

2èmes journées franco-tunisiennes de bon usage des anti-infectieux
19 - 20 octobre 2018

Résistance à la colistine chez *A. baumannii* : mécanismes et alternatives thérapeutiques

Dr Yosra Chebbi
AHU en microbiologie
Service des laboratoires
Centre National de Greffe de Moelle Osseuse

Introduction

- Colistine:
 - AMM en 1958
 - néphrotoxicité et neurotoxicité → Peu à peu remplacée par d'autres antibiotiques moins toxiques
 - Regain d'intérêt dans le traitement des infections à BGN multi-résistants
(*A. baumannii*, *P. aeruginosa*)
- Émergence des souches d'*A. baumannii* résistantes à la colistine → pan-résistantes

Prévalence de la résistance à la colistine (1)

Xie et al. *Emerging Microbes & Infections* (2018) 7:21
DOI: 10.1080/14487054.2018.1488888

Emerging Microbes & Infections

ARTICLE

Open Access

Analysis of global prevalence of antibiotic resistance in *Acinetobacter baumannii* infections disclosed a faster increase in OECD countries

Ruiqiang Xie¹, Xiaohua Douglas Zhang¹, Qi Zhao², Bo Peng^{2,3} and Jun Zheng¹

Évolution de la prévalence de la résistance à la colistine par région (2000–2016)

Table 3 The pooled prevalence of antibiotic resistance to the commonly prescribed antibiotics at three different periods in OECD and non-OECD countries

Antibiotic	OECD (95% CI)			Non-OECD (95% CI)	
	2000–2005	2006–2010	2011–2016	2006–2010	2011–2016
Imipenem	23.8 (9.7–38.0)	51.6 (34.4–68.9)	73.9 (54.8–95.6)	72.1 (58.2–86.0)	77.8 (66.7–88.4)
Amikacin	38.2 (18.0–58.8)	43.6 (21.9–65.3)	66.6 (40.4–92.7)	72.2 (61.6–82.7)	76.2 (59.0–93.4)
AMP-SUL	29.2 (5.6–52.8)	44.7 (23.1–66.1)	72.3 (48.9–95.8)	66.7 (63.7–69.8)	74.0 (58.9–88.1)
Tobramycin	27.4 (13.6–41.1)	46.7 (21.6–71.8)	62.3 (37.1–87.5)	51.4 (41.0–58.9)	72.4 (49.8–95.0)
Ceftazidime	57.3 (37.5–77.2)	74.7 (55.6–93.8)	81.8 (65.4–95.5)	78.6 (66.0–91.0)	89.7 (82.2–97.1)
Meropenem	25.4 (10.4–40.2)	55.6 (42.9–68.3)	70.1 (46.5–93.6)	75.8 (58.6–93.1)	81.1 (69.4–92.7)
PIP-TAZ	49.9 (25.7–74.1)	63.7 (36.1–91.4)	80.1 (61.0–100)	84.0 (72.9–95.2)	85.2 (77.0–93.5)
Cefepime	57.9 (46.0–69.8)	65.0 (46.9–82.1)	78.2 (51–100)	79.7 (63.8–95.6)	89.4 (81.4–97.6)
Colistin	NA	0.0 (0.0–1.0)	1.3 (0.0–2.9)	0.0 (0.0–1.0)	1.6 (0.0–3.7)
Tigecycline	NA	11.3 (3.1–19.4)	13.1 (3.5–22.7)	14.0 (3.9–25.1)	14.1 (2.3–25.8)

AMP-SUL ampicillin-sulbactam, PIP-TAZ piperacillin-tazobactam, NA not available

Prévalence de la résistance à la colistine (2)

- En Tunisie:
 - Étude multicentrique en 2017
 - 2,9% (7/241) des souches responsables d'infection étaient résistantes à la colistine

Prévalence de la résistance à la colistine (3)

Résistance à la colistine sous estimée



• Hétérorésistance+++

- Techniques de détection difficile
- Taux variables: 23% à 100% des souches sensibles à la colistine
- Favorise l'émergence de clones résistants

→ Administration d'une dose de charge
Utilisation des associations d'antibiotiques

Mécanismes de résistance à la colistine

- Mutation chromosomique
- Deux principaux mécanismes
 - **Modification de LPS+++:**
 - CMI entre 4 et 256 mg/l → niveau de Rce dépend du nbre de mutation
 - Addition de groupements phosphoethanolamine (pEtN) au lipide A
 - mutation dans l'opéron pmrCAB
 - activation constitutive du système à deux composants: PmrA/PmrB
 - hyperexpression de la pEtN transferase(PmrC)
 - Addition de galactosamine
 - galactosamine transférase non encore identifiée
 - **Perte de LPS**
 - haut niveau de résistance (CMI > 128 mg/l)
 - (-) du gène de synthèse du lipide A (*lpxA*, *lpxC* ou *lpxD*)
- Mécanisme plus rare
 - **Efflux:**
 - Hétérorésistance
 - Hyperexpression des pompes à efflux: AdeABC, AdeFGH, AdeIJK, CraA, AmvA, AbeS, AbeM

