

# Les infections urinaires, Quelle prise en charge en 2017 ?

## Gestion des BMR : Nouvelles problématiques et « vieux » antibiotiques

Aix en Provence

9 mars 2017

H. Chardon

Centre Hospitalier du Pays d'Aix

Aix en Provence

# DECLARATION D'INTERET

---

- Laboratoires SANOFI

# BMR : CHPA

- *Staphylococcus aureus* résistant à la Méricilline (SARM)
- *Staphylococcus aureus* résistant à la vancomycine ou teicoplanine
- Entérobactérie productrice de BLSE (Bêta Lactamase à Spectre Elargi),
- Entérobactérie hyperproductrice de céphalosporinase et non productrice de BLSE en néonatalogie,
- Entérobactérie hyperproductrice de céphalosporinase plasmidiques et non productrice de BLSE,
- **Enterobactérie résistante ou intermédiaire à l'imipénème,**
- *Pseudomonas aeruginosa* intermédiaire et/ou résistant à la ceftazidime et à l'imipénème,
- **Entérocoque résistant à la vancomycine,**
- *Acinetobacter baumannii* intermédiaire ou résistant à l'imipénème,
- *Acinetobacter baumannii* résistant à toutes les bêtalactamines sauf imipénème,
- *Burkholderia cepacia* quelque soit l'antibiogramme,
- *Stenotrophomonas maltophilia* quelque soit l'antibiogramme.

# BHRe

- EPC
- *E. faecium* résistant vancomycine
- Entérobactérie avec résistance plasmidique à la colistine

# PDR ? XDR ? MDR ?

PDR : **p**and**r**ug **r**esistance  
résistant à toutes les familles  
d'antibiotiques

XDR : **e**x**t**ensively ~~e~~x**t**reme **d**rug **r**esistance  
résistant à toutes les familles  
d'antibiotiques sauf 1 ou 2

MDR : **m**ulti**d**rug **r**esistance  
résistant à au moins 3 familles  
d'antibiotiques



“La résistance aux antibiotiques augmente et nous épuisons rapidement nos options thérapeutiques”

## 12 «superbactéries» résistantes aux antibiotiques

Les chercheurs jugent urgent de développer de nouveaux antibiotiques contre ces «superbactéries»

Dr Marie-Paule Kieny, sous-directrice générale à l'OMS

○ Menace particulière dans les hôpitaux

Priorité	Bactérie	Peut provoquer	Résistante aux
<b>Critique</b>	<i>Acinetobacter baumannii</i>	Infection de blessures ○	Carbapénèmes
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Infections ○	
	<i>Enterobacteriaceae</i>	Infections stomacales ○	
<b>Élevée</b>	<i>Enterococcus faecium</i>	Méningite néonatale ○	Vancomycine
	<i>Staphylococcus aureus</i>	Infections de la peau ○	Méthicilline, vancomycine
	<i>Helicobacter pylori</i>	Problèmes gastriques, ulcères	Clarithromycine
	<i>Campylobacter spp</i>	Gastroentérites	Fluoroquinolones
	<i>Salmonelles</i>	Salmonelle	
	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Gonorrhée	Céphalosporines, fluoroquinolones
<b>Moyenne</b>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Pneumonie, méningite, bactériémie fébrile	Pénicilline
	<i>Haemophilus influenzae</i>	Méningite, épiglottites	Ampicilline
	<i>Shigella spp</i>	Dysenterie	Fluoroquinolones

Source : OMS



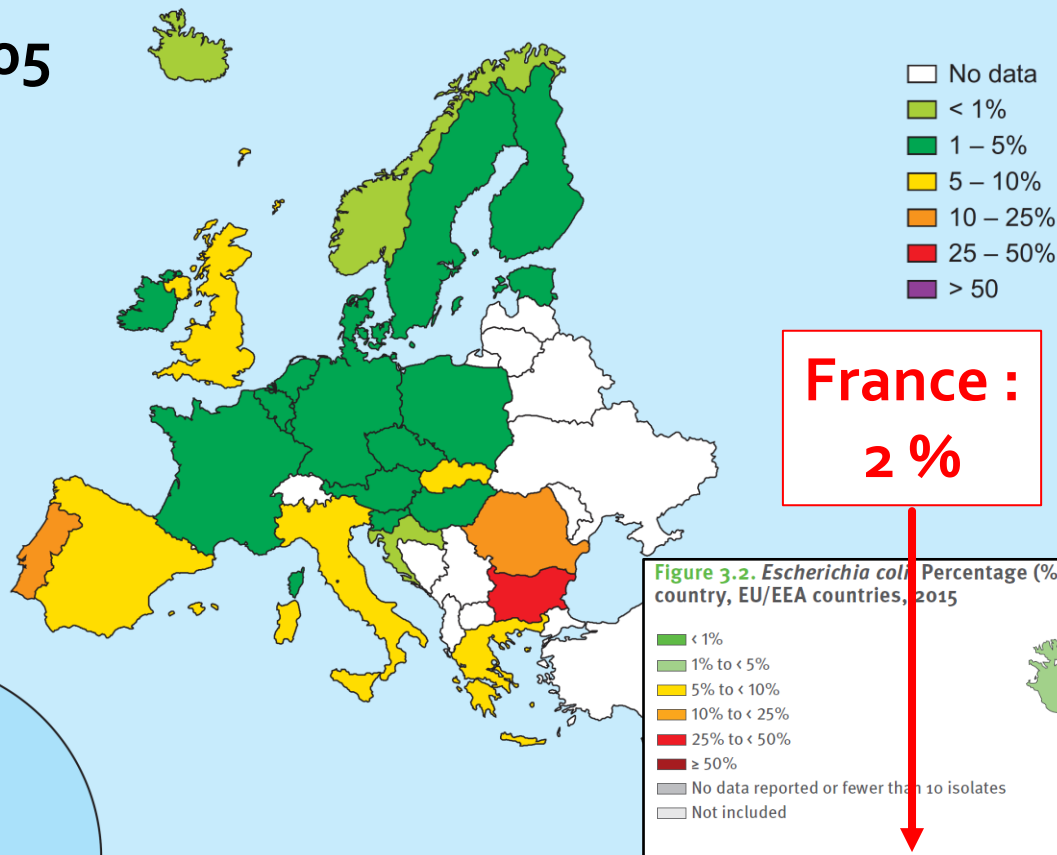
© AFP

# Gestion des BMR

- Le nombre de BMR augmente ?
- Les BMR tuent ?
- De plus en plus ?

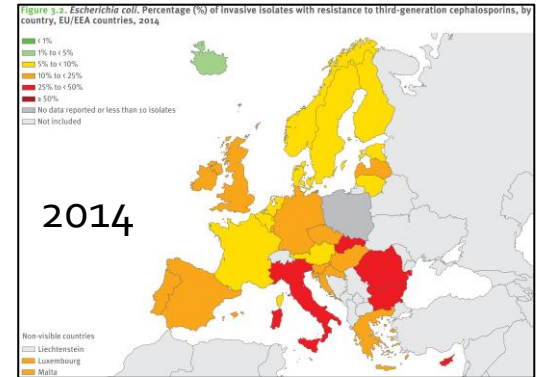


2005



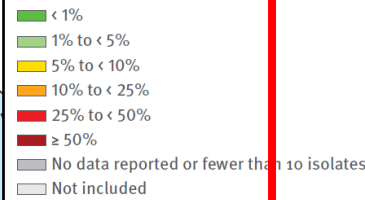
France :

2 %



2014

Figure 3.2. *Escherichia coli*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to third-generation cephalosporins, by country, EU/EEA countries, 2015



11 %

2015

Non-visible countries  
Liechtenstein  
Luxembourg  
Malta

Figure 4.14. *Escherichia coli*: proportion of invasive isolates with resistance to third-generation cephalosporins, by country, EU/EEA countries, 2005

# *E. coli* et C3G

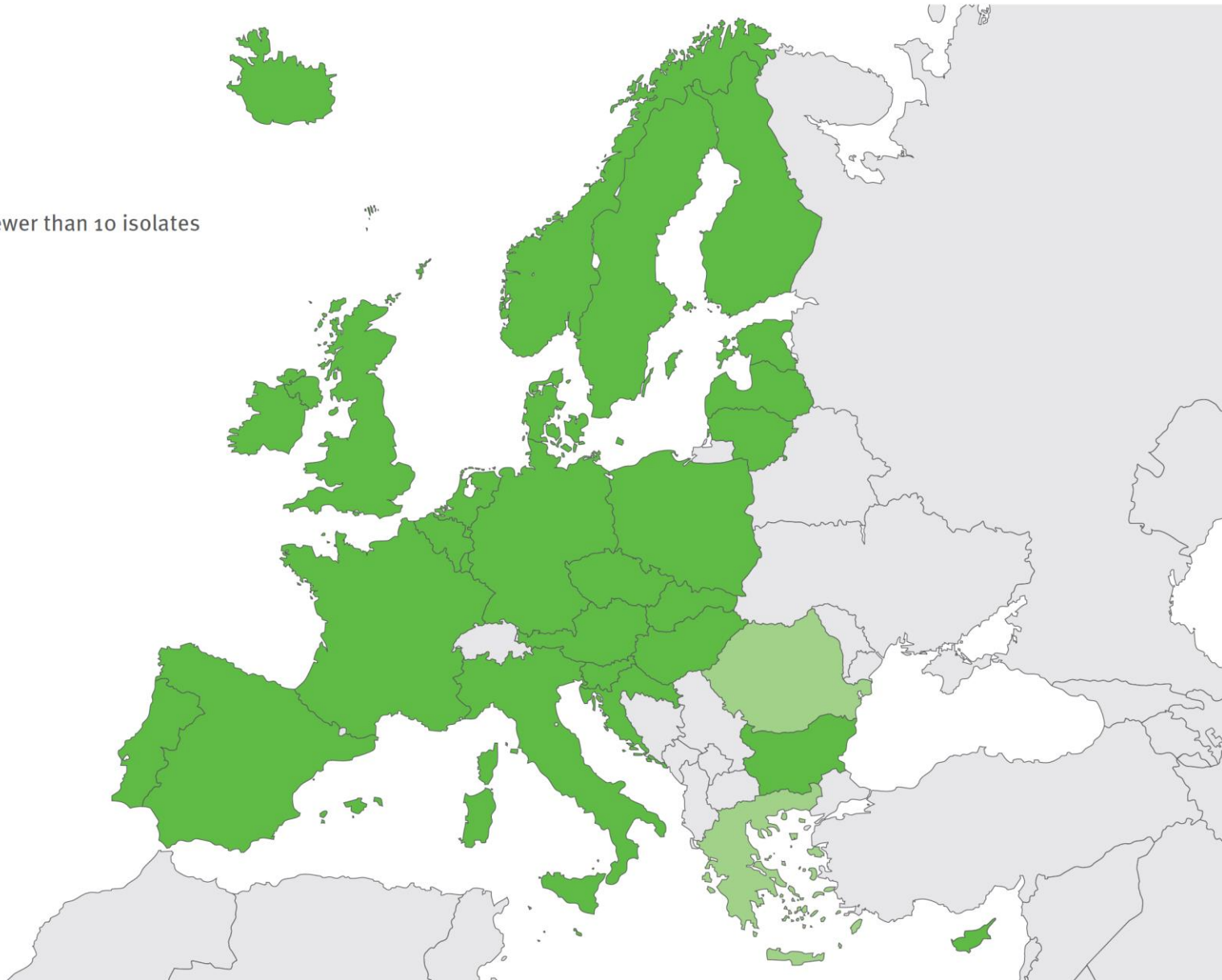
EARS-Net

European Antimicrobial  
Resistance Surveillance  
Network



**Figure 3.4. *Escherichia coli*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to carbapenems, by country, EU/EEA countries, 2015**

- < 1%
- 1% to < 5%
- 5% to < 10%
- 10% to < 25%
- 25% to < 50%
- ≥ 50%
- No data reported or fewer than 10 isolates
- Not included



