

## QRM 1 *Pseudomonas aeruginosa*

Concernant la résistance de *Pseudomonas aeruginosa* (*P. a*) aux antibiotiques, quelle(s) est(sont) l'(es) affirmation(s) exacte(s) ?

- A/ *P. a* peut acquérir un gène de bêta-lactamase d'une autre espèce par transduction via des phages
- B/ la résistance aux carbapénèmes est nécessairement enzymatique
- C/ les cellules persistantes de *P.a* présentes en biofilm expriment un mécanisme de résistance permanent et héréditaire
- D/ les souches multi-résistantes de *P. a* sont majoritairement des clones épidémiques
- E/ une souche de *P. a* est dite multi-résistante si elle résiste à au moins 1 agent de 3 familles antibiotiques

- A/ *P. a* peut acquérir un gène de bêta-lactamase d'une autre espèce par transduction via des phages :

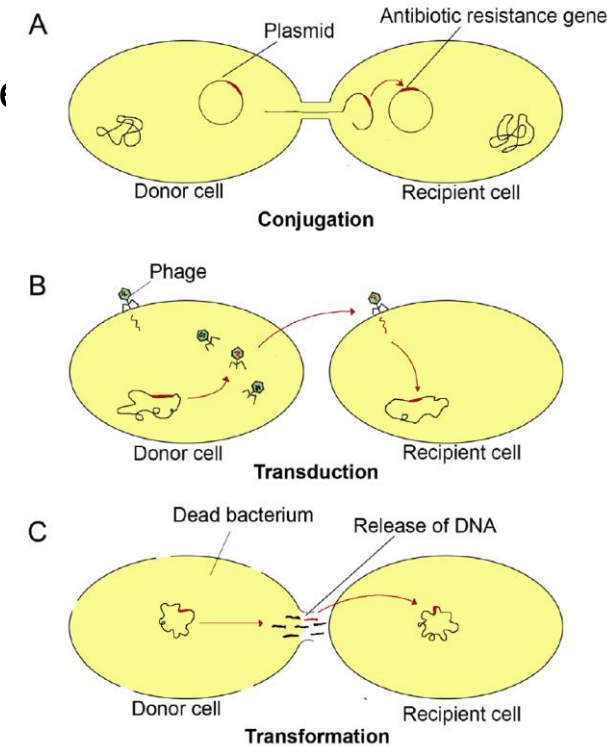
VRAI :

- résistance par acquisition horizontale de gènes de résistance, depuis d'autres souches de *P. a* ou d'autres genres bactériens
- Ce mécanisme est décrit pour la résistance aux bêta-lactamines (VIM, NDM...), aux aminosides....
- certains intégrons peuvent être porteurs de plusieurs mécanismes de résistance

- B/ la résistance aux carbapénèmes est nécessairement enzymatique

FAUX :

- la résistance aux carbapénèmes peut être liée à un gène de carbapénémase, mais chez *P. a* elle est plus fréquemment due à un mécanisme de mutation d'une porine (Opr D), induit par une pression thérapeutique



- C/ les cellules persistantes de *P.a* présentes en biofilm expriment un mécanisme de résistance permanent et héréditaire

Faux : il s'agit d'un mécanisme dit adaptatif : switch phénotypique lié à des conditions environnementales, à l'origine d'une perte d'efficacité des antibiotiques. Ce mécanisme adaptatif est réversible et non héréditaire contrairement aux mécanismes de résistance « classiques ».

