

UNIVERSITAIRE

Prévention et prise en charge
des Infections Ostéo
Articulaires

**Interprétation des
antibiogrammes des bactéries à
Gram négatif**

Professeur MF. LARTIGUE

Caractère naturel ou acquis de la résistance

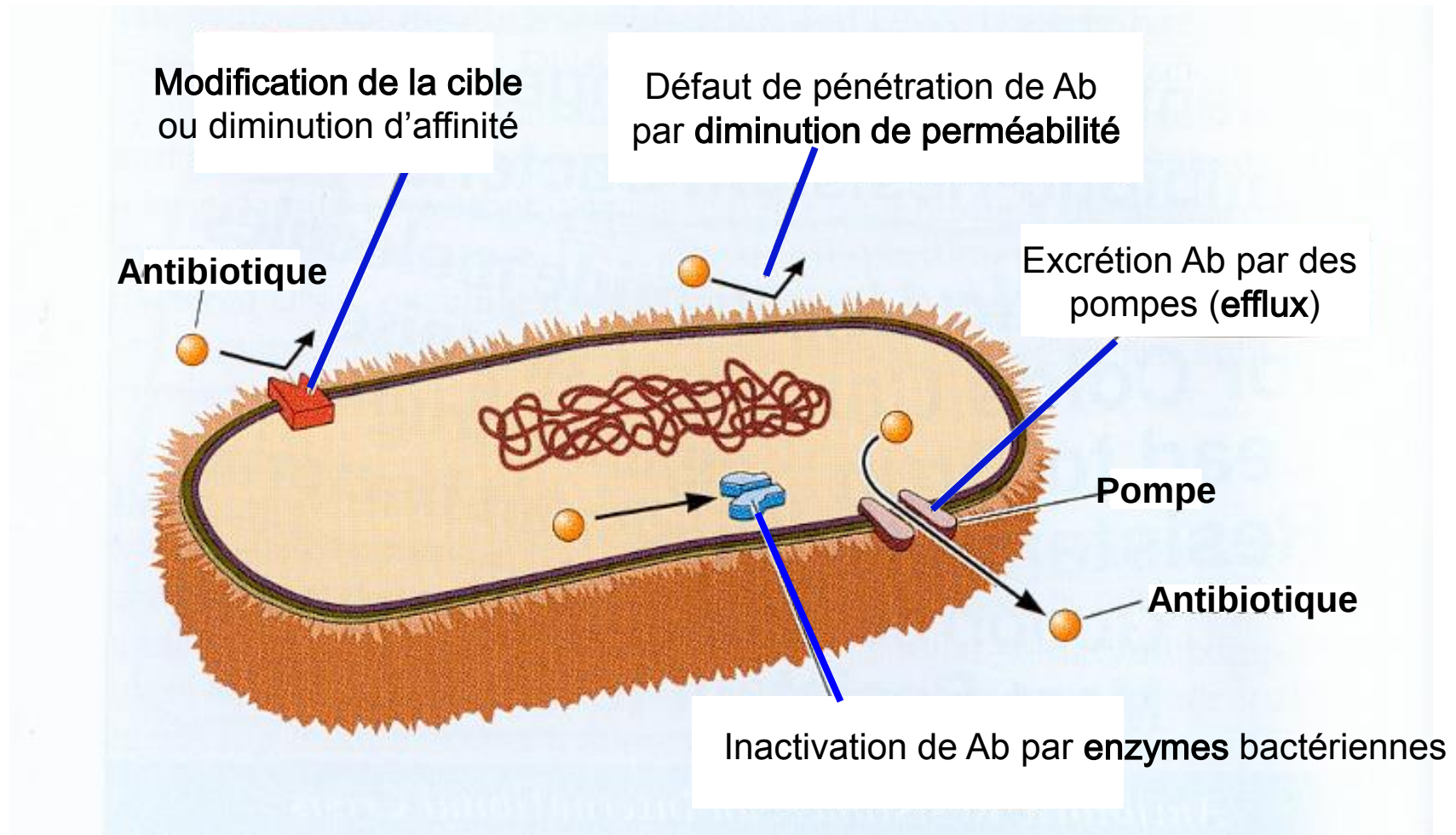
- **Résistance naturelle**

- appartient au fond génétique d'une espèce bactérienne
- définit le « **phénotype sauvage** »
 - > support chromosomique

