

**A**ctualités sur la Résistance chez  
*Pseudomonas aeruginosa* et stratégie d'utilisation  
des antibiotiques anti-*Pseudomonas*

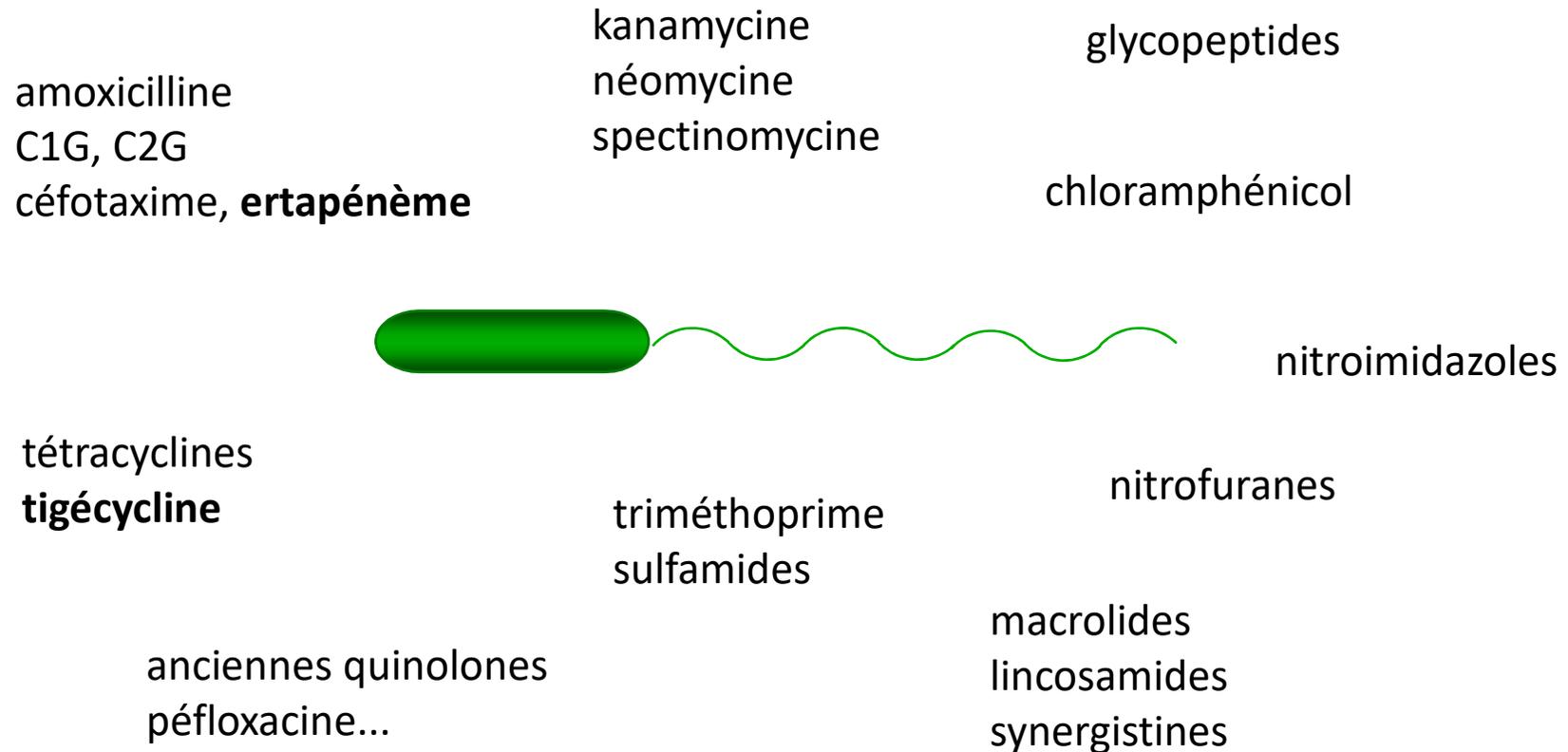
*Katy Jeannot*

Thématique N° 5\_Résistance aux anti-infectieux

*Mercredi 11 octobre*

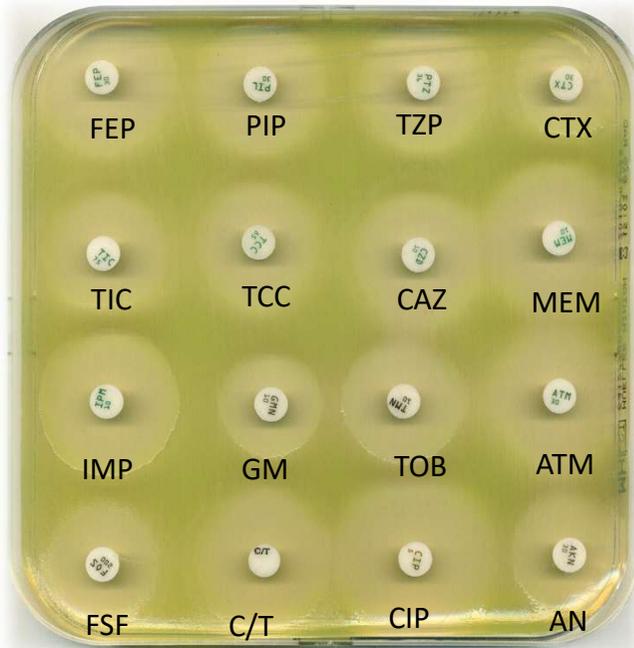
# Résistance naturelle de *P. aeruginosa*

---



# Souche sauvage, Résistance naturelle

---



*P. aeruginosa*

FEP (céfépime), PIP (pipéracilline), TZP (pipéracilline-tazobactam), CTX (céfotaxime), TIC (ticarcilline), TCC (ticarcilline-clavulanate), CAZ (ceftazidime), MEM (méropénème), IMP (imipénème), GM (gentamicine), TOB (tobramycine), ATM (aztréonam), FSF (fosfomycine), C/T, (ceftolozane/tazobactam), CIP (ciprofloxacine), AN (amikacine)

- ★ Céphalosporinase inductible AmpC
- ★ Oxacillinase de spectre restreint, OXA-50 (PoxB)
- ★ Enzyme modifcatrice des aminosides, APH(3')-IIb
- ★ Faible perméabilité membranaire
- ★ Systèmes d'efflux actif MexAB-OprM and MexXY/OprM

# Antibiotiques actifs

---

## $\beta$ -lactamines

- Ticarcilline  $\pm$  clavu
- **Pipéracilline  $\pm$  tazobactam**
- Aztréonam
- Cefsulodine
- Céfopérazone
- **Ceftazidime**
- **Ceftazidime-avibactam**
- **Ceftolozane-tazobactam**
- Ceftobiprole
- Cefpirome
- **Céfépime**
- **Imipénème**
- **Méropénème**
- Doripénème

## Aminosides

- Gentamicine
- Nétilmicine
- **Tobramycine**
- **Amikacine**

## Fluoroquinolones

- Ofloxacin
- **Ciprofloxacine**
- Lévofloxacine

## Autres

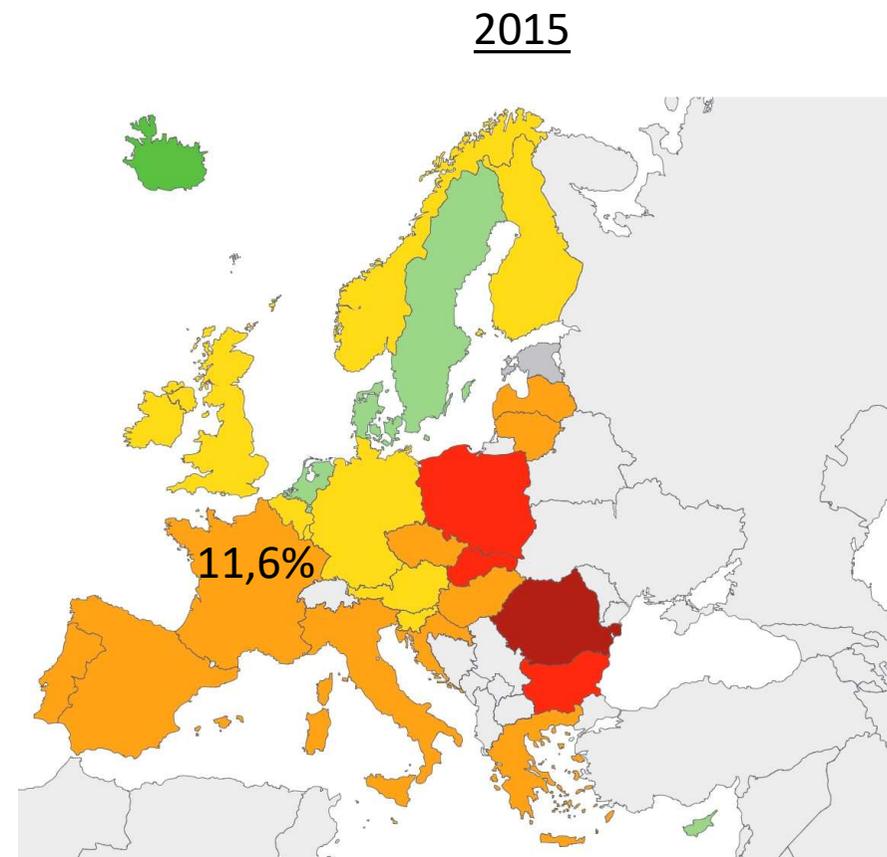
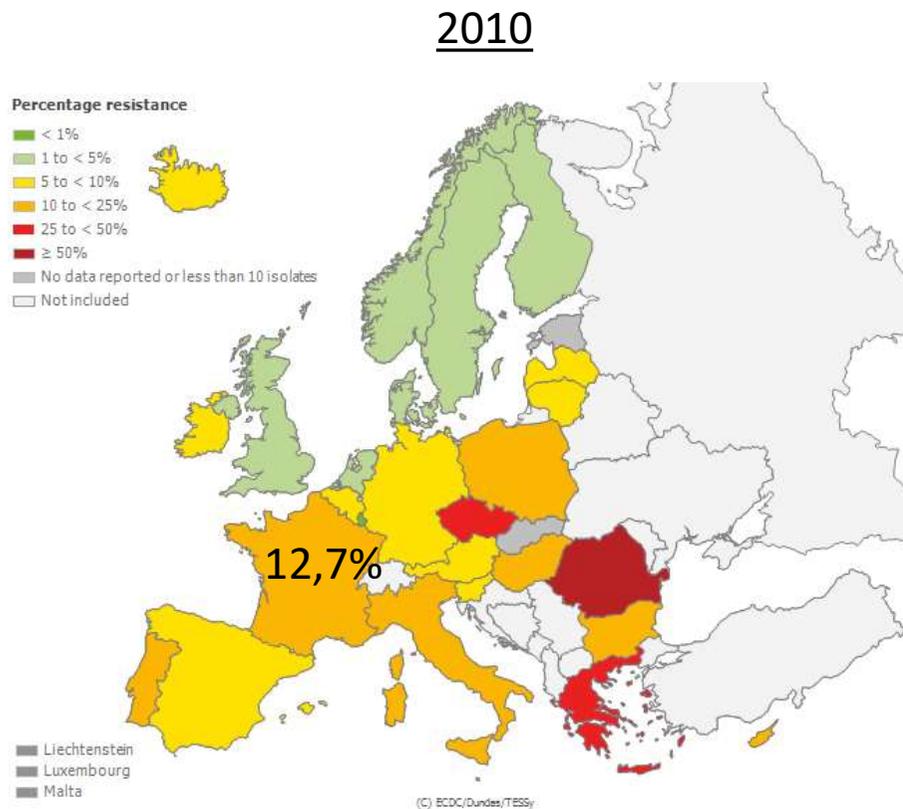
- **Colistine**
- Polymyxine B
- Rifampicine
- Fosfomycine

# MDR, XDR, PDR

---

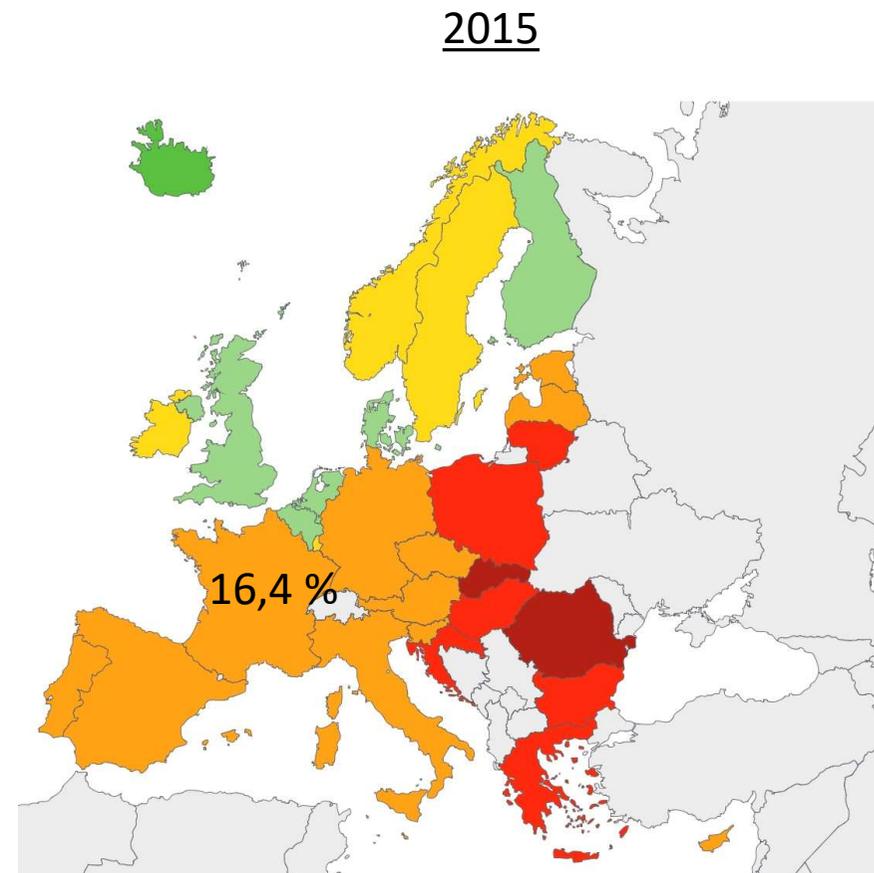
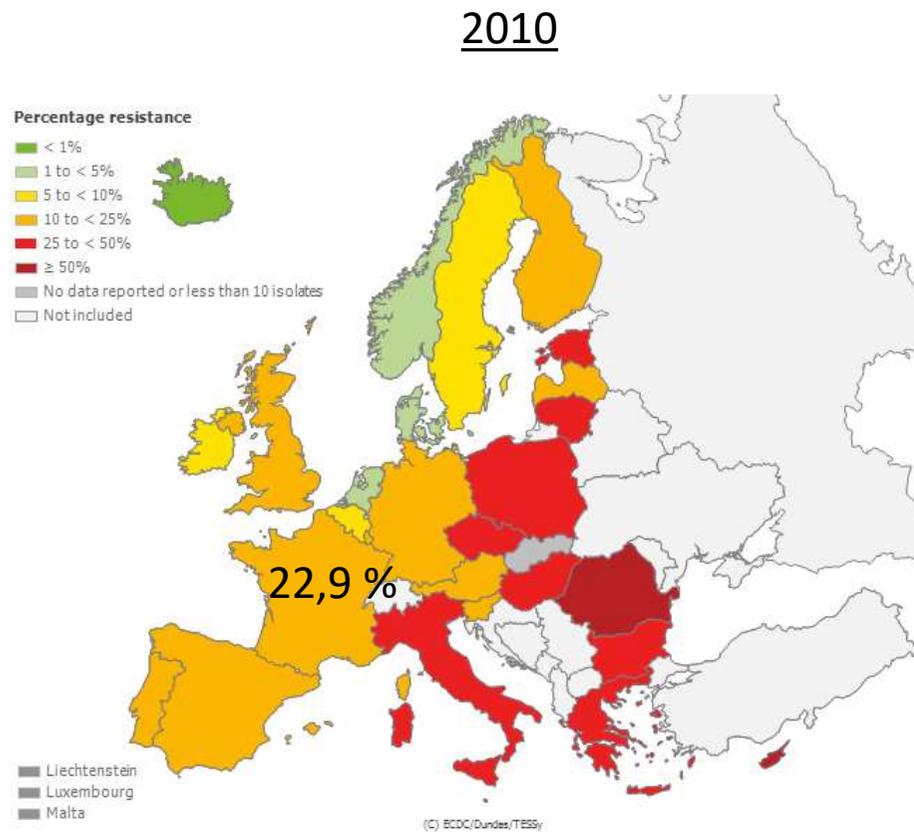
|      |   |  |                                 |
|------|---|--|---------------------------------|
| I    | <i>Pénicillines</i>                                   | Ticarcilline-clavulanate<br>Pipéracilline-tazobactam   |                                 |
| II   | <i>3<sup>ème</sup> génération<br/>céphalosporines</i> | Ceftazidime<br>Céfépime                                | MDR: I or R $\geq$ 3<br>groupes |
| III  | <i>Monobactams</i>                                    | Aztréonam  |                                 |
| IV   | <i>Carbapénèmes</i>                                   | Imipénème<br>Méropénème<br>Doripénème                  | XDR: I or R $\geq$ 6<br>groupes |
| V    | <i>Fluoroquinolones</i>                               | Ciprofloxacine<br>Lévofloxacine                        |                                 |
| VI   | <i>Aminoglycosides</i>                                | Amikacine<br>Gentamicine<br>Nétilmicine<br>Tobramycine | PDR: I or R à<br>tout           |
| VII  | <i>Polymyxines</i>                                    | Colistine/polymyxine B                                 |                                 |
| VIII | <i>Autres</i>   | Fosfomycine  |                                 |

