



AP-HP.
Hôpitaux universitaires
Paris Seine-Saint-Denis

Faut-il épargner les nouvelles molécules antibiotiques (anti Gram -) ?

Le point de vue du microbiologiste

Dr. F. Jauréguy

Service de Microbiologie Clinique

Hôpital Avicenne, HUPSSD

Journée OUTCOMEREA

14 octobre 2022

Conflits d'intérêts

- Membre du Groupe d'experts Référents APHP - Shionogi

Introduction

- Infections dues aux Bacilles à Gram négatifs multi-résistants : problème de santé publique

IDSA PUBLIC POLICY

10 × '20 Progress—Development of New Drugs
Active Against Gram-Negative Bacilli: An
Update From the Infectious Diseases Society of
America

Helen W. Boucher,¹ George H. Talbot,² Daniel K. Benjamin Jr.,^{3,4} John Bradley,^{5,6} Robert J. Gidycz,⁷ Ronald N. Jones,^{8,9}
Barbara E. Murray,¹⁰ Robert A. Bonomo,^{11,12,13,14} and David Gilbert,^{15,16} for the Infectious Diseases Society of America^a

Clinical Infectious Diseases 2013;56(12):1685–94

- « Vieux ATB » : tigécycline, colistine, aminosides, fosfomycine
 - Souvent résistances associées aux β lactamines
 - Toxicité
 - Emergence de résistance...

→ Impasse thérapeutique

Principaux mécanismes de résistance chez les BGN

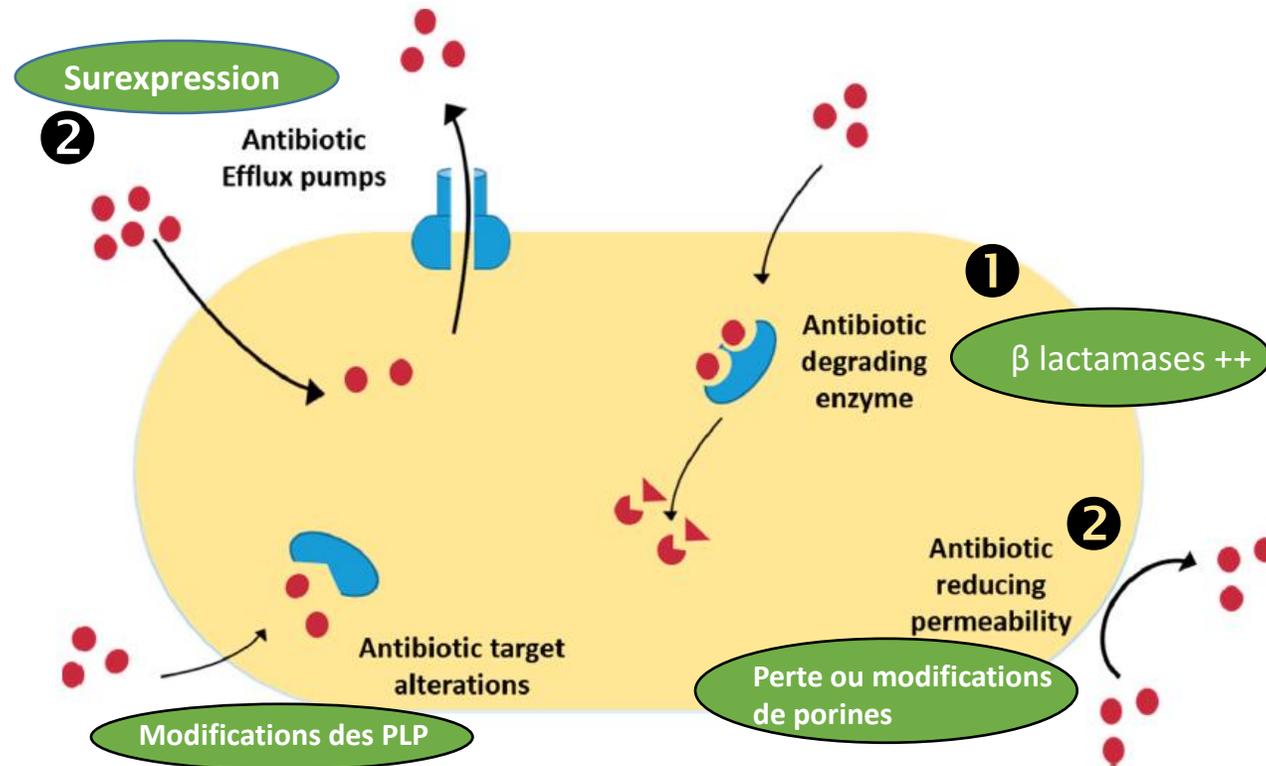


Figure 1. Mechanisms involved in bacterial resistance to antibiotics.

Borges et al., Molecules 2016, 21, 877;

→ Arsenal thérapeutique limité (*P. aeruginosa* ++)

New β -Lactam- β -Lactamase Inhibitor Combinations

 Dafna Yahav,^{a,b} Christian G. Giske,^c Alise Grāmatniece,^{c,d} Henrietta Abodakpi,^{e*} Vincent H. Tam,^e Leonard Leibovici^{b,f}



Review

Microbiological, Clinical, and PK/PD Features of the New Anti-Gram-Negative Antibiotics: β -Lactam/ β -Lactamase Inhibitors in Combination and Cefiderocol—An All-Inclusive Guide for Clinicians

Luigi Principe ¹, Tommaso Lupia ², Lilia Andriani ³, Floriana Campanile ⁴, Davide Carcione ⁵, Silvia Corcione ⁶, Francesco Giuseppe De Rosa ^{2,6}, Roberto Luzzati ⁷, Giacomo Stroffolini ⁶, Marina Steyde ⁷, Giuliana Decorti ^{7,8,*} and Stefano Di Bella ⁷



Treatment of Infections Caused by Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-, AmpC-, and Carbapenemase-Producing *Enterobacteriaceae*

 Jesús Rodríguez-Baño,^a Belén Gutiérrez-Gutiérrez,^a Isabel Machuca,^b Alvaro Pascual^a

β -Lactams and β -Lactamase Inhibitors: An Overview

Karen Bush¹ and Patricia A. Bradford²

International Journal of Antimicrobial Agents 46 (2015) 483–493



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Antimicrobial Agents

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/ijantimicag>

Review

A resurgence of β -lactamase inhibitor combinations effective against multidrug-resistant Gram-negative pathogens

Karen Bush^{*}



International Journal of
Molecular Sciences



Review

New Carbapenemase Inhibitors: Clearing the Way for the β -Lactams

Juan C. Vázquez-Ucha^{}, Jorge Arca-Suárez, Germán Bou and Alejandro Beceiro^{*}

Spectre d'activité des nouveaux ATB

TABLE 1 Reported activity of various β -lactamase inhibitors from the BLBLIs against β -lactamase enzymes

Enzyme	Inhibited by:			
	Avibactam	Tazobactam	Vaborbactam	Relebactam
Class A				
KPC	Yes	No	Yes	Yes
SHV	Yes	Yes	Yes	Yes
TEM	Yes	Yes	Yes	Yes
CTX-M	Yes	Yes	Yes	Yes
Class B				
MBL	No	No	No	No
Class C				
AmpC	Yes	No	Yes	Yes
Class D				
OXA	VD ^a	No	No	VD

^aVD, variable data.

January 2021 Volume 34 Issue 1 e00115-20

Clinical Microbiology Reviews

Table 4: New β -lactam/ β -lactamase inhibitor and its spectrum of activity against multi-drug resistant *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas spp.* and multi-drug resistant *Acinetobacter spp.*

β L/ β LI	<i>Enterobacteriaceae</i>										<i>Pseudomonas spp.</i>				<i>Acinetobacter spp.</i>	
	ESBL	AmpC	ESBL + AmpC	<i>bla</i> _{KPC}	<i>bla</i> _{NDM}	<i>bla</i> _{OXA-48}	<i>bla</i> _{KPC} + ESBL + AmpC	MBL + ESBL + AmpC	<i>bla</i> _{OXA-48} + ESBL	ompK35/ompK36 mutant*	ESBL	AmpC	Efflux	oprD mutant	<i>bla</i> _{NDM} / <i>bla</i> _{VIM}	<i>spp.</i>
Ceftazidime/avibactam	✓	✓	✓	✓ ^a	x	✓	✓	x	✓	NA	✓	✓	±	NA	x	x
Ceftolozane/tazobactam	✓	± ^b	±	x	x	x	x	x	x	NA	✓	✓	✓	✓	x	x
Aztreonam/avibactam	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	NA	✓	±	x	NA	✓	x
Imipenem/relebactam	✓	✓	✓	✓ ^c	x	x	✓	x	x	x	✓	✓	✓	✓	x	±
Meropenem/Vaborbactam	✓	✓	✓	✓ ^d	x	x	✓	x	x	x	✓	✓	x	x	x	x

✓: Active, x: Not active, ±: May or may not be, ^aCeftazidime/avibactam not effective against *bla*_{KPC-3} and *bla*_{KPC} producing ST258, ^bCeftolozane/tazobactam is not active against de-repressed AmpC producing *Enterobacter spp.*, but active against Chromosomal AmpC, ^cImipenem-relebactam active against *bla*_{KPC} except *bla*_{KPC2,3} variant, ^dMeropenem-Vaborbactam active against *bla*_{KPC2,3}. Except KPC producing *K. pneumoniae* ST11, *For *K. pneumoniae*. MDR: Multi-drug resistant, β LI: β -lactamase inhibitor, NA: Not available, β L: β -lactam, ESBL: Extended spectrum β -lactamases

Indian Journal of Medical Microbiology | Volume 36 | Issue 3 | July-September 2018

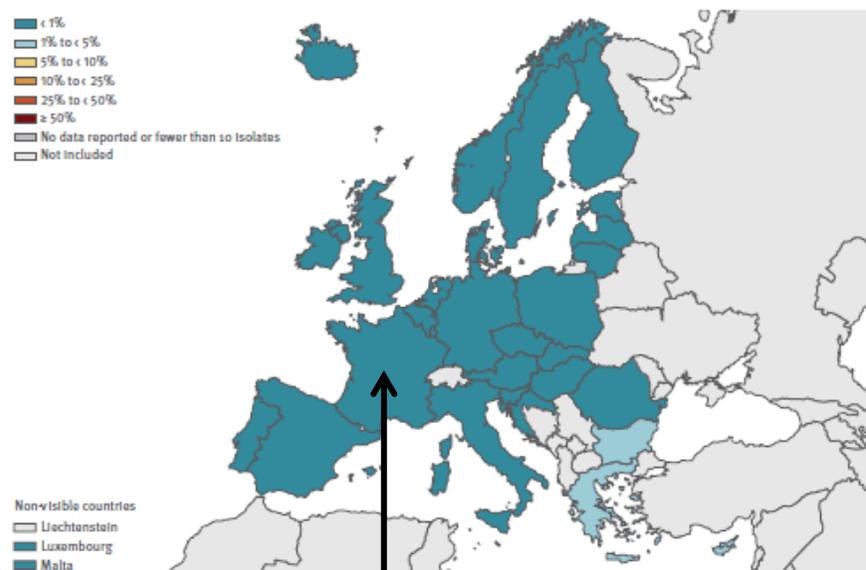
Table 1. Microbiological targets.

