

# Epidémiologie et résistance : *Pseudomonas aeruginosa*

Patrick Plésiat

# DISCLAIMER

- *« Les présentations des orateurs au cours de cette réunion d'information à caractère exclusivement médical et scientifique organisée par MSD France (MSD Vaccins) sont destinées à clarifier la prise en charge sur les pathologies, un domaine thérapeutique ou un sujet donné en lien avec les besoins des professionnels de santé et des patients en conformité avec les recommandations thérapeutiques en vigueur. MSD France rappelle que les informations partagées au cours de cette réunion n'ont pas de vocation promotionnelle.*
- ***Le Bon usage des médicaments éventuellement cités et leur place dans la stratégie thérapeutique doivent toujours être respectés.*** Les informations présentées sont fournies à titre d'accompagnement aux professionnels de santé ; elles reflètent l'opinion des orateurs et pas nécessairement celle de MSD France ni de sa maison mère Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, USA, et de ses filiales.

# Liens d'intérêt

- **MSD**  
*Conférencier, investigateur*
- **Pfizer**  
*Conférencier*
- **Shionogi**  
*Conférencier, investigateur*
- **VenatorX**  
*Investigateur*
- **Reveal Diagnostics**  
*Investigateur*

# Considérations épidémiologiques

## ■ L'épidémiologie de la résistance

- ▶ *Fréquence des résistances acquises / collections de souches / type de patients / type d'établissements / zone géographique / temps*
- ▶ *Dispositifs de surveillance (missions nationales PRIMO et SPARES, signalement BHRe)*
- ▶ *Actions de maîtrise du risque (hygiène, politique de prescription des antibiotiques)*

## ■ L'épidémiologie des mécanismes de résistance

- ▶ *Relation génotype – phénotype / résistance naturelle ou acquise*
- ▶ *Caractéristiques des souches résistantes / nature et transmissibilité de leurs gènes / conditions d'émergence / résistance et pathogénicité*
- ▶ *Dispositifs de surveillance et d'alerte / tests diagnostiques / développement de nouvelles molécules thérapeutiques*

# Définition thérapeutique de la résistance

	EUCAST	CLSI
Ticarcilline	SFP ≤ 16	ND
Ticarcilline / clavulanate	SFP ≤ 16 / 2	S ≤ 16 / 2 ; R ≥ 128 / 2
Pipéracilline	SFP ≤ 16	S ≤ 16 ; R ≥ 128
Pipéracilline / tazobactam	SFP ≤ 16 / 4	S ≤ 16 / 4 ; R ≥ 128 / 4
Ceftazidime	SFP ≤ 8	S ≤ 8 ; R ≥ 32
Céfépime	SFP ≤ 8	S ≤ 8 ; R ≥ 32
Ceftazidime / avibactam	S ≤ 8 / 4	S ≤ 8 / 4 ; R ≥ 16
Ceftolozane / tazobactam	S ≤ 4 / 4	S ≤ 4 / 4 ; R ≥ 16 / 4
Céfidérol	S ≤ 2	S ≤ 4 ; R ≥ 16
Imipénème	SFP ≤ 4	S ≤ 2 ; R ≥ 8
Imipénème / relebactam	S ≤ 2	EA
Méropénème	S ≤ 2 ; R > 8	S ≤ 2 ; R ≥ 8
Azréonam	SFP ≤ 16	S ≤ 8 ; R ≥ 32
Ciprofloxacine	SFP ≤ 0,5	S ≤ 0,5 ; R ≥ 2
Lévofloxacine	SFP ≤ 1	S ≤ 1 ; R ≥ 4
Amikacine	S ≤ 16	S ≤ 16 ; R ≥ 64
Tobramycine	S ≤ 2	S ≤ 4 ; R ≥ 16
Colistine	S ≤ 2 (ZIT 4)	S ≤ 2 ; R ≥ 4

SFP : sensible à forte posologie  
Nouveau "I"

Concentrations critiques  
EUCAST et CLSI 2021

# MDR, XDR, PDR ?

	EUCAST	CLSI
<u>Ticarcilline</u>	SFP ≤ 16	ND
<u>Ticarcilline / clavulanate</u>	SFP ≤ 16 / 2	S ≤ 16 / 2 ; R ≥ 128 / 2
<u>Pipéracilline</u>	SFP ≤ 16	S ≤ 16 ; R ≥ 128
<u>Pipéracilline / tazobactam</u>	SFP ≤ 16 / 4	S ≤ 16 / 4 ; R ≥ 128 / 4
<u>Ceftazidime</u>	SFP ≤ 8	S ≤ 8 ; R ≥ 32
<u>Céfépime</u>	SFP ≤ 8	S ≤ 8 ; R ≥ 32
Ceftazidime / avibactam	S ≤ 8 / 4	S ≤ 8 / 4 ; R ≥ 16
Ceftolozane / tazobactam	S ≤ 4 / 4	S ≤ 4 / 4 ; R ≥ 16 / 4
Céfidéocol	S ≤ 2	S ≤ 4 ; R ≥ 16
<u>Imipénème</u>	SFP ≤ 4	S ≤ 2 ; R ≥ 8
Imipénème / relebactam	S ≤ 2	EA
<u>Méropénème</u>	S ≤ 2 ; R > 8	S ≤ 2 ; R ≥ 8
<u>Azréonam</u>	SFP ≤ 16	S ≤ 8 ; R ≥ 32
<u>Ciprofloxacine</u>	SFP ≤ 0,5	S ≤ 0,5 ; R ≥ 2
<u>Lévofloxacine</u>	SFP ≤ 1	S ≤ 1 ; R ≥ 4
<u>Amikacine</u>	S ≤ 16	S ≤ 16 ; R ≥ 64
<u>Tobramycine</u>	S ≤ 2	S ≤ 4 ; R ≥ 16
<u>Colistine</u>	S ≤ 2 (ZIT 4)	S ≤ 2 ; R ≥ 4

MDR : *multidrug resistance*  
 XDR : *extensive drug resistance*  
 PDR : *pandrug resistance*



# AUTO- TESTS

# La résistance aux carbapénèmes chez *P. aeruginosa* en France

QUIZ

1. Est majoritairement due à la production de carbapénémases
2. Est due à la production d'une porine spécifique
3. N'implique pas nécessairement une résistance aux C3G
4. Augmente constamment (+ de 5% par an)
5. Ne concerne pas l'association imipénème-relebactam

