

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'immunodéficience 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 entérococolites 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'imipenème 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*.

Tableau 1

Principales pathologies causées par *P. aeruginosa* et classées selon le site d'infection (adapté de [2]).
Main infections due to P. aeruginosa, established as a function of site of infection (adapted from [2]).

Site d'infection	Pathologie spécifique	Fréquence (dans une population à risque)
Tractus respiratoire	pneumonie aiguë infections chroniques de l'arbre bronchique	fréquent (hôpital ; soins intensifs) mucoviscidose
Sang	bactériémie and septicémie	fréquent
Tractus urinaire	infections aiguës infections chroniques	relativement fréquent (complications suite à la présence de corps étrangers)
Oreille	otite externe (« oreille du nageur ») otite externe maligne otite moyenne chronique suppurative	fréquent
Peau et tissus mous	dermatite infections de plaie infections de brûlures	relativement fréquent (traumatismes)
	<i>ecthyma gangrenosa</i> pyodermite <i>folliculiteacne vulgaris</i> résistant	patients neutropéniques
Œil	kératite (ulcère cornéen) enophtalmie ophtalmie néonatale	rare (traumatisme)
Système nerveux central	méningite abcès cérébral	rare (secondaire à une neurochirurgie ou à un traumatisme)
Cœur	endocardite	rare (abus de drogues intraveineuses)
Os et articulations	pyoarthrose sténo-articulaire ostéomyélite vertébrale infection de la symphyse pubienne ostéochondrite du pied ostéomyélite	rare
Tractus gastro-intestinal	entérocolite nécrosante infections périrectales	rare

Tableau 2

Principaux mécanismes de résistance vis-à-vis des antibiotiques recommandés pour le traitement des infections à *Pseudomonas aeruginosa* [16, 17, 27].
Main mechanisms of resistance to antibiotics recommended in the treatment of infections due to Pseudomonas aeruginosa [16, 17, 27].

Antibiotics	Mécanismes																		
	Diminution de l'accumulation			Enzymes inactivants					Modification de la cible										
	Perte de OprD	Efflux actif		β-lactamases			Enzymes modifiant les aminoglycosides*		Mutations	Méthylation ribosomale									
	MexAB	MexCD	MexEF	MexXY	MexGH	MexVW	Céphalosporinase (surexpression)	Pénicillinasés à spectre étroit	Oxacillinasés à spectre élargi	β-lactamases à spectre élargi	Métallo-β-lactamases	AAC(3)-I	AAC(3)-II	AAC(6)-I	AAC(6)-II	ANT(2)-I			
β-lactames																			
Pénicillines	+	+	+		+	+	+	+	+										
Céphalosporines		+					(+)	(+)	+	+									
Aztréonam		+	+				+	(+)	+	+									
Imipenème	+																		
Méropenème	(+)	+					+												
Aminoglycosides				+								GEN	GEN NET TOB	NET TOB AMK	GEN NET TOB	GEN TOB			+
Fluoroquinolones	+	+	+	+	+	+													+

* GEN : gentamicine ; NET : nétilmicine ; TOB : tobramcyine ; AMK: amikacine.

Limiter la dissémination de clones hautement résistants apparaît essentiel et implique l'isolement strict des patients infectés ou colonisés [26]. Au laboratoire, la mesure quantitative des CMI et les recherches de clonalité doivent être réalisées régulièrement. Enfin, une gestion correcte de l'antibiothérapie est une stratégie efficace [27]. Elle doit comprendre une réduction de l'usage global des antibiotiques, une restriction du nombre de principes actifs différents autorisés et une optimisation de leur usage fondée sur leurs propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques [28] (tableau 3).

Diagnostic

L'isolement et l'identification sont le plus souvent faciles par les techniques conventionnelles, mais le typage moléculaire (disponible dans des centres spécialisés) sera utilisé souvent pour déceler des épidémies nosocomiales et suivre les patients souffrant d'infections chroniques. L'isolement de *P. aeruginosa* n'est cependant pas une preuve de son implication dans un processus infectieux en cours, car il est souvent un simple colonisateur. En règle générale, des cultures quantitatives seront donc souvent nécessaires³. Des examens spécifiques impliquant l'imagerie seront aussi très utiles pour évaluer le niveau d'infection des organes profonds.

La détermination de la sensibilité et l'identification des mécanismes de résistance se fondent encore trop souvent sur des méthodes telles que la diffusion (disques, E-tests) ou la dilution manuelle ou automatisée [32] qui manquent cruellement de standardisation⁴. Les résultats sont en outre très influencés par des facteurs purement expérimentaux. Enfin, les méthodes automatiques, fondées sur la mesure de la vitesse

3. dans le cadre de la pneumonie associée à la ventilation mécanique, un article canadien récent [29] suggère que des cultures non quantitatives d'aspirations endotrachéales sont suffisantes (par rapport aux cultures quantitatives de liquide de lavage bronchoalvéolaire recommandées par les auteurs français [30]. Mais, comme le souligne un commentaire éditorial [31], cette étude avait exclu les patients colonisés par des SARM, *P. aeruginosa* et autres germes multirésistants, ce qui en diminue considérablement l'intérêt.

