

Pseudomonas aeruginosa : résistance et options thérapeutiques à l'aube du deuxième millénaire¹

N. Mesaros⁽¹⁾, P. Nordmann⁽²⁾, P. Plésiat⁽³⁾, M. Roussel-Delvallez⁽⁴⁾, J. Van Eldere⁽⁵⁾, Y. Glupczynski⁽⁶⁾, Y. Van Laethem⁽⁷⁾, F. Jacobs⁽⁸⁾, P. Lebecque⁽⁹⁾, A. Malfroot⁽¹⁰⁾, P.M. Tulkens⁽¹⁾, F. Van Bambeke⁽¹⁾

(1) Unité de pharmacologie cellulaire et moléculaire, Université catholique de Louvain 7370, avenue Mounier 73, Bruxelles, Belgique.

(2) Hôpital de Bicêtre & Université de Paris XI, Paris.

(3) Centre hospitalo-universitaire Jean Minjot, & Université de Franche-Comté, Besançon.

(4) Centre hospitalier régional universitaire (Hôpital Calmette) & Université de Lille 2, Lille.

(5) Universitair Ziekenhuis Gasthuisberg & Katholieke Universiteit Leuven, Louvain, Belgique.

(6) Cliniques universitaires de Mont-Godinne, Yvoir & Université catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique.

(7) Centre hospitalo-universitaire St-Pierre & Université libre de Bruxelles, Bruxelles, Belgique.

(8) Hôpital Erasme & Université libre de Bruxelles, Brussels, Belgique.

(9) Cliniques universitaires Saint-Luc & Université catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique.

(10) Academisch Ziekenhuis & Vrije Universiteit Brussel AZ-VUB, Bruxelles, Belgique.

Correspondance : P.M. TULKENS, voir adresse ci-dessus.

e-mail : tulkens@facm.ucl.ac.be

Résumé/Abstract

Pseudomonas aeruginosa : résistance et options thérapeutiques à l'aube du deuxième millénaire

N. Mesaros, P. Nordmann, P. Plésiat, M. Roussel-Delvallez, J. Van Eldere, Y. Glupczynski, Y. Van Laethem, F. Jacobs, P. Lebecque, A. Malfroot, P.M. Tulkens, F. Van Bambeke

Objectifs. Présenter au clinicien une vue d'ensemble des pathologies liées aux infections à *P. aeruginosa* (manifestations cliniques, résistance aux antibiotiques, diagnostic, options thérapeutiques actuelles et futures) sur la base des données récentes de la littérature et en fonction de la vision de spécialistes de ces sujets.¹

Points essentiels abordés. *Pseudomonas aeruginosa* est responsable d'un grand nombre d'infections nosocomiales et capable d'infecter presque tous les sites anatomiques (pré-dilection pour le tractus respiratoire en particulier chez les patients atteints de mucoviscidose). La résistance aux antibiotiques est souvent native (expression constitutive de β -lactamases et/ou de pompes à efflux, ou en raison d'une faible perméabilité de la membrane externe), mais aussi acquise (gènes codant pour des enzymes détruisant les antibiotiques, surexpression de pompes à efflux, diminution de l'expression des porines, mutation de cibles...). Ceci confère souvent à la bactérie un phénotype de multirésistance, rendant la détermination de la sensibilité des isolats essentielle. Le traitement empirique initial sera le plus souvent une bithérapie choisie sur la base de l'épidémiologie locale (β -lactamines plus aminoglycoside ou fluoroquinolone). Ce traitement devra être réajusté le plus rapidement possible sur la base des données de sensibilité, une optimisation de l'usage des antibiotiques sélectionnés, et l'évolution clinique. La colistine est utile vis-à-vis de souches multirésistantes. Les innovations thérapeutiques demeurent rares.

Conclusions. Les infections à *P. aeruginosa* peuvent être redoutables. Leur traitement implique un diagnostic précis. Il repose sur un choix rationnel d'antibiotiques et l'optimisation de leur usage sur des bases pharmacodynamiques.

Mots-clés : *Pseudomonas aeruginosa*, résistance aux antibiotiques, sensibilité, efflux, diagnostic, traitements, mucoviscidose, beta-lactamines, aminoglycosides, fluoroquinolones.

