

Bactéries Hautement Résistantes traitement

Louis BERNARD
Sessions SF2H/SPILF
Tours Jeudi 04 juin 2015

Plan

- **Définition**
- Portage versus infection
- Conséquences traitement inadapté
- Carbapénémases: Molécules/ traitement

Plan

- **Définition**
- Portage versus infection
- Conséquences traitement inadapté
- Carbapénémases: Molécules/ traitement

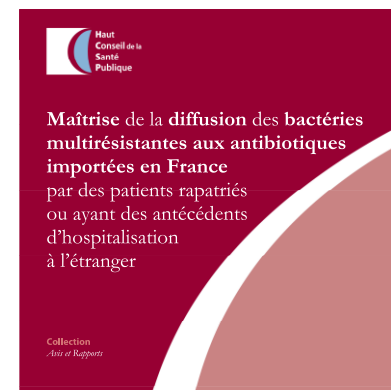
Bactérie Résistante: C'est à dire?

Définition microbiologique/ Thérapeutique

- MDR: bactéries résistantes > 3 classes antibiotiques
- XDR: bactéries sensibles < 2 classes antibiotiques
- PDR: bactéries résistantes à toutes les classes antibiotiques

Bactérie Résistante : C'est à dire?

Définition épidémiologique / hygiéniste



Les présentes recommandations concernent des **bactéries commensales porteuses de mécanismes de résistance émergents**, ayant déjà diffusées en France seulement sur un mode sporadique ou épidémique limité, en opposition à des bactéries multirésistantes dont la diffusion sur le territoire national a déjà eu lieu de façon plus importante.

Ce sont prioritairement les entérobactéries productrices de carbapénèmases et les entérocoques résistants aux glycopeptides.

Plan

- Définition
- **Portage versus infection**
- Conséquences traitement inadapté
- Carbapénémases: Molécules/ traitement

Portage de BHR

- Le portage de BHR:
 - N'est pas une maladie
 - N'est pas une infection

- Le portage de BHR
 - est une étape avant une éventuelle infection
 - Chez le porteur
 - Chez le voisin
 - est réactivé par l'administration d'antibiotique

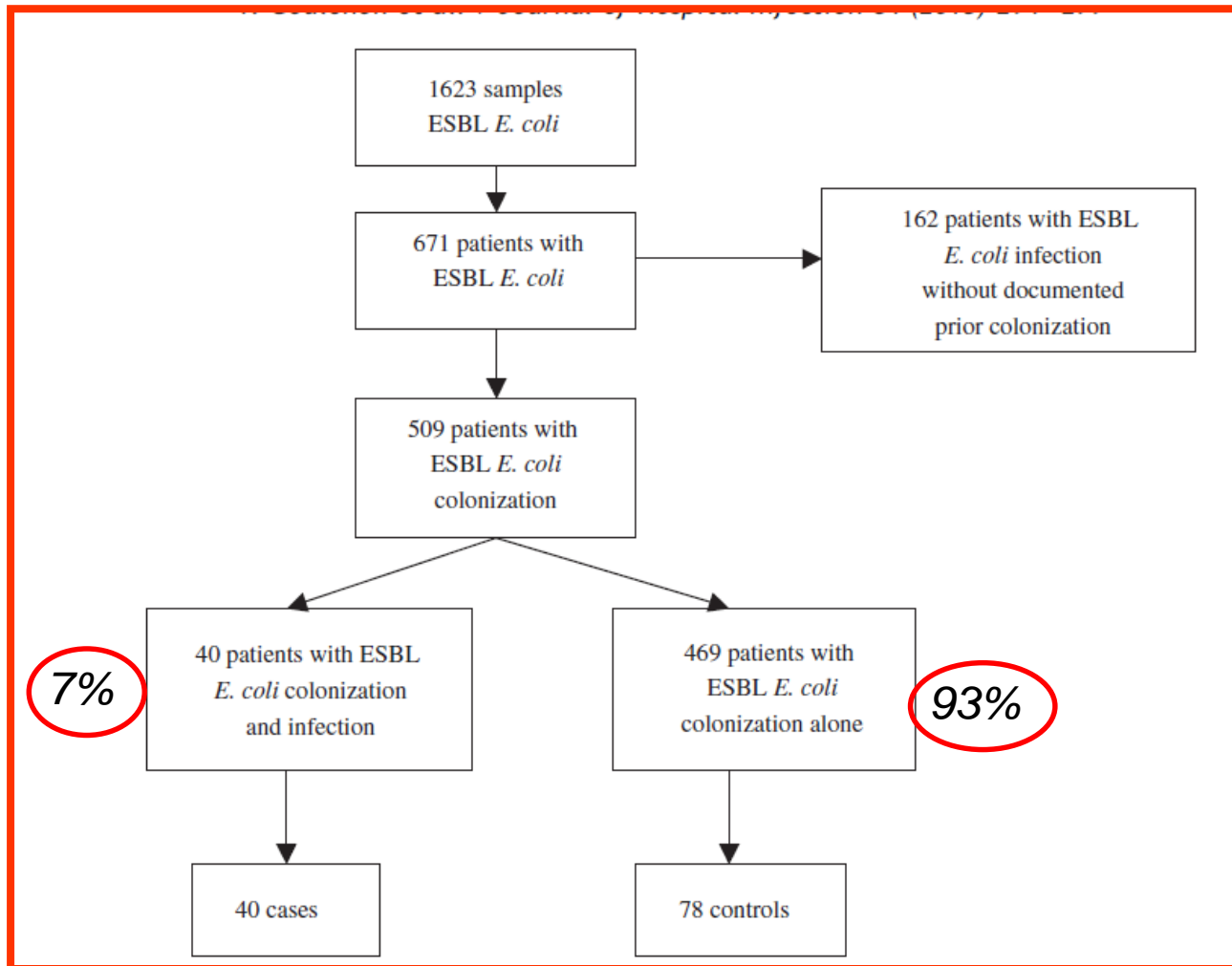
Portage de BHR

- La survenue des infections à BHR est un événement rare qui nécessite deux étapes:
 - L'acquisition et la maintien de la BHR
 - La présence de facteurs favorisants (liés au patient/ATB)
- Seuls 5 à 20% des patients qui sont porteurs d'une BMR-BHR sont secondairement infectés.