	ESBL	KPC	MBL	AmpC	OXA-48	<i>P. aeruginosa</i> (MDR/XDR)	<i>Acinetobacter</i> (MDR/XDR)	<i>S. maltophilia</i>
Aztreonam/avibactam	Green	Red	Green	Green	Green	Yellow	Red	Green
Cefepime/enmetazobactam	Green	Red	Green	Green	Green	Green	Red	Green
Cefepime/taniborbactam	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Red	Green
Cefepime/zidebactam	Green	Green	Red	Green	Green	Green	Red	Green
Cefiderocol	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Red	Green
Ceftaroline/avibactam	Green	Red	Red	Green	Green	Green	Red	Green
Ceftolozane/tazobactam	Green	Red	Red	Green	Green	Green	Red	Green
Ceftazidime/avibactam	Green	Red	Green	Green	Green	Green	Red	Green
Imipenem/relebactam	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Red	Green
Meropenem/nacubactam	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Red	Green
Meropenem/vaborbactam	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Red	Green

BGN résistants aux carbapénèmes en 2020 (souches invasives)

E. coli

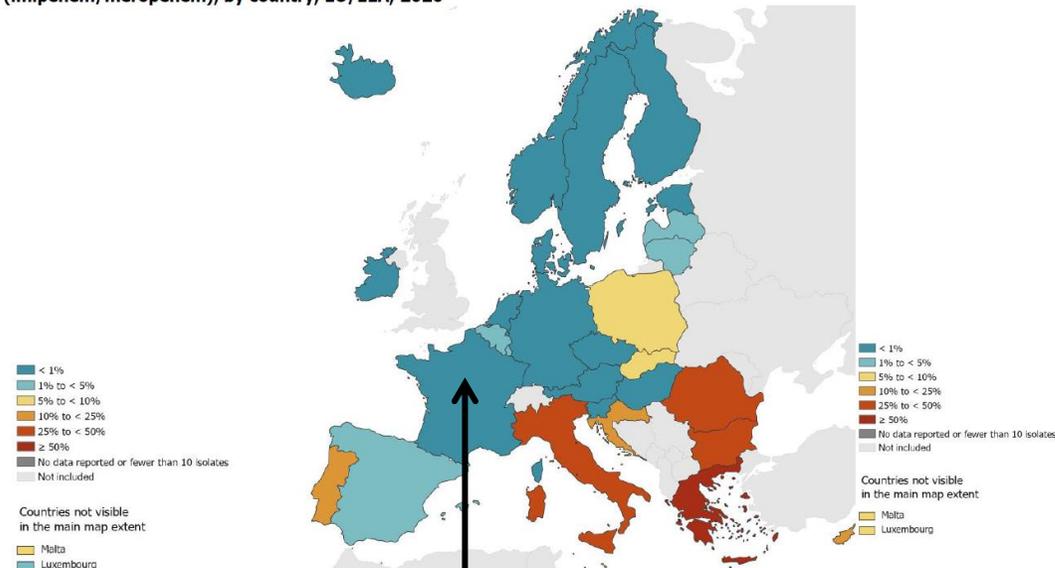
Figure 3-5. *Escherichia coli*. Percentage (%) of Invasive Isolates with resistance to carbapenems, by country, EU/EEA countries, 2018



0 %

K. pneumoniae

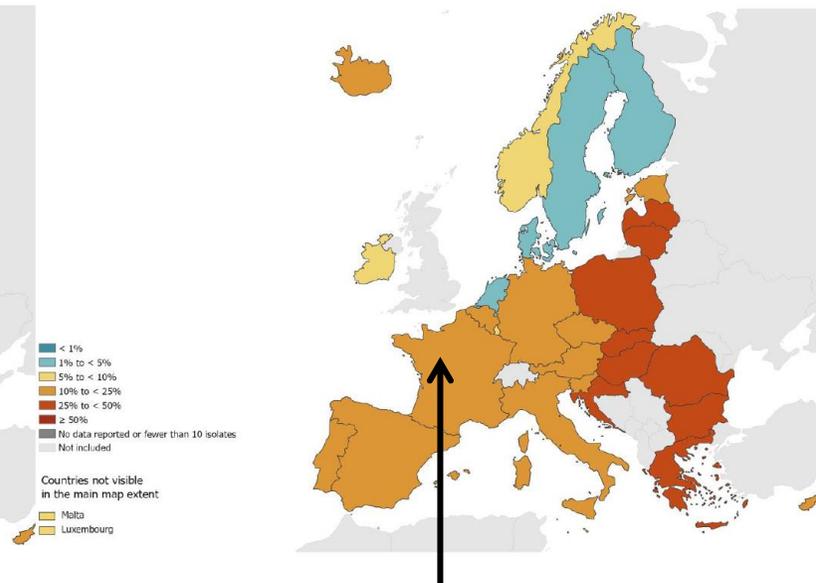
Figure 5. *Klebsiella pneumoniae*. Percentage of invasive isolates resistant to carbapenems (imipenem/meropenem), by country, EU/EEA, 2020



0,5%

P. aeruginosa

Figure 6. *Pseudomonas aeruginosa*. Percentage of invasive isolates with resistance to carbapenems (imipenem/meropenem), by country, EU/EEA, 2020



12,6%

CARACTÉRISTIQUES ET ÉVOLUTION DES SOUCHES D'ENTÉROBACTÉRIES PRODUCTRICES DE CARBAPÉNÉMASES (EPC) ISOLÉES EN FRANCE, 2012-2020

// CHARACTERISTICS AND EVOLUTION OF CARBAPENEMASE-PRODUCING ENTEROBACTERIALES IN FRANCE, 2012-2020

Agnès B. Jousset^{1,2,3}, Cécile Emeraud^{1,2,3}, Rémy A. Bonnin^{1,2}, Thierry Naas^{1,2,3}, Laurent Dortet^{1,2,3} (laurent.dortet@aphp.fr)

¹ Centre national de référence de la résistance aux antibiotiques : entérobactéries productrices de carbapénémases, Hôpital de Bicêtre, AP-HP, Le Kremlin-Bicêtre

² Inserm UMR1184, Team RESIST, Université Paris-Saclay, Faculté de Médecine, Le Kremlin-Bicêtre

³ Hôpital de Bicêtre, Service de bactériologie-hygiène, AP-HP, Le Kremlin-Bicêtre

BEH 18-19 | 16 novembre 2021

Figure 2

Origine des sites de prélèvements d'entérobactéries productrices de carbapénémases de 2014 à 2020, France

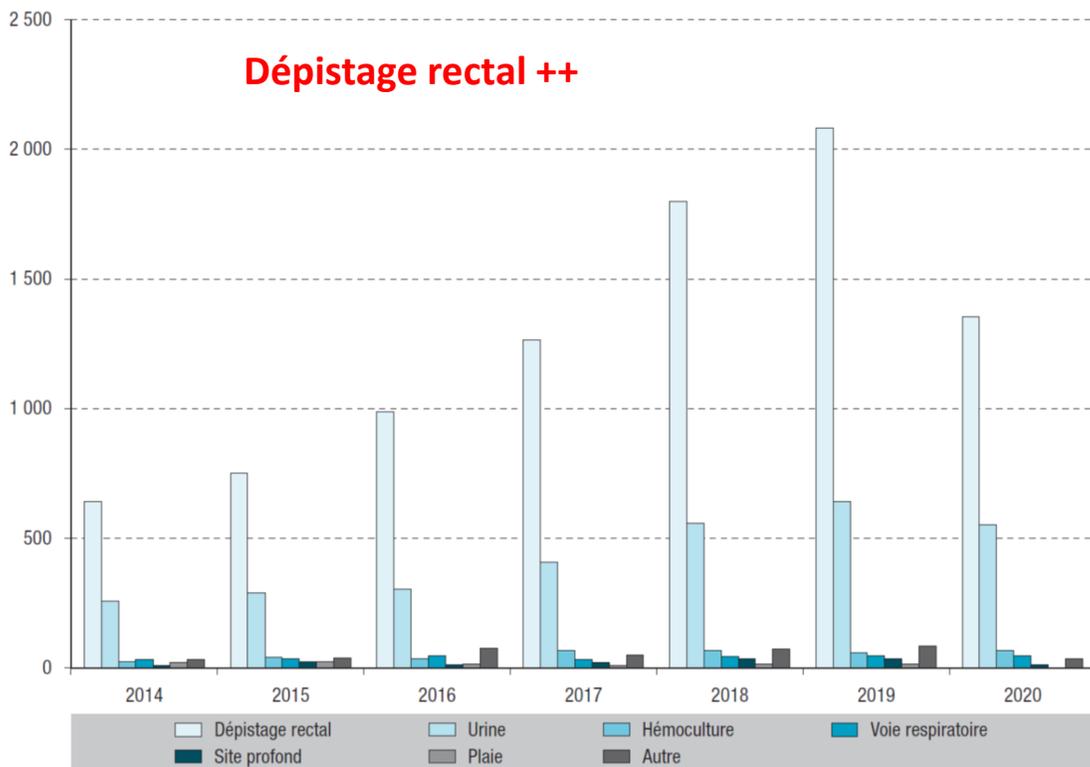
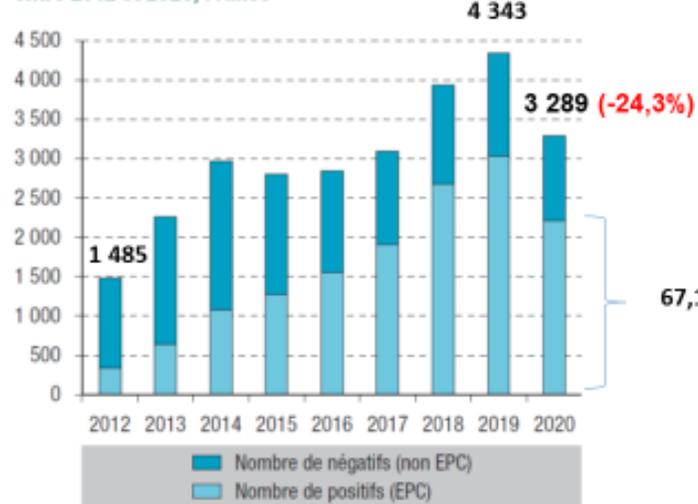


