

UN ANTIBIOGRAMME PEUT EN CACHER UN AUTRE



Le microbiologiste doit rester vigilant !

Professeur Edouard Bingen
Hôpital Robert Debré (Paris)

JULIAN, 16 A

- Suivi pour LAL de type T
- Greffé en 2008 puis prise en charge dans un centre de soins
- Février 2009 :
 - nécrose cutanée post injection IV de Zovirax
 - Hémoculture à *S.marcescens*
 - *KT* : 10^4 /ml
 - *Périphérie* : 10^1 /ml
 - Septicémie sur *KT* à *S.marcescens*

Serratia marcescens



Céphalosporinase Haut Niveau

JULIAN, 16 A



- Suivi pour LAL de type T
- Greffé en 2008 puis prise en charge dans un centre de soins
- Février 2009 :
 - Nécrose cutanée post injection IV de Zovirax
 - Septicémie sur KT à *S.marcescens*

- Traitement : CEFEPIME + AMIKLIN 10 jours
- Retrait du KT Broviak

➡ Stérilisation des hémocultures

- 48h après l'arrêt du traitement,
 - Fièvre à 39°
 - Impotence fonctionnelle du membre inférieur G avec épanchement articulaire au niveau du genou
 - ➡ Arthrite septique du genou
 - Transfert à Robert Debré
 - Lavage articulaire et arthrotomie le 5/03/2009
 - ➡ Hémoculture et prélèvement articulaire + à *S.marcescens*