Goulenok *et al*, JHI 2013

Schechner *et al*, Clin Microb Infection 2013

Risque de passage de la colonisation à l'infection à EBLS-*E.coli*



Facteurs de risque de passer de la colonisation à l'infection à EBLS-*E.coli*

Multi-variate analysis

Variables	OR	95% CI	P
Urinary catheterization	5.188	1.984–13.569	0.008
β -Lactamin inhibitor/ β -lactamase	3.25	1.073–9.864	0.0371
Cephalosporins	2.46	0.801–7.6	0.1155
Aminoglycosides	2.35	0.574–9.625	0.235
Cotrimoxazole	1.954	0.755–5.06	0.1675

Antibiothérapie / Acquisition de BHR

Poster K-316

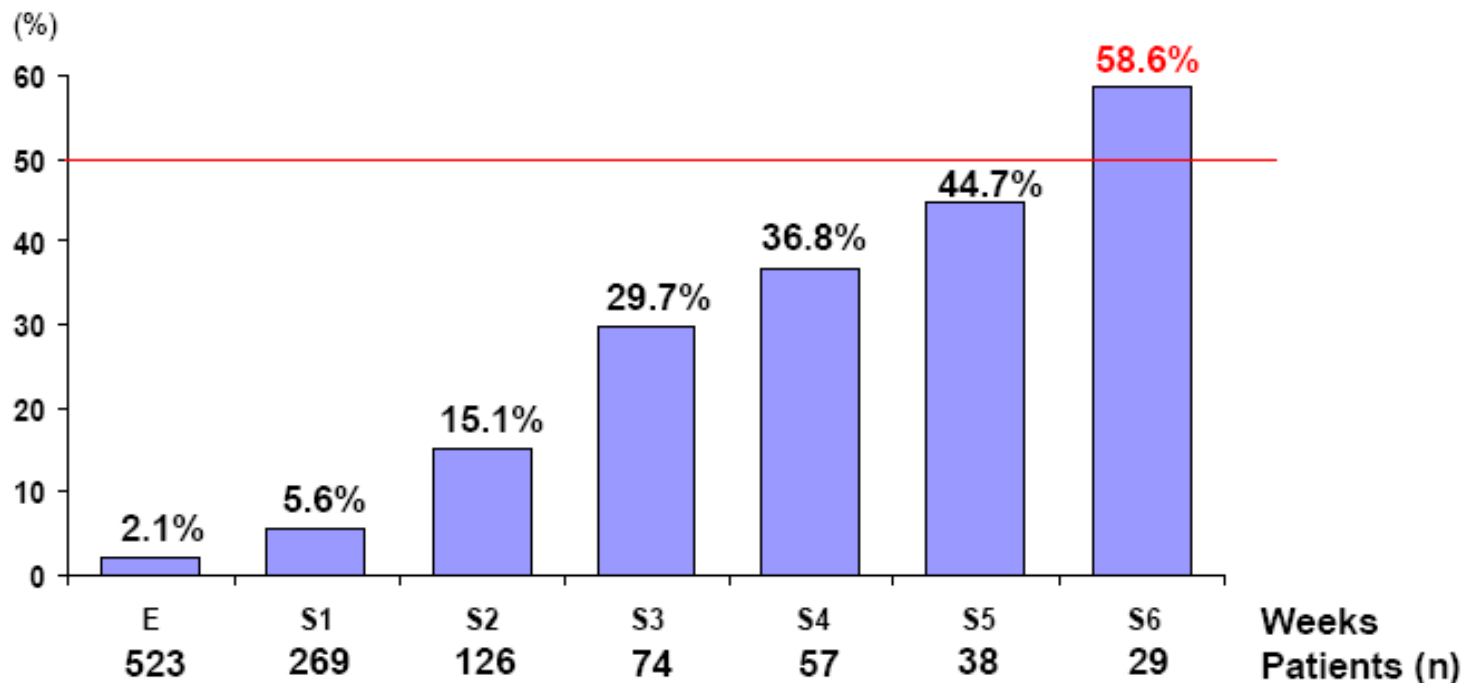
Emergence of Imipenem Resistant Gram Negative Bacilli in Intestinal Flora of ICU patients

L. Armand-Lefèvre^{1,4}, E. Hamelet¹, F. Barbier^{1,2}, C. Angebault^{1,5}, G. Defrance¹, E. Ruppé^{1,5}, A. Nucci⁶, J.C. Lucet⁴, R. Bronchard³, P. Plésiat⁷, A. Andremont^{1,5}

¹Bacteriology Laboratory – CNR antibiotic resistance in commensal flora, ²Medical Intensive Care Unit, ³Surgical Intensive Care Unit, ⁴Infection Control Unit, Bichat-Claude Bernard Hospital, AP-HP

⁵EA 3964 University Paris 7, ⁶CNR bacterial resistance Pasteur Institut, Paris France and ⁷CNR Pseudomonas, Jean Minjot Hospital, EA 3186, Besançon, France

laurence.armand-lefevre@bch.aphp.fr



Days of imipenem exposure

<0.01*

0	8 (22,2)	31 (60,8)	1,0	1,0
1 à 3	10 (27,8)	9 (17,6)	4,2 [1,1- 16,7]	4,5* [1,3- 15,9]
4 à 21	18 (50,0)	11 (21,6)	6,1 [1,9- 21,6]	7,0* [2,4- 22,7]

Asymptomatic rectal carriage of *bla*_{KPC} producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: who is prone to become clinically infected?

TABLE 4. Multivariable analysis of risk factors associated with subsequent clinical cultures with CRE

