

JRPI

XVIII^e Journée Régionale
de Pathologie Infectieuse

Aide du laboratoire à la thérapeutique: Données de la littérature

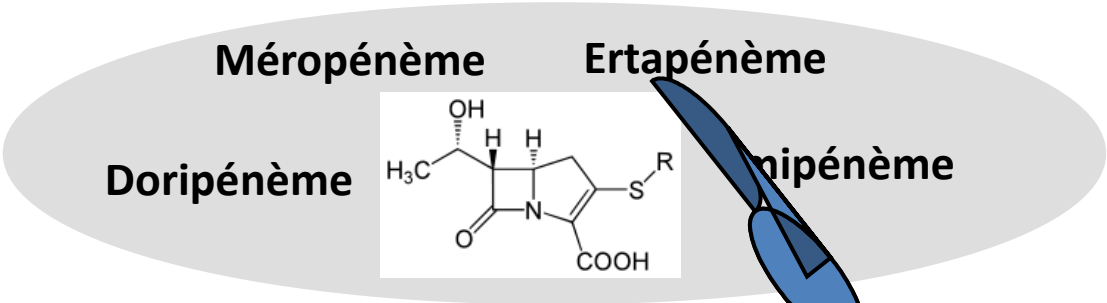
Dr Rodrigue Dessen
Laboratoire de Bactériologie Hygiène
CHU de Lille



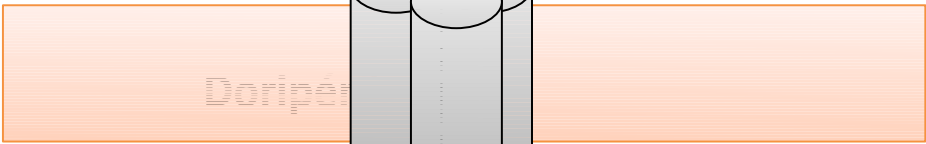
Université Lille 2
Droit et Santé



Carbapénèmes / Carbapénémases chez les entérobactéries



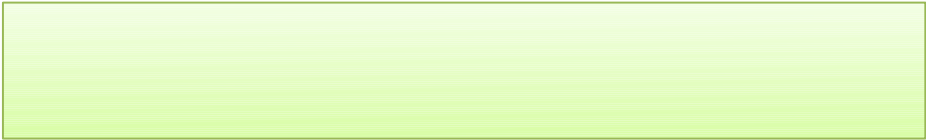
Membrane
externe



Muréine

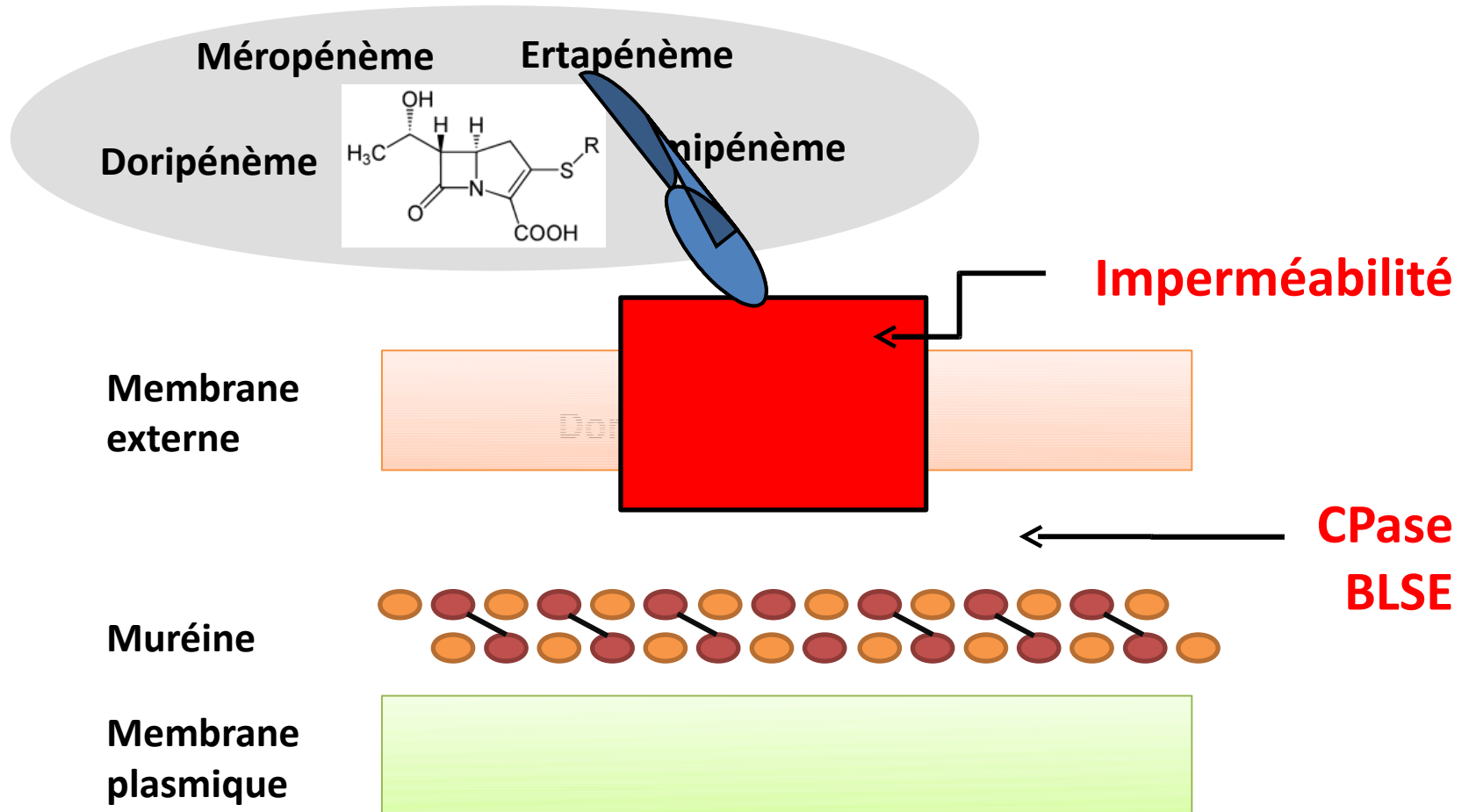


Membrane
plasmique



Carbapénémases

Carbapénèmes et Résistance chez les entérobactéries



Vers une impasse thérapeutique...

