

41^e

RÉUNION INTERDISCIPLINAIRE DE
CHIMIOTHÉRAPIE ANTI-INFECTIEUSE

LUNDI 13 & MARDI 14
DÉCEMBRE 2021

Palais des Congrès
Paris

www.ricai.fr



Résistance au céfidérocol chez *Acinetobacter baumannii*

Gaillot S^a, Oueslati S^b, Villemenet JB^a, Bour M^a, Iorga BI^c, Triponney P^a,

Plésiat P^a, Bonnin R^b, Naas T^b, Jeannot K^a, Potron A^a

^a Centre National de Référence de la Résistance aux Antibiotiques, Centre Hospitalier Universitaire de Besançon, Besançon, France

^b Univ. Paris Saclay, EA7361, Centre National de Référence de la Résistance aux Antibiotiques, Le Kremlin-Bicêtre, France

^c Univ. Paris-Saclay, CNRS, Institut de Chimie des Substances Naturelles, Gif-sur-Yvette, France.

41^e

RÉUNION INTERDISCIPLINAIRE DE
CHIMIOTHÉRAPIE ANTI-INFECTIEUSE

LUNDI 13 & MARDI 14
DÉCEMBRE 2021

Palais des Congrès
Paris

www.ricai.fr



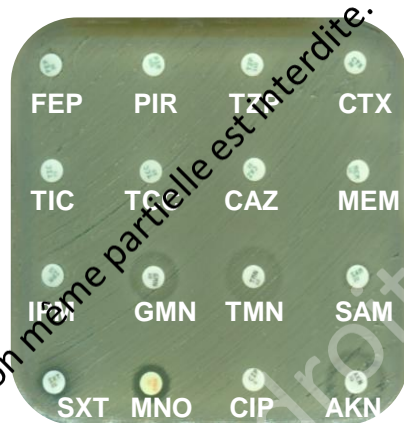
R I C A I

Orateur : Susie Gaillot, Besançon

Je n'ai pas de lien d'intérêt potentiel à déclarer

Acinetobacter baumannii

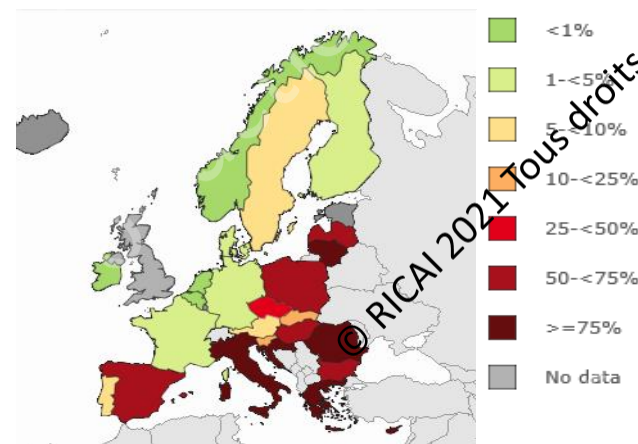
- Pathogène opportuniste
- Persiste dans l'environnement
- Infections associées aux soins
- Responsable d'épidémies de souches multi-résistantes
- Nouvelles associations : pas d'efficacité chez *Acinetobacter*
 - Ceftolozane/tazobactam
 - Ceftazidime/avibactam
 - Imipénème/relebactam
 - Méropénème/vaborbactam



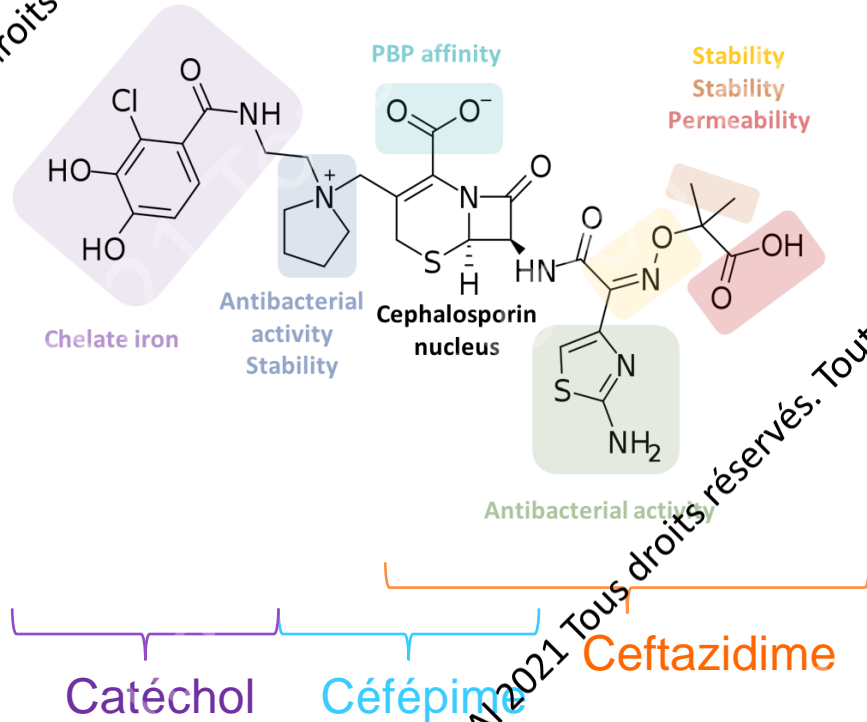
Souche multi-résistante de *Acinetobacter baumannii*



