

CNR  
RÉSISTANCE AUX  
ANTIBIOTIQUES

VAINCRE LA  
MUCOVISCIDOSE



Société Française  
de Microbiologie



## GERPA-Muco 2

Sensibilité des souches de *Pseudomonas aeruginosa* aux nouvelles molécules/associations de bêta-lactamines dans la mucoviscidose en France

Pauline Triponney, Justine Facon, Katy Jeannot, Patrick Plésiat et le groupe MucoMicrobes

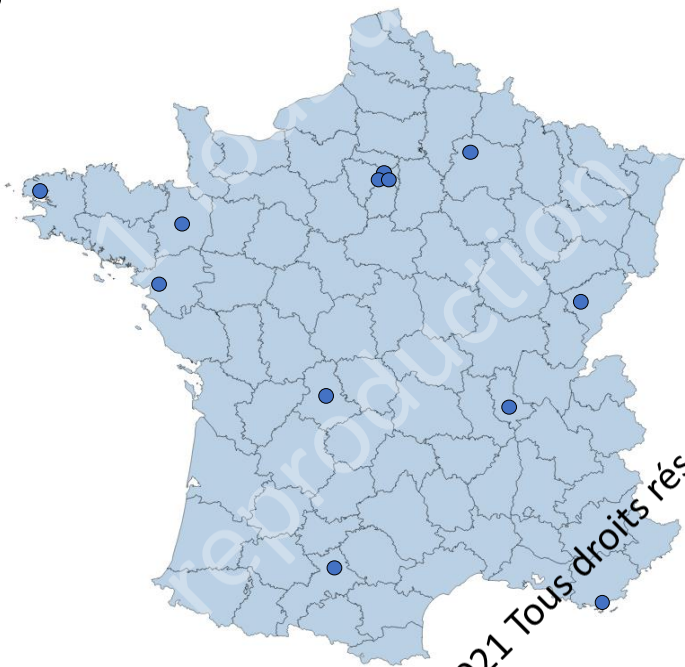
© RICAI 2021 Tous droits réservés.

© RICAI 2021 Tous droits réservés.

# Objectifs et protocole de l'étude GERPA Muco2

- Réaliser un état des lieux de la sensibilité des souches CF aux antibiotiques en France dans le cadre d'une étude multicentrique (AO VLM 2019)
- Mettre en évidence des éventuelles disparités entre CRCM
- Ré-évaluer la pertinence du dogme 1 morphotype = 1 antibiogramme (REMIC)
- Analyser les mécanismes de résistance des souches CF au céfidérocol
- 12 CRCM inclus d'octobre 2019 à janvier 2020, 10 patients par centre, 6 colonies prélevées au hasard (indépendamment du morphotype) sur la boîte d'isolement primaire de l'expectoration du patient
- Analyse centralisée des 720 souches au CNR Pseudomonas (Besançon)

