

Principaux mécanismes de résistance

Entérobactéries

Pseudomonas aeruginosa

Laurence Armand- Lefèvre

Service de bactériologie

Groupe Hospitalier Bichat - Claude-Bernard

IAME, UMR 1137, Université Paris Diderot

Distinction entre **Résistance naturelle** et **Résistance acquise**

- **Résistance naturelle**

- présente chez toutes les souches de l'espèce.

– phénotype "sauvage"

Chromosomique

- **Résistance acquise**

- propre à certaines souches de l'espèce

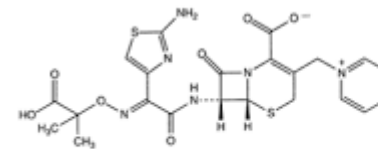
– phénotype "anormal"

***Chromosomique (mutation)
Acquisition de nouveaux gènes***

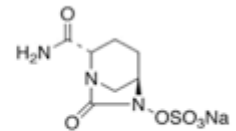
Nouveaux antibiotiques « anti Gram négatif »

- **Ceftazidime - avibactam**

Céphalosporine semi-synthétique couplée à un **nouvel inhibiteur de β -lactamase** non β -lactam (DBO) : avibactam



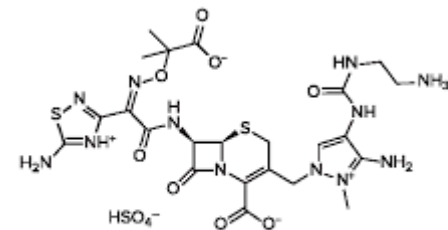
Ceftazidime



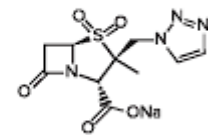
Avibactam

- **Ceftolozane - tazobactam**

Nouvelle céphalosporine oxyiminoaminothiazolyl couplée à un inhibiteur de β -lactamase (tazobactam)



Ceftolozane

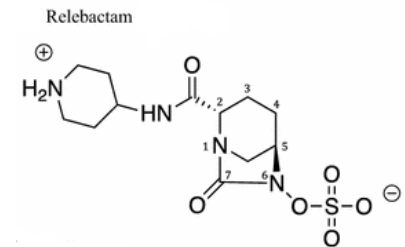
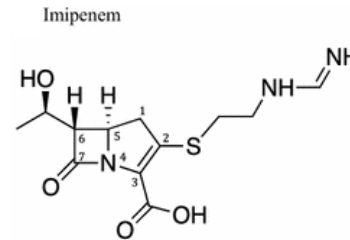


Tazobactam

Nouveaux antibiotiques « anti Gram négatif »

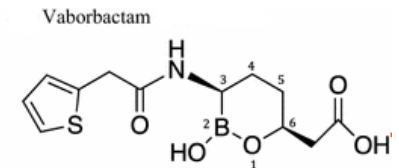
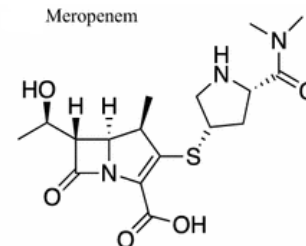
- Imipénème - relebactam

Carbapénème couplé à un **nouvel inhibiteur de β -lactamase** proche de l'avibactam (DBO)



- Méropénème - vaborbactam

Carbapénème couplé à un **nouvel inhibiteur de β -lactamase** (cycle boronate)



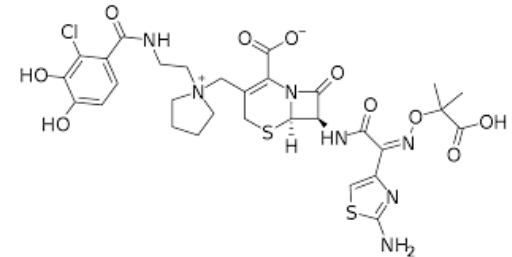
Nouveaux antibiotiques « anti Gram négatif »

■ Céfidérocol

Nouvelle céphalosporine (classe des céphalosporines sidérophores)

Voie d'entrée de la molécule par les sidérophores selon la stratégie du cheval de Troie

(contourne les canaux de porine bactérienne en utilisant le propre système de transport du fer de la bactérie pour y être transporté)



■ Nouveaux antibiotiques non bêta-lactamines

Délaflaxacine

Enrofloxacin

Eravacycline

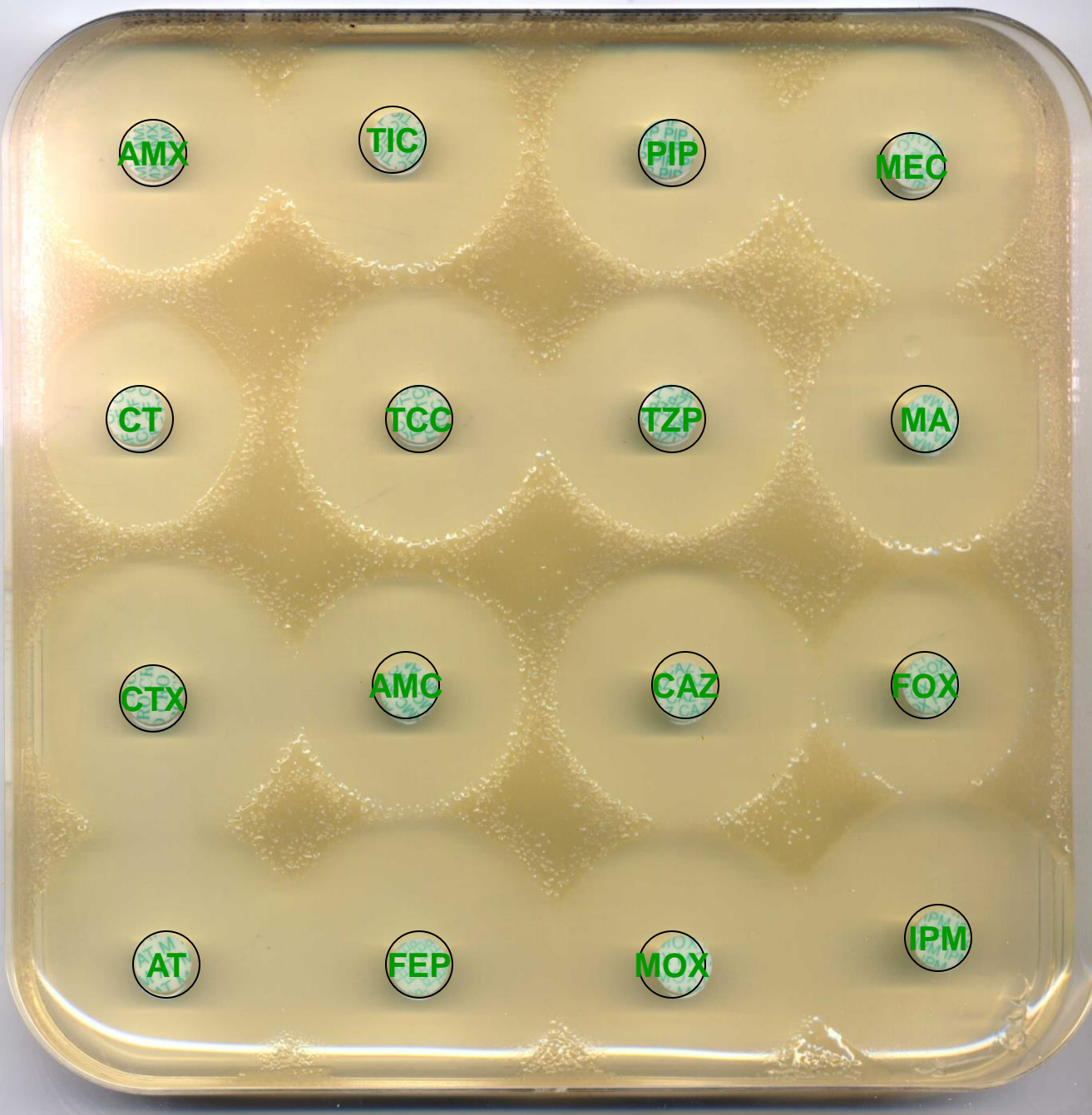
Plazamycine.....

Résistance naturelle des Entérobactéries aux bêta-lactamines - classification

Groupe	Mécanisme	Espèces
Groupe 0	Absence de bêta-lactamase	<i>Salmonella, Proteus mirabilis</i>
Groupe 1	Céphalosporinase non exprimée	<i>E. coli, Shigella</i>
Groupe 2	Pénicillinase bas niveau	<i>Klebsiella (sauf K. aerogenes), C. koseri</i>
Groupe 3	Céphalosporinase	<i>Enterobacter, Citrobacter freundii, Providencia, Morganella, Hafnia...</i>
Groupe 4	Pénicillinase + céphalosporinase	<i>Yersinia</i>
Groupe 5	Céfuroximase	<i>Proteus vulgaris, Proteus penneri</i>



Escherichia coli
« sauvage »

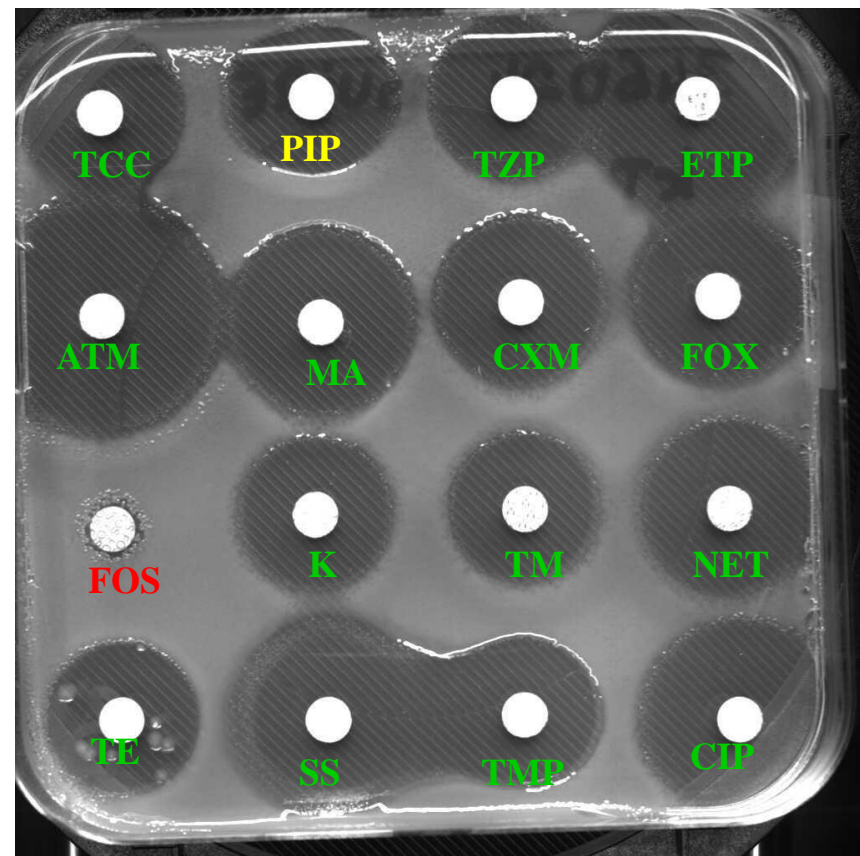
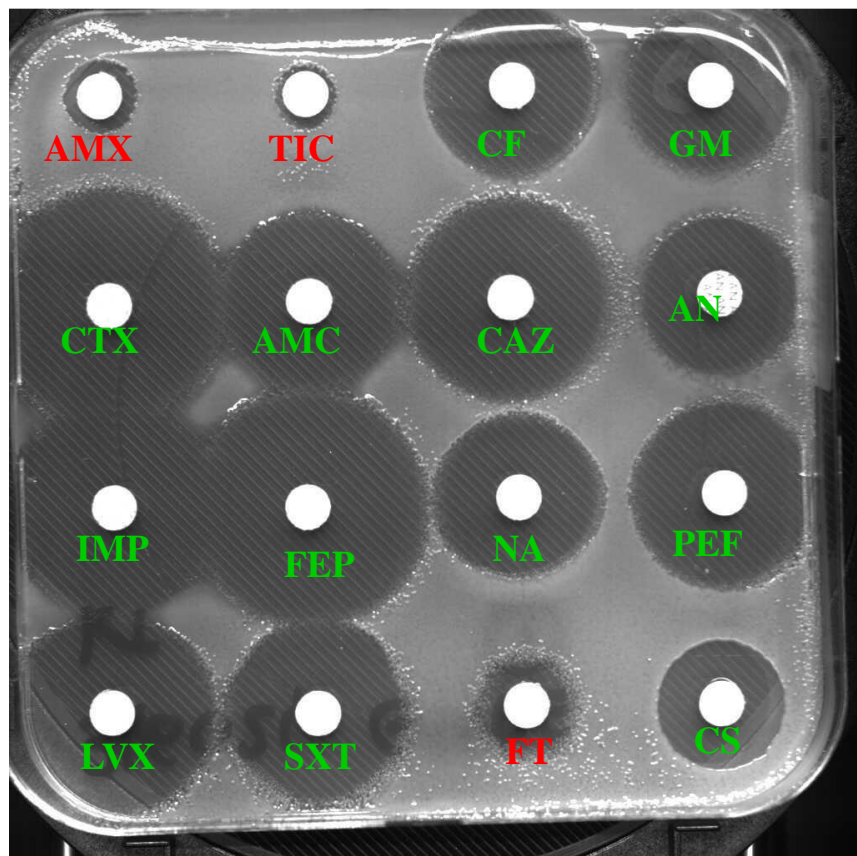


