



ÉVOLUTION DE LA RÉSISTANCE DE *P. AERUGINOSA* AU COURS DE L'HOSPITALISATION EN REANIMATION

Montalegre R¹, Garcie C¹, Druge S², Oswald E¹, Conil JM², Georges B², Grare M¹

¹ Laboratoire de Bactériologie

² Département d'Anesthésie-Réanimation – Réanimation Polyvalente

CO-058

Session « COM-10 Résistance chez *Acinetobacter* et *P. aeruginosa* »

12/12/2016



Conflits d'intérêt

- MSD
- Cepheid

© RICAI 2016 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

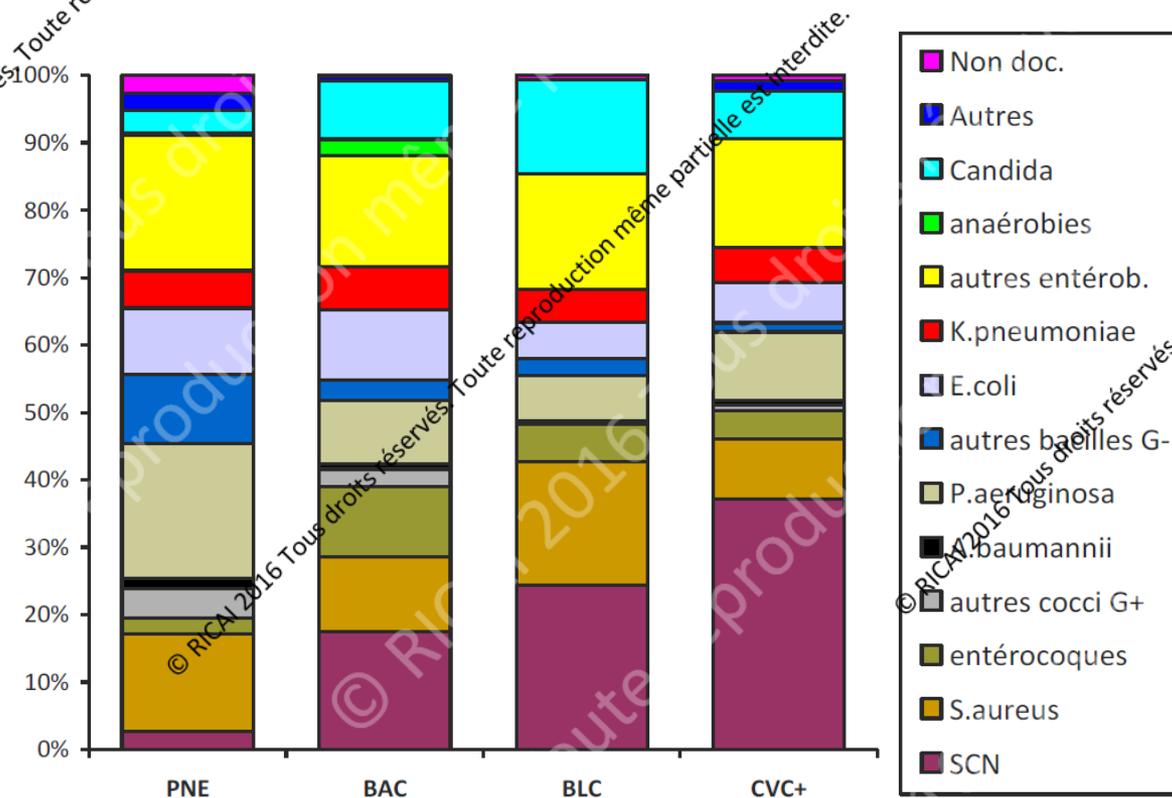
© RICAI 2016 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2016 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Contexte de l'étude