# Résistance à la ceftazidime chez *P. aeruginosa*



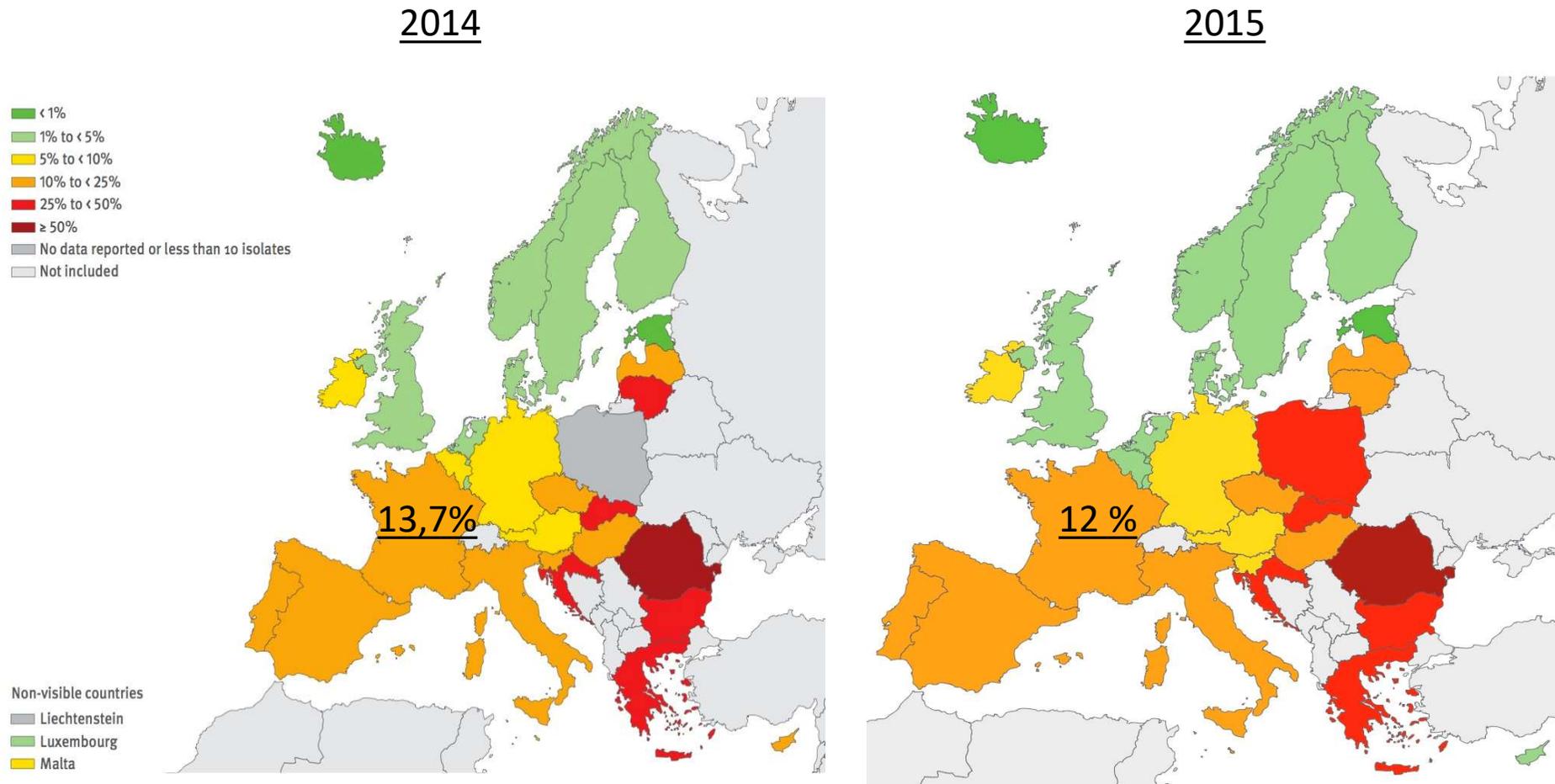
Source: EARS-Net, ECDC

# Résistance aux carbapénèmes chez *P. aeruginosa*



Source: EARS-Net, ECDC

# Multi-Résistance chez *Pseudomonas aeruginosa*



Source: EARS-Net, ECDC

# Prévalence de *P. aeruginosa* en France



Data Réseau REA-Raisin

En Réanimation

| Résistance:                             | 2011<br>(n=1 113) | 2012<br>(n=1 278) | 2013<br>(n=1 107) | 2014<br>(n=1 084) | 2015<br>(n=2075) |
|---|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|------------------|
| Caz <sup>S</sup> - Carba <sup>R</sup> : | 13,3%             | 16,5%             | 15,5%             | 13,7%             | 11,9%            |
| Caz <sup>R</sup> - Carba <sup>R</sup> : | 9,3%              | 6,9%              | 9,1%              | 6,0%              | 6,5%             |
| Total Carba <sup>R</sup> :              | 22,64%            | 23,4%             | 24,6%             | 19,7%             | <b>18,4%</b>     |

Prévalence de *P. aeruginosa* en **2015** en réanimation : **15,1 %**

Souches Caz<sup>R</sup> : **18,7%**

# Résistance acquise chez *P. aeruginosa*

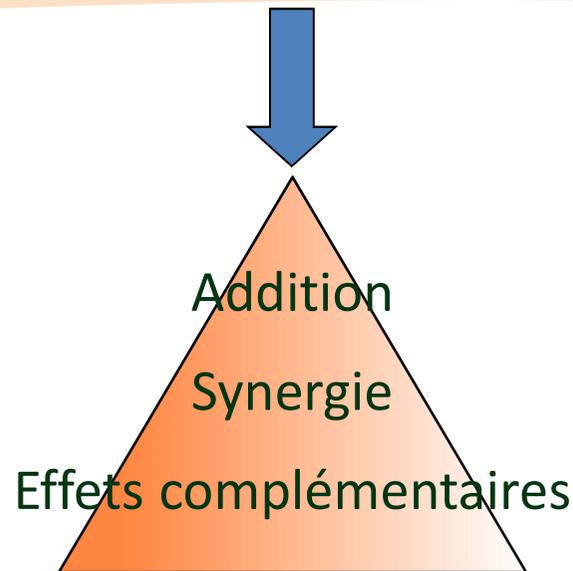
---

## Mécanismes intrinsèques

- *Mutations*
- *Séquences insertion*
- *Adaptation phénotypique*

## Acquisition d'ADN étranger

- *Plasmides*
- *Transposons*
- *Intégrons*

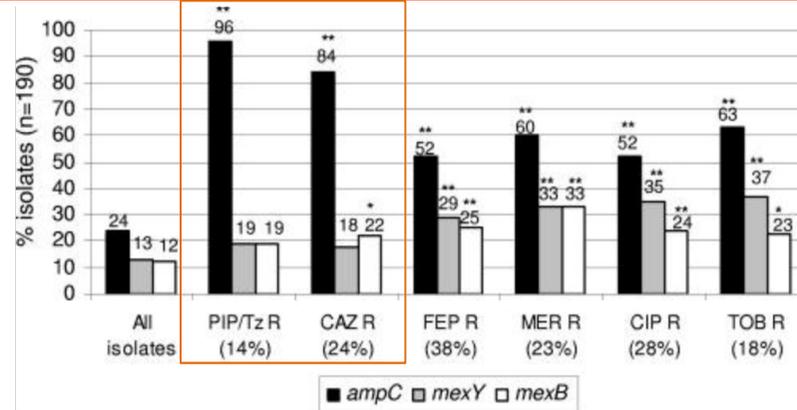
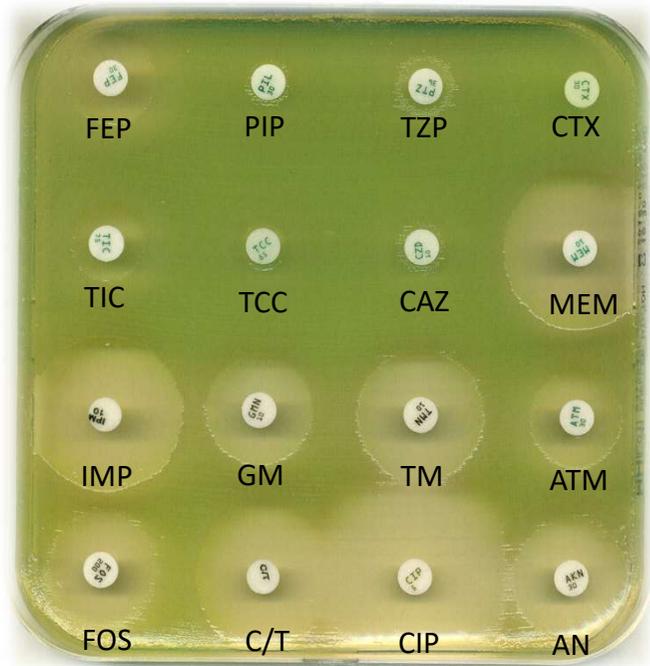


# Résistance à la ceftazidime et à la pipéracilline/tazobactam

| Mécanismes   |            | Mutants           |                    | Résistance   |            |                |
|--|------------|-------------------|--------------------|--|------------|----------------|
| <b>Surproduction de la <math>\beta</math>-lactamase AmpC</b> |            | <i>ampD, dacB</i> |                    | Toutes les $\beta$ -lactamines essentiellement <b>TZP, CAZ, AZM</b> sauf les <b>carbapénèmes</b> |            |                |
| CA-SFM 2017 V1.0   |            |                   |                    | CLSI 2015 M100.S25   |            |                |
| Molécules  | S          | R                 | posologies         | S  | R          | posologies     |
| Pipé/tazo  | $\leq 16$  | $> 16$            | 4gx4               | $\leq 16$  | $\geq 128$ | 3gx4           |
| Ceftazidime  | $\leq 8$   | $> 8$             | 2gx3 ou 4g en perf | $\leq 8$   | $\geq 32$  | 1gx4 ou 2gx3   |
| Céfépime   | $\leq 8$   | $> 8$             | 2gx3               | $\leq 8$   | $\geq 32$  | 1gx3 ou 2gx2   |
| Aztréonam  | $\leq 2$   | $> 8$             |                    | $\leq 8$   | $\geq 32$  | 1gx4 ou 2gx3   |
| Imipénème  | $\leq 4$   | $> 8$             | 1gx4               | $\leq 2$   | $\geq 8$   | 1gx3 ou 0,5gx4 |
| Méropénème   | $\leq 2$   | $> 8$             |                    | $\leq 2$   | $\geq 8$   | 1gx3           |
| Tobramycine  | $\leq 4$   | $> 4$             |                    | $\leq 4$   | $\geq 16$  |                |
| Amikacine  | $\leq 8$   | $> 16$            |                    | $\leq 16$  | $\geq 64$  |                |
| Ciprofloxacine   | $\leq 0,5$ | $> 0,5$           |                    | $\leq 1$   | $\geq 4$   |                |
| Colistine  | $\leq 2$   | $> 2$             |                    | $\leq 2$   | $\geq 8$   |                |

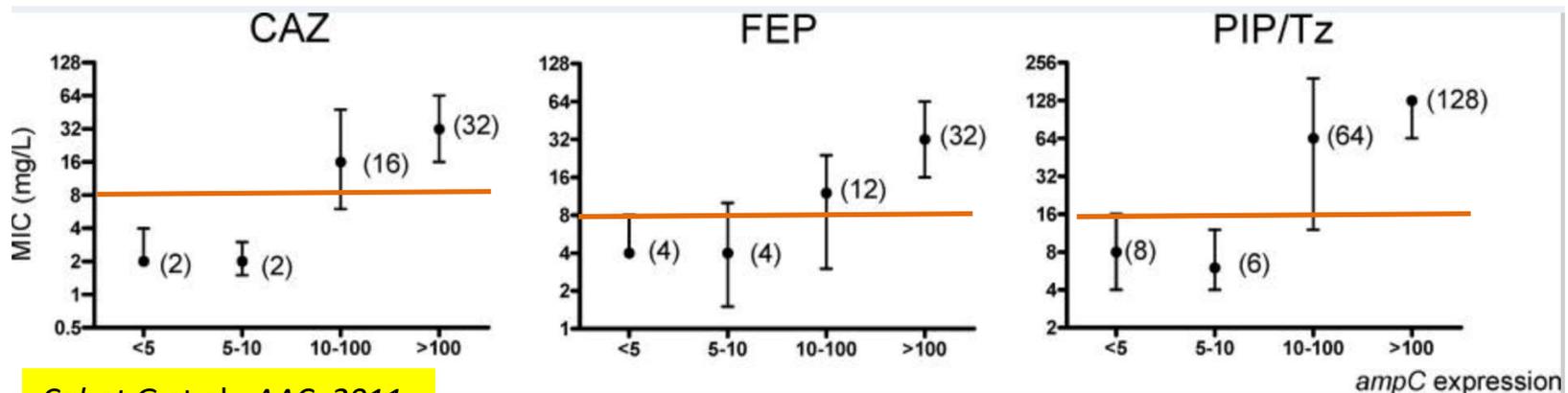
Gentry CA, IJAA, 2017; Rattlif AR, DMID, 2017

# Mutants surproduisant AmpC



Cabot G et al., AAC, 2011

★ Mécanisme de résistance le plus fréquent chez les isolats cliniques de *P. aeruginosa* résistants à la **ceftazidime** ou à la **pipéracilline/tazobactam**