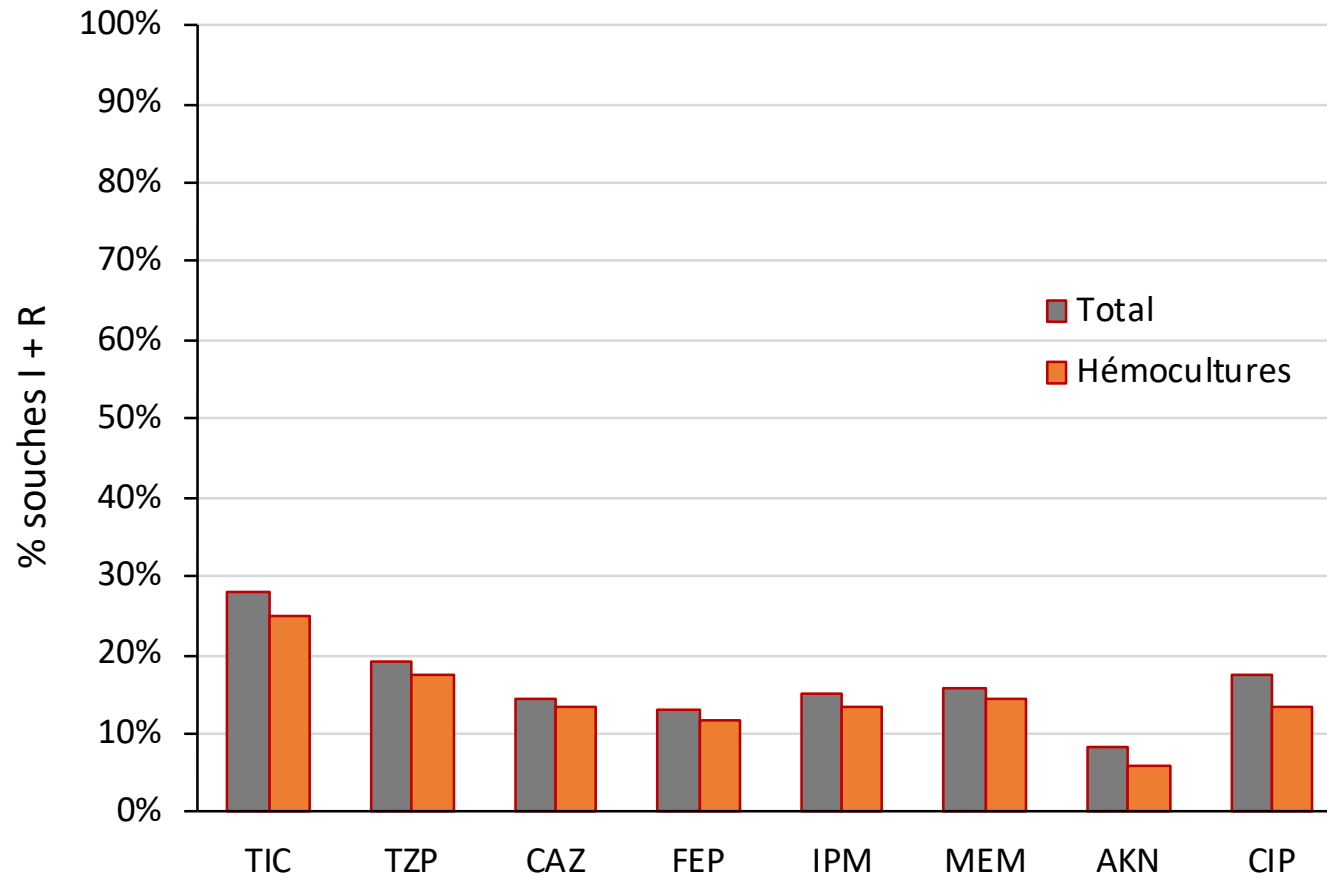


# Question : la résistance à la colistine chez *P. aeruginosa*

QUIZ

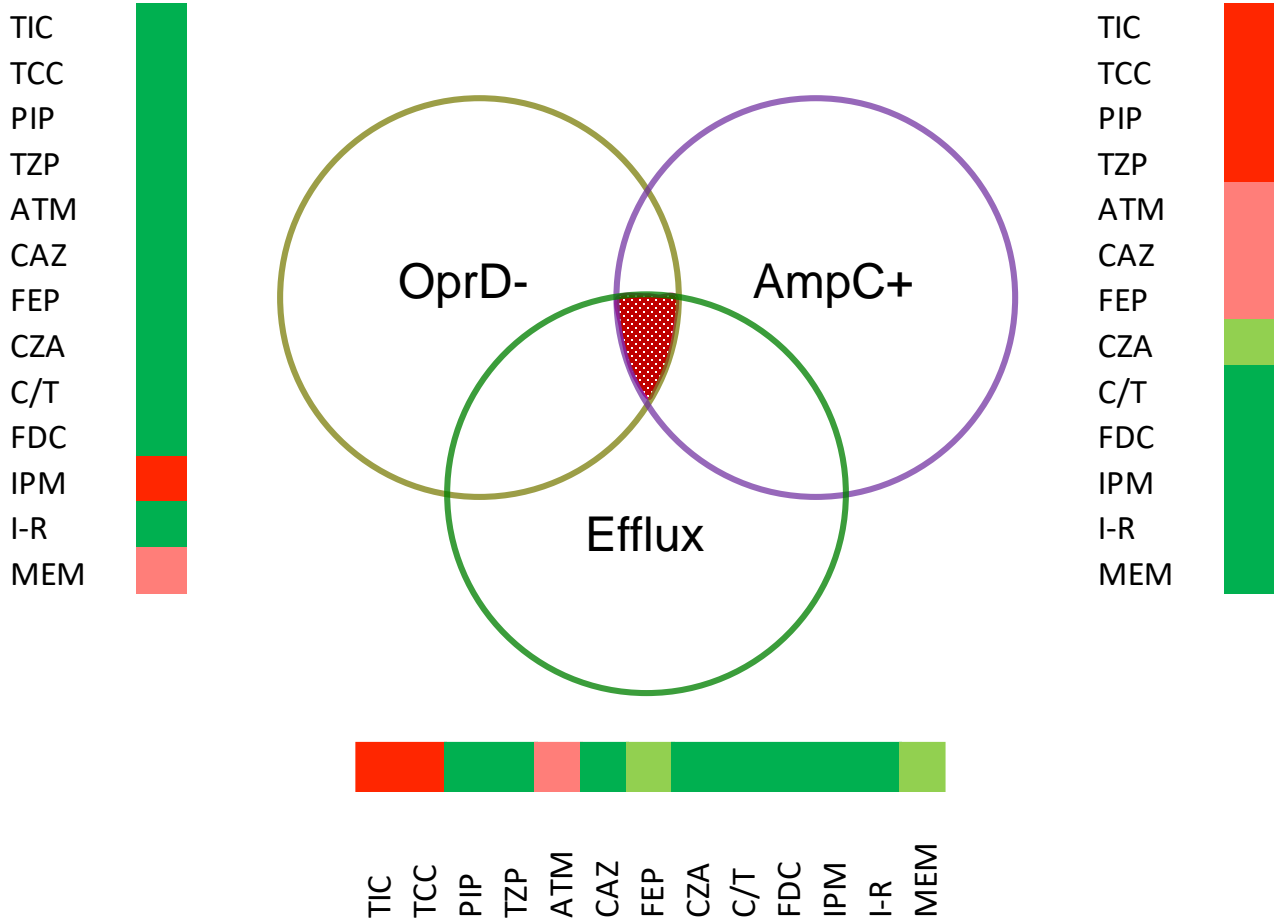
1. Est plasmidique (*mcr*) dans 17% des cas
2. Est due à une modification enzymatique des LPS
3. Concerne 9,2% des souches de réanimation en France
4. Est plus fréquente parmi les souches résistantes aux carbapénèmes
5. Est croisée avec la résistance aux phages

