

**BACTERIES MULTIRÉSISTANTES : NOUVELLES PERSPECTIVES DANS LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DE ENTEROCOCCUS FAECIUM, STAPHYLOCOCCUS AUREUS ET KLEBSIELLA PNEUMONIAE****MULTIRESISTANT BACTERIA: NEW PERSPECTIVES IN THE THERAPEUTIC MANAGEMENT OF ENTEROCOCCUS FAECIUM, STAPHYLOCOCCUS AUREUS AND KLEBSIELLA PNEUMONIAE**Zouhair El Allali<sup>1</sup>, Yahya Cherrah<sup>1</sup>, Youssef Moutaouakkil<sup>1</sup>, Samira Serragui<sup>1</sup><sup>1</sup>Equipe de recherche en Pharmaco-économie et Pharmaco-épidémiologie, Laboratoire de Pharmacologie-Toxicologie, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Mohamed V de Rabat, Maroc.**RESUME**

La résistance aux antibiotiques est un processus normal qui se produit naturellement dans toutes les souches bactériennes, mais l'utilisation irrationnelle et les prescriptions inappropriées d'antibiotiques ont accéléré le processus. Par différents mécanismes, la résistance s'est propagée rapidement entre les bactéries, dans certaines plus que d'autres, ce qui a conduit à la sélection de souches multirésistantes. La société américaine des maladies infectieuses a identifié six agents pathogènes résistants à la majorité des antibiotiques disponibles : *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Enterobacter spp.* L'objectif de notre article est de rassembler et de présenter les dernières mises à jour à travers une analyse de plusieurs articles publiés au cours des 15 dernières années sur le traitement d'Entérocoques faecium, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* pour améliorer leur prise en charge thérapeutique.

**Mots clés :** Antibiotique, Bactéries multirésistantes, Traitement.**ABSTRACT**

Antibiotic resistance is a normal process that occurs naturally in all bacterial strains, but the irrational use and inappropriate prescriptions of antibiotics accelerated the process. Due to different mechanisms, the resistance propagated very fast between bacteria, in some more than the others, the thing that led to the development of multiresistant organisms. The infectious diseases society of America marked six pathogen agents resistant to most available antibiotics: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Enterobacter species*. Our work aims to gather and present the latest updates through a literature review of several published papers during the latest 15 years about the treatment of *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* to improve their therapeutic management.

**Keywords:** Antibiotic , Multiresistant bacteria , Treatment.**INTRODUCTION**

Par différents mécanismes, la résistance s'est propagée entre différentes souches et différents genres et a conduit à la formation d'organismes multirésistants. 6 micro-organismes, sont de plus en plus associés aux infections nosocomiales et communautaires et sont liés à des taux de mortalité et de morbidité élevés. La société américaine des maladies infectieuses (IDSA) a désigné ce groupe d'agents comme des « agents pathogènes ESKAPE ». Le terme ESKAPE est l'acronyme de ce groupe de bactéries, composé des espèces *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Enterobacter spp.* [1].

**METHODES ET MATERIELS**

Une recherche bibliographique a été effectuée à l'aide des moteurs de recherche PubMed, Google Scholar, Scopus, Springer, Science Direct et Cochrane Library, et les termes de recherche suivants : "ESKAPE pathogens", "Antibiotic resistance", "Staphylococcus Aureus", "methicillin-resistant staphylococcus aureus", "staphylococcus aureus treatment", "Klebsiella pneumoniae", "carbapenem-resistant klebsiella pneumoniae", "klebsiella pneumoniae treatment", "Enterococcus faecium", "enterococcus faecium treatment", "enterococcus faecium endocarditis". Les articles utilisés comprenaient des essais cliniques randomisés, des études observationnelles, des études de cohorte prospectives ou rétrospectives, des méta-analyses et des revues systématiques.

Notre article vise à faire le point sur la prise en charge thérapeutique des infections causées par *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*.

## RESULTATS

Nous avons sélectionné 25 articles en fonction de leur date afin d'obtenir des données récentes sur le traitement de ces bactéries multirésistantes. La plupart des dates des articles sont postérieures à 2008. Nous avons aussi sélectionné des articles antérieurs à 2008 à des fins historiques.

## DISCUSSION

### *Enterococcus faecium*

*Enterococcus faecium* (*E. faecium*) fait partie du genre *Enterococcus*, un groupe d'anaérobies facultatifs à Gram-positif, sphériques, ovales ou coccobacillaires. Ils sont non sporogènes et à fermentation obligatoire.