Serratia marcescens

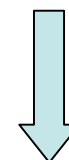


Serratia marcescens Case D + BLSE



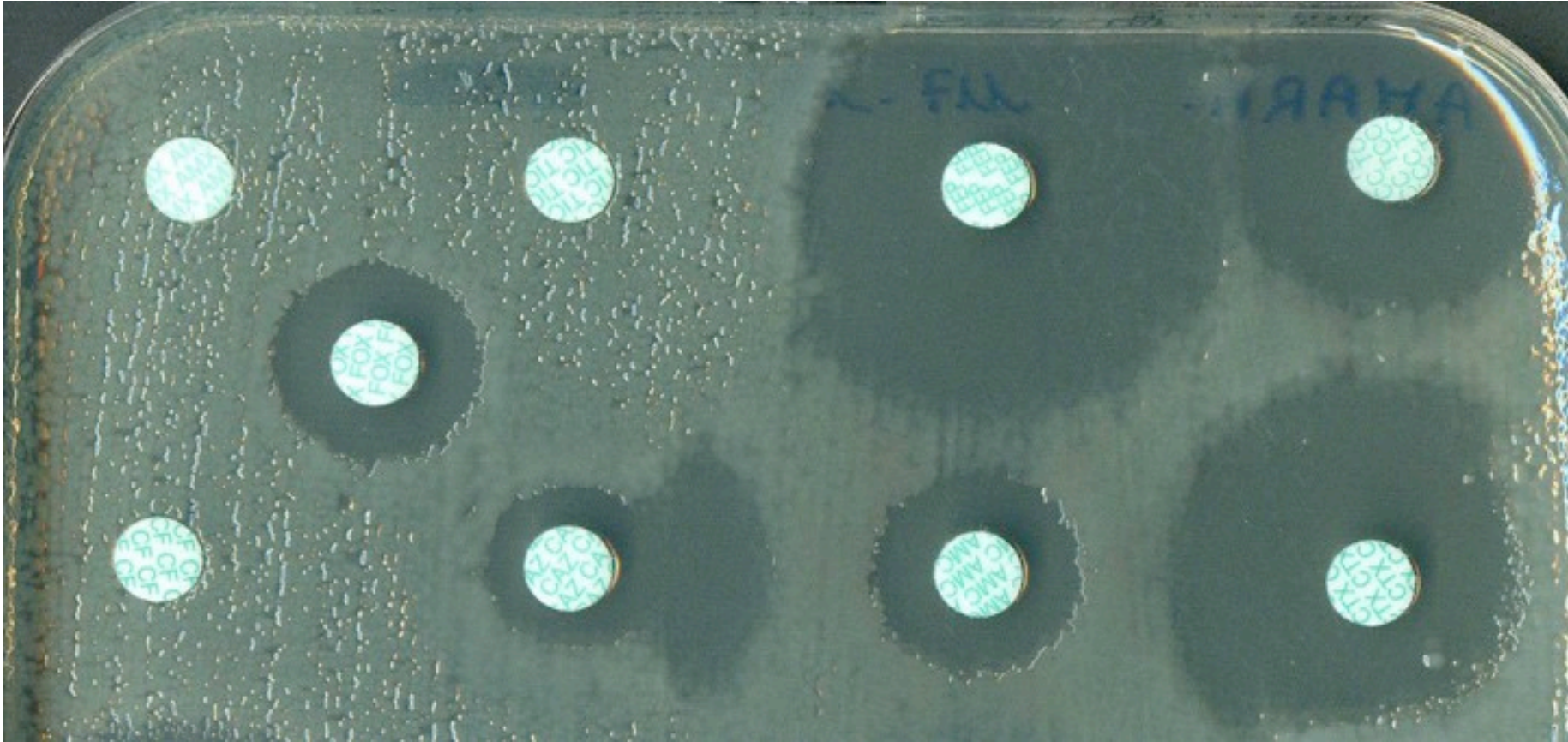
MH Standard

MH + Cloxacillin



BLSE

Serratia marcescens



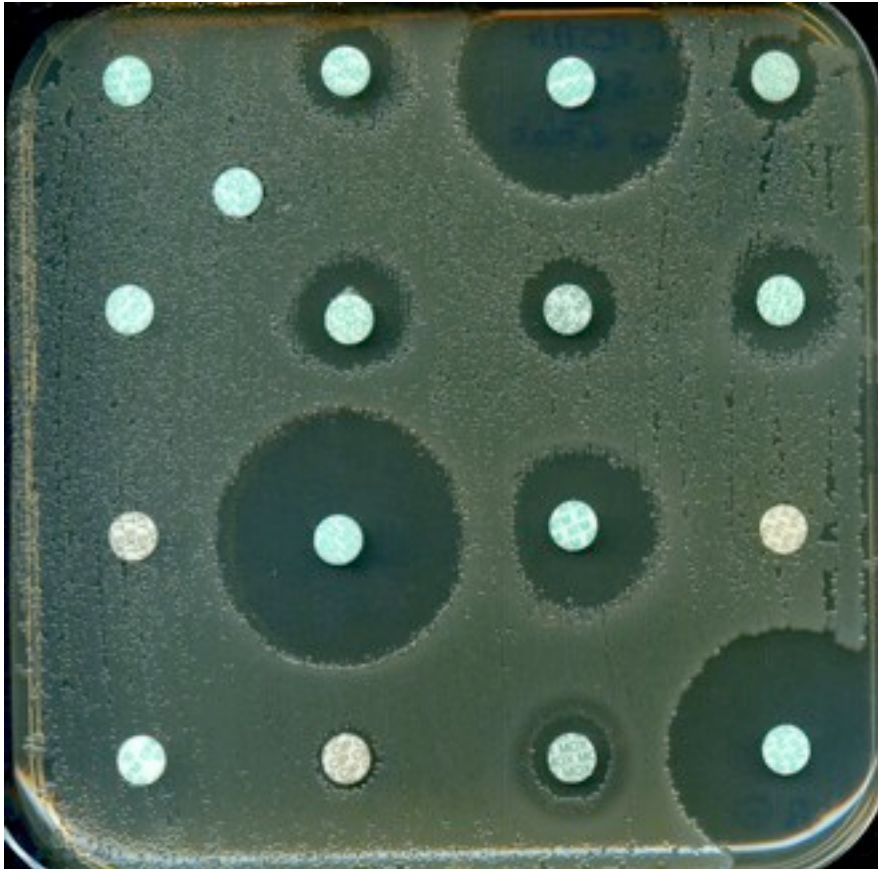
gélose Mueller Hinton + Cloxa

→ BLSE

Serratia marcescens Cpase Haut niveau



Milieu MH



Milieu MH + Cloxacilline



- 48h après l'arrêt du traitement,
 - Fièvre à 39°
 - Impotence fonctionnelle du membre inférieur G avec épanchement articulaire au niveau du genou
 - ⇒ Arthrite septique du genou
 - Transfert à Robert Debré
 - Lavage articulaire et arthrotomie le 5/03/2009
 - ⇒ Hémoculture et prélèvement articulaire + à *S.marcescens*
- **Traitement : MEROPENEM + CIFLOX 6 semaines**

Détection du mécanisme de résistance est difficile
en présence d'un haut niveau de production de Cephalosporinase



Cpase HN empêche la
détection d'une BLSE
potentielle



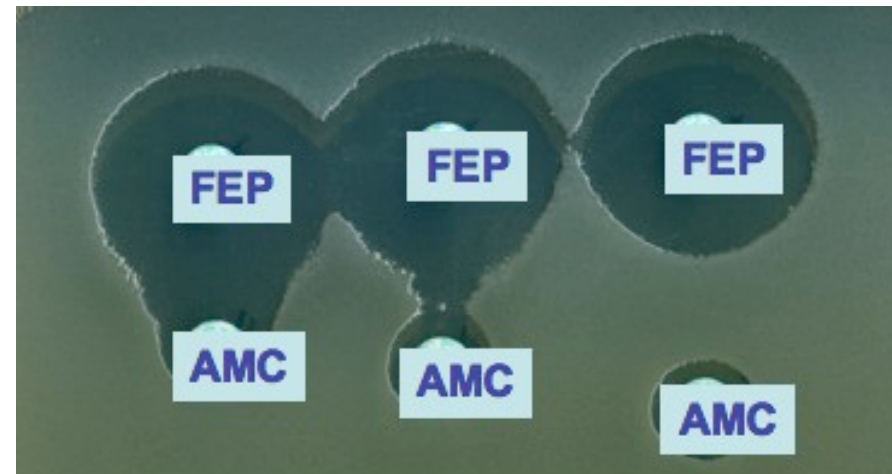
Cefepime S ???