Carbapénémase NDM-1

Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$)				
	<i>K. pneumoniae</i> 08-560	<i>E. coli</i> TOP10	<i>E. coli</i> TOP10(NDM-1)	<i>E. coli</i> J53	<i>E. coli</i> J53(pNDM-1)
Ampicillin	>256	12	>256	4	>256
Piperacillin	>256	0.5	NT	1	>256
Cephalothin	>256	8	>256	4	>256
Cefoxitin	>256	4	>256	2	>256
Cefotaxime	>256	0.125	>256	0.064	>256
Cefuroxime	>256	8	>256	8	>256
Ceftazidime	>256	1	>256	0.125	>256
Aztreonam	>256	0.094	0.25	0.064	24
Cefepime	>256	0.032	8	0.064	24
Ertapenem	>32	0.125	24	0.5	>32
Imipenem	>32	0.094	12	0.25	16
Meropenem	>32	0.064	12	0.064	>32
Ciprofloxacin	>32	0.004	0.006	0.032	0.047
Colistin	0.75	0.38	0.38	0.25	0.25

Vers une impasse thérapeutique...

Carbapénémase NDM-1

Antibiotic	MIC (µg/ml)				
	<i>K. pneumoniae</i> 08-560	<i>E. coli</i> TOP10	<i>E. coli</i> TOP10(NDM-1)	<i>E. coli</i> J53	<i>E. coli</i> J53(pNDM-1)
Ampicillin	>256	12	>256	4	>256
Piperacillin	>256	0.5	NT	1	>256
Cephalothin	>256	8	>256	4	>256
Cefoxitin	>256	4	>256	2	>256
Cefotaxime	>256	0.125	>256	0.064	>256
Cefuroxime	>256	8	>256	8	>256
Ceftazidime	>256	1	>256	0.125	>256
Aztreonam	>256	0.094	0.25	0.064	24
Cefepime	>256	0.032	8	0.064	24
Ertapenem	>32	0.125	24	0.5	>32
Imipenem	>32	0.094	12	0.25	16
Meropenem	>32	0.064	12	0.064	>32
Ciprofloxacin	>32	0.004	0.006	0.032	0.047
Colistin	0.75	0.38	0.38	0.25	0.25

Antibiotic	MIC (µg/ml)				
	<i>K. pneumoniae</i> 08-560	<i>E. coli</i> TOP10	<i>E. coli</i> TOP10(NDM-1)	<i>E. coli</i> J53	<i>E. coli</i> J53(pNDM-1)
Ampicillin	>256	12	>256	4	>256
Piperacillin	>256	0.5	NT	1	>256
Cephalothin	>256	8	>256	4	>256
Cefoxitin	>256	4	>256	2	>256
Cefotaxime	>256	0.125	>256	0.064	>256
Cefuroxime	>256	8	>256	8	>256
Ceftazidime	>256	1	>256	0.125	>256
Aztreonam	>256	0.094	0.5	0.064	24
Cefepime	>256	0.032	8	0.064	24
Ertapenem	>32	0.125	24	0.5	>32
Imipenem	>32	0.094	12	0.25	16
Meropenem	>32	0.064	12	0.064	>32
Ciprofloxacin	>32	0.004	0.006	0.032	0.047
Colistin	0.75	0.38	0.38	0.25	0.25

Carbapénémases et CMI aux Carbapénèmes

Tableau II
Variabilité des CMI aux carbapénèmes des souches cliniques d'entérobactéries exprimant une carbapénémase.

	CMI (mg/L)		
	Imipénème	Méropénème	Ertapénème
Entérobactéries KPC	0,5 ; >64	1 ; 64	0,5 ; >64
Entérobactéries MBL	0,5 ; >64	0,25 ; >64	0,5 ; >32
Entérobactéries OXA-48	1 ; >64	0,5 ; 64	4 ; >64

P. Nordmann, 2010

Carbapénémases et CMI aux Carbapénèmes

Tableau II
Variabilité des CMI aux carbapénèmes des souches cliniques d'entérobactéries exprimant une carbapénémase.

	CMI (mg/L)		
	Imipénème	Méropénème	Ertapénème
Entérobactéries KPC	0,5 ; >64	1 ; 64	0,5 ; >64
Entérobactéries MBL	0,5 ; >64	0,25 ; >64	0,5 ; >32
Entérobactéries OXA-48	1 ; >64	0,5 ; 64	4 ; >64

P. Nordmann, 2010

Limite de sensibilité des carbapénèmes

	Imipénème	Méropénème	Ertapénème	Doripénème
EUCAST	☐ 2 mg/L	☐ 2 mg/L	☐ 0.5 mg/L	☐ 1 mg/L
CLSI	☐ 1 mg/L	☐ 1 mg/L	☐ 0.25 mg/L	☐ 1 mg/L

