



BHRe : quel avenir pour les antibiotiques ?

**Docteur Elise Fiaux
Normantibio**

Réunion régionale CPIAS, 27 avril 2017 Rouen

- Pas de conflit d'intérêt

Antibiorésistance

- Problème majeur de santé publique
- ↑ prévalence
- Bactéries MultiRésistantes
 - SARM
 - EBLSE
- Bactéries Hautement Résistantes à risque Epidémique (BHRe)
 - ERG : entérocoque résistant aux glycopeptides
 - EPC : Entérobactérie Productrice de Carbapénémase
 - !! POTENTIEL EPIDEMIQUE (transmission croisée)

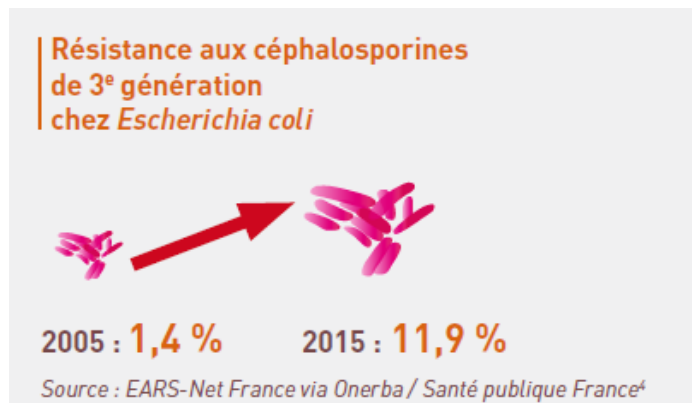
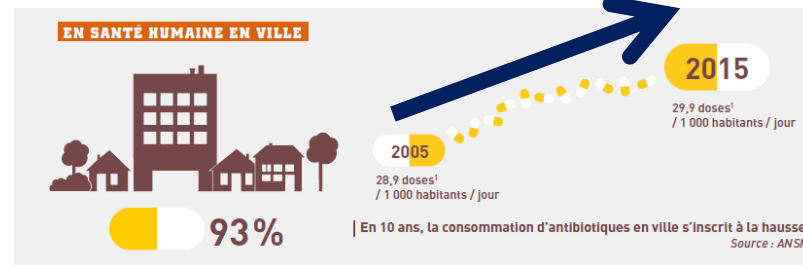
Impact de la résistance bactérienne

- Mortalité
- Effets secondaires liés aux traitements/voie IV
- Coût
- Escalade thérapeutique
- Impact sur les prises en charge (recours à une chirurgie, ttt immunosuppresseur)

Lien avéré entre consommation ATB et antibiorésistance

CONSOMMATION D'ANTIBIOTIQUES ET
RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES EN FRANCE :
NÉCESSITÉ D'UNE MOBILISATION
DÉTERMINÉE ET DURABLE

Novembre 2016



Etat des lieux- BHRe

- Multiplication des alertes BHRe
 - services à « risque » : hémato oncologie, dialyse
 - patients « captifs » : hospitalisations itératives / partenariats avec pays « endémiques »
 - colonisation prolongée ++ (décrite jusqu'à + de 2 ans)
- Situation actuelle
 - ERG : endémie durable ++ néphrologie/dialyse (CHU Rouen)
 - EPC : augmentation constante et régulière des cas

Conséquences de la colonisation

- **Individuelles :**

1) colonisation ERG/EPC = facteur pronostique péjoratif (surmortalité)

2) 16,5 % risque de présenter une infection à EPC en cas de colonisation

Jessica Tischendorf *et al.* Am J Infect Control. 2016.

3) impact individuel de l'antibiothérapie

- sur l'acquisition d'un portage digestif depuis une source environnementale
- sur les concentrations → excrétion → contagiosité et qualité du dépistage
- sur la durée de portage (ou de détection...)

- **Collectives :**

- impact de l'antibiothérapie individuelle sur l'implantation dans la collectivité

TRAITEMENT DES INFECTIONS BHR_e



**CASSE
TETE
CHINOS**

**Toute infection à EPC ou ERG → AVIS
INFECTIOLOGIQUE recommandé +++**

EPC

- EPC : résistance aux carbapénèmes
- !! Co-résistance associée aux FQ/aminosides...

