



Traitement des entérobactéries productrices de carbapénémases

Rémy Gauzit
Unité de réanimation thoracique
CHU Cochin - Paris V

Carbapénémases dans 3 des 4 classes de Ambler (β - lactamases) :

- Germes « nosocomiaux » : *K. pneumoniae*, *Enterobacter spp*, *P. aeruginosa* *A. baumannii*
- Germes « communautaires » : *E. coli*, *Salmonella spp*, *Proteus spp*

ENZYME	Pénicillines	C1G, C2G	C3G, C4G	β -lactamine / Ac. clavulanique	Carbapénèmes
A	Pénicillinases : KPC, IMI, GES ...				
B	Métallo- β -lactamases : VIM, IMP, NDM-1				
D	Oxacillinases : OXA-48, OXA-181, OXA-204				

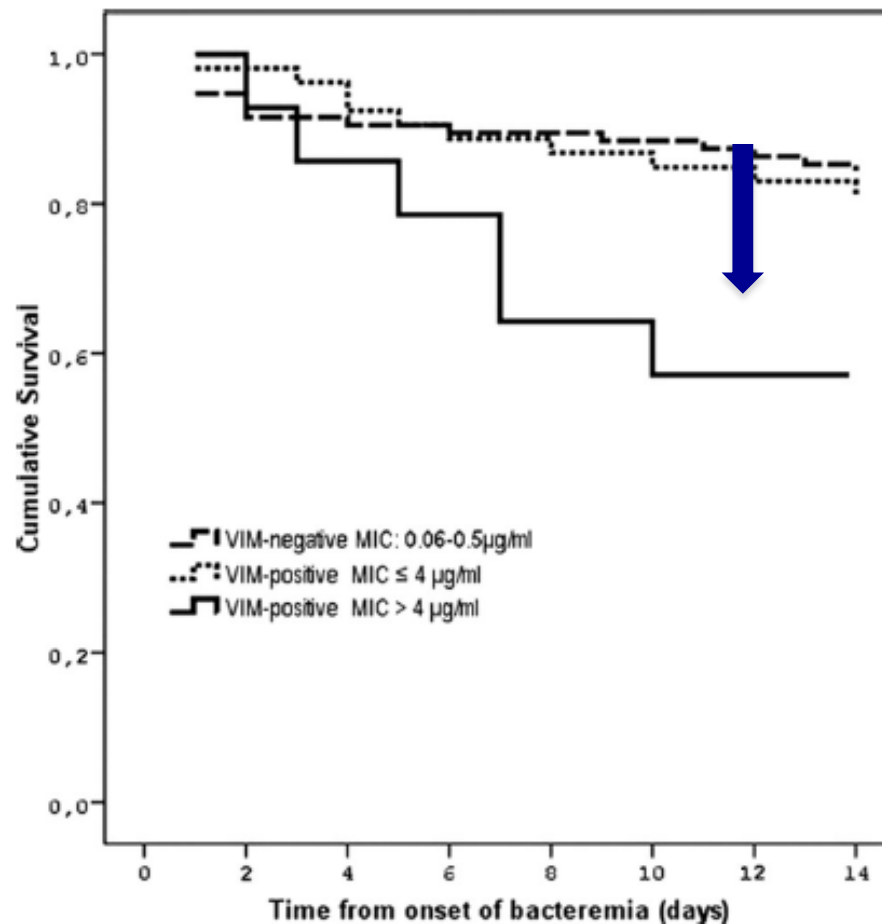
Surmortalité ?

Prospective Observational Study of the Impact of VIM-1 Metallo- β -Lactamase on the Outcome of Patients with *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Infections[▽]

Etude prospective 162
bactériémies

- 67 Kp porteuse de VIM-1
- 95 Kp non-porteuse VIM-1

**Surmortalité
OR 2,83**



Attributable Mortality Rate for Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia

- **Etude cas-témoin de 32 patients développant une bactériémie à *K.pneumoniae* sensible ou résistant aux carbapénèmes**

TABLE 3. Mortality Rates and Risk of Death Associated with Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia

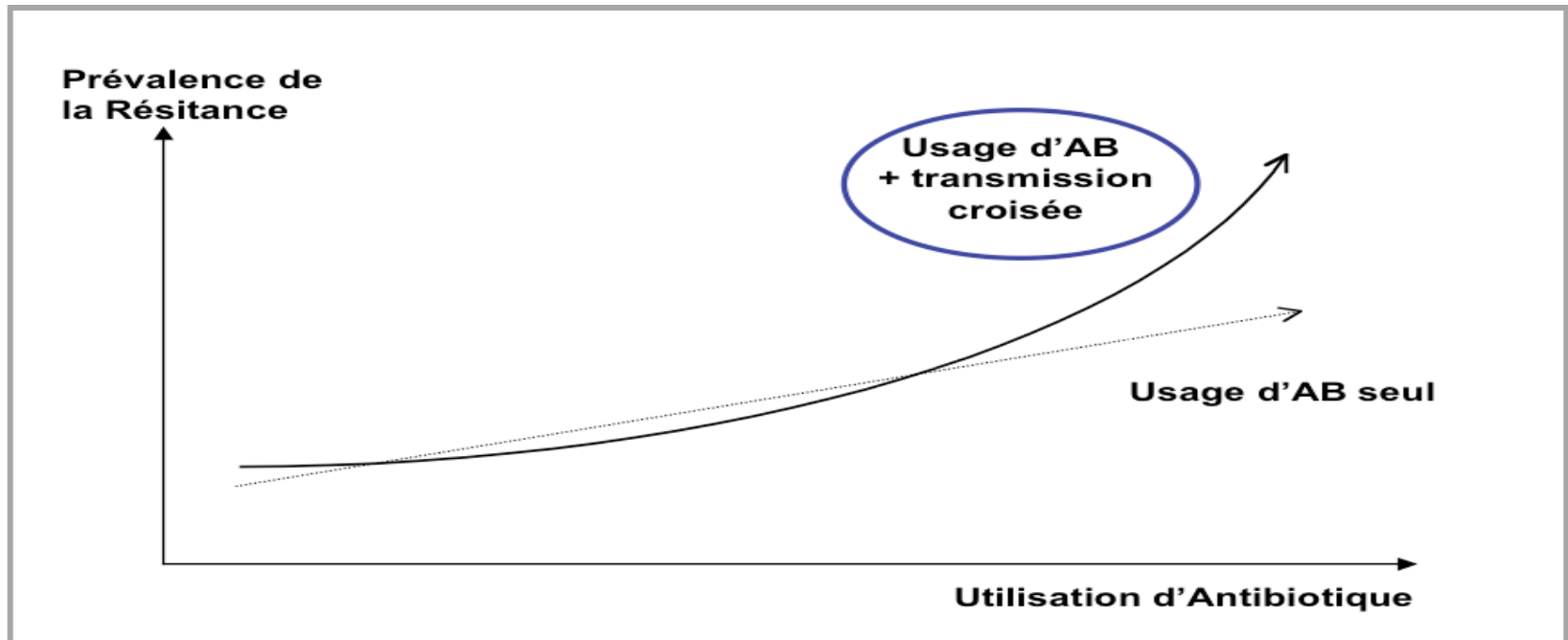
Variable	No. (%) of subjects
Case subjects (<i>n</i> = 32)	
Crude mortality rate	23 (71.9)
Attributable mortality rate ^a	16 (50)
Control subjects (<i>n</i> = 32)	
Crude mortality rate	7 (21.9)

^a 95% confidence interval, 15.3%–98.6%; the risk ratio with 95% confidence interval, 2.9–28.5.

**Surmortalité
OR 3,3**

Prise en charge

- Plusieurs niveaux de prise en charge
 - **Patient** : antibiothérapie spécifique
 - **Unité de soins** : mesures d'hygiène
 - **Ecologique** : recommandations de bon usage des antibiotiques



Mesure d'hygiène

Médecin	Prescrire les précautions complémentaires spécifiques BHR Informer l'équipe et le patient
Médecin, IDE, AS	Placer le patient en chambre individuelle ou regroupement de patients dans une chambre ou un secteur du service Apposer la signalisation Précautions Complémentaires « Contact » sur la porte
Surblouse à UU	Porter une surblouse à UU systématiquement si contact avec le patient ou son environnement + tablier plastique à UU si soins mouillants
Tout acteur de santé	A éliminer dans la poubelle Déchets d'Activités de Soins à Risque Infectieux (DASRI) avant de quitter la chambre du patient.
Hygiène des mains	Effectuer un geste d'hygiène des mains = friction avec un SHA en l'absence de souillure visible des mains :
Tout acteur de santé	Sans bijoux : y compris alliance, ni vernis, ni faux ongles Dans les mêmes indications que pour les Précautions Standard
Gants	
Tout acteur de santé	Port de gants à UU dans les mêmes indications que pour les Précautions Standard Pas de gants en cas de contact peau saine

Emergence de souches carbapénèmes-R

- Spectre très large, pression de sélection sur flores commensales
- ↘ perméabilité membranaire, efflux, carbapénémases