Figure 1

Répartition des souches d'entérobactéries reçues au CNR entre 2012 et 2020, France



67,1% des souches produisaient au moins une CARB +



CNR : Centre national de référence de la résistance aux antibiotiques associé de Bicêtre ; EPC : entérobactéries productrices de carbapénémase

- Envoie au CNR pour confirmation du mécanisme de R
- Sous re présentation des souches non EPC (BLSE et/ou HPCase avec imperméabilité)

CARACTÉRISTIQUES ET ÉVOLUTION DES SOUCHES D'ENTÉROBACTÉRIES PRODUCTRICES DE CARBAPÉNÉMASES (EPC) ISOLÉES EN FRANCE, 2012-2020

// CHARACTERISTICS AND EVOLUTION OF CARBAPENEMASE-PRODUCING ENTEROBACTERIALES IN FRANCE, 2012-2020

Agnès B. Jousset^{1,2,3}, Cécile Emeraud^{1,2,3}, Rémy A. Bonnin^{1,2}, Thierry Naas^{1,2,3}, Laurent Dortet^{1,2,3} (laurent.dortet@aphp.fr)

¹ Centre national de référence de la résistance aux antibiotiques : entérobactéries productrices de carbapénémases, Hôpital de Bicêtre, AP-HP, Le Kremlin-Bicêtre

² Inserm UMR1184, Team RESIST, Université Paris-Saclay, Faculté de Médecine, Le Kremlin-Bicêtre

³ Hôpital de Bicêtre, Service de bactériologie-hygiène, AP-HP, Le Kremlin-Bicêtre

BEH 18-19 | 16 novembre 2021

Distribution des carbapénémases identifiées au CNR* en 2020, France

Classe de Ambler	Type de carbapénémase	Nombre de souches	%
Classe A	KPC	65	2,9
	GES-5	1	0,05
	IMI	20	0,9
	NMC-A	2	0,1
Classe B	NDM	443	20,1
	VIM	204	9,2
	NDM + VIM	6	0,3
Classe D	OXA-48-like	1 398	63,3
	OXA-23	11	0,5
Classe A + Classe D	KPC + OXA-48-like	1	0,05
Classe B + Classe D	NDM + OXA-48-like	46	2,1
	VIM+ OXA-48-like	10	0,5
	NDM + VIM+ OXA-48-like	1	0,05
TOTAL		2 208	100

* CNR : Centre national de référence de la résistance aux antibiotiques associé de Bicêtre.

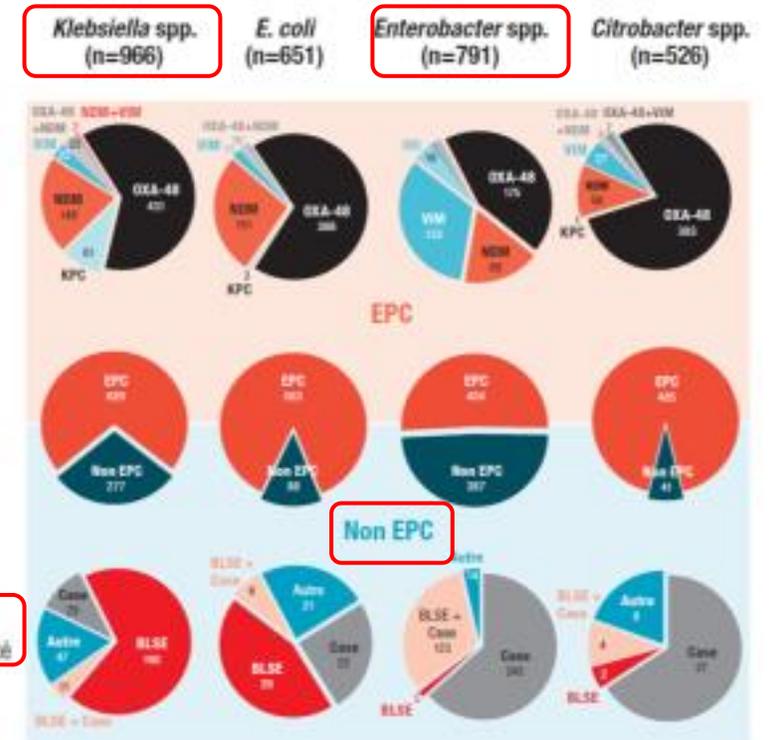
Mécanismes de résistance aux carbapénèmes en 2020 en fonction du genre bactérien, France

Mécanismes de résistances aux carbapénèmes en 2020 en fonction du genre bactérien

EPC = Entérobactéries productrices de carbapénémase
Non-EPC = Entérobactéries de sensibilité diminuée aux carbapénèmes mais non productrices de carbapénémase

BLSE = β -lactamase à spectre étendu + imperméabilité
Case = Céphalosporinase dérégulée ou acquise + imperméabilité

Imperméabilité membranaire : BLSE ou Case hydrolysent très faiblement les carbapénèmes conduisant à des phénotypes de résistance très variable, allant de la sensibilité à l'ERT à minima → haut niveau de résistance aux 3 carbapénèmes (IMP, MERO, ERT)



Mécanismes de résistance aux β -lactamines chez *P. aeruginosa* en France

Systèmes d'efflux
MexAB-OprM
et MexXY/OprM



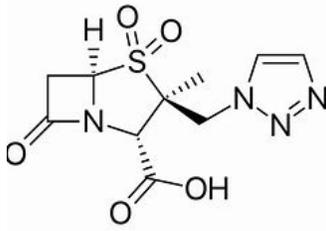
Mécanismes intrinsèques	Souches	%
Surproduction isolée de la céphalosporinase AmpC	327	17,8%
Altération de la porine OprD	186	10,1%
Surproduction AmpC / Altération OprD	564	30,6%
Autres	121	6,6%
Total mécanismes intrinsèques	1198	65,1%
Mécanismes transférables		
BLSE de classe A	162	8,8%
BLSE de classe C	5	0,3%
BLSE de classe D	41	2,2%
Pénicillinases	87	4,7%
Carbapénèmases de classe A	73	4,0%
Carbapénèmases de classe B	232	12,6%
Carbapénèmases de classe A + BLSE	5	0,3%
Carbapénèmases de classe B + BLSE	26	1,4%
Carbapénèmases de classe D + BLSE	12	0,7%
Total mécanismes transférables	643	34,9%
	1841	



26,6 % des cas de R

Associations β lactamine (BL)-inhibiteur de β lactamase (inh BL)