P. aeruginosa en Réanimation

- P. aeruginosa* +++ dans infections/colonisations



PNE : pneumopathies

BAC : bactériémies

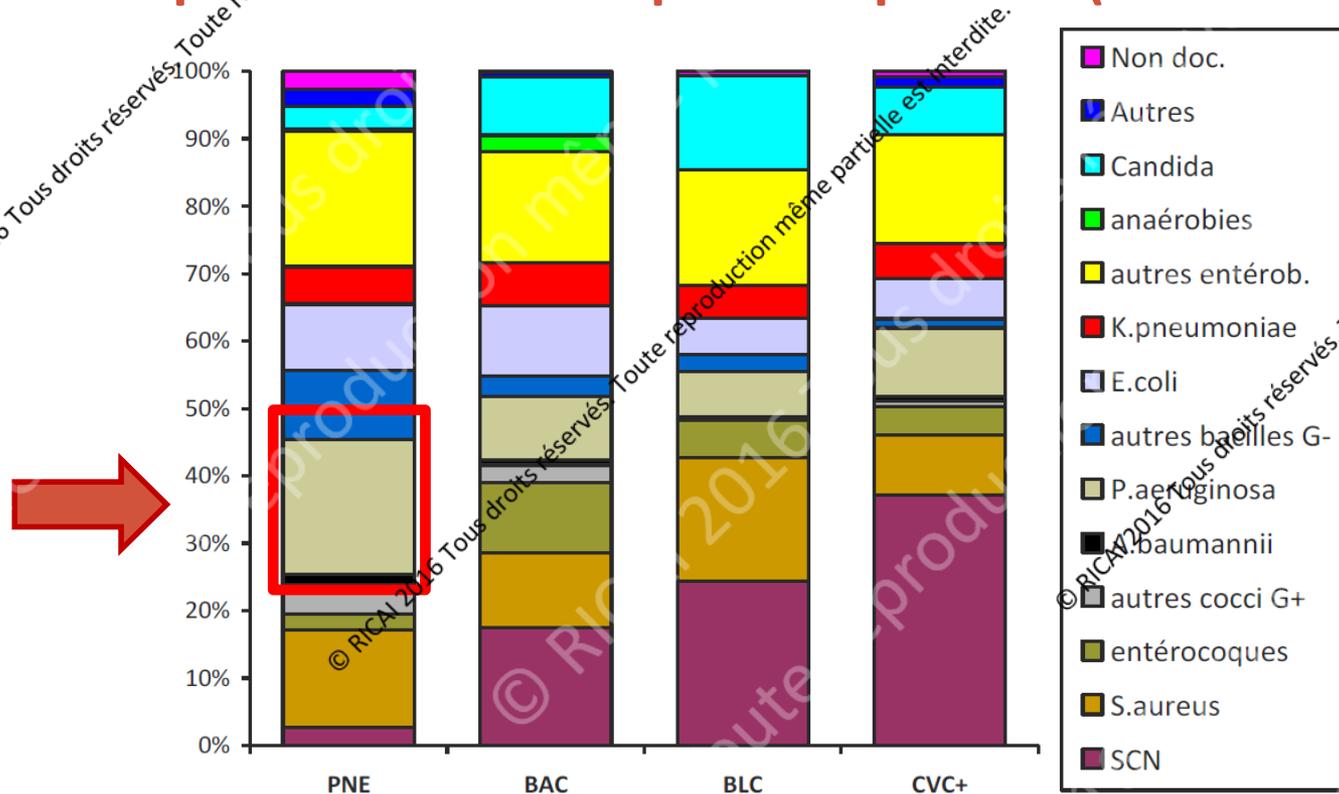
BLC : bactériémies liées au CVC

CVC+ : cultures de CVC positives (COL, ILC ou BLC)

Contexte de l'étude

P. aeruginosa en Réanimation

- *P. aeruginosa* +++ dans infections/colonisations
- **Place importante dans les pneumopathies (PAVM +++)**



PNE : pneumopathies

BAC : bactériémies

BLC : bactériémies liées au CVC

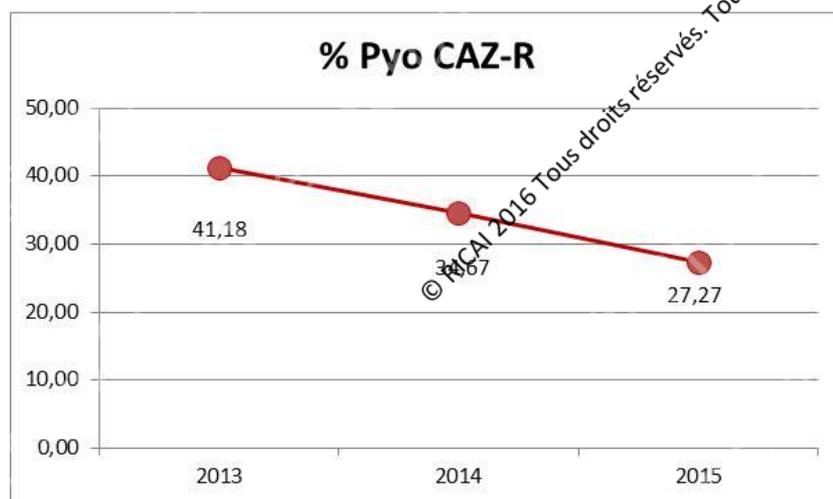
CVC+ : cultures de CVC positives (COL, ILC ou BLC)