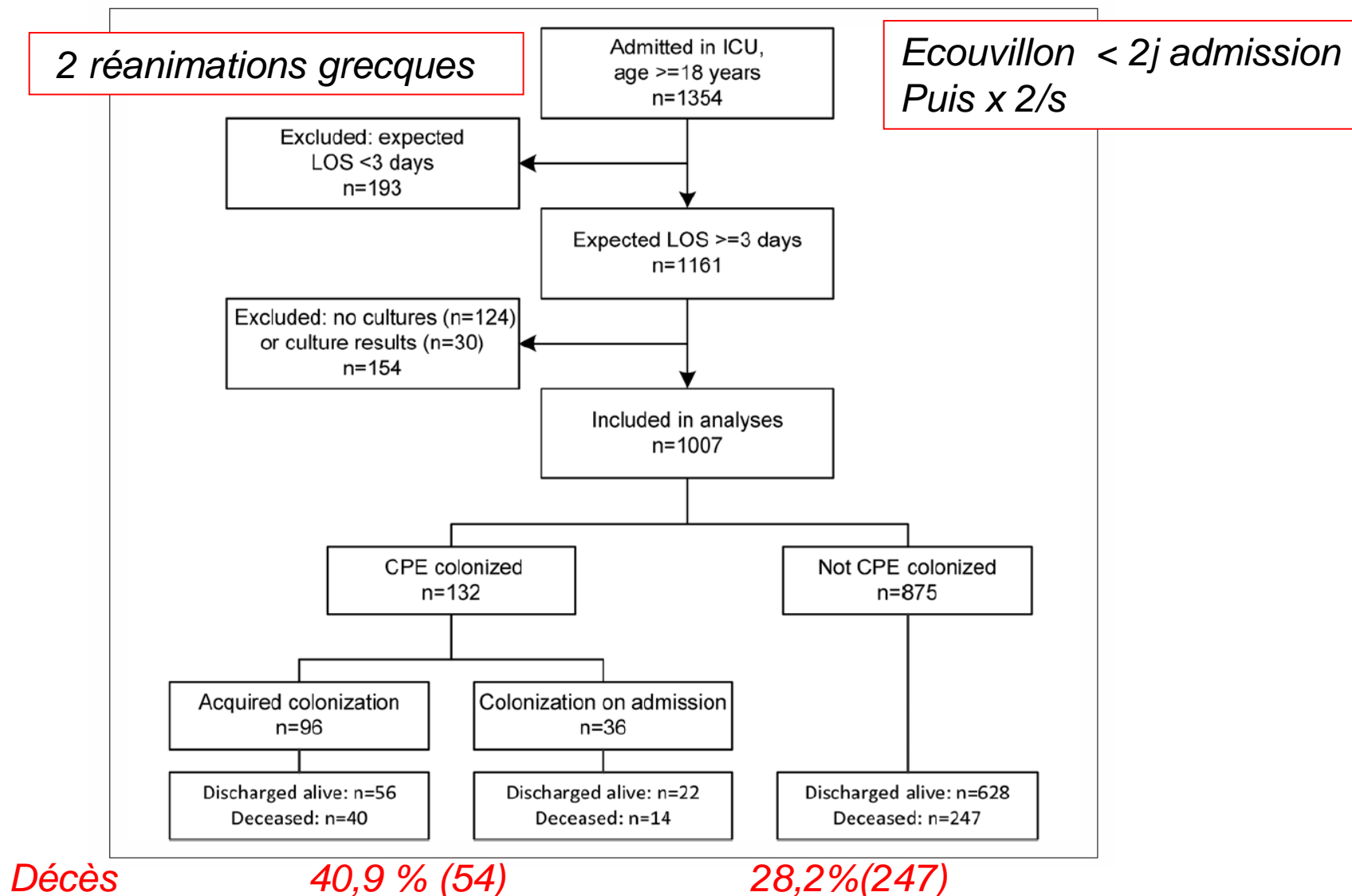
Variable	OR (95% CI)	p
ICU stay ^a	7.45 (1.32–42.13)	0.023
Central venous catheter ^a	5.70 (1.39–23.39)	0.016
Receipt of antibiotics ^a	3.32 (1.14–9.69)	0.028
Receipt of a fluoroquinolone ^a	3.04 (1.07–8.68)	0.037
Diabetes mellitus	2.79 (1.11–7.04)	0.030

ICU, intensive care unit.

^aVariables refer to the follow-up period after the positive rectal screen test.

Omnibus test for both models (i.e. including the variable 'antibiotics' or 'fluoroquinolones': p <0.01).

Portage de BHR et survie



Plan

- Définition
- Portage versus infection
- **Conséquences traitement inadapté**
- Carbapénémases: Molécules/ traitement

Conséquences

- 32 patients/bactériémie à KCP

TABLE 3. Mortality Rates and Risk of Death Associated with Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia

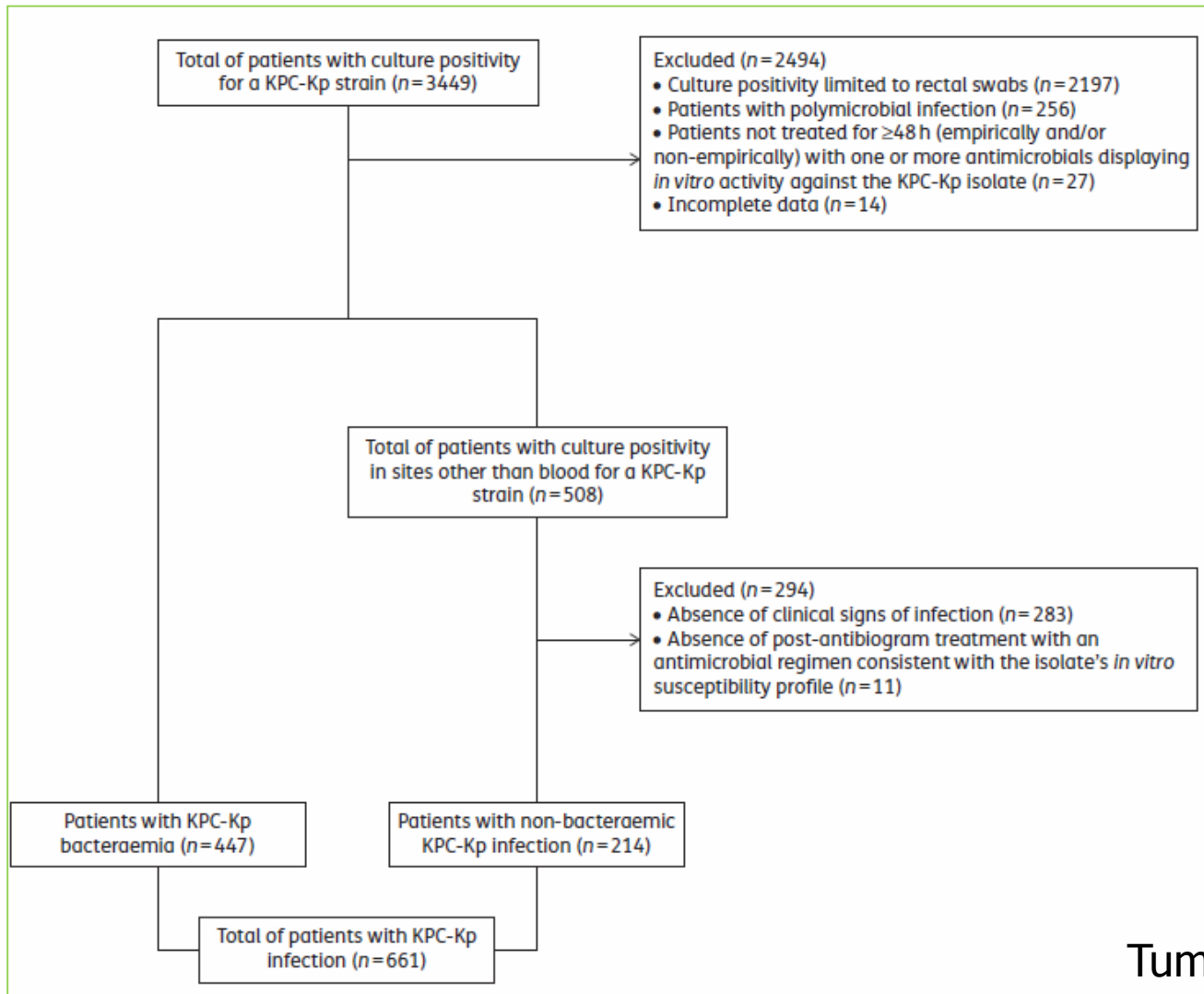
Variable	No. (%) of subjects
Case subjects ($n = 32$)	
Crude mortality rate	23 (71.9)
Attributable mortality rate ^a	16 (50)
Control subjects ($n = 32$)	
Crude mortality rate	7 (21.9)

