

CAT devant une infection par un germe toto-résistant

Pratique en Tunisie

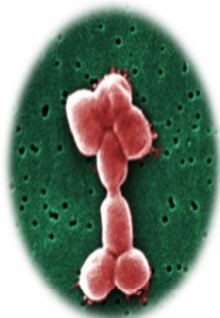
Mabrouk BAHLOUL

Professor in ICU. Habib Bourguiba University Hospital. Sfax-Tunisia

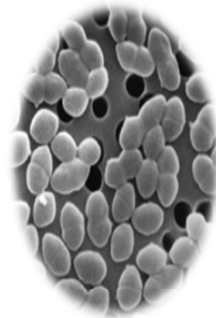
Email: bahloulmab@yahoo.fr



USI: Bactéries de + en + résistantes



Acinetobacter baumannii multirésistant



Entérocoques résistants à la vancomycine



Entérobactéries productrices de carbapénémases



Pseudomonas Aeruginosa multirésistant



**Résistances aux ATB:
menace majeure**

Introduction

- **La résistance aux antimicrobiens** constitue une **menace majeure** pour la **santé humaine** dans le **monde entier**
- En 2019:
 - * **4,95 millions** de **décès ont été associés** à des résistances bactériennes aux antimicrobiens
 - * **1,27 million** étaient **directement attribuables** à la **résistance aux antibiotiques**
- La **résistance aux carbapénèmes** : **menace mondiale très sérieuse**

WHO, 2017

liste «d'agents pat

Priority 1: CRITICAL

- *Acinetobacter baumannii* carbapenem-resistant
- *Pseudomonas aeruginosa* carbapenem-resistant
- *Enterobacteriaceae* carbapenem-resistant ESBL-producing