Contexte de l'étude

P. aeruginosa en Réanimation

- Pneumopathies : qu'en est-il au CHU de Toulouse ?
(données 2015, tous prélèvements respiratoires)

	<i>P. pneumoniae</i>	<i>H. influenzae</i>	<i>S. aureus</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>S. maltophilia</i>	<i>E. cloacae</i>	<i>A. baumannii</i>	<i>P. aeruginosa</i>
Nb patients	12	13	45	25	37	36	41	
% patients porteurs	7,84	8,50	29,41	16,34	24,18	23,53	26,80	30,72
Délai apparition (médiane)	2	3	10	10	16	15	16	19
Nb patients 1er germe	11	11	32	10	12	18	18	17
% patients/1er germe	91,67	84,62	71,11	40,00	32,43	50,00	43,90	36,17
Délai apparition (médiane)	2	2	3	8	8	9	14	17



Contexte de l'étude

P. aeruginosa et résistance aux antibiotiques

- Souches multi-résistantes (MDR) 23-56%¹⁻³
- En France : données Réa-RAISIN 2013

Evolution de la résistance bactérienne aux antibiotiques

Micro-organismes	Marqueur antibiotique	Pourcentage de résistance dans l'espèce								
		2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
<i>S. aureus</i>	méticilline (SARM)	47,5	39,5	35,6	36,0	34,8	35,0	27,8	25,5	20,4
	vancomycine	0,5	0,2	0	0,1	0,1	0,3	2,1	2,2	0,4
<i>E. faecalis</i>	ampicilline	-	-	11,3	17,7	15,3	15,8	12,6	11,3	14,9
	vancomycine (ERG)	-	-	0,6	1,7	2,9	0,5	2,3	0,0	0,5
<i>E. faecium</i>	ampicilline	-	-	43,6	52,9	52,6	73,8	68,2	60,0	66,7
	vancomycine (ERG)	-	-	2,6	5,7	5,1	6,3	5,7	0,0	0,0
Entérobactéries	C3G	17,2	20,3	20,2	19,9	23,7	27,1	45,4	38,8	35,9
	BLSE	9,9	6,8	13,2	12,3	13,4	18,4	19,1	17,5	19,8
	imipénème	-	-	-	-	-	-	2,4	2,4	1,6
<i>P. aeruginosa</i>	ceftazidime	22,6	23,3	20,7	22,5	18,2	18,2	28,3	23,6	20,8
<i>P. aeruginosa</i>	imipénème	-	-	-	-	-	-	22,6	23,4	24,6
<i>A. baumannii</i>	certazidime	78,6	80,2	60,4	58,3	73,6	75,8	54,1	52,3	39,8
<i>A. baumannii</i>	imipénème	-	-	-	-	-	-	66,9	39,2	38,6

1. ECDC. Annual Epidemiological Report. 2014. 1-4-2015.
2. Rosenthal VD et al., Am J Infect Control, 2012. 40:396-407.
3. Micek ST et al., Crit Care, 2015. 19:219.

Contexte de l'étude

P. aeruginosa et résistance aux antibiotiques

- MDR-PA dans les pneumopathies :
 - ↑ besoin ventilation mécanique¹
 - ↑ durée hospitalisation²
 - ↑ mortalité³
 - Association +++ avec antibiothérapie inadaptée⁴
- Taux important de patients colonisés à l'admission⁵
- Nécessité d'identifier les facteurs de risque :
 - de colonisation à *P. aeruginosa*
 - de sélection de souches MDR

1. Micek ST et al., Crit Care, 2015. 19:219.

2. Planquette B et al., Am J Respir Crit Care Med, 2013. 188:69-76.

3. Tumbarello M et al., Intensive Care Med, 2013. 39:682-692.

4. Alvarez-Lerna F. Intensive Care Med, 1996. 22:387-394.

5. Kollef MH et al., Crit Care Med. 2014. 42:2178-2187.

Objectifs

- 1 Evaluer l'évolution des résistances
- 2 Elucider les principaux mécanismes R aux bêta-lactamines
- 3 Comparer les caractéristiques des patients avec isolats S/R
- 4 Rechercher les antibiotiques susceptibles de sélectionner un mécanisme de résistance donné (R CAZ et/ou IMP et/ou MER)

Matériel et Méthodes

- Etude rétrospective puis prospective
- Période : 2013-2014
- Réanimation Polyvalente Rangueil (CHU Toulouse)
- Toute souche de *P. aeruginosa* isolée

