

L'ANTIBIOGRAMME

I - Concentrations critiques – Harmonisation européenne

Dr Nicolas BLONDIAUX

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier

Laboratoire – Microbiologie

CH Gustave Dron, Tourcoing

DUACAI – 24 nov. 2022



L'antibiogramme : pour quoi faire ?

💧 Intérêt thérapeutique (individu)

- 💧 Mesurer la **sensibilité d'une souche bactérienne** à un ou plusieurs antibiotiques et dépister les résistances acquises

☒ **orientation des décisions thérapeutiques**

💧 Intérêt collectif

- 💧 **Suivi épidémiologique** des résistances bactériennes

☒ **évolution des spectres cliniques des antibiotiques**

☒ **adaptation de l'antibiothérapie probabiliste**

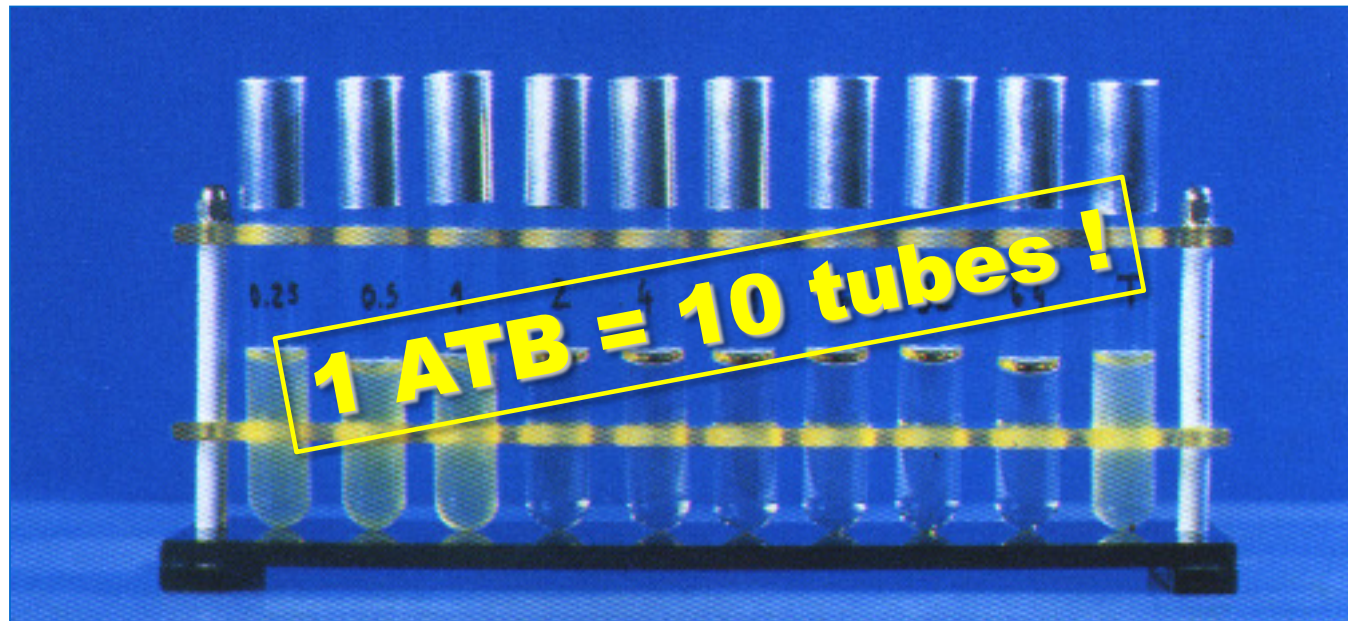
Faire un antibiogramme : c'est quoi ?

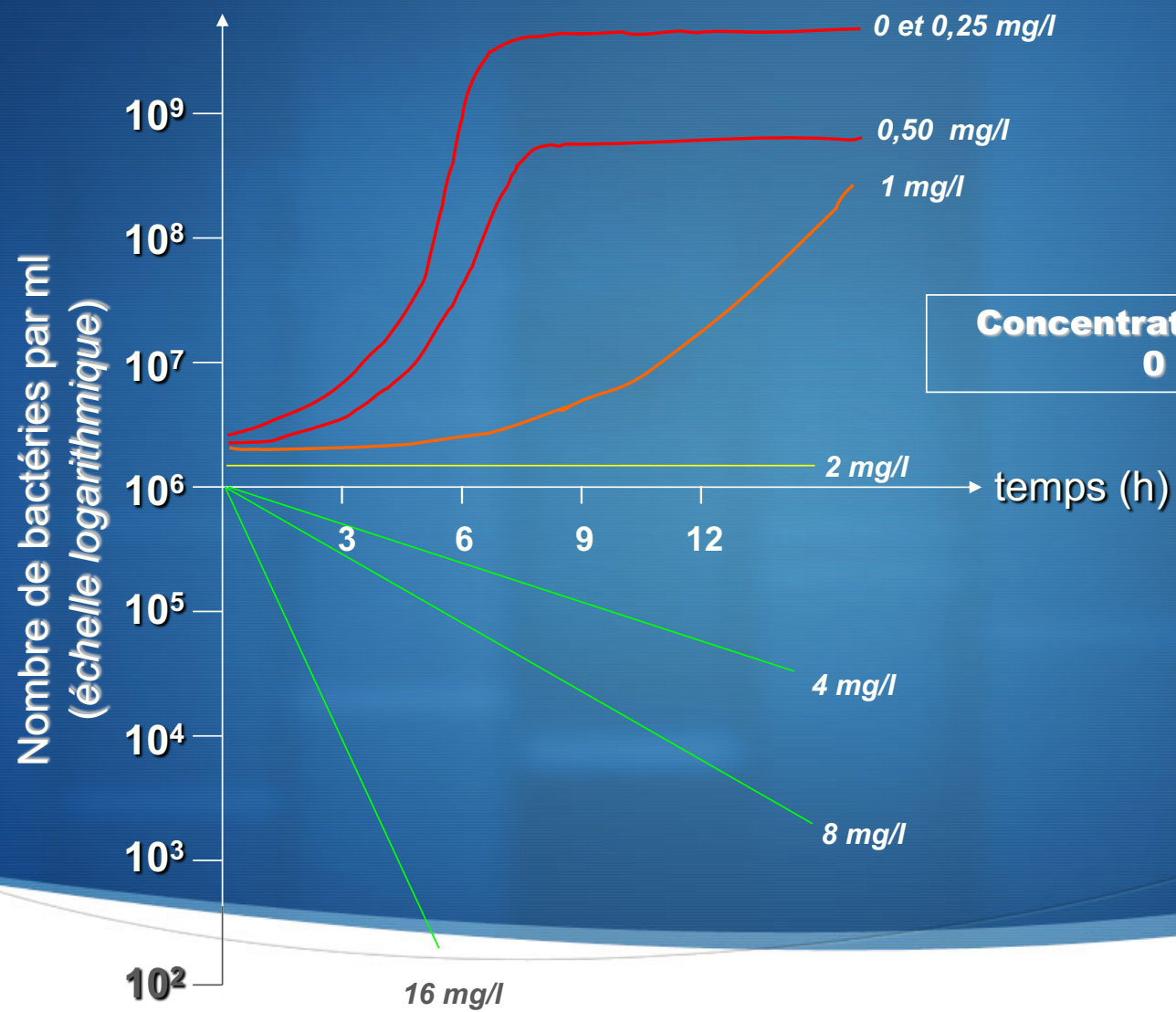
- ◆ Positionner des **concentrations minimales inhibitrices** (C.M.I.) par rapport à des **concentrations critiques** (C.c.) dont les critères de déterminations évoluent pour des raisons :
 - ◆ Microbiologiques
 - ◆ Pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (PK/PD)
 - ◆ Cliniques

La concentration minimale inhibitrice (C.M.I.)

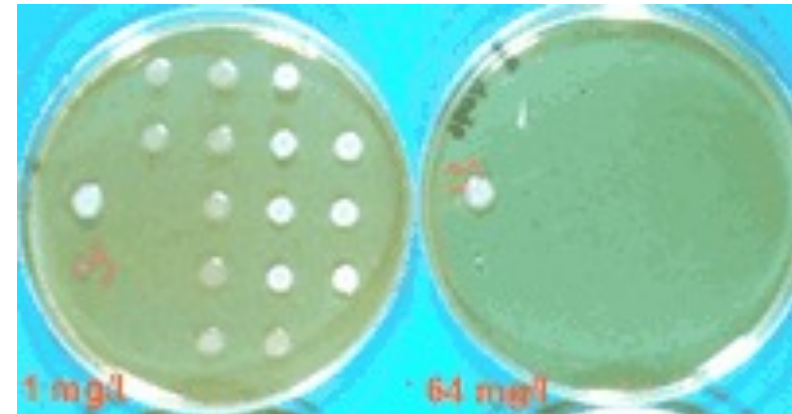
Définition:

La **plus faible concentration** d'antibiotique qui **inhibe la multiplication bactérienne** en 18-24 heures (bactériostase)





Dilution en milieu gélosé



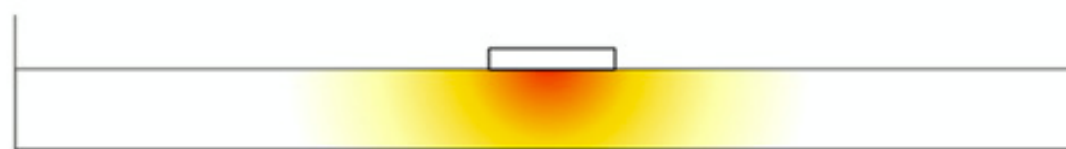
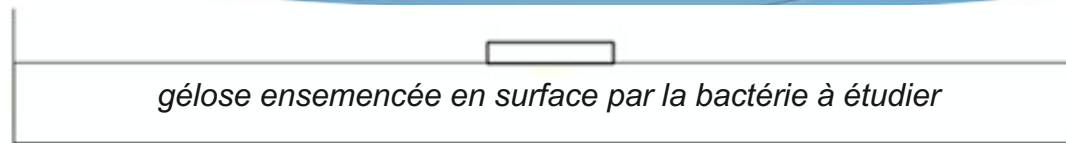
- milieux gélosés contenant une **concentration définie** d'ATB
- 1 ATB = 10 boîtes
- 20-30 souches par ATB

Diffusion en milieu gélosé

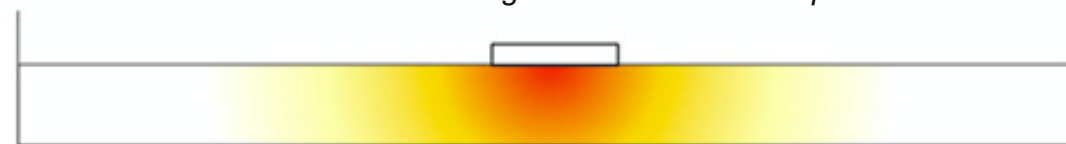


- milieu gélosé **sans** ATB
- 1 boîte = 16 ATB
- 1 souche à la fois

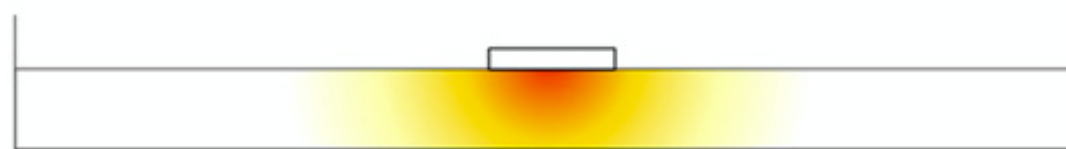
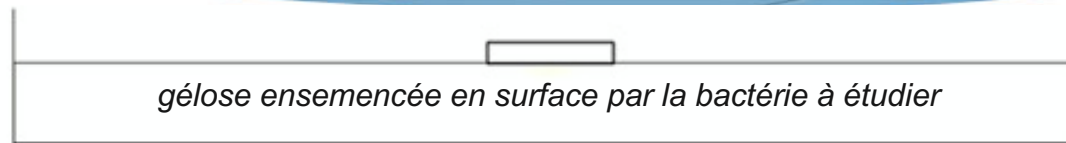
Méthode des disques imprégnés d'ATB



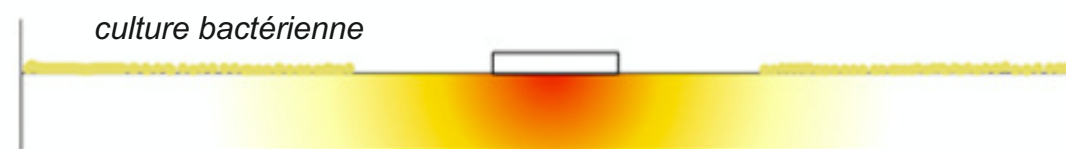
diffusion en gradient de l'antibiotique



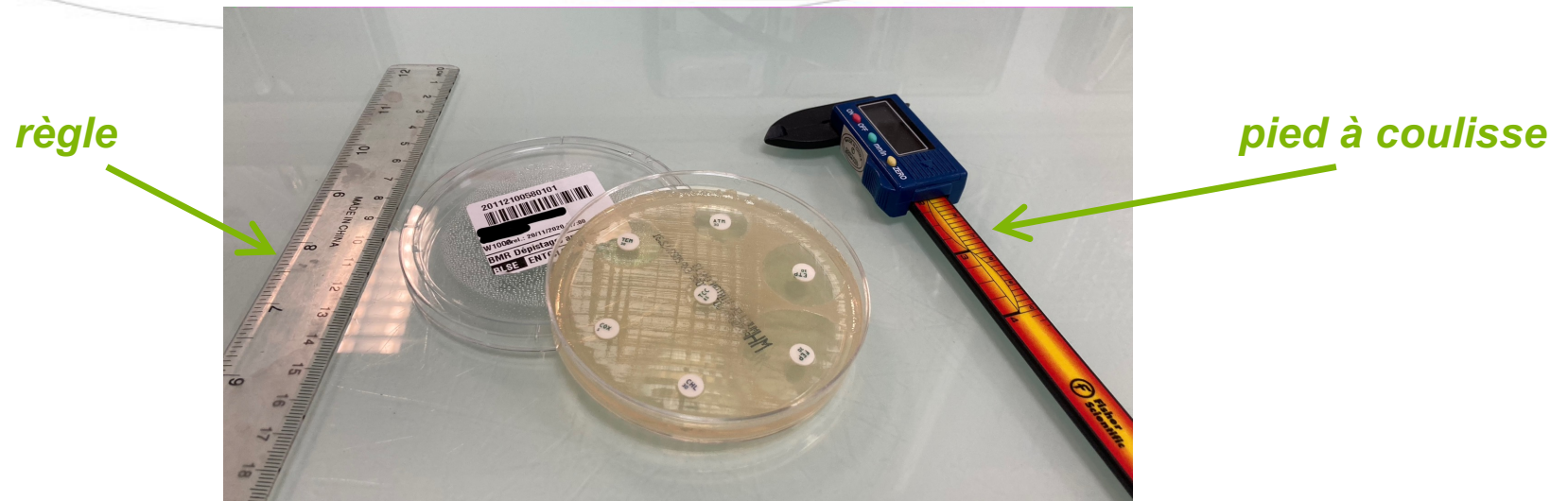
Méthode des disques imprégnés d'ATB



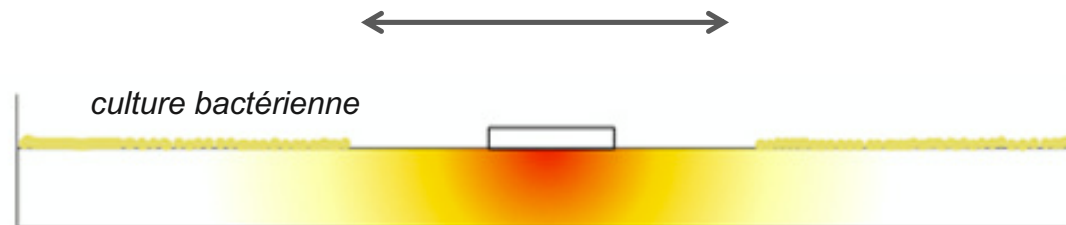
incubation 18-24 h, $35 \pm 2^\circ \text{C}$



Méthode des disques imprégnés d'ATB



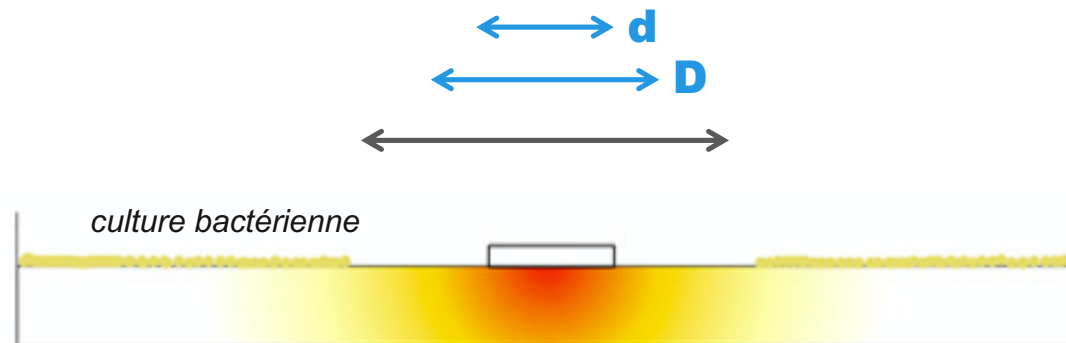
Mesure du diamètre de la zone d'inhibition



Méthode des disques imprégnés d'ATB

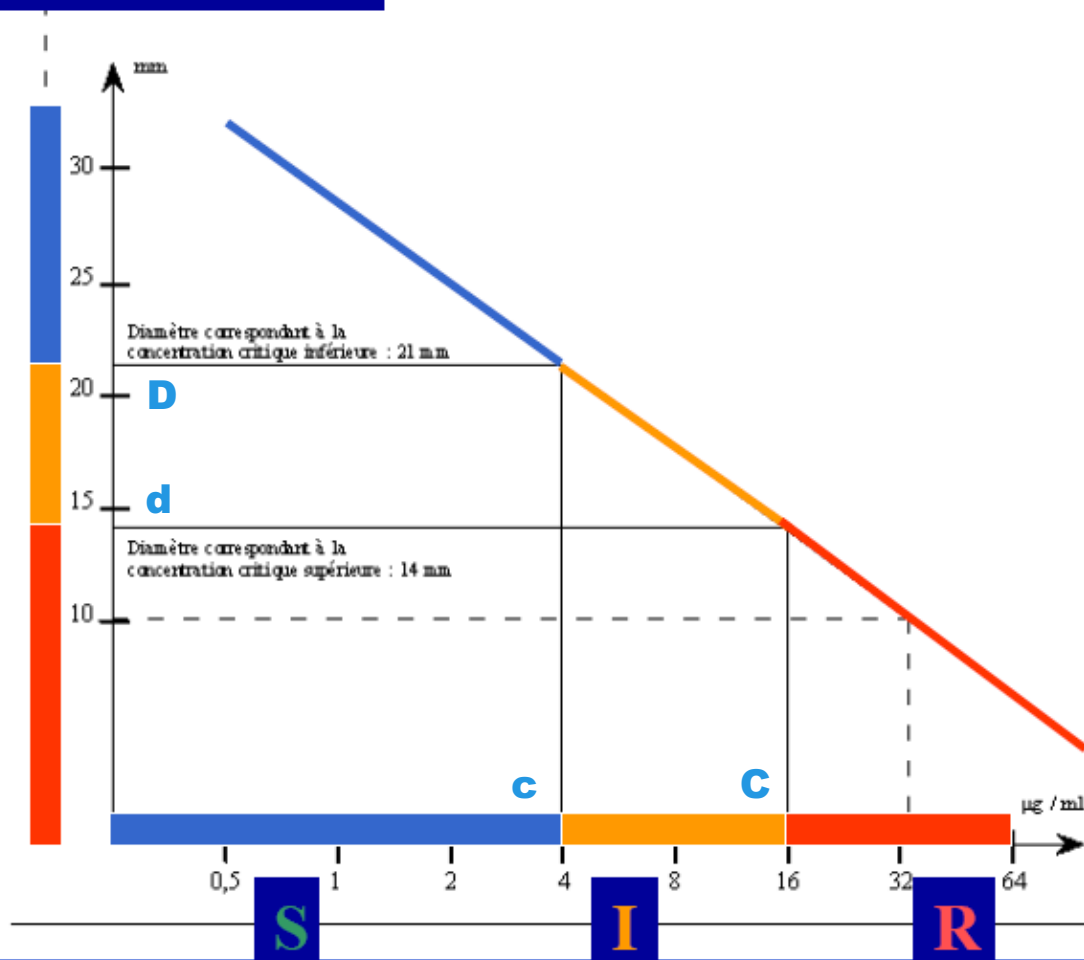
Comparaison avec les **diamètres de référence D et d** :

- si diamètre mesuré $> D$, **la souche est sensible**
- si diamètre mesuré $< d$, **la souche est résistante**
- si $d < \text{diamètre mesuré} < D$, **la souche est intermédiaire** ou **sensible à forte posologie**



Méthode des disques imprégnés d'ATB

Diamètre



Existence d'**abaques de concordance** Diamètre /CMI

où :

- **D** correspond à la **concentration critique basse c**
- **d** correspond à la **concentration critique haute C**

Antibiogramme standard : les catégories cliniques S, I/SFP, R

- ♦ **S** = **probabilité de succès thérapeutique élevée** dans le cas d'un traitement basé sur la **posologie standard** de l'antibiotique
 - ♦ $CMI \leq c$
- ♦ **R** = **probabilité d'échec thérapeutique élevée** même lorsque l'antibiotique est utilisé à forte posologie et quel que soit son mode d'administration
 - ♦ $CMI > C$
- ♦ **I** = **SFP** = **probabilité de succès thérapeutique élevée** dès lors que l'antibiotique est utilisé à **forte posologie** ou si l'antibiotique est **fortement concentré au site de l'infection**
 - ♦ $c < CMI \leq C$

Nouvelle catégorisation clinique : SFP

- 💧 **Ancienne catégorie intermédiaire** = efficacité thérapeutique **possible** en cas d'utilisation à forte posologie ou en cas de forte concentration au site infectieux
 - 💧 Incertitude :
 - 💧 *liée à la technique*
 - 💧 *quant à l'efficacité intrinsèque de la molécule*
 - Dissuasif : **$I = R$**
- 💧 **Sensible à Forte Posologie** = **probabilité** de succès thérapeutique **élevée**
 - 💧 Si posologie adaptée : **$SFP = S$**
 - 💧 Incertitudes gérées avec la ZIT (Zone d'Incertitude Technique)

Méthode des disques imprégnés d'ATB



Lecture automatisée

Système de caméra et pied à coulisse électronique



Adagio[®]
(BioRad)

Germe isolé : Campylobacter jejuni - Rang : 1

Patient

Retour liste de travail

Code patient

001620500

Nom

██████████

Date de naiss.

██████████

Sexe

Féminin

Hospitalisation

Hosp #

Service actuel

Date d'entrée

Prélèvement

Code prélèvement

20112002820101

Date prélèvement

20/11/2020

Type de prélèvement

Selles

Analyse

Code analyse

M_SELLES

Date d'analyse

20/11/2020

Germe

Campylobacter jejuni

Rang

1

Biologiste

Clinicien

Tableau des résultats

CA-SFM / EUCAST 2019

Expertiser

Synergie

Pas de synergie

Antagonisme

Pas d'antagonisme

Antibiotique	Ajouter	Diamètre	RIS				Estimé
			Brut	Expert	Conclusion		
Ampicilline 10 µg		29	S				0.25
Tétracycline 30 µg		35	S				< 2
Amoxicilline + acide clavulanique 30 µg		39	S				< 0.06
Erythromycine 15 µg		32	S				< 4
Ciprofloxacine 5 µg		38	S				< 0.5
Gentamicine 10 µg		30	S				< 2

Dernière lecture effectuée par Alizée Messely à 2020-11-24 10:03:23

Validée

Validée par Alizée Messely à 2020-11-24 10:04:50

Cette analyse a été transmise au LIS par Alizée Messely à 2020-11-24 10:04:54

Norme (CA-SFM / EUCAST 2019)

Tous les commentaires

Commentaires biologistes

Questions

Pas de phénotype

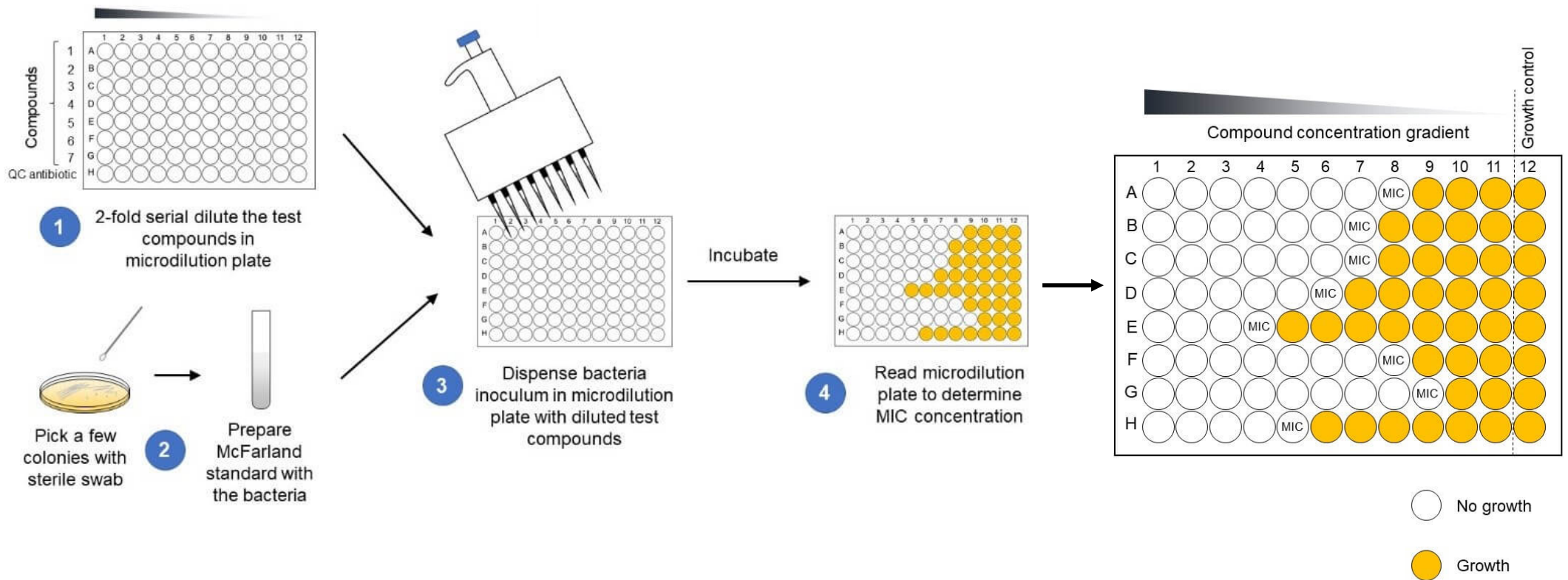
"S": sensible, posologie standard

En cas de doute sur les résultats obtenus par diffusion en milieu gélosé, il y a lieu de déterminer les CMI par une méthode de référence.