Noyau β lactame



Tazobactam

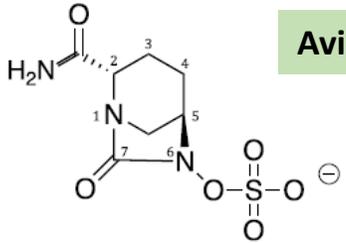
+

Ceftolozane



Zerbaxa®

Noyau non β lactame



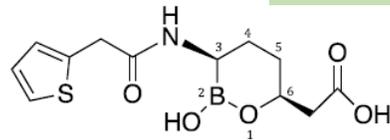
Avibactam

+

Ceftazidime



Zavicefta®



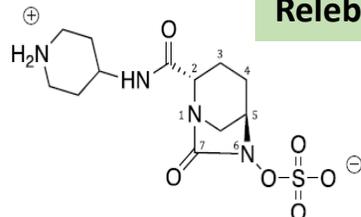
Vaborbactam

+

Méropénème



Vaborem®



Relebactam

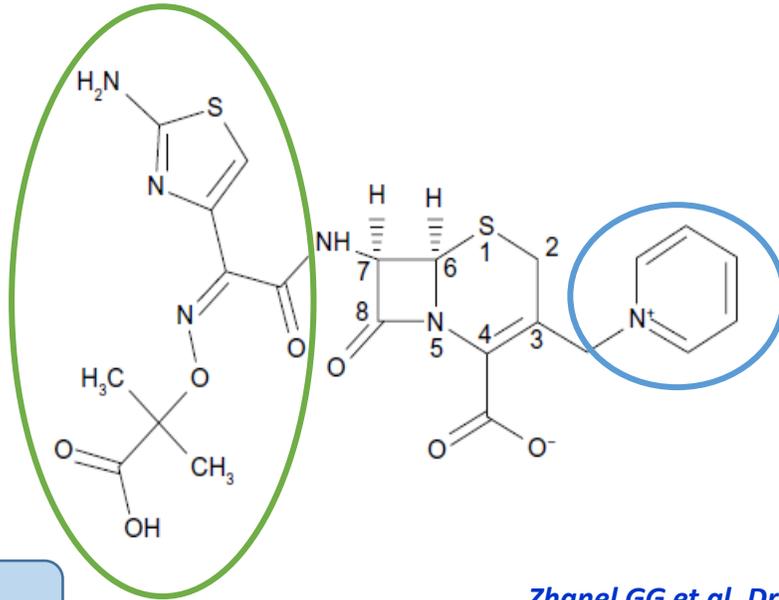
+

Imipénème



Recarbrio®

Ceftazidime vs Ceftolozane

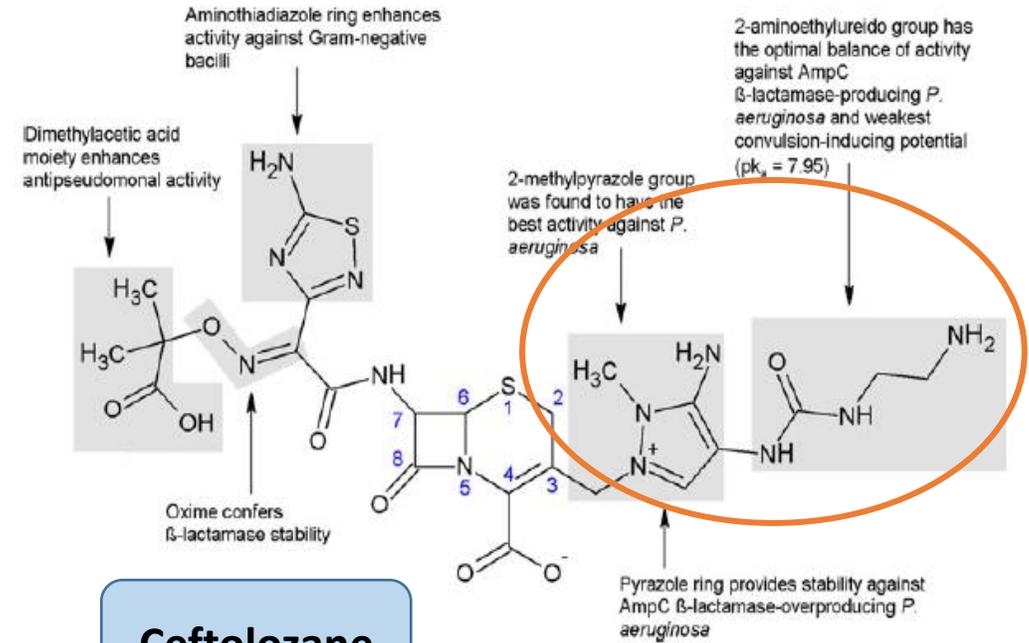


Ceftazidime

Zhanel GG et al. *Drugs* 2014;74:31-51

En position 3 : → activité sur *P. aeruginosa*

En position 7 : → activité renforcée sur *Pseudomonas* mais moins importante sur les entérobactéries (≠ autres C3G : groupe methoxyimino)

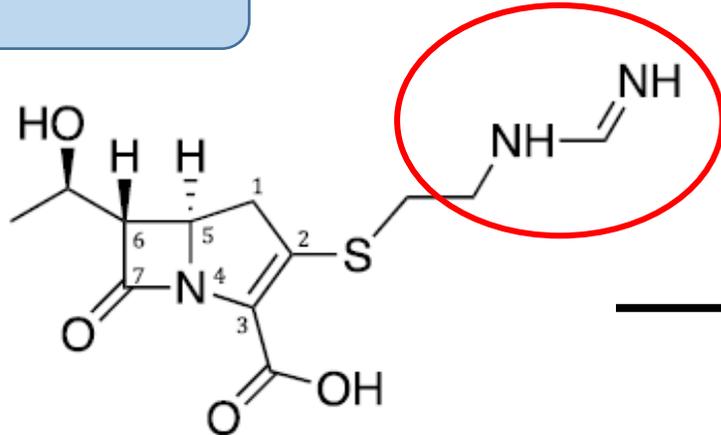


Ceftolozane

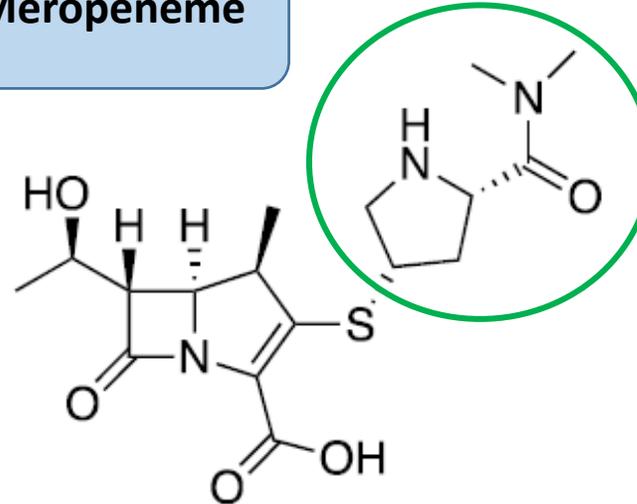
- Meilleure activité
 - /*P. aeruginosa* ++
 - Souches de *P. aeruginosa* avec hyperexpression des pompes à efflux (MexXY, MexAB)
 - Souches OprD-
- Meilleure stabilité /AmpC de *P. aeruginosa*

Imipénème vs Méropénème

Imipénème



Méropénème



En position 2 : → **meilleure activité** sur les souches de *P. aeruginosa* avec hyperexpression des **pompes à efflux** (MexAB, OprM)

En position 2 :

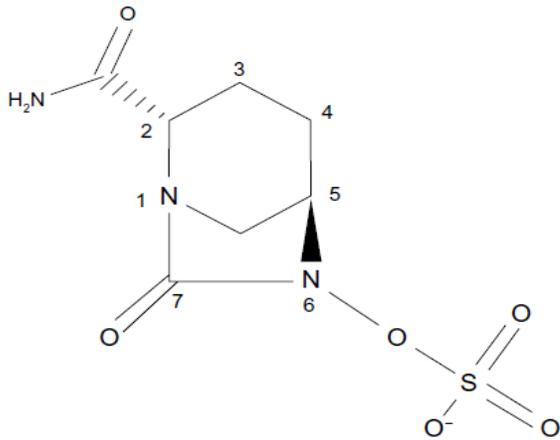
- → meilleure activité/ *BGN* et *P. aeruginosa* ++
- **Moins bonne activité** sur les souches de *P. aeruginosa* avec hyperexpression des **pompes à efflux** (MexAB, OprM)

	TIC	PIP	CAZ	FEP	ATM	IMP	MERO
Sensible	S	S	S	S	S	S	S
Perte Opr2	S	S	S	S	S	R	I/R
Surexpression							
<i>MexAB-OprM</i>	I/R	S	S	S	I/R	S	S/I
<i>MexCD-OprJ</i>	S	S	S	I/R	S	S	S
<i>MexEF-OprN</i>	S	S	S	S	S	I	I
<i>MexXY-OprM</i>	S	S	S	I/R	S	S	S

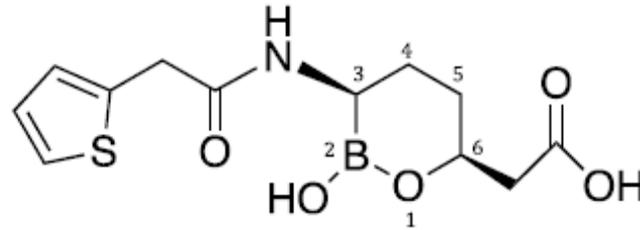
→ Tester les 2 : IMP et MERO ++

Avibactam – Vaborbactam- Relebactam

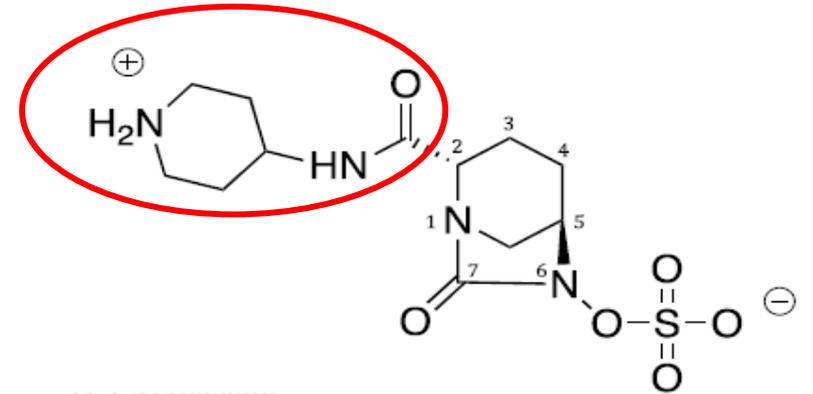
Avibactam



Vaborbactam



Relebactam



- **Entérobactéries** : CMI \uparrow si **impermeabilité** associée (perte porines, efflux, KP++)
- **Pseudomonas** : activité **pas toujours restaurée si autres mécanismes de R** (perte de porines, efflux)

P. aeruginosa

- Inhibition de **AmpC ++**
- **Meilleure activité /perte de porines (OprD)**
- En position 2 : \rightarrow meilleure **stabilité /efflux** du relebactam

\rightarrow Peu d'intérêt de ces associations BL/inhBL en cas de mécanismes de R non enzymatiques associés

Cefiderocol: A Siderophore Cephalosporin

Rania M. El-Lababidi, PharmD EMHA, BCPS (AQ-ID), AAHIVP¹ ,
and John George Rizk, BS Pharm, RPh, MSc² 

Annals of Pharmacotherapy
2020, Vol. 54(12) 1215–1231
© The Author(s) 2020
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/1060028020929988
journals.sagepub.com/home/aop

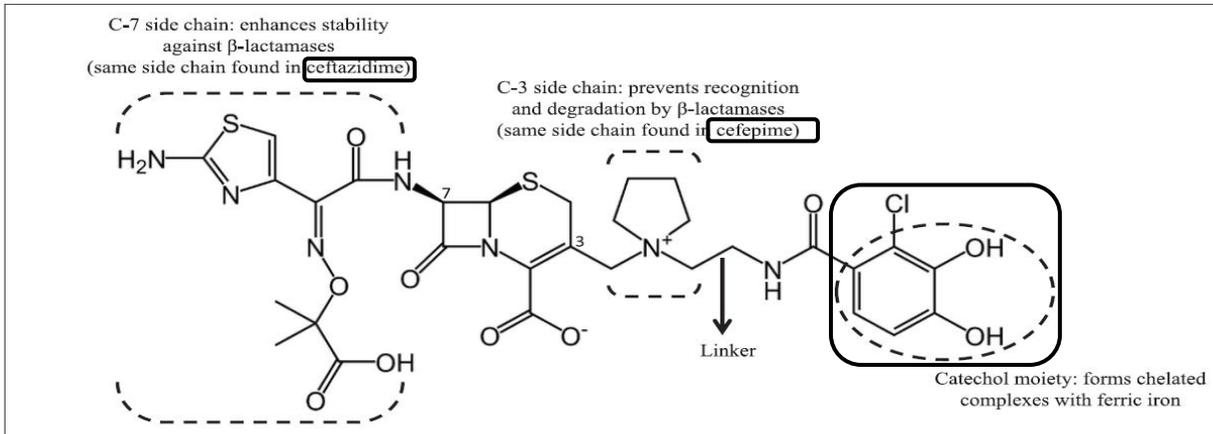


Figure 2. Chemical structure of cefiderocol.