Antibiogramme Vitek2 (bioMérieux) / CMI E-test si nécessaire

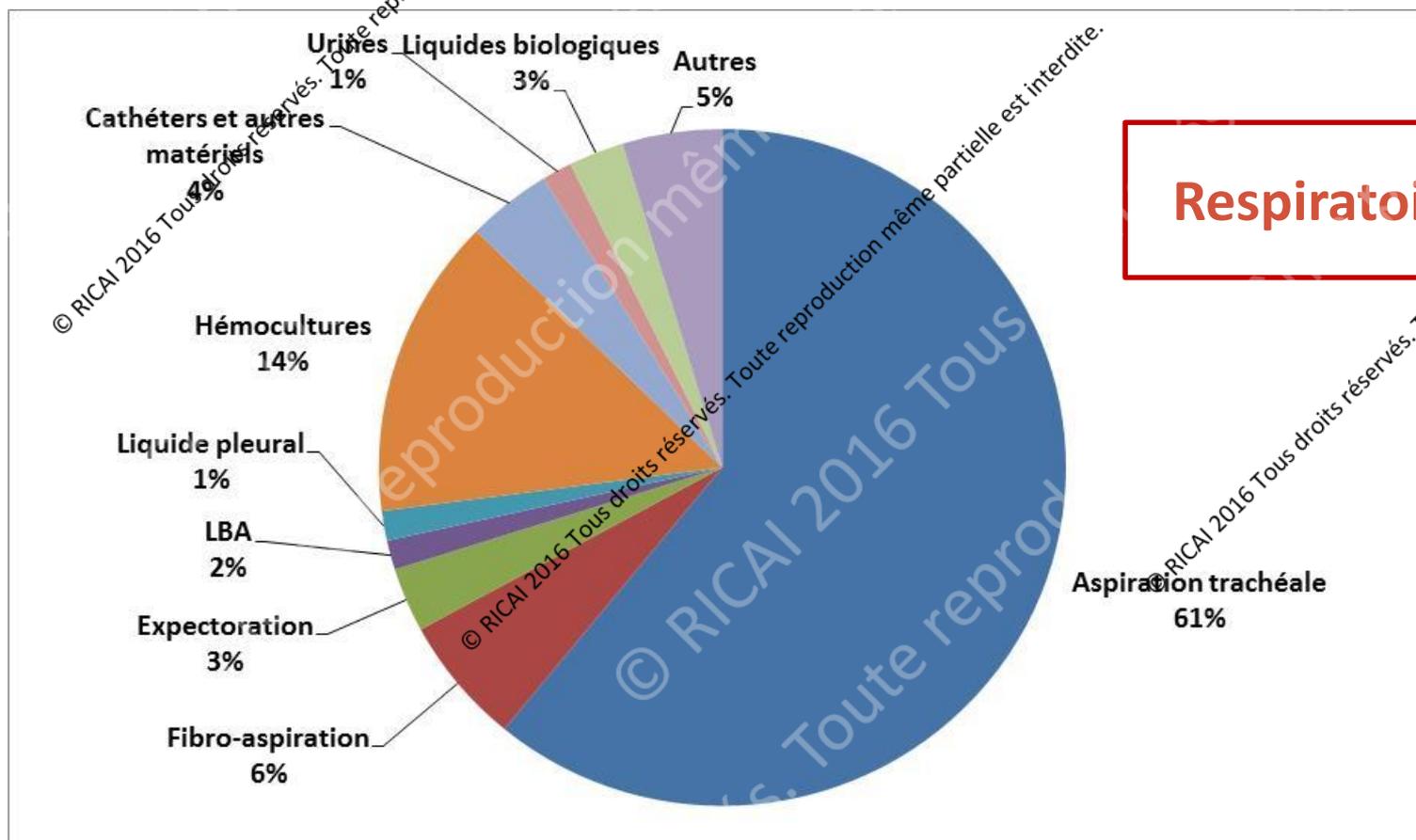
Tests complémentaires si souche CAZ-R

Données cliniques (ORBIS®/dossiers papier)

Résultats

Données globales patients

- 425 souches de *P. aeruginosa* / 142 patients inclus



Résultats

Données globales de résistance

- Prise en compte uniquement 1^{ère} souche /patient

% résistance	2013	2014
Pipéracilline-Tazobactam	47,4%	41,9%
Ceftazidime	37,6%	25,9%
Imipénème	51,3%	36,1%
Méropénème	-	35,1%
Ciprofloxacine	40,6%	42,9%
Tobramycine	15,8%	12,6%



1^{ère} question : quels sont les mécanismes de résistance impliqués dans la résistance aux bêta-lactamines ?

