

# Neutropénie fébrile : Actualités et Recommandations

M.Alvarez  
Bordeaux-2012

# Actualités microbiologiques

---

**BACTERIES**

**VIRUS**

**FUNGIQUE**

# Les Bactéries

# Importance du choix de l'antibiothérapie empirique

---

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Nov. 2010, p. 4851–4863  
0066-4804/10/\$12.00 doi:10.1128/AAC.00627-10  
Copyright © 2010, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 54, No. 11

## Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy of Appropriate Empiric Antibiotic Therapy for Sepsis<sup>▽†</sup>

Mical Paul,<sup>1\*</sup> Vered Shani,<sup>2</sup> Eli Muchtar,<sup>2</sup> Galia Kariv,<sup>2</sup> Eyal Robenshtok,<sup>2</sup> and Leonard Leibovici<sup>2</sup>

*Unit of Infectious Diseases<sup>1</sup> and Department of Medicine E,<sup>2</sup> Rabin Medical Center, Beilinson Hospital, Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel*

Received 6 May 2010/Returned for modification 6 July 2010/Accepted 14 August 2010

70 études  
34% de mortalité si  
antibiothérapie inadaptée

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Sept. 2008, p. 3188–3194  
0066-4804/08/\$08.00+0 doi:10.1128/AAC.01553-07  
Copyright © 2008, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 52, No. 9

## Delay of Active Antimicrobial Therapy and Mortality among Patients with Bacteremia: Impact of Severe Neutropenia<sup>▽</sup>

Michael Y. Lin,<sup>1,2\*</sup> Robert A. Weinstein,<sup>1,2</sup> and Bala Hota<sup>1,2</sup>

*Section of Infectious Diseases, Rush University Medical Center, Chicago, Illinois,<sup>1</sup> and Division of Infectious Diseases, John H. Stroger, Jr. (Cook County) Hospital, Chicago, Illinois<sup>2</sup>*

Received 3 December 2007/Returned for modification 26 March 2008/Accepted 4 July 2008

Mortalité  
significativement plus  
élevée si  
antibiothérapie initiale  
non adaptée

# Epidémiologie bactérienne

---

**Table 1. Common Bacterial Pathogens in Neutropenic Patients**

Common gram-positive pathogens

Coagulase-negative staphylococci

*Staphylococcus aureus*, including methicillin-resistant strains

*Enterococcus* species, including vancomycin-resistant strains

Viridans group streptococci

*Streptococcus pneumoniae*

*Streptococcus pyogenes*

Common gram-negative pathogens

*Escherichia coli*

*Klebsiella* species

*Enterobacter* species

*Pseudomonas aeruginosa*

*Citrobacter* species

*Acinetobacter* species

*Stenotrophomonas maltophilia*

## Haematology patients with ESBL producers more often receive inappropriate initial antibiotics

---

| Study  | <u>% treatments inappropriate</u> |          | No of episodes; causative bacteria; ESBL rate |
|--|-----------------------------------|----------|---|
|  | ESBL +ve                          | ESBL -ve |   |
| Gudiol et al.<br><i>J Antimicrob Chemother</i> 2010          | 65%                               | 6%       | 135; <i>E. coli</i> ; 12.6%                   |
| Ortega et al.<br><i>J Antimicrob Chemother</i> 2009          | 52%                               | 5%       | 4758; <i>E. coli</i> ; 4%                     |
| Tumbarello et al.<br><i>Antimicrob Agents Chemother</i> 2008 | 50%                               | 2%       | 147; <i>K. pneumoniae</i> ; 30%               |

- Mr C. né en 1956
- Séropositivité VIH 1988
- Lymphome B à grandes cellules stade IV
  
- Aplasie fébrile après C1 R-COPADEM (avril)
  - TAZ + AMK
  - Bilan infectieux négatif
- Aplasie fébrile après C1 R-CYVE (mai)
  - TAZ + AMK (27 mai)

# Hémocs périph

## 1. Escherichia coli BLSE

Présence de bactérie(s) multirésistante(s) BLSE nécessitant des mesures d'isolement et une information lors du transfert du patient.

| Antibiotiques                     | Spécialités | Résultats       | CMI (mg/l) |
|-----------------------------------|-------------|-----------------|------------|
| <b>PENICILLINES</b>               |             |                 |            |
| Ampicilline                       |             | Résistant       | >=32       |
| Amoxi+Ac. clavulanique            |             | Résistant       | >=32       |
| Ticarcilline                      |             | Résistant       | >=128      |
| Pipéra+Tazobactam                 |             | <b>SENSIBLE</b> | 2          |
| <b>CEPHALOSPORINES</b>            |             |                 |            |
| Céfalotine                        |             | Résistant       | >=64       |
| Céfoxitine                        |             | <b>SENSIBLE</b> | <=4        |
| Céfotaxime                        |             | Résistant       | >=64       |
| Ceftazidime                       |             | Intermédiaire   | 4          |
| <b>CARBAPENEMES</b>               |             |                 |            |
| Imipénème                         |             | <b>SENSIBLE</b> | <=1        |
| Ertapénème                        |             | <b>SENSIBLE</b> | <=0,5      |
| <b>AMINOSIDES</b>                 |             |                 |            |
| Gentamicine                       |             | <b>SENSIBLE</b> | <=1        |
| Nétilmicine                       |             | <b>SENSIBLE</b> | <=1        |
| Tobramycine                       |             | <b>SENSIBLE</b> | <=1        |
| Amikacine                         |             | <b>SENSIBLE</b> | <=2        |
| <b>QUINOLONES</b>                 |             |                 |            |
| Acide Nalidixique                 |             | Résistant       | >=32       |
| Norfloxacine                      |             | Résistant       | 8          |
| Ofloxacine                        |             | Résistant       | >=8        |
| Ciprofloxacine                    |             | Résistant       | >=4        |
| <b>SULFAMIDES - TRIMETHOPRIME</b> |             |                 |            |
| Triméthoprime-sulfaméthoxazole    |             | Résistant       | >=320      |
| <b>NITROFURANES</b>               |             |                 |            |
| Nitrofuranes                      |             | <b>SENSIBLE</b> | <=16       |

?

