

## ***Pseudomonas aeruginosa* et résistance aux carbapénèmes**



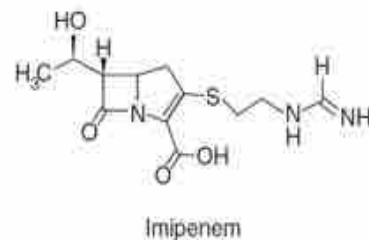
**X. Bertrand** pour le conseil scientifique de l'Onerba

Déclaration de conflit d'intérêt :  
Xavier Bertrand

Absence de conflit d'intérêt

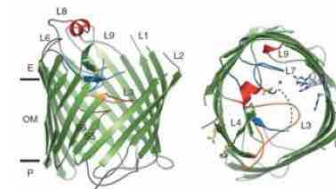


## ***P. aeruginosa* et carbapénèmes**



## **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

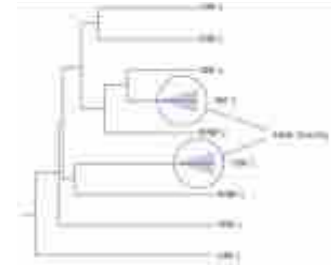
## Mécanismes de résistance aux carbapénèmes chez *P. aeruginosa* : les $\beta$ -lactamases

Bush-Jacoby group (2009)	Molecular class (subclass)	Distinctive substrate(s)	Inhibited by CA or TZP	EDTA	Defining characteristic(s)
1	C	Cephalosporins	No	No	Greater hydrolysis of cephalosporins than benzylpenicillin; hydrolyzes cephamycins
1a	C	Cephalosporins	No	No	Increased hydrolysis of ceftazidime and often other oxymino- $\beta$ -lactams
2a	A	Penicillins	Yes	No	Greater hydrolysis of benzylpenicillin than cephalosporins
2b	A	Penicillins, early cephalosporin	Yes	No	Similar hydrolysis of benzylpenicillin and cephalosporins
2bc	A	Extended-spectrum cephalosporins, monobactams	Yes	No	Increased hydrolysis of oxymino- $\beta$ -lactams (cefotaxime, ceftazidime, ceftiofur, cefepime, meropenem)
2br	A	Penicillins	No	No	Resistance to clavulanic acid, sulbactam, and tazobactam
2br	A	Extended-spectrum cephalosporins, monobactams	No	No	Increased hydrolysis of oxymino- $\beta$ -lactams combined with resistance to clavulanic acid, sulbactam, and tazobactam
2c	A	Carbapenems	Yes	No	Increased hydrolysis of carbapenems
2ce	A	Carbapenems, cefepime	Yes	No	Increased hydrolysis of carbapenems, cefepime, and ceftrozone
2d	D	Clonazolin	Variable	No	Increased hydrolysis of clonazolin or oxacillin
2de	D	Extended-spectrum cephalosporins	Variable	No	Hydrolyzes clonazolin or oxacillin and oxymino- $\beta$ -lactams
2df	D	Carbapenems	Variable	No	Hydrolyzes clonazolin or oxacillin and carbapenems
2r	A	Extended-spectrum cephalosporins	Yes	No	Hydrolyzes cephalosporins. Inhibited by clavulanic acid but not meropenem
2i	A	Carbapenems	Variable	No	Increased hydrolysis of carbapenems, oxymino- $\beta$ -lactams, cephalosporins
3a	B (B1)	Carbapenems	No	Yes	Broad-spectrum hydrolysis including carbapenems but not monobactams
	B (B3)				
3b	B (B2)	Carbapenems	No	Yes	Preferential hydrolysis of carbapenems

Bush, AAC 2010

## $\beta$ -lactamases à activité carbapénémase chez *P. aeruginosa*

- $\beta$ -lactamases naturelles
  - ESAC, extended spectrum AmpC
- $\beta$ -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



