

Pseudomonas aeruginosa et résistance aux carbapénèmes



X. Bertrand pour le conseil
scientifique de l'Onerba

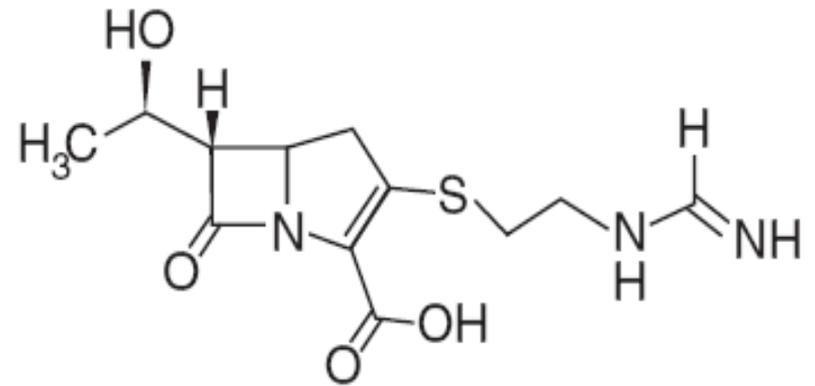
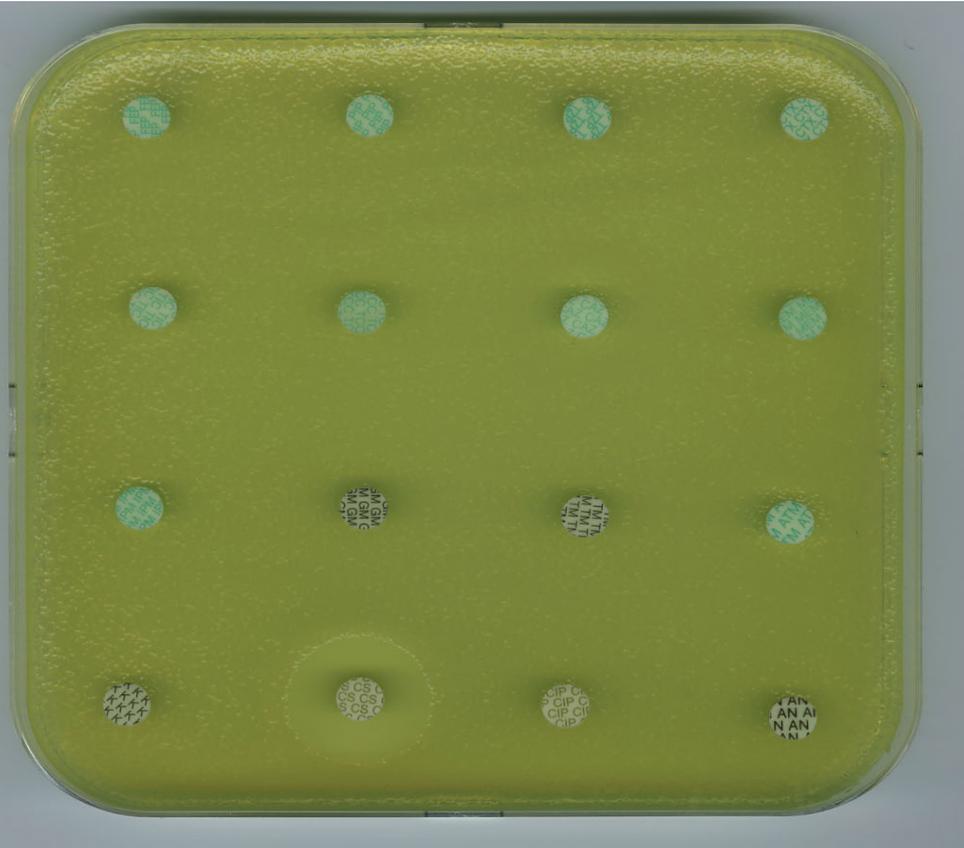
Déclaration de conflit d'intérêt :

Xavier Bertrand

Absence de conflit d'intérêt



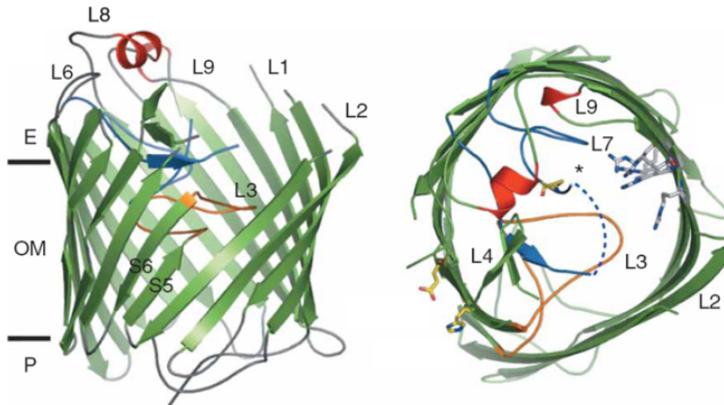
P. aeruginosa et carbapénèmes



Imipenem

Mécanismes de résistance aux carbapénèmes chez *P. aeruginosa*

- Mécanismes non-enzymatiques
 - Perte de la porine OprD



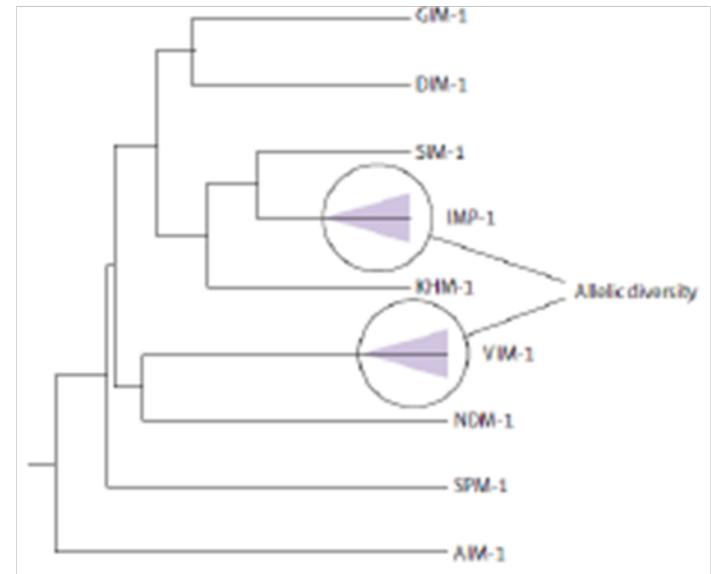
- Surexpression du système d'efflux MexAB-OprM
 - CMI méropénème et doripénème x 4-8

Mécanismes de résistance aux carbapénèmes chez *P. aeruginosa* : les β -lactamases