42 KPC+
21% CMI Méro \geq 2 mg/L

180 NDM+
3% CMI Méro \geq 2 mg/L

17 IMP+
88% CMI Méro \geq 1 mg/L

150 KPC+
32% CMI Méro \geq 2 mg/L

67 VIM+
79% CMI \geq 4 mg/L

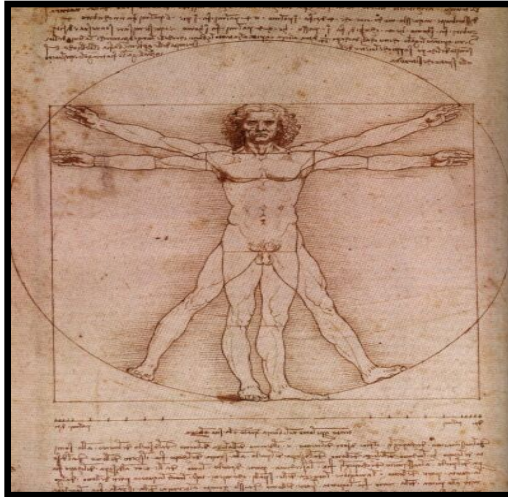


© Jean-Benoit Auron, 2005 - <http://cartotheque.free.fr/>

Carbapénémases des entérobactéries, fin des carbapénèmes ?

Cliquez pour modifier le style des sous-titres du masque

Modèle murin



Klebsiella pneumoniae VIM+

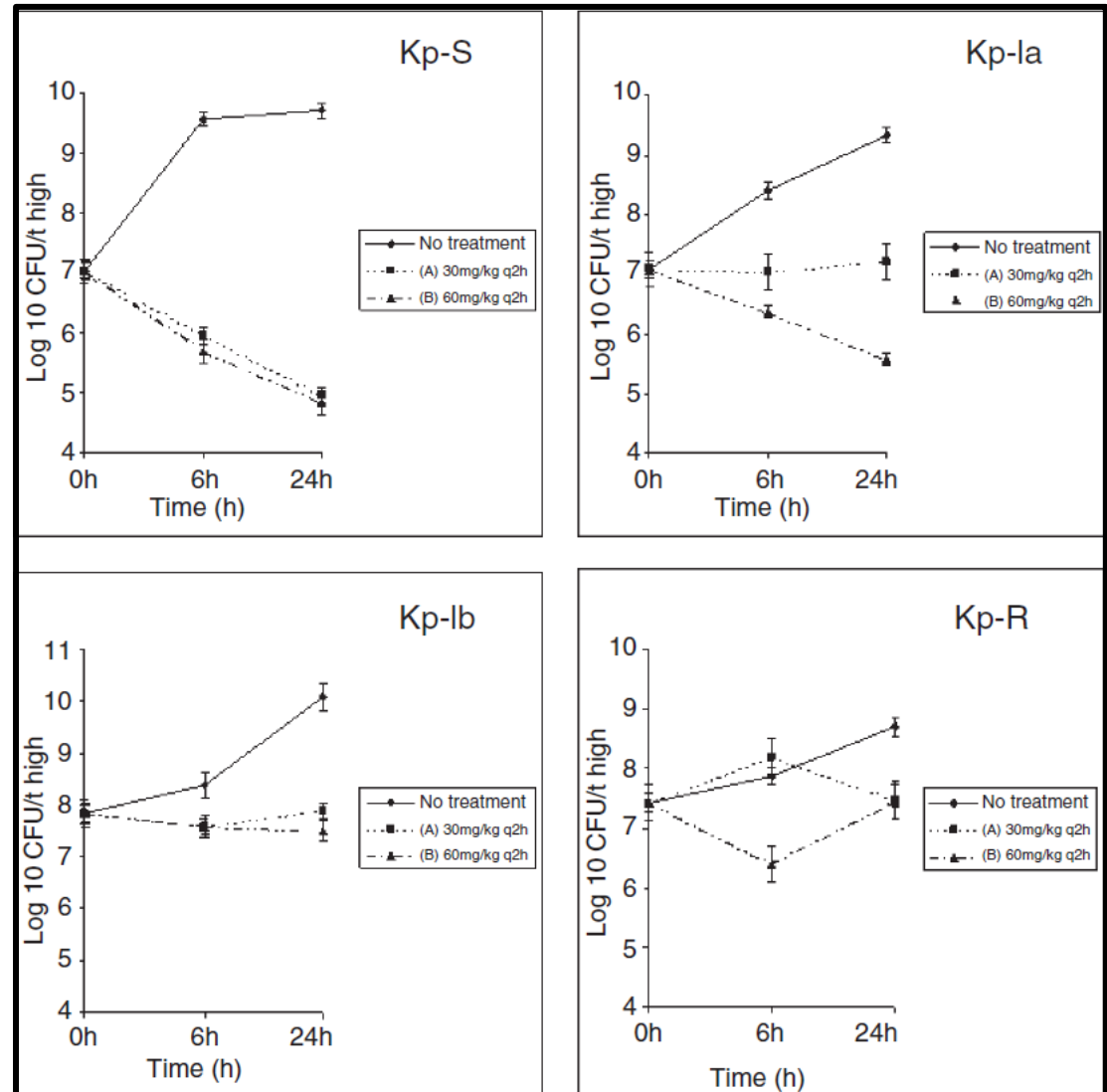
Infection de cuisse chez des souris neutropéniques

Table 1. In-vitro susceptibility of *Klebsiella pneumoniae* isolates to selected β -lactam antibiotics and the in-vivo efficacy of imipenem