Sensibilité aux antibiotiques

**Pénicillinase
de bas niveau**

Amoxicilline	Résistant
Amox. + ac. clav.	Sensible
Ticarcilline	Résistant
Ticar. + ac. clav.	Sensible
Pipéracilline	Intermédiaire
Pipér. + tazobactam	Sensible
Céfalotine	Sensible
Céfamandole	Sensible
Céfoxitine	Sensible
Céfotaxime	Sensible
Ceftazidime	Sensible
Céfépime	Sensible
Aztréonam	Sensible
Imipénème	Sensible
Ertapénème	Sensible

Klebsiella pneumoniae

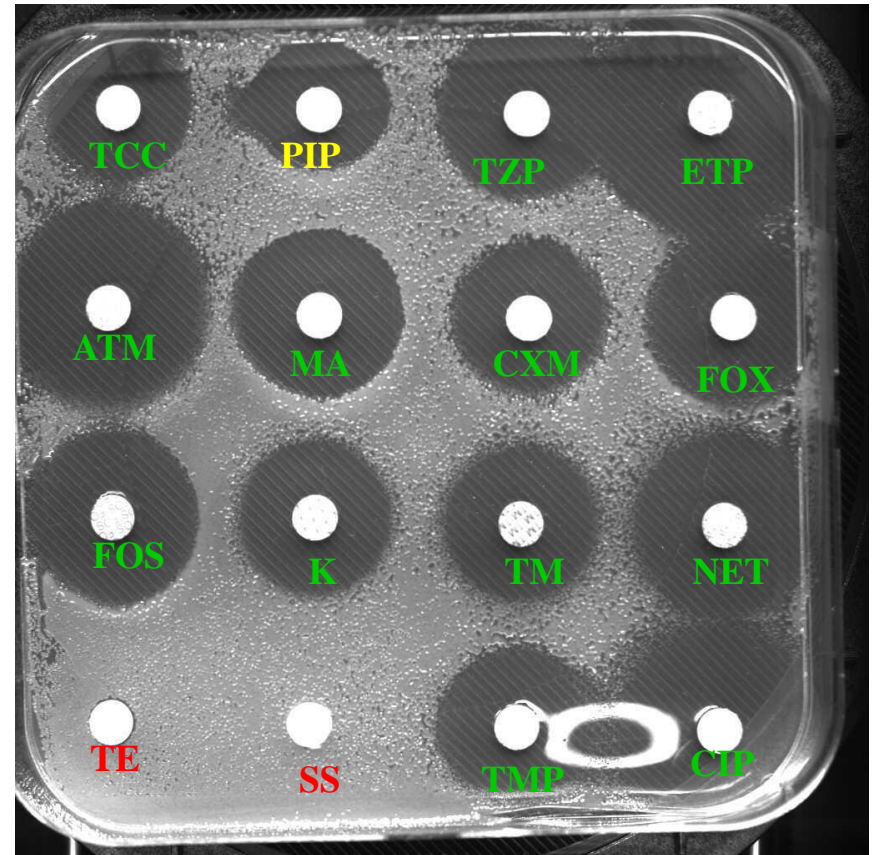
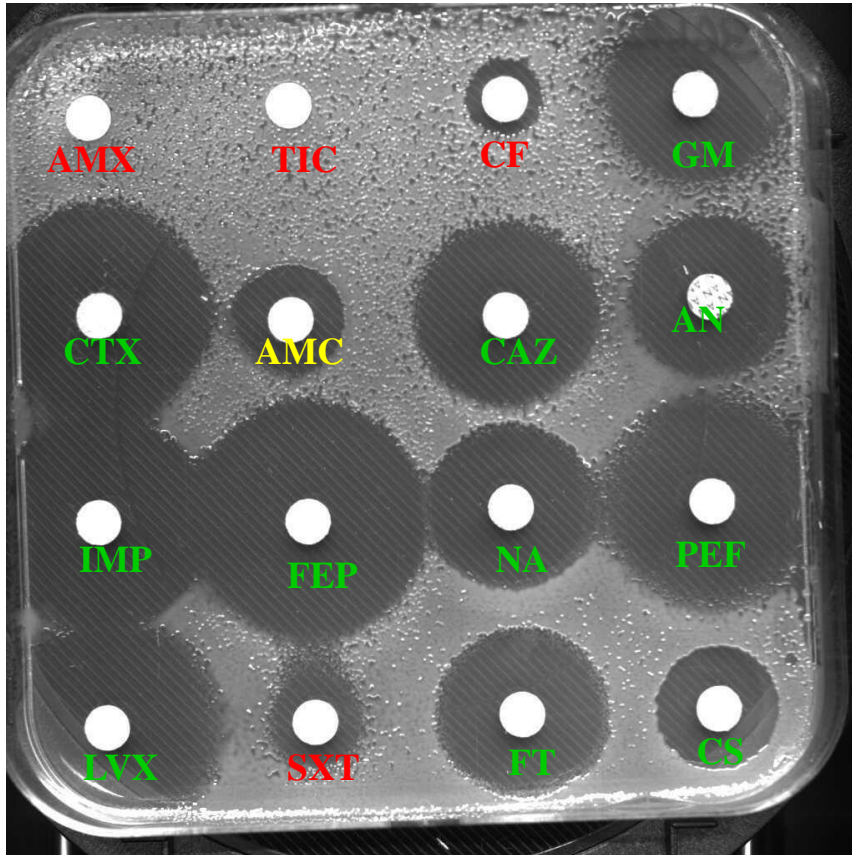


Sensibilité aux antibiotiques

**Pénicillinase
de haut niveau**

Amoxicilline	Résistant
Amox.+ Ac. Clav.	Intermédiaire
Ticarcilline	Résistant
Ticar.+ Ac. Clav	Intermédiaire
Pipéracilline	Intermédiaire
Pip.+ Tazobactam	Sensible
Céfalotine	Résistant
Céfoxitine	Sensible
Céfotaxime	Sensible
Ceftazidime	Sensible
Céfépime	Sensible
Aztréonam	Sensible
Imipénème	Sensible
Ertapénème	Sensible

Escherichia coli

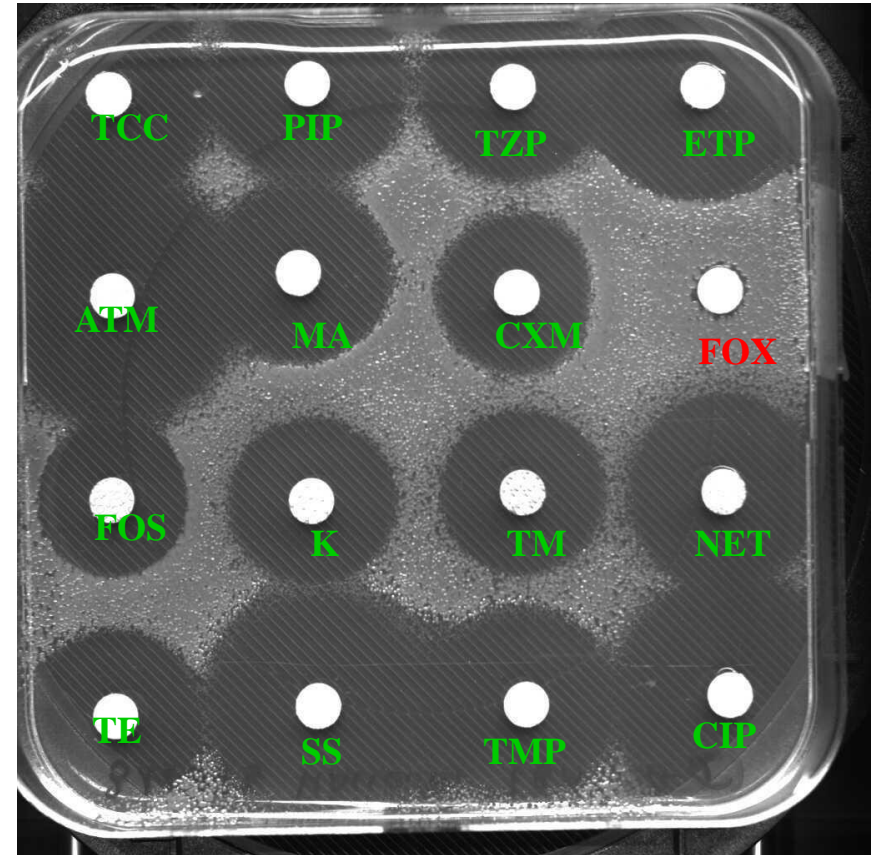
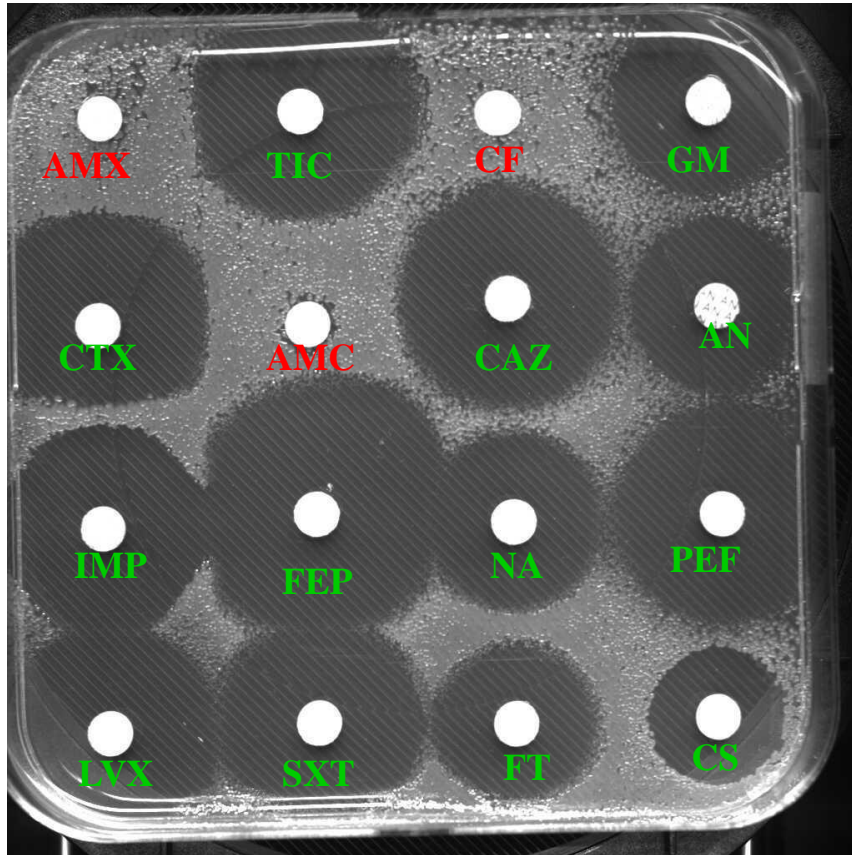


