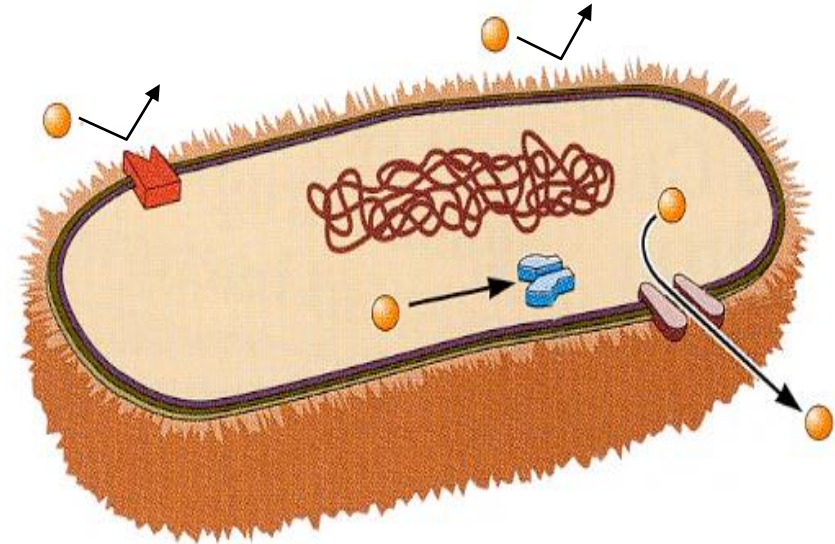


Les résistances des bacilles Gram négatif



Dr Y. Caspar

Laboratoire de Bactériologie-Hygiène Hospitalière
CHU de Grenoble Alpes, Université Grenoble Alpes

Liens d'intérêt potentiels

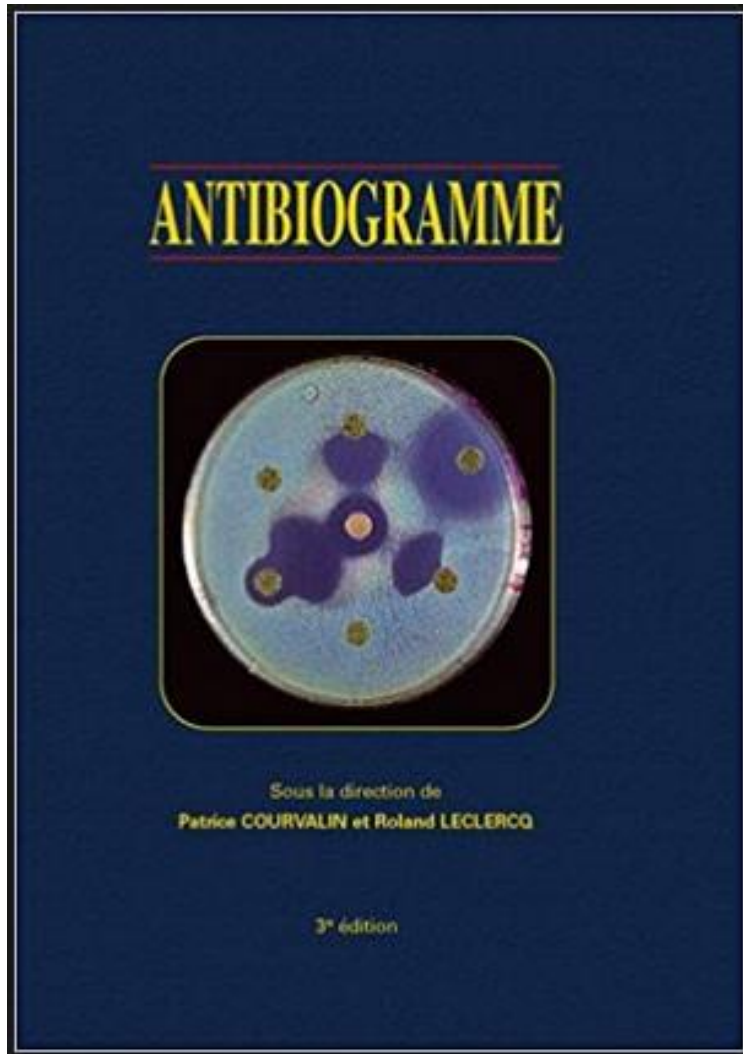
Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique (Genmark-Dx/Roche, Baio-Dx, Qiagen, Bruker, Becton Dickinson, Interscience, Qvella)

Prise en charge de frais de congrès (MSD, Becton Dickinson, Correvio, Menarini, Sanofi Aventis)

Objectifs du cours

- Comprendre la diversité des principaux mécanismes de résistances intrinsèques et acquis chez les BGN
- Savoir interpréter les profils d'antibiogramme en lien avec ces mécanismes de résistance et identifier des profils aberrants chez les espèces de BGN les plus courantes
- Savoir dans quelles situations faire ou demander des tests complémentaires ou des contrôles (ex : recherche de BLSE, carbapénémase, quelles CMI réaliser...)

Références



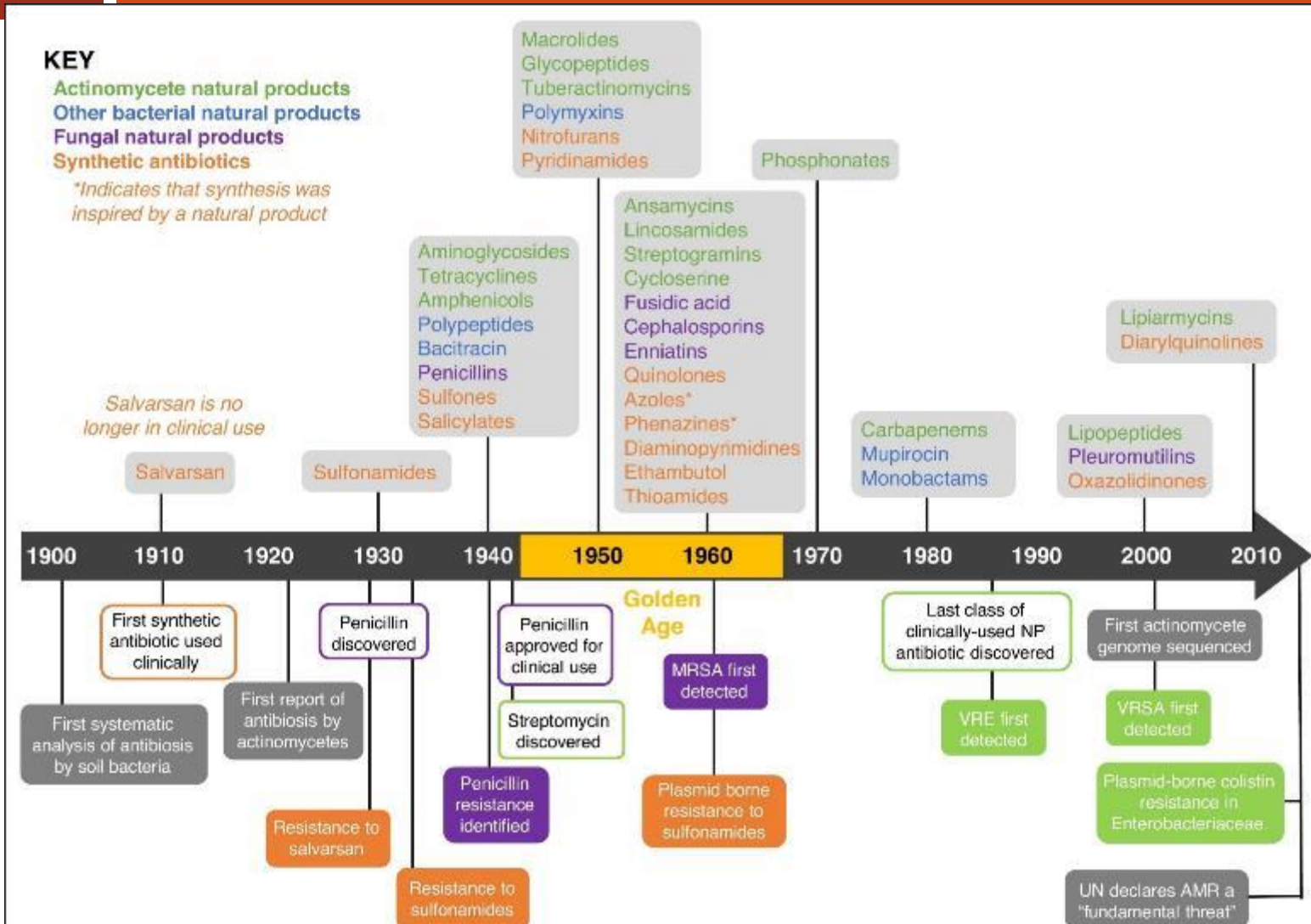
- <https://www.cnr-resistance-antibiotiques.fr/>



INTRODUCTION



Développement des antibiotiques et résistances bactériennes



Antibiotic class; example	Year of discovery	Year of introduction	Year resistance observed
Sulfadruugs; prontosil	1932	1936	1942
β -lactams; penicillin	1928	1938	1945
Aminoglycosides; streptomycin	1943	1946	1946
Chloramphenicols; chloramphenicol	1946	1948	1950
Macrolides; erythromycin	1948	1951	1955
Tetracyclines; chlortetracycline	1944	1952	1950
Rifamycins; rifampicin	1957	1958	1962
Glycopeptides; vancomycin	1953	1958	1960
Quinolones; ciprofloxacin	1961	1968	1968

Lewis. Platforms for drug discovery. Nat Rev Drug Disc. 2013

Origine(s) des résistances bactériennes

- La plupart des résistances sont présentes dans l'environnement



Lechuguilla cave, Nouveau Mexique, USA

adamhaydock.blogspot.com

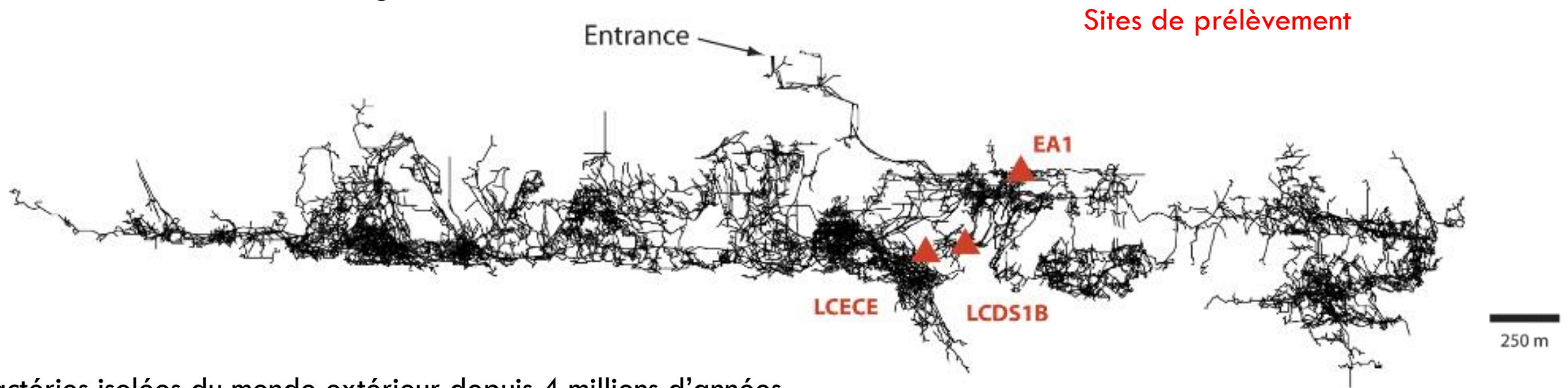


Lechuguilla Cave, New Mexico. Image credit: Max Wisshak.

A.C. Pawlowski et al. 2016. Nat. Commun.

Origine(s) des résistances bactériennes

□ Grotte Lechuguilla



Bactéries isolées du monde extérieur depuis 4 millions d'années

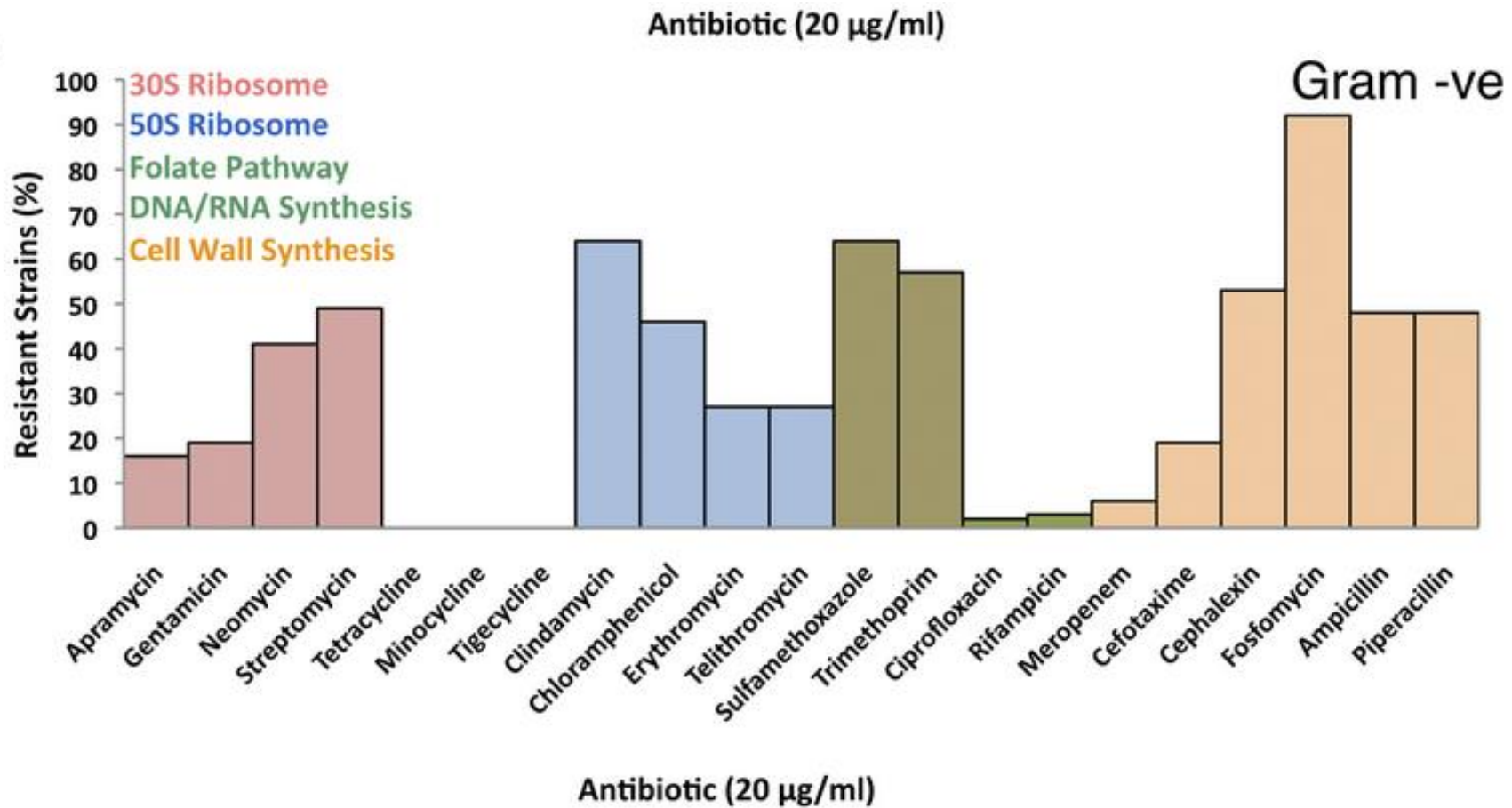
Molécules antibiotiques : métabolites secondaires