# Centres participants et caractéristiques des patients



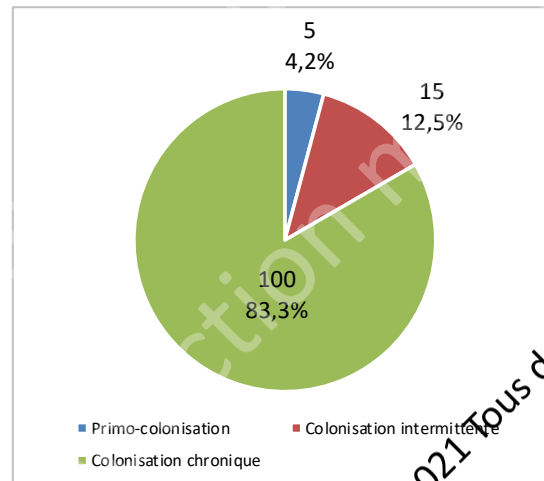
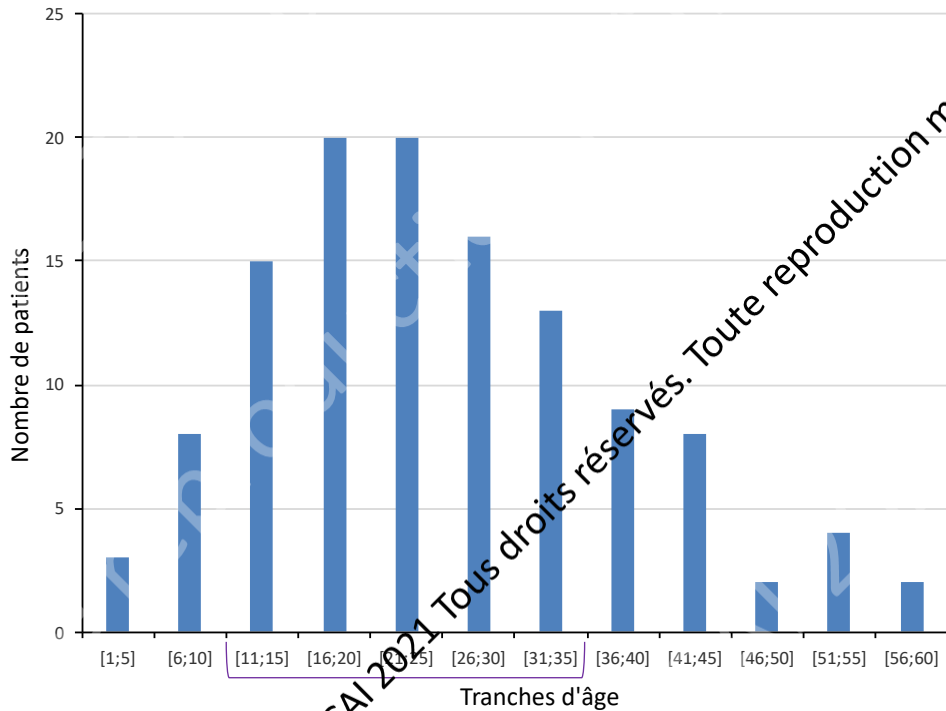
	Centres	Nb patients	Moyenne d'âge		Type de colonisation		
					P	I	C
I	CH Paris Robert Debré	10	13,4	[1;19]	0	3	7
II	CH Toulon	10	25,6	[9;45]	0	0	10
III	CHU Toulouse	10	28,1	[10;52]	2	3	5
IV	CHU Lyon	10	23,5	[3;52]	1	2	7
V	CH Paris Foch	10	29,5	[24;43]	0	1	9
VI	CHU Limoges	10	30,9	[8;51]	0	1	9
VII	CH Paris Necker	10	12,2	[4;17]	1	3	6
VIII	CHU Reims	10	26,5	[20;40]	0	1	9
IX	CHU Nantes	10	33,2	[7;45]	0	1	9
X	CHU Brest	10	27,4	[19;41]	0	0	10
XI	CHU Rennes	10	27,2	[11;57]	1	0	9
XII	CHU Besançon	10	31,6	[15;58]	0	0	10
	<b>Total</b>	<b>120</b>	<b>25,8</b>	<b>[1;58]</b>	<b>5</b>	<b>15</b>	<b>100</b>

P : primo-colonisation ; I : colonisation intermittente ; C : colonisation chronique

Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2021 Tous droits réservés.

# Age des patients et nature de la colonisation



Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2021 Tous droits réservés

# CMI50 et CMI90

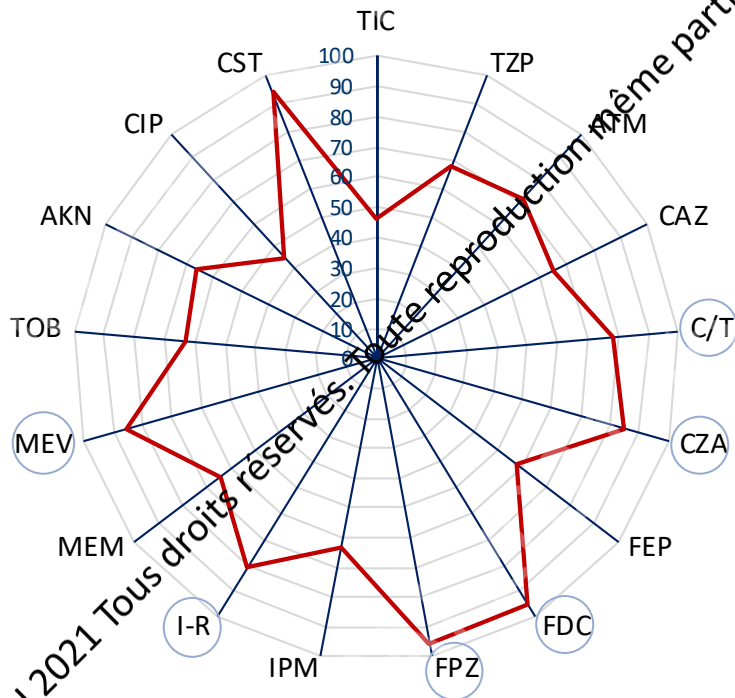
(n=298 souches de morphotypes et/ou antibiotypes différents)