Introduction

Considéré longtemps comme un organisme largement opportuniste, *P. aeruginosa* est aujourd'hui clairement reconnu comme un pathogène nosocomial majeur chez les patients immunocompromis ou affaiblis, ainsi que dans le cadre de la mucoviscidose [2]. *P. aeruginosa* a toujours été considéré comme une cible difficile en chimiothérapie anti-infectieuse. La séquence complète de son génome [3] a permis de rationaliser cette observation car (i) 0,3 % des gènes sont directement impliqués dans les mécanismes de résistance ; (ii) il est capable d'acquérir des grands éléments mobiles (intégrons) codant pour des mécanismes de résistance provenant d'autres bactéries [4, 5]. En outre, son maintien dans de nombreux habitats aquatiques potentiellement contaminés par des antibiotiques (d'origine naturelle ou artificielle) contribue à la formation de réservoirs de gènes de résistance.

Manifestations cliniques

P. aeruginosa est invasif et toxigène, en raison de la production de facteurs de virulence de surface (qui lui permettent de s'attacher, de coloniser, et d'envahir les tissus), et sécrétés (qui endommagent les tissus et déclenchent des processus inflammatoires). Il est souvent difficile de

1. Préparé sur base des données présentées à un Symposium franco-belge « *Pseudomonas aeruginosa*: resistance and therapeutic options » tenu à l'Université catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique le 29 mars 2006 (voir <http://www.facm.ucl.ac.be/symposia/Pseudomonas/>) et d'un article de revue paru dans « *Clinical Microbiology and Infection* » [1].

***Pseudomonas aeruginosa*: resistance and therapeutic options at the dawn of the 2d millenium**

N. Mesaros, P. Nordmann, P. Plésiat, M. Roussel-Delvallez, J. Van Eldere, Y. Glupczynski, Y. Van Laethem, F. Jacobs, P. Lebecque, A. Malfroot, P.M. Tulkens, F. Van Bambeke

Objectives. To present to the clinician an overview of the pathologies caused by *P. aeruginosa* (clinical manifestations, antibiotic resistance, diagnostic, present and future therapeutic options) based on an analysis of the recent literature and on the opinions of specialists.

Main Points. *Pseudomonas aeruginosa* can cause a variety of nosocomial infections and can invade almost all anatomical sites (with a preference for the respiratory tract, especially in cystic fibrosis patients). Resistance is frequent and can be native (constitutive expression of β -lactamases and/or efflux pumps; low permeability of the outer membrane), but also acquired (genes coding for antibiotic-degrading enzymes, overexpression of efflux pumps, decreased permeability of porins, target mutations). These mechanisms often confer upon the organism a multi-resistance phenotype, making susceptibility testing essential. The initial empiric treatment will most often be a combined therapy, based on local epidemiology (typically a β -lactam plus an aminoglycoside or a fluoroquinolone). This treatment will need to be readjusted as soon as possible based on susceptibility determinations, optimized use of the antibiotics selected, and clinical outcome. Colistin is useful when dealing with multiresistant isolates. Therapeutic innovations remain scarce.

Conclusions. Infections caused by *P. aeruginosa* are potentially frightening. Treatment requires a correct diagnostic and rests upon a rational selection of antibiotics, the use for which must be optimized on pharmacodynamic basis.

Key words: *Pseudomonas aeruginosa*, antibiotic resistance, susceptibility, efflux, diagnostic, therapeutics, cystic fibrosis, beta-lactams, aminoglycosides, fluoroquinolones.

Antibiotiques 2007 ; 9 : 189-98

© 2007. Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

distinguer entre colonisation et invasion pathogène en l'absence d'outil diagnostique adéquat. *P. aeruginosa* infecte rarement les tissus sains, mais envahit aisément tous les tissus où les défenses sont compromises, ce qui explique le caractère essentiellement nosocomial des infections qu'il provoque. Le *tableau 1* montre les principales infections causées par *P. aeruginosa*. Les mortalités les plus élevées sont observées en cas de bactériémie chez les patients neutropéniques (30-50 % [6]), en cas de pneumonie nosocomiale (45-70 %) pour laquelle il est l'agent principal en cas de ventilation assistée [7], et en cas d'infection pulmonaire chez des sujets atteints de mucoviscidose [8]. Il est aussi un colonisateur fréquent des voies aériennes chez les patients souffrant de bronchectasies et de broncho-pneumopathie obstructive [9]. Les infections à *P. aeruginosa* sont une complication classique chez les patients soumis à une chimiothérapie anticancéreuse et présentant une neutropénie [10]. Des bactériémies et des septicémies s'observent aussi chez les patients en état d'immunodéficiência en relation avec une infection par le virus HIV, chez les diabétiques, ou chez les brûlés [11]. *P. aeruginosa* est la troisième cause d'infections urinaires acquises à l'hôpital (12 % [12]), le plus souvent consécutives à des cathétérisations, des instrumentations ou une chirurgie. *P. aeruginosa* est l'agent causal