Chélation au Fer → facilité le transport via sidérophore → haute concentration dans espace péri plasmique → plus activité plus élevée

- β lactamases
- Modifications de porines
- Surexpression de systèmes d'efflux

Mécanismes de R non enzymatiques

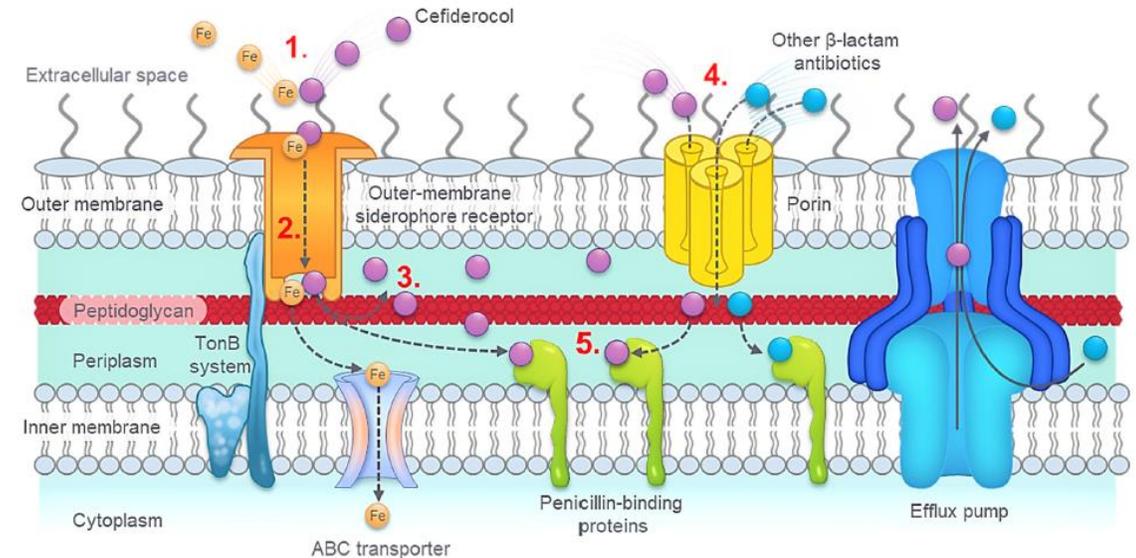


Figure 1 Mechanism of action of cefiderocol

Ceftolozane-tazobactam and ceftazidime-avibactam activity against β -lactam-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacterales clinical isolates from U.S. medical centres[☆]

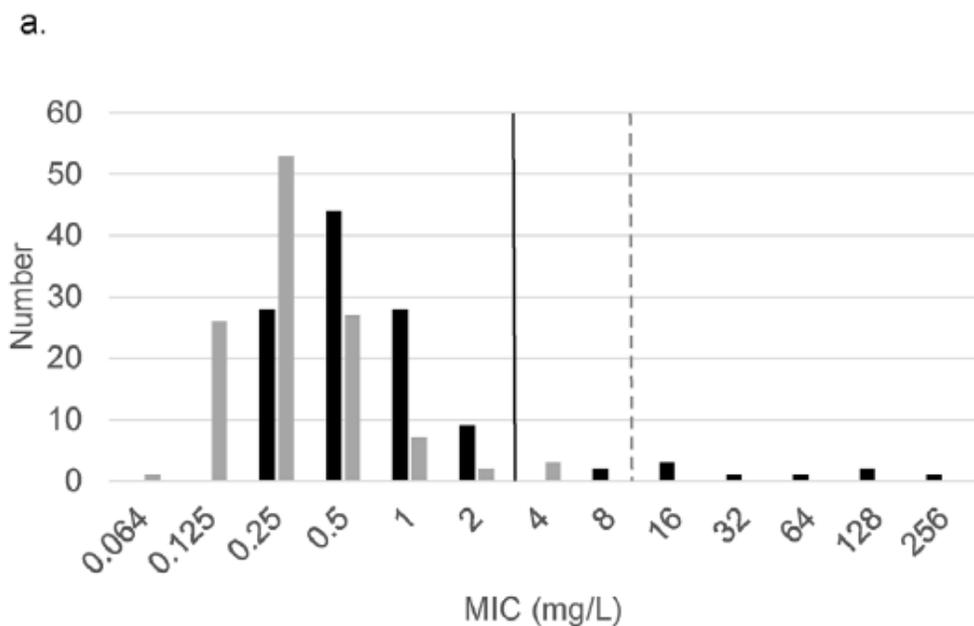


Elizabeth B. Hirsch^{a,*}, Hunter V. Brigman^a, Paola C. Zucchi^b, Alice Chen^b, Jady C. Anderson^a, George M. Eliopoulos^c, Nicole Cheung^b, Adam Gilbertsen^d, Ryan C. Hunter^d, Christopher L. Emery^e, Tiffany E. Bias^{f,g}

Journal of Global Antimicrobial Resistance 22 (2020) 689–694

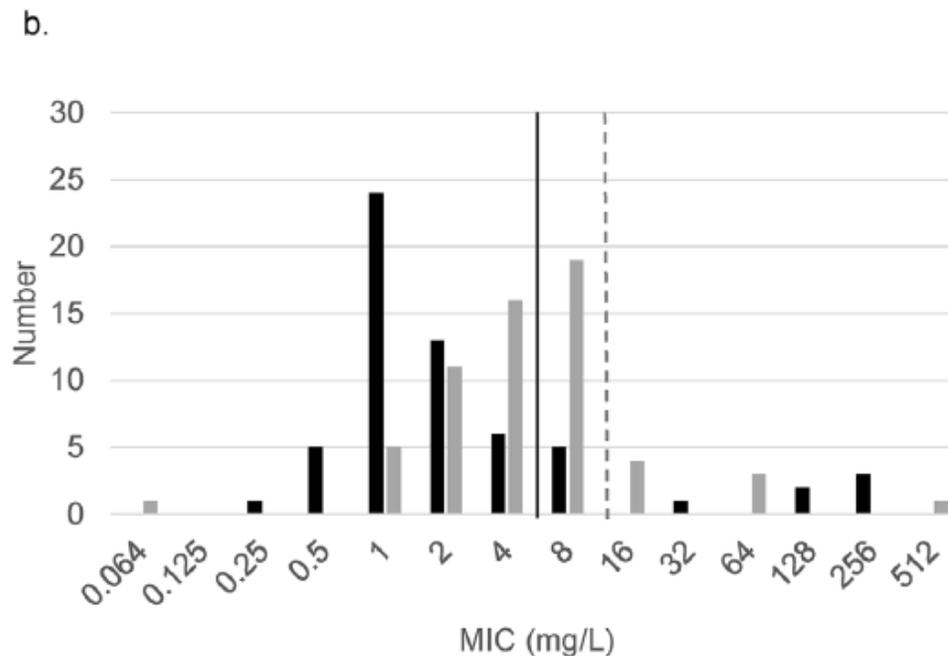
BLSE : CZA >> CT
***P. aeruginosa* : CT >> CZA**

Entérobactérales BLSE



Ceftazidime/avibactam (CT)
 Ceftolozane/tazobactam (CZA)

P. aeruginosa* résistant aux β L



* résistant au moins à un des ATB : ceftazidime, cefepime, pipéracilline-tazobactam, méropénème, imipénème



CT >> CZA /mécanismes de R non enzymatiques et hyperproduction de AmpC

Activity of Ceftolozane-Tazobactam against Carbapenem-Resistant, Non-Carbapenemase-Producing *Pseudomonas aeruginosa* and Associated Resistance Mechanisms

January 2018 Volume 62 Issue 1 e01970-17

Yu Mi Wi,^{a,b} Kerryl E. Greenwood-Quaintance,^a Audrey N. Schuetz,^a Kwan Soo Ko,^c Kyong Ran Peck,^d Jae-Hoon Song,^d
 Robin Patel^{a,e}

TABLE 2 MIC range and resistance rates for ceftolozane-tazobactam and ceftazidime-avibactam according to results for expression of *oprD*, efflux pumps, and chromosomal *ampC* among non-carbapenemase-producing CRPA clinical isolates

Resistance mechanism	No. of isolates	MIC range (median) (mg/liter)		% resistance	
		Ceftolozane-tazobactam	Ceftazidime-avibactam	Ceftolozane-tazobactam	Ceftazidime-avibactam
Decreased <i>oprD</i> expression					
Positive ($\leq 30\%$ compared with PAO1) ^a	39	1–32 (2)	2–32 (8)	5.1	25.6
Negative ($> 30\%$ compared with PAO1)	3	2–4 (2)	8–16 (16)	0	66.7
Overexpressed <i>mexB</i>					
Positive (≥ 3 -fold compared with PAO1) ^a	23	1–32 (2)	2–32 (8)	4.3	34.8
Negative (< 2 -fold compared with PAO1)	12	1–16 (2)	2–16 (4)	8.3	25.0
Overexpressed <i>mexD</i>					
Positive (≥ 10 -fold compared with PAO1)	6	1–4 (2)	2–8 (4)	0	0
Negative (< 5 -fold compared with PAO1)	35	1–32 (2)	2–32 (8)	5.7	34.3
Overexpressed <i>mexF</i>					
Positive (≥ 10 -fold compared with PAO1)	5	1–4 (2)	2–16 (8)	0	40
Negative (< 5 -fold compared with PAO1)	29	1–32 (2)	2–32 (8)	6.9	24.1
Overexpressed <i>ampC</i>					
Positive (≥ 10 -fold compared with PAO1)	17	1–32 (4)	2–16 (8)	5.9	23.5
Negative (< 5 -fold compared with PAO1)	25	1–16 (2)	2–32 (4)	4.0	32.0

^a*P* < 0.05 in comparison of percent resistance to ceftolozane-tazobactam with that to ceftazidime-avibactam.