Aujourd'hui, choisir le médicament approprié pour traiter les infections à *E. faecium* est un défi. La plupart du temps les cliniciens ont tendance à utiliser des combinaisons.

**L'ampicilline** est toujours le médicament de première intention après les tests de sensibilité ; l'ampicilline étant un agent bactériostatique, l'ajout d'un deuxième agent bactéricide est toujours recommandé.

**Les aminosides** offrent la parfaite synergie avec l'ampicilline. Généralement soit la gentamicine soit la streptomycine [2]. Si la souche est résistante à l'ampicilline, **la vancomycine** est le choix de deuxième intention. L'association à un aminoside est toujours recommandée [2]. Autres bêta-lactamines que l'ampicilline, une céphalosporine de cinquième génération,

**la ceftaroline** a prouvé son efficacité en association avec la daptomycine contre les entérocoques résistants à la vancomycine (ERV) [3], la ceftaroline a réduit la CMI de la daptomycine.

**La daptomycine** a prouvé son efficacité dans le traitement des infections de la peau et des tissus mous dues aux espèces d'entérocoques. Un régime à fortes doses de daptomycine a été associé à une amélioration de la survie chez les patients atteints d'infections sanguines à ERV par rapport à la dose moyenne et standard [4]. La daptomycine en association avec un agent bêta-lactame a montré une excellente synergie comme mentionnée ci-dessus. Un schéma thérapeutique à base de 12 mg/kg toutes les 48 heures de daptomycine en association avec 1 g d'ampicilline toutes les 6 heures a réussi à

éradiquer une bactériémie en 24 heures [5]. Une autre étude a évalué une dose de 12 mg/kg/jour de daptomycine et une dose de 2 g toutes les 24 heures de ceftriaxone, l'association a amélioré l'activité bactéricide [3].

Dans une étude [6] portant sur 796 patients qui ont été traités par **le linézolide** pour des infections principalement secondaires à l'ERV. 81,4 % des patients atteints d'infections fécales à ERV ont obtenu une guérison clinique et le taux de réussite microbiologique a été atteint chez 86,4 %. Une autre étude a montré que 600 mg de linézolide toutes les 12 heures en combinaison avec 1,3 mg/kg de gentamicine présentaient une activité synergique contre les souches ERV [7].

Les résultats d'une revue systématique et d'une méta-analyse [8] suggèrent qu'il n'y avait aucune différence dans les taux de réussite clinique et le traitement microbiologique entre **la tigécycline** et les groupes de comparaison (Vancomycine, aztréonam, imipénème-cilastatine ou ceftriaxone en association avec le métronidazole). Cependant, les recommandations d'utilisation de la tigécycline ne sont pas concluantes. Une analyse regroupée de 13 essais cliniques menés par la FDA a notifié l'augmentation du taux de mortalité chez les patients traités par la tigécycline par rapport à d'autres antibiotiques (4.0% et 3.0% respectivement).

### *Staphylococcus aureus*

*Staphylococcus aureus* (*S. Aureus*) a été découvert pour la première fois en 1880, un coccus Gram-positif, immobile et à coagulase positive.

En principe, les bêta-lactamines sont les médicaments de choix pour les infections à *S. aureus* mais le taux de résistance à ces molécules augmente de façon continue et remarquable. La plupart des isolats aujourd'hui sont résistants à la méticilline, ce qui signifie qu'ils sont résistants à la plupart des pénicillines et des céphalosporines. Le taux croissant de résistance à la vancomycine rend encore plus difficile le choix du bon médicament.

**Les pénicillines** étaient et sont le médicament de première intention pour les infections à *S. aureus*, mais leur utilisation est aujourd'hui limitée à *S. aureus* sensible à la méticilline (SASM). Les pénicillines résistantes à la pénicillinase, représentées par la méthicilline ont montré une activité puissante contre les souches SASM. Ces médicaments sont généralement administrés à raison de 2 g toutes les 4 heures. Elles représentent le médicament

de référence dans le traitement de la bactériémie causée par les isolats de SASM [9]. La combinaison **Cloxacilline et aminoside** s'est avérée synergique contre les souches de *S. aureus*. L'éradication des germes était beaucoup plus rapide lors de l'utilisation de la combinaison et la gentamicine seule n'était pas efficace [10].