**EARS-Net**

- Non-visible countries
- Liechtenstein
  - Luxembourg
  - Malta

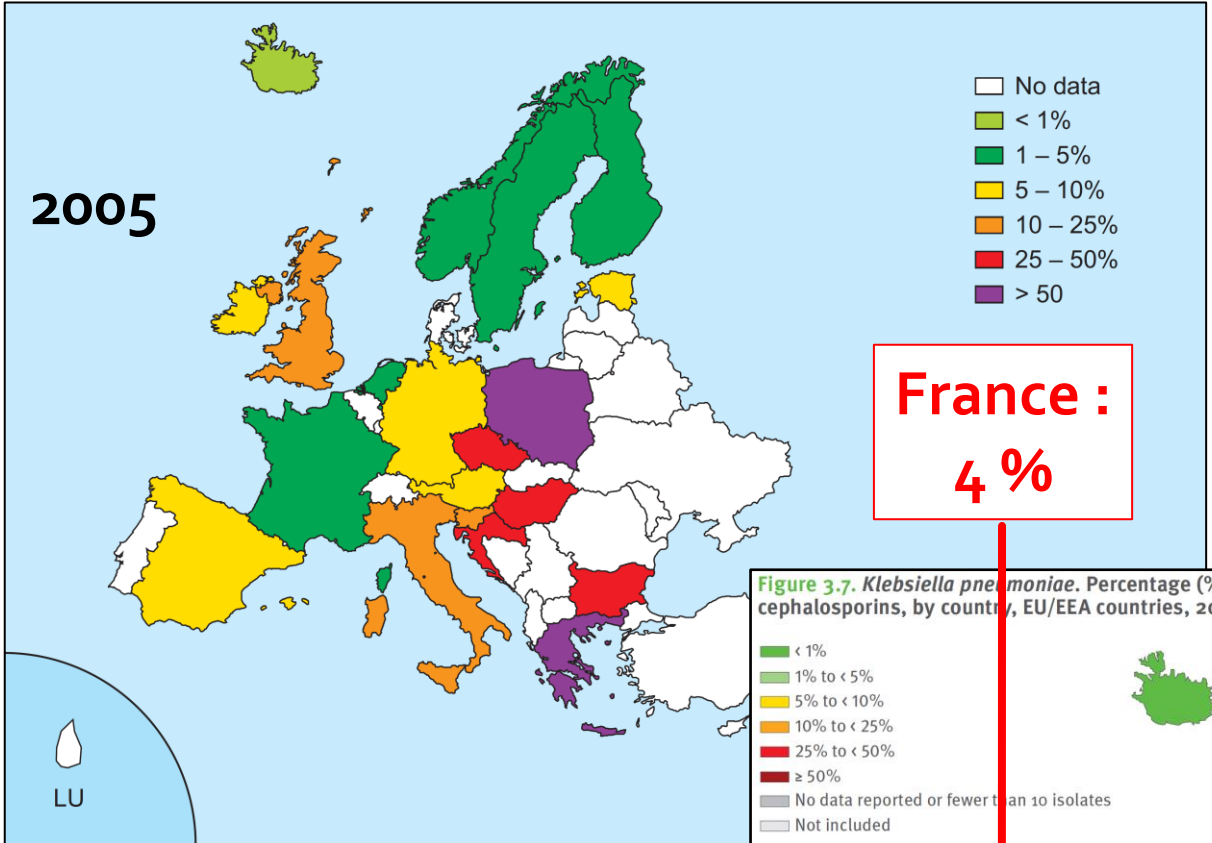
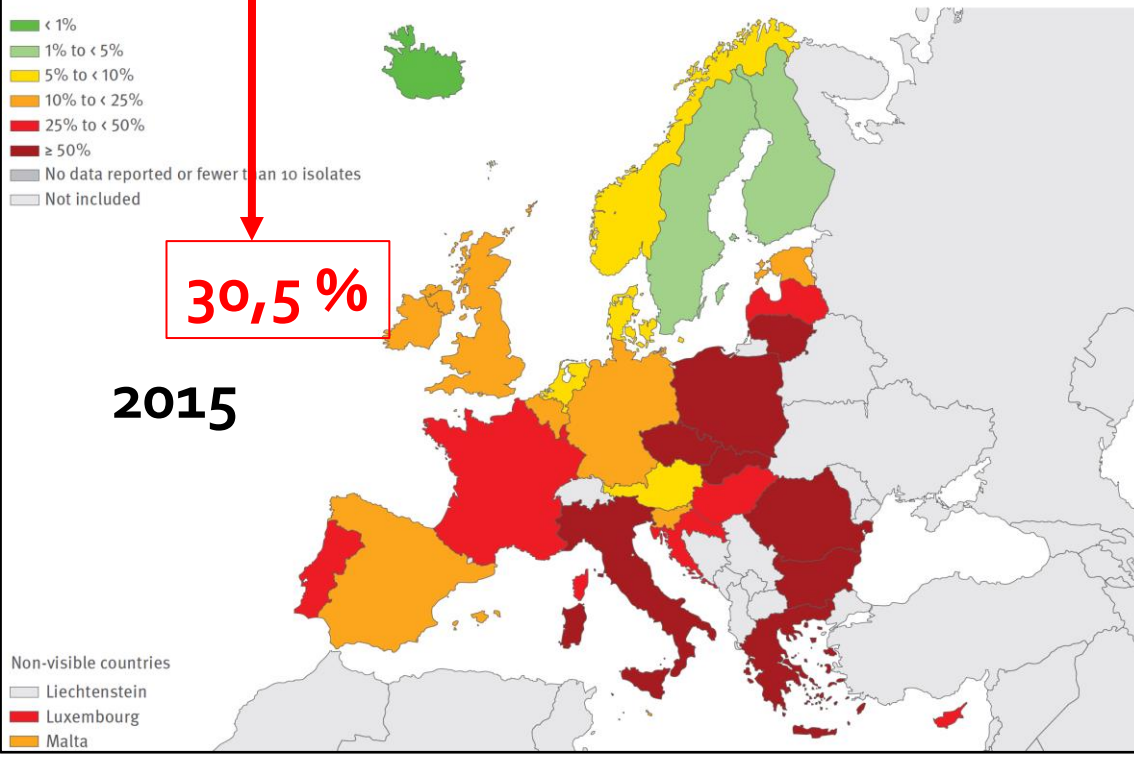


Figure 4.22. *Klebsiella pneumoniae*: proportion of invasive isolates resistant

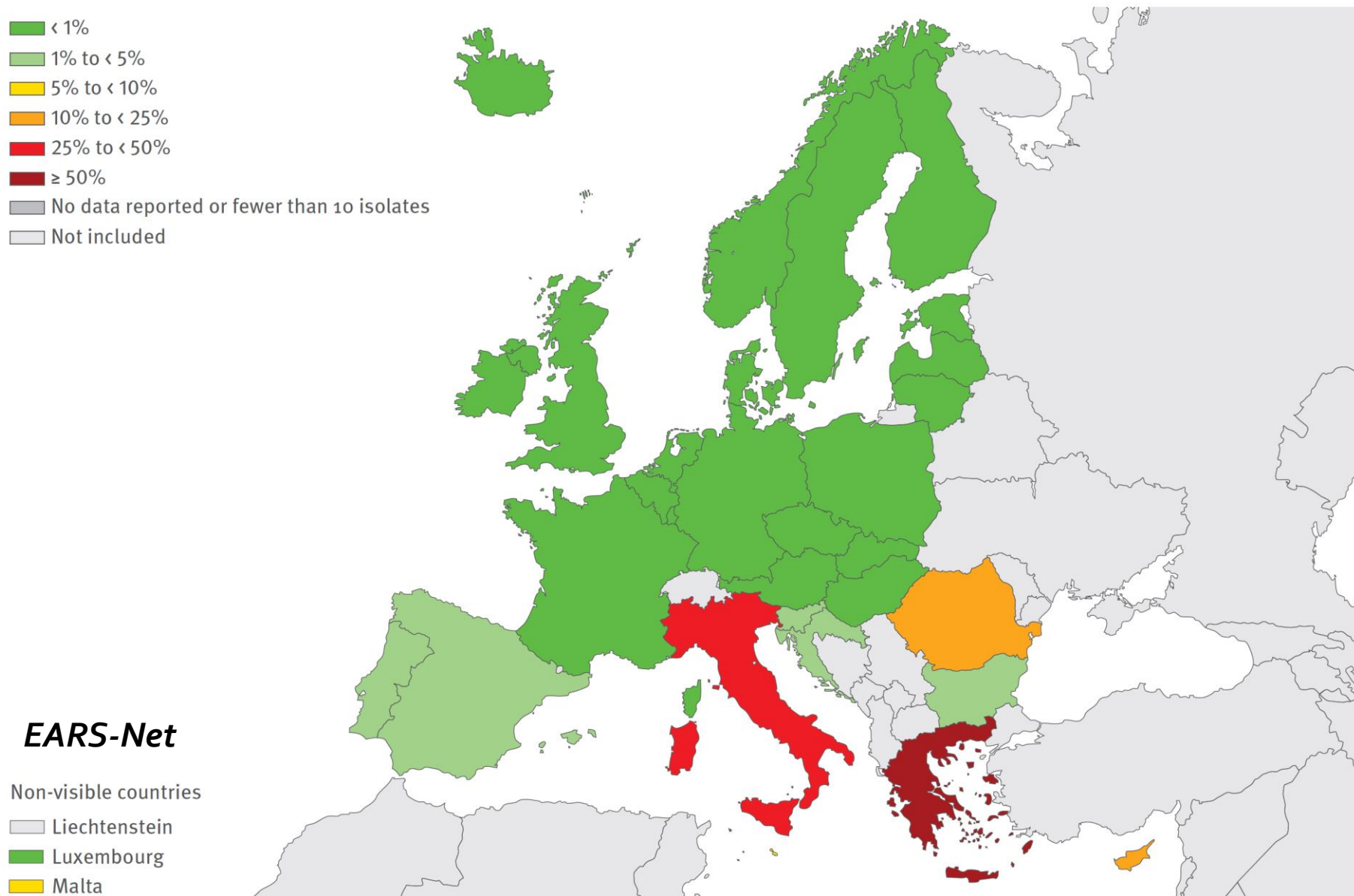
Figure 3.7. *Klebsiella pneumoniae*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to third-generation cephalosporins, by country, EU/EEA countries, 2015



*K. pneumoniae* et C3G

EARS-Net

**Figure 3.9.** *Klebsiella pneumoniae*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to carbapenems, by country, EU/EEA countries, 2015



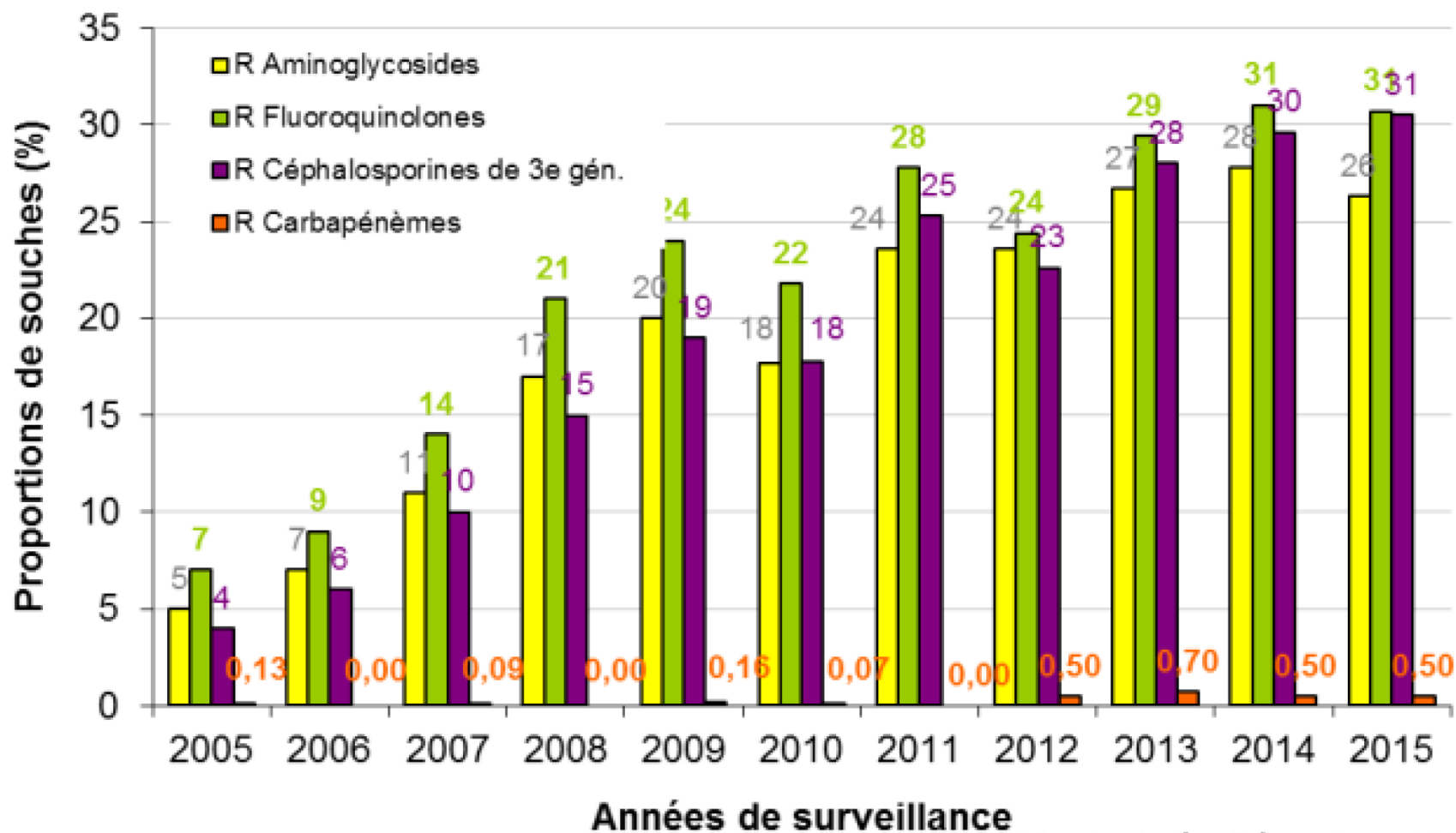
# Klebsiella pneumoniae

1 539 souches par an en moyenne, 2 350 souches en 2015



## Klebsiella pneumoniae

Infections invasives\*, EARS-Net France 2005-2015.