# Epidémiologie nationale (rapport SPARES)



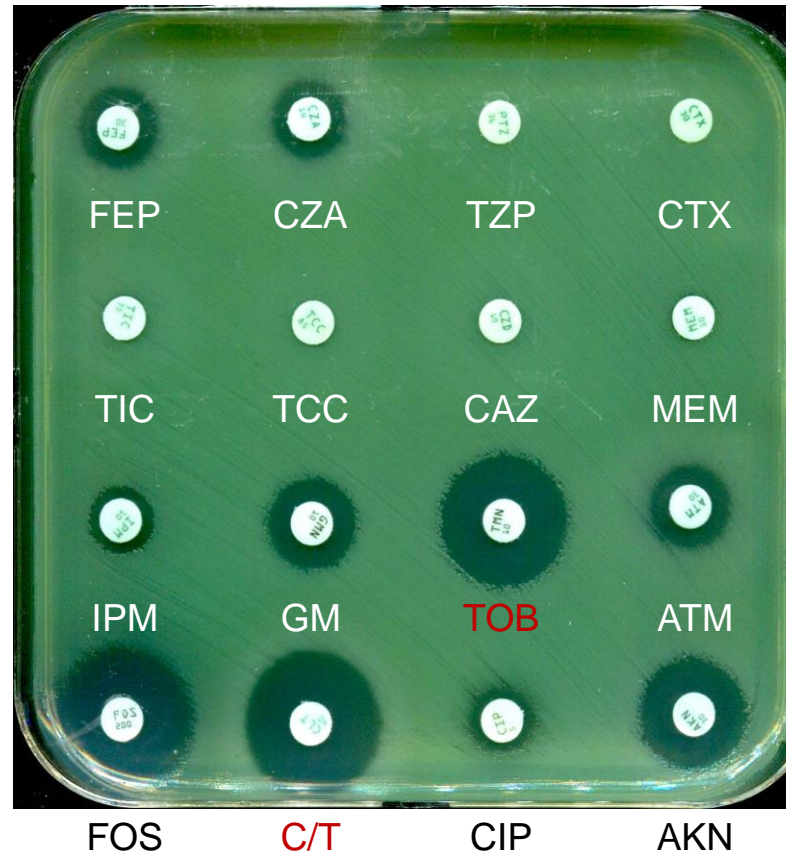
Données SPARES 2019 sur 41748 souches de *P. aeruginosa* dont 31191 d'hémocultures

# Mécanismes intrinsèques de résistance



# Associations de mécanismes intrinsèques

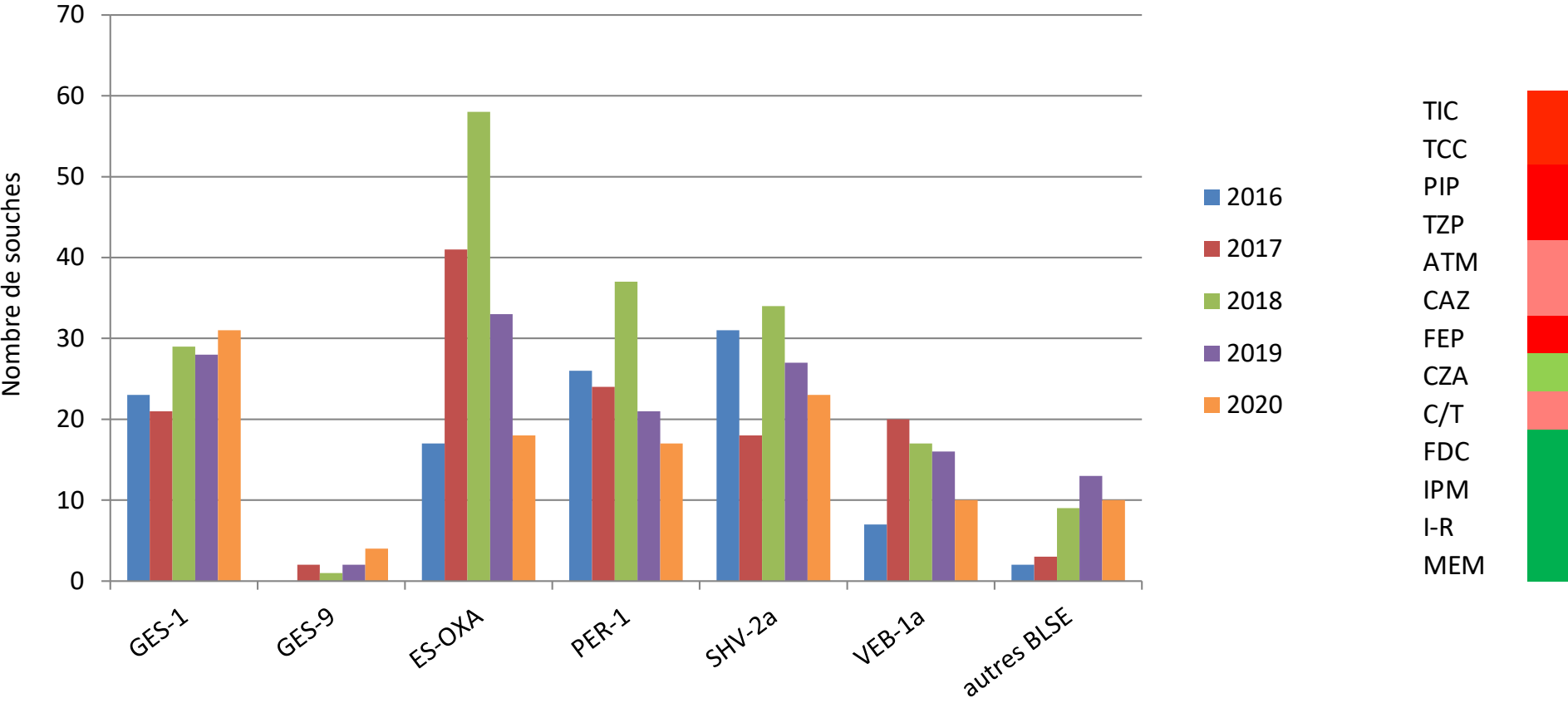
QUIZ



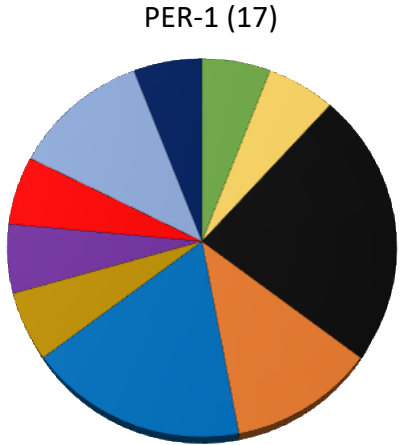
- FEP : céfépime
- CZA : ceftazidime / avibactam
- TZP: pipéracilline / tazobactam
- TIC : ticarcilline
- TCC : ticarcilline / clavulanate
- CAZ: ceftazidime
- MEM : méropénème
- IPM : imipénème
- GM : gentamicine
- TOB : tobramycine
- ATM : aztréonam
- FOS : fosfomycine
- C/T : ceftolozane / tazobactam
- CIP : ciprofloxacine
- AKN : amikacine

