

Infections à Bacilles à Gram négatif résistants

Dr Cécile LE BRUN
Bactériologie – CHU de Tours
CRAbt Centre Val de Loire

17 novembre 2025



Cas clinique N°1

En tant que référent vous êtes appelé le 24/09/2025 pour M. D... 66 ans qui a pour principaux antécédents :

- HTA
- Diabète de type II insulino-requérant
- Greffe rénale le 21/05/25 compliquée de :
 - Pneumopathie associée aux soins à *K. pneumoniae* BLSE (AMC – PIP/TAZ – TEMOCILLINE S) le 24/05/25
 - Sténose urétérale du greffon : pose de JJ en 23/08/25
- RVA mécanique sur RAC symptomatique le 03/09/2025

Il a de la fièvre depuis 48h sans signes de gravité. Le bilan retrouve :

- BU = leuco + / nitrite +
- Hémoculture positive (Flacons ae et ana) à BGN
- Clairance créatinine : 64 mL/min/1.73m²

On note également une colonisation rectale à *K. pneumoniae* BLSE le 03/09/25

Cas clinique N°1

Quel est votre conseil concernant l'antibiothérapie probabiliste ?

- ROCEPHINE (1 g/j)
- ROCEPHINE (1 g/j) + AMIKACINE (20 mg/kg)
- TEMOCILLINE (2 g x 2 /j)
- PIPERACILLINE-TAZOBACTAM (4 g x 4 /j)
- IMIPENEME (500 mg x 4 /j)

Cas clinique N°1

Quels sont les outils / éléments permettant d'affiner votre décision ?

- Présence d'une colonisation rectale à EBLSE
- Nombre de FDR d'infection à EBLSE
- Utilisation de score de probabilité d'infection à EBLSE
- Utilisation d'un test NG test ® CTX-M Multi
- Utilisation d'un Film Array Blood Culture ®

Cas clinique N°1

Facteurs de risque d'infection à EBLSE

Il est recommandé de prendre en compte les facteurs de risque suivants d'infection à entérobactérie résistante aux C3G (grade B) :

- l'exposition à un antibiotique (amoxicilline-acide clavulanique, C2G, C3G, fluoroquinolones) dans les 3 mois précédents ;
- une infection nosocomiale ou liée aux soins (= associée aux soins) ;
- un antécédent de colonisation ou d'infection à entérobactérie résistante aux C3G dans les 3 mois ;
- un voyage à l'étranger dans les 3 mois dans les zones géographiques connues à risque (notamment le sous-continent indien, l'Asie du Sud-Est, le Moyen-Orient et l'Afrique du Nord, le Bassin méditerranéen) ;
- une anomalie fonctionnelle ou organique de l'arbre urinaire (en cas d'infection urinaire).

En l'absence de signes de gravité¹, la présence d'un facteur de risque d'infection à entérobactérie résistante aux C3G ne justifie pas en soi la prescription de carbapénèmes (AE).

En réanimation, un dépistage rectal négatif datant de moins d'une semaine a une forte valeur prédictive négative d'infection à EBLSE.

The image shows the cover of a document from the Haute Autorité de Santé (HAS). The cover is blue and white. At the top right, the HAS logo is visible with the text 'HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ'. Below the logo, there are two logos: 'spif' (Société de Pathologie Infectieuse) and 'srif' (Société de Réanimation de Langue Française). The title of the document is 'RECOMMANDATION DE BONNE PRATIQUE Antibiothérapie des infections à entérobactéries et à *Pseudomonas aeruginosa* chez l'adulte : place des carbapénèmes et de leurs alternatives'. Below the title, it says 'Méthode Recommandations pour la pratique clinique'. At the bottom right, it indicates 'Mai 2019' and 'Mise à jour mars 2023'.

Cas clinique N°1

En tant que référent vous êtes appelé le 24/09/2025 pour M. D... 66 ans qui a pour principaux antécédents :

- HTA
- Diabète de type II insulino-requérant
- Greffe rénale le 21/05/25 compliquée de :
 - Pneumopathie associée aux soins à *K. pneumoniae* BLSE (AMC – PIP/TAZ – TEMOCILLINE S) le 24/05/25
 - **Sténose urétérale du greffon : pose de JJ en 23/08/25**
- **RVA mécanique sur RAC symptomatique le 03/09/2025**

Il a de la fièvre depuis 48h sans signe de gravité. Le bilan retrouve :

- BU = leuco + / nitrite +
- Hémoculture positive (Flacons ae et ana) à BGN
- Clairance créatinine : 64 mL/min/1.73m²

Colonisation rectale à *K. pneumoniae* BLSE le 03/09/25

Cas clinique N°1

Facteurs de risque d'infection à EBLSE

Il est recommandé de prendre en compte les facteurs de risque suivants d'infection à entérobactérie résistante aux C3G (grade B) :

- l'exposition à un antibiotique (amoxicilline-acide clavulanique, C2G, C3G, fluoroquinolones) dans les 3 mois précédents ;
- une infection nosocomiale ou liée aux soins (= associée aux soins) ;
- un antécédent de colonisation ou d'infection à entérobactérie résistante aux C3G dans les 3 mois ;
- un voyage à l'étranger dans les 3 mois dans les zones géographiques connues à risque (notamment le sous-continent indien, l'Asie du Sud-Est, le Moyen-Orient et l'Afrique du Nord, le Bassin méditerranéen) ;
- une anomalie fonctionnelle ou organique de l'arbre urinaire (en cas d'infection urinaire).

En l'absence de signes de gravité¹, la présence d'un facteur de risque d'infection à entérobactérie résistante aux C3G ne justifie pas en soi la prescription de carbapénèmes (AE).

En réanimation, un dépistage rectal négatif datant de moins d'une semaine a une forte valeur prédictive négative d'infection à EBLSE.

Mais 3 FdR ?

Cas clinique N°1

Scores de probabilité clinique

Les données actuelles sont insuffisantes pour recommander l'utilisation des scores cliniques de probabilité permettant d'identifier les patients à faible ou à haut risque d'infection à entérobactérie résistante aux C3G.

Référence	(20)	(21)	(22)	(23)	(24)
PAYS	USA	Italie	Thaïlande	Taiwan	Taiwan
VALIDATION PROSPECTIVE	OUI	OUI	NON	OUI	NON
TYPE INFECTION	COM/LAS	COM/LAS	COM/LAS/NOSO	COM/LAS	COM/LAS
SITE INFECTION	TOUS	TOUS	TOUS	Bactériémie	Bactériémie
POPULATION	ADULTE	ADULTE	ADULTE	ADULTE	ADULTE
TYPE CAS (Ca)	INFECTION BLSE	INFECTION BLSE	INFECTION EC BLSE	INFECTION ENTB C3GR	INFECTION ENTB BLSE
TYPE CONTRÔLE (Co)	PAS D'INFECTION	PAS D'INFECTION	INFECTION EC NON BLSE	INFECTION ENTB C3GS	INFECTION ENTB NON BLSE
NOMBRE PATIENTS (Ca/Co)	123/375	113/216			
AUC ROC	0,89	0,92			

Score	Model and risk score performance ^a								
	TP	FP	TN	FN	Se	Sp	PPV	NPV	Acc
≥2	98	204	204	4	96	50	32	98	59
≥3	95	108	300	7	93	74	47	98	77
≥4	91	73	335	11	89	82	55	97	84
≥5	84	60	348	18	82	85	58	95	85
≥6	74	20	388	28	73	95	79	93	91
≥7	69	17	391	33	68	96	80	92	90
≥8	49	1	407	53	48	100	98	88	89
≥9	47	0	408	55	46	100	100	88	89
≥10	28	0	408	74	27	100	100	85	85
≥11	20	0	408	82	20	100	100	83	84
≥12	15	0	408	87	15	100	100	82	83

FQ/BL < 3 mois (2)
Hospitalisation < 12mois (3)
Transfert d'un autre hôpital (3)
Sonde urinaire < 1 mois (2)
Âge ≥ 70 ans (2)
Charlson CI ≥ 4 (2)

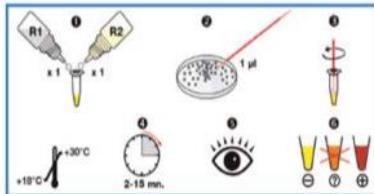
Cas clinique N°1

Tests de détection rapide de résistances

Dans un objectif d'épargne des carbapénèmes, il est recommandé d'utiliser les tests de détection rapide de résistance aux C3G chez des patients ayant des signes de gravité (patient de réanimation) ou des facteurs de risque d'entérobactérie résistante aux C3G. (AE)

Cette stratégie est à définir localement dans le cadre d'une prise en charge pluridisciplinaire. (AE)

Auteur	Test	Principe	Détection	Échantillon	Délai de rendu du résultat	Sensibilité	Spécificité
Méthodes phénotypiques							
Nordmann, 2012 (84)	ESBL NDP test	Détection de l'acidification du milieu par hydrolyse du cefotaxime par un indicateur coloré	BLSE	Colonies	30 min	92,6 %	100 %
Nordmann, 2012 (84)				Hémocultures inoculées par E BLSE et non BLSE	< 2 heures	100 %	100 %
Dortet, 2014 (86)				Uries	15 min	98 %	99,8 %
Dortet, 2015 (87)				Hémocultures	30 min	100 %	100 %
Poirel, 2016 (85)				Colonies souches de collection	30 min	95 %	100 %
Poirel, 2016 (85)				Colonies souches de collection	30 min à 2 heures	80 % (30 min) 92 % (2 heures)	87 % (30 min) 83 % (2 heures)
Tests de biologie moléculaire							
Banerjee, 2015 (104)	PCR multiplex (Film Array Blood Culture ID panel, Biomérieux)	PCR multiplex	Identification 19 espèces de bactéries, de 5 levures et 3 gènes de résistance (van A/B, mecaA, bla KPC)	Hémocultures	1,3 heure (0,9 – 1,6)	Moins de traitements de contaminants (11 % vs 25 %), élargissement antibiothérapie plus rapide (6 heures vs 24 heures)	



- No change in color → negative (yellow) - Change to red or purple → positive (orange) - Change to orange → non-interpretable (purple)

Protocole et interprétation des résultats du test β-LACTA™ 2

Recommandations HAS 2019

RÉPUBLIQUE
FRANÇAISE
Liberté
Égalité
Fraternité

ars
Agence Régionale de Santé
Centre-Val de Loire

CRAtb
CENTRE RÉGIONAL EN ANTIOTHÉRAPIE
CENTRE VAL DE LOIRE

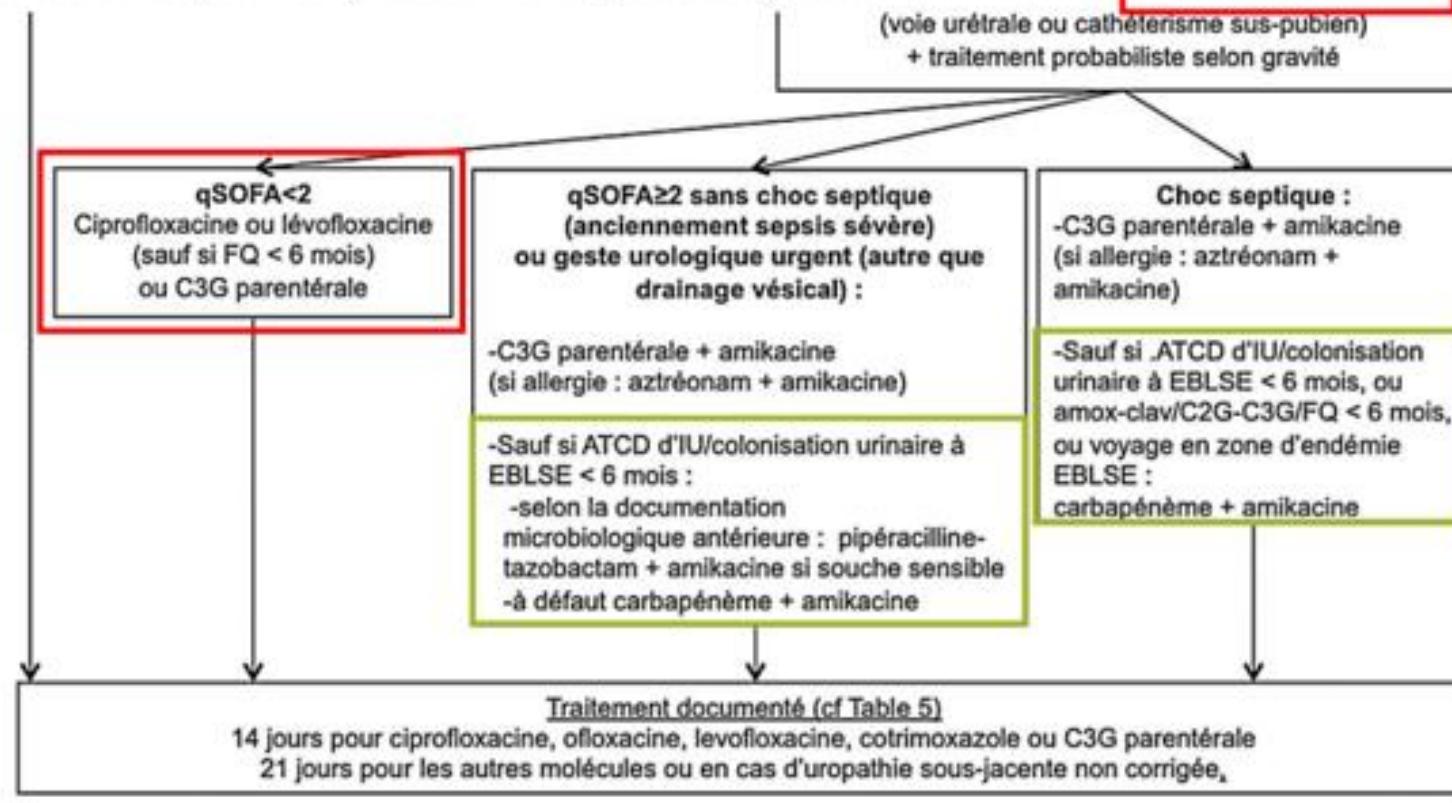


Cas clinique N°1

Recommandations

Practice guidelines for the management of adult community-acquired urinary tract infections

Recommandations pour la prise en charge des infections urinaires communautaires de l'adulte



Cas clinique N°1

Recommandations

PNA ou IU masculine associée aux soins*					
Antibiothérapie probabiliste					
Infection sans signes de gravité			Infection avec signes de gravité		
Absence d'autre FDR d'EBLSE** que l'infection associée aux soins et d'ATCD d'IU ou colonisation urinaire à <i>P. aeruginosa</i> < 3 mois	Présence d'un autre FDR d'EBLSE** excepté l'IU ou la colonisation urinaire à EBLSE < 3 mois	ATCD d'IU ou colonisation urinaire à EBLSE ou à <i>P. aeruginosa</i> < 3 mois	Absence de FDR d'EBLSE** et d'ATCD d'IU/colonisation urinaire à <i>P. aeruginosa</i> < 3 mois	Antécédent d'IU/colonisation urinaire à <i>P. aeruginosa</i> < 3 mois	ATCD d'IU/colonisation urinaire à EBLSE < 3 mois ou autre FDR d'EBLSE**
Céfotaxime de préférence, ou ceftriaxone	Pipéracilline-tazobactam	Choix bêta-lactamine selon la documentation microbiologique antérieure	Céfotaxime de préférence, ou ceftriaxone, ou pipéracilline-tazobactam	Choix bêta-lactamine selon la documentation microbiologique antérieure	Carbapénème (imipénème ou méropénème)
+ amikacine si drainage de l'appareil urinaire (hors sondage vésical simple)			+ amikacine systématique		

Cas clinique N°1

Recommandations

Recommandations pour le traitement des infections dues à des Bacilles à Gram négatif multirésistants

Jeu de diapositives réalisé par le groupe recommandation de la SPILF le 07.09.2022
essentiellement à partir des recommandations de

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
&
Infectious Diseases Society of America

Cas clinique N°1

Recommandations



Quelle est l'antibiothérapie de choix pour traiter les infections à Enterobacterales résistantes aux C3G (C3G-R) ?