Concerner (Libellé)

Méthode de microdilution

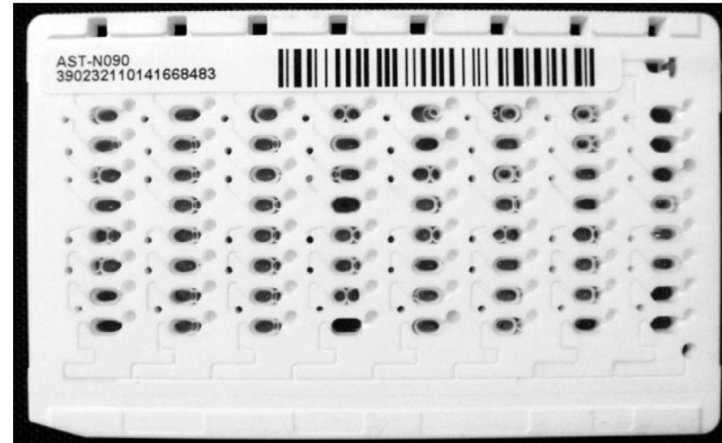
Mesure de CMI



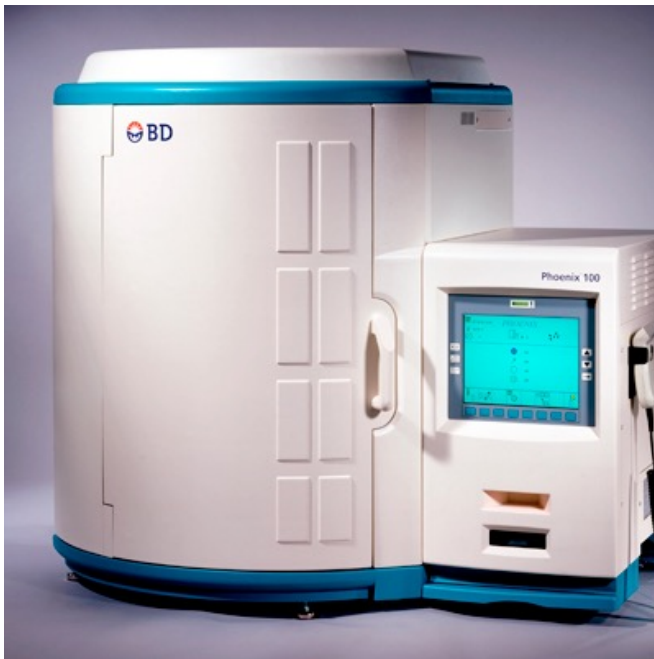
Dilution en milieu liquide (automatisée)



Vitek 2®
(bioMérieux)

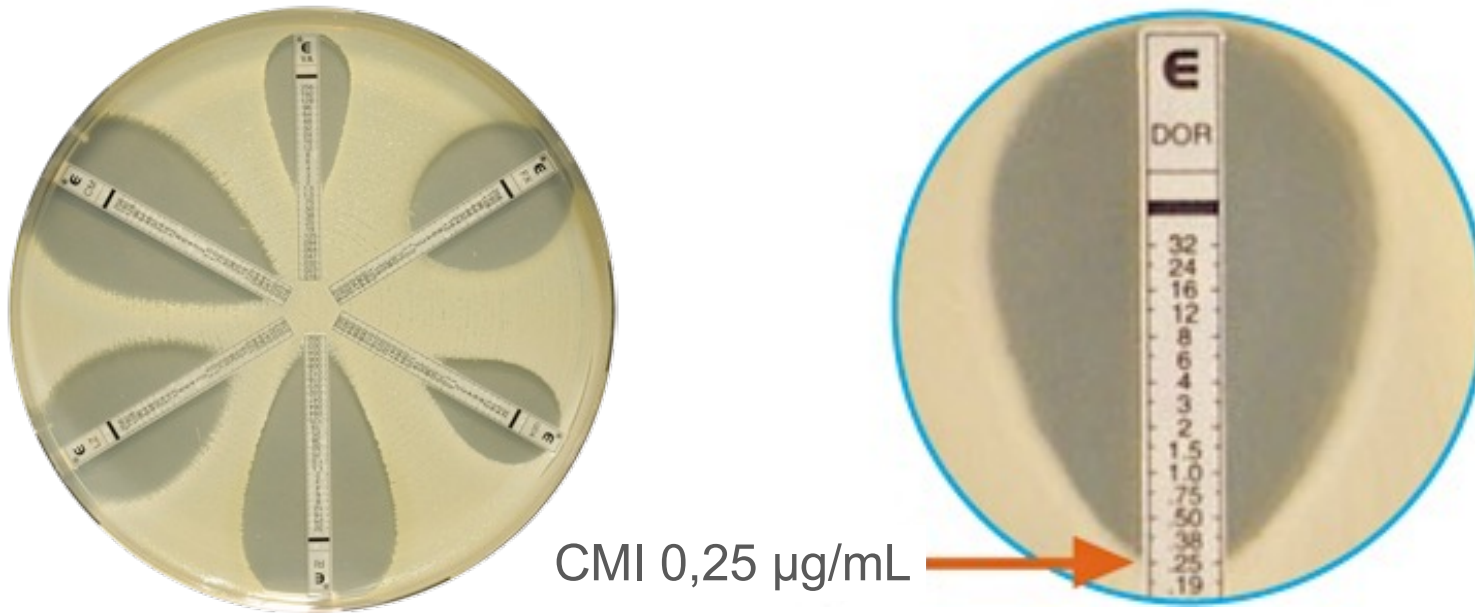


Dilution en milieu liquide (automatisée)



Phoenix®
(Becton Dickinson)

La technique E-test®



Associe les caractéristiques des méthodes de **diffusion** et de **dilution** en **milieu gélosé**

Les concentrations critiques (C.c.) ou *breakpoints*

💧 **Comment sont-elles établies ?**

📦 **3 approches complémentaires**

- 💧 Bactériologique
- 💧 PK/PD
- 💧 Clinique

I. Approche bactériologique

◆ Concentration critique épidémiologique

⚠ Epidemiological cut-off

⚠ E-coff

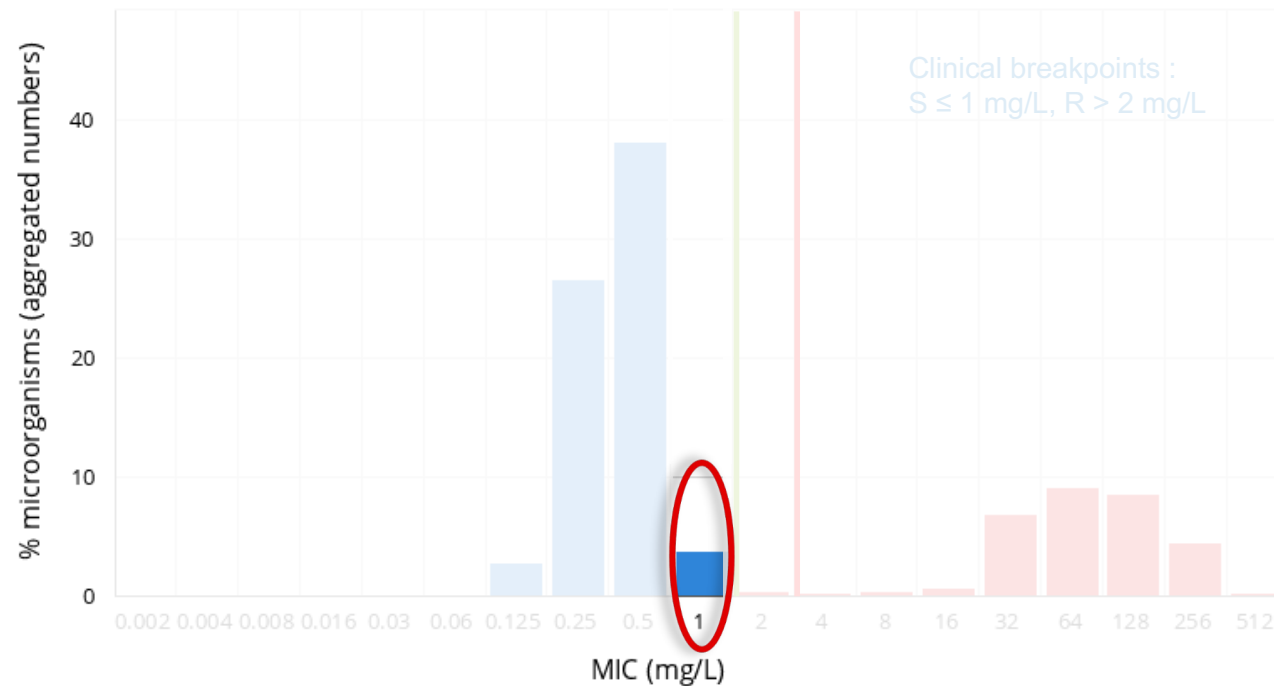
☒ Répartition des CMI des populations sauvages permettant de définir :

- ◆ le type **sauvage** ou *wild type* (WT)
- ◆ le type non-sauvage ou *non-wild type* (NWT) correspondant à un type **résistant microbiologiquement**

C.c. épidémiologique ou *e-coff*

Tetracycline / Staphylococcus aureus International MIC distribution - Reference database 2021-11-09 **Based on aggregated distributions**

MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance



MIC
Epidemiological cut-off (ECOFF): 1 mg/L
Wildtype (WT) organisms: $\leq 1 \text{ mg/L}$

Confidence interval: -
2666 observations (21 data sources)

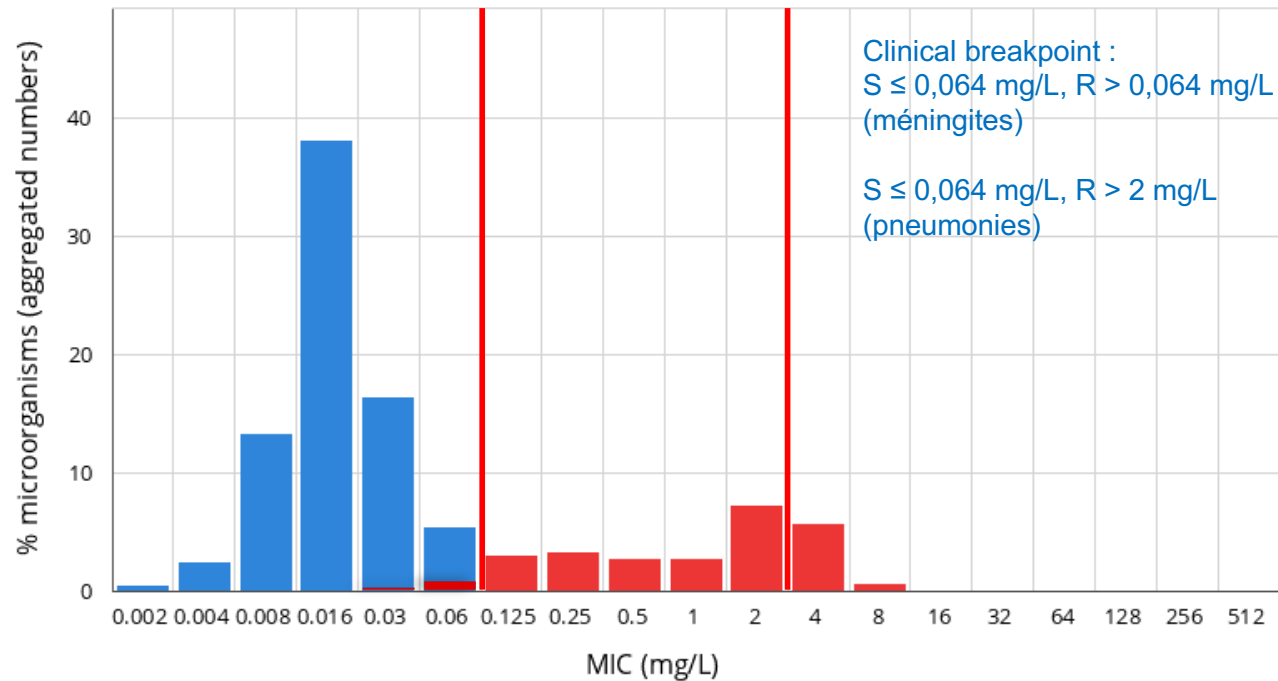
C.c. épidémiologiques et distribution des phénotypes sauvages

- ♦ **Différence entre les individus à l'intérieur du phénotype sauvage :**
 - ♦ négligeable et sans conséquence clinique

C.c. épidémiologique ou *e-coff*

Benzylpenicillin / *Streptococcus pneumoniae* International MIC distribution - Reference database 2021-11-09 **Based on aggregated distributions**

MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance



MIC
Epidemiological cut-off (ECOFF): 0.064 mg/L
Wildtype (WT) organisms: $\leq 0.064 \text{ mg/L}$

Confidence interval: -
36281 observations (33 data sources)

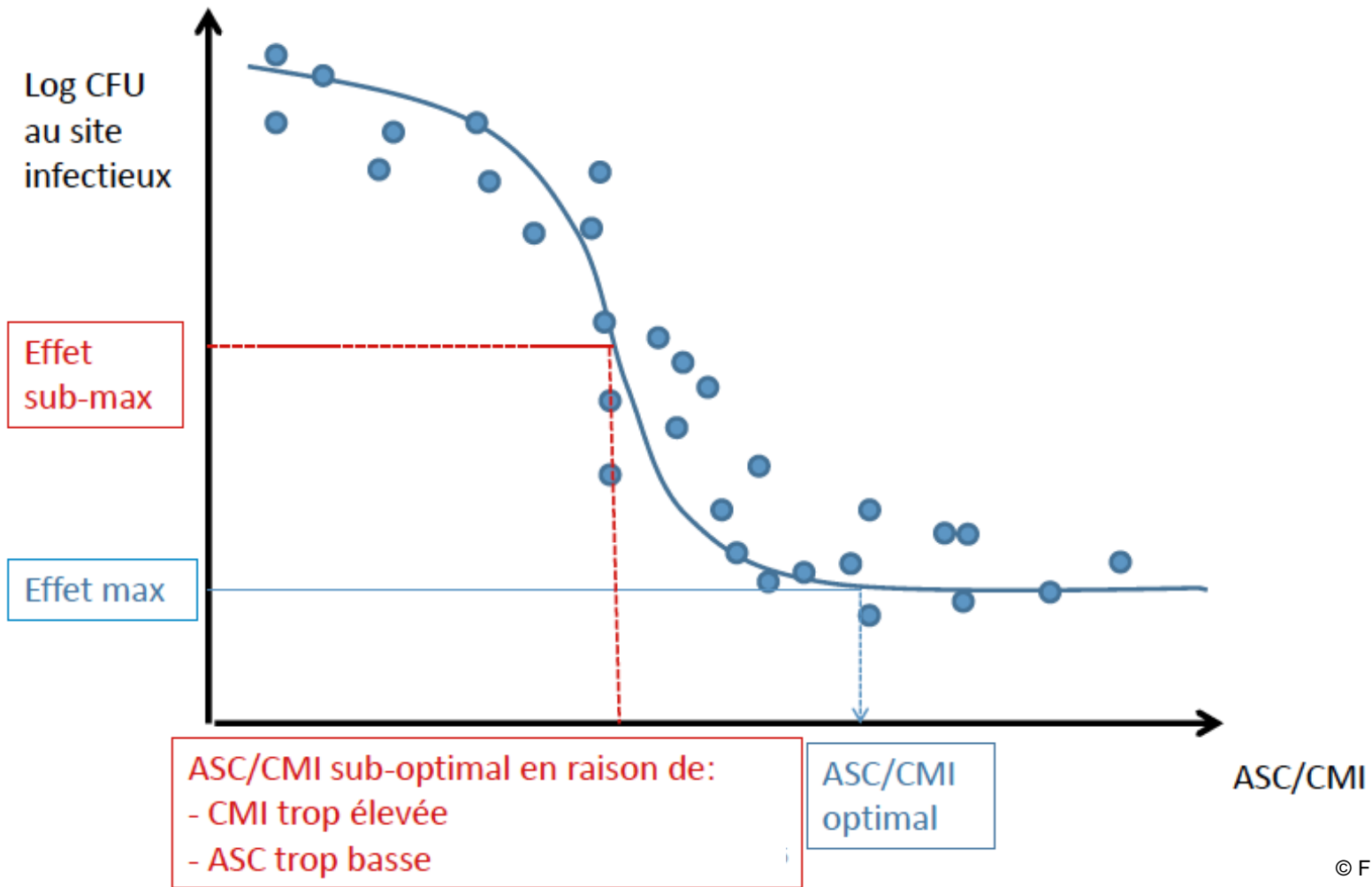
C.c. épidémiologiques et distribution des phénotypes sauvages

💧 **Différence entre les individus à l'intérieur du phénotype sauvage :**

💧 négligeable et sans conséquence clinique

⊠ les C.c. ne devraient **jamais couper** la distribution des CMI « sauvages »

II. Approche PK/PD

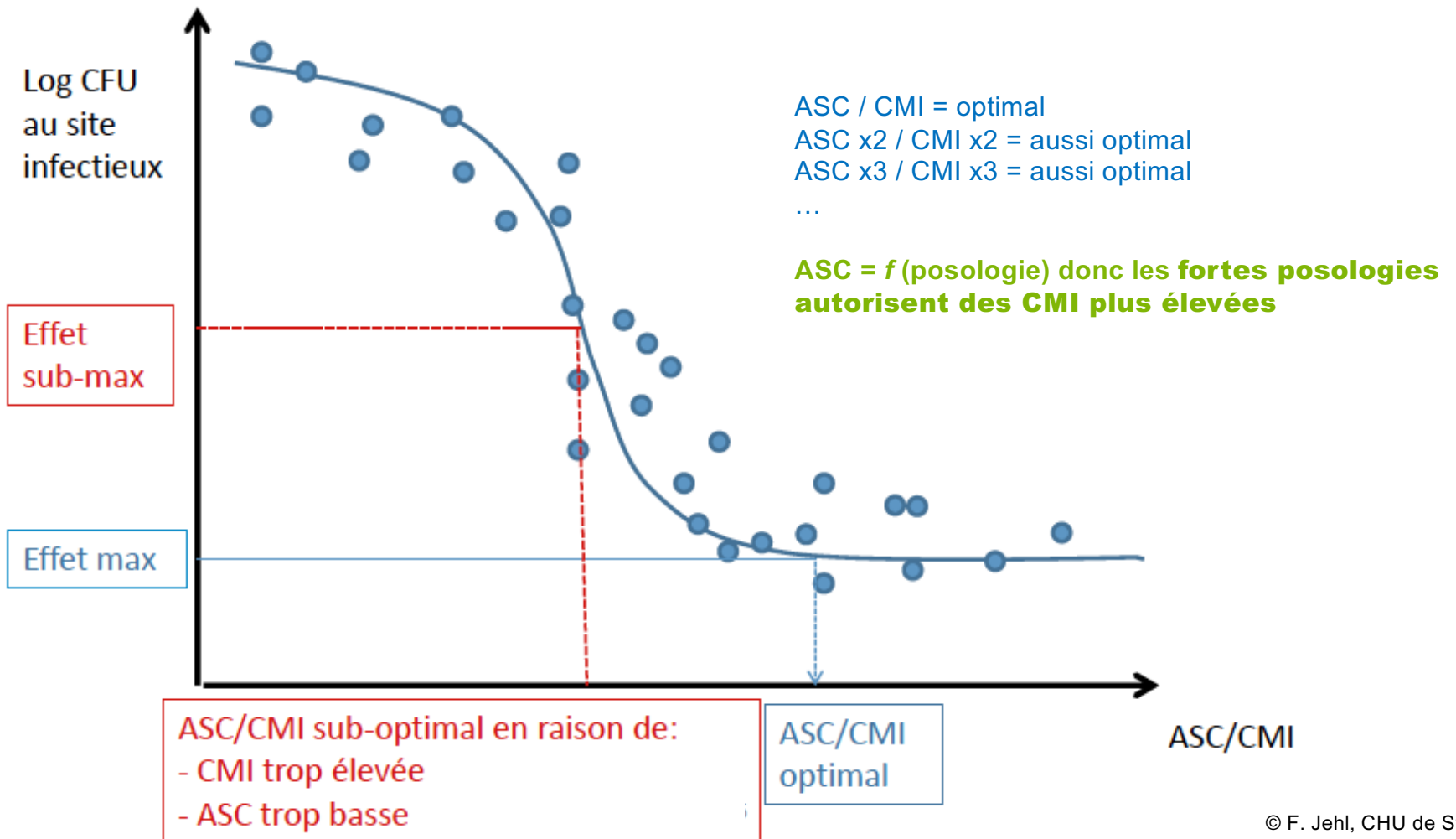


Concentrations critiques PK/PD

- 💧 **Non spécifiques d'espèce**
- 💧 **Pour certaines familles d'ATB**, les C.c. inférieures sont reliées à des posologies supérieures à celles des C.c. supérieures

☒ **Notion de C.c. = f (posologie)**

Concentrations critiques PK/PD



Pénicilline G et *Streptococcus pneumoniae*

C.c. : 0,06 – 2 mg/L

C.c. = *f*(posologie)

Posologies	C.c. Pneumonie (mg/L)
1 MU x 4	0,06 - 2
2 MU x 4	0,5 - 2
4 MU x 4	1 - 2
4 MU x 6	2 - 2

Recommandations mai 2022 du CA-SFM (V1.0)

Pénicilline G et *Streptococcus pneumoniae*

C.c. : 0,06 – 2 mg/L

C.c. = *f*(posologie)

Posologies	C.c. Pneumonie (mg/L)	C.c. Méningite (mg/L)
1 MU x 4	0,06 - 2	
2 MU x 4	0,5 - 2	
4 MU x 4	1 - 2	
4 MU x 6	2 - 2	0,06 - 0,06

Recommandations mai 2022 du CA-SFM (V1.0)

Et du site infectieux

III. Approche clinique

💧 Étude des échecs/succès cliniques en fonction des CMI pour les bactéries responsables

☒ Recherche, si elle existe, de la CMI frontière

💧 ex : azithromycine et *Haemophilus influenzae*

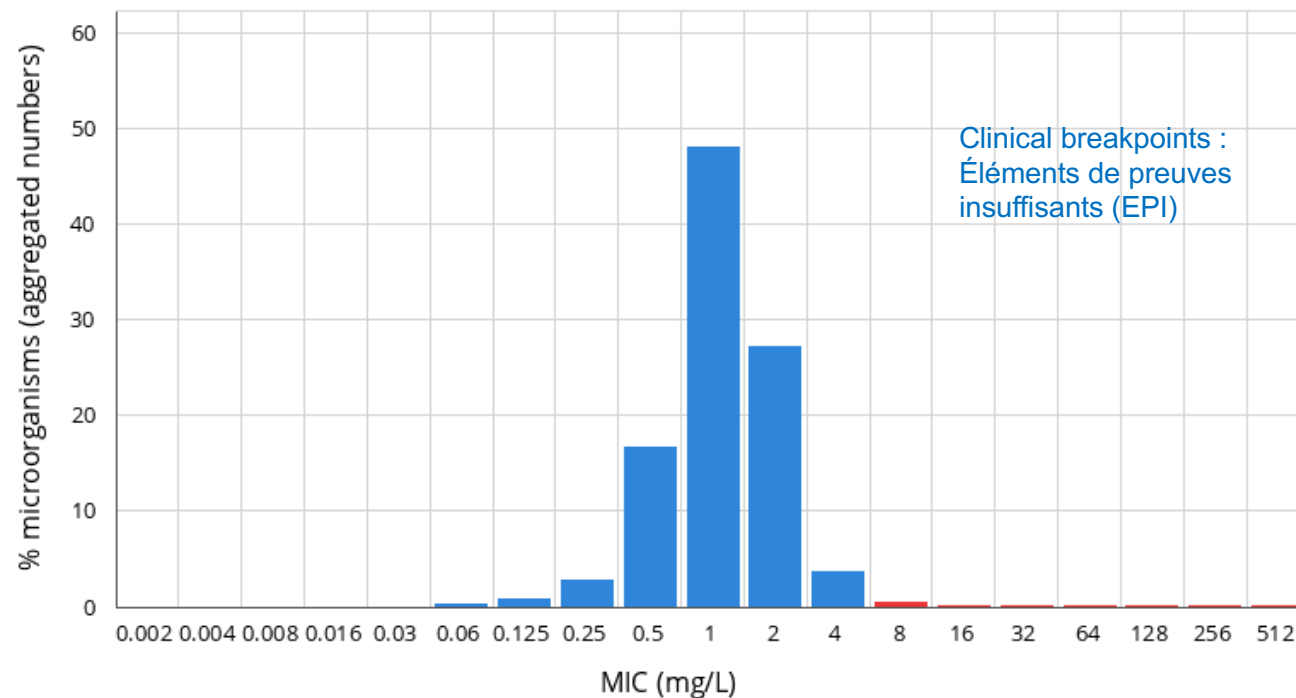
- 💧 Tsuji *et al.*, Antimicrob Agents Chemother 2018 : *Azithromycin pharmacodynamics against persistent Haemophilus influenzae in COPD*
- 💧 Olszewska-Sosińska, *et al.*, Pathog Dis 2016 : *Persistence of non-typeable Haemophilus Influenzae in the pharynx of children with adenotonsillar hypertrophy after treatment with azithromycin*
- 💧 Trafny *et al.*, Int J Med Microbiol. 2014 : *Carriage of antibiotic-resistant Haemophilus influenzae strains in children undergoing adenotonsillectomy*
- 💧 Sekiya *et al.*, BMC Infect Dis. 2008 : *Comparative efficacies of different antibiotic treatments to eradicate nontypeable Haemophilus influenzae infection*

☒ Absence de corrélation entre CMI et efficacité clinique

Concentrations critiques – approche clinique

Azithromycin / *Haemophilus influenzae*
International MIC distribution - Reference database 2021-11-09
Based on aggregated distributions

MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance



MIC
Epidemiological cut-off (ECOFF): 4 mg/L
Wildtype (WT) organisms: ≤ 4 mg/L

Confidence interval: 1 - 8
32600 observations (7 data sources)

Concentrations critiques – approche clinique

💧 Étude des échecs/succès cliniques en fonction des CMI pour les bactéries responsables

📦 Recherche, si elle existe, de la CMI frontière

💧 ex : vancomycine et CMI > 4 mg/L

💧 impossible d'atteindre cible PK/PD

💧 problème de tolérance

Ye et al., PLoS One 2014 : *Guidelines for therapeutic drug monitoring of vancomycin*

Pourquoi les C.c. évoluent-elles sans cesse ?

Bactériologie	PK	PD	Clinique
- Variabilité dans les méthodes de détermination des CMI sauvages - Harmonisation des cut-offs : mise en commun des données de chaque pays - Évolution des sensibilités : apparition de nouveaux mécanismes de résistance	Harmonisation des posologies donc modification des paramètres dans certains pays : C_{max}, C_{min}, ASC, ...	Impossibilité d'atteindre les pré-requis PK/PD pour des CMI voisines des Cc : abaissement des Cc	- Constats d'échec à partir de certaines CMI : révision à la baisse des Cc - Apparition de toxicité due à l'obligation d'utiliser des posologies trop élevées pour atteindre les pré-requis PK/PD



Harmonisation européenne

Comités nationaux existants

- ♦ France : CA-SFM
- ♦ Norvège : NWGA
- ♦ Suède : SRGA
- ♦ Royaume Uni : BSAC
- ♦ Pays-Bas : CRG
- ♦ Allemagne : DIN
- ♦ Suisse : SAM

Autres pays (européens ou non)

- ♦ Utilisaient les normes NCCLS devenues CLSI (Etats-Unis)
- ♦ Plus récemment :
Australie, Espagne,
Turquie, ...