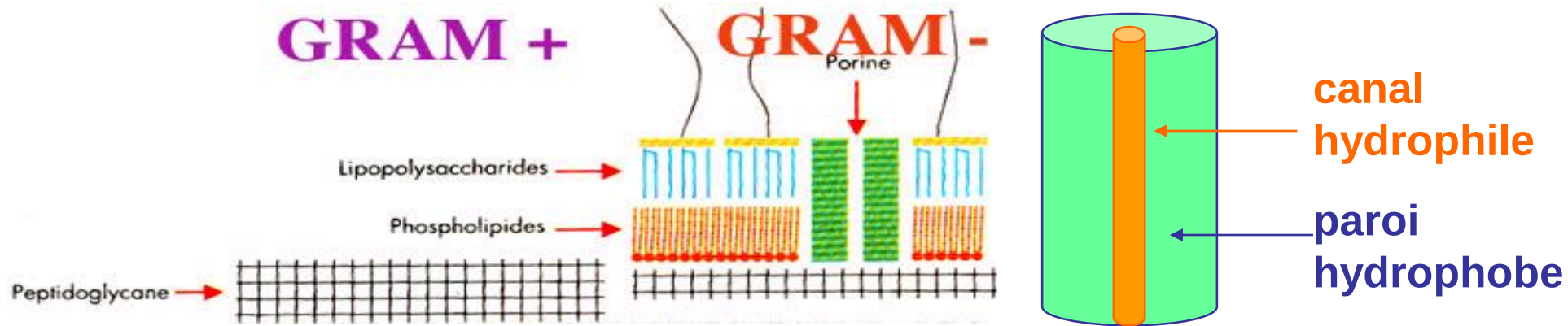
- **Résistance acquise**

- Ne concerne qu'une fraction des souches
 - **mutation sur un gène présent**
 - **acquisition de gènes étrangers**
 - transferts horizontaux (transformation)
 - éléments mobiles

Mécanismes biochimiques de la résistance aux antibiotiques



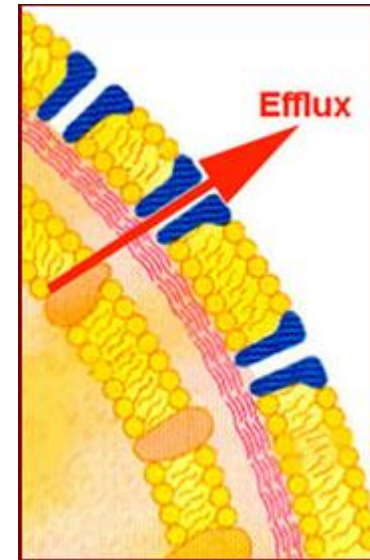
Diminution de perméabilité membranaire



- Le passage transmembranaire des Ab est possible grâce à :
 - ✓ la **diffusion passive** : passage des molécules **hydrophiles** de **faible PM** (bactéries Gram négatif)
- La diminution de la perméabilité membranaire est due à la modification qualitative ou quantitative des porines

Efflux

- Expulsion active des antibiotiques par des **pompes** à extrusion
- Résistances croisées à plusieurs antibiotiques: fluoroquinolones, chloramphénicol, tétracyclines, β -lactamines



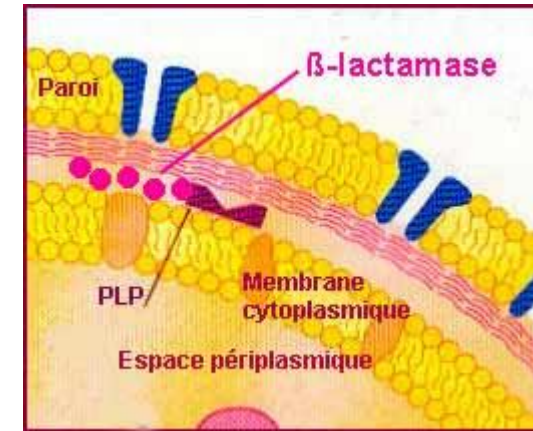
Modification de la cible ou défaut d'affinité pour la cible

Variable en fonction de la nature de la cible:

Exemple: Altération de l'**ADN-gyrase** par mutations

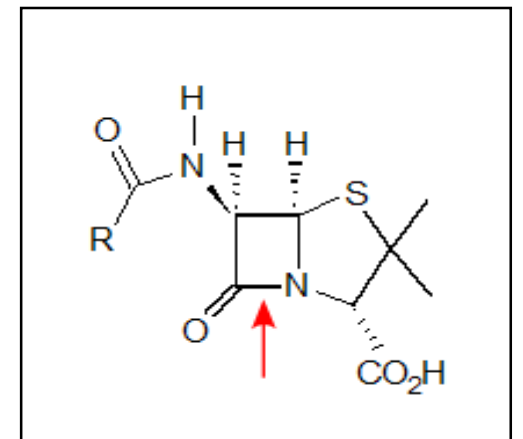
Inactivation enzymatique

Mécanisme le plus fréquent:



- Inactivation enzymatique par ouverture du cycle β -lactame selon une réaction d'hydrolyse: **β -lactamases**

- Inactivation enzymatique des aminosides



Enterobacterales

Les β -lactamases:

La classification structurale de Ambler

Classe	Phénotypes	Enzymes	Inhibiteurs
A	Pénicillinase, BLSE, carbapénémase	TEM, SHV, CTX-M, KPC, GES	ac. clavulanique, tazobactam, sulbactam, avibactam , relebactam, vaborbactam
B	Métallo-béta-lactamase	NDM, VIM, IMP	EDTA
C	Céphalosporinase	AmpC	Cloxacilline, avibactam , vaborbactam
D	Oxacillinases	OXA-48-like	Avibactam , +/- relebactam