Traitements des infections graves

**Carbapénème: Imipénème ou Méropénème
(Chez l'enfant privilégier Méropénème)**

Quelle est l'antibiothérapie de choix pour traiter les infections à Enterobacterales Résistantes aux C3G (C3G-R)



Traitement des infections non graves

Situation clinique	Adulte	Enfant
Infections autres que urinaires et biliaires	Carbapénème : imipénème ou méropénème (ou ertapénème après avis spécialisé)	Méropénème

Cas clinique N°1

Colonisation rectale

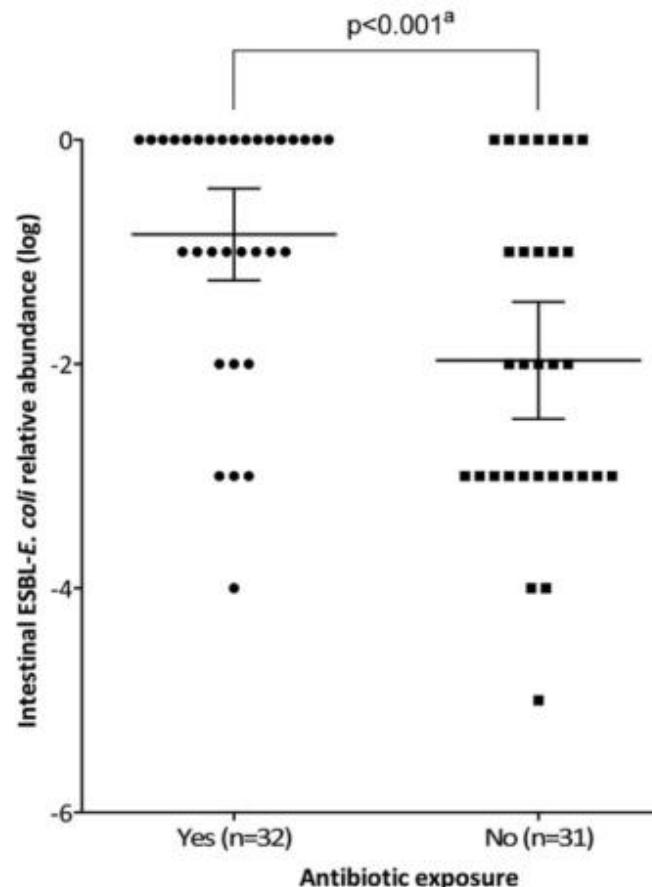


TABLE 3 ESBL-RA as a predictor of UTI caused by ESBL *E. coli* for the 31 women not exposed to antibiotics

ESBL-RA value (%)	Concordance determined according to ^a :			
	Sens	Spec	PPV	NPV
10–100	0.57	0.77	0.57	0.88
1–10	0.57	0.61	0.33	0.84
0.1–1	0.86	0.45	0.35	0.93
0.01–0.1	1.00	0.10	0.26	1.00
0.001–0.01	1.00	0.03	0.23	1.00

^a Concordance applied to women with urine and fecal samples that contained ESBL *E. coli* strains that displayed ≥95% similarity (see Materials and Methods). Sens, sensitivity; Spec, specificity; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value.

Cas clinique N°1

Quel est votre conseil concernant l'antibiothérapie probabiliste ?

- ROCEPHINE (1 g/j)
- ROCEPHINE (1 g/j) + AMIKACINE (20 mg/kg)
- TEMOCILLINE (2 g x 2 /j)
- PIPERACILLINE-TAZOBACTAM (4 g x 4 /j)
- IMIPENEME (500 mg x 4 /j)

Cas clinique N°1

Quels sont les outils / éléments permettant d'affiner votre décision ?

- Présence d'une colonisation rectale à EBLSE
- Nombre de FDR d'infection à EBLSE
- Utilisation de score de probabilité d'infection à EBLSE
- Utilisation d'un test NG test ® CTX-M Multi
- Utilisation d'un Film Array Blood Culture ®

Cas clinique N°1

Vous avez débuté une antibiothérapie probabiliste par imipénème et à H24 le laboratoire a identifié un *E. coli* dont voici l'antibiogramme :

Amoxicilline/Ampicilline	--R	
Amoxicilline + clavulanate (!)	--R	
Ticarcilline	--R	
Claventin (!)	--R	
Pipéracilline	--R	
Pipéracilline+Tazobactam (!)	ZIT	16
Temocilline	SFP	8
Céfoxitine	S-	
Céfotaxime (!)	--R	
Céftazidime (!)	--R	
Céfèpime (!)	--R	
Ceftolozane-tazobactam (!)	S-	0,75
Ceftazidime-avibactam (!)	S-	0,38
Imipénème (!!)	S-	
Méropénème (!!)	S-	
Ertapénème (!!)	S-	
Aztréonam	--R	

Gentamicine	--R	
Tobramycine	--R	
Amikacine	S-	
Netilmicine	--R	
Acide Nalidixique	--R	
Ofloxacine (!)	--R	
Ciprofloxacine (!)	--R	
Triméthoprime-sulfaméthoxazole	--R	
Fosfomycine IV (!!)	--R	

Cas clinique N°1

Quelle est votre proposition d'antibiothérapie documentée?

- CEFOXITINE (100 mg/kg/j)
- CEFTOZOLANE-TAZOBACTAM (1/0.5 g x 3 /j)
- CEFTAZIDIME-AVIBACTAM (2/0.5 g x 3 /j)
- IMIPENEME (500 mg x 4 /j)
- TEMOCILLINE (2 g x 3 /j)

Quelle est l'antibiothérapie de choix pour traiter les infections à Enterobacterales Résistantes aux C3G (C3G-R)



Traitement des infections non graves

Situation clinique	Adulte	Enfant
Infections autres que urinaires et biliaires	Carbapénème : imipénème ou méropénème (ou ertapénème après avis spécialisé)	Méropénème
infections urinaires bactériémiques ou non, après contrôle de la source (cf reco SPILF / HAS IU et publications pédiatriques)	<ul style="list-style-type: none"> • Cotrimoxazole • Fluoroquinolone • Pipéracilline-tazobactam • Témocilline • Céfoxidine uniquement pour <i>E. coli</i> producteur de BLSE • Céfèpime uniquement en l'absence de BLSE • Amoxicilline/Acide clavulanique possible hors IU masculine • Aminosides ou fosfomycine IV en monothérapie, après avis spécialisé indispensable <p>▪ <i>Cystites:</i> privilégier Mecillinam, Fosfomycine trométamol, Nitrofurantoïne, Triméthoprime</p>	<p>Par voie IV (généralement traitement initial)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Amikacine • Témocilline • Céfoxidine uniquement pour <i>E. coli</i> producteur de BLSE • Pipéracilline-tazobactam • Céfèpime uniquement en l'absence de BLSE <p>Par voie orale (généralement relais de traitement)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cotrimoxazole • Céfixime+Amoxicilline-Ac.clavulanique* Ciprofloxacine <p><i>Cystites:</i> privilégier : <i>Amox clav</i>, <i>Cotrimoxazole</i></p>
▪ Infections biliaires bactériémiques ou non, après contrôle de la source	<ul style="list-style-type: none"> • Piperacilline-tazobactam peut être envisagé • Fluoroquinolone • Amoxicilline ac. Clavulanique • Céfèpime uniquement en l'absence de BLSE 	<ul style="list-style-type: none"> • Piperacilline-tazobactam peut être envisagé • Amoxicilline ac. clavulanique • Ciprofloxacine • Céfèpime uniquement en l'absence de BLSE

*(uniquement pour *E. coli*, *K. pneumoniae* ou *Proteus* producteur de BLSE sensible à pipé-tazo ou CMI≤1mg/L pour le céfixime associé à l'acide-clav)

Quelle est l'antibiothérapie de choix pour traiter les infections à Enterobacterales Résistantes aux C3G (C3G-R)



Désescalade après usage d'un carbapénème

Si un carbapénème a été utilisé, une désescalade adaptée à la situation clinique par **Pipéracilline-tazobactam**, **Amoxicilline Ac. clavulanique**, **Fluoroquinolone**, **Co-trimoxazole** ou autre antibiotique selon antibiogramme, est de bonne pratique une fois qu'il n'y a plus de risque vital.

Si la souche est sensible au Céfèpime, il peut être utilisé pour traiter les souches C3G-R par hyperproduction de céphalosporinases, sans BLSE associée

Si aucune autre alternative n'est possible, l'Ertapénème peut être utilisé en traitement de relai

Infection urinaire de l'enfant : un relais per os est à privilégier s'il est possible par cotrimoxazole ou l'association cefixime+Amoxicilline/Ac.clavulanique (uniquement pour *E. coli*, *K. pneumoniae* ou *Proteus* producteur de BLSE si sensible à pipéracilline-tazobactam et/ou CMI du céfixime en synergie avec Amox/Ac. clav.< 1mg/l), ou ciprofloxacine

En l'absence d'autre alternative: amikacine ou témocilline.

**La mesure de la CMI à PTZ est nécessaire pour toute infection autre qu'urinaire ou biliaire
Elle doit être réalisée par technique de micro dilution en plaque et être ≤ 8 mg/l.**

Quelle est l'antibiothérapie de choix pour traiter les infections à Enterobacterales résistantes aux C3G (C3G-R) ?

Antibiotiques non recommandés

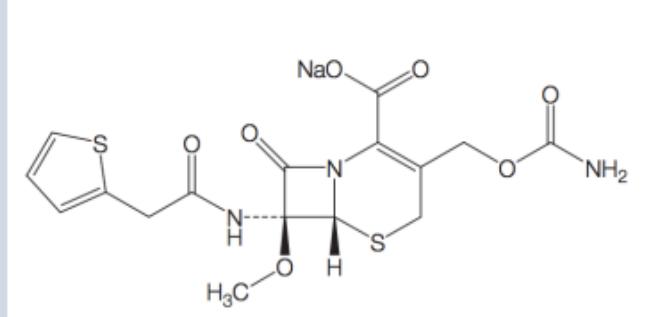
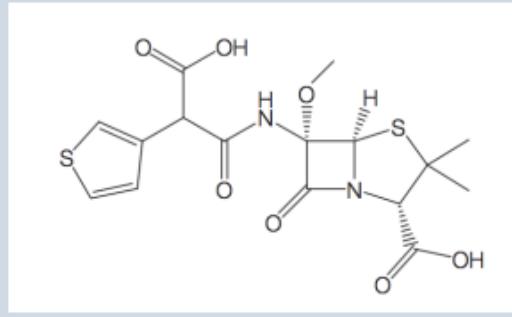
La Tigécycline n'est pas recommandée pour le traitement des infections dues à des Enterobacterales C3G-R.

Les nouvelles associations des nouvelles β Lactamine/Inhibiteur de β Lactamase (β L/I β L) doivent être considérées comme des antibiotiques réservés au traitement des infections dues à des bactéries extrêmement résistantes.

Il est donc de bonne pratique d'éviter leur utilisation pour tous les malades ayant des infections dues à des entérobactérales C3G-R, sur des arguments de politique de bon usage des antibiotiques.

Cas clinique N°1

Les dérivés méthoxy

Céfotixine	Témocilline
	
IU à <i>E. coli</i> BLSE	IU à entérobactéries BLSE
<i>K. pneumoniae</i> utilisation de porines (ompK35, ompK36)	Porines différentes
Echec clinique décrit par sélection de mutant résistant	Pas d'échec décrit par sélection de mutant résistant Etude rétrospective 171 infections : En analyse multivariée : infection à <i>K. pneumoniae</i> facteur protecteur d'échec : ORa = 0,29 (0,09 – 0,84)

Cas clinique N°1

La désescalade thérapeutique

Impact écologique potentiellement croissant	Molécules
Rang 1	Aminosides (mais risque de toxicité)*
Rang 2	Témocilline, cotrimoxazole**
Rang 3	Céfoxitine, amoxicilline-clavulanate
Rang 4	Pipéracilline-tazobactam, céfèpime, fluoroquinolones**
Rang 5	Carbapénèmes (incluant l'ertapénème), ceftazidime-avibactam, ceftolozane-tazobactam

Cas clinique N°1

Quelle est votre proposition d'antibiothérapie documentée?

- CEFOXITINE (100 mg/kg/j)
- CEFTOZOLANE-TAZOBACTAM (1/0.5 g x 3 /j)
- CEFTAZIDIME-AVIBACTAM (2/0.5 g x 3 /j)
- IMIPENEME (500 mg x 4 /j)
- TEMOCILLINE (2 g x 3 /j)

Cas clinique N°1

Au regard du profil de résistance, proposez-vous une durée plus prolongée de l'antibiothérapie ?

- OUI
- NON

Cas clinique N°1

Au regard du profil de résistance, proposez-vous une durée plus prolongée de l'antibiothérapie ?

•OUI

•NON

► Recommandations

En cas d'infection à entérobactérie résistante aux C3G, il est recommandé de suivre les durées de traitement habituellement préconisées. (AE)

Raccourcir la durée de traitement au maximum est une des mesures de bon usage des antibiotiques. (AE)

Cas clinique N°2

Hamid, âgé de 75 ans,
Double nationalité française et marocaine. Habite en France, a une maison au Maroc.
Marié, 5 enfants. Ouvrier retraité depuis 2015.
Autonome. Pas de consommation d'OH

Antécédents :

- Cancer de la prostate traité en 2019 par chirurgie et radiothérapie
- Diabète de type 2 sous Diamicron et Metformine
- HTA sous Périndopril et lindapaminde

Cas clinique N°2

Hospitalisation à la clinique à Agadir du 08/11 au 17/11 pour :

- placard de **dermohypodermite de la jambe gauche** avec bulles et syndrome inflammatoire biologique (GB 30770, CRP 96 mg/L, PCT 86).
- Prise en charge initiale : Amoxicilline/Acide-clavulanique 1g x3 IV + Métronidazole 500 mg x3 à J1 d'hospitalisation, **défaillance hémodynamique**, troubles de la conscience, défaillance rénale
- Prise en charge : noradrénaline, hémodialyse et relais des antibiotiques par imipénème, amikacine et vancomycine le 12/11

Transfert en médecine interne à Tours (rapatriement sanitaire) le 17/11 :

- * tableau de **dermohypodermite nécrosante du membre inférieur gauche** :
- * pas d'instabilité hémodynamique, apyrétique
- * Poursuite Imipenem 1gx3/j + vancomycine 2g/24h IVSE

Avis chirurgical : indication chirurgicale pour débridement

Parage chirurgical au bloc opératoire le 18/11 :

- Excision des tissus nécrosés et infectés.
- Localisation: face postéro-interne de la cuisse, jambe circonférentiel et dos du pied gauche

Cas clinique N°2

Appel de la bactériologie le 18/11 alors que le patient est au bloc :

Hémoculture de la veille positive à *K pneumoniae* productrice d'une carbapénémase de type NDM

⇒ Quelle antibiothérapie proposez vous ?

Dans l'après midi résultat de la recherche de BHRe: portage rectal de OXA-48 et NDM (test rapide)

=> Quelle antibiothérapie proposez vous ?

Cas clinique N°2

Quelle est votre proposition d'antibiothérapie?

- CEFIDEROCOL
- CEFTOZOLANE-TAZOBACTAM
- CEFTAZIDIME-AVIBACTAM
- MEROPENEME-VABORBACTAM
- CEFEPIME-ENMETAZOBACTAM
- AZTREONAM-AVIBACTAM
- AUTRE

Cas clinique N°2

BMR ?

BHR?



QU'EST-CE QUE LES BMR ET LES BHRe ?