→ Limitation des options thérapeutiques ++

- Plusieurs clones circulants :
 - NDM-1, OXA-48, VIM

Traitement des infections EPC

- Surmortalité lors d'infections à EPC (42,1 vs 21,2 %)

Gutierrez Gutierrez *et al.* BMJ 2017

- Bithérapie recommandée mais aucune « guidelines » précise
- Etudes rétrospectives, infection particulière (bactériémie, ...), rapport d'expérience d'« outbreaks »
- Utilisation des « vieilles » molécules
 - fosfomycine
 - colimycine
 - tigécycline

Options thérapeutiques-EPC

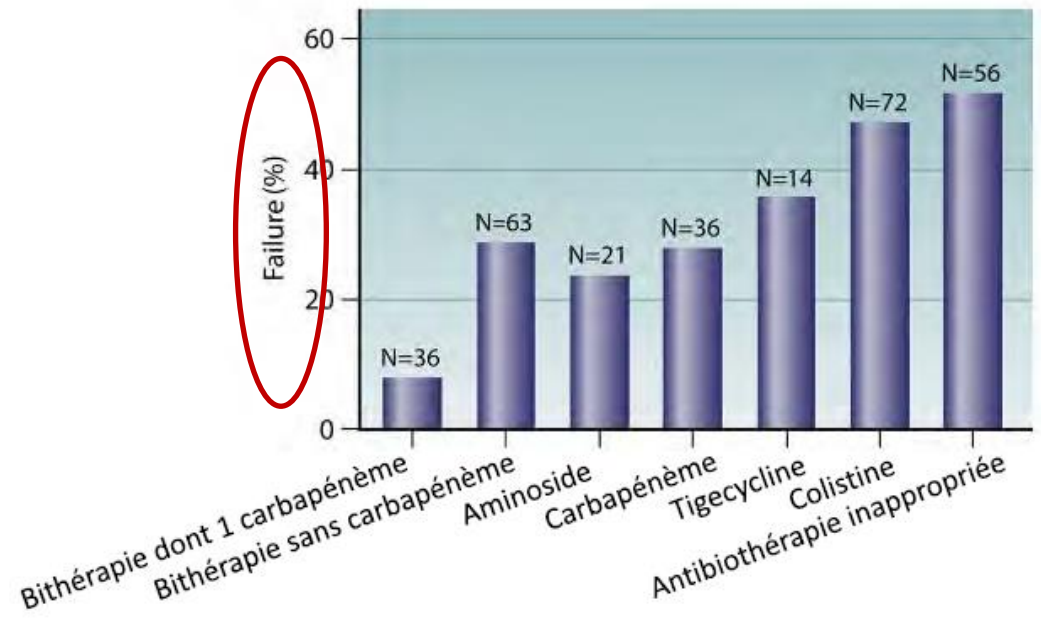
Tableau. Synergie in vitro entre les molécules efficaces in vitro sur des entérobactéries productrices de carbapénémases (12).

	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.

EPC

- Sensibilité aux carbapénèmes variable → CMI
- Utilisation des carbapénèmes jusqu'à une CMI ≤ 8 mg/L en association à colimycine/tigécycline/fosfomycine



Polymyxines : colimycine

- Bactéricide

Tableau 2 Spectre d'activité de la colistine parmi les bacilles à Gram négatif [18].

	Entérobactéries	Pseudomonas	Autres bacilles à Gram négatif	Anaérobies
Germes sensibles	<i>E. coli</i> <i>Citrobacter</i> <i>Klebsiella</i> <i>Enterobacter</i> <i>Morganella</i> <i>Salmonella</i> <i>Shigella</i>	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. fluorescens</i> <i>P. putida</i> <i>P. maltophilia</i>	<i>Acinetobacter</i> <i>S. maltophilia</i> <i>Moraxella</i> <i>H. influenzae</i> <i>Bordetella</i> <i>Pasteurella</i> <i>L. pneumophila</i>	<i>B. melaninogenicus</i> <i>B. oralis</i>
Germes résistants	<i>Proteus</i> <i>Providencia</i> <i>Serratia</i> <i>Brucella</i> <i>Nocardia</i> <i>Campylobacter</i>	<i>P. pseudomallei</i> <i>P. cepacia</i> <i>P. picketti</i>	<i>V. cholerae</i> <i>V. e/ tor</i>	<i>B. fragilis</i>