Phénotypes de résistance naturelle des Enterobacterales aux β -lactamines

Phénotype du groupe	0	1	2	3	4	5	6
Enterobacterales	<i>Salmonella</i> spp., <i>P. mirabilis</i>	<i>E. coli</i> , <i>Shigella</i> spp.	<i>K. pneumoniae</i> , <i>K. oxytoca</i> , <i>C. koseri</i> , <i>Raoultella</i> spp	<i>Enterobacter</i> spp, <i>K. aerogenes</i> , <i>C. freundii</i> , <i>M. morganii</i> , <i>Providencia</i> spp, <i>Hafnia</i> spp, <i>S. marcescens</i>	<i>Y. enterocolitica</i>	<i>P. vulgaris</i> , <i>P. penneri</i>	<i>Kluyvera</i> spp., <i>C. sedlakii</i>
Antibiotiques							
Amoxicilline	S	S/I	R	R	R	R	I
Amoxicilline+acide clavulanique	S	S/I	S	R	R	S	S
Ticarcilline	S	S	R	S	R	S	I
C1G	S	S/I	S	R	R	R	S
Céfotaxime	S	S	S	S	S	S	S
Mécanisme	«Sensible» $\emptyset$ β -lact ^{se}	«Sensible» Case	«Pase bas niveau»	«Case bas niveau»	«Pase + Case»	«Céfuroxi-mase»	«BLSE chrom ^{que} »

Les β -lactamases acquises

- **Support génétique:**
 - **Mutation chromosomique:**
 - **hyperproduction de la β -lactamase** naturellement produite par dérégulation du gène de la céphalosporinase
 - *Enterobacter, Serratia,*
 - **Acquisition de gènes de β -lactamases** (notamment pénicillinases) en position chromosomique ou plasmidique

β -lactamases acquises

- Pénicillinases acquises
- β -lactamases à spectre étendu
- Céphalosporinase hyperproduite
- Carbapénémases

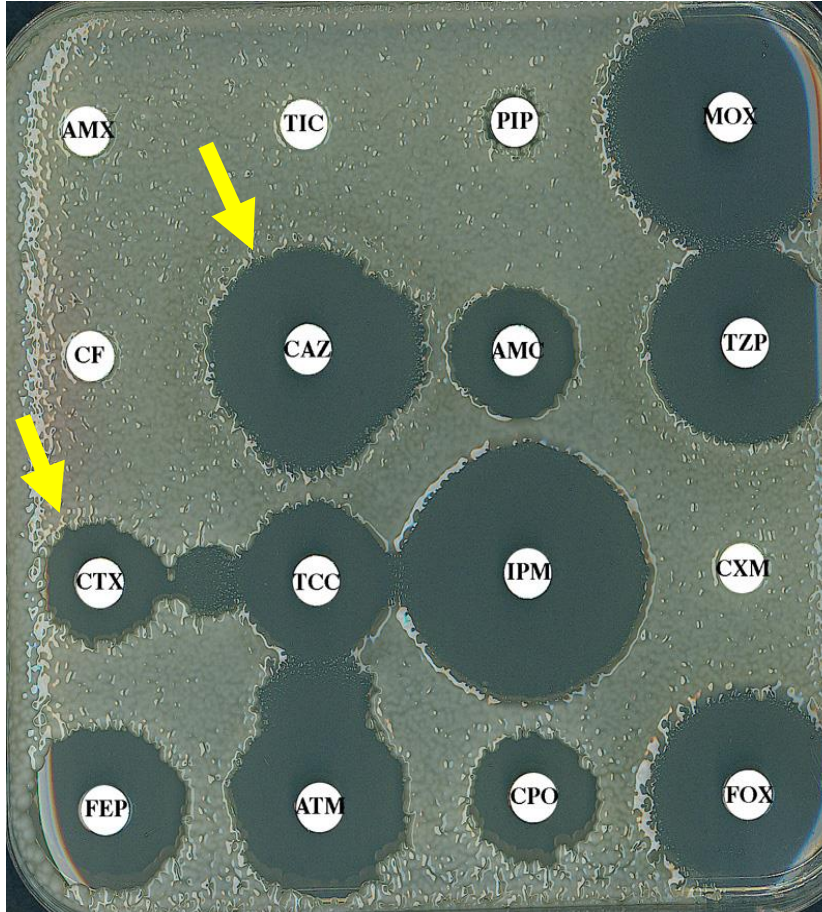
« β -lactamases à spectre étendu » (BLSE) de classe A

- **β -lactamase le plus souvent d'origine plasmidique** qui hydrolyse les pénicillines, céphalosporines et l'aztréonam mais pas les céphamycines et les carbapénèmes
- **Son activité est inhibée *in vitro*** habituellement par l'acide clavulanique, le sulbactam et le tazobactam
- Bactéries productrices de BLSE: bactéries multirésistantes
- **Interprétation des C3G et C4G: Résistant**