Traitement par Ertapénème 3 semaines (31 mai) - Sortie d'aplasie le

02/07

- Aplasie fébrile C2 R-CYVE (juillet)
  - IMP + AMK (02/07)

## Hémocs périph

1. Escherichia coli BLSE  
Présence de bactérie(s) multirésistante(s) BLSE nécessitant des mesures d'isolement et une information lors du transfert du patient.

| Antibiotiques                   | Spécialités | Résultats       | CMI (mg/l) |
|---------------------------------|-------------|-----------------|------------|
| <b>PENICILLINES</b>             |             |                 |            |
| Ampicilline                     |             | Résistant       | >=32       |
| Amoxi+Ac. clavulanique          |             | Résistant       | >=32       |
| Ticarcilline                    |             | Résistant       | >=128      |
| Pipéra+Tazobactam               |             | <b>SENSIBLE</b> | 2          |
| <b>CEPHALOSPORINES</b>          |             |                 |            |
| Céfalotine                      |             | Résistant       | >=64       |
| Céfoxitine                      |             | <b>SENSIBLE</b> | <=4        |
| Céfotaxime                      |             | Résistant       | >=64       |
| Ceftazidime                     |             | Intermédiaire   | 4          |
| <b>CARBAPENEMES</b>             |             |                 |            |
| Imipénème                       |             | <b>SENSIBLE</b> | <=1        |
| Ertapénème                      |             | <b>SENSIBLE</b> | <=0,5      |
| <b>AMINOSIDES</b>               |             |                 |            |
| Gentamicine                     |             | <b>SENSIBLE</b> | <=1        |
| Nétilmicine                     |             | <b>SENSIBLE</b> | <=1        |
| Tobramycine                     |             | <b>SENSIBLE</b> | <=1        |
| Amikacine                       |             | <b>SENSIBLE</b> | <=2        |
| <b>QUINOLONES</b>               |             |                 |            |
| Acide Nalidixique               |             | Résistant       | >=32       |
| Norfloxacine                    |             | Résistant       | 8          |
| Ofloxacine                      |             | Résistant       | >=8        |
| Ciprofloxacine                  |             | Résistant       | >=4        |
| <b>SULFAMIDES-TRIMETHOPRIME</b> |             |                 |            |
| Triméthoprime-sulfaméthoxazole  |             | Résistant       | >=320      |
| <b>NITROFURANES</b>             |             |                 |            |
| Nitrofuranes                    |             | <b>SENSIBLE</b> | <=16       |

**Ablation PAC (6 juillet) - Sortie d'aplasie (7 juillet) - Traitement par Ertapénème 3 semaines (9 juillet)**

## Characteristics of initial compared with subsequent bacterial infections among hospitalised haemato-oncological patients

Ron Ram<sup>a,b,\*</sup>, Laura Farbman<sup>c</sup>, Leonard Leibovici<sup>b,c</sup>, Pia Raanani<sup>a,b</sup>, Moshe Yeshurun<sup>a,b</sup>, Liat Vidal<sup>a,b</sup>, Anat Gafer-Gvili<sup>a,b,c</sup>, Anat Peck<sup>a</sup>, Ofer Shpilberg<sup>a,b</sup>, Mical Paul<sup>a,d</sup>

<sup>a</sup>Institute of Hematology, Davidoff Cancer Center, Beilinson Hospital, Rabin Medical Center, Petah-Tikva, Israel

<sup>b</sup>Faculty of Medicine, Sackler School of Medicine, Tel Aviv University, Ramat Aviv, Israel

<sup>c</sup>Medicine E, Rabin Medical Center, Beilinson Hospital, Petah-Tikva, Israel

<sup>d</sup>Infectious Disease Unit, Rabin Medical Center, Beilinson Hospital, Petah-Tikva, Israel

**Table 2**

Antibiotic susceptibilities for initial and subsequent episodes [n/N (%)]<sup>a</sup>.

| Antibiotic             | Initial      | Breakthrough |                               |                               |
|------------------------|--------------|--------------|-------------------------------|-------------------------------|
|                        |              | Overall      | After TZP for initial episode | After MER for initial episode |
| Gram-negative bacteria |              |              |                               |                               |
| TZP                    | 51/59 (86.4) | 18/45 (40.0) | <b>4/18 (22.2)*</b>           | 9/15 (60.0) <sup>†</sup>      |
| MER                    | 56/59 (94.9) | 37/49 (75.5) | 11/14 (78.6) <sup>†</sup>     | <b>14/15 (93.3)</b>           |
| CIP                    | 22/58 (37.9) | 10/45 (22.2) | 1/17 (5.9) <sup>†</sup>       | 2/12 (16.7)                   |
| CFX                    | 36/51 (70.6) | 11/39 (28.2) | 3/17 (17.6) <sup>*</sup>      | 3/9 (33.3)                    |
| CAZ                    | 47/59 (79.7) | 22/49 (44.9) | 5/19 (26.3) <sup>*</sup>      | 9/15 (60)                     |
| GEN                    | 45/58 (77.6) | 24/46 (52.2) | 11/21 (52.4) <sup>†</sup>     | 7/15 (46.7) <sup>†</sup>      |
| Gram-positive bacteria |              |              |                               |                               |
| PEN                    | 12/28 (42.9) | 4/17 (23.5)  | 3/9 (33.3)                    | 2/7 (28.6)                    |
| Staphylococci          |              |              |                               |                               |
| MET                    | 9/16 (56.3)  | 1/3 (33.3)   | 1/3 (33.3)                    | -                             |

TZP, piperacillin/tazobactam; MER, meropenem; CIP, ciprofloxacin; CFX, ceftriaxone; CAZ, ceftazidime; GEN, gentamicin; PEN, penicillin; MET, meticillin.

<sup>a</sup> Resistance following specific antibiotic use highlighted in bold.

<sup>\*</sup>  $P < 0.01$ .

<sup>†</sup>  $P < 0.05$ .



## Trends in antibiotic use and antimicrobial resistance in French hospitals: 2008-2010

### Data from the nationwide network "ATB-RAISIN"

C. Dumartin (1,2), A-M. Rogues (1,2), F. L'Hériveau (3), M. Péfau (1), X. Bertrand (4), P. Jarno (5), S. Boussat (4), M. Giard (6), A. Savey (6), P. Angora (5), L. Lacavé (3), O. Ali-Brandemeyer (4), A. Machut (6), S. Alfandari (7), E. Rémy (8), B. Schlemmer (9), S. Touratier (10), S. Vaux (11), for ATB-RAISIN network.



Table 2: Incidence of antimicrobial resistance in selected bacteria, in number of strains/1000PD, ATB-RAISIN surveys, 2008 – 2010 in all hospitals providing data each year

|  | 2008 | 2009 | 2010 |
|--|------|------|------|
| Methicillin resistant <i>S. aureus</i>                 | 0.55 | 0.5  | 0.48 |
| <i>Enterobacter cloacae</i> resistant to cefotaxime    | 0.19 | 0.2  | 0.2  |
| <i>Escherichia coli</i> resistant to cefotaxime        | 0.25 | 0.32 | 0.36 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistant to ceftazidime | 0.22 | 0.2  | 0.19 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistant to imipenem    | 0.23 | 0.25 | 0.23 |

Prescription d'ABT (DDJ/1000 journées d'hospit) : + 3%

- pip/taz : +37%
- cfx : +28%
- carbapénèmes : +31%
- FQ : stable

# Contexte

## ➤ **Les bactéries multirésistantes émergentes**

➤ Entérobactéries productrices de carbapénémase (EPC)

➤ Entérocoque résistant aux glycopeptides (ERV)

⇒ **risque de dissémination dans la communauté**

➤ *Acinetobacter baumannii* et *Pseudomonas aeruginosa*  
producteurs de carbapénémase