Activity of ceftazidime–avibactam against multidrug-resistance *Enterobacteriaceae* expressing combined mechanisms of resistance[☆]

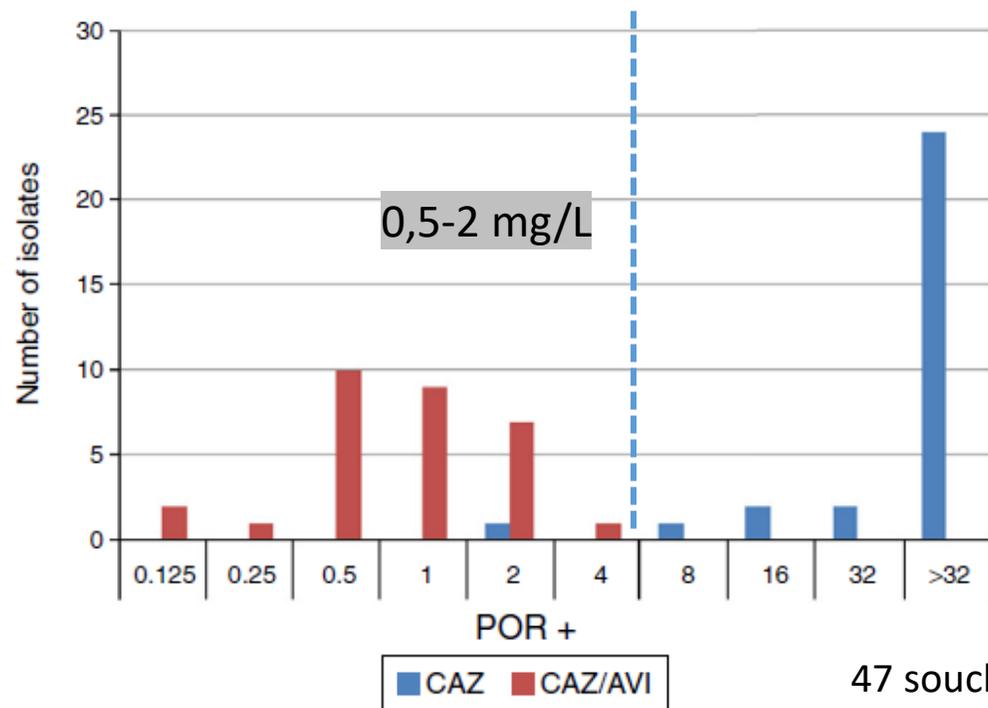


Inmaculada López-Hernández^{a,*}, Noemí Alonso^b, Marta Fernández-Martínez^c, Laura Zamorano^d, Alba Rivera^b, Antonio Oliver^d, M. Carmen Conejo^e, Luis Martínez-Martínez^{c,f}, Ferrán Navarro^b, Alvaro Pascual^{a,e}

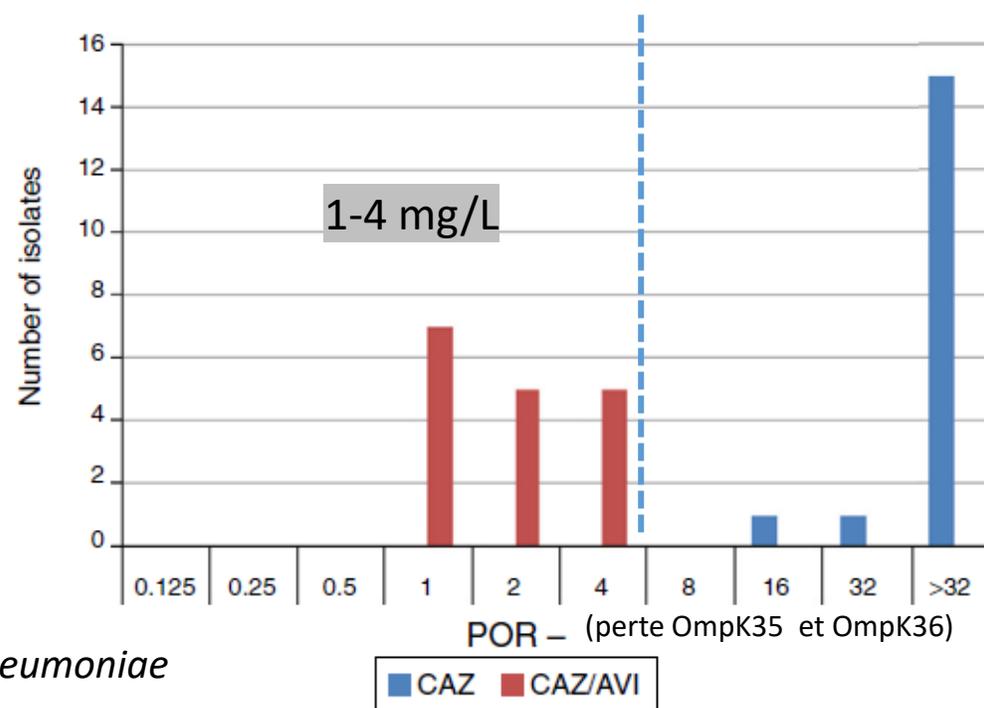
Enferm Infecc Microbiol Clin. 2017;35(8):497–502

Activité vis-à-vis des souches BLSE et/ou AmpC + imperméabilité (CMI plus élevées)

EUCAST 2022	CMI (mg/L)	
	Sensible ≤	Résistant >
Ceftazidime	1	4
Ceftazidime-avibactam	8	8



47 souches de *K. pneumoniae*

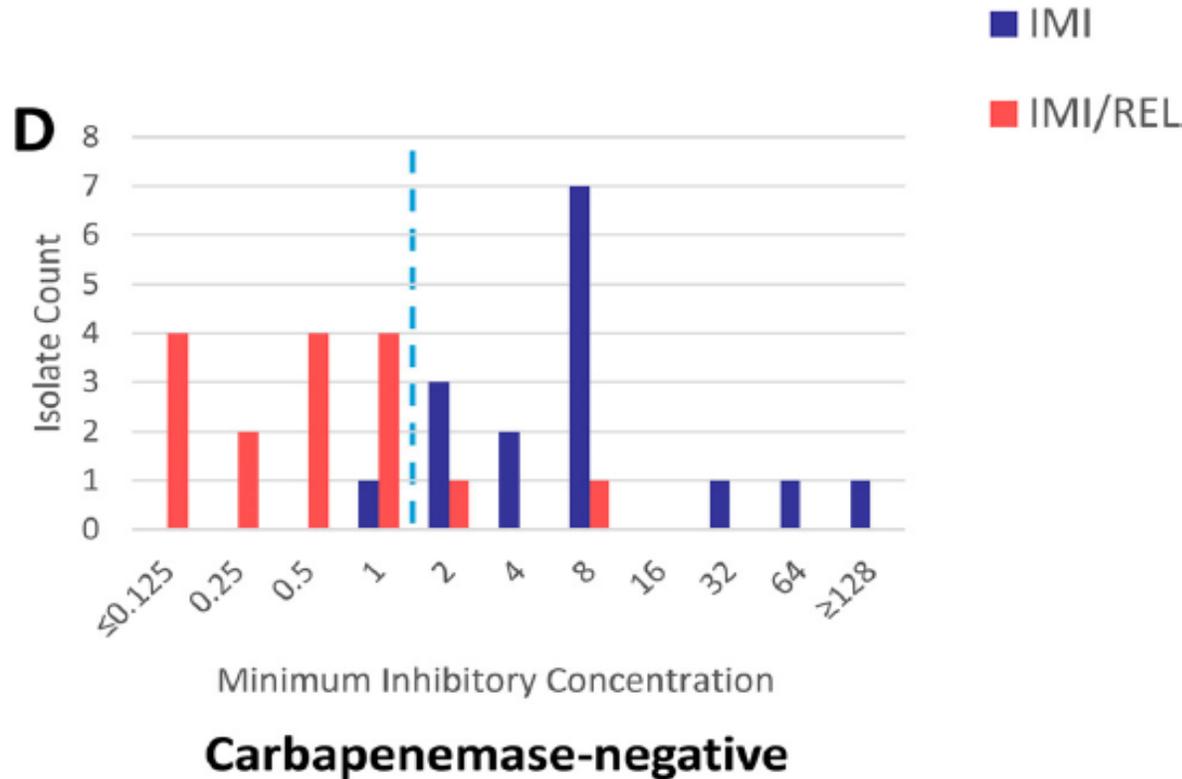




Intérêt du IMP-R sur les souches avec mécanismes de R non enzymatiques

Clonal Background, Resistance Gene Profile, and Porin Gene Mutations Modulate *In Vitro* Susceptibility to Imipenem-Relebactam in Diverse *Enterobacteriaceae*

Angela Gomez-Simmonds,^a Stephanla Stump,^{a,b} Marla J. Giddins,^{a,b} Medini K. AnnavaJhala,^{a,b} Anne-Catrin Uhlemann^{a,b}



EUCAST 2022	CMI (mg/L)	
	Sensible ≤	Résistant >
IMP	0,01	4
IMP/REL	2	2

- 154 souches d'entérobactérales CARBA R
- 16 souches carbapénémase negative :
 - 14/16 IMP-R sensible
 - 14/16 AmpC
 - 2/16 CTXM-15
 - 9/16 (56%) : altérations porines vs 25/138 (18%) souches carbapénémase-positive (P= 0.002)
 - 2 souches IMP-R R : 2 souches AmpC