MEDIUM

Streptococcus pneumoniae
resistant to penicillin
Influenzae
ant
resistant



La résistance aux antimicrobiens constitue
une menace croissante pour la santé

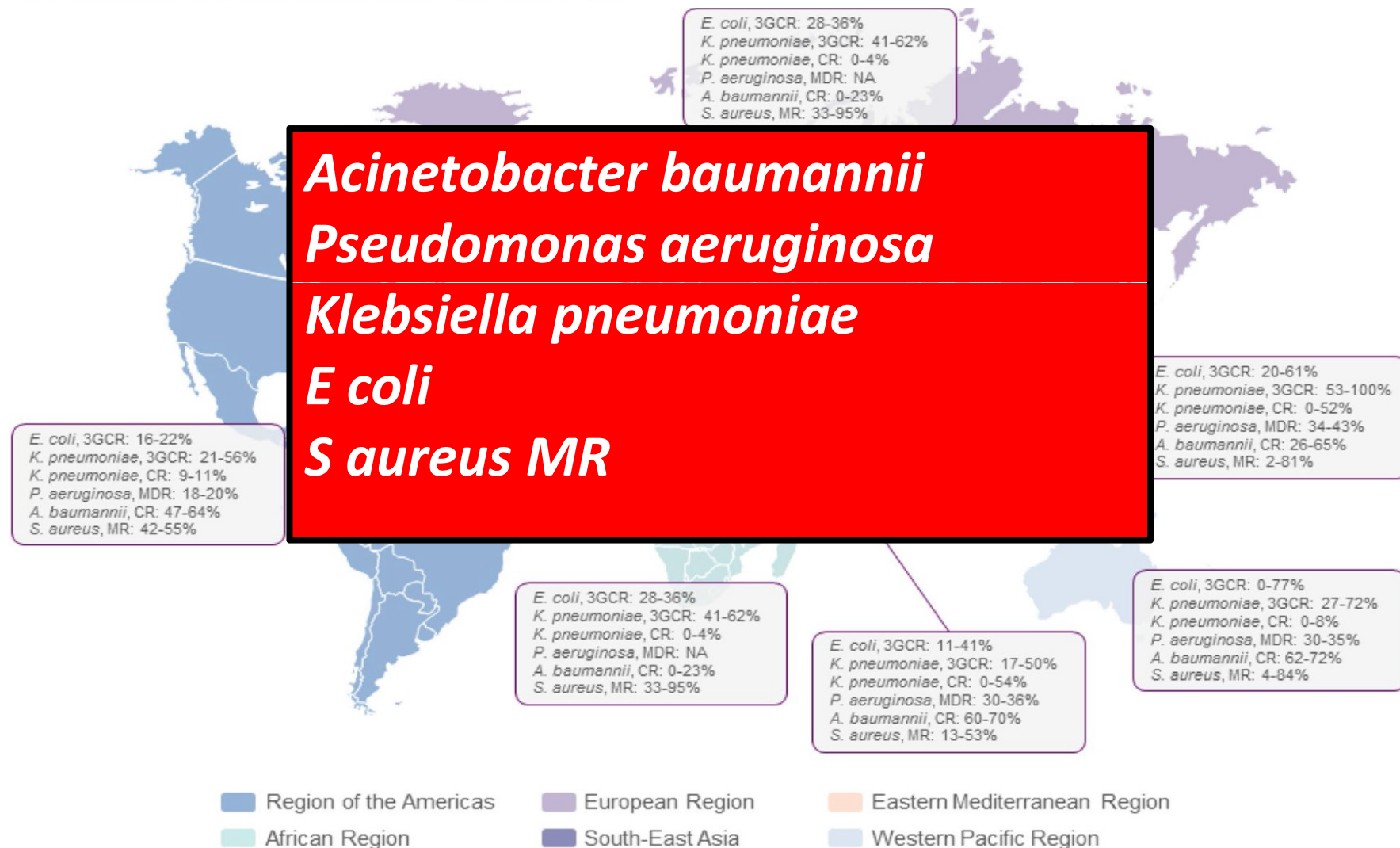
Source: WHO

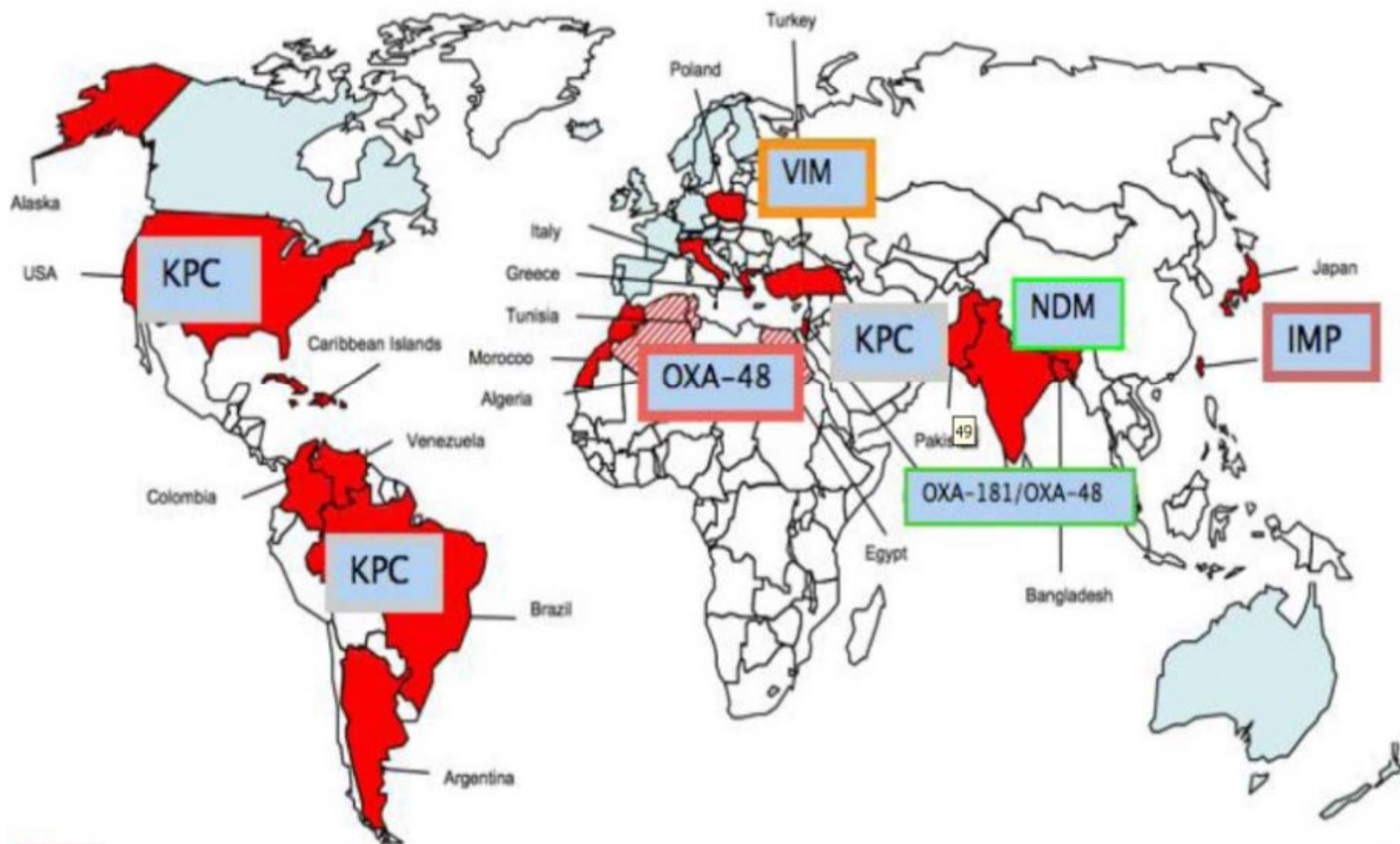
ebolaalert.org

REVIEW



Rationalizing antimicrobial therapy in the ICU: a narrative review





Regional differences and trends in antimicrobial susceptibility of
Acinetobacter baumannii[☆]

- **Etude SMART :**
- **453 Hospitals**
- **48 Pays**
- **2337 A. baumannii** isolats entre 2013 et 2014
- Patients **in ICUs = 716**
- Non-ICU wards = **1392**
- Other locations (as the emergency room) or information on location was not available = 229

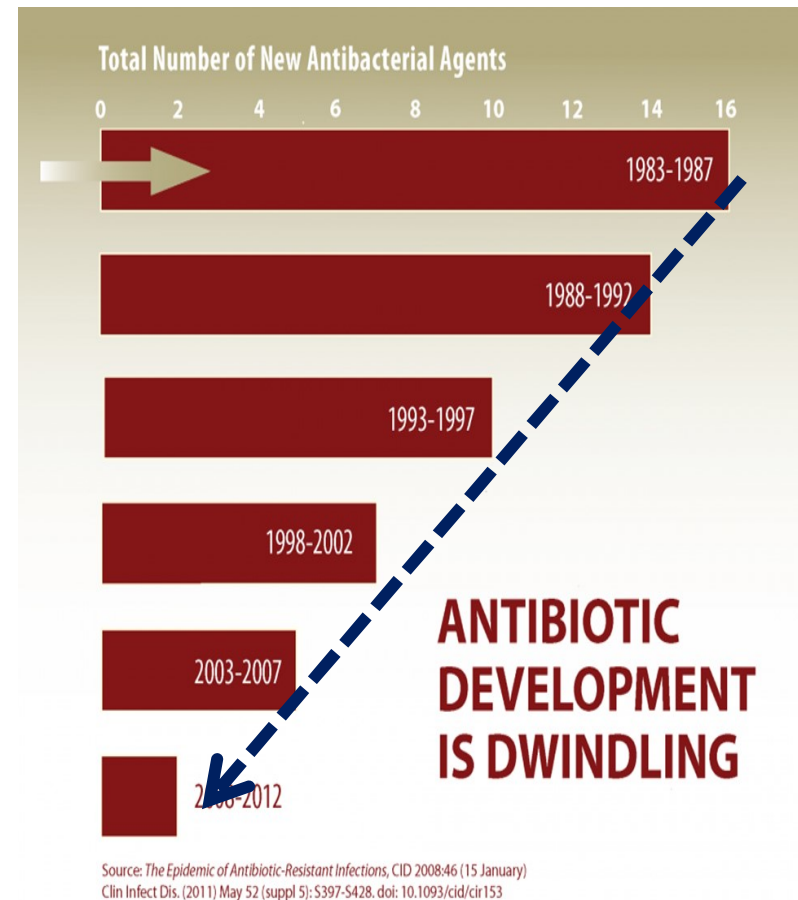
Table 4Susceptibility trends of *Acinetobacter baumannii* (overall) using the 36 countries that submitted isolates in all four years, 2011–2014.

Region/year	n	% Susceptible									
		IPM	FEP	CRO	CTX	CAZ	CIP	LVX	SAM	TZP	AMK
Africa											
2011	14	28.6	21.4	21.4	21.4	35.7	21.4	21.4	28.6	21.4	42.9
2012	22	31.8	22.7	22.7	22.7	31.8	22.7	22.7	31.8	22.7	45.5
2013	19	31.6	36.8	26.3	15.8	52.6	57.9	57.9	31.6	31.6	47.4
2014	7	9.4	9.4	6.3	6.3	21.9	18.8	18.8	6.3	9.4	53.1
Asia											
2011	276	26.1	17.0	18.8	15.9	21.0	20.3	22.8	24.6	23.2	29.0
2012	250	34.8	22.4	23.6	18.8	28.4	29.6	30.8	29.6	24.0	42.0
2013	194	25.8	17.0	16.0	11.3	19.1	19.1	23.2	20.6	20.6	28.9
2014	203	26.6	21.2	22.7	13.8	24.1	23.2	24.1	23.7	22.2	34.5
Europe											
2011	119	21.0	15.1	9.2	6.7	11.8	8.4	16.8	14.3	12.6	30.3
2012	89	13.5	6.7	6.7	6.7	5.6	6.7	9.0	12.4	6.7	20.2
2013	90	12.2	5.6	5.6	4.4	7.8	3.3	4.4	11.1	4.4	15.6
2014	55	8.6	2.9	3.8	2.9	4.8	3.8	4.8	10.5	4.8	21.0