→ Arme pour investir une niche écologique

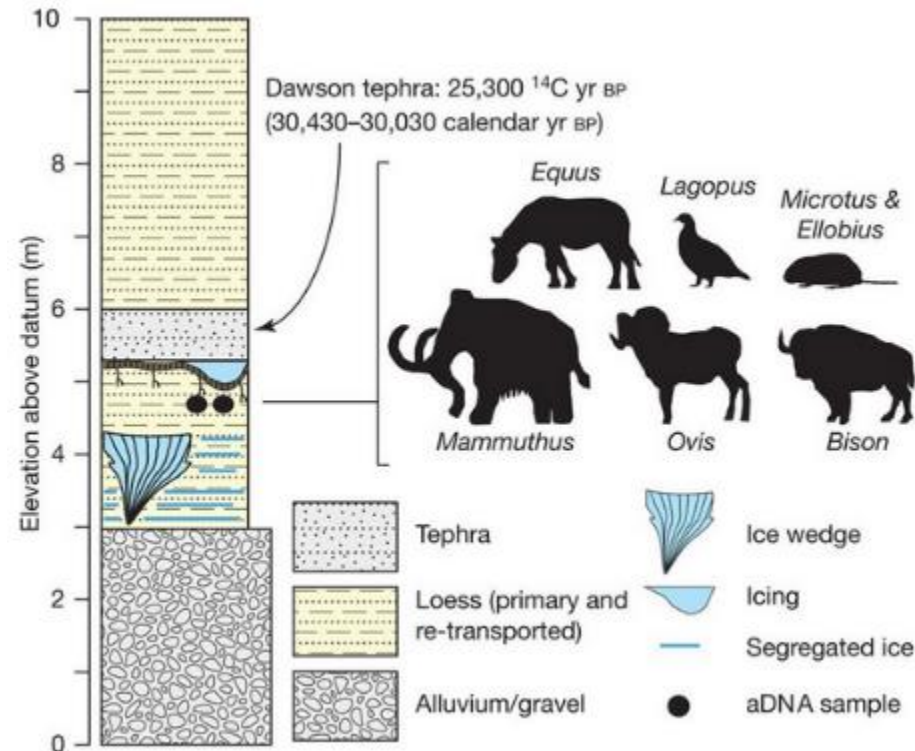
→ Communication inter-espèces

Résistances retrouvées chez des BGN

B

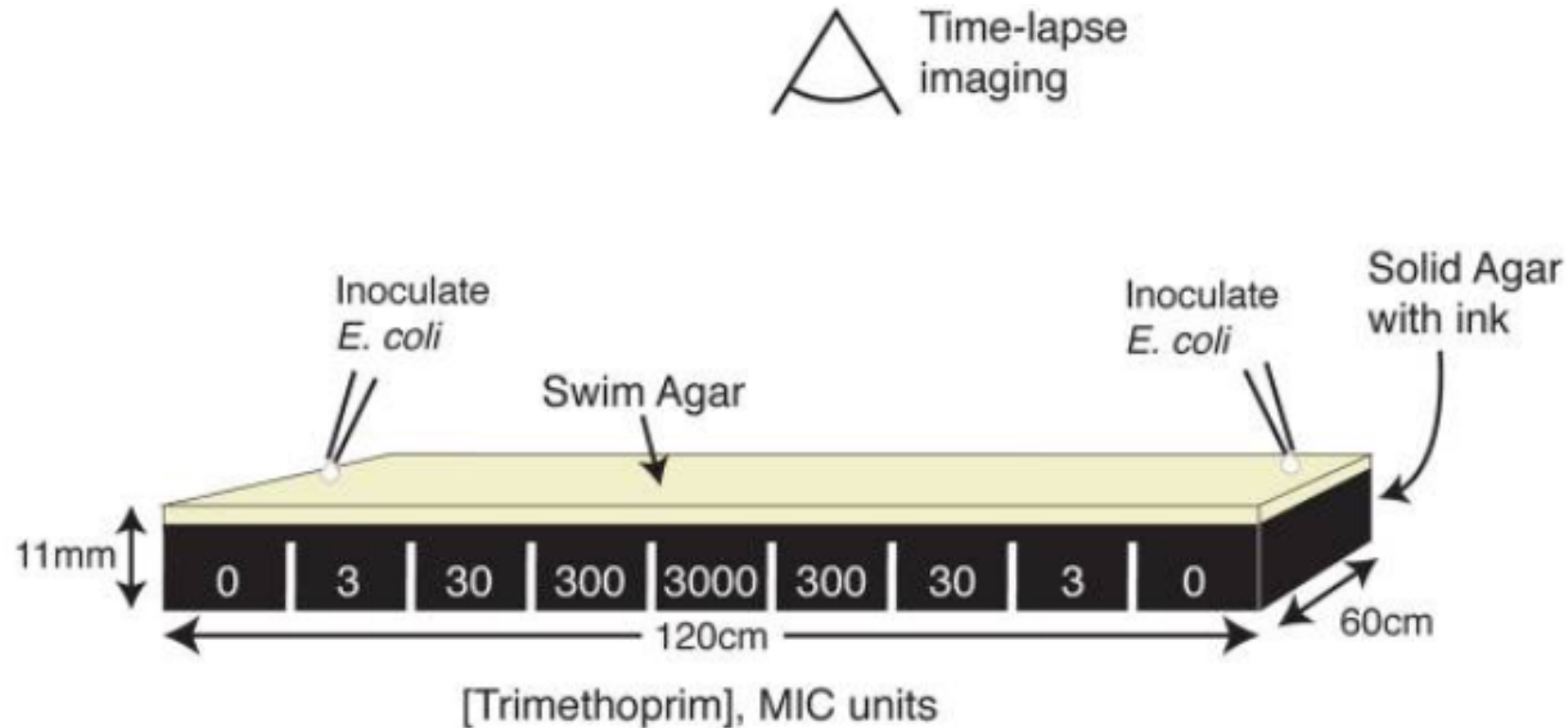


Certaines résistances aux antibiotiques sont anciennes



- Echantillons de permafrost daté de 30000 ans
- Antibiotic resistance genes :
 - *bla*
 - *tetM*
 - *vanX*

Sélection de mutants résistants en cas de concentration sub-inhibitrice d'antibiotique



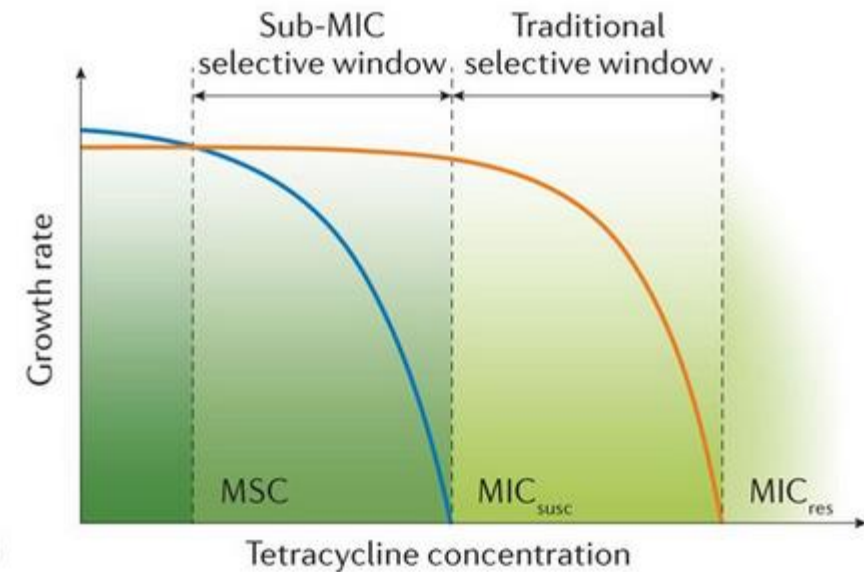
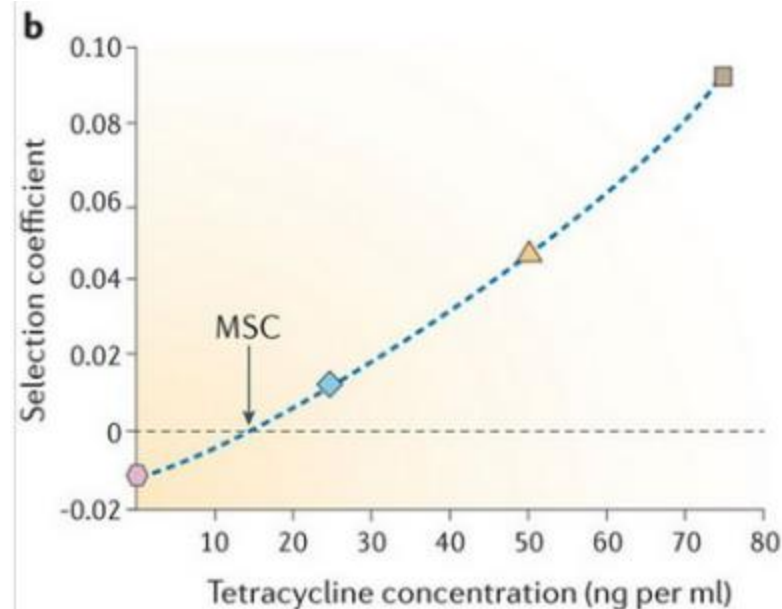
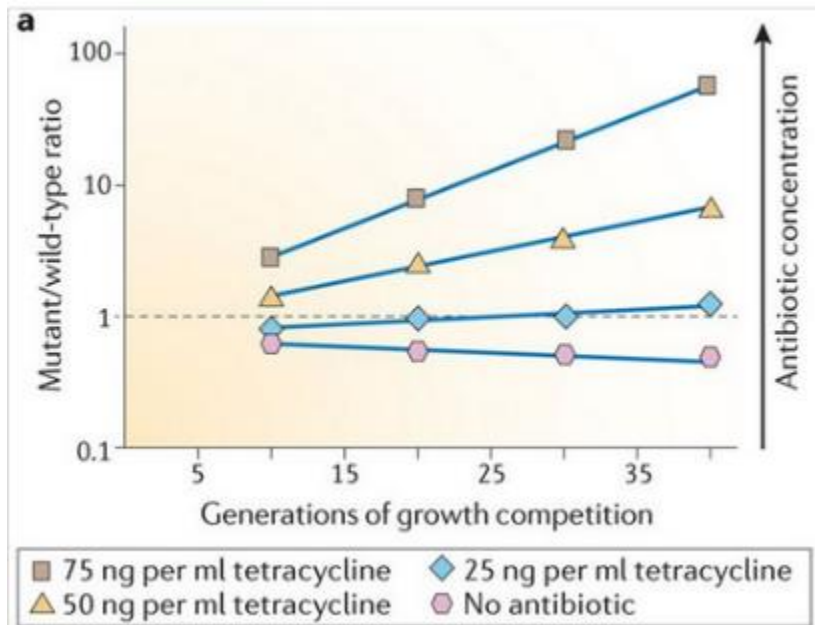
Baym M et al. Spatiotemporal microbial evolution on antibiotic landscapes. *Science*. 2016

Sélection rapide de mutants résistants en cas de concentration sub-inhibitrice d'antibiotique



Les concentrations sub-inhibitrices sélectionnent les souches résistantes

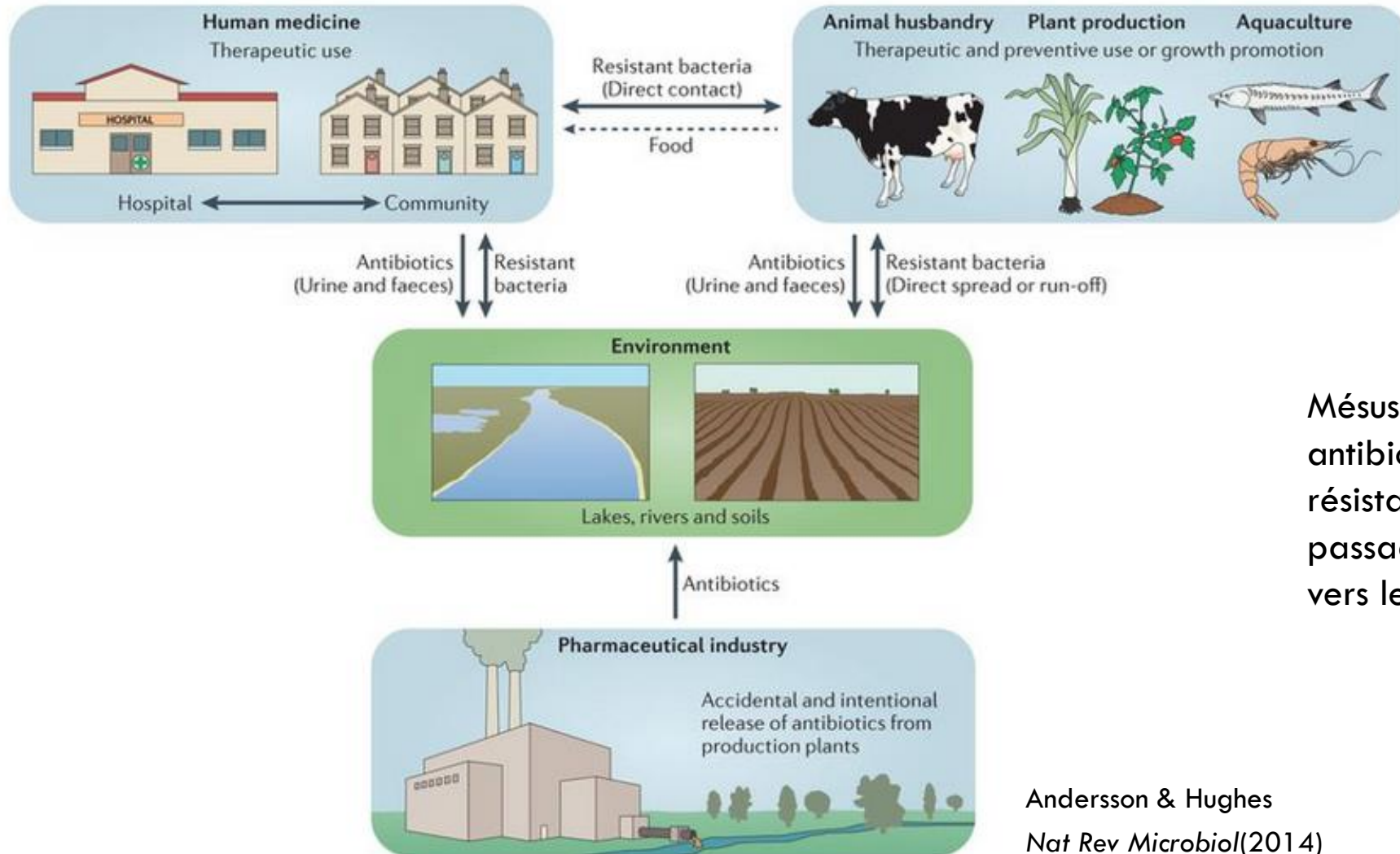
- Souches résistantes : fitness réduit → sans antibiotiques elles sont minoritaires
- En présence d'antibiotique : avantage sélectif même à très faible concentration



Minimal selective concentration (MSC)

$$CMI_{TET} = 1500 \text{ ng/mL}$$

Concentrations sub-inhibitrices sélectionnent les résistances



Mésusage/Surutilisation des antibiotiques sélectionnent les résistances et conduisent à leur passage de souches environnementales vers les souches cliniques.

Méthodes de recherche des résistances bactériennes



Référentiel : CA-SFM



SFM Société Française de Microbiologie

EUCAST EUROPEAN COMMITTEE ON ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY TESTING
European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie

Recommandations 2023
V.1.0 Juin

Entérobactéries

Liste standard	
Acide nalidixique (dépistage)	Ertapénème
Amikacine	Fosfomycine
Amoxicilline ou ampicilline	Gentamicine
Amoxicilline-acide clavulanique	Imipénème ou méropénème ¹
Céfadroxil ou céfalexine	Lévofloxacine
Céfépime	Mécillinam
Céfixime	Nitrofurantoïne
Céfotaxime ou ceftriaxone	Pipéracilline
Céfoxitine	Pipéracilline-tazobactam
Ceftazidime	Témocilline ¹
Ceftazidime-avibactam ¹	[...]
Ciprofloxacine	Triméthoprim
	Triméthoprim-sulfaméthoxazole

Liste complémentaire	
[...]	Imipénème-relebactam
Azithromycine (<i>Salmonella</i> et <i>Shigella</i>)	Méropénème-vaborbactam
Aztréonam	Moxifloxacine
Céfidérocol	Ofloxacine
Ceftaroline ou ceftobiprole	Péfloxacine (dépistage)
Ceftolozane-tazobactam	Ticarcilline
Céfuroxime	Ticarcilline-acide clavulanique
Chloramphénicol	Tigécycline
Colistine	Tobramycine
Délafloxacine	
Éravacycline	

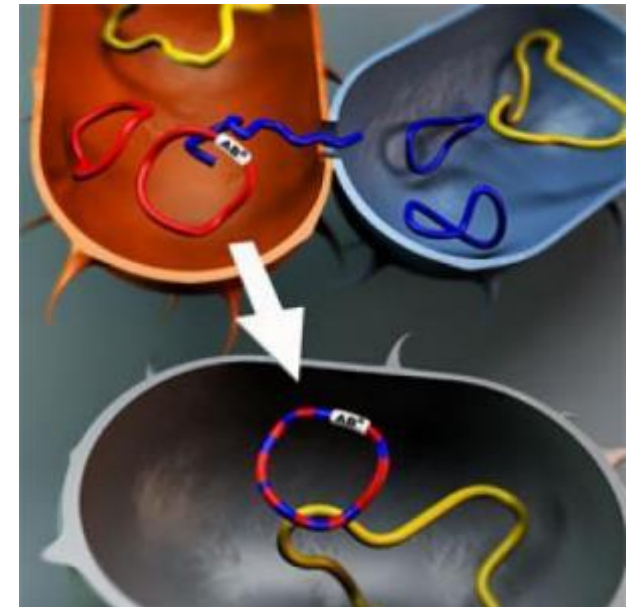
Résistances intrinsèques

- ▣ Aussi appelé résistances « naturelles » (mais les résistances acquises sont également présentes dans la nature) ; Phénotype « sauvage »
- ▣ Chromosomiques (patrimoine génétique de la bactérie)
- ▣ Présentes chez toutes les souches d'une même espèce
- ▣ Transmission verticale, systématique

- ▣ CA-SFM : La résistance naturelle est caractéristique d'une espèce bactérienne. Elle délimite le spectre naturel de l'antibiotique et constitue une **aide à l'identification.**

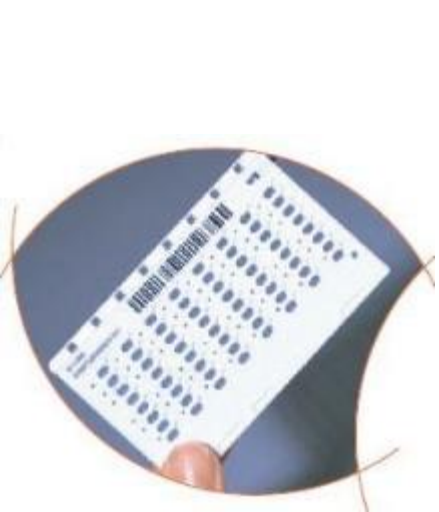
Résistances acquises

- ▣ Présentes au sein d'une fraction des souches bactériennes d'une espèce
 - ▣ Mutations chromosomiques (20%) ou acquisition de gènes (80%)
 - ▣ Transferts verticaux et horizontaux
 - ▣ Sélectionnable par antibiothérapie inadaptée
- A détecter par la réalisation d'un antibiogramme !



Antibiogramme

- Définition : mesure de la sensibilité bactérienne à un ou plusieurs antibiotiques
- Objectif : dépistage des résistances acquises + intérêt épidémiologique (suivi de l'évolution des résistances)
- Techniques multiples :



Automatisée : VITEK2, Phoenix, Microscan...

Manuelle : diffusion en milieu gélosé ; microdilution

Détermination des CMI

Choisir la technique validée selon l'antibiotique et la bactérie concernée !