Diffusion explosive des BLSE CTX-Ms

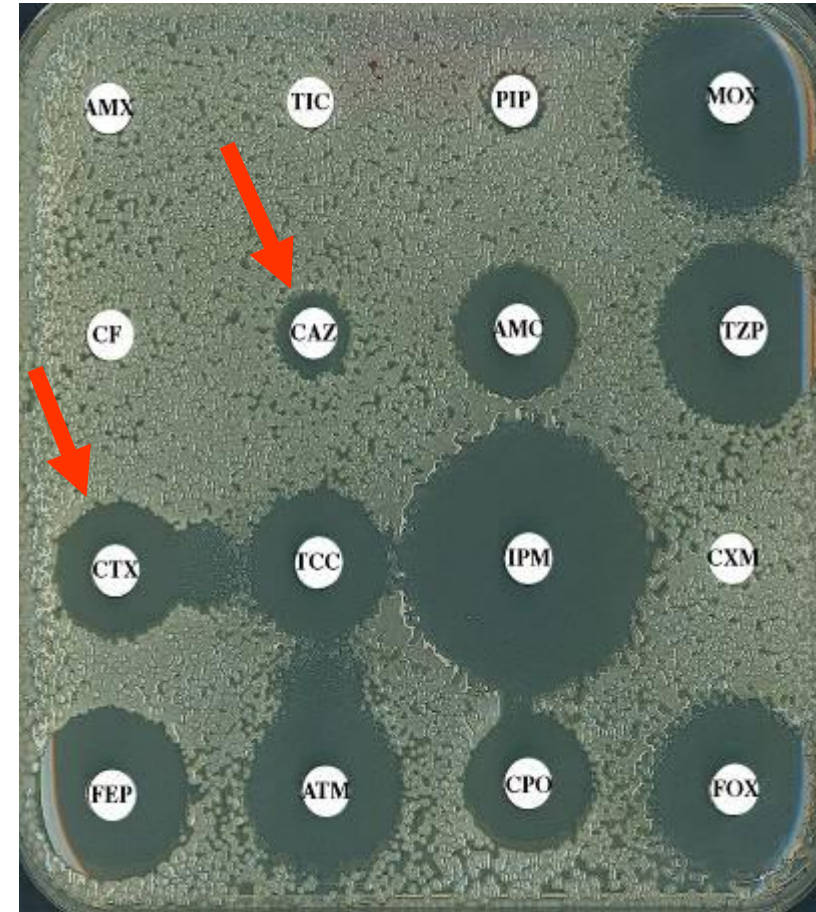
hydrolyse du céfotaxime... mais aussi de la ceftazidime

E. coli



CTX-M-14

→
Pro167Ser



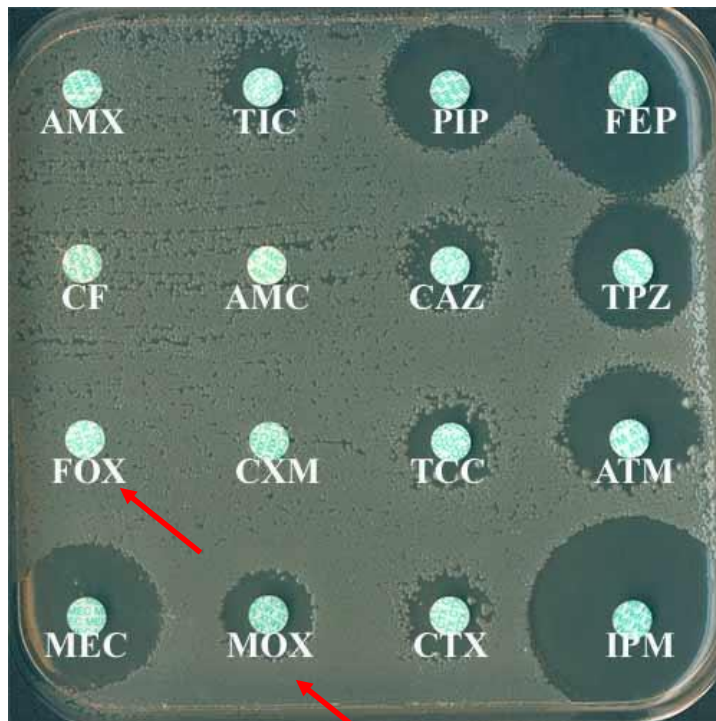
CTX-M-19

« Céphalosporinase de haut niveau »

Spectre:

- hydrolyse des pénicillines (+/-), C1G, C2G, C3G, aztréonam, céphamycines (sauf pour *H. alvei*).
- absence de synergie entre C3G et inhibiteurs
- absence d'hydrolyse des C4G le + souvent
- inhibée par la cloxacilline

E. cloacae



H. alvei



Résistance aux carbapénèmes chez les *Enterobacterales*

2 mécanismes:

- Association d'une β -lactamase (Hyperproduction de céphalosporinase ou BLSE) et d'une imperméabilité
- Carbapénémases

Les carbapénémases

Classe	Phénotypes	Enzymes	Inhibiteurs
A	carbapénémase	KPC, GES	avibactam, relebactam, vaborbactam
B	Métallo-béta-lactamase	NDM, VIM, IMP	EDTA
D	Oxacillinases	OXA-48-like	Avibactam, +/- relebactam

Les carbapénémases de classe A

- Enzymes: **KPC** ou **GES**...
- Spectre: hydrolyse de toutes les β -lactamines sauf les inhibiteurs (vaborbactam, avibactam, relebactam)
- Support génétique: plasmide, transposon
- Association à autres gènes de résistance (BLSE) d'où multirésistance
- Variabilité des CMI de l'IPM: **0,5; >64**