EUCAST
Harmonisation



EUCAST

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

💧 **Comité dépendant conjointement de l'ESCMID et de l'ECDC**

💧 **1 Comité de Pilotage** (*Steering Committee*)

- 💧 1 président, 1 secrétaire, 1 coordonateur clinique, 1 représentant de chaque comité national

📦 **Décisionnaire**

💧 **1 Comité Général** (*General Committee*)

- 💧 1 représentant de chaque pays européen et autres

📦 **Rôle de support**

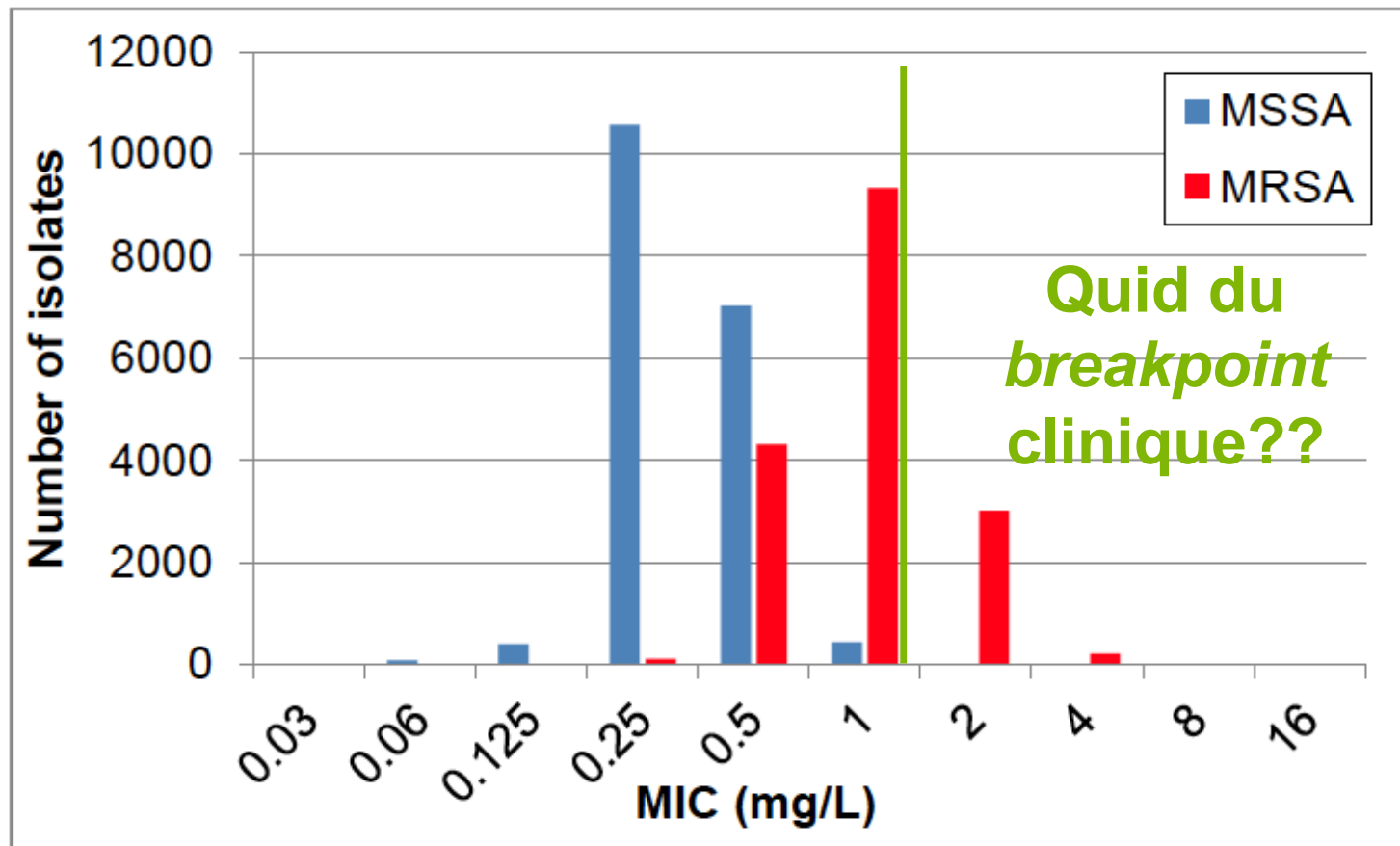
**Comment
procéder
lorsqu'une
molécule arrive
sur le marché ?**

💧 Exemple :

**Ceftobiprole et
*Staphylococcus aureus***

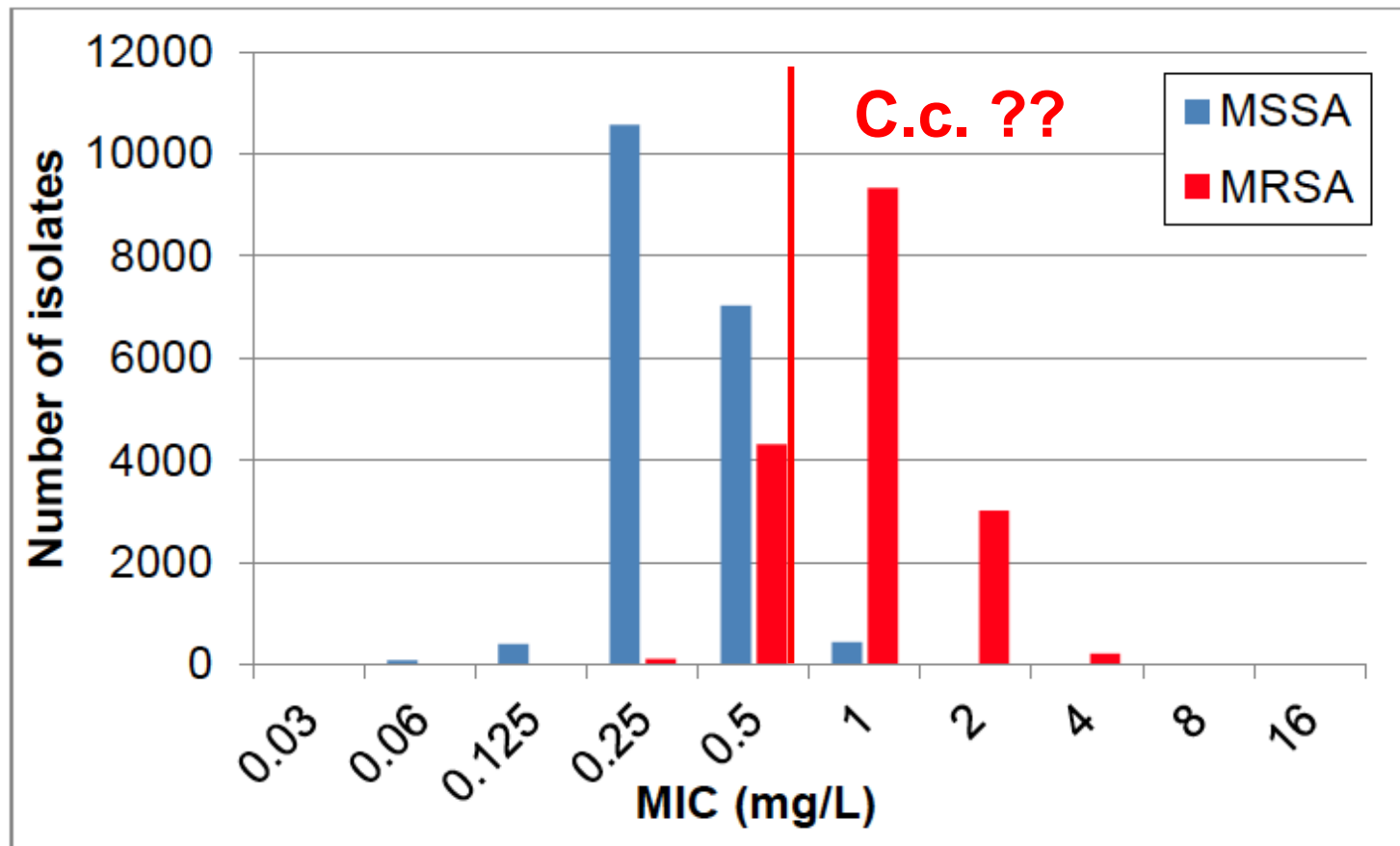
C.c. épidémiologique ou *e-coff*

- ◆ **Ceftobiprole MIC distributions** for methicillin-resistant (MRSA) and methicillin-susceptible (MSSA) *Staphylococcus aureus*



C.c. épidémiologique ou *e-coff*

- ◆ Ceftobiprole MIC distributions for methicillin-resistant (MRSA) and methicillin-susceptible (MSSA) *Staphylococcus aureus*



Quatre propositions

- ◆ **C.c. = 0,5 mg/L**

- ◆ E-coff possible, mais concept d'activité sur les SARM devient faux (!)

- ◆ **C.c. = 1 mg/L**

- ◆ E-coff englobant toute la population SARM, mais inactivité sur # 25% des SARM

- ◆ **C.c. = 2 mg/L**

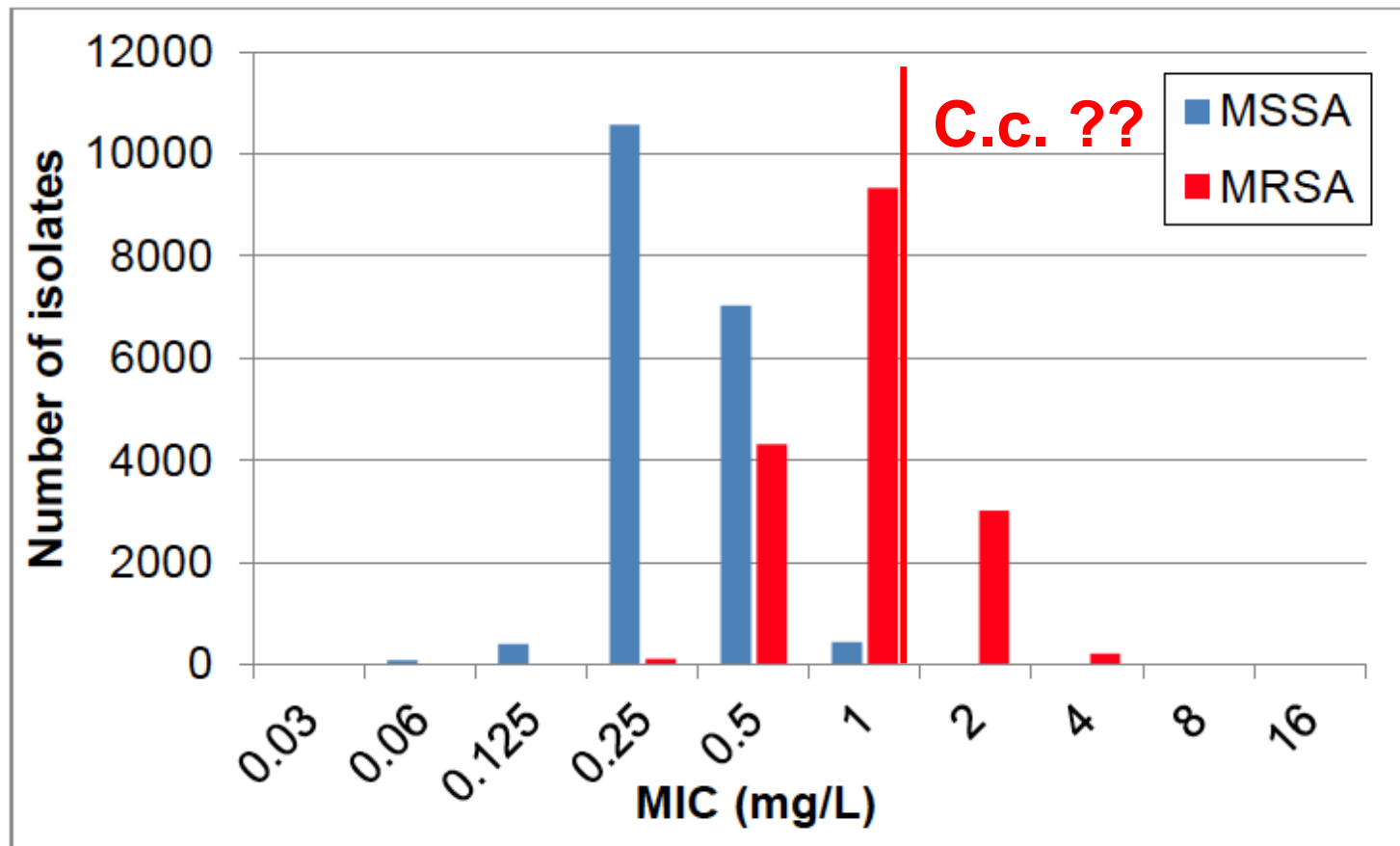
- ◆ englobe la majorité de la population des SARM

- ◆ **C.c. = 4 mg/L,**

- ◆ actif sur tous les *S. aureus* ∇ leur sensibilité à la méticilline
- ◆ semble une cible inatteignable (cf. PK/PD)

C.c. épidémiologique ou *e-coff*

- ◆ **Ceftobiprole MIC distributions** for methicillin-resistant (MRSA) and methicillin-susceptible (MSSA) *Staphylococcus aureus*



Quatre propositions

- ◆ **C.c. = 0,5 mg/L**

- ◆ E-coff possible, mais concept d'activité sur les SARM devient faux (!)

- ◆ **C.c. = 1 mg/L**

- ◆ E-coff englobant toute la population SARM, mais inactivité sur # 25% des SARM

- ◆ **C.c. = 2 mg/L**

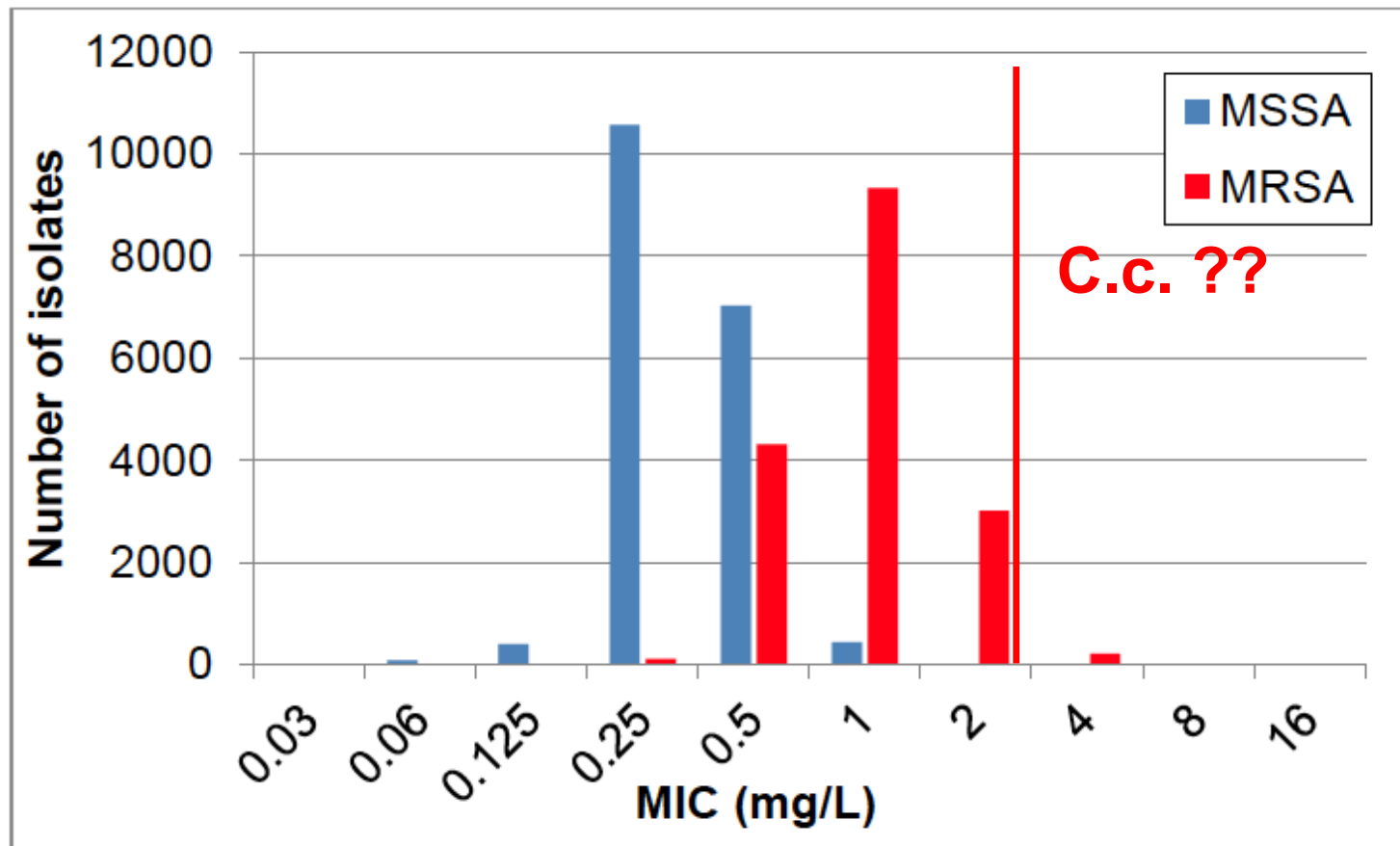
- ◆ englobe la majorité de la population des SARM

- ◆ **C.c. = 4 mg/L,**

- ◆ actif sur tous les *S. aureus* ∇ leur sensibilité à la méticilline
- ◆ semble une cible inatteignable (cf. PK/PD)

C.c. épidémiologique ou *e-coff*

- ◆ **Ceftobiprole MIC distributions** for methicillin-resistant (MRSA) and methicillin-susceptible (MSSA) *Staphylococcus aureus*



Quatre propositions

- 💧 **C.c. = 0,5 mg/L**

- 💧 E-coff possible, mais concept d'activité sur les SARM devient faux (!)

- 💧 **C.c. = 1 mg/L**

- 💧 E-coff englobant toute la population SARM, mais inactivité sur # 25% des SARM

- 💧 **C.c. = 2 mg/L**

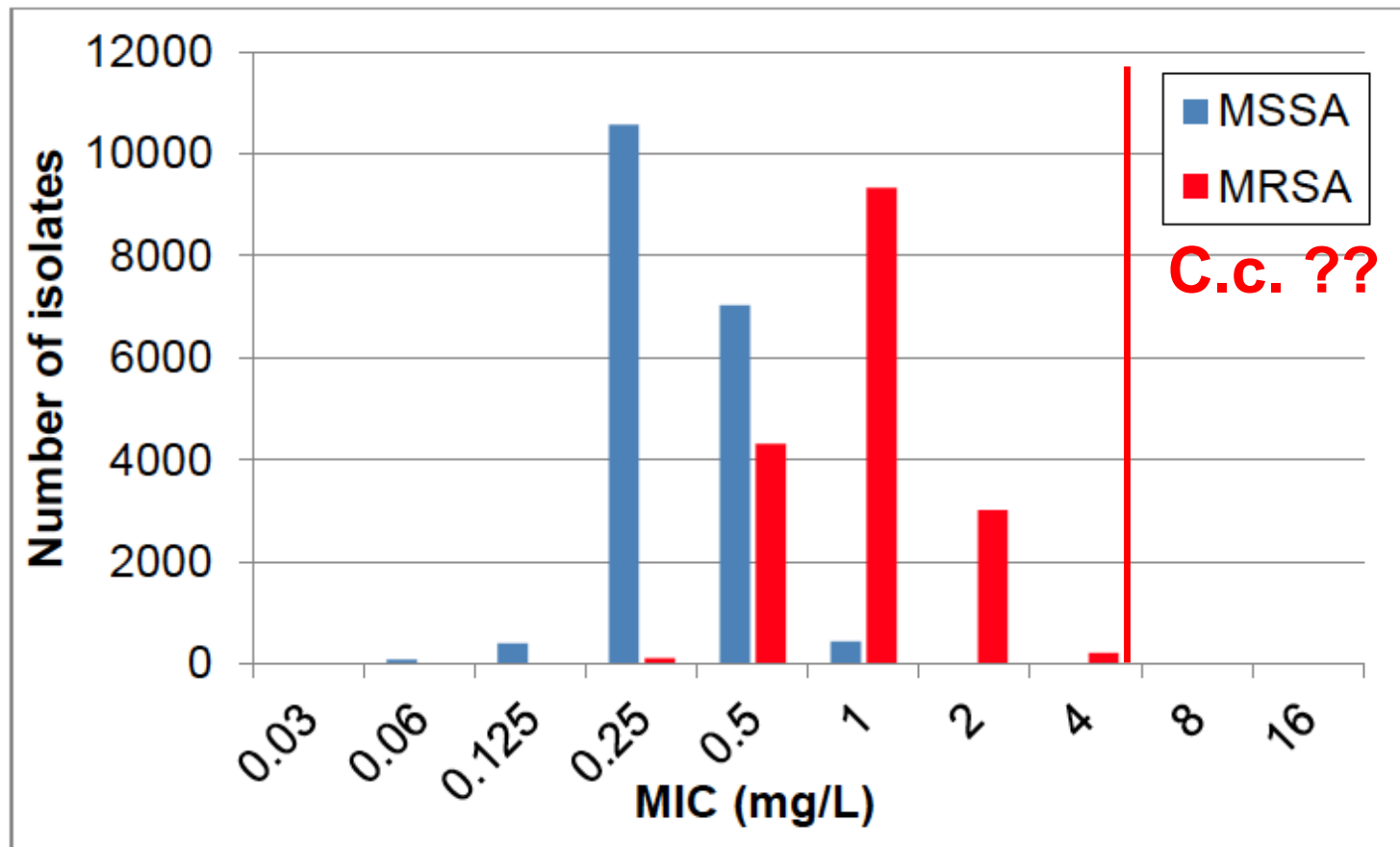
- 💧 englobe la majorité de la population des SARM

- 💧 **C.c. = 4 mg/L,**

- 💧 actif sur tous les *S. aureus* ∖ leur sensibilité à la méticilline
- 💧 semble une cible inatteignable (cf. PK/PD)

C.c. épidémiologique ou *e-coff*

- ◆ **Ceftobiprole MIC distributions** for methicillin-resistant (MRSA) and methicillin-susceptible (MSSA) *Staphylococcus aureus*



Quatre propositions

- ◆ **C.c. = 0,5 mg/L**

- ◆ E-coff possible, mais concept d'activité sur les SARM devient faux (!)

- ◆ **C.c. = 1 mg/L**

- ◆ E-coff englobant toute la population SARM, mais inactivité sur # 25% des SARM

- ◆ **C.c. = 2 mg/L**

- ◆ englobe la majorité de la population des SARM

- ◆ **C.c. = 4 mg/L,**

- ◆ actif sur tous les *S. aureus* √ leur sensibilité à la méticilline
- ◆ semble une cible inatteignable (cf. PK/PD)

Approche PK/PD

💧 **Problème : manque de données cliniques**

📦 **Donc on simule**

💧 Méthode de **Monte-Carlo**

Méthode de Monte-Carlo

- ◆ Famille de méthodes algorithmiques visant à calculer une valeur numérique approchée en utilisant des **procédés aléatoires**, c'est-à-dire des **techniques probabilistes**
- ◆ Décrite par **Metropolis** et **Ullman** (1949), son développement a servi à l'élaboration de la bombe atomique
- ◆ Le nom de ces méthodes fait allusion aux jeux de hasard pratiqués à Monte-Carlo, car les **meilleures suites de nombres aléatoires** sont données par **la roulette des casinos**



Simulation de Monte-Carlo adaptée à la microbiologie et à la pharmacologie clinique

- ◆ Inventer des **CMI** et des **ASC aléatoires** à l'aide de fonctions de probabilité
- ◆ Des **milliers d'estimations ponctuelles** peuvent ainsi être faites. Leur probabilité en est déterminée
- ◆ Tous les **rapports ASC/CMI** probables sont générés et la probabilité de les atteindre est calculée

Bradley JS *et al.*, *Pediatr Infect Dis J*, 2003.

- ☒ **Calcul de *target attainment rates* (TAR : probabilité d'atteindre un indice PD spécifique) pour un certains nombre d'index PK/PD**
- ☒ **Confrontation des TARs aux CMIs**

Adaptation au Cefotibiprole

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, May 2004, p. 1713–1718
0066-4804/04/\$08.00+0 DOI: 10.1128/AAC.48.5.1713–1718.2004
Copyright © 2004, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 48, No. 5

Use of Monte Carlo Simulations To Select Therapeutic Doses and Provisional Breakpoints of BAL9141

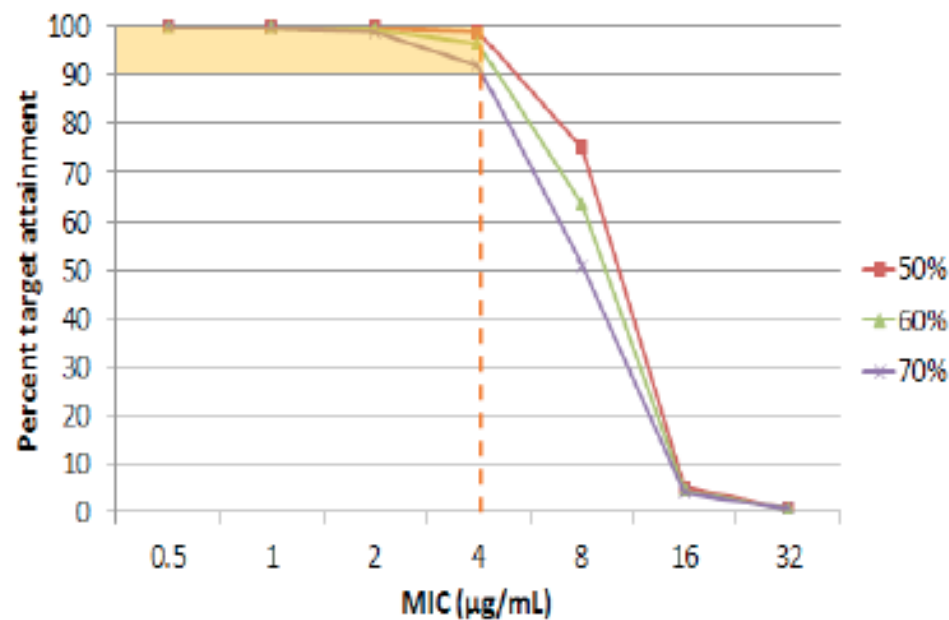
Johan W. Mouton,^{1*} Anne Schmitt-Hoffmann,² Stuart Shapiro,²
Norman Nashed,² and Niek C. Punt³

BAL 9141 MIC (mg/L)	TARs for 3 dosing regimens and 4 targets T > MIC (%)											
	500mg / 12h				500mg / 8h				750mg / 12h			
	30	40	50	60	30	40	50	60	30	40	50	60
0,5	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
1	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
2	100	100	100	72	100	100	100	100	100	100	100	99
4	100	59	1	0	100	100	99	79	100	100	78	15
8	0	0	0	0	80	13	0	0	69	3	0	0

PK/PD breakpoint

♦ Pool de données de phase 1 à 3

- ♦ Insuffisants rénaux (ph. 1)
- ♦ Patients de SI (ph. 1)
- ♦ Infections peau et parties molles (ph. 2)
- ♦ Pneumonies nosocomiales (ph. 3)



Muller *et al.*, AAC 2013 et AAC 2014.