	CMI50	CMI90
TIC : ticarcilline	32	> 512
TZP: pipéracilline/tazobactam	8/4	25/64
ATM : aztréonam	8	128
CAZ : ceftazidime	4	> 64
C/T : ceftolozane/tazobactam	1/4	32/4
CZA : ceftazidime/avibactam	2/4	32/4
FEP : céfépime	8	> 64
FDC : céfidérocil	0,12	2
FPZ : céfépime/zidébactam	2/2	8/8
IPM : imipénème	2	32
I-R : imipénème/relebactam	≤ 0,5/4	8/4
MEM : méropénème	1	16
MEV : méropénème/vaborbactam	≤ 0,5/8	16/8
TOB : tobramycine	2	16
AKN : amikacine	16	128
CIP : ciprofloxacine	1	8
CST : colistine	1	2

34 souches (11,4%) avec un phénotype multisensible

# Sensibilité des souches CF aux antibiotiques

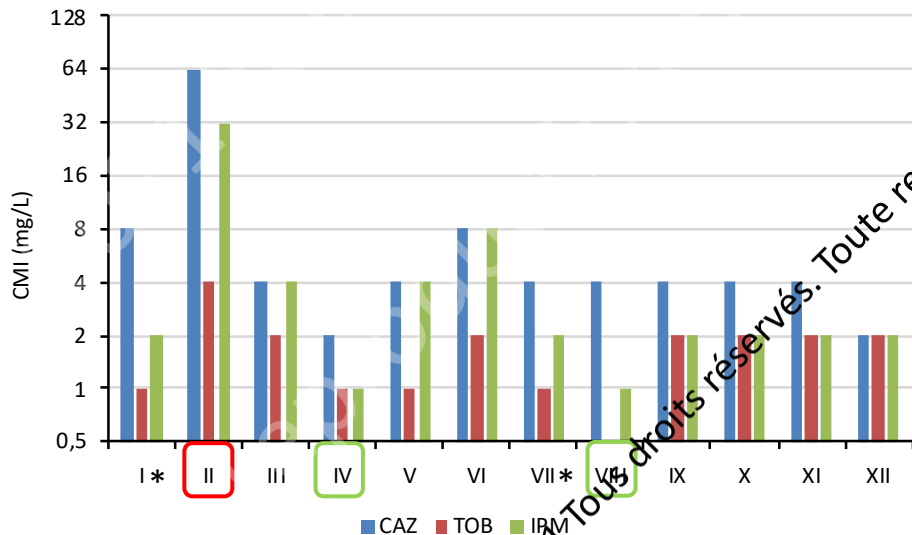
(GERPA-Muco2, n=298 souches de 12 CRCM)