- Microdilution en milieu liquide :



- Bandelettes à gradient de concentration (E-test® ...) :



Catégorisation S/I/R



Pénicillines	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT
Ampicilline	8 ¹	8 ¹		10	14 ^{A,B}	14 ^{A,B}	
Ampicilline-sulbactam	8 ²	8 ²		10-10	14 ^B	14 ^B	
Amoxicilline	8 ¹	8 ¹		20	19 ^{A,B}	19 ^{A,B}	
Amoxicilline-acide clavulanique	8 ³	8 ³		20-10	19 ^B	19 ^B	19-20

Référentiels :

CA-SFM

EUCAST

CLSI

Anciennes catégorisations (avant 2019)



S

Sensible

Forte probabilité de succès thérapeutique



I

Intermédiaire

- Utilisation possible à forte posologie
- Utilisation possible (à dose standard) si bonne diffusion au site de l'infection
- Incertitude sur l'efficacité thérapeutique
- Incertitude technique (zone grise) destinée à prévenir les erreurs de catégorisation



R

Résistant

Forte probabilité d'échec thérapeutique

Nouvelles catégorisations

S

Sensible à posologie standard

Forte probabilité de succès thérapeutique à posologie standard

SFP

Sensible à forte posologie

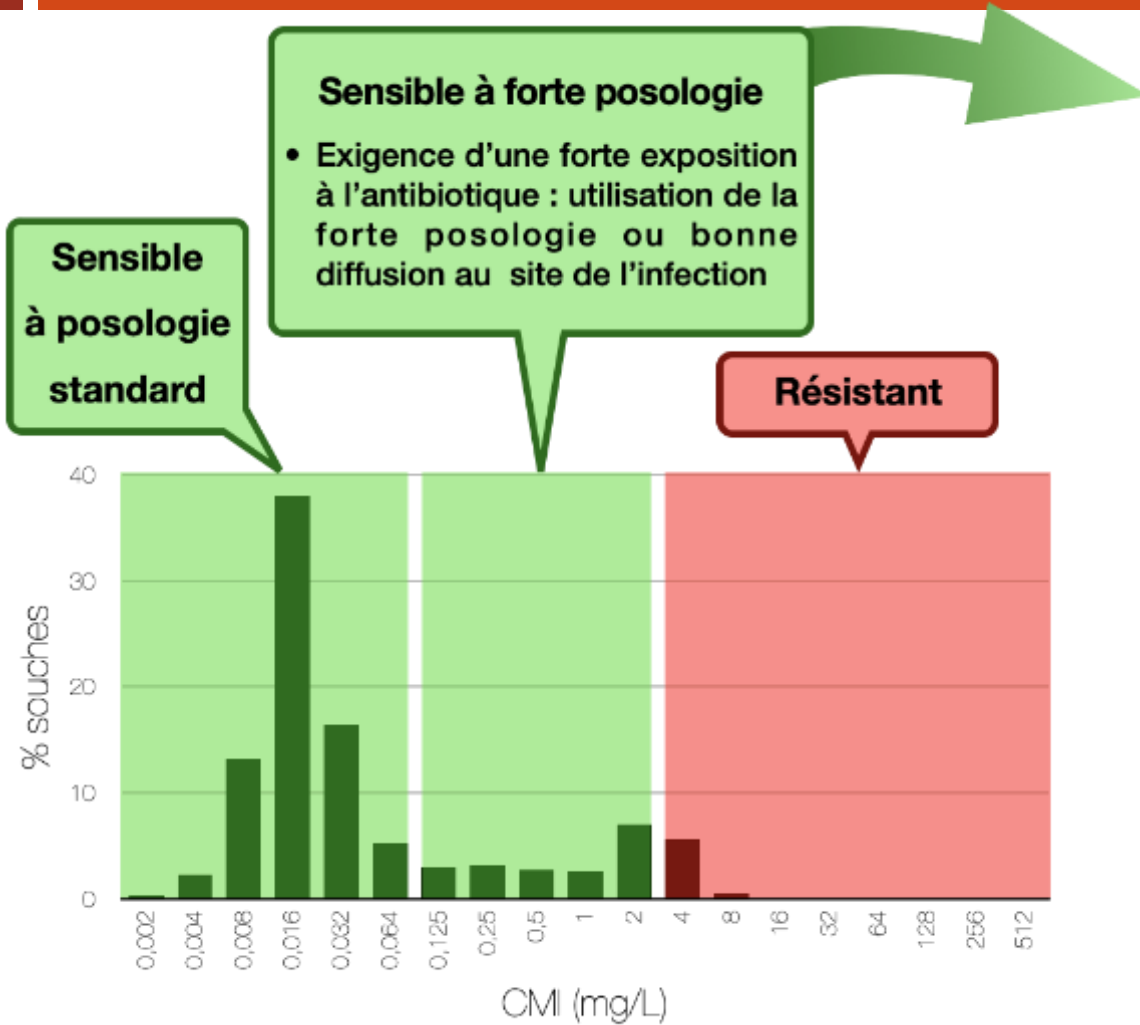
Forte probabilité de succès thérapeutique grâce à une forte exposition à la molécule : forte posologie ou concentration de la molécule importante au site de l'infection

R

Résistant

Forte probabilité d'échec thérapeutique **même à forte exposition**

Nouvelles catégorisations

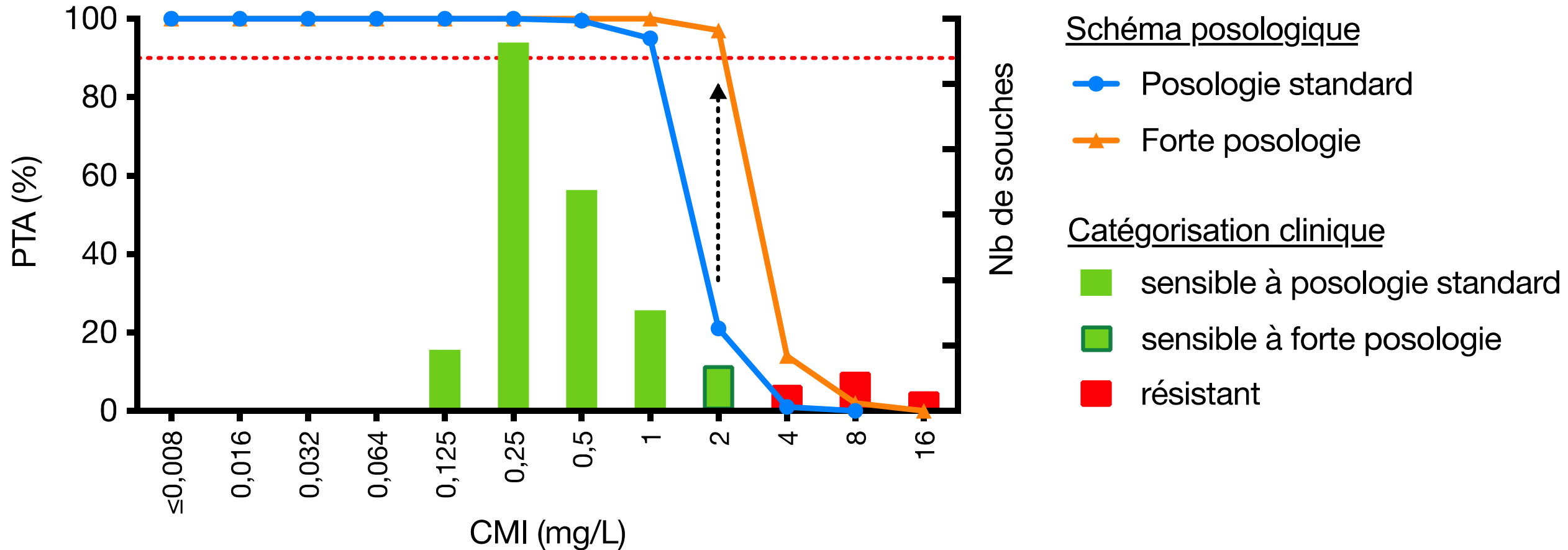


Efficacité de l'antibiotique si :

- Utilisation de fortes posologies (majoration des doses unitaires, augmentation du nombre de prises, modification de la voie d'administration i.v. vs orale ...)
- Utilisation de la posologie standard, mais diffusion naturellement importante de la molécule utilisée sur le site infectieux (ex : β -lactamines dans les urines)

Les notions d'incertitude sont désormais gérées de façon indépendante de la catégorisation clinique (notamment via la « ZIT »)

Efficacité clinique et posologie



Nouvelles catégorisations CA-SFM/EUCAST

Annexe 8 du CASFM

ANNEXE 8

Posologie standard et forte posologie : propositions du groupe de travail SPILF, SFPT & CA-SFM

Les tableaux ci-dessous indiquent les posologies standards et les fortes posologies d'antibiotiques. Ces posologies s'appliquent aux patients adultes de poids normal (non obèse), hors contexte d'insuffisance rénale ou hépatique. Elles ne s'appliquent pas à certaines situations cliniques particulières pour lesquelles des posologies plus élevées peuvent être nécessaires : choc septique, neutropénie, endocardite infectieuse, infection du système nerveux central, infection ostéo-articulaire, infection sur matériel prothétique... Les posologies standards sont à utiliser pour le traitement des infections à bactéries catégorisées « sensibles à posologie standard » (S), et les fortes posologies sont à utiliser pour le traitement des infections à bactéries catégorisées « sensibles à forte posologie » (SFP).

Pénicillines	Posologie standard	Forte posologie	Situations particulières & commentaires
Pipéracilline-tazobactam	Administration discontinuée en perfusions courtes : [4 g pipéracilline + 0,5 g tazobactam] toutes les 6 h en perfusions de 30 min	Administration discontinuée en perfusions courtes : objectif non atteignable	<i>Pseudomonas</i> spp. et anaérobies stricts : forte posologie uniquement.
	Administration discontinuée en perfusions prolongées : [4 g pipéracilline + 0,5 g tazobactam] toutes les 8 h en perfusions de 4 h	Administration discontinuée en perfusions prolongées : [4 g pipéracilline + 0,5 g tazobactam] toutes les 6 h en perfusions de 3 h	
	Administration continue : 8 g/jour [stabilité jusqu'à 24 h] après dose de charge de [4 g pipéracilline + 0,5 g tazobactam] en perfusion de 30 min	Administration continue : ≥ 12 g/jour [stabilité jusqu'à 24 h] après dose de charge de [4 g pipéracilline + 0,5 g tazobactam] en perfusion de 30 min	

La communication des changements de pratique est essentielle : exemple de *P. aeruginosa* (souche sensible)

<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2019	2021	2022
Ticarcilline	S*	I	SFP
Ticarcilline-ac.clavulanique	S*	I	SFP
Pipéracilline	S*	I	SFP
Pipéracilline-tazobactam	S*	I	SFP
Ceftazidime	S*	I	SFP
Céfépime	S*	I	SFP
Aztréonam	S	I	SFP
Imipénème	S*	I	SFP
Méropénème	S	S	S
...			
Ceftolozane-tazobactam	S	S	S
Ceftazidime-avibactam	S	S	S
Imipénème-relebactam		S	S

Souche identique !

Communiquer sur les changements !

Ajout de commentaire aux antibiogrammes.

Le CA-SFM préconise de **ne plus faire apparaître sur les comptes rendus destinés aux cliniciens la lettre «I» utilisée dans le système informatique de laboratoire (SIL) et de la «traduire» par l'acronyme «SFP», voire la lettre «F».**

La communication des changements de pratique est essentielle

RESEARCH

Open Access



Impact of selective reporting of antibiotic susceptibility testing results on meropenem prescriptions for the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections after 2020 EUCAST criteria update: an observational study in a university hospital

Munting et al.
Antimicrobial Resistance & Infection Control (2022)

Surconsommation de Méropénème !
OR = 12,3

Variables	Overall (N = 457)	Before EUCAST update (n = 148)	After EUCAST update, without selective reporting (n = 202)	After EUCAST update, with selective reporting (n = 107)	P-value (all periods)	P-value (period 2 vs period 3)
Type of antibiotic prescribed after susceptibility testing					<0.001	<0.001
Cefepime	49 (10.7)	19 (12.8)	17 (8.4)	13 (12.2)		
Ceftazidime	31 (6.8)	8 (5.4)	13 (6.4)	10 (9.4)		
Ciprofloxacin	86 (18.8)	30 (20.3)	36 (17.8)	20 (18.7)		
Imipenem	3 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.9)		
Levofloxacin	11 (2.4)	4 (2.7)	3 (1.5)	4 (3.7)		
Meropenem	65 (14.2)	5 (3.4)	51 (25.3)	9 (8.4)		
Piperacillin-tazobactam	206 (45.1)	77 (52.0)	80 (39.6)	49 (45.8)		
Other	6 (1.3)	4 (2.7)	1 (0.5)	1 (0.9)		

Solution possible : masquer le méropénème pour les souches de *P. aeruginosa* sensibles à ceftazidime ou céfépime ou pipéracillin-tazobactam.

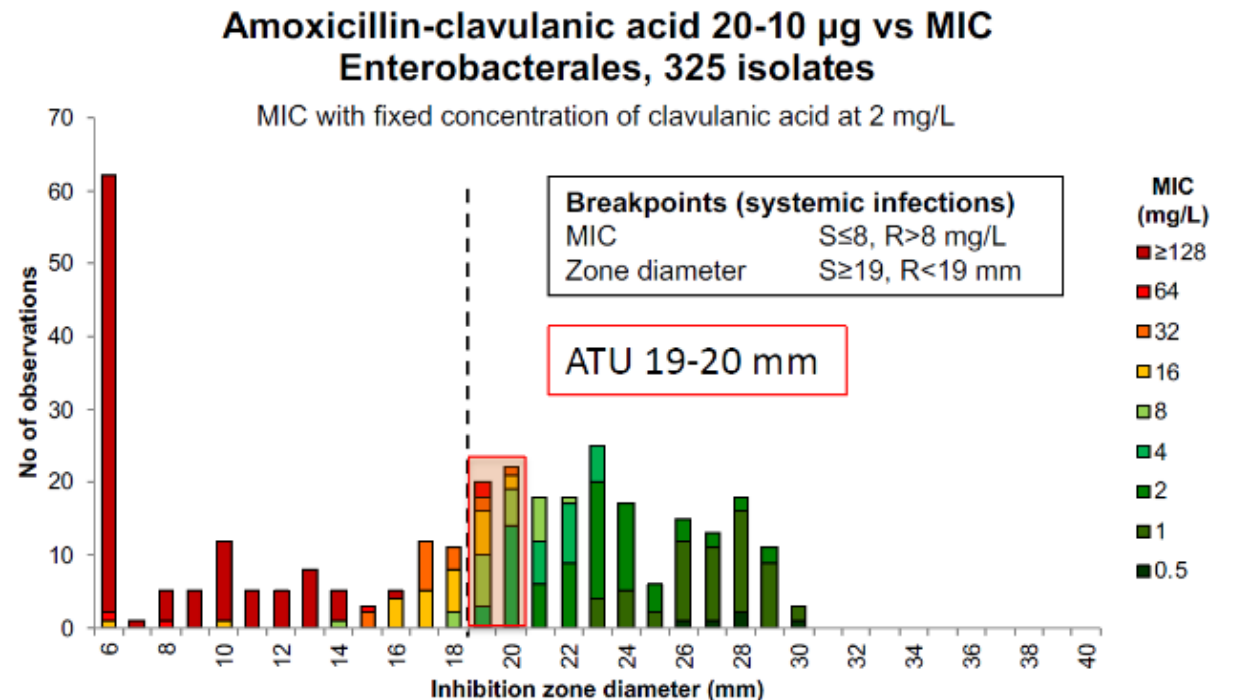
Zone d'incertitude technique (ZIT)

Pénicillines	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT
Ampicilline¹	8 ²	8 ²		10	14 ^{A,B,C}	14 ^{A,B,C}	
Amoxicilline¹	8 ²	8 ²		20	19 ^{A,B,C}	19 ^{A,B,C}	
Amoxicilline-acide clavulanique¹	8 ³	8 ³		20-10	19 ^{A,B}	19 ^{A,B}	19-20
Amoxicilline-acide clavulanique (cystites)	32 ³	32 ³		20-10	16 ^B	16 ^B	
Ticarcilline	8	16		75	23	20	
Ticarcilline-acide clavulanique	8 ³	16 ³		75-10	23	20	
Pipéracilline	8	8		30	20	20	
Pipéracilline-tazobactam	8 ⁴	8 ⁴	16	30-6	20	20	19
Témocilline (infections urinaires)⁵	0,001	16		30	50 ^D	17 ^D	

Zone d'incertitude technique (ZIT)

- = Zone à problème
- Lié aux variabilités des méthodes d'évaluation de la sensibilité aux antibiotiques.