Bush-Jacoby group (2009)	Molecular class (subclass)	Distinctive substrate(s)	Inhibited by		Defining characteristic(s)
			CA or TZB ^a	EDTA	
1	C	Cephalosporins	No	No	Greater hydrolysis of cephalosporins than benzylpenicillin; hydrolyzes cephamycins
1e	C	Cephalosporins	No	No	Increased hydrolysis of ceftazidime and often other oxyimino- β -lactams
2a	A	Penicillins	Yes	No	Greater hydrolysis of benzylpenicillin than cephalosporins
2b	A	Penicillins, early cephalosporins	Yes	No	Similar hydrolysis of benzylpenicillin and cephalosporins
2be	A	Extended-spectrum cephalosporins, monobactams	Yes	No	Increased hydrolysis of oxyimino- β -lactams (cefotaxime, ceftazidime, ceftriaxone, cefepime, aztreonam)
2br	A	Penicillins	No	No	Resistance to clavulanic acid, sulbactam, and tazobactam
2ber	A	Extended-spectrum cephalosporins, monobactams	No	No	Increased hydrolysis of oxyimino- β -lactams combined with resistance to clavulanic acid, sulbactam, and tazobactam
2c	A	Carbenicillin	Yes	No	Increased hydrolysis of carbenicillin
2ce	A	Carbenicillin, cefepime	Yes	No	Increased hydrolysis of carbenicillin, cefepime, and ceftiofame
2d	D	Cloxacillin	Variable	No	Increased hydrolysis of cloxacillin or oxacillin
2de	D	Extended-spectrum cephalosporins	Variable	No	Hydrolyzes cloxacillin or oxacillin and oxyimino- β -lactams
2df	D	Carbapenems	Variable	No	Hydrolyzes cloxacillin or oxacillin and carbapenems
2e	A	Extended-spectrum cephalosporins	Yes	No	Hydrolyzes cephalosporins. Inhibited by clavulanic acid but not aztreonam
2f	A	Carbapenems	Variable	No	Increased hydrolysis of carbapenems, oxyimino- β -lactams, cephamycins
3a	B (B1) B (B3)	Carbapenems	No	Yes	Broad-spectrum hydrolysis including carbapenems but not monobactams
3b	B (B2)	Carbapenems	No	Yes	Preferential hydrolysis of carbapenems

β -lactamases à activité carbapénémase chez *P. aeruginosa*

- β -lactamases naturelles
 - ESAC, extended spectrum AmpC
- β -lactamases acquises
 - Classe A
 - KPC-2, KPC-5
 - GES-2, 5, 12, 14
 - Classe B (MBL)
 - IMP-1 et la suite
 - VIM 1 et la suite
 - SPM-1
 - GIM-1
 - AIM-1
 - NDM-1
 - Classe D
 - OXA-40, OXA-198



Cornaglia, LID 2011

Tableau 2. Carbapénèmases identifiées chez *P. aeruginosa* (au 15 mai 2012)

Enzyme	Classe	Date	Pays	Référence	Enzyme	Classe	Date	Pays	Référence
GES-2	A	2001	Afrique du Sud	(47)	IMP-29	B	2010	France	(50)
GES-5	A	2006	Chine	(48)	IMP-30	B	2006	Russie	NP
GES-13	A	2007	Grèce	(63)	IMP-33	B	2011	USA	NP
GES-14	A	2012	France	NP	NDM-1	B	2011	Serbie	(51)
KPC-2	A	2007	Colombie	(43)	SPM-1	B	1997	Brésil	(56)
KPC-5	A	2009	Porto-Rico	(45)	VIM-1	B	1997	Italie	(55)
AIM-1	B	2007	Australie	(59)	VIM-2	B	1996	France	(64)
GIM-1	B	2002	Allemagne	(57)	VIM-3	B	2000	Taiwan	(65)
IMP-1	B	1991	Japon	(53)	VIM-4	B	2001	Grèce	(66)
IMP-2	B	2002	Japon	(67)	VIM-5	B	2003	Turquie	(68)
IMP-4	B	2004	Australie	(69)	VIM-6	B	2006	Inde	(70)
IMP-5	B	2001	Portugal	(71)	VIM-7	B	2001	USA	(72)
IMP-6	B	2004	Corée	(73)	VIM-8	B	2003	Colombie	(74)
IMP-7	B	1995	Canada	(75)	VIM-9	B	2004	Royaume-Uni	NP
IMP-9	B	2000	Chine	(76)	VIM-10	B	2004	Royaume-Uni	NP
IMP-10	B	1997	Japon	(77)	VIM-11	B	2002	Argentine	(78)
IMP-11	B	2001	Japon	NP	VIM-13	B	2005	Espagne	(79)
IMP-13	B	2001	Italie	(80)	VIM-14	B	2004	Italie	(81)
IMP-14	B	2004	Thaïlande	NP	VIM-15	B	2006	Bulgarie	(82)
IMP-15	B	2004	Thaïlande	NP	VIM-16	B	2005	Allemagne	(82)
IMP-16	B	2002	Brésil	(83)	VIM-17	B	2005	Grèce	(84)
IMP-18	B	2004	USA	(85)	VIM-18	B	2006	Inde	(70)
IMP-19	B	2006	Japon	NP	VIM-20	B	2009	Espagne	NP
IMP-20	B	2004	Japon	NP	VIM-28	B	2011	USA	NP
IMP-21	B	2005	Japon	NP	VIM-30	B	2011	France	NP
IMP-22	B	2009	Italie	(86)	OXA-40	D	2009	Espagne	(61)
IMP-25	B	2012	Corée	NP	OXA-198	D	2011	Belgique	(62)
IMP-26	B	2008	Singapour	(49)					

Résistance aux carbapénèmes chez *P. aeruginosa* : Données de surveillance, Europe

Figure 5.34: *Pseudomonas aeruginosa*: proportion of invasive isolates resistant to carbapenems in 2009