Rapprochement des
disques

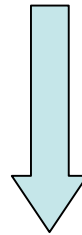
Synergie → BLSE



Cefepime R



Détection de BLSE



Impact sur l'activité des C3G

Ne pas toujours croire ce que l'on voit...



Colonisation digestive à *Enterobacter cloacae* chez un enfant de 3ans revenant de Grèce

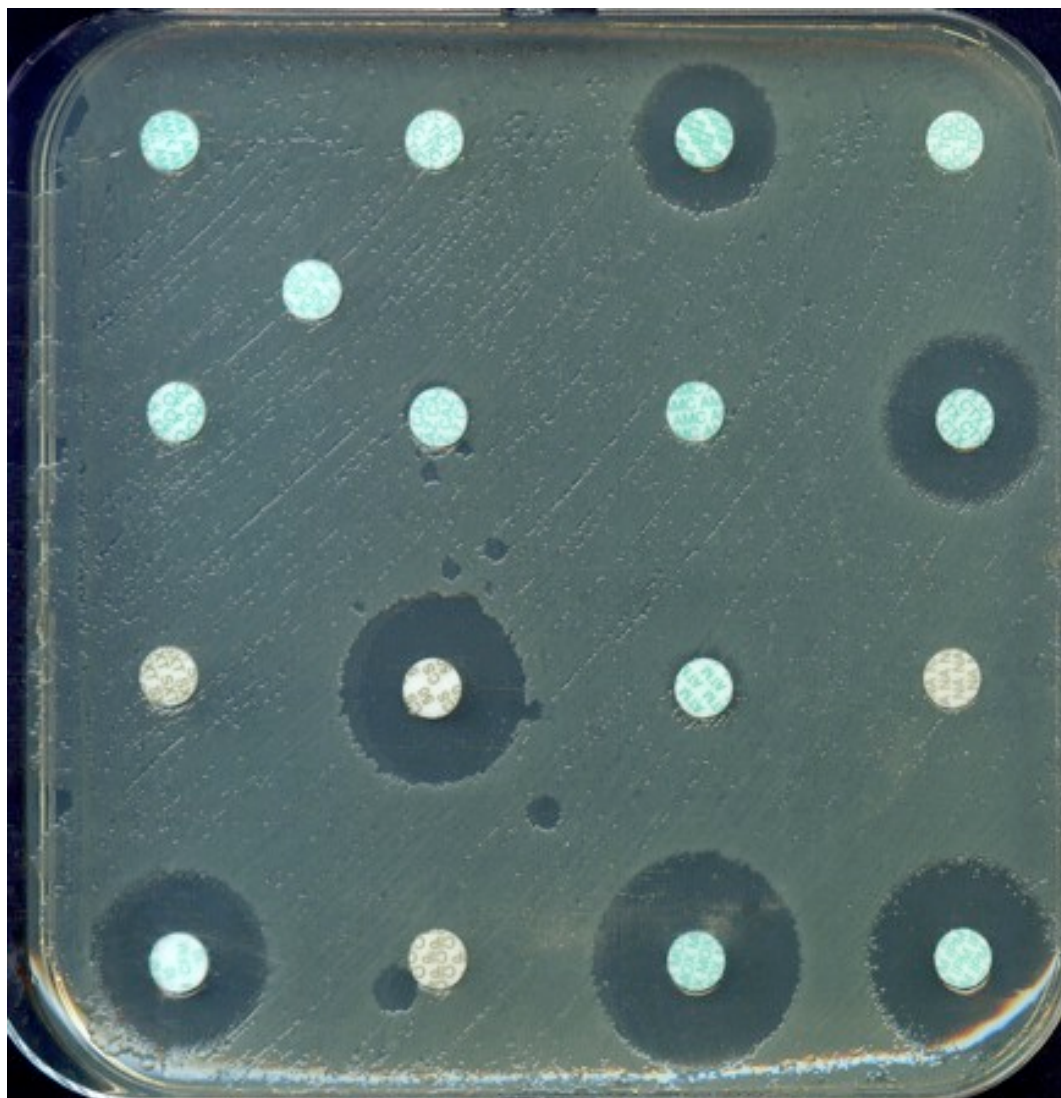
Enterobacter cloacae



R à toutes les C3G