4. voir les divergences entre recommandations de divers pays (France: <http://www.sfm.asso.fr/>; Royaume-Uni: <http://bsac.test.tmg.co.uk/>); États-Unis: <http://www.clsi.org/>)

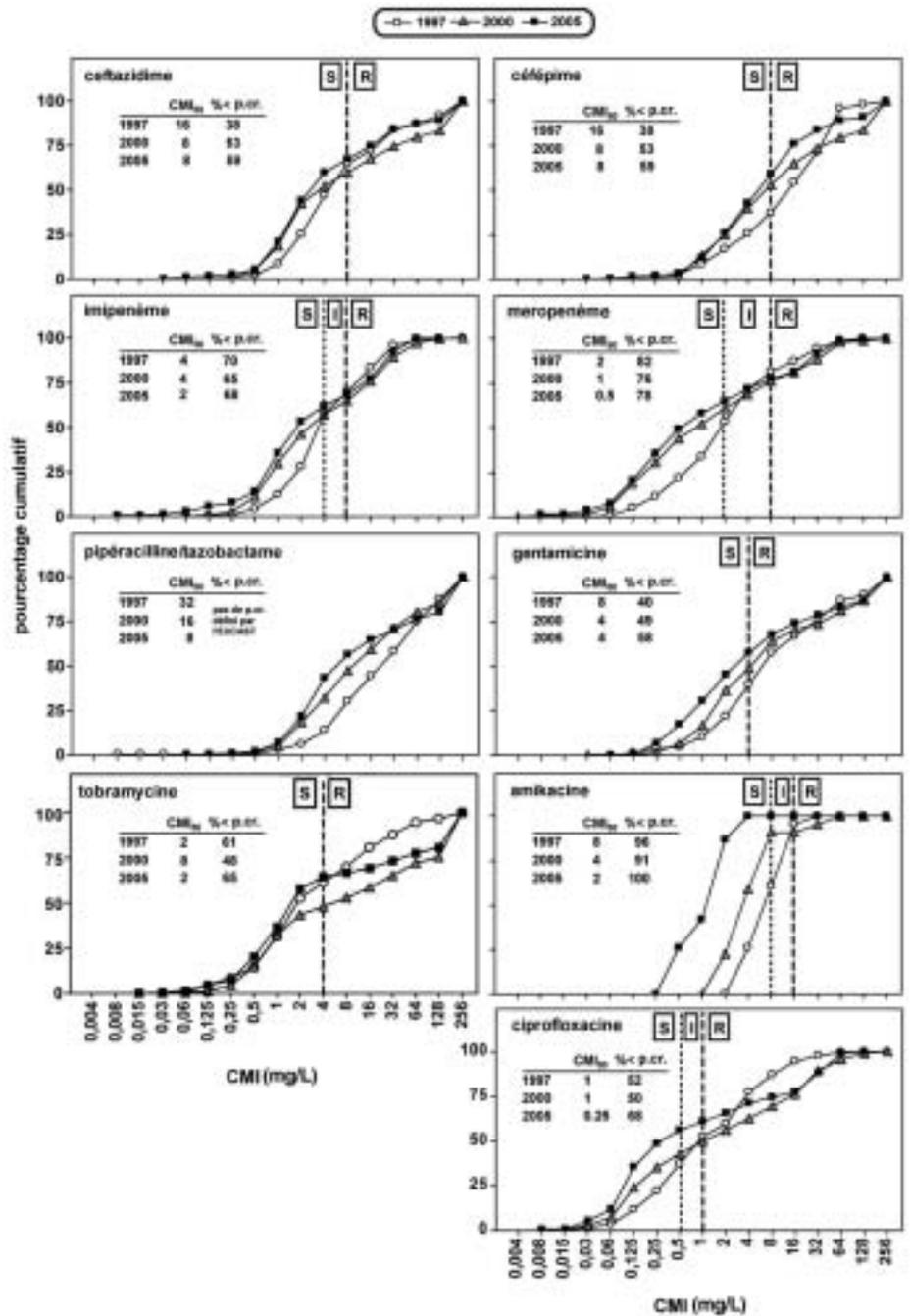


FIG. 1. — Évolution temporelle des distributions cumulatives de concentrations minimales inhibitrices (CMI) de 9 antibiotiques vis-à-vis d'isolats cliniques de *Pseudomonas aeruginosa* de 1997 à 2005. Valeurs extraites de la base de données MYSTIC (<http://www.mystic-data.org/>) en ce qui concerne les pays de l'Union Européenne (en 2006) plus la Bulgarie, la Croatie, la Roumanie, la Russie, la Suisse, la Turquie et Israël). Les critères de susceptibilité (S : sensible ; I : intermédiaire, R : résistant) sont ceux proposés par l'European Committee for Antibiotic Susceptibility Testing (EUCAST ; <http://www.eucast.org>) et repris au tableau 3 ; en 2006, l'EUCAST n'avait pas encore publié de point critique pour l'association pipéracilline/tazobactame). Les tables données en vignette dans chaque diagramme donnent les CMI₅₀ (valeur d'abscisse correspondant à 50 % des isolats analysés) et le pourcentage d'isolats pour lesquels la CMI est égale ou inférieure au point critique de susceptibilité (S).

FIG. 1. — Evolution as a function of time of cumulative distribution of MICs of 9 antibiotics for clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* from 1997 to 2005. Values taken from data-base MYSTIC (<http://www.mystic-data.org/>) in European Union countries (in 2006) with in addition Bulgaria, Croatia, Romania, Russia, Turkey, and Israël. Susceptibility criteria (S: susceptible, I: intermediate, R: resistant) are those proposed by the European Committee for Antibiotic Susceptibility Testing (EUCAST: <http://www.eucast.org>) and used in table 3. In 2006 EUCAST had not published yet a breakpoint for combination piperacillin-tazobactam. Tables given in each box show the MIC₅₀ (abscissa value corresponding to 50% of analysed isolates) and the percentage of isolates having an MIC equal or lower of susceptibility breakpoint (S).

de croissance des bactéries, peuvent donner des résultats fort divergents des méthodes de dilution considérées comme intrinsèquement plus fiables [33-35]). L'usage simultané de deux méthodes indépendantes est donc à recommander et la mesure des CMI nous paraît essentielle. L'antibiogramme interprétable (*tableau 4*) est également très utile, mais son interprétation-lecture est souvent difficile en cas de présence de plusieurs mécanismes de résistance. En outre, l'expression de la résistance peut varier entre isolats. Le développement de méthodes génotypiques (voir références [36, 37], par exemple) constituerait donc un progrès certain.