- Taux de mutation élevée (10^{-6} à 10^{-7}) : association ++
- Hétérorésistance de sous-populations
- Dose complexe, monitoring du dosage
- Néphrotoxicité

Tigécycline



- Spectre large : Bacilles Gram -, Cocci Gram +
- Efficacité inconstante : *Providencia*, *Proteus*, *Morganella* sp...
- Résistance naturelle : *P. aeruginosa*

- Molécule bactériostatique
- Dose habituelle : dose de charge 100 mg puis 50 mg deux fois par jour IV

- Risque de surmortalité ?

Fosfomycine

- Spectre large Gram+ et Gram –
- Résistance naturelle *Bacteroides* sp et *Acinetobacter* sp
- ATB bactéricide, synergie avec Bétalactamines
- Synergie *in vitro* avec colistine
- Sensibilité inconstante ++



Nouvelles molécules ?

- Ceftazidime-avibactam
- Ceftolozane/tazobactam
- Autres en développement :
 - combinaisons avec avibactam (ceftaroline, AZM)
 - combinaisons carbapénèmes-inhibiteurs (meropenem-vaborbactam, imipenem/cilastatin-relebactam)
 - nouvel aminoside (plazomicin)
 - nouvelle tétracycline (eravacycline)

Traitement des infections à ERG

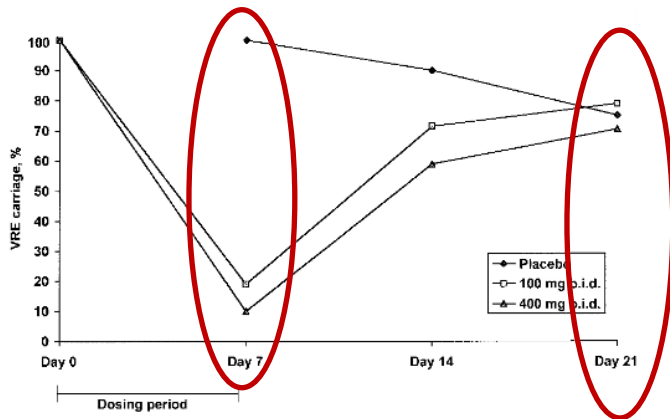
- Site d'infection ++
- Ne pas utiliser vancomycine
 - non efficace
 - majore l'excrétion
- Privilégier :
 - daptomycine (lipopeptide)
 - linézolide
 - fosfomycine
 - (téicoplanine dans certains cas)

Décolonisation EPC-ERG ?

Natural history and decolonization strategies for ESBL/carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* carriage: systematic review and meta-analysis

Haggai Bar-Yoseph. J Antimicrob Chemother. 2017

- Impact rapide sur le portage d'un traitement antibiotique spécifique
- Différence significative à 1 mois mais NON significative à 12 mois



Effective Suppression of Vancomycin-Resistant *Enterococcus* Species in Asymptomatic Gastrointestinal Carriers by a Novel Glycolipodepsipeptide, Ramoplanin

Wong TM *et al.* Clin Infect Dis 2001

Fecal Microbiota Transplantation in Patients with Blood Disorders Inhibits Gut Colonization with Antibiotic-Resistant Bacteria: Results of a Prospective, Single-Center Study

Clin Infect Dis 2017

- A 1 mois : 15/25 « décolonisations »
- Pas d'effet secondaire grave
- A 3 et 6 mois : diminution de l'effet sur le microbiote

Etude prometteuse...

→ Épargne ATB et prévention de la transmission

Prévention

- Prévention de la résistance
 - bon usage des antibiotiques (durée, dose, abstention)
 - hygiène
 - Vaccination
- Prévention de la pression de sélection
 - Choix ATB selon type BHRE
 - Choix ATB si sujet porteur (et si cas contact ?)