Une **BMR** (Bactérie Multi Résistante aux antibiotiques) est une bactérie qui a acquis un ou plusieurs mécanisme(s) de résistance aux antibiotiques
Principales bactéries cibles :

- **SARM** : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline
- **EBLSE** : Entérobactéries productrices de bétalactamases à spectre étendu
- **ABRI** : *Acinetobacter baumanii* résistant à l'imipénème
- **Pseudomonas aeruginosa** résistant à l'imipénème et à la ceftazidime

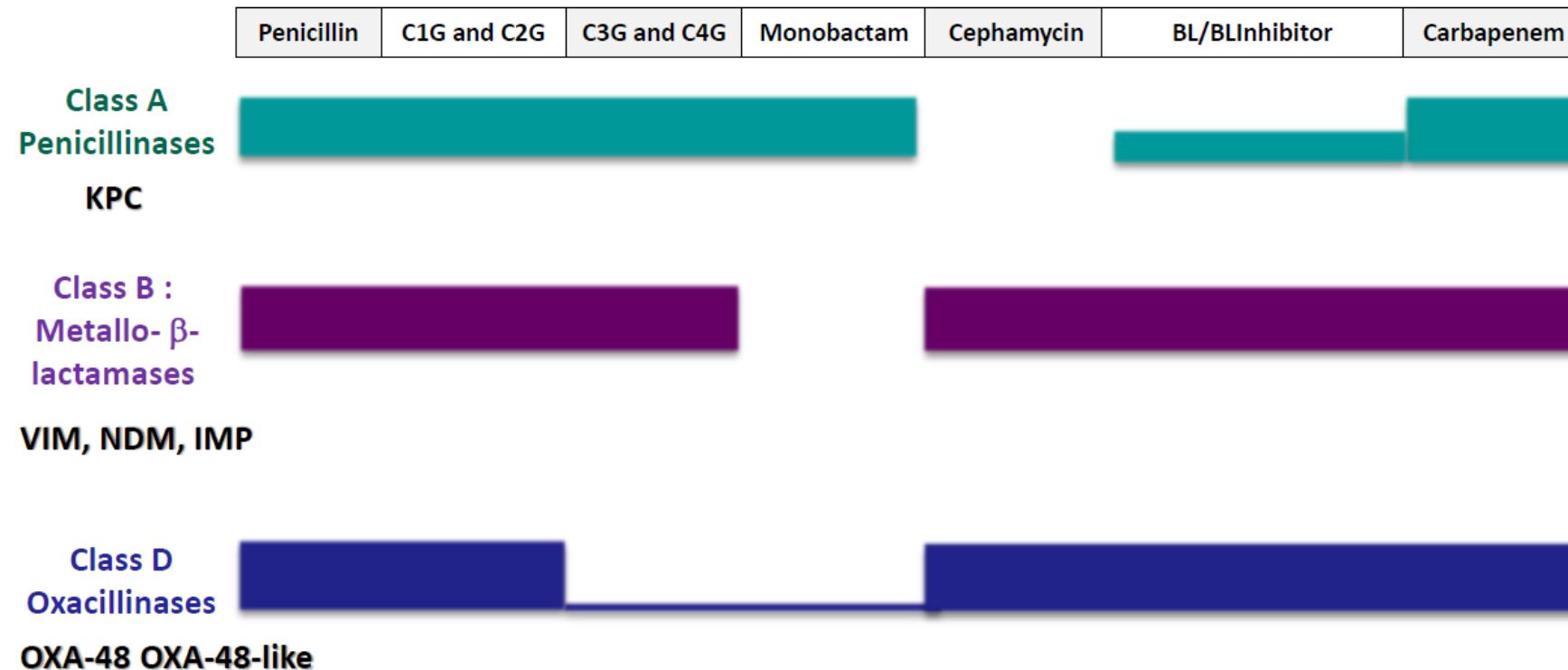
Une **BHRe** (Bactérie Hautement Résistante aux antibiotiques émergente) est une bactérie habituellement commensale du tube digestif qui a acquis des mécanismes de résistance transférables entre bactéries. Les ressources thérapeutiques sont plus limitées en cas d'infection à une BHRe qu'à une BMR

Bactéries concernées :

- **EPC** : Entérobactéries productrices de carbapénémases
- **ERG** : *Enterococcus faecium* résistant aux glycopeptides

Cas clinique N°2

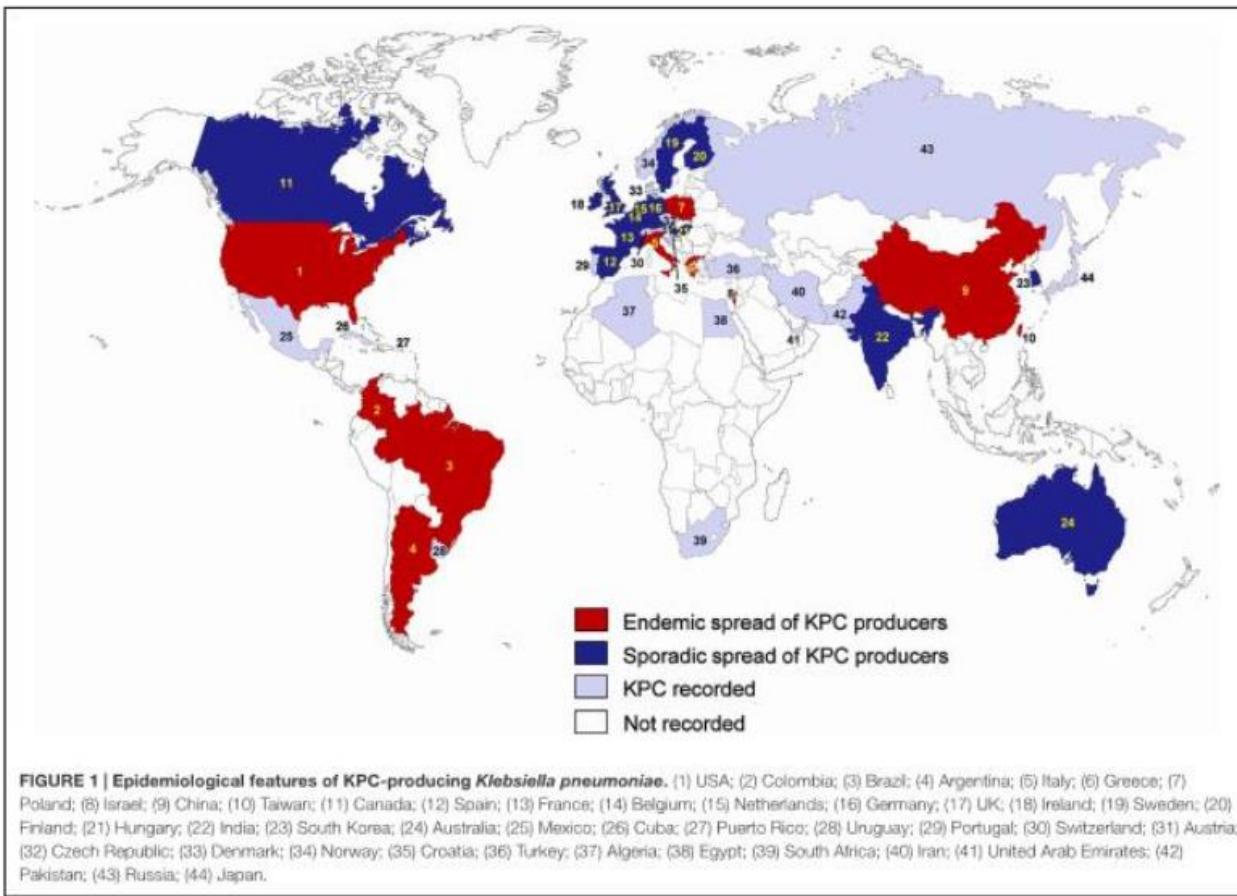
Carbapenemases classification according to Ambler



Cas clinique N°2

K. pneumoniae et KPC

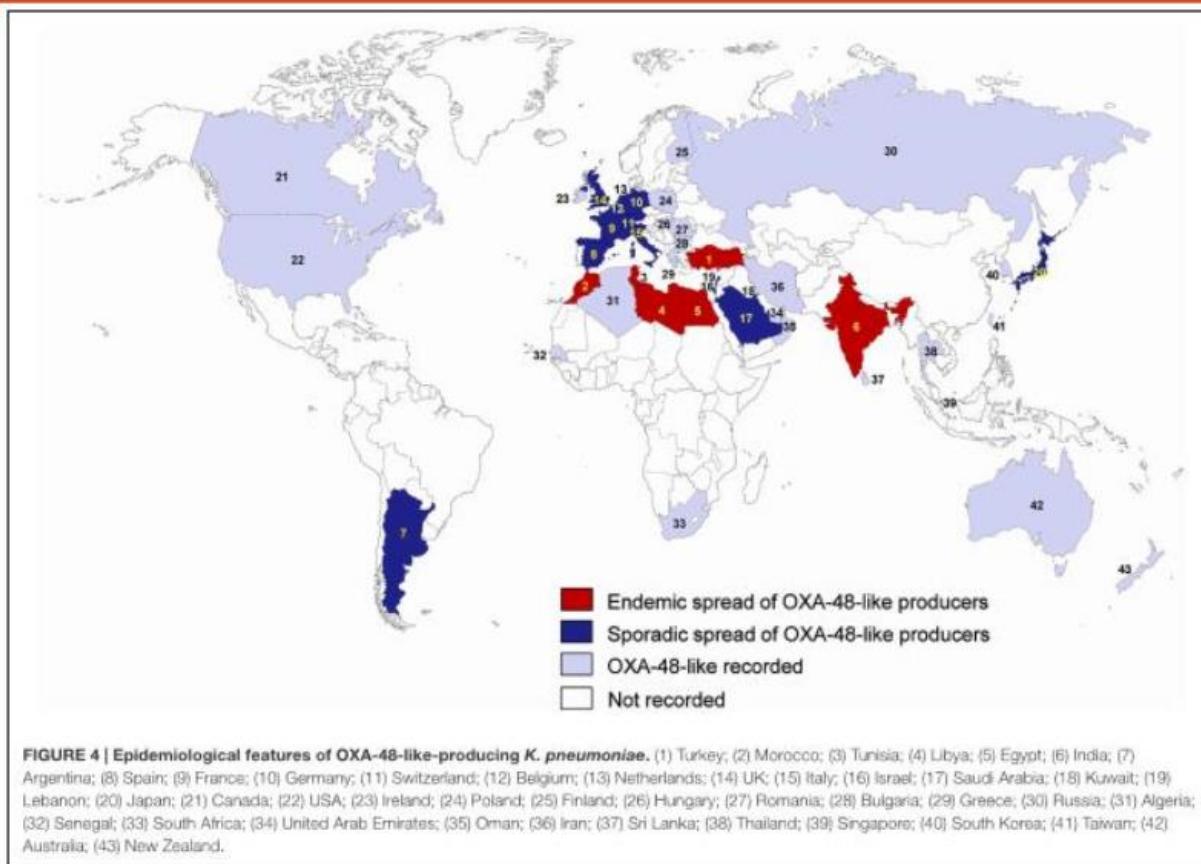
Lee C-R, et al. *Front Microbiol* 2016; 7:895



Cas clinique N°2

K. pneumoniae et OXA-48

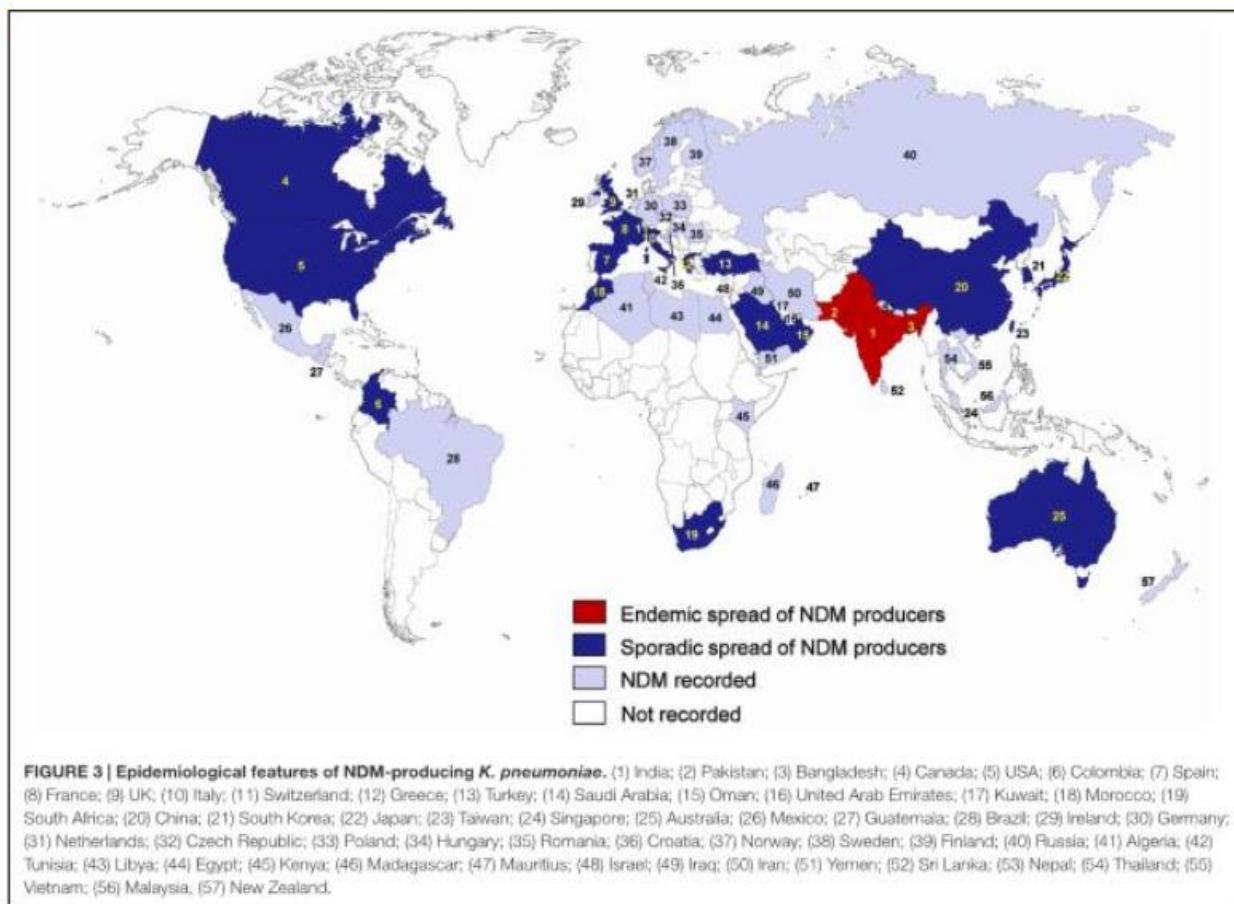
Lee C-R, et al. *Front Microbiol* 2016; 7:895



Cas clinique N°2

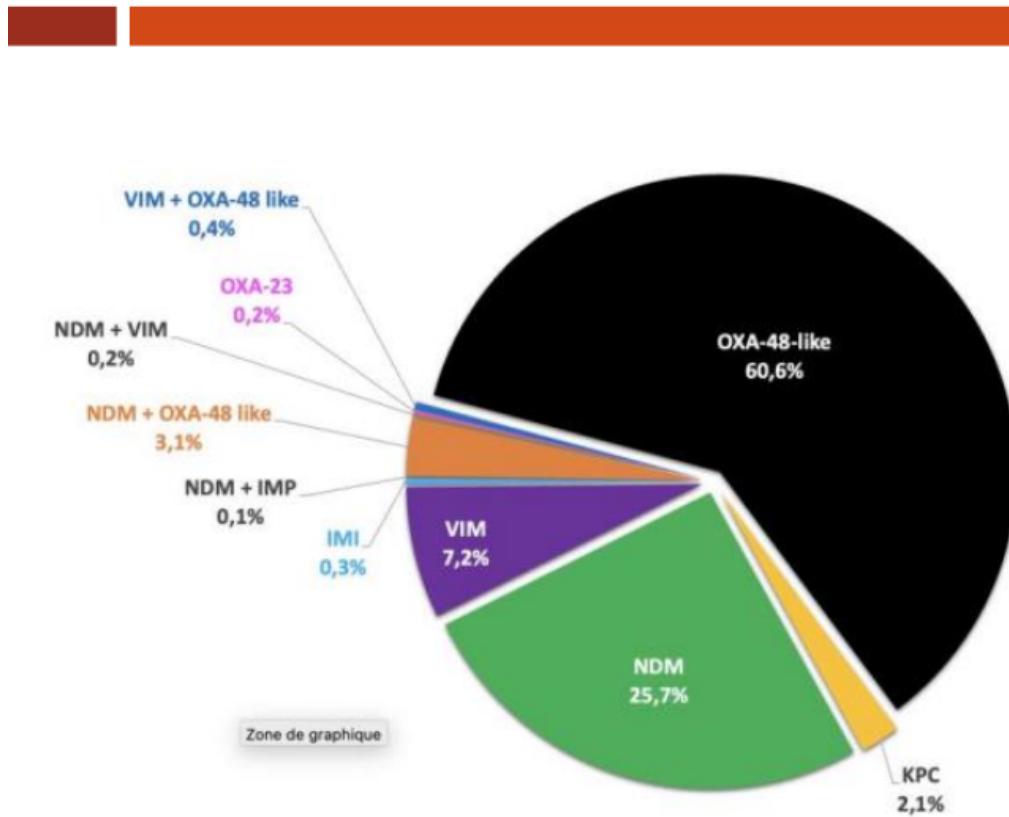
K. pneumoniae et NDM

Lee C-R, et al. *Front Microbiol* 2016; 7:895

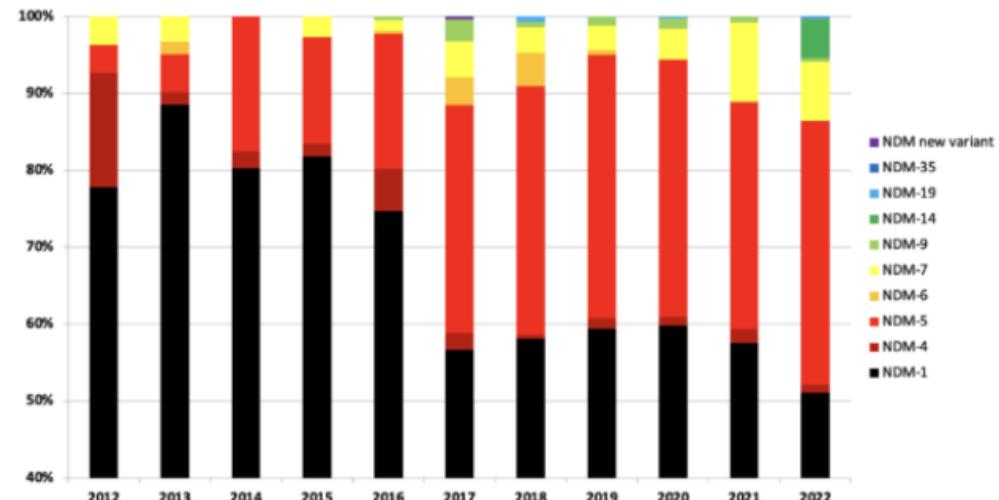
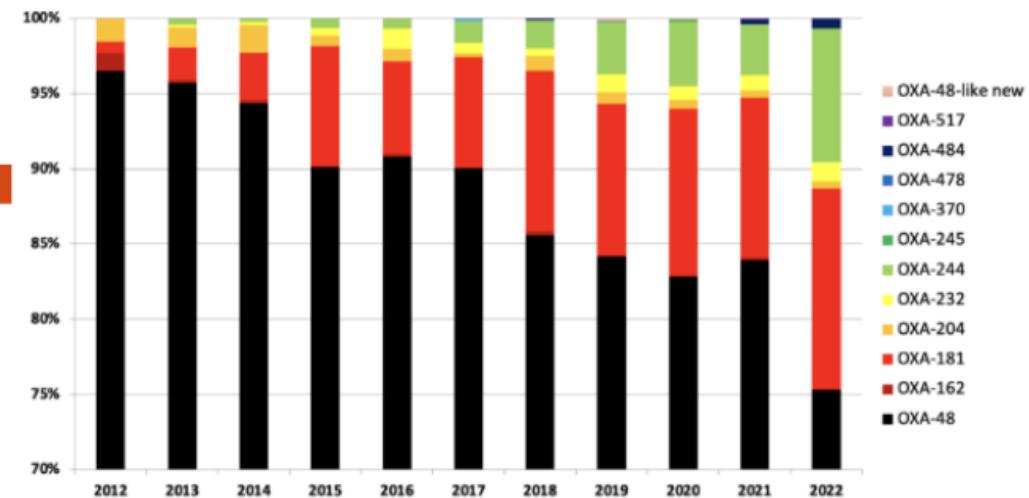