Options thérapeutiques actuelles

CHIMIOTHÉRAPIE ANTIMICROBIENNE

Des recommandations thérapeutiques ont été proposées par l'*American Thoracic Society* (ATS) et l'*Infectious Diseases Society of America* (IDSA) pour les patients soumis à respiration assistée [38] et en état de neutropénie [39]. Les principes à la base de ces recommandations peuvent s'appliquer à d'autres infections [14, 40] et conduisent à l'arbre décisionnel présenté sur la *figure 2*. Les points principaux à souligner sont (i) la nécessité d'une documentation bactériologique ; (ii) l'initiation rapide de la thérapeutique (le plus souvent combinée) ; (iii) la désescalade et/ou l'ajustement du traitement dès que les données de laboratoire sont disponibles ; (iv) l'évaluation régulière sur la base de scores cliniques quantitatifs [7, 41, 42] afin de décider du maintien ou non de l'antibiothérapie.

CHOIX THÉRAPEUTIQUES

Les posologies, fondées sur des critères d'efficacité pharmacodynamiques, sont reprises au *tableau 3*. Pour les β -lactamines, la perfusion continue pourrait représenter des avantages pharmacologiques et économiques, mais les données cliniques sont encore fragmentaires [43, 44] et l'instabilité des carbapénèmes [45] peut poser un problème. La nécessité de maintenir une antibiothérapie combinée au-delà des premiers jours, et la durée to-

tales de l'antibiothérapie font encore l'objet de débats [46]. Les études et métaanalyses récentes d'infections causées par des isolats non-multirésistants concluent à l'inutilité de combiner plusieurs antibiotiques (si le traitement est fondé sur des mesures de sensibilité [47, 48]) et suggèrent de réduire le traitement à 8 jours [49, 50] (mais ceci pourrait être associé à une fréquence plus élevée de récurrence des infections pulmonaires).

Les infections causées par des isolats multirésistants rendent la situation nettement plus complexe, nécessitant des associations [51] et aussi l'usage de la colistine [52].

LE CAS DE LA MUCOVISCIDOSE

Chez les patients atteints de mucoviscidose, *P. aeruginosa* est aujourd'hui le principal pathogène et pose des problèmes tout à fait spécifiques. Sa prévalence augmente avec l'âge. Initialement, les

germes présents ont des caractéristiques qui les rendent plus accessibles à une intervention thérapeutique : ils sont peu nombreux, habituellement sensibles à la plupart des antibiotiques appropriés et ne présentent pas de morphotype mucoïde [53]. Après quelques mois si l'on n'intervient pas, la colonisation devient chronique et irréversible. Elle est alors statistiquement associée à un déclin accéléré de la fonction respiratoire [54], une amputation de 30 % de l'espérance médiane de vie [55], un traitement plus lourd et trois fois plus coûteux [56]. Pour ces raisons, la prévenir ou la retarder est considéré comme un objectif essentiel par les cliniciens concernés. Les moyens disponibles incluent nécessairement un suivi bactériologique régulier et systématique, la mise en place des mesures de prévention des infections croisées, une intervention médicamenteuse précoce [57-59]. Les modalités optimales de celles-ci restent discutées, à base habituelle-

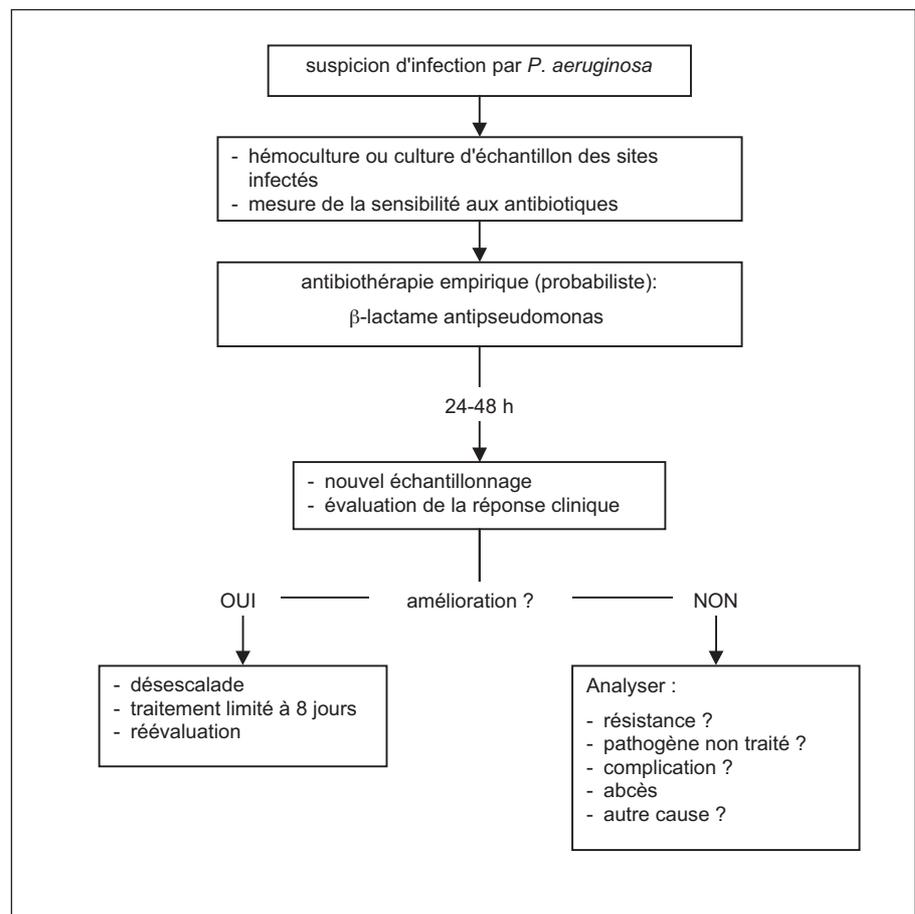


FIG. 2. — Arbre décisionnel général pour la prise en charge des infections à *Pseudomonas aeruginosa* (adapté de [40]).