TARs pour une posologie de 500mg / 8h
(perfusion de 2h)

Pour une cible $fT > CMI \geq 50\%$
et un TAR > 90% :

C.c. PK/PD = 4 mg/L

C.c. clinique

💧 Études de non-infériorité

- 💧 Essai en **double aveugle** (n=314) comparant **ceftobiprole** 500mg / 8h vs. **ceftriaxone** 2g / j $\pm$ **linézolide** 600mg / 12h
- 💧 Essai de phase 3 en **double aveugle** (n=781 pneumonies nosocomiales) comparant **ceftobiprole** 500mg / 8h vs. **ceftazidime** 2g / 8h $\pm$ **linézolide** 600mg / 12h

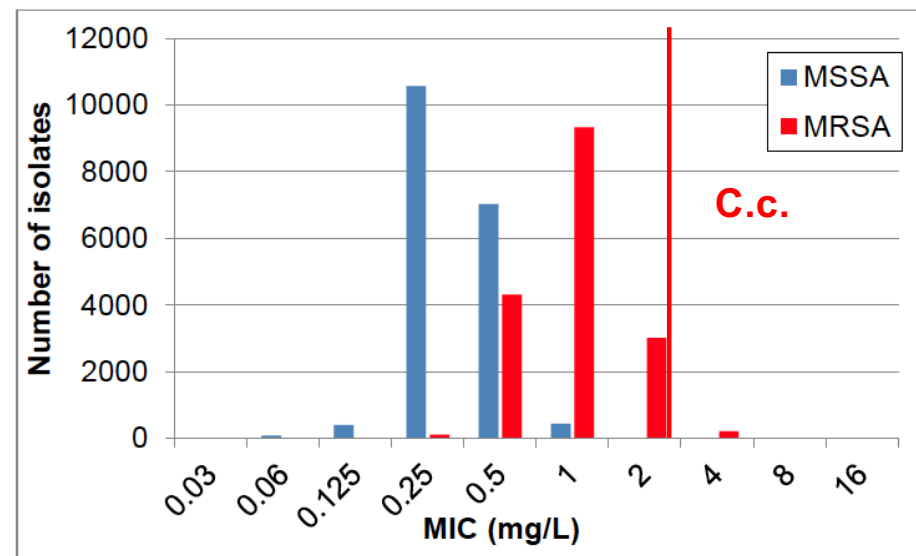
⊠> **Aucune donnée pour des souches avec des
CMI de ceftobiprole > 2 mg/L**

Décision EUCAST

💧 Sur les bases de ce rationnel, depuis les 31 mars 2016 :

☒ Pour *Staphylococcus aureus*, C.c. [ceftobiprole] = 2 mg/L

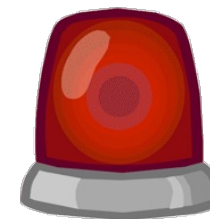
C.à.d : **S** si **CMI** $\leq$ 2 mg/L
R si **CMI** $>$ 2 mg/L



Introduction de la ZIT* ou ATU**

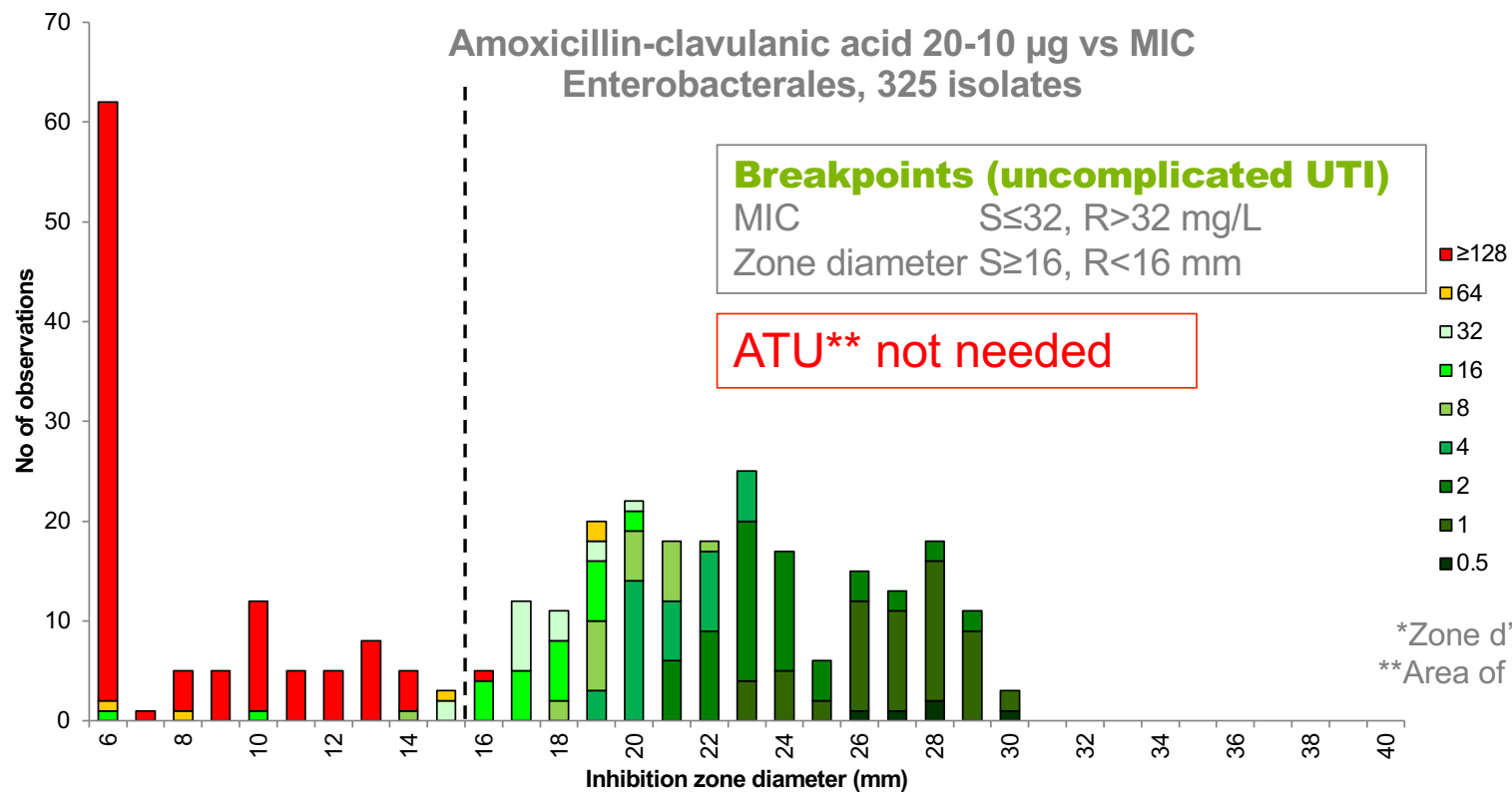
*Zone d'Incertitude Technique
**Area of Technical Uncertainty

- 💧 **Incertitude portant sur la catégorisation clinique**
 - 💧 concerne une plage de valeurs de diamètre et/ou de CMI
- 💧 **N'est pas une catégorisation clinique supplémentaire**
- 💧 **Constitue un *warning* quant au **risque** de rendre un **résultat erroné****
 - 💧 risque d'erreur majeure (fausse résistance)
 - 💧 risque d'erreur très majeure (fausse sensibilité)



Introduction de la ZIT*

Coamoxyclav vs. Enterobacterales

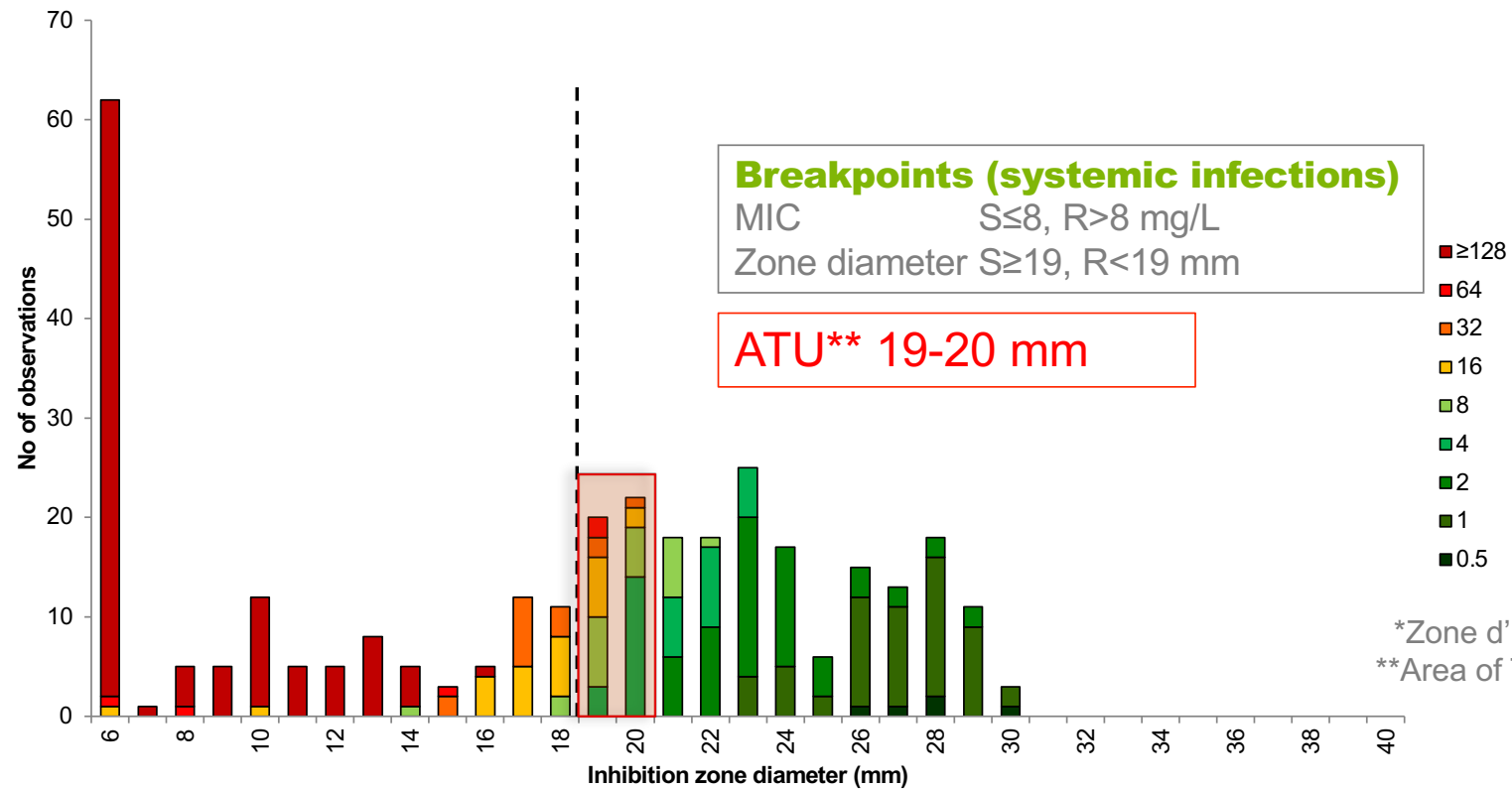


*Zone d'Incertitude Technique
**Area of Technical Uncertainty

Source : EUCAST

Introduction de la ZIT*

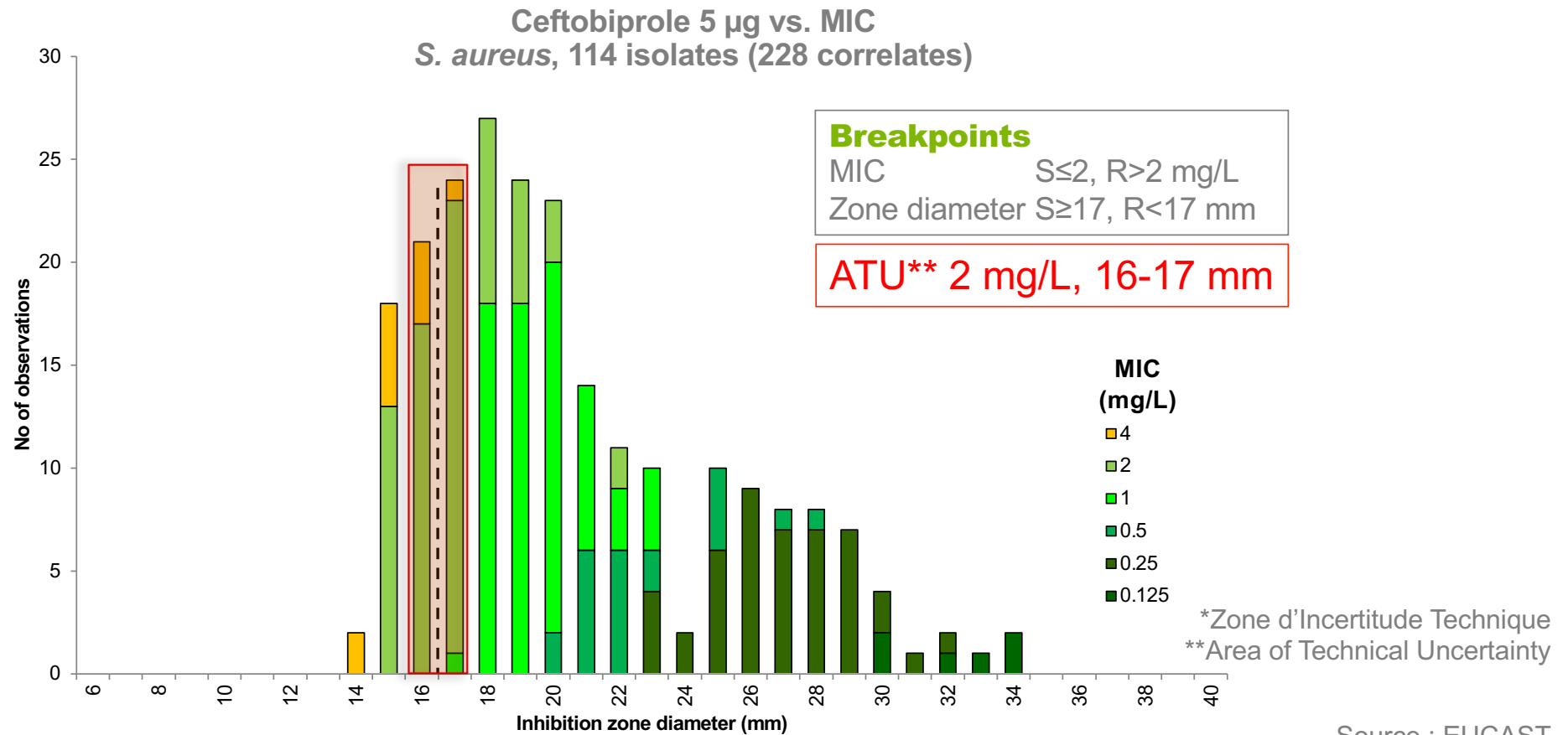
Coamoxyclav vs. Enterobacterales



*Zone d'Incertitude Technique
**Area of Technical Uncertainty

Introduction de la ZIT*

Ceftobiprole vs. *S. aureus*



Source : EUCAST

L'ANTIBIOGRAMME

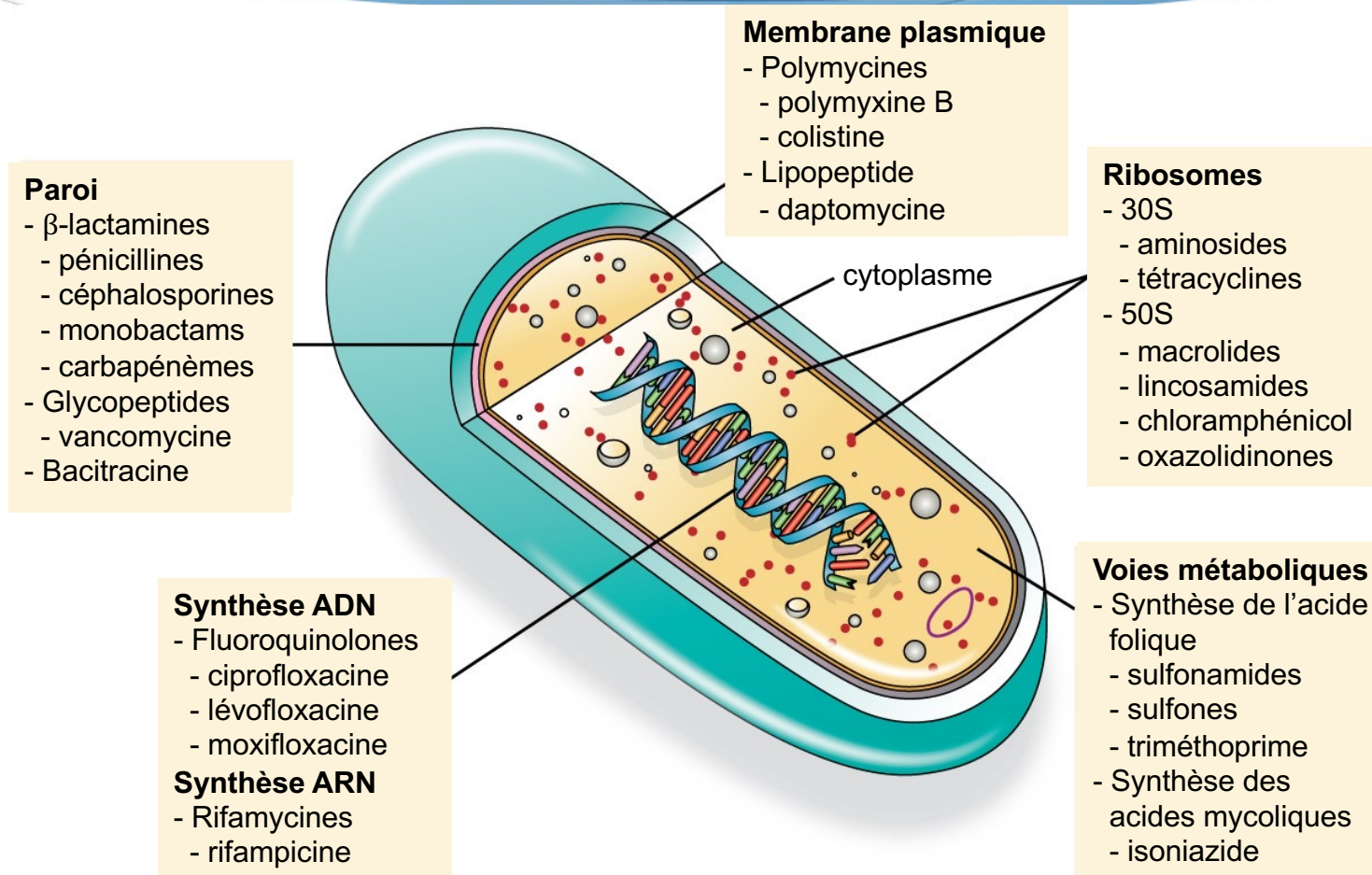
II – Lecture interprétative

Dr Nicolas BLONDIAUX
Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier
Laboratoire – Microbiologie
CH Gustave Dron, Tourcoing

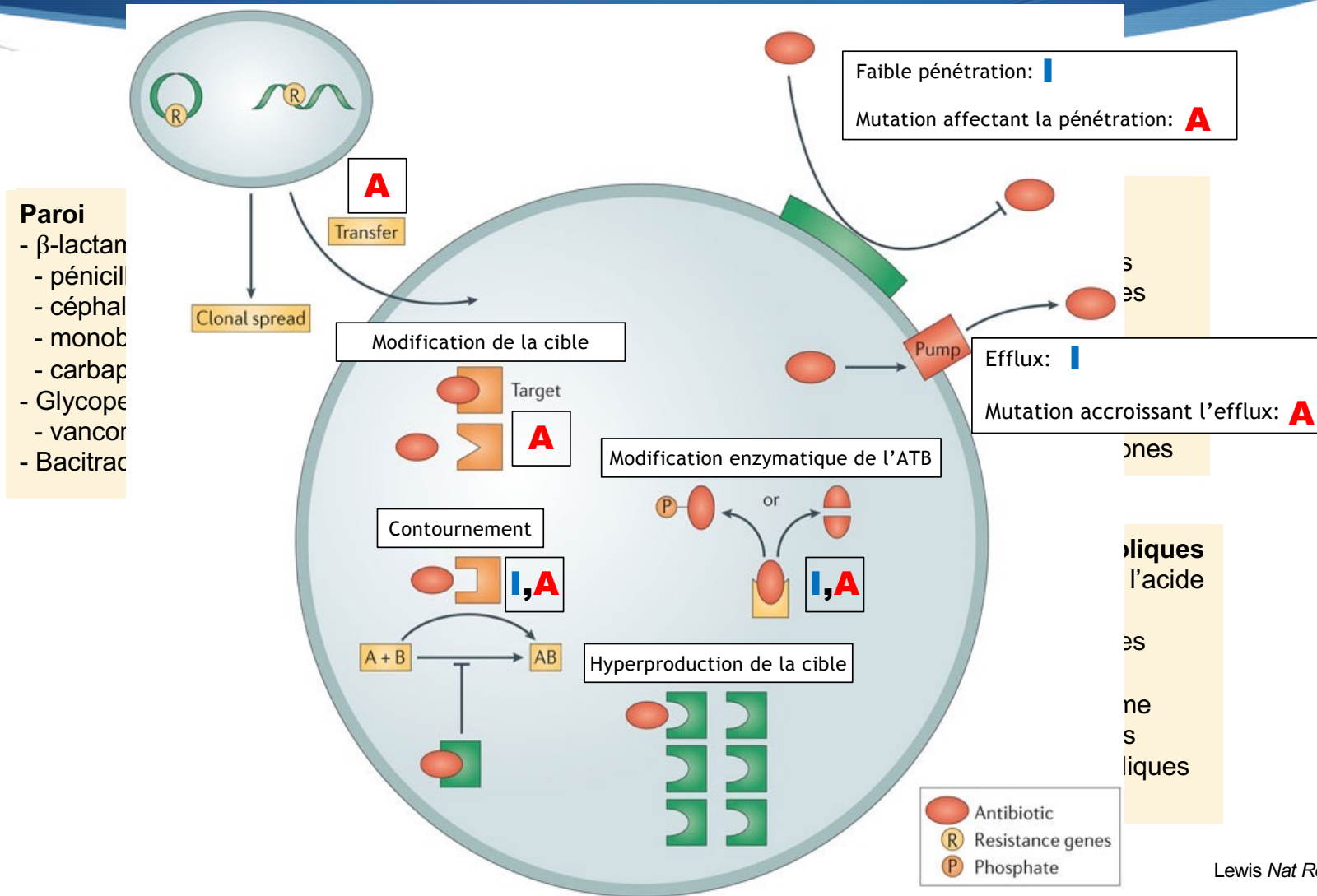
DUACAI – 24 nov. 2022



L'arsenal antibactérien



Mécanismes généraux de la résistance bactérienne et Acquis



La résistance innée ou naturelle

Exemples de résistances naturelles

- mycoplasmes et β -lactamines
- *Pseudomonas aeruginosa* et amoxicilline
- bactéries à Gram négatif et vancomycine
- bactéries à Gram positif et aztréonam

cible absente

inactivation

cible inaccessible

cible sans affinité

La résistance acquise

Certaines souches d'une espèce normalement sensible à un antibiotique sont **devenues résistantes à l'action de ce dernier.**

- la **cible** de l'antibiotique a **disparu**
- la **cible** de l'antibiotique est **devenue inaccessible**
- l'**antibiotique** est **inactivé** par les souches résistantes

Délai entre introduction des antibiotiques et apparition des résistances acquises

Antibiotique	Mise sur le marché (année)	Résistance acquise (année)
pénicilline	1943	1945
streptomycine	1947	1947
tétracycline	1952	1956
méticilline	1960	1961 (<i>S. aureus</i>)
acide nalidixique	1964	1966
gentamicine	1967	1969
vancomycine	1972	1987 (entérocoques)
cefotaxime	1981	1981
linézolide	2000	1999 (<i>E. faecium</i>)
daptomycine	2003	1991 (<i>S. aureus</i>)

La résistance des bactéries aux antibiotiques : les stratagèmes

Le désarmement

Rendre inoffensif l'antibiotique en l'inactivant

Le blindage

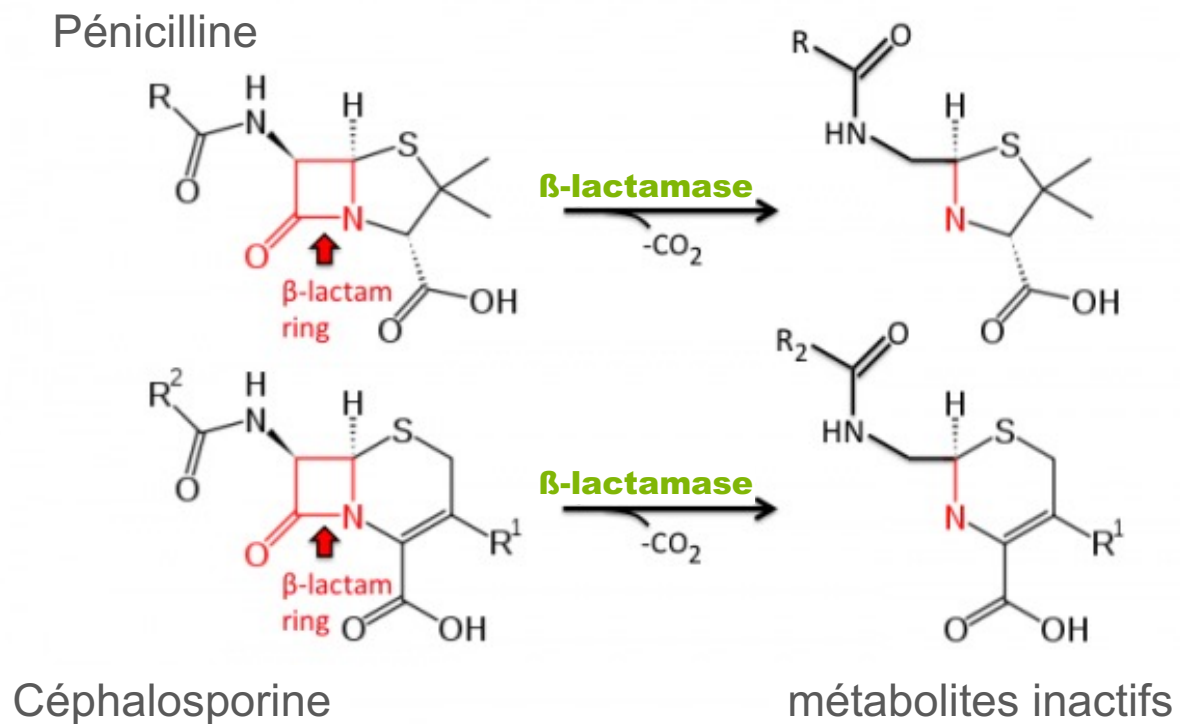
Empêcher l'accès de l'antibiotique à sa cible