- Zone grise liée à la technique :
 - risque d'erreur d'interprétation majeure ou très majeure
- Uniquement pour certains couples antibiotique/bactérie



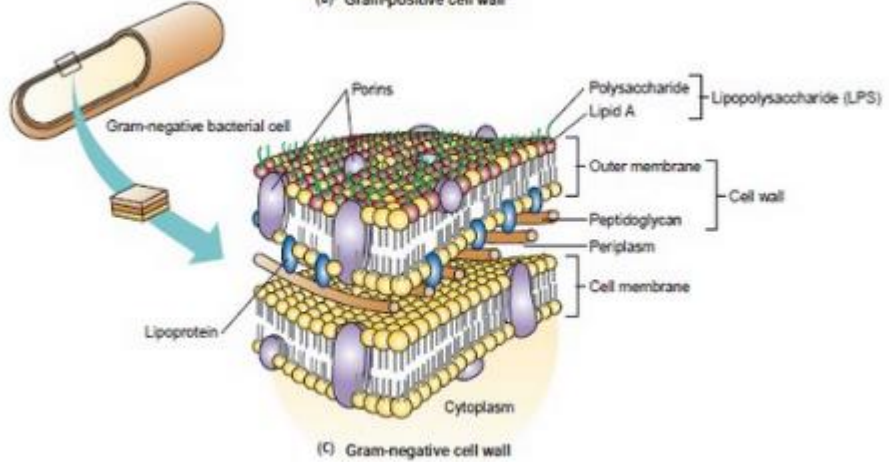
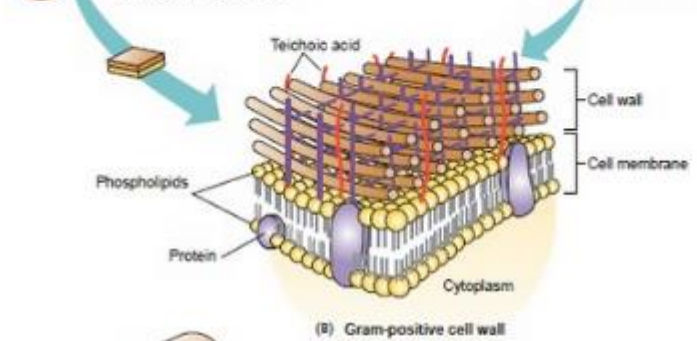
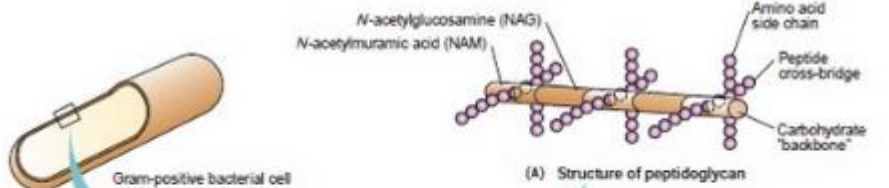
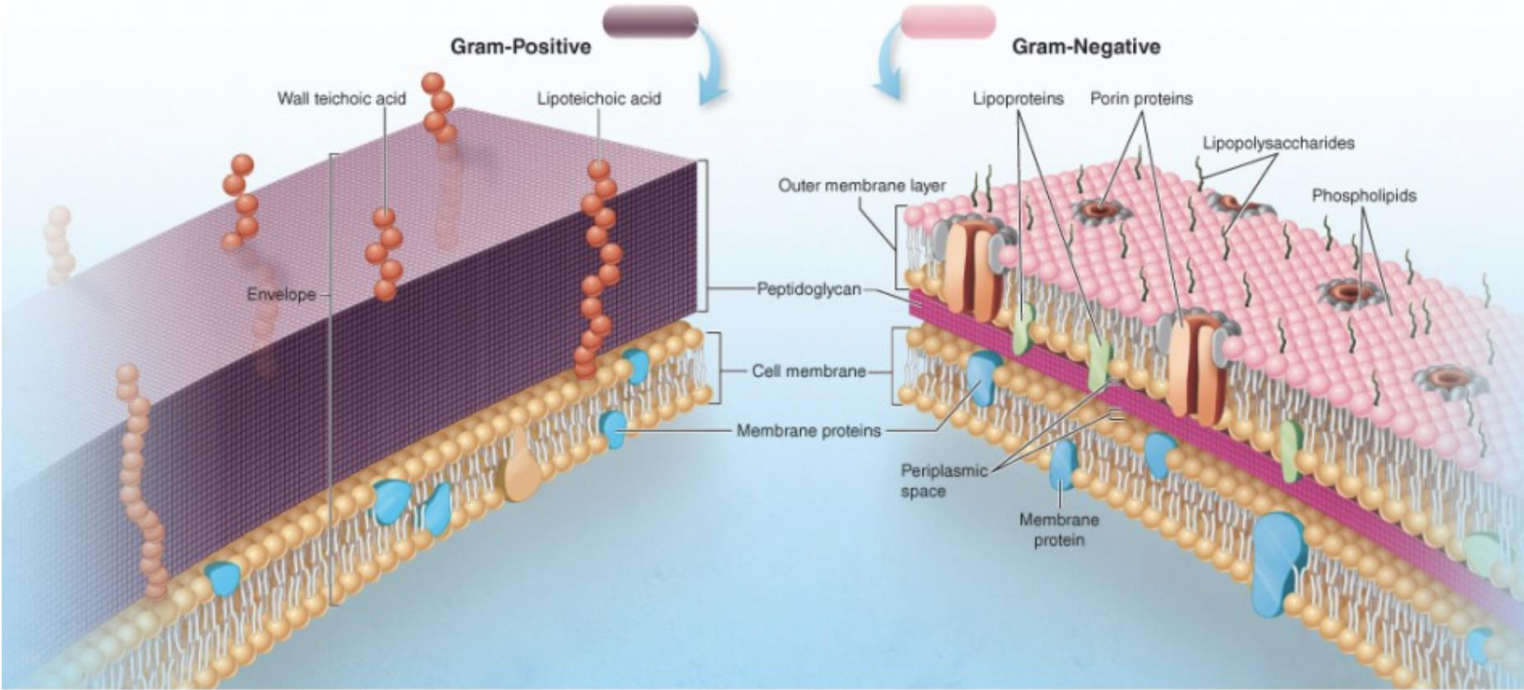
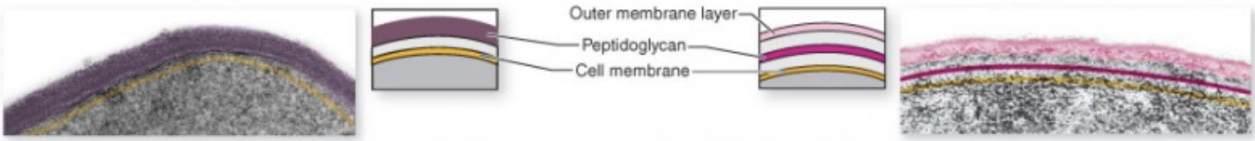
Zone d'incertitude technique (ZIT)

- Que faire si on est dans la ZIT :
 - ▣ **Répéter les tests** (uniquement si suspicion d'erreur technique)
 - ▣ **Utiliser un test différent (CMI, test génotypique)**
 - ▣ **Inclure la ZIT dans le rapport**
 - ▣ **Interpréter au vu du phénotype de résistance**
- ▣ **Ne pas dégrader la catégorisation clinique**

Mécanismes de résistance chez les BGN



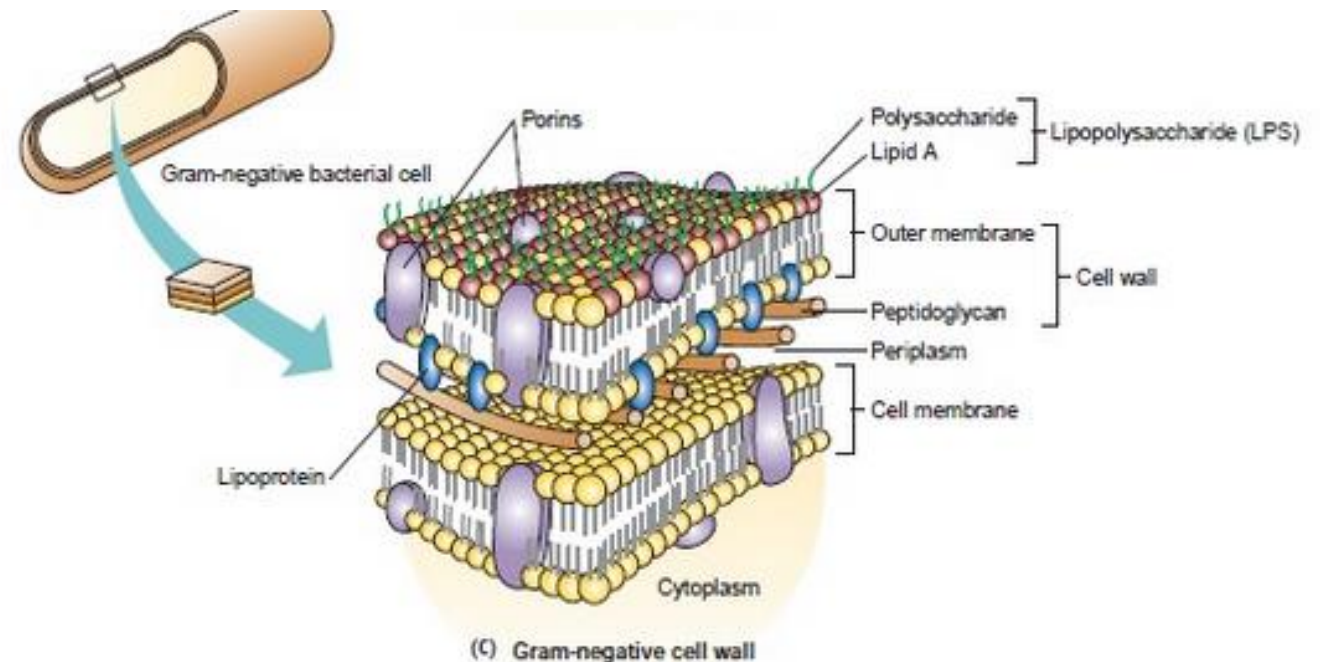
Structure de la paroi des BGN



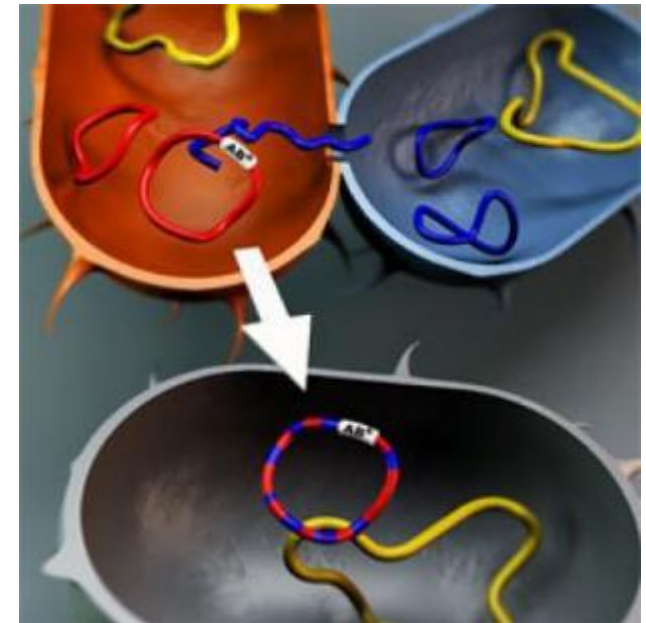
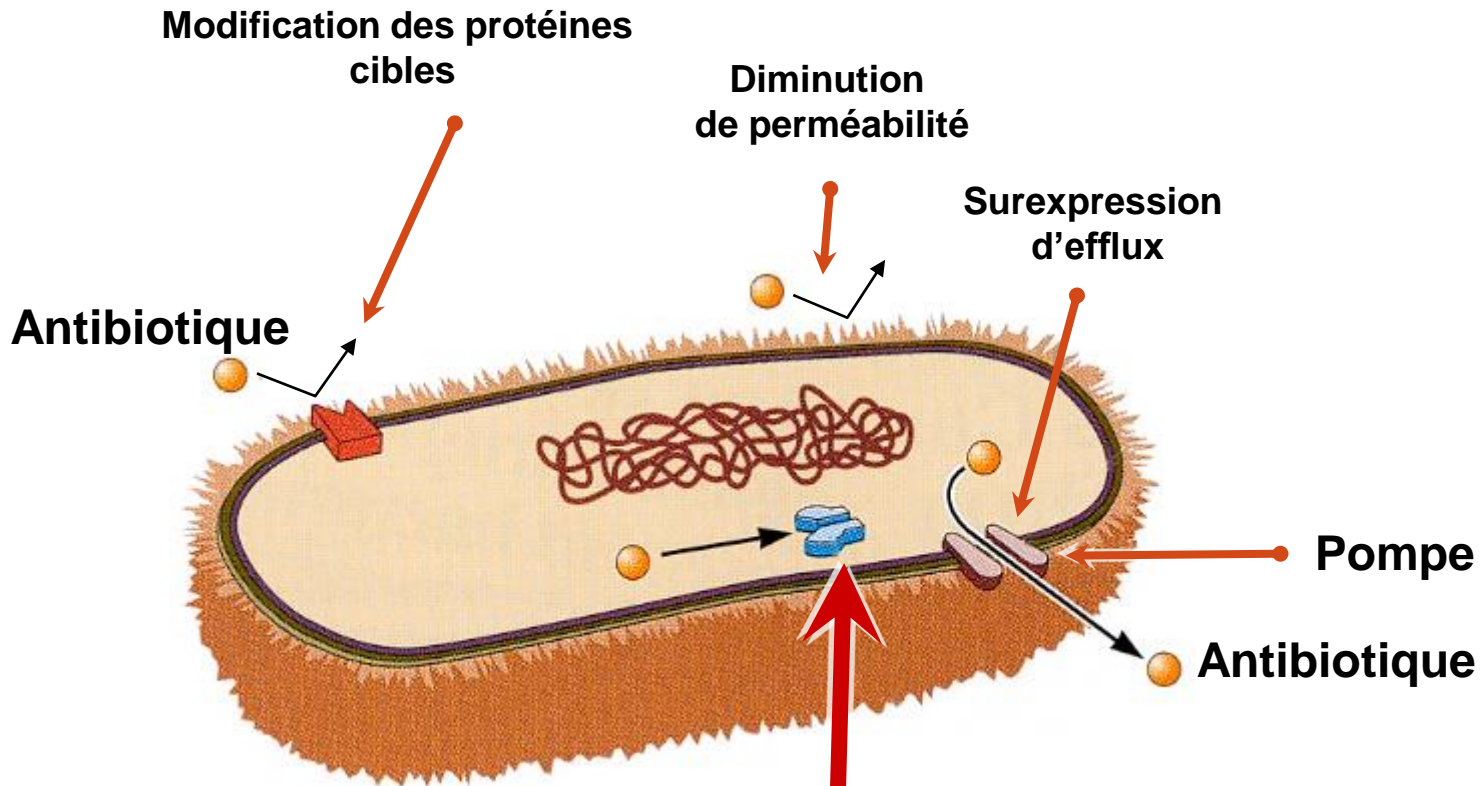
Structure de la paroi des BGN

□ Imperméabilité du LPS → Résistance intrinsèque aux β -lactamines hydrophobes et/ou aux antibiotiques de haut poids moléculaire :

- Pénicilline G, V et M
- MLS
- Glycopeptides
- Rifampicine
- Acide fucidique
- Oxazolidinones
- Lipopeptides
- Tétracyclines



Mécanismes de résistance chez les BGN



Surproduction ou bypass de la cible

Inactivation/modification enzymatique

Résistances chez les entérobactéries

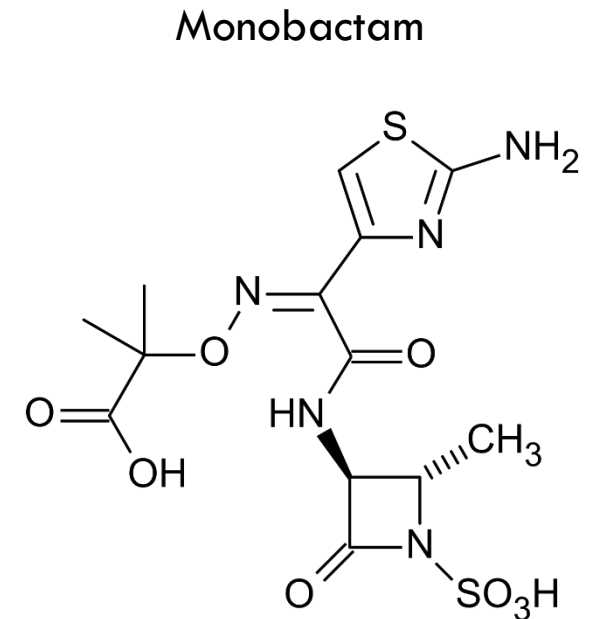
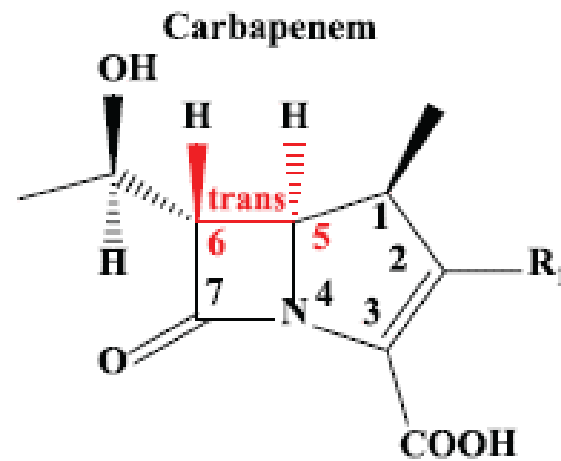
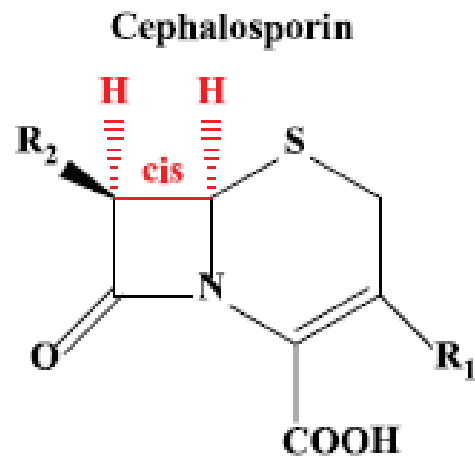
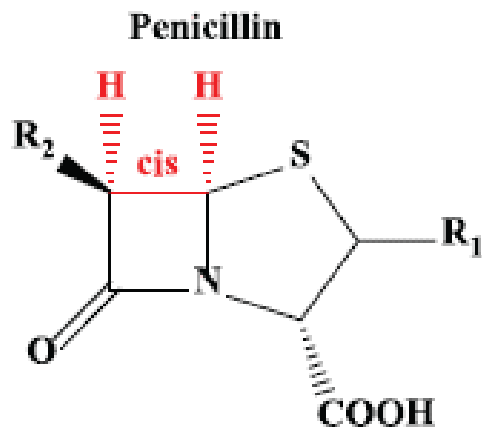
β –lactamases : pénicillinases, céphalosporinases, BLSE, carbapénémases, ...