FIG. 2. — General decision tree for therapeutic strategy in *Pseudomonas aeruginosa* infections.

Tableau 3

Analyse pharmacocinétique/pharmacodynamique des antibiotiques recommandés dans les infections à *Pseudomonas aeruginosa* et utilisés aux doses conventionnelles et points critiques correspondants. Comparaison avec les points critiques recommandés par l'European Committee for Antibiotic Susceptibility Testing (EUCAST ; voir <http://www.euca.org>).

Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of antibiotics recommended in *Pseudomonas aeruginosa* infections at usual dosages and corresponding breakpoints. Comparison of breakpoints recommended by the European Committee for Antibiotic Susceptibility testing (Eucastr. See <http://www.euca.org>).

Molécule	Analyse pharmacocinétique/pharmacodynamique				points critiques EUCAST (mg/L) ^a
	critère pharmacocinétique/pharmacodynamique d'efficacité	dosage usuel (infection sévère)	paramètre(s) pharmacocinétique(s) pertinent(s)	point critique (mg/L)	
β-lactames					
pipéracilline-tazobactam	fT > CMI = 40 % (effet statique) to 100 % (efficacité maximale) [28]	4,5 g <i>qid</i> [40]	C _{max} = ~ 225 mg/L, t _{1/2} ~ 1 h [74]	3,5	b
ceftazidime		2 g <i>tid</i> [74]	C _{max} = ~ 170 mg/L, t _{1/2} ~ 2 h [74]	10-40	8/8 ^d
céfépime		2 g <i>tid</i> [74]	C _{max} = ~ 160 mg/L, t _{1/2} ~ 2 h [74]	10-40	8/8 ^d
imipénème	fT > CMI = 22 % (static effect) to 100 % (max efficacy) [16]	1 g <i>qid</i> [74]	C _{max} ~ 60 mg/L, t _{1/2} ~ 1 h [74]	1-25	4/8 ^e
méropénème		1 g <i>tid</i> [74]	C _{max} = ~ 60 mg/L, t _{1/2} ~ 1 h [74]	0,2-15	2/8
aminoglycosides					
gentamicine	C _{max} /CMI = 8 [75]	5 mg/kg ^C [74]	C _{max} = ~ 18 mg/L [74]	1,5	4/4 ^e
		7 mg/kg ^C [40]	C _{max} ~ 25 mg/L	3	
tobramycine		5 mg/kg ^C [74]	C _{max} ~ 25 mg/L	3	4/4 ^e
amikacine		15 mg/kg ^C [74]	C _{max} = 77 mg/L [74]	9	8/16
		20 mg/kg ^C [40]	C _{max} ~ 100 mg/L	12,5	
fluoroquinolones					
ciprofloxacine	ASC/CMI > 100 [28, 76]	400 mg <i>tid</i> [74]	ASC = 30 mg × h/L [74]	0,3	0,5/1
levofloxacine		500 mg <i>bid</i>	ASC = 90 mg × h/L	0,9	1/2

fT > CMI : fraction du temps pendant lequel la concentration demeure supérieure à la CMI ; ASC : aire sous la courbe (du diagramme concentration sérique versus temps) mesurée sur 24 h ; C_{max} : concentration sérique maximale ; t_{1/2} : temps de demi-élimination (communément appelé demi-vie) ; *bid, tid, qid* : dose (comme indiquée) administrée 2, 3 ou 4 fois par jour à intervalles de 12, 8 et 6 h, respectivement (*bis-, ter-, quater-in-die*).

^a les valeurs sont celles de CMI pour des isolats considérés comme cliniquement sensibles (valeur de CMI inférieure ou égale au premier chiffre) ou résistants (valeur de CMI supérieure au deuxième chiffre). Le terme de sensible doit être compris comme indiquant une haute probabilité de succès clinique tandis que celui de résistant indique une haute probabilité d'échec (avec les doses et schémas thérapeutiques recommandés). Un isolat est appelé « intermédiaire » (avec effet thérapeutique incertain) si sa CMI se situe entre les deux chiffres indiqués (catégorie utilisée rarement par l'EUCAST).

^b point critique non-encore publié (en 2006).

^c administration unique quotidienne.

^d valeurs établies afin d'éviter de diviser la population d'isolats sauvages. Ces valeurs correspondent au dosage enregistré le plus élevé (6 g/24 h).

^e la valeur de susceptibilité a été élevée de 2 à 4 pour éviter de diviser la population d'isolats sauvages.

ment d'antibiothérapie inhalée (colistine ou aminoglycosides) et/ou de ciprofloxacine par voie orale. Leur taux d'échec reste non négligeable, aux alentours de 20 %, ce que pourrait circonvenir une approche plus prophylactique [60, 61]. Chez le patient colonisé chroniquement, l'intérêt de l'antibiothérapie inhalée et de l'azithromycine par voie orale [62] a été démontré en termes notamment de diminution de la fréquence des exacerbations. En cas d'exacerbation, une antibio-

thérapie intraveineuse est indiquée, associant en principe un β-lactame et un aminoglycoside. En raison d'une pharmacocinétique propre à ces patients (Vd et clairance augmentés par rapport à la population normale [63]), des doses d'antibiotiques élevées sont souvent nécessaires. Certains auteurs préconisent la répétition trimestrielle de ces traitements intraveineux chez les patients colonisés chroniquement quand d'autres les réservent aux détériorations aiguës [64]. Dans

certaines circonstances plus électives et sous un encadrement attentif, leur administration à domicile peut constituer une alternative plus respectueuse de la qualité de vie que l'hospitalisation prolongée.