← Imipénème S

MH cloxacilline

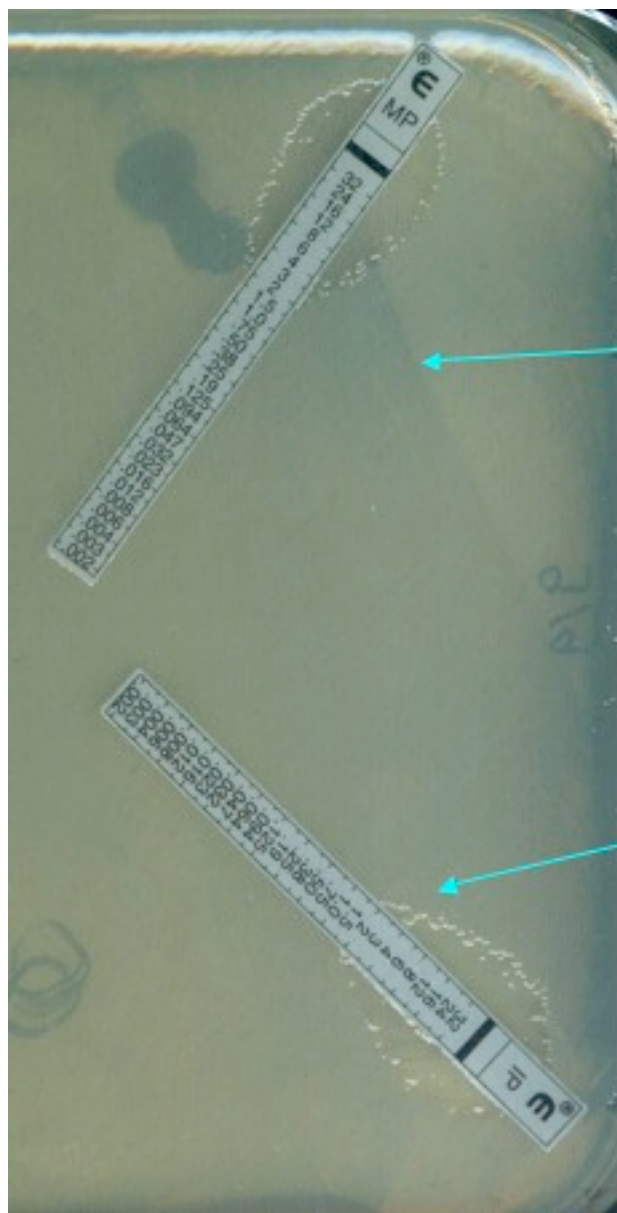


Pas de modification
des diamètres des
céphalosporines

Céphalosporinase
chromosomique

+

autre enzyme ?

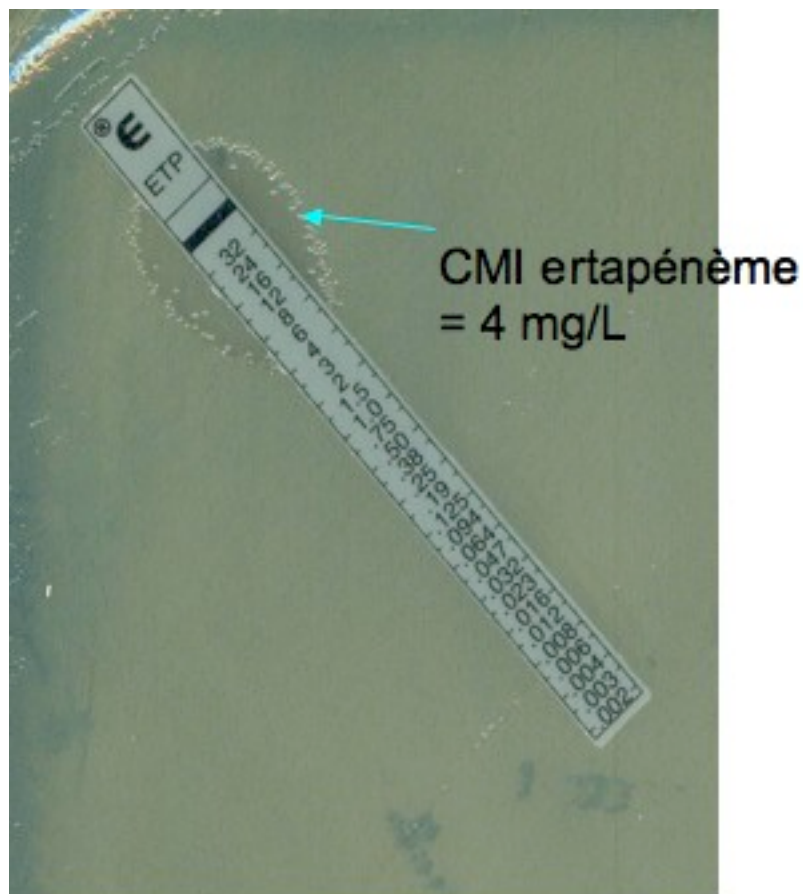


CMI
méro pénème
= 2 mg/L

CMI
imipénème
= 2 mg/L

Breakpoint CMI carbapénèmes CLSI	
imipénème	> 4 mg/L
méro pénème	> 4 mg/L

Ertapénème : le maillon faible !