Cas clinique N°2

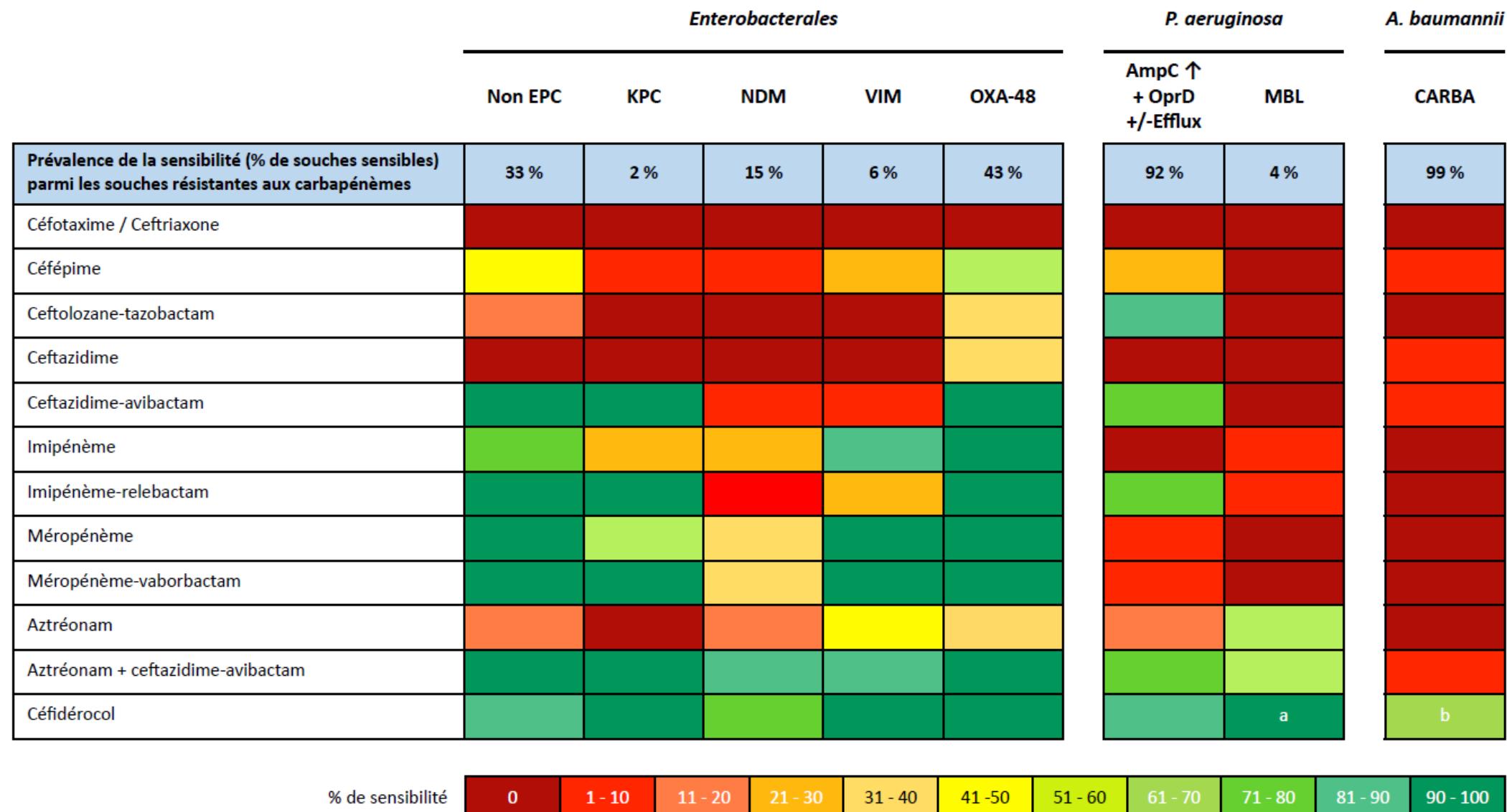
En France en 2022



Rapport 2023, CNR



Sensibilité des β -lactamines pour les souches résistantes aux carbapénèmes réceptionnées au CNR de la résistance aux antibiotiques
(sites du Kremlin-Bicêtre et de Besançon, période 2017-2021)



^a Attention seulement 17 % de sensibilité chez les souches productrices de l'enzyme NDM

^b Attention seulement 21 % de sensibilité chez les souches productrices de l'enzyme NDM

Quelle est l'antibiothérapie de choix pour traiter les infections à Entérobacteriales résistantes aux carbapénèmes (ERC) ?

Traitement des infections graves

- **OXA 48 & OXA 48 « like » :** Ceftazidime-avibactam est recommandé y compris chez l'enfant.
- **KPC :** Ceftazidime-avibactam, Meropénème-vaborbactam, ou Imipénème-cilastatin-relebactam sont recommandés.
- **ERC productrices de métallo-βêta-lactamases et/ou résistantes à tous les autres antibiotiques, y compris Ceftazidime-avibactam et Méropénème-vaborbactam :** l'association Aztréonam + Ceftazidime-avibactam ou le Céfidérocrol peuvent être proposés après avis spécialisé.

Chez l'enfant l'association Aztréonam + Ceftazidime-avibactam est préférée au Céfidérocrol, pour lequel peu de données sont actuellement disponibles.

Quelle est l'antibiothérapie de choix pour traiter les infections à Enterobacterales résistantes aux carbapénèmes (ERC) ?

Traitements des infections non graves

■ Infections autres qu'urinaires

L'utilisation d'antibiotiques anciens, choisis parmi ceux actifs in-vitro est de bonne pratique clinique. Un avis spécialisé est recommandé, pour des considérations de politique de bon usage des antibiotiques.

■ Infections urinaires

L'utilisation des aminosides, y compris la Plazomicine (quand elle sera disponible) est proposée. La Tigécycline peut être envisagée en dernier recours.

Cas clinique N°2

Quelle est votre proposition d'antibiothérapie?

- CEFIDEROCOL
- CEFTOZOLANE-TAZOBACTAM
- CEFTAZIDIME-AVIBACTAM
- MEROPENEME-VABORBACTAM
- CEFEPIME-ENMETAZOBACTAM
- AZTREONAM-AVIBACTAM
- AUTRE

Aztreonam – avibactam 2 g dose de charge puis 1,5g/6h perfusion de 3h

Cas clinique N°2

Culture de prélèvements per-opératoires : *E. coli BLSE et K. pneumoniae NDM et OXA-48*

	1 : <i>E.coli</i> CMI (mg/l)	2 : <i>K.pneumoniae</i> CMI (mg/l)
Antibiogramme par diffusion	Oui	Oui
Antibiogramme par dilution en milieu liquide		
AMOXICILLINE	R	R
AUGMENTIN	R	R
TICARCILLINE	R	R
CLAVENTIN		
PIPERACILLINE	R	R
TAZOCILLINE	R	R
TAZOCILLINE(CMI)	R >64	
IMIPENEME	S	R
IMIPENEME (CMI)		R >32
MEROPENEME	S	R
MEROPENEME CMI		R >32
ERTAPENEME	S	R
CEFALEXINE	R	R
CEFOXITINE	S	R
CEFOTAXIME	R	R
CEFTAZIDIME	R	R
CEFEPIME	R	R
CEFEPIME (CMI)		
CEFTOLOZANE + TAZOBACTAM	S	R
CEFTOLOZANE + TAZOBACTAM (CMI)	S 4	R >32
AZTREONAM	R	R

TOBRAMYCINE	R	R
TOBRAMYCINE (CMI)		
AMIKACINE	S	S
AMIKACINE(CMI)		
GENTAMICINE	R	R
TIGECYCLINE (CMI)	S 0,5	R >32
FOSFOMYCINE	S	R
COTRIMOXAZOLE	R	R
AC. NALIDIXIQUE	R	R
OFLOXACINE	R	R
LEVOFLOXACINE	R	SFP
CIPROFLOXACINE	R	R
COLISTINE (CMI)	S 1	S 2
AZTREONAM +AVIBACTAM	S 0,25	S 1
FOSFOMYCINE (CMI)		S 32
CEFIDEROCOL (CMI)		S 1
MEROPENEM VABORBACTAM (CMI)		R >16
IMIPENEM RELEBACTAM (CMI)		R >8
TEMOCILLINE	SFP	R
CEFTAZIDIME + AVIBACTAM (CMI)	S 4	R >16

Cas clinique N°2

Aztreonam – avibactam : non disponible rapidement à la pharmacie

Quelles options avez-vous?

Quelle est l'antibiothérapie de choix pour traiter les infections à Enterobacterales résistantes aux carbapénèmes (ERC) ?

Associations d'antibiotiques

- Infections à ERC sensibles à, et traitées par Ceftazidime-avibactam, Méropénème-vaborbactam, Céfidérocil ou Aztréonam+Ceftazidime-avibactam : les associations ne sont pas recommandées.
- Infection graves à ERC sensibles in-vitro uniquement aux Polymyxines, Aminosides, Tigécycline ou Fosfomycine; ou en cas de non-disponibilité des nouvelles associations β L/I β L : un traitement avec plus d'un médicament actif in-vitro est suggéré. Aucune recommandation pour ou contre des combinaisons spécifiques ne peut être fournie.
- Il est suggéré de ne pas utiliser d'associations comprenant des Carbapénèmes pour les infections à ERC, sauf si la CMI du Méropénème est ≤ 8 mg/L. Dans ce cas le Méropénème en perfusion prolongée et à haute dose peut être utilisé dans le cadre d'un traitement combiné.

Quelle est l'antibiothérapie de choix pour traiter les infections à Entérobacterales résistantes aux carbapénèmes (ERC) ?

Antibiotiques non recommandés

- La Tigécycline ne doit pas être utilisée pour les bactériémies et les pneumonies associées aux soins ou sous ventilation mécanique. Dans les autres situations son utilisation nécessite un avis spécialisé.
- Il n'y a pas de preuves permettant de recommander ou de déconseiller l'utilisation de la Fosfomycine en monothérapie pour traiter les ERC.

Cas clinique N°2

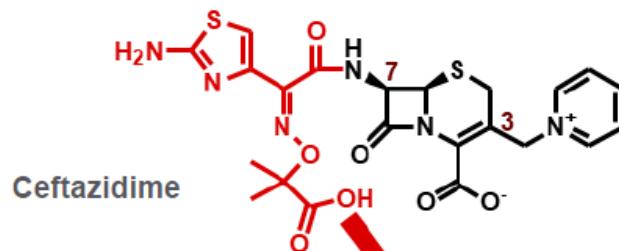
- **CMI céfiderocol UMIC© = 1 mg/l => Sensible**

⇒ Relais par cefiderocol 2 g toutes les 8 heures en perfusions de 3 heures

- **Association cefazidime/avibactam + aztreonam**

→ 2g Cefta/avi toutes les 8h + 2g d'aztreonam toutes les 6 à 8h perfusions de 3h

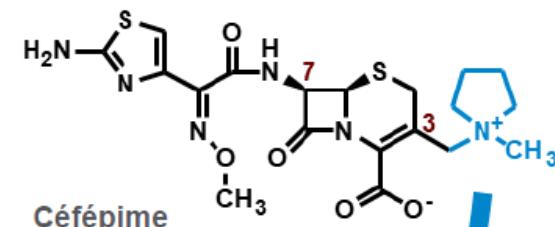
Céfidérocol, (Fetcroja®)



Ceftazidime

Chaîne latérale en C₇

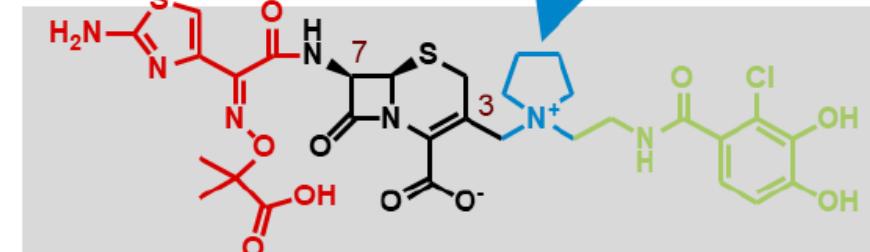
- Renforce la stabilité vis-à-vis des bêta-lactamases



Céfèpime

Chaîne latérale en C₃

- Facilite le passage à travers la membrane externe des BGN
- Limite l'affinité pour les bêta-lactamases



Groupement catéchol

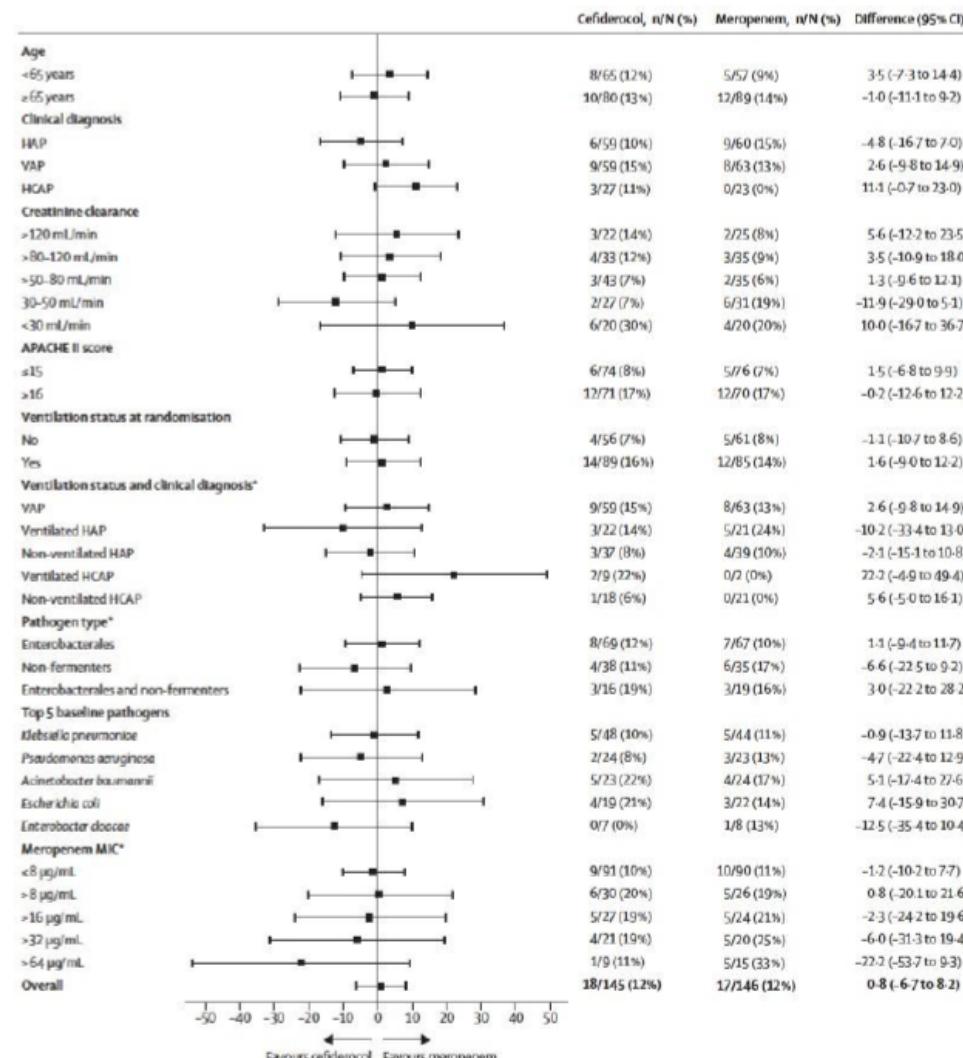
- Renforce encore la stabilité vis-à-vis des bêta-lactamases
- Fixe le fer libre