CHIRURGIE

Un traitement chirurgical des infections est parfois nécessaire afin de permettre de réduire rapidement des col-

Tableau 4

Proposition d'antibiogramme standard et de critères interprétatifs pour la détection des mécanismes de résistance de *Pseudomonas aeruginosa*^a.
 Proposition of standard antibiogram and interpretation criteria for detection of resistance mechanisms in *Pseudomonas aeruginosa*.

antibiotics	Mécanismes de résistance																
	altération de perméabilité					enzymes inactivant les antibiotiques						modification de la cible					
	perte de OprD	efflux				β-lactamases			enzymes modifiant les aminoglycosides			mutations	méthylation ribosomiale				
	MexAB-OprM	MexCD-OprJ	MexEF-OprN	MexXY-OprM	Surexpression de dephalospirine	Penicillines à spectre étroit	Oxacillines à spectre étendu	β-lactamases à spectre étendu	Metallo-β-lactamases	AAC(3)-I	AAC(3)-II	AAC(6)-I	AAC(6)-II	ANT(2)-I			
ticarcilline	S	I/R	S	S	S	I/R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S
ticarcilline-acide clavulanique	S	I/R	S	S	S	I/R	I/R	R	I/R	R	S	S	S	S	S	S	S
piperacilline	S	S	S	S	S	I/R	R	R	R	I/R	S	S	S	S	S	S	S
piperacilline-tazobactam	S	S	S	S	S	I/R	I/R	R	I/R	I/R	S	S	S	S	S	S	S
cefoperazone	S	I/R	S	S	S	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S
cefotaxime	S	I/R	S	S	S	R	I/R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S
ceftazidime	S	S	S	S	S	I/R	S	S	R	R	S	S	S	S	S	S	S
cefepime	S	S	I	S	I	S/I	S	I/R	R	R	S	S	S	S	S	S	S
aztreonam	S	I/R	S	S	S	I/R	I	S/I/R	R	S/I	S	S	S	S	S	S	S
imipenem	I/R	S	S	I ^b	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S	S	S	S
meropenem	S/I/R	I	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S	S	S	S
gentamicine	S	S	S	S	I/R	S	S	S	S	S	R	R	S/I	R	R	S	R
tobramycine	S	S	S	S	I/R	S	S	S	S	S	S	R	R	R	R	S	R
amikacine	S	S	S	S	I/R	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S	R
ciprofloxacine	S	S/I	S/I	S/I	S/I	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S
colistine	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S

^a sur base des données de la *British Society for Antimicrobial Chemotherapy* (BSAC ; voir <http://bsac.test.tmg.co.uk/> et [17, 22, 32, 77-80]). La limitation à 16 antibiotiques permet d'effectuer la détermination sur une seule plaque afin de faciliter l'implémentation en routine clinique par la plupart des laboratoires. Les antibiotiques ont été sélectionnés en fonction de leur intérêt clinique et/ou de leur utilité pour identifier des mécanismes de résistance spécifiques. Cette sélection doit être modifiée à la lumière de l'épidémiologie de résistance locale et en fonction de la disponibilité des molécules.

^b la résistance à l'imipénème dans les isolats surexprimant MexEF-OprN est médiée par une perte correspondante de l'expression de la porine OprD.

^c *P. aeruginosa* doit être considéré comme intrinsèquement peu sensible au céfotaxime (voir [81]) et n'est donc pas recommandé pour la thérapie des infections reprises dans cette revue ; il n'est inclus dans ce tableau qu'à titre d'antibiotique rapporteur.

lections bactériennes importantes peu accessibles aux antibiotiques et enlever les tissus endommagés. Ceci concerne le plus souvent les abcès cérébraux et les infections oculaires, de l'oreille moyenne, de l'os, des articulations et du cœur, ainsi que les plaies étendues ou profondes ou les brûlures.

Le futur de la thérapeutique antipseudomonas

MOLÉCULES EN DÉVELOPPEMENT

L'essentiel des activités de développement de l'Industrie pharmaceutique

s'est concentré ces dernières années sur les molécules actives vis-à-vis des bactéries à Gram-positif (essentiellement, les staphylocoques dorés résistants à la méthicilline [SARM], et les pneumocoques multirésistants), alors même que les β-lactames les plus récentes (céfepime, cefpirome) n'ont qu'une activité anti-

seudomonas relativement faible ou même insuffisante (ertapénème). Les infections à *P. aeruginosa* multirésistants représentent donc clairement un « besoin médical non-rencontré » [65], les projets de développement sont rares et ne concernent guère que des molécules de classes pharmacologiques existantes (ceftobiprole [66] et doripénème [67] dans celle des β -lactames ; sitafloxacine [68] dans celle des fluoroquinolones). Mais ces molécules n'ont pas été conçues ni spécifiquement étudiées pour leur activité antipseudomonas. Les inhibiteurs de pompes à efflux pourraient constituer une véritable innovation thérapeutique [69] mais leur développement se heurte à des problèmes de toxicité mal contrôlés.

IMMUNISATION ET THÉRAPIE GÉNÉRIQUE

En dépit des efforts [70], les résultats cliniques des vaccinations sont décevants surtout en présence de souches hétérologues [71]. Néanmoins, la vaccination contre les autres infections respiratoires (virus, pneumocoques) peut diminuer le nombre d'épisodes infectieux et dès lors la nécessité de recourir à des antibiothérapies [72].