RICAI
Décembre 2021



Céfiderocol



RICAI
Décembre 2021

- Famille des sidérophores-céphalosporines
- Entrée de l'antibiotique par les transporteurs membranaires du fer
- Activité *in vitro* contre les souches productrices de carbapénèmases

Yahav *et al.*, Clin Microbiol Rev. 2020

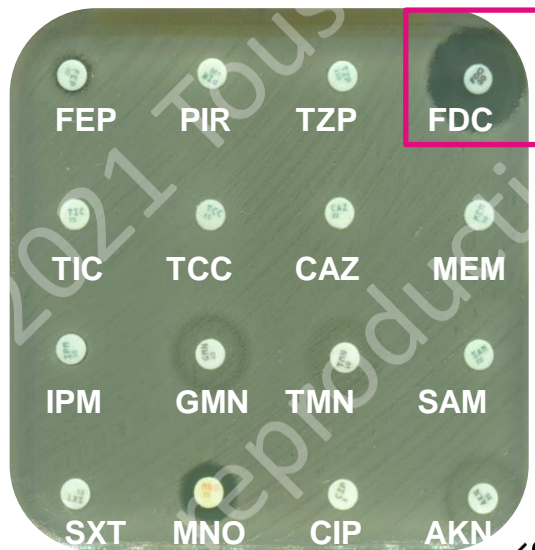
Ito-Horiyama *et al.*, Antimicrob Agents Chemother. 2016

© RICA 2021 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

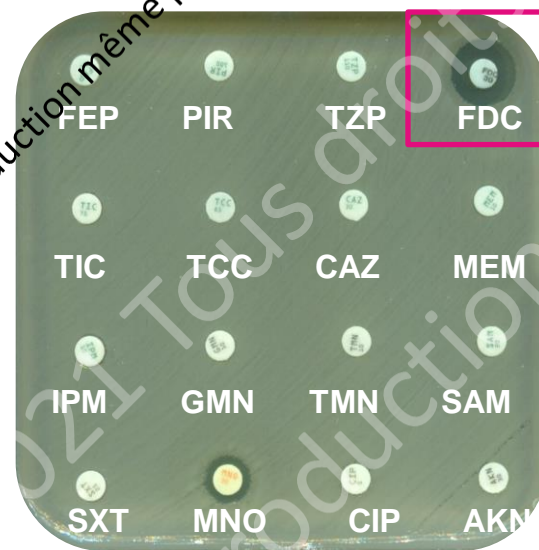
Résistance au céfidérocol



RICAI
Décembre 2021



Diamètre céfidérocol
20 mm
S



Diamètre céfidérocol
14 mm
R

Diamètre critique d'inhibition : ≥ 17 mm pour un
disque chargé à 30 μ g de céfidérocol
(EUCAST)

© RICAI 2021 Tous droits réservés.

© RICAI 2021 Tous droits réservés.

Activité du céfidérocol chez les souches cliniques



RICAI
Décembre 2021

Beta-lactamase				Nombre de souches (n = 80)	CMI céfidérocol (µg/ml)	% S
Classe B	Classe D	BLSE	Pénicillinase			
NDM-1				4	2-16	25
NDM-1	OXA-23			6	0,5-16	16,7
NDM-1	OXA-23		TEM-1	6	2-16	33,3
NDM-1	OXA-23	PER-7			>32	0
NDM-9				1	>32	0
	OXA-23	PER-7		5	8->32	0
	OXA-23	PER-1	TEM-1	1	16	0
	OXA-23	PER-7	PSE-1	1	>32	0
	OXA-23	PER-8	PSE-1	1	>32	0
	OXA-23			19	0,06-1	100
	OXA-23		TEM-1	18	0,06-1	100
	OXA-23 / OXA-58			3	0,25-4	66,6
	OXA-23	SHV-11		1	0,125	100
	OXA-23	GES-17		1	1	100
	OXA-24		TEM-1	2	0,25-0,5	100
	OXA-72			4	0,06-8	75
	OXA-72	CTX-M-115		2	0,25-0,5	100
	OXA-72	CTX-M-115	TEM-1	1	0,125	100
	OXA-72	CTX-M-115 / GES-22		1	1	100
	OXA-58			1	0,5	100
	OXA-89	CTX-M-115		1	1	100

Concentration critique :
S < 2 µg/ml; R > 2

Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Objectif

Quel est le rôle des enzymes de type NDM dans la résistance au céfidérocil chez *Acinetobacter baumannii* ?