Cabot G et al., AAC, 2011

# Résistance au céfépime

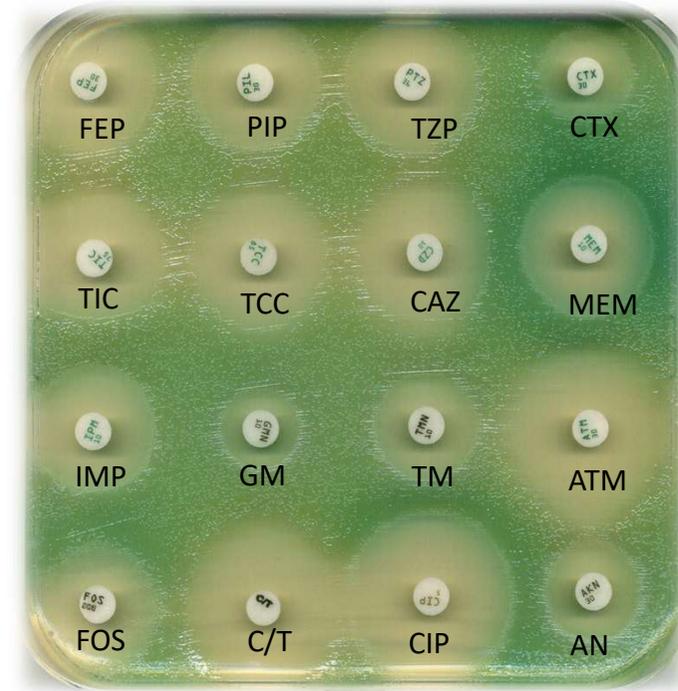
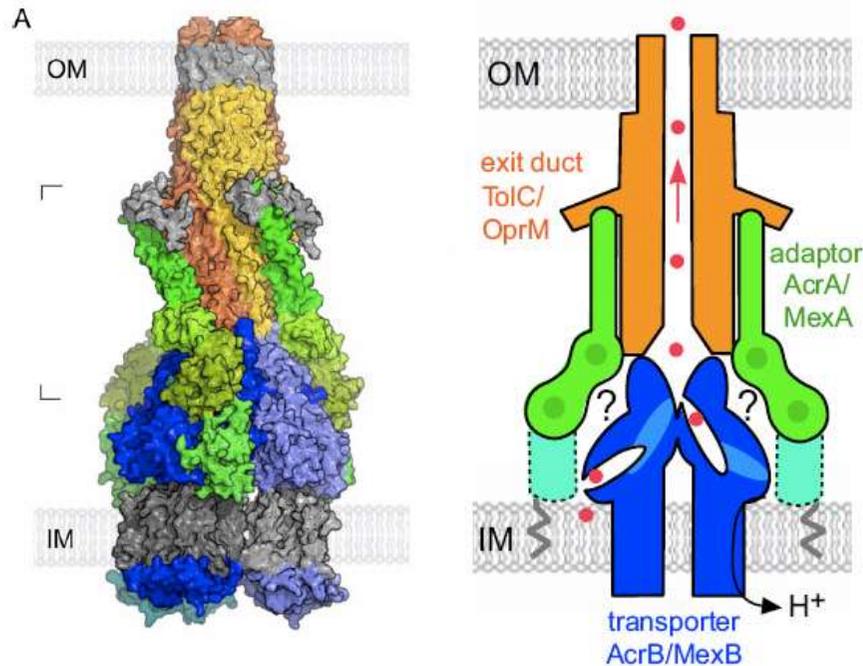
---

CC: **Céfépime > 8 mg/L**, EUCAST 2017

- ★ La surproduction du système d'efflux actif **MexXY/OprM** est le mécanisme de résistance le plus fréquent chez les isolats cliniques de *P. aeruginosa* résistants au **céfépime**
  - ★ Résistance de **bas niveau (8-16 mg/L)**
  - ★ **Résistance croisée aux aminosides**
    - tobramycine, amikacine, gentamicine
    - bas niveau de résistance

Résistance croisée également au ceftobiprole mendocaril (Mabelio®)

# Surproduction du système d'efflux actif MexXY(OprM)



Substrats de la pompe **MexXY(OprM)**

- Céfépime
- Aminosides
- Fluoroquinolones
- Macrolides
- Cyclines

Symmons M. et al. *PNAS*. 2009  
Sennhauser G. et al. *J. Mol. Biol.* 2009

# Résistance au céfépime

CC: **Céfépime > 8 mg/L**, EUCAST 2017

★ La surproduction du système d'efflux actif **MexXY/OprM** est le mécanisme de résistance le plus fréquent chez les isolats cliniques de *P. aeruginosa* résistants au **céfépime**

- ★ Résistance de **bas niveau (8-16 mg/L)**
- ★ **Résistance croisée aux aminosides**
  - tobramycine, amikacine, gentamicine
  - bas niveau de résistance

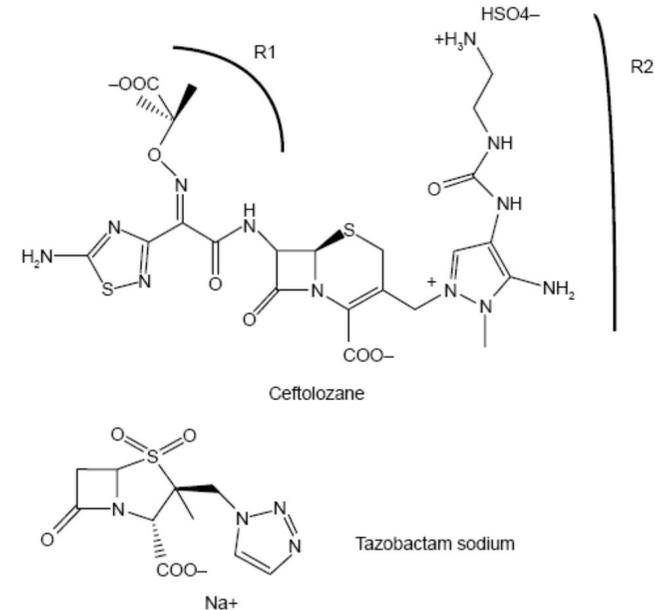
Résistance croisée également au ceftobiprole mendocaril (Mabelio®)

| Strain | Resistance mechanism(s) <sup>a</sup> |       |     |
|--------|--------------------------------------|-------|-----|
|        |                                      | FEP   | CAZ |
| 12     | XY                                   | 8-16  | 1-4 |
| 5      | XY, ABM                              | 16-32 | 4   |
| 2      | XY, JK                               | 8     | 2   |
| 1      | PSE-1                                | 8     | 2   |
| 6      | XY, PSE-1                            | 8-32  | 2-4 |
| 4      | OXA-35                               | 16-32 | 1-4 |
| 1      | XY, JK, OXA-35                       | 32    | 4   |
| 4      | XY, PSE-1 (OXA-9)                    | 16-32 | 2-4 |
| 1      | PSE-1, OXA-35 (OXA-9)                | 32    | 8   |
| 1      | XY, AmpC                             | 32    | 8   |
| 1      | XY, ABM, PSE-1 (OXA-9)               | 64    | 4   |

Hocquet D et al., AAC, 2006

# Ceftolozane/tazobactam (Zerbaxa®)

- ★ Nouvelle céphalosporine oxyimino-aminothiazolyl couplée à un inhibiteur de  $\beta$ -lactamase (tazobactam)
- ★ Action sur la PLP-1b, PLP1c et PLP-3
- ★ IV, 1,5 g X3/24h (infusion 1h)
- ★ Elimination urinaire
- ★ AMM
  - Infections urinaires compliquées dont la pyélonéphrite
  - Infection intra-abdominale compliquée en association avec le métronidazole
  - Alternative aux carbapénèmes
- ★ Proposée sur **documentation bactériologique**
  - Infections à *P. aeruginosa* sensible
  - Infections entérobactéries BLSE



# Activité *in vitro* du Ceftolozane/tazobactam (C/T)

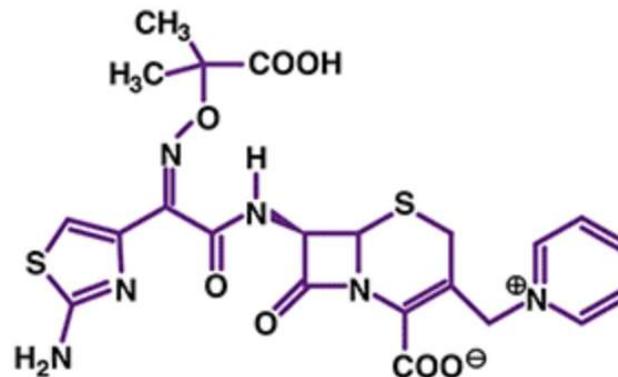
---

- ★ Shortridge D et *al.*, AAC, 2017
  - *n*= **3 851** isolats de *P. aeruginosa* (CLSI)
  - Etats-Unis, 32 hôpitaux de 2012-2015
  - **97%** de sensibilité au C/T (CLSI)
  - MDR, **84,9%** de sensibilité
  - XDR, **76,9%** de sensibilité
- ★ Tato M et *al.*, IJAA, 2015
  - *n*= **500** isolats de *P. aeruginosa*
  - Espagne, 10 hôpitaux
  - **94,4%** de sensibilité au C/T (CLSI)
  - Souches **CAZ<sup>R</sup> 80,8%** de sensibilité, et **TZP<sup>R</sup> 84,6%** de sensibilité
- ★ Pfaller MA et *al.*, Braz J Infect dis, 2017
  - *n*= **537** isolats de *P. aeruginosa* (CLSI)
  - 4 pays d'Amérique latine, 12 hôpitaux
  - **86,8%** de sensibilité au C/T (CLSI)
- ★ Pfaller MA et *al.*, AAC, 2017
  - *n*= **603** isolats de *P. aeruginosa*
  - 17 pays Européen, 41 hôpitaux
  - **91,7%** de sensibilité au C/T (CLSI)
- ★ Pfaller MA et *al.*, J global Ant Resistance, 2017
  - *n*= **440** isolats de *P. aeruginosa*
  - 11 hôpitaux Australie, Nouvelle Zéland
  - **95,7%** de sensibilité au C/T (CLSI)

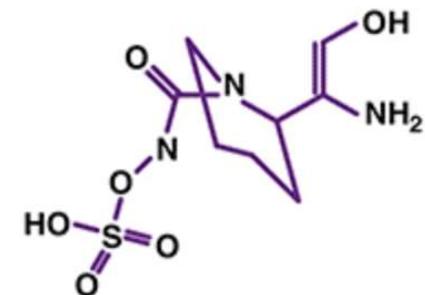
# Ceftazidime/avibactam (Zavicefta<sup>®</sup>)

---

- ★ Céphalosporine semi-synthétique couplée à un inhibiteur de  $\beta$ -lactamase non  $\beta$ -lactam, diazabicyclooctane (avibactam)
- ★ Inhibiteur des  $\beta$ -lactamases de classes A, C and certaines classe D
- ★ IV, 2,5g X3/j (perfusion de 2h)
- ★ AMM
  - Infections urinaires compliquées dont la pyélonéphrite
  - Infection intra-abdominale compliquée en association avec le métronidazole
  - Pneumonies nosocomiales dont PAVM
  - Alternative aux carbapénèmes
- ★ Proposée sur **documentation bactériologique**
  - Infections à *P. aeruginosa* sensible
  - Entérobactéries BLSE



diazabicyclooctane



# Activité *in vitro* de ceftazidime/avibactam (Caz/Avi)

---

## ★ Sader HS et *al.*, AAC, 2017

- **n= 7 868** isolats de *P. aeruginosa* (CLSI)
- Etats-Unis, 94 hôpitaux de 2013-2016
- **97,1%** de sensibilité au CAZ/Avi (CLSI)
- MDR, **86,5%** de sensibilité
- XDR, **71,8%** de sensibilité

## ★ Huband MD et *al.*, AAC, 2016

- **n= 1 743** isolats de *P. aeruginosa*
- Etats-Unis, 2014, 69 hôpitaux
- **96,3%** de sensibilité au CAZ/Avi (CLSI)
- Souches **CAZ<sup>R</sup> 76,7% de sensibilité**, et MER<sup>R</sup> 81,1% de sensibilité

## ★ Nichols WW et *al.*, AAC, 2016

- **n= 7 062** isolats de *P. aeruginosa* (CLSI)
- Europe, Asie, Pacifique Sud, Amérique Latine, Afrique de l'Est, 2012-2014
- **88,7 à 93,2%** de sensibilité au CAZ/Avi (CLSI)
- Souches **CAZ<sup>R</sup> 56,8 à 68,9 % de sensibilité**, et MER<sup>R</sup> 67,8 à 74,2% de sensibilité

# Activité de ceftazidime/avibactam

- ★ Torres A et al., AAC, 2016
  - n= 190 isolats de *P. aeruginosa*, multicentriques
  - Espagne, souches isolées de bactériémies
  - CAZ/CAZ-Avi (64,7 à 91,1% de sensibilité)

| MIC or susceptibility      | All isolates (n = 190) |         |      | AmpC-hyperproducing isolates (n = 46) <sup>a</sup> |         |      |
|----------------------------|------------------------|---------|------|--|---------|------|
|                            | CAZ                    | CAZ-AVI | MER  | CAZ  | CAZ-AVI | MER  |
| MIC <sub>50</sub> (µg/ml)  | 4                      | 4       | 1    | 32   | 4       | 8    |
| MIC <sub>90</sub> (µg/ml)  | 32                     | 8       | 16   | 128  | 16      | 32   |
| % susceptible <sup>c</sup> | 64.7                   | 91.1    | 77.4 | 10.9   | 76.1    | 41.3 |

| Strain                                    | Phenotype <sup>a</sup>   | Reference | MIC (µg/ml) |         |
|---|--|-----------|-------------|---------|
|   |  |           | CAZ         | CAZ-AVI |
| PAO1                                      | Wild-type strain   |           | 1           | 1       |
| PAO $\Delta dacB$                         | PAO1 PBP4 mutant ( $\uparrow ampC$ [ca. 50-fold])                  | 15        | 32          | 2       |
| PAO $\Delta dacC$                         | PAO1 PBP5 mutant   | 16        | 1           | 1       |
| PAO $\Delta dacB \Delta dacC$             | PAO1 PBP4-PBP5 mutant ( $\uparrow ampC$ [ca. 500-fold])            | 16        | 64          | 2       |
| PAO $\Delta dacB \Delta pbpG \Delta dacC$ | PAO1 PBP4-PBP5-PBP7 mutant ( $\uparrow ampC$ [ca. 1,200-fold])     | 16        | 64          | 2       |
| PAO $\Delta ampD$                         | PAO1 AmpD mutant ( $\uparrow ampC$ [ca. 50-fold])                  | 17        | 16          | 2       |
| PAO $\Delta \Delta \Delta Dh2 \Delta Dh3$ | PAO1 AmpD-AmpDh2-AmpDh3 mutant ( $\uparrow ampC$ [ca. 1,000-fold]) | 17        | 64          | 4       |

Torres A et al., AAC, 2016

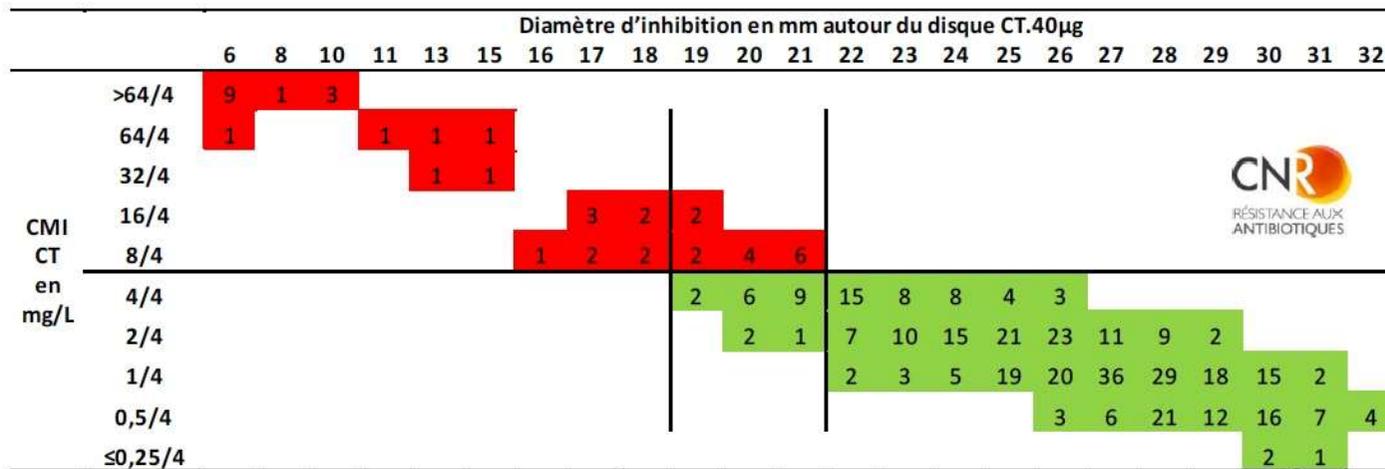
# Ceftolozane/tazobactam

| Céphalosporines  | Concentrations critiques (mg/L) |                | Charge du disque (µg) | Diamètres critiques (mm) |     | Notes<br>Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI)<br>Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition |
|--|---------------------------------|----------------|-----------------------|--------------------------|-----|---|
|  | S ≤                             | R >            |                       | S ≥                      | R < |   |
| Une synergie entre un disque contenant de l'acide clavulanique et un disque de ceftazidime, d'aztréonam ou de céfépime permet la détection de certaines bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE). |                                 |                |                       |                          |     |   |
| Céfépime   | 8 <sup>1</sup>                  | 8              | 30                    | 19                       | 19  | 1. Concentrations critiques valables uniquement pour des fortes posologies (2 g x 3).   |
| Ceftazidime  | 8 <sup>2</sup>                  | 8              | 10                    | 16                       | 16  | 2. Concentrations critiques valables uniquement pour des fortes posologies (2g x 3) ou 4 g en perfusion continue.   |
| Ceftazidime-avibactam  | 8 <sup>3</sup>                  | 8 <sup>3</sup> | 10-4                  | 17                       | 17  | 3. Pour la mesure de la CMI, la concentration d'avibactam est de 4 mg/L.  |
| Ceftolozane-tazobactam   | 4                               | 4              | 30-10                 | EP                       | EP  | Pour évaluer la sensibilité, la concentration du tazobactam est fixée à 4 mg/L.   |