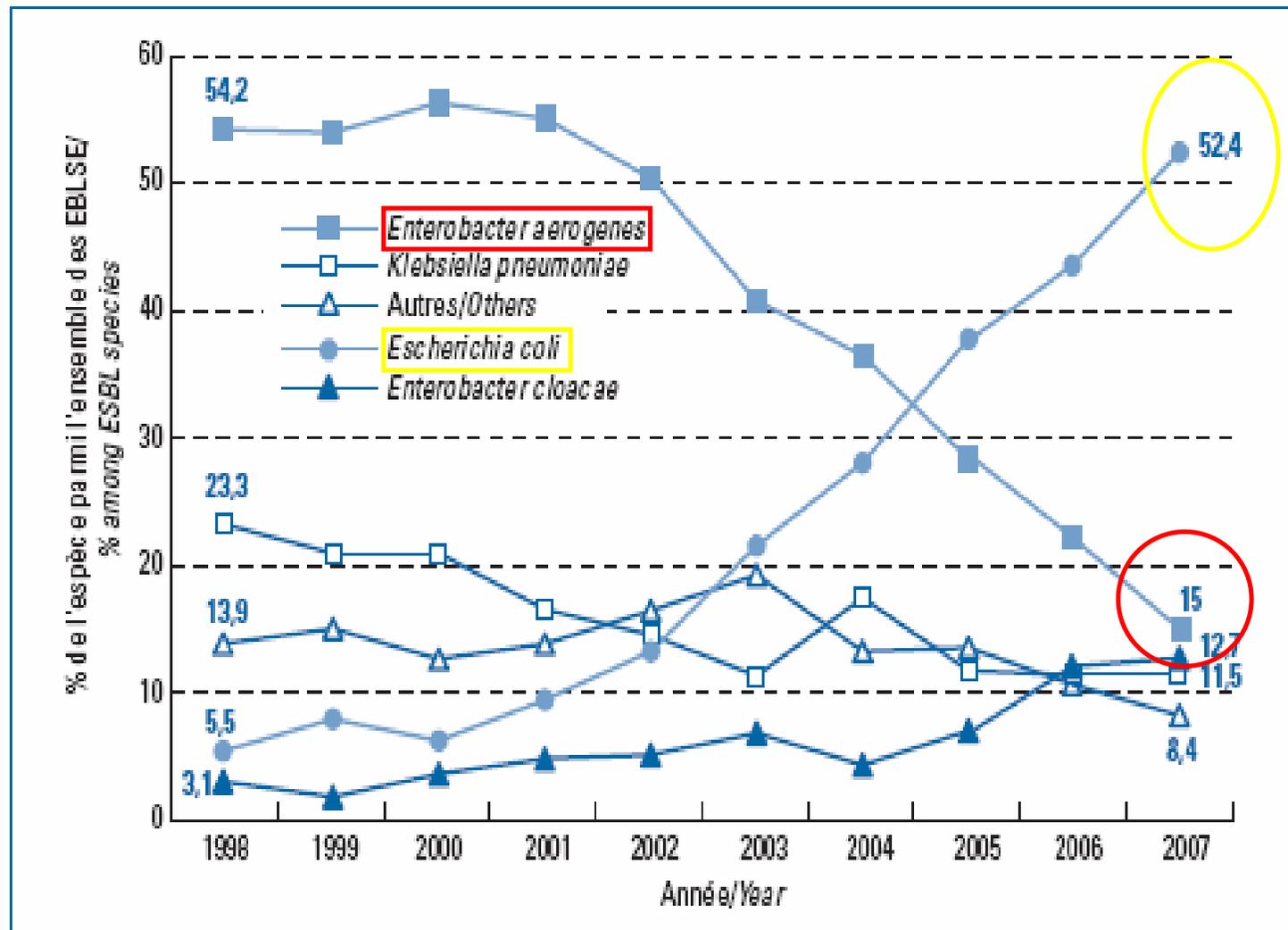
⇒ peu de risque de dissémination dans la communauté

⇒ risque d'épidémies hospitalières (*A. baumannii*)

# Les Entérobactéries

# E.Coli

## Résistance aux antibiotiques



## Bilan des souches isolées dans les laboratoires en 4 mois d'enquête

| Espèce               | N Total | % BLSE | % (I+R) carba |
|----------------------|---------|--------|---------------|
| <i>E. coli</i>       | 43 577  | 5.4    | 0.1           |
| <i>K. pneumoniae</i> | 5 217   | 15.4   | 0.8           |
| <i>E. cloacae</i>    | 4 805   | 16.4   | 9.6           |
| <i>P. mirabilis</i>  | 4 224   | 0.8    | 0.2           |
| <i>C. freundii</i>   | 759     | 5.8    | 1.5           |

(estimation car certaines données sont à confirmer)

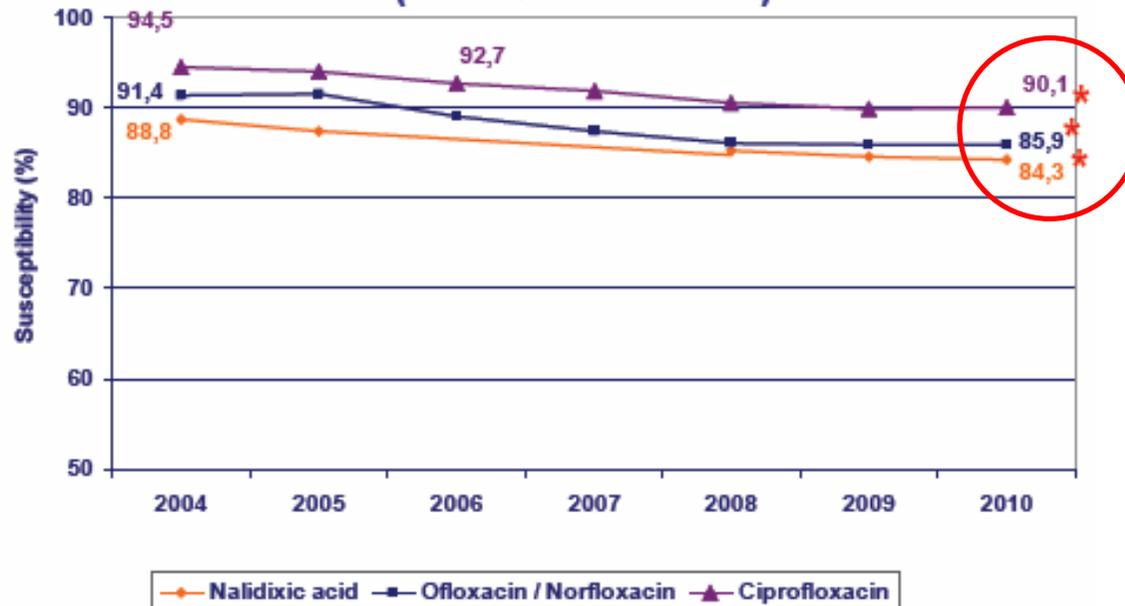
# Evolution of *Escherichia coli* susceptibility in the French community from 2004 to 2010

Sonia Thibaut<sup>1</sup>, Jocelyne Caillon<sup>1,2</sup>, Guy Grandjean<sup>1</sup>, Florence Ollivier<sup>1</sup>, Gilles Potel<sup>1,2</sup>, Françoise Ballereau<sup>1,2</sup>  
and medical analysis laboratories of MedQual network.