Breakpoint CMI carbapénèmes CLSI	
imipénème	> 4 mg/L
méropénème	> 4 mg/L
Ertapénème	> 2 mg/L

=> Ertapénème plus sensible pour la détection de la résistance aux carbapénèmes

Mécanisme de résistance aux carbapénèmes chez les entérobactéries

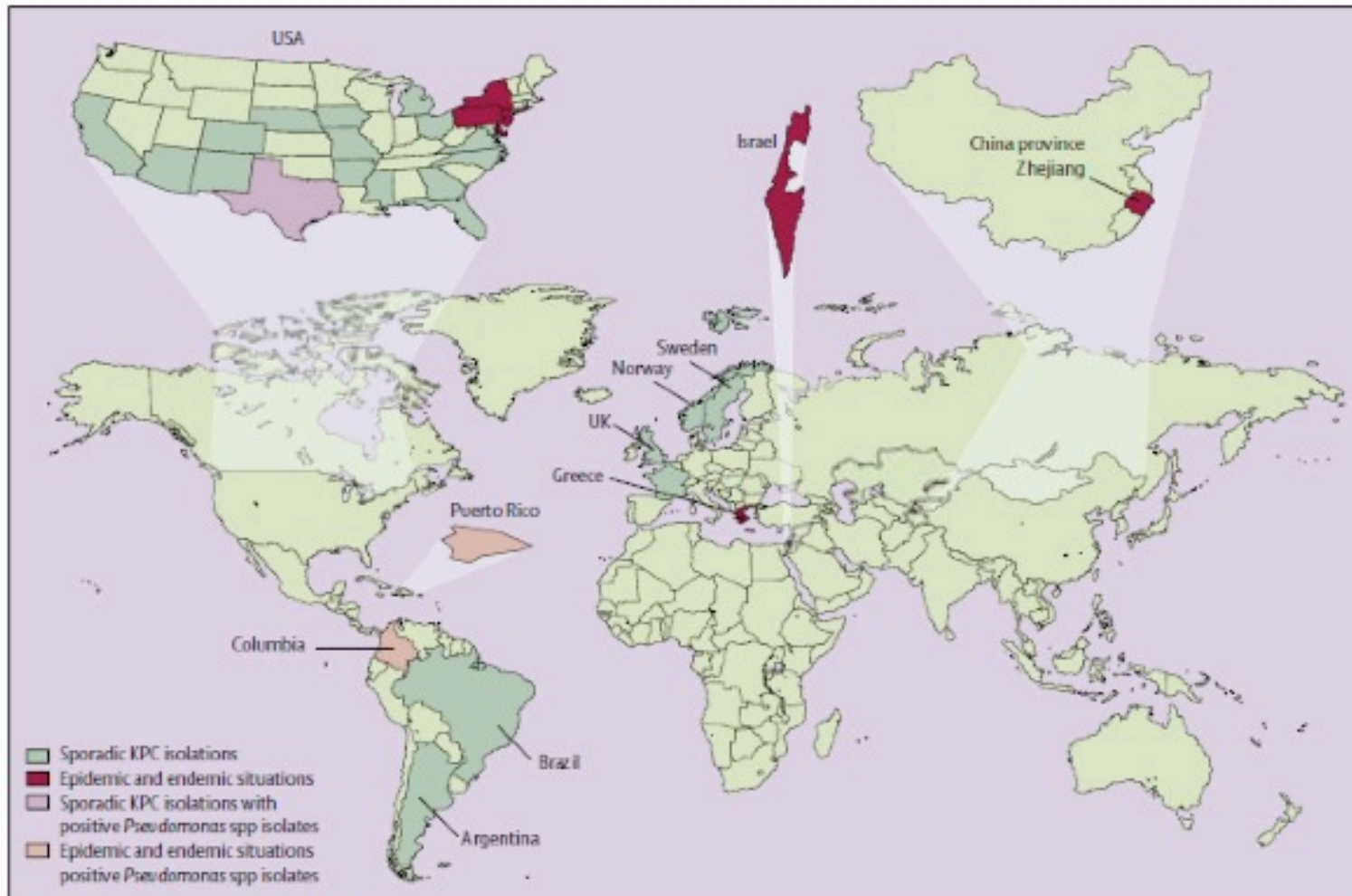
- Céphalosporinase Haut niveau + imperméabilité
- Carbapénémase

→ Classe A KPC 1 – 8

→ Classe B Métallobêta-lactamases
(VIM, IMP, NDM-1)

NDM-1 : La plus récemment décrite, diffusion internationale
(Inde, Pakistan, UK)