KPC												
			Erta-pénème	Imipénème	Imipénème-relebactam	Méropénème	Méropénème-vaborbactam	Ceftazidime	Ceftazidime-avibactam	Céfotaxime / Ceftriaxone	Céfépime	Aztréonam
Phénotype le plus fréquent		Résultat bruts	R	R	S	R	S	R	S	R	R	R
		Interprétation	>32	8	0,25	16	0,12	>32	0,25	>32	16	>32

K. pneumoniae KPC

Les carbapénémases de classe B

- Spectre d'activité: hydrolyse toutes les β -lactamines sauf l'aztréonam.
- Inhibée par l'EDTA
- Enzymes: IMP, VIM, NDM
- Support génétique: plasmide, intégron, transposon
- Association fréquente aux BLSE, multirésistance

[illegible]

Les carbapénémases de classe D

- Spectre d'activité: pénicillines, imipénème, mais pas C3G et aztréonam, inhibée par avibactam
- Enzyme: OXA-48-like
- Association aux BLSE → multirésistance

OXA-48-like

		Ertapénème	Imipénème	Imipénème-relebactam	Méropénème	Méropénème-vaborbactam	Ceftazidime	Ceftazidime-avibactam	Céfotaxime / Ceftriaxone	Céfépime	Aztréonam
Phénotype le plus fréquent	Résultat bruts	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S
		1	0,5	0,5	0,25	0,25	0,25	0,25	1	0,25	0,25
	Interprétation	R	SFP*	–	SFP*	–	S	–	R	S	S

* les carbapénèmes doivent être utilisés en association avec une autre molécule active

Enterobacterales

- Autres antibiotiques
 - Aminosides:
 - Sensibilité naturelle aux aminosides (tobramycine, amikacine, gentamicine, netilmicine)
 - Résistance acquise par des mécanismes enzymatiques essentiellement
 - Quinolones
 - Sensibilité naturelle
 - Résistance acquise
- Co-résistance fréquente aux aminosides et BLSE (même plasmide)

Pseudomonas
aeruginosa

Pseudomonas aeruginosa

Résistance naturelle aux β -lactamines

- **Classe C**
- **Phénotype:**
céphalosporinase AmpC
- **Synthèse inductible**
- **Spectre d'activité:**
aminopénicillines,
aminopénicillines +
inhibiteur de β -lactamase,
C1G, C2G, céfotaxime,
ceftriaxone



Pseudomonas aeruginosa

Résistance acquise aux β -lactamines

- **Résistance enzymatique:**

- Pénicillinases plasmidiques
- BLSE
- Céphalosporinases chromosomiques déréprimées
-
- Carbapénémases

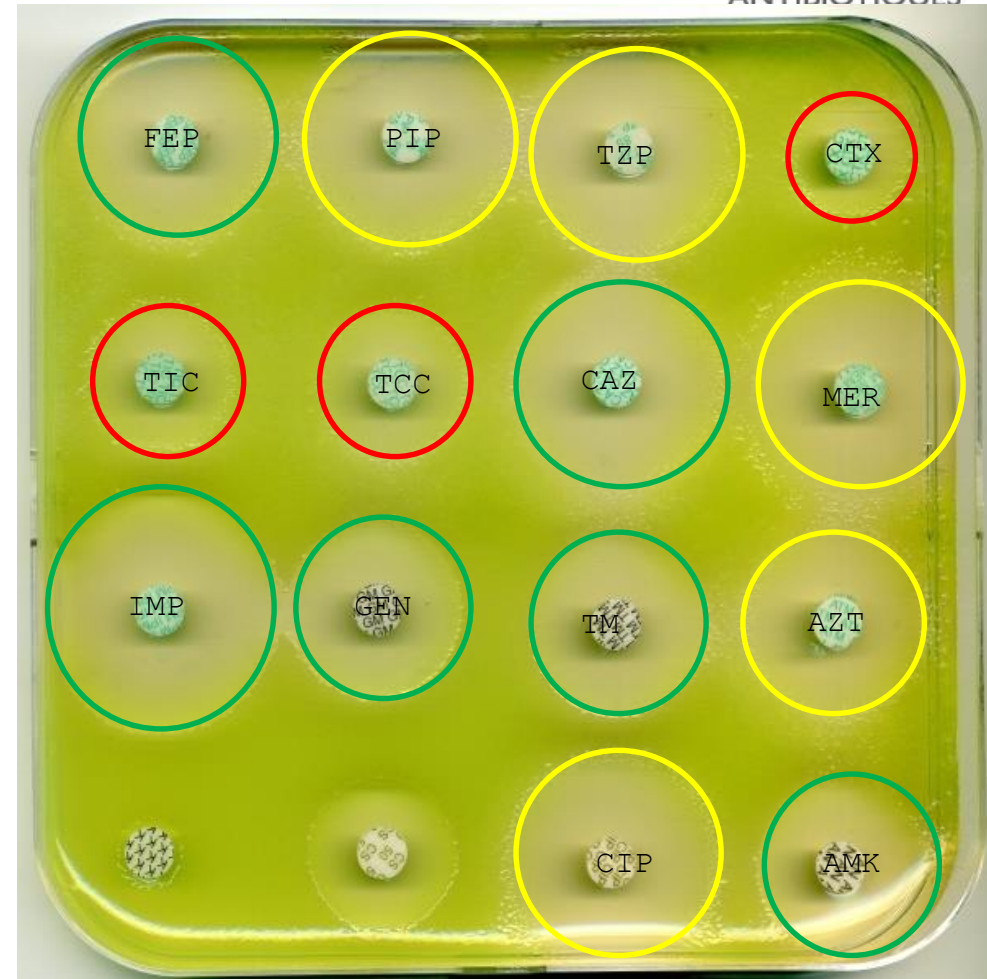


Pseudomonas aeruginosa

Résistance acquise aux β -lactamine



- Résistance acquise non enzymatique
 - Efflux: *MexAB-OprM*



Pseudomonas aeruginosa

Résistance acquise aux β -lactamines

- Résistance acquise non enzymatique



- Déficit en porine OprD:
résistance aux
carbapénèmes
 $CMI_{IMP} = CMI_{MEM} \times 4$