^a 95% confidence interval, 15.3%–98.6%; the risk ratio was 3.3 (95% confidence interval, 2.9–28.5).

50 %

Mortalité due à infection à KCP

5 hôpitaux italiens 2010-13



Mortalité due à infection à KCP

Treatment variables	All infections (n=661)	BSIs (n=447)	Non-bacteraemic infections (n=214)	P value
inadequate empirical antimicrobial treatment	365 (55.2)	279 (62.4)	86 (40.2)	<0.001
post-antibiogram antimicrobial therapy				
monotherapy	307 (46.4)	156 (34.9)	151 (70.6)	<0.001
combination therapy	354 (53.5)	291 (65.1)	63 (29.4)	<0.001
two-drug combination	134 (20.3)	93 (20.8)	41 (19.2)	0.62
three-drug combination	217 (32.8)	196 (43.8)	21 (9.8)	<0.001
combination including a carbapenem ^d	205 (31.0)	177 (39.6)	28 (13.1)	<0.001
double-carbapenem combination	8 (1.2)	8 (1.8)	0	0.049
combination without a carbapenem	149 (22.5)	114 (25.5)	35 (16.4)	0.008
combination plus rifampicin	12 (1.8)	6 (1.3)	6 (2.8)	0.19

Bactériémie

Non-Bactériémique

Plan

- Définition
- Portage versus infection
- Conséquences traitement inadapté
- **Carbapénémases: Molécules/ traitement**

KCP: Que reste-t-il de S ?

<i>Colimycine</i>	92%
<i>Fosfomycine</i>	60%
<i>Tigécycline</i>	48%
<i>FQ, Phénicoles, Furanes</i>	25%
<i>Témocilline</i>	< 5%

Quels antibiotiques pouvons nous utiliser ?

- Monothérapie ?
 - Colimycine
 - Tigecycline
 - Fosfomycine

- Bithérapie ?
 - Colimycine + rifampicine
 - Colimycine + Carbapénème
 - Rifampicine + Imipenem

Traitement des Carbapénémases

Les possibilités ?

- Cela dépend du mécanisme de résistance et du type d'hydrolyse
- Certaines pénèmes peuvent rester S

Classe	Type	Atb possiblement sensibles
A	KPC, GES, SEM	Inhibiteurs de beta lactamase NXL-104
B	VIM, IMP,NDM	aztréonam
C		NXL-104
D	Oxa-48	Céphalosporine de 3 ^{ème} G

Traitement des Carbapénémases

Les possibilités ?

- Colimycine
- Tigecycline
- Fosfomycine
- Les associations

	CMI mg/l	
	S _≤	R _{>}
Ertapeneme	0,5	1
Imipenem	2	8
Meropenem	2	8
Doripenem	1	4

Colistine

Colistine / Généralités

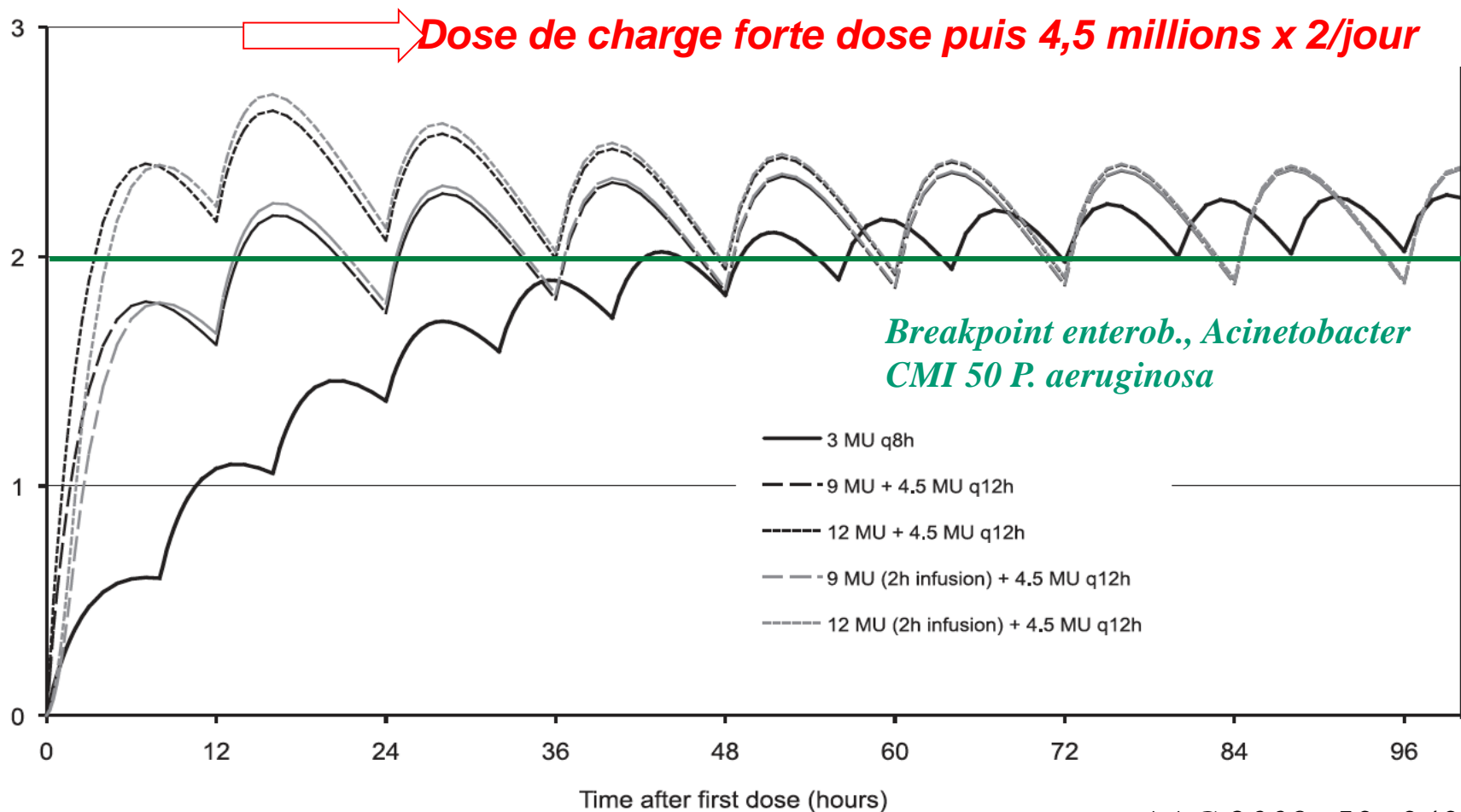
- Famille des polypeptides (polymyxine B, E)
- Bactéricide concentration dépendante
- Action dépolarisante (Ca^{2+} , Mg^{2+})
- **Activité anti endotoxine** (Liaison et neutralisation du LPS, Rôle non prouvé en clinique)
- Actif : nombreux BGN sauf *Proteus*, *Providencia* et *Serratia*
- Inactif sur Gram positif et anaérobies