Sensibilité aux antibiotiques

**Céphalosporinase
bas niveau
*Enterobacter cloacae***

Amoxicilline	Résistant
Amoxicilline + Ac. clav.	Résistant
Ticarcilline	Sensible
Ticarcilline + Ac. Clav.	Sensible
Pipéracilline	Sensible
Piper. + Tazobactam	Sensible
Céfalotine	Résistant
Céfamandole	Sensible
Céfoxitine	Résistant
Céfotaxime	Sensible
Ceftazidime	Sensible
Céfépime	Sensible
Aztréonam	Sensible
Imipénème	Sensible
Ertapénème	Sensible

Enterobacter cloacae

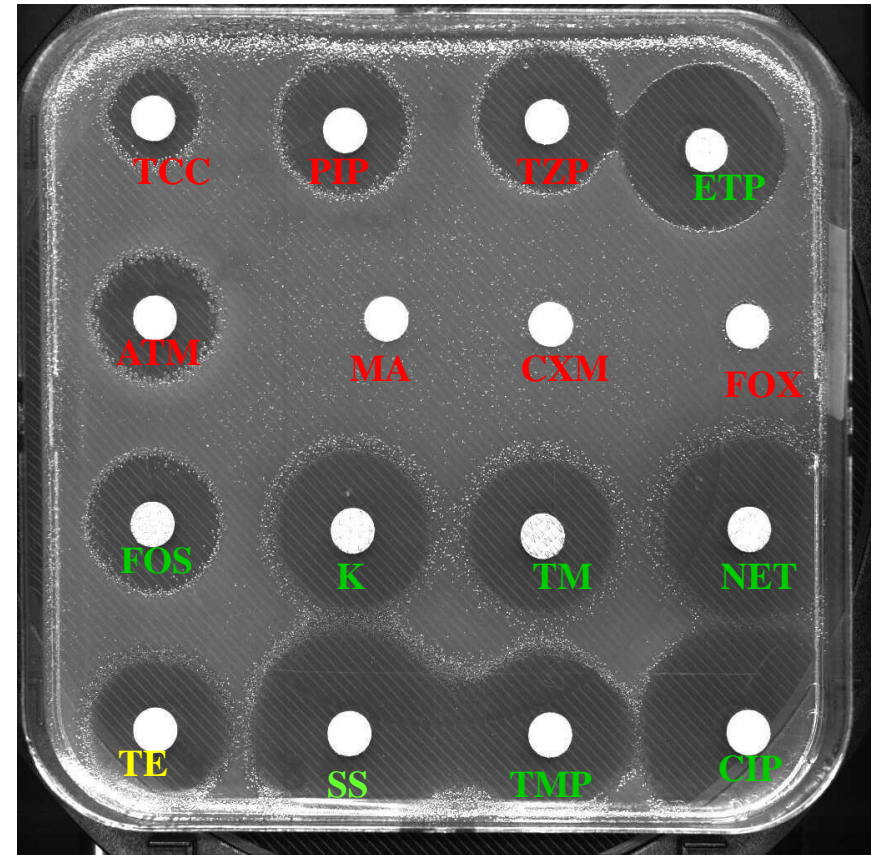
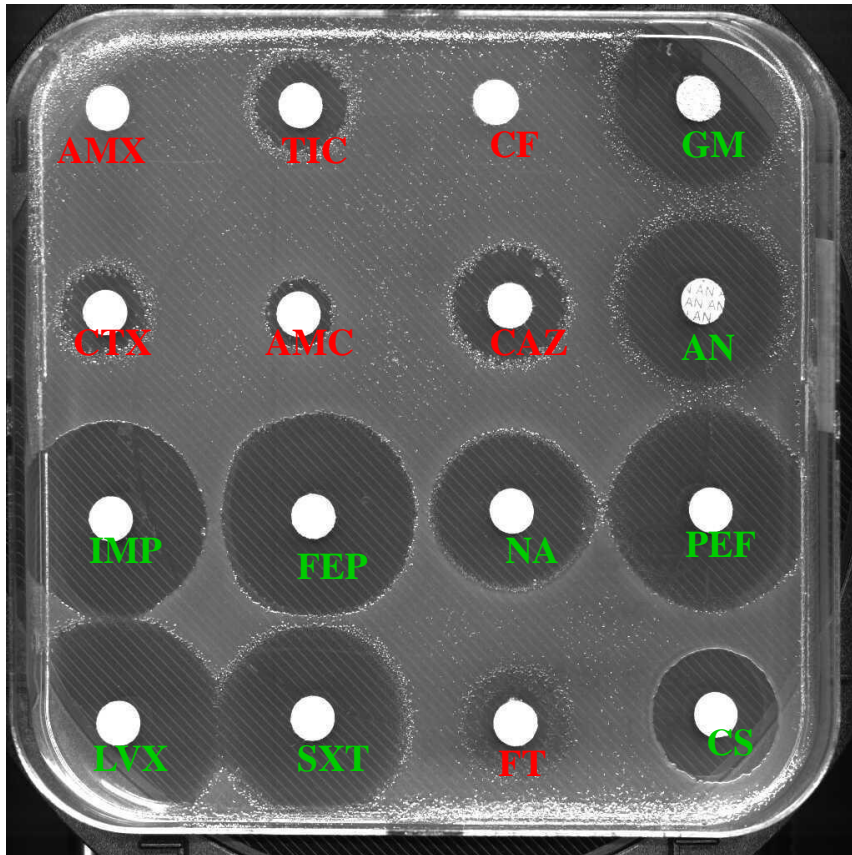


Sensibilité aux antibiotiques - *E. cloacae*

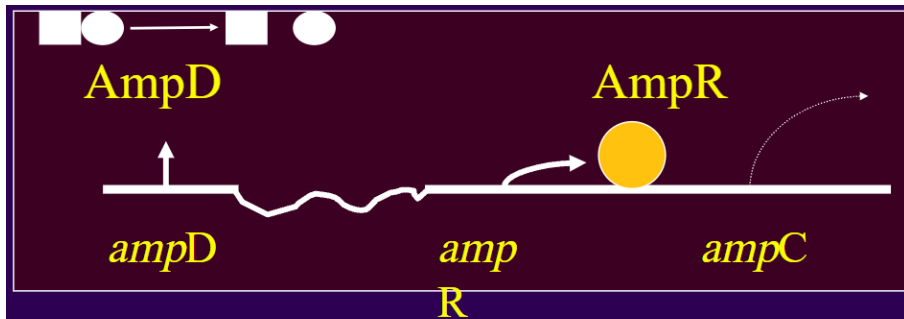
Amoxicilline	Résistant	Kanamycine	Sensible
Amox. + Ac. Clav.	Résistant	Gentamicine	Sensible
Ticarcilline	Résistant	Tobramycine	Sensible
Ticar; + Ac. Clav.	Résistant	Nétilmicine	Sensible
Pipéracilline	Résistant	Amikacine	Sensible
Pipér. + Tazobactam	Intermédiaire	Tétracycline	Sensible
Céfalotine	Résistant	Fosfomycine	Sensible
Céfamandole	Résistant	Acide nalidixique	Sensible
Céfoxitine	Résistant	Péfloxacine	Sensible
Céfotaxime	Résistant	Lévofloxacine	Sensible
Ceftazidime	Résistant	Colistine	Sensible
Céfépime	Sensible	Co-trimoxazole	Sensible
Aztréonam	Résistant	Nitrofuranes	Résistant
Imipénème	Sensible		
Ertapénème	Sensible		

Céphalosporinase dérégulée
Enterobacter cloacae

Enterobacter cloacae

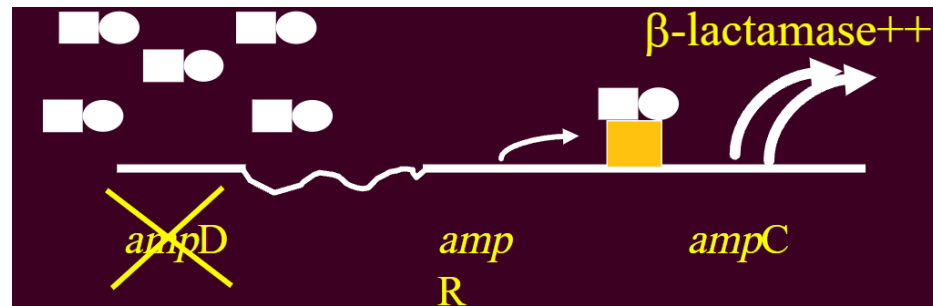


BAS NIVEAU



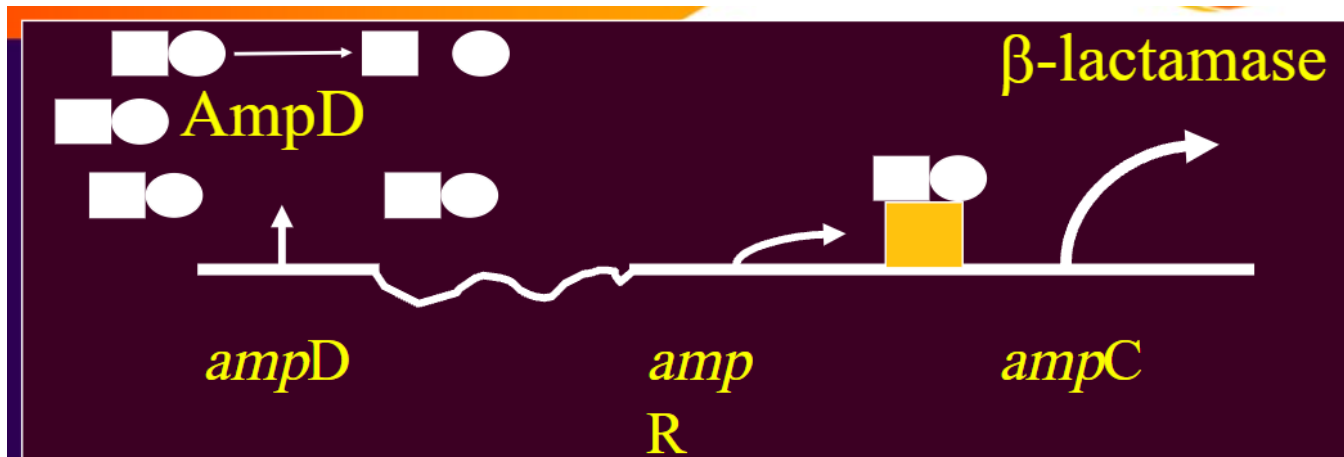
- Wall fragments recycled by AmpD
- AmpR in repressor conformation
- *ampC* (β -lactamase gene) NOT expressed