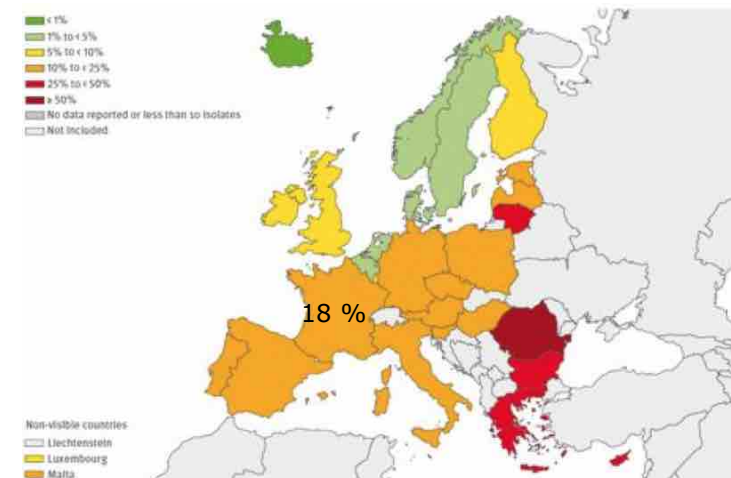
Cornaglia, LID 2011

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

Accession	Classe	Site	Pays	Références	Accession	Classe	Site	Pays	Références
GES-2	A	2003	Albanie du Sud	(87)	SOP-28	B	2011	France	(30)
GES-7	A	2008	Chine	(90)	SOP-29	B	2008	France	(32)
GES-13	A	2007	Géorgie	(89)	SOP-31	B	2011	USA	(39)
GES-16	A	2011	France	(91)	SOP-41	B	2011	Israël	(31)
KPC-2	A	2007	Caracas	(84)	SOP-1	B	1997	Israël	(26)
SPC-1	A	2008	Taiwan-Est	(85)	VIM-1	B	1987	Israël	(21)
SOP-1	B	2007	Israël	(28)	VIM-2	B	1994	France	(24)
SOP-1	B	2002	Allemagne	(77)	VIM-3	B	2000	Taiwan	(25)
SOP-3	B	1993	Japon	(11)	VIM-4	B	2002	Géorgie	(88)
SOP-4	B	2002	Japon	(87)	VIM-5	B	1993	Taiwan	(18)
SOP-4	B	2004	Israël	(88)	VIM-6	B	2004	Israël	(23)
SOP-5	B	2005	Paraguay	(77)	VIM-7	B	2002	USA	(77)
SOP-6	B	2004	Corée	(79)	VIM-8	B	2003	Colombie	(74)
SOP-7	B	1991	Canada	(75)	VIM-9	B	2004	Belgique-Lux	(29)
SOP-8	B	2000	Chine	(78)	VIM-11	B	2004	République-Chi	(31)
SOP-10	B	1997	Japon	(77)	VIM-11	B	2002	Argentine	(76)
SOP-11	B	2003	Japon	(87)	VIM-13	B	1997	Espagne	(73)
SOP-11	B	2003	Israël	(88)	VIM-14	B	2004	Israël	(31)
SOP-14	B	2004	Thaïlande	(87)	VIM-15	B	2006	Indonésie	(33)
SOP-17	B	1994	Thaïlande	(87)	VIM-16	B	2001	Allemagne	(21)
SOP-14	B	2002	Israël	(88)	VIM-17	B	2003	Géorgie	(84)
SOP-18	B	2004	USA	(87)	VIM-18	B	2004	Israël	(37)
SOP-19	B	2004	Japon	(89)	VIM-20	B	2009	Espagne	(37)
SOP-20	B	2004	Japon	(89)	VIM-21	B	2011	USA	(39)
SOP-21	B	2003	Japon	(89)	VIM-23	B	2011	France	(40)
SOP-22	B	2009	Israël	(88)	VIM-40	B	2009	France	(31)
SOP-23	B	2011	Corée	(91)	OXA-198	D	2011	Belgique	(40)
SOP-26	B	2008	Singapour	(84)					