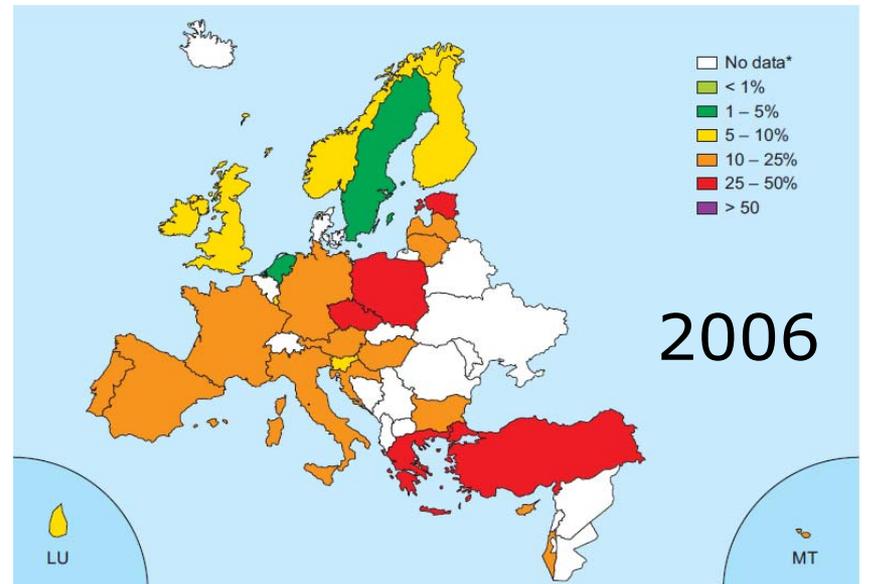
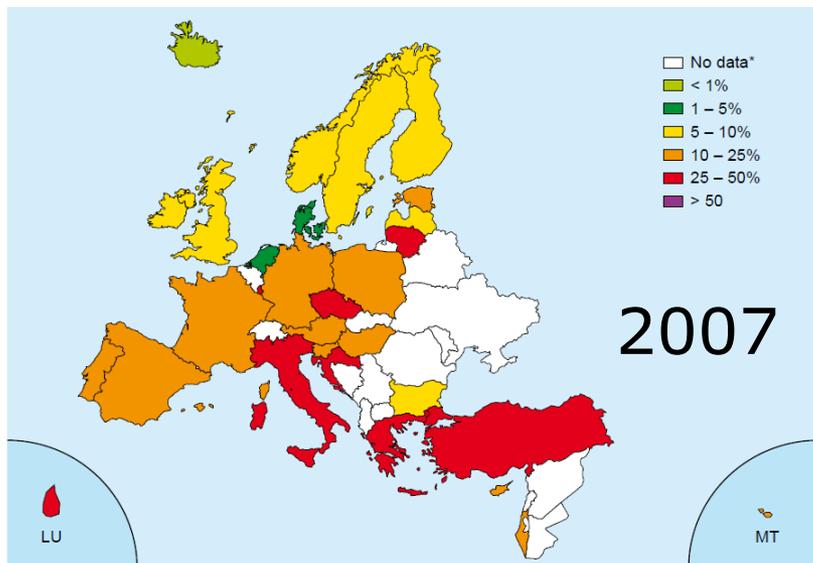
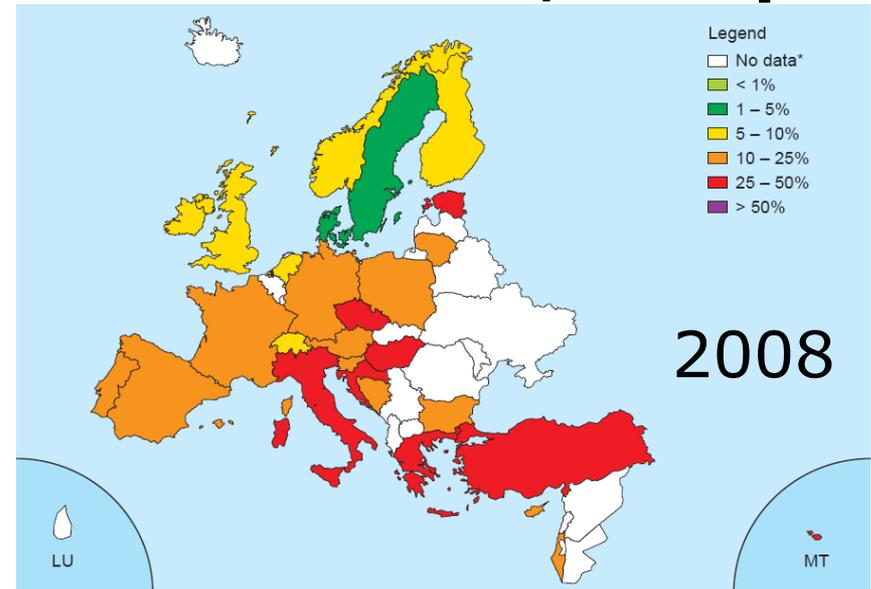
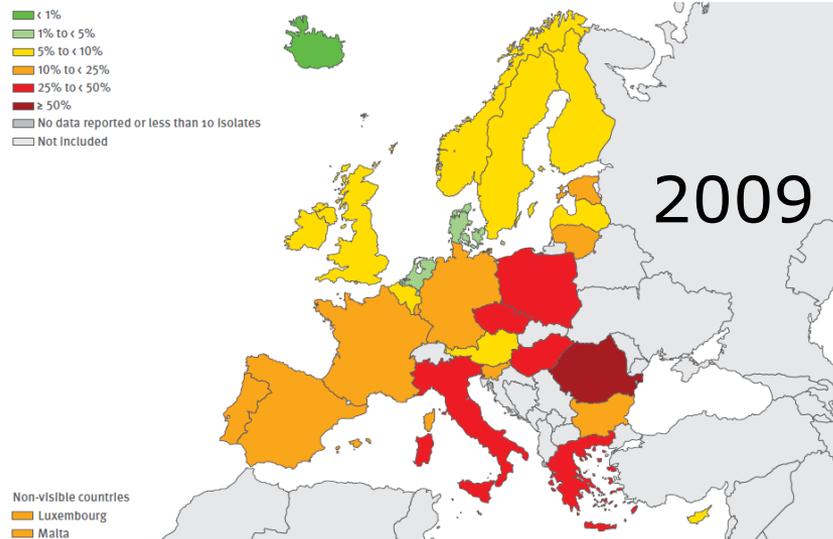


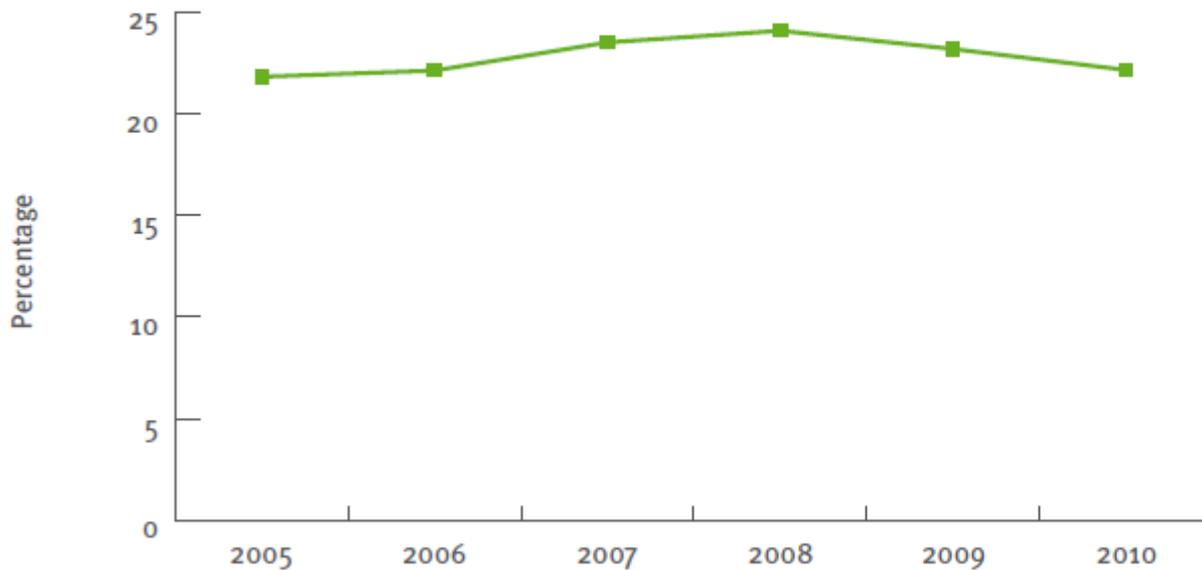
Figure 4.31. *Pseudomonas aeruginosa*: proportion of invasive isolates resistant to carbapenems in 2007.

* These countries did not report any data or reported less than 10 isolates.