RICAI
Décembre 2021

© RICAI 2021 Tous droits réservés.

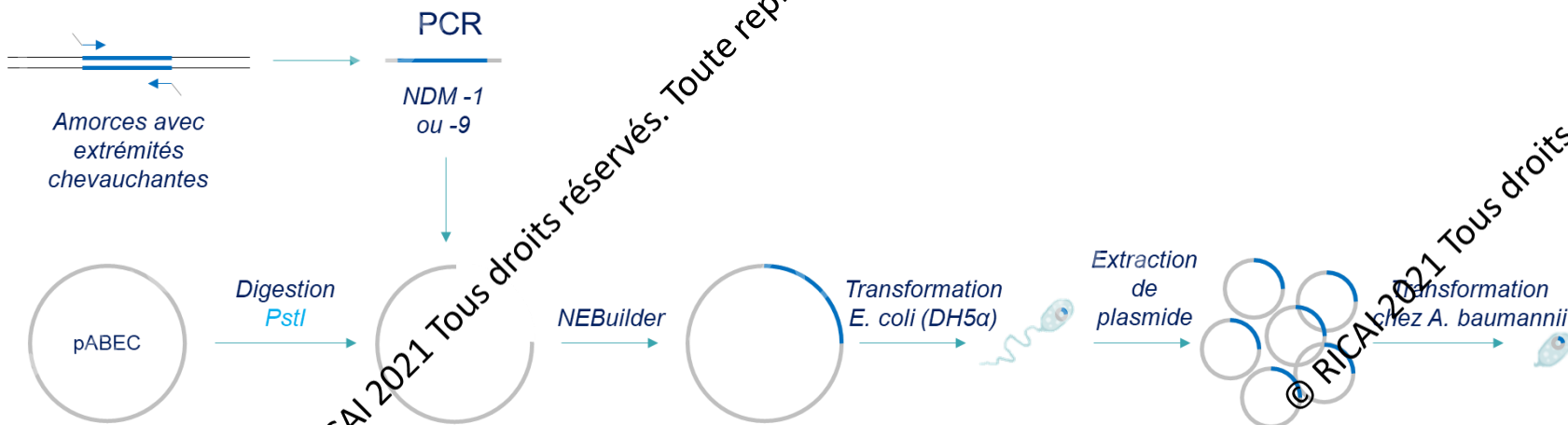
© RICAI 2021 Tous droits réservés.

Méthodologie



RICAI
Décembre 2021

- Clonage des gènes $bla_{\text{NDM-1}}$ et $bla_{\text{NDM-9}}$ chez *E. coli* et chez *A. baumannii*
- NDM-1 (Glu152) et NDM-9 (Lys152)



Rôle des enzymes NDM-1 / -9 sur la sensibilité au céfidérocol



RICA I
Décembre 2021

	CMI (µg/ml)*			
	Céfidérocol	Ceftazidime	Amipénème	Méropénème
<i>E. coli</i> DH5alpha	<0,03	<0,5	<0,5	<0,12
pABEC	<0,03	<0,5	<0,5	<0,12
pABEC NDM-1	2	>32	>16	16
pABEC NDM-9	8	>32	>16	>16
<i>A. baumannii</i> CIP70.10	0,25	4	0,5	0,5
pABEC	0,25	4	0,5	1
pABEC NDM-1	4	>32	>32	16
pABEC NDM-9	>32	>32	>32	>32

*CMI déterminées par microdilution

- Contribution des enzymes NDM-1 / -9 dans la résistance au céfidérocol

Etude enzymatique

Collaboration avec S. Oueslati, R. Bonnin et T. Naas (UMR 1184 - RESIST Unit, Univ. Paris-Saclay, INSERM)



RICAI
Décembre 2021

Substrat	K_m (μM)		k_{cat} (s^{-1})		k_{cat}/K_m ($\mu\text{M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$)	
	NDM-1	NDM-9	NDM-1	NDM-9	NDM-1	NDM-9
Ceftazidime	37 ± 5	$36 \pm 3,6$	$8 \pm 1,8$	$144 \pm 17,7$	$0,55 \pm 0,05$	$3,99 \pm 0,5$
Céfiderocol	$161 \pm 14,8$	$53 \pm 3,6$	$11 \pm 1,4$	$7 \pm 0,9$	$0,069 \pm 0,01$	$0,13 \pm 0,008$