Geographic distribution of KPC worldwide

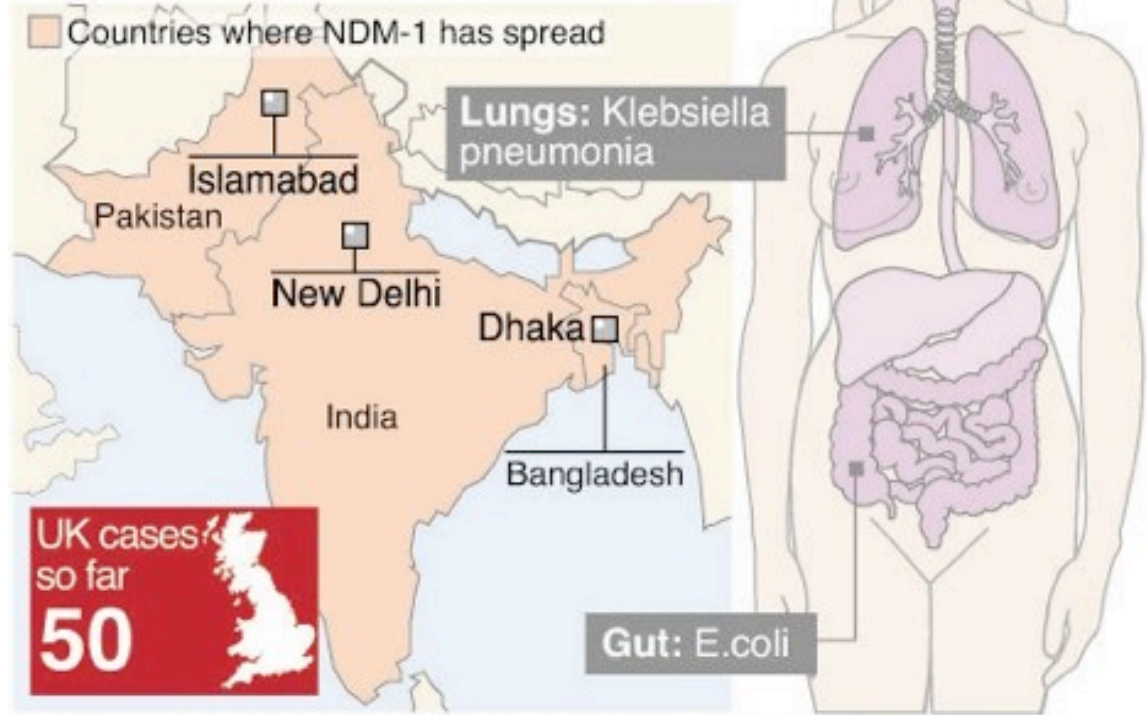


Nordmann, Lancet

Still rare in Europe

New superbug in UK

New Delhi metallo- β -lactamase-1, or NDM-1 for short, is an enzyme that can live inside different bacteria. Any bacteria that carry it will be resistant to antibiotics



Two types of bacteria have been host to NDM-1: the gut bacterium E.coli and another that can invade the lungs called Klebsiella pneumonia. Both can lead to urinary tract infections and blood poisoning

Press Association Graphic

Tableau I

Phénotypes de résistance aux bêta-lactamines chez les entérobactéries liés à l'expression de carbapénèmases.

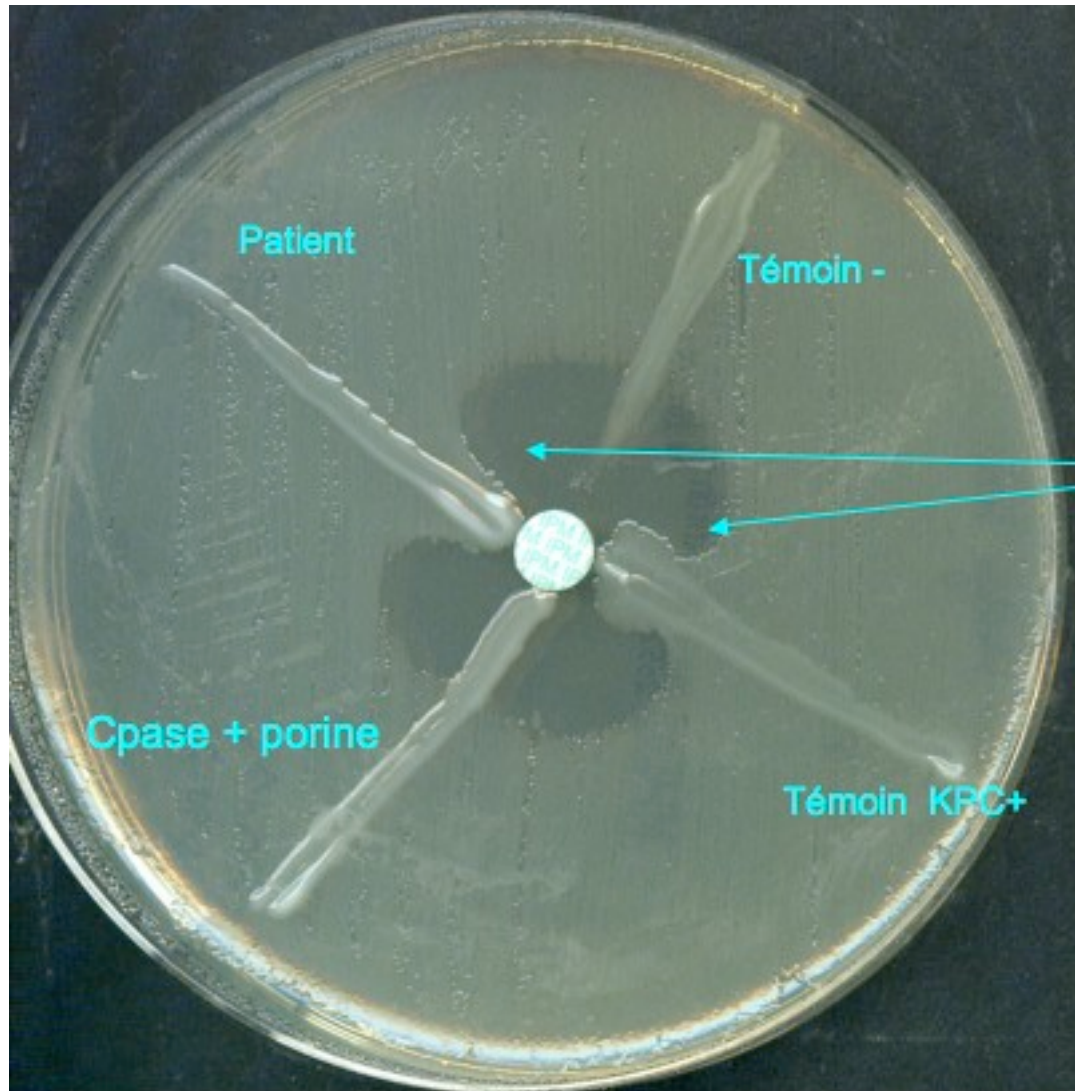
	AMX	AMC	PIP/TZB	CTX	CAZ	IMP	ERT	AZT
KPC	R	I	R	R	R	S//R	I/R	R
IMP/VIM/NDM	R	R	S/I	R	I/R	S//R	I/R	S
OXA-48	R	R	R	S	I/S	I/S	I/S	S