CA-SFM, EUCAST  
2017

| Pathogen                      | Minimum Inhibitory Concentrations (mcg/mL) |     |       | Disk Diffusion Zone Diameter (mm) |       |     |
|-------------------------------|--|-----|-------|-----------------------------------|-------|-----|
|                               | S  | I   | R     | S                                 | I     | R   |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | ≤4/4                                       | 8/4 | ≥16/4 | ≥21                               | 17-20 | ≤16 |

FDA et CLSI approved susceptibility interpretative criteria for C/T

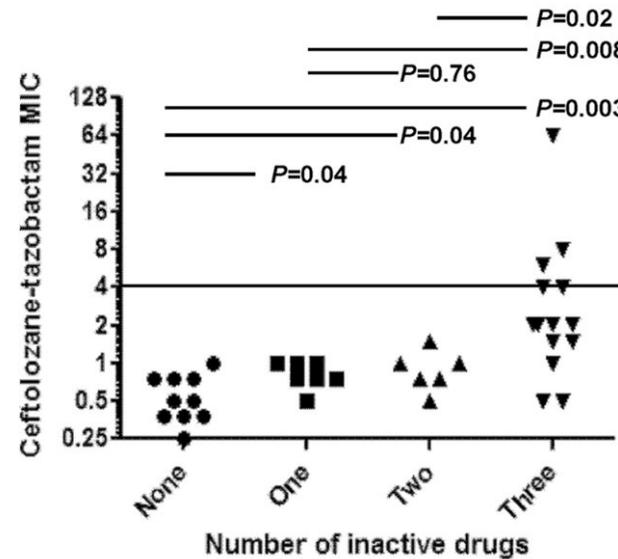
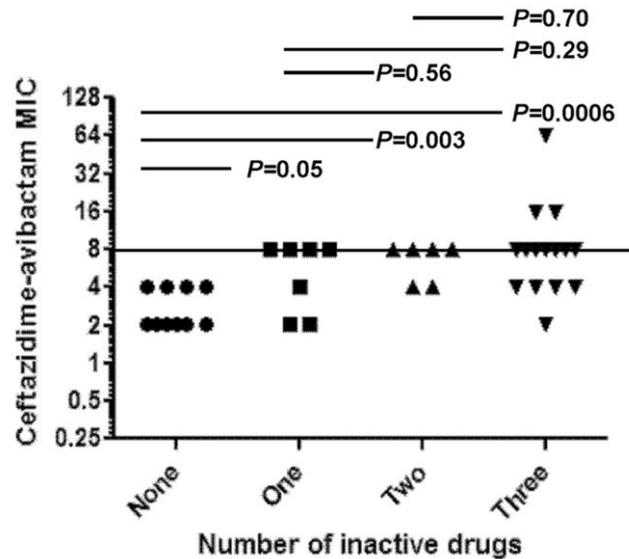


Etude GERPA 2015, données du CNR de la Résistance aux Antibiotiques

# Ceftolozane/tazobactam *versus* Ceftazidime/avibactam

- ★ Etude *In vitro*, hôpital USA
- ★ 38 souches *P. aeruginosa* MER<sup>R</sup>
- ★ 55% CAZ<sup>R</sup>

- ★ Absence de carbapénèmase et de BLSE
- ★ 8% de souches résistantes CAZ/Avi et C/T



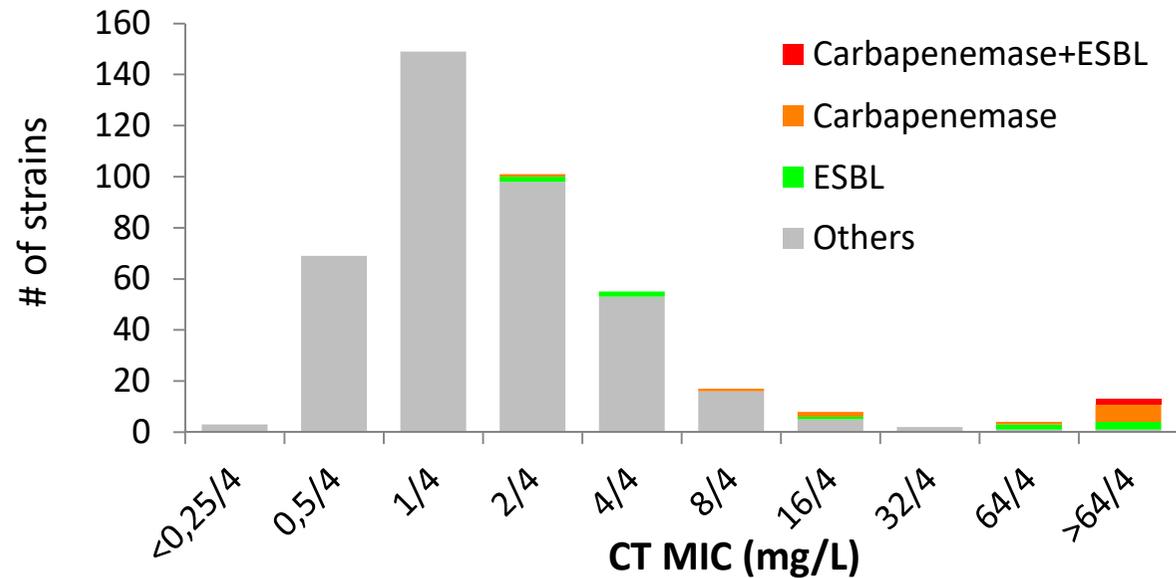
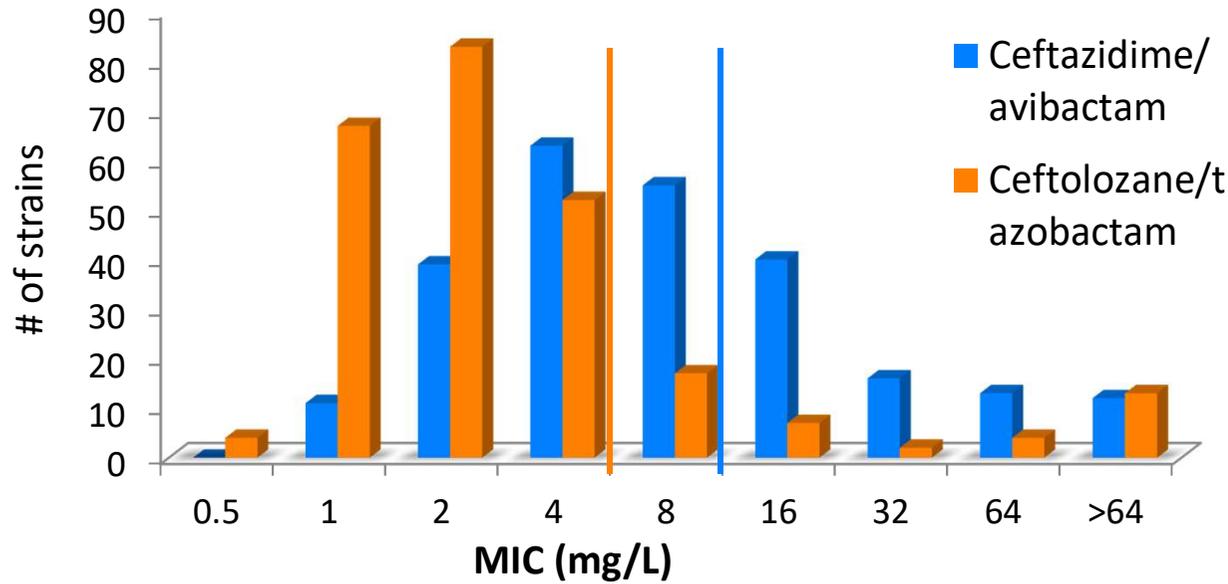
# Ceftolozane/tazobactam *versus* Ceftazidime/avibactam

---



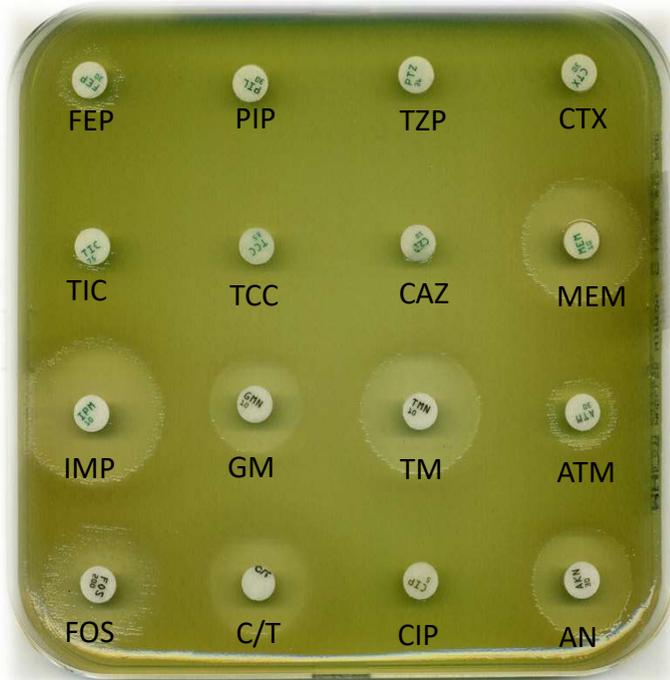
- ★ Etude prospective réalisée en octobre **2015**
- ★ 36 hôpitaux français, *n*= **420** souches de *P. aeruginosa*
- ★ Résistante à la **ceftazidime** (> 8 mg/L) et/ou I ou R à l'**imipénème** (>4mg/L) (EUCAST, 2016)
- ★ **89,8 %** des souches étaient sensibles au **C/T**
- ★ Population **CAZ<sup>R</sup>** (*n*=249)
  - **67,5 %** de souches sensibles ceftazidime/avibactam
  - **80 %** de souches sensibles à l'association ceftolozane/tazobactam
- ★ Très bonne activité du **C/T** chez les souches **surproduisant la céphalosporinase AmpC**