P. aeruginosa

Autres antibiotiques

- **Résistance naturelle**
 - Chloramphénicol, triméthoprim, cotrimoxazole
- **Résistance acquise:**
 - **Aminosides:**
 - Sensibilité naturelle aux aminosides
 - Résistance acquise par plusieurs mécanismes: imperméabilité, efflux, **inactivation enzymatique**
 - **Fluoroquinolones:**
 - En pratique clinique, seules la ciprofloxacine et la lévofloxacine sont utilisables
 - Résistance acquise par plusieurs mécanismes: imperméabilité, efflux, modification d'affinité de la cible (GyrA, ParC)

IOA et résistance

IOAP et résistance par production de BLSE



antibiotics



Article

What Is the Rate of Antimicrobial Resistance of a Prosthetic Joint Infection in a Major Orthopaedic Centre?

Belgin Coskun ¹, Müge Ayhan ¹, Merve Bozer ², Halil Ibrahim Ozaslan ², Metin Dogan ², Mustafa Citak ³ and Mustafa Akkaya ^{4,*}

- 121 patients-**Turquie**-Révision en 2 temps
- 35,5% culture négative
- 23% SAUR → 64% SARM
- 16% SCN → 89% SCN méti-R
- 16% Enterobacterales → 68% ESBL

IOA et résistance par production de BLSE

JAC Antimicrob Resist
<https://doi.org/10.1093/jacamr/dlae171>

JAC-
Antimicrobial
Resistance

Real-life use of temocillin in the treatment of bone and joint infections due to extended spectrum β -lactamase-producing Enterobacterales

Marin Lahouati ^{1,2*}, Xavier Brousse³, Vasco Dias Meireles¹, Laurine Rignol¹, Léa Bientz ⁴, Fabien Xuereb^{1,2}
and Frédéric-Antoine Dauchy³

• Méthodes :

- Etude monocentrique (CRIOAC Bordeaux), rétrospective
- 17 patients traités par Témocilline pour IOA à E-BLSE de janvier 2015 à Décembre
- Evaluation 3 mois ap fin TTT
- Guérison: absence de récurrence chez patients Témocilline >7j

• Résultats :

- 7 pieds diabétiques, 4 ostéomyélites fémorales, 2 infections disco-vertébrale
- 16 patients : TTT chirurgical
- 9 ECCO, 5 KP
- dose journalière médiane = 6 g pour durée médiane de 42 jours (IQR 14-42 jour
- 12 patients ont 3 mois de suivi: 66,7 % guérison

IOAP et résistance par production de carbapénémase

Case report: Continuous infusions of ceftazidime-avibactam and aztreonam in combination through elastomeric infusors for 12 weeks for the treatment of bone and joint infections due to metallo- β -lactamase producing *Enterobacterales*

Yanis Merad^{1*}, Anne Conrad^{1,2,3,4}, Sophie Brosset^{4,5}, Axel Schmidt^{4,6}, Camille Hanriat^{4,5}, Sebastien Lustig^{2,4,6}, Frederic Laurent^{2,3,4,7}, Camille Kolenda^{2,3,4,7}, Tiphaine Roussel-Gaillard^{3,4,7}, Cecile Batailler^{2,4,6}, Tristan Ferry^{1,2,3,4} and Lyon BJI Study group

2 Case reports :

- *Klebsiella pneumoniae* **NDM**
- *Enterobacter cloacae* **NDM+OXA-48**
- TTT par **ATM+CAZ-AVI** pendant 12 semaines
- Stérilisation du site de l'infection

IOA et BGN MDR

Treatment of bone and joint infections by ceftazidime/avibactam and ceftolozane/tazobactam: a cohort study

Claire Rempenault^{a,b}, Valentine Pagis^b, Latifa Noussair^c, Simona Berbesu^b, Clara Duran^b,
Frédérique Bouchand^d, Marine de Laroche^e, Elsa Salomon^f, Christophe Nich^g,
Thomas Bauer^g, Martin Rottman^c, Benjamin Davido^b, Morgan Matt^b, Aurélien Dinh^{b,*}

Table 2
Susceptibility of bacteria targeted with ceftazidime/avibactam (C/A) (n = 9) and ceftolozane/tazobactam (C/T) (n = 5)