Isolate	MIC (mg/L) of antibiotics				Decrease in CFU/thigh (\log_{10}) ^a	
	Caz	Atm	Imi	Mer	Scheme A	Scheme B
Kp-S	2	0.25	0.125	0.125	4.75 \pm 0.2	4.85 \pm 0.2
Kp-la	>64	0.5	2	0.5	2.12 \pm 0.36	3.74 \pm 0.08
Kp-lb	>64	0.5	4	0.5	2.2 \pm 0.31	2.58 \pm 0.25
Kp-R	>64	0.25	32	8	1.24 \pm 0.26	1.27 \pm 0.16

Caz, ceftazidime; Atm, aztreonam; Imi, imipenem; Mer, meropenem

Imipénème en intra-péritonéal

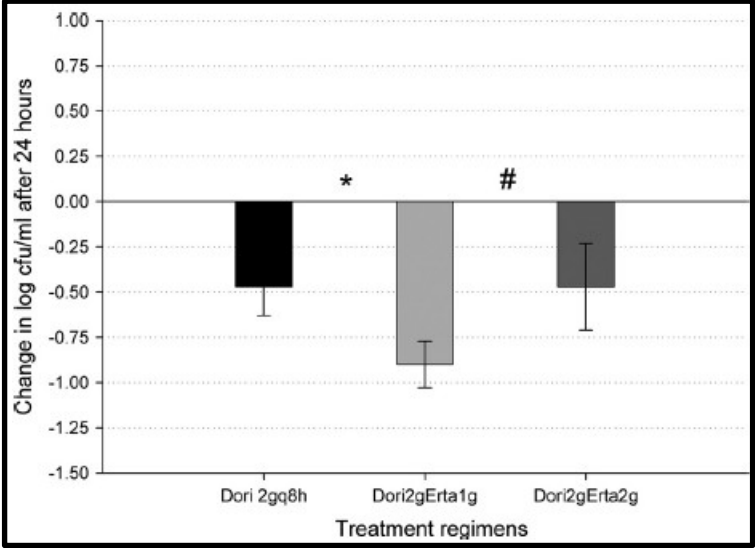
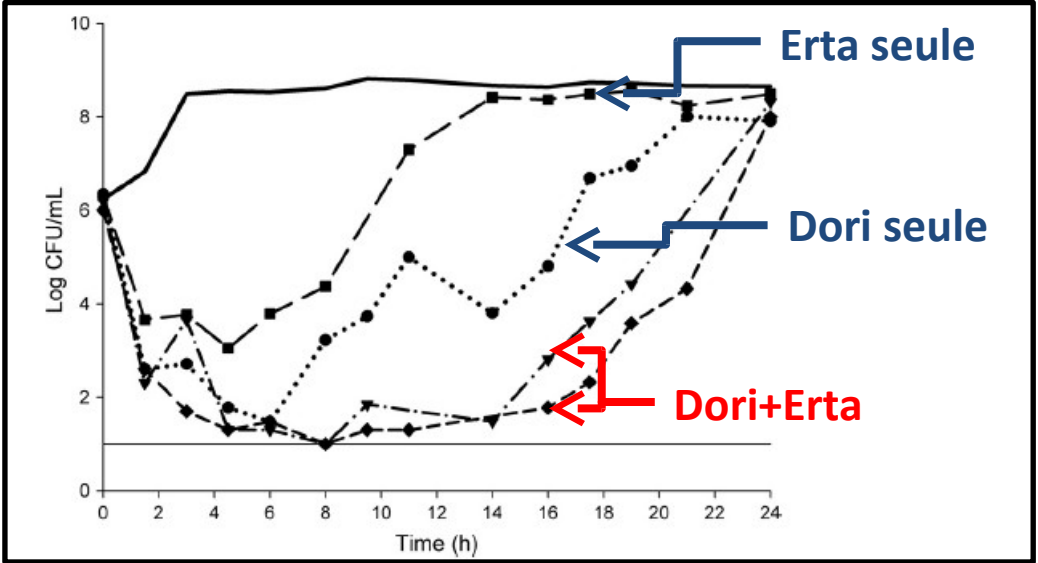
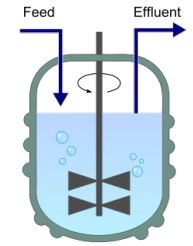