Shionogi

- * Céphalosporine sidérophore, groupement chlorocatéchol en position 3 de la chaîne latérale
- * Voie d'entrée de la molécule par les sidérophores selon la stratégie du cheval de Troie
- * Inhibiteur des β-lactamases de classes A, B, C et D
- * 2 g x 3 (infusion de 3h)

Etude clinique de non-infériorité, APEKS-NP

- Céfiderocol (FDC) versus méropénème (MER) (2g x 3 perfusion de 3h)**
- 76 centres, 17 pays 2017-2019
- Pneumopathie nosocomiale**
- 148 patients FDC et 152 MER
- Bactéries: *K.pneumoniae* 32% > *P. aeruginosa* 16% > *Acinetobacter* 16%
- Efficacité clinique 65% FDC versus 67% MER
- Eradication bactérienne 41% FDC versus 42% MER
- Mortalité 12,4% FDC versus 11,6% MER



Etude CREDIBLE-CR

- Etude de phase 3 (Sept 2016-Avril 2019)
- 95 hôpitaux (16 pays)
- **Bacilles à Gram négatif résistants aux carbapénèmes (n=152 patients)**
- Céfidérocol 2g x 3 (*n=101*) versus meilleure ATB (*n=49*)
- Infections: PNP nosocomiale (*n=45/22*), cUTI (*n=26/10*), bactériémies (*n=30/17*)
- 83% monothérapie FDC
- Efficacité clinique : chez les non-fermentants pas de différence entre les deux groupes (FDC= 45% versus 52%)
- Pas de différence de mortalité J14 et J28 entre les deux groupes en l'absence de *A. baumannii*

	All patients N=87†	N=40‡
<i>Acinetobacter baumannii</i>	37 (46%)	17 (45%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	27 (34%)	12 (32%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12 (15%)	10 (26%)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	5 (6%)	0
<i>Acinetobacter nosocomialis</i>	2 (3%)	0
<i>Enterobacter cloacae</i>	2 (3%)	0
<i>Escherichia coli</i>	2 (3%)	1 (3%)
Nosocomial pneumonia		
<i>A baumannii</i>	26/40 (65%)	10/19 (53%)
<i>P aeruginosa</i>	6/40 (15%)	5/19 (26%)
<i>K pneumoniae</i>	6/40 (15%)	5/19 (26%)
<i>S maltophilia</i>	5/40 (13%)	0
<i>A nosocomialis</i>	2/40 (5%)	0
<i>E cloacae</i>	2/40 (5%)	0
<i>E coli</i>	0	1/19 (5%)
Bloodstream infections or sepsis		
<i>K pneumoniae</i>	10/23 (44%)	4/14 (29%)
<i>A baumannii</i>	10/23 (44%)	7/14 (50%)
<i>P aeruginosa</i>	2/23 (9%)	3/14 (21%)
<i>E coli</i>	1/23 (4%)	0
Complicated urinary tract infections		
<i>K pneumoniae</i>	11/17 (65%)	3/5 (60%)
<i>P aeruginosa</i>	4/17 (24%)	2/5 (40%)
<i>A baumannii</i>	1/17 (6%)	0
<i>E coli</i>	1/17 (6%)	0

A retenir pour les EPC

- Ne jamais rendre « sensible aux carbapénèmes à posologie standard » une souche d'EPC
- Privilégier les alternatives thérapeutiques aux carbapénèmes disponibles en fonction du mécanisme de résistance identifié
- Si l'utilisation d'un carbapénème est souhaitée : utiliser « Forte posologie » + autre antibiotique actif
- Molécules à tester (CMI) :

	Ceftazidime Céfèpime	Aztréonam	Carbapénème	Ceftazidime / avibactam	Impénème / relebactam	Méropénème / vaborbactam	Céfidérocil	Aztréonam / avibactam
KPC				1 ^{ère} intention	1 ^{ère} intention	1 ^{ère} intention	2 ^{ème} intention	3 ^{ème} intention
MBL		1 ^{ère} intention					2 ^{ème} intention	2 ^{ème} intention
MBL + BLSE							1 ^{ère} intention	1 ^{ère} intention
OXA-48 seul	1 ^{ère} intention	1 ^{ère} intention					2 ^{ème} intention	3 ^{ème} intention
OXA-48 + BLSE				1 ^{ère} intention			2 ^{ème} intention	3 ^{ème} intention
Non EPC			1 ^{ère} intention	1 ^{ère} intention	1 ^{ère} intention	1 ^{ère} intention	2 ^{ème} intention	3 ^{ème} intention

Adapté de Dortet et al, CNR RA, RICAI 2023

Cas clinique N°3

- Femme de 68 ans, 91kgs (IMC à 30 kg/m²), intubée depuis 7 j pour pneumopathie à COVID-19.
- Hémodynamique stable T°: 39°C, des sécrétions purulentes et ↴PaO₂/FiO₂
→ Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique (PAVM)
- PBDP : *Pseudomonas aeruginosa* (*P.a*) à 10⁴CFU/mL
La clairance calculée de la créatinine est à 80 ml/min.

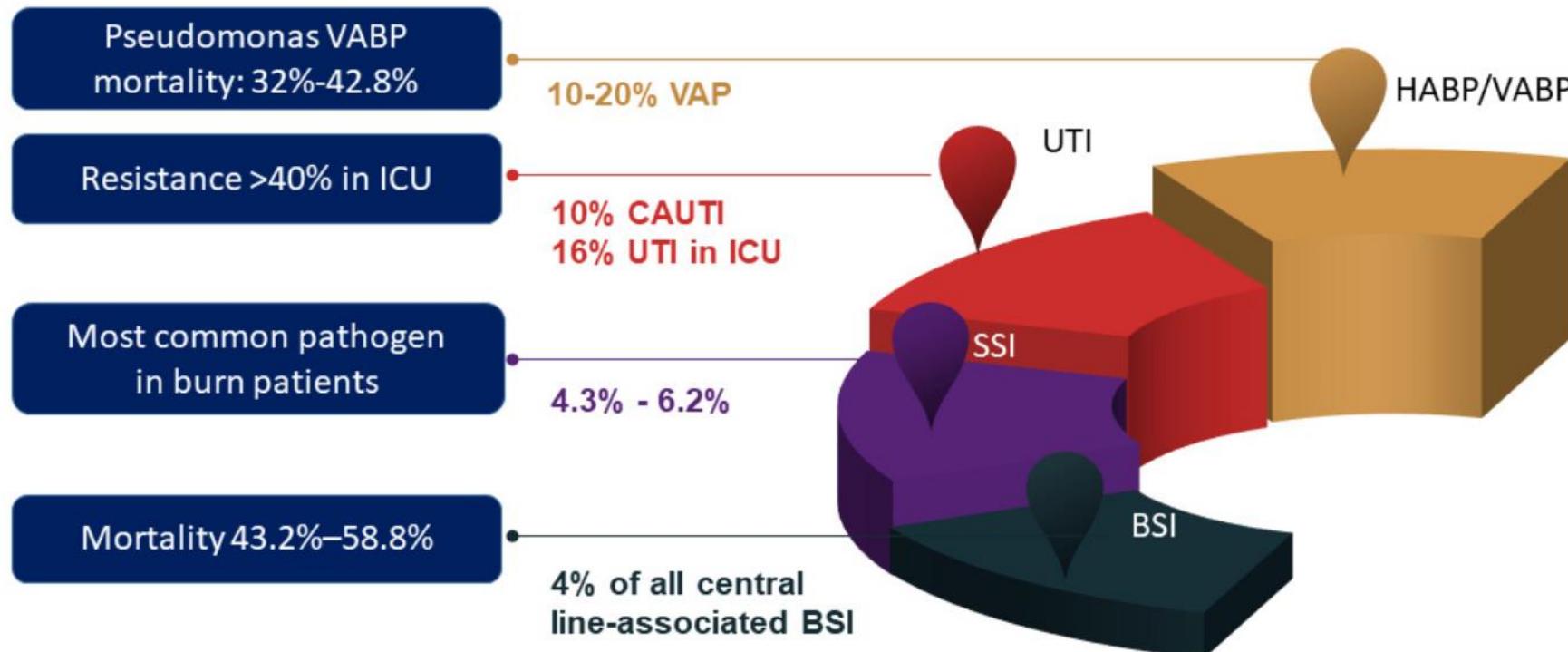
Parmi les modalités thérapeutiques suivantes, laquelle privilégiez-vous ?

- A/ Pipéracilline-Tazobactam 4g /8h IV
- B/ Pipéracilline 4g/8h IV + amikacine 30 mg/kg IV
- C/ Pipéracilline 16 g en perfusion IV continue
- D/ Méropenem 2g/8h IV
- E/ Méropenem 2g/8h en perfusion IV de 3 h
- F/ Méropenem 2g/8h IV + amikacine 30 mg/kg IV
- G/ Ceftazidime-avibactam 2g/8h en perfusion IV de 2h

	P.a
Ticarcilline	SFP
Claventin	SFP
Pipéracilline	SFP
Pipéracilline-Tazobactam	SFP
Ceftazidime	SFP
Céfèpime	SFP
Ceftolozane - tazobactam	S
Ceftazidime-avibactam	S
Imipénème	SFP
Méropénème	S
Aztréonam	SFP
Tobramycine	S
Amikacine	S
Levofloxacine	SFP
Ciprofloxacine	SFP

Cas clinique N°3

INFECTIONS LIÉES AUX SOINS



Karrulli et al. Antibiotics 2023

Cas clinique N°3

Hydrolyse enzymatique du « *P. aeruginosa des bois* »

	Classe A	Classe B	Classe C	Classe D
	Sérine-β-lactamases	Métallo-β-lactamases	Céphalosporinases	Oxacillinases
Chromosomique	Pénicillinases PIB-1 (<i>Pa</i>)		AmpC AmpC (<i>Pa</i>) <i>Expression variable</i>	
Plasmidique étroit	TEM		AmpC plasmidique	OXA spectre étroit OXA-50 (<i>Pa</i>) <i>Expression variable</i>

Résistance naturelle à plusieurs beta-lactamines + Pompe à efflux:

- Amoxicilline et à l'amoxiclav (Augmentin)
- C1G et C2G
- C3G (ceftriaxone et céfotaxime)
- Ertapénème

Cas clinique N°3

SENSIBLES A FORTE POSOLOGIE ?

Molécules antibiotiques	S (mg/L)	R	Interprétation Souche Sauvage à partir de 2019
Pipéracilline/tazobactam	0,001	16	 I ou SFP
Ceftazidime	0,001	8	 I ou SFP
Ceftazidime/avibactam	8	8	S
Ceftolozane/tazobactam	4	4	S
Céfèpime	0,001	8	 I ou SFP
Imipénème	0,001	4	 I ou SFP
Méropénème	2	8	S
Céfidérocrol	2	2	S
Ciprofloxacine	0,001	0,5	I ou SFP
Amikacine	16	16	S
Tobramycine	2	2	S
Colistine	2	2	S

Cas clinique N°3

Réponse proposée :

pipéracilline 16g/24 IV continue après une dose de charge de 4g

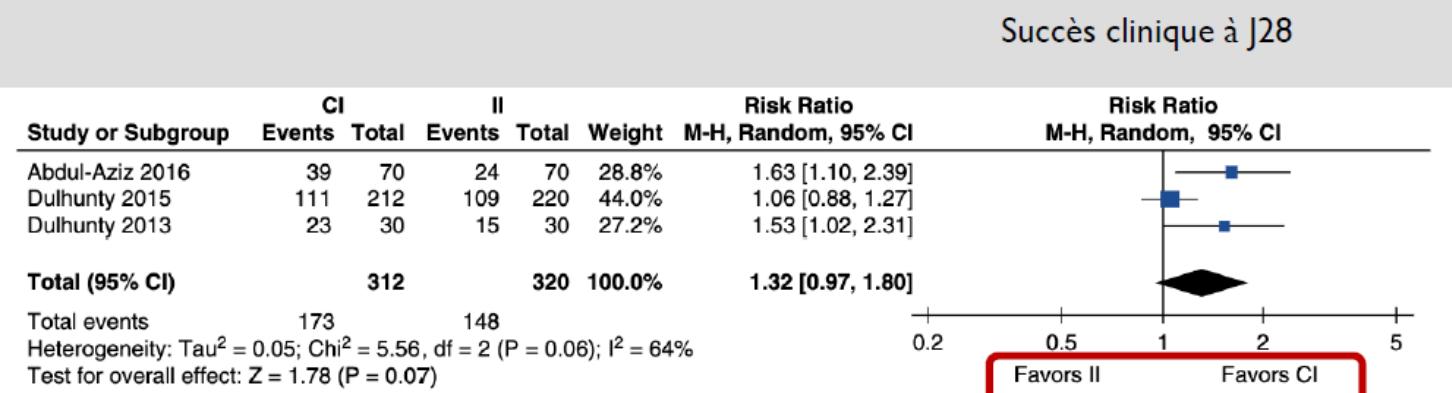
Cas clinique N°3

Fortes posologies

Pipéracilline-tazobactam	Administration discontinue en perfusions courtes : [4 g pipéracilline + 0,5 g tazobactam] toutes les 6 h en perfusions de 30 min	Administration discontinue en perfusions courtes : objectif non atteignable	<i>Pseudomonas spp. et anaérobies stricts</i> : forte posologie uniquement.
	Administration discontinue en perfusions prolongées : [4 g pipéracilline + 0,5 g tazobactam] toutes les 8 h en perfusions de 4 h	Administration discontinue en perfusions prolongées : [4 g pipéracilline + 0,5 g tazobactam] toutes les 6 h en perfusions de 3 h	
	Administration continue : [8 g pipéracilline + 1 g tazobactam]/jour [stabilité jusqu'à 24 h] après dose de charge de [4 g pipéracilline + 0,5 g tazobactam] en perfusion de 30 min	Administration continue : [...] [12 g pipéracilline + 1,5 g tazobactam]/jour [stabilité jusqu'à 24 h] après dose de charge de [4 g pipéracilline + 0,5 g tazobactam] en perfusion de 30 min	

Tableau III. Paramètres pharmacodynamiques.

	Bras continu	Bras discontinu
Pipéracilline		
AUIC ₈	160 ± 58	150 ± 52
AUIC ₁₆	80 ± 29	77 ± 26
T > CMI ₈	100	73,7 ± 13,8
T > CMI ₁₆	99,3 ± 1,15	61,7 ± 14,2
Tazobactam		
T > 4 µg/mL	64,6 ± 50	47,5 ± 15,3
T > 1 µg/mL	100	71,7 ± 18



Roberts. AJRCCM. 2016. 10.1164/rccm.201601-0024oc.

Pédebosq Pathologie Biologie. 2001. 10.1016/s0369-8114(01)00210-3.

Cas clinique N°3

La patiente a reçu un traitement par pipéracilline-tazobactam à la posologie de 4g/8h.

Après 5 jours de traitement son état clinique ne s'améliore pas. Un nouveau PBDP est réalisé et retrouve (cf. ci-joint): *Pseudomonas aeruginosa* 10^4 CFU/mL

Parmi les mécanismes de résistance suivants, lequel vous paraît en cause sur la base de l'antibiogramme ci-joint ?