Souche AmpC+ / OprD- / MexAB-OprM+ / MexXY+

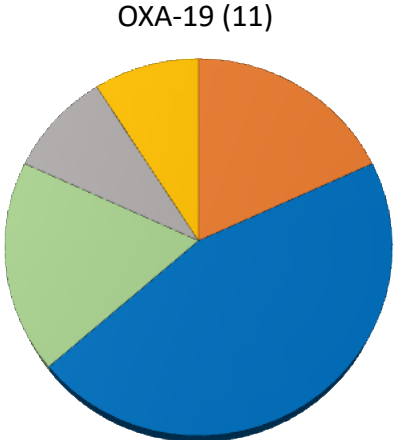
# BLSE acquises par *P. aeruginosa*



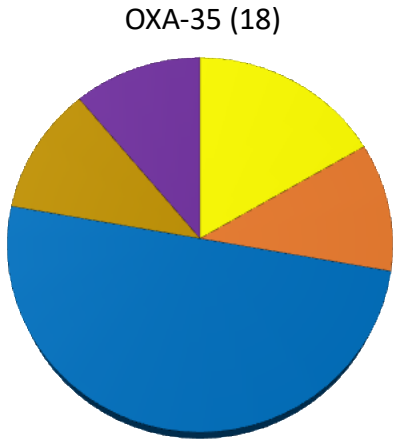
# Clones épidémiques internationaux (BLSE)



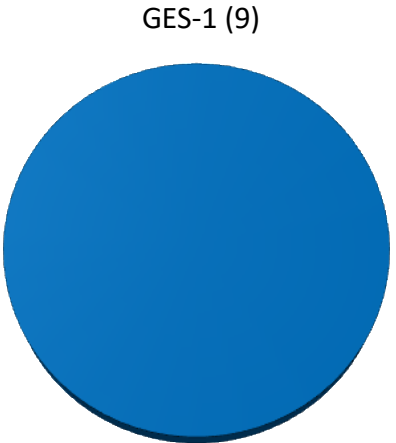
- ST111
- ST155
- ST179
- ST233
- ST235
- ST244
- ST357
- ST395
- ST534
- ST654



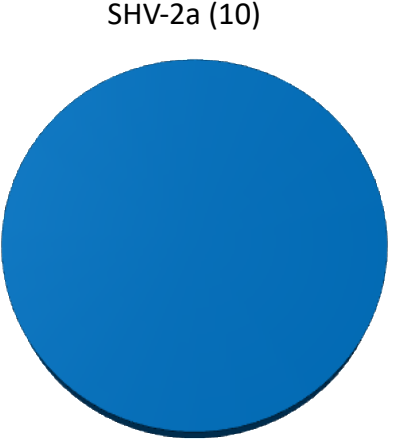
- ST233
- ST235
- ST348
- ST549
- ST2107



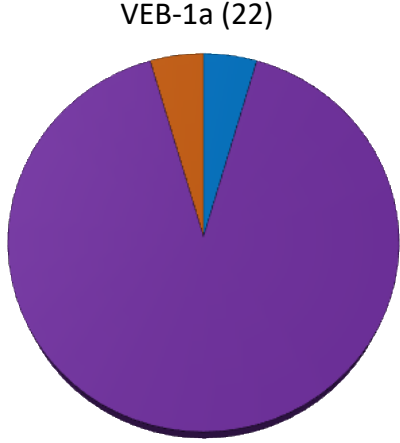
- ST175
- ST233
- ST235
- ST244
- ST357



- ST235



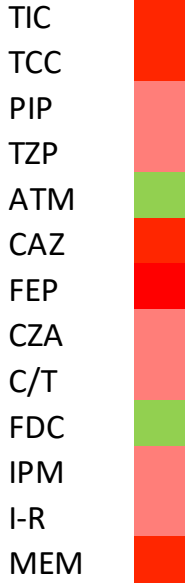
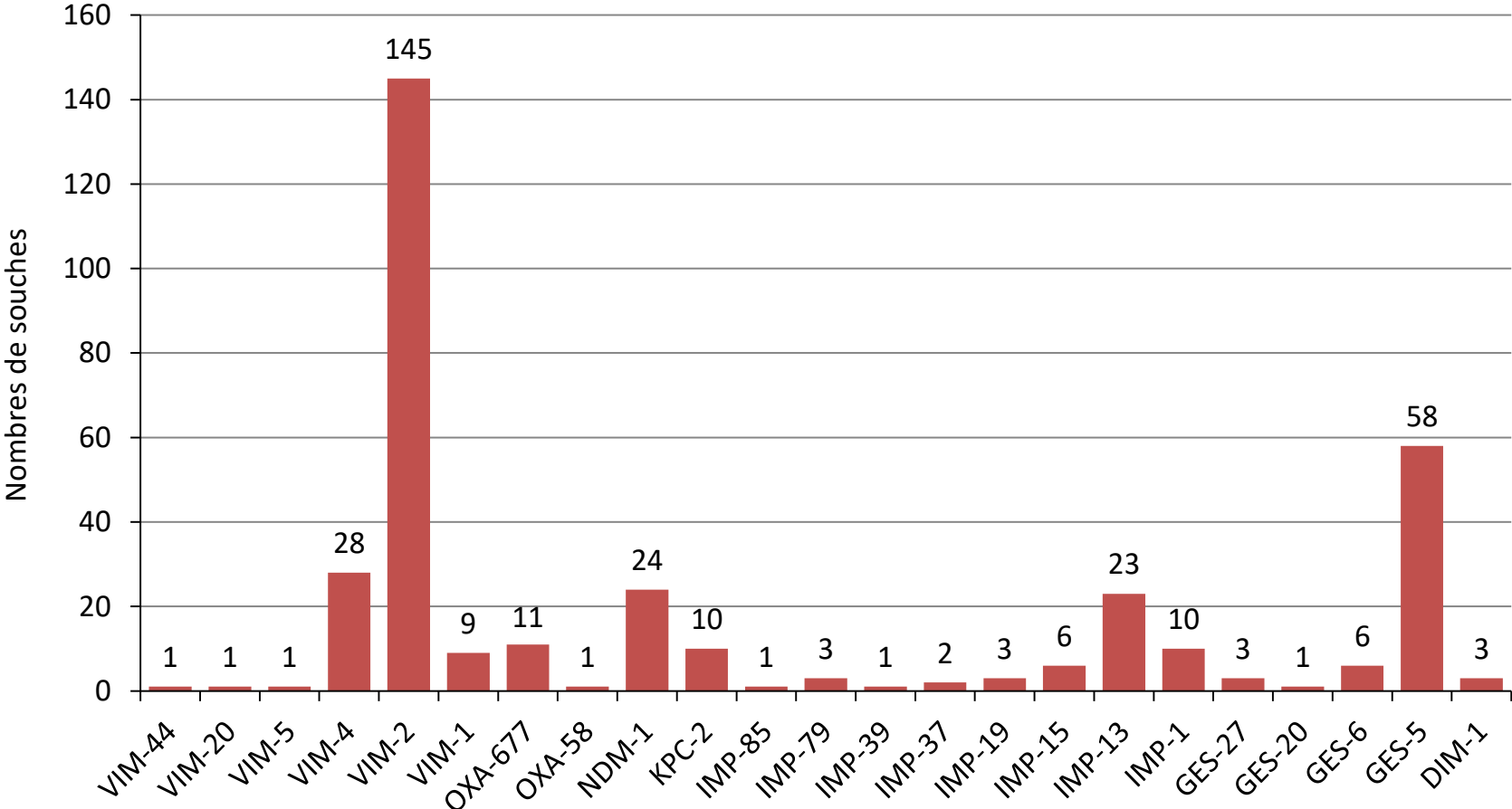
- ST235



