



FÉDÉRATION ALGÉRIENNE DE PHARMACIE

Disponible en ligne sur

ASJP
 Algerian Scientific Journal Platform

<https://www.asjp.cerist.dz/en/PresentationRevue/436>


ARTICLE ORIGINAL

Activité *in vitro* de la pipéracilline/tazobactam sur 2624 souches cliniques de bacilles à Gram négatif isolées au « Centre Pierre et Marie Curie » (CPMC)

In vitro Activity of Piperacillin/Tazobactam on 2624 Clinical Isolate of Gram Negative Bacilli at “Centre Pierre et Marie Curie” (CPMC)

Imen BALLOUT^{a,*}, Manel MADANI^a, Zohra BELLOUT^a,
Mounira OUAR-KORICHI^a

^a Laboratoire central - EHS Centre Pierre et Marie Curie, Alger

Article reçu le 21-06-2020; accepté le 04-07-2020

MOTS CLÉS

Pipéracilline/tazobactam ;
Résistance ;
Bacilles à gram négatif ;

Résumé

Introduction : la pipéracilline/tazobactam (TZP) est une association β -lactamine/inhibiteur de β -lactamase possédant un large spectre d'activité qui inclut de nombreuses espèces de bacilles à gram négatif (BGN) aérobies et anaérobies. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'activité *in vitro* de la TZP sur les BGN isolés au CPMC.

Méthodes : durant la période allant du 01/01/2014 au 31/08/2019, 2624 souches cliniques de BGN ont été testées. Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) de la TZP ont été déterminées par méthode de dilution en milieu liquide sur le système automatisé Microscan® WalkAway ou BD Phœnix™ et interprétées selon les normes du CLSI (2019).

Résultats : les espèces prédominantes sont: *E. coli* (41.92%), *K. pneumoniae* (21.84%) et *P. aeruginosa* (9.68%).

Sur l'ensemble des souches testées, 79% étaient sensibles au TZP. Des CMI ≤ 8 mg/L sont retrouvées chez 82,10% des *E. coli*, 63,71% des *K. pneumoniae* et 74,80% des *P. aeruginosa*. L'activité sur l'*A. baumannii* était faible avec des CMI₅₀ et ₉₀ ≥ 128 mg/L. Chez les entérobactéries productrices de bêtalactamases à spectre étendu (EBLSE), une sensibilité diminuée est retrouvée chez 37.66% des souches d'*E. coli*, 40.29% des *K. pneumoniae* et 46.25% d'*E. cloacae*.

Conclusion : La TZP possède une bonne activité contre les entérobactéries et le *P. aeruginosa*. Elle reste cependant moins active sur les EBLSE et l'*A. baumannii*.

© 2022 Fédération Algérienne de Pharmacie. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Piperacillin/tazobactam;
Resistance;
Gram negative bacilli;

Abstract

Introduction: piperacillin/tazobactam (TZP) is a β -lactam/ β -lactamase inhibitor combination with a broad spectrum of activity including a large number of aerobic and anaerobic gram negative bacilli (GNB). The aim of this study is to assess the *in vitro* activity of TZP on the GNB strains isolated at CPMC.

Methods: during the period from 01/01/2014 to 31/08/2019, 2624 clinical isolates of GNB were tested. Minimal inhibitory concentrations (MIC) of TZP were determined by liquid dilution method using the automated system Microscan® WalkAway or BD Phoenix™ and interpreted according to CLSI standards (2019).

Results: the predominant species are *E. coli* (41.92%), *K. pneumoniae* (21.84%) and *P. aeruginosa* (9.68%). Of all the strains tested, 79% were susceptible to TZP. MICs \leq 8 mg/L are found in 82.10% of *E. coli*, 63.71% of *K. pneumoniae* and 74.80% of *P. aeruginosa*.

The activity against *A. baumannii* was low with MIC₅₀ and ₉₀ \geq 128 mg/L. In extended spectrum β -lactamase producing *Enterobacteriaceae* (ESBLE), the percentage of resistant strains in isolates of *E. coli*, *K. pneumoniae* and *E. cloacae* are respectively: 37.66%, 40.29%, and 46.25%.

Conclusion: TZP has a good activity against *Enterobacteriaceae* and *P. aeruginosa*. However, it is less active against ESBLE and *A. baumannii*.

© 2022 Fédération Algérienne de Pharmacie. All rights reserved.