**Les céphalosporines** de première génération sont considérées comme les meilleures alternatives lorsque les pénicillines ne sont pas une option disponible. Une dose de 1 à 2 g de céfazoline administrée par voie intraveineuse toutes les 8 heures a montré une puissance similaire à celle des pénicillines contre les isolats de SASM [11]. **La ceftaroline**, une céphalosporine de 5<sup>ème</sup> génération, a une activité intrinsèque élevée contre différentes souches de *S. aureus*, y compris celles présentant une résistance élevée à la vancomycine. La meilleure activité est obtenue lorsque la CMI de l'isolat varie de 0,25 à 1 mg/L. La ceftaroline est administrée à raison de 600 mg toutes les 12 heures, mais des doses plus élevées peuvent être envisagées chez les patients présentant des infections difficiles à traiter.

**La vancomycine** est le pilier du traitement des infections à *S. aureus* résistants à la méticilline (SARM), bien que ses taux de résistance ne fassent que croître, mais elle a toujours une très bonne activité et efficacité dans presque tous les types d'infections causées par une souche résistante à la méthicilline. Une étude a testé **l'association vancomycine - oxacilline et vancomycine - ceftaroline**. Les deux associations ont montré une très bonne synergie contre SARM et *S. aureus* intermédiaire à la vancomycine (SAIV), pourtant l'association vancomycine - ceftaroline était plus synergique que vancomycine - oxacilline, la synergie était inversement corrélée avec la CMI de l'isolat [12]. Une autre étude rétrospective a comparé la monothérapie à l'association aux bêta-lactamines et a montré que le taux d'éradication microbiologique était plus élevé avec l'association (respectivement 80 % et 96 %) [13].

Des études ont montré que **la teicoplanine** avait la même efficacité que la vancomycine mais moins d'effets indésirables. Une dose de charge de 6 mg/kg suivie de 3 mg/kg par jour a montré une bonne efficacité pour les infections à *S. aureus*. A cause d'un problème de cinétique, les mêmes schémas thérapeutiques n'étaient pas très efficaces chez les patients atteints d'infections sévères [14].

Une étude comparant l'efficacité de **la daptomycine** à la vancomycine dans la

bactériémie à *S. aureus* a montré que la daptomycine est aussi efficace que la vancomycine [15]. En raison de son mécanisme d'action unique, la daptomycine n'a aucune résistance croisée avec une autre classe d'antibiotiques, mais elle a été associée à une augmentation de la CMI lors de son utilisation. Une étude de cohorte rétrospective a révélé que le traitement précoce par la daptomycine pour les souches avec une CMI de vancomycine supérieure à 1 µg/mL, améliorerait les résultats cliniques par rapport à la vancomycine [16].

Une méta-analyse comparant **le linézolide** à la vancomycine et aux bêta-lactamines a révélé que le linézolide est plus efficace que la vancomycine et les bêta-lactamines dans le traitement des infections de la peau et des tissus mous, mais qu'ils ont une activité similaire dans le traitement de la pneumonie nosocomiale [17].

### ***Klebsiella pneumoniae***

*Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) appartient à la famille des entérobactéries. Il a été décrit pour la première fois en 1882 par Carl Friedländer sous la forme d'une bactérie isolée des poumons de patients décédés d'une pneumonie.

**Les bêta-lactamines** étaient autrefois le médicament de première intention, mais aujourd'hui peu d'entre elles sont encore efficaces. L'antibiotique de première intention dépend aujourd'hui de la sensibilité de la souche.

Les thérapies combinées ont montré leur efficacité à plusieurs reprises. Les combinaisons à base de carbapénème, de colistine et de fosfomycine ont toutes réussi à éradiquer les souches de *K. pneumoniae*.

### **La prise en charge des souches productrices de bêta-lactamase à spectre élargie (BLSE)**

**Les carbapénèmes** sont toujours le traitement de première intention, mais ce choix est conditionné par la sensibilité de la souche. Si elle est sensible, 500 mg IV toutes les 6h d'imipénème est le choix idéal. Pour les infections urinaires compliquées et les infections intra-abdominales, 1 g d'ertapénème IV toutes les 24 h est recommandé, sinon la ceftazidime / avibactam est l'agent de deuxième intention [18].

### **La prise en charge des souches productrices de klebsiella pneumoniae carbapénémase (KPC)**

**Le méropénème** est toujours considéré comme une option dans le traitement de la KPC, mais uniquement en association. Les monothérapies

à base de carbapénèmes ont montré des taux d'échec thérapeutique plus élevés que les thérapies combinées [19]. Une revue des séries de cas publiés et des rapports de cas ont évalué les thérapies combinées à base de carbapénèmes. Les schémas thérapeutiques les plus courants sont la polymyxine, suivie par l'aminoglycoside, et la bêta-lactamine associé à un inhibiteur de la bêta-lactamase, le tout en association avec un carbapénème [20].