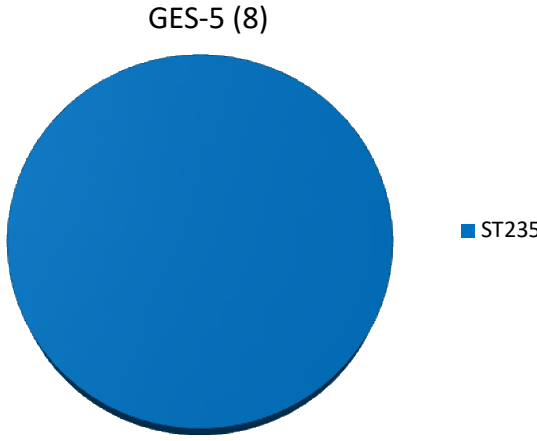
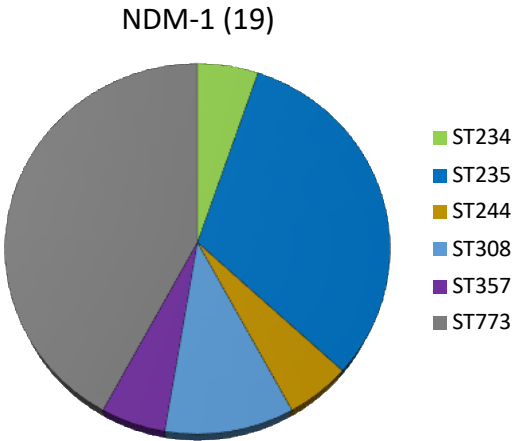
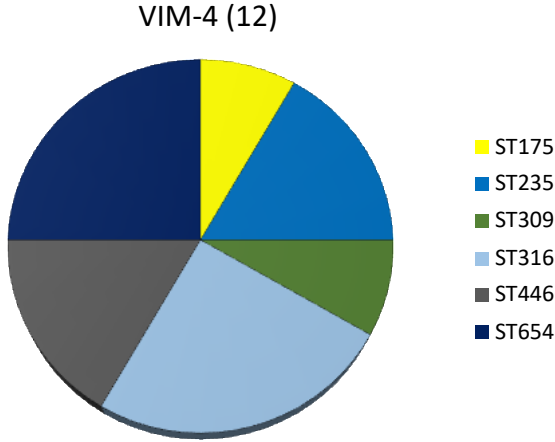
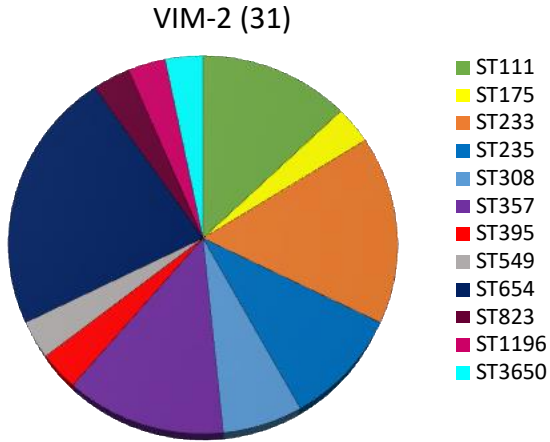
- ST235
- ST357
- ST1047

ST111, ST175, ST233, ST235, ST244, ST308, ST357

# Carbapénèmases acquises par *P. aeruginosa*



# Clones épidémiques internationaux (carbapénèmases)



ST111, ST175, ST233, ST235, ST244, ST308, ST357



# Prévalence des BLSE et carbapénèmases en France

QUIZ



Enquête	Année	Nb hôpitaux	Souches			% BLSE		% Carbapénèmases	
			Nombre	Origine	Critères sélection	collection	estimée en France	collection	estimée en France
GESPA	1999-2004	6	120	bactériémies	non redondantes	0	< 1%	0	< 1%
ONERBA	2007	85	140	pvts diagnostiques non CF	non redondantes CAZ <sup>R</sup> (>32mg/L)	7,9%	1%	2,9%	0,4%
GESPAR	2010	26	109	réanimations	non redondantes IPM <sup>I/R</sup> (>4mg/L)	3,7%	0,7%	6,4%	1,2%
GERPA	2015	36	420	pvts diagnostiques non CF	non redondantes CAZ <sup>R</sup> (8mg/L) +/- IPM <sup>I/R</sup> (>4mg/L)	2,9%	0,55%	3,1%	0,86%