Le camouflage

Modifier la cible pour qu'elle ne soit plus
reconnue par l'antibiotique



Désarmer : détruire l'antibiotique



Hydrolyse inactivatrice du cycle bêta-lactame par une **bêta-lactamase** bactérienne

ex :
staphylocoques et **penicilline G**
entérobactéries et **bêta-lactamines**
Haemophilus influenzae et **amoxicilline**

La résistance des bactéries aux antibiotiques : les stratagèmes

Le désarmement

Rendre inoffensif l'antibiotique en l'inactivant

Le blindage

Empêcher l'accès de l'antibiotique à sa cible

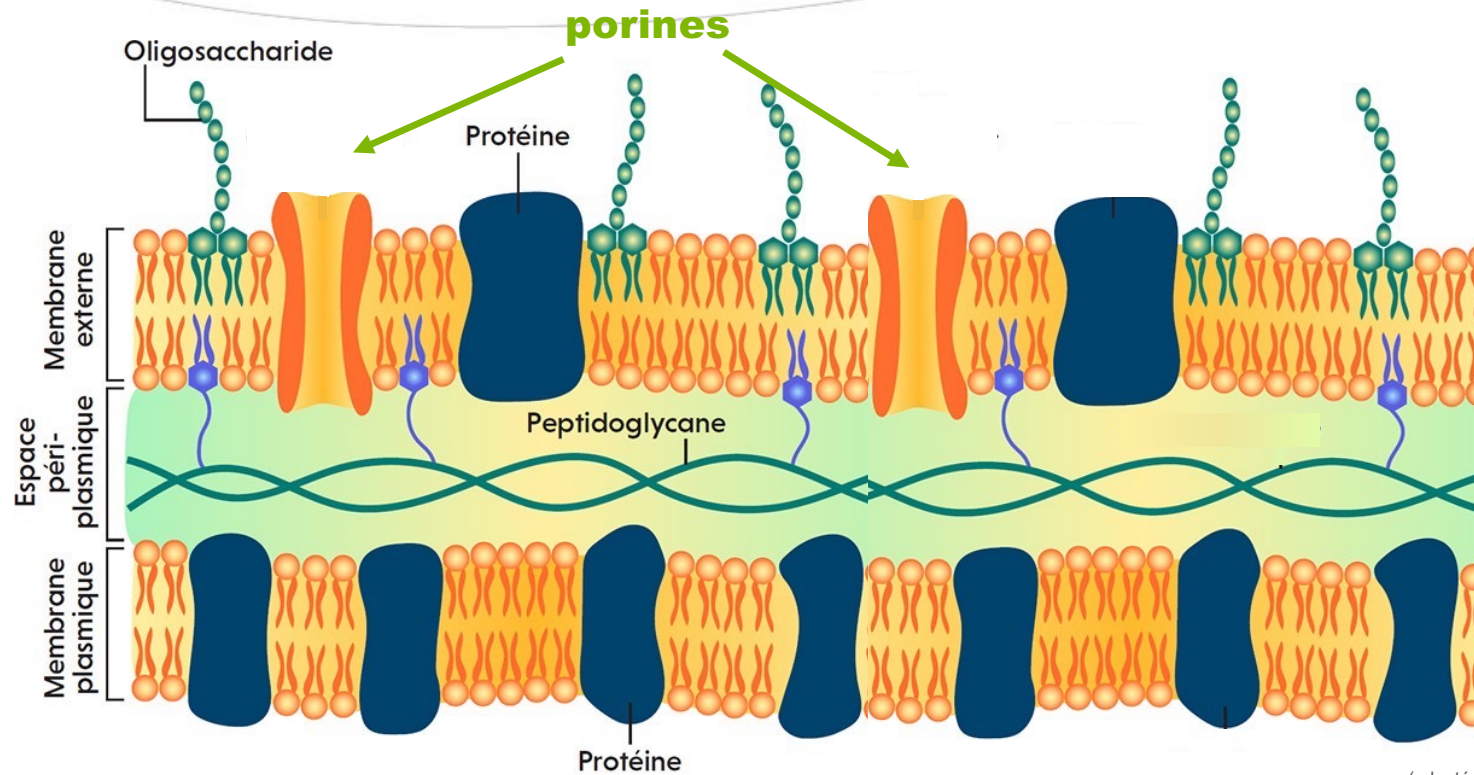
Le camouflage

Modifier la cible pour qu'elle ne soit plus
reconnue par l'antibiotique



Blindage (1) : imperméabiliser

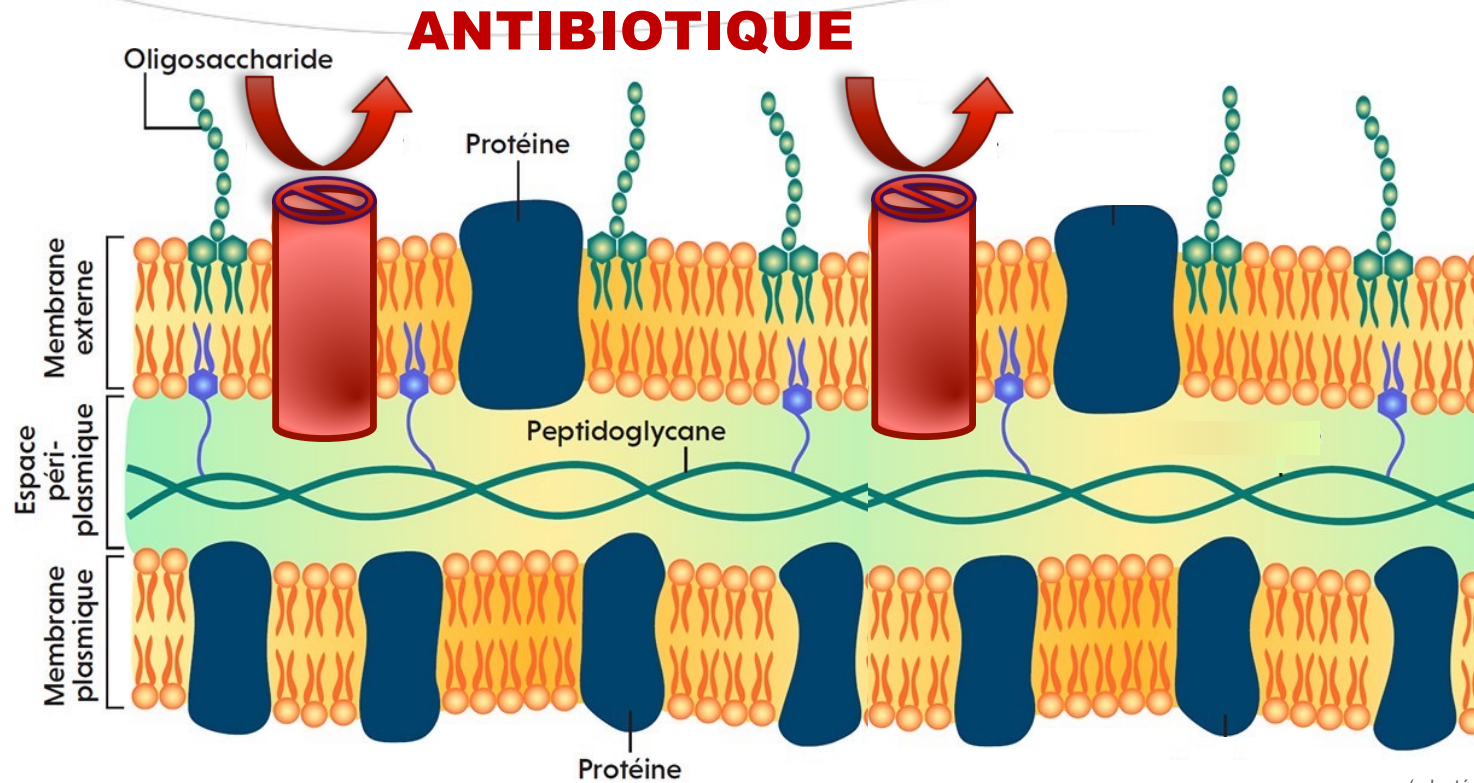
Une stratégie des bactéries à Gram négatif



(adapté de Jacquet et Ezzedine, pour la Science 2019)

Blindage (1) : imperméabiliser

Une stratégie des bactéries à Gram négatif



(adapté de Jacquet et Ezzedine, pour la Science 2019)

Quelques résistances par imperméabilité

Résistance **acquise** de *Pseudomonas aeruginosa*

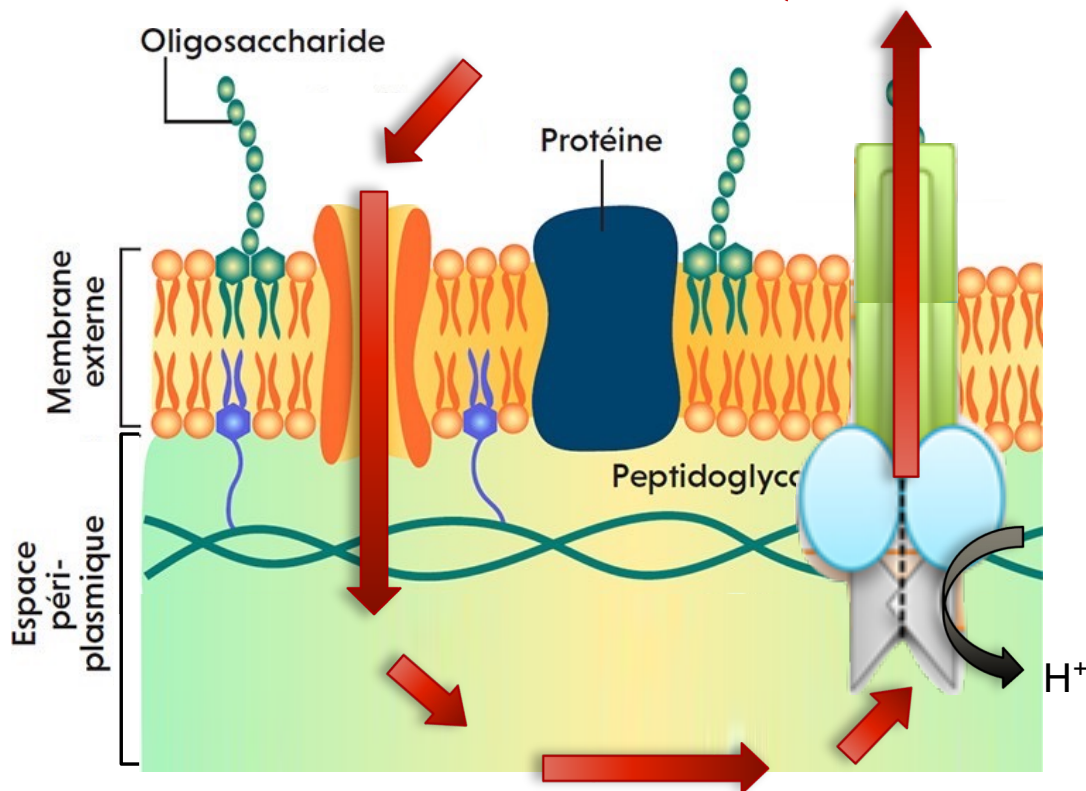
- à la **ticarcilline**
- aux **carbapénèmes**
- aux **fluoroquinolones**

Résistance **naturelle** des bactéries à Gram négatif

- aux **lincosamides** et **streptogramines**
- aux **glycopeptides**
- à l' **oxacilline**

Blindage (2) : rejeter l'antibiotique

ANTIBIOTIQUE



Pompe d'efflux de type MFS chez une bactérie à **Gram négatif**

Les bactéries résistantes produisent une **pompe** dite d'**efflux** permettant d'expulser l'antibiotique vers l'extérieur.

Bactéries à Gram positif et à Gram négatif

ex :

Pseudomonas aeruginosa et **fluoroquinolones** bactéries et **cyclines**

chez les bactéries à **Gram positif**

Streptococcus pneumoniae et **fluoroquinolones**

La résistance des bactéries aux antibiotiques : les stratagèmes

Le désarmement

Rendre inoffensif l'antibiotique en l'inactivant

Le blindage

Empêcher l'accès de l'antibiotique à sa cible

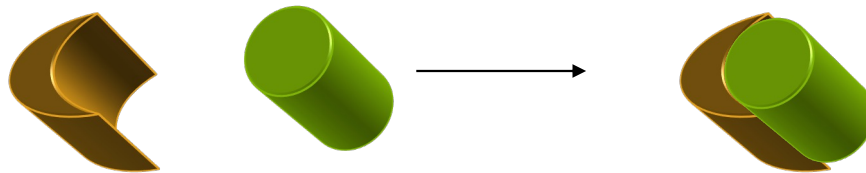
Le camouflage

Modifier la cible pour qu'elle ne soit plus
reconnue par l'antibiotique



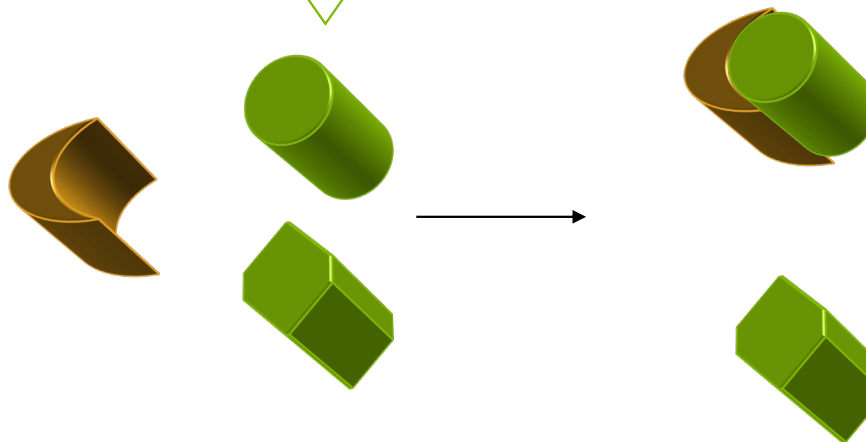
Camouflage : modifier la cible

antibiotique **cible**



Effet antibiotique :
arrêt de la croissance
bactérienne

Acquisition d'une cible
de moindre affinité



(Effet antibiotique)

Pas d'effet antibiotique :
survie bactérienne

Quelques résistances par modification de cible

Résistance des **staphylocoques** à l'**oxacilline**

PLP supplémentaire

Résistance du **pneumocoque** aux **β -lactamines**

PLP modifiées

Résistance acquise aux **macrolides**

ribosome modifié

Résistance aux **fluoroquinolones**

topoisomérases modifiées

LE SUPPORT GÉNÉTIQUE DE LA RÉSISTANCE

mutations de gènes préexistants

acquisition de gènes

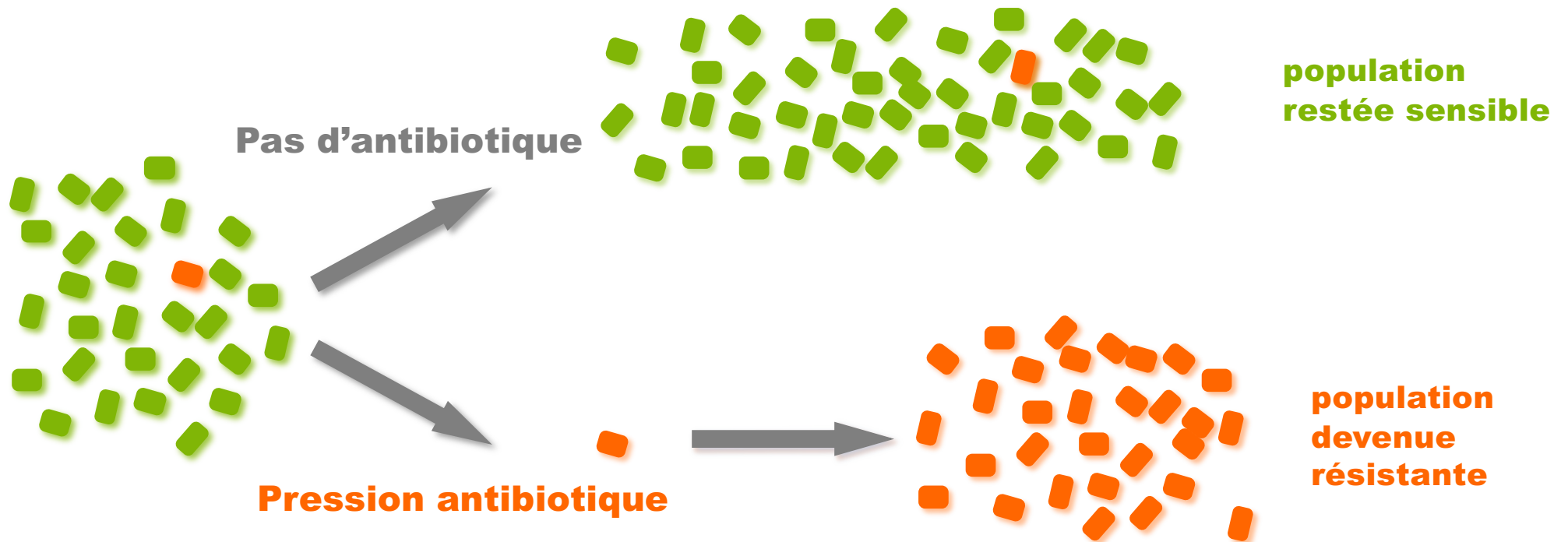


Mutation de gènes préexistants

Évènements rares (fréquence = 10^{-6} à 10^{-9}), mais dont le taux est stable

Héréditaires, mais non transmissibles en dehors de la **progénie**

L'ANTIBIOTIQUE N' EST PAS MUTAGÈNE MAIS IL SÉLECTIONNE LES MUTANTS PRÉSENTS



LE SUPPORT GÉNÉTIQUE DE LA RÉSISTANCE

mutations de gènes préexistants

acquisition de gènes



Acquisition de gènes

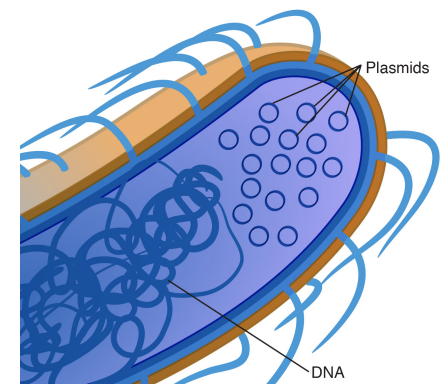
Un ou plusieurs gènes acquis rendent la bactérie insensible à l'antibiotique

Ils encodent de nouvelles molécules responsables

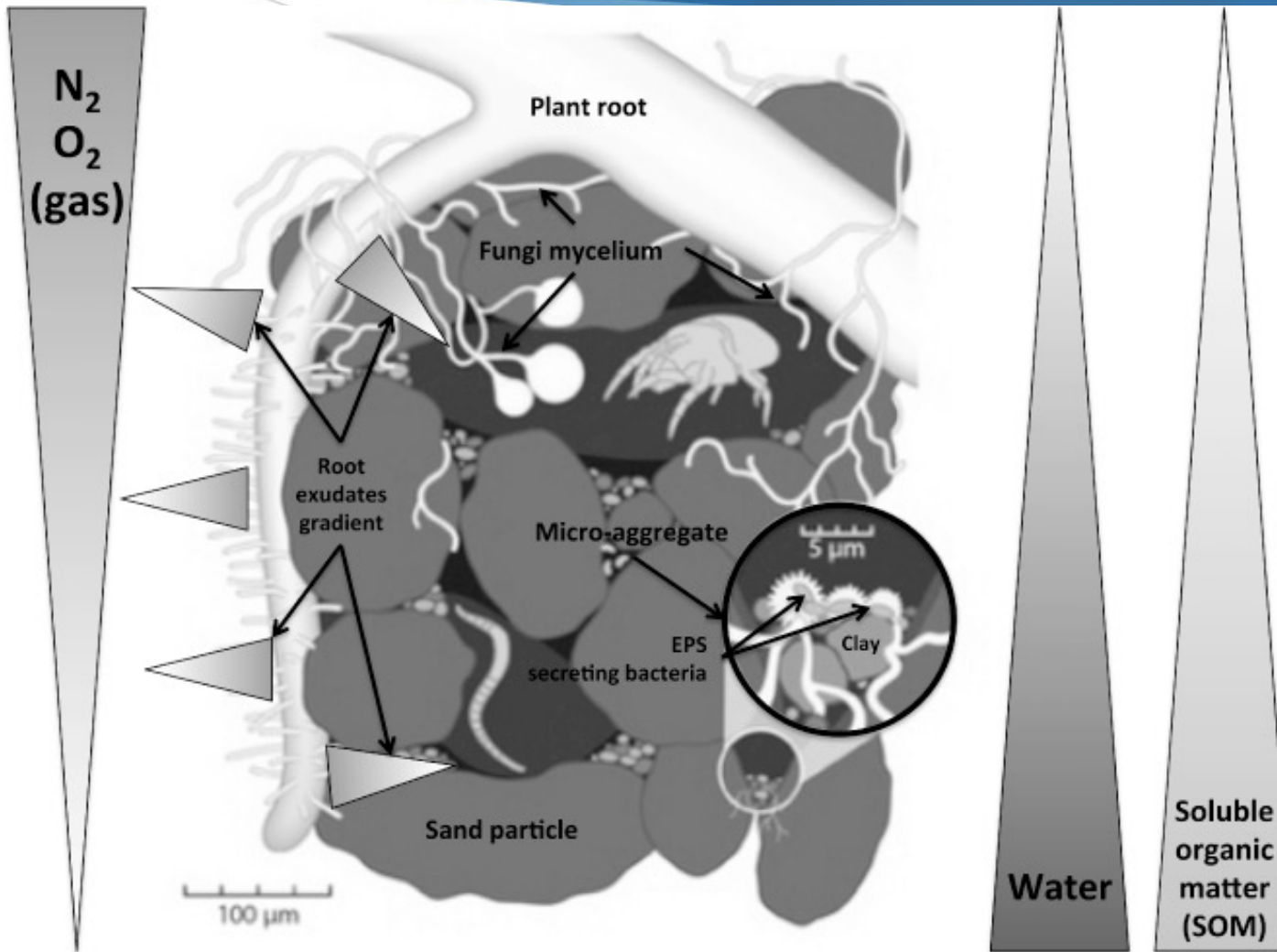
- d'une **inactivation** de l'antibiotique
- d'un **efflux** de l'antibiotique
- d'une **altération** ou une **substitution de la cible** de l'antibiotique

Ils sont portés par des éléments génétiques mobiles

- **plasmides**
- **transposons**



« Résistome » environnemental



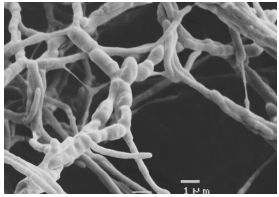
Beaucoup d'antibiotiques sont **élaborés par des microorganismes**

ils se protègent :

- en produisant des **enzymes inactivatrices**,
- grâce à des **cibles modifiées**.

Les gènes qui encodent ces mécanismes de résistance ont sans doute été transmis à d'autres bactéries, notamment aux **espèces pathogènes**.

Résistance à la vancomycine



Amycolatopsis orientalis



VanH

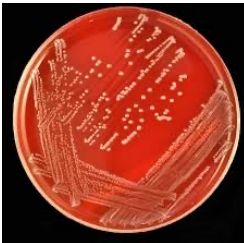
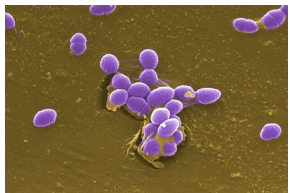
DdIM

VanX

61%

63%

64%



VanR

VanS

VanH

VanA

VanX

VanY

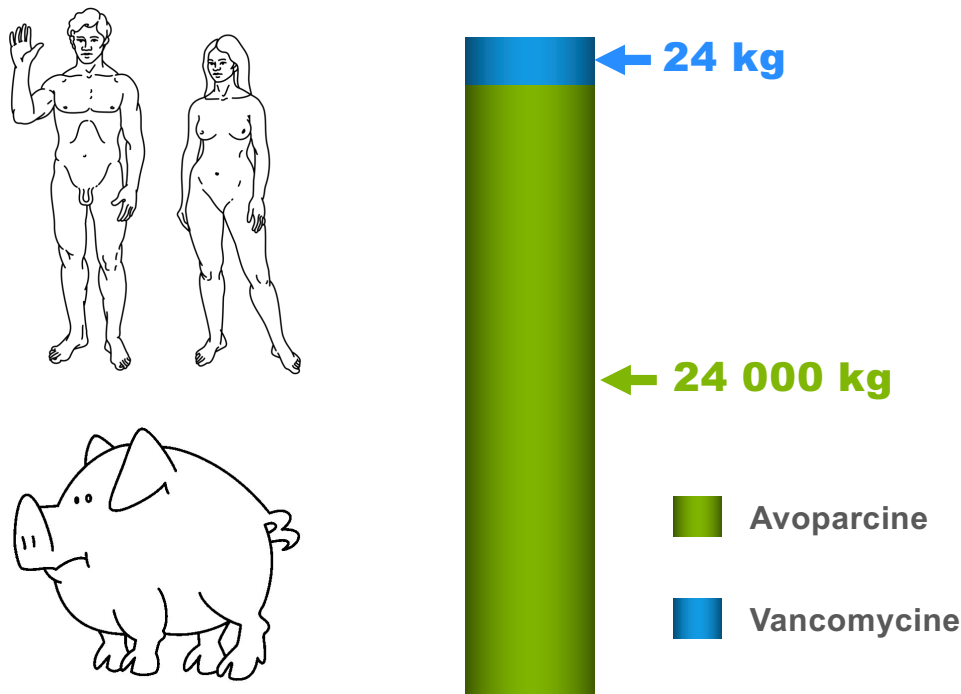
VanZ

Enterococcus faecalis

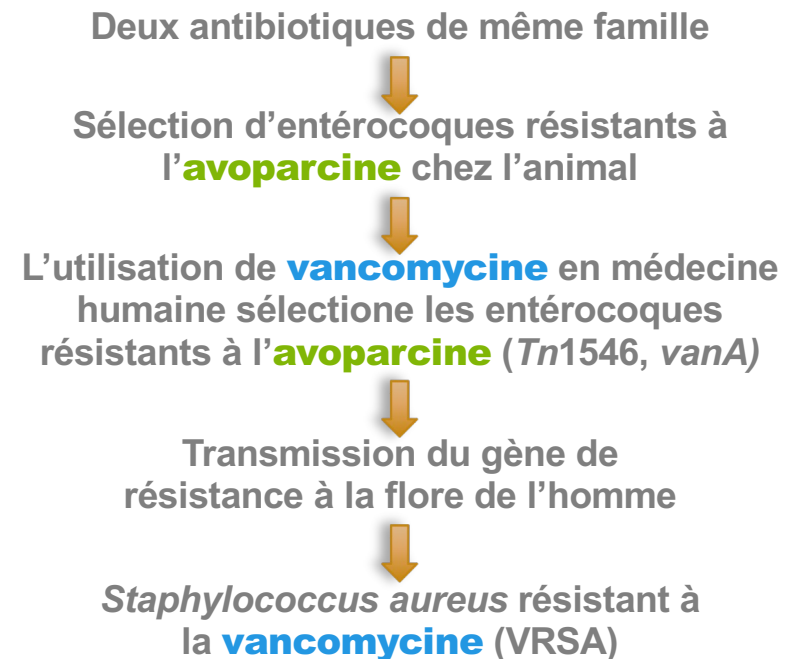


Sélection croisée de la résistance

due à l'utilisation d'antibiotiques chez l'homme et chez l'animal



Danemark, 1994





Cas clinique

**Pas toujours si
« simple »**

Cas #1

Une jeune femme de 20 ans, sans aucun antécédent particulier, se présente au cabinet de son médecin traitant (vous) pour des brûlures mictionnelles intenses.