Activity of Imipenem-Relebactam against a Large Collection of *Pseudomonas aeruginosa* Clinical Isolates and Isogenic β -Lactam-Resistant Mutants

Pablo A. Fraile-Ribot,^a Laura Zamorano,^a Rocío Orellana,^a Ester del Barrio-Tofiño,^a Irina Sánchez-Diener,^a Sara Cortes-Lara,^a Carla López-Causapé,^a Gabriel Cabot,^a Germán Bou,^b Luis Martínez-Martínez,^c Antonio Oliver,^a on behalf of the GEMARA-SEIMC/REIPI *Pseudomonas* Study Group

February 2020 Volume 64 Issue 2 e02165-19

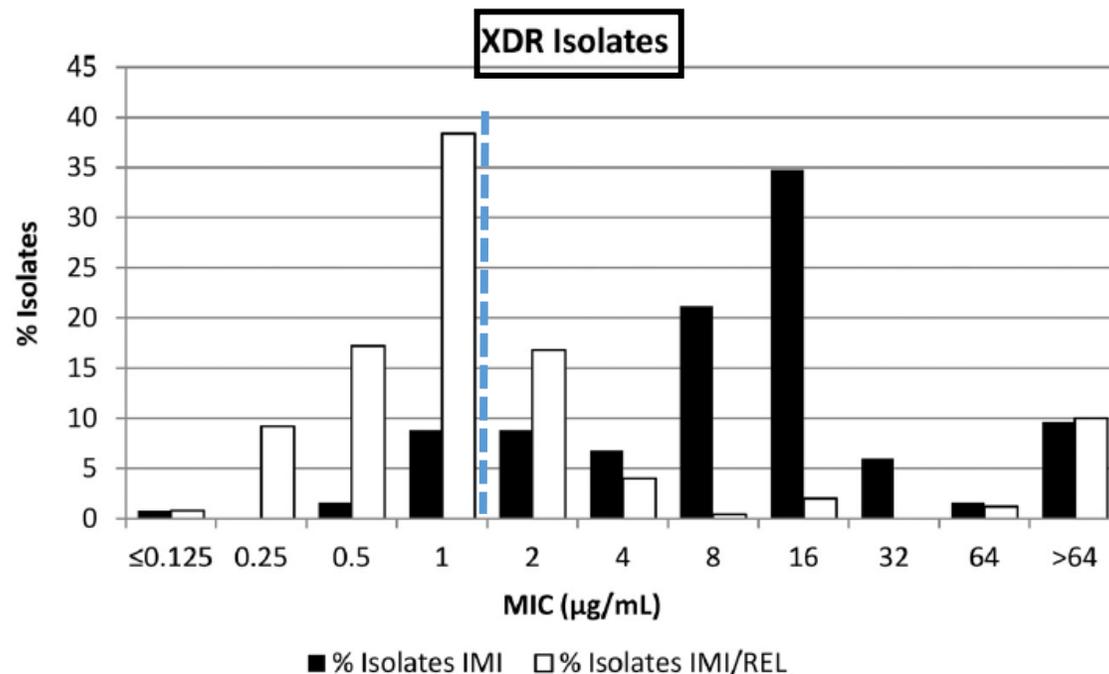
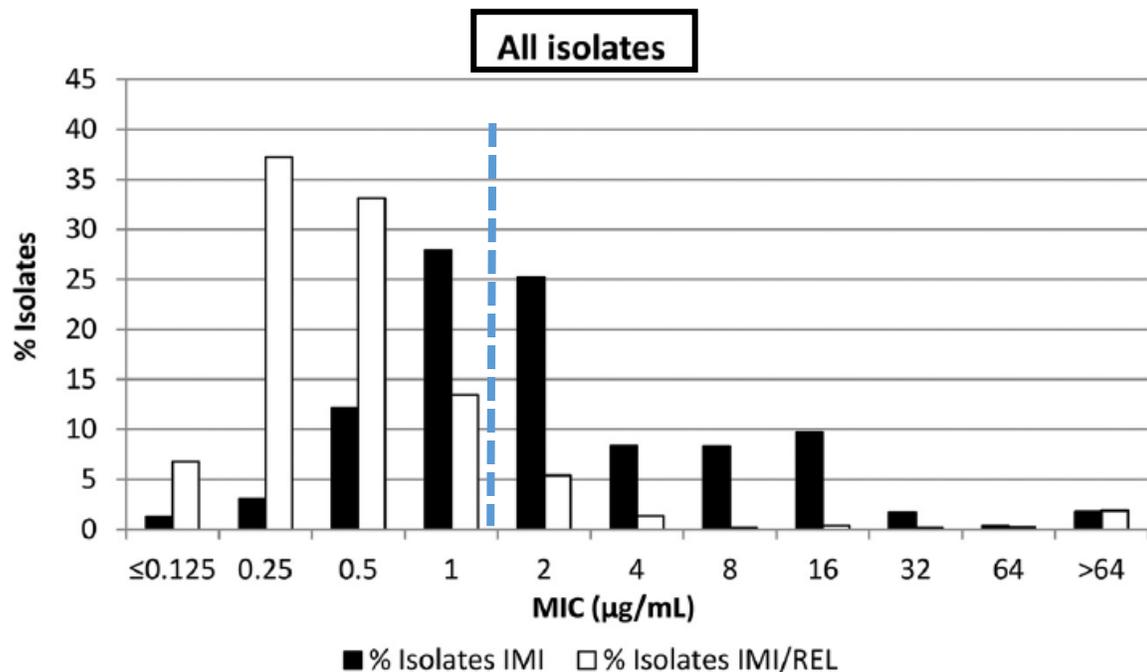


FIG 1 Distribution of imipenem (IMI) and imipenem-relebactam (IMI/REL) MICs for complete collection of clinical isolates and those showing an XDR phenotype.

EUCAST 2022	CMI (mg/L)	
	Sensible \leq	Résistant $>$
IMP	0,01	4
IMP/REL	2	2

CMI modale



Activity of Imipenem-Relebactam against a Large Collection of *Pseudomonas aeruginosa* Clinical Isolates and Isogenic β -Lactam-Resistant Mutants

Pablo A. Fraile-Ribot,^a Laura Zamorano,^a Rocío Orellana,^a Ester del Barrio-Tofiño,^a Irina Sánchez-Diener,^a Sara Cortes-Lara,^a Carla López-Causapé,^a Gabriel Cabot,^a Germán Bou,^a Luis Martínez-Martínez,^c Antonio Oliver,^a on behalf of the GEMARA-SEIMC/REIPI *Pseudomonas* Study Group

February 2020 Volume 64 Issue 2 e02165-19

Intérêt du IMP-R en cas de mécanismes intrinsèques ++

TABLE 2 MICs of imipenem and imipenem-relebactam against PAO1 isogenic mutants, showing combinations of most relevant β -lactam resistance mutations

Strain	Resistance mechanism	MIC (mg/liter)	
		IMI	IMI-REL
PAO1	Wild type	0.5	0.125
PAO1 $\Delta dacB$	AmpC \uparrow	1	0.125
PAO $\Delta dacC$	AmpC \uparrow	0.5	0.125
PAO $\Delta dacB \Delta dacC$	AmpC \uparrow	1	0.125
PAO $\Delta dacB \Delta dacC \Delta pbpG$	AmpC \uparrow	0.125	0.125
PAO $\Delta ampD$	AmpC \uparrow	0.5	0.125
PAO $\Delta ampD \Delta ampDh2 \Delta ampDh3$	AmpC \uparrow	0.5	0.0625
PAO $\Delta dacB \Delta ampD$	AmpC \uparrow	1	0.125
PAOD1 (<i>oprD</i> ⁻)	<i>OprD</i> ⁻	8	0.25
PAO $\Delta mexR$	MexAB- <i>OprM</i> \uparrow	0.5	0.125
PAO $\Delta nfxB$	MexCD- <i>OprJ</i> \uparrow	0.5	0.125
PAO $\Delta mexZ$	MexXY \uparrow	1	0.125
PAO $\Delta ampD \Delta mexR$	AmpC \uparrow + MexAB- <i>OprM</i> \uparrow	0.5	0.125
PAOD1 $\Delta ampD$	<i>OprD</i> ⁻ + AmpC \uparrow	8	0.5
PAOD1 $\Delta dacB$	<i>OprD</i> ⁻ + AmpC \uparrow	8	0.5
PAOD $\Delta mexR$	<i>OprD</i> ⁻ + MexAB- <i>OprM</i> \uparrow	8	0.5
PAOD $\Delta mexZ$	<i>OprD</i> ⁻ + MeXY \uparrow	16	1

- Etude dans 51 hôpitaux en Espagne durant oct 2017
- 1445 souches de *P. aeruginosa*
- Origine : pulmonaire (32,8 %), urines (23,7 %) ++
- Création de 16 mutants isogéniques à partir des isolats représentatifs des mécanismes de R les plus fréquents
 - Inactivation *OprD*
 - Systèmes d'efflux surexprimés (MecAB ++ \rightarrow IMP non touché)
 - Hyper AmpC

EUCAST 2022	CMI (mg/L)	
	Sensible \leq	Résistant $>$
IMP	0,01	4
IMP/REL	2	2

A Critical Evaluation of Newer β -Lactam Antibiotics for Treatment of *Pseudomonas aeruginosa* Infections

Annals of Pharmacotherapy
1–15
© The Author(s) 2020
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/1060028020974003
journals.sagepub.com/home/aop
SAGE

Kathleen C. Blomquist, BS¹ ,
and David E. Nix, PharmD, BCPS^{1,2} 

CT et IMP-R peu affectés
par les mécanismes intrinsèques

Table 1. Resistance Mechanisms of *Pseudomonas aeruginosa* and Antimicrobial Agents Affected.^a

Mechanism of resistance in <i>P aeruginosa</i>	Prevalence	CZA	C-T	MVB	I-R	FDC
β -Lactamase						
Ambler class A/ESBL	Uncommon	3 (-)	3 (1)	3 (3)	3 (3)	2
Ambler class A/KPC	Uncommon	3 (-)	- (-)	2 (-) ^b	2 (-) ^b	1
Ambler class B/metallo	Uncommon	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	1
Ambler class C	Very Common	3 (1)	2 (2)	3 (3)	3 (3)	3
Ambler class D – OXA-48	Uncommon	3 (-)	- (-)	- (-)	- (-)	1
Other resistance mechanisms						
OprD downregulation	Common	—	2 (-)	—	2 ^c	3
RND efflux pumps	Common	—	2	—	2 ^c	2

2 = ATB not affecté
par modification
OprD ou efflux

Abbreviations: C-T, ceftolozane-tazobactam; CZA, ceftazidime-avibactam; FDC, cefiderocol; I-R, imipenem-relebactam; MVB, meropenem-vaborbactam; RND, resistance-nodulation-division.