- Meilleure affinité du variant NDM-9 pour le céfiderocol (3 fois)
- Efficacité catalytique de NDM-9 deux fois plus importante

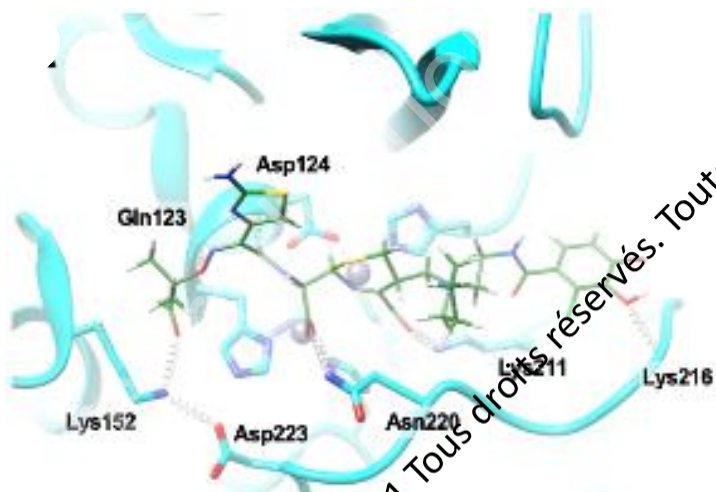
Docking moléculaire

Collaboration avec Bogdan I. Iorga (Institut de Chimie des Substances Naturelles, Univ. Paris-Saclay, CNRS)

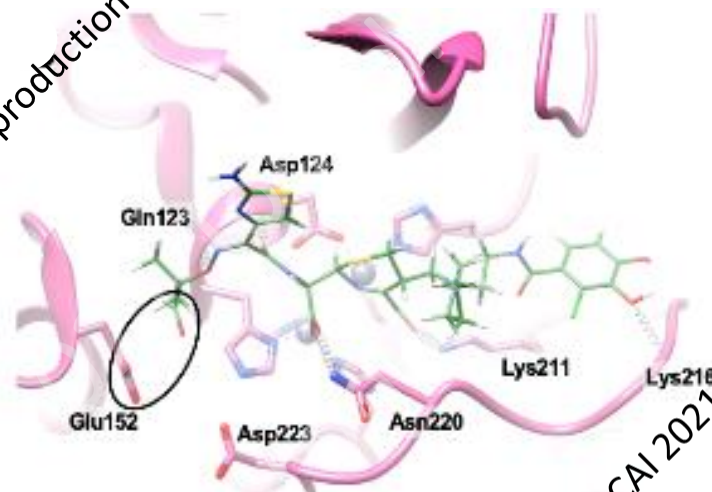


RICAI
Décembre 2021

NDM-9 (Lys152)



NDM-1 (Glu152)



- Prédiction d'une meilleure affinité entre NDM-9 et le céfidérocol

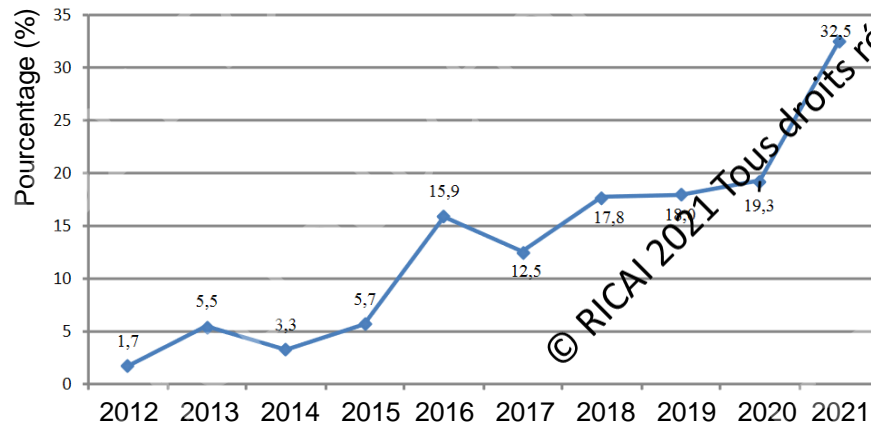
Conclusion

- Rôle majeur des enzymes NDM-1 / -9 dans la diminution de sensibilité au céfidérocil chez *A. baumannii*

- Impact supérieur de l'enzyme NDM-9
- Autres facteurs participant à la résistance
- Augmentation importante de la proportion de souches NDM parmi les souches productrices de carbapénèmase
- Intérêt de la colistine



RICAI
Décembre 2021



Merci de votre attention

Remerciements : Groupe de recherche et CNR Résistance aux antibiotiques, Besançon

Site du CNR : <https://www.cnr-resistance-antibiotiques.fr/>



RICAI
Décembre 2021