Klebsiella pneumoniae KPC+

Doripénème CMI = 4 µg/L

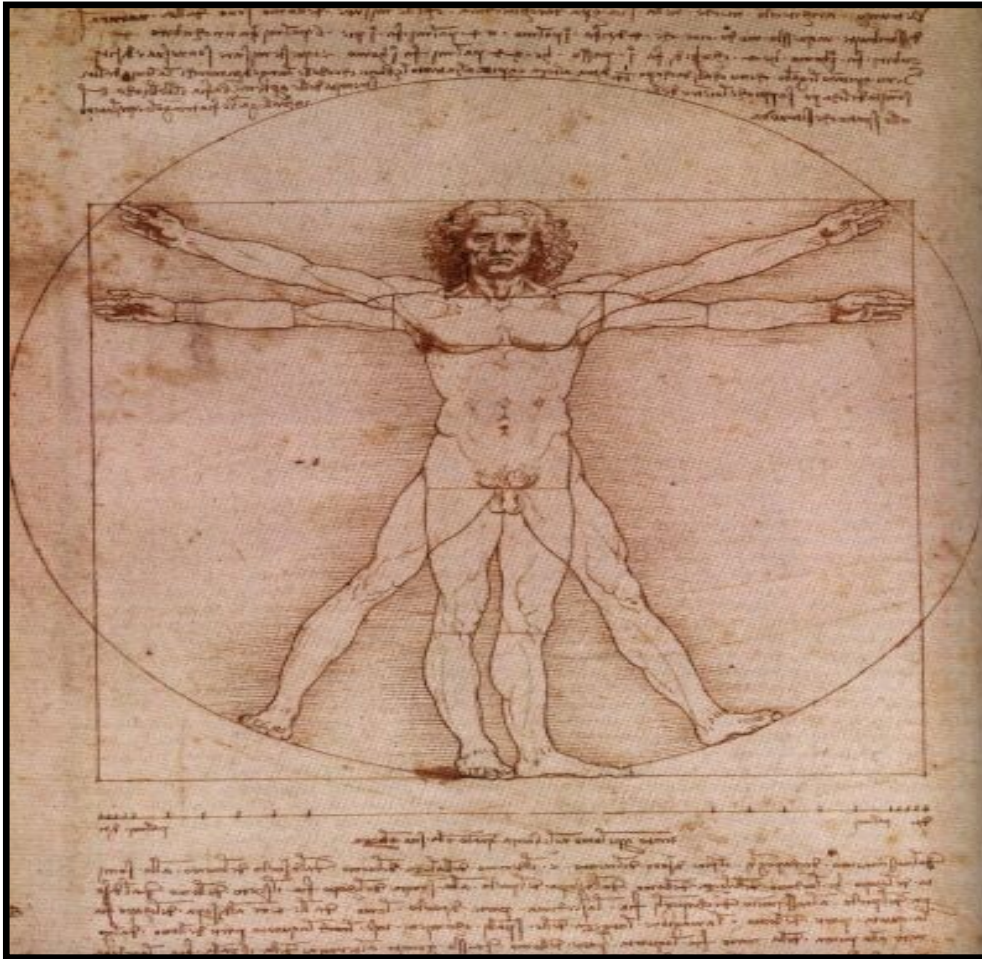
Ertapénème CMI = 64 µg/L

In vitro Chemostat model



In vivo infection de cuisse de souris

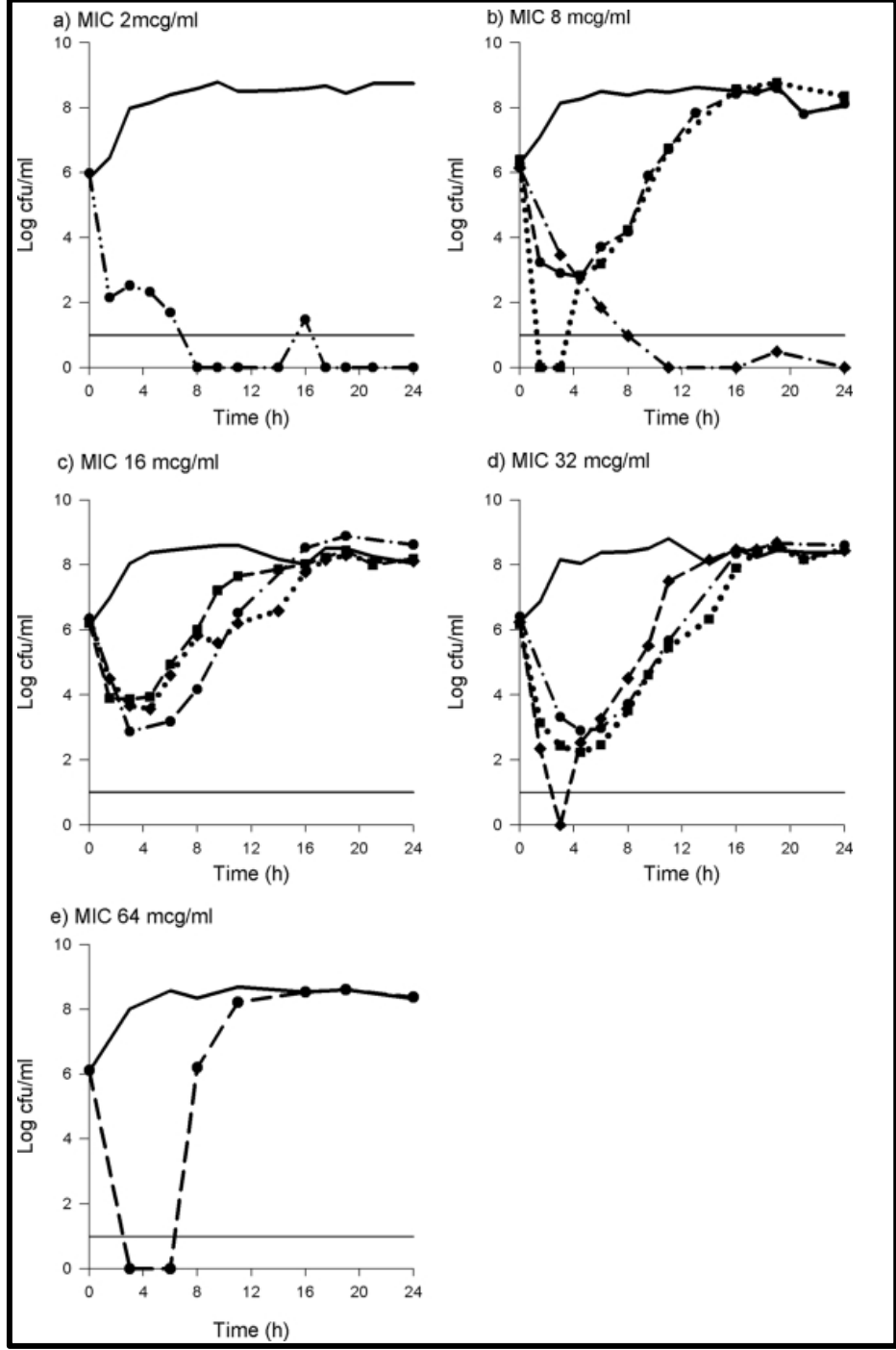
Chez l'homme...