DEREPRESSION



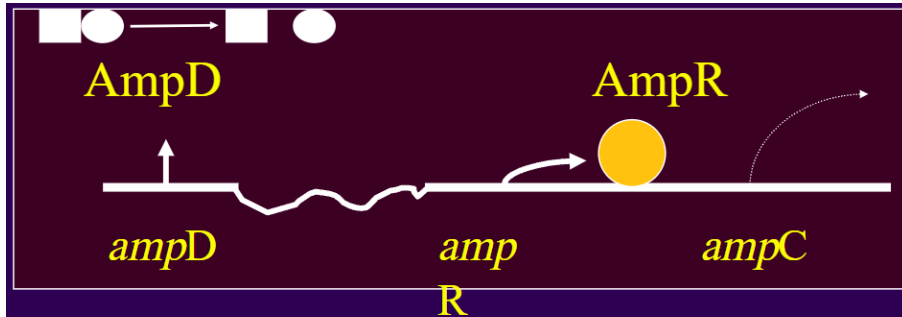
- *ampD* inactivated by mutation
- AmpR constantly converted to activator

AMPC INDUCTION



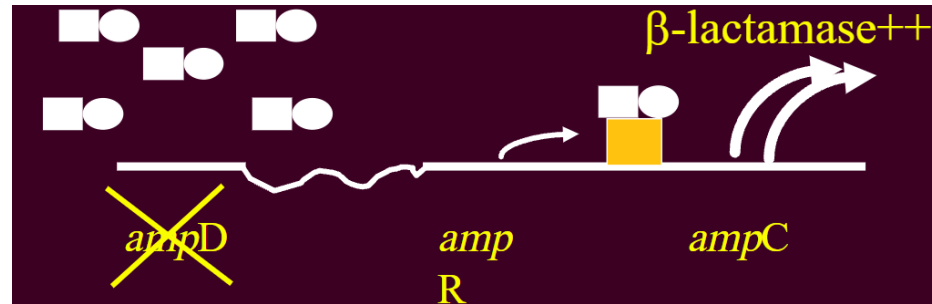
- More recycling: AmpD overwhelmed
- Wall fragments convert AmpR to activator
- *ampC* (β -lactamase gene) expressed

BAS NIVEAU



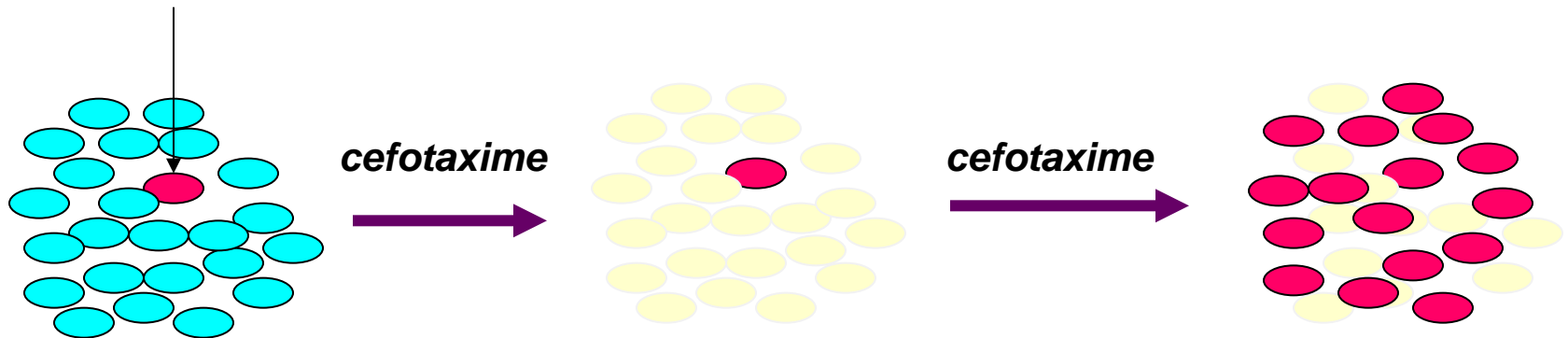
- Wall fragments recycled by AmpD
- AmpR in repressor conformation
- *ampC* (β -lactamase gene) NOT expressed

DEREPRESSION



- *ampD* inactivated by mutation
- AmpR constantly converted to activator

Mutant dérprimé ($10^{-6} - 10^{-7}$)



Mutant naturel

SELECTION

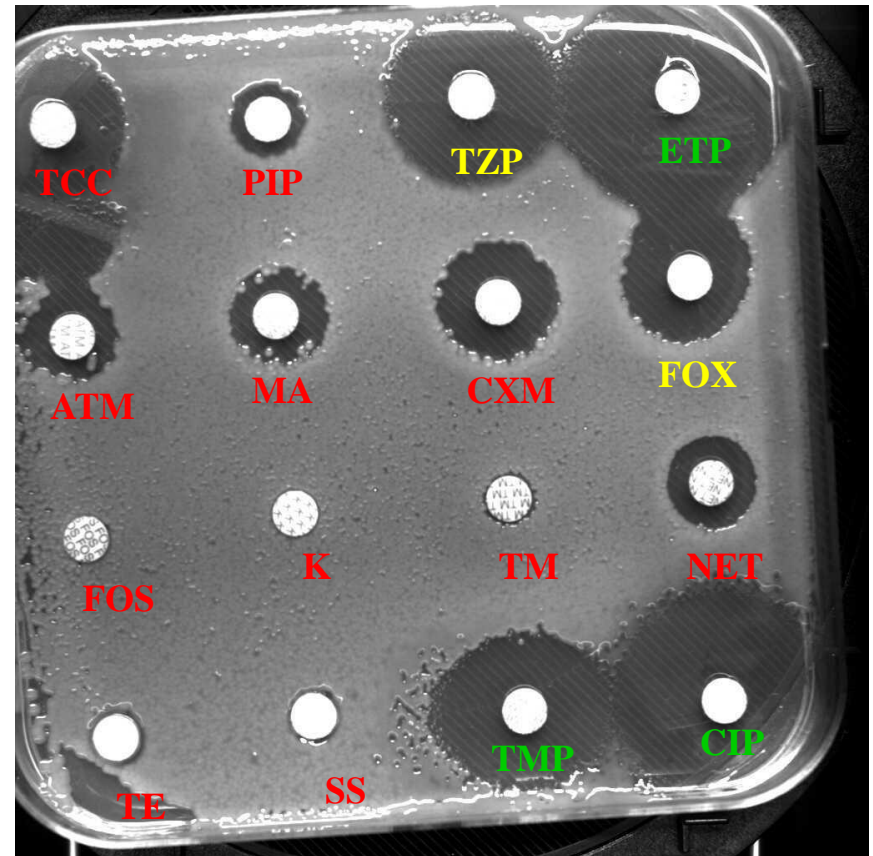
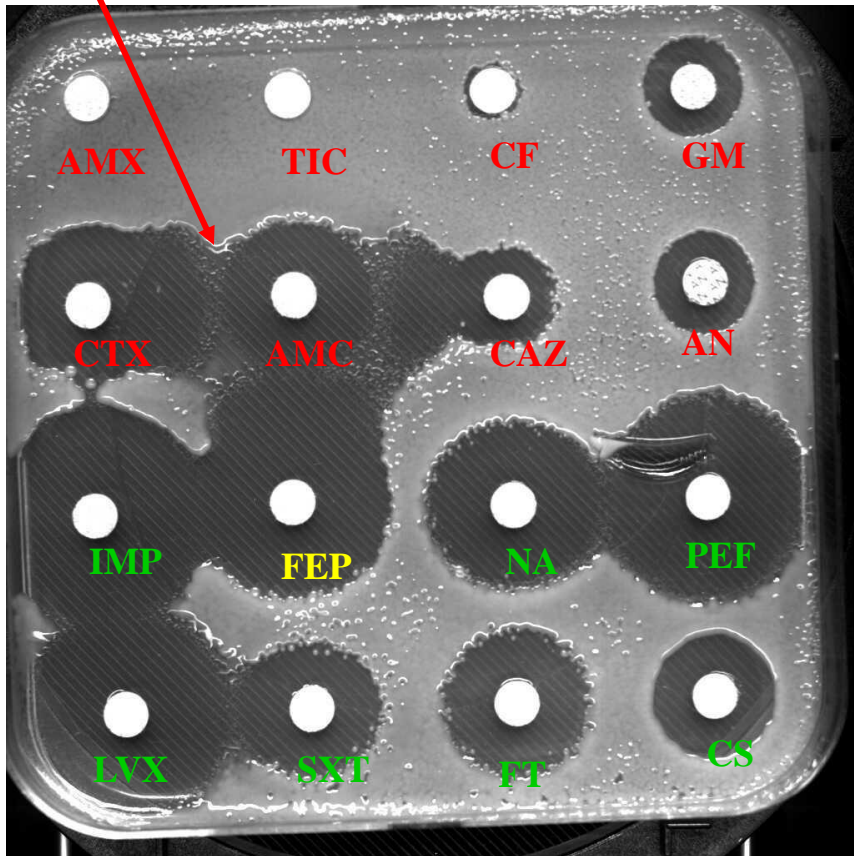
Sensibilité aux antibiotiques - *E. coli*

Amoxicilline	Résistant
Amox. + Ac. Clav.	Résistant
Ticarcilline	Résistant
Ticarcilline + Ac. Clav.	Résistant
Pipéracilline	Résistant
Pipér. + Tazobactam	Intermédiaire
Céfalotine	Résistant
Céfamandole	Résistant
Céfoxitine	Sensible
Céfotaxime	Résistant
Ceftazidime	Résistant
Céfépime	Résistant
Aztréonam	Résistant
Imipénème	Sensible
Ertapénème	Sensible

Kanamycine	Résistant
Gentamicine	Résistant
Tobramycine	Résistant
Nétilmicine	Résistant
Amikacine	Résistant
Tétracycline	Résistant
Fosfomycine	Résistant
Acide nalidixique	Sensible
Péfloxacine	Sensible
Lévofloxacine	Sensible
Colistine	Sensible
Co-trimoxazole	Sensible
Nitrofuranes	Sensible

Escherichia coli
producteur de BLSE

Escherichia coli producteur de BLSE



Comment faire la différence entre céphalosporinase dérégulée et BLSE ?