Réanimations CHU Bichat

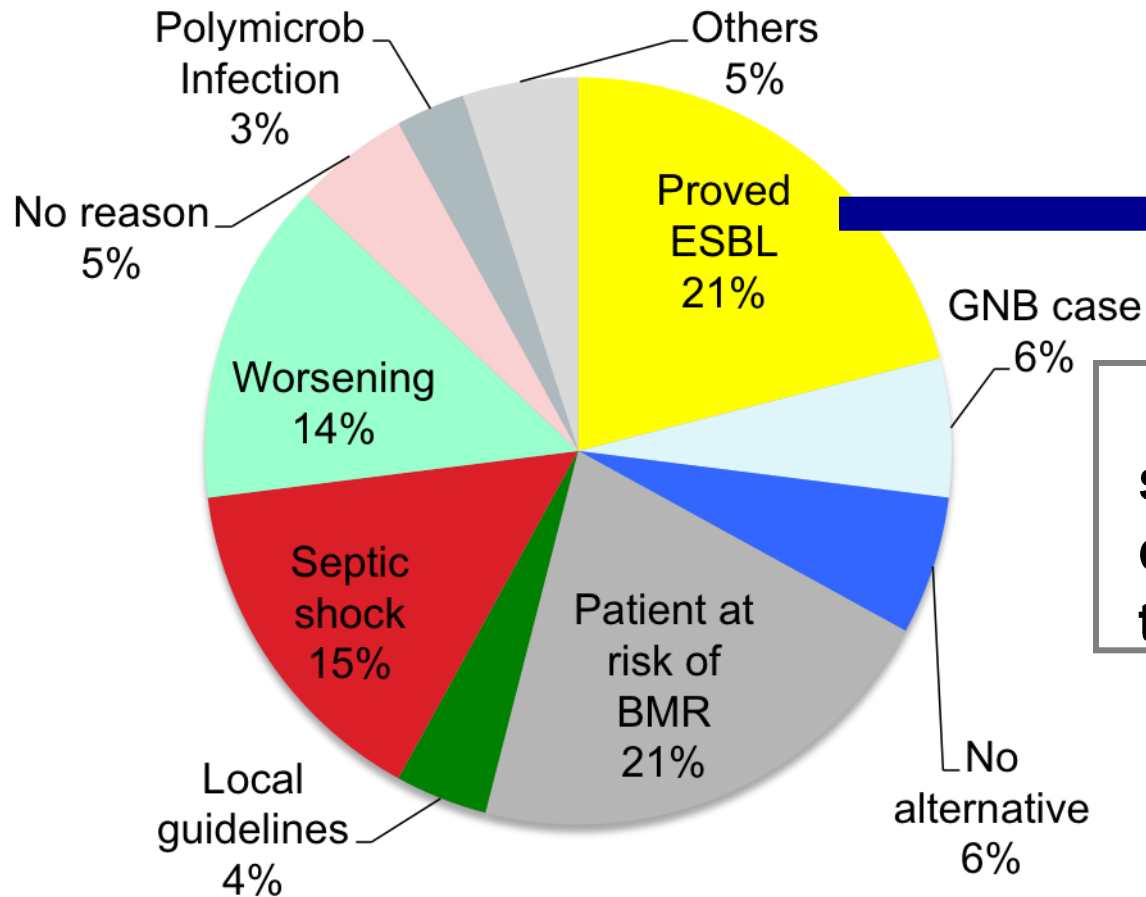
• Etude cas/témoin

• 36 pts ayant acquis colonisation intestinal à BGN pénèmes-R

Characteristic or outcome	No. of individuals or parameter value (%, unless range is specified)		Univariate OR ^b	Univariate P ^c	Multivariate OR ^d
	Carrier patients (n = 36)	Controls (n = 36)			
Days of imipenem exposure				<0.01	
0	8 (22.2)	22 (61.1)	1.0		1.0
1 to 3	10 (27.8)	6 (16.7)	4.4 (1.1–20.5)		5.9 (1.5–25.7)
4 to 21	18 (50.0)	8 (22.2)	6.0 (1.7–23.3)		7.8 (2.4–29.8)

Reasons of the initial choice of a carbapenem

Spa-Carb



2 338 patients

In 2/3 of cases : ESBL susceptible to carbapenem **AND** at least to one other antibiotic

Utilisation des carbapénèmes dans les établissements de santé en 2011

Spa-Carb

Les messages (2 338 patients)

- **Ce qui est déclaré :**
 - Dispensation carbapénèmes contrôlée : 92 %
 - Ré-évaluation systématique à 72 h : 78 %
 - **Ré-évaluation systématique à 7-10 j : 44 %**
- **MAIS prescriptions de carbapénèmes :**
 - 17 % sans **aucun prélèvement microbiologique**
 - 34 % dans infect communautaire (dont 4% cystites)
 - 21 % des motifs de prescription : BLSE identifiée **mais... alternative possible 2/3 des cas...**
 - après résultats microbio **désescalade non optimale**
- **Traçabilité écrite des prescriptions < 50 %**

Bon usage

- **Le premier message a relayer au niveau du service est donc de diminuer l'usage de cette famille ATB**
 - ✓ **désescalade**
 - ✓ **guide de bon usage**
 - ✓ **analyse de l'écologie locale**
 - ✓ **réalisation d'audits de bonne prescription (EPP)**

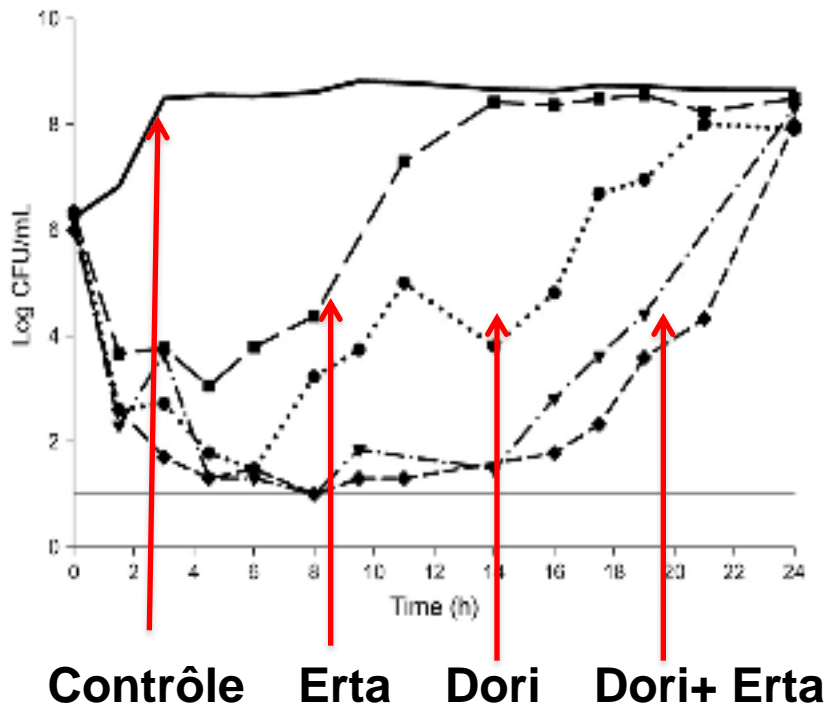
Les carbapénèmases chez les entérobactéries

ENZYME	Pénicillines	C16, C26	C36, C46	β -lactamine / Ac. clavulanique	Carbapénèmes
A	Pénicillinases : KPC, IMI, GES ...				
B	Métallo- β -lactamases : VIM, IMP, NDM-1				
D	Oxacillinases : OXA-48, OXA-181, OXA-204				

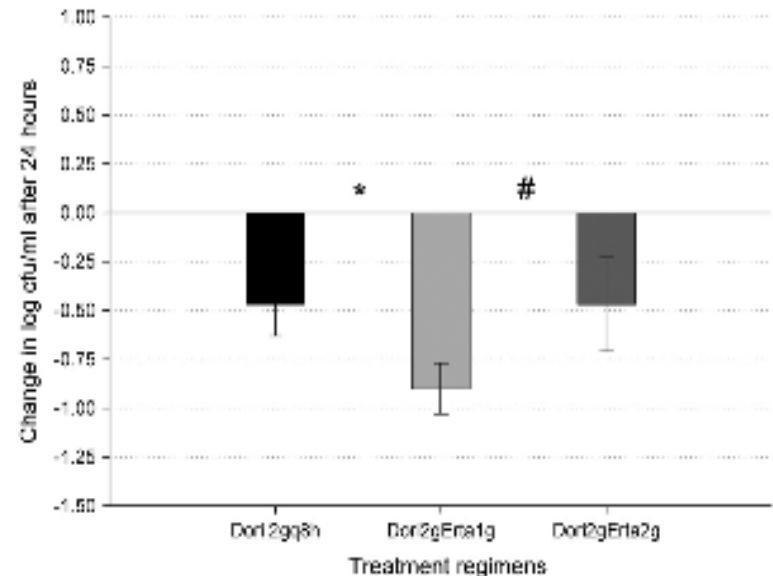
Double-Carbapenem Therapy for Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae*[▽]

Ertapénème probable meilleur substrat pour les carbapénémases que autres pénèmes → utilisation comme leurre

Activité *in vitro*



Modèle murin d'infection de cuisse sur souris neutropénique



In vivo : variations suivant posologie de l'ertapénème

Efficacy of Humanized Carbapenem and Ceftazidime Regimens against *Enterobacteriaceae* Producing OXA-48 Carbapenemase in a Murine Infection Model

Wiskirchen AAC 2014

- **Les OXA-48 hydrolysent :**
 - ✓ peu ou pas les CG3 et l'aztréonam
 - ✓ de façon variable les carbapénèmes
- **Modèle expérimental murin à *E. coli* OXA-48**
 - ✓ **Ceftazidime (2gx3) :**
 - bactéricide en 24h si CMI = 0,25 mg/l
 - non bactéricide en 24 h si CMI \geq 1 mg/l
 - ✓ **Doripénème : non bactéricide en 24h quelque soit la CMI**

Efficacy of Humanized Carbapenem and Ceftazidime Regimens against *Enterobacteriaceae* Producing OXA-48 Carbapenemase in a Murine Infection Model