Pour toute souche CAZ R : recherche mécanisme par tests complémentaires

Géloses MH

Avec/sans cloxacilline (1000 mg/L)

Disques TIC, TCC, CAZ, FEP, IPM



***P. aeruginosa* résistant
CAZ**

**Sensible à
l'imipénème**

**Récupération pénicillines
et/ou Céphalosporines**

**Récupération TIC, TCC, CAZ,
FEP et absence de synergie**

STOP AmpC

© RICAI 2016 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2016 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

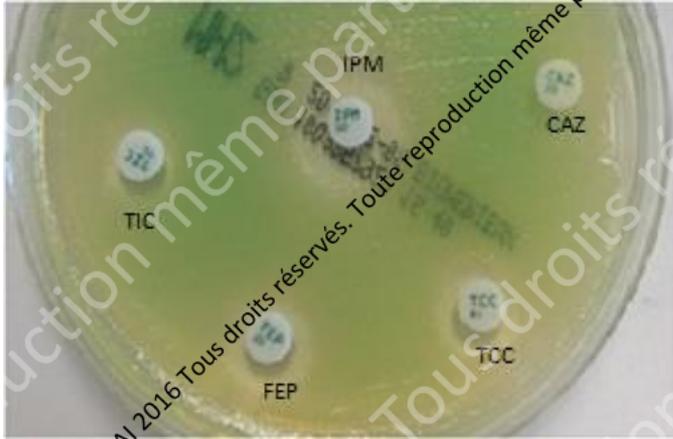
© RICAI 2016 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Pour toute souche CAZ R : recherche mécanisme par tests complémentaires

Géloses MH

Avec/sans cloxacilline (1000 mg/L)

Disques TIC, TCC, CAZ, FEP, IPM



**P. aeruginosa résistant
CAZ**

**Sensible à
l'imipénème**

**Récupération pénicillines et/ou
Céphalosporines**

**Récupération de CAZ sans
récupération TIC et/ou TCC
BLSE ou ES-OXA?**

**Test de synergie en
optimisant les distances.
Si + BLSE ou ES-OXA si - ?**

Envoi CNR

Récupération TIC, TCC, CAZ,
FEP et absence de synergie

STOP AmpC

© RICAI 2016

Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2016

Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2016

Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Résultats - Etude des résistances

β -Lactamases à spectre élargi (BLSE)