Elle rapporte une pollakiurie depuis 24h qu'elle considère relativement handicapante pour son activité professionnelle. En outre, la patiente décrit des urines devenues troubles et malodorantes.

L'examen clinique est strictement normal, les fosses lombaires sont libres, il n'y a pas d'obstacle à la miction et la patiente est apyrétique. Un test de grossesse (recherche de bêta-HCG urinaire) effectué il y a deux jours par la patiente était négatif.

Cas #1

Une jeune femme de 20 ans, sans aucun antécédent particulier, se présente au cabinet de son médecin traitant (vous) pour des **brûlures mictionnelles intenses**.

Elle rapporte une **pollakiurie** depuis 24h qu'elle considère relativement handicapante pour son activité professionnelle. En outre, la patiente décrit des **urines** devenues **troubles** et **malodorantes**.

L'examen clinique est strictement normal, les fosses lombaires sont libres, il n'y a pas d'obstacle à la miction et la patiente est apyrétique. Un test de grossesse (recherche de bêta-HCG urinaire) effectué il y a deux jours par la patiente était négatif.

Cas #1

Une jeune femme de 20 ans, sans aucun antécédent particulier, se présente au cabinet de son médecin traitant (vous) pour des **brûlures mictionnelles intenses**.

Elle rapporte une **pollakiurie** depuis 24h qu'elle considère relativement handicapante pour son activité professionnelle. En outre, la patiente décrit des **urines** devenues **troubles** et **malodorantes**.

L'examen clinique est strictement normal, les **fosses lombaires** sont **libres**, il n'y a **pas d'obstacle** à la miction et la patiente est **apyrétique**. Un test de grossesse (recherche de bêta-HCG urinaire) effectué il y a deux jours par la patiente était négatif.



CYSTITE

Cas #1

Une jeune **femme** de **20 ans**, sans **aucun antécédent** particulier, se présente au cabinet de son médecin traitant (vous) pour des **brûlures mictionnelles intenses**.

Elle rapporte une **pollakiurie** depuis 24h qu'elle considère relativement handicapante pour son activité professionnelle. En outre, la patiente décrit des **urines** devenues **troubles** et **malodorantes**.

L'examen clinique est strictement normal, les **fosses lombaires** sont **libres**, il n'y a **pas d'obstacle** à la miction et la patiente est **apyrétique**. Un **test de grossesse** (recherche de bêta-HCG urinaire) effectué il y a deux jours par la patiente était **négatif**.



CYSTITE SIMPLE

Confirmation du diagnostic



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Médecine et maladies infectieuses 48 (2018) 327–358

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

**Médecine et
maladies infectieuses**

Recommandations

Practice guidelines for the management of adult community-acquired urinary tract infections

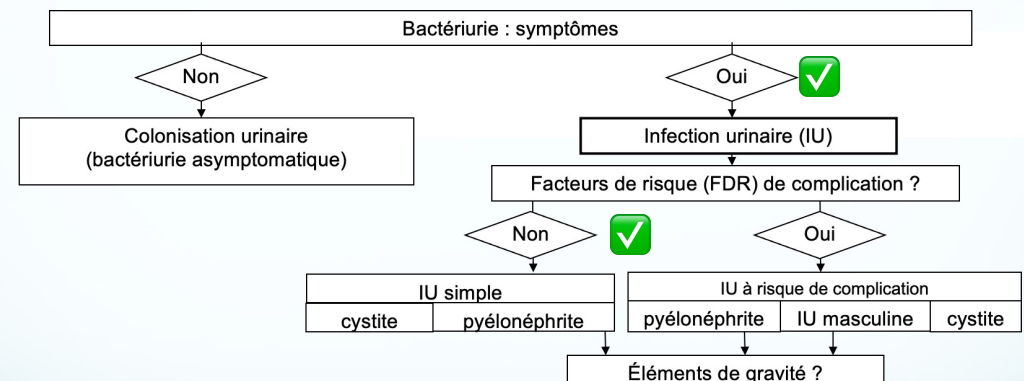
Recommandations pour la prise en charge des infections urinaires communautaires de l'adulte

F. Caron^a, T. Galperine^b, C. Flateau^c, R. Azria^d, S. Bonacorsi^e, F. Bruyère^f, G. Cariou^g,
E. Clouqueur^h, R. Cohenⁱ, T. Doco-Lecompte^j, E. Elefant^k, K. Faure^l, R. Gauzit^m, G. Gavazziⁿ,
L. Lemaître^o, J. Raymond^p, E. Senneville^q, A. Sotto^r, D. Subtil^s, C. Trivalle^t, A. Merens^u,
M. Etienne^{a,*}

FDR :

- ♦ toute **anomalie de l'arbre urinaire**
- ♦ **certaines terrains** :
 - ♦ homme
 - ♦ grossesse
 - ♦ sujet âgé « fragile »
 - ♦ clairance de la créatinine < 30 ml/min
 - ♦ immunodépression grave

Stratégie



Confirmation du diagnostic



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Médecine et maladies infectieuses 48 (2018) 327–358

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

**Médecine et
maladies infectieuses**

Recommandations

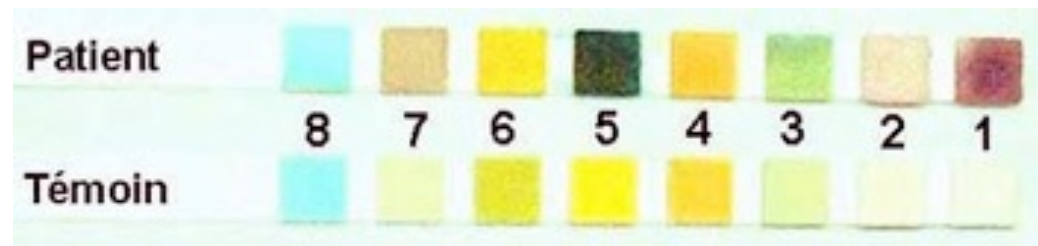
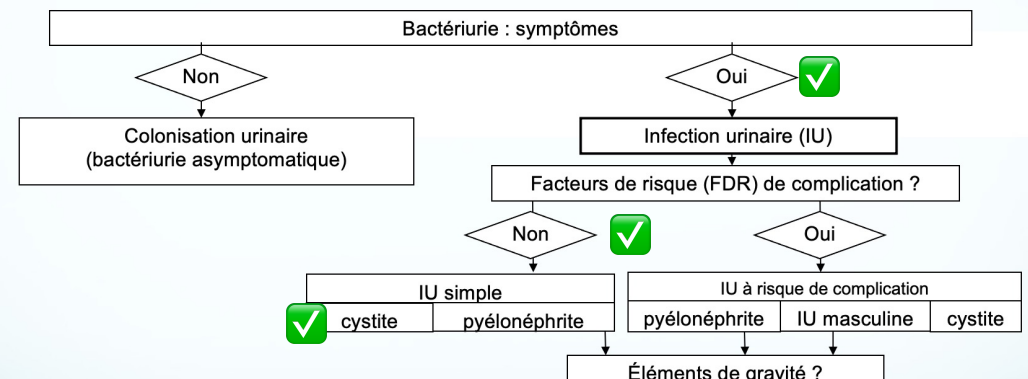
Practice guidelines for the management of adult community-acquired urinary tract infections

Recommandations pour la prise en charge des infections urinaires communautaires de l'adulte

F. Caron^a, T. Galperine^b, C. Flateau^c, R. Azria^d, S. Bonacorsi^e, F. Bruyère^f, G. Cariou^g,
E. Clouqueur^h, R. Cohenⁱ, T. Doco-Lecompte^j, E. Elefant^k, K. Faure^l, R. Gauzit^m, G. Gavazziⁿ,
L. Lemaître^o, J. Raymond^p, E. Senneville^q, A. Sotto^r, D. Subtil^s, C. Trivalle^t, A. Merens^u,
M. Etienne^{a,*}

Une bandelette urinaire sur des urines fraîchement émises est effectuée, elle donne les résultats suivants : glucose négatif, cétones négatifs, sang ++, pH 5, protéines négatives, nitrites positifs et leucocytes +++.

Stratégie



Confirmation du diagnostic



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

**Médecine et
maladies infectieuses**

Médecine et maladies infectieuses 48 (2018) 327–358

Recommandations

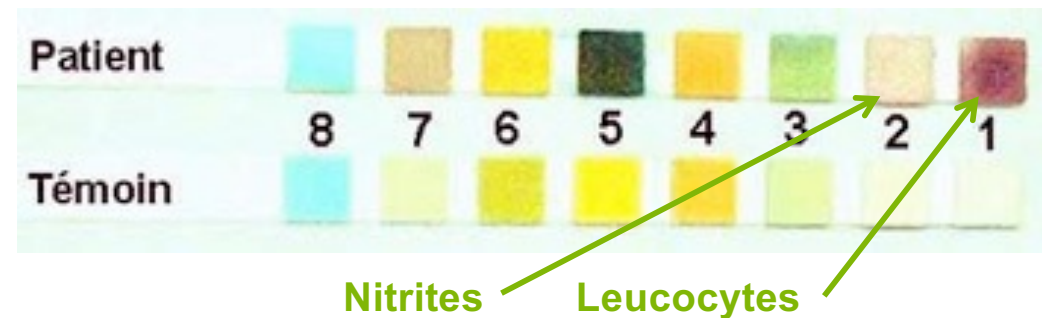
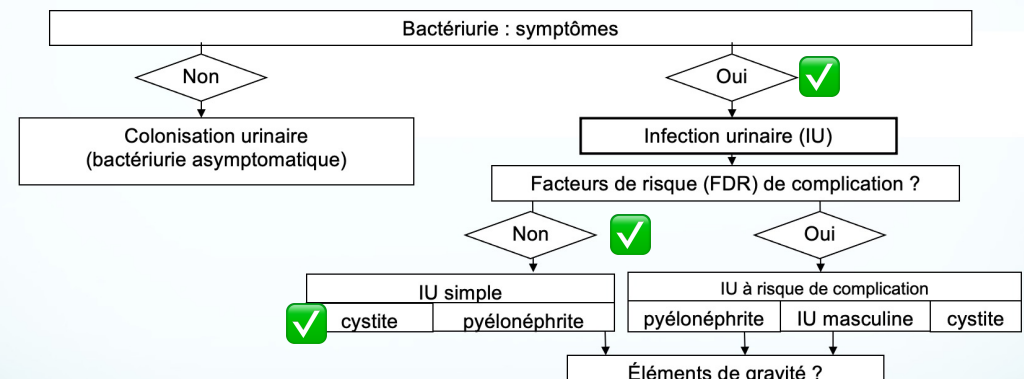
Practice guidelines for the management of adult community-acquired urinary tract infections

Recommandations pour la prise en charge des infections urinaires communautaires de l'adulte

F. Caron^a, T. Galperine^b, C. Flateau^c, R. Azria^d, S. Bonacorsi^e, F. Bruyère^f, G. Cariou^g,
E. Clouqueur^h, R. Cohenⁱ, T. Doco-Lecompte^j, E. Elefant^k, K. Faure^l, R. Gauzit^m, G. Gavazziⁿ,
L. Lemaitre^o, J. Raymond^p, E. Senneville^q, A. Sotto^r, D. Subtil^s, C. Trivalle^t, A. Merens^u,
M. Etienne^{a,*}

Une bandelette urinaire sur des urines fraîchement émises est effectuée, elle donne les résultats suivants : glucose négatif, cétones négatifs, **sang ++**, pH 5, protéines négatives, **nitrites positifs** et **leucocytes +++**.

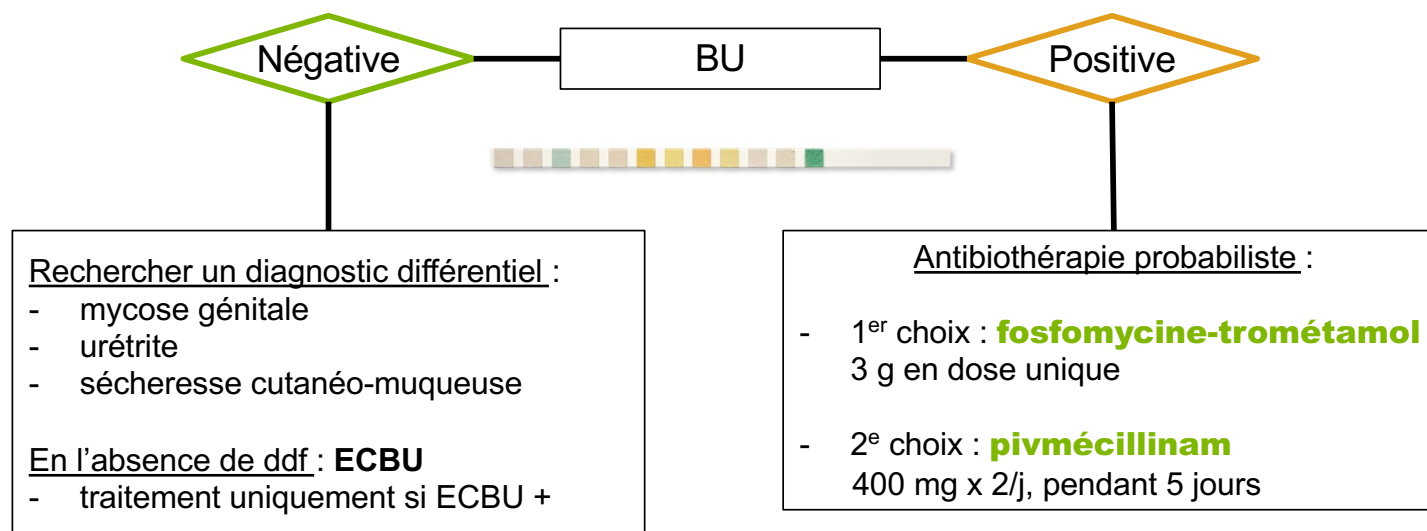
Stratégie



Cystite aiguë simple : prise en charge



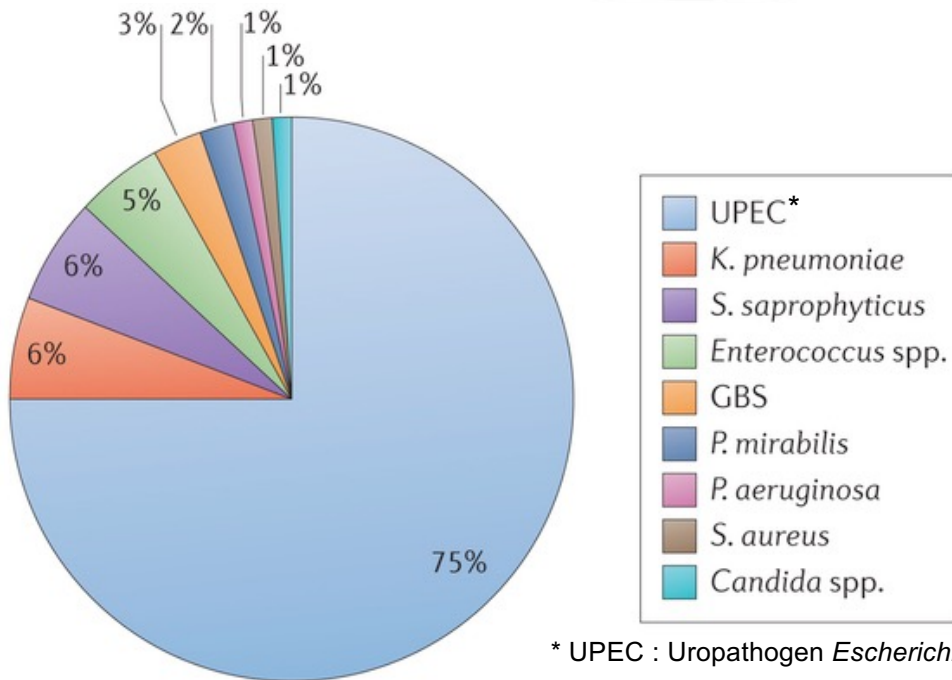
Recommandations 2014
MàJ 2018



Rationnel



IU non compliquées



d'après Flores-Mireles et al., Nat Rev Microbiol 2015

Tableau 3

Prévalence de l'antibiorésistance en France en 2016 chez les isolats de *Escherichia coli* responsables d'IU communautaires de l'adulte.

< 5 %	Fosfomycine trométamol	Population générale
	Nitrofurantoïne	Population générale
	Aminosides	Population générale
≈ 5 %	C3G et aztréonam	Population générale
< 10 %	Ciprofloxacine, lévofloxacine	IU simples et non récidivantes, en l'absence de FQ dans les 6 mois
	Pivmécillinam	Cystites simples
10 à 20 %	Amoxicilline-acide clavulanique	Population générale, selon les concentrations adaptées aux cystites
	Pivmécillinam	Cystite à risque de complication
	Ciprofloxacine, lévofloxacine	IU à risque de complication
	TMP et SMX-TMP	Cystites simples
> 20 %	Amoxicilline	Population générale
	Amoxicilline-acide clavulanique	Population générale, selon les concentrations adaptées aux PNA et IU masculines
	TMP et SMX-TMP	IU à risque de complication

Mais...

Un peu plus de quarante-huit heures après la prise du sachet de Fosfomycine-trométamol, la **symptomatologie** reste **inchangée**.

La patiente retourne consulter son médecin traitant (c'est toujours vous).

Vous décidez :

- de lui prescrire de l'ibuprofène jusqu'à disparition des douleurs mictionnelles
- de lui dire d'attendre encore 3 ou 4 jours, ça va bien finir par passer
- de réaliser un prélèvement naso-pharyngé pour une RT-PCR SARS-CoV-2
- de lui prescrire un ECBU



Mais...

Un peu plus de quarante-huit heures après la prise du sachet de Fosfomycine-trométamol, la **symptomatologie** reste **inchangée**.
La patiente retourne consulter son médecin traitant (c'est toujours vous).

Vous décidez :

- de lui prescrire de l'ibuprofène jusqu'à disparition des douleurs mictionnelles
- de lui dire d'attendre encore 3 ou 4 jours, ça va bien finir par passer
- de réaliser un prélèvement naso-pharyngé pour une RT-PCR SARS-CoV-2
- **de lui prescrire un ECBU**



Lab time

Quarante-huit heures après l'acheminement de l'échantillon d'urine au laboratoire, les résultats de l'**ECBU** sont les suivants :

Examen microscopique :

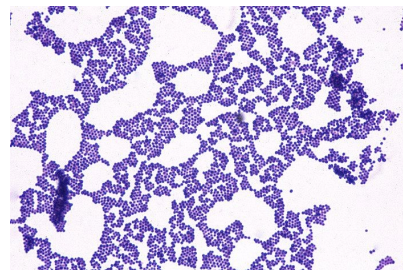
Leucocytes : > 1000 /mm³

Hématies : 35 /mm³

Bactéries : nombreuses

Culture sur milieux spécifiques :

***Staphylococcus saprophyticus* 10⁵ UFC/ml**



Antibiogramme :

Benzylpénicilline	R
Cefoxitine	S
Gentamicine	S
Clindamycine	S
Erythromycine	S
Quinupristine/dalfopristine	S
Levofloxacin	SFP
Linézolide	S
Ac. fusidique	R
Cotrimoxazole	S
Rifampicine	S
Fosfomycine	R

Adaptation de la PEC

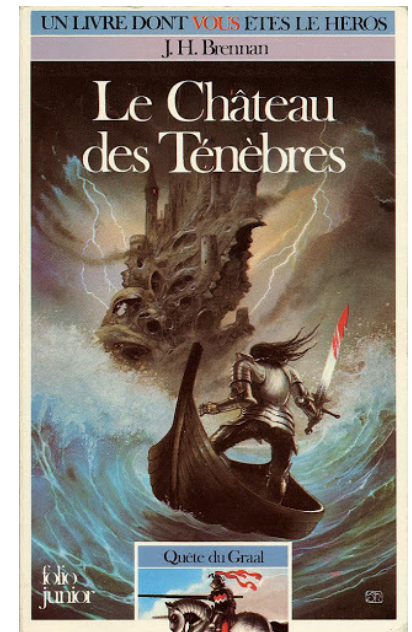
Pas très à l'aise avec les antibiotiques, vous demandez conseil à votre collègue de maison médicale, il vous conseille alors :

Dalacine (Clindamycine) 300 mg
2 gélules matin et soir pendant 5 jours



Vous le remerciez de son conseil et vous décidez alors :

- de suivre son conseil, antibiogramme à l'appui.
Rendez-vous diapo 13
- de lui demander ce qui a motivé son choix.
Rendez-vous diapo 14

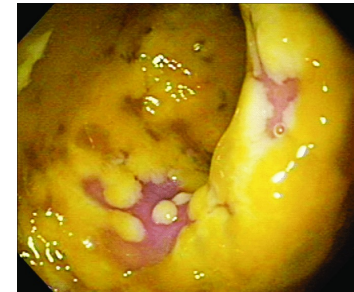


diapo 13

Quarante-huit heures après la première prise de l'antibiotique, votre patiente souffre de **douleurs abdominales** intenses et de **diarrhées profuses** altérant rapidement son état général...

Elle est **hospitalisée** en urgence dans un service d'**Hépatogastro-entérologie** où il lui est diagnostiqué une **colite aiguë** à *Clostridioides (Clostridium) difficile*...

... et une **infection urinaire** à *Staphylococcus saprophyticus*



Ayant pointé votre responsabilité, vous n'êtes pas prêt(e) de revoir cette patiente dans votre cabinet...



Adaptation de la PEC

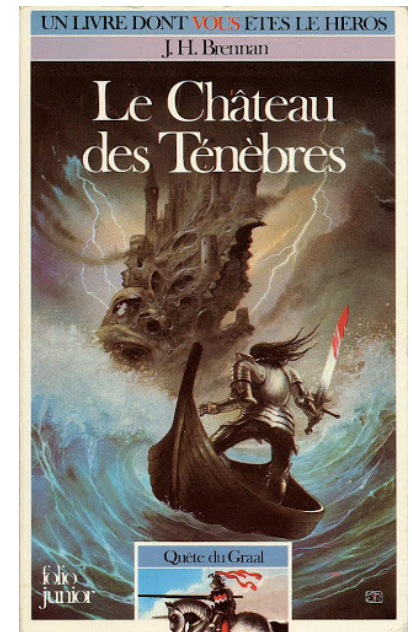
Pas très à l'aise avec les antibiotiques, vous demandez conseil à votre collègue de maison médicale, il vous conseille alors :

Dalacine (Clindamycine) 300 mg
2 gélules matin et soir pendant 5 jours



Vous le remerciez de son conseil et vous décidez alors :

- de suivre son conseil, antibiogramme à l'appui.
Rendez-vous diapo 13
- de lui demander ce qui a motivé son choix.
Rendez-vous diapo 14



diapo 14

Votre collègue vous explique que les recommandations prévoient d'**adapter le traitement au données de l'antibiogramme**.

Il a donc choisi la première molécule « **S** » administrable *per os*.

En plus, « la clindamycine est très efficace dans les **infections à staphylocoques**. »

Culture sur milieux spécifiques :

Staphylococcus saprophyticus 10⁵ UFC/ml

Antibiogramme :

Benzylpénicilline	R
Cefoxitine	S
Gentamicine	S
Clindamycine	S
Erythromycine	S
Quinupristine/dalfopristine	S
Levofloxacin	SFP
Linézolide	S
Ac. fusidique	R
Cotrimoxazole	S
Rifampicine	S
Fosfomycine	R

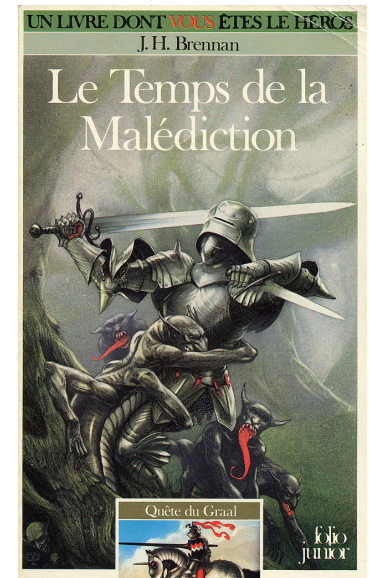
Vous êtes alors :

- convaincu(e) par cet argumentaire et vous suivez son conseil de prescription

*Rendez-vous **diapo 13***

- dubitatif(ve), vous remémorant vaguement vos cours d'antibiothérapie à la fac.

*Rendez-vous **diapo 15***



diapo 15 – Faire un antibiogramme : c'est quoi ?

- ◆ Positionner des **concentrations minimales inhibitrices** (C.M.I.) par rapport à des **concentrations critiques** (C.c.) dont les critères de déterminations évoluent pour des raisons :
 - ◆ Microbiologiques
 - ◆ Pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (PK/PD)
 - ◆ Cliniques

Retour au cas

Culture sur milieux spécifiques :

Staphylococcus saprophyticus 10⁵ UFC/ml

Antibiogramme :

Benzylpénicilline	R
Cefoxitine	S
Gentamicine	S
Clindamycine	S
Erythromycine	S
Quinupristine/dalfopristine	S
Levofloxacin	SFP
Linézolide	S
Ac. fusidique	R
Cotrimoxazole	S
Rifampicine	S
Fosfomycine	R



Amoxicilline ?
(Cl)oxacilline ?
Ciprofloxacin ?
Nitrofurantoïne ?

Choix des antibiotiques à tester

♦ Suivi des recommandations du **CA-SFM / EUCAST**

♦ Par espèce ou groupe bactérien

♦ Antibiogramme standard (liste 1)

- ♦ Antibiotiques nécessaires à l'orientation thérapeutique, en fonction des indications cliniques (type d'infection) et de la prévalence de la résistance acquise

♦ Tests complémentaires (liste 2)

- ♦ Intérêt épidémiologique, aptitude à détecter un mécanisme de résistance ou antibiotique de recours



Exemple : *Staphylococcus* spp.