*Thi, International Journal of Molecular Sciences.2020. 10.3390/ijms21228671*

- D/ les souches multi-résistantes de *P. a* sont majoritairement des clones épidémiques

FAUX : la majorité des souches de *P.a* MDR ou XDR sont des souches isolées, mais des épidémies clonales locales ou mondiales de clones dits » à haut-risque sont décrits

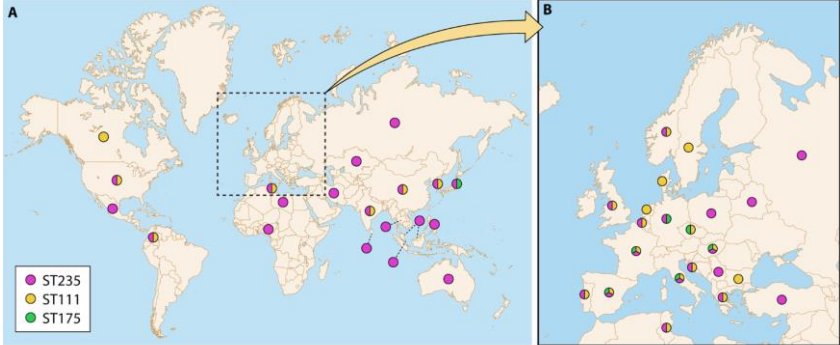


FIG 1 World distribution (A) and European distribution (B) of ST235, ST111, and ST175 based on published data. (Reproduced from reference 3 with permission from Elsevier.)

- E/ une souche de *P. a* est dite multi-résistante si elle résiste à au moins 1 agent de 3 familles antibiotiques

VRAI :

Une souche est dite MDR si elle est intermédiaire ou résistante à  $\geq 1$  agent de  $\geq 3$  classes antibiotiques

Une souche est dite XDR si elle est I ou R à  $\geq 1$  agent dans toutes les classes antibiotiques sauf 1 ou 2

Une souche est dite PDR si elle est I ou R à tous les agents

(Quid avec concentrations critiques épidémiologiques ? )

## QRM 2 *Pseudomonas aeruginosa* (P.a)

Concernant la prise en charge des infections sévères à *Pseudomonas aeruginosa*, quelle(s) est(sont) l'(es) affirmation(s) exacte(s) ?

- A/ en traitement documenté, il est démontré que des associations d'antibiotiques réduisent la mortalité et préviennent la sélection de résistance
- B/ en France les souches isolées d'hémocultures ou de LCR sont plus fréquemment résistantes aux carbapénèmes qu'à la ceftazidime
- C/ l'administration de cefotaxime peut induire l'expression de la céphalosporinase chromosomique
- D/ en France parmi les souches isolées d'hémocultures ou de LCR 11 à 15% sont MDR
- E/ L'avibactam restaure l'activité de la ceftazidime sur une majorité des souches productrices de BLSE

- A/ en traitement documenté, il est démontré que des associations d'antibiotiques réduisent la mortalité et préviennent la sélection de résistance.

FAUX : quelques études démontrent une réduction de la mortalité par une bithérapie en traitement probabiliste des bactériémies à *P.a*, mais cela n'est pas démontré en traitement documenté.

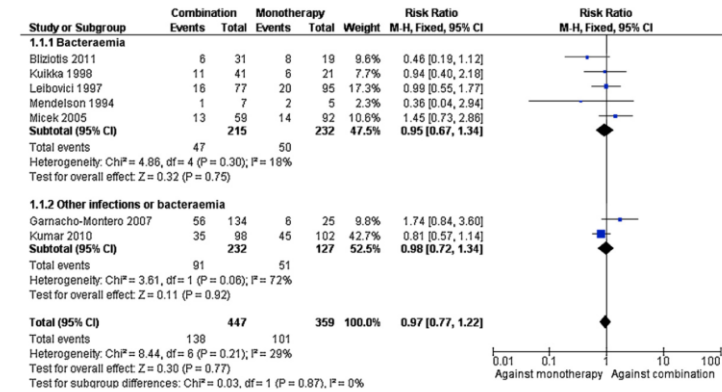


Fig. 2. Forest plot depicting the risk ratios of all-cause mortality of patients with *Pseudomonas aeruginosa* infections treated definitively with  $\beta$ -lactam/aminoglycoside or fluoroquinolone combination versus  $\beta$ -lactam monotherapy. Vertical line = "no difference" point between the two regimens. Squares = risk ratios; diamonds = pooled risk ratios for all studies. Horizontal lines = 95% confidence interval (CI).

Vardakas. *International journal of antimicrobial agents*.2013.10.1016/j.ijantimicag.2012.12.006.