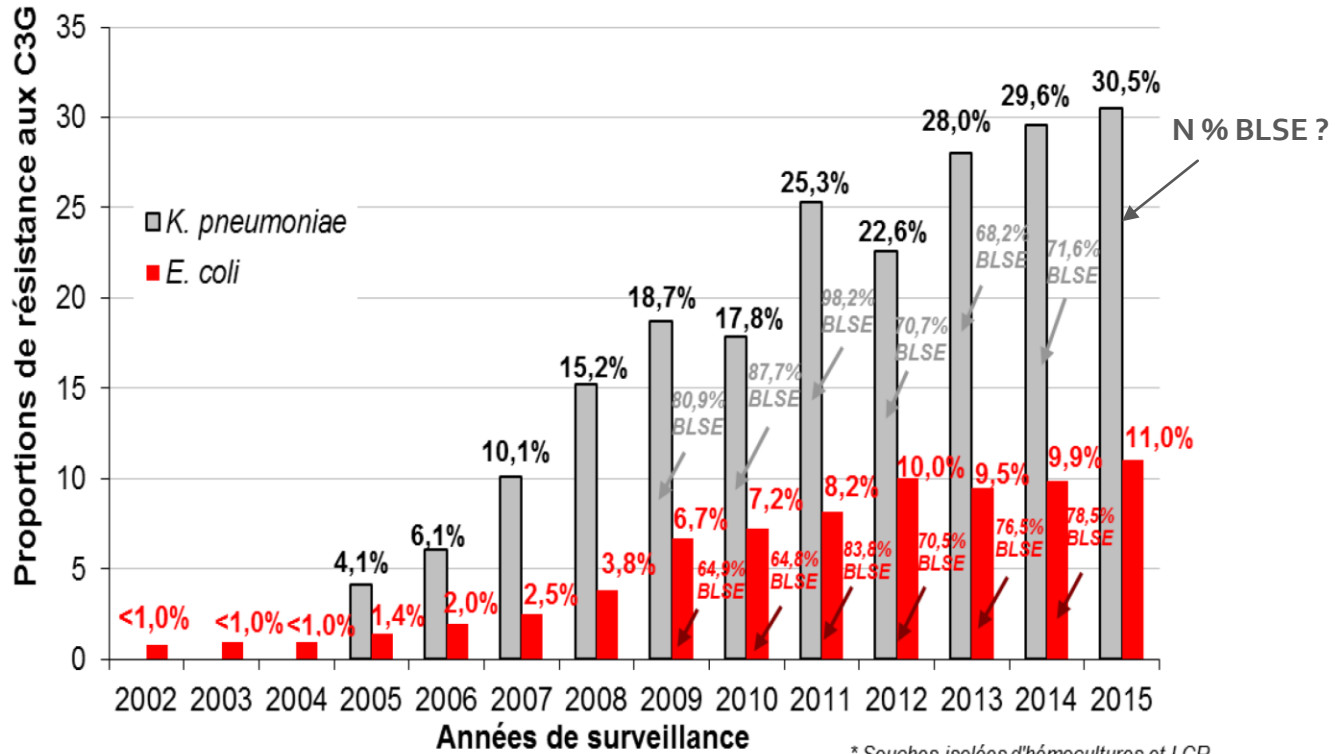


\* Souches isolées d'hémocultures et LCR

# Escherichia coli et Klebsiella pneumoniae

## Résistance aux céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération et production de BLSE

Infections invasives\*, EARS-Net France 2002-2015.

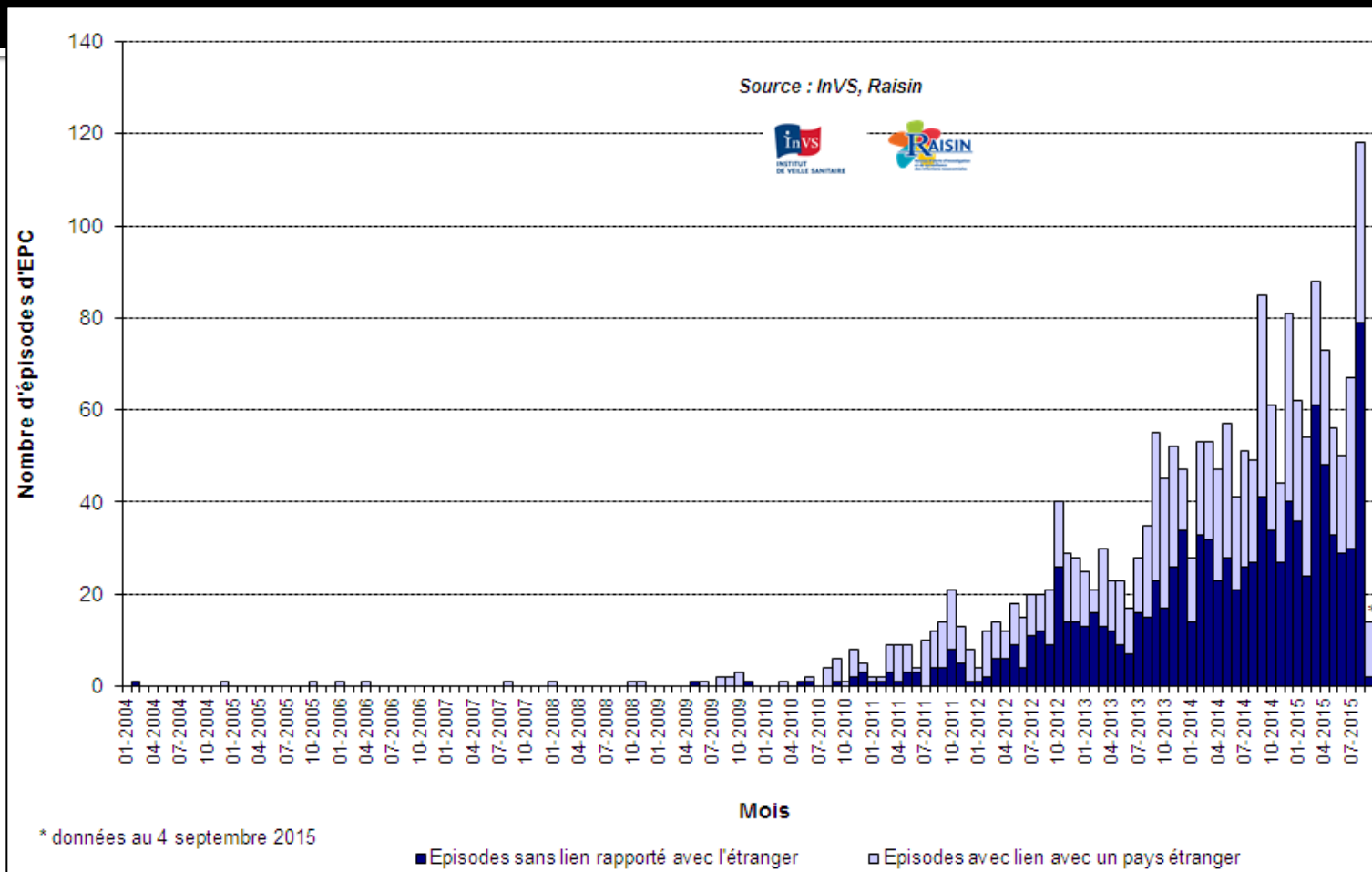


\* Souches isolées d'hémocultures et LCR

C3G : Céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération ; BLSE : bêta-lactamase à spectre étendu

# Episodes d'EPC, France, 2004 – 2015, par mois de signalement

## Bilan au 4 septembre 2015 (N= 2 026 épisodes)



**2026 épisodes au total**

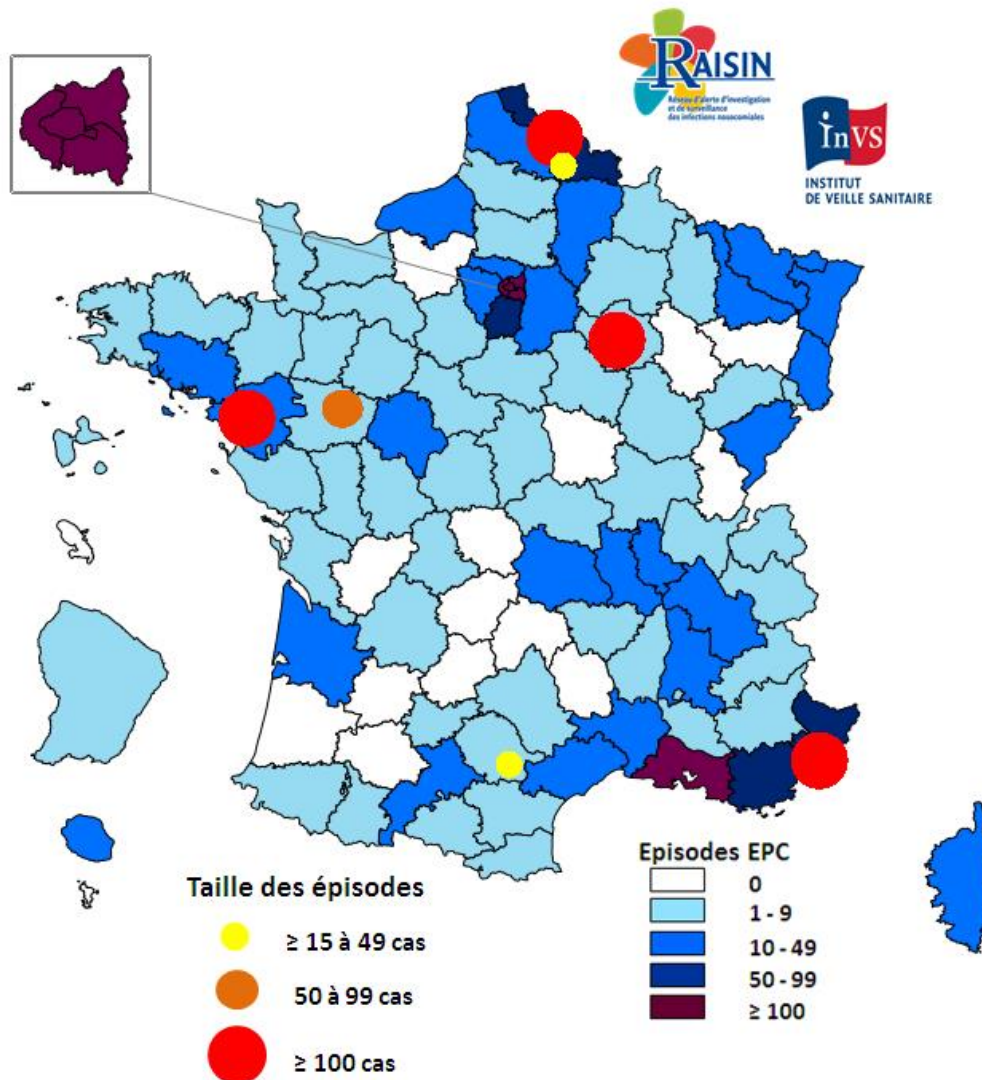
2009 : 10, 2010 : 28, 2011 : 113, 2012 : 233, 2013 : 401, 2014 : 650, 2015 : 582



# Nombre d'épisodes d'EPC, 2012 – 2015, par département

## Taille des épisodes les plus importants (N = 187)

### Bilan au 4 septembre 2015 (N= 1 866 épisodes)



L'analyse par taille présente uniquement les épisodes les plus importants (≥ 15 cas) avec une évolution récente (nouveaux cas < 6 mois)