Colistine/ PK-PD

- Biodisponibilité par voie orale = nulle
- $\frac{1}{2}$ vie 3 heures
- Élimination rénale
- Diffusion extravasculaire : faible
- LCR, œil : nulle
- CMI > ou < 2 mg/l

Population Pharmacokinetic Analysis of Colistin Methanesulfonate and Colistin after Intravenous Administration in Critically Ill Patients with Infections Caused by Gram-Negative Bacteria^{∇†}

D. Plachouras,^{1*} M. Karvanen,² L. E. Friberg,³ E. Papadomichelakis,⁴ A. Antoniadou,¹ I. Tsangaris,⁴
I. Karaikos,¹ G. Poulakou,¹ F. Kontopidou,¹ A. Armaganidis,⁴ O. Cars,² and H. Giamarellou¹



Colistine: Efficacité

- 6 essais contrôlés /14 essais mono-bras PAVM
 - dose moyenne IV 200-250 mg (~ 6-8 MU) /70 kg/d (SD, 85.90)
 - Durée moyenne de traitement 11.4 jours (SD, 2.58)
- Pas de différence pour la réponse clinique, mortalité et néphrotoxicité par rapport aux comparateurs

Colistine

- Antibiotique bactéricide efficace
- Dose de charge forte dose puis 4,5 millions x 2/jour
- Antibiotique « fragile » → Associations
- Antibiotique toxique (rein, neuro)
- Traitement chirurgical drainage+++
- Place pour un traitement nébulisé ?

Colistin therapy for microbiologically documented multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections: a retrospective cohort study of 258 patients

Falagas M et al - International Journal of Antimicrobial Agents 35 (2010) 194–199

Etude rétrospective, incluant 258 patients /7 ans

Colistine IV au moins 72 h pour des infections MDR

(*A.baumannii*, *P. aeruginosa*, *S Maltophilia*, *K pneumoniae*, *E cloacae*)

Analyse de survie et néphrotoxicité

- **Infection guérie: 79.1%,**
- **Néphrotoxicité: 10%**
- **Survie hospitalière: 65.1%**
- **Association colistine-méropénème > colistine-tazo**

Fosfomycine

Fosfomycine/généralités

- Seul de sa classe
- Petite molécule, très bonne diffusion
- Inhibe la synthèse du peptidoglycane
- Actif sur Gram positif aérobie sauf *Listeria*, *E. faecium*, streptocoque et *S. saprophyticus*
- Actif sur Gram négatif aérobie sauf *Acinetobacter*, *Morganella morganii*, *Burkholderia cepacia*, *Vibrio cholerae*

Fosfomycine/PK-PD

- Biodisponibilité orale nulle associée au trométamol = 50%
- $t_{1/2}$ vie 2 heures
- Produit salé+++ (1g de fosfo = 1/3 de sel)
- Perfusion IV lente (4h) x 3/ jour
- Diffusion +++
- Élimination urinaire +++ (biliaire=0)

Fosfomycine/Indication

- Moutarde dijonnaise : fosfo-C3G
 - SARM, SMR : infections neuro-méningées
- Infections ostéo-articulaires
- Endocardites; œil
- Infection à *Pseudomonas*
- BHR
- Toujours en association +++
- Fosfomycine-Trometamol : cystite

Fosfomycine/Utilisation- efficacité

**Fosfomycin: Efficacy against infections caused
by multidrug-resistant bacteria**

A. DINH, J. SALOMON, JP BRU, L. BERNARD
Scand J Infec Dis, 2012; 44: 182–189

113 infections documentées

- 83 (71,5%) BMR,*
- 26 (22,4 %) en ICU*

Association fosfomycine- CG/colistine/pénème

Evolution favorable dans 76.8%

Fosfomycine/Résistance

J Antimicrob Chemother 2012
doi:10.1093/jac/dks270
Advance Access publication 10 July 2012

Emergence of resistance to fosfomycin used as adjunct therapy in KPC *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia: report of three cases

Drosos E. Karageorgopoulos¹, Vivi Miriagou², Leonidas S. Tzouvelekis³, Kalliopi Spyridopoulou¹ and George L. Daikos^{1*}

$S \geq 32 \text{ mg/l}$

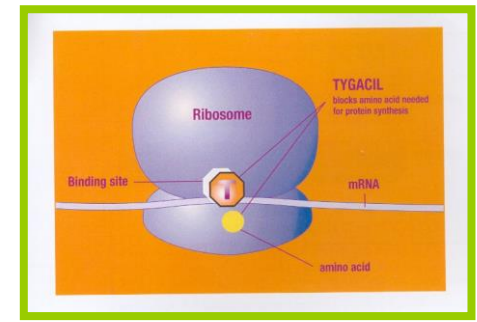
$R < 32 \text{ mg/l}$

2 transplantés (rein/foie) + 1 LAM
Méropénem-fosfo
Colistine-fosfo
Genta-méropéneme-fosfo