Alternatives thérapeutiques

- Infection à *A. baumannii* résistant à la colistine:
 - Plusieurs schémas thérapeutiques
 - Plusieurs associations:
 - carbapénèmes/sulbactam/aminosides
 - colistine/rifampicine/glycopeptides
 - Absence d'études cliniques randomisées
 - Séries de cas, essais in vitro, sur modèles animaux
- pas de consensus



Association à base de colistine/doripénème/tigécycline

20 Souches d'*A. baumannii* :

- Toutes résistantes à la colistine et au doripénème
- 12 résistantes à la tigécycline

	Colistine+doripénème	Colistine+tigécycline		Doripénème+tigécycline	
		TGC (S)	TGC (I/R)	TGC (S)	TGC (I/R)
Bactéricidie	15/20	6/8	8/12	2/8	4/12
Synergie	11/20	3/8	7/12	3/8	7/12

Vancomyine+ colistine+ rifampicine

Pneumonie acquise sous ventilation mécanique

• patient âgé de 77 ans:

• *A. baumannii*: CS (R; CMI=4 mg/l) , RIF (S; CMI=2mg/l) , VANCO (R; 64 mg/L)

→ Résolution de l'infection

→ In vitro: Bactéricidie rapide dans les 2 heures

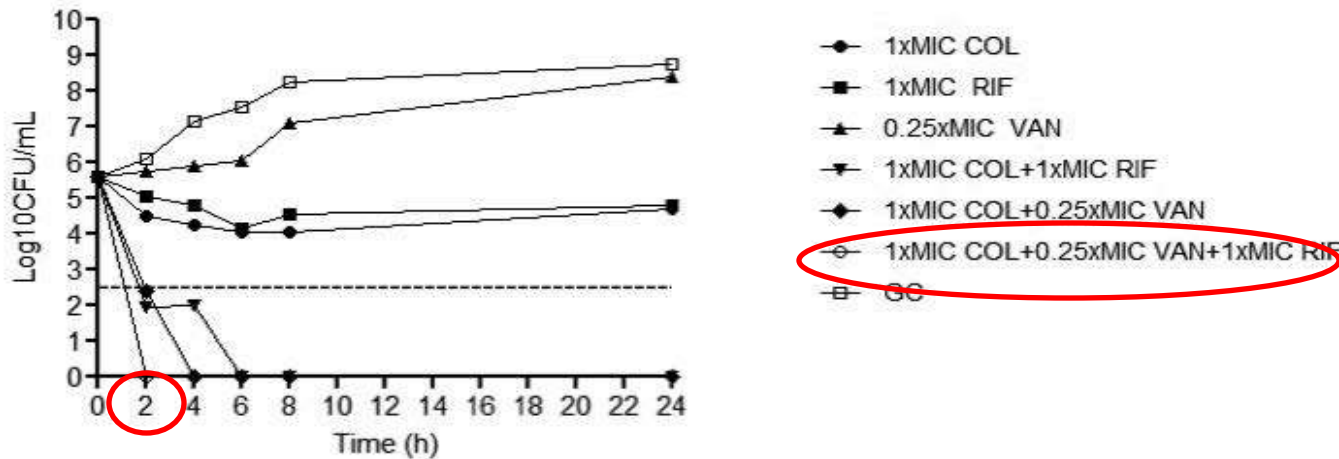


Figure 1 - Killing studies evaluating the activity of COL, VAN and RIF, alone and in combination at different concentrations, against a colistin- and carbapenem-resistant *A. baumannii*. COL: colistin; VAN: vancomycin; RIF: rifampin; GC: growth control. Dashed line represents bactericidal activity that occurred at any time point compared to the initial bacterial inoculum.

Polymyxine B+ méropénème + Ampicilline-sulbactam

Modèle d'infection à fibres creuses:

- Éradication complète d'*A. baumannii* (polymyxine (R), méropénème (R), amp-sulbactam (R)) dans les 96H