Source CA-SFM avril 2022 (v.1.0)

💧 Liste standard

- 💧 Cefoxitine¹
- 💧 Gentamicine
- 💧 Erythromycine
- 💧 Clindamycine
- 💧 Quinupristine-dalfopristine
- 💧 Norfloxacin¹
- 💧 Cipro- ou lévofloxacin
- 💧 Linézolide
- 💧 Acide fusidique
- 💧 Cotrimoxazole
- 💧 Rifampicine

(¹dépistage)

💧 Liste complémentaire

- | | |
|-------------------|-------------------|
| 💧 Pénicilline G | 💧 Tétracycline |
| 💧 Oxacilline | 💧 Minocycline |
| 💧 Ceftaroline | 💧 Éravacycline |
| 💧 Ceftobiprole | 💧 Tigécycline |
| 💧 Vancomycine | 💧 Moxifloxacin |
| 💧 Teicoplanine | 💧 Délafloxacin |
| 💧 Dalbavancine | 💧 Tédizolide |
| 💧 Kanamycine | 💧 Nitrofurantoïne |
| 💧 Tobramycine | 💧 Daptomycine |
| 💧 Netilmicine | 💧 Mupirocine |
| 💧 Triméthoprime | 💧 Fosfomycine |
| 💧 Chloramphénicol | 💧 Léfamuline |

Notion d'antibiotiques marqueurs et d'équivalence

💧 Antibiotique marqueur

- 💧 Peut n'avoir **aucune utilité clinique**
- 💧 Permet le **dépistage de mécanismes de résistances** +/- exprimés
- 💧 Molécule qui, au sein d'un groupe d'ATB, est le plus régulièrement touché

💧 Équivalence

- 💧 Certaines molécules sont **représentatives d'un groupe d'ATB**
- 💧 Justifie le recours à un **nombre restreint d'ATB pour l'antibiogramme**
- 💧 Les résultats S, SFP, R obtenus pour ces molécules peuvent être étendus à d'autres antibiotiques du groupe



Retour au cas

Culture sur milieux spécifiques :

Staphylococcus saprophyticus 10⁵ UFC/ml

Antibiogramme :

Benzylpénicilline

Cefoxitine

Gentamicine

Clindamycine

Erythromycine

Quinupristine/dalfopristine

Levofloxacin

Linézolide

Ac. fusidique

Cotrimoxazole

Rifampicine

Fosfomycine

R

S

S

S

S

S

SFP

S

R

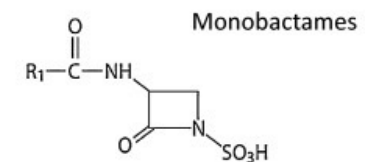
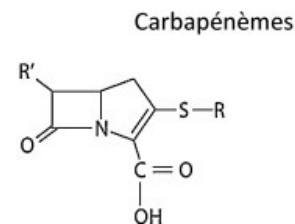
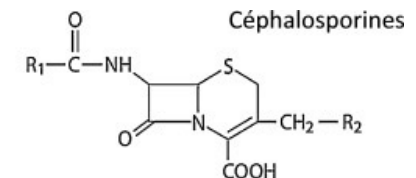
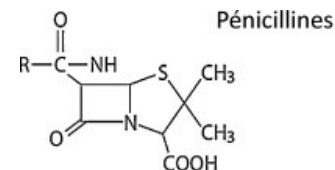
S

S

R



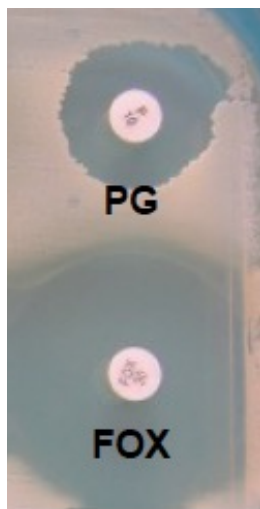
antibiotiques marqueurs
pour la famille des
bêta-lactamines



Staphylococcus aureus et bêta-lactamines

💧 Deux mécanismes de résistance distincts

- 💧 **Pénicillinase** (*bla*) : Péni G, amino-, carboxy- et uréidopénicillines
- 💧 **Modification de la PLP2** (*mecA*, *mecC*) : toutes les bêta-lactamines sauf ceftaroline et ceftobiprole



Pénicillinase



Pénicillinase + PLP2a

	Sauvage	SASM + Pase	SARM (+ Pase)
Péni G, AMX	S		
FOX, AMC, OXA Autres β -lactamines*	S		

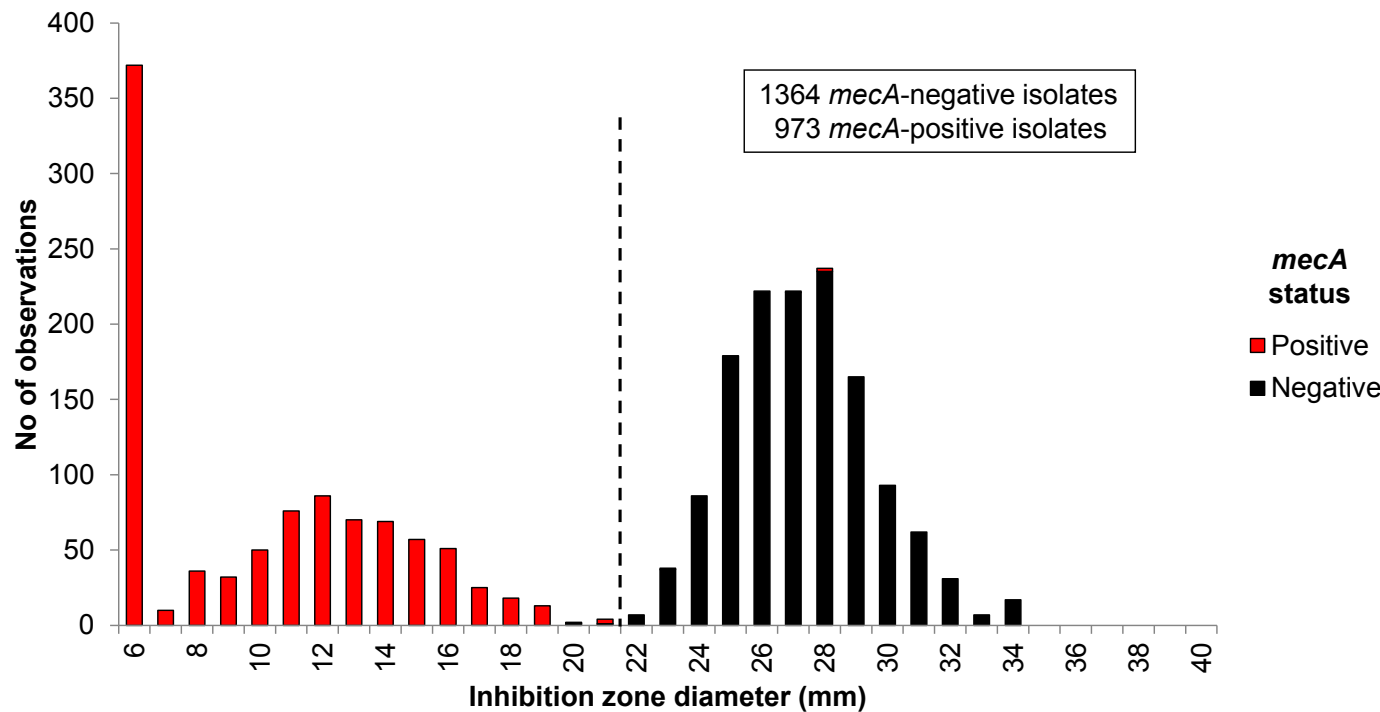
* Sauf ceftaroline et ceftobiprole

AMX : amoxicilline
AMC : amox-ac. clavulanique
FOX : céfoxitine
OXA : oxacilline

Pourquoi la cefoxitine ?

- ◆ Permet une bonne discrimination entre les populations **SASM** et **SARM**

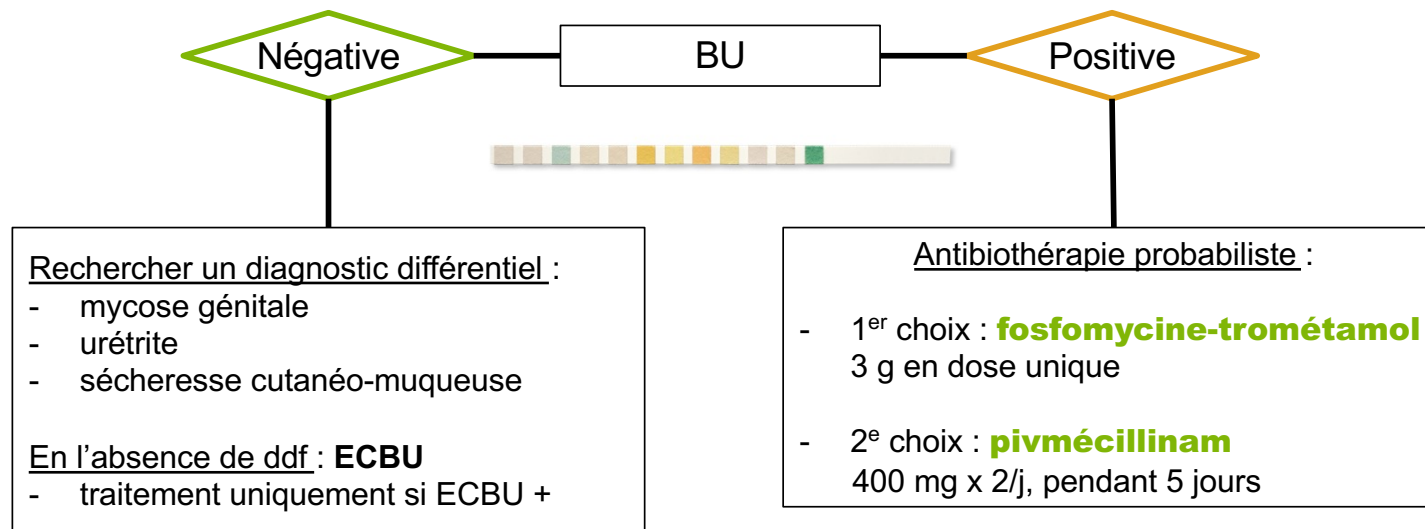
Cefoxitin 30 µg vs. *mecA* status
S. aureus from 11 published studies



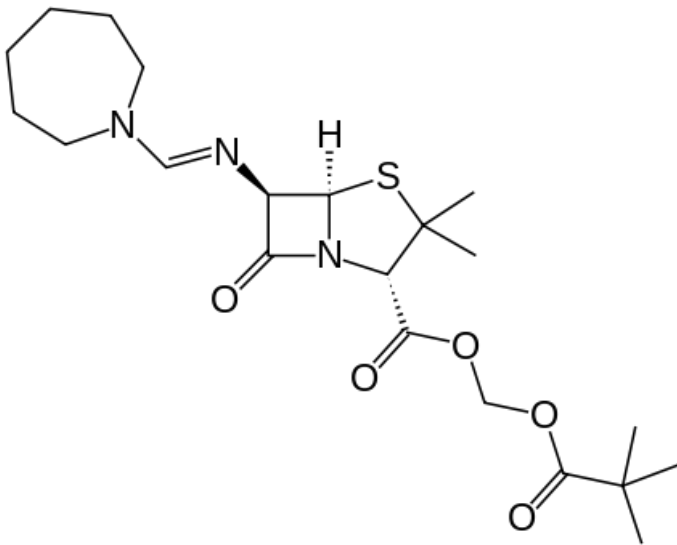
Cystite aiguë simple : prise en charge



Recommandations 2014
MàJ 2018



le pivmecillinam



Pivaloyloxymethylester de l'acide 6 amidino-pénicillanique (mecillinam)

Bloque la **synthèse de la paroi** des bactéries à Gram négatif en se fixant électivement sur l'enzyme PLP2 de ces micro-organismes.

spectre antibactérien : notamment **bacilles à Gram négatif** de la famille des **Enterobacterales**

Très forte concentration dans les urines favoriserait son activité sur les **bactéries à Gram positif responsable d'IU**, notamment ***S. saprophyticus*** (normalement R)⁽¹⁾⁽²⁾

Pivmecillinam (Selexid®)

(1) Jansåker *et al.*, *Antibiotics* 2019

(2) Nicolle, *J Antimicrob Chemother* 2000

Retour au cas

Culture sur milieux spécifiques :

Staphylococcus saprophyticus 10⁵ UFC/ml

Antibiogramme :

Benzylpénicilline

R

Cefoxitine

S

Gentamicine

S

Clindamycine

S

Erythromycine

S

Quinupristine/dalfopristine

S

Levofloxacin

SFP

Linézolide

S

Ac. fusidique

R

Cotrimoxazole

S

Rifampicine

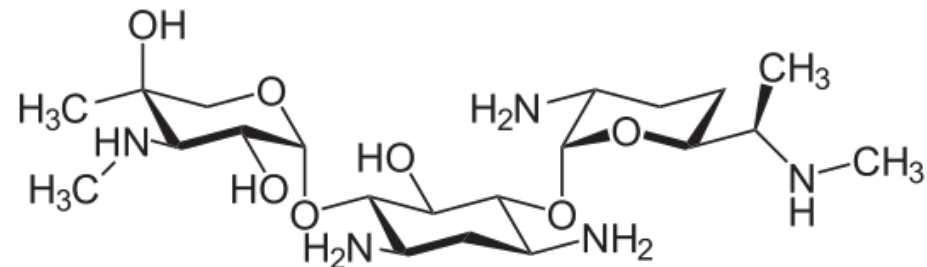
S

Fosfomycine

R



uniquement injectable en
association dans les
infections graves



Retour au cas

Culture sur milieux spécifiques :

Staphylococcus saprophyticus 10⁵ UFC/ml

Antibiogramme :

Benzylpénicilline

R

Cefoxitine

S

Gentamicine

S

Clindamycine

S

Erythromycine

S

Quinu./dalfopristine

S

Levofloxacin

SFP

Linézolide

S

Ac. fusidique

R

Cotrimoxazole

S

Rifampicine

S

Fosfomycine

R

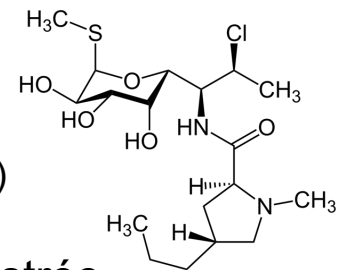


macrolides : aucune utilité dans les infections urinaires

RCP clindamycine : principalement **éliminée par la bile**

(concentrations 2 à 6 fois > concentrations sanguines)

excrétion urinaire **6,4 %** de la dose administrée



Retour au cas

Culture sur milieux spécifiques :

Staphylococcus saprophyticus 10⁵ UFC/ml

Antibiogramme :

Benzylpénicilline
Cefoxitine
Gentamicine
Clindamycine
Erythromycine
Quinupristine/dalfopristine
Levofloxacin
Linézolide
Ac. fusidique
Cotrimoxazole
Rifampicine
Fosfomycine

R
S
S
S
S
S
SFP
S
R
S
S
R



équivalence: valable pour toutes les
fluoroquinolones, principalement :

- Ofloxacin
- Ciprofloxacin
- Levofloxacin



⚠ **formes monodoses**
hors recommandations

sélection de mutants résistants +++

Retour au cas

Culture sur milieux spécifiques :

Staphylococcus saprophyticus 10⁵ UFC/ml

Antibiogramme :

Benzylpénicilline
Cefoxitine
Gentamicine
Clindamycine
Erythromycine
Quinupristine/dalfopristine
Levofloxacin
Linézolide
Ac. fusidique
Cotrimoxazole
Rifampicine
Fosfomycine

R

S

S

S

S

S

SFP

S

R

S

S

R



**aucune place dans
cette indication**

Retour au cas

Culture sur milieux spécifiques :

Staphylococcus saprophyticus 10⁵ UFC/ml



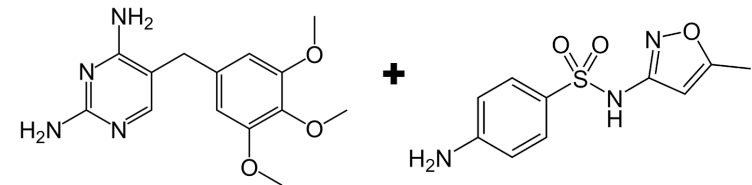
Antibiogramme :

Cefoxitine
Gentamicine
Clindamycine
Erythromycine
Quinupristine/dalfopristine
Levofloxacin
Linézolide
Ac. fusidique
Cotrimoxazole
Rifampicine
Fosfomycine

S
S
S
S
S
SFP
S
R
S
S
R



association **triméthoprine** et **sufaméthoxazole**



bonne alternative thérapeutique

possibilité d'utiliser le triméthoprine seul ?

Que faire pour éviter la **DIAPY** 13 ?

- ♦ **Reprendre toutes les RCP de tous les ATB**

- ♦ et les apprendre **par cœur**

- ♦ demander à tous mes correspondants de **faire pareil**



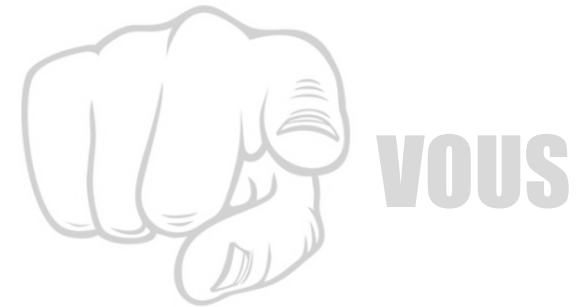
VOUS

Que faire pour éviter la **DIAPY** 13 ?

- ◆ Reprendre toutes les RCP de tous les ATB

- ◆ et les apprendre **par cœur**

- ◆ demander à tous mes correspondants de **faire pareil**



- ◆ Développer les **antibiogramme ciblés**

- ◆ choix de molécules **circonsrites à l'indication**

- ◆ projet en cours pour les **IU à *Escherichia coli***

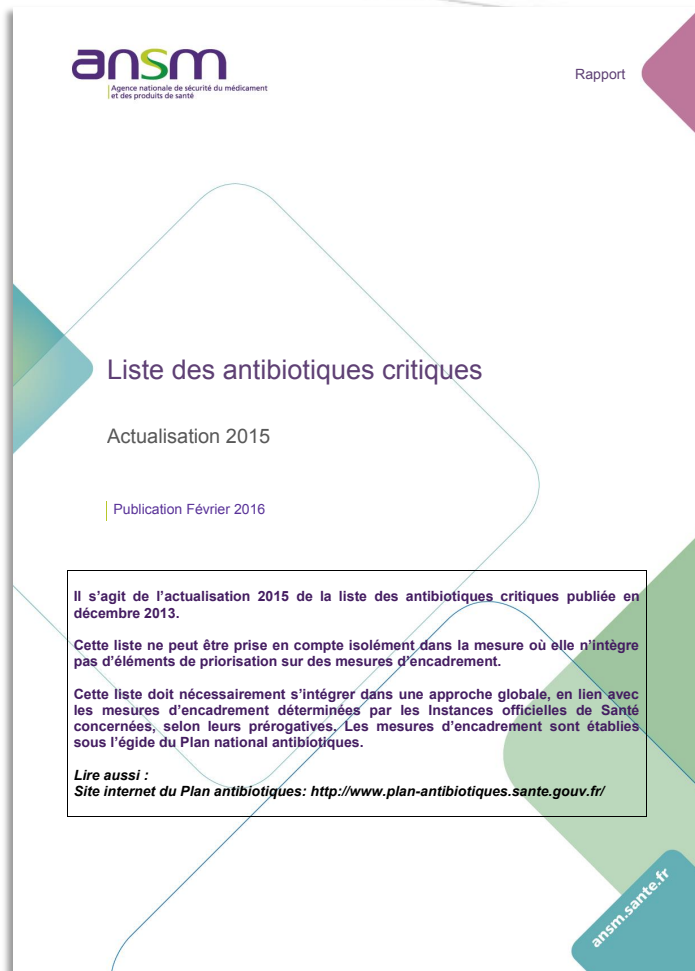


Antibiogramme ciblé : cékoidon ?

- 💧 **Développé pour les infections urinaires à *Escherichia coli***
 - 💧 **rendu partiel** du résultat de l'antibiogramme
 - 💧 prend en compte la **pathologie urinaire**, le **sexe**, et l'**âge** du patient ainsi que le **phénotype de résistance**
 - 💧 but : « **épargner les antibiotiques critiques** »



Antibiotiques critiques



Antibiotiques particulièrement générateurs de résistances bactériennes

- association amoxicilline-acide clavulanique
- céphalosporines : plus grande préoccupation pour les spécialités administrées par voie orale que par voie injectable; plus grande préoccupation pour les céphalosporines de troisième et quatrième générations, et pour la catégorie « autres céphalosporines » ; préoccupation pour la ceftriaxone
- fluoroquinolones
- témocilline*

* *Pression de sélection en lien avec la problématique d'une dose optimale non établie*

Antibiotiques de dernier recours

Vis à vis des cocci à Gram positif

- daptomycine
- glycopeptides**
- linézolide, tébizolide

Vis à vis des bactéries à Gram négatif

- colistine injectable
- pénèmes**
- phénicolés
- tigécycline

Vis à vis des bactéries à Gram positif et à Gram négatif

- fosfomycine injectable

***Particulièrement générateurs de résistances bactériennes*

Antibiogramme ciblé : cékoidon ?

♦ Développé pour les infections urinaires à *Escherichia coli*

- ♦ **rendu partiel** du résultat de l'antibiogramme
- ♦ prend en compte la **pathologie urinaire**, le **sexe**, et l'**âge** du patient ainsi que le **phénotype de résistance**
- ♦ but : « **épargner les antibiotiques critiques** »

Plus de :



conformités au **recommandations**



prescription d'antibiotiques à **spectre étroit**



optimisation de la **réévaluation** à 48-72 h



sensibilisation pour un **bon usage des antibiotiques**



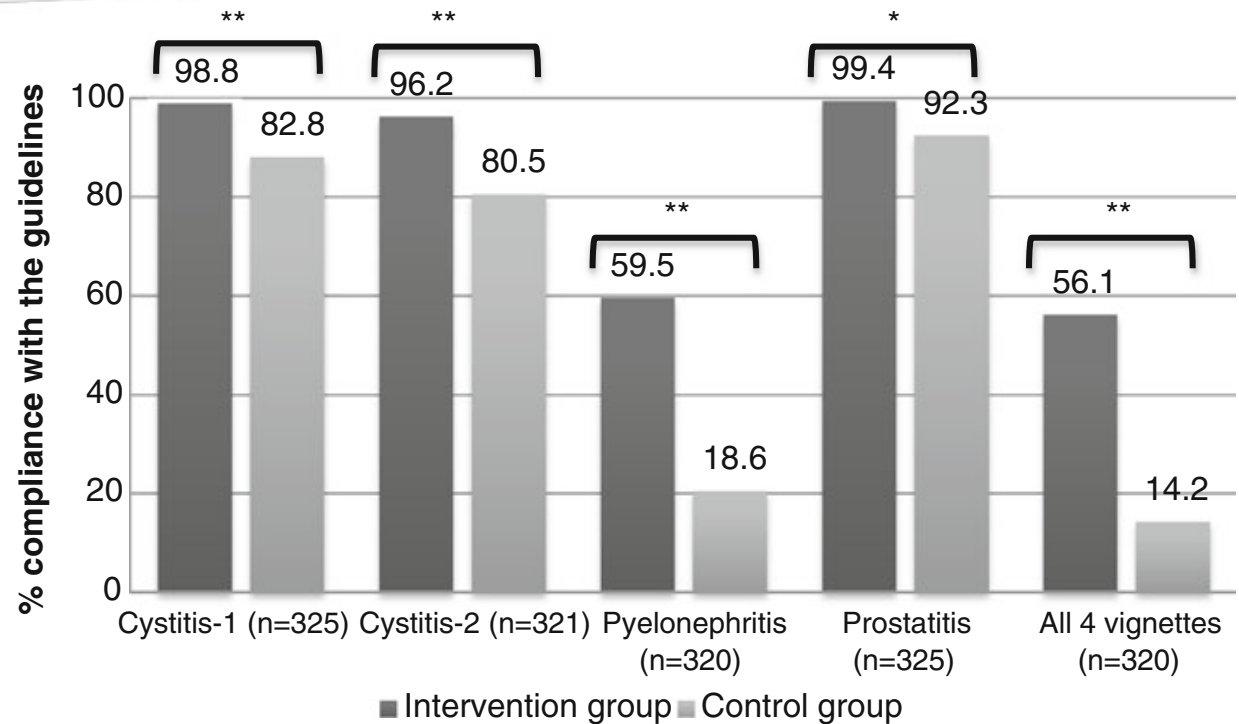
Influence des résultats du laboratoire de microbiologie

♦ Enquête auprès des internes de MG de 3 CHU

- ♦ Nice
- ♦ Dijon
- ♦ Saint Étienne

♦ 4 cas cliniques d'IU

- ♦ groupe **contrôle** avec ATBgmme **standard**
- ♦ groupe d'**intervention** avec ATBgmme **ciblé**



Ce qui pourrait donner pour notre cas...

Examen microscopique :

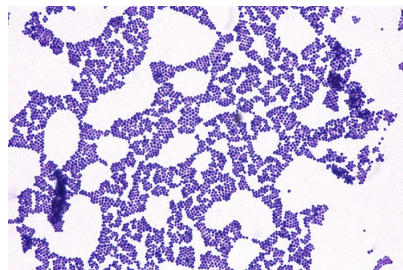
Leucocytes : > 1000 /mm³

Hématies : 35 /mm³

Bactéries : nombreuses

Culture sur milieux spécifiques :

Staphylococcus saprophyticus 10⁵ UFC/ml



Antibiogramme :

Amoxicilline	R	
Pivmécillinam ou co-amoxiclav	S	3 (ou 1?)
Lévofoxacine*	SFP	
Ciprofloxacine*	SFP	
Cotrimoxazole	S	1 ou 2
Fosfomycine	R	
Nitrofurantoïne	S	1 ou 2

Choix :

* en dernier recours, sur avis d'un référent en antibiothérapie ou d'un infectiologue

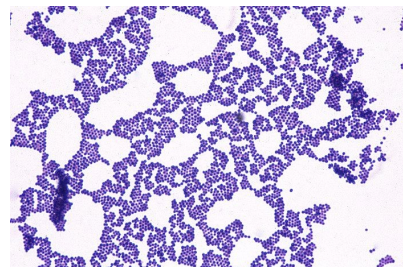
durée de traitement : **5 à 7 jours**

Cas #2

Un patient BPCO institutionnalisé vous est adressé par son médecin traitant pour suite de prise en charge d'une exacerbation de sa dyspnée avec expectorations franchement purulentes (verdâtres). Une antibiothérapie a été initiée par **amoxicilline-ac. clavulanique**. Les résultats de l'ECBC sont les suivants :

Culture sur milieux spécifiques :

***Staphylococcus aureus* 10⁸ UFC/ml**



Antibiogramme :

Antibiotique	Catégorisation clinique
Pénicilline G	Résistant
Cefoxitine	Résistant
Kanamycine	Résistant
Tobramycine	Sensible
Gentamicine	Résistant
Erythromycine	Résistant
Clindamycine	Sensible
Pristinamycine	Sensible
Norfloxacine	Résistant
Acide fusidique	Sensible
Cotrimoxazole	Sensible
Rifampicine	Sensible
Vancomycine	Sensible

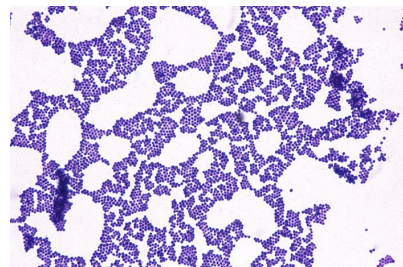
Peut-on poursuivre l'antibiothérapie initiale ?