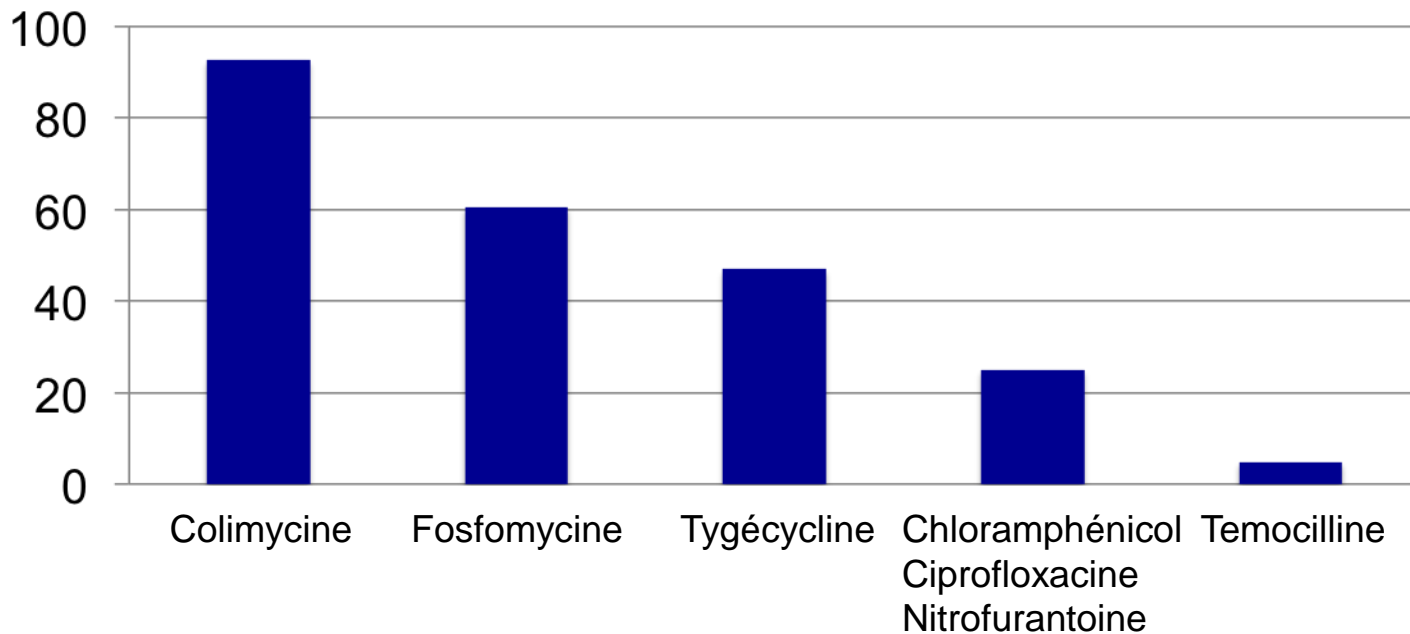
Wiskirchen AAC 2014

- **Les OXA-48 hydrolysent :**
 - ✓ peu ou pas les CG3 et l'aztréonam
 - ✓ de façon variable les carbapénèmes
- **Modèle expérimental murin à *E. coli* OXA-48**
 - ✓ **Ceftazidime (2gx3) :**
 - bactéricide en 24h si CMI = 0,25 mg/l
 - non bactéricide en 24 h si CMI \geq 1 mg/l
 - ✓ **Doripénème : non bactéricide en 24h quelque soit la CMI**



- **La ceftazidime pourrait représenter dans certains cas une option dans le traitement des *E. coli* OXA-48**
- **Détection carbapénémase : pas utilisation des pénèmes**

Données de sensibilité/carbapénémases



Colistin: The Revival of Polymyxins for the Management of Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections

Matthew E. Falagas^{1,2,3} and Sofia K. Kasiakou¹

Colistine : activité microbiologique

ESPECES HABITUELLEMENT SENSIBLES

Aérobies à Gram négatif

Acinetobacter sp.

Aeromonas sp.

Alcaligenes denitrificans

Citrobacter freundii

Citrobacter koseri

Enterobacter sp.

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella sp.

Moraxella sp.

Moraxella catarrhalis (*Branhamella catarrhalis*) (\$)

Pseudomonas aeruginosa

Salmonella sp.

Shigella sp.

ESPECES INCONSTAMMENT SENSIBLES

(RESISTANCE ACQUISE $\geq 10\%$)

Aérobies à Gram négatif

Stenotrophomonas maltophilia

Breakpoints EUCAST (janvier 14):

Entérobactéries S ≤ 2 mg/l R > 2 mg/l

Acinetobacter spp S ≤ 2 mg/l R > 2 mg/l

Pseudomonas spp S ≤ 4 mg/l R > 4 mg/l

Détermination de la sensibilité :

- mesure systématique de la CMI ou E-test
- disques : faux positifs si résistance acquise

Mécanisme d'action

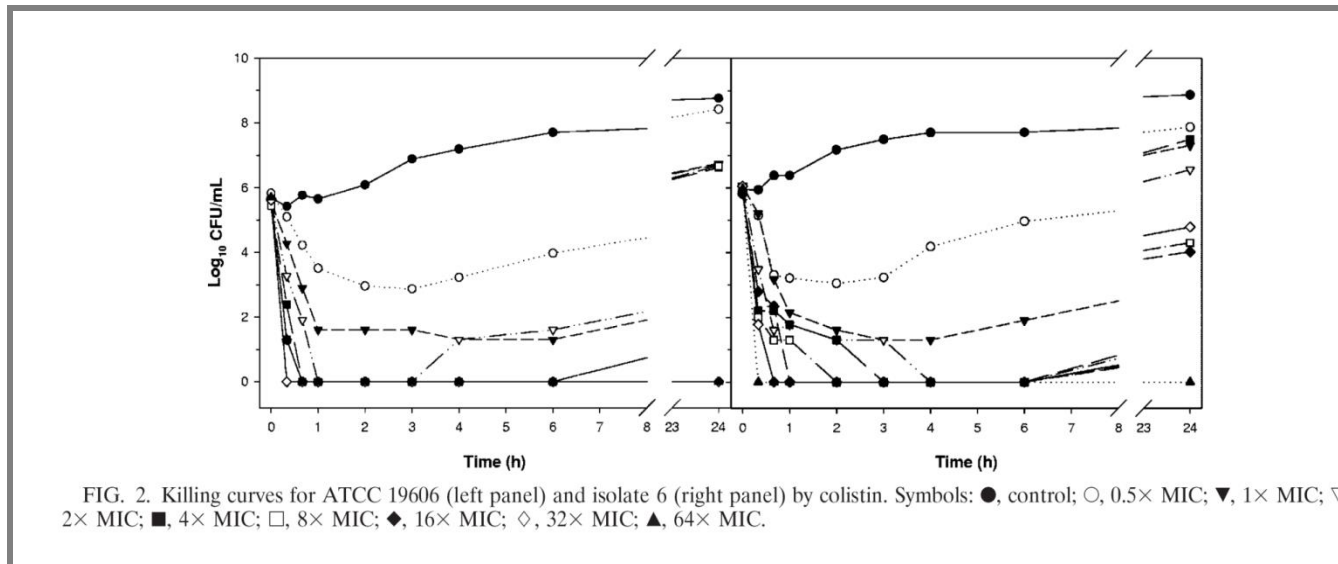
Déstabilisation électrostatique de la paroi bactérienne → possible synergie avec ATB rendus résistants



intérêt de tester les associations avec la colistine

Colistine : activité microbiologique

- Bactéricidie initiale très rapide avec diminution des UFC/ml après 5 min d'exposition



- Puis, une repousse survient...

Colistine : activité microbiologique

... puis, une repousse survient :

- les bactéries survivantes ont une CMI ↗
- cette ↗ de CMI est stable dans le temps

Poudyal JAC 2008

- Pk/Pd : Cmax/CMI ou plutôt AUC/CMI (> 50 à 65)
 - EPA (?) :
 - peu marqué voire inexistant sur *K. pneumoniae*
 - prolongé sur *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp*
 - Effet inoculum : net pour *P. aeruginosa*
 - Taux de mutation élevé 10^{-6} - 10^{-7}

*Li JAC 2001, Gunderson AAC 2003, Bergen JAC 2008
Dudhani AAC 2010, Bulitta AAC 2010*

Résistance...

- **Accélération récente de la résistance dans le monde entier**
 - ***A. baumannii***
 - ***P. aeruginosa***
 - **Mais aussi : *E.coli*, *K. pneumoniae*...**

Johansen JAC 2008, Yau J Infect 2009

Adams AAC 2009, Suh AAC 2010

Nemec JAC 2010, Bulitta AAC 2010

Zarkotou J Clin Microbiol 2010

Toth Eur J Clin Microbiol 2010

Marchain D AAC 2011, Gales AC JAC 2011

Bogdanovich T CID 2011, CAI Y CID 2012

Mezghani MS MMI 2012, Vidailac AAC 2012

Capone A CMI 2013

...

Quelle posologie ?