- A/ β -lactamase à spectre étendu
- B/ Pénicillinase
- C/ Céphalosporinase déréprimée
- D/ Mécanisme d'efflux
- E/ Pénicillinase + céphalosporinase

	P. a
Ticarcilline	R
Claventin	R
Pipéracilline	R
Pipéracilline-Tazobactam	R
Ceftazidime	R
Céfèpime	SFP
Ceftolozane - tazobactam	S
Ceftazidime-avibactam	S
Imipénème	SFP
Méropénème	S
Aztréonam	SFP
Gentamicine	EPI
Tobramycine	S
Amikacine	S
Levofloxacne	SFP
Ciprofloxaïne	SFP

Cas clinique N°3

Résistance par **Association de mécanismes d'hydrolyse enzymatique** acquises : « *Pseudomonas des villes* » : *Résistance multimodale*

		Hyperproduction d'AmpC =			Classe C	Classe D
		• Affecte la plupart des BL (et les CarbaP si HProduite) • C4G (céfèpime) théoriquement plus stable à AmpC • Hyperproduction ampC = mécanisme le plus fréquent			éphalosporinases	Oxacillinases
Chromosomique		PIB-1 (Pa)			AmpC AmpC (Pa) AmpC déréprimé (AmpR)	
Plasmidique	étroit	TEM	SH	Hyper production Oxacillinase OXA-50 Ceftazidime-S mais céfèpime-R		OXA spectre étroit OXA-50 (Pa)
	large	PER	TE			OXA-BLSE OXA-1
	Carba	BLSE = rare <5%		Carbapénémases : VIM, IMP, NDM-1		VIM-1 Hydrolysent toutes les BL sauf l'aztréonam. Hydrolysent aussi Cefta+AVI et CEFTO/TAZ

Cas clinique N°3

β-lactamine	Céphalosporinase hyperproduite	Pénicillinase (TEM)	Oxacillinase (spectre étroit)	BLSE classe A (PER, VEB)	BLSE classe D (type OXA)	Carbapénémase classe B (VIM, IMP)
Pipéracilline	SFP/R	R	R	R	R	R
Tazocilline	SFP/R	SFP/R	SFP/R	SFP/R	SFP/R	R
Ceftazidime	SFP/R	SFP	SFP	R	SFP/R	R
Céf épime	SFP/R	SFP	SFP/R	SFP/R	SFP/R	R
Aztreonam	SFP/R	SFP	SFP	R	SFP/R	SFP
Imipénème	SFP	SFP	SFP	SFP	SFP	R
Méropénème	S	S	S	S	S	R

Cas clinique N°3

Evolution de la résistance chez *P. aeruginosa* en France

En Réanimation

	2011 (n=1 113)	2012 (n=1 278)	2013 (n=1 107)	2014 (n=1 084)	2015 (n=2 075)	2016 (n= 2 339)	2017 (n=2 199)
Ceftazidime ^R	28.5 %	23.6%	20.8%	17.1%	18.7%	19.4%	21.6%
Imipénème ^R	22.6 %	23.4%	24.6%	19.7%	18.4%	23.3%	19.6%

Réseau REA-Raisin



2019: n= 41 748 souches

- CAZ^R = 14.5%
- IMP^R = 15.2%
- MER^R = 15.7%



2020: n= 47 958 souches

- CAZ^R = 18.2%
- IMP^R = 19.0%
- MER^R = 17.3%

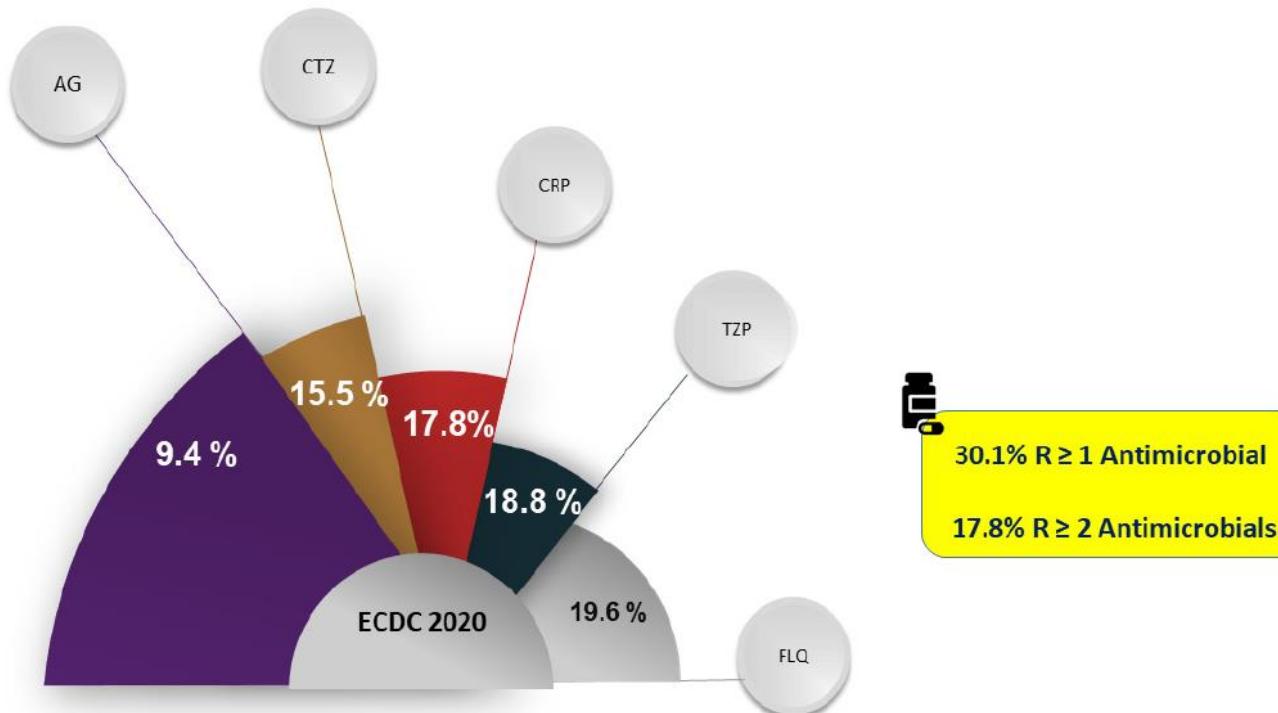


Mission SPARES, Mars 2022



Cas clinique N°3

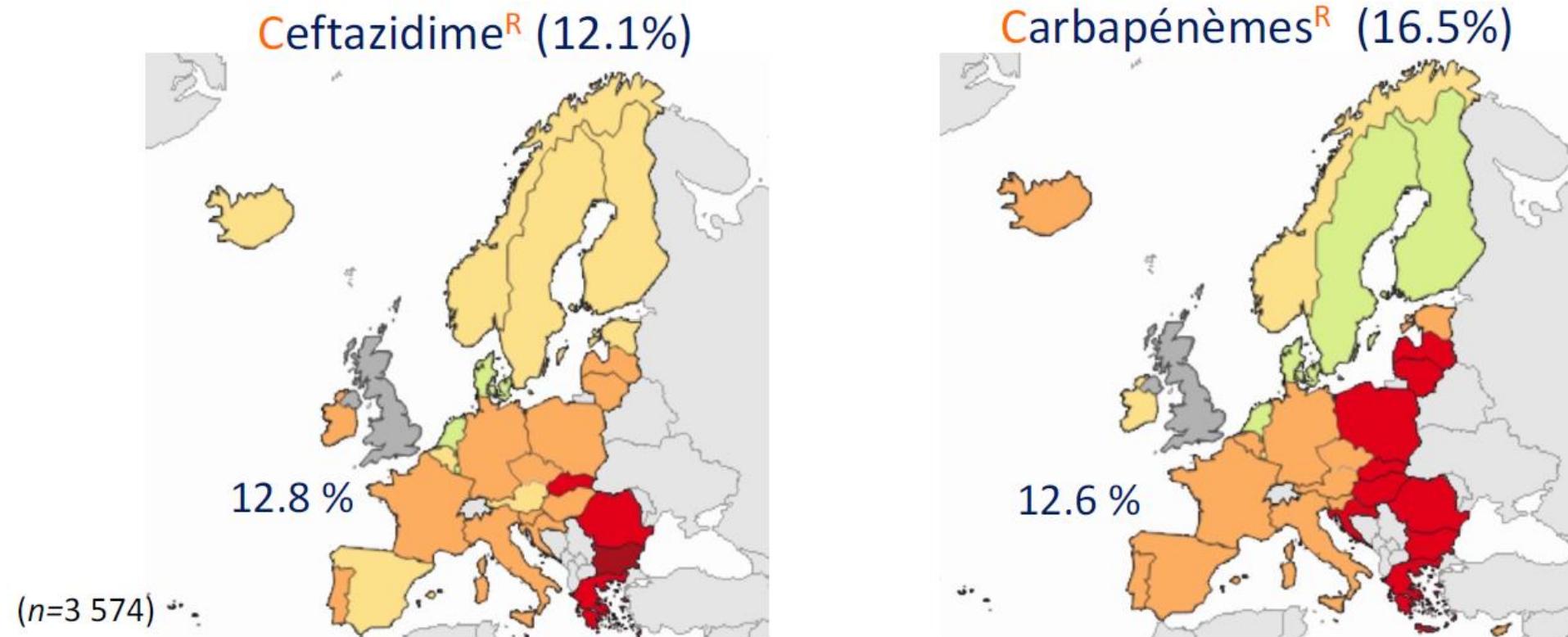
PRÉVALENCE DE LA RÉSISTANCE DE PSEUDOMONAS



Karrulli et al. Antibiotics 2023

Cas clinique N°3

Situation épidémiologique en Europe en 2020 chez *P. aeruginosa*



European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net)
Annual Epidemiological Report 2020. Stockholm: ECDC: nov 2021.

Cas clinique N°3

La patiente a reçu un traitement par pipéracilline-tazobactam à la posologie de 4g/8h.

Après 5 jours de traitement son état clinique ne s'améliore pas. Un nouveau PBDP est réalisé et retrouve (cf. ci-joint): *Pseudomonas aeruginosa* 10^4 CFU/mL

Parmi les mécanismes de résistance suivants, lequel vous paraît en cause sur la base de l'antibiogramme ci-joint ?

- A/ β -lactamase à spectre étendu
- B/ Pénicillinase
- C/ Céphalosporinase déréprimée**
- D/ Mécanisme d'efflux
- E/ Pénicillinase + céphalosporinase

	P. a
Ticarcilline	R
Claventin	R
Pipéracilline	R
Pipéracilline-Tazobactam	R
Ceftazidime	R
Céfèpime	SFP
Ceftolozane - tazobactam	S
Ceftazidime-avibactam	S
Imipénème	SFP
Méropénème	S
Aztréonam	SFP
Gentamicine	EPI
Tobramycine	S
Amikacine	S
Levofloxacne	SFP
Ciprofloxaïne	SFP

Cas clinique N°3

La patiente va être traitée par imipénème 1g/8h pendant 4 jours, mais devant l'absence d'amélioration, un nouveau PBDP sera réalisé, retrouvant un *P. aeruginosa* d'antibiogramme similaire. Comment adaptez-vous le traitement ?

Parmi les schémas suivants, lequel retenez-vous prioritairement ?

- A/ Imipenem 1g/8h + aérosols de colimycine
- B/ Imipenem 1g/8h + fosfomycine 4g/8h
- C/ Imipenem 1g/8h + amikacine 30 mg/kg/24h
- D/ Imipenem 1g/8h + ciprofloxacine 500 mg/12h
- E/ Poursuite imipenem 1g/8h
- F/ Ceftazidime-avibactam 2g/0,5g /8h en perfusions de 2h
- G/ Imipenem 2g/8h
- H/ Ceftolozane-tazobactam 2g/1g / 8h en perfusions de 1h

	P. a
Ticarcilline	R
Claventin	R
Pipéracilline	R
Pipéracilline-Tazobactam	R
Ceftazidime	R
Céfèpime	SFP
Ceftolozane - tazobactam	S
Ceftazidime-avibactam	S
Imipénème	SFP
Méropénème	S
Aztréonam	SFP
Gentamicine	EPI
Tobramycine	S
Amikacine	S
Levofloxacne	SFP
Ciprofloxaïne	SFP

Cas clinique N°3

Mono vs Bithérapie pour les PAVM à Pyo ? Les recos

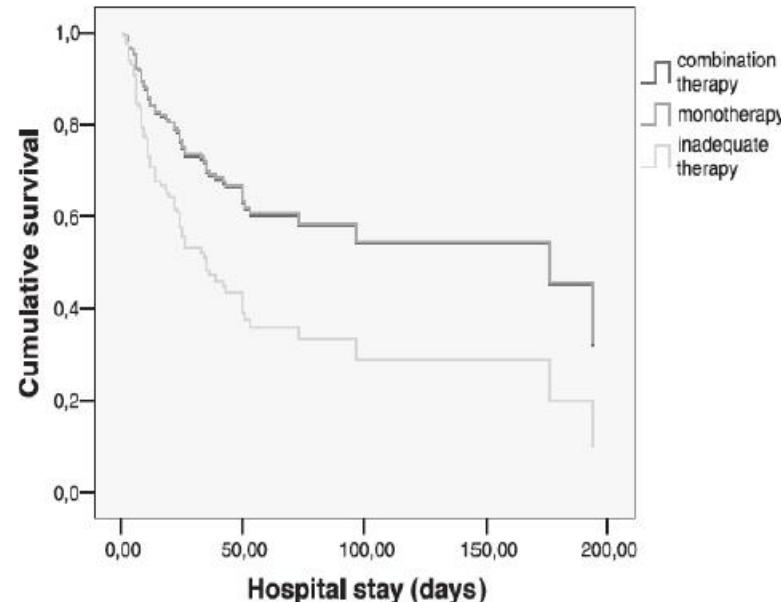
Bi-thérapie	ECCMID	IDSA	SFAR
En probabilité	écologie / colonisation MDR / ATB préalable/ H > 5j / choc	ATB 90 jours / > 10% de R / choc septique / pathologie pulm	ATB 90 jours / H > 5j / dialyse / choc / SDRA
Adapté à l'ATBg	POSSIBLE si non fermentant (weak reco, very low-quality evidence)	NON (strong reco, low-quality evidence) SAUF choc septique/ haut risque de décès (weak reco, very low-quality evidence)	NON

Torres 2017, Kalil 2016, Leone 2018

Cas clinique N°3

Ce qui compte dans les infections sévères =
ANTIBIOTHERAPIE APPROPRIEE ...

... que ce soit en mono ou bithérapie



	aHR	95% CI	p
Effective empirical therapy			.02
Combined therapy	1		
Monotherapy	0.90	0.50–1.63	.73
Inappropriate therapy	1.85	1.07–3.10	.02

Garnacho-Montero et al, Crit Care Med 2007

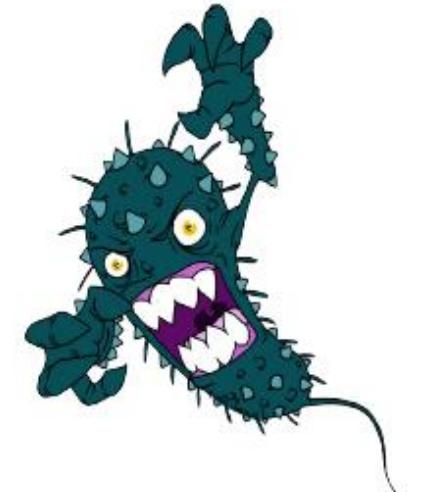
Cas clinique N°3

Quand faire des combinaisons?

- Le patient?
 - La gravité (inadaptation initiale)
 - Donc ça depend ...



- Le pathogène?
 - BMR / TDR
 - CMI élevée
 - Inoculum Important/Source Control



Cas clinique N°3

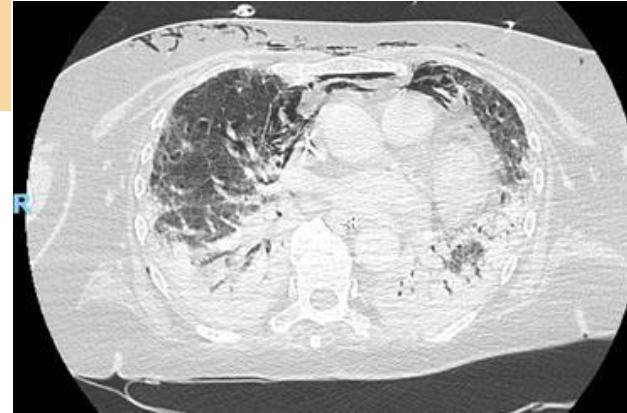
Le dosage de résiduelle d'imipénème sera de 0,3 mg/L.
La patiente va avoir le drainage d'un épanchement pleural, et être traitée par imipénème 2g/6h et aérosols de colimycine.

Après 5 jours la patiente redevient fébrile et le PDBP isole... devinez quoi ?

Parmi les propositions suivantes, laquelle privilégiez-vous ?