	BLSE	Case dérégulée
Synergies	Présence de synergies entre C3G/C4G/Azt et AMC/TCC	Absence de synergie
Céfoxitine	Sensible	Résistant
Céfépime	Intermédiaire/Résistant	Sensible
Co-résistances	Fréquentes	Plus rares



Place des nouveaux antibiotiques « anti Gram négatif » pour le traitement des BLSE et Céphalosporinases

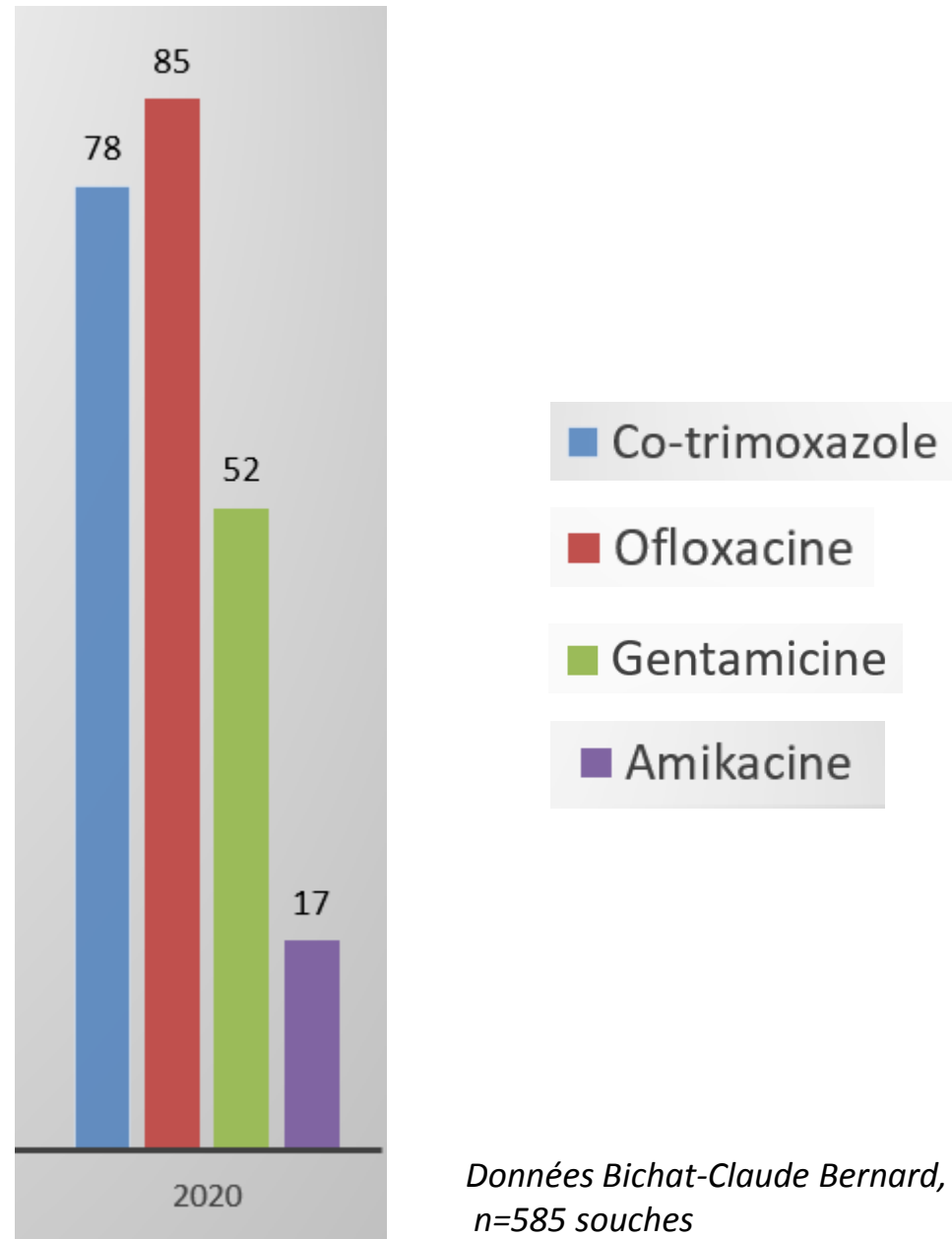
- **Ceftazidime – avibactam +++**
- **Ceftolozane - tazobactam**

Efficacité sur les Entérobactéries productrices de BLSE
et/ou de céphalosporinases hyperproduites

Avibactam : puissant inhibiteur des BLSE et des AmpC

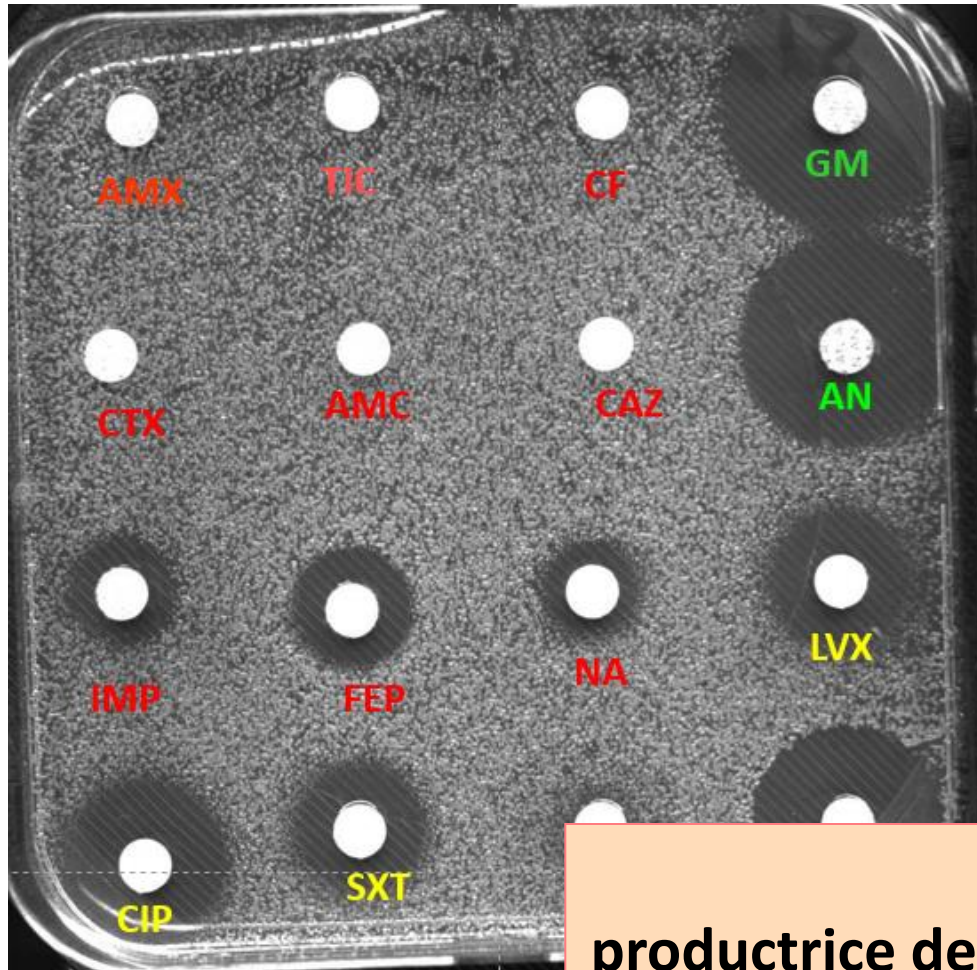


% de co-résistance aux antibiotiques chez les Entérobactéries productrices de BLSE



Données Bichat-Claude Bernard, 2020
n=585 souches

Sensibilité aux antibiotiques - *Klebsiella aerogenes*



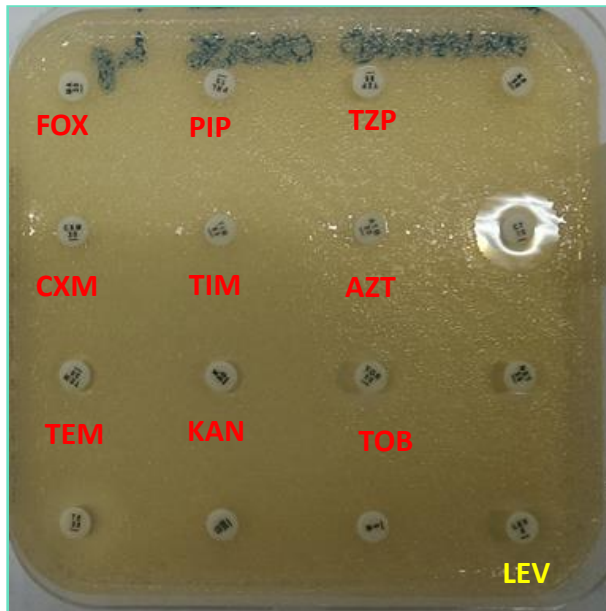
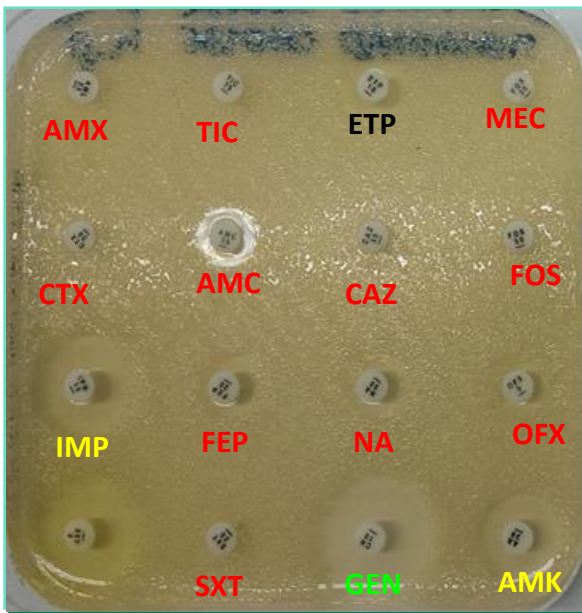
Amoxicilline	Résistant
Amox. + ac. clav.	Résistant
Ticarcilline	Résistant
Céfalotine	Résistant
Céfoxitine	Résistant
Céfotaxime	Résistant
Ceftazidime	Résistant
Céfépime	Résistant
Aztréonam	Résistant
Imipénème	Résistant
Ertapénème	Résistant
Gentamicine	Sensible

K. pneumoniae
productrice de cephalosporinase déréprimée
+ imperméabilité

Résistance aux carbapénèmes chez les entérobactéries

- Hyper production de céphalosporinase + imperméabilité ++
- Sécrétion de BLSE + imperméabilité
- Carbapénémases

Klebsiella pneumoniae



Amoxicilline	Résistant
Amox. + Ac. Clav.	Résistant
Ticarcilline	Résistant
Ticar. + Ac. Clav.	Résistant
Pipéracilline	Résistant
Pipér. + Tazobactam	Résistant
Céfoxitine	Résistant
Céfotaxime	Résistant
Ceftazidime	Résistant
Céfépime	Résistant
Imipénème	Intermédiaire
Ertapénème	Résistant
Amikacine	Intermédiaire
Gentamicine	Sensible

***K. pneumoniae* productrice de carbapénémase**

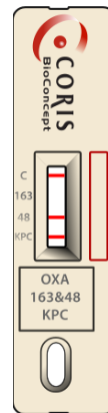
Résistant
Résistant

Attention, l'antibiogramme permet de **connaitre la sensibilité ou la résistance** d'un germe aux antibiotiques mais **pas toujours d'en repérer le ou les mécanismes**

Tests complémentaires



Tests
colorimétriques



KPC + OXA-48

Tests
immunochromatographiques



PCR

Type d'enzyme

Carbapenemases classification according to Ambler

Penicillin	C1G and C2G	C3G and C4G	Monobactam	Cephamycin	BL/BL Inhibitor	Carbapenem
------------	-------------	-------------	------------	------------	-----------------	------------