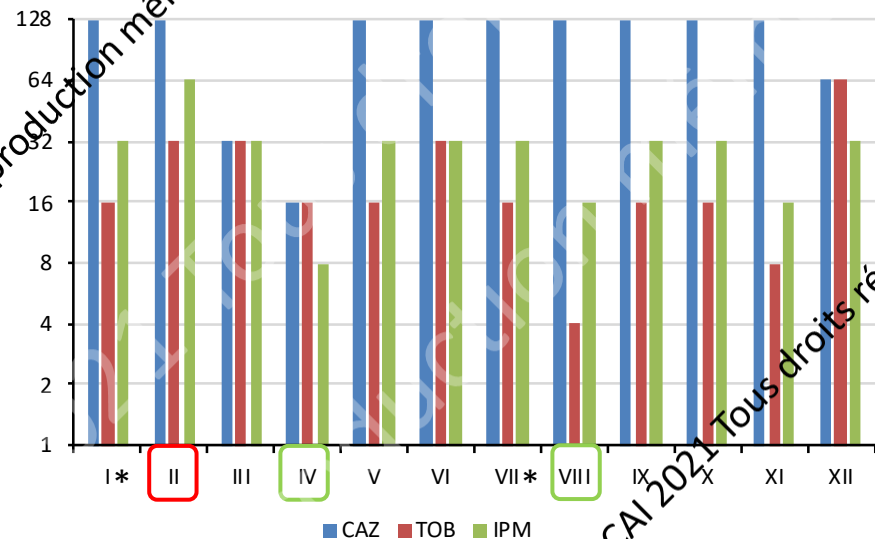
- TIC : ticarcilline
- TAZ : pipéracilline/tazobactam
- ATM : aztréonam
- CAZ : ceftazidime
- C/T : ceftolozane/tazobactam
- CZA : ceftazidime/avibactam
- FEP : céfépime
- FDC : céfidéocol
- FPZ : céfépime/zidébactam
- IPM : imipénème
- I-R : imipénème/relebactam
- MEM : méropénème
- MEV : méropénème/vaborbactam
- TOB : tobramycine
- AKN : amikacine
- CIP : ciprofloxacine
- CST : colistine