- B/ en France les souches isolées d'hémocultures ou de LCR sont plus fréquemment résistantes aux carbapénèmes qu'à la ceftazidime

VRAI : Résistance aux carbapénèmes 16%, vs ceftazidime 13% (source EARS-net 2018)

- C/ l'administration de cefotaxime peut induire l'expression de la céphalosporinase chromosomique

VRAI

- D/ en France parmi les souches isolées d'hémocultures ou de LCR 11 à 15% sont MDR

VRAI : (source EARS-net 2018)

- E/ L'avibactam restaure l'activité de la ceftazidime sur la majorité des souches de *P.a* productrices de BLSE

VRAI..

*Torrens Antimicrobial Agents and Chemotherapy.2016. 10.1128/aac.01282-16.*

Mais pas toutes, intérêt de la concertation clinico-microbiologique ++,

de la détermination des CMI et des mécanismes de résistance.

CMI Ceftolozane/tazobactam < CMI Ceftazidime /avibactam

**Ceftolozane/tazobactam sensible**

- \* Souches surproduisant **AmpC**
- \* Souches productrices de BLSE, **SHV-2a**
- \* Souches productrices de carbapénémase **GES-5**

**Ceftazidime/avibactam sensible**

- \* Souches surproduisant **AmpC**
- \* Souches productrices de BLSE, **SHV-2a**
- \* Souches productrices de carbapénémase **GES-5 et KPC**

**Ceftolozane/tazobactam résistant**

- \* Certaines souches surproduisant **AmpC et/ou ESAC**
- \* Souches productrices de BLSE, **VEB, ES-OXA, PER, KPC, GES**
- \* Souches productrices de carbapénémases **de classe B (MBL)**

**Ceftazidime/avibactam résistante**

- \* Certaines souches surproduisant **AmpC et/ou ESAC**
- \* Souches surproduisant  **systèmes d'efflux**
- \* Souches productrices de BLSE, **VEB, ES-OXA, PER, GES**
- \* Souches productrices de carbapénémases **de classe B (MBL)**

### QRM 3 Concentrations critiques épidémiologiques (CCE)

Concernant les concentrations critiques épidémiologiques, quelle(s) est(sont) l'(es) affirmation(s) exacte(s) ?

- A/ La CCE est toujours supérieure ou égale au cut-off épidémiologique
- B/ le cut-off épidémiologique (E-Coff) peut varier au cours du temps pour un couple antibiotique bactérie
- C/ le E-Coff d'un antibiotique est parfois déterminé pour l'ensemble d'une espèce bactérienne
- D/ Une posologie élevée est recommandée lorsque, les posologies standard ont une faible probabilité de permettre d'atteindre la CCE
- E/ La CCE intègre la possibilité de variations inter-individuelles



- A/ La CCE est quasiment toujours supérieure ou égale au cut-off épidémiologique (E-Coff)

VRAI : La borne inférieure de la concentration critique doit permettre de traiter 99% des souches n'exprimant pas de mécanisme de résistance. Des exceptions existent par exemple pour certaines bactéries au sein d'un genre.

|                                      | <b>Entérobactérales</b> | <b><i>Pseudomonas</i></b> |
|--------------------------------------|-------------------------|---------------------------|
| E-Coff céfépime                      | 0,125                   | 8                         |
| Concentrations critiques céfépime    | 1-4                     | 8                         |
| E-Coff ceftazidime                   | 0,5                     | 8                         |
| Concentrations critiques ceftazidime | 1-4                     | 8                         |

- B/ le cut-off épidémiologique (E-Coff)

Faux : S'agissant de souches n'exprimant pas de mécanismes de résistance, le E-Coff est très stable pour un couple bactérie/antibiotique

- C/ le E-Coff d'un antibiotique est parfois déterminé pour l'ensemble d'une espèce bactérienne

Vrai : c'est le cas actuellement pour l'ensemble des entérobactérales, or les E-coff peuvent pourtant être différents au sein de l'espèce.