# Ceftolozane/tazobactam *versus* Ceftazidime/avibactam

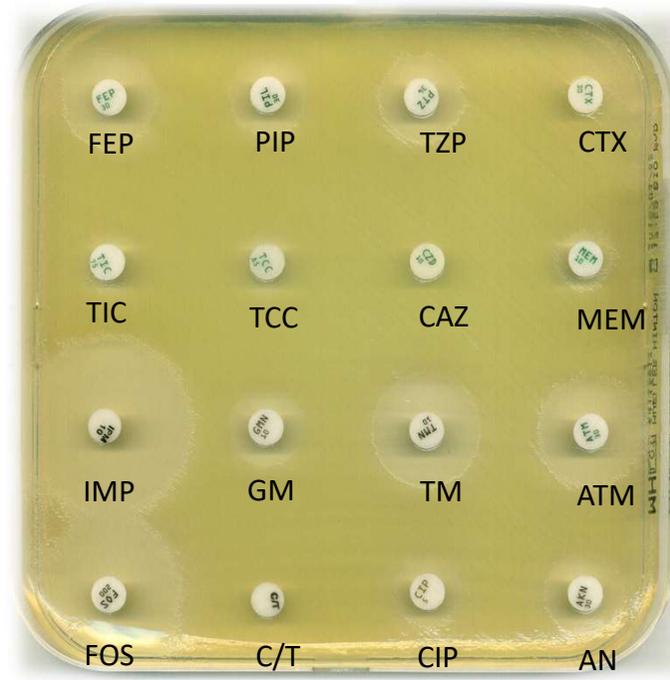


# Résistance au C/T et à la CAZ/Avi

---

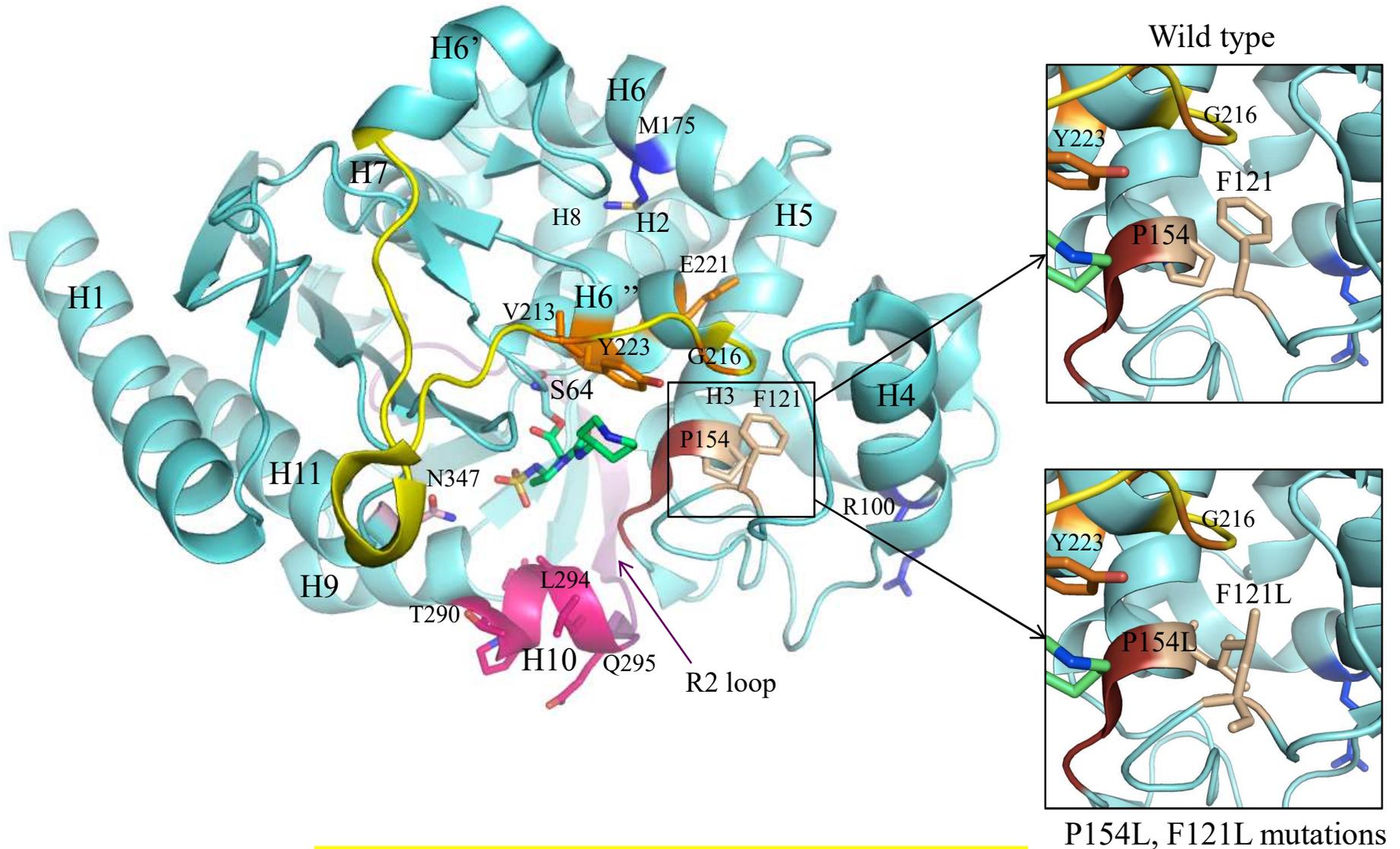


- ★ Souches possédant un **très haut niveau** de production de **AmpC**



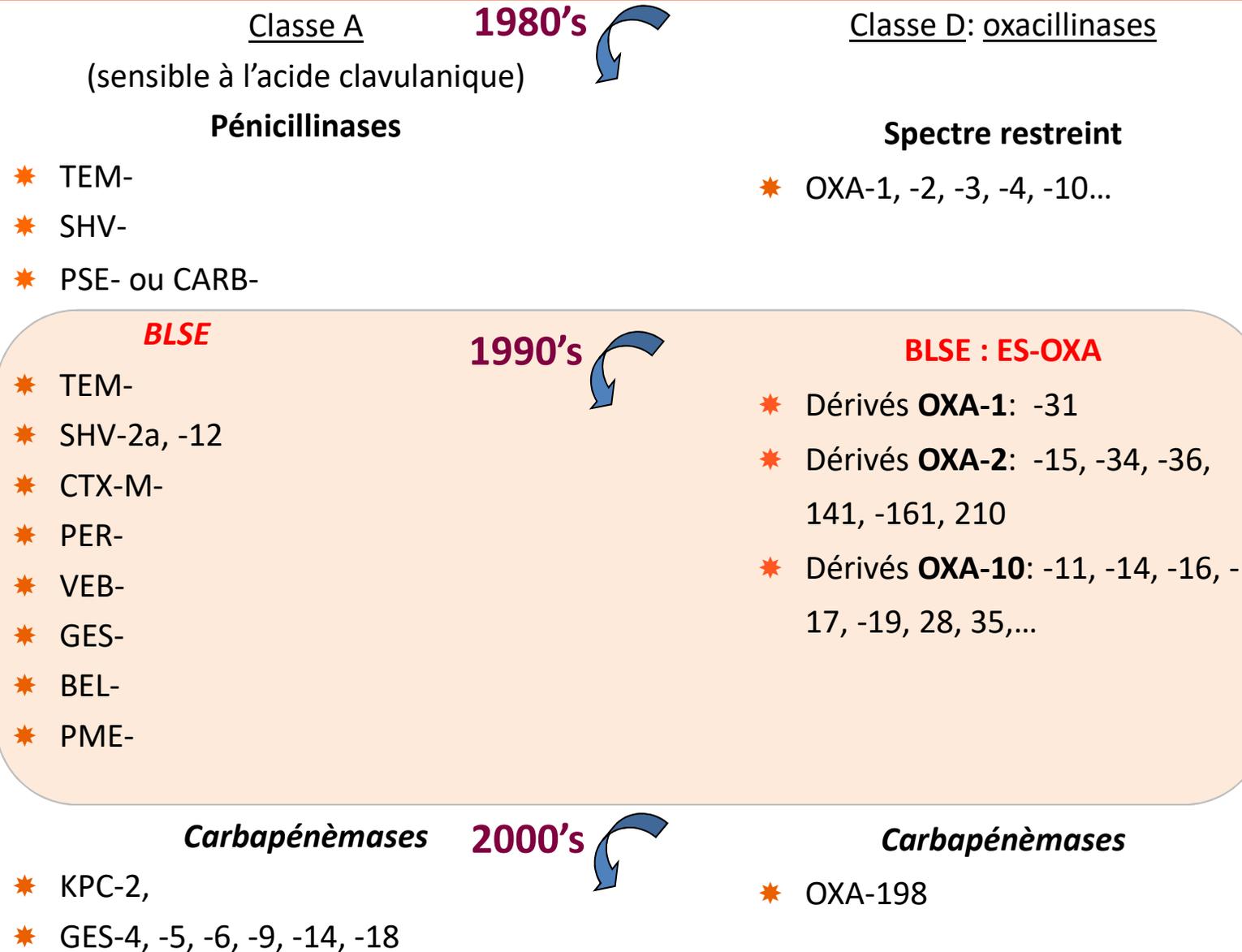
- ★ Souches possédant une **AmpC modifiée (ESAC)**

# Résistance au C/T et CAZ/Avi, AmpC de spectre étendu (ESAC)

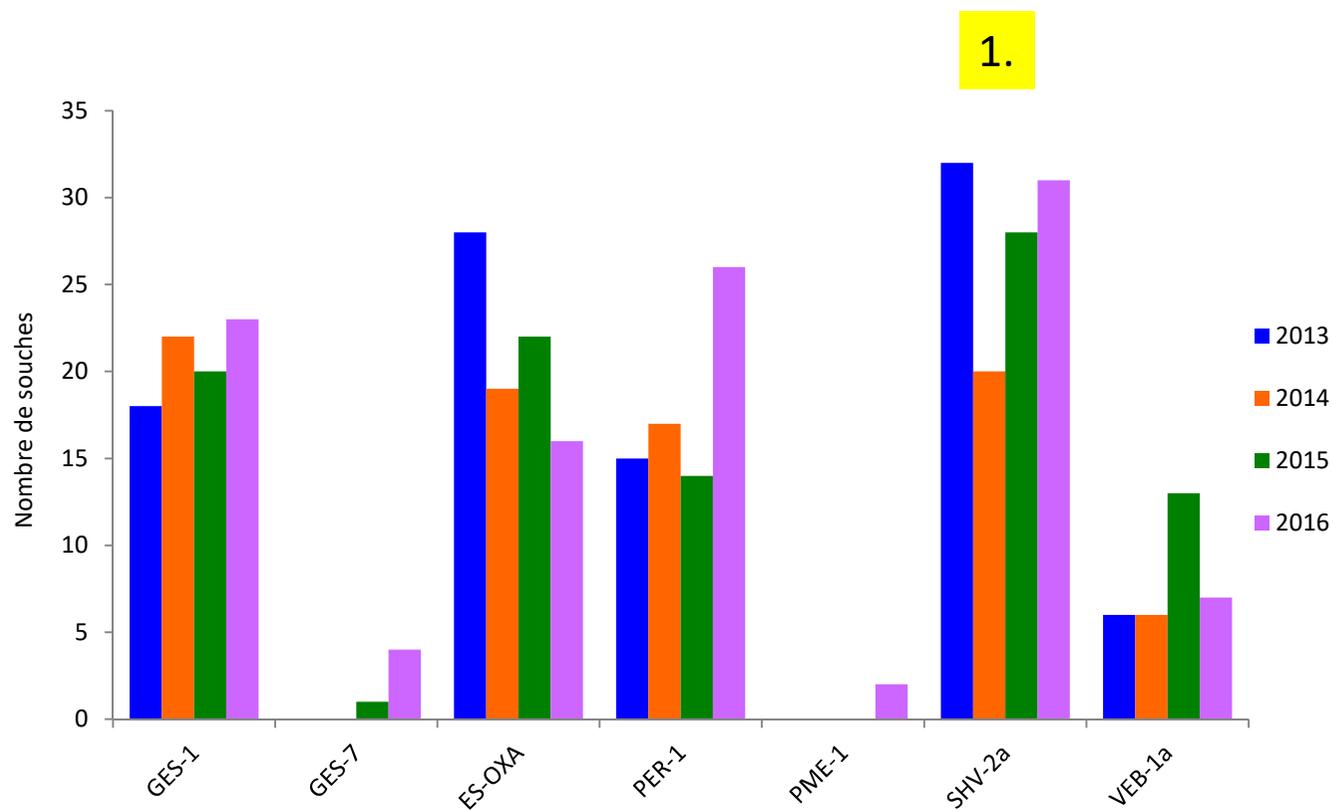


Berrazeg M et al. AAC, 2015; MacVane SH et al. AAC, 2017

# $\beta$ -lactamases de spectre élargi (BLSE) chez *P. aeruginosa*



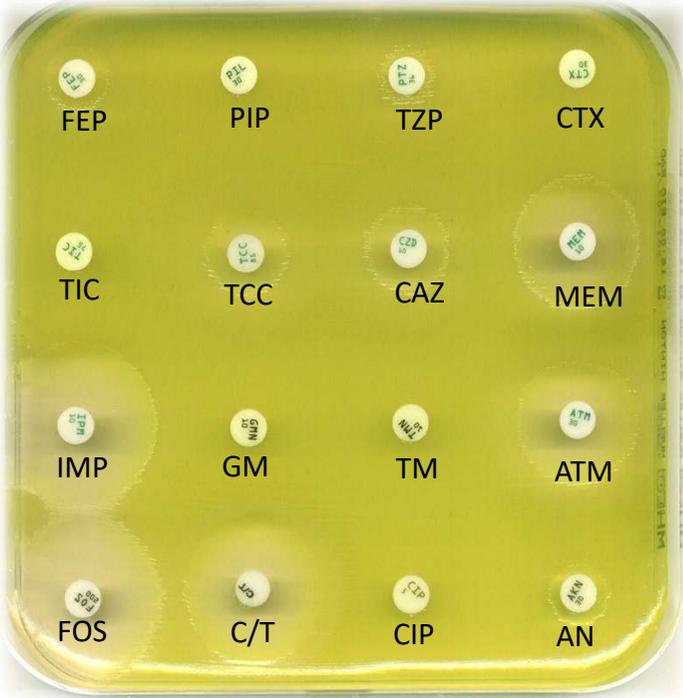
# BLSEs chez *P. aeruginosa*



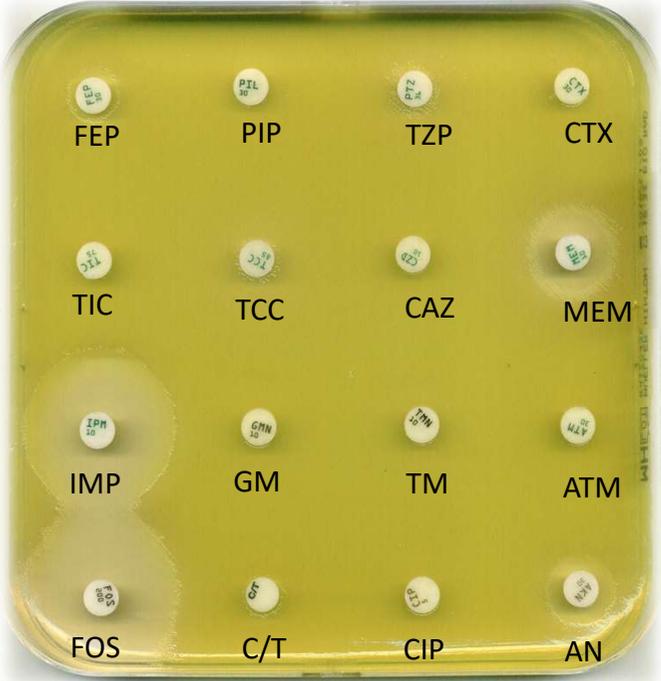
Données du CNR 2013-2016

# BLSE, SHV-2a et PER-1 chez *P. aeruginosa*

---



SHV-2a



PER-1

# Carbapénèmases chez *P. aeruginosa*

1980's



Classe A  
Pénicillinases

- ★ TEM-
- ★ SHV-
- ★ PSE- ou CARB-

**BLSE**

- ★ TEM-
- ★ SHV-2a, -12
- ★ CTX-M-
- ★ PER-
- ★ VEB-
- ★ GES-
- ★ BES-
- ★ PME-

Classe B

**Carbapénèmases**

- ★ IMP-
- ★ VIM-
- ★ NDM-
- ★ DIM-
- ★ SPM-
- ★ AIM-
- ★ GIM-
- ★ SIM-
- ★ FIM-

Classe D: oxacillinases

**Spectre restreint**

- ★ OXA-1, -2, -3, -4, -10...

**BLSE : ES-OXA**

- ★ Dérivés OXA-1: -31
- ★ Dérivés OXA-2: -15, -34, -36, 141, -161, 210
- ★ Dérivés OXA-10: -11, -14, -16, -17, -19, 28, 35,...