# Comparaisons inter-CRCM

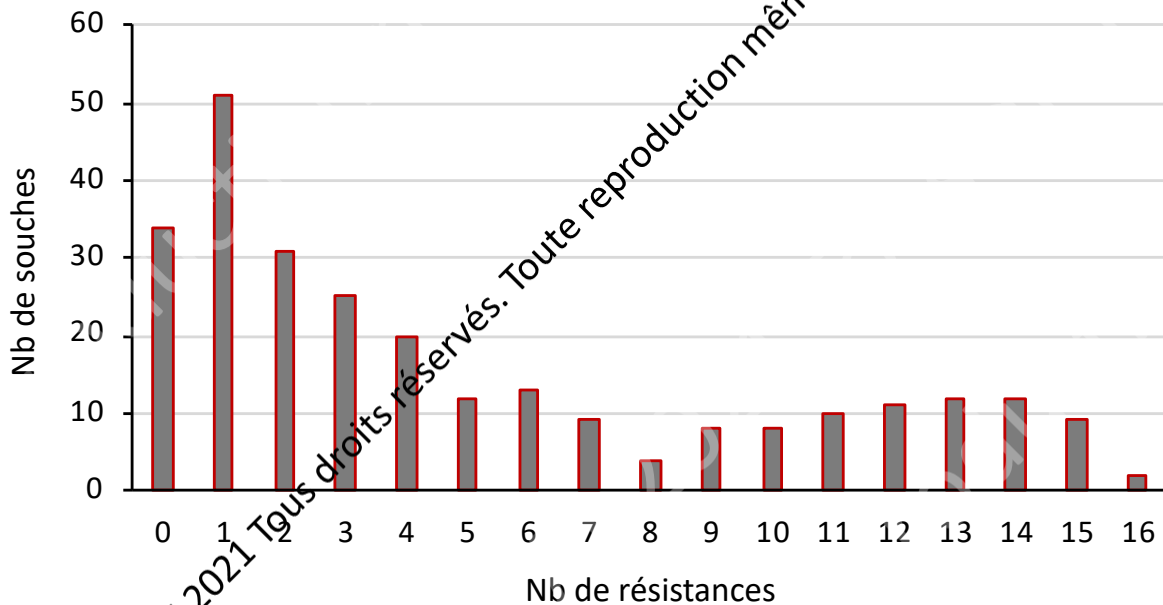
CMI<sub>50</sub>



CMI<sub>90</sub>

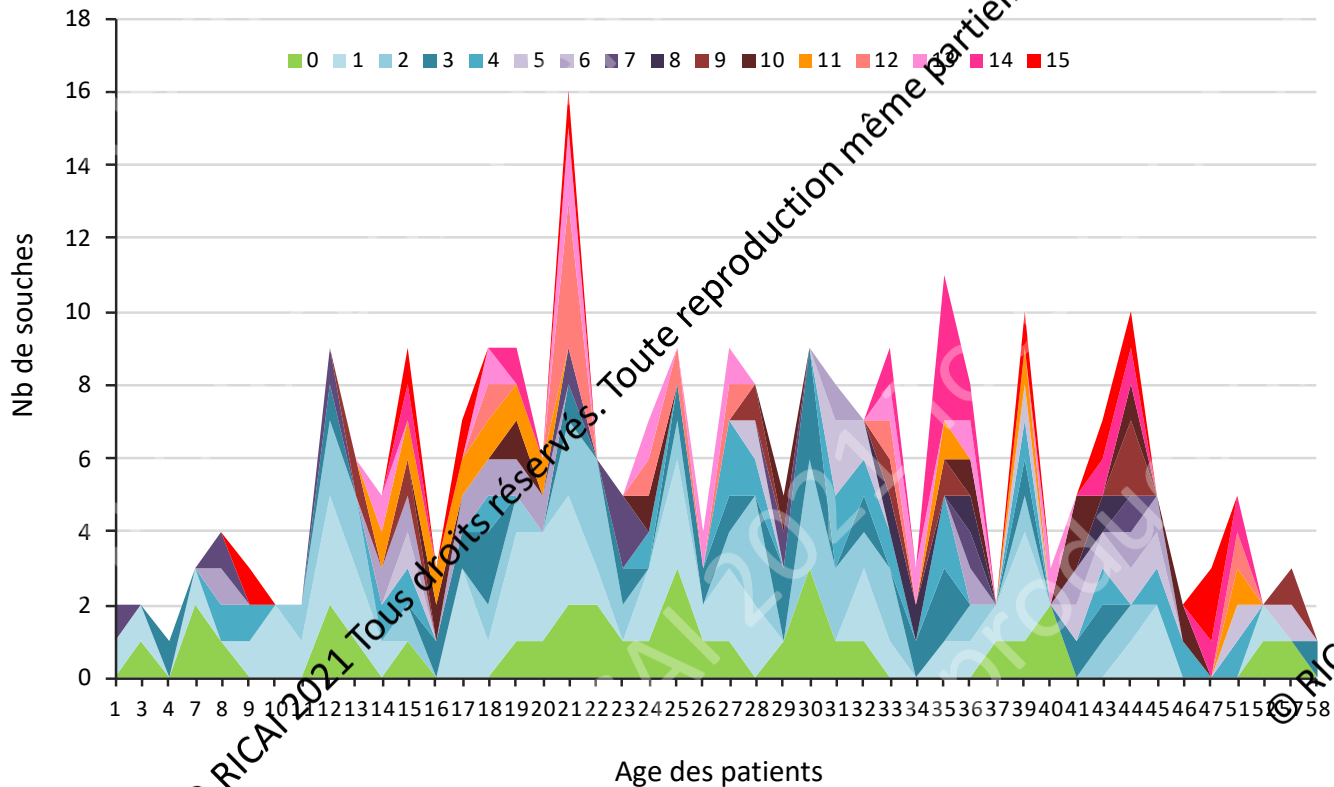


# Multirésistance des souches CF





# Multirésistance vs âge des patients



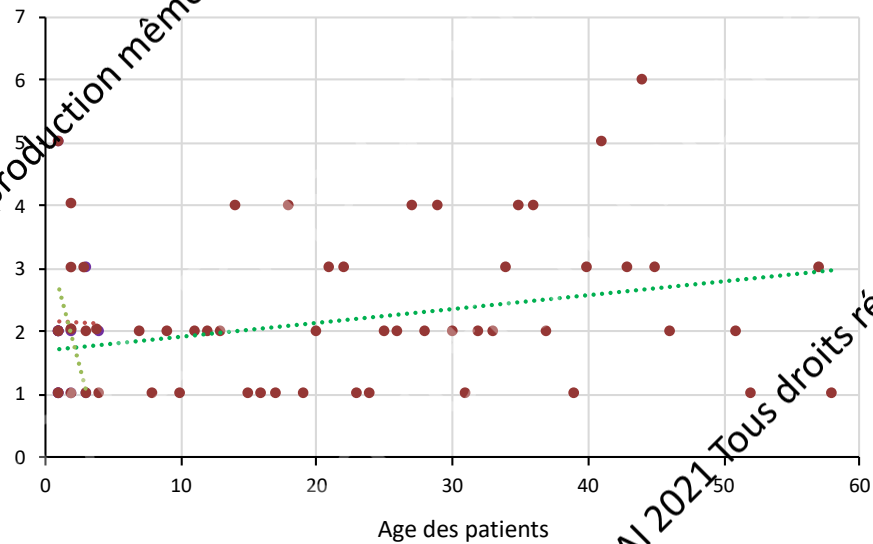
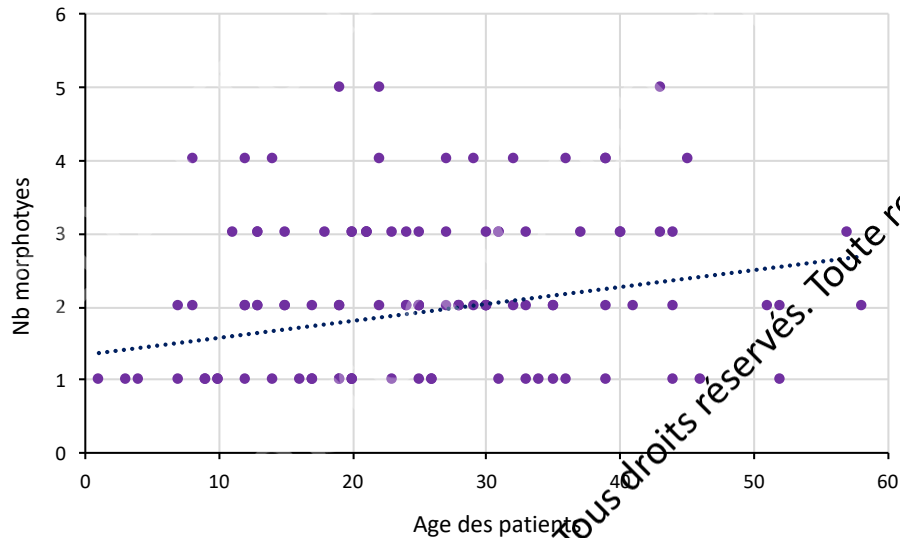
Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2021 Tous droits réservés.

Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2021 Tous droits réservés.

# Morphotypes vs antibiotypes



© RICAI 2021. Tous droits réservés.

© RICAI 2021. Tous droits réservés.

# Relation morphotype des colonies et résistance

Nb de morphotypes	Nb de profils de résistance / patient							% erreurs
	1	2	3	4	5	6		
1	19	15	3	2	0	0	39	51,3%
2	16	17	2	3	1	0	39	15,4%
3	3	12	9	2	1	1	28	14,3%
4	0	0	6	5	0	0	11	0,0%
5	0	1	0	1	1	0	3	0,0%
	38	45	20	13	3	1	120	

% redondance 50,0% 28,9% 30,0% 7,7% 0,0%

- Adéquation morphotype-résistance : **51 patients/120 (42,5%)**
- Nombre de morphotypes > nombre de profils de résistance chez un même patient : **39 patients/120 (32,5%)**