* Auteur correspondant : I. Ballout
Adresse e-mail : ballout_imene@live.fr

Introduction :

La piperacilline/tazobactam (TZP) est une association de β -lactamine/inhibiteur de β -lactamase dotée d'un large spectre d'activité antibactérienne incluant de nombreuses bactéries à gram positif et négatif aérobies et anaérobies [1]. Cet antibiotique a prouvé son efficacité dans le traitement des infections respiratoires basses, les infections intra-abdominales, les infections urogénitales, les infections de la peau et tissus mou, ainsi que les infections touchant le neutropénique fébrile [2-4].

L'addition du tazobactam à la piperacilline augmente sa stabilité contre une large gamme de β -lactamases et élargi son spectre d'activité. Néanmoins, cette association semble moins active sur certaines entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre étendu (EBLSE) et de céphalosporinases hyperproduites [2-4].

La piperacilline/tazobactam est actuellement disponible au Centre Pierre et Marie Curie (CPMC) et utilisé dans l'antibiothérapie empirique chez le neutropénique fébrile. L'objectif de cette étude est d'évaluer son activité *in vitro* sur les souches cliniques de bacilles à gram négatif (entérobactéries et BGN non fermentaires) isolées au niveau de notre établissement.

Matériel et méthodes**Recueil des souches :**

Durant la période entre le 01 janvier 2014 et le 31 août 2019, 2624 souches non répétitives de BGN isolées à partir de différents types de prélèvements ont été testées. Elles sont représentées par 2240 entérobactéries et 384 BGN non fermentaires (*Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii*).

Identification bactérienne et étude de la sensibilité aux antibiotiques :

L'identification des souches étudiées ainsi que leur tests de sensibilité aux antibiotiques ont été réalisés sur les systèmes automatisés Microscan WalkAway-40 plus (Beckman Coulter) ou BD Phoenix™ (BD Diagnostics) qui permettent la détermination des concentrations minimales inhibitrices (CMI) par technique de dilution en milieu liquide. Les contrôles de qualité ont été réalisés par les souches *Escherichia coli* ATCC 25922 et *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853. La production de BLSE a été confirmée par la mise en évidence d'une synergie entre les céphalosporines de 3^e génération et l'acide clavulanique.

Les valeurs des CMI de la TZP ont été interprétées selon les normes du CLSI 2019 (document M100-S29) : Sensible \leq 16/4 mg/L, intermédiaire 32/4-64/4 mg/L, résistant \geq 128/4 mg/L [5]. Les CMI₅₀ et CMI₉₀ sont définies comme

les CMI qui inhibent 50% et 90% de la population bactérienne étudiée [6].

Exploitation des données :

L'extraction et l'analyse des données ont été réalisées grâce aux logiciels WHONET 2019, BD EpiCenter™ et Microsoft Excel 2016.

Résultats

Distribution des espèces :

La répartition des espèces est résumée dans le tableau 1.

Les espèces prédominantes sont : *Escherichia coli*, largement représentée avec 41.92% des souches, suivie de *Klebsiella pneumoniae* avec 21.84% puis *Pseudomonas aeruginosa* avec 9.68%.

Tableau 1. Distribution des espèces bactériennes

Espèce	nombre	%
<i>Escherichia coli</i>	1100	41.92 %
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	573	21.84 %
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	254	9.68 %
<i>Proteus spp*</i>	161	6.13 %
<i>Enterobacter cloacae</i>	160	6.10 %
<i>Acinetobacter baumannii</i>	130	4.95%
<i>Serratia marcescens</i>	82	3.13%
<i>Citrobacter spp**</i>	58	2.21%
<i>Enterobacter spp***</i>	39	1.48%
<i>Klebsiella spp****</i>	33	1.27%
<i>Salmonella sp</i>	22	0.84%
<i>Providencia spp*****</i>	12	0.45%
Total	2624	100%

* *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *P. penneri*, *M. morgani*

** *C. freundii*, *C. koseri*, *C. amalonaticus*, *C. braakii*, *C. youngae*

*** *E. aerogenes*, *E. hormaeichei*, *E. gergoviae*

**** *K. oxytoca* et *K. aerogenes*

******P. rettgeri*, *P. rustigianii*, *P. stuartii*

Sensibilité à la pipéracilline- tazobactam :

La distribution des CMI de la TZP, les pourcentages de souches sensibles et résistantes ainsi que les CMI₅₀ et ₉₀ sont représentés dans la

figure 1 et le tableau 2. Les pourcentages de sensibilité varient entre 66.67% et 95.66% chez les entérobactéries. Chez les EBLSE, les pourcentages de souches intermédiaires et résistantes sont respectivement de 17.29% et 20.37% chez *E. coli*, 15.83% et 24.46% chez *K. pneumoniae*, 29.27% et 17.07% chez *E. cloacae*.