Révision libellé AMM

**75 000 à 150 000 U/kg/j
sans dépasser 12 M UI par j**

Clairance de la créatinine (ml/min)	Dose journalière	Fréquence d'administration = Nombre d'administrations journalières
> 30	75 000 à 150 000 <u>UI/kg/j</u>	<u>en 1 à 3</u> administrations journalières
10 - 30	<u>30 000</u> à 50 000 UI/kg	Toutes les 12 à 18 h
< 10	<u>30 000</u> à 50 000 UI/kg	Toutes les 18 à 24 h

Suivi thérapeutique : dosages microbiologiques non fiables

Population Pharmacokinetics of Intravenous Polymyxin B in Critically Ill Patients: Implications for Selection of Dosage Regimens

Sandri AM CID 2013; 57: 524

Nécessité de calculer posologie sur le poids total

Polymyxin B Dosing in Obese and Underweight Adults

Pai MP CID 2013;57: 1785

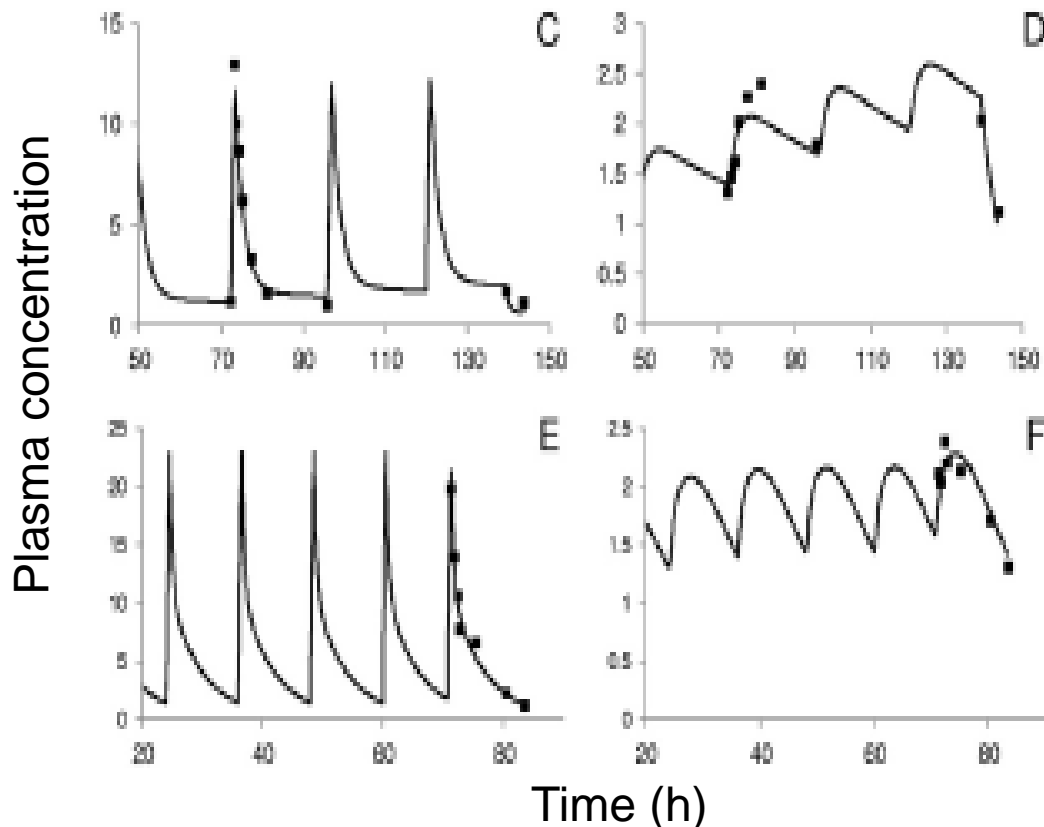
- **Posologie calculée sur le poids total risque :**
 - **Surexposition si obésité morbide**
 - **Sous exposition si « petit » poids**

Population Pharmacokinetics of Colistin Methanesulfonate and Formed Colistine in Critically Ill Patients from a Multicenter Study Provide Dosing Suggestions for Various Categories of Patients[▽]

S. M. Garonzik,^{1†} J. Li,^{2†} V. Thamlikitkul,³ D. L. Paterson,⁴ S. Shoham,⁵ J. Jacob,² F. P. Silveira,^{6‡}
A. Forrest,^{1‡} and R. L. Nation^{2*‡}

CMS

Colistine



Hémodialyse

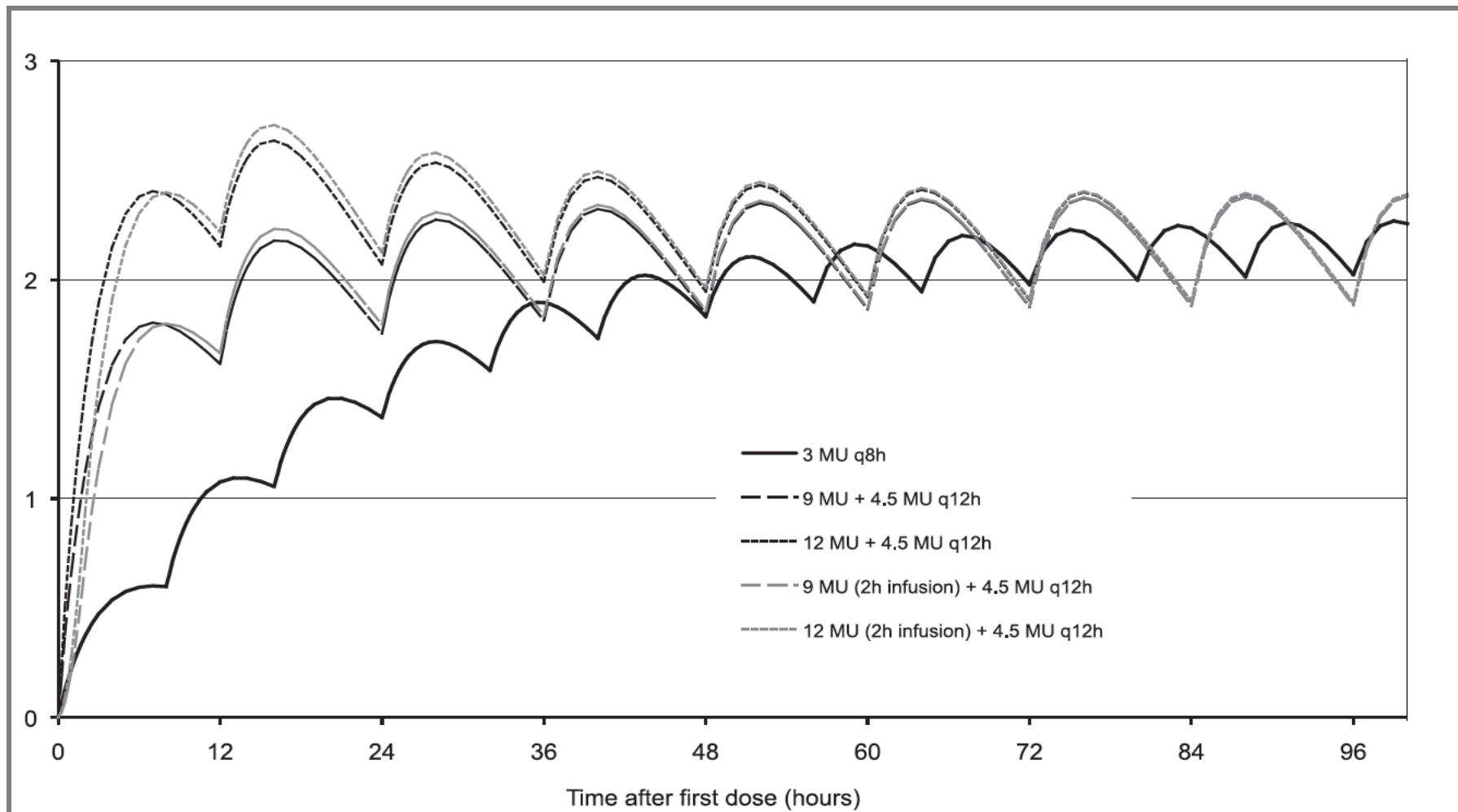
Jour avec hémodialyse
Rajouter 50% de la poso journalière 1 h avant fin HD
OU ↗ 30% poso journalière si injection post HD