^aFor β -lactamases, the number (1, 2, or 3) provides relative activity for the specified agent/combination. The number within the parentheses provides relative activity of the β -lactam without the β -lactamase inhibitor.

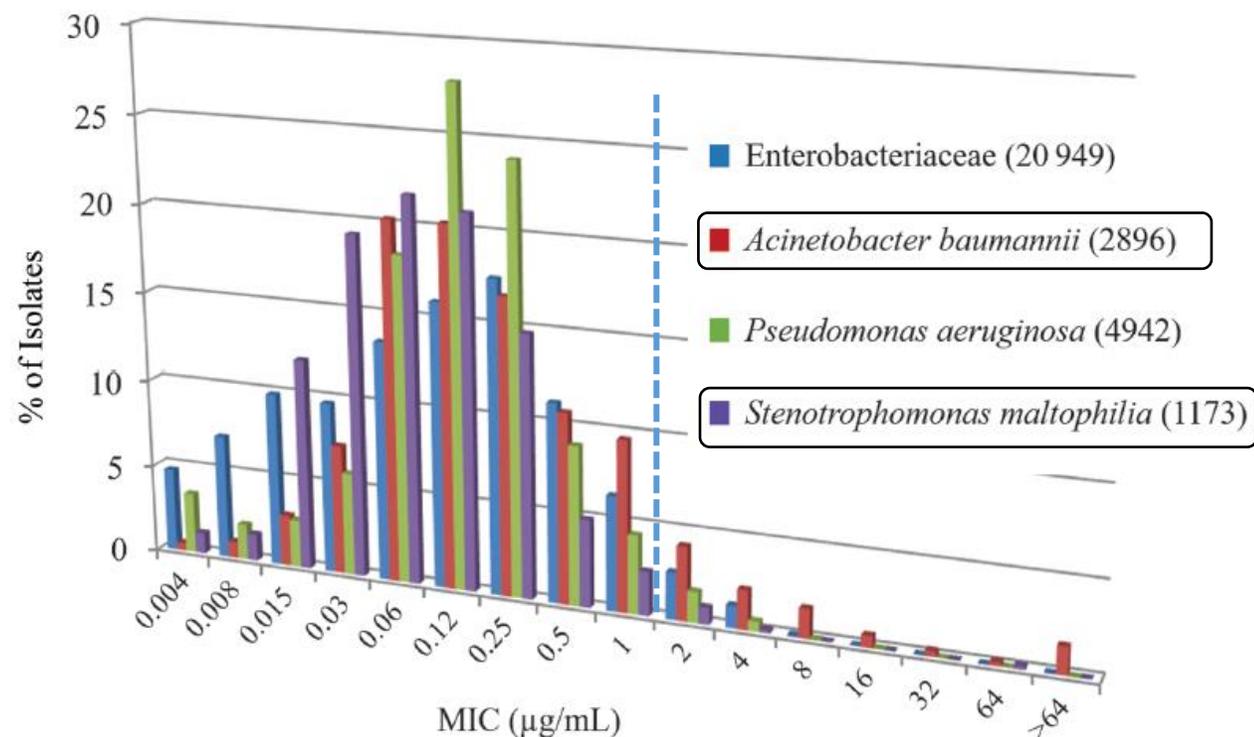
^bAntipseudomonal activity is theoretical because KPC producing strains for *P aeruginosa* were not tested.

^cThe number “2” was assigned for agents that are not affected by either OprD downregulation or efflux. Ceftolozane and cefiderocol are not substrates for common efflux pumps. Imipenem-relebactam is more complex in that imipenem highly relies on OprD for entry, and the usual susceptibility depends on rate of entry versus AmpC β -lactamase hydrolysis. Relebactam inhibits AmpC and is not affected by OprD loss or efflux, so the net effect is increased activity.

In Vitro Activity of Cefiderocol Against a Broad Range of Clinically Important Gram-negative Bacteria

Yoshinori Yamano

S544 • CID 2019:69 (Suppl 7)



EUCAST 2022	Cefiderocol CMI (mg/L)	
	Sensible ≤	Résistant >
Entérobactérales	2	2
<i>P. aeruginosa</i>	2	2
<i>A. baumannii</i>	2	2
<i>S. maltophilia</i>	2	2

Figure 1. Minimum inhibitory concentration distribution of Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, and *Stenotrophomonas maltophilia* combined from 3 annual consecutive SIDERO-WT studies. Adapted from [20, 21, 24–40]. Abbreviation: MIC, minimum inhibitory concentration.

Place des nouvelles molécules antibiotiques ?

- Spectre antibactérien le plus étroit
- Type de mécanisme de R et sa prévalence en France

Associations Blactamine + inhibiteur	Spectre d'activité								
	Mécanismes enzymatiques								Mécanismes non enzymatiques
	Enterobactérales					Bacilles à Gram négatif non fermentants			<i>P. aeruginosa</i>
	β-lactamases de classe A		β-lactamases de classe B (ex NDM, VIM, IMP)	β-lactamases de classe C (AmpC)	β-lactamases de classe D (Ex OXA-48)	<i>P. aeruginosa</i>	<i>A. baumannii</i>	<i>S. maltophilia</i>	Altération OprD, surexpression systèmes d'efflux...
	Ex BLSE	Ex KPC							
Ceftazidime / avibactam	Peu d'intérêt*	Oui	Non	Peu d'intérêt*	Variable (certaines OXA-48)	Oui	Non	Non	Non
Ceftolozane / tazobactam	Peu d'intérêt*	Non	Non	Peu d'intérêt*	Non	Oui	Non	Non	Oui
Méropénème / vaborbactam	Peu d'intérêt*	Oui	Non	Peu d'intérêt*	Variable (pas OXA-48)	Pas d'activité supplémentaire par rapport au méropénème seul		Non	Non
Imipénème / cilastatine / relebactam	Peu d'intérêt*	Oui	Non	Peu d'intérêt*	Variable (pas OXA-48)	Oui	Pas d'activité supplémentaire par rapport à l'imipénème seul	Non	Oui
Céfiderocol	Peu d'intérêt*	Oui	Variable (NDM)	Peu d'intérêt*	Oui	Variable (NDM)	Variable (OXA-23 et OXA-24)	Oui	Oui

* Sauf si imperméabilité associée (carbapénèmes) associée après CMI

Nombreuses alternatives

Peu d'intérêt sur entérobactérales BLSE et/ou HPcase

• BLSE

Carbapénèmes (Méropénème, imipénème)
(infections sévères profondes, non drainées)

- Cefoxitine (*E coli*)
- Témocilline
- Amikacine (pédiatrie)
(infections urinaires)



Ertapénème
(problème voie d'abord,
ambulatoire)

Ceftolozane-Tazobactam

- BLSE : 80% *E coli*, 50% *K. pneumoniae* S
- Tazobactam : ~~HPCase~~

MVB et IMP-R : spectre large

• HPCase

Cefepime

- Témocilline
- Amikacine
(pédiatrie)
(infections urinaires)



Carbapénèmes

HAS : il n'est pas recommandé d'avoir recours aux associations BL_InhBL si carbapénèmes S (BLSE, AmpC...)

Place des nouveaux anti BGN ?

Associations Blactamine + inhibiteur	Spectre d'activité										
	Mécanismes enzymatiques							Mécanismes non enzymatiques			
	Enterobactérales				Bacilles à Gram négatif non fermentants			<i>P. aeruginosa</i>			
	β-lactamases de classe A		β-lactamases de classe B (ex NDM, VIM, IMP)	β-lactamases de classe C (AmpC)	β-lactamases de classe D (Ex OXA-48)	<i>P. aeruginosa</i>	<i>A. baumannii</i>	<i>S. maltophilia</i>	Altération OprD, surexpression systèmes d'efflux...		
	Ex BLSE	Ex KPC									
Ceftazidime / avibactam	Peu d'intérêt*	Oui ①	Non**	Peu d'intérêt*	Variable (certaines OXA-48) ②	Oui ②	Non	Non	Non		
Ceftolozane / tazobactam		Non			Non**	Non	Oui ①	Non	Non	Oui	
Méropénème / vaborbactam		Oui ②			Non**	Variable (pas OXA-48)	Pas d'activité supplémentaire par rapport au méropénème seul		Non	Non	
Imipénème / cilastatine / relebactam		Oui ②			Non**	Variable (pas OXA-48)	Oui ①	Pas d'activité supplémentaire par rapport à l'imipénème seul		Non	Oui
Céfidérocol		Oui ①			Variable (NDM) ①	Oui ①	Variable (NDM) ①	Variable (OXA-23 et OXA-24)	Oui	Oui	

** Sauf si synergie avec aztréonam après CMI

Conclusion

- Pas d'association universelle → aucun binôme actif sur
 - Entérobactéries ou *P. aeruginosa* producteurs de β lactamase de classe B (VIM, NDM)
 - *A. baumannii* carbapénémase +
 - *S. maltophilia*
- Cefidérocol : intérêt sur les métallo-enzymes (VIM, NDM) ++, *A. baumannii*, *S. maltophilia*
- Choix de la molécule :
 - Importance des mécanismes non enzymatiques de R (*P. aeruginosa* ++)
 - Privilégier un spectre étroit ? ++
- Emergences de R sous traitement décrites (y compris cefiderocol)
- Tout tester (CMI) +++
- Fortes posologies et en bithérapie à la phase initiale ?



Point de vue du clinicien