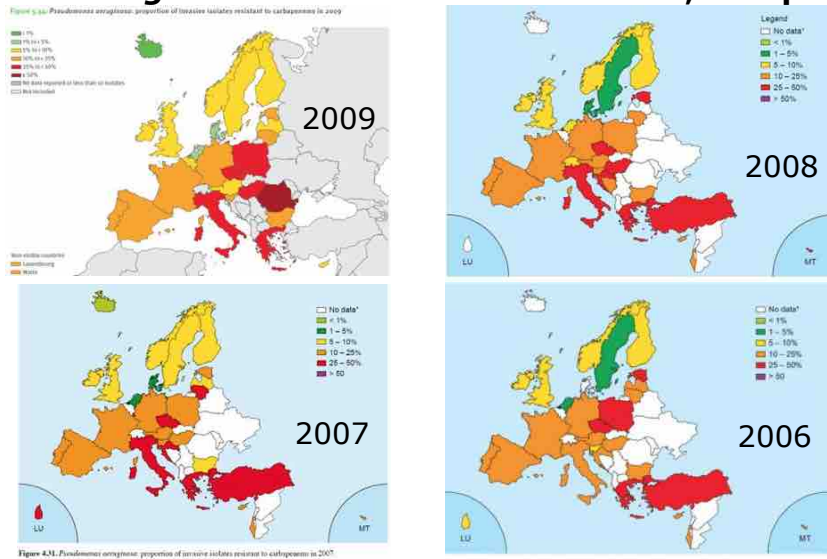
Garnier P, Thèse 2012

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



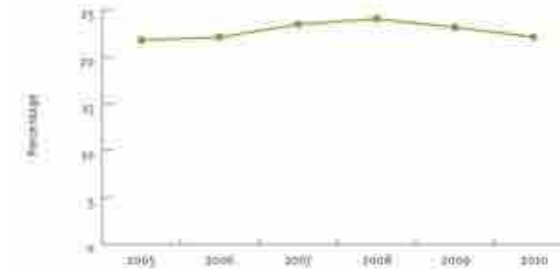
EARS-net 2010

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



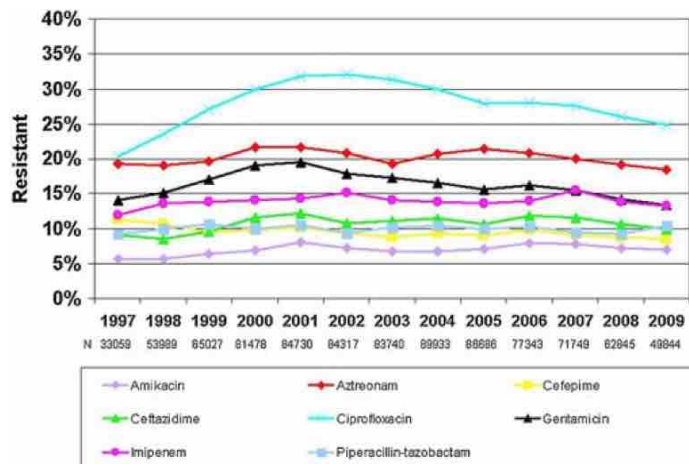
## Résistance aux carbapénèmes chez *P. aeruginosa* : Données de surveillance, Europe

Figure 2.3: *Pseudomonas aeruginosa*: Percentage of carbapenem-resistant invasive isolates reported to EARSS/EARS-Net by year, 2005-2010 (58 countries; 168 laboratories)



