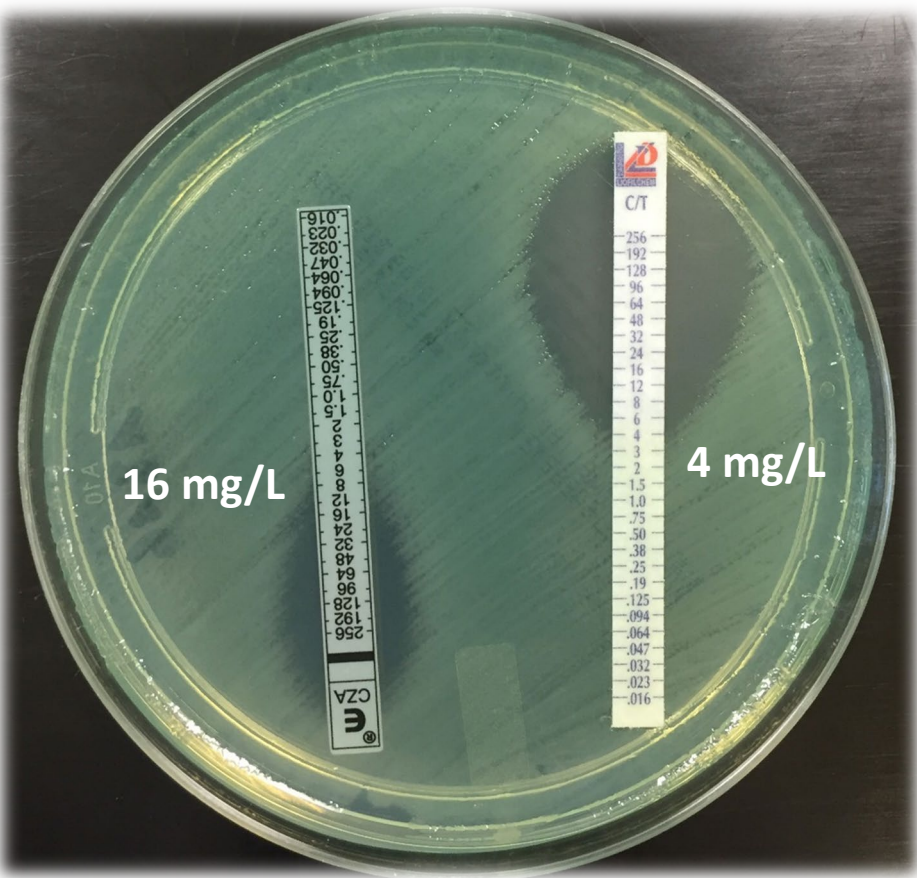
***P. aeruginosa***

Quelles sont les molécules à tester pour pouvoir traiter ce patient ??

## CMI Colistine



## CMI Ceftolozane/Tazobactam et Ceftazidime/Avibactam



⇒ **Grupper *et al.*, AAC 2017** : Activité *in vitro* du C/T > à CZA sur 290 *P. aeruginosa* I/R au MP