**Class A
Penicillinases**

KPC



**Class B :
Metallo- β -
lactamases**

VIM, NDM, IMP



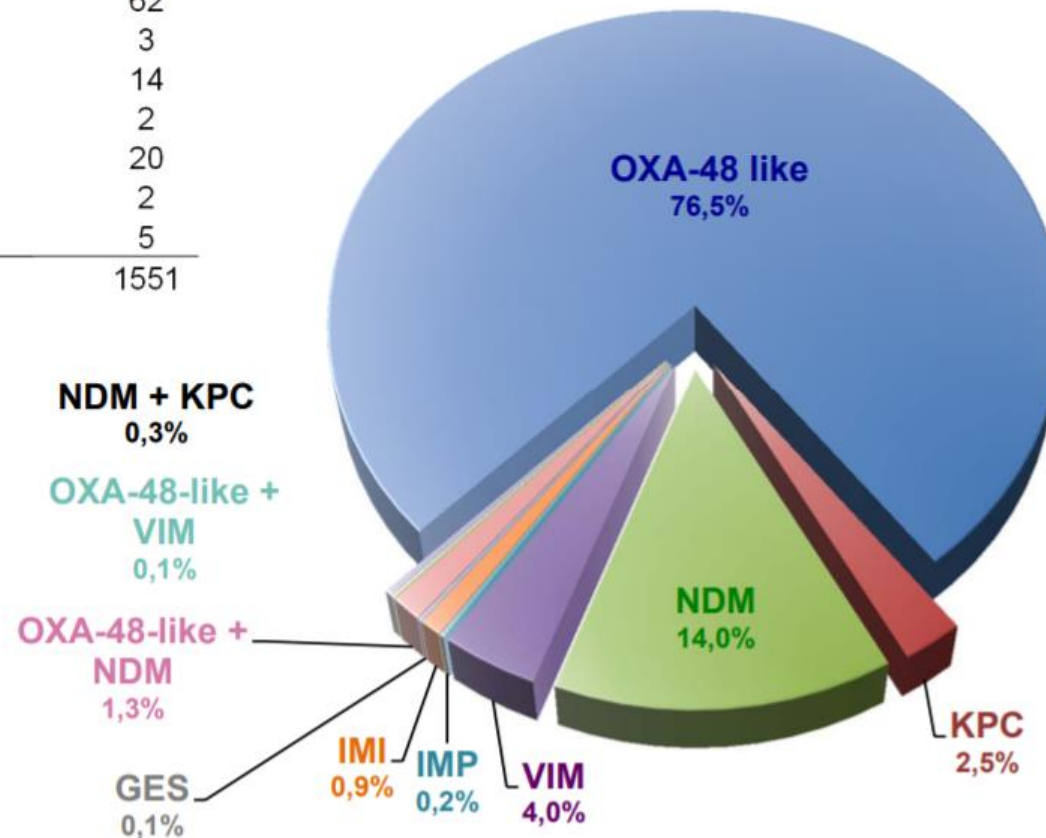
**Class D
Oxacillinases**

OXA-48 OXA-48-like

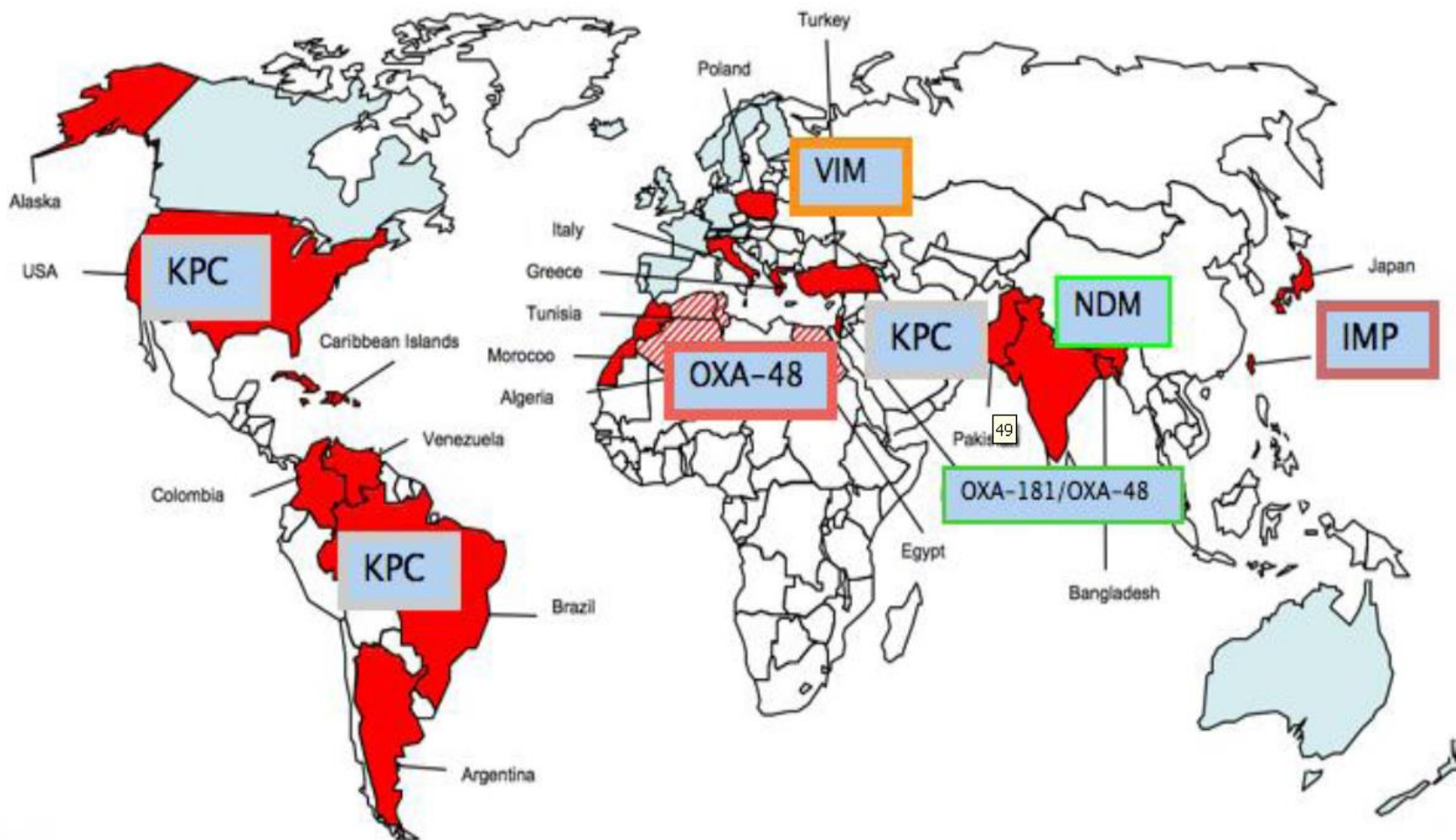


Carbapénémases – mécanismes de résistance France (2016)

Type of carbapenemase	n
OXA-48 like	1187
KPC	39
NDM	217
VIM	62
IMP	3
IMI	14
GES	2
OXA-48-like + NDM	20
OXA-48-like + VIM	2
NDM + KPC	5
Total	1551



Carbapénémases – Répartition géographique



Carbapenemases classification according to Ambler

	Penicillin	C1G and C2G	C3G and C4G	Monobactam	Cephameycin	BL/BLInhibitor	Carbapenem
--	------------	-------------	-------------	------------	-------------	----------------	------------

**Class A
Penicillinases
KPC**



**Class B :
Metallo- β -
lactamases
VIM, NDM, IMP**



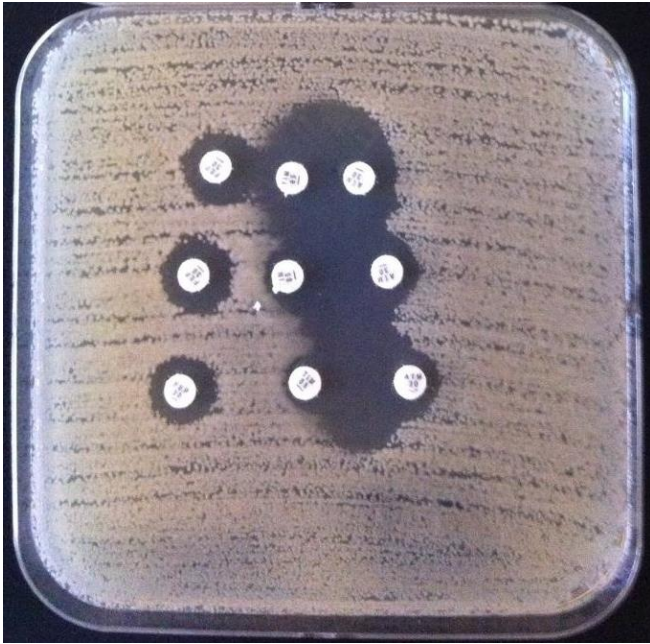
**Class D
Oxacillinases
OXA-48 OXA-48-like**



Place des nouveaux antibiotiques « anti Gram négatif » pour le traitement des Entérobactéries productrices de carbapénémases

	Classe A KPC	Classe D OXA-48 <i>sans BLSE</i>	Classe D OXA-48 + BLSE	Classe B MBL <i>sans BLSE</i>	Classe B MBL + BLSE
<i>Ceftazidime</i>	Red	Green	Red	Red	Red
<i>Aztréonam</i>	Red	Red	Red	Green	Red
Ceftazidime /avibactam	Green	Green	Green	Orange	Red
Imipenem / relebactam	Green	Orange	Orange	Orange	Red
Meropenem / vaborbactam	Green	Orange	Orange	Red	Red
Céfiderocol	Green	Green	Green	Green	Green

Klebsiella pneumoniae

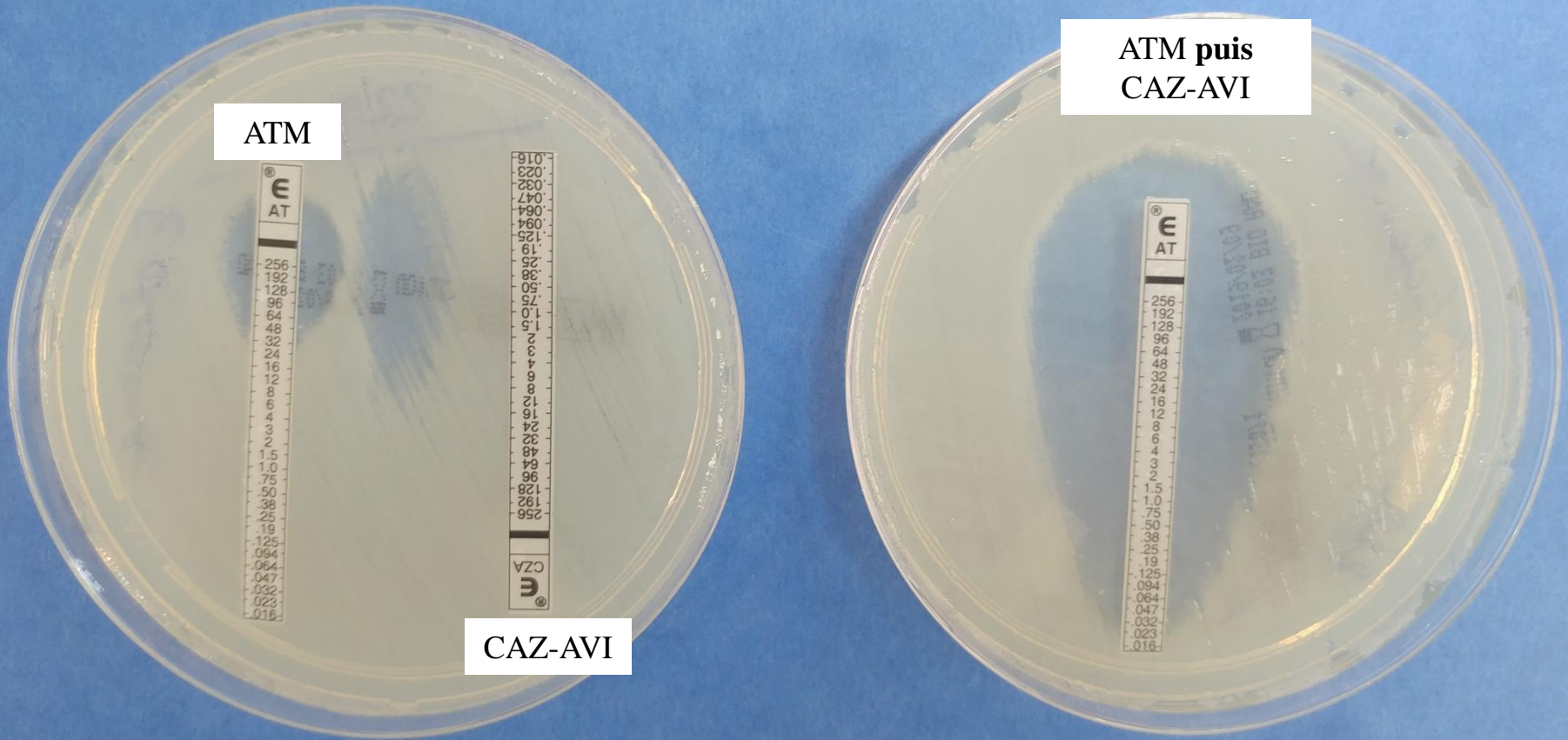


Test de synergie avec rapprochement des disques **céfépime - ac. clav - aztréonam**