**La ceftazidime-avibactam (CAZ-AVI)** a montré une efficacité en monothérapie, mais son utilisation est limitée aux cas critiques pour éviter l'émergence de souches résistantes. Pourtant, une étude a montré que son utilisation en association avec d'autres agents peut prévenir l'émergence de ses souches [21]. Son association avec l'imipénème était synergique contre les isolats KPC sensibles et résistants à CAZ-AVI. Une autre association synergique pour la ceftazidime - avibactam est avec l'ertapénème. Celle-ci a montré une très bonne synergie et une bonne efficacité contre les souches KPC-Kp avec une puissante activité contre les souches productrices de New Delhi métallo-bêta-lactamase (NMD) [22].

**La colistine** représente aujourd'hui le médicament de dernier recours contre les souches KPC-Kp et NMD-Kp, malgré sa néphrotoxicité.

Une étude de cas a montrée l'efficacité **des aminosides** en monothérapie dans les infections du sang, les infections des voies urinaires et les infections respiratoires [20]. La plazomicine a montré une meilleure stabilité face aux enzymes modifiant les aminosides par rapport aux anciens aminosides [23].

Une méta-analyse a montré que **la tigécycline** n'a montré aucune supériorité en termes d'efficacité par rapport aux schémas thérapeutiques standard [24], et la FDA a mis en garde contre son utilisation pour traiter les infections à KPC et l'a associée à un taux de mortalité élevé.

**Le méropénème-vaborbactam** est un puissant inhibiteur de bêta-lactamase avec une affinité élevée pour les classes de bêtalactamases à base de sérine, des études *in vitro* ont montré que le vaborbactam est capable de réduire considérablement la CMI du méropénème [25].

## CONCLUSION

Le problème de la résistance n'est pas nouveau, il est aussi ancien que la découverte d'antibiotiques. Les années 1940 sont marquées par l'introduction clinique de la pénicilline, mais elles sont aussi marquées par l'apparition

des premières souches résistantes, les staphylocoques résistants à la pénicilline, souche qui marque le début d'un problème devenu aujourd'hui une crise majeure de santé publique. L'usage irrationnel des antibiotiques et les prescriptions inappropriées, en plus de l'utilisation massive de ces agents dans les domaines vétérinaires, ont accéléré le processus de résistance conduisant à l'émergence de souches multirésistantes et la solution permanente pour limiter l'émergence de souches plus résistantes est la rationalisation de leur utilisation.

## REFERENCES

1. Rice LB. Federal Funding for the Study of Antimicrobial Resistance in Nosocomial Pathogens: No ESKAPE. *J Infect Dis* 2008;197:1079–81. <https://doi.org/10.1086/533452>.
2. Bartash R, Nori P. Beta-lactam combination therapy for the treatment of Staphylococcus aureus and Enterococcus species bacteremia: A summary and appraisal of the evidence. *Int J Infect Dis* 2017;63:7–12. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2017.07.019>.
3. Smith JR, Barber KE, Raut A, Aboutaleb M, Sakoulas G, Rybak MJ. -Lactam combinations with daptomycin provide synergy against vancomycin-resistant Enterococcus faecalis and Enterococcus faecium. *J Antimicrob Chemother* 2015;dkv007. <https://doi.org/10.1093/jac/dkv007>.
4. Britt NS, Potter EM, Patel N, Steed ME. Comparative Effectiveness and Safety of Standard-, Medium-, and High-Dose Daptomycin Strategies for the Treatment of Vancomycin-Resistant Enterococcal Bacteremia Among Veterans Affairs Patients. *Clin Infect Dis* 2016;ciw815. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw815>.
5. Yim J, Smith JR, Rybak MJ. Role of Combination Antimicrobial Therapy for Vancomycin-Resistant Enterococcus faecium Infections: Review of the Current Evidence. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther* 2017;37:579–92. <https://doi.org/10.1002/phar.1922>.
6. Suleyman G, Zervos MJ. Safety and efficacy of commonly used antimicrobial agents in the treatment of enterococcal infections: a review. *Expert Opin Drug Saf* 2016;15:153–67. <https://doi.org/10.1517/14740338.2016.1127349>.
7. Luther MK, Arvanitis M, Mylonakis E, LaPlante KL. Activity of Daptomycin or Linezolid in Combination with Rifampin or Gentamicin against Biofilm-Forming Enterococcus faecalis or E. faecium in an *In Vitro* Pharmacodynamic Model Using Simulated Endocardial Vegetations and an *In Vivo* Survival Assay Using Galleria mellonella Larvae. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:4612–20. <https://doi.org/10.1128/AAC.02790-13>.
8. Cai Y, Wang R, Liang B, Bai N, Liu Y. Systematic Review and Meta-Analysis of the Effectiveness and Safety of Tigecycline for Treatment of Infectious Disease. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:1162–72. <https://doi.org/10.1128/AAC.01402-10>.