- D/ Une posologie élevée est recommandée lorsque, les posologies standard ont une faible probabilité de permettre d'atteindre la CCE

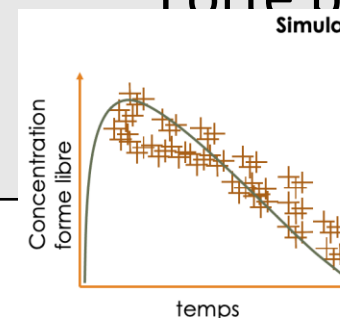
Vrai :

|                                      | Entérobactérales   | <i>Pseudomonas</i>            |
|--------------------------------------|--|-------------------------------|
| E-Coff ceftazidime                   | 0,5  | 8                             |
| Concentrations critiques ceftazidime | 1-4<br>(2 CC)  | 8                             |
| Posologie                            | S poso standard : 3x 1g<br>S forte poso : 3x2g ou perf continue 4g | <b>Forte poso obligatoire</b> |

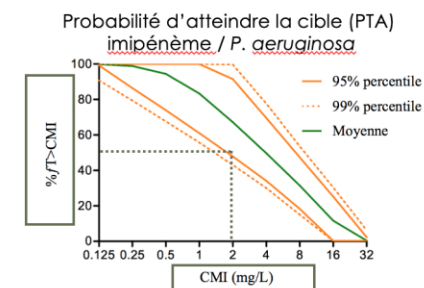
- E/ La CCE

Vrai :

Mouton, Clin Microbiol Infect, 2012 ; EUCAST, [www.eucast.org/](http://www.eucast.org/)