Klebsiella pneumoniae
KPC+

Modèle pharmacodynamique
de
traitement
de
croissance

·2
·1



Recherche MEDLINE

44 patients *K. pneumoniae* Carbapénémase +

- 32 CMI Carbapénème \leq 4 mg/L
- 5 CMI Carbapénème à 8 mg/L
- 7 CMI Carbapénème > 8 mg/L

·22 patients

·CMI Carbapénème \leq 0,5 mg/L

Efficacité thérapeutique

Carbapénémase +

- 29% CMI > 8 mg/L
- 60% CMI à 8 mg/L
- 69% CMI à 4 mg/L

Carbapénémase -

·73%

Recherche MEDLINE

**Patients *K. pneumoniae* Carbapénémase +
Traités par antibiotique autre que Carbapénème**

Moindre Mortalité N=26

- CMI Carbapénème \leq 4 mg/L
- Carbapénème + aminoside
- Carbapénème + colistine
- Carbapénème + tigécycline

Forte Mortalité N=46

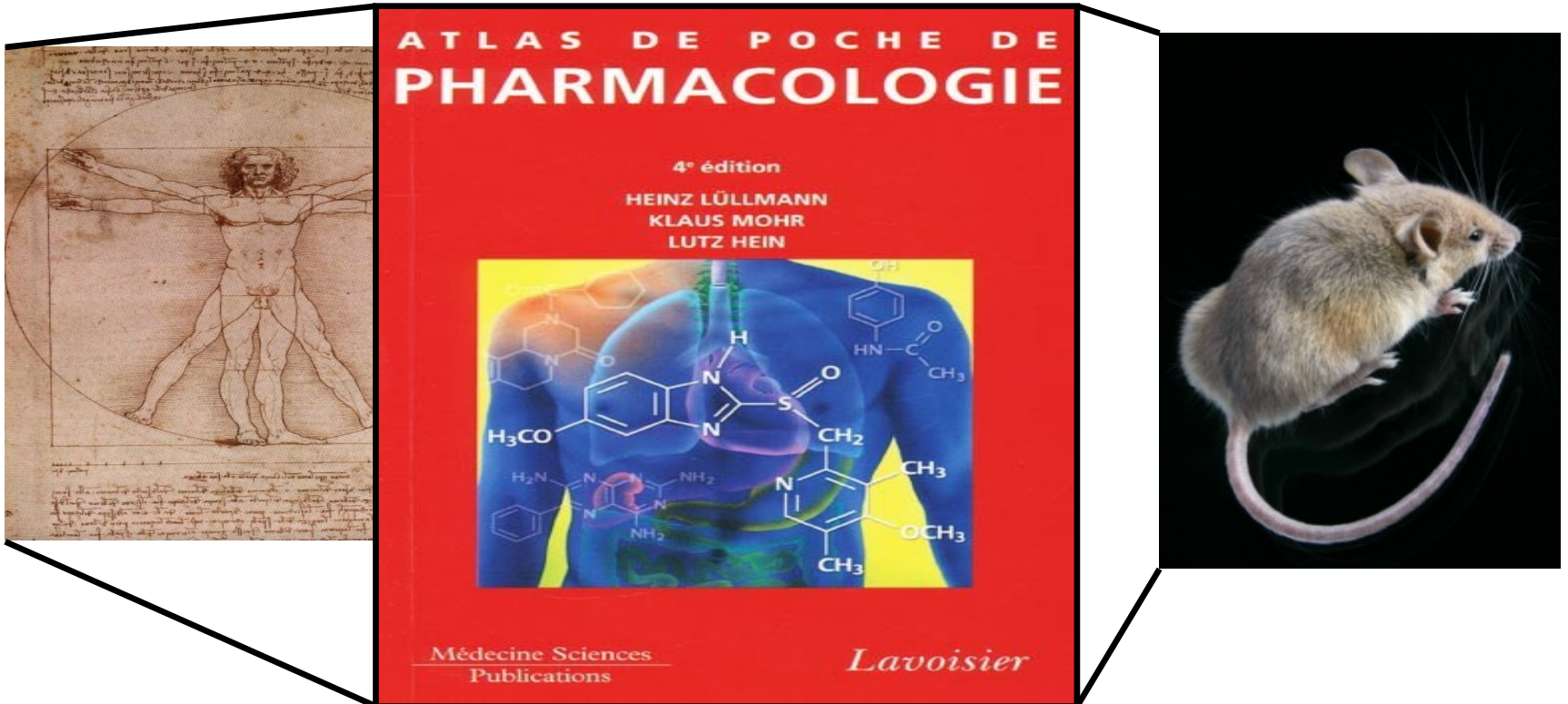
- Sans carbapénème

OR =5.3 [1.5–18.9]