Imperméabilité

Pompe d'efflux

Modification de la cible

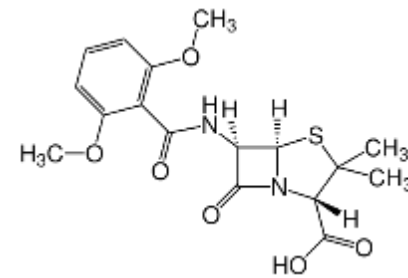
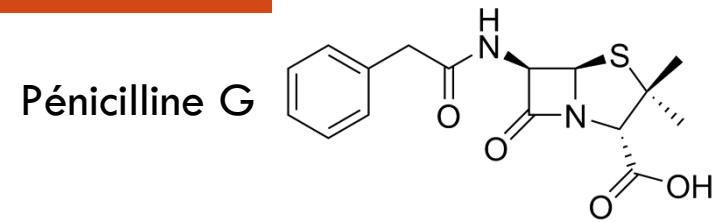
β -lactamines : grande diversité



Pénicillines

Pénicillines à spectre étroit :

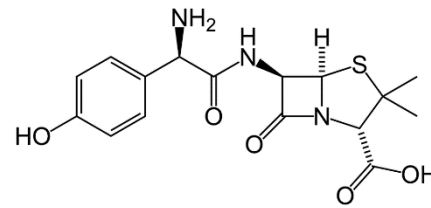
- Sensibles aux pénicillinases: Pénicilline G, V
- Résistantes aux pénicillinases : Pénicilline M : méticilline, oxacilline et cloxacilline



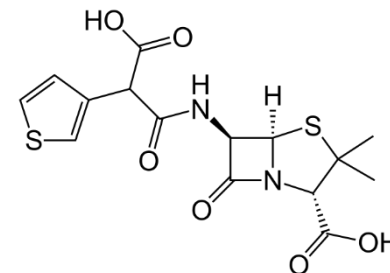
Méticilline

Pénicillines à spectre élargi :

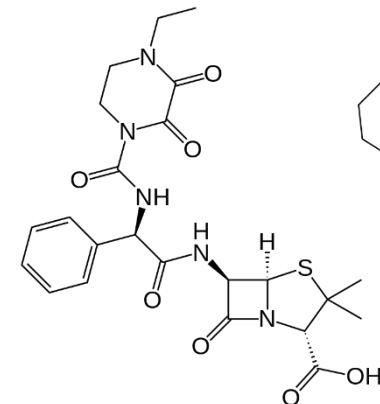
- Pénicilline A : Amoxicilline
- Carboxypénicilline : Ticarcilline
- Uréidopénicillines : Pipéracilline
- Amidinopénicilline : Pivmécillinam



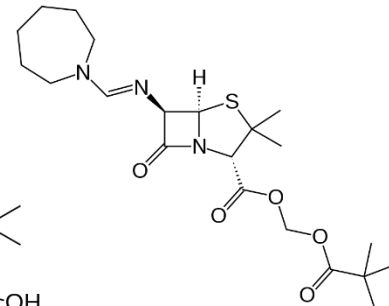
Amoxicilline



Ticarcilline



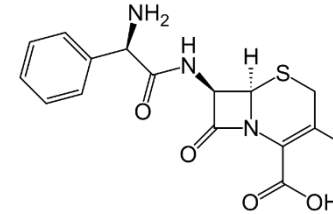
Pipéracilline



Pivmécillinam

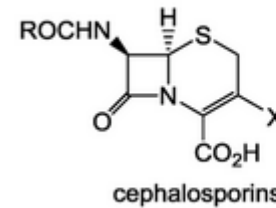
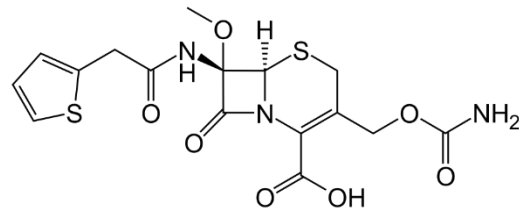
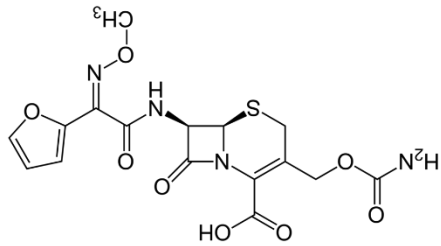
Céphalosporines

□ C1G : céfalotine, céphalexine, céfazoline...

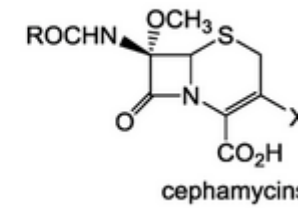


Céphalexine

□ C2G : céfuroxime, céfoxitine (céphamycine)

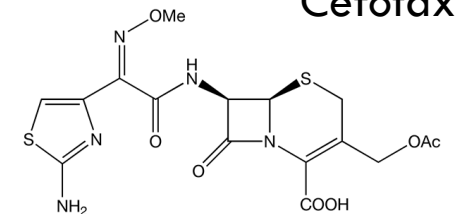


cephalosporins



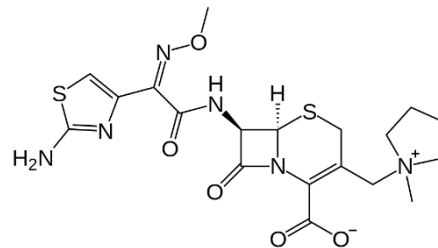
cephamycins

□ C3G : ceftriaxone, céfotaxime, céfixime, ceftazidime



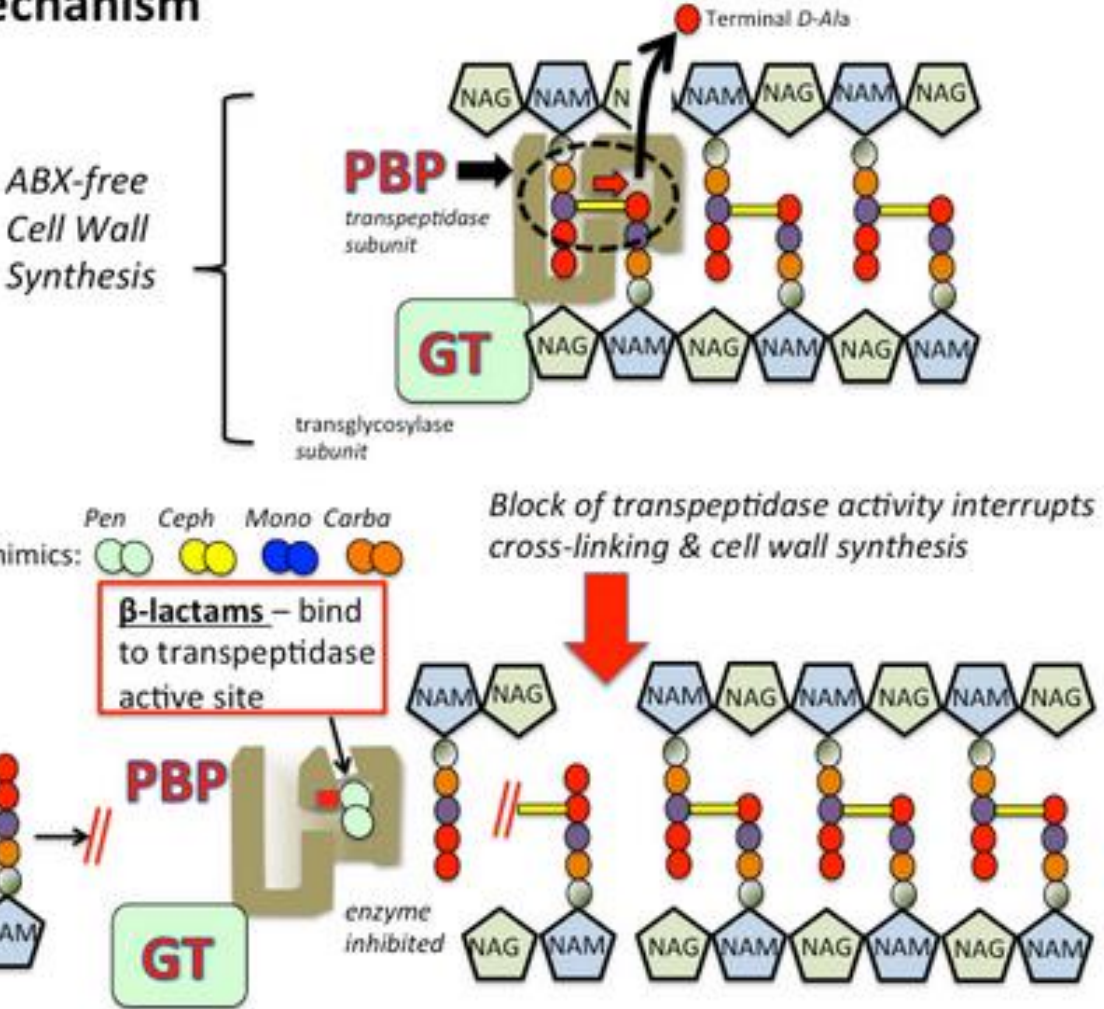
Céfotaxime

□ C4G : céfépime



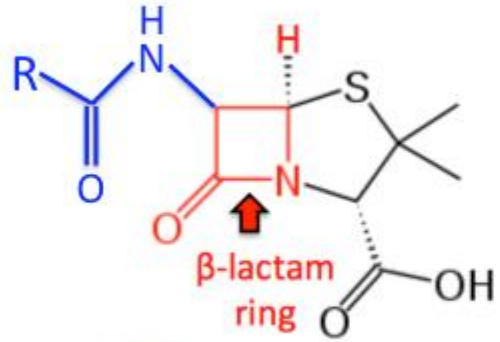
Mécanisme d'action des β -lactamines

β -lactam mechanism of action

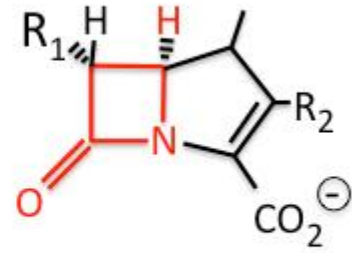


http://tmedweb.tulane.edu/pharmwiki/doku.php/antibiotic_pharmacology

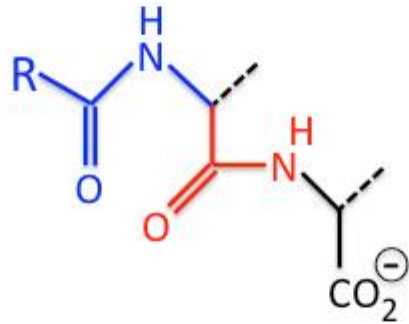
Homologie de structure avec D-Ala-D-Ala



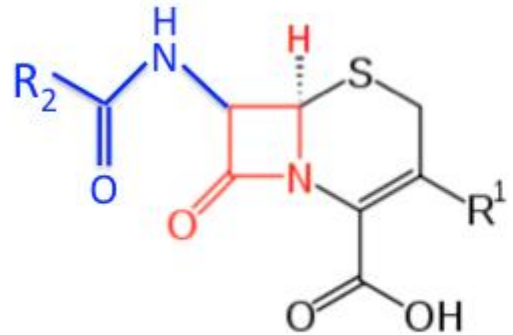
penicillins



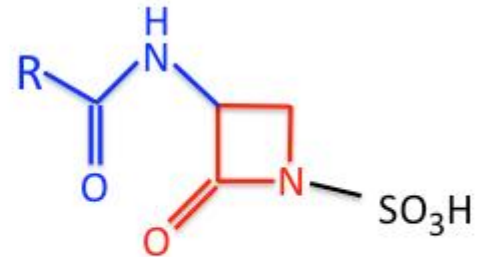
carbapenems



*acyl-D-Ala-D-Ala
(cell wall precursor)*

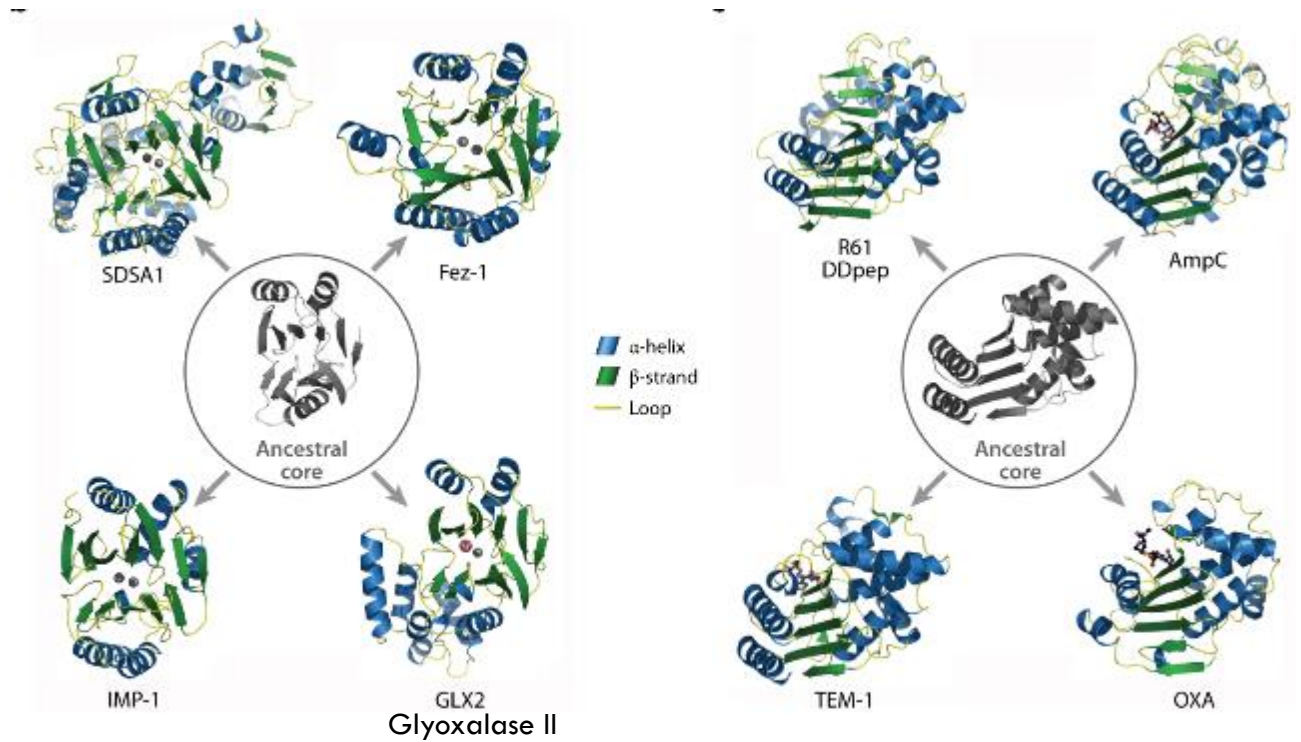
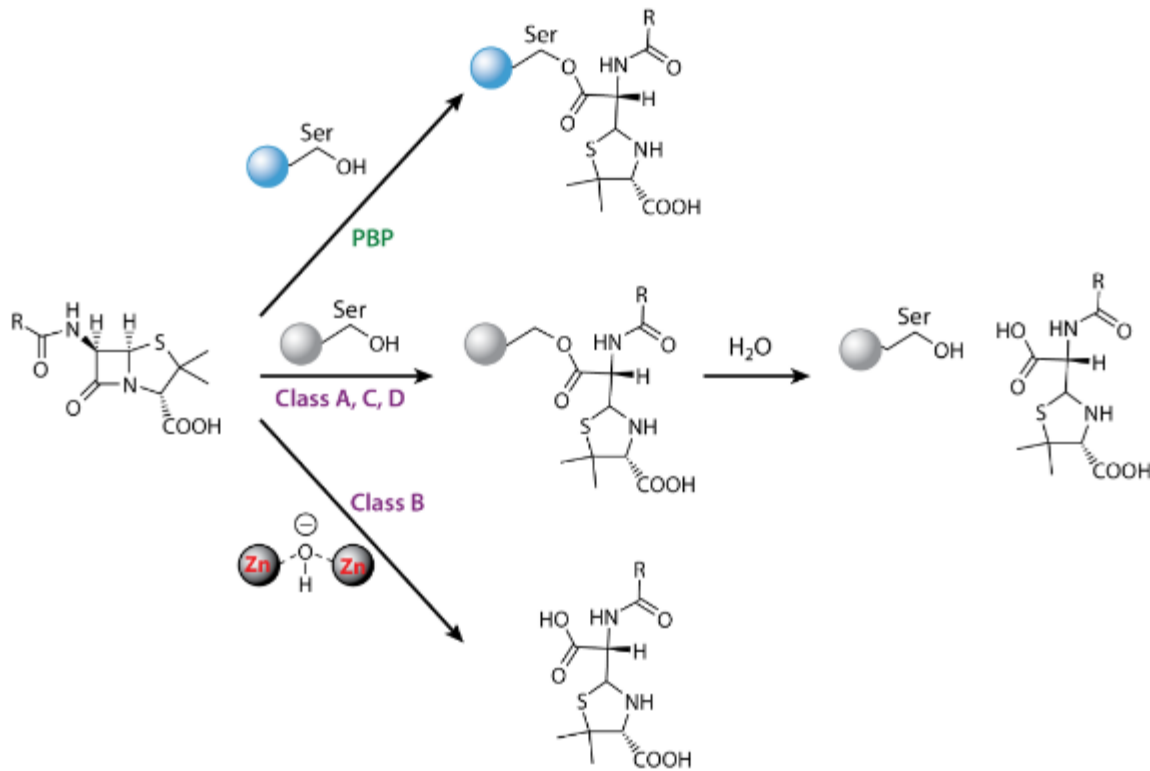