Patient no.	Infection site	Bacterium	Susceptibility profile									Mechanism of resistance
			3GC	CARB	TZP	CAZ	CIP	FEP	FOX	FOS	AMK	
C/A-1	Hip	<i>Enterobacter cloacae</i>	R	ETP I; IPM and MEM S	R	R	R	R	R	S	I	ESBL
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	R	S	S	S	S	S	R	NA	S	Wild-type strain
C/A-2	Hip	<i>E. cloacae</i>	R	S	R	R	R	R	R	S	S	ESBL
C/A-3	Hip	<i>Escherichia coli</i>	R	S	S	R	R	R	S	S	R	ESBL
		<i>E. coli</i>	S	S	R	S	R	S	S	S	S	High-level penicillinase
C/A-4	Hip	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	R	R	R	R	R	R	R	S	S	Carbapenemase: NDM + ESBL
		<i>K. pneumoniae</i>	R	S	R	R	R	R	S	S	S	ESBL
C/A-5	Hip	<i>Proteus mirabilis</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	Low-level penicillinase
		<i>K. pneumoniae</i>	R	S	R	R	R	R	R	R	S	ESBL
C/A-6	Hip	<i>P. aeruginosa</i>	S	S	R	R	S	S	S	S	S	AmpC expression
		<i>E. coli</i>	S	S	R	S	S	S	S	S	S	High-level penicillinase
C/A-7	Hip	<i>P. mirabilis</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	Low-level penicillinase
		<i>E. coli</i>	R	S	R	R	R	R	S	S	S	ESBL
C/A-8	Hip	<i>E. coli</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	Low-level penicillinase
		<i>K. pneumoniae</i>	R	S	R	R	I	R	S	S	S	ESBL
C/A-9	Hip	<i>P. mirabilis</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	Low-level penicillinase
		<i>P. aeruginosa</i>	R	S	S	S	S	S	R	NA	S	Wild-type strain
C/T-1	Ankle	<i>P. aeruginosa</i>	R	R	S	S	S	S	R	NA	S	Impermeability to carbapenems
		<i>E. coli</i>	R	S	I	R	R	R	S	S	S	ESBL
C/T-2	Hip	<i>P. aeruginosa</i>	R	S	R	R	R	R	R	NA	S	AmpC expression
		<i>Citrobacter koseri</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	Wild-type strain
C/T-3	Hip	<i>P. aeruginosa</i>	R	R	R	R	R	R	R	R	I	AmpC expression + im- permeability to carbapenems
		<i>P. aeruginosa</i>	R	R	R	R	R	R	R	R	I	AmpC expression + im- permeability to carbapenems
C/T-4	Ankle	<i>P. aeruginosa</i>	R	S	R	R	S	R	R	NA	S	AmpC expression
C/T-5	Hip	<i>P. aeruginosa</i>	R	R	S	S	R	S	R	NA	R	Impermeability to carbapenems
		<i>P. aeruginosa</i>	R	R	S	S	R	S	R	NA	S	Impermeability to carbapenems

3GC, third-generation cephalosporin; AMK, amikacin; CARB, carbapenems; CAZ, ceftazidime; CIP, ciprofloxacin; ESBL, extended-spectrum β -lactamase; ETP, ertapenem; FEP, cefepime; FOS, fosfomicin; FOX, ceftolozane; I, intermediate; IPM, imipenem; MEM, meropenem; NA, not available; NDM, New Delhi metallo- β -lactamase; R, resistant; S, susceptible; TZP, piperacillin/tazobactam.

Tx guérison:

- C/A: 7/9
- C/T: 3/5
- C/T puis C/A: 1/1

IOA et résistance aux fluoroquinolones

Infection
<https://doi.org/10.1007/s15010-024-02379-7>

RESEARCH



Efficacy and safety of colistin plus beta-lactams for bone and joint infection caused by fluoroquinolone-resistant gram-negative bacilli: a prospective multicenter study

Mikel Mancheño-Losa^{1,2} · Oscar Murillo^{2,3,4} · Eva Benavent^{2,4} · Luisa Sorlí^{2,3,5} · Melchor Riera^{2,3,6} · Javier Cobo^{2,3,7} · Natividad Benito^{2,3,8,23} · Laura Morata^{2,9} · Alba Ribera^{2,10} · Beatriz Sobrino^{2,11} · Marta Fernández-Sampedro^{2,3,12} · Elena Muñoz^{2,13} · Alberto Bahamonde^{2,14} · José María Barbero^{2,15} · M^a Dolores del Toro^{2,3,16} · Jenifer Villa¹⁷ · Raúl Rigo-Bonnin¹⁸ · Sonia Luque^{3,19} · Isabel García-Luque²⁰ · Antonio Oliver^{3,21} · Jaime Esteban^{2,3,22} · Jaime Lora-Tamayo^{1,2,3}

- **Méthodes:** Etude multicentrique (n=14, Espagne), observationnelle, prospective, non-comparative, janvier 2018 à novembre 2021
- **Résultats:**
 - 44 patients, 32 (73%) avaient du matériel infecté (17 (39%) prothèses articulaires)
 - 27 (61%) *Enterobacterales*, 17 (39%) *Pseudomonas* spp R aux FQ
 - Résistance à Ceftriaxone 67%, Ceftazidime 42%, Céfépime 43%, Tazocilline 26%, Méro 4%, cotrimoxazole 78%
 - TTT colistine+béta-lactamines IV pdt 28j puis 19j de béta-lactamines IV
 - Tx guérison = 82% à 2 ans