2000's

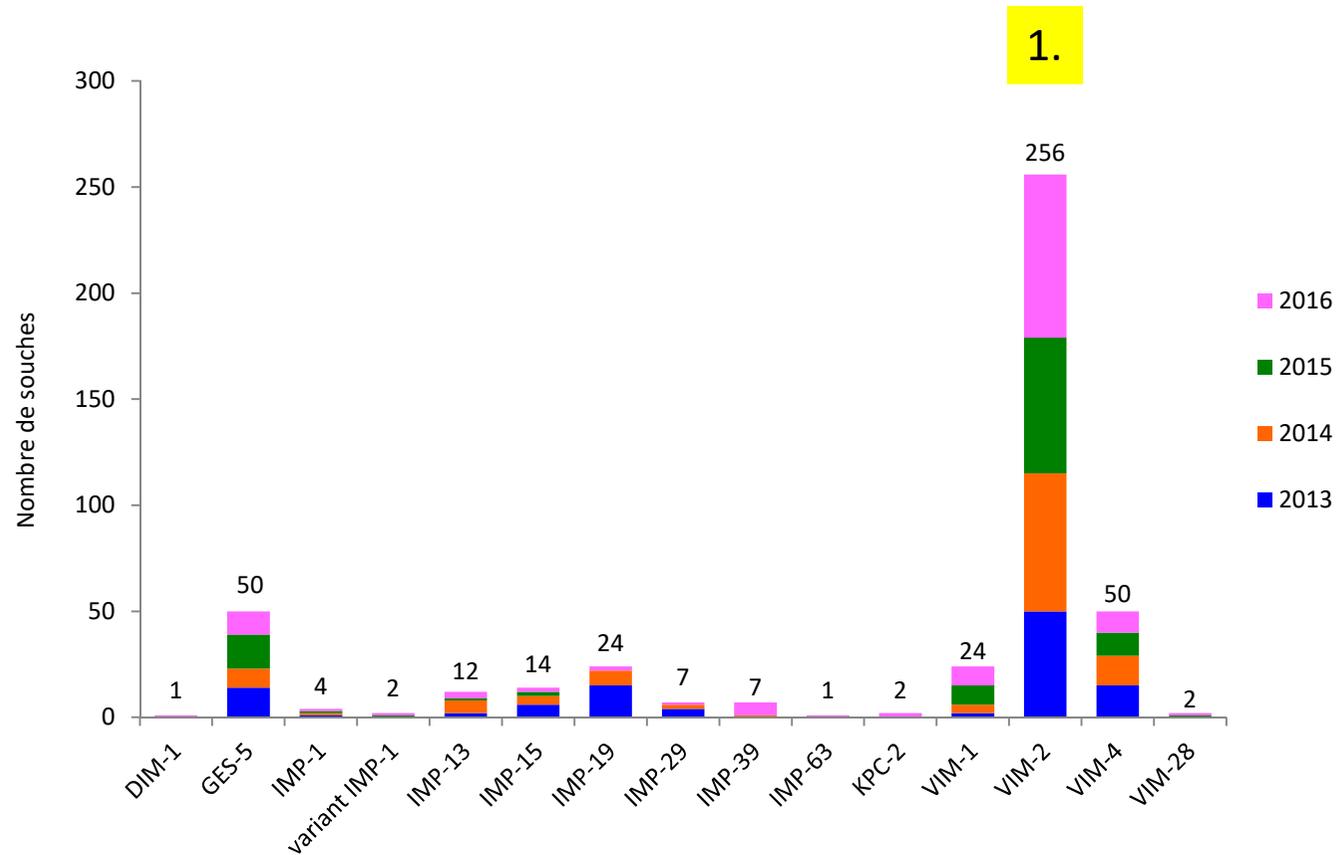


**Carbapénèmases**

- ★ KPC-2
- ★ GES-4, -5, -6, -14, -18

**Carbapénèmases**

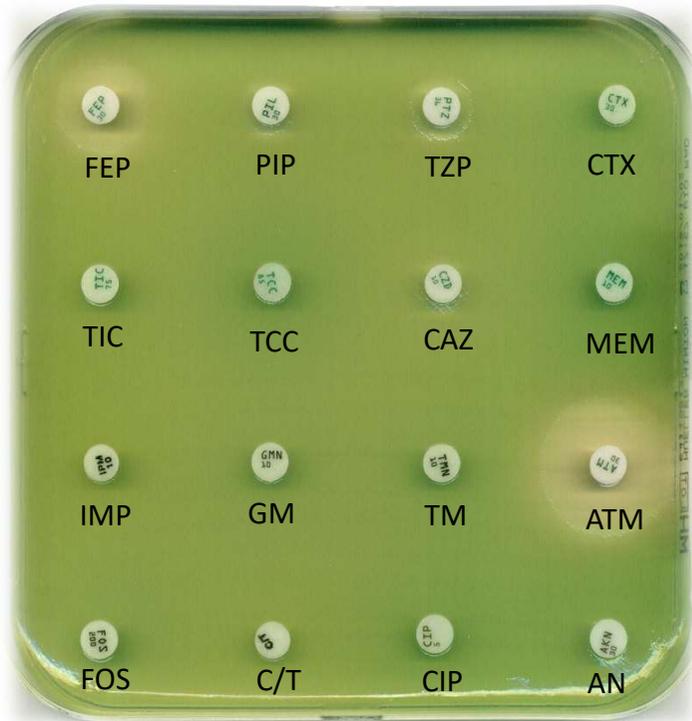
- ★ OXA-198



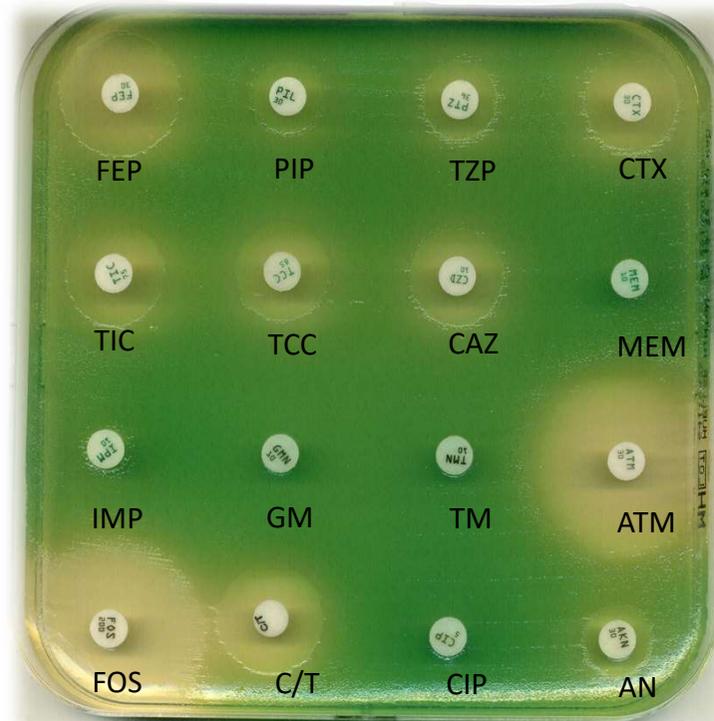
Données du CNR 2013-2016

# Carbapénèmases VIM-2, GES-5

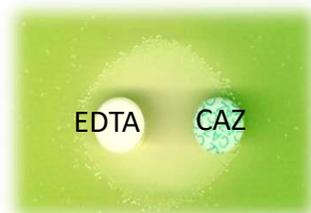
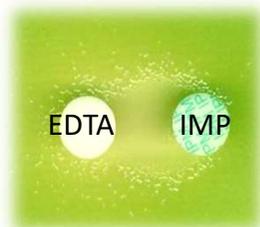
---



VIM-2



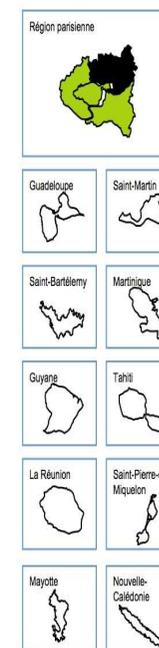
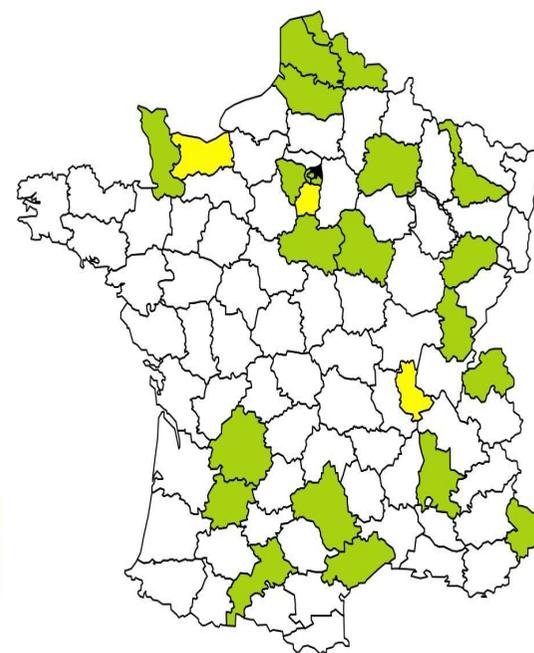
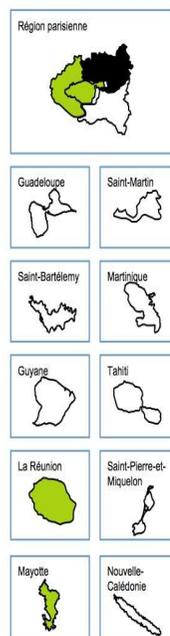
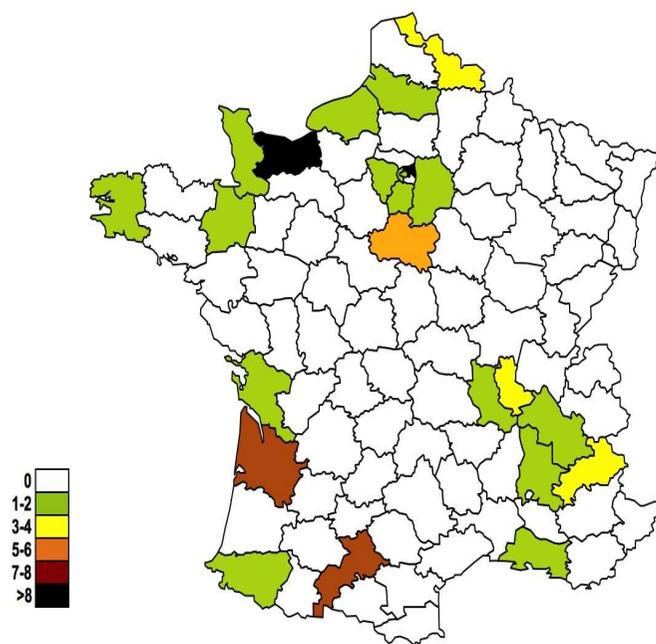
GES-5



# Répartition des carbapénèmases VIM-2 en France

**2014**

**2016**



# C/T et CAZ/Avi chez *P. aeruginosa*

CMI Ceftolozane/tazobactam < CMI Ceftazidime /avibactam

## Ceftolozane/tazobactam sensible

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

## Ceftazidime/avibactam sensible

- ★ Souches surproduisant **AmpC**
- ★ Souches productrices de BLSE, **SHV-2a**
- ★ Souches productrices de carbapénèmase **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 carbapénèmases **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 carbapénèmases **de classe B (MBL)**

# *P. aeruginosa*, méropénème versus imipénème *in vitro*

★ Méropénème, CMI 4-8x plus faibles que l'imipénème

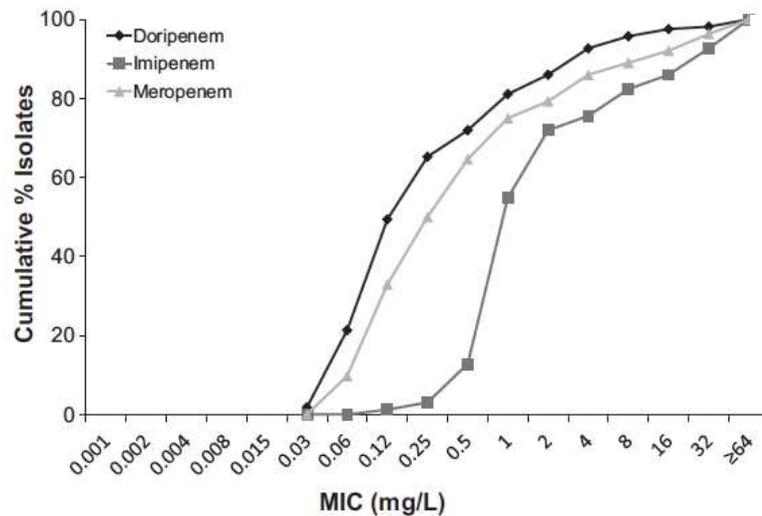
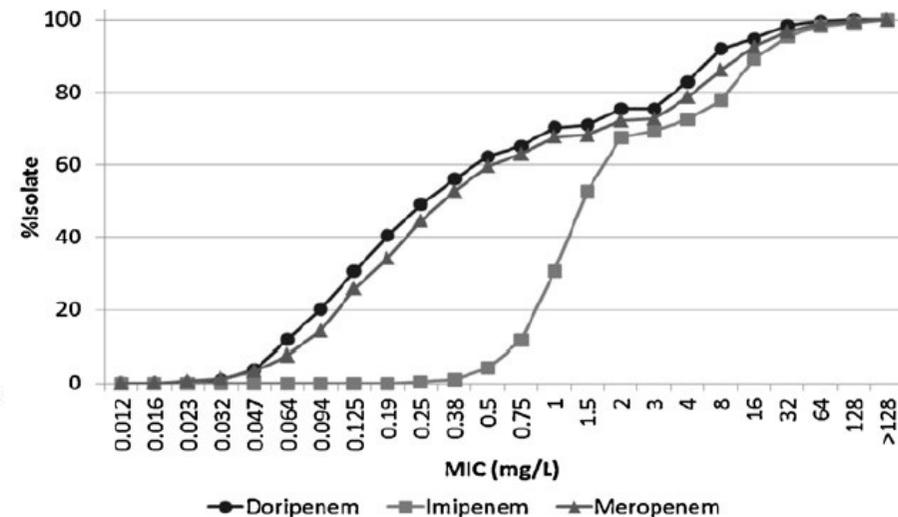


Fig. 1. Cumulative % minimum inhibitory concentration (MIC) distributions against *Pseudomonas aeruginosa* (n = 164).

★ n=164, Allemagne, 7 hôpitaux

★ 28% Imp<sup>R</sup>, 20,7% Mem<sup>R</sup>,

G. Valenza et al. IJAA, 2012



★ n=625, Asie, 20 hôpitaux

★ 27,7% Imp<sup>R</sup>, 21,7% Mem<sup>R</sup>,

P. Kiratisin et al. IJAA, 2012

# Méropénème *versus* imipénème chez *P. aeruginosa*

TABLE 2 *In vitro* imipenem, meropenem, and doripenem activities against the 169 *Pseudomonas aeruginosa* strains responsible for the first VAP episodes

|            | MIC (mg/liter) |                  |     | %              |                |                |
|------------|----------------|------------------|-----|----------------|----------------|----------------|
|            | Range          | 50% <sup>a</sup> | 90% | S <sup>b</sup> | I <sup>c</sup> | R <sup>d</sup> |
| Carbapenem |                |                  |     |                |                |                |
| Imipenem   | 0.25->32       | 2                | >32 | 61             | 2              | 36             |
| Meropenem  | 0.032-> 32     | 0.38             | >32 | 65             | 13             | 22             |
| Doripenem  | 0.023->32      | 0.25             | 8   | 70             | 15             | 15             |

<sup>a</sup>  $P < 0.0001$  using the Friedman test for a global comparison between the 3 carbapenems and the Wilcoxon test for the following comparisons: imipenem versus meropenem, imipenem versus doripenem, and meropenem versus doripenem.

<sup>b</sup> Percentages of imipenem-, meropenem-, or doripenem-susceptible (S) strains, defined as having MICs of  $\leq 4$ ,  $\leq 2$ , and  $\leq 1$  mg/liter, respectively.

<sup>c</sup> Percentages of imipenem-, meropenem-, or doripenem-intermediate-susceptible (I) strains, defined as having MICs of 4 to 8, 2 to 8, and 1 to 4 mg/liter, respectively.

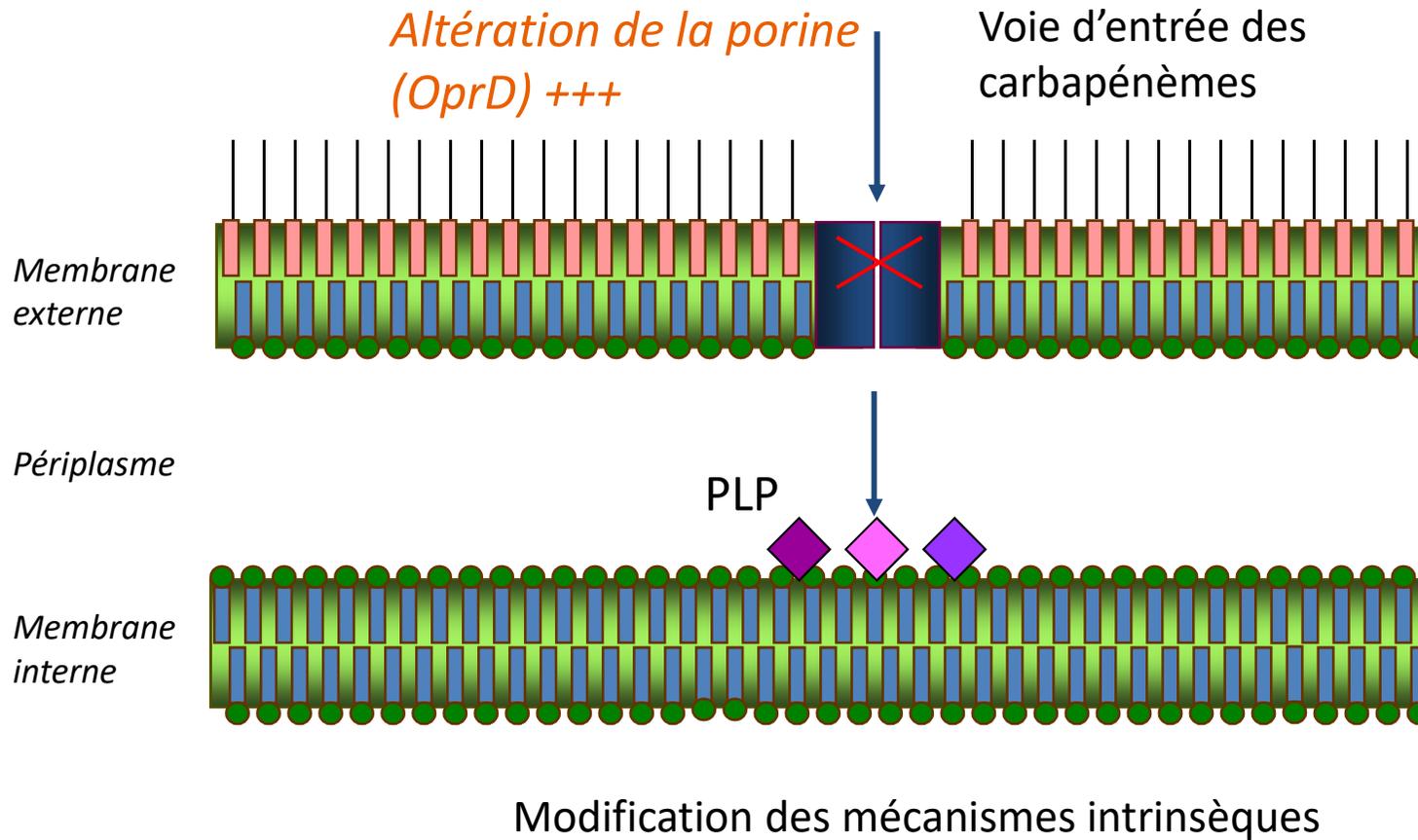
<sup>d</sup> Percentages of imipenem-, meropenem-, or doripenem-resistant (R) strains, defined as having MICs of  $>8$ ,  $>8$ , and  $>4$  mg/liter, respectively.