EARSS-net 2010

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

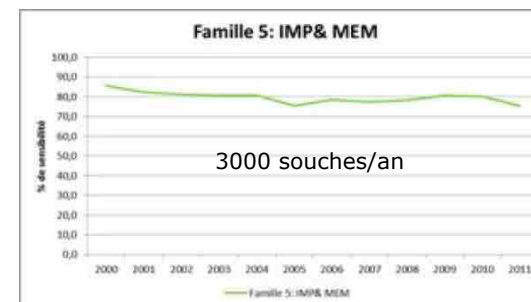


Master RN, IJAA, 2011

## 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
Impénème	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

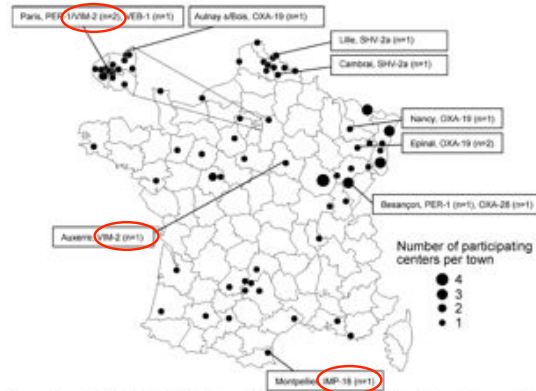
Onerba, réseau microbio NPDC



Onerba, Données CS

## Distribution des mécanismes

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



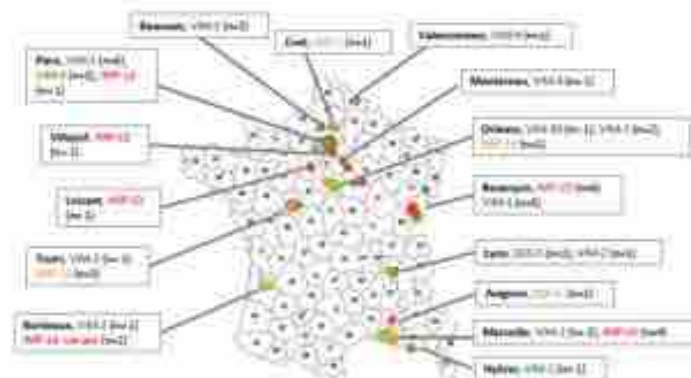
Hocquet AAC 2010  
Cholley JMM 2010

## Distribution des mécanismes

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



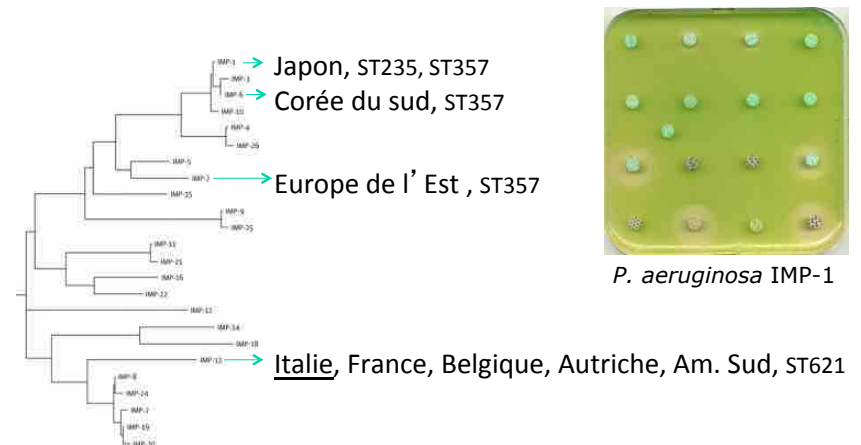
## Les carbapénèmes chez *P. aeruginosa*, données CNR



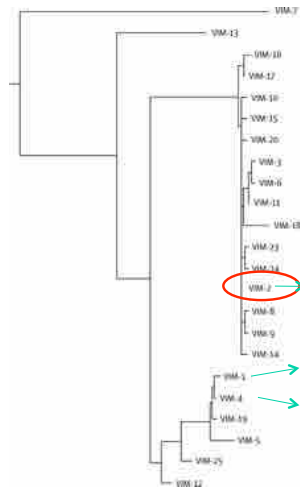
Souches de *P. aeruginosa* productrices de carbapénémases reçues par le CNR entre janvier et octobre 2011

## MBL chez *P. aeruginosa*

- Surtout IMP et VIM
- Hydrolysent toutes les bêta-lactamines sauf aztréonam
- *bla*<sub>IMP</sub> portés par intégrons (transposons) : transfert horizontal