Table 1. Activity of selected antibiotics [Etest MICs (mg/L)] against KPC-producing *K. pneumoniae* isolates

Antibiotic	Clinical isolate					
	1	1F	2	2F	3	3F
Fosfomycin	32	>1024	32	>1024	12	128
Imipenem	3	>32	6	>32	4	>32
Meropenem	4	>32	8	>32	8	>32
Cefotaxime	32	>256	64	128	32	>256
Ceftriaxone	96	>256	256	>256	128	>256
Cefepime	16	>256	64	128	32	>256
Cefoxitin	64	>256	96	>256	64	>256

tigecycline



Glycylcyclines: dérivés semi-synthétiques des tétracyclines

Mode d'action :

- fixation sous unité ribosomale 30S par deux attaches
- affinité ribosomale forte
- empêche la fixation de l'ARNt sur le ribosome
- inhibe la synthèse protéique

Bactériostatique

Tigecycline (Tigacyl[®])

- Administration IV
100mg en dose de charge puis 50mg/12h en IV 1h
- Cmax : 0,63 à 0,87mg/L
- $\frac{1}{2}$ vie : 40 h, Cmax 80 mg/l,
fixation protéique 78%, 12 vie osseuse: 200h
- Volume de distribution 5 à 700L
- T1/2 : 13h
- Elimination biliaire

l'Agence Européenne du Médicament (EMA) et l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits **01/04/2011**

- Tygacil® ne doit être utilisé chez l'adulte qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée, dans le traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous (à l'exclusion des infections cutanées du pied chez les patients diabétiques) et dans le traitement des infections intra-abdominales compliquées.
- •Un taux de mortalité plus élevé a été observé chez les patients traités par Tygacil® /pneumonies nosocomiales,
- Problème de dose ?? Dose de charge de 200 mg puis 100mg x2/j ?

Date de prélèvement :

25/11/11

Heure de prélèvement :

Non rens

Antibiogramme pour le micro-organisme n° 1

Klebsiella pneumoniae

Technique : DIFFUSION

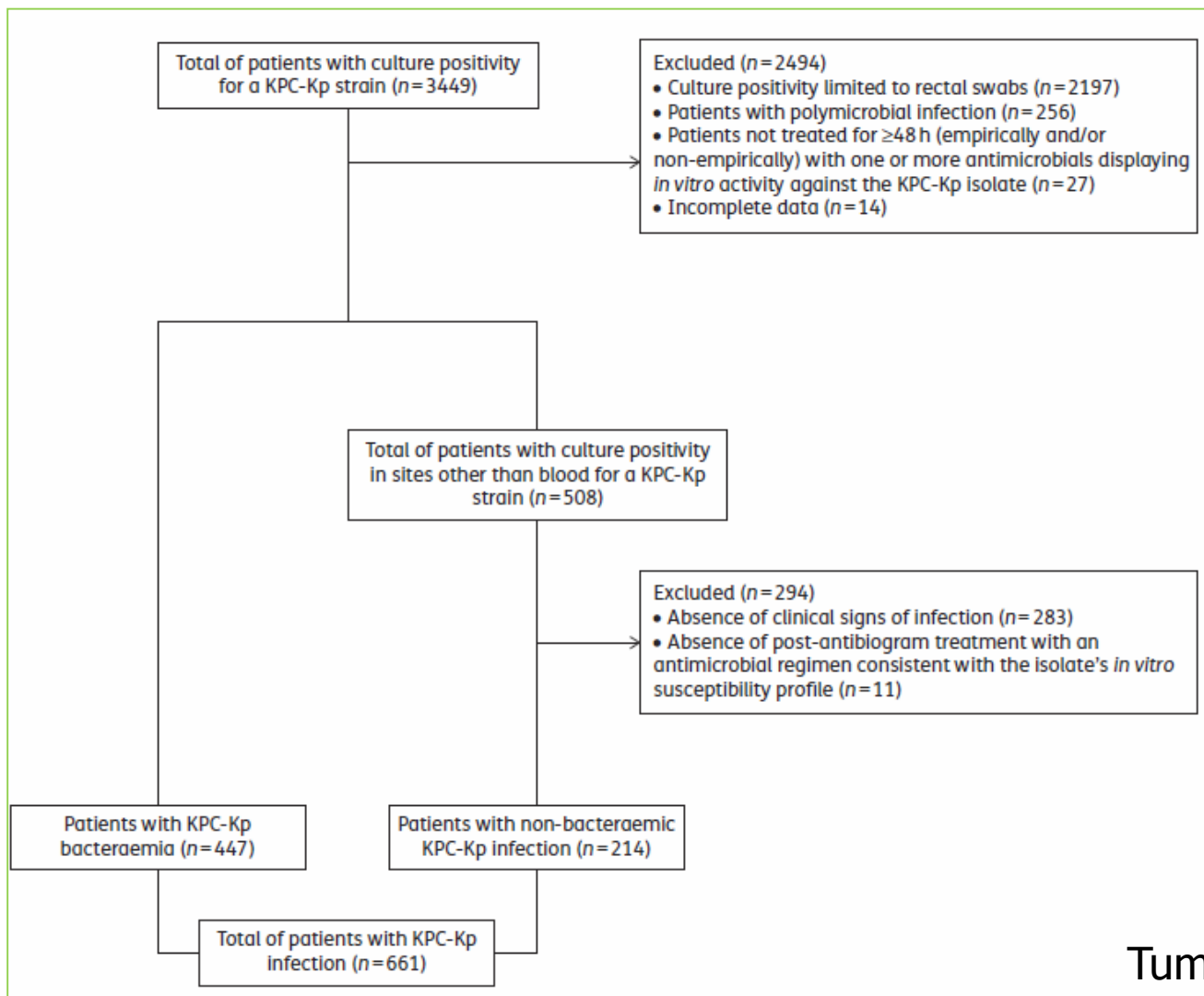
Amoxicilline	R
Amoxicilline + ac. clavulanique	R
Ticarcilline	R
Ticarcilline + ac. clavulanique	R
Pipéracilline	R
Pipéracilline + tazobactam	R
Céfalotine	R
Céfamandole	R
Céfoxitine	R
Céfotaxime	R
Ceftazidime	R
Latamoxef	R
Aztréonam	R
Céfépime	R
Imipénème	R
Ertapénème	R
Gentamicine	R
Nétilmicine	R
Kanamycine	R
Tobramycine	R
Amikacine	S
Tétracycline	R
Acide nalidixique	R
Ofloxacine	R
Ciprofloxacine	R
Lévofloxacine	R
Colistine	CMI sur demande
Triméthoprim + sulfaméthoxazole	R
Fosfomycine	R

Alors que faire ?