Luyt CE et al. AAC. 2014

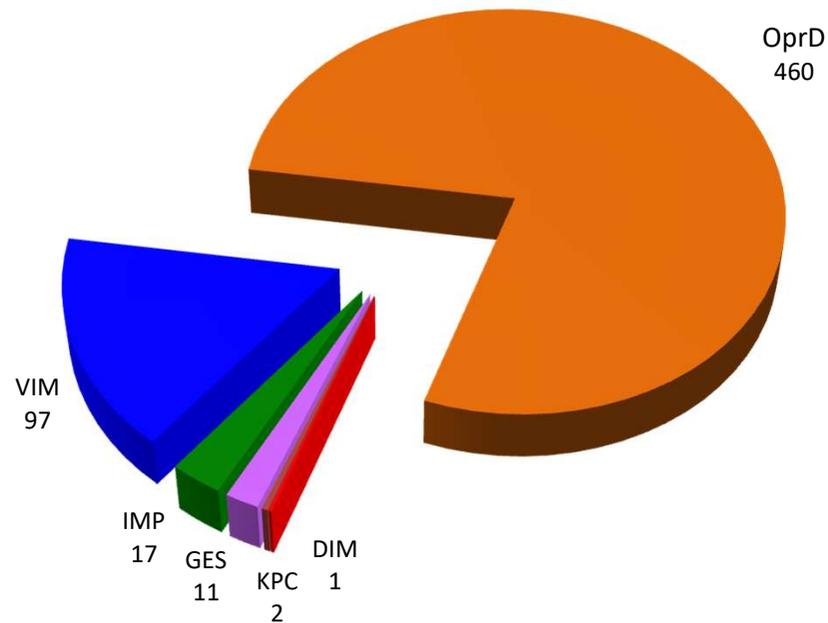
- ★ En moyenne le méropénème est 2 à 4 fois plus sensible que l'imipénème (0.25 à 1 mg/L)

# Résistance aux carbapénèmes chez *P. aeruginosa*

---



# Souches résistantes aux carbapénèmes en 2016



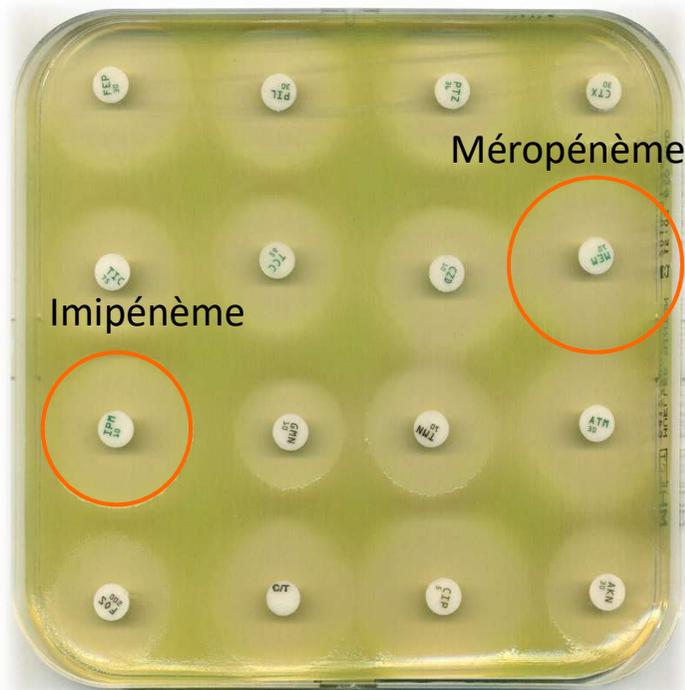
*n*=588 souches

Données du CNR

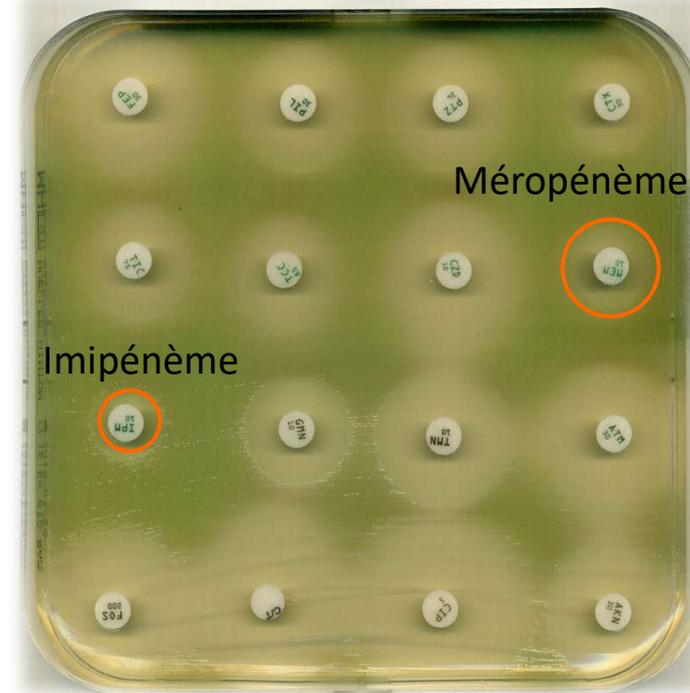
# Altération de la porine OprD

---

- ★ Mécanisme de résistance aux carbapénèmes le **plus fréquent** en France
- ★ Résistance **croisée à l'ensemble des carbapénèmes** CMI méropénème < CMI imipénème



Souche sauvage, Sensible

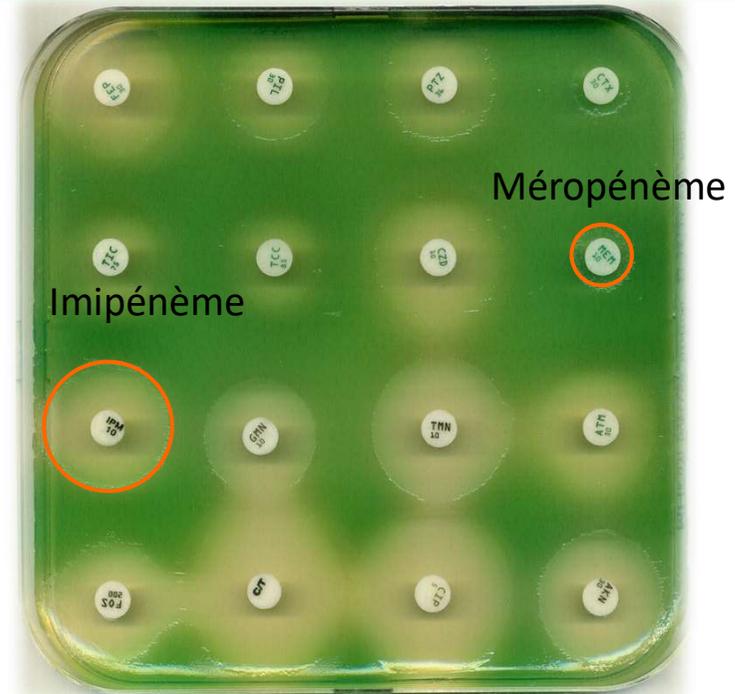


Altération de OprD

# Surproduction du système d'efflux MexAB-OprM

## EUCAST 2017

Concentrations critiques  
CMI méropénème 2-8 mg/L  
CMI imipénème 4-8 mg/L



- ★ Augmentation de la **CMI du méropénème de 4 à 8 fois, sans modification des CMI de l'imipénème**
- ★ Méropénème rendu S ou I dépendant du niveau de production de MexAB-OprM
- ★ CMI Imipénème < CMI du méropénème
- ★ Résistance de bas niveau à l'ensemble des  $\beta$ -lactamines (y compris la CAZ/AVI) et aux fluoroquinolones.

# Carbapénèmases en réanimation chez *Pseudomonas sp*

- ★ **109** souches I ou R à l'imipénème ont été sélectionnées (MIC > 4 µg/mL)
- ★ Isolées dans **26 hôpitaux** de 14 régions de France en 2010



| Antibiotique | Nombre de souches à la CMI indiquée MIC (mg/L) |    |    |   |          |           |           |          |          |          |
|--------------|--|----|----|---|----------|-----------|-----------|----------|----------|----------|
|              | 0,5  | 1  | 2  | 4 | 8        | 16        | 32        | 64       | 128      | 256      |
| Imipénème    |  |    |    |   | 37       | <b>51</b> | <b>15</b> | <b>1</b> | <b>0</b> | <b>5</b> |
| Colistine    | 6  | 71 | 27 | 2 | <b>3</b> |           |           |          |          |          |

- ★ Mécanismes de résistance à l'imipénème

94 souches (86.3 %): Altération de la porine OprD

**7 souches (6.7%): Production d'une MBL**

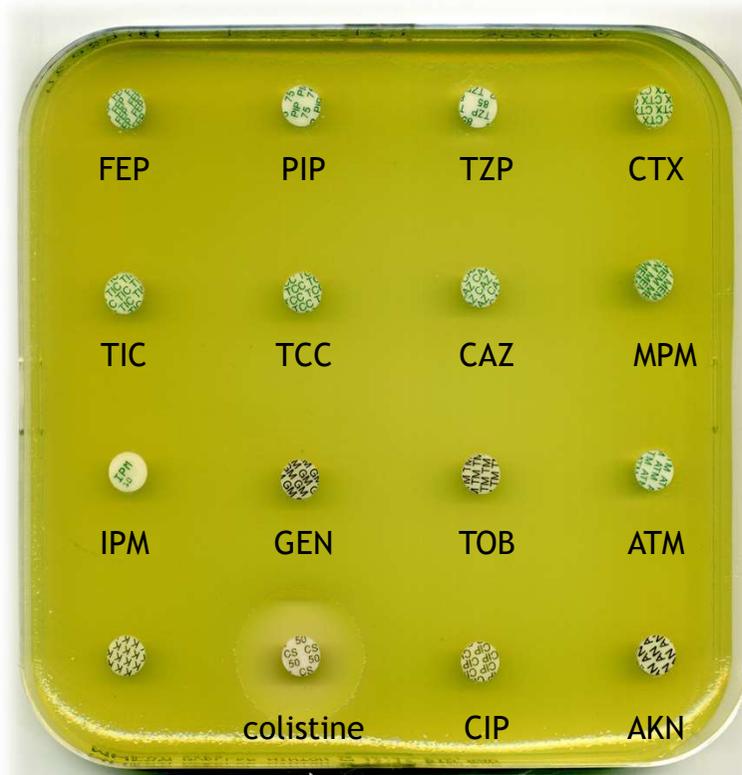
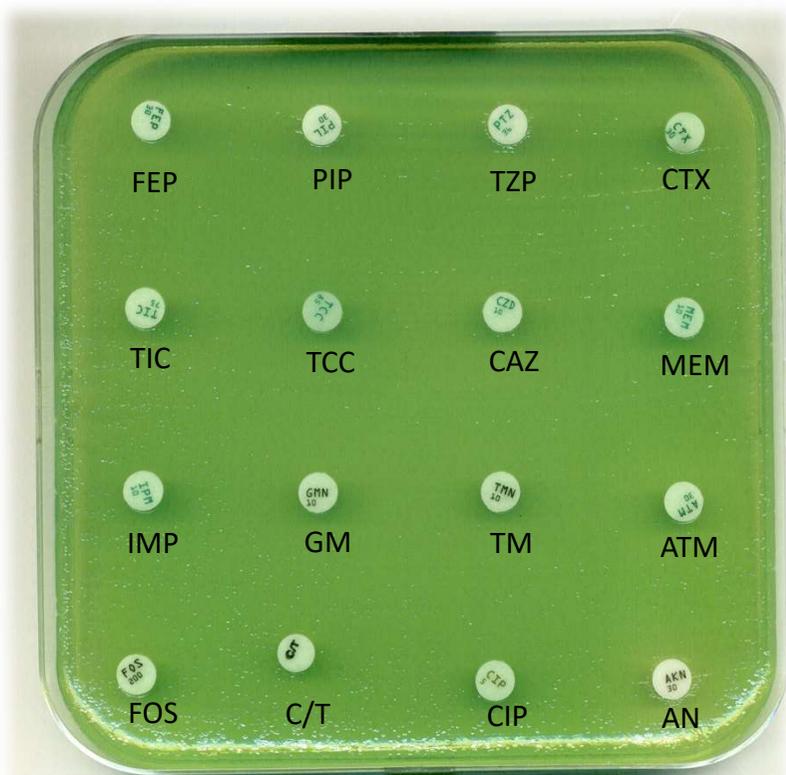
13 souches : Répression du gène *oprD*

\* Mutants ParRS n=9 (8.25%)

\* Mutants NfxC n=3

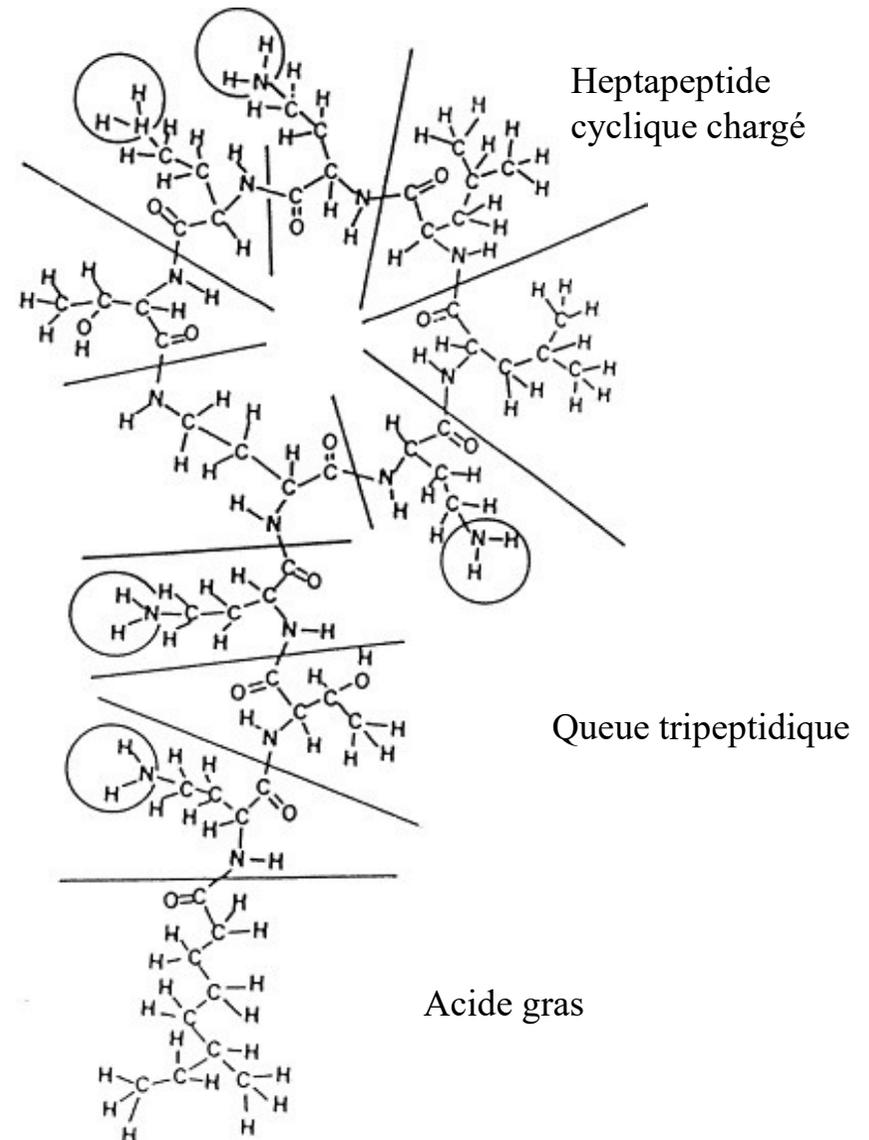
\* Mutants CzcCAB n=1

# Souches XDR



# Polymyxines

- ★ Famille des peptides antimicrobiens
- ★ Lipopeptide cyclique cationique
- ★ Polymyxine B, polymyxine E (colistine)
- ★ Macromolécules polycationiques rigides en anneau (*5 charges +*)
- ★ Forte affinité pour le LPS (*agrègent les molécules de LPS en solution*)
- ★ Action bactéricide anti Gram-négatif indépendante de l'action perméabilisante, due à une chaîne latérale hydrophobe