Abréviations : AMX : Amoxicilline ; AMC : Amoxicilline/acide clavulanique ; PIP/TZB : Piperacilline tazobactam ; CTX : Céfotaxime ; CAZ : Ceftazidime ; IMP : Imipénème ; ERT : Ertapénème ; AZT : Aztréonam.

NB : les phénotypes de résistance indiqués sont, en l'absence de BLSE, associés : BLSE fréquemment présentes dans les souches productrices de KPC ou de OXA-48.

NORDMANN 2010

Détection d'une activité Carbapénémase Hodge test



Hodge test + →
production de
carbapénémase

KPC?

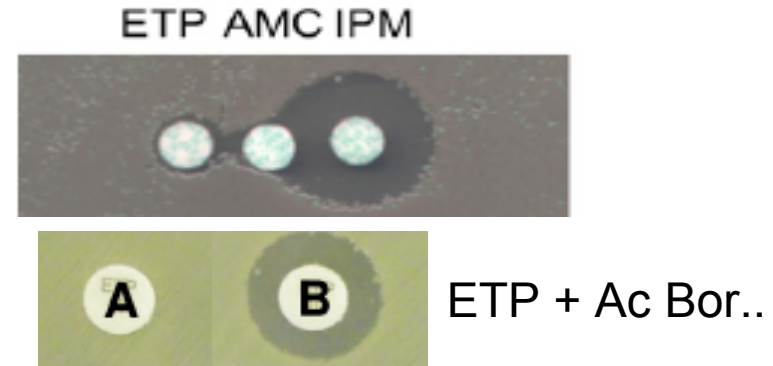
MBL?

Résistance à l' Imipenem Carbapenemase

- **KPC 1 - 8 Classe A** Hydrolyse toutes les Béta lactamines
Gène localisé sur des plasmides et transposons → Mobilité

Detection:

- Synergie Ac CLAV
- AZT : R
- Synergie Ac BORONIQUE



– **Metallo-betalactamase, classe B, zn**

→ Hydrolyse toutes les beta lactamines (sauf AZT)

Gène localisé sur des plasmides et transposons → Mobilité

IPM R : Détection en pratique

Detection :

- Pas de synergie Ac CLAV
- AZT : S
- Synergie EDTA



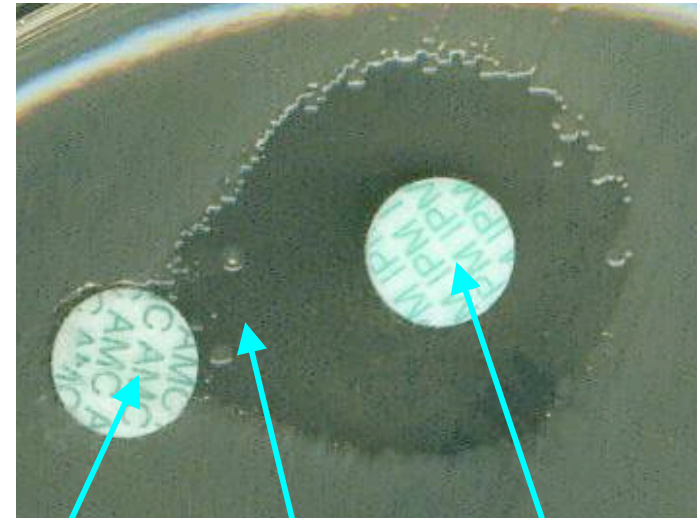
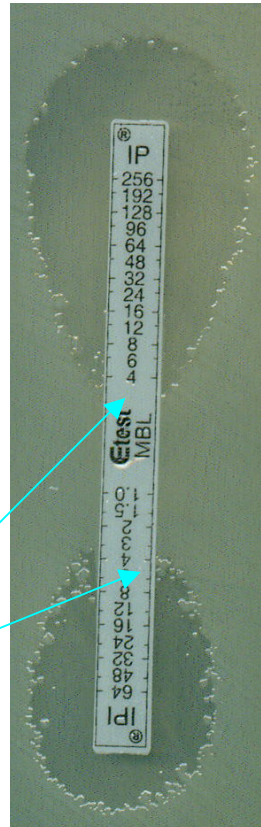
Synergie IMP et EDTA