Mueller-Hinton

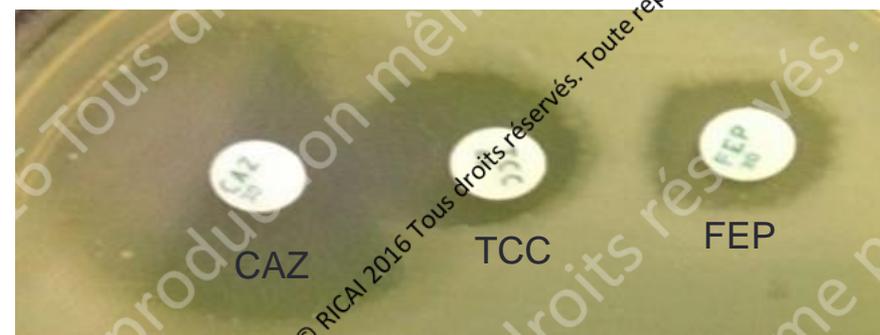


Mueller-Hinton + cloxacilline 1000 mg/L

***P. aeruginosa* - BLSE GES-1, surproduction AmpC et perte porine D2**
Synergies TCC-IPM, CAZ-IPM et FEP-IPM

Résultats - Etude des résistances

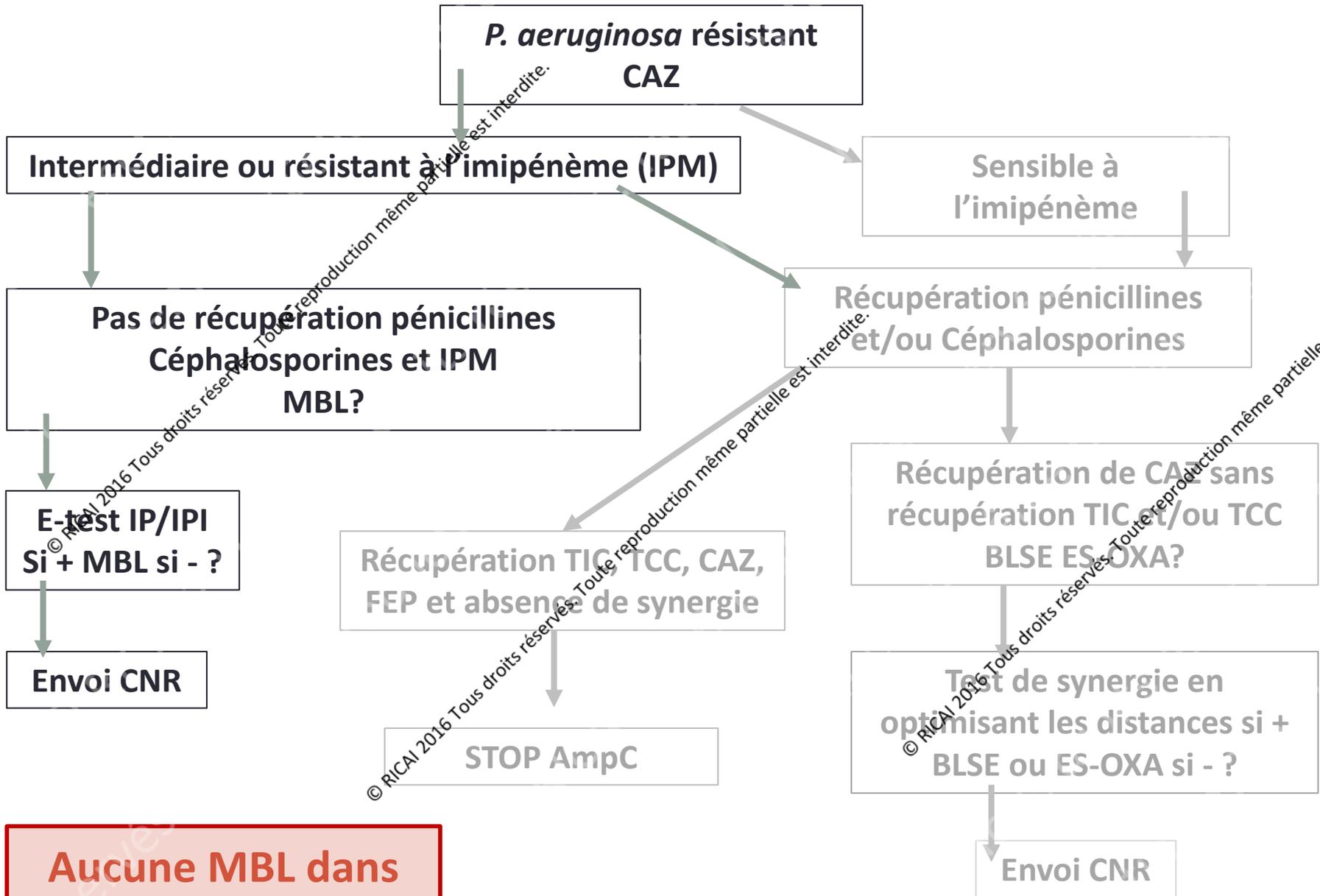
β -Lactamases à spectre élargi (BLSE)



***P. aeruginosa* - BLSE SHV-2a +
surproduction d'AmpC
Synergie TCC-FEP**

***P. aeruginosa* -OXA-19 + Surproduction d'AmpC
Barre d'induction d'AmpC IPM-CAZ et TCC-CAZ,
synergie IPM-FEP, TCC-FEP et TCC-CAZ**

Pour toute souche CAZ R : recherche mécanisme par tests complémentaires



Aucune MBL dans notre étude

Résultats

Mécanismes de résistance à la ceftazidime

CMI	0,2	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	nr
TIC								2	1	2	13	23
TCC								1	2	3	35	
TZP								3	1	4	33	
FEP						7	18	6		10		1
IPM			2	20		4		15				
MER		7	11	2	3	2		16				
ATM						2	14	6		19		
AN			18			6	3	8	1	5		
TM		29						12				
CIP	16	3	1	3			18					
CS	29	2	6	4								1

Surproduction AmpC 97,5%

Associée avec IE 48,8% / BLSE ou ES-OXA dans 12,5% cas
(équivalent dans études françaises)^{1,2,3}

1. Vettoretti L et al., Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2009. 28:1217-1222.

2. Hocquet D et al., AAC, 2010. 54:3512-3515.

3. Réa-Raisin, 2013.

Résultats

Evolution des résistances

- Groupe A : uniquement souches sensibles CAZ, IMP, MER
- Groupe B : uniquement souches résistantes R CAZ, IMP, MER
- Groupe C : souches S ➔ R CAZ et/ou IMP et/ou MER

2^{ème} question : quels sont les facteurs favorisant la sélection de souches de *P. aeruginosa* résistantes aux bêta-lactamines ?