**Efficacité des
ATB**



Antibiotiques de moins en moins efficaces



Consommation d'antibiotiques en santé animale, projection 2030

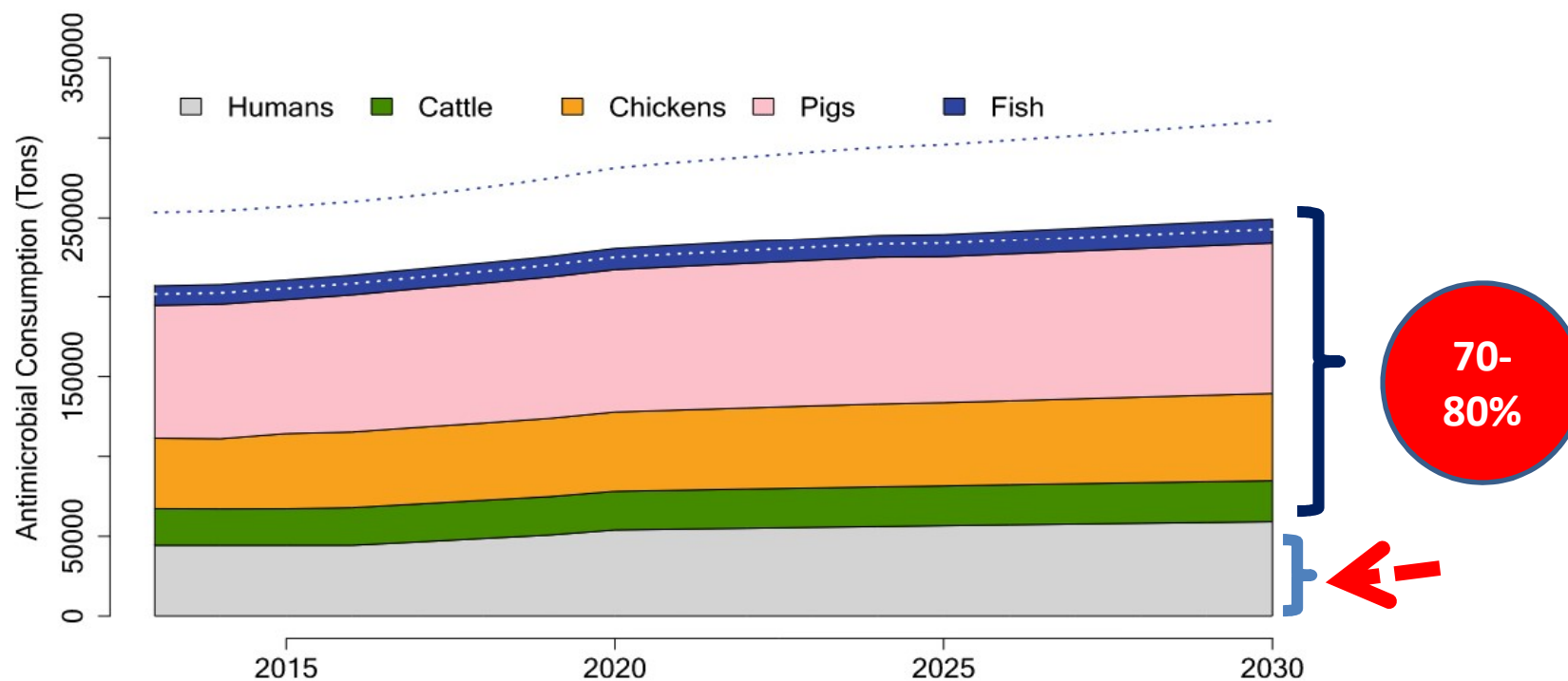
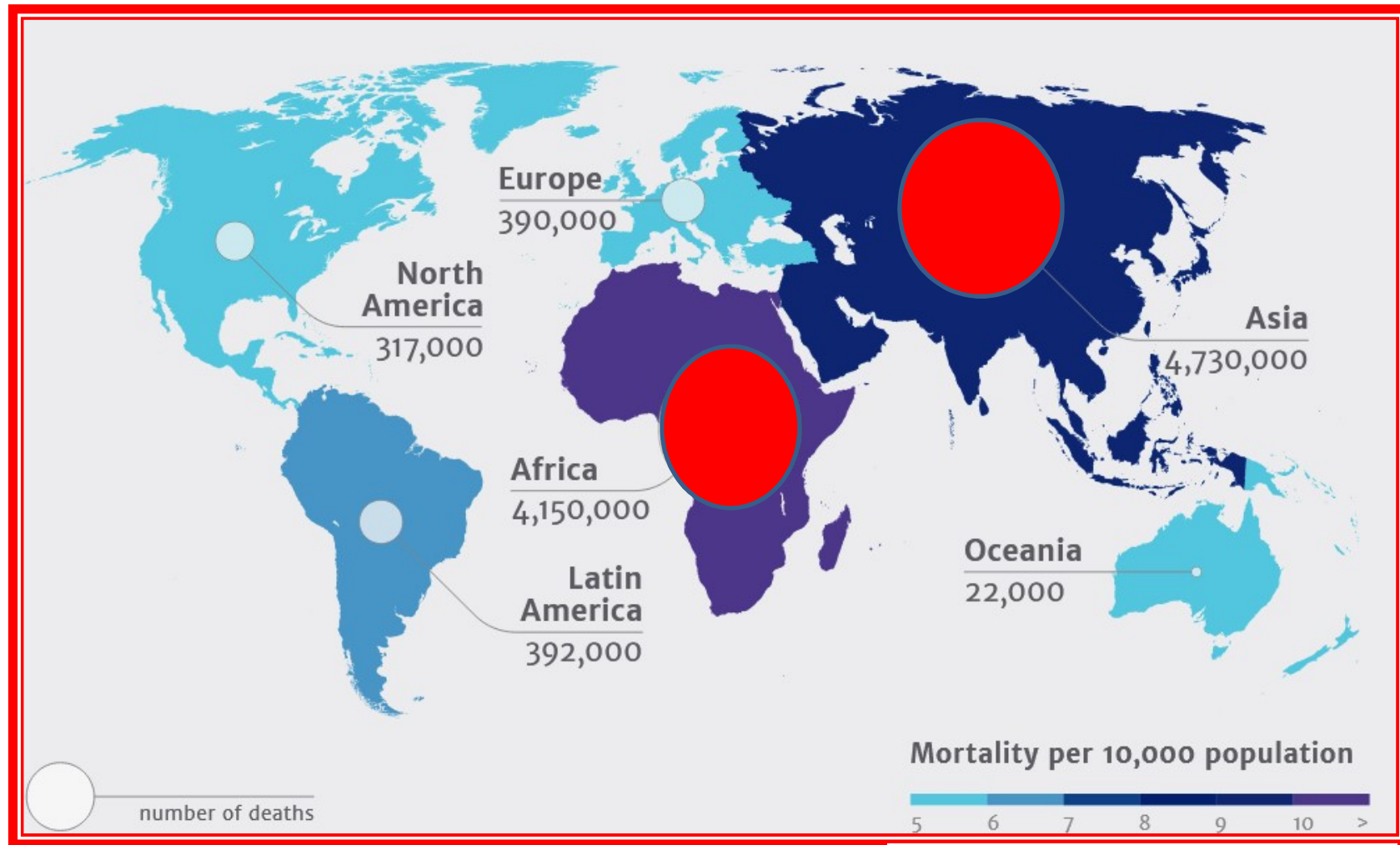


Figure 3. Global antimicrobial consumption, 2013–2030. Dotted lines represent the 95% uncertainty interval for fish.

Deaths attributable to AMR every year by 2050: **10 million**



**Les années passent...Les résistances
acquises aux ATB augmentent!**

-
-

**Pan-drug-résistance
(PDR)**

- 25 pays
 - 5 continents.
- * Mortalité Associée
- 40-70%

Agents pathogènes

- *Klebsiella pneumoniae*
- *Acinetobacter baumannii*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Escherichia.coli*, *Staphylococcus aureus*