1 : MedQual : Centre d'information et de ressources pour le bon usage des produits de santé, CHU Nantes, France

2 : UPRES EA 3826 : « Thérapeutiques cliniques et expérimentales des infections », Université de Nantes, France

## Evolution of the percentage of susceptibility to quinolones of *Escherichia coli* strains (%) from 2004 to 2010 (MedQual network)



## *E. Coli* : sensibilité aux Fluoroquinolones

|                         |  |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
|-------------------------|--|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Anti-infectieux         | Fluoroquinolones   |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| Type d'indicateur       | % de souches isolées d'infections invasives résistantes aux fluoroquinolones |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| Type de données         | Surveillance nationale   |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| Tendances (2002–2010)   |  | 2002  | 2003  | 2004  | 2005  | 2006  | 2007  | 2008  | 2009  | 2010  |
|                         | N souches testées  | 2 495 | 2 267 | 5 678 | 6 056 | 6 718 | 7 984 | 7 485 | 8 353 | 9 007 |
|                         | Fluoroquinolones   | 8     | 9     | 8     | 11    | 14    | 15    | 16    | 19    | 18    |
| Source des données      | Données transmises à EARS-net par trois réseaux fédérés au sein de l'Onerba  |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| Période de surveillance | Annuelle   |       |       |       |       |       |       |       |       |       |

## *E. Coli* : sensibilité aux céphalosporines

|                         |  |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
|-------------------------|--|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Anti-infectieux         | Céphalosporines de 3 <sup>e</sup> génération   |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| Type d'indicateur       | % de souches isolées d'infections invasives résistantes aux céphalosporines de 3 <sup>e</sup> génération (CMI>32 mg/l) |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| Type de données         | Surveillance nationale   |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| Tendances (2002– 2010)  |  | 2002  | 2003  | 2004  | 2005  | 2006  | 2007  | 2008  | 2009  | 2010  |
|                         | N souches testées  | 2 495 | 2 267 | 5 678 | 6 056 | 6 718 | 7 840 | 7 990 | 8 449 | 9 022 |
|                         | Céphalosporines de 3 <sup>e</sup> génération   | <1    | <1    | <1    | 1     | 2     | 2     | 4     | 7     | 7     |
| Source des données      | Données transmises à EARS-net par trois réseaux fédérés au sein de l'Onerba  |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| Période de surveillance | 2002-2010 - Annuelle   |       |       |       |       |       |       |       |       |       |

**Dont 64,8% de BLSE en France et 100% en Italie**

## *E. Coli* : sensibilité aux carbapénèmes

---

|                         |   |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
|-------------------------|---|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Anti-infectieux         | Carbapénèmes  |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| Type d'indicateur       | % de souches isolées d'infections invasives résistantes aux carbapénèmes    |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| Type de données         | Surveillance nationale  |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| Tendances (2002–2010)   |   | 2002  | 2003  | 2004  | 2005  | 2006  | 2007  | 2008  | 2009  | 2010  |
|                         | N souches testées   | 1 679 | 1 694 | 4 747 | 5 429 | 5 821 | 7 145 | 7 051 | 7 731 | 8 164 |
|                         | Carbapénèmes  | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0.01  | 0.03  | 0     |
| Source des données      | Données transmises à EARS-net par trois réseaux fédérés au sein de l'Onerba |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| Période de surveillance | Annuelle  |       |       |       |       |       |       |       |       |       |

## Résistance à l'imipénème chez les Eb

### Données des réseaux de l'ONERBA

| Espèce               | N souches | % I  | % R  |
|----------------------|-----------|------|------|
| <i>E. coli</i>       | 25992     | <0,1 | <0,1 |
| <i>K. pneumoniae</i> | 3067      | <0,1 | 0    |
| <i>K. oxytoca</i>    | 1185      | 0    | 0    |
| <i>E. cloacae</i>    | 2271      | 0,3  | 0,2  |
| <i>E. aerogenes</i>  | 871       | 0,2  | 0,2  |
| <i>C. freundii</i>   | 526       | 0,4  | 0,2  |
| <i>M. morgani</i>    | 882       | 9,0  | 0,1  |
| <i>P. mirabilis</i>  | 1828      | 0,7  | 0,4  |
| <i>P. vulgaris</i>   | 320       | 10,2 | 3,0  |
| <i>S. marcescens</i> | 577       | 0,2  | 0,2  |

Réseau REUSSIR – 2010 - Tous prélèvements

# Les Entérocoques

Depuis leur première identification aux **Etats-Unis en 1989-1990**, les ERG sont devenus endémiques et, sur l'ensemble des données ~~1990-2003~~, ils étaient au 3<sup>e</sup> rang des bactéries multirésistantes dans les unités de soins intensifs (USI) et hors USI<sup>1</sup>. En USI, la proportion de souches d'entérocoques résistantes à la vancomycine est passée de moins de 1 % en 1989 à 28 % en 2003 aux Etats-Unis. Deux phénomènes rendent compte de la dissémination de cette résistance : des épidémies de souches clonales d'ERG dans les hôpitaux et le transfert horizontal de plasmides entre souches d'*E. faecium* et à partir d'*E. faecium* vers d'autres espèces d'entérocoques, dont *E. faecalis*.

USI : 3<sup>ème</sup> rang  
28% en 2003

**En Europe**, les données de surveillance du réseau européen « European Antimicrobial Resistance Surveillance System » (EARSS) montraient une proportion de *E. faecium* isolés de bactériémies résistants aux glycopeptides supérieure à 20 % dans plusieurs pays (Irlande, Portugal, Grèce, Grande-Bretagne...) et faible, inférieure à 1 %, dans d'autres comme les pays scandinaves. Une augmentation de la résistance était observée dans quelques pays, notamment en Allemagne, Grèce, Irlande, Israël et Slovaquie<sup>2</sup>.

>20% : Portugal..  
<1% : pays scandinaves

**La France** est relativement peu touchée avec une proportion de résistance à la vancomycine ~~chez les entérocoques~~ stable à moins de 2 %. De plus, l'épidémiologie des ERG en France semble différente de celle des Etats-Unis avec peu d'épidémies hospitalières et l'existence d'un portage fécal communautaire d'ERG, initialement sélectionnés chez les animaux de boucherie par l'avoparcine (glycopeptide utilisé comme additif alimentaire en Europe, mais pas aux Etats-Unis jusqu'à sa proscription en 1987) et probablement transmis à l'homme par la chaîne alimentaire. La fréquence du portage fécal lors de l'admission à l'hôpital a été évaluée par l'ONERBA en 2008 ; il reste très faible (inférieur à 1 %).