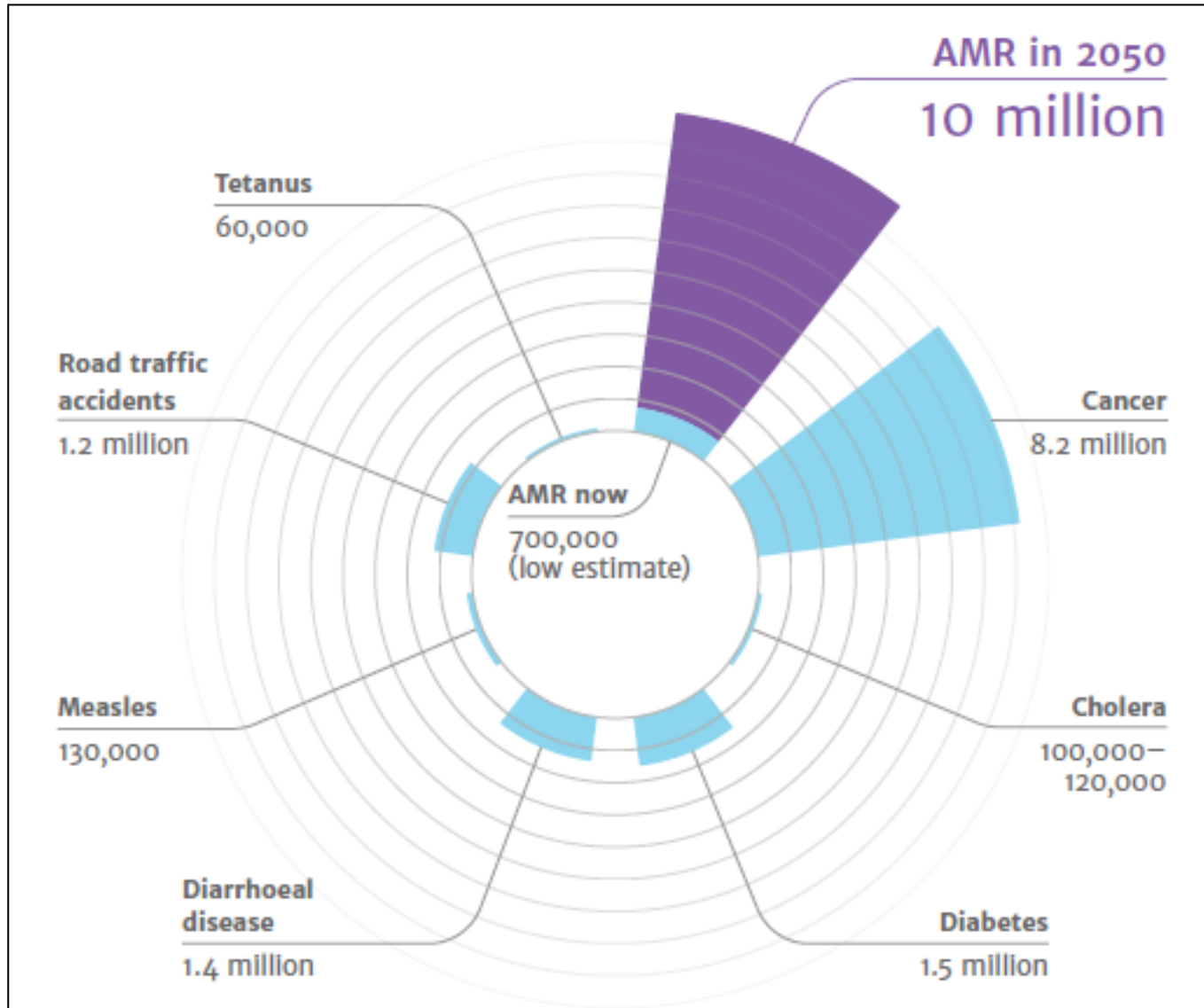
Santé  
Publique  
France



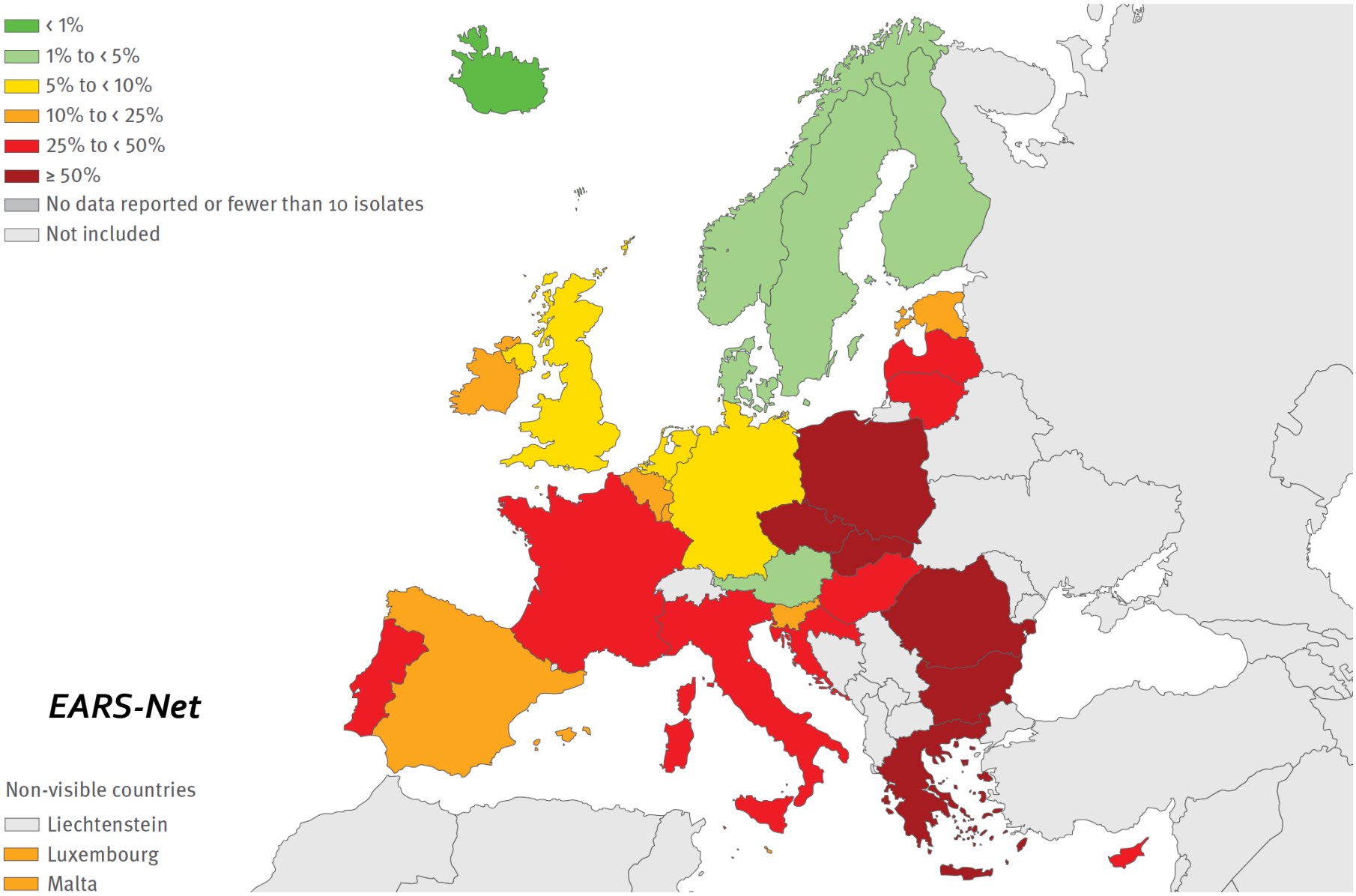
## Proportions de mortalité attribuable des infections à BMR retenues pour l'étude Burden BMR (Etude Burden. Juin 2015)

	Proportion de décès attribuables (%)
Bactériémies à <i>E.coli</i> C3GR	18,0
Infections urinaires à <i>E.coli</i> C3GR	0,0
Infections respiratoires à <i>E.coli</i> C3GR	12,9
Infections de la peau, tissus mous et sites opératoires à <i>E.coli</i> C3GR	2,6
Bactériémies à KpC3GR	18,0
Infections urinaires à KpC3GR	0,4
Infections respiratoires à KpC3GR	12,9
Infections de la peau, tissus mous et sites opératoires à KpC3GR	2,6
Bactériémies à KpRC	37,0
Infections urinaires à KpRC	0,8
Infections respiratoires à KpRC	26,4
Infections peau, tissus mous et sites opératoires à KpRC	5,4

# DEATHS ATTRIBUTABLE TO AMR EVERY YEAR



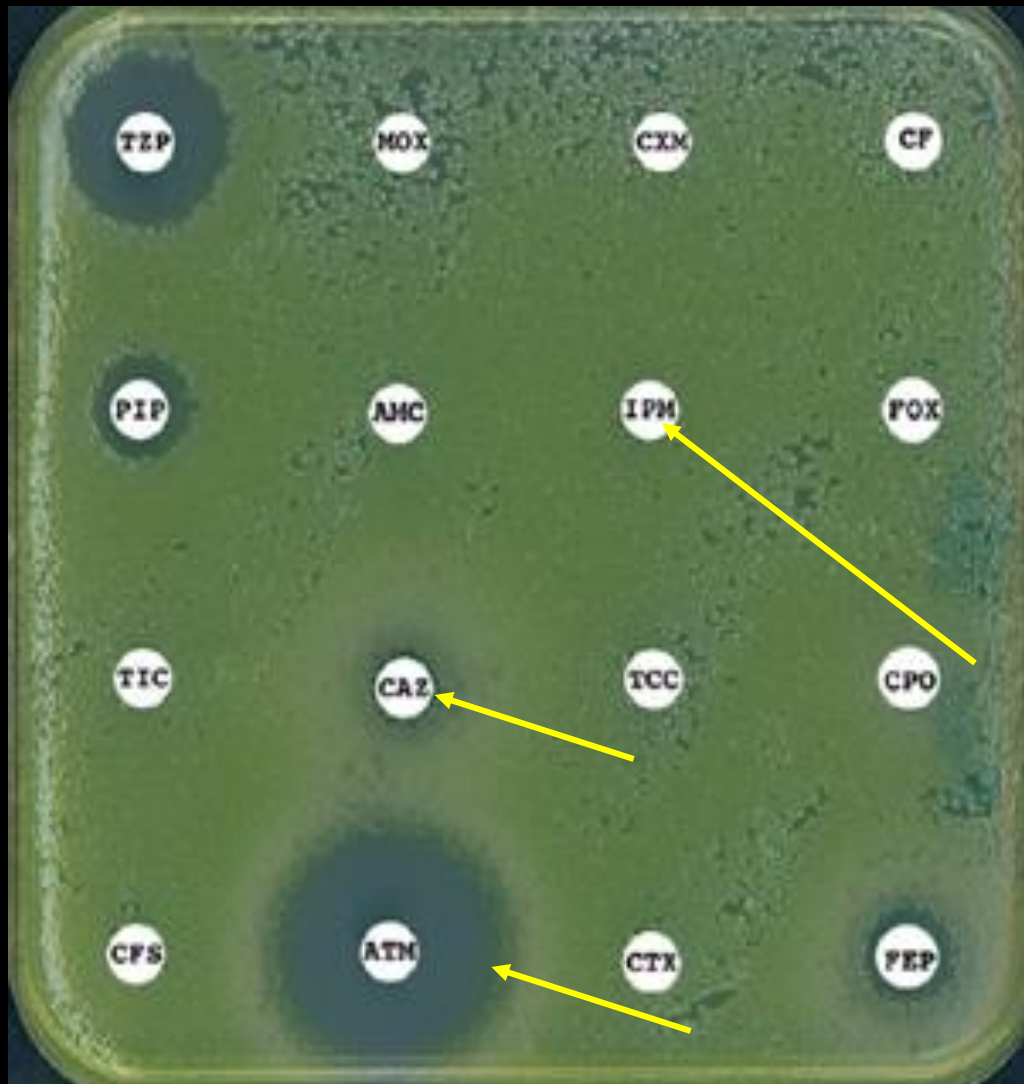
**Figure 3.8. *Klebsiella pneumoniae*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to aminoglycosides, by country, EU/EEA countries, 2015**



# REUSSIR 2015

<i>K. pneumoniae</i>									
820	NET	GM	TM	AN	NA	CIP	OFX	LVX	SXT
<b>Nb</b>	<b>397</b>	<b>819</b>	<b>670</b>	<b>807</b>	<b>656</b>	<b>816</b>	<b>706</b>	<b>228</b>	<b>766</b>
<b>S</b>	<b>308</b>	687	521	764	452	626	497	200	564
<b>I</b>	<b>14</b>	7	11	14	47	35	24	8	5
<b>R</b>	<b>75</b>	125	138	29	157	155	185	20	197
<b>S</b>	<b>77,58</b>	83,88	77,76	94,67	68,90	76,72	70,40	87,72	73,63
<b>I</b>	<b>3,53</b>	0,85	1,64	1,73	7,16	4,29	3,40	3,51	0,65
<b>R</b>	<b>18,89</b>	15,26	20,60	3,59	23,93	19,00	26,20	8,77	25,72

# Aztréonam sur...les carbapénèmases (métaallo-enzymes)



**Associations céphalosporine(s) ...  
+ inhibiteur de bêta-lactamases :**  
Les pistes qui semblent devoir être explorées en France sont celles de l'association d'une C<sub>3</sub>G, et tout particulièrement la ceftazidime avec l'acide clavulanique (quitte à utiliser l'association amoxicilline + acide clavulanique pour disposer d'acide clavulanique)

*HCSP - 2010*

# Aztréonam : nouveauté CASFM 2017

## *PSEUDOMONAS*

Monobactames	Concentrations critiques (mg/L)		Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)	
	S ≤	R >		S ≥	R <
Aztréonam CASFM 2016 et EUCAST 2017	1	16	30	50	16
Aztréonam <sup>1</sup> CASFM 2017	1	4	30	26	21

# Les nouveaux inhibiteurs de bêta-lactamase : Inhibiteurs de BLSE NXL 104 - AVIBACTAM

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, May 2011, p. 2434–2437

0066-4804/11/\$12.00 doi:10.1128/AAC.01722-10

Copyright © 2011, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 55, No. 5

## Activity of NXL104 in Combination with $\beta$ -Lactams against Genetically Characterized *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Isolates Producing Class A Extended-Spectrum $\beta$ -Lactamases and Class C $\beta$ -Lactamases<sup>∇</sup>

P. R. S. Lagacé-Wiens,<sup>1,2\*</sup> F. Tailor,<sup>1</sup> P. Simner,<sup>1</sup> M. DeCorby,<sup>1</sup> J. A. Karlowsky,<sup>1,2</sup> A. Walkty,<sup>1,2</sup>  
D. J. Hoban,<sup>1,2</sup> and G. G. Zhanel<sup>1,2</sup>



# EBLSE et NXL

Strain (no. of isolates)	Antibiotic(s) <sup>a</sup>	MIC <sub>50</sub> (µg/ml)	MIC <sub>90</sub> (µg/ml)	MIC <sub>90</sub> reduction (fold) <sup>b</sup>
ESBL-producing <i>E. coli</i> (161)	NXL	8	8	
	FEP	8	64	
	FEP-NXL	0.03	0.06	1,024
	CAZ	16	64	
	CAZ-NXL	0.12	0.25	256
	CRO	64	>64	
	CRO-NXL	0.03	0.06	>1,024

ESBL-producing <i>K. pneumoniae</i> (29)	NXL	8	16	
	FEP	8	16	
	FEP-NXL	0.03	0.12	128
	CAZ	64	>64	
	CAZ-NXL	0.5	1	>64
	CRO	>64	>64	
	CRO-NXL	0.06	0.25	>256

# NXL et céphalosporinases

Strain (no. of isolates)	Antibiotic(s) <sup>a</sup>	MIC <sub>50</sub> ( $\mu$ g/ml)	MIC <sub>90</sub> ( $\mu$ g/ml)	MIC <sub>90</sub> reduction (fold) <sup>b</sup>
AmpC-hyperproducing <i>E. coli</i> (94)	NXL	8	16	
	FEP	0.25	0.5	
	FEP-NXL	0.03	0.12	4
	CAZ	16	64	
	CAZ-NXL	0.12	0.5	128
	CRO	16	32	
	CRO-NXL	0.06	0.12	256

# 42 *K. pneumoniae* KPC +

CMI mg/L	CMI 50	CMI 90	% S
Ceftazidime + NXL 104	≥512	≥512	0
4 µg/L	0.125	0.5	100
2	2	8	100
1	8	8	90

*Endimiani AAC 2009*

% Sensibilité	CAZ	CAZ + avib.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (45)	73	82
BLR <i>P. aeruginosa</i> <sup>†</sup> (10)	10	50
<i>Enterobacteriaceae</i> (75)	27	99
<i>Enterobacter</i> spp. (17)	6	94
<i>Escherichia coli</i> (29)	59	100
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (24)	8	100
ESBL <i>K. pneumoniae</i> (8)	13	100
CRE <i>K. pneumoniae</i> <sup>‡</sup> (16)	6	100
Remaining isolates <sup>§</sup> (5)	0	100
<i>Enterobacteriaceae</i> <i>bla</i> <sub>KPC</sub> status <sup>  </sup>		
<i>bla</i> <sub>KPC</sub> positive <sup>¶</sup> (10)	0	100
<i>bla</i> <sub>KPC</sub> negative <sup>**</sup> (65)	31	99

## CEFTAZIDIME – AVIBACTAM

Pyo : R méropénème

BLR Pyo R pipéracilline-  
tazobactam, céfépime,  
méropénème, et  
imipénème

Entérobactéries : R  
céfépime

CRE *K. pneumoniae*,  
carbapénème-résistant

Gonzalez  
Ann Lab Med 2017

**Liste complémentaire  
*Pseudomonas*  
CASFM 2017**

% Sensibilité	CAZ	C/T
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (45)	73	87
BLR <i>P. aeruginosa</i> <sup>†</sup> (10)	10	60
<i>Enterobacteriaceae</i> (75)	27	56
<i>Enterobacter</i> spp. (17)	6	18
<i>Escherichia coli</i> (29)	59	97
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (24)	8	42
ESBL <i>K. pneumoniae</i> (8)	13	88
CRE <i>K. pneumoniae</i> <sup>‡</sup> (16)	6	19
Remaining isolates <sup>§</sup> (5)	0	20
<i>Enterobacteriaceae</i> <i>bla</i> <sub>KPC</sub> status <sup>  </sup>		
<i>bla</i> <sub>KPC</sub> positive <sup>¶</sup> (10)	0	20
<i>bla</i> <sub>KPC</sub> negative <sup>**</sup> (65)	31	62

## C/T : CEFTOLOZANE – TAZOBACTAM

Pyo : R méropénème

BLR Pyo R pipéracilline-tazobactam, céfépime, méropénème, et imipénème

Entérobactéries : R céfépime

CRE *K. pneumoniae*, carbapénème-résistant

Gonzalez  
Ann Lab Med 2017

Liste standard  
*Pseudomonas*  
CASFM 2017

# Fosfomycine / MDR urine / PO

TABLE 1 *In vitro* susceptibilities to fosfomycin

Organism ( $n^a$ ) <sup>b</sup>	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )		% susceptible
	50%	90%	
CR-Kp (13)	32	64	92
<i>P. aeruginosa</i> (8)	8	256	75
VRE (7)	64	64	86
ESBL (7)	1	16	100
<i>E. coli</i> (5)	1	128	80
Other (4)			75

<sup>a</sup>  $n$ , no. of isolates.