cephalosporins

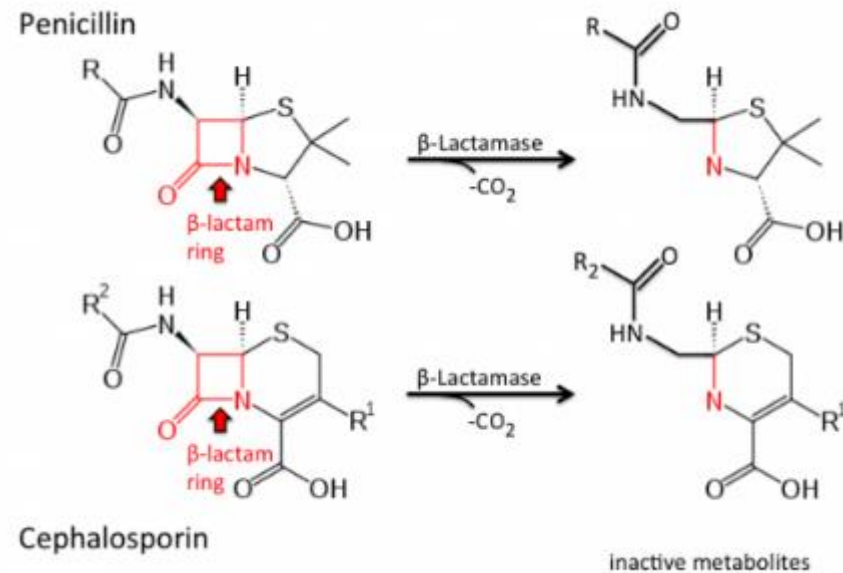
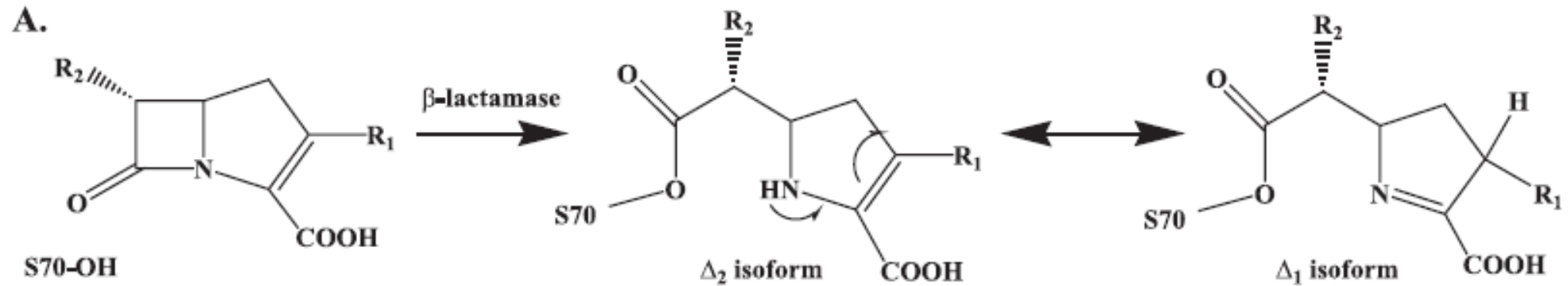


monobactams

Ancêtres enzymatiques communs PBP et β -lactamase



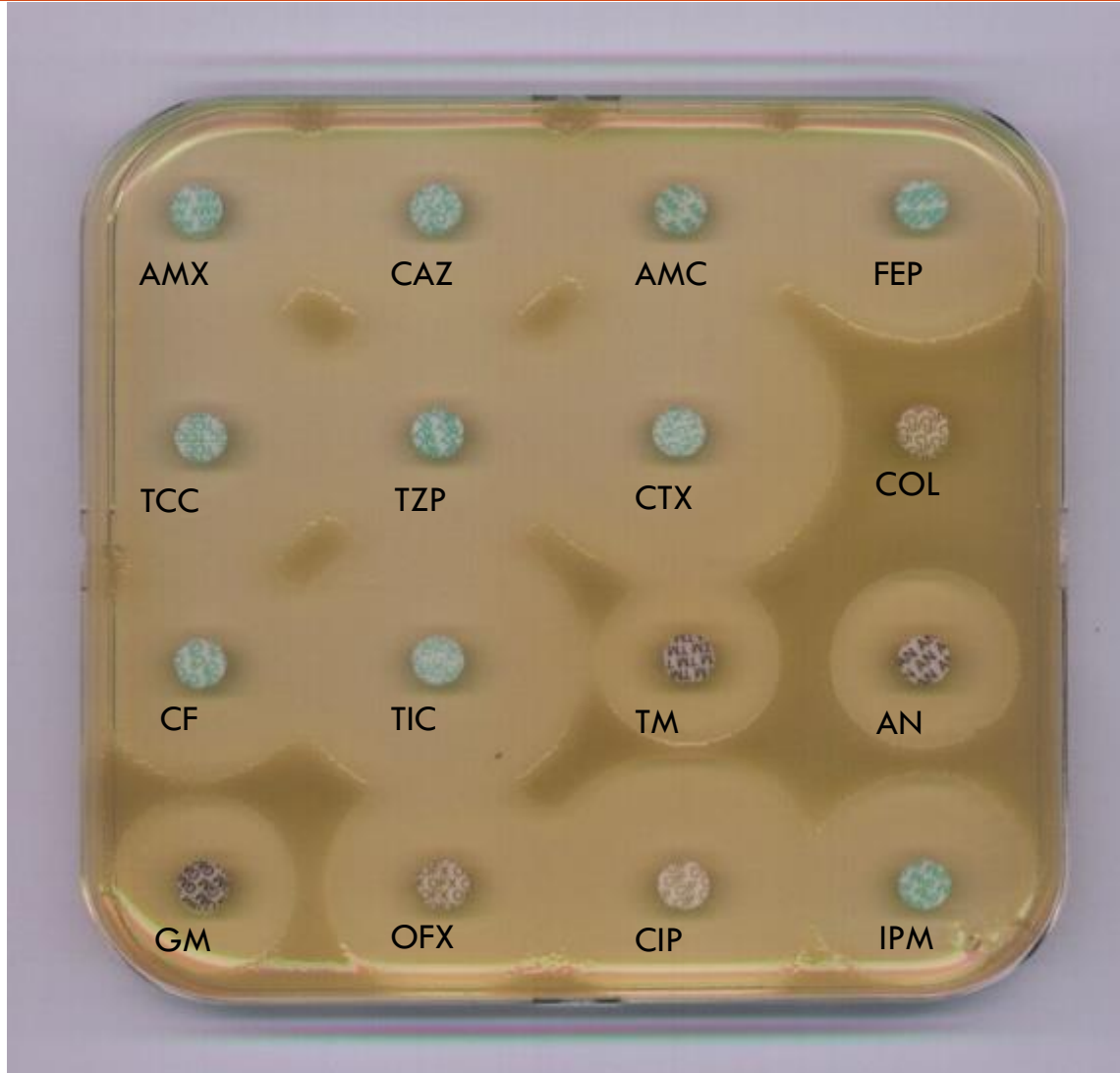
β -lactamases : grande diversité de substrats



Résistances intrinsèques aux β -lactamines

- β -lactamines : profil de résistance intrinsèque variable selon le type d'entérobactéries
- 7 grands phénotypes de résistance intrinsèque aux β -lactamines chez les entérobactéries

Proteus mirabilis



Groupe 0

(*Proteus mirabilis*, *Salmonella*)

Pas de β -lactamase.

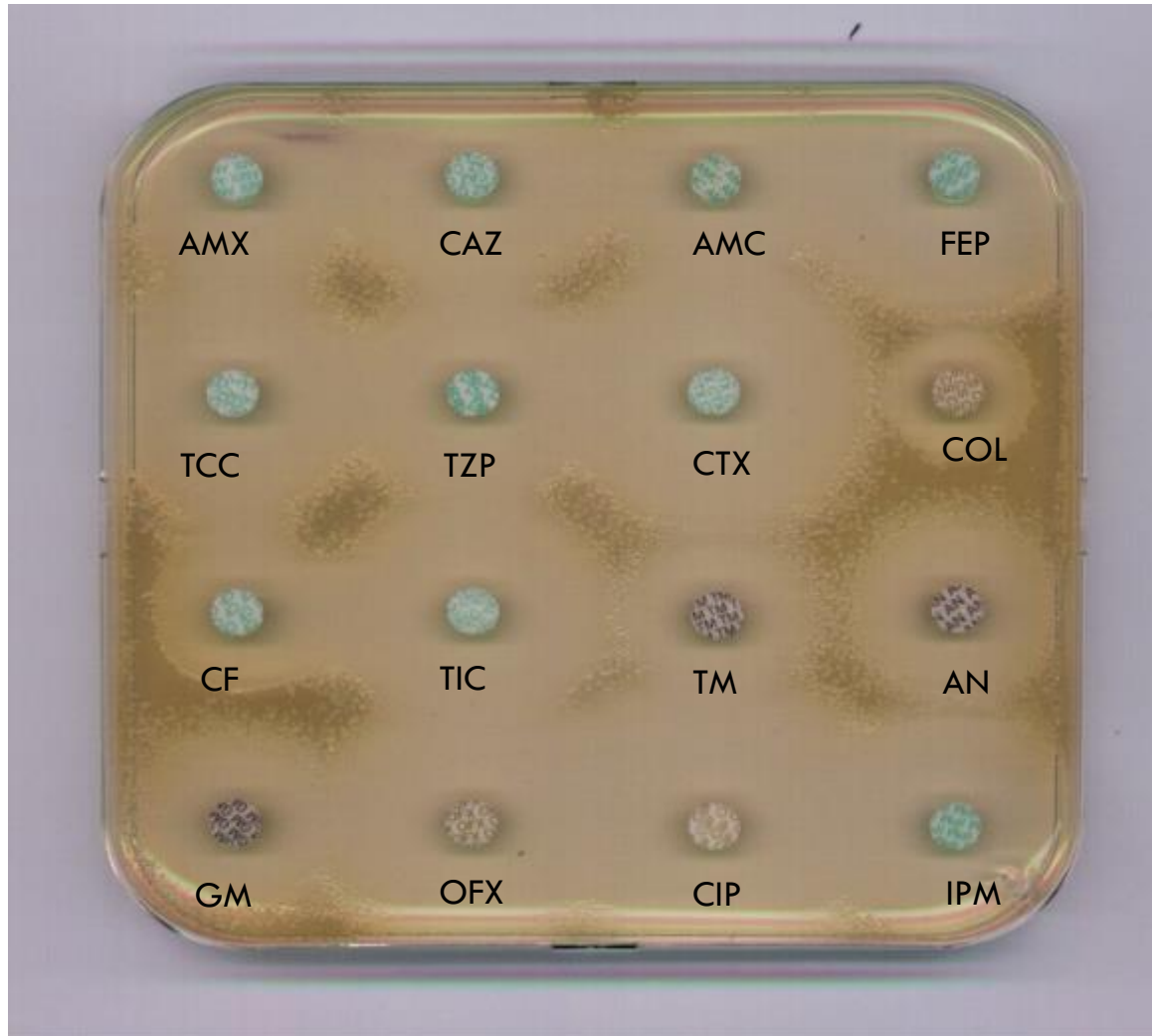
Proteus

→ Résistance naturelle à la colistine

Proteus, *Morganella morganii* et *Providencia* :

→ SFP pour l'Imipénème (résistance de bas niveau : faible affinité PLP2 → utilisation de fortes posologies si utilisation nécessaire)

Escherichia coli



Groupe 1

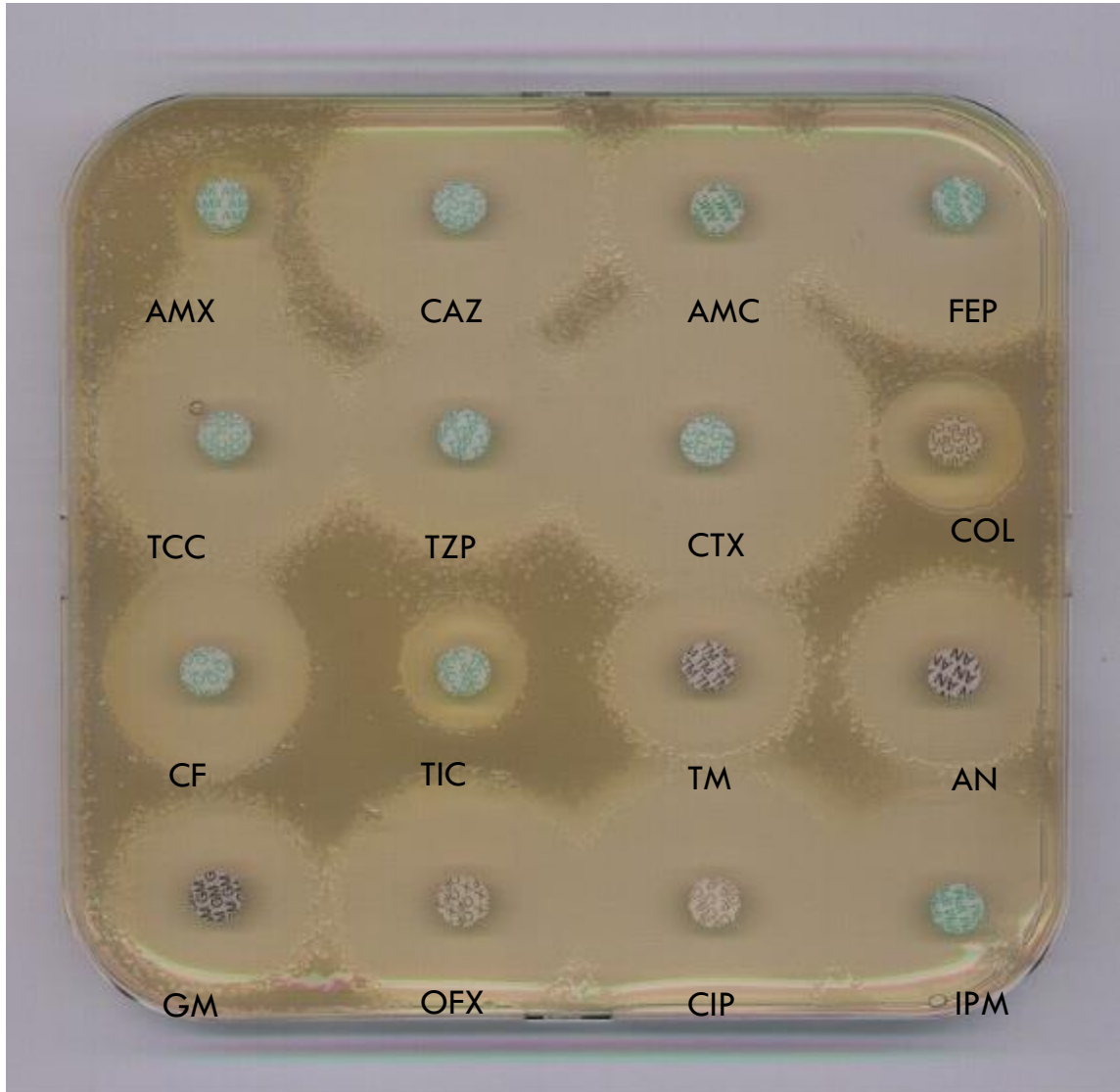
(E. coli, Shigella)

Sensible aux β -lactamines

AMX, AMC, C1G parfois un peu hydrolysées mais reste S

Céphalosporinase chromosomique de bas niveau, non inductible
(gène *ampC*)

Klebsiella pneumoniae



Groupe 2

(*K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *C. koseri*,
C. amalonaticus, *E. hermanni*)

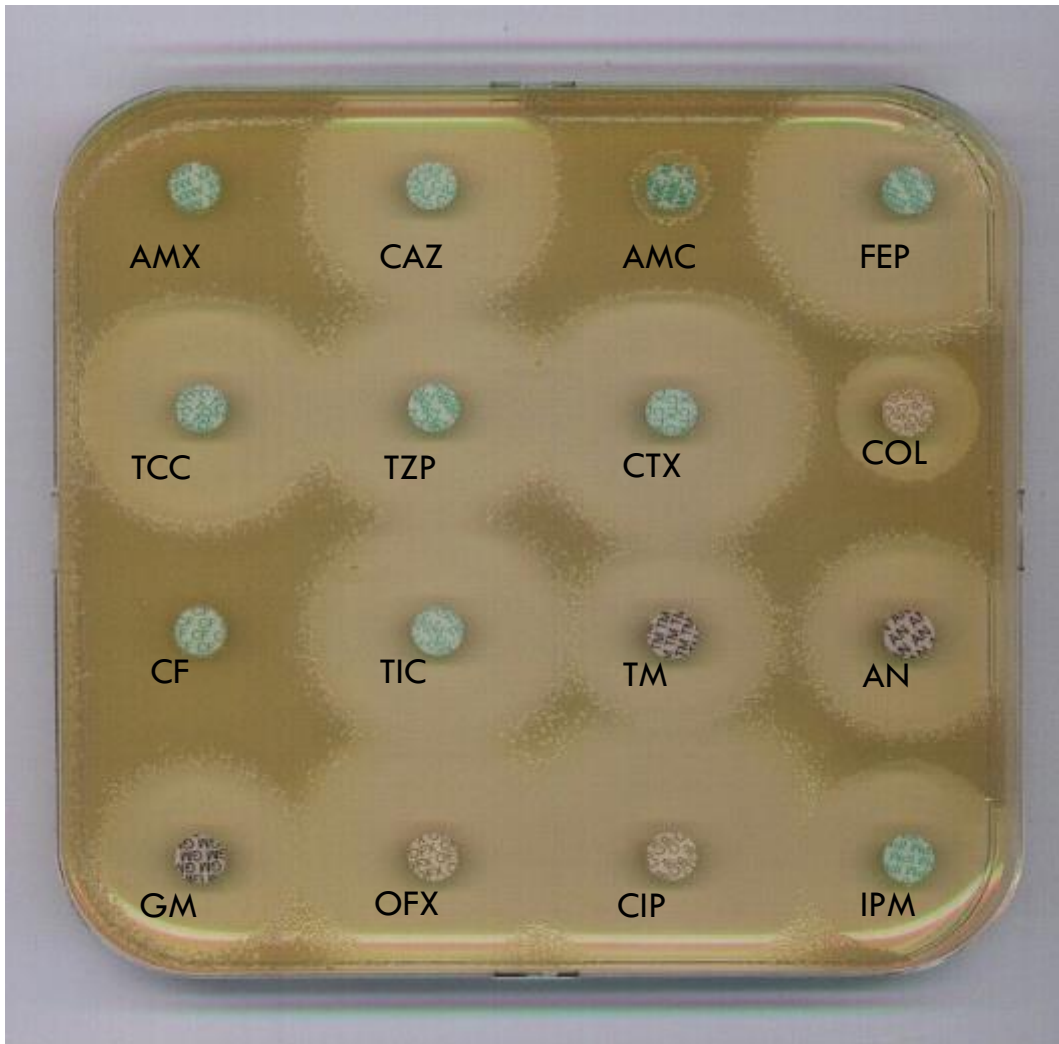
Pénicillinase chromosomique de bas niveau, non inductible, sensible aux IBL
(ex : SHV, OXY, ...).