# Risques de transmission inter-BGN des $\beta$ -lactamases

## Entérobactérales

TEM  
SHV  
CTX-M  
KPC  
OXA-48 like  
(PER)  
OXA  
(VEB)  
(GES)  
VIM  
(IMP)  
NDM  
-

## *P. aeruginosa*

(TEM)  
SHV-2a  
(CTX-M)  
-  
-  
PER  
ES-OXA  
VEB  
GES  
VIM  
IMP  
(NDM)  
-

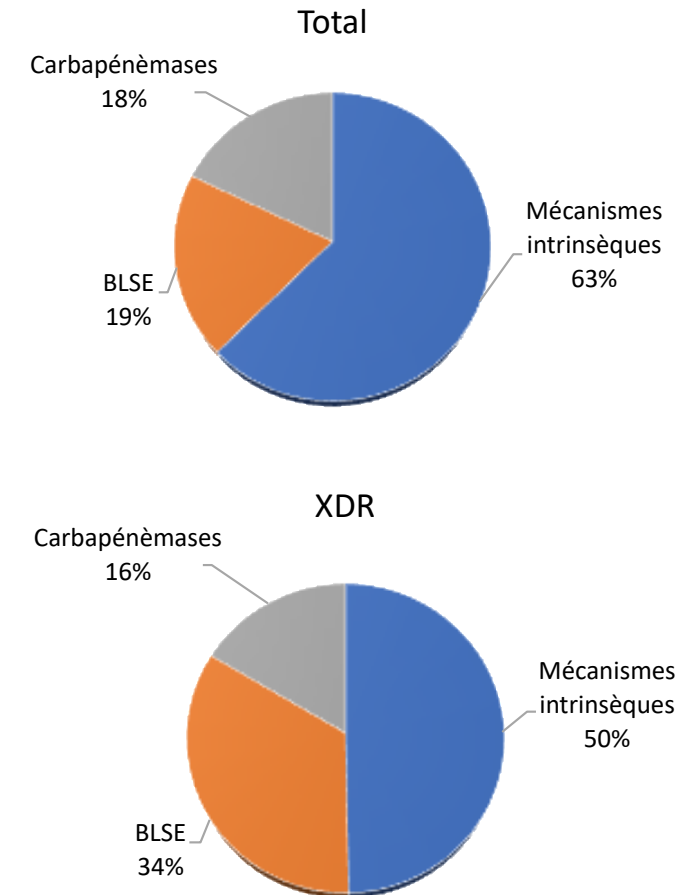
## *A. baumannii*

TEM  
(SHV)  
(CTX-M)  
-  
-  
PER  
-  
VEB  
(GES)  
-  
-  
NDM  
OXA-23 like

# Mécanismes et multirésistance

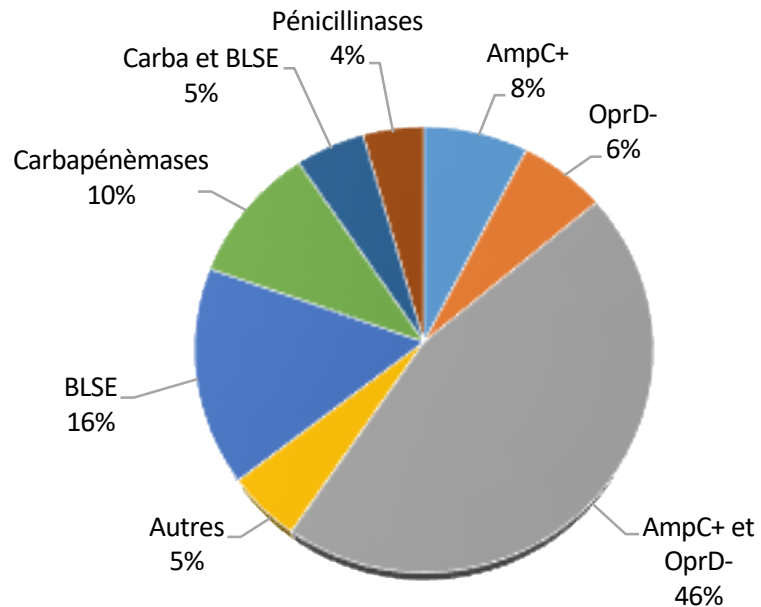


	MDR	XDR	PDR	Total
<b>Mécanismes intrinsèques</b>	<b>314 (73,7%)</b>	<b>178 (49,7%)</b>	0	492
<b>BLSE classe A</b>	28 (6,6%)	74 (20,7%)	<b>2 (100%)</b>	104
<b>BLSE classe D</b>	2 (0,5%)	47 (13,1%)	0	49
<b>Carbapénèmases classe A</b>	18 (4,2%)	2 (0,6%)	0	20
<b>Carbapénèmases classe B</b>	64 (15%)	57 (15,9%)	0	121
	<b>426 (54,2%)</b>	<b>358 (45,5%)</b>	<b>2 (0,3%)</b>	<b>786</b>