prédominant dans les « otites du nageur » (une forme particulière d'otite externe [13]) et les otites malignes des patients diabétiques. Quoique moins fréquent que d'autres organismes, *P. aeruginosa* peut causer des infections ophtalmiques dévastatrices (kératites bactériennes des porteurs de lentilles de contact par exemple ; ophtalmies néonatales), des méningites et des abcès cérébraux (se propageant depuis des structures voisines ou consécutifs à des traumatismes ou des procédures diagnostiques invasives), et des endocardites (chez les utilisateurs de drogues intraveineuses, par exemple). Les infections cutanées et osseuses sont rares mais peuvent survenir après blessures pénétrantes [2]. *P. aeruginosa* cause rarement de vraies infections du système digestif (quoique des infections périrectales, des gastroentérites typiques, et des entérocrites nécrosantes aient été rapportées), mais, en règle générale, la colonisation par *P. aeruginosa* favorise le développement d'infections invasives chez le sujet à risque.

Résistance aux antibiotiques

Une infection par des souches résistantes ne doit pas être prise à la légère car elle augmente de trois fois la mortalité, de neuf fois le risque de bactériémie secondaire, de deux fois la durée d'hospitalisation et entraîne une inflation des coûts [14]. Les

principaux mécanismes de résistance observés en clinique sont montrés au *tableau 2*. Ils sont souvent présents simultanément [15].

La diminution de l'accumulation peut résulter de la perte de la porine OprD (qui affecte l'imipénème principalement [16]) ou d'un efflux actif (résistance croisée à de nombreux antibiotiques de classes différentes [17]). Ce dernier mécanisme contribue à la faible sensibilité intrinsèque de *P. aeruginosa* à de nombreux antibiotiques et explique l'émergence de résistance vis-à-vis d'antibiotiques non-employés dans l'environnement immédiat. Un antibiotique d'une classe peut en effet sélectionner une résistance croisée avec tous les antibiotiques qui sont substrats de la même pompe inducible [18]². L'inactivation des antibiotiques concerne les β -lactamines et les aminoglycosides. Les β -lactamases dites à spectre élargi (BLSE), qui confèrent une résistance à toutes les β -lactamines antipseudomonas sauf les carbapénèmes, et les carbapénémases sont maintenant répandues [20, 21]. Les gènes codant pour ces enzymes, localisés sur des intégrons portant d'autres gènes de résistance, donnent un phénotype de corésistance. Les enzymes inactivant les aminoglycosides sont présents dans près de 20 % des isolats en Europe [22], mais épargnent dans une large mesure l'amikacine. La mutation de la cible (essentiellement la DNA-gyrase) est le mécanisme de résistance le plus connu pour les fluoroquinolones, mais une modification par méthylation du RNA 16S ribosomal a été récemment décrite [23].

La *figure 1* montre l'évolution de la susceptibilité de *P. aeruginosa* vis-à-vis des sept antibiotiques principaux utilisés aujourd'hui en clinique. Si la situation est largement inchangée pour chaque antibiotique depuis 10 ans, on note une augmentation de la fréquence de multi-résistance [15] (définie comme une perte de susceptibilité vis-à-vis d'au moins trois classes d'agents principaux). Les infections par ces isolats sont souvent associées à des évolutions cliniques défavorables [24, 25].

2. L'efflux des antibiotiques a fait l'objet d'une mise au point antérieure parue dans *La Lettre de l'Infectiologue* [19] à laquelle nous renvoyons le lecteur pour une discussion d'autres aspects importants des pompes à efflux particulièrement bien illustrés chez *P. aeruginosa*.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3396129>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3396129>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)