EER continue

Posologie idem sujet N

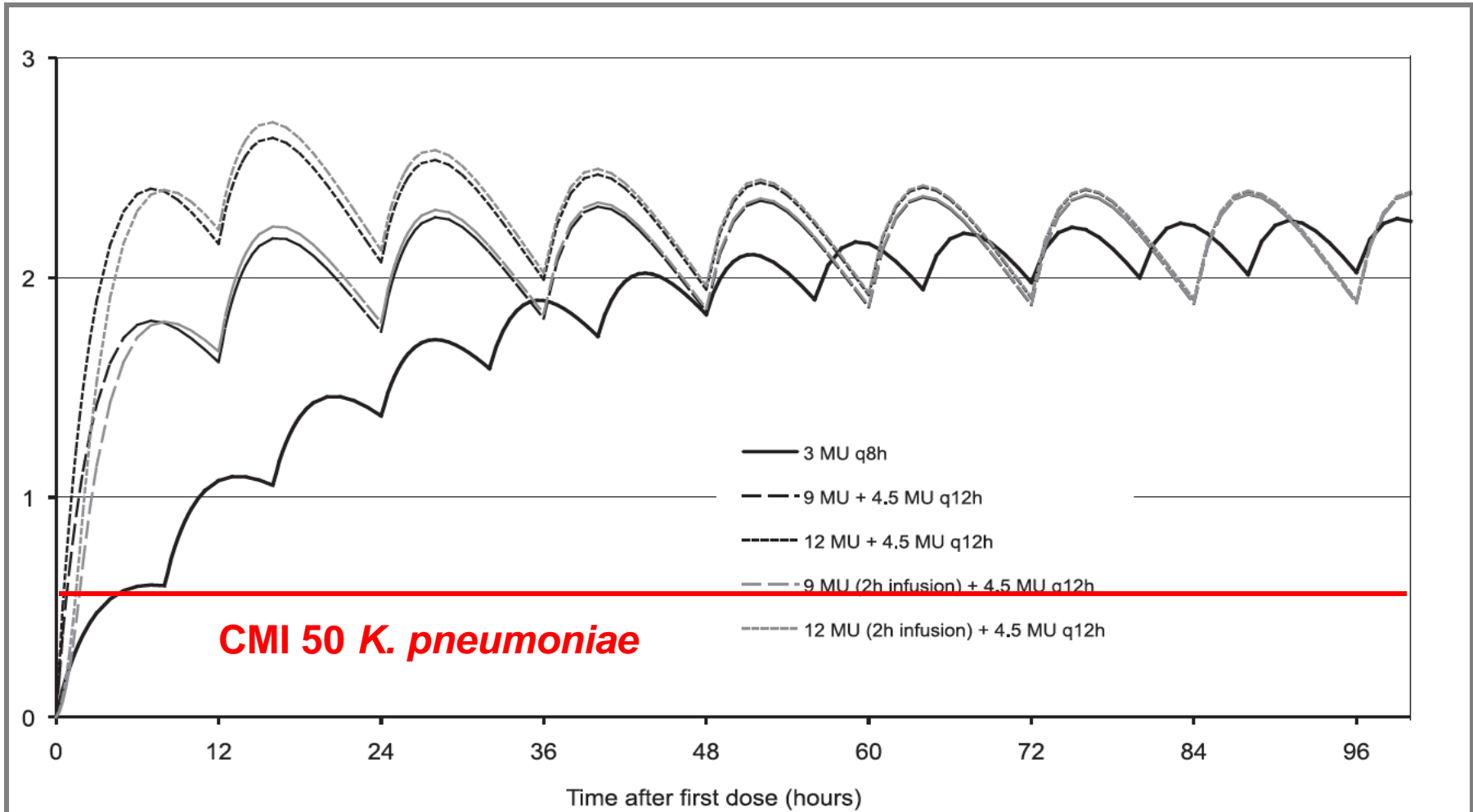
Population Pharmacokinetic Analysis of Colistin Methanesulfonate and Colistin after Intravenous Administration in Critically Ill Patients with Infections Caused by Gram-Negative Bacteria^{∇†}

D. Plachouras,^{1*} M. Karvanen,² L. E. Friberg,³ E. Papadomichelakis,⁴ A. Antoniadou,¹ I. Tsangaris,⁴ I. Karaiskos,¹ G. Poulakou,¹ F. Kontopidou,¹ A. Armaganidis,⁴ O. Cars,² and H. Giamarellou¹



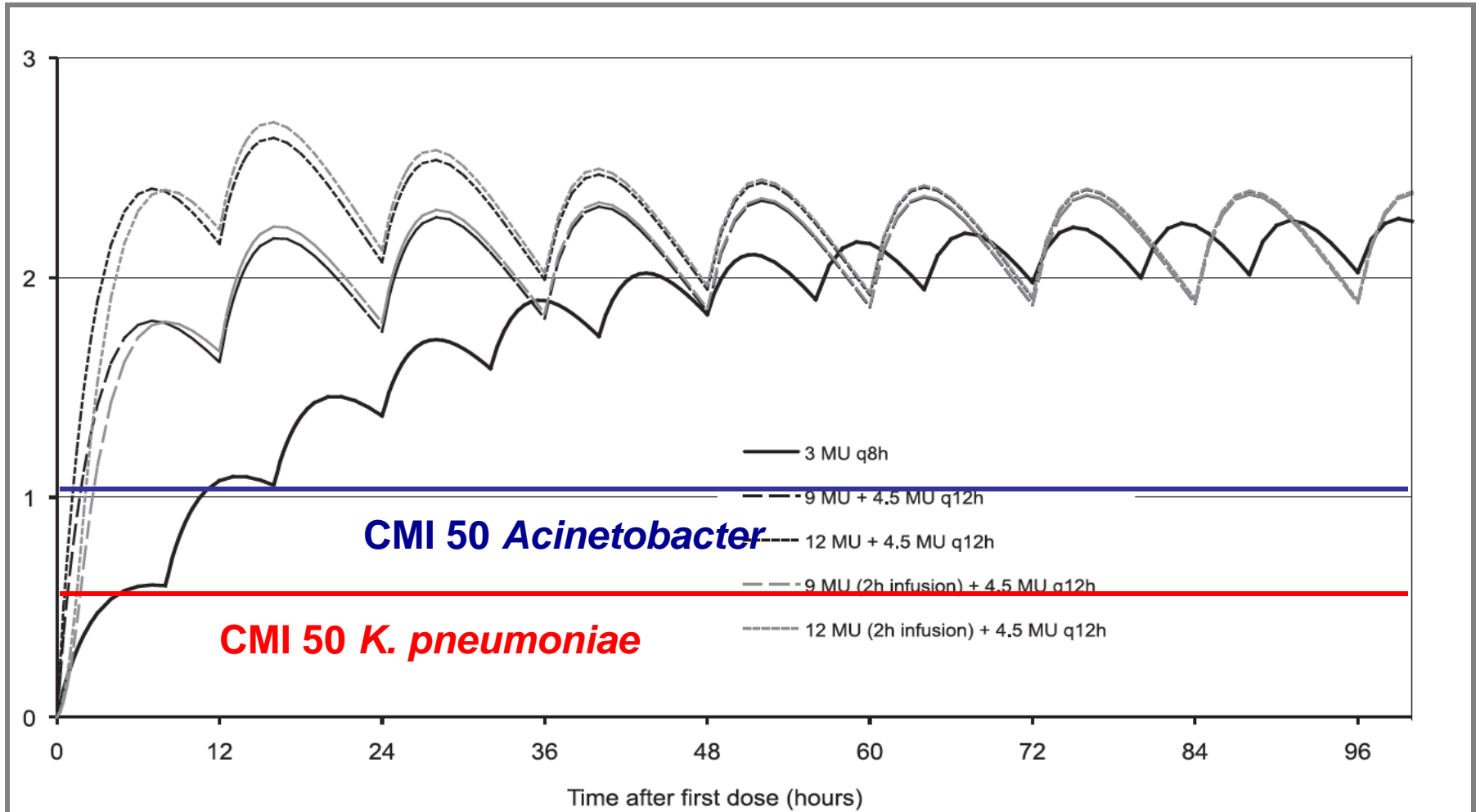
Population Pharmacokinetic Analysis of Colistin Methanesulfonate and Colistin after Intravenous Administration in Critically Ill Patients with Infections Caused by Gram-Negative Bacteria^{∇†}

D. Plachouras,^{1*} M. Karvanen,² L. E. Friberg,³ E. Papadomichelakis,⁴ A. Antoniadou,¹ I. Tsangaris,⁴ I. Karaikos,¹ G. Poulakou,¹ F. Kontopidou,¹ A. Armaganidis,⁴ O. Cars,² and H. Giamarellou¹



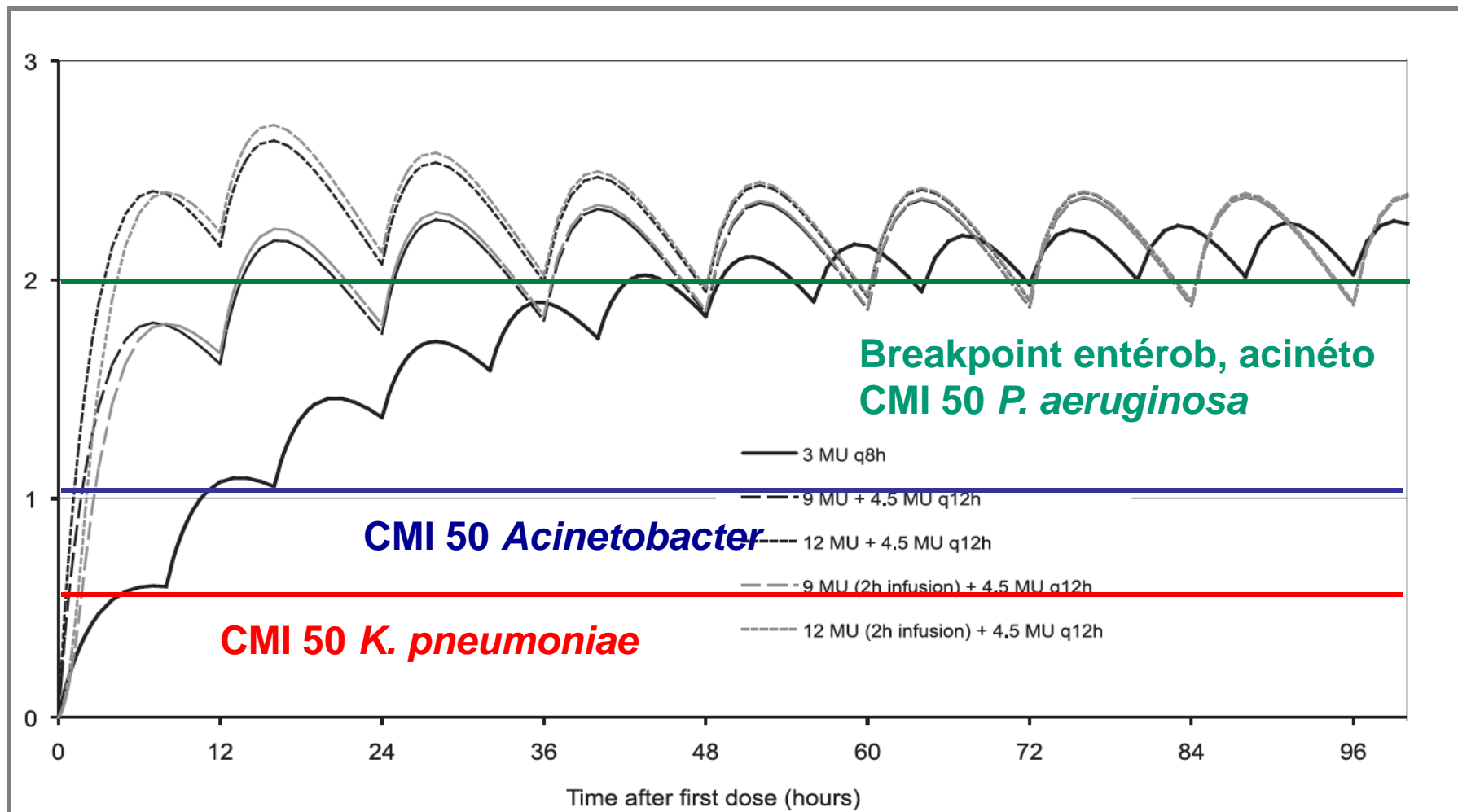
Population Pharmacokinetic Analysis of Colistin Methanesulfonate and Colistin after Intravenous Administration in Critically Ill Patients with Infections Caused by Gram-Negative Bacteria^{∇†}