Conclusion

Au début de ce deuxième millénaire, les infections à *P. aeruginosa* représentent clairement un défi microbiologique, pharmacologique et médical. L'évolution des résistances, comprenant l'apparition incessante de mécanismes nouveaux et la complexité des phénotypes de multirésistance, exige la mise au point rapide de nouveaux outils diagnostiques. Le développement de nouvelles stratégies, et la découverte de cibles nouvelles constituent une nécessité évidente [4]. L'implémentation de mesures sensibles pour réduire les risques d'acquisition d'infections nosocomiales [73] et la conduite des traitements sur des bases microbiologiques et pharmacologiques plus solides [28] doivent constituer des priorités.

REMERCIEMENTS : N.M. a été titulaire d'une bourse doctorale de la Région de Bruxelles-Capitale accordée dans le cadre du programme « *Prospective Research in Brussels* ». FVB est Maître de Recherches du Fonds National de la Recherche Scientifique. AstraZeneca-Belgium a mis à notre disposition un crédit (sans restriction ni obligation) permettant l'organisation du symposium franco-belge à partir duquel cet article de revue original [1]

a pu être préparé. Le contenu de l'article est entièrement et exclusivement le fruit du travail des auteurs.

Références

- MESAROS N, NORDMANN P, PLESIAI P, *et al.* *Pseudomonas aeruginosa*: resistance and therapeutic options at the turn of the new millennium. *Clin Microbiol Infect* 2007 ; **13** : 560-78.
- PIER G, RAMPHAL R. *Pseudomonas aeruginosa*, in *Principles and Practice of Infectious Diseases* (Mandell G, Bennett J and Dolin R eds) 2005: pp 2587-2615, Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia, PA.
- STOVER CK, PHAM XQ, ERWIN AL, *et al.* Complete genome sequence of *Pseudomonas aeruginosa* PA01, an opportunistic pathogen. *Nature* 2000 ; **406** : 959-64.
- KIPNIS E, SAWA T, WIENER-KRONISH J. Targeting mechanisms of *Pseudomonas aeruginosa* pathogenesis. *Med Mal Infect* 2006 ; **36** : 78-91.
- WOODS DE. Comparative genomic analysis of *Pseudomonas aeruginosa* virulence. *Trends Microbiol* 2004 ; **12** : 437-9.
- MASCHMEYER G, BRAVENY I. Review of the incidence and prognosis of *Pseudomonas aeruginosa* infections in cancer patients in the 1990s. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000 ; **19** : 915-25.
- CHASTRE J, FAGON JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; **165** : 867-903.
- RATJEN F. Diagnosing and managing infection in CF. *Paediatr Respir Rev* 2006 ; **7 Suppl 1** : S151-53.
- NICOTRA MB, RIVERA M, DALE AM, *et al.* Clinical, pathophysiologic, and microbiologic characterization of bronchiectasis in an aging cohort. *Chest* 1995 ; **108** : 955-61.
- KRCMERY V, KOPRNOVA J, GOGOVA M, *et al.* *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia in cancer patients. *J Infect* 2006 ; **52** : 461-3.
- SLIGL W, TAYLOR G, BRINDLEY PG. Five years of nosocomial Gram-negative bacteraemia in a general intensive care unit: epidemiology, antimicrobial susceptibility patterns, and outcomes. *Int J Infect Dis* 2006 ; **10** : 320-5.
- OBRITSCH MD, FISH DN, MACLAREN R, *et al.* Nosocomial infections due to multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: epidemiology and treatment options. *Pharmacotherapy* 2005 ; **25** : 1353-64.
- WANG MC, LIU CY, SHIAO AS, *et al.* Ear problems in swimmers. *J Chin Med Assoc* 2005 ; **68** : 347-52.
- GIAMARELLOU H. Prescribing guidelines for severe *Pseudomonas* infections. *J Antimicrob Chemother* 2002 ; **49** : 229-33.
- MCGOWAN JE. Resistance in nonfermenting gram-negative bacteria: multidrug resistance to the maximum. *Am J Med* 2006 ; **119** : S29-S36.
- DALHOFF A, JANJIC N, ECHOLS R. Redefining penems. *Biochem Pharmacol* 2006 ; **71** : 1085-95.
- POOLE K. Efflux-mediated multiresistance in Gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Infect* 2004 ; **10** : 12-26.
- KOHLER T, MICHEA-HAMZEPPOUR M, PLESIAI P, *et al.* Differential selection of multi-drug efflux systems by quinolones in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1997 ; **41** : 2540-3.
- MESAROS N, VAN BAMBEKE F, GLUPCZYNSKI Y, *et al.* L'efflux actif des antibiotiques et la résistance bactérienne: état de la question et implications. *La Lettre de l'Infectiologue* 2005 ; **20** : 117-26.
- MASTERTON RG, TURNER PJ. Trends in antimicrobial susceptibility in UK centres: the MYSTIC Programme (1997-2002). *Int J Antimicrob Agents* 2006 ; **27** : 69-72.
- AUBRON C, POIREL L, FORTINEAU N, *et al.* Nosocomial spread of *Pseudomonas aeruginosa* isolates expressing the metallo-beta-lactamase VIM-2 in a hematology unit of a French hospital. *Microb Drug Resist* 2005 ; **11** : 254-9.
- POOLE K. Aminoglycoside resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2005 ; **49** : 479-87.
- YOKOYAMA K, DOI Y, YAMANE K, *et al.* Acquisition of 16S rRNA methylase gene in *Pseudomonas aeruginosa*. *Lancet* 2003 ; **362** : 1888-93.
- WANG CY, JERNG JS, CHENG KY, *et al.* Pandrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* among hospitalised patients: clinical features, risk-factors and outcomes. *Clin Microbiol Infect* 2006 ; **12** : 63-8.
- ALOUSH V, NAVON-VENEZIA S, SEIGMAN-IGRA Y, *et al.* Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk factors and clinical impact. *Antimicrob Agents Chemother* 2006 ; **50** : 43-8.
- WELDHAGEN GF, POIREL L, NORDMANN P. Amler class A extended-spectrum beta-lactamases in *Pseudomonas aeruginosa*: novel developments and clinical impact. *Antimicrob Agents Chemother* 2003 ; **47** : 2385-92.
- ROSSOLINI GM, MANTENGOLI E. Treatment and control of severe infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Microbiol Infect* 2005 ; **11 Suppl 4** : 17-32.
- BURGESS DS. Use of pharmacokinetics and pharmacodynamics to optimize antimicrobial treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Clin Infect Dis* 2005 ; **40 Suppl 2** : S99-104.
- HEYLAND D, DODEK P, MUSCEDERE J, *et al.* A randomized trial of diagnostic techniques for ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med* 2006 ; **355** : 2619-30.
- FAGON JY, CHASTRE J. Management of Suspected Ventilator-Associated Pneumonia. *Ann Intern Med* 2000 ; **133** : 1009.
- KOLLEF MH. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med* 2006 ; **355** : 2691-3.
- PFALLER MA, SEGRETI J. Overview of the epidemiological profile and laboratory detec-