A/ Ceftolozane-Tazobactam

B/ Ceftazidime-avibactam



Pseudomonas aeruginosa

	SIR	CMI
Ticarcilline	--R	
Claventin (!)	--R	
Pipéracilline	--R	
Pipéracilline+Tazobactam (!)	--R	
Céftazidime (!)	--R	
Céfèpime (!)	--R	
Ceftolozane-tazobactam (!)	S--	
Ceftazidime-avibactam (!)	S--	
Imipénème (!!)	--R	
Méropénème (!!)	--R	
Aztréonam	SFP	
Gentamicine	S--	
Tobramycine	S--	
Amikacine	S--	
Lévofoxacine (!)	SFP	
Ciprofloxacine (!)	SFP	
Colistine (!!)	S--	2

! Antibiotique critique car générateur de résistance bactérienne*

!! Antibiotique de dernier recours*

* D'après ANSM : liste des antibiotiques critiques 2015"

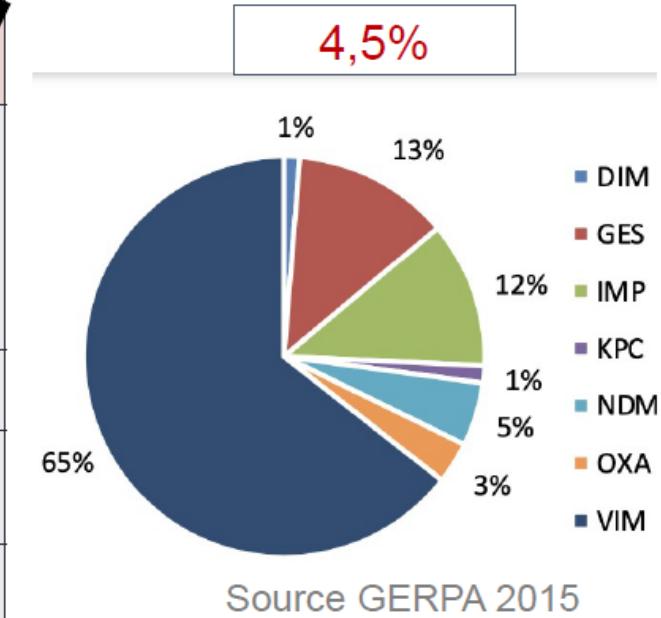
Cas clinique N°3

Résistance aux Carbapénèmes = Non enzymatique dans 95% des cas

Bactéries à Gram négatif		Classe A	Classe B	Classe C	Classe D
<i>P. aeruginosa</i>	Sérolactamases	Métallo-β-lactamases	Céphalosporinases	Oxacillinasées	
	Chromosomiques	Pénicillinasées		AmpC <ul style="list-style-type: none"> non inducible inducible déréprimée 	
Plasmidiques	TEM, SHV			AmpC plasmidique	OXA spectre étroit
	BLSE : BLSE < 5% Carbapénémases : KPC, GES				BLSE : OXA/BLSE Carbapénémases : OXA-48
Mutation Porine OprD+		Mécanismes Efflux +++			

Carbapénémase classe B

4,5%



Cas clinique N°3

Céphalosporinase maintenant hyperproduite +
Mutation de la porine D → résistance sélective aux carbapénèmes par imperméabilité
Pas de BLSE (souche toujours SFP aztreonam, ...et SFP aux fluoroquinolones)



CMI Ceftolozane/tazobactam < CMI Ceftazidime /avibactam

Ceftolozane/tazobactam sensible

- * Souches surproduisant **AmpC**
- * Souches productrices de BLSE, **SHV-2a**
- * Souches productrices de carbapénémase **GES-5**

Ceftazidime/avibactam sensible

- * Souches surproduisant **AmpC**
- * Souches productrices de BLSE, **SHV-2a**
- * Souches productrices de carbapénémase **GES-5 et KPC**

Ceftolozane/tazobactam résistant

- * Certaines souches surproduisant **AmpC et/ou ESAC**
- * Souches productrices de BLSE, **VEB, ES-OXA, PER, KPC, GES**
- * Souches productrices de carbapénémases **de classe B (MBL)**

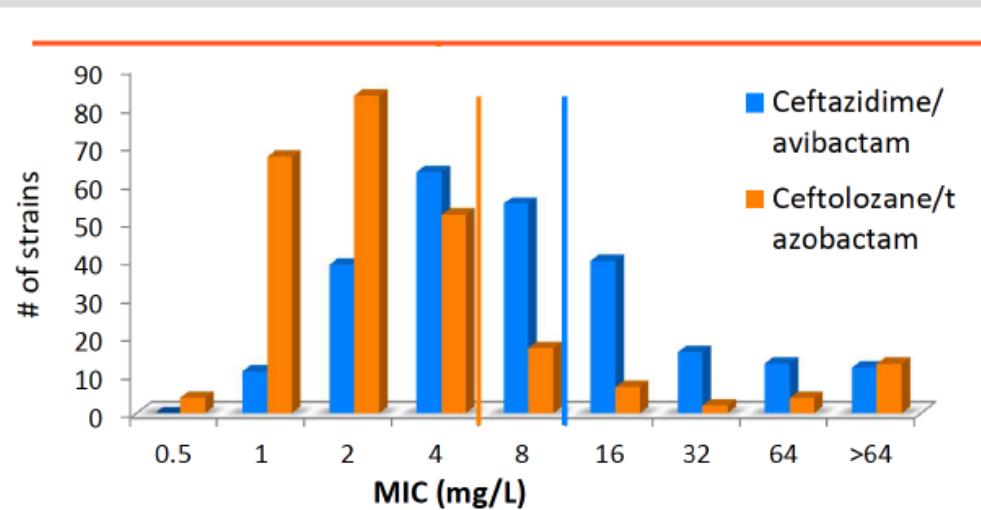
Ceftazidime/avibactam résistante

- * Certaines souches surproduisant **AmpC et/ou ESAC**
- * Souches surproduisant **systèmes d'efflux**
- * Souches productrices de BLSE, **VEB, ES-OXA, PER, GES**
- * Souches productrices de carbapénémases **de classe B (MBL)**

Merci à K. Jeannot (CNR)

Cas clinique N°3

Activité de Ceftazidime/avibactam et Ceftolozane/tazobactam



- Etude prospective réalisée en octobre 2015
- 36 hôpitaux français, $n=420$ souches de *P. aeruginosa*
- Résistante à la **ceftazidime** ($> 8 \text{ mg/L}$) et/ou I ou R à l'**imipénème** ($>4\text{mg/L}$) (EUCAST, 2016)
- 90 %** des souches étaient sensibles au **C/T** versus **80.7 % CZA**
- Population **CAZ^R** et **IPM^R** ($n=112$)
 - 77.8 %** de souches sensibles à l'association ceftolozane/tazobactam
- 55.6%** des souches **CZA^R** sont sensibles au **C/T** versus **14.3%** des souches **C/T^R** sont sensibles au **CZA**

CNR
RÉSISTANCE AUX
ANTIBIOTIQUES

Très bonne activité du C/T chez les souches multirésistantes

Merci à K. Jeannot (CNR)

Fournier D, AAC, 2020

CNR
RÉSISTANCE AUX
ANTIBIOTIQUES

RÉPUBLIQUE
FRANÇAISE
Liberté
Égalité
Fraternité

ars
Agence Régionale de Santé
Centre-Val de Loire

CRAtb
CENTRE RÉGIONAL EN ANTIBIOTHÉRAPIE
CENTRE VAL DE LOIRE

Cas clinique N°3

La patiente est traitée par ceftazidime-avibactam et levofloxacine.

Après une nouvelle amélioration, son état respiratoire se dégrade à nouveau et l'antibiogramme a encore évolué (ci-joint)...

Quel complément d'ATBgramme demandez-vous au microbiologiste ?

- A/ Imipenem-relebactam
- B/ Meropenem-vaborbactam
- C/ Colimycine
- D/ Cefiderocol
- E/ ceftazidime-avibactam + Aztreonam

SIR	Pseudomonas aeruginosa
Ticarcilline	--R
Claventin (!)	--R
Pipéracilline	--R
Pipéracilline+Tazobactam (!)	--R
Céftazidime (!)	--R
Céfèpime (!)	--R
Ceftolozane-tazobactam (!)	--R
Ceftazidime-avibactam (!)	--R
Imipénème (!!)	--R
Méropénème (!!)	--R
Aztréonam	--R
Gentamicine	S-
Tobramycine	S--
Amikacine	S--
Lévofloxacine (!)	--R
Ciprofloxacine (!)	SFP

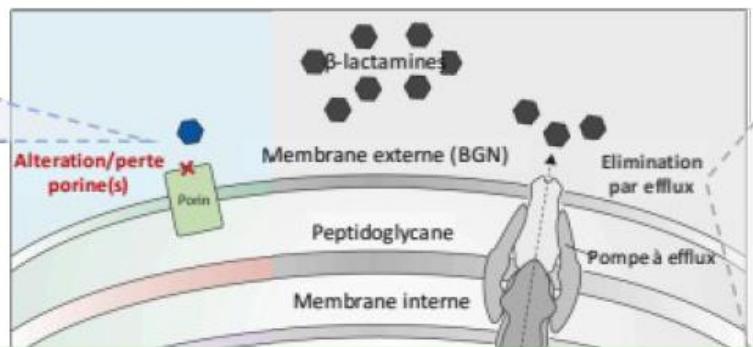
! Antibiotique critique car générateur de résistance bactérienne*

!! Antibiotique de dernier recours*

* D'après ANSM : liste des antibiotiques critiques 2015"

Cas clinique N°3

Pseudomonas aeruginosa : Résistance multimodale **non enzymatique**
Non enzymatique : Mutation de la Porine oprD = Intérêt Imipénème-Rélébactam ++



Perte porine OprD = Résistance aux CarbaP (ImiP)

- fréquent - 10% des souches
- Diminution de la concentration disponible ImiP
- Diminution entrée l'imipénème + hydrolyse par AmpC

= intérêt Imipénème+Rélébactam

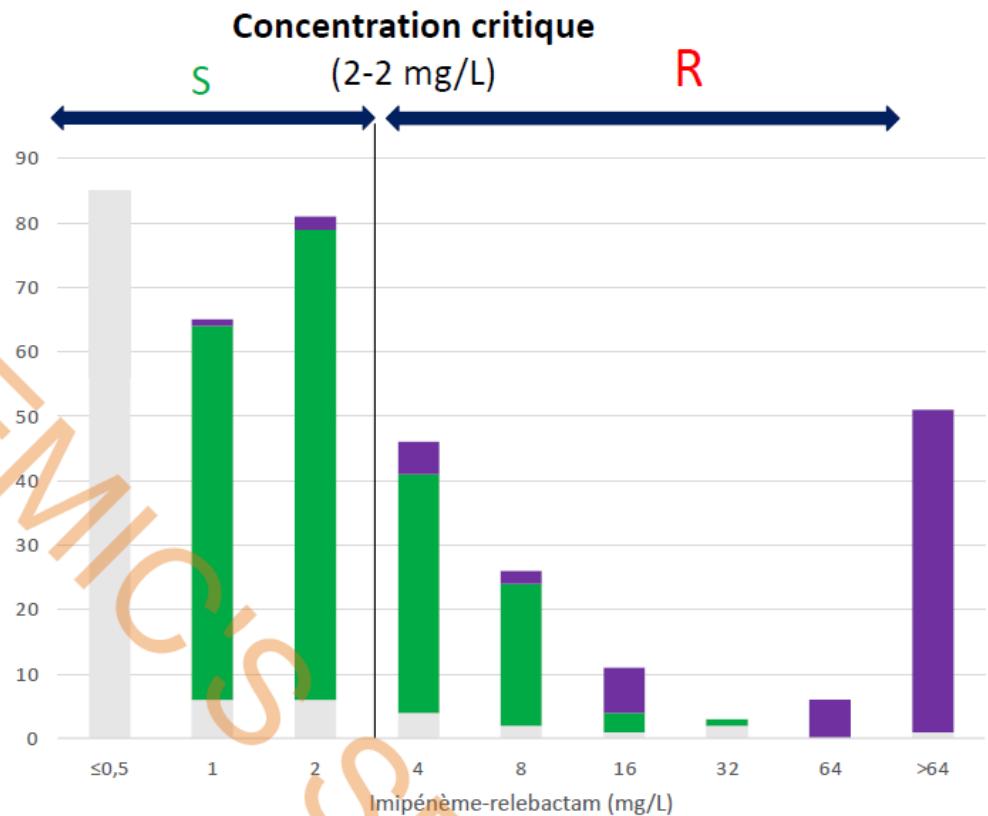
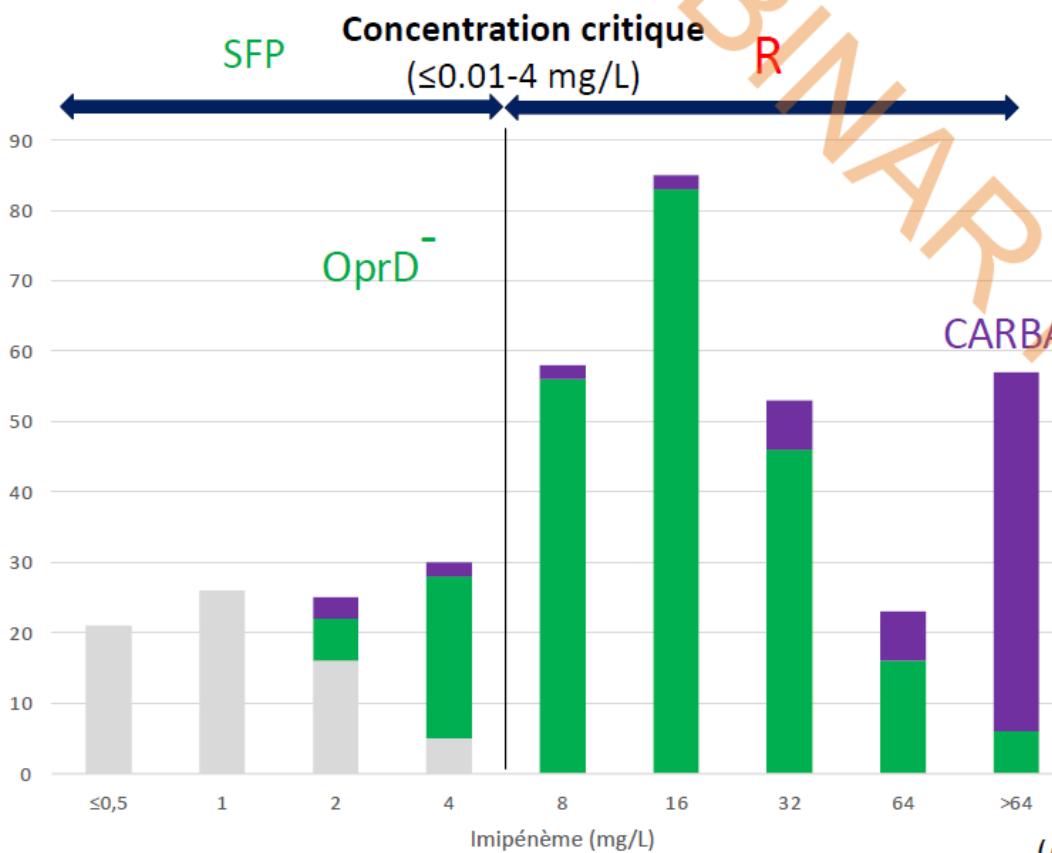
Adapté de Sherrard LJ et al, Lancet 2014

Antimicrobial Agent	% Susceptible		
	All Isolates	DTR Isolates	MDR Isolates
Imipenem/relebactam	93.9	62.2	82.2
Imipenem	72.0	0	38.9
Meropenem ^a	77.0	0	42.7
Ceftolozane/tazobactam ^a	94.7	67.5	84.0
Cefepime	75.6	0	29.6
Ceftazidime	76.9	0	32.4
Piperacillin/tazobactam	70.2	0	15.8
Aztreonam	63.1	0	8.1
Ciprofloxacin	65.7	0	34.2
Levofloxacin	56.8	0	20.1
Amikacin	96.0	84.8	89.8
Colistin	99.6	98.7	99.0

Smith JR et al, 2020

Cas clinique N°3

Récupération de l'activité de l'imipénème/cilastatine en présence de relebactam *in vitro*



OprD⁻: Altération de la porine OprD

CARBA : souche productrice d'une carbapénémase

Cas clinique N°3

Meropénème-Vaborbactam

Peu d'intérêt sur *P. aeruginosa*

Activité classe A et C

Si Mero-R → Meropénème-Vabor-R

Seul intérêt :

infection polymicrobienne

Imipénème-Cis-Relebactam

Antimicrobial Agent	% Susceptible		
	All Isolates	DTR Isolates	MDR Isolates
Imipenem/relebactam	93.9	62.2	82.2
Imipenem	72.0	0	38.9
Meropenem ^a	77.0	0	42.7
Ceftolozane/tazobactam ^a	94.7	67.5	84.0
Cefepime	75.6	0	29.6
Ceftazidime	76.9	0	32.4
Piperacillin/tazobactam	70.2	0	15.8
Aztreonam	63.1	0	8.1
Ciprofloxacin	65.7	0	34.2
Levofloxacin	56.8	0	20.1
Amikacin	96.0	84.8	89.8
Colistin	99.6	98.7	99.0

1. Relebactam indépendant Mutation OprD :
2. Relebactam inhibant la céphalosporinase AmpC et Restitue sensibilité de l'imipénème si OprD mutée

Cas clinique N°3

Cefiderocol pour souches IMP R, CAZ R et C/T R

	Classe A	Classe B	Classe C	Classe D
	Sérol β-lactamases	Metallo-β-lactamases	Céphalosporinases	Oxacillinasées
Chromosomiques	Pénicillinasées (<i>C. koseri, Klebsiella</i>)		AmpC non inducible (<i>E. coli</i>)	
			AmpC inducible	
Plasmidiques	TEM, SHV BLSE TEM, SHV, CTX-M		AmpC plasmidique	OXA spectre étroit
	Carbapénémases KPC	Carbapénémases VIM, IMP, NDM-1		BLSE de type OXA Carbapénémases Ex. OXA-48 (OXA-23/58)