Pour ce qui est des BGN on fermentaires, 85.04% des *Pseudomonas aeruginosa* isolés sont sensibles. Pour cette espèce la CMI₅₀ est ≤ 8/4 mg/L et la CMI₉₀ égale à 64/4 mg/L. le pourcentage de souches intermédiaires et résistantes chez l'*Acinetobacter baumannii* sont respectivement de 18.46% et 56.15%.

Figure1 : Distribution des CMI de la TZP (mg/l)

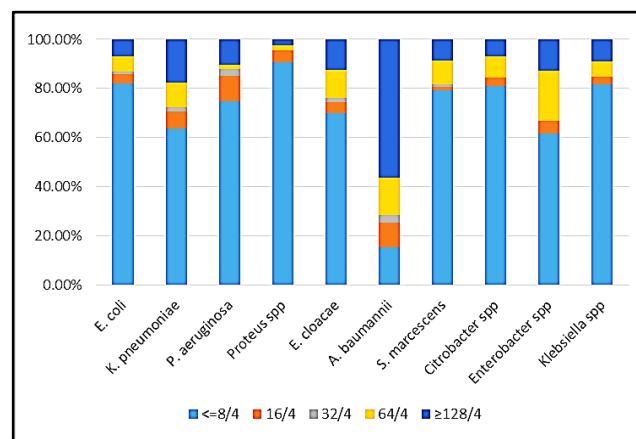


Tableau 2. Activité *in vitro* de la TZP sur les espèces isolées

Espèce (N)	S (%)	I (%)	R (%)	CMI ₅₀ mg/L	CMI ₉₀ mg/L
<i>E. coli</i>					
total	85.82	7.18	7	≤ 8/4	64/4
BLSE (162)	62.34	17.29	20.37	≤ 8/4	≥128/4
<i>K. pneumoniae</i>					
total	70.51	11.86	17.63	≤ 8/4	≥128/4
BLSE (278)	59.71	15.83	24.46	≤ 8/4	≥128/4
<i>E. cloacae</i>					
total	74.38	13.12	12.50	≤ 8/4	≥128/4
BLSE (41)	53.66	29.27	17.07	16/4	≥128/4
<i>P. aeruginosa</i>	85.04	4.72	10.24	≤ 8/4	64/4
<i>Proteus spp</i>	95.66	1.86	2.48	≤ 8/4	≤ 8/4
<i>A. baumannii</i>	25.39	18.46	56.15	≥128/4	≥128/4
<i>S. marcescens</i>	80.48	10.98	8.54	≤ 8/4	64/4
<i>Citrobacter spp</i>	84.48	8.62	6.90	≤ 8/4	64/4
<i>Enterobacter spp</i>	66.67	20.51	12.82	≤ 8/4	≥128/4
<i>Klebsiella spp</i>	84.84	6.06	9.10	≤ 8/4	64/4
<i>Salmonella sp</i>	FE	FE	FE	≤ 8/4	16/4
<i>Providencia spp</i>	FE	FE	FE	≤ 8/4	≤ 8/4

S : sensible, I : intermédiaire, R : résistant, FE : faible effectif

Discussion

Notre étude a inclus 2624 souches d'entérobactéries, *P. aeruginosa* et *A. baumannii* qui constituent les BGN les plus fréquemment isolés en routine. *Escherichia coli* domine largement cette série avec 1100 souches dont 162 productrices de BLSE. *Klebsiella pneumoniae* vient en deuxième position avec 573 souches dont 278 productrices de BLSE.