# Sensibilité des souches MDR/XDR aux nouvelles molécules

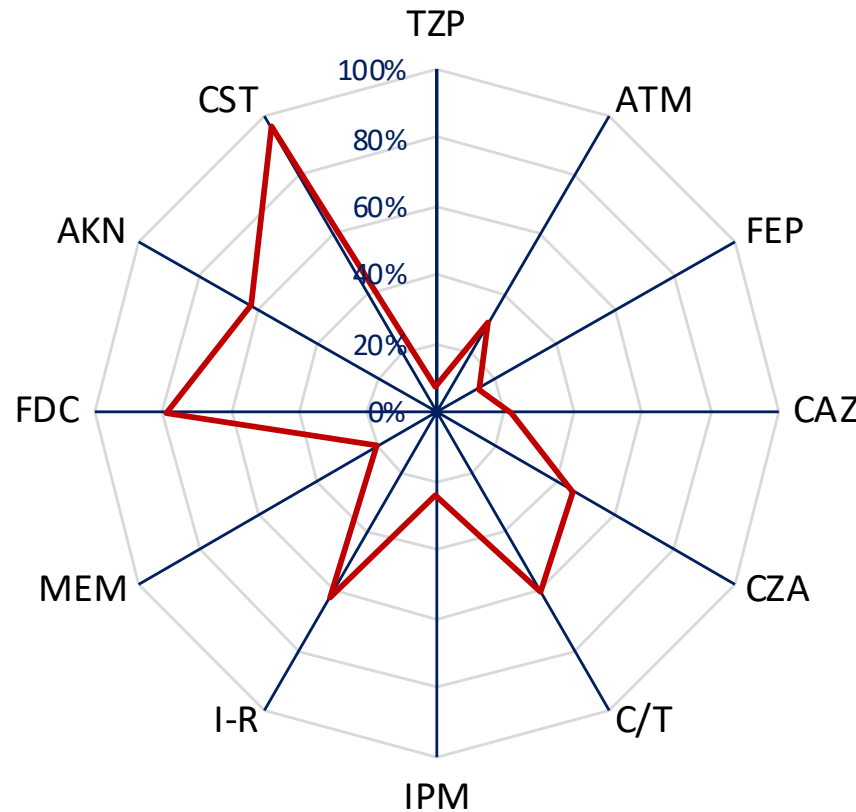
QUIZ



Mécanismes	Souches	$\beta$ -lactamases
AmpC+	12	AmpC
OprD-	10	-
AmpC+ ; OprD-	72	AmpC
Autres mécanismes intrinsèques	8	Efflux Mex ; AmpC var
BLSE classe A	2	GES-1 ; VEB-1a
BLSE classe A ; AmpC+ et/ou OprD-	16	CTX-M-15 ; GES-1 ; GES-9 ; PER-1 ; PME-1 ; TEM-3 ; VEB-1a
BLSE classe D	2	OXA-35 ; OXA-520var
BLSE classe D ; OprD-	5	OXA-2var ; OXA-9 ; OXA-17 ; OXA-21 ; OXA-35
Carba classe A	1	GES-5
Carba classe A ; BLSE classe A	1	KPC-2/VEB-5
Carba classe B	14	IMP-13 ; NDM-1 ; VIM-1 ; VIM-2
Carba classe B ; AmpC+	1	VIM-2
Carba classe B ; BLSE classe A	7	NDM-1/VEB-1a ; VIM-2/PER-1 ; VIM-2/VEB-1a ; VIM-2/OXA-392 ; VIM-4/OXA-17
Pénicillinases ; AmpC et/ou OprD-	7	LCR-1 ; OXA-10 ; PSE-1
	<b>158</b>	

Collection CNR ( $n=158$  souches multirésistantes)

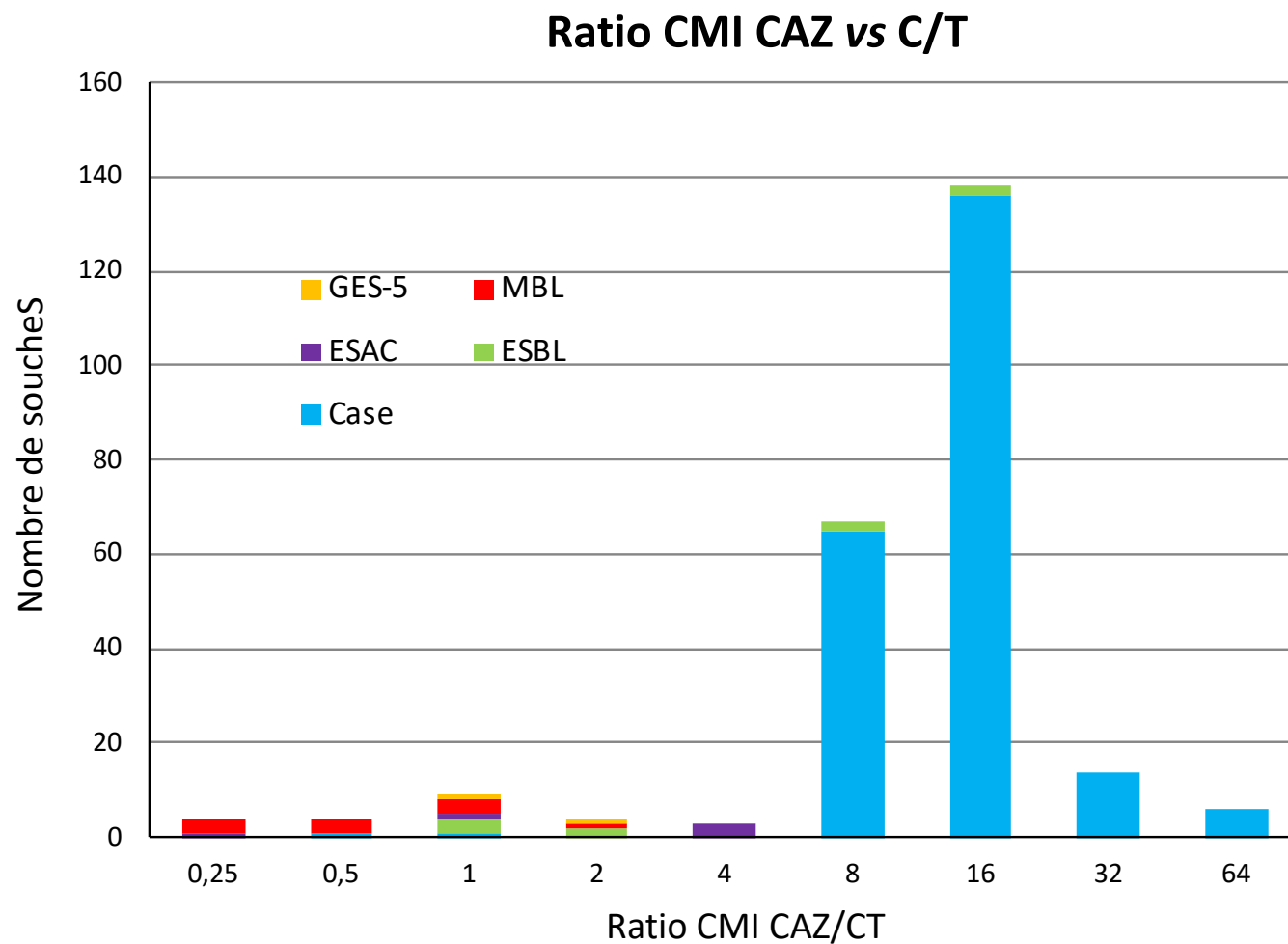
# Sensibilité des souches MDR/XDR



TYP: pipéracilline / tazobactam  
 ATM : aztréonam  
 FEP : céfépime  
 CAZ: ceftazidime  
 CZA : ceftazidime / avibactam  
 C/T : ceftolozane / tazobactam  
 IPM : imipénème  
 I-R : imipénème / relebactam  
 MEM : méropénème  
 FDC : céfidérol  
 AKN : amikacine  
 CST : colistine