Cas #2

Un patient BPCO institutionnalisé vous est adressé par son médecin traitant pour suite de prise en charge d'une exacerbation de sa dyspnée avec expectorations franchement purulentes (verdâtres). Une antibiothérapie a été initiée par **amoxicilline-ac. clavulanique**. Les résultats de l'ECBC sont les suivants :

Culture sur milieux spécifiques :

***Staphylococcus aureus* 10⁸ UFC/ml**



Antibiogramme :

Antibiotique	Catégorisation clinique
Pénicilline G	Résistant
Cefoxitine	Résistant
Kanamycine	Résistant
Tobramycine	Sensible
Gentamicine	Résistant
Erythromycine	Résistant
Clindamycine	Sensible
Pristinamycine	Sensible
Norfloxacine	Résistant
Acide fusidique	Sensible
Cotrimoxazole	Sensible
Rifampicine	Sensible
Vancomycine	Sensible

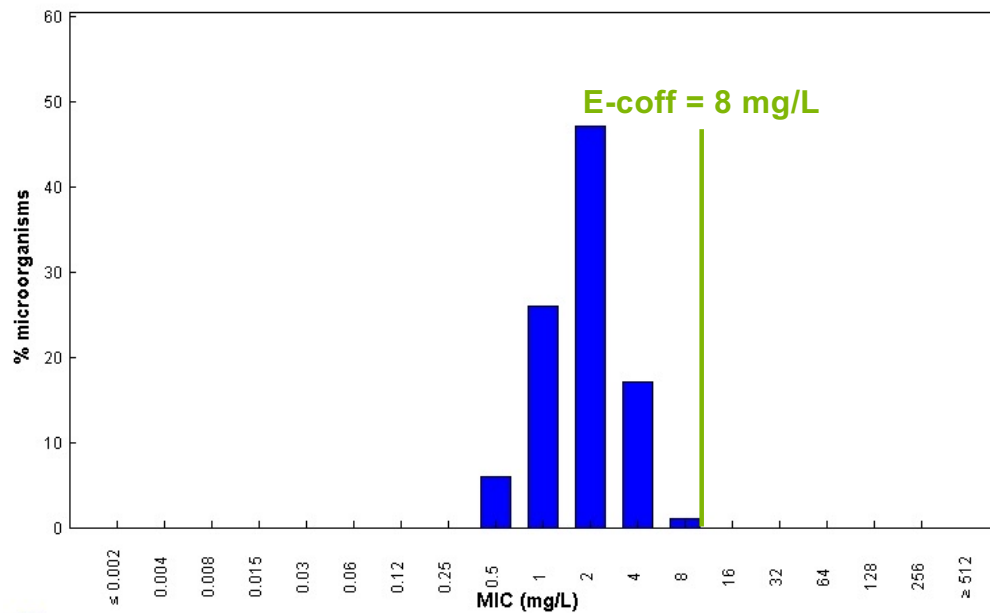
ATTENTION : SARM !!

Si besoin en était, quel aminoside associeriez-vous ?

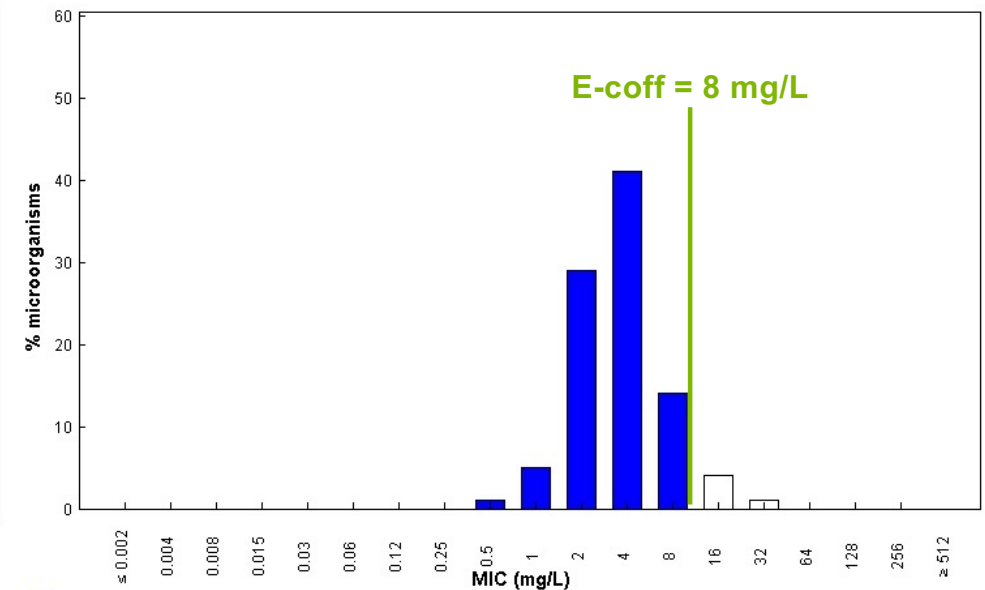
Tobramycine ?
Amikacine ?

Amikacine ?

Kanamycine



Amikacine



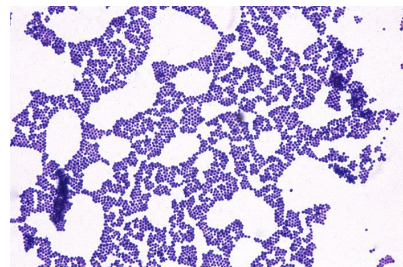
☒ **Kanamycine : meilleure séparation de la population sauvage**

Retour au cas

Un patient BPCO institutionnalisé vous est adressé par son médecin traitant pour suite de prise en charge d'une exacerbation de sa dyspnée avec expectorations franchement purulentes (verdâtres). Une antibiothérapie a été initiée par **amoxicilline-ac. clavulanique**. Les résultats de l'ECBC sont les suivants :

Culture sur milieux spécifiques :

***Staphylococcus aureus* 10⁸ UFC/ml**



Antibiogramme :

Antibiotique	Catégorisation clinique
Pénicilline G	Résistant
Cefoxitine	Résistant
Kanamycine	Résistant
Tobramycine	Sensible
Gentamicine	Résistant
Erythromycine	Résistant
Clindamycine	Sensible
Pristinamycine	Sensible
Norfloxacine	Résistant
Acide fusidique	Sensible
Cotrimoxazole	Sensible
Rifampicine	Sensible
Vancomycine	Sensible

ATTENTION : SARM !!

Si besoin en était, quel aminoside associeriez-vous ?

Tobramycine ?
~~Amikacine ?~~

Tobramycine ?

Phénotype	Mécanisme	Lecture			Inter- prétation
		Kan	Tob	Gen	Amk
K	APH(3')-III	R	S	S	R
KT	ANT(4')	R	R	S	R
KTG	AAC(6') + APH(2'')	R	R	R	R

R : résistance toujours détectée

R : peut apparaître S mais doit être rendu R

Kan : kanamycine
Tob : tobramycine
Gen : Gentamicine
Amk : amikacine

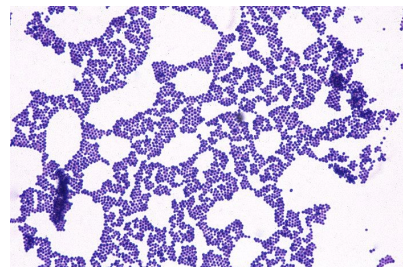
APH : aminoside phospho-transférase
ANT : aminoside nucléotidyl-transférase
AAC : aminoside acétyl-transférase

Retour au cas

Un patient BPCO institutionnalisé vous est adressé par son médecin traitant pour suite de prise en charge d'une exacerbation de sa dyspnée avec expectorations franchement purulentes (verdâtres). Une antibiothérapie a été initiée par **amoxicilline-ac. clavulanique**. Les résultats de l'ECBC sont les suivants :

Culture sur milieux spécifiques :

***Staphylococcus aureus* 10⁸ UFC/ml**



Antibiogramme :

Antibiotique	Catégorisation clinique
Pénicilline G	Résistant
Cefoxitine	Résistant
Kanamycine	Résistant
Tobramycine	Sensible Résistant
Gentamicine	Résistant
Erythromycine	Résistant
Clindamycine	Sensible
Pristinamycine	Sensible
Norfloxacine	Résistant
Acide fusidique	Sensible
Cotrimoxazole	Sensible
Rifampicine	Sensible
Vancomycine	Sensible

ATTENTION : SARM !!

Le patient vous signale que lors d'un épisode précédent il avait été traité par TAVANIC® et que « ça avait bien marché ».

Que faire ?

Staphylococcus aureus et quinolones

💧 **Résistance naturelle aux quinolones « classiques »**

- 💧 Acide nalidixique, acide pipémidique, acide oxolinique, ...

💧 **Résistance aux fluoroquinolones par**

- 💧 **Mutation** isolée dans **ParC** (<1%) : résistance à bas niveau
- 💧 **Efflux** par hyperproduction de la **pompe NorA** (<1%) : CIP^R et NOR^R
- 💧 Une à plusieurs **mutations** dans **ParC** et **GyrA** (>98%) : **résistance croisée à toutes les fluoroquinolones**

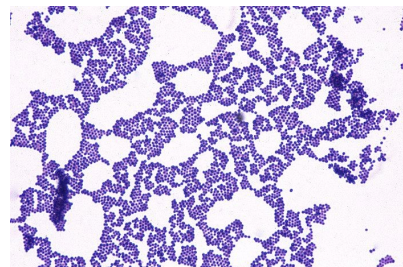
☒ **majorité des SARM sont résistants aux FQ**

Retour au cas

Un patient BPCO institutionnalisé vous est adressé par son médecin traitant pour suite de prise en charge d'une exacerbation de sa dyspnée avec expectorations franchement purulentes (verdâtres). Une antibiothérapie a été initiée par **amoxicilline-ac. clavulanique**. Les résultats de l'ECBC sont les suivants :

Culture sur milieux spécifiques :

***Staphylococcus aureus* 10⁸ UFC/ml**



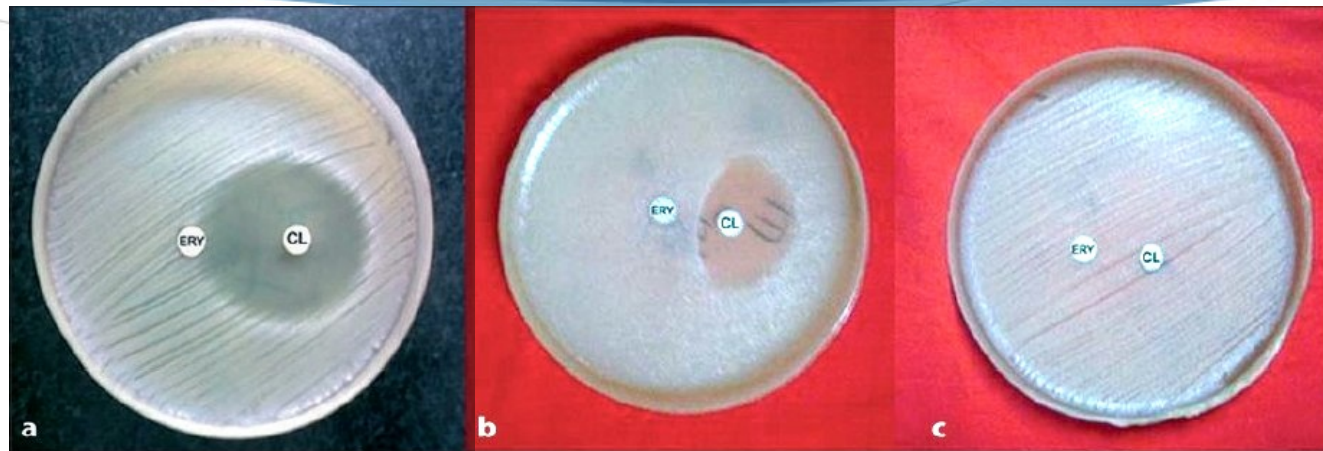
Antibiogramme :

Antibiotique	Catégorisation clinique
Pénicilline G	Résistant
Cefoxitine	Résistant
Kanamycine	Résistant
Tobramycine	Sensible Résistant
Gentamicine	Résistant
Erythromycine	Résistant
Clindamycine	Sensible
Pristinamycine	Sensible
Norfloxacine	Résistant
Acide fusidique	Sensible
Cotrimoxazole	Sensible
Rifampicine	Sensible
Vancomycine	Sensible

ATTENTION : SARM !!

Après avoir mis votre patient sous vancomycine, quelle antibiothérapie de relais utiliser ?
Macrolides ?

Principaux types de résistance aux MLS chez *S. aureus*



M

MLSB inducible

MLSB constitutif

Phénotype	Gènes	Mécanisme de résistance	Phénotype conféré				
			Ery	Lin	S _A	S _B	S _A +S _B
Sensible	-	-	S	S	S	S	S
MLSB inducible	<i>ermA, B et C</i>	Modification de cible	R	S*	S	S	S
MLSB constitutif			R	R	S	R	S
M	<i>msrA</i>	Efflux	R	S	S	S	S

* de rares échecs cliniques ont été rapportés par sélection de mutants constitutifs résistants

Recommandations CA-SFM / EUCAST 2022

MLS_B - Interprétation

Mécanisme	Macrolides			Lincosamides
	14	15	16	
MLS _B ind.	R	R	S	S*
MLS _B const.	R	R	R	R

◆ Noyau à 14 carbones

◆ érythromycine, clarithromycine, dirithromycine, oléandomycine, roxythromycine

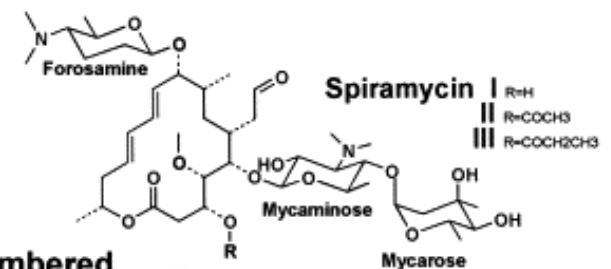
◆ Noyau à 15 carbones

◆ azithromycine

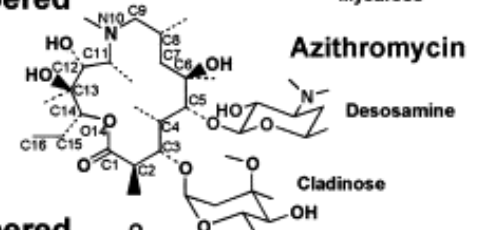
◆ Noyau à 16 carbones

◆ josamycine, spiramycine, miokamycine, rokitamycine, tylosine

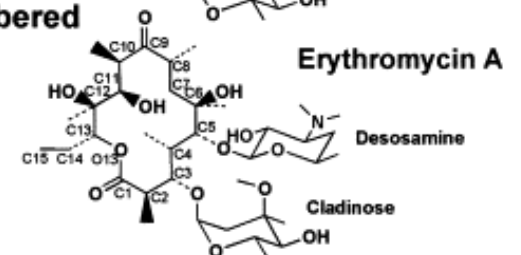
16-membered



15-membered



14-membered

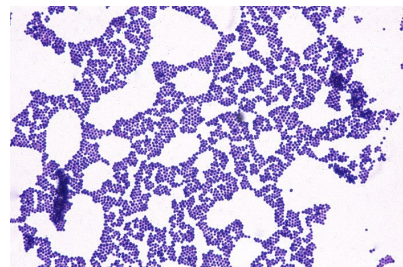


Retour au cas

Un patient BPCO institutionnalisé vous est adressé par son médecin traitant pour suite de prise en charge d'une exacerbation de sa dyspnée avec expectorations franchement purulentes (verdâtres). Une antibiothérapie a été initiée par **amoxicilline-ac. clavulanique**. Les résultats de l'ECBC sont les suivants :

Culture sur milieux spécifiques :

***Staphylococcus aureus* 10⁸ UFC/ml**



Antibiogramme :

Antibiotique	Catégorisation clinique
Pénicilline G	Résistant
Cefoxitine	Résistant
Kanamycine	Résistant
Tobramycine	Sensible Résistant
Gentamicine	Résistant
Erythromycine	Résistant
Clindamycine	Sensible
Pristinamycine	Sensible
Norfloxacine	Résistant
Acide fusidique	Sensible
Cotrimoxazole	Sensible
Rifampicine	Sensible
Vancomycine	Sensible

ATTENTION : SARM !!

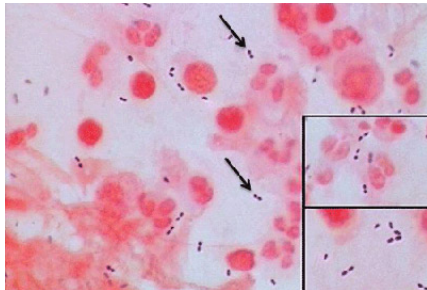
Après avoir mis votre patient sous vancomycine, quelle antibiothérapie de relais utiliser ?
Macrolides ?

Cas #3

Un patient vous est adressé depuis les Urgences pour suite de prise en charge d'une vraisemblable **méningite aiguë** à *Streptococcus pneumoniae* devant un LCS rapportant 3300 éléments dont 91% de PNN et un test BINAX® pneumo positif. Le traitement est débuté par **100 mg/kg de ceftriaxone** en une injection. À l'arrivée dans le service, les résultats de la culture du LCS donnent :

Culture sur milieux spécifiques :

Streptococcus pneumoniae



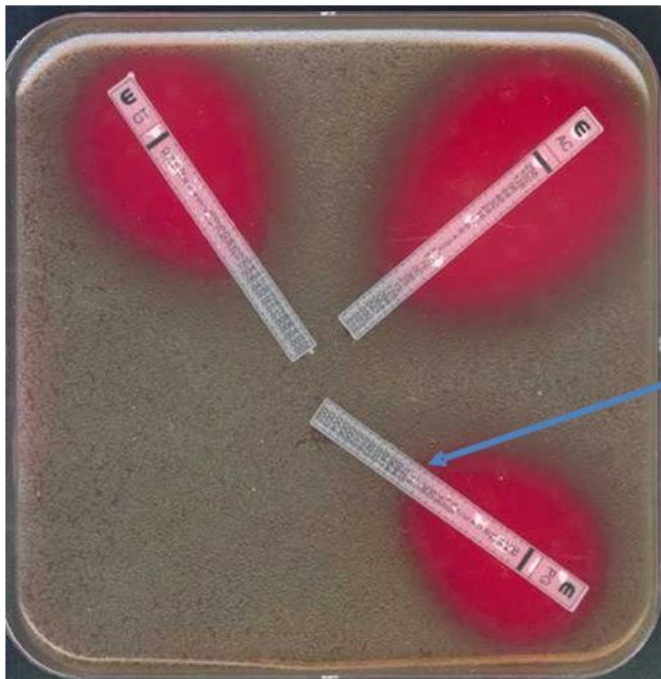
Antibiogramme :

Antibiotique	Catégorisation clinique
Pénicilline G	?
Amoxicilline	?
Ceftriaxone	?
Oxacilline	Résistant
Erythromycine	Résistant
Clindamycine	Résistant
Pristinamycine	Sensible
Tétracycline	Sensible
Norfloxacine	Résistant
Levofloxacine	?
Vancomycine	Sensible

Peut-on modifier
l'antibiothérapie à ce
stade ?

Oxacilline : antibiotique marqueur des PSDP

♦ Si R : détermination des CMI des bêta-lactamines



Antibiotique	CMI (mg/L)	SIR
Pénicilline G	0,5	R
Amoxicilline	0,5	S
Cefotaxime	0,25	S

CMI Pénicilline G = 0,5 mg/l

(Pneum

→ C'est un pneumocoque de sensibilité diminuée aux pénicillines

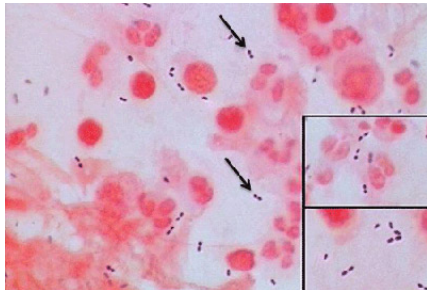
Mutations sur la cible :
Protéine Liant la Pénicilline (PLP)

Cas #3

Un patient vous est adressé depuis les Urgences pour suite de prise en charge d'une vraisemblable **méningite aiguë** à *Streptococcus pneumoniae* devant un LCS rapportant 3300 éléments dont 91% de PNN et un test BINAX® pneumo positif. Le traitement est débuté par **100 mg/kg de ceftriaxone** en une injection. À l'arrivée dans le service, les résultats de la culture du LCS donnent :

Culture sur milieux spécifiques :

Streptococcus pneumoniae



Antibiogramme :

Antibiotique	Catégorisation clinique
Pénicilline G	Résistant
Amoxicilline	Sensible
Ceftriaxone	Sensible
Oxacilline	Résistant
Erythromycine	Résistant
Clindamycine	Résistant
Pristinamycine	Sensible
Tétracycline	Sensible
Norfloxacine	Résistant
Levofloxacine	?
Vancomycine	Sensible

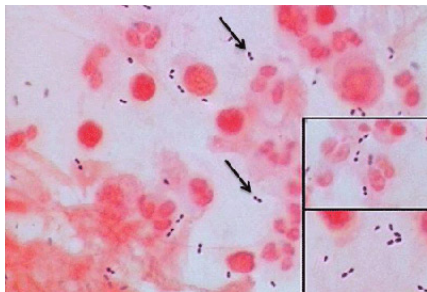
MLS_B constitutif

Cas #2

Un patient vous est adressé depuis les Urgences pour suite de prise en charge d'une vraisemblable **méningite aiguë** à *Streptococcus pneumoniae* devant un LCS rapportant 3300 éléments dont 91% de PNN et un test BINAX® pneumo positif. Le traitement est débuté par **100 mg/kg de ceftriaxone** en une injection. À l'arrivée dans le service, les résultats de la culture du LCS donnent :

Culture sur milieux spécifiques :

Streptococcus pneumoniae



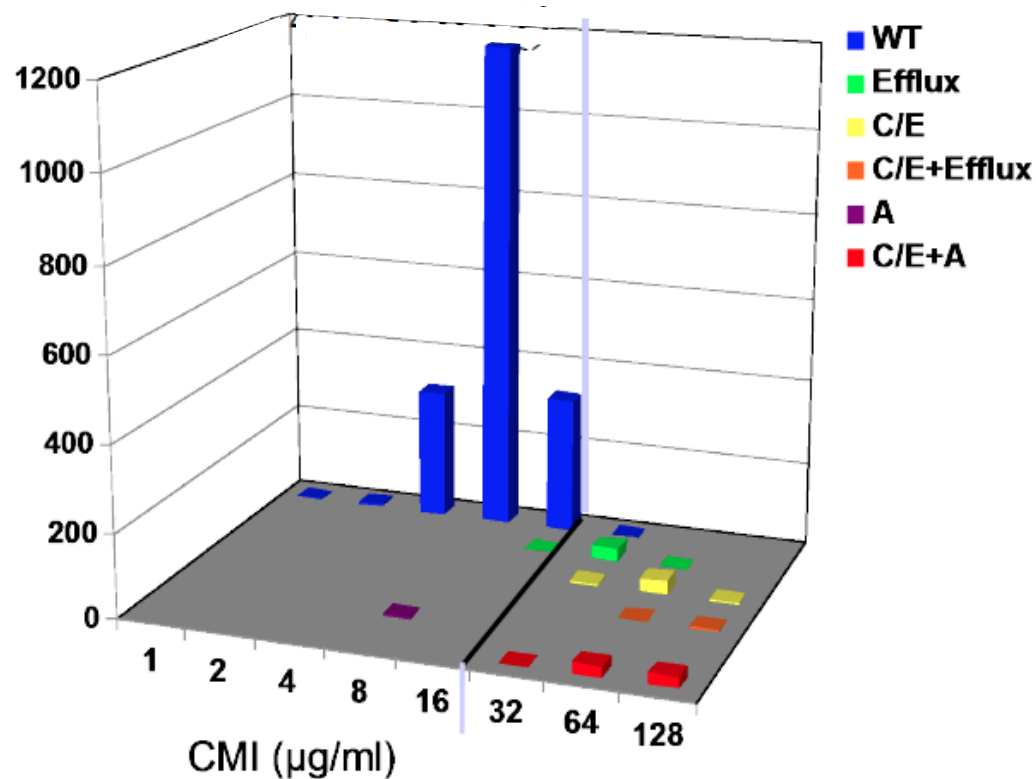
Antibiogramme :

Antibiotique	Catégorisation clinique
Pénicilline G	Résistant
Amoxicilline	Sensible
Ceftriaxone	Sensible
Oxacilline	Résistant
Erythromycine	Résistant
Clindamycine	Résistant
Pristinamycine	Sensible
Tétracycline	Sensible
Norfloxacine	Résistant
Levofloxacine	?
Vancomycine	Sensible

Sensibilité FQ ?

Norfloxacin : antibiotique marqueur

♦ Si non-S : risque élevé de sélection de mutants résistants



⊗ Détermination des CMI de FQ antipneumococciques



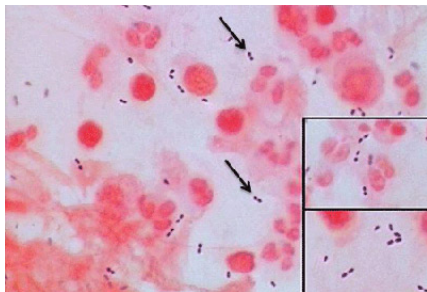
CMI LVX = 1 mg/L

Cas #3

Un patient vous est adressé depuis les Urgences pour suite de prise en charge d'une vraisemblable **méningite aiguë** à *Streptococcus pneumoniae* devant un LCS rapportant 3300 éléments dont 91% de PNN et un test BINAX® pneumo positif. Le traitement est débuté par **100 mg/kg de ceftriaxone** en une injection. À l'arrivée dans le service, les résultats de la culture du LCS donnent :

Culture sur milieux spécifiques :

Streptococcus pneumoniae



Antibiogramme :

Antibiotique	Catégorisation clinique
Pénicilline G	Résistant
Amoxicilline	Sensible
Ceftriaxone	Sensible
Oxacilline	Résistant
Erythromycine	Résistant
Clindamycine	Résistant
Pristinamycine	Sensible
Tétracycline	Sensible
Norfloxacine	Résistant
Levofloxacine	?
Vancomycine	Sensible

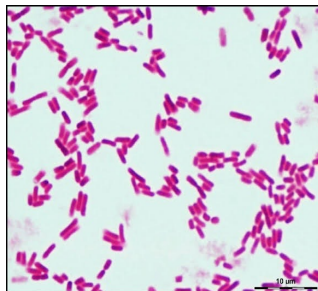
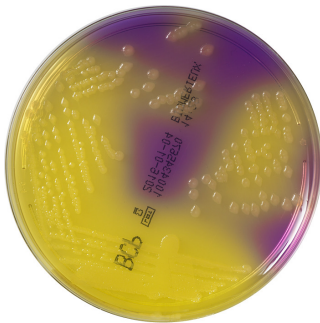
Sensibilité FQ ?

Cas #4

Mme Yvette, 66 ans, se présente aux urgences pour des douleurs intenses en fosse lombaire droite avec frissons intermittents. À l'examen, $T^{\circ} = 39,7^{\circ}\text{C}$, lombalgies droites accentuées par la percussion, BU avec nitrites et leuco +++ . L'ECBU rapporte :

Culture sur milieux spécifiques :

Escherichia coli (10.7 UFC/mL dans les urines)



Antibiogramme :

Antibiotique	Catégorisation clinique
Amoxicilline	Résistant
Amox.-ac. claculanique	Sensible
Ticarcilline	Résistant
Ticar.-ac. clavulanique	<i>Sensible à Forte Posologie</i>
Pipéracilline	Résistant
Pipéra.-tazobactam	<i>ZIT</i>
Céfalotine	Résistant
Cefoxitine	Sensible
Cefixime	Résistant
Ceftazidime	Résistant
Cefotaxime	Résistant
Aztréonam	Résistant
Céfépime	Résistant
Imipénème	Sensible

Mme Yvette est sortie sous Rocéphine[®], l'antibiothérapie est-elle efficace ?

Quel est le mécanisme de résistance le plus probable ?