Table 1. Geographical distribution of PDR isolates by species

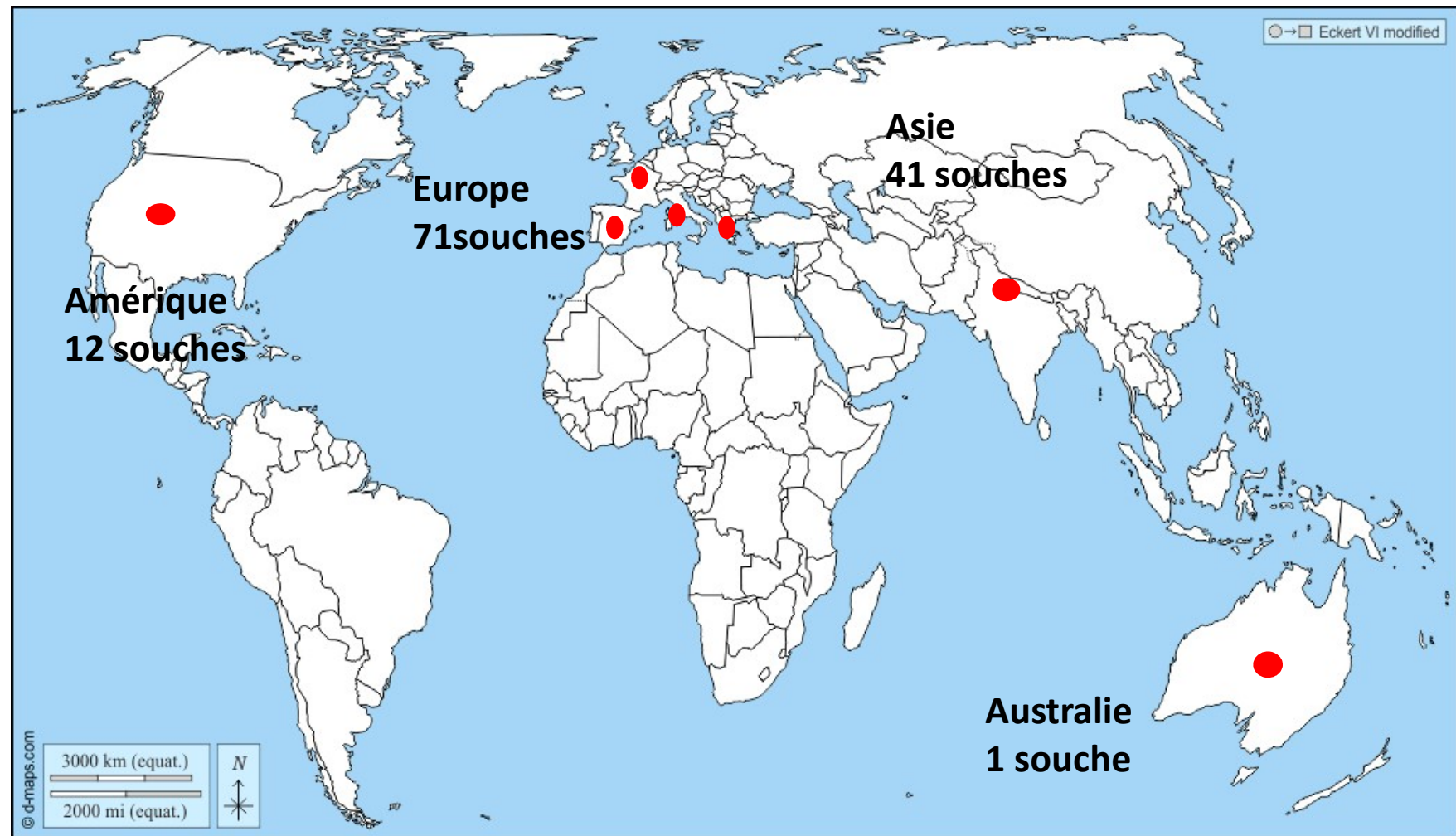
	Total (n=526) ^a	<i>A. baumannii</i> (n=172)	<i>K. pneumoniae</i> (n=125)	<i>P. aeruginosa</i> (n=175) ^a	Other (n=54)
Europe	280	107	71	80	22
Greece	181	100	47	17	<i>P. stuartii</i> n=16 Enterobacteriaceae NS n=1
Spain	50	5	1	43	<i>B. cepacia</i> n=1
Italy	15	1	9	5	0
France	13	0	7	4	<i>B. cepacia</i> n=2
Slovakia	8	0	0	8	0
Germany	3	1	0	0	<i>Serratia marcescens</i> n=2
Belgium	2	0	0	2	0
Serbia	1	0	0	1	0
Netherlands	6	0	6	0	0
Portugal	1	0	1	0	0
Americas	24	2	12	8	2
USA	9	0	5	2	Enterobacteriaceae NS n=2
Brazil	12	2	7	3	0
Mexico	2	0	0	2	0
Canada	1	0	0	1	0
Asia	180	63	41	52	24
India	101	11	28	40	22 ^b
Turkey	11	1	7	1	Enterobacteriaceae NS n=2
Russia	3	3	0	0	0
Pakistan	29	19	2	8	0
Iran	18	17	0	1	0
Thailand	12	12	0	0	0
United Arab Emirates	4	0	4	0	0
Taiwan	1	0	0	1	0
Japan	1	0	0	1	0
Australia	35	0	1	34	0
Australia	35	0	1	34	0
Africa	6	0	0	0	6
South Africa	6	0	0	0	<i>Serratia marcescens</i> n=6

Continent totals are shown in bold. NS, not specified.

^aThe source (country) of one PDR *P. aeruginosa* isolate from a multicentre study was not reported.^{4,2}

^b*E. coli* n=1, *Enterobacter* spp. n=6, *Burkholderia* spp. n=3, *E. meningoseptica* n=3, *C. i*

Klebsiella Pneumoniae



Létalité totale de 47 %

Klebsiella pneumoniae

La **mortalité** toutes causes confondues: **47 %**

- **29 %** des infections urinaires compliquées
- **31 %** des infections du sang
- **50 %** des infections des voies respiratoires
- **67 %** des ostéomyélites
- **100 %** des infections du SNC et des infections intra-abdominales compliquées

Traitement de sauvetage

Treatment pattern, prognostic factors, and outcome in patients with infection due to pan-drug-resistant gram-negative bacteria

Diamantis P. Kofteridis¹ • Angeliki M. Andrianaki¹ • Sofia Maraki² • Anna Mathioudaki¹ • Marina Plataki Christina Alexopoulou³ • Petros Ioannou¹ • George Samonis¹ • Antonis Valachis⁴

65 patients

- **Le traitement empirique +++:**
 1. l'association à base de colistine
 2. l'association sans colistine et sans tigécycline
 3. l'association des carbapénèmes + tigécycline

Résultats

- Les stratégies de traitement antibiotique:
- Tous les patients ont reçu un traitement empirique par

Table 2 Infection-related in-hospital mortality in study cohort according to antibiotic treatment strategy

Treatment strategy	Total number of patients (%)	Mortality rate, in %
Empirical therapy	65 (100)	32
★ Colistin combination	<u>32 (49)</u>	16
Colistin + carbapenemes	7 (11)	29
Colistin + tigecycline + carbapenemes	7 (11)	0
Colistin + 1 other antibiotic	7 (11)	0
Colistin + 2 other antibiotics (non-tigecycline)	6 (9)	33
Colistin + tigecycline	5 (7)	20
★ Non-colistin, non-tigecycline combination	<u>25 (39)</u>	56
★ Carbapenemes + tigecycline	<u>8 (12)</u>	25

Résultats

- Le traitement empirique était efficace dans :

50%: association à base de colistine

37.5%: association carbapénème-tigécycline

8%: association sans colistine, sans tigécycline

P=0,003

Double carbapenem combination

DCC :double association de carbapénèmes

l'affinité plus élevée de l'**ertapénème** avec
l'enzyme carbapénémase



inhibiteur

Des niveaux plus élevés d'autres carbapénèmes
(**méropénème** ou **doripénème**) plus actifs

Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: differences in therapy and mortality in a multicentre study

Mario Tumbarello^{1*}, Enrico Maria Trecarichi¹, Francesco Giuseppe De Rosa^{2,3}, Maddalena Giannella⁴, Daniele Roberto Giacobbe⁵, Matteo Bassetti⁶, Angela Raffaella Losito¹, Michele Bartoletti⁴, Valerio Del Bono⁵, Silvia Corcione^{2,3}, Giuseppe Maiuro¹, Sara Tedeschi⁴, Luigi Celani¹, Chiara Simona Cardellino^{2,3}, Teresa Spanu⁷, Anna Marchese⁸, Simone Ambretti⁹, Roberto Cauda¹, Claudio Viscoli⁵ and Pierluigi Viale⁴ on behalf of ISGRI-SITA

- 90 patients
- Association l'ertapénème + méropénème / doripénème
- Succès clinique de 65,5%
- Mortalité faible de 24,2%

The Novel β -Lactamase Inhibitors

1. Ceftazidime/avibactam
2. Méropénème-vaborbactam
3. Imipénème-cilastatine-relebactam
4. Aztréonam-avibactam

in vitro +++

l'expérience clinique +/-

Acinetobacter *baumannii*

- Cause importante d'infections **nosocomiales**
- Unité de soins intensifs +++
- Sites les courants:
 - les **bactériémies**, y compris les bactériémies liées aux cathéters
 - les **pneumonies**, y compris les PAVM
- Augmentation des **souches PDR** non sensibles à tous les agents antimicrobiens conventionnels

Burden of illness in carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections in US hospitals between 2014 and 2019

Jason M. Pogue¹, Yun Zhou², Hemanth Kanakamedala² and Bin Cai^{3*} 

- Etude multicentrique au USA : 250 hôpitaux + 5500 patients
- Comparaison entre les patients atteints d'infections à causées par des *A. baumannii* **sensibles** et **R aux carbapénèmes** :
- La résistance **aux carbapénèmes** a été associées à une:
 - Augmentation de la mortalité (**OR: 1.42**)
 - Prolongation de la durée d'hospitalisation (**11 vs 9 days; P < 0.01**)
 - Réadmission/ Frais d'hospitalisation

Burden of illness in carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections in US hospitals between 2014 and 2019

Jason M. Pogue¹, Yun Zhou², Hemanth Kanakamedala² and Bin Cai^{3*} 

***Acinetobacter baumannii* PDR**



Surmortalité jusqu'à 71 %

———— CS - - - - - CR
Fig. 2 Kaplan–Meier analysis of survival probability in patients with *Acinetobacter baumannii* infections. CR carbapenem resistant, CS carbapenem susceptible