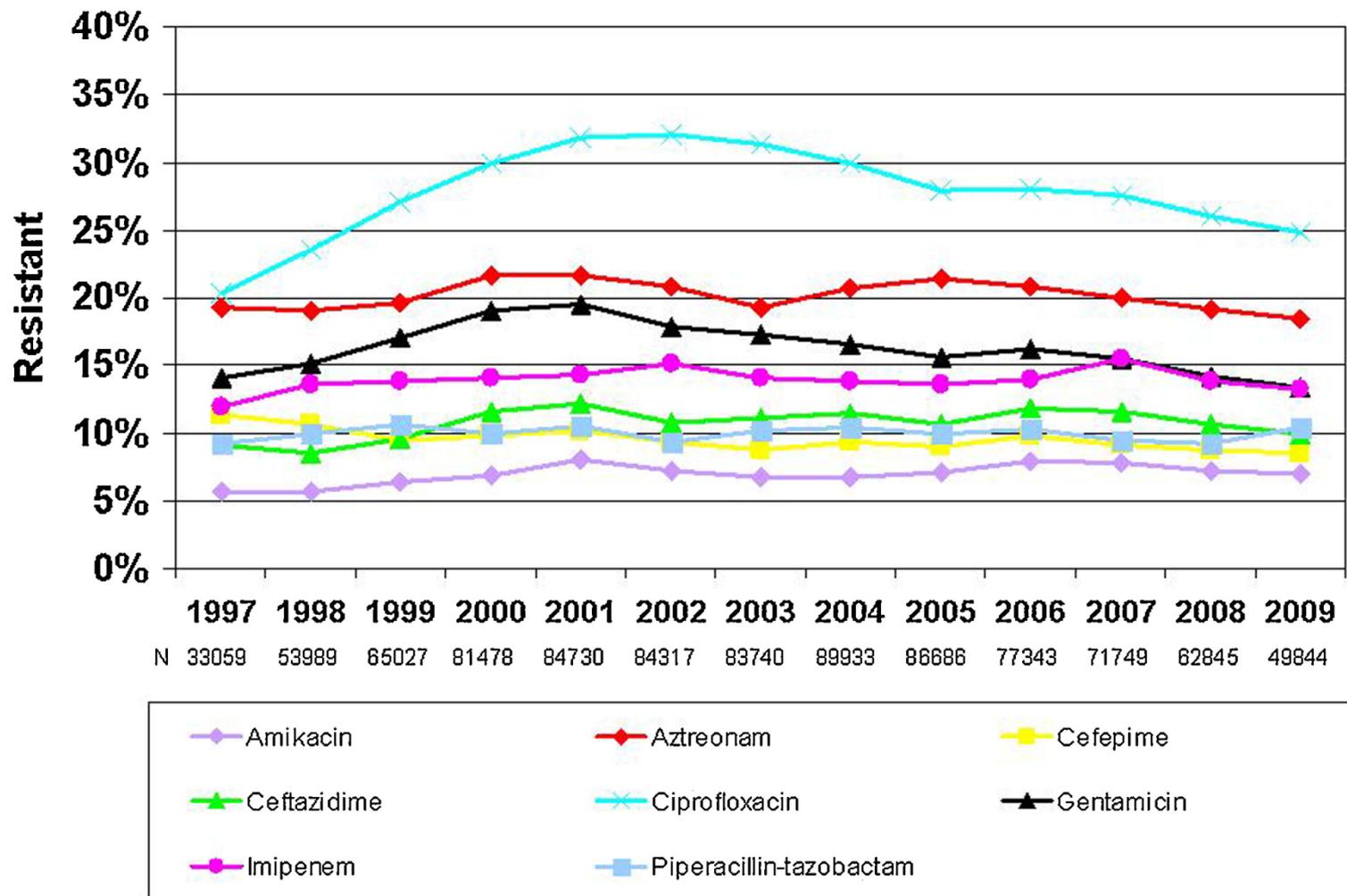
Figure 5.31. *Pseudomonas aeruginosa*: proportion of invasive isolates resistant to carbapenems in 2006.

Résistance aux carbapénèmes chez *P. aeruginosa* : Données de surveillance, Europe

Figure 2.3: *Pseudomonas aeruginosa*: Percentage of carbapenem-resistant invasive isolates reported to EARSS/EARS-Net by year, 2005–2010 (18 countries; 168 laboratories).



Résistance aux carbapénèmes chez *P. aeruginosa* : Données de surveillance USA

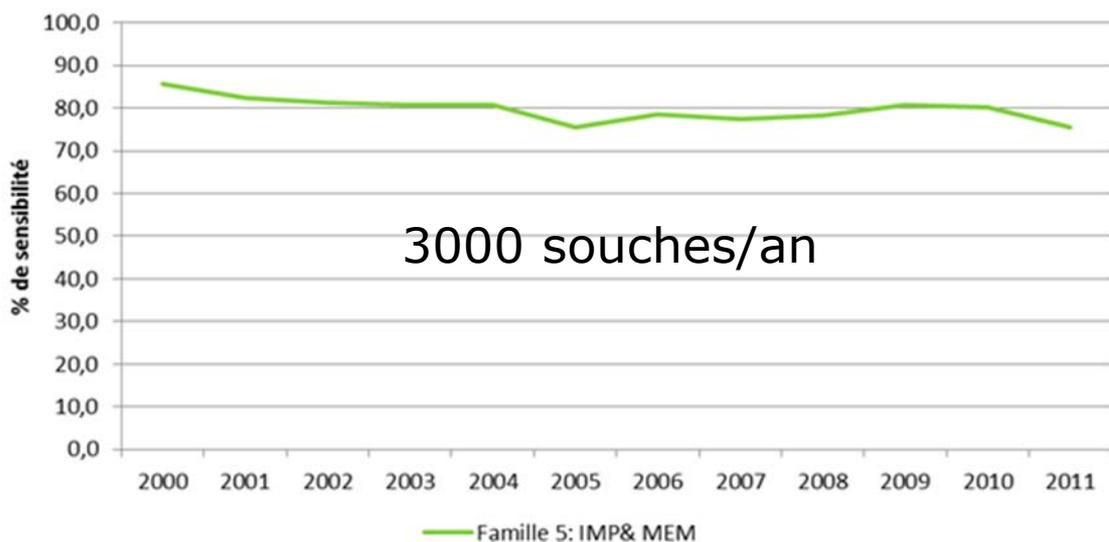


Résistance aux carbapénèmes chez *P. aeruginosa* : Données de surveillance, France

Année / Year	2007	2008	2009	2010
Nombre de souches / N of strains	1127*	5605	5019	5564
Ticarcilline	37,8	38,0	40,0	43,5
Ceftazidime	76,0	78,0	77,0	81,7
Imipénème	80,3	79,0	75,0	78,2
Amikacine	72,5	77,0	76,0	80,2
Ciprofloxacine	68,4	66,0	64,0	70,6