<2%

# *E. faecium*

|                         |  |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|-------------------------|--|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Anti-infectieux         | Ampicilline  |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| Type d'indicateur       | % de souches de sensibilité diminuée (I+R) à l'ampicilline (CMI>4mg/l)   |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| Tendances (2002 – 2010) |  | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 |
|                         | N souches testées  | -    | -    | -    | 207  | 205  | 312  | 369  | 590  | 539  |
|                         | Ampicilline (I+R)  | 34   | 30   | 56   | 64   | 69   | 67   | 62   | 61   | 76   |
| Source des données      | Données transmises à EARSS par trois réseaux fédérés au sein de l'Onerba |      |      |      |      |      |      |      |      |      |

*E. Faecalis* <1%

|                         |  |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|-------------------------|--|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Anti-infectieux         | Glycopeptides  |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| Type d'indicateur       | % de souches résistantes aux glycopeptides (CMI >8mg/l)                  |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| Type de données         | Nationale  |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| Tendances (2002 – 2010) |  | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 |
|                         | N souches testées  | -    | -    | -    | 207  | 221  | 322  | 353  | 591  | 540  |
|                         | glycopeptides  | 2    | <1   | 5*   | 2    | 3    | 1    | <1   | <1   | 1,1  |
|                         | * augmentation due à une épidémie dans un hôpital                        |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| Source des données      | Données transmises à EARSS par trois réseaux fédérés au sein de l'Onerba |      |      |      |      |      |      |      |      |      |

*E. Faecalis* <1%

*P. aeruginosa*

# *Pseudomonas aeruginosa*

14,7% de Toto-R en 2010 : R piper, ceftaz, amininoside, FQ, pénèmes

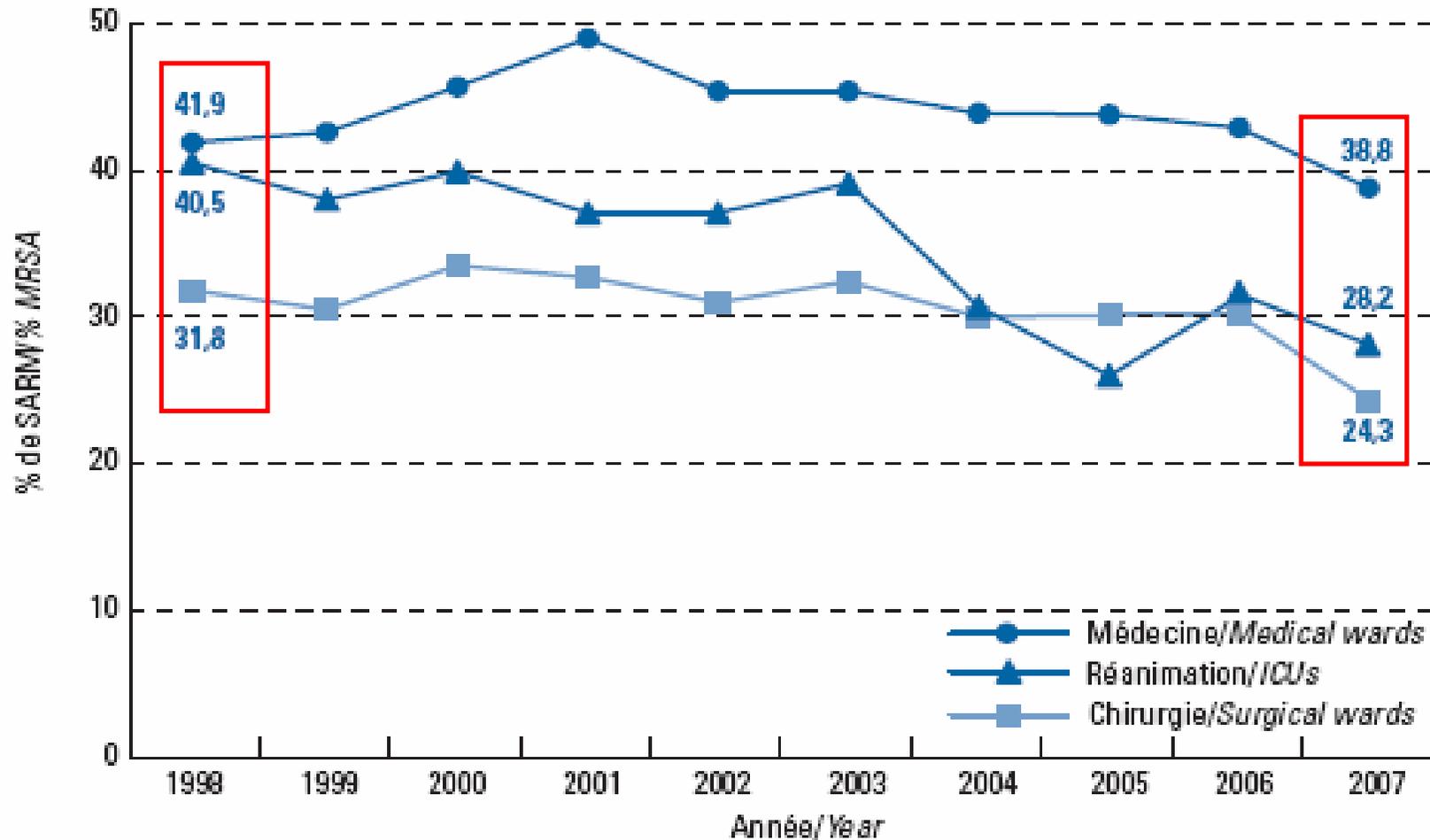
| Anti-infectieux         | Ceftazidime  |       |       |       |       |       |      |      |                   |     |       |       |       |       |       |             |   |   |   |   |      |      |
|-------------------------|--|-------|-------|-------|-------|-------|------|------|-------------------|-----|-------|-------|-------|-------|-------|-------------|---|---|---|---|------|------|
| Type d'indicateur       | % de souches résistantes à la ceftazidime (CMI>32 mg/l)  |       |       |       |       |       |      |      |                   |     |       |       |       |       |       |             |   |   |   |   |      |      |
| Type de données         | Nationales   |       |       |       |       |       |      |      |                   |     |       |       |       |       |       |             |   |   |   |   |      |      |
| Tendances (2005 – 2008) | <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>2005</th> <th>2006</th> <th>2007</th> <th>2008</th> <th>2009</th> <th>2010</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N souches testées</td> <td>993</td> <td>1 006</td> <td>1 314</td> <td>1 134</td> <td>1 085</td> <td>1 009</td> </tr> <tr> <td>Ceftazidime</td> <td>9</td> <td>6</td> <td>7</td> <td>8</td> <td>16,8</td> <td>12,7</td> </tr> </tbody> </table> |       | 2005  | 2006  | 2007  | 2008  | 2009 | 2010 | N souches testées | 993 | 1 006 | 1 314 | 1 134 | 1 085 | 1 009 | Ceftazidime | 9 | 6 | 7 | 8 | 16,8 | 12,7 |
|                         | 2005   | 2006  | 2007  | 2008  | 2009  | 2010  |      |      |                   |     |       |       |       |       |       |             |   |   |   |   |      |      |
| N souches testées       | 993  | 1 006 | 1 314 | 1 134 | 1 085 | 1 009 |      |      |                   |     |       |       |       |       |       |             |   |   |   |   |      |      |
| Ceftazidime             | 9  | 6     | 7     | 8     | 16,8  | 12,7  |      |      |                   |     |       |       |       |       |       |             |   |   |   |   |      |      |
| Source des données      | Données transmises à EARS-net par trois réseaux fédérés au sein de l'Onerba  |       |       |       |       |       |      |      |                   |     |       |       |       |       |       |             |   |   |   |   |      |      |
| Période de surveillance | Annuelle   |       |       |       |       |       |      |      |                   |     |       |       |       |       |       |             |   |   |   |   |      |      |