- Nombre de morphotypes < nombre de profils de résistance chez un même patient : **30 patients/120 (25%)**

# Discordances morphotypes vs antibiotypes

AGE	MORPHOTYPE	TIC	TZP	ATM	CAZ	C/T	CZA	FEP	FPZ	AKN	TOB	IPM	I-R	MEM	MEV	CST	CIP	FDC
9 ans	1	32	≤4/4	4	2	1/4	2/4	4	4/4	4	0,5	2	≤0,5/4	1	1/8	1	0,25	≤0,03
		128	256/4	>128	32	32/4	32/4	32	4/4	128	>64	>64/4	64	64/8	>16	4	0,25	
18 ans	1	64	32/4	8	8	1/4	2/4	8	4/4	64	4	≤0,5	≤0,5/4	≤0,5	≤0,5/8	2	0,5	0,12
		128	64/4	16	16	2/4	4/4	8	2/4	4	1	1	≤0,5/4	1	≤0,5/8	2	≤0,12	0,12
34 ans	1	32	8/4	4	2	2/4	2/4	8	4/4	4	0,5	32	2/4	4	4/8	1	≤0,12	0,12
		>512	>256/4	128	>64	>32/4	32/4	>64	4/4	>128	>32	16	8/4	64	32/8	2	0,5	1
		128	16/4	32	8	2/4	8/4	16	8/8	4	0,5	32	8/4	16	16/8	1	1	0,12
21 ans	3	>512	256/4	64	4	16/4	>32/4	>64	8/8	16	4	64	8/4	16	8/8	1	8	0,25
		>512	>256/4	>128	>64	>32/4	>32/4	>64	8/8	16	2	64	16/4	32	16/8	1	16	1
		>512	>256/4	>128	>64	>32/4	>32/4	>64	16/16	32	4	64	32/4	32	16/8	1	4	0,5
		>512	256/4	128	>64	16/4	>32/4	>64	4/4	32	4	32	3/4	16	8/8	≤0,5	2	0,5
		>512	>256/4	>128	>64	2/4	>32/4	>64	4/4	16	2	32	16/4	16	8/8	1	0,12	0,12