Résistance à AMX et TIC et PIP

(présence d'une petite zone d'inhibition autour d'AMX et TIC caractéristique des pénicillinases exprimées à bas niveau → zone contact si pénicillinase de haut niveau).

Activité restaurée par les IBL

Enterobacter cloacae



Groupe 3

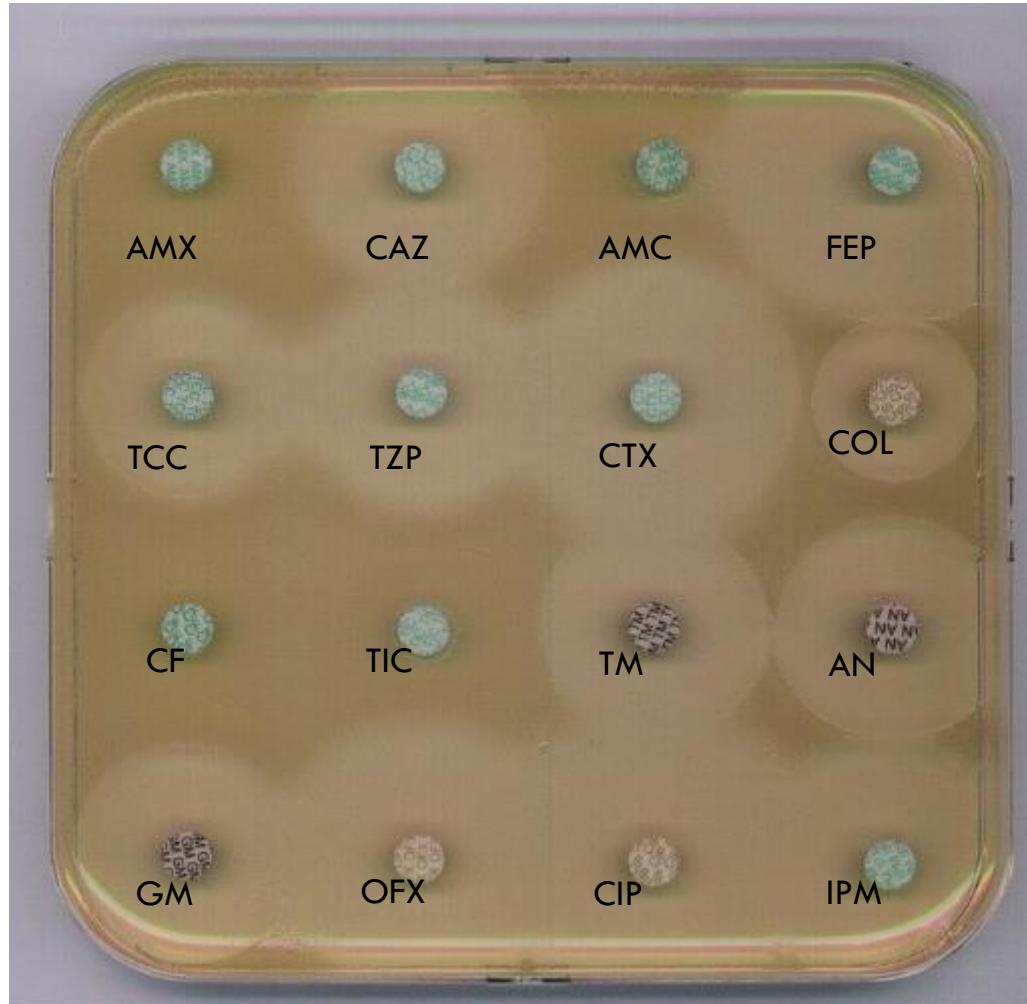
E. cloacae, *K. aerogenes* (ex *Enterobacter*),
S. marcescens, *C. freundii*, *M. morgani*,
H. alvei, *P. stuartii*, *P. agglomerans* ...

Céphalosporinase chromosomique de bas niveau mais inductible (gène *ampC*) :

R AMX et C1G

Non inhibée par IBL → résistance à AMC

Yersinia enterocolitica



Groupe 4

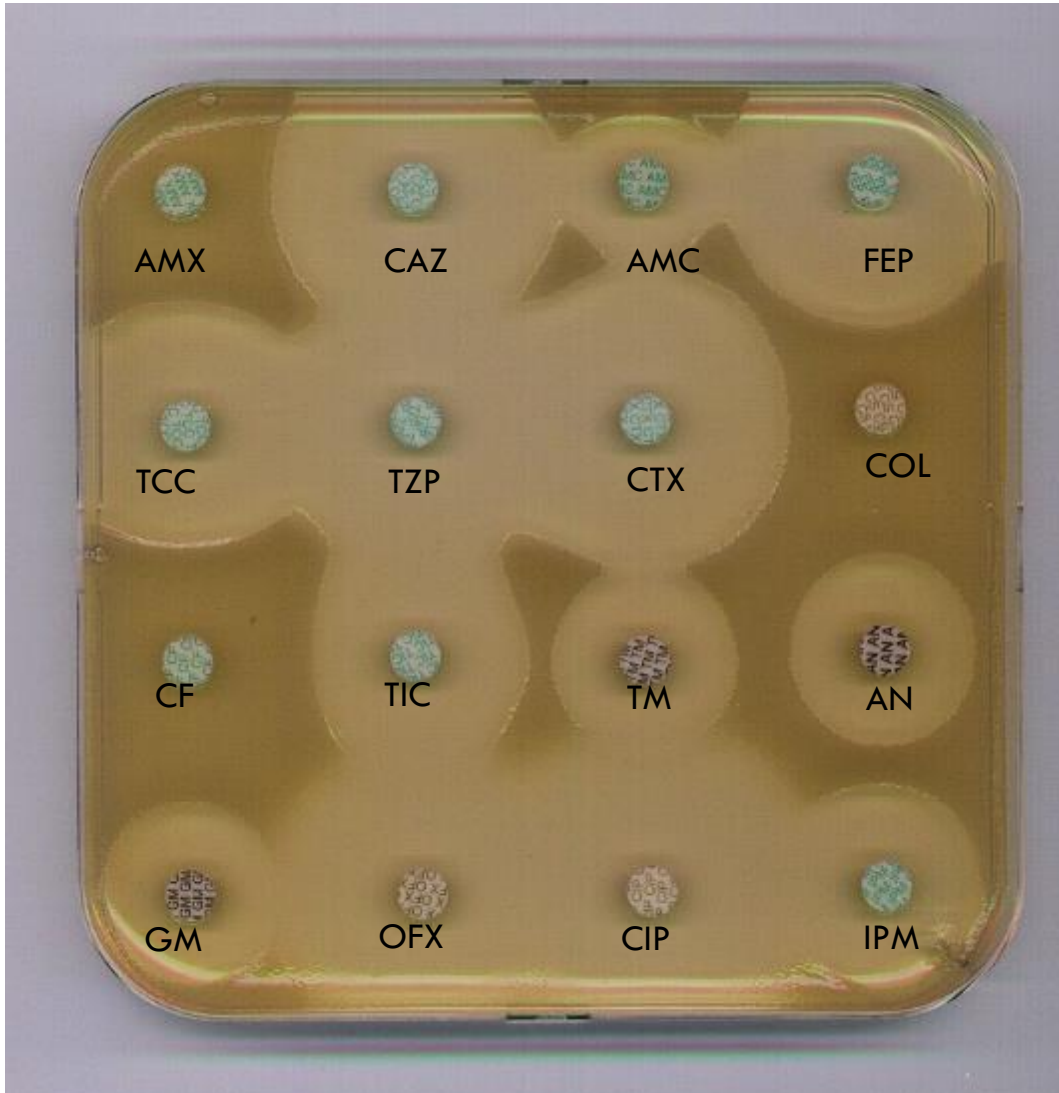
Y. enterocolitica et *S. fonticola*

Expression constitutive de 2 β -lactamases chromosomiques :

- une **céphalosporinase inductible**
- une **pénicillinase de bas niveau constitutive**

→R AMX, AMC, TIC, PIP, C1G, Céfoxitine

Proteus vulgaris



Groupe 5

P. vulgaris, *P. hauseri* et *P. penneri*

Céphalosporinase inducible appelée cefuroximase.

→ R AMX (mais S Ticarcilline), R C1G et C2G (R céfuroxime mais pas R céphamycine)

Sensible aux IBL

Proteus

→ Résistance naturelle à la Colistine

Proteus, *Morganella morganii* et *Providencia* :

→ SFP pour l' Imipénème (résistance de bas niveau : faible affinité PLP2 → utilisation de fortes posologies si utilisation nécessaire)

Entérobactéries et beta-lactamines

Résistances intrinsèques : 7 groupes d'espèces

- **Groupe 0**: phénotype « sensible » : espèces dépourvues de gènes de β -lactamases : *Salmonella spp*, *Proteus mirabilis*
- **Groupe 1** : phénotype « sensible » : espèces produisant naturellement une céphalosporinase de classe C (très bas niveau, gène *ampC* chromosomique non inductible) : *E. coli*, *Shigella spp*
- **Groupe 2** : phénotype pénicillinase bas niveau constitutive : *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Citrobacter koseri*, *Citrobacter amalonaticus*, *Escherichia hermanni*
- **Groupe 3** : phénotype céphalosporinase bas niveau de classe C (gène *ampC*), chromosomique et inductible par les β -lactamines : *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella aerogenes*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii*, *Hafnia alvei*, *Providencia stuartii*, *Providencia rettgeri*, *Pantoea agglomerans*, ...
- **Groupe 4** : phénotype pénicillinase + céphalosporinase de bas niveau : *Yersinia enterocolitica*, *Serratia fonticola*
- **Groupe 5** : Phénotype céfuroximase (céphalosporinase de classe A, inductible) : *Proteus vulgaris*, *Proteus hauseri*, *Proteus penneri*
- **Groupe 6** : BLSE chromosomique de bas niveau : *Kluyvera ascorbata*, *Kluyvera cryocrescens*, *Kluyvera georgiana*, *Rahnella aquatilis*, *Citrobacter sedlakii*, *Erwinia persicina*

Phénotype de résistance intrinsèque aux β -lactamines chez les entérobactéries

Antibiotique	0	1	2	3	4	5	6
	Absence de gènes de β -lactamase	Céphalosporinase chromosomique non inductible	Pénicillinase de bas niveau constitutive	Céphalosporinase de bas niveau, chromosomique et inductible par les β -lactamines	Pénicillinase de bas niveau + Céphalosporinase de bas niveau	Céphalosporinase inductible (Céfuroximase)	BLSE chromosomique de bas niveau
	<i>Salmonella spp.</i> <i>P. mirabilis</i>	<i>E. coli</i> <i>Shigella spp.</i>	<i>K. pneumoniae</i> <i>K. oxytoca</i> <i>C. koseri</i>	<i>Enterobacter, Citrobacter, Serratia marcescens</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Hafnia alvei</i> ...	<i>Yersinia enterocolitica</i> <i>Serratia fonticola</i>	<i>P. vulgaris</i> <i>P. penneri</i>	<i>Kluyvera</i> <i>Rahnella</i> <i>Citrobacter sedlakii</i>
Amox	S	S	R	R	R	R	R
Amox + Ac Clav	S	S	S	R	R	S	S/R
Ticarcilline	S	S	R	S	R	S	R
Ticar + Ac Clav	S	S	S	S	S	S	S/R
Pipéracilline	S	S	R	S	R	S	R
Pip + Tazo	S	S	S	S	S	S	S
C1G	S	S	S	R	R	R	R
Céfuroxime	S	S	S	S	S	R	R
Céfoxitine (céphamycine)	S	S	S	S/R	R	S	S
C3G	S	S	S	S	S	S	S/R
C4G	S	S	S	S	S	S	S/R
Carbapénèmes	S	S	S	S	S	S	S
Remarque	Proteus, Morganella, Providencia : imipénème SFP (faible affinité PLP2)						

Résistances intrinsèques des entérobactéries aux autres classes d'ATB

Espèces	Aminopénicillines	Amoxicilline-acide clavulanique	Ticarcilline, pipéracilline	Céphalosporines de 1 ^{re} génération	Céfoxitine	Céfuroxime	Imipénème	Gentamicine	Tobramycine	Amikacine	Tétracyclines	Tigécycline	Colistine	Nitrofurantoïne	Fosfomycine	
Groupe <i>Citrobacter amalonaticus</i> ¹	R		R	R		R										
<i>Citrobacter freundii</i> complex ²	R	R		R	R											
<i>Citrobacter koseri</i>	R		R													
<i>Enterobacter amnigenus</i> (<i>Lelliottia amnigena</i>)	R	R		R	R											
<i>Enterobacter cloacae</i> complex ³	R	R		R	R								R ⁴			
<i>Escherichia</i> (<i>Atlantibacter</i>) <i>hermannii</i>	R		R													
<i>Hafnia alvei</i> et <i>paraalvei</i>	R	R		R									R			
<i>Klebsiella aerogenes</i>	R	R		R	R											
<i>Klebsiella</i> spp.	R		R													
<i>Leclercia adecarboxylata</i>																R
<i>Morganella morganii</i>	R	R		R	R	R	r ⁵				R	R	R	R		
<i>Pantoea agglomerans</i>	R	R		R												
<i>Plesiomonas shigelloides</i>	R	R	R					R	R	R						
<i>Proteus mirabilis</i>							r ⁵				R	R	R	R		

Espèces	Aminopénicillines	Amoxicilline-acide clavulanique	Ticarcilline, pipéracilline	Céphalosporines de 1 ^{re} génération	Céfoxitine	Céfuroxime	Imipénème	Gentamicine	Tobramycine	Amikacine	Tétracyclines	Tigécycline	Colistine	Nitrofurantoïne	Fosfomycine
<i>Proteus vulgaris</i> , <i>penneri</i> et <i>hauseri</i>	R			R		R	r ⁵				R	R	R	R	
<i>Providencia rettgeri</i>	R	R		R			r ⁵				R	R	R	R	
<i>Providencia stuartii</i>	R	R		R	R		r ⁵	R	R		R	R	R	R	
<i>Raoultella</i> spp.	R		R												
<i>Salmonella</i> spp.								R	R	R					
<i>Serratia marcescens</i>	R	R		R	R	R			R	R	R ⁵		R	R	
<i>Yersinia enterocolitica</i>	R	R	R	R	R										
<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>													R		

¹ Le groupe *Citrobacter amalonaticus* inclut les principales espèces suivantes : *C. amalonaticus*, *C. farmeri*, *C. rodentium* et *C. sedlakii*.
² *Citrobacter freundii* complex inclut les principales espèces suivantes : *C. braakii*, *C. cronae*, *C. europaeus*, *C. freundii*, *C. gillenii*, *C. murinae*, *C. pasteurii*, *C. portucalensis*, *C. tractae*, *C. youngae* et *C. werkmanii*.
³ *Enterobacter cloacae* complex inclut les principales espèces suivantes : *E. asburiae*, *E. bugandensis*, *E. chuandaensis*, *E. cloacae* (différentes sous-espèces), *E. hormaechei* (différentes sous-espèces), *E. kobei*, *E. ludwigii*, *E. rogenkampii* et *E. sichuanensis*.
⁴ Résistance hétérogène observée dans plusieurs sous-groupes phylogénétiques.
⁵ Résistance naturelle de bas niveau à l'imipénème : les souches sauvages sont catégorisées « sensibles à forte posologie ».
⁶ Résistance à la tétracycline et à la doxycycline, mais pas de résistance à la minocycline [...].

Résistances acquises aux β -lactamines chez les entérobactéries

Pénicillinase(s) acquise(s)

Antibiotique	Pénicillinase acquise : Phénotype du Groupe			
	0 et 1	2	3	5
	<i>Salmonella spp.</i> <i>P. mirabilis</i> <i>E. coli</i> <i>Shigella spp.</i>	<i>K. pneumoniae</i> <i>K. oxytoca</i> <i>C. koseri</i>	<i>Enterobacter, Citrobacter,</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Hafnia alvei ...</i>	<i>P. vulgaris</i> <i>P. penneri</i>
Absence de gènes de β-lactamase	Pénicillinase de bas niveau constitutive	Céphalosporinase de bas niveau, chromosomique et inductible par les β-lactamines	Céphalosporinase inductible (Céfuroximase)	
Amox	R	R	R	R
Amox + Ac Clav	S/R	S/R	R	S/R
Ticarcilline	R	R	R	R
Ticar + Ac Clav	S/SFP/R	S/SFP/R	S/SFP/R	S/SFP/R
Pipéracilline	R	R	R	R
Pip + Tazo	S/R	S/R	S/R	S/R
C1G	S/R	S/R	R	R
Céfuroxime	S	S	S	R
Céfoxitine (céphamycine)	S	S	S/R	S
C3G	S	S	S	S
C4G	S	S	S	S
Carbapénèmes	S	S	S	S

Pénicillinase +/- inhibée par IBL selon niveau d'expression :

- Pénicillinase Bas niveau : R AMX, TIC, PIP, C1G mais sensible aux IBL
- Pénicillinase Haut niveau : non restauré par IBL

Ex: TEM, SHV, ...