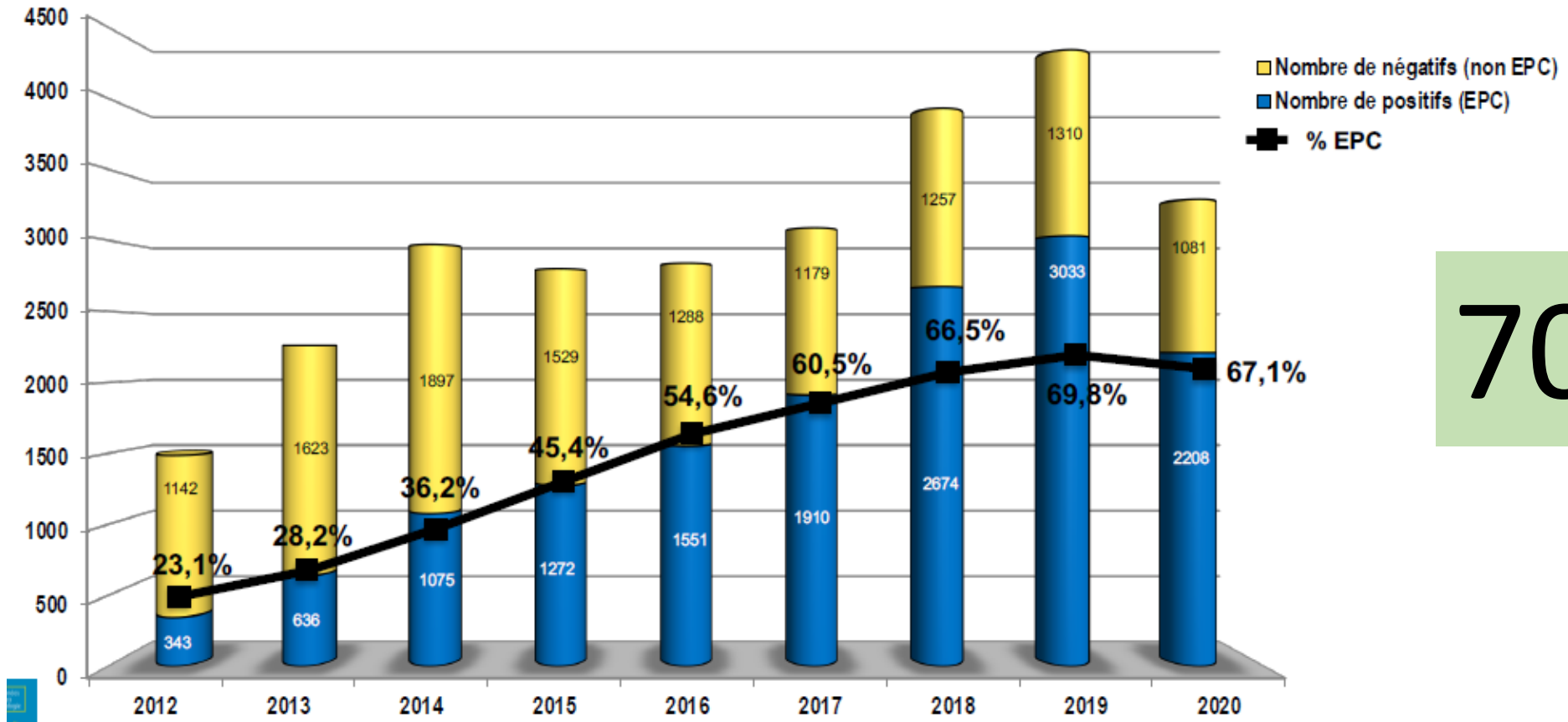
Simulations dites de Monte Carlo



Parmi les entérobactéries résistantes aux carbapénèmes isolées en France, combien le sont par production de carbapénémase ?

- A. Autour de 10 %
- B. Autour de 30 %
- C. Autour de 50 %
- D. Autour de 70 %
- E. Autour de 90 %