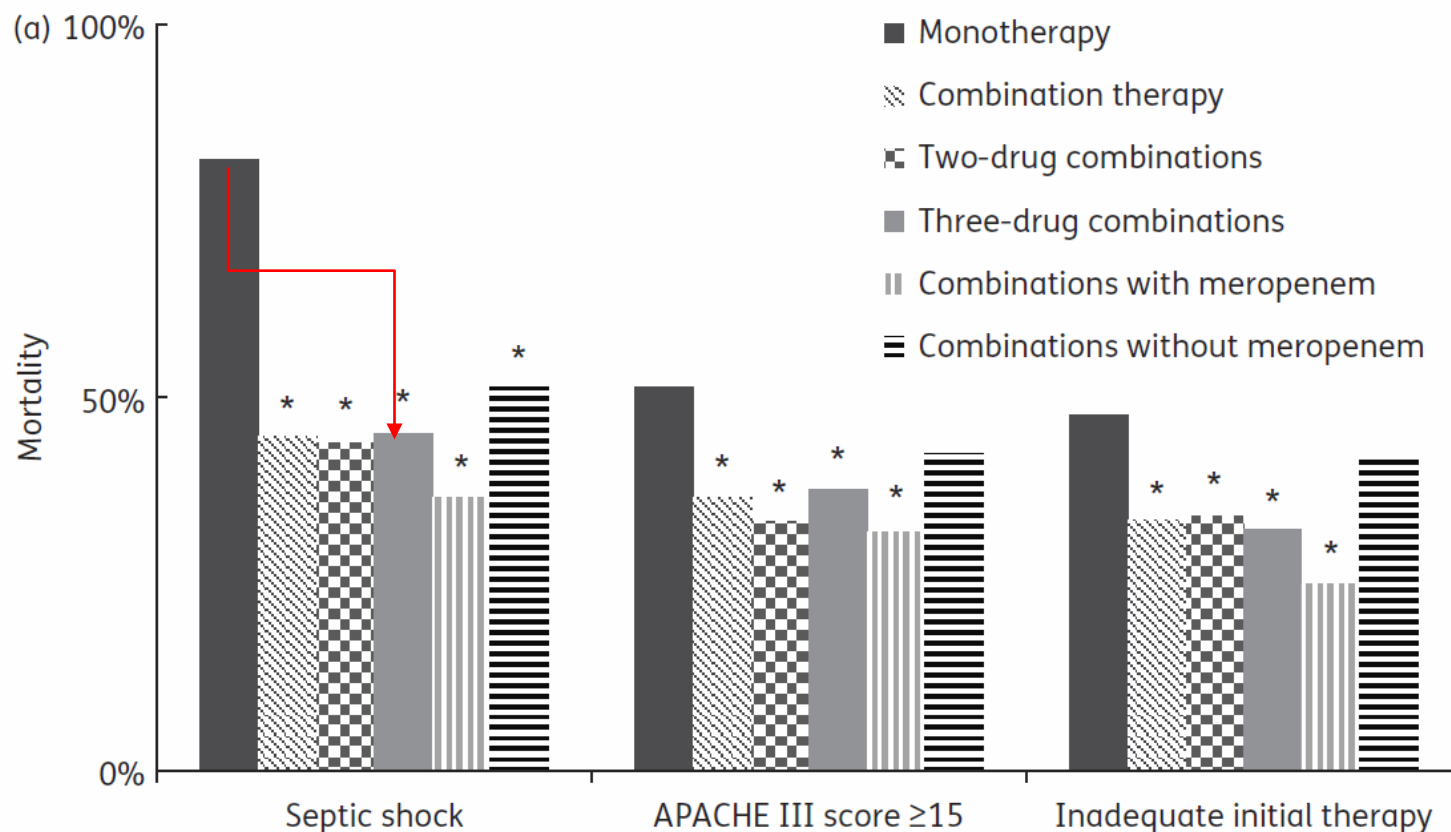


Multi-antibiothérapie: obligatoire !

5 hôpitaux italiens 2010-13



Multi-antibiothérapie: obligatoire !



Traitement multiple OK mais avec quoi ?

Combinaison de

Colistine

Pénème

Colistine

Rifampicine

Fosfomycine

Tigecycline

Gentamicine



Quelle(s) aide(s) au choix ?

Résistance naturelle

- *P. aeruginosa*: tigécycline
- *A. Baumannii*: fosfomycine

Antagonisme ou Indifférence

- Tigécycline + pénème si souche pénème S

Répertorier les molécules

- utilisables car S in vitro
- R in vitro mais pouvant être S in vivo si associées

Tableau. Synergie in vitro entre les molécules efficaces in vitro sur des entérobactéries productrices de carbapénémases (12).

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

ND : données non disponibles.

Place de la colistine en association

- Synergie d' action avec la rifampicine (*A baumannii*)

Tascini et al, *J Antimicrob Chemotherapy* 1998

- Synergie d' action avec rifampicine + imipenem (*A baumannii*)

Yoon et al, *Antimicrob Agents Chemotherapy* 2004

- Synergie d' action avec imipenem, azithromycine, rifampicine (*P aeruginosa*)

Landman et al, *J Antimicrob Chemotherapy* 2005

- Synergie d' action (10/16 souches) avec imipenem (4 mg/L) (*K pneumoniae KPC2*)

Bratu et al, *J Antimicrob Chemotherapy* 2005

Quelle combinaison ?

CMI méropénème < 4mg/l

- méropénem-colistine-fosfomycine
ou méropénème-colistine-tigécycline

CMI au méropénème > 8 mg/l

- colistine-fosfomycine/tigécycline
+ ertapénème (piégeur) + méropénème

Parfois Aztréonam (oxa-48), aminosides, rifampicine

Rifampicine en association?