IOAP et résistance aux antibiotiques

Pathogenic bacteria characteristics and drug resistance in acute, delayed, and chronic periprosthetic joint infection: A retrospective analysis of 202 patients

Yu Chang¹ | Yongsheng Li¹ | Ting Fan¹ | Kai Jiang¹ | Jing Lv² |
Jing Huang¹

Groups Culture results	Acute PJI		Delayed PJI		Chronic PJI	
	n	Percentage	n	Percentage	n	Percentage
Gram-positive bacterium	8	32.00	57	62.64	54	62.79
Gram-negative bacterium	8	32.00	10	10.99	11	12.79
Fungus	0	0.00	4	4.40	0	0.00
Mixed infection	2	8.00	1	1.10	5	5.81
Negative	7	28.00	19	20.88	16	18.60

Chine

Résistance des BGN:

- C3G : 65%
- Carbapénème: 3,5%
- Ciprofloxacin : 55%
- Cotrimoxazole: 48%

Le Tx de résistance des bactéries isolées dans IOAP chroniques est plus élevé que dans

Questions?

IOAP et résistance par production de carbapénémase

Case report: Continuous infusions of ceftazidime-avibactam and aztreonam in combination through elastomeric infusors for 12 weeks for the treatment of bone and joint infections due to metallo- β -lactamase producing *Enterobacterales*

Yanis Merad^{1*}, Anne Conrad^{1,2,3,4}, Sophie Brosset^{4,5}, Axel Schmidt^{4,6}, Camille Hanriat^{4,5}, Sebastien Lustig^{2,4,6}, Frederic Laurent^{2,3,4,7}, Camille Kolenda^{2,3,4,7}, Tiphaine Roussel-Gaillard^{3,4,7}, Cecile Batailler^{2,4,6}, Tristan Ferry^{1,2,3,4} and Lyon BJI Study group

• Cas 1

- ♀ 70 ans, fracture humérus, ostéosynthésée en Turquie
- 35 j après : Infection KP **NDM**
- Débridement et ablation de la plaque
- TTT par **ATM+CAZ-AVI**+FOS 12 semaines
- Evolution favorable à 2 ans

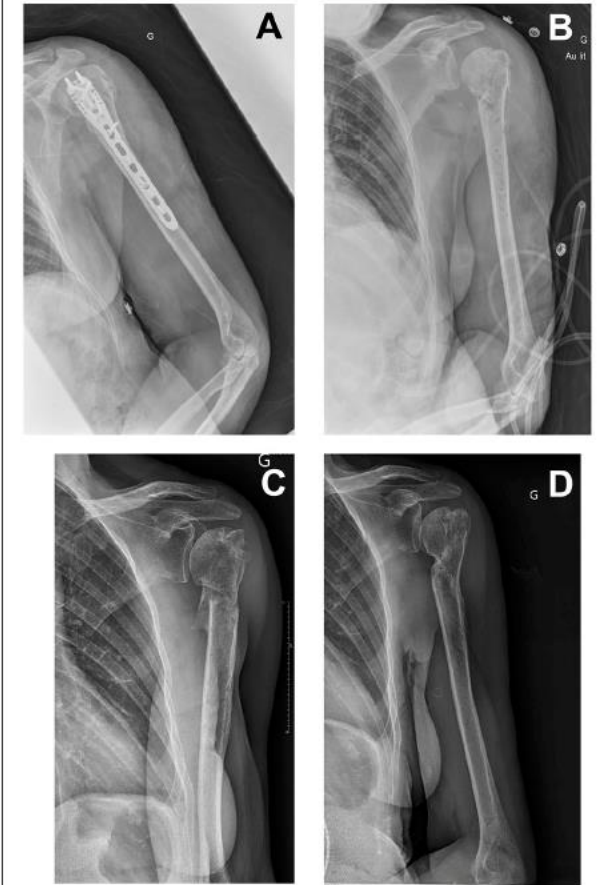


FIGURE 1
(A) An X-ray image of 2 days before debridement and implant removal surgery. (B) An X-ray image immediately after debridement and implant removal surgery. (C) An X-ray image of 6 months after surgery. (D) An X-ray image of 18 months after surgery.

IOAP et résistance par production de carbapénémase

Cas 2

- ♂ 71 ans, obésité, HTA, hypercholestérolémie, PTG D, 2PTH,
- Pose de PTG G :
 - infection précoce SASM, SERM, SGB, *F. magna* → 2 débridements + Ab 6 mois
 - échec dermohypodermite + fistule
 - TTT ceftobiprole 10 jours → guérison
- **Changement en 2 temps :**
 - Ablation de la prothèse, débridement, pose d'un spacer moulé avec un ciment de polyméthylmethacrylate chargé en genta et vanco (COPAL)
 - Ab post-op: dapto, cefepime, métronidazole
 - SASM → cotrimoxazole+rifamp
 - Nécrose
 - Dépose du spacer + pose d'un nouveau spacer COPAL G+V+ ajout manuel 2g fosfo
 - Ab post-op: pip-tazo+dapto
 - *E. cloacae* **NDM+OXA-48**
 - TTT par **ATM+CAZ-AVI**+colistine+Dapto