Résultats

Evolution des résistances – Caractéristiques groupes

	Groupe A (n=68)	Groupe B (n=38)	Groupe C (n=36)	p ¹	p ²	p ³
Age (années) (moyenne)	65,3	63,8	57,9	ns	ns	ns
Sex ratio (F/M)	0,48	0,46	0,2	ns	ns	ns
Durée d'hospitalisation (j) (moyenne)	24,4	36,6	61,6	ns	<0,001	<0,05
Hospitalisation antérieure (%)	4,2	65,8	66,7	0,026	0,025	ns
Durée VM (j) (moyenne)	19,5	18,8	46,2	ns	0,001	<0,001
Réintubation (%)	11,8	18,4	38,9	ns	0,003	ns
Infection PA (%)	50	55,3	83,3	ns	0,0011	ns
Colonisation PA (%)	61,8	44,7	22,2	ns	0,0011	ns
Infection autres (%)	35,3	31,6	52,8	ns	ns	ns
Colonisation autres (%)	60,3	60,5	75	ns	ns	ns
Mortalité (%)	27,9	31,6	27,8	ns	ns	ns

Résultats

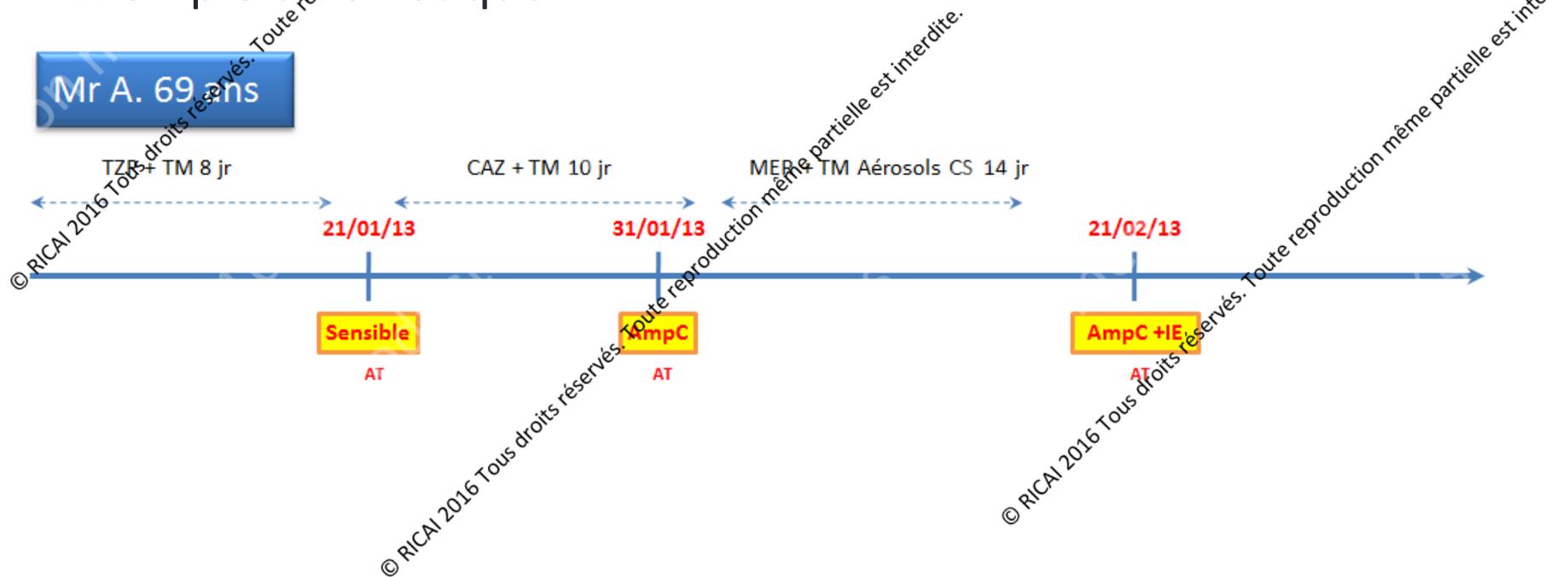
Evolution des résistances – Caractéristiques groupes

	Groupe A (n=68)	Groupe B (n=38)	Groupe C (n=36)	p ¹	p ²	p ³
Age (années) (moyenne)	65,3	63,8	57,9	ns	ns	ns
Sex ratio (F/M)	0,48	0,46	0,2	ns	ns	ns
Durée d'hospitalisation (j) (moyenne)	24,4	36,6	61,6	ns	<0,001	<0,05
Hospitalisation antérieure (%)	4,2	65,8	66,7	0,026	0,025	ns
Durée VM (j) (moyenne)	19,5	18,8	46,2	ns	0,001	<0,001
Réintubation (%)	11,8	18,4	38,9	ns	0,003	ns
Infection PA (%)	50	55,3	83,3	ns	0,0011	ns
Colonisation PA (%)	61,8	44,7	22,2	ns	0,0011	ns
Infection autres (%)	35,3	31,6	52,8	ns	ns	ns
Colonisation autres (%)	60,3	60,5	75	ns	ns	ns
Mortalité (%)	27,9	31,6	27,8	ns	ns	ns