Onerba, réseau microbio NPDC

Famille 5: IMP& MEM

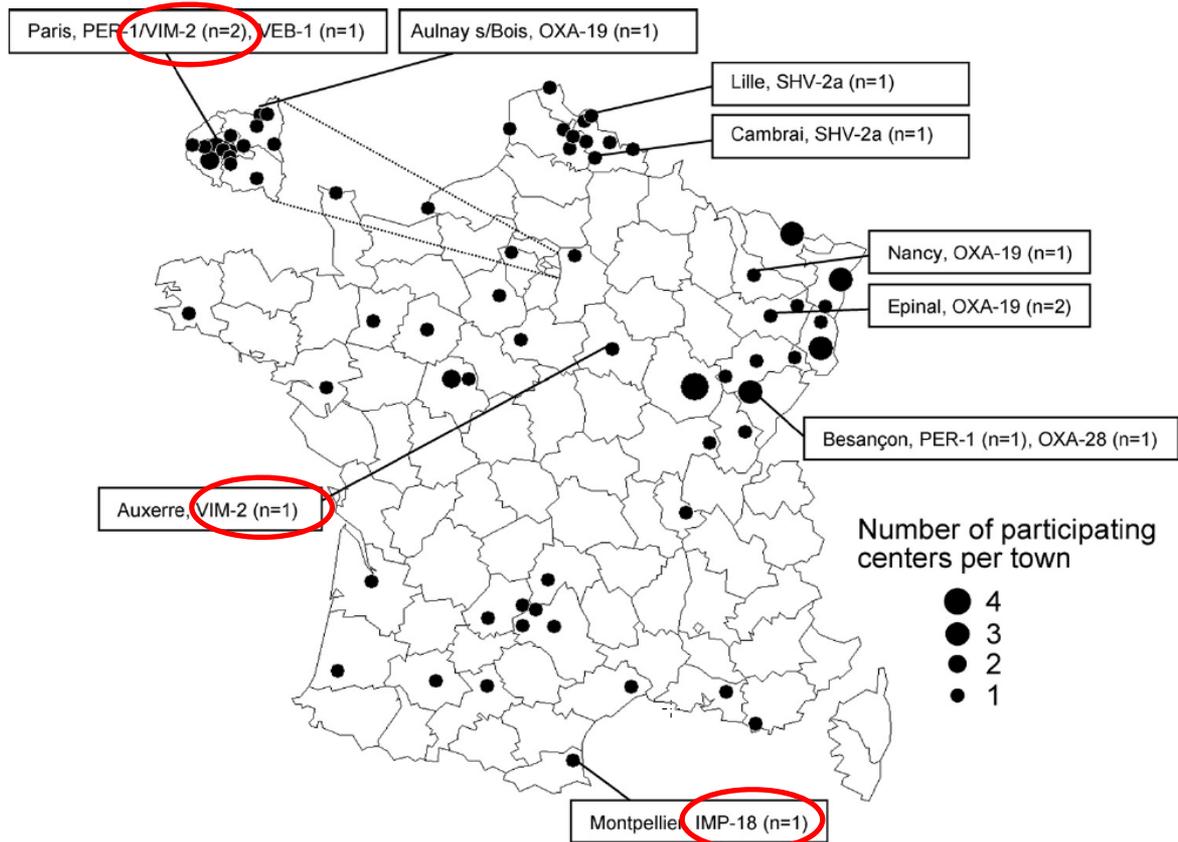


Onerba, Données CS

Distribution des mécanismes

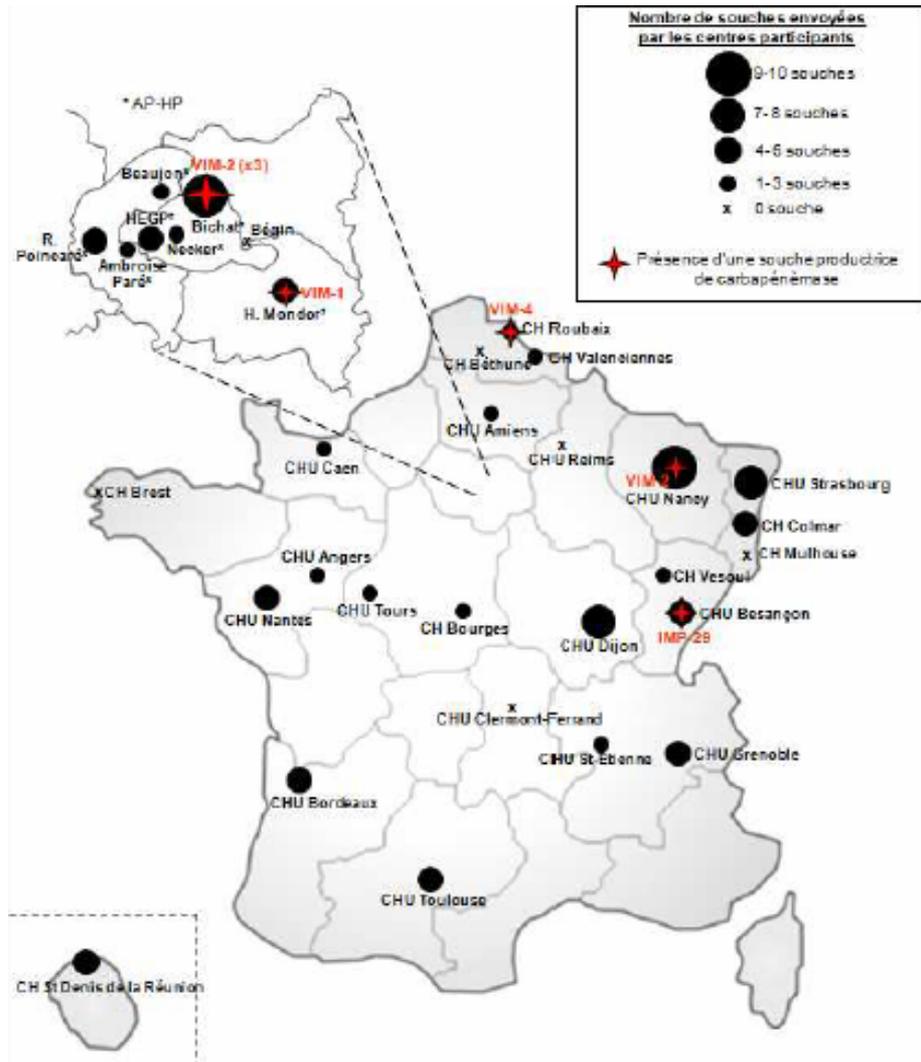
- Etude Onerba 2007

- Juin 2007: 2,200 *P. aeruginosa* (85 hôpitaux)
- 140 souches CazR, 80 souches ImpR
- 4 carbapénèmases : MBL (5% des ImpR)
- 95% OprD-