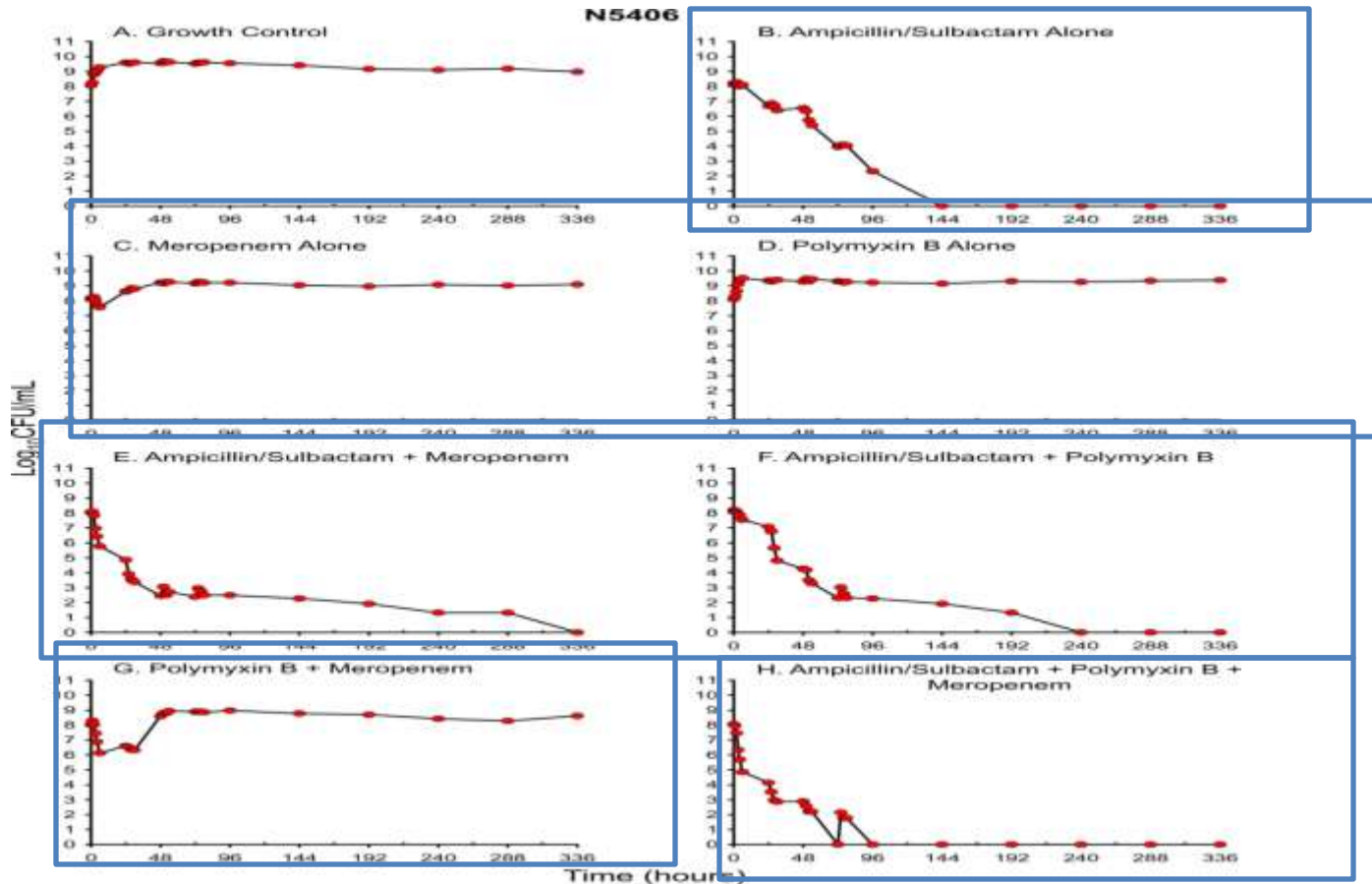


FIG 2 The 14-day HFIM results of growth control (A), ampicillin-sulbactam (B), meropenem (C), and polymyxin B (D) alone, in double combinations (E, F, and G), and in a triple combination (H) against 10^8 CFU/ml of strain N5406. The limit of detection was ~ 100 CFU/ml. Antibiotic regimens were 8/4 g of ampicillin-sulbactam every 8 h (fC_{max} , 132/70.2 mg/liter; $t_{1/2}$, 1.5 h), 2 g of meropenem every 8 h (fC_{max} , 54.8 mg/liter; $t_{1/2}$, 1.5 h; 3-h prolonged infusion), and 3.33 mg/kg of polymyxin B at 0 h (fC_{max} , 3.61 mg/liter; $t_{1/2}$, 8 h) and then 1.43 mg/kg every 12 h thereafter (fC_{max} , 2.41 mg/liter).

Traitement d'avenir

Nouveaux antibiotiques

- **Eravacycline :**
 - Fluorotétracycline
 - Même mécanisme d'action que la tigécycline (- de la synthèse protéique) mais 2 fois plus actif sur les BGN
- **ETX2514SUL:**
 - ETX2514 (inhibiteur à large spectre de β -lactamases de classe A, B et D) + sulbactam
- **RX-P873 :**
 - pyrrolo-cytosine
 - Inhibiteur de la synthèse protéique

Peptides antimicrobiens

Bactériophage

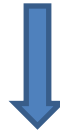
Conclusion



Infection à *A. baumannii* résistant à la colistine

=

impasse thérapeutique



Plusieurs associations d'antibiotiques



Besoin urgent d'essais contrôlés
randomisés