La TZP a montré une bonne activité sur les entérobactéries quel que soit leur groupe avec des CMI₅₀ ≤ 8/4 mg/L pour toutes les espèces et des CMI₉₀ allant de ≤ 8/4 à 64/4 mg/L. L'efficacité la plus probante est observée sur le groupe des *Proteae* (95.66% de sensibilité, CMI₉₀ ≤ 8/4 mg/L). Une sensibilité diminuée est retrouvée chez les EBLSE malgré l'effet inhibiteur du tazobactam. Ceci peut s'expliquer par la possibilité d'existence d'autres mécanismes de résistance associés à la production de BLSE, comme la production de céphalosporinase AmpC ou des mutations des porines, ce qui diminue l'efficacité de l'association β-lactamine/inhibiteur de β-lactamase [7]. Des résultats équivalents sont décrits dans la littérature [3]. Une étude réalisée en Asie pacifique rapporte un pourcentage de sensibilité de 54.9% chez les *K. pneumoniae* BLSE positives avec des CMI₅₀ et ₉₀ de 16 mg/L et ≥128 mg/L respectivement [8].

Chez le *P. aeruginosa*, une bonne activité est observée avec 85 % de sensibilité, une CMI₅₀ ≤ 8 mg/L et une CMI₉₀ de 64 mg/L. Ces résultats sont en accord avec ceux rapportés dans l'étude réalisée dans le cadre du programme de surveillance antimicrobienne SENTRY [9].

Dans cette série, l'*A. baumannii* est l'espèce la moins inhibée par la TZP (CMI₅₀ ≥ 128 mg/L). Nos résultats se rapprochent des données européennes [10]. Ceci peut s'expliquer par la multirésistance des souches circulant au niveau de notre hôpital, chez lesquelles plusieurs mécanismes de résistance aux β-lactamines sont associés.

Enfin, il convient de préciser que les systèmes automatisés utilisés pour étudier la sensibilité à la TZP offrent une gamme limitée de dilutions de l'antibiotique par rapport aux autres méthodes telles que les bandelettes de CMI ou la technique de dilution en milieu liquide. Ceci limite donc notre étude puisque les valeurs exactes des CMI situées dans les plages ≤ 8 mg/L et ≥ 128 mg/L ne sont pas connues.

Conclusion

La résistance aux β-lactamines en particulier les céphalosporines de 3^e génération et l'imipénème connaît une augmentation inquiétante ces dernières années. La TZP conserve

une bonne activité sur les entérobactéries et le *P. aeruginosa* et peut être proposée comme alternative thérapeutique dans le traitement des infections causées par ces bactéries. Toutefois, Nous ne recommandons pas son utilisation pour l'antibiothérapie probabiliste des infections à *A. baumannii*.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt.

Références bibliographiques

1. Perry CM; Markham A. Piperacillin/Tazobactam: An Updated Review of its Use in the Treatment of Bacterial Infections. *Drugs* 1999, 57 (5): 805-843.
2. Bryson HM, Brogden RN. Piperacillin/tazobactam: A Review of its Antibacterial Activity, Pharmacokinetic Properties and Therapeutic Potential. *Drugs* 1994, 47 (3): 506-535.
3. Gin A, Dilay L, Karlowsky JA, Walkty A, Rubinstein E, Zhanel GG. Piperacillin-Tazobactam: A β-lactam/β-lactamase Inhibitor Combination. *Expert Rev. Anti Infect. Ther* 2007 5(3) : 365-383.
4. Lee N, Yuen KY, Kumana CR. Clinical Role of β-lactam/β-lactamase Inhibitor Combinations. *Drugs* 2003, 63(14), 1511-1524.
5. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 29th ed. CLSI supplement M100. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2019.
6. Huet C. Principes de mesure de la sensibilité aux antibiotiques. CMI/CMB. Encyclopédie Médico-biologique. Elsevier Masson SAS, Paris, 2007, 90-60-0270.
7. Tamma PD, Rodriguez-Baño J. The Use of Non carbapenem β-Lactams for the Treatment of Extended-Spectrum β-Lactamase Infections. *Clinical infectious diseases* 2017; 4: 972-980.
8. Biedenbach D, Sahm D, Hackel M, Leister-Tebbe H. Antimicrobial Activity of Tigecycline and Piperacillin-Tazobactam Against Enterobacteriaceae from the Asia-Pacific Region. Communication personnelle, 2016.
9. Jones RN, Stilwell MG, Rhomberg PR, Sader SH. Antipseudomonal activity of piperacillin/tazobactam: more than a decade of experience from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2007). *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2009; 65: 331-334.
10. Magnet S, Hoban D, Hackel M, Renteria M, Sahm D, Dowzicky M, P. Hogan. Antimicrobial Susceptibility Profiles of *Acinetobacter baumannii* from Europe: TEST 2014-2017. Communication personnelle, 2018.