# Données CNR résistance aux antibiotiques 2020



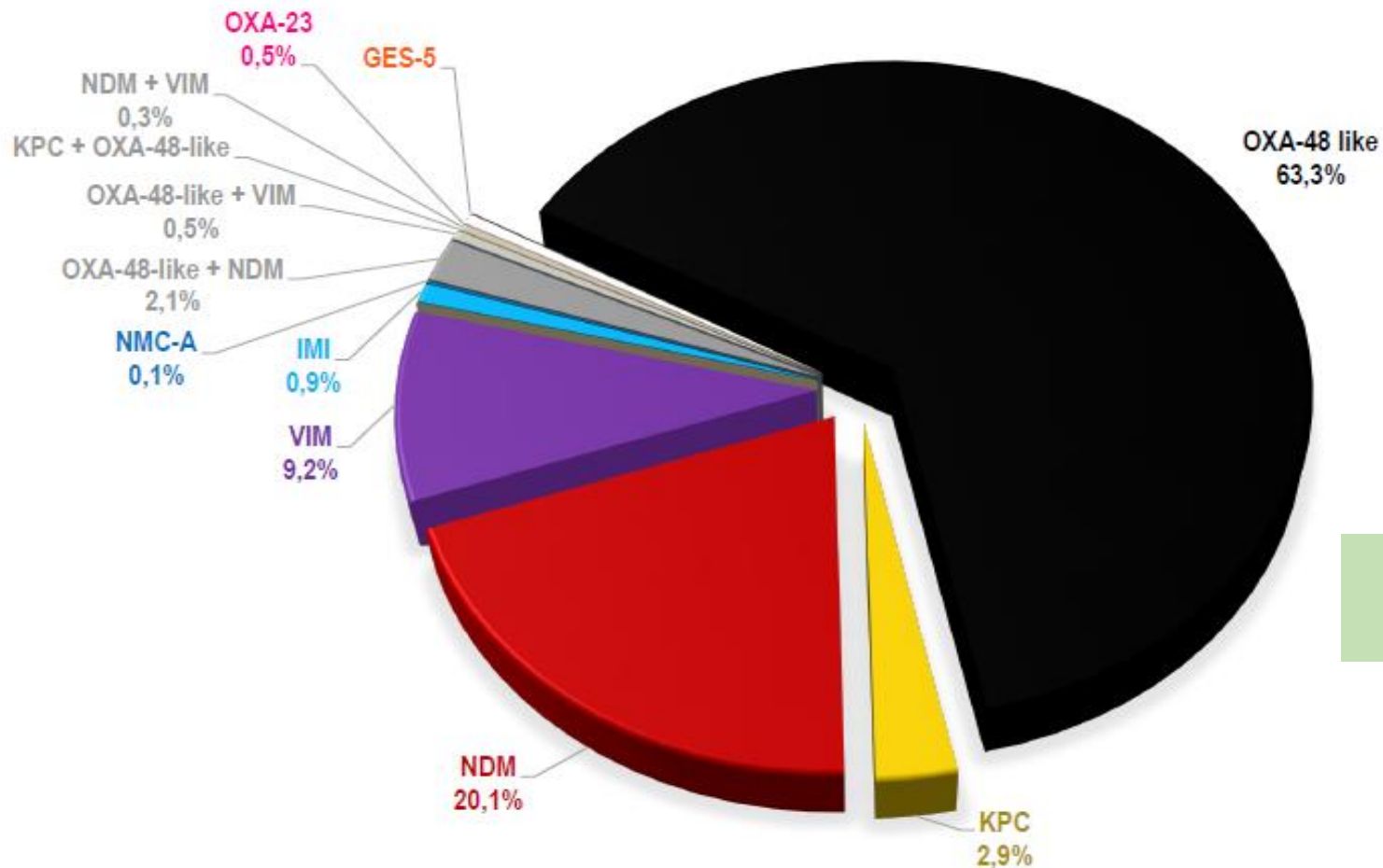
70 %

=> Nécessité de comprendre le mécanisme de résistance pour prescrire

Par ordre de fréquence, quelles sont les carbapénémases isolées chez les entérobactéries isolées en France ?

- A. NDM > OXA-48 > VIM
- B. OXA-48 > NDM > VIM
- C. VIM > KPC > OXA-48
- D. KPC > VIM > OXA-48
- E. OXA-48 > NDM > KPC

# Données CNR résistance aux antibiotiques 2020



OXA-48 > NDM > VIM

# Concernant le ceftazidime-avibactam

- A. Est commercialisé pour son action sur les SARM
- B. Est une alternative aux carbapénèmes pour traiter une infection à entérobactérie productrice de BLSE
- C. Est commercialisé pour son action sur les ERG
- D. Est efficace sur les entérobactéries productrices de KPC
- E. Est utilisé en dernier recours chez des patients atteints d'infections à entérobactérie productrice d'enzymes de type NDM

# Concernant le ceftazidime-avibactam

|             |        | Cefta<br>Avibactam |
|-------------|--------|--------------------|
| Class A     | SHV    |                    |
|             | TEM    |                    |
|             | CTX-M  |                    |
|             | KPC    |                    |
| Class B MBL | VIM    |                    |
|             | NDM    |                    |
|             | IMP    |                    |
| Class C     | AmpC   |                    |
| Class D     | OXA-48 |                    |



# Ceftazidime-avibactam

## HAS

antibiotique de dernier recours réservé aux patients atteints d'infections à **entérobactéries** sensibles au ceftazidime-avibactam et pour lesquels le recours aux carbapénèmes n'est pas envisageable en cas de résistance, notamment avec un mécanisme de résistance de type KPC ou OXA-48.

# Concernant le cefiderocol

- A. Est commercialisé pour son action sur les SARM
- B. Est une alternative aux carbapénèmes pour traiter une infection à entérobactérie productrice de BLSE
- C. Est commercialisé pour son action sur les ERG
- D. Est hydrolysé par les enzymes de type KPC
- E. Est utilisé en dernier recours chez des patients atteints d'infections à entérobactérie productrice d'enzymes de type NDM

# Cefiderocol

## HAS

antibiotique de **dernier recours** réservé aux patients atteints d'infections à bactéries à Gram négatif multirésistantes (notamment en cas d'**entérobactéries** et ***Pseudomonas aeruginosa***, avec un mécanisme de résistance de type KPC, oxacillinase ou métallo- $\beta$ -lactamases), à l'exception d'*Acinetobacter baumannii* et *Stenotrophomonas maltophilia*