- tion of extended-spectrum beta-lactamases. *Clin Infect Dis* 2006 ; **42 Suppl 4** : S153-S63.
33. SADER HS, FRITSCHÉ TR, JONES RN. Accuracy of three automated systems (MicroScan WalkAway, VITEK, and VITEK 2) for susceptibility testing of *Pseudomonas aeruginosa* against five broad-spectrum beta-lactam agents. *J Clin Microbiol* 2006 ; **44** : 1101-4.
34. JOYANES P, DEL CARMEN CM, MARTINEZ-MARTINEZ L, et al. Evaluation of the VITEK 2 system for the identification and susceptibility testing of three species of nonfermenting gram-negative rods frequently isolated from clinical samples. *J Clin Microbiol* 2001 ; **39** : 3247-53.
35. SAEGEMAN V, HUYNEN P, COLAERT J, et al. Susceptibility testing of *Pseudomonas aeruginosa* by the Vitek 2 system: a comparison with Etest results. *Acta Clin Belg* 2005 ; **60** : 3-9.
36. DUMAS JL, VAN DELDEN C, PERRON K, et al. Analysis of antibiotic resistance gene expression in *Pseudomonas aeruginosa* by quantitative real-time-PCR. *FEMS Microbiol Lett* 2006 ; **254** : 217-25.
37. YAN JJ, HSUEH PR, LU JJ, et al. Characterization of acquired {beta}-lactamases and their genetic support in multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Taiwan: the prevalence of unusual integrons. *J Antimicrob Chemother* 2006 ; **58** : 530-6.
38. American thoracic society, infectious diseases society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005 ; **171** : 388-416.
39. HUGHES WT, ARMSTRONG D, BODEY GP, et al. 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 1997 ; **25** : 551-73.
40. CRAVEN DE, PALLADINO R, MCQUILLEN DP. Healthcare-associated pneumonia in adults: management principles to improve outcomes. *Infect Dis Clin North Am* 2004 ; **18** : 939-62.
41. PUGIN J, AUCKENTHALER R, MILI N, et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic "blind" bronchoalveolar lavage fluid. *Am Rev Respir Dis* 1991 ; **143** : 1121-9.
42. SINGH N, ROGERS P, ATWOOD CW, et al. Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; **162** : 505-11.
43. BENKO AS, CAPPELLETTY DM, KRUSE JA, et al. Continuous infusion versus intermittent administration of ceftazidime in critically ill patients with suspected gram-negative infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1996 ; **40** : 691-5.
44. TAM VH, LOUIE A, LOMAESTRO BM, et al. Integration of population pharmacokinetics, a pharmacodynamic target, and microbiologic surveillance data to generate a rational empiric dosing strategy for ceftipime against *Pseudomonas aeruginosa*. *Pharmacotherapy* 2003 ; **23** : 291-5.
45. VIAENE E, CHANTEUX H, SERVAIS H, et al. Comparative stability studies of antipseudomonal beta-lactams for potential administration through portable elastomeric pumps (home therapy for cystic fibrosis patients) and motor-operated syringes (intensive care units). *Antimicrob Agents Chemother* 2002 ; **46** : 2327-32.
46. MEHTA RM, NIEDERMAN MS. Nosocomial pneumonia in the intensive care unit: controversies and dilemmas. *J Intensive Care Med* 2003 ; **18** : 175-88.
47. PAUL M, BENURI-SILBINGER I, SOARES-WEISER K, et al. Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2004 ; **328** : 668.
48. CUNHA BA. Ventilator-associated pneumonia: monotherapy is optimal if chosen wisely. *Crit Care* 2006 ; **10** : 141.
49. CHASTRE J, WOLFF M, FAGON JY, et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA* 2003 ; **290** : 2588-98.
50. RELLO J, DIAZ E, RODRIGUEZ A. Advances in the management of pneumonia in the intensive care unit: review of current thinking. *Clin Microbiol Infect* 2005 ; **11 Suppl 5** : 30-8.
51. EGGIMANN P, REVELLY JP. Should antibiotic combinations be used to treat ventilator-associated pneumonia? *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* 2006 ; **27** : 68-81.
52. LI J, NATION RL, TURNIDGE JD, et al. Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Lancet Infect Dis* 2006 ; **6** : 589-601.
53. STARNER TD, MCCRAY PB. Pathogenesis of early lung disease in cystic fibrosis: a window of opportunity to eradicate bacteria. *Ann Intern Med* 2005 ; **143** : 816-22.
54. KOSOROK MR, ZENG L, WEST SE, et al. Acceleration of lung disease in children with cystic fibrosis after *Pseudomonas aeruginosa* acquisition. *Pediatr Pulmonol* 2001 ; **32** : 277-87.
55. *Patient Registry 1996 Annual Data Report*. Bethesda, Maryland, 1997.
56. BAUMANN U, STOCKLOSSA C, GREINER W, et al. Cost of care and clinical condition in paediatric cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros* 2003 ; **2** : 84-90.
57. DORING G, HOIBY N. Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros* 2004 ; **3** : 67-91.
58. FREDERIKSEN B, KOCH C, HOIBY N. Antibiotic treatment of initial colonization with *Pseudomonas aeruginosa* postpones chronic infection and prevents deterioration of pulmonary function in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1997 ; **23** : 330-5.
59. HOIBY N, FREDERIKSEN B, PRESSLER T. Eradication of early *Pseudomonas aeruginosa* infection. *J Cyst Fibros* 2005 ; **4** : 49-54.
60. HEINZL B, EBER E, OBERWALDNER B, et al. Effects of inhaled gentamicin prophylaxis on acquisition of *Pseudomonas aeruginosa* in children with cystic fibrosis: a pilot study. *Pediatr Pulmonol* 2002 ; **33** : 32-7.
61. LEBECQUE P, LEAL T, ZYLBERBERG K, et al. Towards zero prevalence of chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2006 ; [Epub ahead of print].
62. CLEMENT A, TAMALET A, LEROUX E, et al. Long term effects of azithromycin in patients with cystic fibrosis: A double blind, placebo controlled trial. *Thorax* 2006 ; **61** : 895-902.
63. DE GROOT R, SMITH AL. Antibiotic pharmacokinetics in cystic fibrosis. Differences and clinical significance. *Clin Pharmacokinet* 1987 ; **13** : 228-53.
64. DORING G, CONWAY SP, HEIJERMAN HG, et al. Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a European consensus. *Eur Respir J* 2000 ; **16** : 749-67.
65. RICE LB. Unmet medical needs in antibacterial therapy. *Biochem Pharmacol* 2006 ; **71** : 991-5.
66. LIVERMORE DM. Can beta-lactams be re-engineered to beat MRSA? *Clin Microbiol Infect* 2006 ; **12 Suppl 2** : 11-6.
67. TRACZEWSKI MM, BROWN SD. In vitro activity of doripenem against *Pseudomonas aeruginosa* and Burkholderia cepacia isolates from both cystic fibrosis and non-cystic fibrosis patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2006 ; **50** : 819-21.
68. FELDMAN C, WHITE H, O'GRADY J, et al. An open, randomised, multi-centre study comparing the safety and efficacy of sitafloxacin and imipenem/cilastatin in the intravenous treatment of hospitalised patients with pneumonia. *Int J Antimicrob Agents* 2001 ; **17** : 177-88.
69. VAN BAMBEKE F, PAGES J, LEE VJ. Inhibitors of bacterial efflux pumps as adjuvants in antibiotic treatments and diagnostic tools for detection of resistance by efflux. *Rec Patents Antiinfect Drug Discov* 2006 ; **1** : 157-75.
70. HOLDER IA. *Pseudomonas* immunotherapy: a historical overview. *Vaccine* 2004 ; **22** : 831-9.
71. SEDLAK-WEINSTEIN E, CRIPPS AW, KYD JM, et al. *Pseudomonas aeruginosa*: the potential to immunise against infection. *Expert Opin Biol Ther* 2005 ; **5** : 967-82.
72. MALFROOT A, ADAM G, CIOFU O, et al. Immunisation in the current management of cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros* 2005 ; **4** : 77-87.
73. CRAVEN DE. Preventing ventilator-associated pneumonia in adults: sowing seeds of change. *Chest* 2006 ; **130** : 251-60.
74. AMSDEN G. Tables of antimicrobial agents pharmacology, in *Principles and Practice of Infectious Diseases* (Mandell G, Bennett J and Dolin R eds) 2005: pp 634-700, Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia, PA.