***K. pneumoniae* productrice de carbapénémase NDM + BLSE**

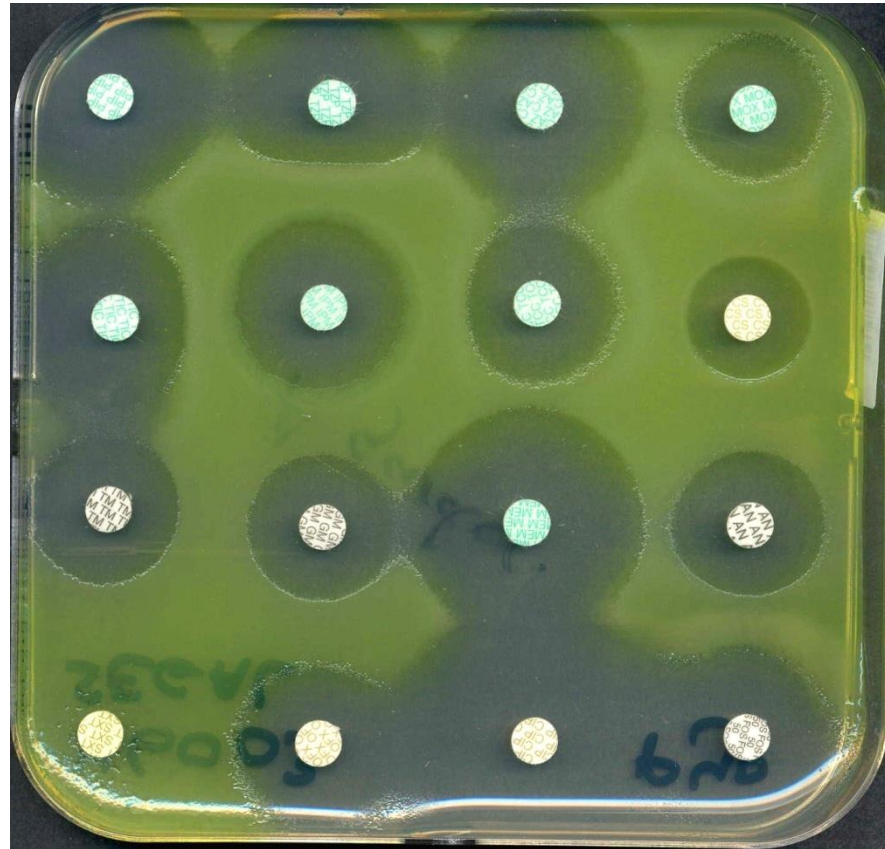
Amoxicilline	Résistant
Amox. + Ac. Clav.	Résistant
Ticarcilline	Résistant
Ticar. + Ac. Clav.	Résistant
Pipéracilline	Résistant
Pipér. + Tazobactam	Résistant
Céfoxitine	Résistant
Céfotaxime	Résistant
Ceftazidime	Résistant
Céfépime	Résistant
Imipénème	Intermédiaire
Ertapénème	Résistant
Amikacine	Intermédiaire
Gentamicine	Sensible
Levofloxacine	Résistant
Co-trimoxazol	Résistant

Klebsiella pneumoniae NDM + BLSE



Efficacité +++ de l'association
ceftazidime/avibactam + aztréonam sur les MBL

Pseudomonas aeruginosa



Résistance naturelle de *Pseudomonas aeruginosa*

- Céphalosporinase chromosomique inductible
- Perméabilité médiocre
- Systèmes d'efflux

Résistant à

Amoxicilline et amx + ac. clavulanique
Céphalosporines de 1^{ère} et 2^{ème} génération
Céfamycines (Céfoxitine)
Céfotaxime
Ertapénème

Mécanismes de résistance de *Pseudomonas aeruginosa* aux bêta-lactamines

Enzymatique

Pénicillinases

Céphalosporinase dérégulée

Bêta-lactamase à spectre élargi

Carbapénémase

Non enzymatique

Efflux +++

Modification Porine

Modification PLP

Mécanismes de résistance de *Pseudomonas aeruginosa* aux bêta-lactamines

Enzymatique

Pénicillinases

Céphalosporinase déréprimée

(84% des *P. aeruginosa* Cefta R)*

Bêta-lactamase à spectre élargi

(4,5% des *P. aeruginosa* Cefta R)*

Carbapénémase

(4,5% des *P. aeruginosa* Imipénème R)*

Non enzymatique

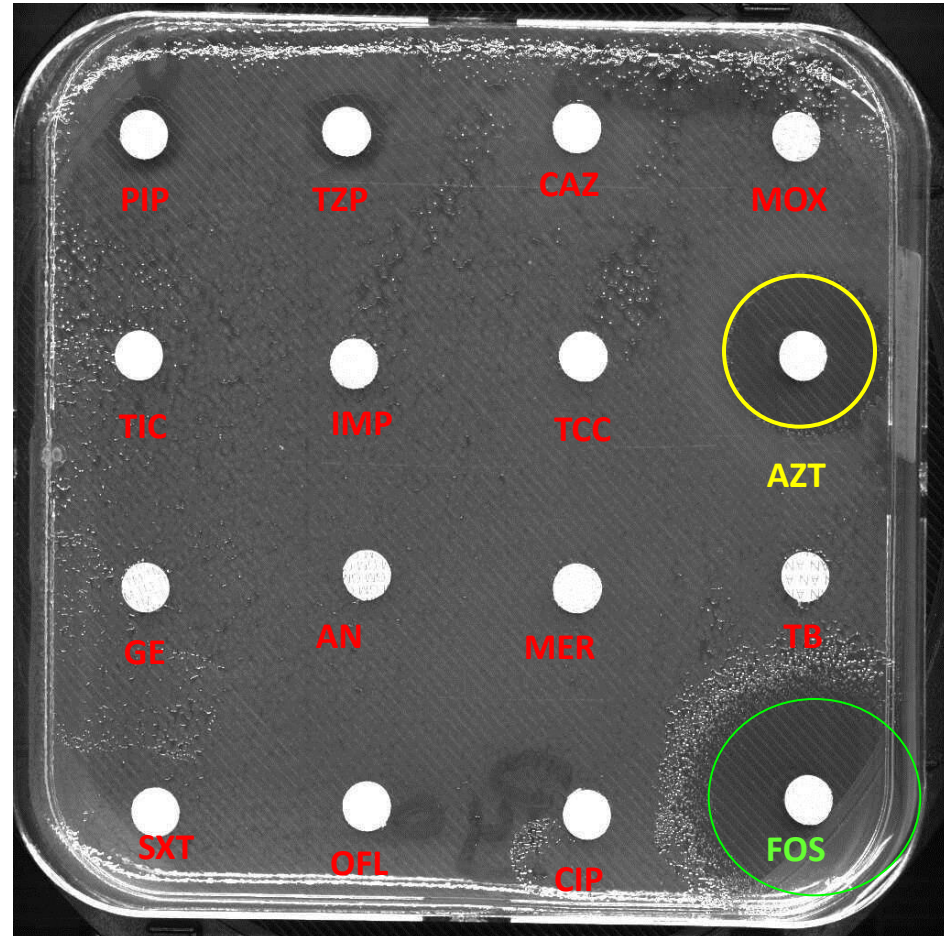
Efflux +++

Modification Porine

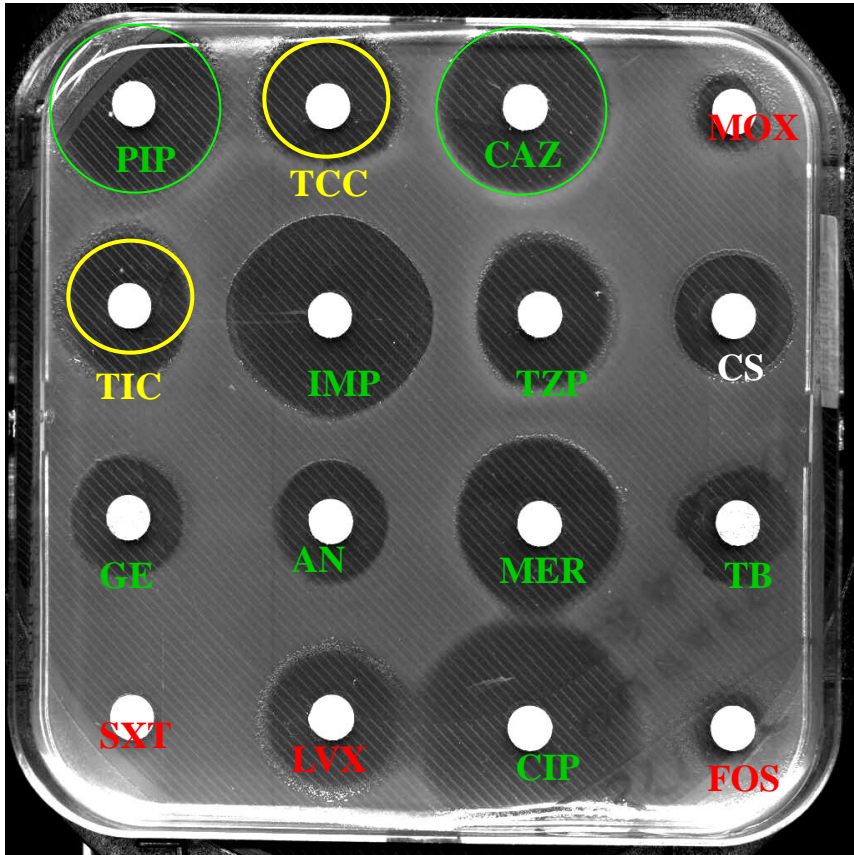
Modification PLP

P. aeruginosa producteur de carbapénémase VIM-2

VIM : 70% des
carbapénémases
chez *P. aeruginosa*



Pseudomonas aeruginosa



Efflux +++

Ticarcilline	Intermédiaire
Ticarcilline + Ac. clav	Intermédiaire
Pipéracilline	Sensible
Pipér + Tazobactam	Sensible
Ceftazidime	Sensible
Aztréonam	Intermédiaire
Imipénème	Sensible
Meropenem	Sensible
Amikacine	Sensible
Levofloxacine	Sensible
Ciprofloxacine	Sensible