9. Naber CK, Baddour LM, Giamarellos-Bourboulis EJ, Gould IM, Herrmann M, Hoen B, et al. Clinical Consensus Conference: Survey on Gram-Positive Bloodstream Infections with a Focus on *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2009;48:S260–70. <https://doi.org/10.1086/598185>.
10. Sande MA, Courtney KB. Nafcillin-gentamicin synergism in experimental staphylococcal endocarditis. *J Lab Clin Med* 1976;88:118–24.
11. Vardakas KZ. Antistaphylococcal penicillins versus cephalosporins for definitive treatment of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteraemia: A systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2014;7.
12. Werth BJ, Vidaillac C, Murray KP, Newton KL, Sakoulas G, Nonejuie P, et al. Novel Combinations of Vancomycin plus Ceftaroline or Oxacillin against Methicillin-Resistant Vancomycin-Intermediate *Staphylococcus aureus* (VISA) and Heterogeneous VISA. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:2376–9. <https://doi.org/10.1128/AAC.02354-12>.
13. Dilworth TJ, Ibrahim O, Hall P, Sliwinski J, Walraven C, Mercier R-C.  $\beta$ -Lactams Enhance Vancomycin Activity against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia Compared to Vancomycin Alone. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:102–9. <https://doi.org/10.1128/AAC.01204-13>.
14. Calain P, Krause K-H, Vaudaux P, Auckenthaler R, Lew D, Waldvogel F, et al. Early Termination of a Prospective, Randomized Trial Comparing Teicoplanin and Flucloxacillin for Treating Severe Staphylococcal Infections. *J Infect Dis* 1987;155:187–91. <https://doi.org/10.1093/infdis/155.2.187>.
15. Fowler VG, Karchmer AW, Tally FP, DeMeyer I, Bernstein JM, Gareca M, et al. Daptomycin versus Standard Therapy for Bacteremia and Endocarditis Caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 2006;13.
16. Murray BE. Vancomycin-Resistant Enterococcal Infections. *N Engl J Med* 2000;12.
17. Falagas ME, Siempos II, Vardakas KZ. Linezolid versus glycopeptide or  $\beta$ -lactam for treatment of Gram-positive bacterial infections: meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2008;8:53–66. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(07\)70312-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(07)70312-2).
18. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 2016;63:e61–111. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw353>.
19. Lee C-R, Lee JH, Park KS, Kim YB, Jeong BC, Lee SH. Global Dissemination of Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae*: Epidemiology, Genetic Context, Treatment Options, and Detection Methods. *Front Microbiol* 2016;7. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00895>.
20. Lee GC, Burgess DS. Treatment of *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase (KPC) infections: a review of published case series and case reports. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2012;11:32. <https://doi.org/10.1186/1476-0711-11-32>.
21. Shields RK, Nguyen MH, Chen L, Press EG, Potoski BA, Marini RV, et al. Ceftazidime-Avibactam Is Superior to Other Treatment Regimens against Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61. <https://doi.org/10.1128/AAC.00883-17>.
22. Shaw E, Rombauts A, Tubau F, Padullés A, Càmarà J, Lozano T, et al. Clinical outcomes after combination treatment with ceftazidime/avibactam and aztreonam for NDM-1/OXA-48/CTX-M-15-producing *Klebsiella pneumoniae* infection. *J Antimicrob Chemother* 2018;73:1104–6. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx496>.
23. Galani I, Souli M, Daikos GL, Chrysouli Z, Poulakou G, Psychogiou M, et al. Activity of Plazomicin (ACHN-490) against MDR clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, and *Enterobacter* spp. from Athens, Greece. *J Chemother* 2012;24:191–4. <https://doi.org/10.1179/1973947812Y.0000000015>.
24. Tasina E, Haidich A-B, Kokkali S, Arvanitidou M. Efficacy and safety of tigecycline for the treatment of infectious diseases: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2011;11:834–44. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(11\)70177-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(11)70177-3).
25. Hackel MA, Lomovskaya O, Dudley MN, Karlowsky JA, Sahm DF. *In Vitro* Activity of Meropenem-Vaborbactam against Clinical Isolates of KPC-Positive Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother* 2018;62. <https://doi.org/10.1128/AAC.01904-17>.