Pandrug-resistant Gram-negative bacteria: a systematic review of current epidemiology, prognosis and treatment options

Table 2; All-cause mortality¹ of patients with pandrug-resistant infections by bacterial species and site of infection²

	Percentage of deaths (number of deaths/ total number of patients)						
	All sites	BSI ³	RTI ⁴	UTI without BSI	CNS ⁵	Osteomyelitis	IAI ⁶
Total	53% (75/142)	50% (21/42)	44% (19/43)	23% (3/13)	75% (3/4)	67% (2/3)	50% (1/2)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	58% (30/52)	56% (5/9)	31% (4/13)	0% (0/1)	50% (1/2)	No data	0% (0/1)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	47% (16/34)	31% (5/16)	50% (1/2)	29% (2/7)	100% (1/1)	67% (2/3)	100% (1/1)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	56% (20/36)	71% (5/7)	50% (14/28)	No data	100% (1/1)	No data	No data
<i>Providencia stuartii</i>	47% (7/15)	60% (6/10)	No data	20% (1/5)	No data	No data	No data

Options thérapeutiques

A. baumannii Pan-résistant

- Solution thérapeutique très limitée +++
- Pas de schéma thérapeutique standard
- les antibiotiques de dernier recours:
 1. Ampicilline-sulbactam
 2. **Méropénème**
 3. **Tigécycline (Forte dose)**
 4. **Polymyxines (Forte Dose + voie inhalée)**
 5. **Association de plusieurs ATB**

Traitement de sauvetage

Traitements de secours en raison de l'absence
de choix thérapeutiques



Thérapie combinée

**Triple combination therapy
with high-dose ampicillin/sulbactam,
high-dose tigecycline and colistin in
the treatment of ventilator-associated
pneumonia caused by pan-drug
resistant *Acinetobacter baumannii*:
a case series study**

Stelios F. Assimakopoulos¹, Vassilis Karamouzos², Aikaterini Lefkaditi², Christina Sklavou²,
Fevronia Kolonitsiou², Mirto Christofidou², Fotini Fligou², Charalambos Gogos¹,
Markos Marangos¹

**Ampicilline-sulbactam
+
Tigécycline (Forte dose)
+
Colimycine (Forte Dose)**

Patient no	Sex	Age	Immuno-compromised	Charlson comorbidity index	Days in ICU	Type of Infection	APACHE II score (admission)	Microbiological success	Clinical success	14 d survival	28 d survival	AKI 48h
1	M	38	No	0	14	VAP	27	Yes	Yes	Yes	Yes	No
2	M	50	No	0	19	VAP	23	Yes	Yes	Yes	Yes	No
3	M	62	No	4	34	VAP + BSI	25	No	Yes	Yes	Yes	Yes
4	F	49	No	0	14	VAP	20	No	Yes	Yes	Yes	No
5	M	71	No	6	79	VAP	28	Superinfection KPC Klebsiella	No	No	No	No
6	M	47	No	0	39	VAP	23	Yes	Yes	Yes	Yes	No
7	M	51	No	0	90	VAP	20	Yes	Yes	Yes	Yes	No
8	M	60	No	3	16	VAP	18	Yes	Yes	Yes	Yes	No
9	F	51	No	5	11	VAP	22	Yes	Yes	Yes	Yes	No
10	M	85	No	11	21	VAP	25	Yes	Yes	Yes	Yes	No

- Les recommandations de l'IDSA (Infectious Diseases Society of America):

Thérapie combinée: au moins **2 agents**, pour le traitement des infections modérées à **sévères à CRAB**

Nouvelles options thérapeutiques

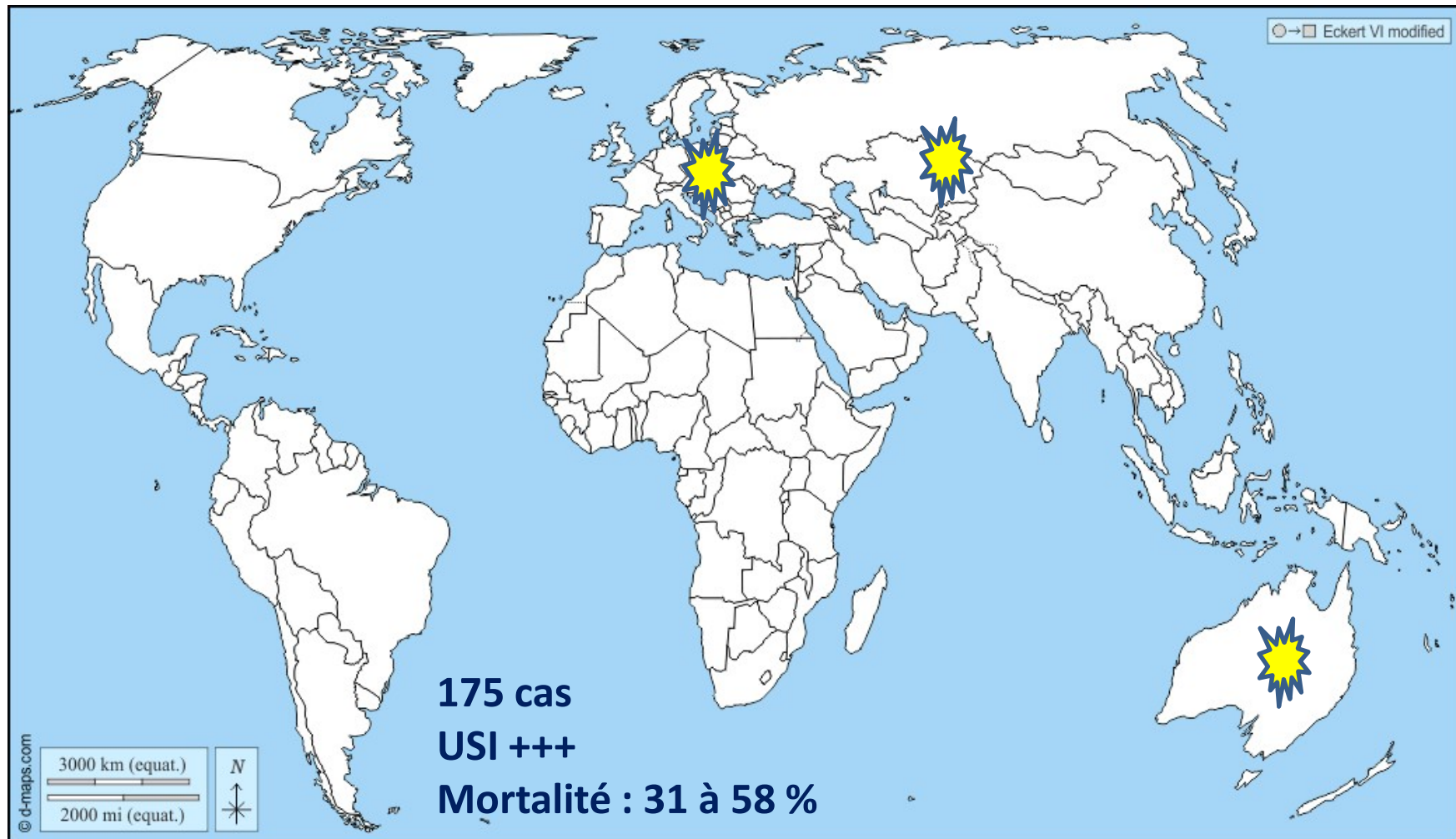
- le céfidérol
- l'éravacycline (pas disponible en Europe)



sensibilité in vitro

Pseudomonas aeruginosa

Distribution géographique



Option thérapeutique

- **Amikacin (Forte dose): 25 to 50 mg/kg IV**
- **Colistin + carbapenemes**

Option thérapeutique

- Peu de nouvelles classes d'antibiotiques actives sur le *P. aeruginosa* résistant aux carbapénèmes
- Seuls quatre nouveaux antibiotiques ont une activité prometteuse :
 - ceftolozane-tazobactam
 - ceftazidime-avibactam
 - imipenem-cilastatin-relebactam
 - cefiderocol

Prevalence of hospital-acquired infections in a

TU The prevalence of healthcare-associated infection in medical intensive care
P units in Tunisia. Results of the multi-centre NOSOREA1 study.
A. C. Prévalence des infections associées aux soins en réanimation médicale en
 Tunisie. Résultats de l'étude multicentrique NOSOREA1

Infections caused by
 ICU
 Wajdi Ketata,
 H. Chikha

C.B. Hamida,

ARTICLE ORIGINAL
 required

Colistin as a salvage
 multidrug
 Hatem Kallel^{a,*}, Mabrouk Bah
 Hedi Chelly^a, Cho
 Adnane Ha

<i>Staphylococcus aureus</i>	1	
<i>Enterobacter baumannii</i>	1	
<i>Escherichia coli</i>	1	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5	
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	
<i>Salmonella</i> spp.	1	3.8
<i>Proteus mirabilis</i>	1	3.8

CONSOMMATION MONDIALE DES ATB PAR PAYS: 2000– 2015.