- Plusieurs études non randomisées
- Espèce étudiées: *A baumannii*, *P aeruginosa*, *E cloacae*, *K pneumoniae* (MDR, PDR)
- Eradication significativement plus rapide (Rifampicine +)
- Rechutes significativement moins fréquente (Rifampicine +)
- Pas forcément de différence de mortalité

• *Bassetti JAC 2012*

• *Drapeau et al, Int J Antimicrob Agents 2010*

• *Korvick et al, Antimicrob Agents Chemother 1992*



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Infectious Diseases

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijid

Case Report

Therapeutic strategy for pandrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* severe infections: short-course treatment with colistin increases the in vivo and in vitro activity of double carbapenem regimen

Alessandra Oliva^a, Maria T. Mascellino^a, Alessia Cipolla^a, Alessandra D'Abramo^a, Annalisa De Rosa^a, Stefano Savinelli^a, Maria Rosa Ciardi^a, Claudio M. Mastroianni^{a,b,*}, Vincenzo Vullo^a

^a Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Sapienza Università, Piazzale Aldo Moro, 00185 Rome, Italy

^b UOC Malattie Infettive, Fondazione Eleonora Lorillard Spencer Cenci, Sapienza Università, Latina, Italy



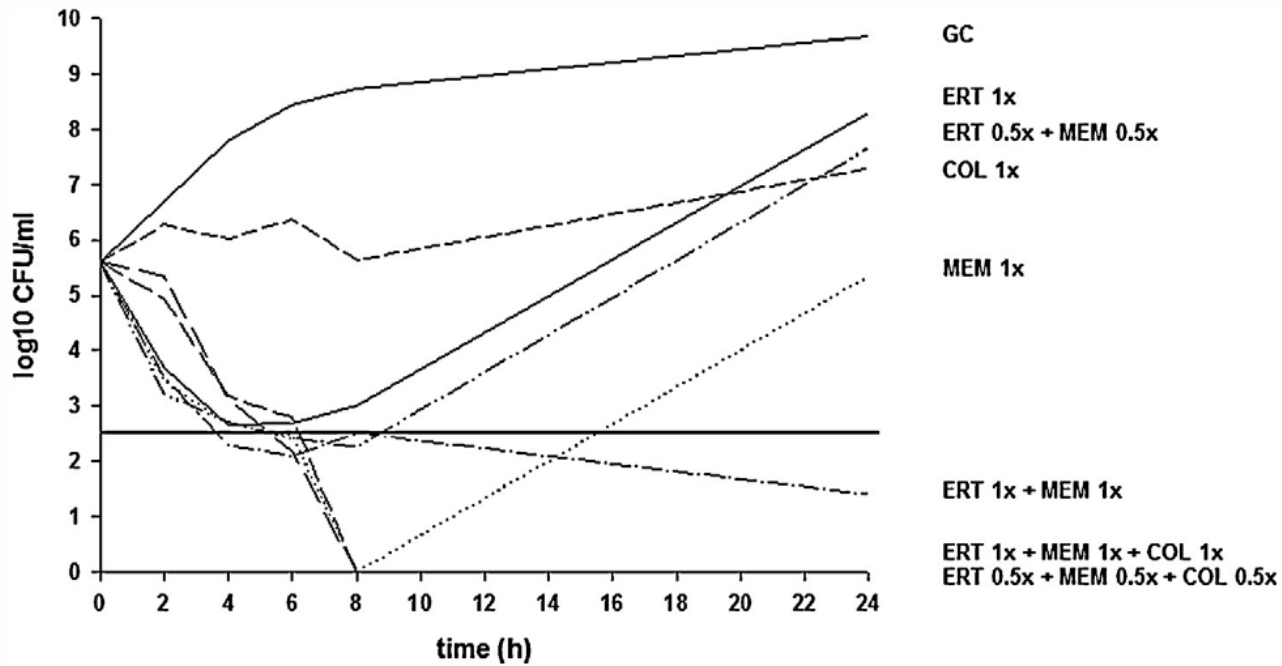
- Homme de 75 ans
- Infection sur prothèse de Genou à *S. hominis*
- Dépose de prothèse –Daptomycine –rifampicine
- J10 sepsis urinaire à KCP et Acinetobacter RC

Ertapénème 1gr/j + méropénème 2g/8h pdt 14 j

Colimycine 6m puis 4,5 MU/12h : arrêt J8 (hallucinations)

Guérison, repose PTG

Synergie Colimycine-pénèemes



Conclusion

- Difficiles d'extraire des règles à partir des données publiées
 - Définitions hétérogènes, objectifs variables
 - Mécanismes de résistance, variable
- Deux certitudes:
 - La colistine reste le pilier
 - Les carbapénèmes sont toujours **lysés**
- Les associations possibles sont multiples:
 - Carbapénèmes
 - Rifampicine
 - Cyclines

Conclusions

- Ne traiter que les infections !!
- Apprendre à désescalader
 - Si l'antibiogramme le permet
- Drainer l'inoculum
- Expertise microbiologique/infectieux/hygiène
- Utiliser les bi ou trithérapies
- Durée courte !

Bienvenue au **CHRU de Tours**



Le paysage économique et social de l'agglomération

→ **284 000 habitants**

→ **14 000 entreprises**

→ **28 000 étudiants**



Le CHRU de la région

Avec 2 020 lits, le CHRU est le premier établissement de la région Centre de par le nombre d'hospitalisations réalisé : 16,6 % des hospitalisations de la région Centre et 56 % des hospitalisations d'Indre-et-Loire en 2011.

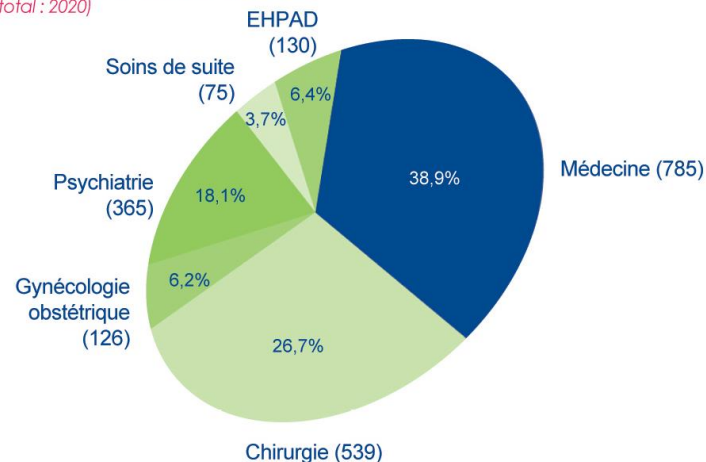
Le CHRU de Tours accueille chaque jour en moyenne quelques 1 900 patients.

Par ailleurs, le CHU présente une forte attractivité pour des patients habitant en dehors du département (28 % du total des hospitalisations) et de la région (7 % du total des hospitalisations).

Le CHRU de Tours,
1^{er} employeur de la région Centre
 > **Personnel non-médical : 6 318**
 > **Personnel médical : 1 104**

Les lits et places

(total : 2020)



L'hôpital Bretonneau



Tours



Bienvenue



VAL DE LOIRE
PATRIMOINE MONDIAL