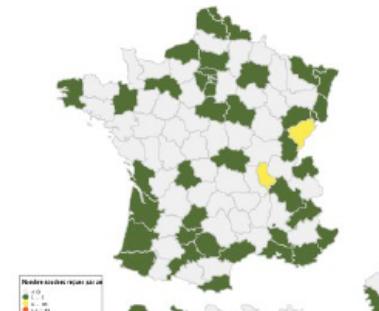
R > 2 mg/L

Faible liaison aux protéines : 40 à 60%

Coefficient extraction HD^{4h}: 60%

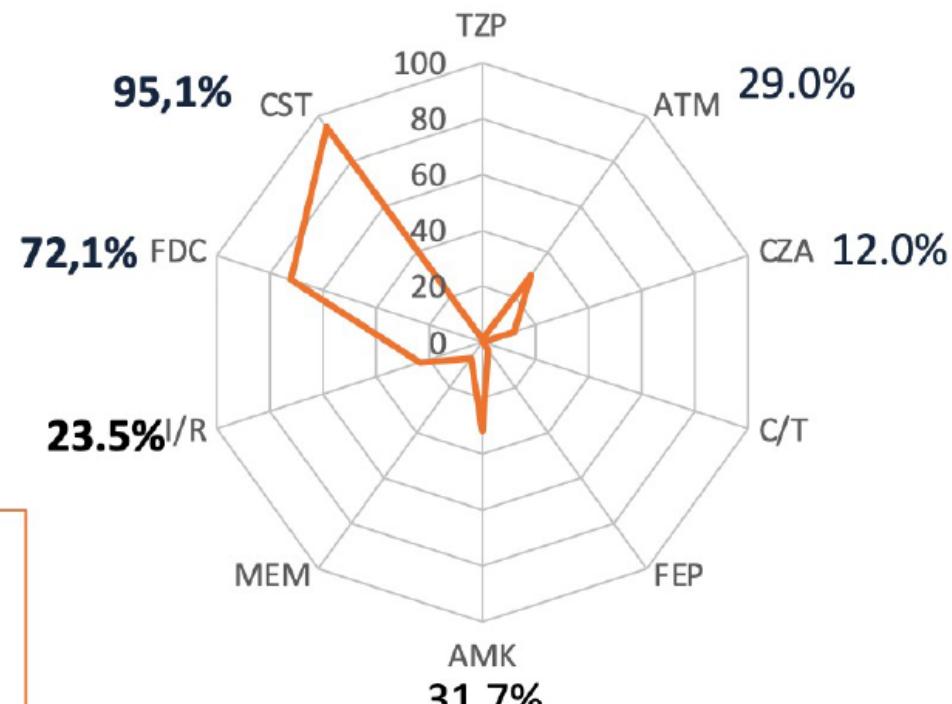
Diffusion dans le **film alvéolaire = 10%...en réalité 40%**

Perfusion continue : OUI stable à 25°C pendant 6h



2021-22

**CAZ^R (>8 mg/L) et
IMP^R (>4 mg/L) et
C/T^R (> 4 mg/L)**

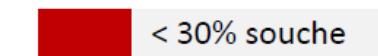


n= 183 souches, EUCAST 2022

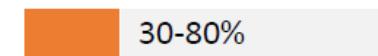
Cas clinique N°3

P. aeruginosa : souvent association de plusieurs mécanismes de résistance : il faut tester les molécules

	Enterobactérie productrice Carbapénémase			<i>P. aeruginosa</i>		
	Classe A KPC	Classe B NDM	Classe D Oxa-48	AmpC-HyperP	Carba-Resistant	MBL (VIM/NDM)
Ceftazidime-Avibactam						
Meropénème-Vaborbactam				Pas mieux Que Mero seul	Aucun intérêt	
Imipénème-Cis-Relebactam				Pas mieux que Imipénème seul	Mutation OprD	
Ceftolozane-Tazobactam						
Cefepime-Taniborbactam						VIM-1/VIM-2 bof
Céf épime-Zidebactam						
Cefiderocol		Echecs		Bithérapie et Echec ...		PLP3/adaptation Fe
Aztreonam-Avibactam						



< 30% souche



30-80%



>80%

Antibiotic	AmpC ↑	MexAB↑	OprD-	AmpC Ω-loop*	OXA ESBL	ESBL	CarbA	CarbA Mut**	CarbB	Iron transp.
Piperacillin/tazobactam	R	r	S	S/r	R	R	R	R	R	S
Ceftazidime	R	r	S	R	R	R	R	R	R	S
Cefepime	r/R	r/R	S	R	R	R	R	R	R	S
Aztreonam	r/R	R	S	R	r/R	R	R	R	S	S
Imipenem	S	S	r/R	S	S	S	R	S	R	S
Meropenem	S	r	r	S	S	S	R	S	R	S
Ceftolozane/tazobactam	S	S	S	R	R	r/R	R	R	R	S
Ceftazidime/avibactam	S/r	r	S	r/R	r/R	S/r	S	R	R	S
Meropenem/vaborbactam	S	r	r	S	S	S	r/R	S	R	S
Imipenem/relebactam	S	r	r	S	S	S	r/R	S	R	S
Cefiderocol	S	S	S	S/r	S/r	S/r	S/r	S/r	S/r	r
Aztreonam/avibactam	S	R	S	r/R	r/R	S/r	S/r	r/R	S	S
Cefepime/zidebactam	S	r/R	S	S/r	S/r	S/r	S/r	S/r	r/R	S
Cefepime/taniborbactam	S	r/R	S	S/r	S/r	S/r	S/r	S/r	r/R	S

Cas clinique N°3

La souche a maintenant évolué par mutations successives :

céphalosporinase hyperproduite + imperméabilité par mutation de porine

→ pas d'intérêt des carbapénèmes seuls ou du méro/vabor

→ **Intérêt Imipénème/relebactam ?**

+ un efflux (MexXY ?)

MAIS

- pas de BLSE → pas d'apport des inhibiteurs de beta-lactamases

- pas de carbapénémase → pas d'apport de l'association aztreonam (non hydrolysé par les metallo-betalactamases) + ceftazidime-avibactam...

→ **Intérêt du cefiderocol ?**

Quelle est l'antibiothérapie de choix pour traiter les infections à *Pseudomonas aeruginosa* résistant aux carbapénèmes (CRPa) ?

Traitements des infections graves

- Ceftolozane-tazobactam est recommandé
- En cas de résistance à Ceftolozane-tazobactam les alternatives sont : Imipénème-relebactam, Céfidérocile et Ceftazidime-avibactam.
- En l'absence d'autre alternative, Colimycine, Aminosides ou Fosfomycine peuvent être discutées sur avis spécialisé

Traitements des infections non graves

Ou pour les infections urinaires ou biliaires, bactériémiques ou non, après contrôle de la source

L'utilisation d'antibiotiques anciens, choisi parmi ceux actifs in-vitro, est de bonne pratique clinique, pour des considérations de politique de bon usage des antibiotiques.

Quelle est l'antibiothérapie de choix pour traiter les infections à *Pseudomonas aeruginosa* résistant aux carbapénèmes (CRPa) ?

Associations d'antibiotiques

- En l'absence de données probantes, il n'est pas possible de recommander ou déconseiller l'utilisation d'associations avec les nouveaux β L/I β L (Ceftazidime-avibactam et Ceftolozane-tazobactam) ou le Céfidérocrol.
- En cas d'utilisation de Colimycine, Aminoside ou Fosfomycine, une association de 2 antibiotiques est recommandée.
Aucune recommandation pour ou contre des combinaisons spécifiques ne peut être fournie.

Cas clinique N°3

Cefiderocol : avec précautions.....

Real world clinical outcome of cefiderocol for treatment of multidrug resistant non-fermenting Gram-negative bacilli infections: a case series

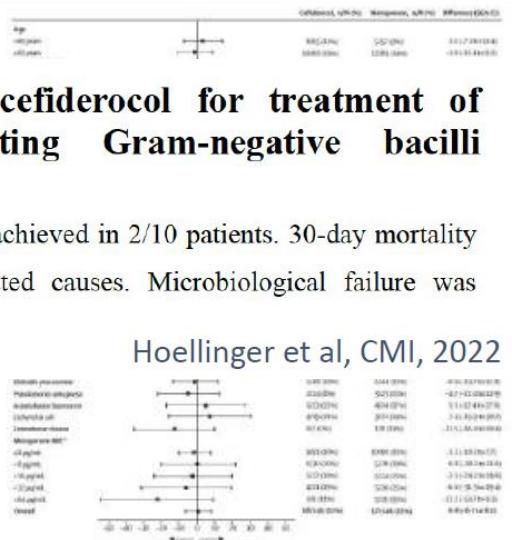
Clinical response after cefiderocol treatment was achieved in 2/10 patients. 30-day mortality was 60% (6/10 patients) only of infection-related causes. Microbiological failure was documented in 6/10 patients.

- 42% MER
- Mortalité 12,4% FDC versus 11,6% MER

Wunderink RG et al. Lancet Infect Dis, 2021

Interpretive criteria according to Minimum inhibitory concentration (μ g/mL)

	S ^a	I ^b	R ^c
Pseudomonas aeruginosa			
CLSI	≤ 4	8	≥ 16
FDA	≤ 1	2	≥ 4
EUCAST	≤ 2	-	> 2



Real-world experience with cefiderocol therapy for *Pseudomonas aeruginosa* and other multidrug resistant gram-negative infections within the Veterans Health Administration, 2019–2022

Andrew Chou MD, MSc^{1,2}, David Ramsey PhD^{1,3}, Eva Amenta MD^{1,2}, Barbara W. Trautner MD, PhD^{1,3}

Conclusions: In this nationwide VHA cohort clinical and microbiologic failure occurred in >30% of patients treated with cefiderocol, and >40% of these died within 90 days. Cefiderocol is not widely used, and many of the patients who received it had substantial comorbidities.

(Received 25 January 2023; accepted 31 March 2023)

European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases (2023) 42:61–66
<https://doi.org/10.1007/s10096-022-04526-0>

ORIGINAL ARTICLE

Progressive in vivo development of resistance to cefiderocol in *Pseudomonas aeruginosa*

Mustafa Sadek^{1,2} · Rémi Le Guern³ · Eric Kipnis³ · Philippe Gosset³ · Laurent Poirel^{1,4,5} · Rodrigue Dessein³ · Patrice Nordmann^{1,4,5,6}

Abstract

We report in vivo development of cefiderocol (FDC) resistance among four sequential *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates ST244 recovered from a single patient, without exposure to FDC, which raises concern about the effectiveness of this novel drug. The first recovered *P. aeruginosa* isolate (P-01) was susceptible to FDC (2 μ g/mL), albeit this MIC value was isolates. Whole-genome sequence analysis suggested that this resistance was driven by multifactorial mechanisms including mutational changes in iron transporter proteins associated with FDC uptake, *ampC* gene overproduction, and *mexAB-opmM*



Cas clinique N°3

Cefiderocol : avec précautions.....

Pseudomonas aeruginosa adapts its iron uptake strategies in function of the type of infections

Pierre Cornelis^{1,2*} and Jozef Dingemans^{1,2}

¹ Research Group Microbiology, Department of Bioengineering Sciences, Vrije Universiteit Brussel, Brus-

² Department Structural Biology, VIB, Vrije Universiteit Brussel, Brussels, Belgium

Edited by:

Mathieu F. Cellier, Institut National de la Recherche Scientifique, Canada

Reviewed by:

Angela Wilks, University of Maryland, USA

Isabelle J. Schalk, Centre National de Recherche Scientifique, France

***Correspondence:**

Pierre Cornelis, Research Group Microbiology, Department of Bioengineering Sciences, Department Structural Biology, Brussels, VIB, Vrije Universiteit Brussel, Pleinlaan 2, 1050 Brussels, Belgium
e-mail: pcornel@vub.ac.be

Pseudomonas aeruginosa is a Gram-negative capacity to colonize various niches, including making it one of the most frequent bacteria that is able to cause acute as well as chronic infections and virulence factors to do so. Infections range from wound colonization, and chronic colonization of the vast majority of organisms, *P. aeruginosa* utilizes different strategies to take up iron, depending on the type of infection. Two siderophores are produced by this bacterium with high and low affinities for iron respectively: siderophores from other microorganisms (siderophores from hemoproteins via two different systems). *P. aeruginosa* is also able to take up ferrous phenazines. Depending on the type of infection, switching from one iron uptake system to another.

Keywords: *Pseudomonas aeruginosa*, iron, siderophores,

INFECTION AND IMMUNITY, Apr. 2000, p. 1834–1839

0019-9567/00/\$04.00+0

Copyright © 2000, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 68, No. 4

Impact of Siderophore Production on *Pseudomonas aeruginosa* Infections in Immunosuppressed Mice

HIROYUKI TAKASE,* HIRONOBU NITANAI, KAZUKI HOSHINO, AND TSUYOSHI OTANI

Pseudomonas aeruginosa produces siderophores, pyoverdin and pyochelin, for high-affinity iron uptake. To investigate their contribution to *P. aeruginosa* infections, we constructed allelic exchange mutants from strain PAO1 which were deficient in producing one or both of the siderophores. When inoculated into the calf muscles of immunosuppressed mice, pyochelin-deficient and pyoverdin-deficient mutants grew and killed the animals as efficiently as PAO1. In contrast, the pyochelin- and pyoverdin-deficient (double) mutant did not show lethal virulence, although it did infect the muscles. On the other hand, when inoculated intranasally, all mutants grew in the lungs and killed immunosuppressed mice. Compared with PAO1, however, the pyoverdin-deficient mutant and the double mutant grew poorly in the lungs, and the latter was significantly attenuated for virulence. Irrespective of the inoculation route, the pyoverdin-deficient and doubly deficient mutants detected in the blood were significantly less numerous than PAO1. Additionally, in vitro examination demonstrated that the growth of the double mutant was extremely reduced under a free-iron-restricted condition with apotransferrin but that the growth reduction was completely canceled by supplementation with hemoglobin as a heme source. These results suggest that both pyoverdin and pyochelin are required for efficient bacterial growth and full expression of virulence in *P. aeruginosa* infection, although pyoverdin may be comparatively more important for bacterial growth and dissemination. However, the siderophores were not always required for infection. It is possible that non-siderophore-mediated iron acquisition, such as via heme uptake, might also play an important role in *P. aeruginosa* infections.

Adaptation des sidérophore

	Generic name	Approved by FDA	Clinical indications	Activity of antibacterial agent				CRPA	CRAB		
				ESBL	Enterobacteriales						
					Class A (KPC)	Class B (NDM)	Class D (OXA-48)				
Beta lactams/inhibitors of beta lactamases	Ceftazidime/avibactam	2015	cUTO; cIAI	Green	Green	Red	Green	Green	Red		
	Ceftolozane/tazobactam	2014	cUTO; cIAI	Green	Red	Red	Red	Green	Red		
	Imipenem/cilastatin/relebactam	2019	cUTO; cIAI	Green	Green	Red	Red	Red	Red		
	Meropenem/vaborbactam	2017	cUTI	Green	Green	Red	Red	Red	Red		
	Sulbactam/durlobactam	2023	HAP; VAP	Green	Red	Red	Red	Red	Green		
	Aztreonam/avibactam	2024	cUTO; cIAI; HAP; VAP	Green	Green	Green	Green	Green	Red		
	Cefepime/enmetazobactam	2024	cUTI	Green	Red	Red	Green	Green	Red		
	Cefepime/taniborbactam	Phase 3	cUTO; cIAI; HAP; VAP	Green	Green	Green	Grey	Red	Green		
	Cefepime/zidebactam	Phase 3	cUTO; cIAI; HAP; VAP	Green	Green	Grey	Grey	Red	Red		
	Cefepime/nacubactam	Phase 3	cUTO; cIAI; HAP; VAP	Green	Green	Red	Red	Red	Red		
	Meropenem/nacubactam	Phase 3	cUTO; cIAI; HAP; VAP	Green	Green	Grey	Grey	Red	Red		
	Ceftibuten/ledaborbactam	Phase 3	cUTO; cIAI; cSSTI; HAP; VAP	Green	Green	Red	Red	Red	Red		
	Ertapenem/zidebactam	Phase 3	cUTO; cIAI; HAP; VAP	Green	Green	*	Red	Red	Red		
	Aztreonam/nacubactam	Phase 2	cUTO; cIAI; HAP; VAP	Green	Green	Green	Green	Red	Red		
	Cefpodoxime proxetil/etazobactam	Phase 1	Under investigation	Green	Green	Red	Red	Red	Red		
	Cefiderocol/xeruborbactam	Phase 1	Under investigation	Green	Green	Green	Green	Green	Green		
Other beta lactams	Imipenem/cilastatin/funobactam	Phase 1	Under investigation	Green	Grey	Red	Red	Grey	Red		
	Meropenem/ANT3310	Phase 1	Under investigation	Grey	Green	Green	Red	Green	Red		
	Meropenem/KSP-1007	Phase 1	Under investigation	Grey	Grey	Grey	Grey	Grey	Grey		
	Cefiderocol	2019	cUTI; HAP; VAP	Green	Green	Green	Green	Green	Green		
	Sulopenem	Phase 3	cUTO; cIAI; cSSTI	Green	Red	Red	Red	Red	Red		