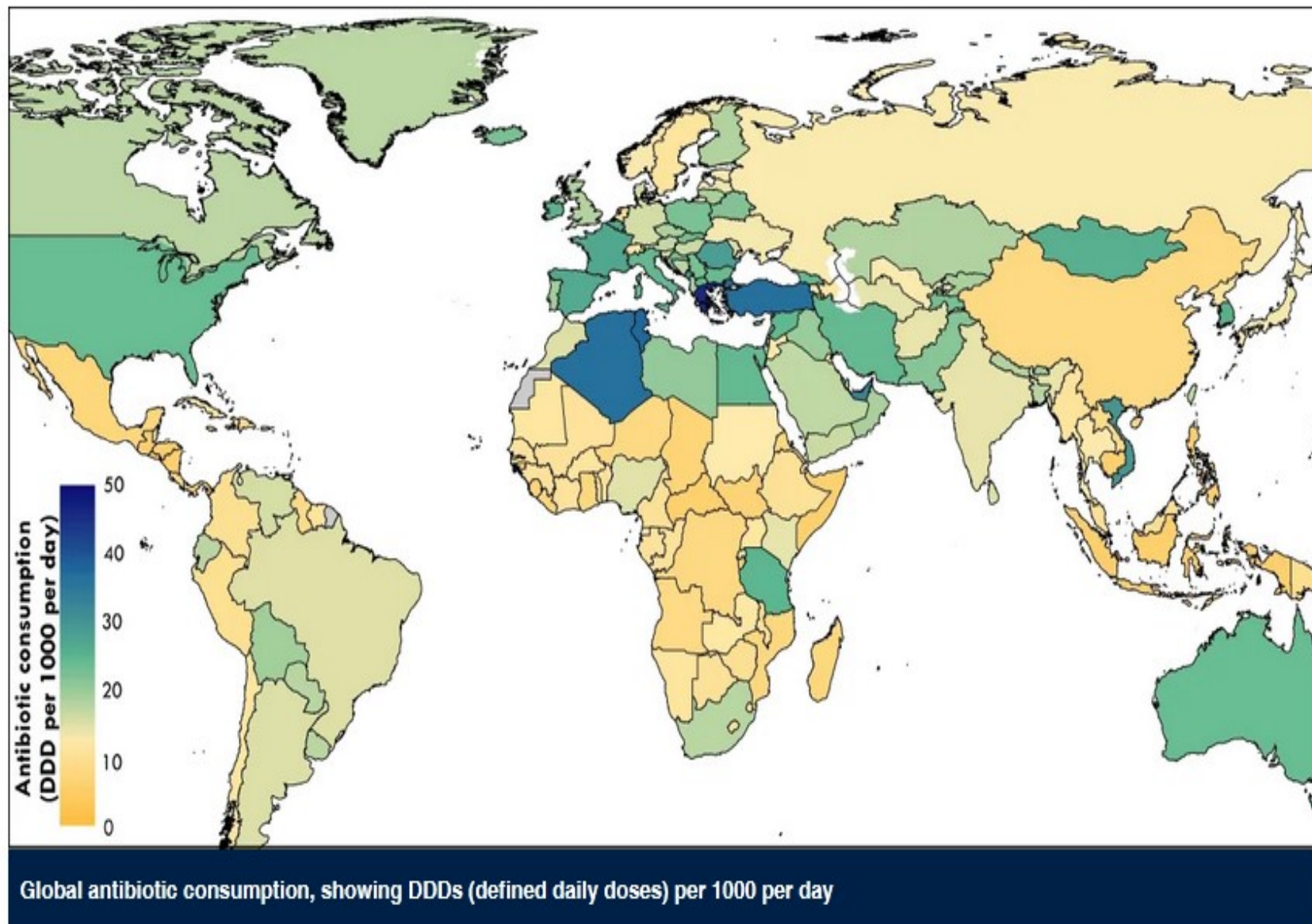
Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015

Eili Y. Klein^{a,b,c,1}, Thomas P. Van Boeckel^d, Elena M. Martinez^a, Suraj Pant^a, Sumanth Gandra^a, Simon A. Levin^{e,f,g,1}, Herman Goossens^h, and Ramanan Laxminarayan^{a,f,i}

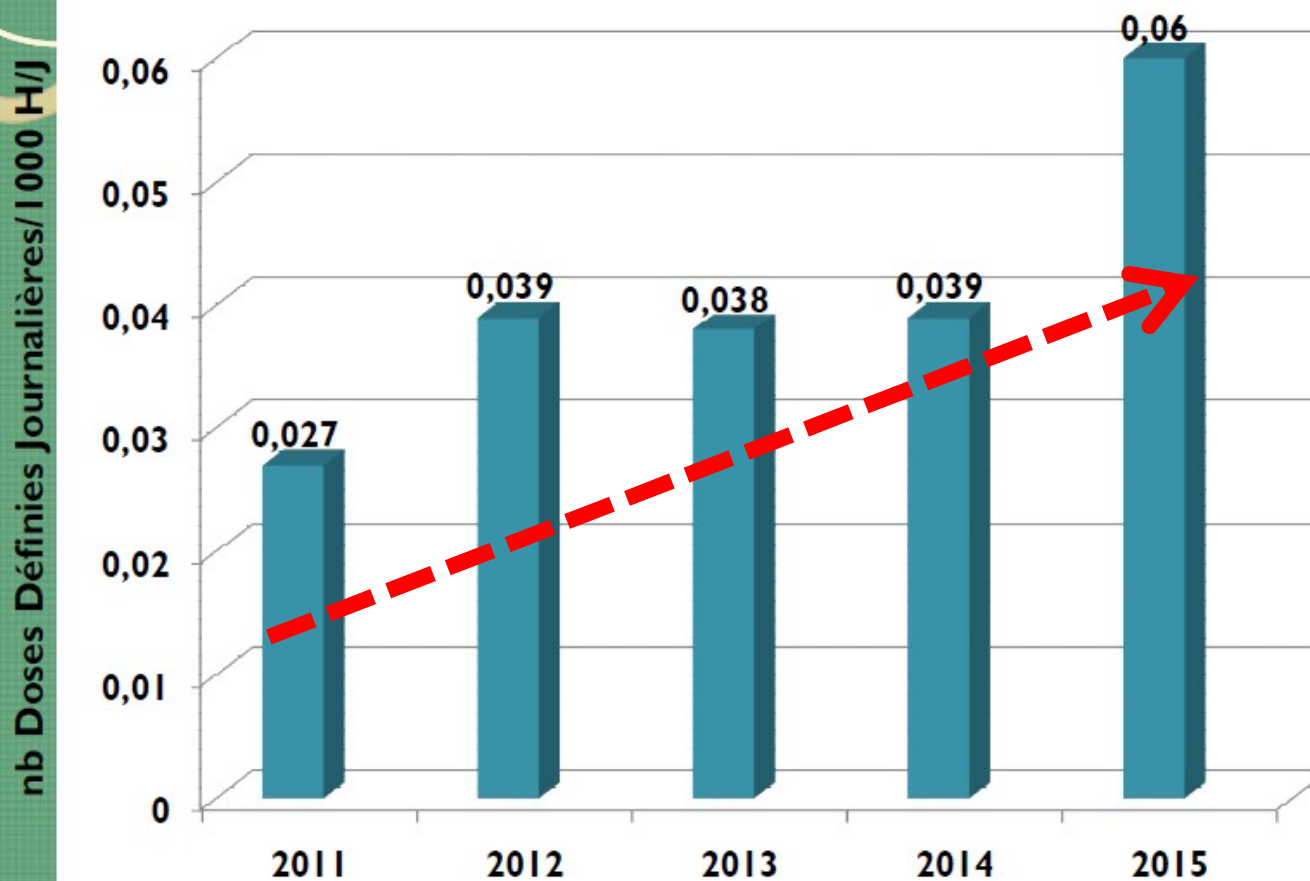
^aCenter for Disease Dynamics, Economics & Policy, Washington, DC 20005; ^bDepartment of Emergency Medicine, Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, MD 21209; ^cDepartment of Epidemiology, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore, MD 21205; ^dInstitute of Integrative Biology, ETH Zürich, CH-8006 Zürich, Switzerland; ^eDepartment of Ecology and Evolutionary Biology, Princeton University, Princeton, NJ 08544; ^fPrinceton Environmental Institute, Princeton University, Princeton, NJ 08544; ^gBeijer Institute of Ecological Economics, SE-104 05 Stockholm, Sweden; ^hLaboratory of Medical Microbiology, Vaccine & Infectious Diseases Institute, University of Antwerp, 2610 Antwerp, Belgium; and ⁱDepartment of Global Health, University of Washington, Seattle, WA 98104