D. Plachouras,^{1*} M. Karvanen,² L. E. Friberg,³ E. Papadomichelakis,⁴ A. Antoniadou,¹ I. Tsangaris,⁴ I. Karaikos,¹ G. Poulakou,¹ F. Kontopidou,¹ A. Armaganidis,⁴ O. Cars,² and H. Giamarellou¹



Population Pharmacokinetic Analysis of Colistin Methanesulfonate and Colistin after Intravenous Administration in Critically Ill Patients with Infections Caused by Gram-Negative Bacteria^{∇†}

D. Plachouras,^{1*} M. Karvanen,² L. E. Friberg,³ E. Papadomichelakis,⁴ A. Antoniadou,¹ I. Tsangaris,⁴ I. Karaikos,¹ G. Poulakou,¹ F. Kontopidou,¹ A. Armaganidis,⁴ O. Cars,² and H. Giamarellou¹



Population Pharmacokinetic Analysis of Colistin Methanesulfonate and Colistin after Intravenous Administration in Critically Ill Patients with Infections Caused by Gram-Negative Bacteria^{∇†}

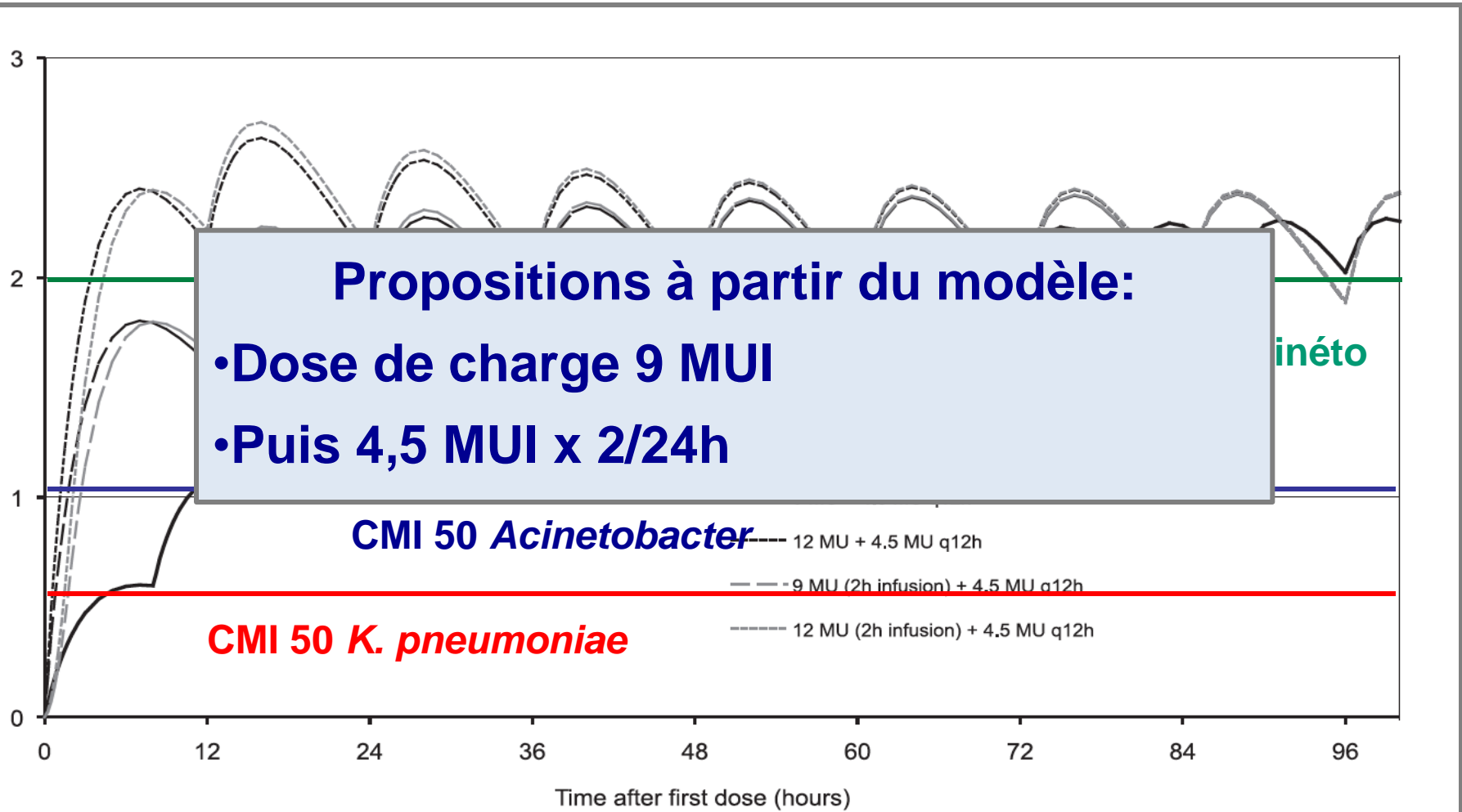
D. Plachouras,^{1*} M. Karvanen,² L. E. Friberg,³ E. Papadomichelakis,⁴ A. Antoniadou,¹ I. Tsangaris,⁴ I. Karaiskos,¹ G. Poulakou,¹ F. Kontopidou,¹ A. Armaganidis,⁴ O. Cars,² and H. Giamarellou¹

Propositions à partir du modèle:

- Dose de charge 9 MUI
- Puis 4,5 MUI x 2/24h

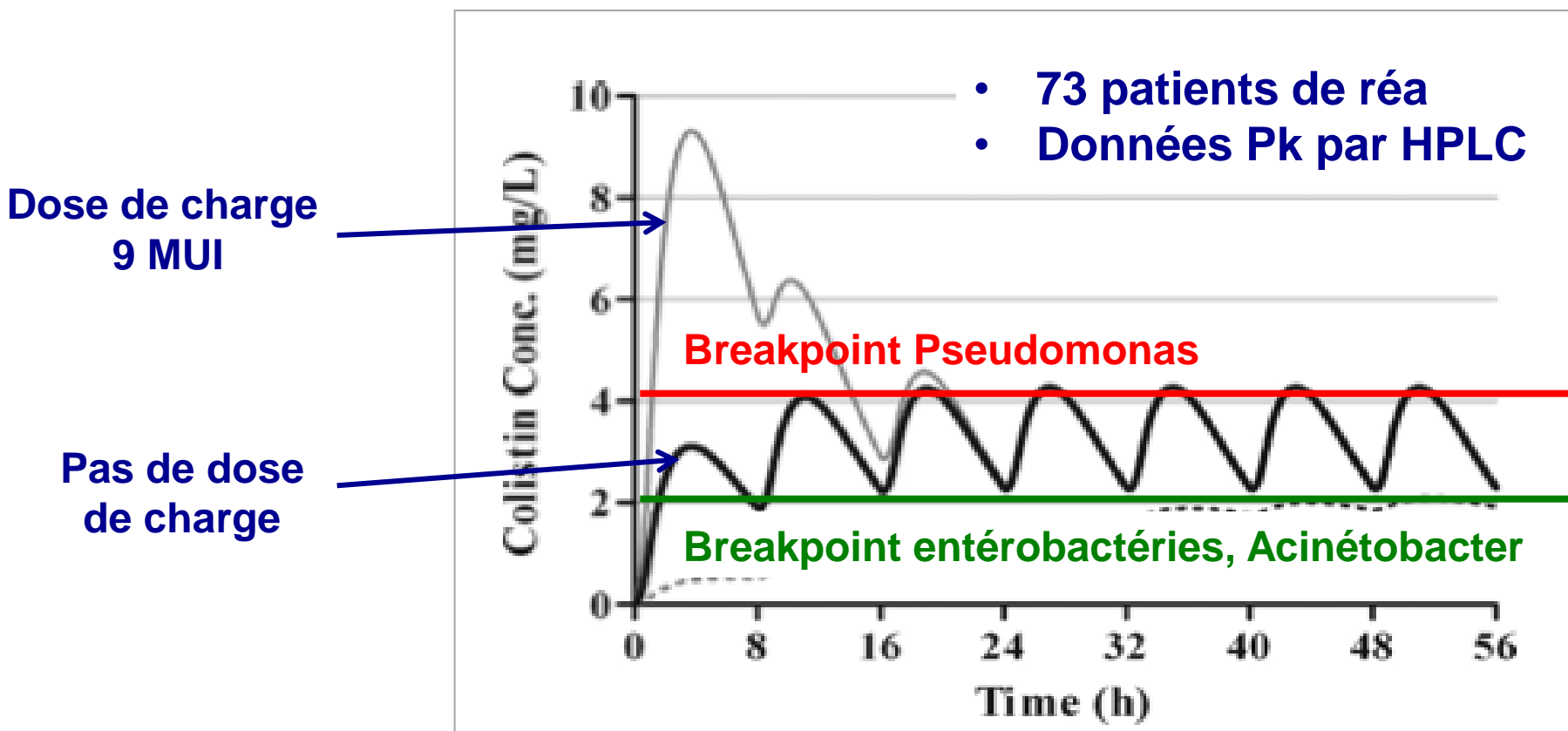
CMI 50 *Acinetobacter*

CMI 50 *K. pneumoniae*



New Colistin Population Pharmacokinetic Data in Critically Ill Patients Suggesting an Alternative Loading Dose Rationale