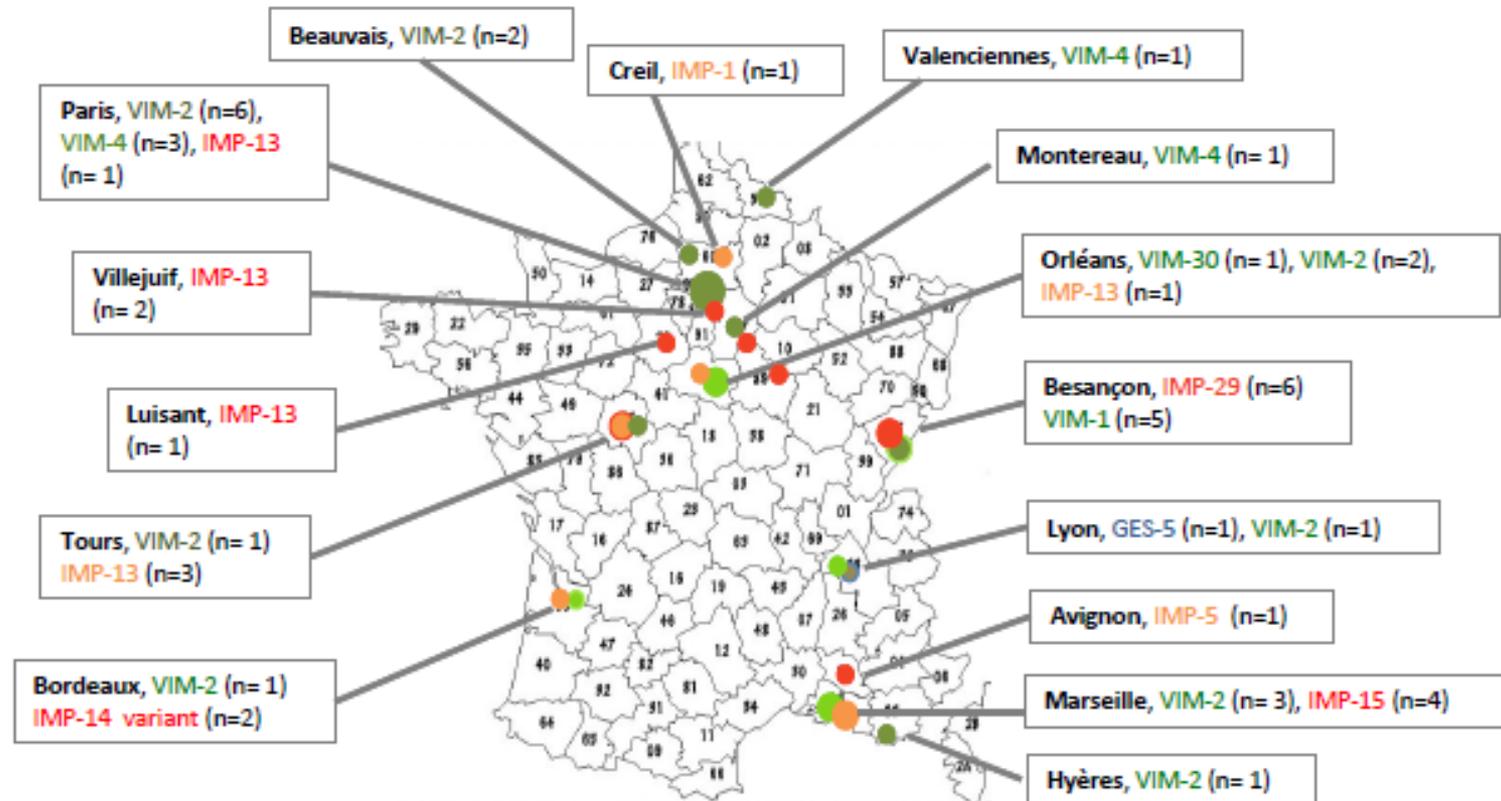


Distribution des mécanismes

- Etude GESPAR, CNR Résistance Pyo (P. Plésiat)
 - 32 services de réa
 - 109 souches ImpR
 - 7 carbapénèmases
6,4 % des ImpR
 - 93,6 % OprD-



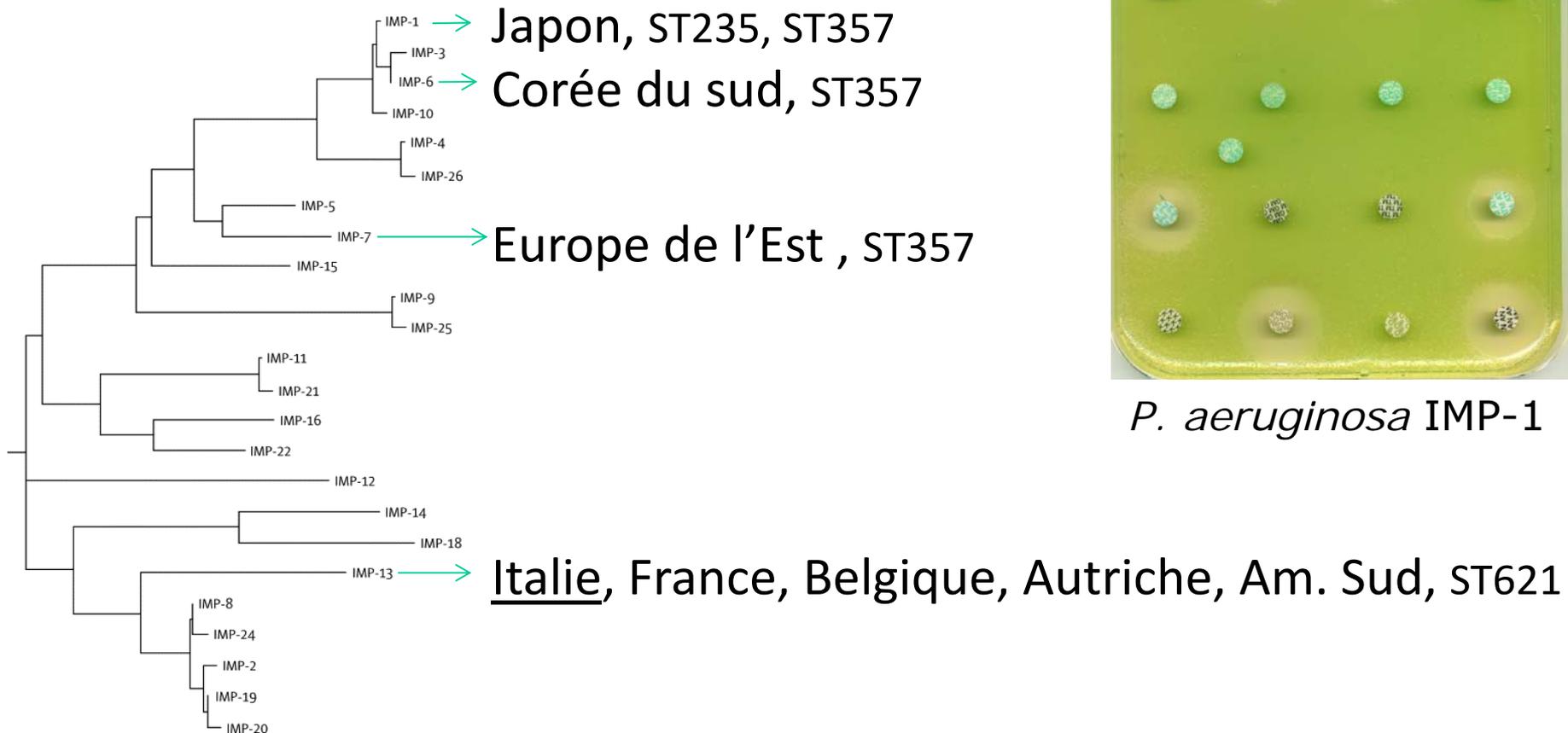
Les carbapénémases chez *P. aeruginosa*, données CNR



Souches de *P. aeruginosa* productrices de carbapénémases reçues par le CNR entre janvier et octobre 2011

MBL chez *P. aeruginosa*

- Surtout IMP et VIM
- Hydrolysent toutes les bêta-lactamines sauf aztréonam
- *bla*_{IMP} portés par intégrons (transposons) : transfert horizontal