Contributed by Simon A. Levin, February 23, 2018 (sent for review October 3, 2017; reviewed by Bruce R. Levin and Dominique L. Monnet)

B
DDD per 1,000 inhabitants per day 2015



Evolution de la consommation des Carbapénèmes (DDJ/1000H/J) 2011-2015



nb Doses Définies Journalières/1000 H/J

L'antibiorésistance... un problème de santé publique



Research Article
**Genetic Background
 Multiantimicrobial
 Feces of Healthy**

**Mohamed Saï
 Sana Lengli**

¹Université de Tunis
 Tunis 1006, Tunisia
²Université de Tunis El Manu
³Department of Botany and
⁴Area de Microbiología M
⁵Environmental Sustr
 Dublin, Ireland



Antimicro
 enterica sei

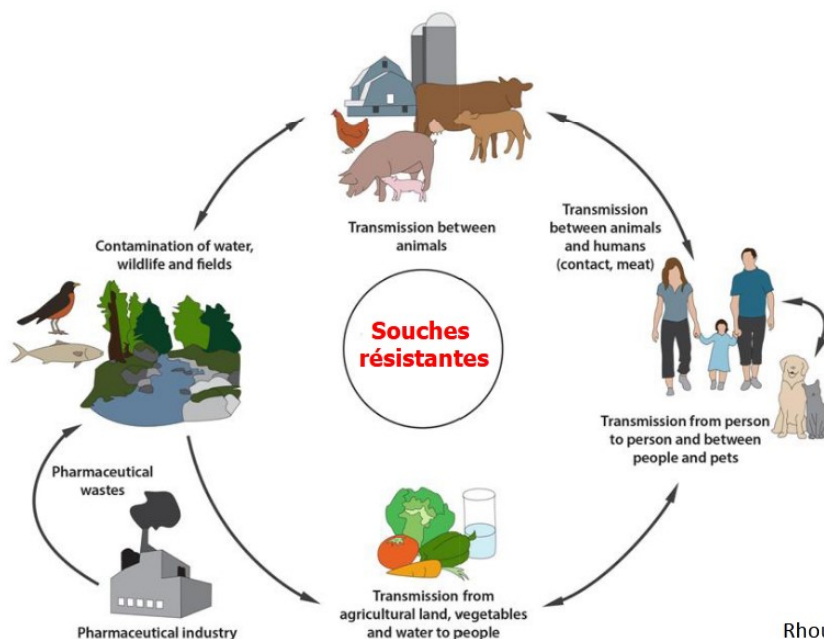
**Rakia Ben Salem^a
 Javier Fernández^{c, 1}
 María R. Rodicio^{c, *}**

^a Veterinary Research Institute of Tunisia,
^b Faculté des Sciences de Bizerte, Université
^c Universidad de Oviedo, Departamento de B.
^d Regional Center of Veterinary Research, 4000.
^e National School of Veterinary Medicine, Depart.

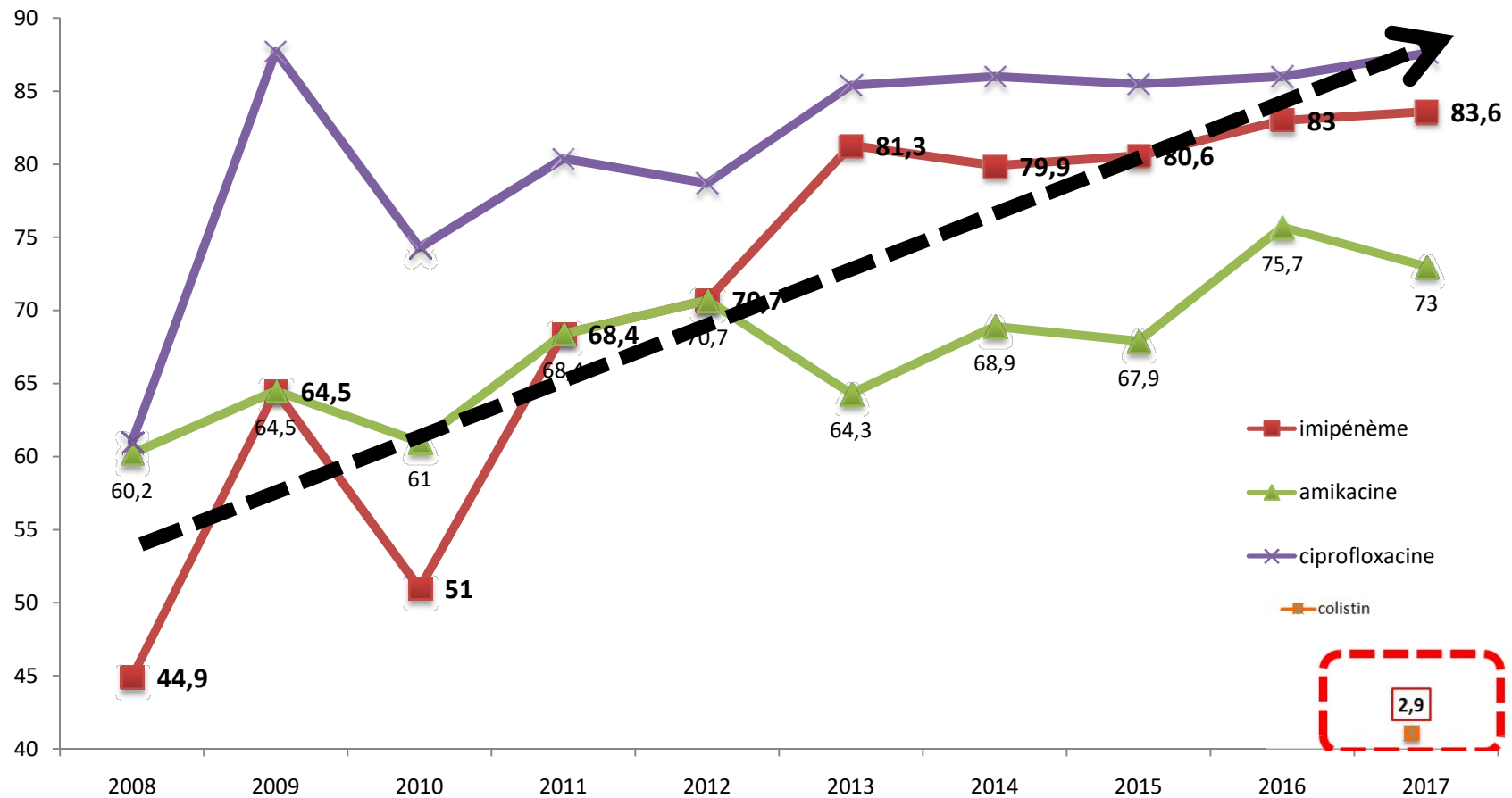
MICROBIAL DRUG RESISTANCE
 Volume 00, Number 00, 2019
 © Mary Ann Liebert, Inc.
 DOI: 10.1089/mdr.2019.0138