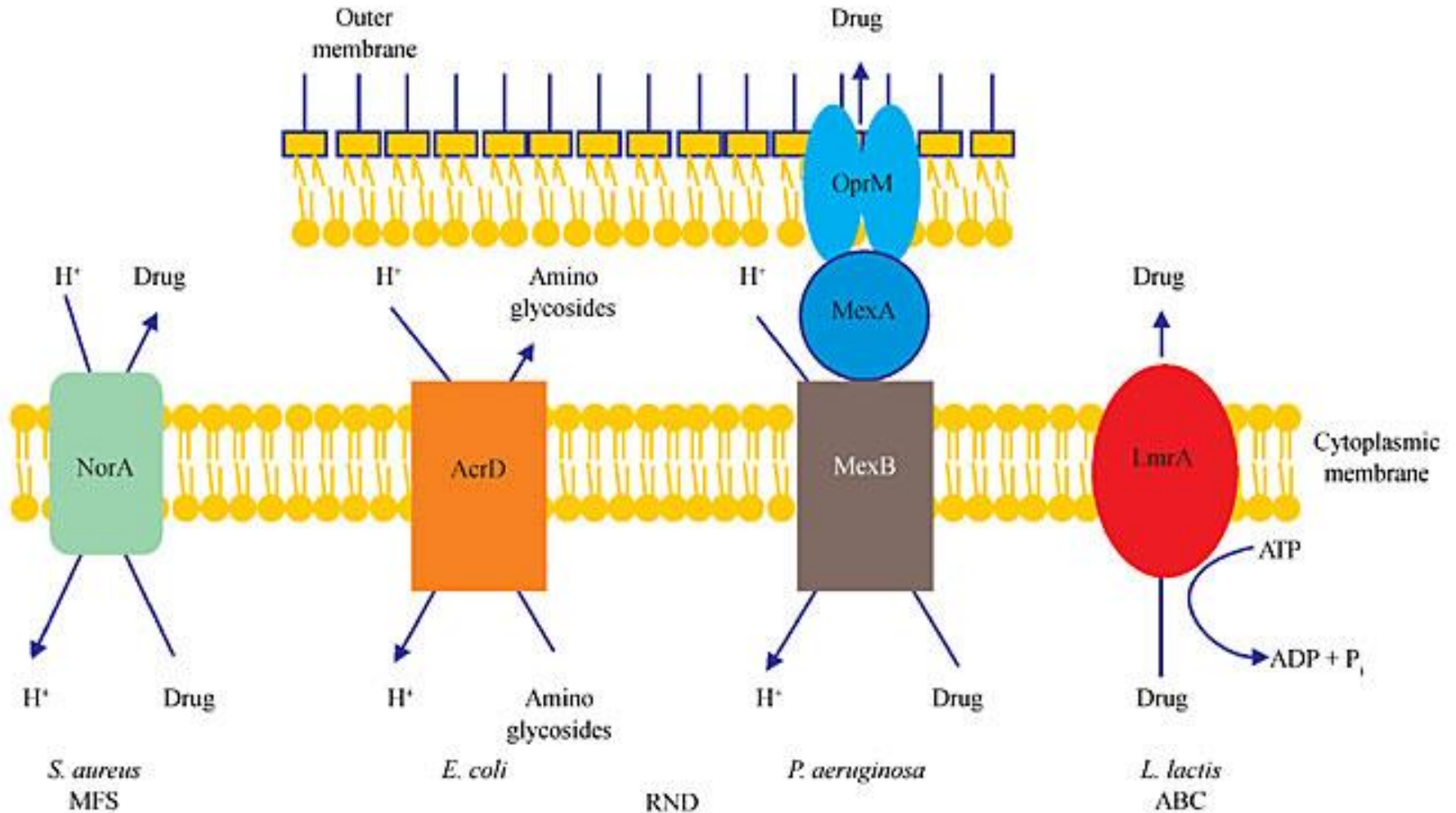
Hyper-activité des systèmes d'efflux

Mécanisme de résistance unique
pour des familles très différentes.

	Béta-lactamine	Cyclines	Aminosides	Fluoro-quinolones	Chloram-phénicol
MexAB-OprM	● Ticar, pénèmes	●		●	●
MexCD-OprJ		●		●	●
MexEF-OprN	●			●	●
MexHI-OprD					
MexJK-OprM		●		●	
MexXY-OprM*	● Céfépime	●	●	●	●

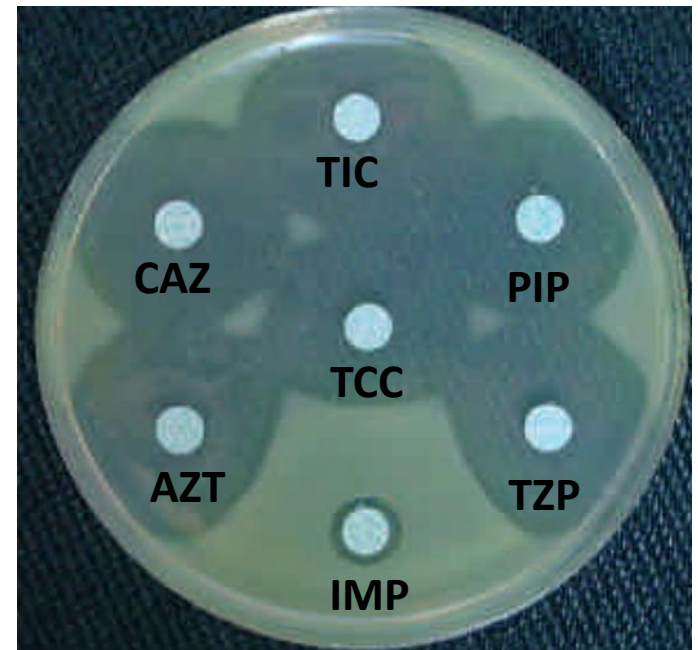
* Mécanisme le plus fréquent chez les souches céfépime R

Pompes à efflux



P. aeruginosa

Ticarcilline	Sensible
Tic + Ac. Clavulanique	Sensible
Pipéracilline	Sensible
Pipe + Tazobactam	Sensible
Ceftazidime	Sensible
Aztréonam	Sensible
Imipénème	Résistant
Meropenem	Sensible



Imperméabilité membranaire : mutants OprD

Mécanismes de résistance de *Pseudomonas aeruginosa* aux bêta-lactamines

Enzymatique

Pénicillinases

Céphalosporinase dérégulée

Bêta-lactamase à spectre élargi

Carbapénémase

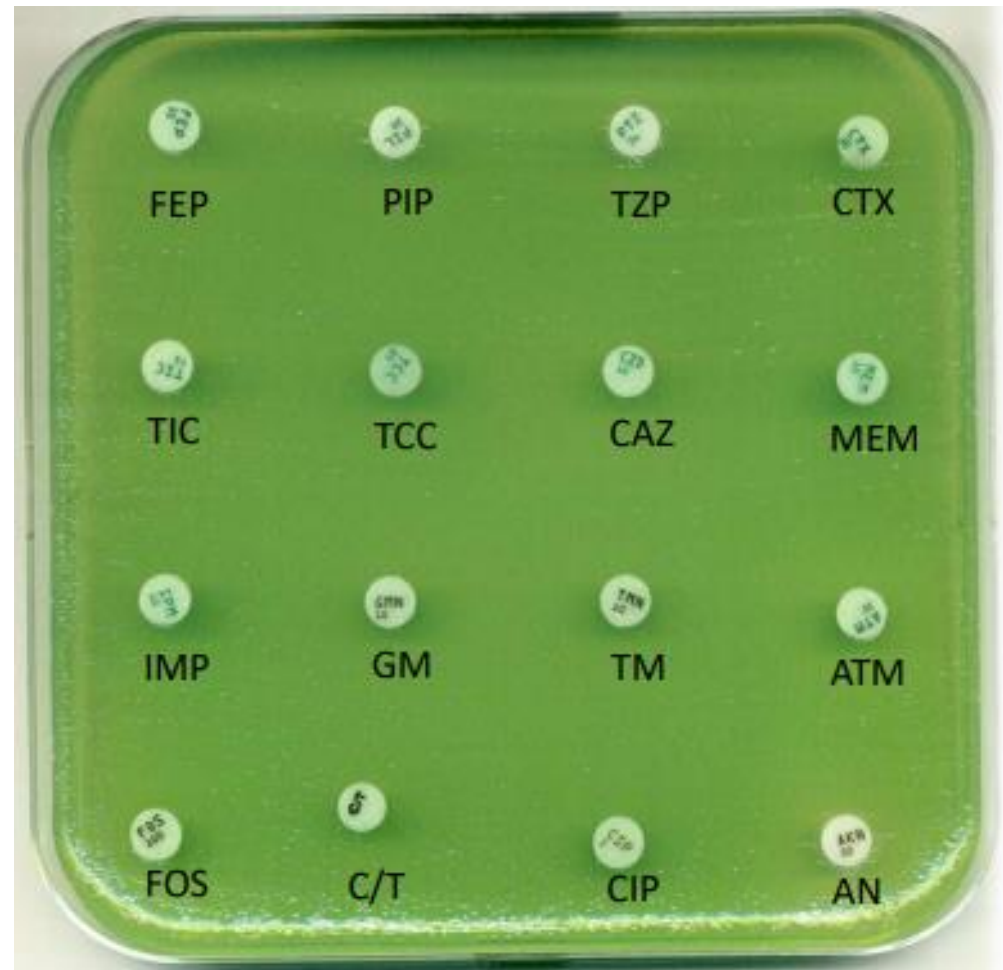
Non enzymatique

Efflux +++

Modification Porine

Modification PLP

ATTENTION :
Accumulation
de mécanismes
chromosomiques



Place des nouveaux antibiotiques « anti Gram négatif » pour le traitement des *Pseudomonas aeruginosa*

	AmpC +++	Efflux +++	Mutant OprD	MBL VIM
Ceftazidime/avibactam	Green	Yellow	Green	Red
Ceftolozane/tazobactam	Green	Green	Green	Red
Imipenem/ relebactam	Green	Green	Green	Red
Meropenem/vaborbactam	Green	Yellow	Red	Red
Céfiderocol	Green	Green	Green	Green

- ★ Etude prospective réalisée en octobre **2015**
- ★ 36 hôpitaux français, $n= 420$ souches de *P. aeruginosa*
- ★ Population **CAZ^R** ($n=249$)
 - **67,5 %** de souches sensibles ceftazidime/avibactam
 - **80 %** de souches sensibles à l'association ceftolozane/tazobactam

Caz/Avi vs Ctz/Tz

Place des nouveaux antibiotiques « anti Gram négatif »

	ESBL and AmpC	Classe A KPC	Classe D OXA-48	MBL	<i>P. aeruginosa</i> Carbapenem R	<i>A. baumannii</i> Carbapenem R
Ceftazidime/avibactam	++	++	++	-	+	-
Ceftolozane/tazobactam	+	-	-	-	+	-
Imipenem/relebactam	++	++	-	-	+	-
Meropenem/Vaborbactam	++	++	-	-	-	-
Cefiderocol	++	++	++	++	++	++

++ : > 90% sensibilité

+ : 70-90% sensibilité



Laurence Armand 2021