-
75. MOORE RD, SMITH CR, LIETMAN PS. Association of aminoglycoside plasma levels with therapeutic outcome in gram-negative pneumonia. *Am J Med* 1984 ; **77** : 657-62.
76. THOMAS JK, FORREST A, BHAVNANI SM, *et al.* Pharmacodynamic evaluation of factors associated with the development of bacterial resistance in acutely ill patients during therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 1998 ; **42** : 521-7.
77. LIVERMORE DM. beta-Lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol Rev* 1995 ; **8** : 557-84.
78. VEDEL G. Simple method to determine {beta}-lactam resistance phenotypes in *Pseudomonas aeruginosa* using the disc agar diffusion test. *J Antimicrob Chemother* 2005 ; **56** : 657-64.
79. MASUDA N, SAKAGAWA E, OHYA S, *et al.* Substrate specificities of MexAB-OprM, MexCD-OprJ, and MexXY-oprM efflux pumps in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000 ; **44** : 3322-7.
80. MASEDA H, YONEYAMA H, NAKAE T. Assignment of the substrate-selective subunits of the MexEF-OprN multidrug efflux pump of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000 ; **44** : 658-64.
81. JONES RN, THORNSBERRY C. Cefotaxime: a review of in vitro antimicrobial properties and spectrum of activity. *Rev Infect Dis* 1982 ; **4 Suppl** : S300-S15.