N. Grégoire,^{a,b} O. Mimoz,^{a,b,c} B. Mégarbane,^d E. Comets,^{e,f,g} D. Chatelier,^c S. Lasocki,^h R. Gauzit,ⁱ D. Balayn,^c P. Gobin,^{a,c} S. Marchand,^{a,b,c} W. Couet^{a,b,c}



**Confirmation du modèle de Plachouras
Dose de charge 9 M UI , puis 4,5 M UI/12 h**

Toxicité rénale

- 38 études (1995-2011), 2 515 pts
- Incidence globale de la néphrotoxicité : 21,8%
- **MAIS** incidence variable selon la définition utilisée

Critères de néphrotoxicité	Incidence
Stade 1 de RIFLE (créat x1,5 ou ↘ clearance > 25 %)	44,9 %
Créat > 2 mg/l (177 mmol/l) ou ↘ clearance > 50 %)	14,7 %
↗ créat > 50% ± nécessité EER	20,4 %
Autres critères	12-18 %

New Colistin Population Pharmacokinetic Data in Critically Ill Patients Suggesting an Alternative Loading Dose Rationale

N. Grégoire,^{a,b} O. Mimoz,^{a,b,c} B. Mégarbane,^d E. Comets,^{e,f,g} D. Chatelier,^c S. Lasocki,^h R. Gauzit,ⁱ D. Balayn,^c P. Gobin,^{a,c}
S. Marchand,^{a,b,c} W. Couet^{a,b,c}

En fin de traitement, selon RIFLE

- **Toxicité rénale attribuée au CMS : 7 % (5/73 pts)**
 - **3 stades 1** (« Risk » : Créatininémie $\times 1,5$ ou Clcréat $> 25\%$, diurèse $< 0,5$ ml/kg/h pdt 6h)
 - **2 stades 2** (« Injury » : Créatininémie $\times 2$ ou Clcréat $> 50\%$, diurèse $< 0,5$ ml/kg/h pdt 12h)

Toxicité

- **Facteurs de risque de néphrotoxicité**
 - présence d'une atteinte rénale préexistante
 - posologie > 4 mg/kg
 - **corrélation avec la résiduelle**
 - **posologie cumulative +++ (durée de traitement)**
 - diabète, HTA
 - autres « médicaments » néphrotoxiques
 - hypoalbuminémie
 - association avec AINS
 - association avec rifampicine ?
- **Ins rénale réversible en 4-6 semaines**

*Falagas M Int J Antimicrob Agents 2005, Hartzell J CID 2009,
Kim J JAC 2009, Lee J P-667 ICAAC 2010,
Doshi NM Pharmacotherapy 2011, Turkoglu M IJAA 2012*

**Taux de mutation élevé
+ mécanisme d'action**

→ colistine et quoi ...?

**Si CMI > 1 mg/l
« il faut » une association...**

Nombreuses synergies décrites

- **β-lactamines (ceftazidime ++)**
- **Rifampicine +++**
- **Glycopeptides (*A. baumannii*)**
- **Fosfomycine**
- **Tigécycline**

**Aucune étude avec
méthodologie assez
solide permettant des
recommandations**

Cirioni O AAC 2003
Bratu R 2005
Timurkaynak F IJAA 2006
Fishbain CID 2010
Hornsey AAC 2011
Pournaras S IJAA 2011
Mayo Clin Proc 2011
Livermore DM IJAA 2011
Cho Y AAC 2012
Deris ZZ AAC 2012
Ozbeck B JAC 2012
Corvec S AAC 2013
Durante-Mangoni E CID 2013
Garnacho-Montero Chemotherapy J 2013
Petrosillo N AAC 2014

...

**Taux de mutation élevé
+ mécanisme d'action**

→ colistine et quoi ...?

Nombreuses synergies

- β -lactamines (ceftazidime ++)
- Rifampicine +++
- Glycopeptides
- Fosfomycine
- Tigecycline

- **Pour certaines souches coli + carbapénème**
 - restaure la sensibilité aux pénèmes
 - est actif sur les souches hétéro-résistantes
 - même avec concentration subthérapeutique de coli (0,5 x CMI)

Bergen AAC 2011, Deris AAC 2012

Activity of tigecycline alone and in combination with colistin and meropenem against *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing Enterobacteriaceae strains by time-kill assay

8 souches KPC

K. pneumoniae (n = 4)

E. coli (n = 2)

E. cloacae (n = 1)

S. marcescens (n = 1)

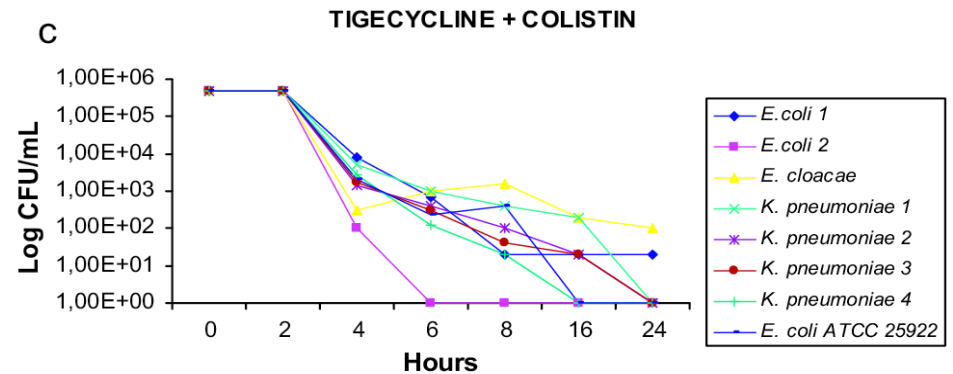
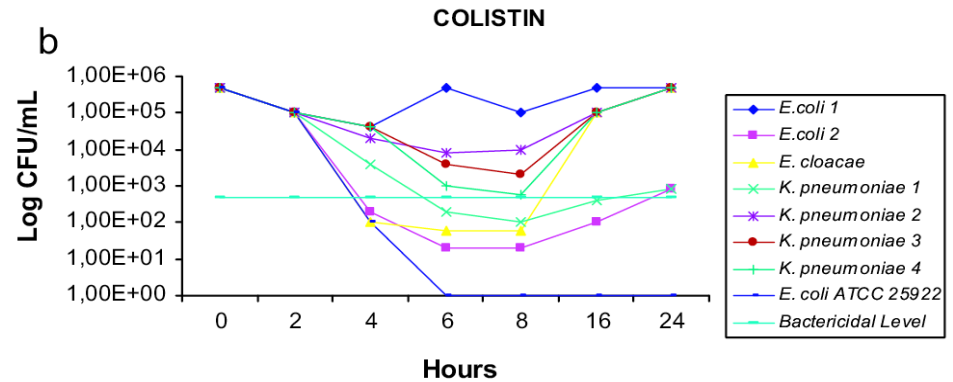
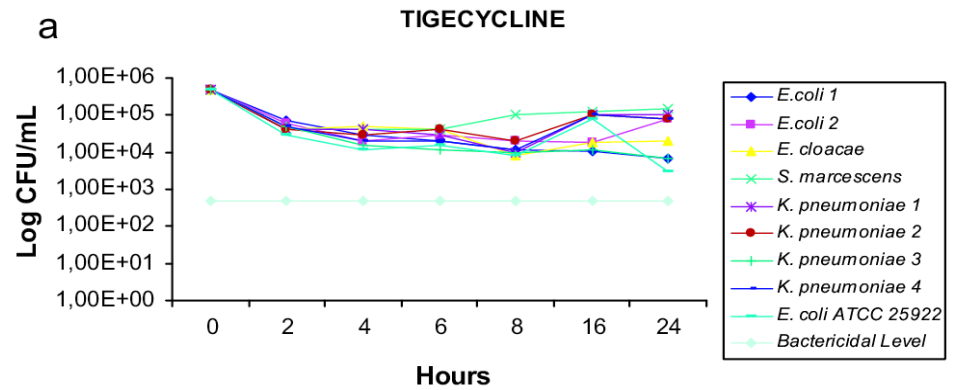
Tigécycline + méropénème

- Non bactéricide sur les 4 *K. pneumoniae*
- Pas de synergie sur les 8 souches

Tigécycline + colistine



**Bactéricidie sur les
8 souches**



Colistine en association : données cliniques

- **Analyse rétrospective de 125 PAVM à KP-C**
 - **Colimycine + tigécycline + méropénème : facteur indépendant associé à la survie (OR 0.11)**
Tumbarello CID 2012
- **Analyse rétrospective de 41 bactériémies à KP-C**
 - **Colimycine en association : facteur indépendant associé à la survie (OR 0.007)**
 - **Associations les plus utilisées : colimycine et/ou tigécycline et/ou carbapénème**

Qureshi AAC 2012

Quoi de neuf pour les BGN multi-R ?