<sup>b</sup> VRE, vancomycin-resistant *E. faecium*; ESBL, extended-spectrum beta-lactamase-producing *E. coli* and *K. pneumoniae*; Other, carbapenem-resistant *A. baumannii* (MIC = 128  $\mu\text{g/ml}$ ), *E. cloacae* (MIC = 4  $\mu\text{g/ml}$ ), *E. faecalis* (MIC = 64  $\mu\text{g/ml}$ ), and *P. mirabilis* (MIC = 1  $\mu\text{g/ml}$ ).

Sensibilité globale : 86 %

Neuner AAC 2012

# Fosfomycine

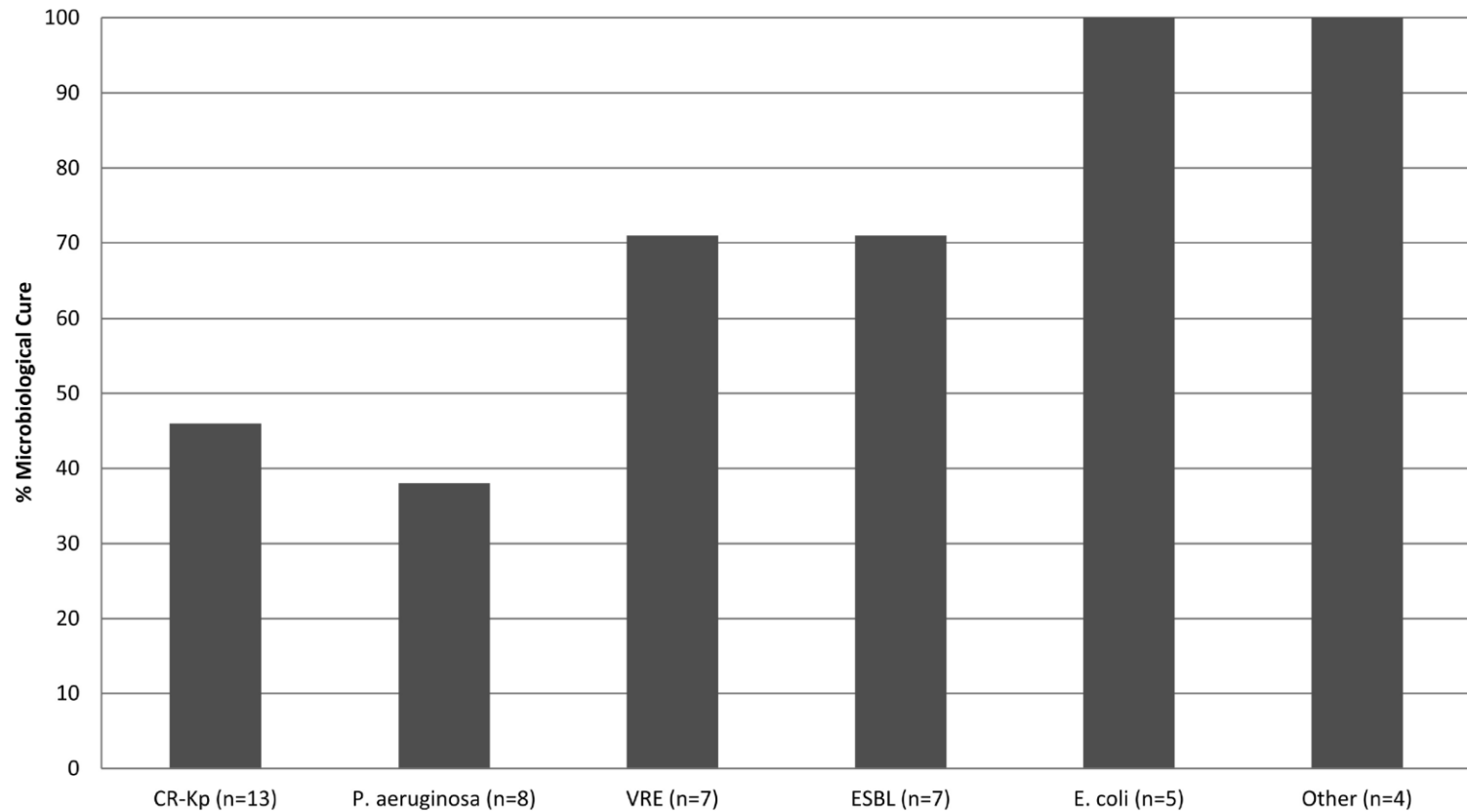


FIG 1 Microbiological cure rates by pathogen. VRE, vancomycin-resistant *E. faecium*; ESBL, extended-spectrum beta lactamase-producing *E. coli* and *K. pneumoniae*; Other, carbapenem-resistant *A. baumannii*, *E. cloacae*, *E. faecalis*, and *P. mirabilis*.

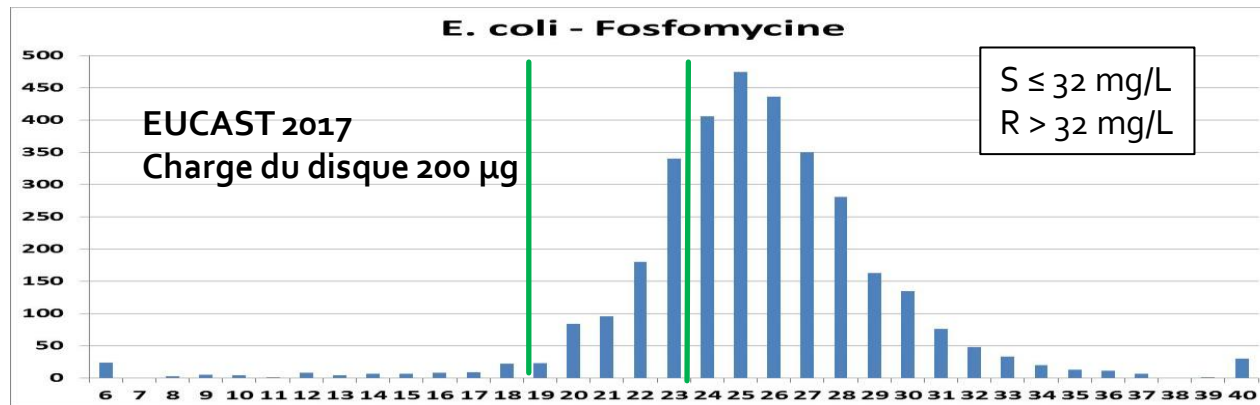
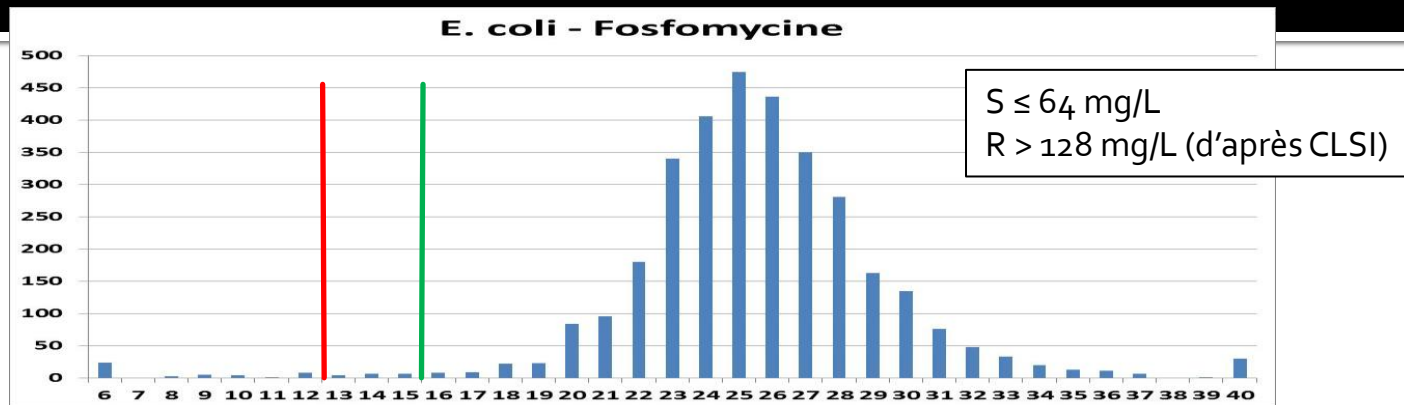


# Fosfomycine

## Infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria successfully treated with old antibiotics

Fosfomycin (IV)	ESBL <i>E. coli</i> ESBL <i>K. pneumonia</i> /Enterobacter sp./Serratia sp. MDR <i>P. aeruginosa</i> OXA-48 <i>K. pneumonia</i> and <i>E. coli</i> KPC <i>K. pneumonia</i> Carbapenem-resistant <i>P.</i> <i>aeruginosa</i> MDR <i>S. enterica</i> serotype Typhimurium	VAP HA-pneumonia UTI IAI BJI Bacteremia Wound infection Meningitis Brain abscess Lung abscess Cystic fibrosis (pulmonary exacerbation)
Fosfomycin (PO)	ESBL <i>E. coli</i> and <i>K. pneumoniae</i> KPC <i>K. pneumoniae</i> MDR <i>P. aeruginosa</i>	Lower UTI

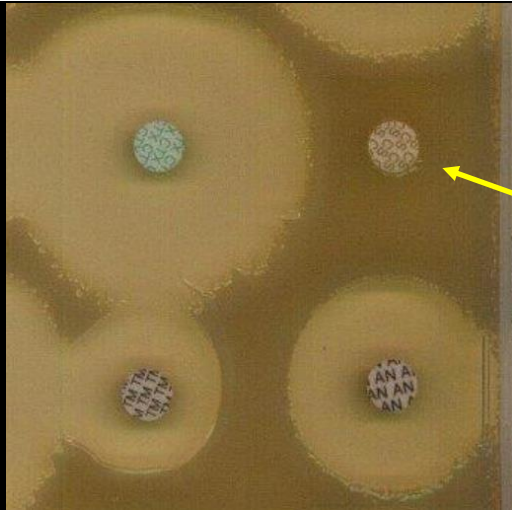
# Fosfomycine – CASFM 2017



Diminution de concentration critique de **64 à 32** mg/L

Augmentation de 8 mm (16 à 24 mm) pour une seule dilution → N% de E. coli résistants à fosfomycine

# Colistine



Colistine



Le gène correspondant, *mcr-1*, code une phosphoéthanolamine transférase plasmidique, qui confère un bas niveau de résistance à la colistine (CMI modale : 4 µg/mL).

# Colistine

- Liu YY, Wang Y, Walsh TR, Yi LX, Zhang R, Spencer J, et al.  
Emergence of **plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1** in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. Lancet Infect Dis. 2016

The recently discovered **mcr-1 gene** encodes for a **phosphoethanolamine (PEt) transferase** that adds PEt to lipid A, which reduces the LPS anionic charge and, subsequently, its affinity to the cationic colistin.