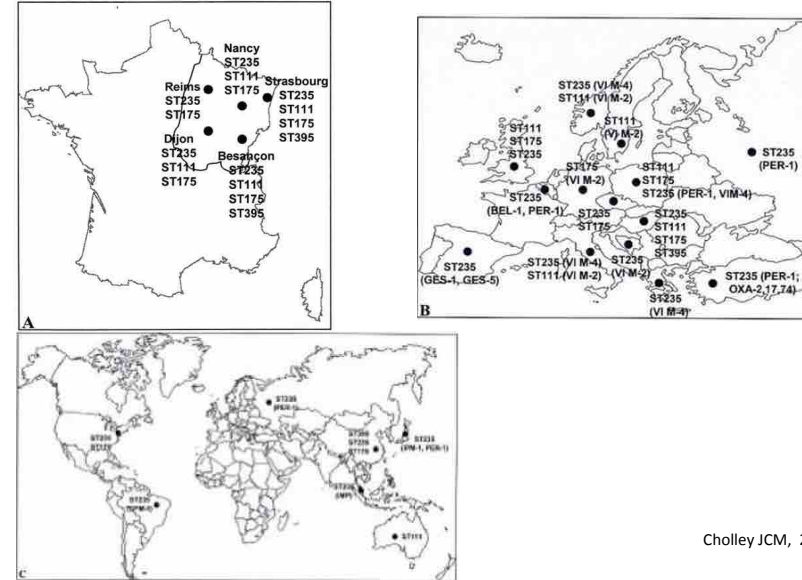
- Tous sur des clones épidémiques
- *bla*<sub>VIM-2</sub> porté par intégrons classe 1



*P. aeruginosa* VIM-2

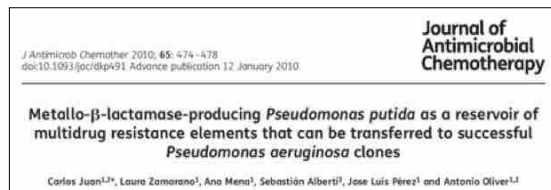
- 5 continents (Grèce ++), ST111, ST235, ST175, ST654...
- Italie, France, Espagne, Japon, ST111, ST235
- Grèce, Italie, ST111, ST235, ST175

## Clones épidémiques

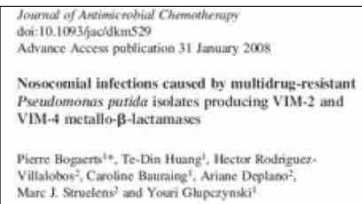


Cholley JCM, 2011

## Attention à *P. putida*....



VIM-1 et VIM-2



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

## En résumé

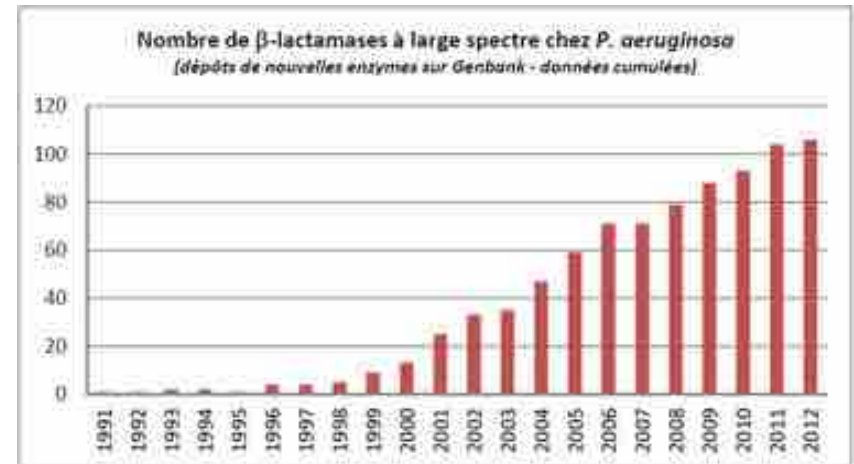
- 20 % de R aux carbapénèmes chez pyo
- Perte d'OprD responsable dans 90-95% des cas
- Carbapénémases, 5-10% des cas
  - Classe A et D: anecdotique
  - Classe B, MBL : à surveiller
    - IMP et VIM +++
    - Epidémies clonales fréquentes
    - Parfois difficile à détecter (IMP-13)
- Maîtriser la consommation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

Année	CHU	DDJ	Evolution (%)
2008			
2009			
2010			
2011			
2012			
2013			
2014			
2015			
2016			
2017			
2018			
2019			
2020			
2021			
2022			
2023			
2024			
2025			
2026			
2027			
2028			
2029			
2030			

Consommation d'ATB de 2008 à 2010  
COHORTE ATB RAISIN

→ C3G  
CHU : + 7,2 DDJ (+13 %)

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



**Merci de votre attention**