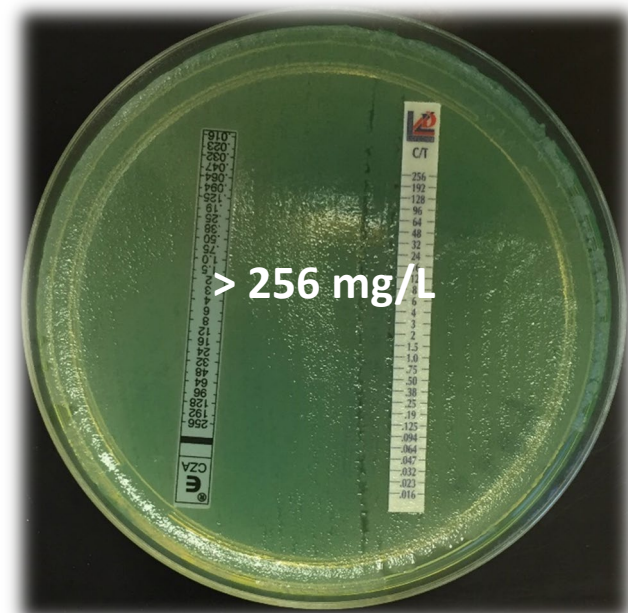
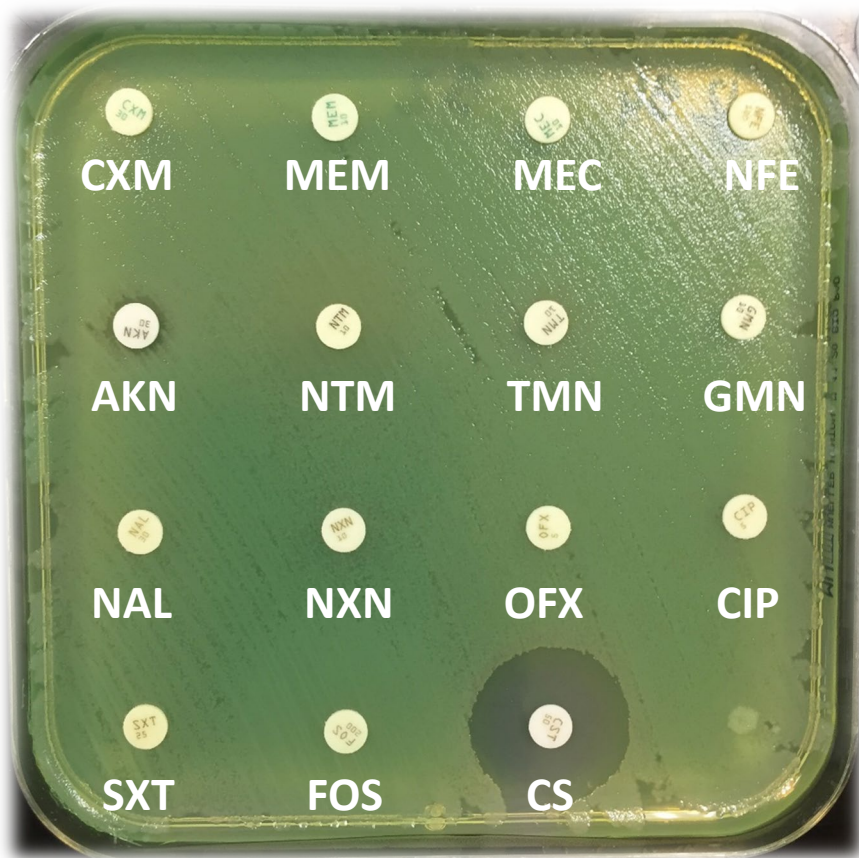
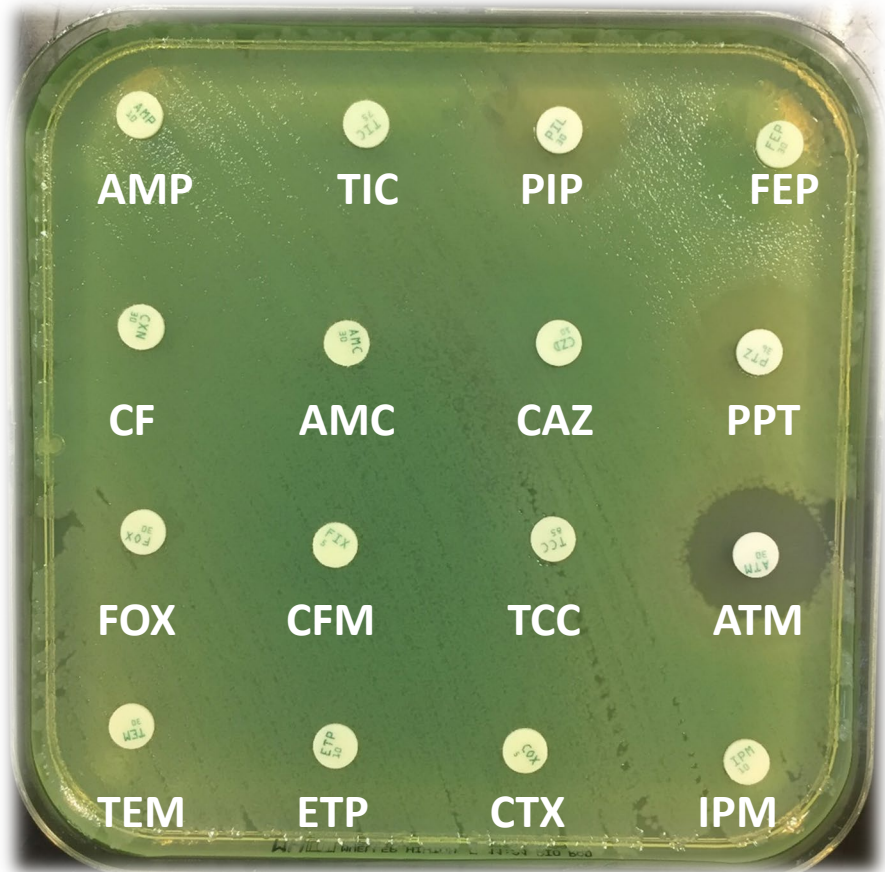
**TABLE 1** MIC profiles of CZA and C/T stratified by body origin of MEM-NS-PSA isolates<sup>a</sup>

Isolate origin (n)	Antimicrobial	Range (mg/liter)	Mode	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	%S
All origins (290)	CZA	0.25 to >64	8	4	16	81
	C/T	0.25 to >64	1	1	4	91
Respiratory tract (195)	CZA	0.25 to >64	8	4	16	84
	C/T	0.25 to >64	1	1	4	92
Blood (35)	CZA	1 to >64	4	8	32	77
	C/T	0.25 to >64	0.5	1	8	89
Wound (60)	CZA	0.5 to 64	4	4	32	72
	C/T	0.5 to >64	1	1	8	88

<sup>a</sup>Abbreviations: MEM-NS-PSA, meropenem-nonsusceptible *P. aeruginosa*; CZA, ceftazidime-avibactam; C/T, ceftolozane-tazobactam.

⇒ **Schaumburg *et al.*, JAC 2017**

Isolats R au C/T = producteurs de carbapénémases ++ (IMP, VIM, GES)



***P. aeruginosa* IMP-1**