# Colistine

EDITORIAL

## Plasmid-mediated colistin resistance (*mcr-1* gene): three months later, the story unfolds

RL Skov<sup>1</sup>, DL Monnet<sup>2</sup>

1. Department of Microbiology and Infection Control, Statens Serum Institut, Copenhagen, Denmark
2. Office of Chief Scientist, European Centre for Disease Prevention and Control, Stockholm, Sweden

Mars 2016



RAPID RISK ASSESSMENT

Plasmid-mediated colistin resistance  
in Enterobacteriaceae

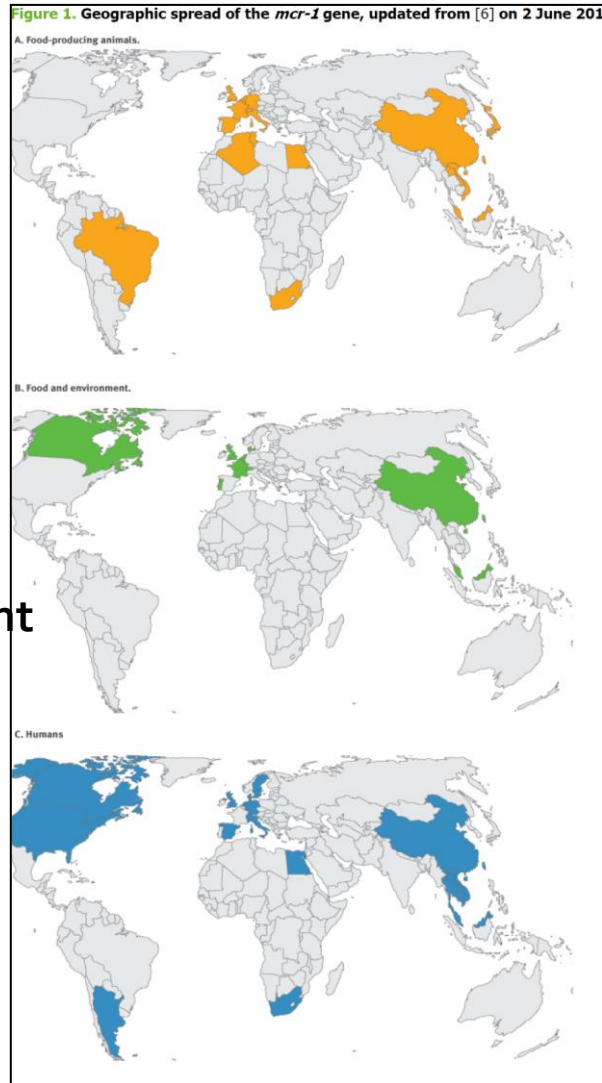
13 June 2016

# Colistine

Animal

Aliment et  
Environnement

Homme



Eurosurveillance  
Mars 2016

# Colistine

Infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria successfully treated with old antibiotics

Colistin (IV)	MDR <i>A. baumannii</i>	VAP
	MDR <i>P. aeruginosa</i>	HA-pneumonia
	MDR <i>K. pneumonia</i>	UTI
	MDR <i>S. maltophilia</i>	IAI
		BJI
		Bacteremia
		Wound infection
		Meningitis
		PJI
		Diabetic foot infection

# Colistine



## Recommendations for MIC determination of colistin (polymyxin E) As recommended by the joint CLSI-EUCAST Polymyxin Breakpoints Working Group

**Reference testing of Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. is by the ISO-standard broth microdilution method (20776-1).**

- a. Cation-adjusted Mueller-Hinton Broth is used
- b. No additives may be included in any part of the testing process (in particular, no polysorbate-80 or other surfactants)
- c. Trays must be made of plain polystyrene and not treated in any way before use
- d. Sulphate salts of polymyxins must be used (the methanesulfonate derivative of colistin must not be used - it is an inactive pro-drug that breaks down slowly in solution)

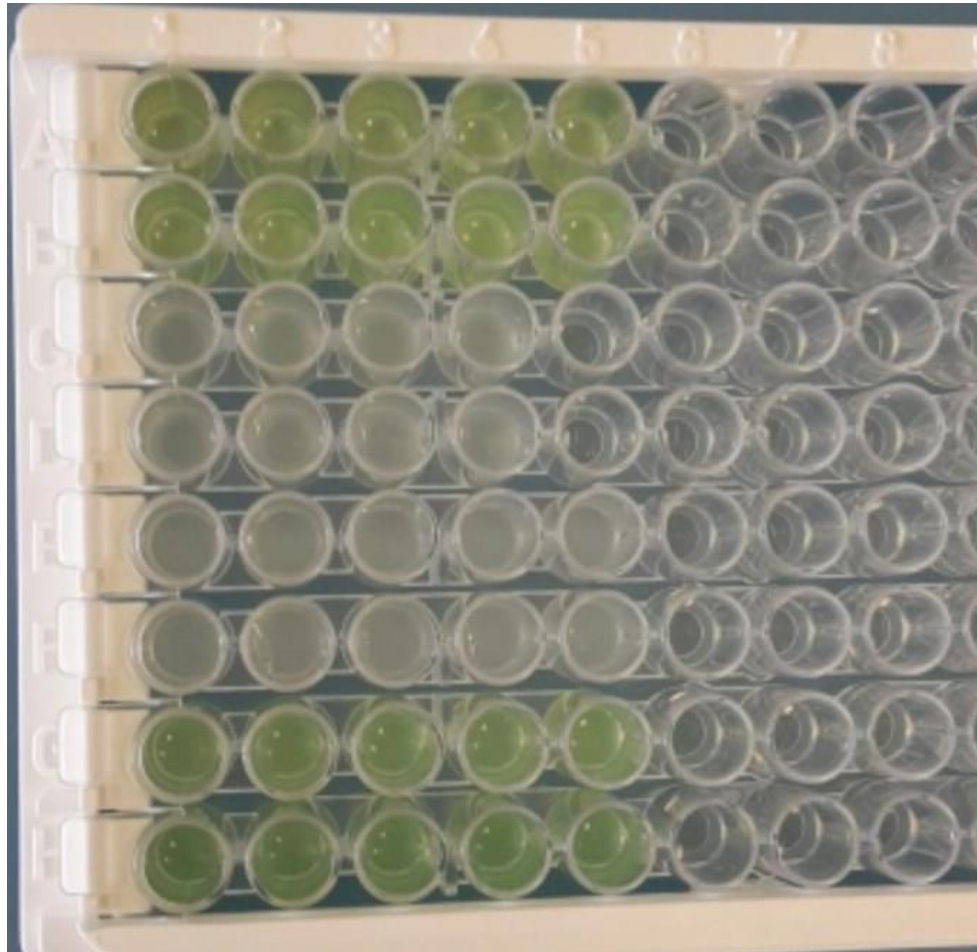
**Susceptibility testing by other methods, including agar dilution, disk diffusion and gradient diffusion, cannot be recommended** until historical data have been reviewed or new study data have been generated.

Work on these methods is ongoing.

Published on [www.eucast.org](http://www.eucast.org) 22 March 2016



# CMI colimycine par la méthode de référence de microdilution en milieu liquide



Biocentric®  
France

# CMI colimycine sur Vitek

TABLE 2 Colistin MICs for isolates

Organism (total no. of isolates)	Method	No. of isolates with MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) of:										Geometric mean MIC
		$\leq 0.5$	1	2	4	8	16	32	64	128	$>128$	
<i>K. pneumoniae</i> (41)	BMD	0	0	1	12	16	6	4	1	0	1	9.2
	BMD-P80	0	0	6	14	12	4	3	1	0	1	7.0
	AD	0	0	0	5	7	9	15	5	0	0	18.3
	Etest	3	6	8	17	4	3	0	0	0	0	2.8
	MTS	1	1	12	25	0	2	0	0	0	0	3.2
	Vitek2	0	0	1	4	10	26	0	0	0	0	11.2
<i>A. baumannii</i> (20)	BMD	0	0	2	8	6	1	1	1	1	0	7.5
	BMD-P80	0	1	7	5	4	2	0	0	1	0	4.6
	AD	0	1	1	4	3	2	6	0	2	1	14.9
	Etest	6	0	3	6	4	1	0	0	0	0	2.1
	MTS	0	0	7	9	2	1	1	0	0	0	4.0
	Vitek2	0	0	0	10	5	5	0	0	0	0	6.7

[Dafopoulou AAC 2015](#)

Le gène correspondant, *mcr-1*, code une phosphoéthanolamine transférase plasmidique, qui confère un bas niveau de résistance à la colistine (CMI modale : 4  $\mu\text{g/mL}$ ).

# CMI colimycine sur Vitek

TABLE 3 Differences in  $\log_2$  dilutions of MICs obtained by BMD-P80, AD, Etest, MTS, and Vitek2 compared to those obtained by BMD

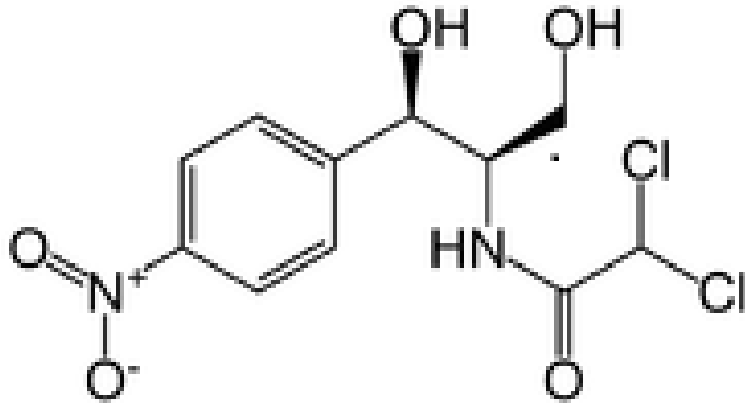
Method and isolate group	No. (%) of isolates showing MIC difference ( $\log_2$ dilution) of:							
	>-3	-3	-2	-1	0	1	2	3
Vitek2								
All isolates	1 (1.6)	2 (3.3)	2 (3.3)	11 (18)	19 (31.1)	18 (29.5)	8 (13.1)	
<i>K. pneumoniae</i>	1 (2.4)		2 (4.9)	7 (17.1)	11 (26.8)	13 (31.7)	7 (17.1)	
<i>A. baumannii</i>		2 (10)		4 (20)	8 (40)	5 (25)	1 (5)	

[Dafopoulou AAC 2015](#)



**HAS : « À ce jour, nous disposons d'un recul limité sur les performances du dépistage de ces entérobactéries à l'aide des méthodes automatisées d'antibiogramme en milieu liquide »**

# Chloramphénicol (Chloromycétine)



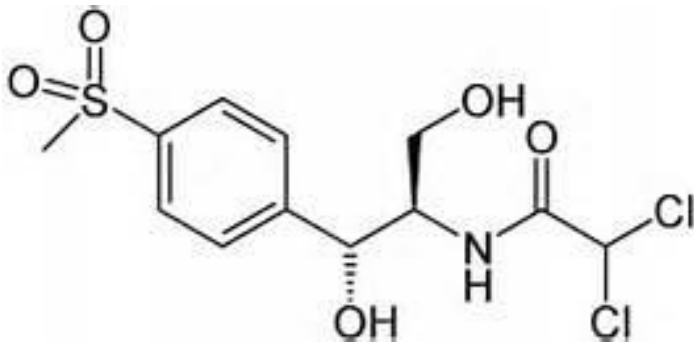
1949 : *Streptomyces venezuelae*

1950 : synthèse

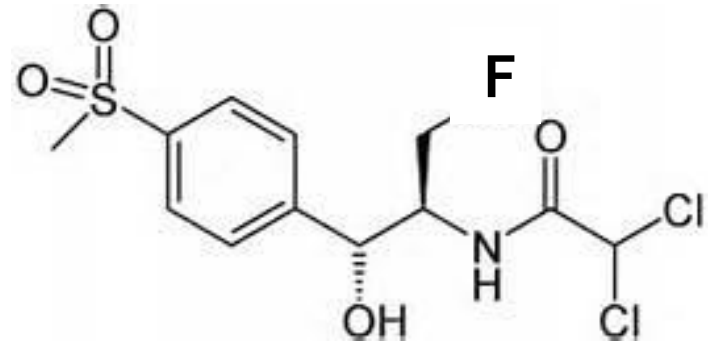
4 diastéréoisomères

Seul D-threo est antibiotique

## Thiamphénicol



## Florfénicol



# Could chloramphenicol be used against ESKAPE pathogens? A review of *in vitro* data in the literature from the 21st century

*Civiljak*

*Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 12(2), 249–264 (2014)

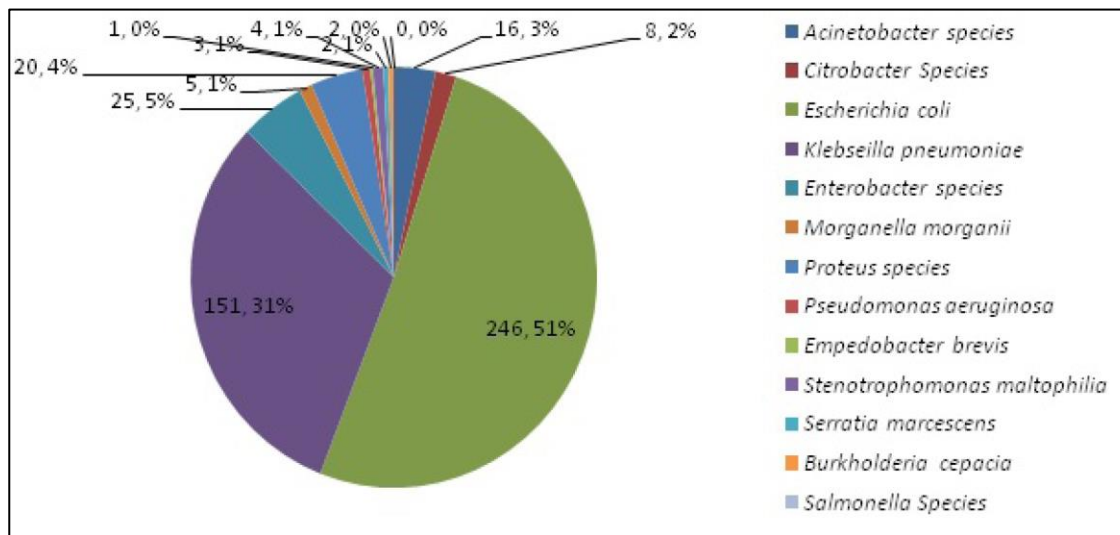
**Table 8. Summary of activity of chloramphenicol against ESKAPE organisms.**

Organism	Activity	Notes
<i>Enterococcus faecium</i>	High	The susceptibility of the vancomycin-resistant and vancomycin-susceptible strains to chloramphenicol was similar
MRSA	High	Better in developed countries. Can be very low in Africa
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Fair/variable	Better against non-producer strains of ESBL or carbapenemases than against producers
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Very poor	The majority of <i>A. baumannii</i> isolates are intrinsically resistant to chloramphenicol
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Poor	Generally intrinsically resistant to chloramphenicol
<i>Enterobacter</i> spp.	Fair/good	Poor for ESBL-producing strains

ESBL: Extended spectrum beta-lactamases; MRSA: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

# Chloramphenicol – A Potent Armament Against Multi-Drug Resistant (MDR) Gram Negative Bacilli?

Smita Sood, Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2016



68% of the MDR GNB isolates were found to be sensitive to chloramphenicol.

483 (75%) MDR-GNB strains were obtained from 650 consecutive GNB isolated in the Microbiology lab during the six months study period (resistance to at least three of the different classes of commonly used antimicrobials (Penicillins, Cephalosporins, Aminoglycosides, Flouroquinolones,  $\beta$  lactams/ $\beta$  lactamase inhibitor combinations and Carbapenems).