Antibiotiques et EPC

BUT : Diminuer la pression sur les EPC ++

- **Réduire les consommations de carbapénèmes++**
- **et autres molécules :**
 - anti-anaérobies (clindamycine, métronidazole)
 - C3G/pénicillines à large spectre avec inhibiteurs
 - fluoroquinolones
- **Comme toujours « hors contexte spécifique BHRé » :**
 - ne pas traiter les colonisations
 - réduire les durées de traitement, réduire les indications des associations ATB, réduire les spectres
- ***Pb : par quoi remplacer ?***
 - Céfépime ? Peu d'alternatives à Pip/taz...
 - Sites infectés et diffusion

Antibiotiques et ERG

- **BUT = diminuer la pression sur les ERG ++**
- **Réduire les consommations de :**
 - glycopeptides : vancomycine, teicoplanine (VanB ?)
 - anti-anaérobies (clindamycine, métronidazole)
 - carbapénèmes/C3G/pénicillines à large spectre avec inhibiteurs
 - fluoroquinolones
- **Comme toujours « hors contexte spécifique BHRe » :**
 - ne pas traiter les colonisations
 - réduire les durées de traitement, réduire les indications des associations ATB
 - réduire les spectres
- **Pb : par quoi remplacer ?**
 - inf de cathéter+ thrombose (SAMR, SCNMR) : linézolide ? daptomycine ? Teico (VanB)? Rotation ?

Mme L. 75 ans

- ISO sur matériel d'ostéosynthèse posé au Maroc pour fracture du fémur
- Culture + *K. pneumoniae* EPC oxa 48
- Fracture récente non consolidée



I	Antibiotiques	CMI	mg/l	Sp*	Cout*	S/I/R	Valable pour	I
I	AMPICILLINE	..R		+	E		AMOXICILLINE	I
I	AMOX+AC.CLAV	..R		+++	E			I
I	TICARCILLINE	..R		++	EEE			I
I	TICAR+AC.CLAV	..R		+++	EE			I
I	PIPERACILLINE	..R		++	EE			I
I	PIPER+TAZO	..R		++++	EEE			I
I	CEFOXITINE	S..						I
I	CEFOTAXIME	..R		+++	E		CEFTRIAXONE	I
I	CEFTAZIDIME	..R		++++	EE			I
I	CEFEPIME	..R		++++	EEE			I
I	AZTREONAM	..R		+	EEE			I
I	IMIPENEME	S..	2	++++	EEE			I
I	MEROPENEM	.I.	8	++++	EEE			I
I	ERTAPENEME	..R		++++	EEE			I
I	DOXYCYCLINE	..R						I
I	COLISTINE	S..		++++	E			I
I	FURANES	..R		+	E		IU non compliquées	I
I	GENTAMICINE	..R		++	E			I
I	TOBRAMYCINE	..R		++	E			I
I	AMIKACINE	S..	3	+++	E			I
I	NETILMICINE	.I.		++	EE			I
I	AC. NALIDIXIQUE	..R		+	E			I
I	OFLOXACINE	..R		++	E		LEVOFLOXACINE	I
I	CIPROFLOXACINE	..R		+++	E			I
I	TRIMETH.+SULFA.	..R		++	E			I

CMI Colistine = 0.125 mg/L
 CMI Doxycycline supérieure ou égale à 256 mg/L
 CMI Fosfomycine supérieure ou égale à 1024 mg/L

La CMI de l'imipénème permet de rendre la souche sensible mais elle est égale à la concentration critique inférieure.

- Lavage articulaire avec rétention du matériel
- Traitement initial par tienam tigécycline colimycine
- Puis relais par tigécycline et céfoxitine
- Durée traitement ATB IV 3 mois

- Hospitalisation 3 mois (2 MCO puis 1 SSR)

- Actuellement sous MINOCYCLINE en traitement suppressif
- Et... Tout va bien !!

Conclusion

- Rôle majeur de l'infectiologue dans le cadre du traitement des infections à EPC ou ERG ou dans la gestion des cas/contact
- Epargne des carbapénèmes ou « antiSARM » : éviter les ATB critiques
- Choix thérapeutique en fonction du type d'infection, de sa gravité et du terrain du patient
- Manque de données cliniques ++

MERCI DE VOTRE ATTENTION