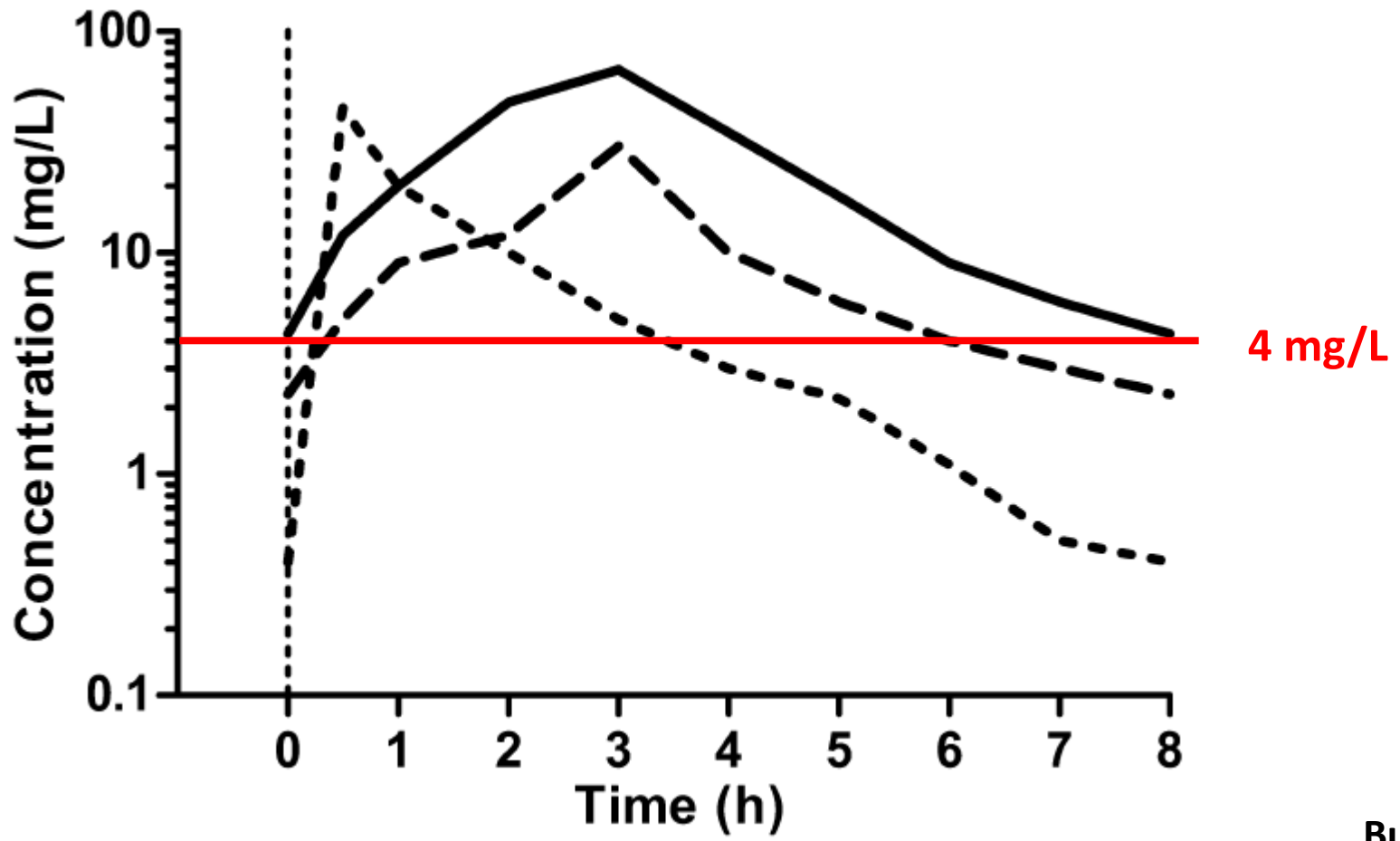
p=0.006

Test exact de Fisher

Et la pharmacologie...



Mode d'administration Méropénème



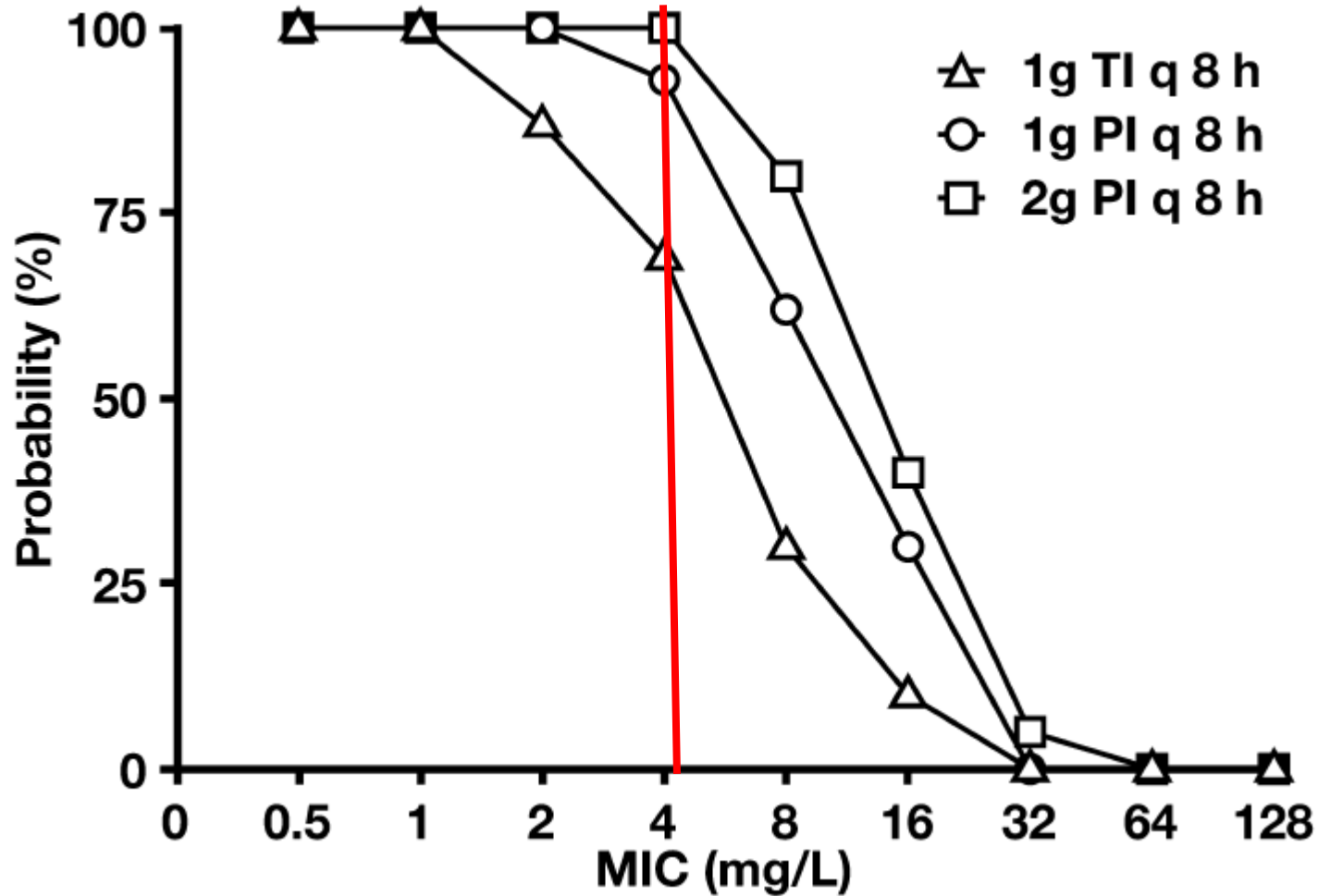
--- 1g TI q 8 h - - - 1g PI q 8 h — 2g PI q 8 h