# Chloramphénicol

Infections caused by multidrug-resistant Gram-positive bacteria successfully treated with old antibiotics.

Chloramphenicol (IV)	VRE VRE $f$ <i>S. maltophilia</i>	Meningitis Ventriculitis Bacteremia IAI EI (prosthetic valve)
-------------------------	---	---



# Chloramphénicol

26th **ECCMID**  
ESCMID

SUCCESSFUL TREATMENT OF RECURRENT AND COMPLICATED URINARY TRACT INFECTION IN AN IMMUNOCOMPROMISED PATIENT CAUSED BY CARBAPENEMS- AND COLISTIN-RESISTANT *Klebsiella pneumoniae* WITH THE ASSOCIATION OF CHLORAMPHENICOL AND ERTAPENEM

Lauro Vieira Perdigão Neto<sup>1,2</sup>, Ana Paula Matos Porto<sup>2</sup>, Thais Sabato Romano di Gioia<sup>3</sup>, Riberto Garcia da Silva<sup>2</sup>, Ricardo Barbosa Cintra de Souza<sup>2</sup>, Saurus Mayer Coutinho<sup>2</sup>, Florencia Comello<sup>2</sup>, Syllas Bezerra Capp<sup>2</sup>, Silvia Figueiredo Costa<sup>1</sup>, Maura Salaroli de Oliveira<sup>1,2</sup>

1-Hospital das Clínicas, Universidade de São Paulo 2-Hospital Paulistano 3-DASA Laboratory

MEDICINA USP  
Hospital Paulistano

Successful treatment of recurrent and complicated urinary tract infection in an immunocompromised patient caused by **carbapenem- and colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae*** with the association of **chloramphenicol and ertapenem**

[Silvia Figueiredo Costa](#)

ECCMID 2016 P:6385

# Traitement des bactéries multi-résistantes : pensez au chloramphénicol-thiamphénicol !

J. Gallou, N. Brieu, A. Homor, C. Pachetti, C. Ferrali, H. Chardon  
CH d'Aix-en-Provence, France

## Objet

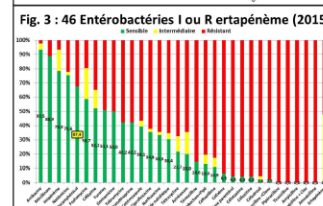
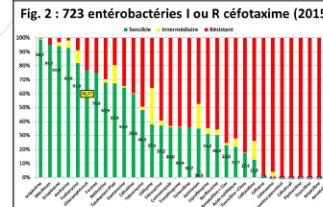
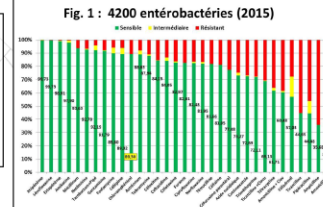
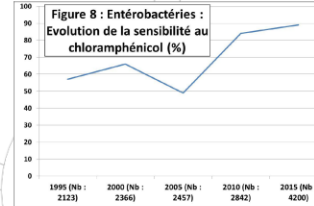
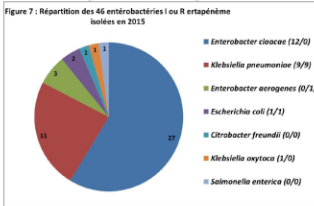
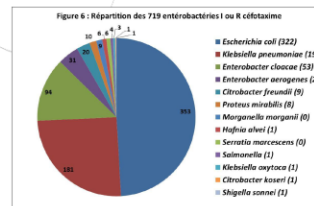
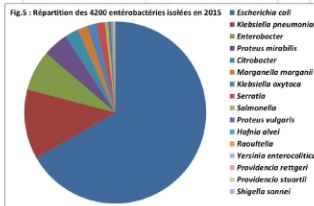
Le traitement des bactéries multi-résistantes (BMR), voire des Bactéries Hautement Résistantes émergentes (BHRe) peut poser des problèmes de traitement antibiotique, le prescripteur pouvant se trouver devant des impasses thérapeutiques. Il est parfois utile de penser à l'utilisation de « vieux » antibiotiques comme le chloramphénicol. Le but de ce travail est de mesurer l'activité du chloramphénicol sur les entérobactéries.

## Matériel et Méthode

L'activité a été testée sur 4200 entérobactéries isolées au CH d'Aix en Provence en 2015. La méthode d'antibiogramme utilisée était la diffusion. Les résultats du chloramphénicol sont valables pour le thiamphénicol. L'activité a été mesurée dans un second temps sur 719 bactéries non sensibles au céfotaxime et sur 46 bactéries non sensibles à l'ertapénème. L'activité a été comparée à celle de 31 autres antibiotiques.

## Résultats

Dans les figures 1, 2 et 3 est indiquée la place du chloramphénicol parmi les 32 antibiotiques testés : 89,30 % d'entérobactéries sensibles au chloramphénicol sur 4200 testées en 2015 (rang 11), 76,77 % S sur 723 entérobactéries I ou R céfotaxime (rang 6) et 67,40 % S sur 46 entérobactéries I ou R à l'ertapénème (rang 5). Dans les figures 5, 6 et 7 sont présentées les répartitions des 4200 entérobactéries, des 719 entérobactéries I ou R céfotaxime et des 46 entérobactéries I ou R ertapénème (en cours CF) Dans la figure 8 est présentée l'évolution de la sensibilité des entérobactéries au chloramphénicol entre 1995 et 2015.



## Conclusions

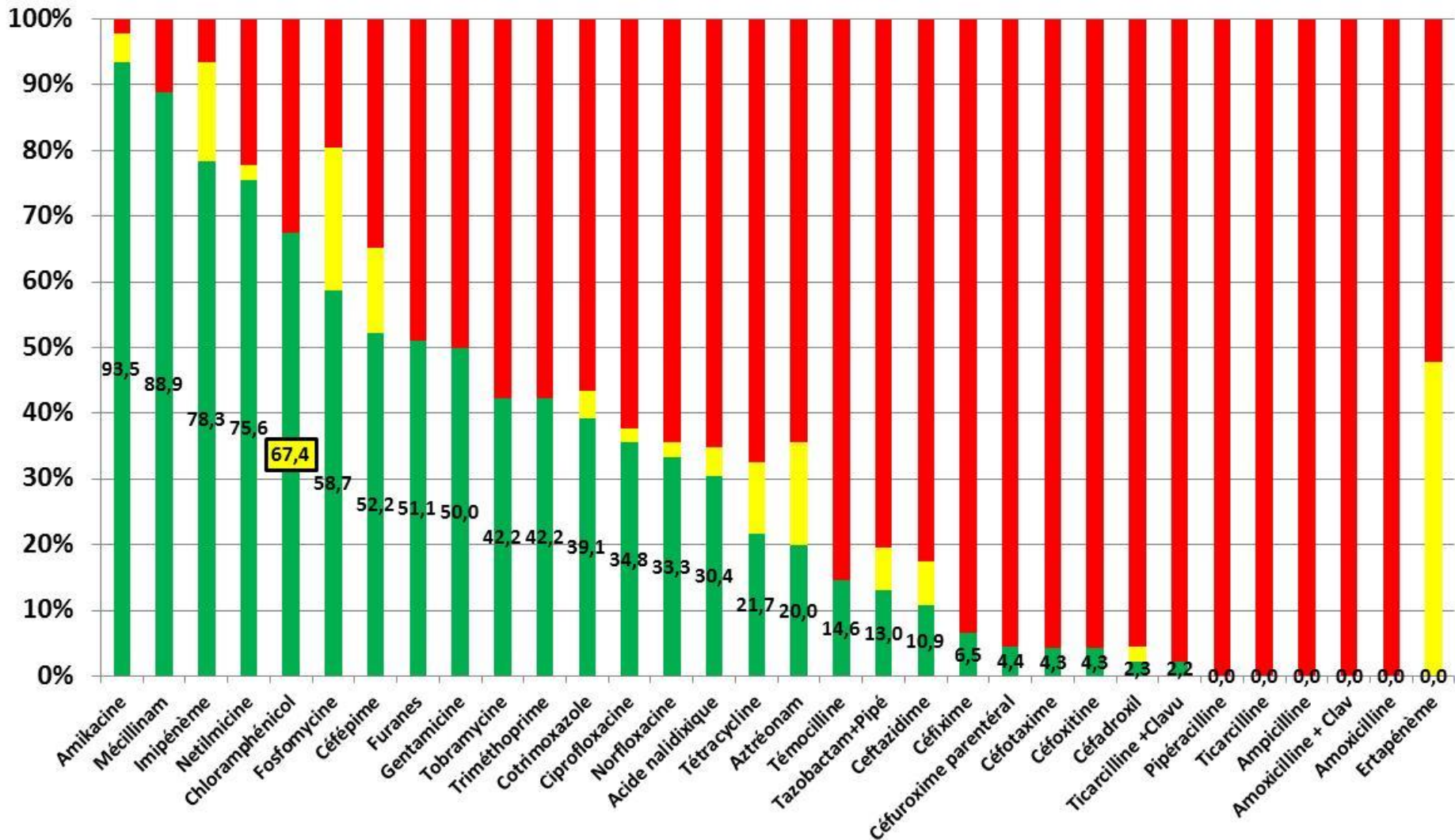
Le chloramphénicol garde ou a retrouvé une activité probablement du fait d'une moindre utilisation. Placé en 11<sup>ème</sup> position sur 4200 entérobactéries testées, il se trouve en 6<sup>ème</sup> position sur 723 entérobactéries non sensibles au céfotaxime et en 5<sup>ème</sup> position sur 46 entérobactéries non sensibles à l'ertapénème. Le prescripteur pourra demander au bactériologiste de tester le chloramphénicol pour le traitement d'une BMR ou d'une BHRe, test supplémentaire qui ne pose aucun problème par la méthode de diffusion.

## Références:

Recommandations du CASFM : [www.sfm-microbiologie.org](http://www.sfm-microbiologie.org)  
Recommandations de l'EUCAST : [www.eucast.org](http://www.eucast.org)

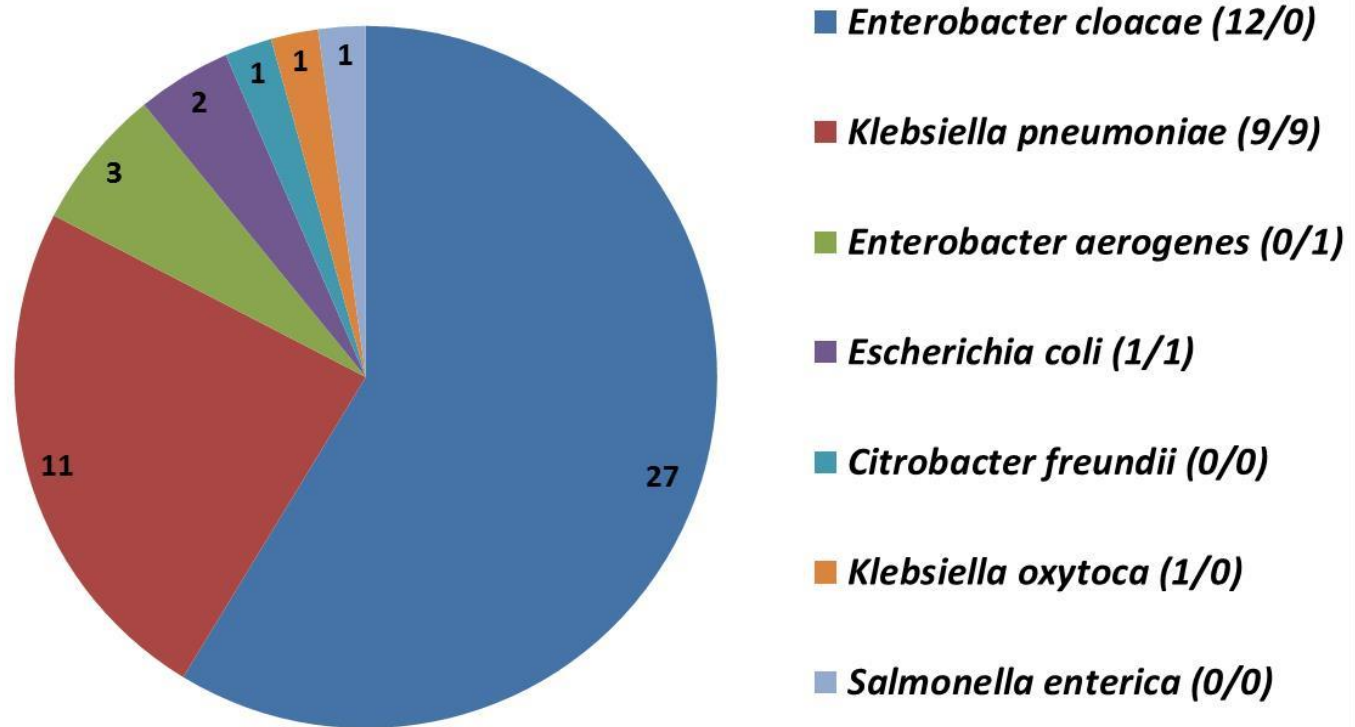
# Fig. 3 : 46 Entérobactéries I ou R ertapénème (2015)

■ Sensible ■ Intermédiaire ■ Résistant



# Chloramphénicol

Figure 7 : Répartition des 46 entérobactéries I ou R ertapénème isolées en 2015



# Concentrations critiques (mg/L) – CASFM 2016

	S ≤	R >
Entérobactéries *	8	8
Burkholderia cepacia	8	16
Staphylococcus*	8	8
Enterococcus	8	16
Pneumocoque	8	8
Streptocoque hémolytique	8	8
Autres streptocoques*	8	8
Haemophilus	2	2
Moraxella *	2	2

\* Interprétation valable pour le thiamphénicol :