# Colistine (colimycine®)

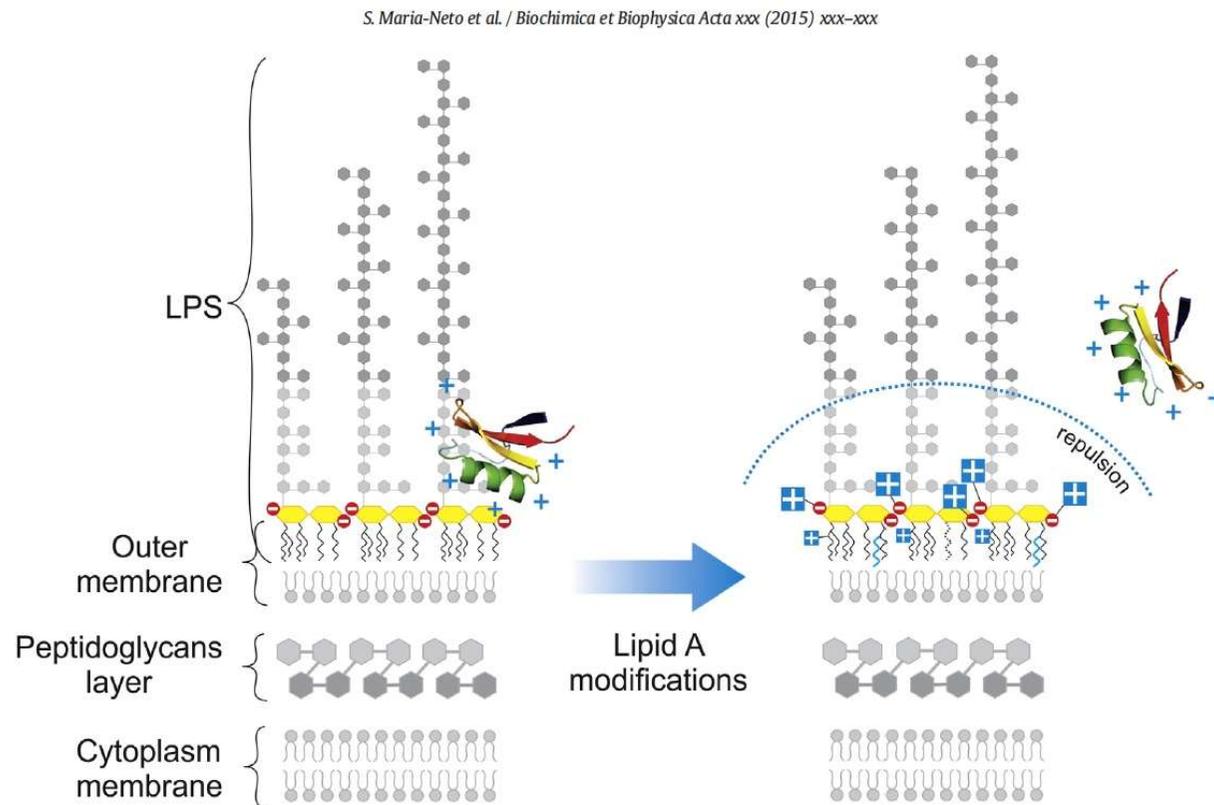
- ★ IV, aérosol
- ★ Colistine méthane sulfonate (CMS)
- ★ Prodrogue, hydrolyse spontanée
- ★ CMS 1 million UI (80 mg de CMS, soit 34 mg Colistine Base Activity)
- ★ IV: 9 MUI dose de charge puis 4,5 MUI/2X/J Vardakas KZ et al., IJAA, 2016
- ★ Aérosol adjuvant bénéfique dans la pneumopathie (2 à 4 MUI, 2 X/J) Liu D et al., IJAA, 2015

| Divers    | Concentrations critiques (mg/L) |     | Charge du disque (µg) | Diamètres critiques (mm) |                   | Notes<br>Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI)<br>Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition                         |
|-----------|---------------------------------|-----|-----------------------|--------------------------|-------------------|---|
|           | S ≤                             | R > |                       | S ≥                      | R <               |   |
| Colistine | 2                               | 2   |                       | Note <sup>A</sup>        | Note <sup>A</sup> | A. En raison de l'absence de corrélation CMI/diamètre, il y a lieu de déterminer la CMI de la colistine en cas d'utilisation thérapeutique. La détermination de la CMI doit se faire par microdilution. |

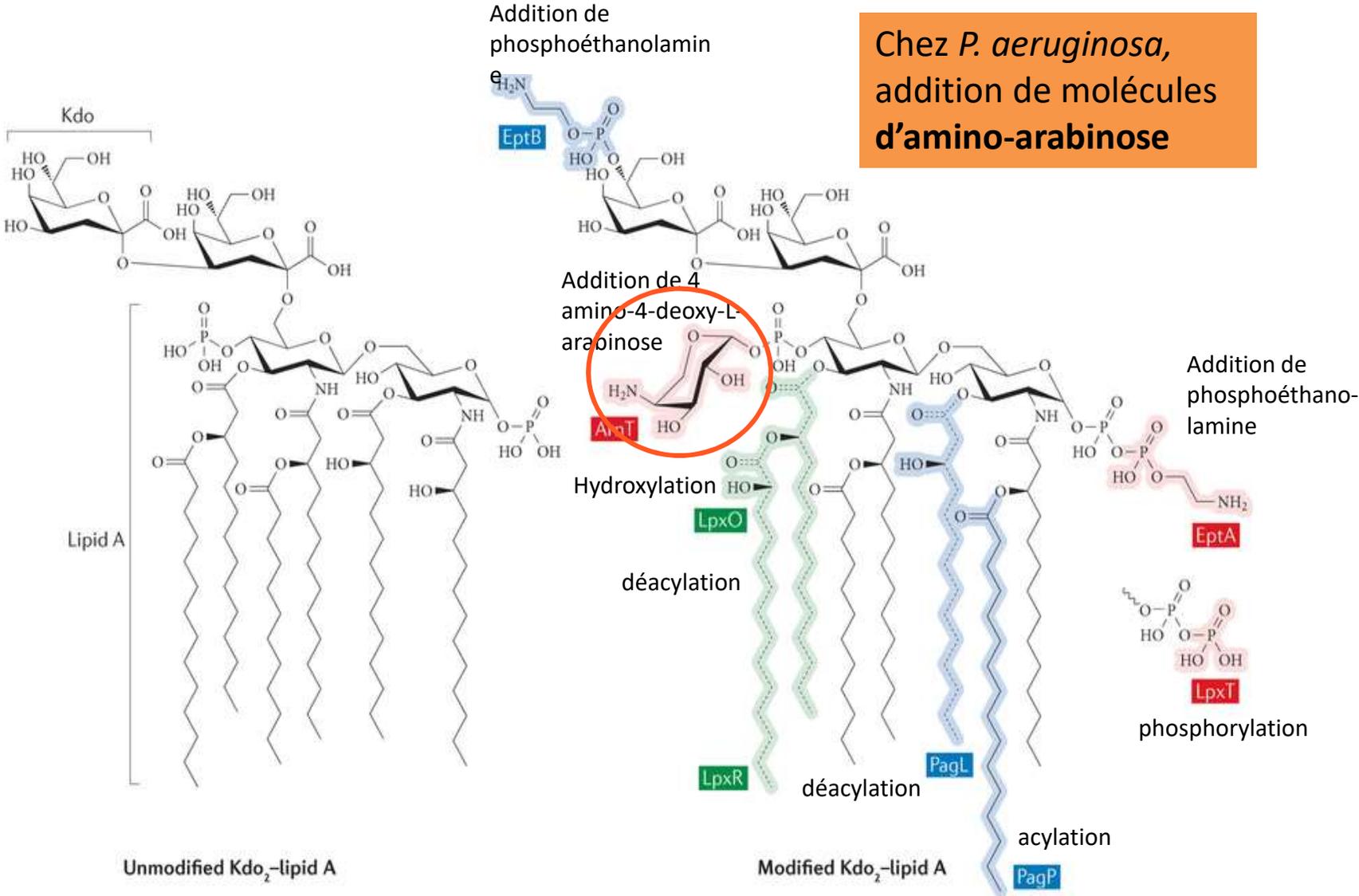
EUCAST, CA-SFM 2017

# Mécanismes de Résistance aux polymyxines

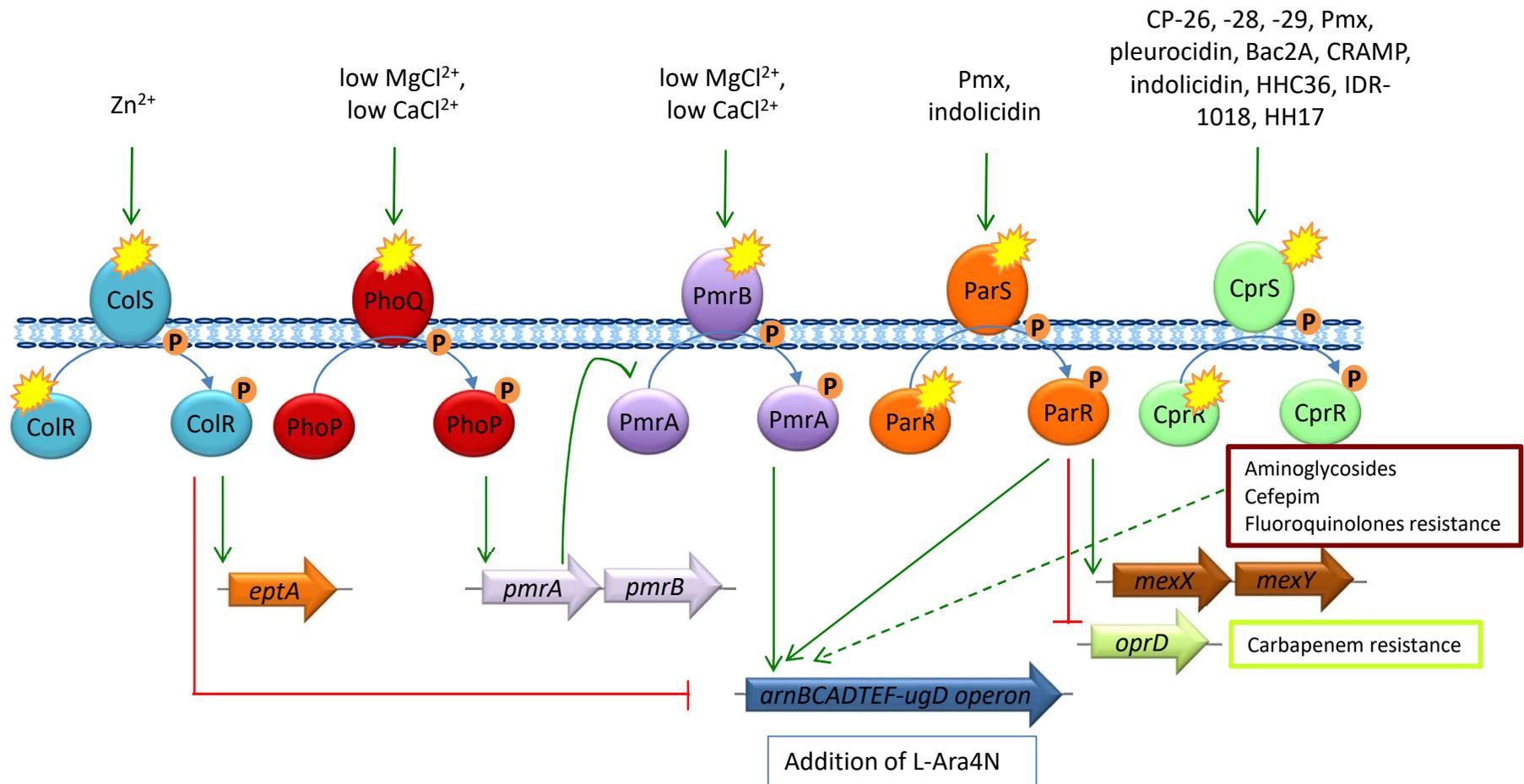
- ✦ **M**odification du lipide A du LPS
- ✦ **D**iminution des charges négatives de la membrane externe
- ✦ **B**aisse de l'interaction des polymyxines avec la membrane externe



# Modifications du lipide A



# Résistance aux polymyxines chez *P. aeruginosa*



EUCAST 2017, *P. aeruginosa*  $\leq 2 \rightarrow 2$  mg/L

Jeannot K et al., IJAA, 2017

# Epidémiologie de la résistance acquise à la colistine

---

- ✦ Bas à haut niveaux de résistance **8-512 mg/L**
- ✦ Taux de résistance encore faible en **France** (moins de 1%)
- ✦ Rapport de SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2009-2012)

Percentage of resistant strains (EUCAST breakpoints)

| organism                    | United states | Europe + Turkey + Israel |
|-----------------------------|---------------|--------------------------|
| <i>P.aeruginosa</i>         | 1.1%          | 1%                       |
| <i>K. pneumoniae</i>        | 2.7%          | 3.6%                     |
| <i>K. pneumoniae</i> (ESBL) | <b>11.5%</b>  | <b>7.8%</b>              |
| <i>E. coli</i>              | 0.3%          | 0.1%                     |
| <i>A. baumannii</i>         | <b>4.8%</b>   | <b>2.7%</b>              |

*Sader H J et al.*  
*AAC. 2014*

- ✦ Chez *P. aeruginosa* la résistance aux polymyxines est uniquement associée à des mutations **chromosomiques**

# Mécanismes intrinsèques de résistance

| Mécanismes   | Mutants           | Résistance   |
|--|-------------------|--|
| <b>Surproduction <math>\beta</math>-lactamase AmpC</b> | <i>ampD, dacB</i> | Toutes les $\beta$ -lactamines essentiellement <b>TZP, CAZ, AZM</b> sauf les <b>carbapénèmes</b>                     |
| <b>Surproduction Pompes d'efflux RND</b>               | MexXY(OprM)       | <b>Céfépime</b> , aminosides, Fluoroquinolones   |
|  | MexAB-OprM        | Toutes les <b><math>\beta</math>-lactamines</b> (incluant le <b>méropénème</b> ), sauf l'imipénème, fluoroquinolones |
| <b>Baisse de la Perméabilité membranaire</b>           | OprD              | <b>Carbapénèmes uniquement</b>   |
|  | LPS               | <b>Polymyxines</b>   |
| <b>Altération de la cible</b>                          | GyrA<br>ParC      | Fluoroquinolones   |

# Perspectives

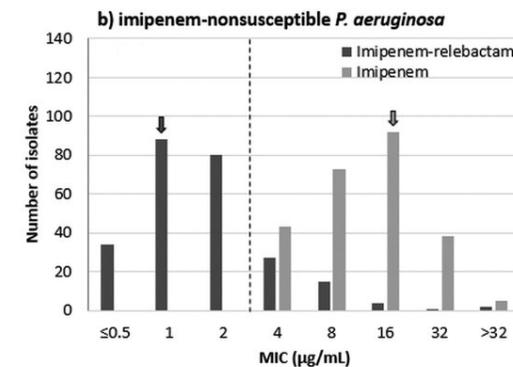
## ★ Association **Aztréonam-Avibactam**, phase II

- Aztréonam, monobactam facilement inactivé par AmpC et BLSE mais stable à l'hydrolyse des carbapénémases de classe B (MBLs)
- Activité *in vitro* (>8 mg/L, EUCAST CA-SFM 2017)
  - 40 pays, 208 hôpitaux
  - $n=11\ 842$  souches de *P. aeruginosa*
  - 73,4% AZM/Avi versus 61,7% AZM; population MBL positive 38,1% AZM/Avi versus 24,8% AZM

Karlowsky JA, AAC, 2017; Davido B, AAC, 2017; Biedenbach DJ, AAC, 2015

## ★ **Imipénème-cilastatine-Relebactam** (inhibiteur pipéridine analogue diazabicyclooctane), phase II

- Inhibiteur des  $\beta$ -lactamases de classes A et C
- Activité *in vitro*
  - $n= 848$  souches de *P. aeruginosa*
  - Etats-Unis, 21 laboratoires (2015)
  - **94,2%** de sensibilité IMP/Rel versus 70,3% IMP
  - chez les souches IMP<sup>R</sup>, **80,5%** de sensibilité



Lob SH, AAC, 2017; Lapuebla A, AA, 2015

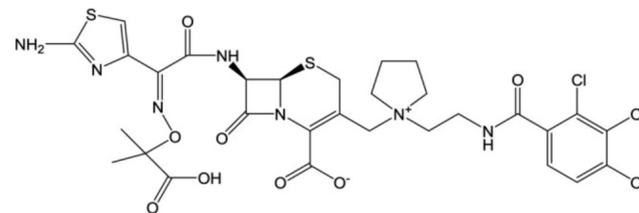
# Perspectives

---

## ★ Céphalosporines sidérophore

- **Cefidérocol**, phase III, groupement catechol 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  $\beta$ -lactamases de classes A, B, C et D
- $n=82$  souches de *P. aeruginosa* MER<sup>R</sup>, Grèce, 18 hôpitaux
- CMI<sub>50</sub>= 0,12 mg/L CMI<sub>90</sub>=0,5 mg/L

*Dobias J, EJCMID, 2017*  
*Falagas ME, JAC, 2017*



cefiderocol