Rien dans les 2/3 ans

- 7 molécules en phase II ou III
- 4 associations β -lactamines + inhibiteurs
 - avibactam (ceftaroline, ceftazidime)
 - ceftolozane + tazobactam
 - imipénème + MK-7655
- 2 inhibiteurs de la synthèse protéique
- 1 aminoside (plazomicine)
- 1 fluorocycline (eravacycline)
- 1 peptide de défense naturel = brilacidine
- **MAIS aucune molécule n'a d'activité sur classe B (métaallo β -lactamases) ni sur *A. baumannii*...**

Avibactam (NLX-104)

- Inhibiteur des β -lactamases (classe A, classe C et certaines classe D)
- Pas d'activité intrinsèque antibactérienne

Table 1 Inhibition of β -lactamase activity by NXL 104 and reference inhibitors

	IC ₅₀ (nM) for inhibition of β -lactamase activity			
	NXL 104	Clavulanate	Tazobactam	Sulbactam
TEM-1	8	58	32	1500
SHV-4	1.5	5	120	ND
CTX-M-15	5	12	6	230
KPC-2	38	6500	80000	ND
P99	100	>10000	1300	21140

Ceftazidime + avibactam

Inhibition +++ des enzymes de classe A et C (AmpC) et d'OXA 48 mais RIEN sur les métallos β-lactamases

Mécanisme de R	Souches (n)	CAZ CMI 90	CAZ + Avib CMI 90
CTX-M	57	64	0,5
KPC	59	≥ 128	1
BLSE/AmpC + impermeab	32	≥ 128	2
OXA-48	23	≥ 128	1
MBL	48	≥ 128	≥ 128

N'apporte rien sur *Acinetobacter spp*
(CMI 90 > 16 mg/l vs 32 mg/l pour CAZ)

Evaluation of Ceftazidime and NXL104 in Two Murine Models of Infection Due to KPC-Producing *Klebsiella pneumoniae*[∇]

Andrea Endimiani,^{1,2} Kristine M. Hujer,^{1,2} Andrea M. Hujer,^{1,2} Mark E. Pulse,³
William J. Weiss,³ and Robert A. Bonomo^{1,2,4*}

Modèle de septicémie

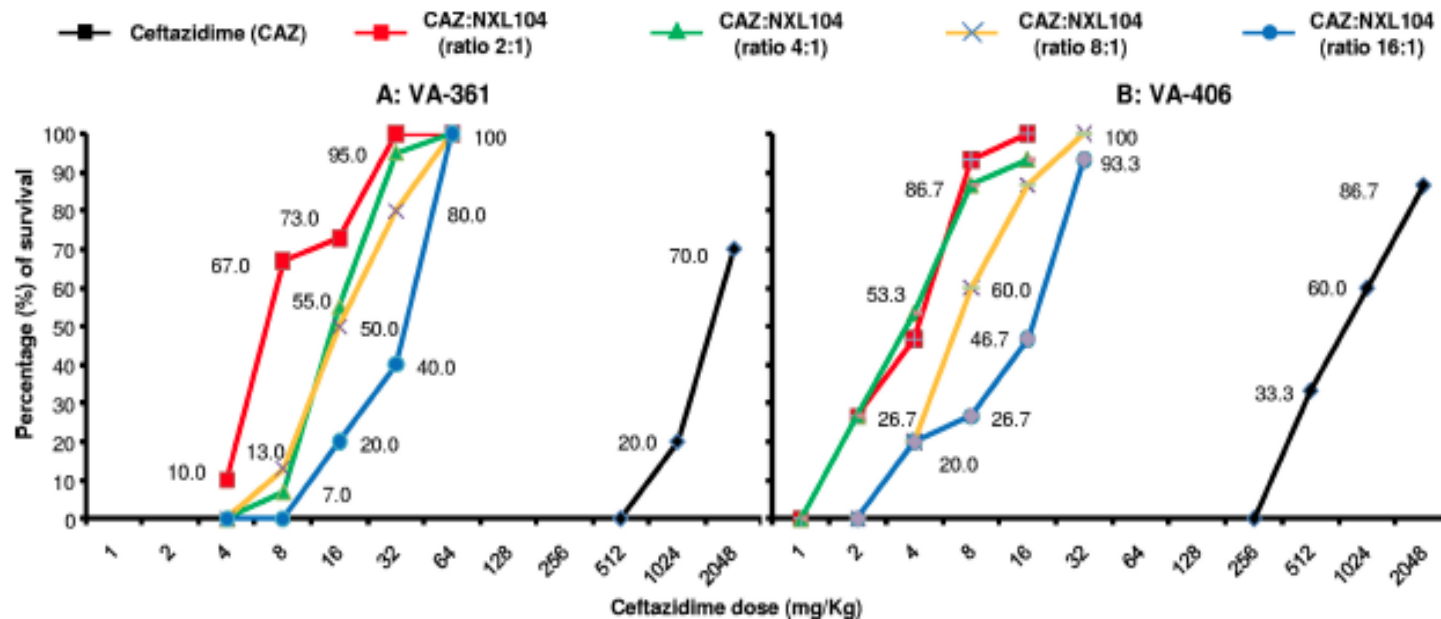


FIG. 1. Survival curves for mice treated with ceftazidime (CAZ) with and without NXL104 in the murine septicemia model due to KPC-producing *K. pneumoniae*. (A) Data regarding KPC-producing *K. pneumoniae* strain VA-361. (B) Data regarding KPC-producing *K. pneumoniae* strain VA-406.

Avibactam (NLX-104)

Développement en cours

- **Association avec ceftazidime**
phase III vs carbapénème : IIA, IU, PAVM
AMM USA : mars 2015
- **Association avec ceftaroline**
phase II terminée vs doripénème : IU et IIA

Lucasti C JAC 2013

Vasquez JA Curr Med Res Opin 2012

Atkas Z Int J Antimicrob Agents 2012

Curcio D Expert Anti Infect Ther 2011

Walktyl A AAC 2011

Louie A AAC 2011

Imipénème + MK-7655

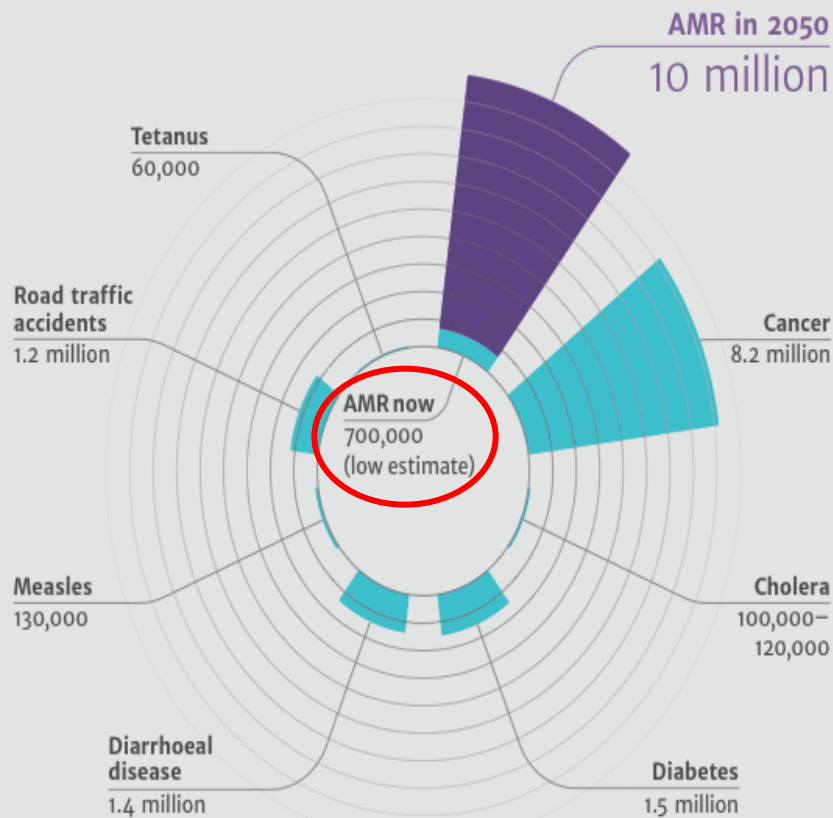
- **MK-7655 = inhibiteur de bêta-lactamase proche de l'avibactam**
- **Donc: inhibiteur des enzymes de classe A et C ...mais PAS des MBL !!! et pas terrible sur OXA-48**
- **Phase II (125 et 250 mg) IUc et IIAc vs IMIP seul**
- **Activité limitée sur *A. baumannii* et *S.maltophilia***

Espèce	CMI IMIP	CMI IMIP +MK-7655
Entérobactéries		
KPC	2->64	0,12-1
AmpC/BLSE + imperméabilité	2-16	0,25-1
OXA-48	4->64	0,5-> 64
MBL	4->64	4->64
<i>P.aeruginosa</i>		
Sauvage	0,25-2	0,12-0,5
IMIP-R OprD	16->64	1-4
Case +++	2-32	0,5-4
MDR	8-64	2-16

Conclusion

- **Carbapénémases représentent une menace émergente**
- **Antibiothérapie : pas de recommandation reposant sur des données solides**
- **Traitement : guidé par l'identification du type de carbapénémase et les données de l'antibiogramme**
- **Antibiotérapie doit être associé à des mesures d'hygiène stricte et une politique globale de bon usage des antibiotiques**

Deaths attributable to AMR every year compared to other major causes of death



Deaths attributable to AMR every year by 2050