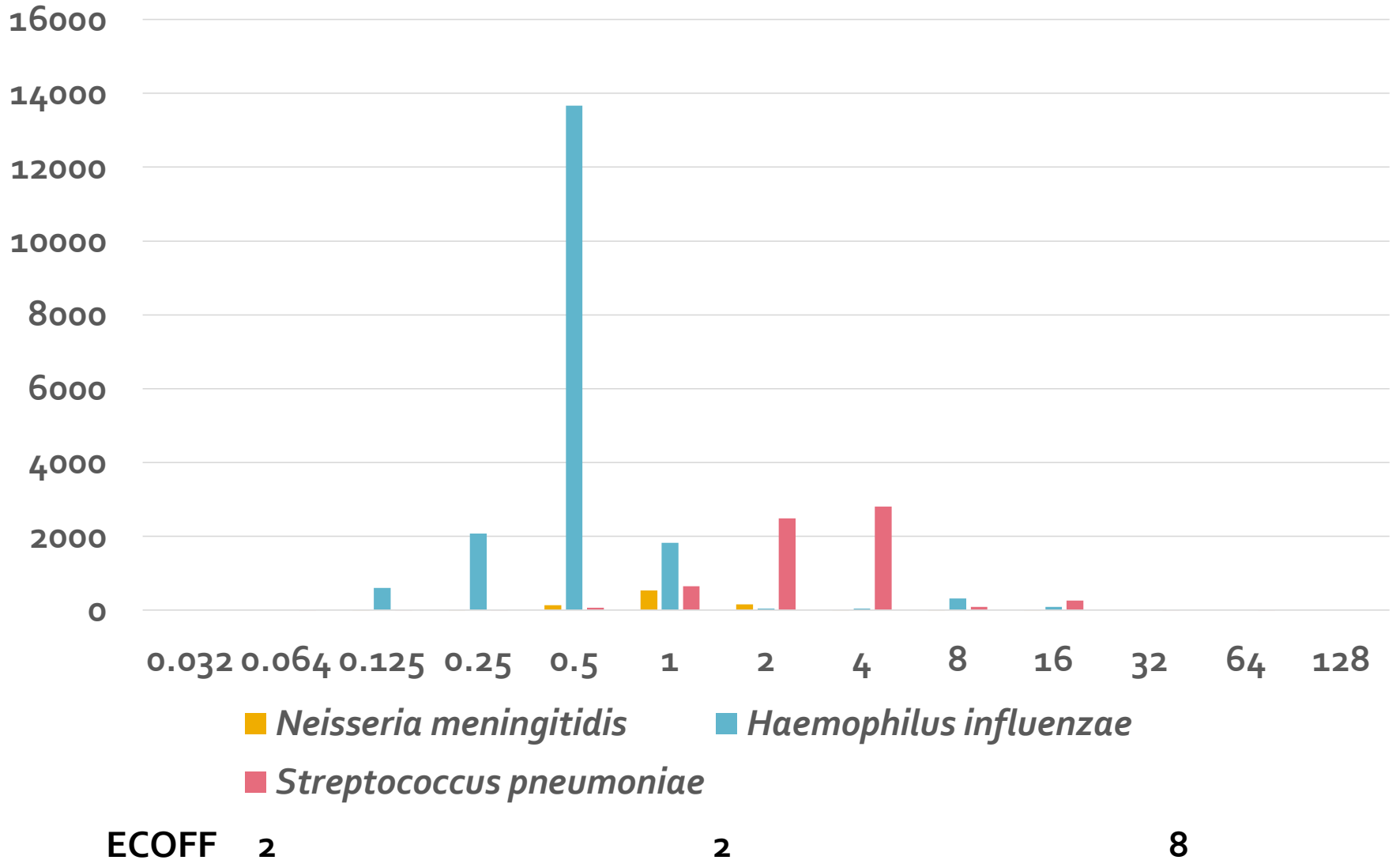
→ Remarque présente dès le communiqué depuis toujours  
et dans le livre « *L'antibiogramme* »

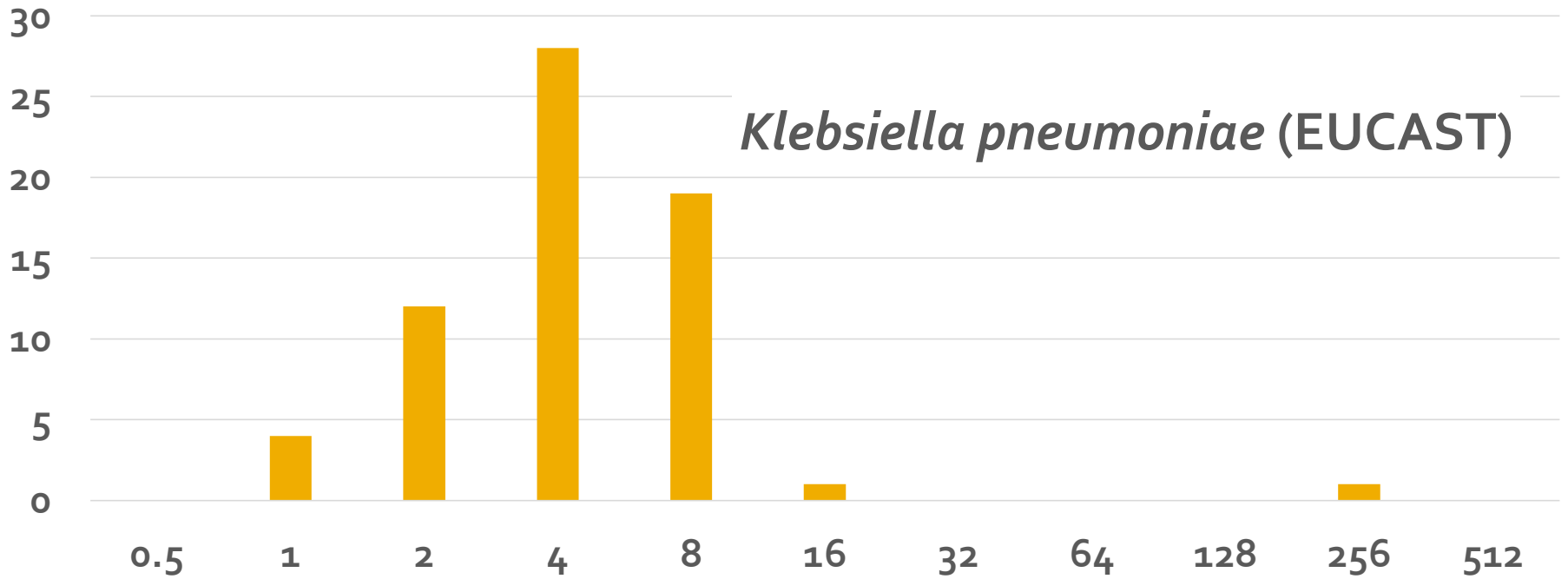
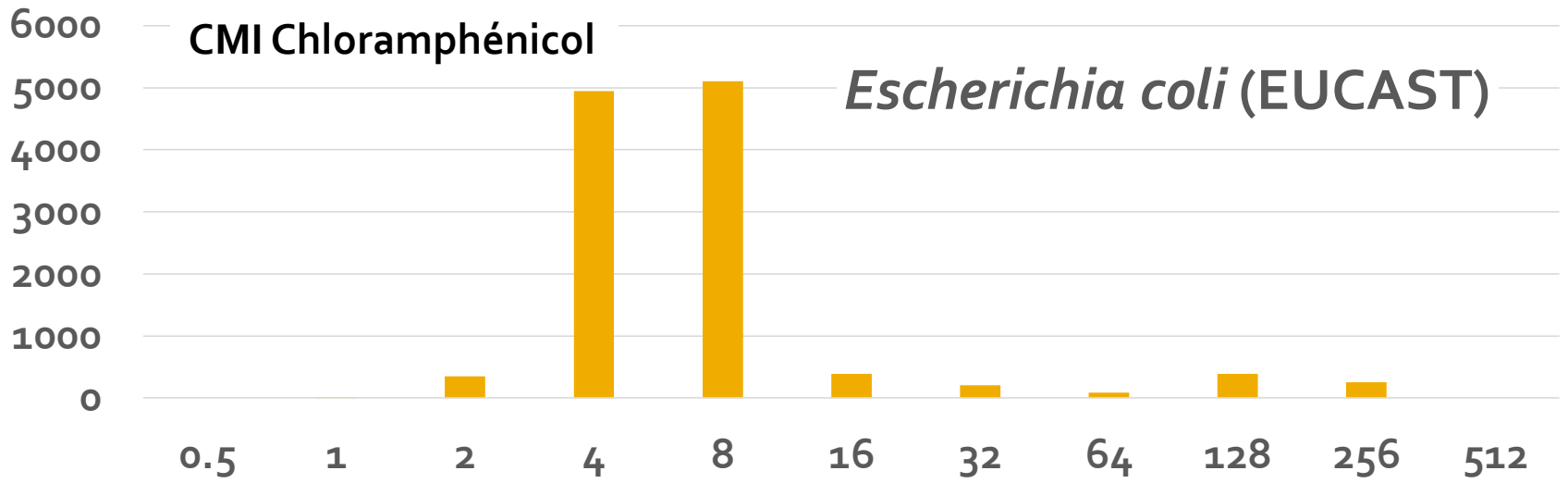
Thiamphénicol

\* n'est jamais cité dans le communiqué EUCAST

\* N'est jamais cité dans CLSI

# Chloramphénicol







**Tableau 2 :** CMI du chloramphénicol, du thiamphénicol et du florfénicol vis-à-vis de *Escherichia coli* et de *Staphylococcus aureus* selon le mécanisme de résistance.

Organisme	Mécanisme de résistance <sup>a</sup>	CMI (mg/L)		
		Chloramphénicol	Thiamphénicol	Florfénicol
<i>E. coli</i>	sauvage	2	32	4
	impermeabilité	32	128	32
	mutation ribosomale	32	512	32
	CAT type I	256	1024	4
	CAT type II	256	512	4
	CAT type III	512	1024	8
<i>S. aureus</i>	sauvage	4	8	2
	CAT	64	512	2
	<i>cfr</i>	64	- <sup>b</sup>	32

<sup>a</sup> CAT, Chloramphénicol acétyltransférase.

<sup>b</sup> -, non déterminé.

**« Le thiamphénicol présente un spectre très large comparable à celui du chloramphénicol, mais possède une activité intrinsèque moins importante que ce dernier »**

*in « Antibiogramme » ESKA 3<sup>ème</sup> édition*

## Comparative in vitro activity of chloramphenicol and thiamphenicol on common aerobic and anaerobic gram-negative bacilli (Salmonella and Shigella excluded).

The antibacterial activity of thiamphenicol was compared to that of chloramphenicol against 313 strains of gram-negative bacilli isolated from various clinical specimens.

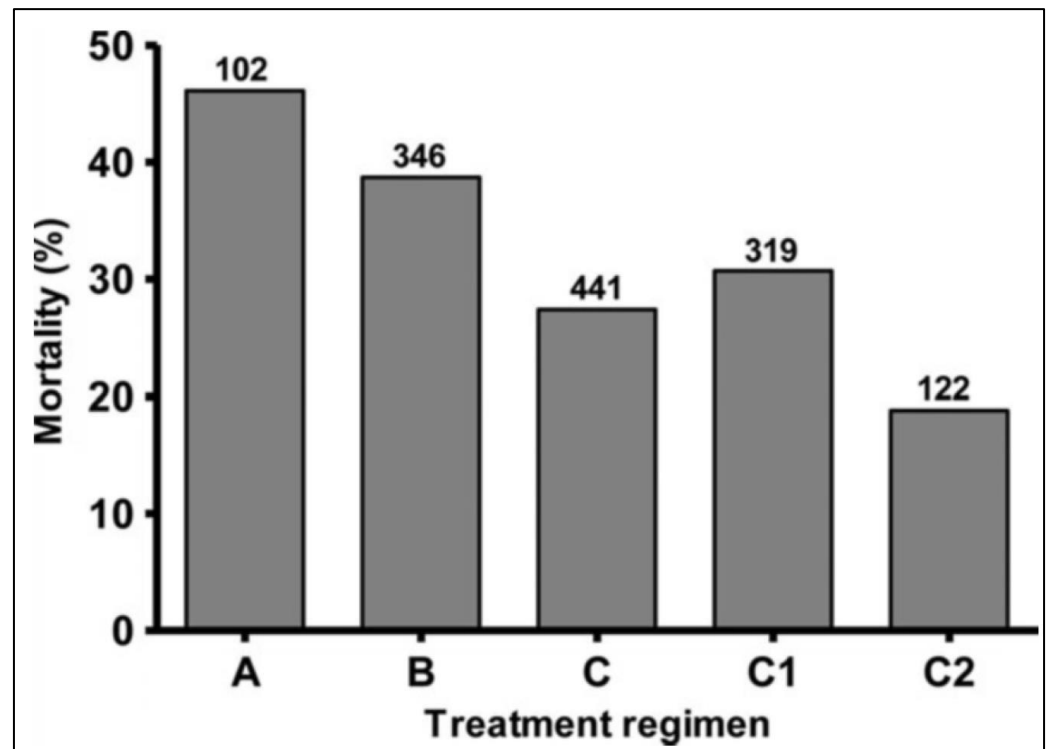
These two antibiotics were :

- equally active against the 106 isolates of *Haemophilus* MIC equals 0.1 minus 1.56 µg/ml) and against 40 strains of *Bacteroides fragilis* (almost all strains being inhibited by 12.5 µg/ml of the two drugs).
- In contrast, when compared with chloramphenicol, **2-16 times as much of thiamphenicol was required to inhibit Enterobacteriaceae, making prediction of the susceptibility of these strains to thiamphenicol on the basis of chloramphenicol testing alone likely to be hazardous.**

... *et les autres*

- Tygécycline
- Témocilline
- Minocycline
- Cotrimoxazole
- Rifampicine
- etc...

... *en association*



Outcomes of patients infected with carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*, according to treatment regimen.

**Regimen A:** inappropriate therapy (no drug was active in vitro).

**Regimen B:** monotherapy (one drug was active in vitro).

**Regimen C:** combination therapy (two or more drugs were active in vitro).

**Regimen C<sub>1</sub>:** combination therapy with two or more in vitro-active drugs not including a carbapenem.

**Regimen C<sub>2</sub>:** combination therapy with two or more in vitro-active drugs, one of which was a carbapenem.