High Gen
 an
 to Exte

Bacteriaceae Clones
 Resistance
 and Colistin



Rhouma et coll., 2016



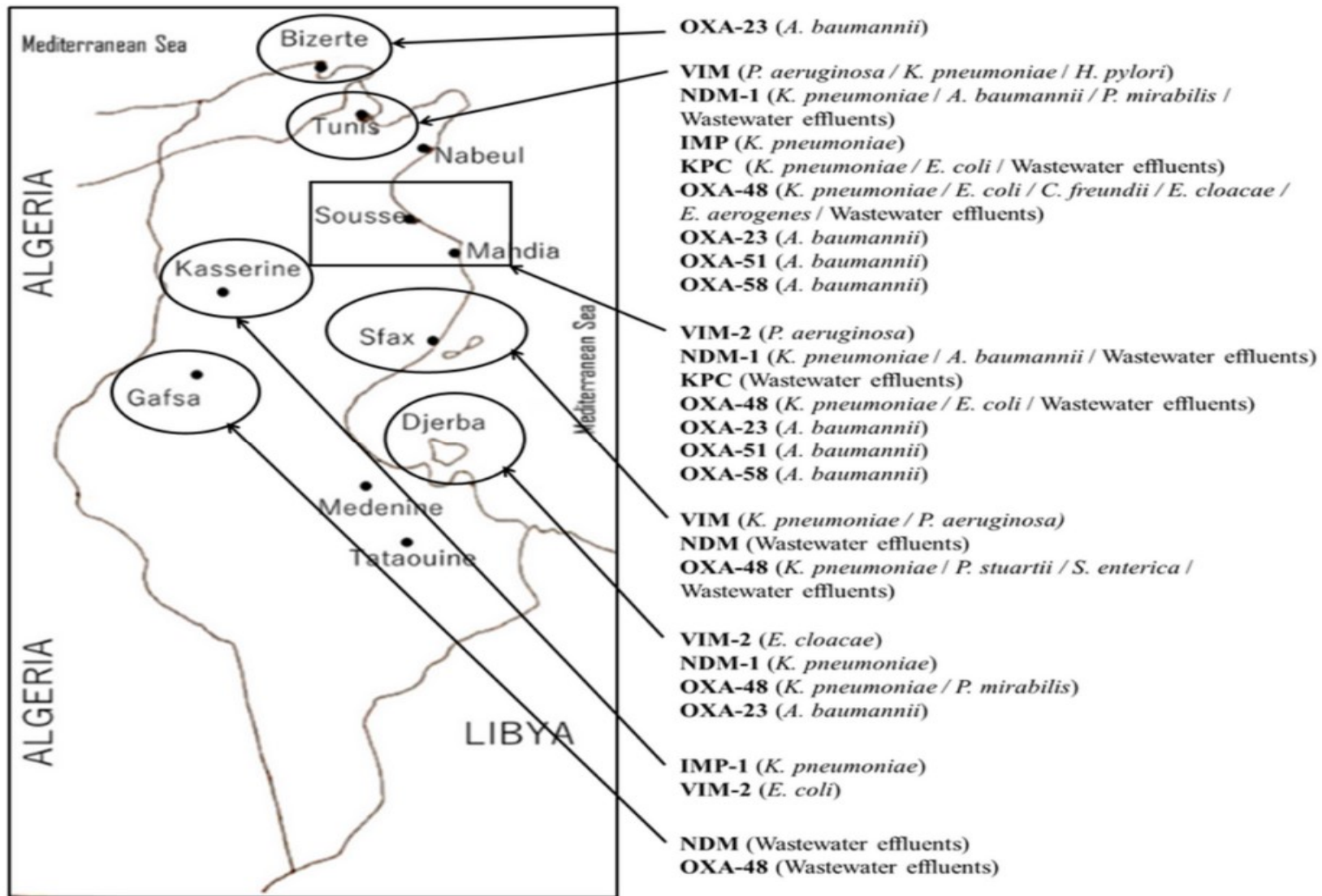


Figure 2 Regional distribution of carbapenemase producing Gram-negative bacteria in Tunisia from 2006 to 2019.



Article

Tunisian *M. l...* Resistance to Bacilli: Emergence *mcr-1* Gene

in

1
1
1

Prevalence of colistin
% (90% IC)
Colistin MIC ^a range
mcr-1 gene detection
ESBL ^b, n (encoding
Carbapenemase
(encoding gene)
Clinical specimen
Urine
Blood
Wound
Sputum
Others ^c
Total of isolates (n)

<i>Acinetobacter baumannii</i> (n = 1)	5,6,
-	
32	
0	
<i>bla</i> _{CTX-M-15}	
<i>bla</i> _{OXA-48}	
0	
1	
0	
0	
0	
5	

Specimens ^c: [Catheter
89 *Acinetobacter*

REA Sfax 2021

	<i>K. pneumoniae</i> (122)	<i>A. baumannii</i> (196)	<i>P. aeruginosa</i> (126)
Pipéracilline-Tazo	65%	99%	25%
Ceftazidime	80%	100%	25%
Imipénème	47%	97.5%	29%
Amikacine	53%	96%	10%
Gentamicine	51%	96%	10%
Ciprofloxacin	74%	98.5%	25%

Antibiotiques Disponibles

- Carbapenemes (*Imipenème/méropénème*)
- Amikacine
- Colistine
- Tigécycline (Forte dose)
- Fosfomycine



VS



البرازيل

تونس



الثلاثاء 27 سبتمبر 2022 بأوروبا

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

	Amino-glycosides	Colistine	Fosfomycine	Tigécycline	Carbapénème efficace in vitro
Aminoglycosides		Non	Oui	ND	Oui
Colistine	Non		Oui	Oui	Oui
Fosfomycine	Oui	Oui		Oui	Oui
Tigécycline	ND	Oui	Oui		Non
Carbapénème efficace in vitro	Oui	Oui	Oui	Non	

ND : données non disponibles.

CAT devant un un germe toto- résistant

Thérapie combinée

Colistine + Carbapenemes (Imipenème) + Aminoglycoside

Colistin + tigecycline + carbapenemes

Colistin + Rifampicine

Colistin + Fosfomycine

Associations de 2 carbapénèmes

Colistine: molécule pivot

1. Bactéricidie très rapide +++

2. Cible: membrane cellulaire

Ce mécanisme d'action peut  synergie avec ATB apparaissant résistants sur l'antibiogramme

3. Faible toxicité

4. Efficacité clinique

Traitement de sauvetage

Treatment pattern, prognostic factors, and outcome in patients with infection due to pan-drug-resistant gram-negative bacteria

Diamantis P. Kopteridis¹ • Angeliki M. Andrianaki¹ • Sofia Maraki² • Anna Mathioudaki¹ • Marina Plataki Christina Alexopoulou³ • Petros Ioannou¹ • George Samonis¹ • Antonis Valachis⁴

- Le traitement empirique était efficace dans :

50%: association à base de colistine

37,5%: association carbapénème-tigécycline

8%: association sans colistine

P=0,003

Polymyxin monotherapy or in combination against carbapenem-resistant bacteria: systematic review and meta-analysis

Oren Zusman^{1*}, Sergey Altunin^{2,3†}, Fidi Koppel², Yael Dishon Benattar^{2,4}, Habip Gedik⁵ and Mical Paul^{2,3}

Mortality was significantly higher with polymyxin monotherapy compared with combination therapy with tigecycline, aminoglycosides or fosfomycin (potentially double-coverage regimens): OR of 1.57 (95% CI 1.06–2.32)

Pertinence de la prescription des antibiotiques

La prescription d'ATB:

1. Doit prendre en considération l'écologie des services
2. Doit prendre en considération Les gènes de résistances
3. Doit prendre en considération la mesure de la CMI
4. Doit être collégiale

**Opportunities for cross
transmission are multiple**

Prévention

**Merci Pour Votre
Attention**