Résultats

Evolution des résistances – Groupe C

- 29 patients avec une évolution des résistances interprétable
- Exemple de cinétique :



Résultats

Evolution des résistances – Impact de l'antibiothérapie

- 2 mécanismes de résistances :
 - ➔ Surexpression d'efflux et/ou imperméabilité (IE) (**22 fois**)
 - ➔ Surproduction AmpC (**13 fois**)

© RICAI 2016 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2016 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2016 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Résultats

Evolution des résistances – Impact de l'antibiothérapie

- 2 mécanismes de résistances :
 - ➔ Surexpression d'efflux et/ou imperméabilité (IE) (22 fois)
 - ➔ Surproduction AmpC (13 fois)
- Imperméabilité/efflux ➔ méropénème (**12/22 54,4%**)

	TCC	TZP	CAZ	FEP	IPM	MER
Nb fois prescrit (%)	1/22 (4,5%)	3/22 (13,6%)	5/22 (27,3%)	2/22 (9,1%)	2/22 (9,1%)	12/22 (54,5%)
Nb jours avant apparition de la résistance (médiane) (min-max)	12	8,5 (3-14)	11 (5-14)	14	8,5 (3-14)	7,5 (3-14)

Résultats

Evolution des résistances – Impact de l'antibiothérapie

- 2 mécanismes de résistances :
 - ➔ Surexpression d'efflux et/ou imperméabilité (IE) (22 fois)
 - ➔ Surproduction AmpC (13 fois)
- Imperméabilité/efflux ➔ méropénème (12/22 54,4%)
- AmpC
 - ➔ pipéracilline-tazobactam (7/13-53,8%)
 - ➔ ceftazidime (5/13-38,5%)

	FZP	CAZ	IPM	MER
Nb fois prescrit	7/13 (53,8%)	5/13 (38,5%)	2/13 (15,4%)	3/13 (23,1%)
Nb jours avant apparition de la résistance (médiane) (min-max)	7 (3-10)	9,5 (7-14)	10	14 (9-11)

Discussion

Limites de l'étude

- **Principale limite = étude rétrospective des dossiers**

➔ Nombreuses données manquantes

(antécédents d'hospitalisations, vie en institution, antibiothérapie antérieure, antécédent de BMR)

➔ Difficultés +++ à comparer les groupes

- **Souche S ➔ souche R : faible nombre de patients (n=29)**

• Pas de réponse pour l'instant à la question :

- 1 ou plusieurs souches ?

Discussion

Influence de l'antibiothérapie sur l'évolution des résistances

- Méropénème, pipéracilline-tazobactam, ceftazidime
- Pas d'effet des autres classes d'antibiotiques
- ➔ Données comparables à la littérature^{1,2,3}
- Sauf ciprofloxacine (politique d'épargne des fluoroquinolones)

PERSPECTIVES

1. Etude prospective en cours avec recueil des données dès inclusion des patients
2. Comparaison des souches d'un même patient

1. Cobos-Trigueros N et al., *Crit Care*, 2015.
2. Nakumara A et al., *J Hosp Infect*, 2013. 83:153-155.
3. Montero M et al., *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2010. 29:335-339.

REMERCIEMENTS

- **Toute l'équipe de Réanimation Polyvalente (Dr Bernard GEORGES, Dr Jean-Marie CONIL, Stéphanie DRUGE (interne))**
- **Romain MONTALEGRE (travail de thèse)**
- **Pr Patrick PLESIAI et toute l'équipe du CNR**

MERCI POUR VOTRE ATTENTION

© RICAI 2016 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2016 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2016 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Résultats

Mécanismes de résistance au méropénème

CMI	0,2	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	nr
TIC								7	3	1	9	30
TCC								9	7	1	34	
TZE				1		9	7	11		3	18	2
CAZ		1			22	5		3	1	11		
FEP				8	8	16	9	2		6		1
IPM				8		5		38				
ATM					2	5	27	5		12		
AN			25		9	8	6	1		2		
TM		43						8				
CIP	20	4	2	3		22						
CS	38		9	4								1

Efflux avec ou sans imperméabilité 96,1%

Associée à AmpC 31,4%

(équivalent dans études françaises)^{1,2}

1. Hocquet D et al., AAC, 2010. 54:3512-3515.

2. Fournier D et al., J Antimicrob Chemother, 2013. 68:1772-80.