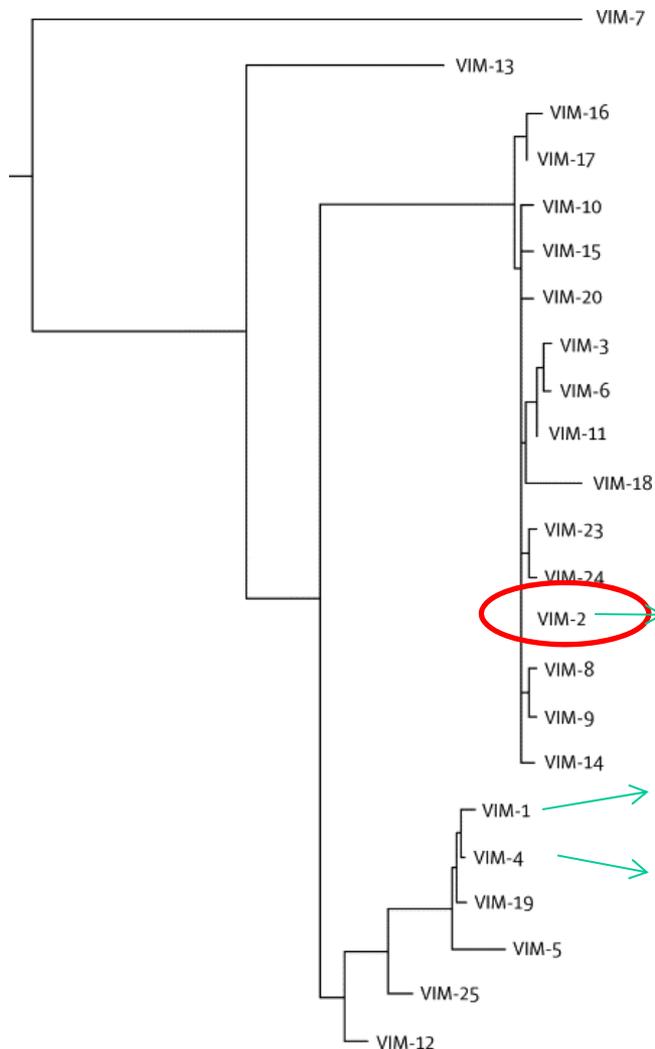


P. aeruginosa IMP-1

- Tous sur des clones épidémiques
- bla_{VIM-2} porté par intégrons classe 1



P. aeruginosa VIM-2

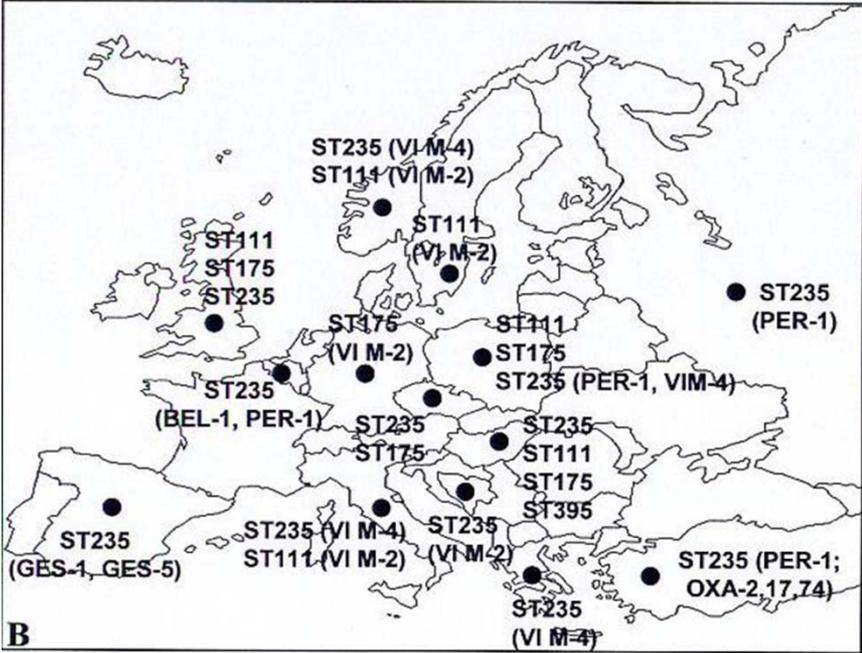
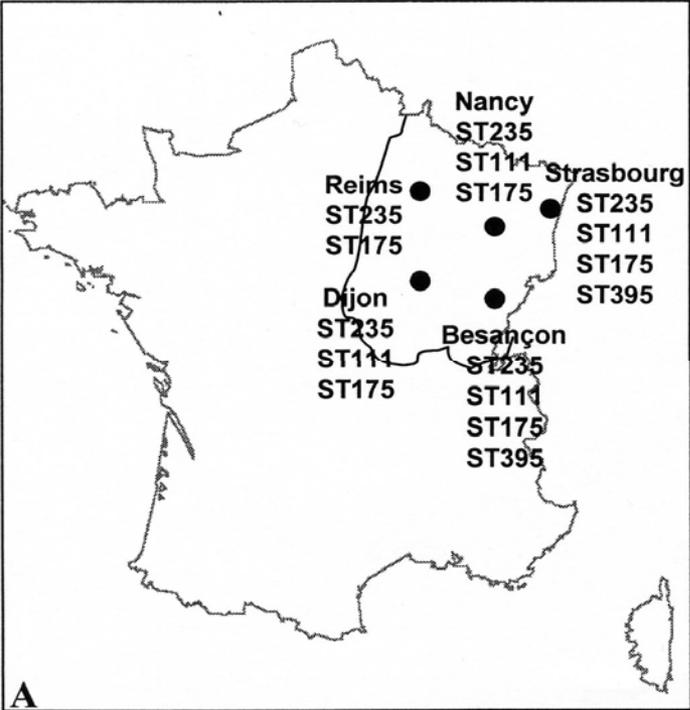


VIM-2 → 5 continents (Grèce ++), ST111, ST235, ST175, ST654...

VIM-1 → Italie, France, Espagne, Japon, ST111, ST235

VIM-4 → Grèce, Italie, ST111, ST235, ST175

Clones épidémiques



Attention à *P. putida*....

J Antimicrob Chemother 2010; **65**: 474–478
doi:10.1093/jac/dkp491 Advance publication 12 January 2010

Journal of
Antimicrobial
Chemotherapy

VIM-1 et VIM-2

Metallo- β -lactamase-producing *Pseudomonas putida* as a reservoir of multidrug resistance elements that can be transferred to successful *Pseudomonas aeruginosa* clones

Carlos Juan^{1,2*}, Laura Zamorano¹, Ana Mena¹, Sebastián Albertí², Jose Luis Pérez¹ and Antonio Oliver^{1,2}

Journal of Antimicrobial Chemotherapy

doi:10.1093/jac/dkm529

Advance Access publication 31 January 2008

Nosocomial infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas putida* isolates producing VIM-2 and VIM-4 metallo- β -lactamases

Pierre Bogaerts^{1*}, Te-Din Huang¹, Hector Rodriguez-Villalobos², Caroline Bauraing¹, Ariane Deplano², Marc J. Struelens² and Youri Glupczynski¹

CHU Besançon,
Epidémie de colonisation
P. putida-VIM-1 en hémato

En résumé

- 20 % de R aux carbapénèmes chez pyo
- Perte d'OprD responsable dans 90-95% des cas
- Carbapénémases, 5-10% des cas
 - Classe A et D: anecdotique
 - Classe B, MBL : à surveiller
 - IMP et VIM +++
 - Epidémies clonales fréquentes
 - Parfois difficile à détecter (IMP-13)
- Maitriser la consommation de carbapénèmes pour préserver l'avenir (guides de bon-usage, prescription contrôlée...)