| Tendances (2005 – 2010) | <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>2005</th> <th>2006</th> <th>2007</th> <th>2008</th> <th>2009</th> <th>2010</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N souches testées</td> <td>993</td> <td>1 006</td> <td>1 314</td> <td>1 223</td> <td>1 219</td> <td>1 186</td> </tr> <tr> <td>Carbapénèmes</td> <td>14</td> <td>12</td> <td>14</td> <td>14</td> <td>17,4</td> <td>17,8</td> </tr> </tbody> </table> |       | 2005  | 2006  | 2007  | 2008  | 2009 | 2010 | N souches testées | 993 | 1 006 | 1 314 | 1 223 | 1 219 | 1 186 | Carbapénèmes | 14 | 12 | 14 | 14 | 17,4 | 17,8 |
|-------------------------|---|-------|-------|-------|-------|-------|------|------|-------------------|-----|-------|-------|-------|-------|-------|--------------|----|----|----|----|------|------|
|                         | 2005  | 2006  | 2007  | 2008  | 2009  | 2010  |      |      |                   |     |       |       |       |       |       |              |    |    |    |    |      |      |
| N souches testées       | 993   | 1 006 | 1 314 | 1 223 | 1 219 | 1 186 |      |      |                   |     |       |       |       |       |       |              |    |    |    |    |      |      |
| Carbapénèmes            | 14  | 12    | 14    | 14    | 17,4  | 17,8  |      |      |                   |     |       |       |       |       |       |              |    |    |    |    |      |      |
| Source des données      | Données transmises à EARS-net par trois réseaux fédérés au sein de l'Onerba   |       |       |       |       |       |      |      |                   |     |       |       |       |       |       |              |    |    |    |    |      |      |
| Période de surveillance | Annuelle  |       |       |       |       |       |      |      |                   |     |       |       |       |       |       |              |    |    |    |    |      |      |

*S. aureus*

# *S. Aureus*

## Résistance aux antibiotiques



% des SARM selon les services

# S. aureus

|                         |  |       |        |        |        |        |        |        |        |        |        |
|-------------------------|--|-------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Anti-infectieux         | Méticilline  |       |        |        |        |        |        |        |        |        |        |
| Type d'indicateur       | % de souches résistantes à la méticilline (SARM, CMI>2mg/l)  |       |        |        |        |        |        |        |        |        |        |
| Type de données         | Surveillance nationale ou interrégionale   |       |        |        |        |        |        |        |        |        |        |
| Tendances (2001 – 2010) |  | 2001  | 2002   | 2003   | 2004   | 2005   | 2006   | 2007   | 2008   | 2009   | 2010   |
|                         | <b>Onerba</b>  |       |        |        |        |        |        |        |        |        |        |
|                         | N souches testées  | 1 714 | 1 663  | 1 708  | 3 347  | 3 483  | 3 818  | 4 250  | 4 376  | 4 720  | 4 859  |
|                         | %  | 33,3  | 32,8   | 28,9   | 28,7   | 27,1   | 26,8   | 25,7   | 24,5   | 22,8   | 21,6   |
|                         | <b>CClin</b>   |       |        |        |        |        |        |        |        |        |        |
|                         | N souches testées  | -     | 19 559 | 20 725 | 25 243 | 23 818 | 26 596 | 26 869 | 30 220 | 34 241 | 33 989 |
|                         | %  | -     | 36,2*  | 35,2** | 33,8** | 33,8   | 31,1   | 29,3   | 27,6   | 24,9   | 24,4   |
|                         | * 3 interrégions disponibles, ** 4 interrégions disponibles  |       |        |        |        |        |        |        |        |        |        |
| Source des données      | 1/ Données transmises à EARS-net par trois réseaux fédérés au sein de l'Onerba<br>2/ Surveillance nationale du réseau BMR-Raisin coordonnées par les CClin et l'InVS depuis 2002 |       |        |        |        |        |        |        |        |        |        |
| Période de surveillance | 1/ Depuis 1997<br>2/ Depuis 1994   |       |        |        |        |        |        |        |        |        |        |

# « Nouveautés » antibiotiques

---

- Pénèmes
  - Ertapénème
    - BLSE, Pseudomonas et Entérocoques R
  - Méropénème, doripénème
    - pas de cilastatine
- Tigécycline
- Daptomycine
  - cocci G+, pas d'action intra pulmonaire
- Linézolide
  - cocci G+, pas de prescription au-delà de 28j

# Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America

Alison G. Freifeld,<sup>1</sup> Eric J. Bow,<sup>9</sup> Kent A. Sepkowitz,<sup>2</sup> Michael J. Boeckh,<sup>4</sup> James I. Ito,<sup>5</sup> Craig A. Mullen,<sup>3</sup> Issam I. Raad,<sup>6</sup> Kenneth V. Rolston,<sup>6</sup> Jo-Anne H. Young,<sup>7</sup> and John R. Wingard<sup>8</sup>

## Bacterial Resistance in Haematology-ECIL 4 Study Groups & Participants

- Epidemiology & resistance
  - M Mikulska\*, M Akova, D Averbuch, G Kiyasova, DM Livermore, C Orasch, M Tumbarello
- Empirical & targeted antibacterial therapy
  - D Averbuch\*, C Cordonnier, WV Kern, C Viscoli
- Duration of antibacterial therapy
  - C Orasch\*, G Kiyasova, P Munoz
- Antibiotic stewardship
  - IC Gyssens\*, WV Kern, DM Livermore



Group leader: **Murat AKOVA**

Meeting: September 8-10th, 2011  
Final version: Feb 14th, 2012

\* Presenting authors  
1

## Q1: Factors in choosing a regimen

- Local bacterial epidemiology and resistance patterns
- Patient's prior colonization or infection by resistant pathogens, particularly:
  - *MRSA and MRSE, especially with vancomycin MICs  $\geq 2$  mg/L*
  - *Vancomycin-resistant enterococci*
  - *ESBL- or carbapenemase- producing Enterobacteriaceae*
  - *A. baumannii, Pseudomonas spp. & S. maltophilia*
- Other patient-related factors
  - *Other risk factors for infection due to resistant pathogens*
  - *Clinical presentation*



## Initial empirical therapy for febrile, high-risk patients with uncomplicated neutropenia

---

- Anti-pseudomonal cephalosporins (cefepime\*, ceftazidime\*) **AI**
- Piperacillin-tazobactam **AI**
- Other possible options include:
  - Anti-pseudomonal carbapenem\*\* **AI**
  - Ticarcillin-clavulanate, cefoperazone-sulbactam

Moindre activité BGN et CGP stt Streptocoque (mucite)

\* Avoid if ESBLs are prevalent

\*\* AI for efficacy, but should be avoided in uncomplicated patients lacking risk factors for resistant bacteria, to preserve activity for seriously-ill patients



9. High-risk patients require hospitalization for IV empirical antibiotic therapy; monotherapy with an anti-pseudomonal  $\beta$ -lactam agent, such as **cefepime**, a **carbapenem** (meropenem or imipenem-cilastatin), or **piperacillin-tazobactam**, is recommended (A-I). Other antimicrobials (aminoglycosides, fluoroquinolones, and/or vancomycin) may be added to the initial regimen for management of complications (eg, hypotension and pneumonia) or if antimicrobial resistance is suspected or proven (B-III).