Enterobacter cloacae



Aztreonam R

CMI = 4 mg/L



acide
clavulanique

image de
synergie

imipénème



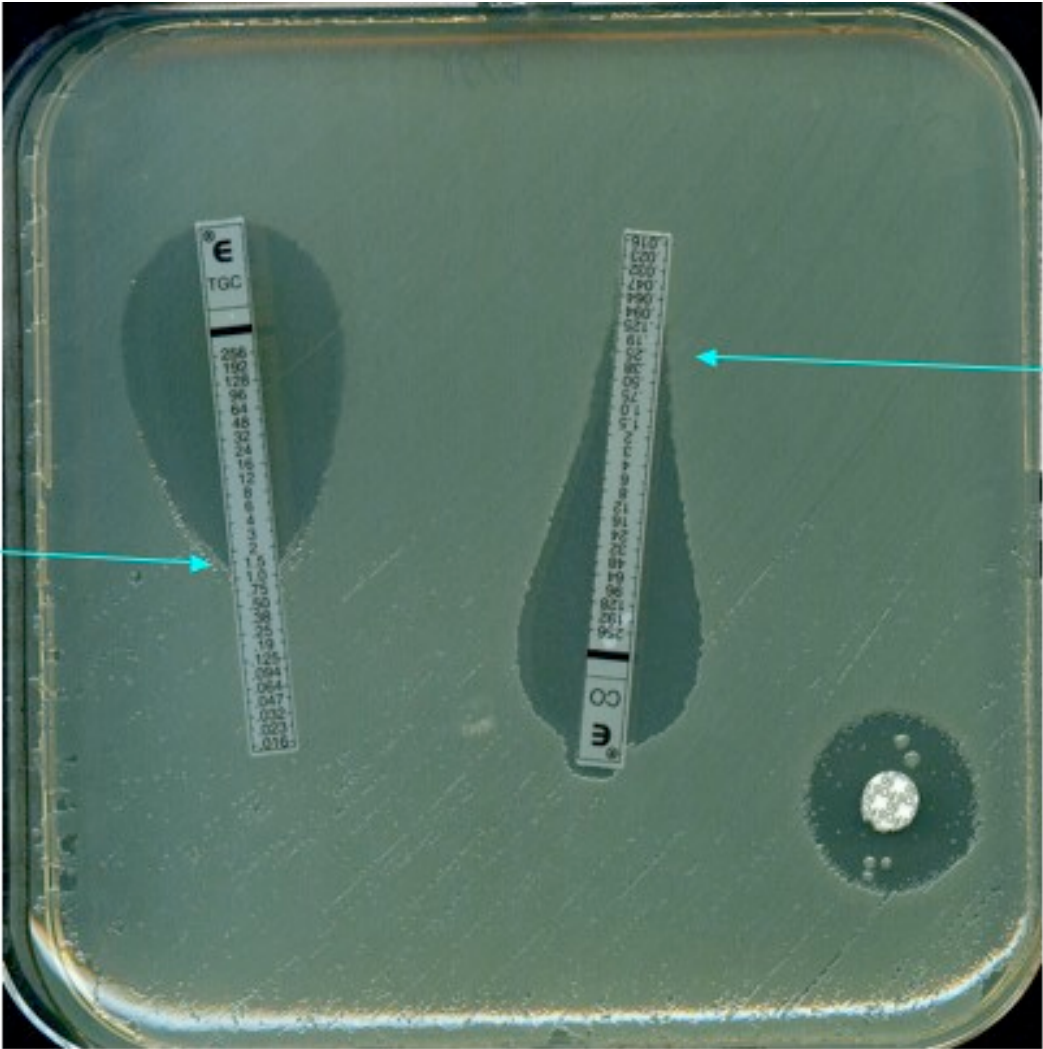
carbapénemase de classe A KPC

Pas de synergie avec EDTA

Résistance à Aztreonam

→ Absence de metallo betalactamase

Alternatives thérapeutiques



CMI tigécycline =
1.5 mg/L

CMI colistiine=
0.125 mg/L

Fosfomycine

Enterobacter cloacae

CONCLUSIONS



– Rechercher la présence d'un 2^{ème} mécanisme de résistance chez les souches multirésistantes

- Détecter la présence de BLSE
- Détecter la présence de carbapénémase

Signes d'appel :

- Présence de colonies discrètes dans la zone d'inhibition des carbapénèmes
- CMI pour l'Ertapenem ≥ 0.5 mg/L

Critères de sensibilité - résistance
selon les recommandations Européennes
(EUCAST) et Américaines (CLSI)
CMI en mg/L



	EUCAST		CLSI Juin 2010		
	S	R	S	I	R
Imipénème	≤ 2	>8	≤ 1	2	≥ 4
Méropénème	≤ 2	> 8	≤ 1	2	≥ 4
Ertapénème	≤ 0.5	>1	≤ 0,25	0,5	≥ 1