Consommation d'ATB de 2008 à 2010 COHORTE ATB RAISIN

Famille d'antibiotiques	CHU N=19			Ensemble N=662		
	2008	2009	2010	2008	2009	2010
Pénicillines	276,7	278,3	289,9	198,5	204,0	207,1
<i>Pénicillines A sans inhibiteurs</i>	91,4	94,4	99,9	61,7	64,1	64,5
<i>Amoxicilline-ac.clavulanique</i>	147,5	144,8	146,6	120,2	122,4	123,7
<i>Ticarcilline-ac.clavulanique</i>	2,2	2,1	2,2	0,7	0,6	0,6
<i>Pipéracilline tazobactam</i>	15,2	16,5	18,2	4,1	4,9	5,6
<i>Penicillines M</i>	16,3	16,3	16,1	9,4	9,6	10,2
Céphalosporines (et aztréonam)	54,9	58,8	62,1	38,4	42,2	44,7
C1G+C2G	11,5	11,5	10,7	12,4	13,4	13,7
C3G	42,9	46,9	50,9	26,0	28,7	30,9
C3G orales	2,8	2,9	2,6	3,5	3,6	3,8
<i>C3G injectables sans activité sur P. aeruginosa</i>	29,6	32,8	35,5	18,9	21,4	23,2
<i>Cefotaxime</i>	8,0	9,2	8,6	4,5	4,8	4,8
<i>Ceftriaxone</i>	21,6	23,5	26,8	14,4	16,5	18,4
<i>C3G injectables actives sur P. aeruginosa</i>	10,5	14,2	12,9	3,6	3,7	4,0
Carbapénèmes	12,7	15,3	17,0	3,9	4,6	5,1
Quinolones	67,4	66,3	65,2	53,1	52,9	52,8
Fluoroquinolones	67,2	66,1	65,1	52,5	52,3	52,4
<i>Ciprofloxacine</i>	25,8	25,4	26,6	14,6	14,4	15,0
<i>Levofloxacine</i>	12,0	14,9	11,9	9,2	10,3	10,4
<i>Ofloxacine</i>	22,7	20,2	22,6	20,5	20,1	20,4
Macrolides, Lincosamides, Synergistines	29,4	27,8	29,5	19,9	20,1	20,7
Autres antibiotiques	44,4	45,0	49,5	18,7	20,2	22,3
Glycopeptides	21,6	22,1	22,0	6,7	7,0	7,2
<i>Vancomycine</i>	16,7	17,0	17,3	5,2	5,4	5,7
<i>Teicoplanine</i>	5,0	5,1	4,7	1,5	1,6	1,5
Imidazolés	16,4	16,6	18,6	12,2	12,9	14,4
Sulfamides	15,6	14,0	15,4	7,2	7,1	6,9
Aminosides	19,1	19,8	20,8	10,5	10,8	11,0
<i>Rifampicine</i>	15,4	15,4	15,0	7,4	7,6	7,9
Cyclines	5,4	5,7	9,7	2,9	3,0	3,7
Phénicolés	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Tous ATB	547,2	553,3	581,9	365,9	377,9	388,8

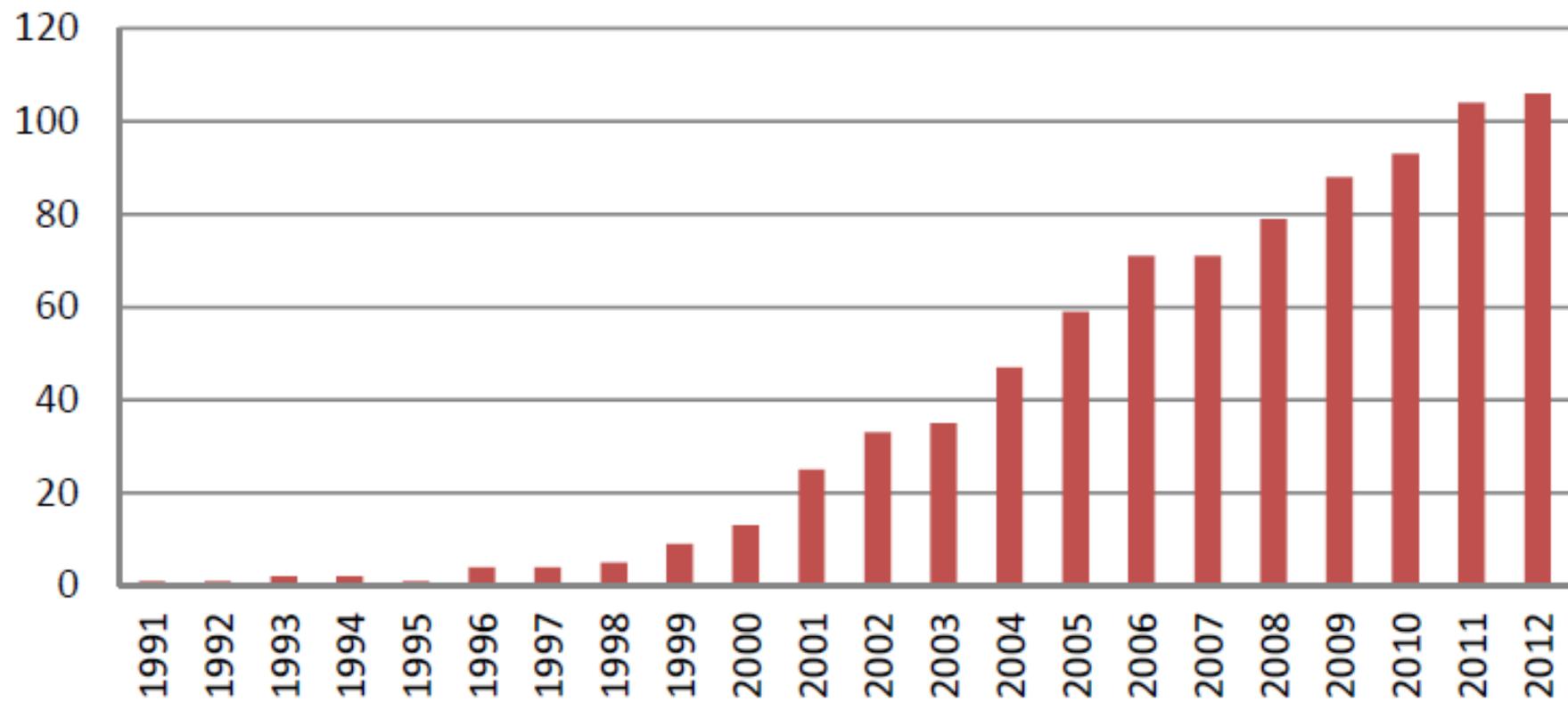
→ C3G

CHU : + 7,2 DDJ (+13 %)

→ CARBAPENEMES

CHU : + 4,3 DDJ (+ 34 %)

Nombre de β -lactamases à large spectre chez *P. aeruginosa*
(dépôts de nouvelles enzymes sur Genbank - données cumulées)



Merci de votre attention