Bulik CC, 2010

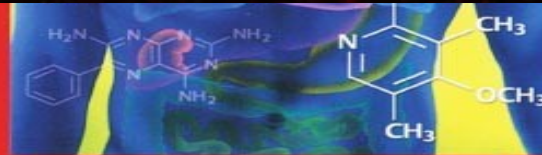
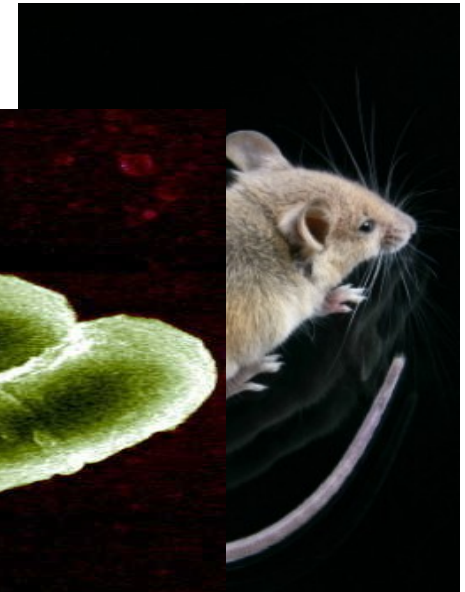
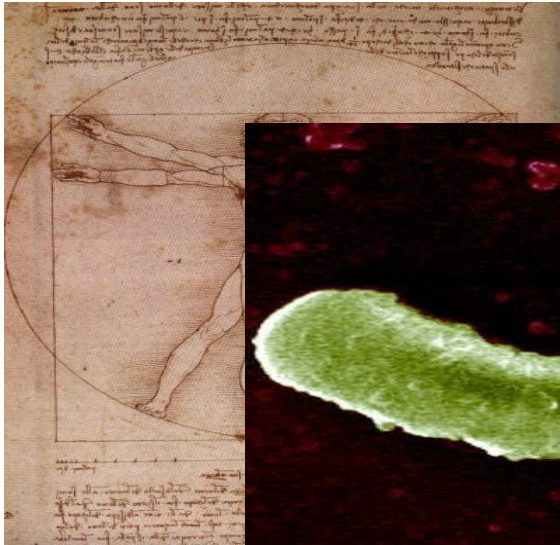
Li C, 2006

Jaruratanasirikul S, 2006

Mode d'administration Méropénème



Apport de la bactériologie...



Médecine Sciences
Publications

Lavoisier

**Détecter
les Carbapénémases
+ autres...**

CMI

**Associations
Antibiotiques**

**Donner des possibilités
de traitement**

**Dosage
Antibiotiques**

**Détecter
les Carbapénémases
+ autres...**



**Donner des possibilités
de traitement**

Limite de sensibilité des carbapénèmes

	Imipénème	Méropénème	Ertapénème	Doripénème
EUCAST	☐ 2 mg/L	☐ 2 mg/L	☐ 0.5 mg/L	☐ 1 mg/L
CLSI	☐ 1 mg/L	☐ 1 mg/L	☐ 0.25 mg/L	☐ 1 mg/L

Aide du laboratoire à la thérapeutique

Clinicien



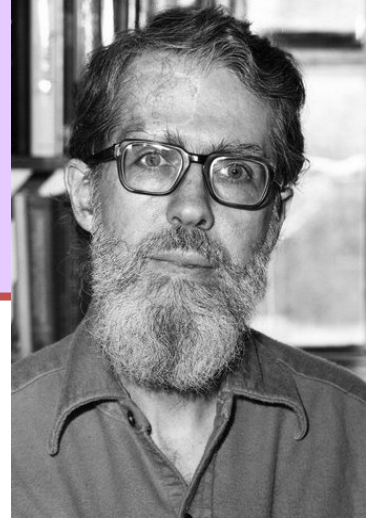
Pharmacologue

Hygiéniste

Bactériologiste

Théorie de la **Reine rouge**

Leigh Van Valen, 1973



« Dans notre pays, dit Alice, si l'on courait très vite pendant longtemps [...], on arriverait généralement quelque part, ailleurs. »

« Un pays bien lent ! dit la reine. Ici, [...] il faut courir de toute la vitesse de ses jambes pour simplement demeurer là où l'on est »