# Résistance des souches CF au céfidérocol

(n=14/298 : 4,7%)

## Variations d'acides aminés vs souche PAO1

R53Q, T79A

T79A, G216S (boucle Ω), G222S, N321S (R2-H11)

T79A, L150R, V213A (boucle Ω), G222A

T79A, L150R, V213A (boucle Ω), G222A

T79A, L150R, V213A (boucle Ω), G222A

T79A, L150R, V213A (boucle Ω)

T79A, L150R, V213A (boucle Ω)

T79A, G103D (?), L211P (boucle Ω), V213A (boucle Ω), D219G (boucle Ω)

T79A, G103D (?), L211P (boucle Ω), D219G (boucle Ω)

V19A, T79A, V213A (boucle Ω), G365A

T79A, G157D (H5)

T79A, L174I, Q178R (?), V179L, V213A (boucle Ω), P248Q (?), S280A (?), I299V, V330I, G365A, K370A

R53Q, T79A, V213A (boucle Ω)

V19A, T79A, Q120R (H3-H4), V213A (boucle Ω), G365S

Mécanismes additionnels ?

	CAZ	CA	FDC
PAO1 (pUCP24)	2	1	0,5
PAO1 (pUCP24::PDC-1)	16	1	0,5
PAO1 (pUCP24::PDC-1/G216S)	64	8	4
PAO1 (pUCP24::PDC-1/N321S)	64	2	1
PAO1 (pUCP24::PDC-1/V213A)	64	4	1
PAO1 (pUCP24::PDC-1/G157D)	32	32	2
PAO1 (pUCP24::PDC-1/Q120K)	>256	2	1

## Conclusions

- Une population de souches plus résistante que la moyenne des souches cliniques non CF, notamment aux nouvelles  $\beta$ -lactamines et associations  $\beta$ -lactamine / inhibiteur de  $\beta$ -lactamases (C/T, I-R, MEV, FDC).
- La colistine reste l'antibiotique le plus souvent actif *in vitro*. La CMI doit être déterminée par la méthode de microdilution.
- Rôle probable des mutants hypermutateurs dans l'évolution des souches (variants AmpC).
- Des disparités entre CRCM dans la sensibilité des souches aux antibiotiques, sans lien apparent avec l'âge des patients, les biais de recrutement, protocoles d'antibiothérapie, contaminations croisées ?)
- Pas de relation stricte entre le morphotype des colonies et antibiogrammes quel que soit l'âge. Il est recommandé de réaliser au minimum 2 antibiogrammes lorsqu'un seul morphotype est observé sur les boîtes d'isolement primaire.

## Remerciements :

Pauline Triponney (CNR)

Justine Facon (BTS)

Geneviève Hery-Arnaud (CHU de Brest)

Emilie Cardot-Martin (APHP Foch, Paris)

Fabien Garnier (CHU de Limoges)

Anne Doléans-Jordheim (CHU de Lyon)

Jocelyne Caillon (CHU de Nantes)

Agnès Ferroni (APHP Necker, Paris)

Thomas Guillard (CHU de Reims)

Vincent Cattoir (CHU de Rennes)

Patricia Mariani (APHP Robert Debré, Paris)

Guenevièvre Imbert (CH Toulon)

Hélène Guet-Revillet (CHU Toulouse)

Katy Jeannot (CHU de Besançon)