Si allergie grave bétalactamines : ciprofloxacine+clindamycine ou aztreonam+vancomycine

## First-line carbapenems should be reserved for situations where:

---

- Known colonization or previous infection with:
  - ESBL-producing Enterobacteriaceae
  - Gram -ves resistant to narrower-spectrum  $\beta$ -lactams **BII**
- Seriously-ill patients
  - e.g. presentation with septic shock, pneumonia **BII**
- Centres with a high prevalence of infections due to ESBL-producers at the onset of febrile neutropenia
  - Should also prompt infection control review **BIII**



# Initial therapy in patients colonised or previously infected by resistant Enterobacteriaceae

| Resistance type | Treatment   |
|-----------------|---|
| ESBL            | Carbapenem* <b>BII</b>  |
| Carbapenemase   | Colistin* <b>CIII</b> + $\beta$ -Lactam<br>+/- <u>one</u> of :<br><u>Tigecycline</u> * <b>CIII</b> or<br><u>Aminoglycoside</u> <b>CIII</b> or <u>Fosfomycin</u> <b>CIII</b> |



\*Freifeld et al. Clin Infect Dis 2011

## Rationale for combination therapy

---

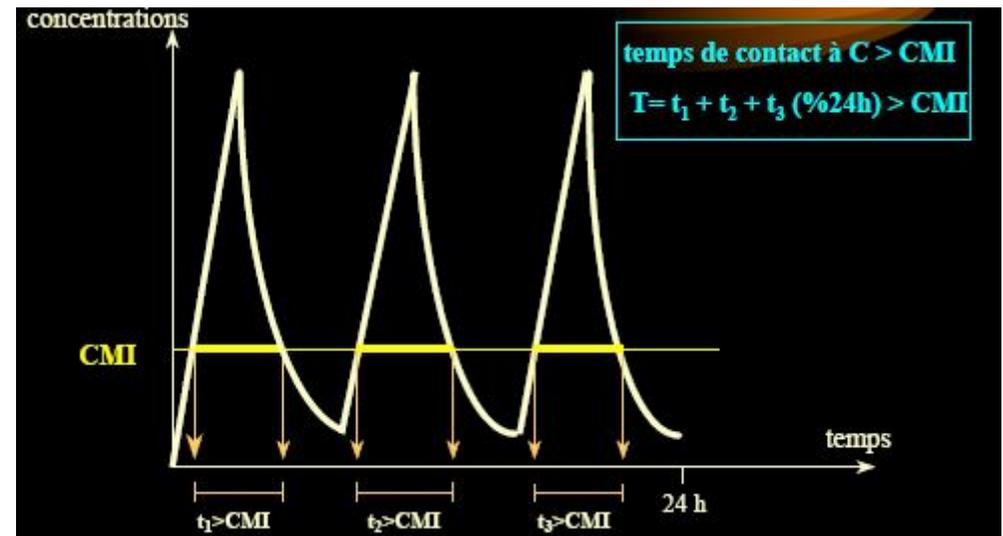
- May cover bacteria resistant to one antibiotic
  - *Aminoglycosides, if active, may be strongly bactericidal in the first 48h, whilst susceptibility test data are awaited*
- *In-vitro* data suggest some benefit in combining two agents, even when pathogen is resistant to each alone



# Pharmacodynamie

- **Antibiotiques temps-dépendants**

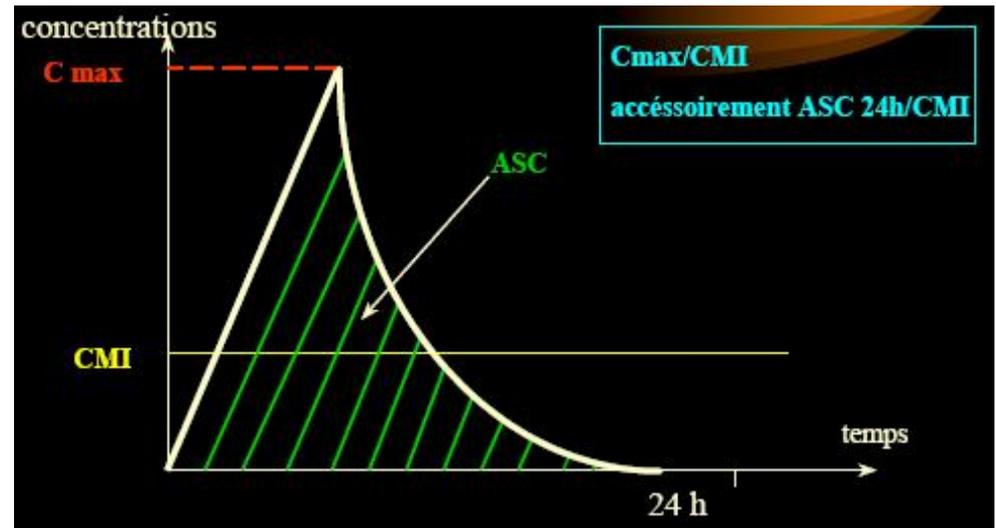
- bactéricidie corrélée au temps pendant lequel l'ATB se trouve à des concentrations supérieures à la CMI
- **$\beta$ -lactamines et glycopeptides**
- administrations répétées à intervalles rapprochés ou perfusions continues
- **bactéricidie lente**



# Pharmacodynamie

## ➤ Antibiotiques concentration-dépendants

- la vitesse de bactéricidie augmente avec la concentration de l'ATB
- activité corrélée avec le pic plasmatique de l'ATB
- **quinolones et aminosides**
- 1 à 2 administrations par jour
- **bactéricidie rapide**



# Faut-il utiliser plusieurs antibiotiques?

---

## ➤ Arguments pour une association

- Synergie
- Limitation des risques d' émergence d' un mutant résistant
- Juxtaposition des 2 spectres

## Les principales situations " à risque élevé " d'émergence de bactéries résistantes concernent des couples bactéries-antibiotiques précis