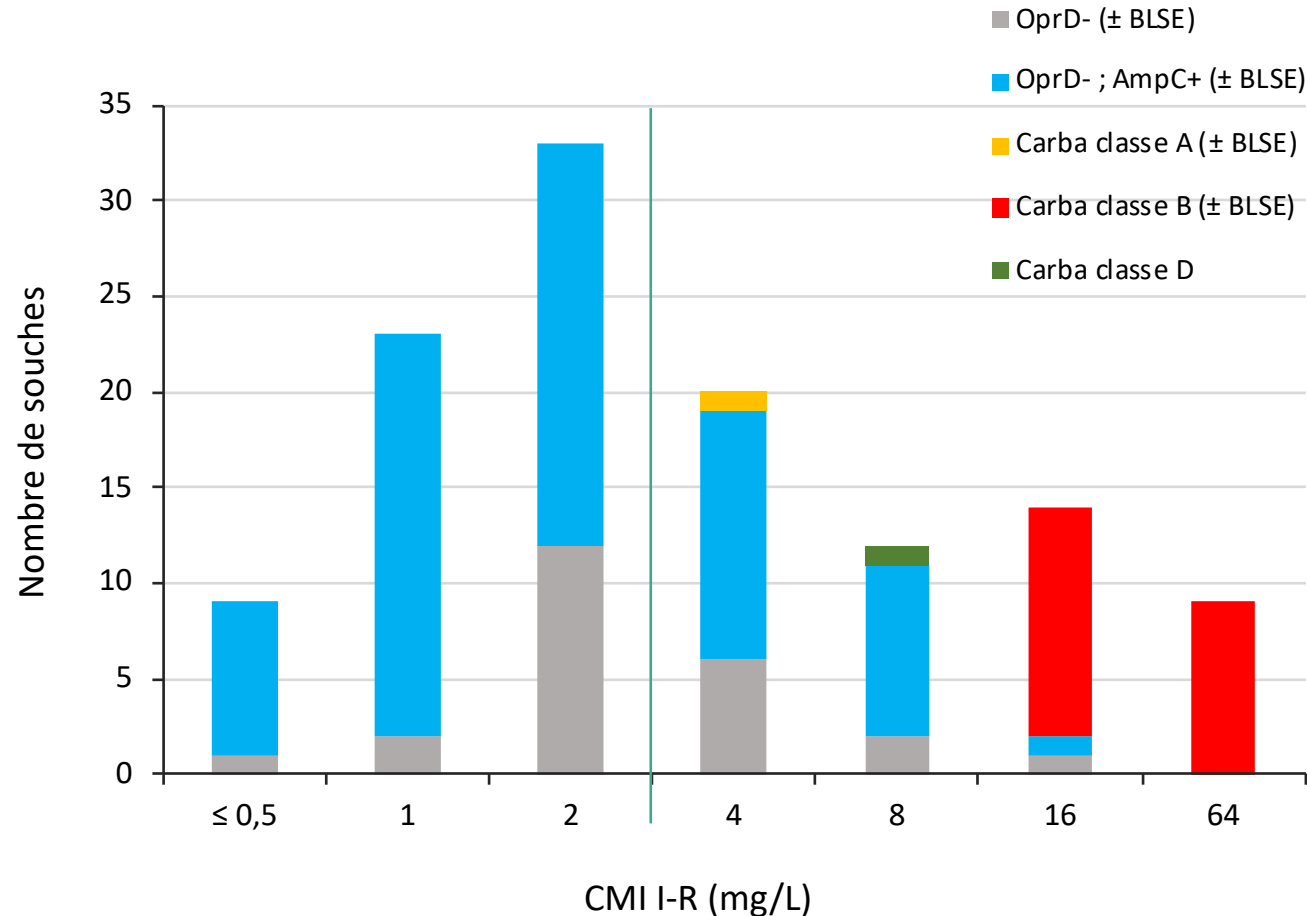
	71 AmpC+	74 OprD-
CAZ	0	
FEP	4 (5,6%)	
CZA	39 (54,9%)	
C/T	54 (76,1%)	
FDC	61 (85,9%)	
IPM		0
MEM		3 (4,1%)
I-R		51 (68,9%)

# Ceftolozane/tazobactam (C/T) vs ceftazidime



Données CNR sur 249 souches résistantes à la ceftazidime (CMI > 8 mg/L)

# Imipénème/relebactam (I-R) vs imipénème



Données CNR sur 120 souches résistantes à l'imipénème (CMI > 4 mg/L)

- ▶ Une situation épidémiologique relativement stable en France, en ce qui concerne la fréquence de la résistance aux antibiotiques des souches de *P. aeruginosa*
- ▶ Mais seule l'épidémiologie locale est à prendre en compte en pratique clinique
- ▶ Diffusion lente de souches XDR appartenant à des clones internationaux accumulant des gènes mobiles de résistance aux  $\beta$ -lactamines et aux aminosides, et/ou des mutations entraînant une résistance aux fluoroquinolones (cibles, efflux actif), aux  $\beta$ -lactamines (AmpC+, OprD-, efflux actif) et/ou aux aminosides (efflux actif)
- ▶ Les nouvelles  $\beta$ -lactamines (ceftolozane, céfidéocol) et nouvelles associations  $\beta$ -lactamine/inhibiteur de  $\beta$ -lactamases (ceftazidime/avibactam, imipénème/relebactam) offrent de nouvelles perspectives thérapeutiques pour combattre les souches XDR
- ▶ La colistine reste le recours ultime face aux souches XDR résistantes à toutes les  $\beta$ -lactamines ou en cas d'allergie



The background is a solid teal color. There are two white squares: one in the upper left and one in the lower right. Two light green horizontal bars are positioned in the center, overlapping each other. The top bar is slightly to the left of the bottom bar. The text 'AUTO-' is on the top bar, and 'LTESTS' is on the bottom bar. A white line connects the end of 'AUTO-' to the start of 'LTESTS', forming a right-angled shape.

# AUTO- LTESTS

# La résistance aux carbapénèmes chez *P. aeruginosa* en France

QUIZ

1. Est majoritairement due à la production de carbapénémases : **surtout pas**
2. Est due à la production d'une porine spécifique : **non, l'absence de porine OprD**
3. N'implique pas nécessairement une résistance aux C3G : **exact**
4. Augmente constamment (+ de 5% par an) : **non, heureusement**
5. Ne concerne pas l'association imipénème-relebactam : **sauf carbapénémase**

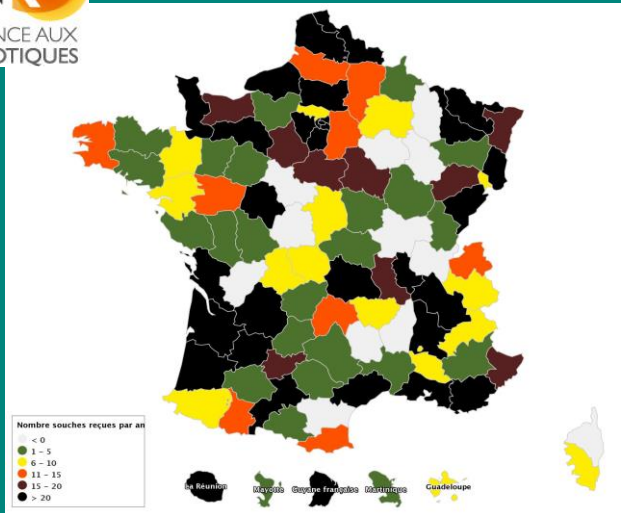
# Question : la résistance à la colistine chez *P. aeruginosa*

QUIZ

1. Est plasmidique dans 17% des cas : non (0%)
2. Est due à une modification enzymatique des LPS : oui (4-amino arabinose)
3. Concerne 9,2% des souches de réanimation en France : non (< 1%)
4. Est plus fréquente parmi les souches résistantes aux carbapénèmes : oui
5. Est croisée avec la résistance aux phages : ah bon ?

# MERCI !

**CNR**  
RÉSISTANCE AUX  
ANTIBIOTIQUES



## **CNR Besançon**

Katy Jeannot - Damien Fournier - Anaïs Potron - Jean-Baptiste Vuillemenot -  
Maxime Bour - Pauline Triponney - Julie Rousselot - Isabelle hostalier