---

| Germes   | Antibiotiques  |
|--|--|
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>  | bêta-lactamines<br>fluoroquinolones                                |
| <i>Enterobacter, Serratia, Citrobacter freundii, Providencia, Morganella</i> | céphalosporines  |
| <i>Staphylococcus aureus</i>   | Rifampicine<br>acide fusidique, fosfomycine ou<br>fluoroquinolones |

**Table 4. Indications for Addition of Antibiotics Active Against Gram-Positive Organisms to the Empirical Regimen for Fever and Neutropenia**

- ◆ Hemodynamic instability or other evidence of severe sepsis
- ◆ Pneumonia documented radiographically
- ◆ Positive blood culture for gram-positive bacteria, before final identification and susceptibility testing is available
- ◆ Clinically suspected serious catheter-related infection (eg, chills or rigors with infusion through catheter and cellulitis around the catheter entry/exit site)
- ◆ Skin or soft-tissue infection at any site
- ◆ Colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, vancomycin-resistant enterococcus, or penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* (see text)
- ◆ Severe mucositis, if fluoroquinolone prophylaxis has been given and ceftazidime is employed as empirical therapy

Risque de *Strepto. viridans*

**Adjonction initiale d'un traitement anti CGP?**

10. Vancomycin (or other agents active against aerobic gram-positive cocci) is not recommended as a standard part of the initial antibiotic regimen for fever and neutropenia (A-I). These agents should be considered for specific clinical indications, including suspected catheter-related infection, skin or soft-tissue infection, pneumonia, or hemodynamic instability.

Si initialement débutée mais pas de mise en évidence de CGP peut être arrêtée à 48-72H

## Modification de la première ligne d'ABT

16. Unexplained persistent fever in a patient whose condition is otherwise stable rarely requires an empirical change to the initial antibiotic regimen. If an infection is identified, antibiotics should be adjusted accordingly (A-I).

### Actions at 24-72h in neutropenic patients in an escalation approach-II

---

#### No bacteria documented **BII**

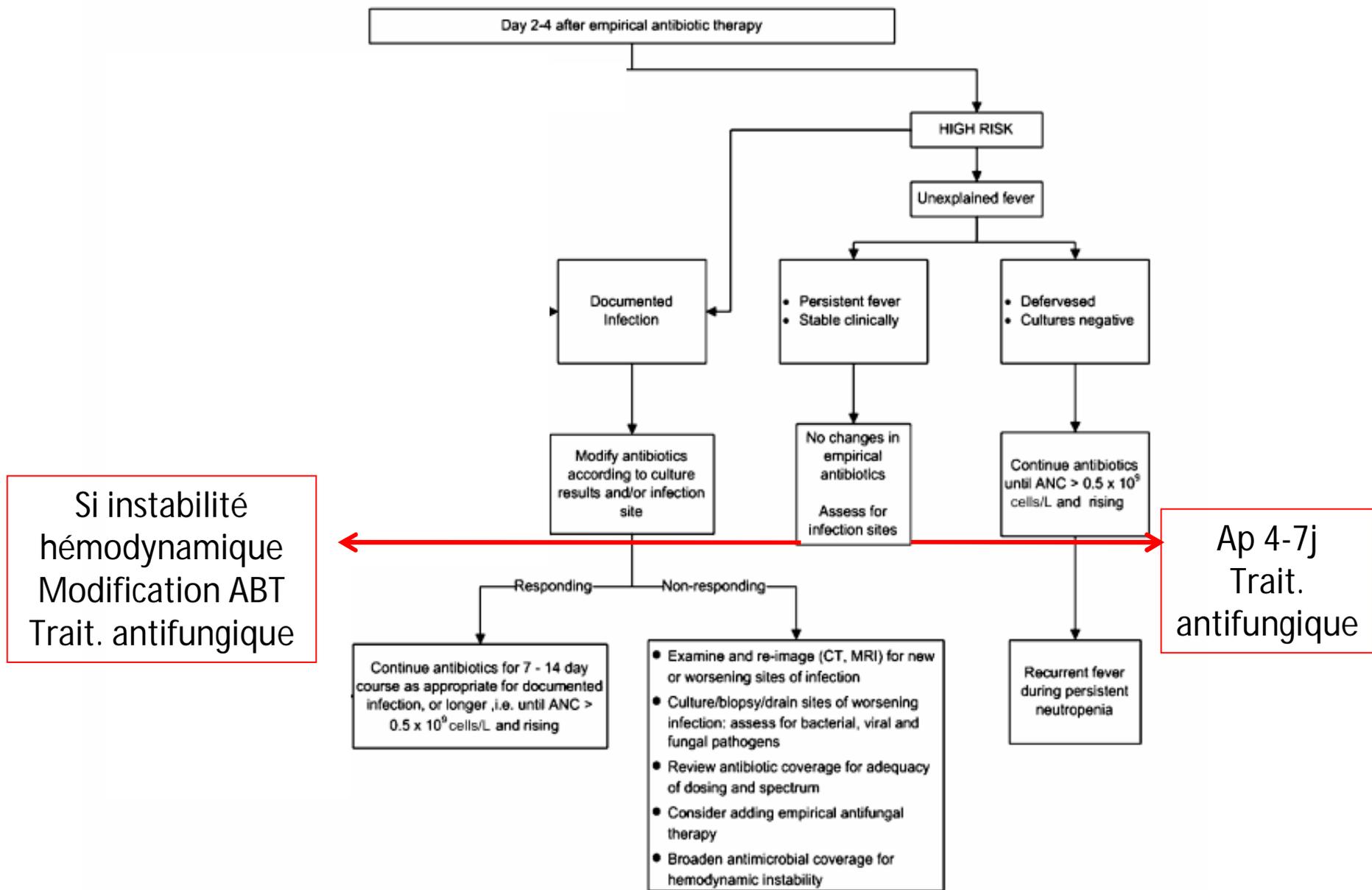
- If the patient is afebrile and stable: no change

*Consider discontinuing antibiotics at >72h if patient has been afebrile for  $\geq 48$  h*

- If the patient is febrile but stable: no change + diagnostic work-up (at 72h)

*Fever alone is not a criterion to escalate antibiotics*





**Figure 2.** Reassess after 2-4 days of empirical antibiotic therapy. ANC, absolute neutrophil count; CT, computed tomography; IV, intravenous; MRI, magnetic resonance imaging.

## V. How Long Should Empirical Antibiotic Therapy be Given?

### *Recommendations*

22. In patients with clinically or microbiologically documented infections, the duration of therapy is dictated by the particular organism and site; appropriate antibiotics should continue for at least the duration of neutropenia (until ANC is  $\geq 500$  cells/mm<sup>3</sup>) or longer if clinically necessary (B-III).

23. In patients with unexplained fever, it is recommended that the initial regimen be continued until there are clear signs of marrow recovery; the traditional endpoint is an increasing ANC that exceeds 500 cells/mm<sup>3</sup> (B-II).

Si infection diagnostiquée  
Durée de traitement = durée de traitement de l'infection  
Adaptation de l'ABT  
Passage IV-PO

# Conclusion

---

- Epidémiologie locale
- « Dossier » bactériologique du patient
- Protocoles « locaux »