Pénicillinase(s) résistante(s) aux inhibiteurs

Antibiotique	Pénicillinase résistante aux inhibiteurs			
	0 et 1	2	3	5
	<i>Salmonella spp.</i> <i>P. mirabilis</i> <i>E. coli</i> <i>Shigella spp.</i>	<i>K. pneumoniae</i> <i>K. oxytoca</i> <i>C. koseri</i>	<i>Enterobacter, Citrobacter,</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Hafnia alvei ...</i>	<i>P. vulgaris</i> <i>P. penneri</i>
	Absence de gènes de β-lactamase	Pénicillinase de bas niveau constitutive	Céphalosporinase de bas niveau, chromosomique et inductible par les β-lactamines	Céphalosporinase inductible (Céfuroximase)
Amox	R	R	R	R
Amox + Ac Clav	R	R	R	R
Ticarcilline	R	R	R	R
Ticar + Ac Clav	R	R	R	R
Pipéracilline	R	R	R	R
Pip + Tazo	R	R	R	R
C1G	S	S	R	R
Céfuroxime	S	S	S	R
Céfoxitine (céphamycine)	S	S	S/R	S
C3G	S	S	S	S
C4G	S/SFP	S/SFP	S/SFP	S/SFP
Carbapénèmes	S	S	S	S

Non restauré par IBL

C1G sensibles (Groupe 0-2)

Ex: TRI, OXA (Céfépime souvent SFP si OXA-30 like)

Résistance aux C3G des entérobactéries

E. coli I/R aux C3G

2,5% en 2005

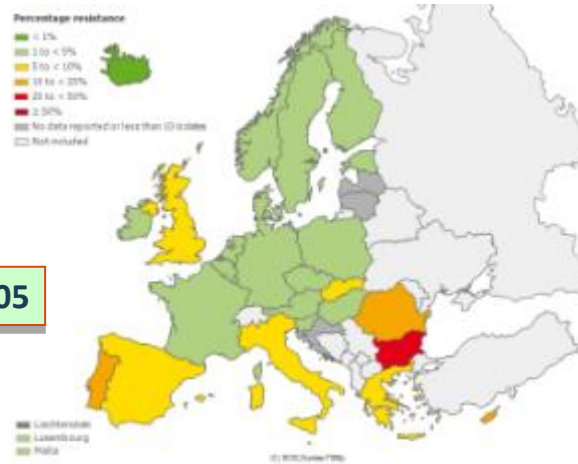
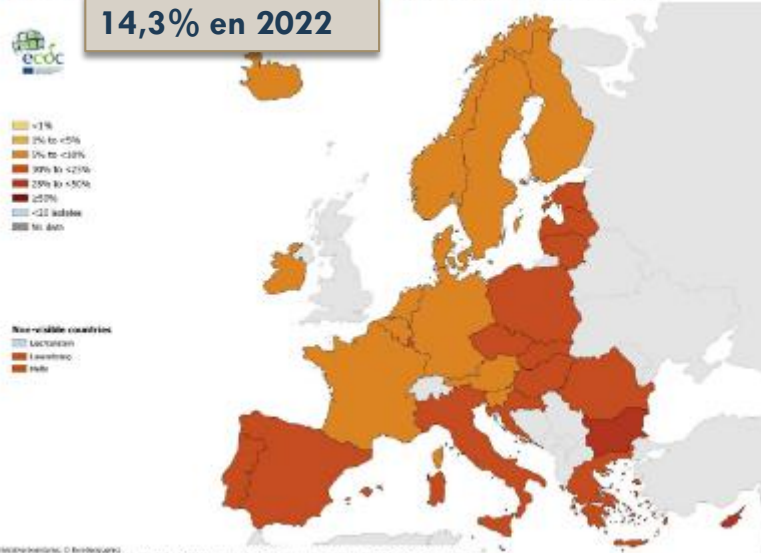


Figure 2. *Escherichia coli*. Percentage of invasive isolates resistant to third-generation cephalosporins (cefotaxime/ceftriaxone/ceftazidime), by country, EU/EEA, 2022

14,3% en 2022



Source ECDC EARS-Net

KP I/R aux C3G

5% en 2005

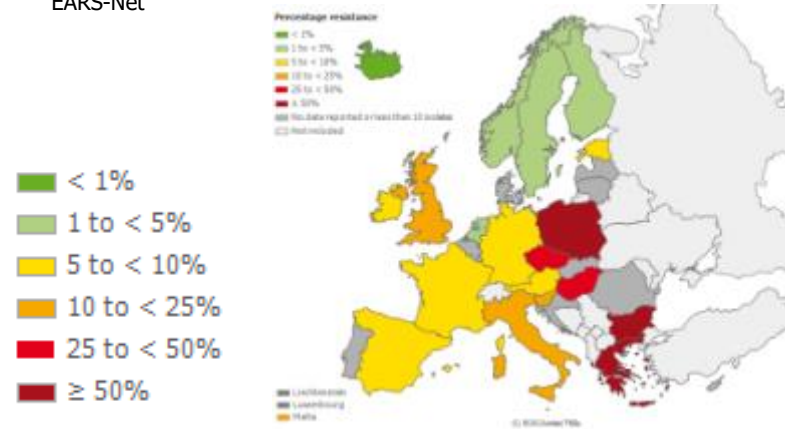
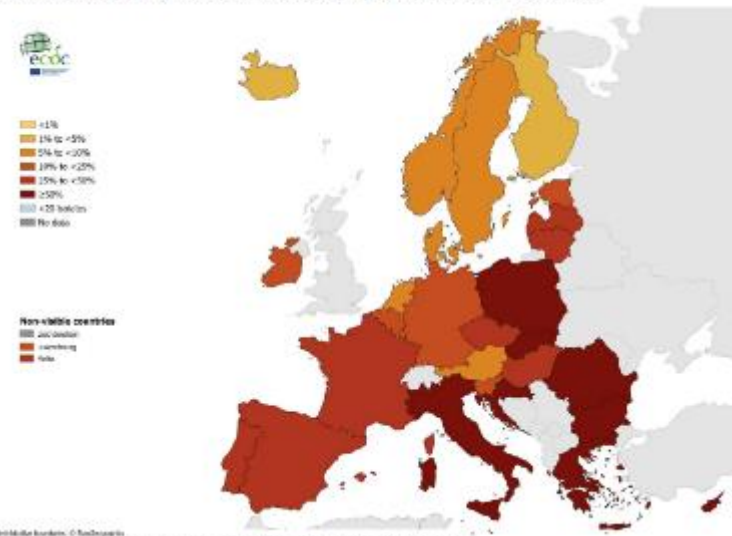


Figure 4. *Klebsiella pneumoniae*. Percentage of invasive isolates resistant to third-generation cephalosporins (cefotaxime/ceftriaxone/ceftazidime), by country, EU/EEA, 2022

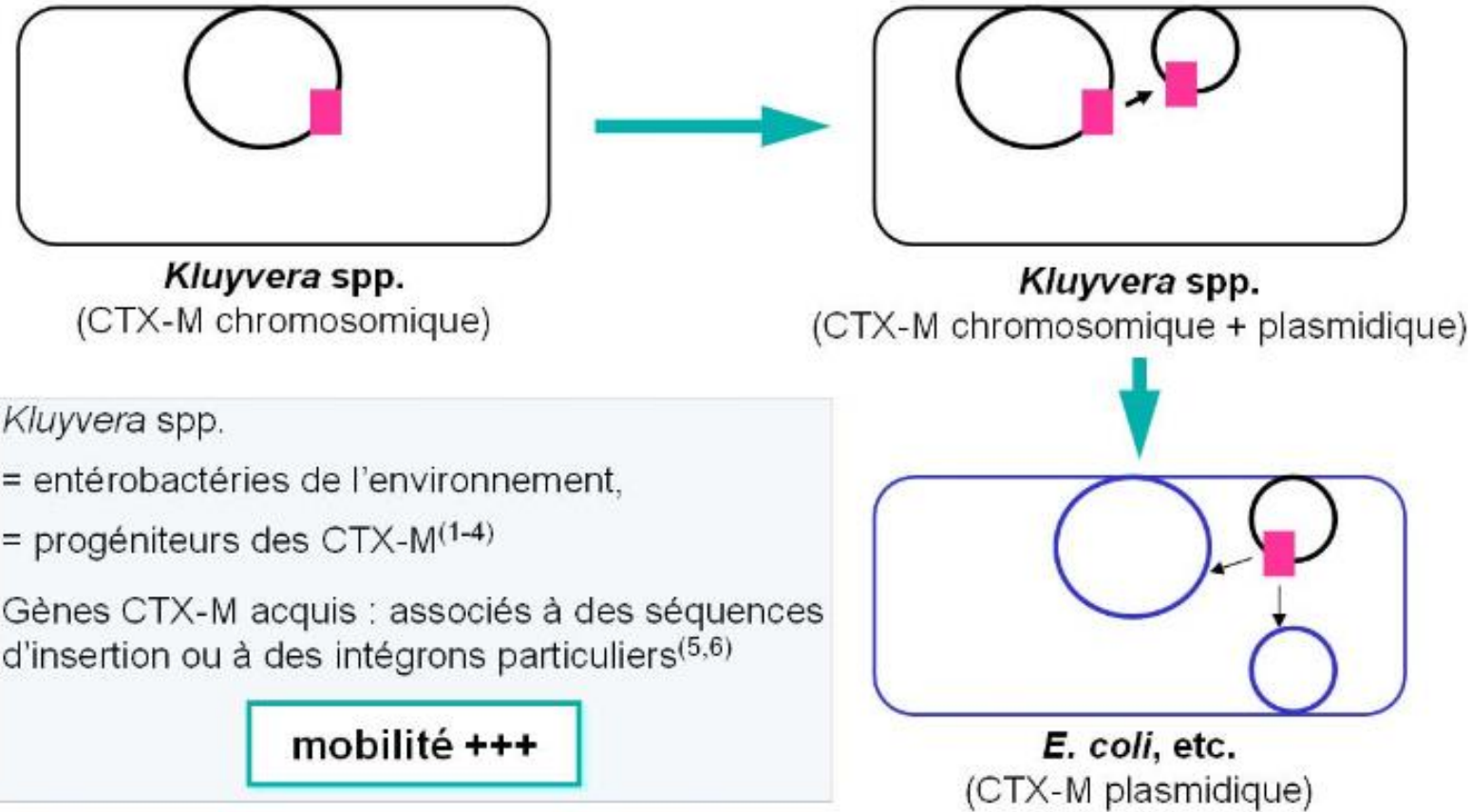
32,7% en 2022



β -lactamase à spectre étendu (BLSE)

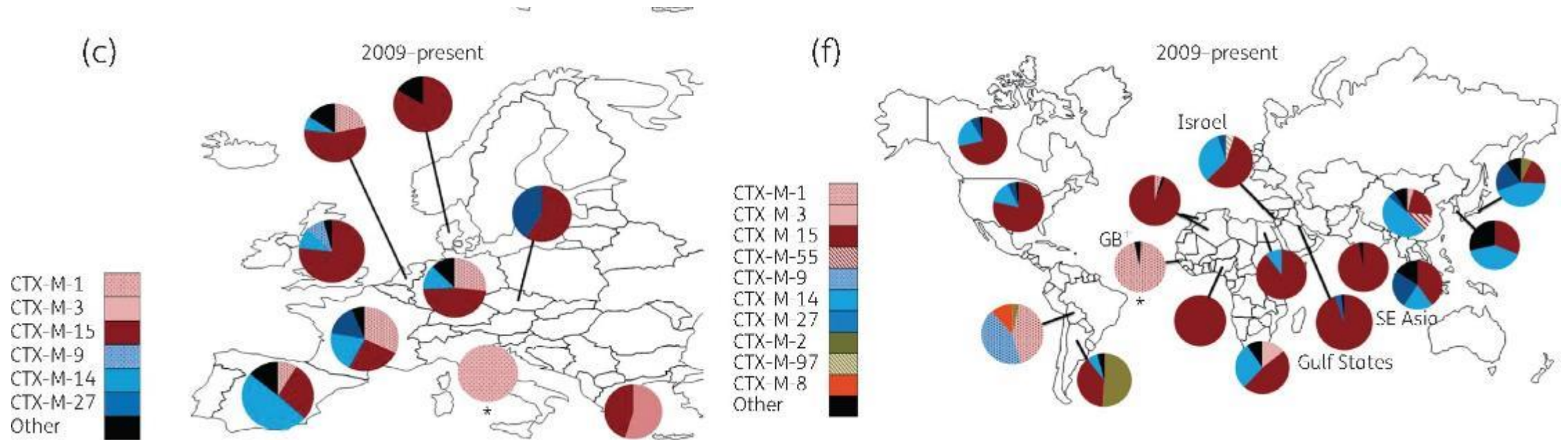
- Initialement décrites dans les années 1980
- Anciennes BLSE : Dérivent de mutation ponctuelles dans pénicillinase de type TEM, SHV
 - ▣ Ceftazidimase (CAZ plus résistante que CTM)
 - ▣ Céfotaximase (Résistance comparable CAZ et CTM)
- Nouvelles BLSE :
 - ▣ Céfotaximases : CTX-M (from Munich) → les plus fréquentes (issues de *Kluyvera*)
 - ▣ Ceftazidimases : PER, GES, VEB...

Hypothèse de l'origine des BLSE de type CTX-M acquises

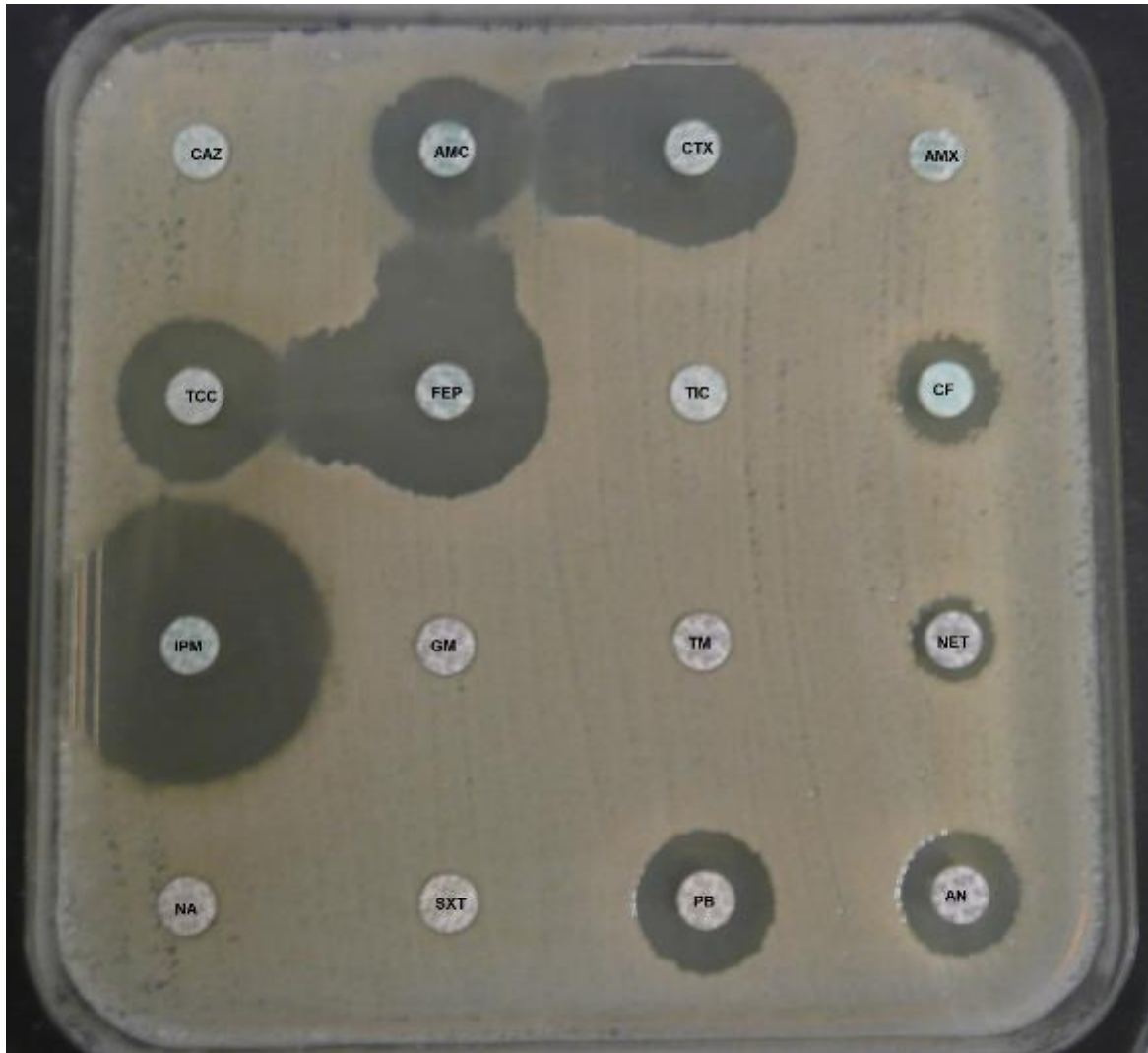


(1) Decousser AAC 2001, (2) Humenluk AAC 2002, (3) Olson AAC 2005, (4) Poirel AAC 2002, (5) Bonnet AAC 2004,
(6) Walther-Rasmussen Can J Microbiol 2004.

Prédominance mondiale des CTX-M



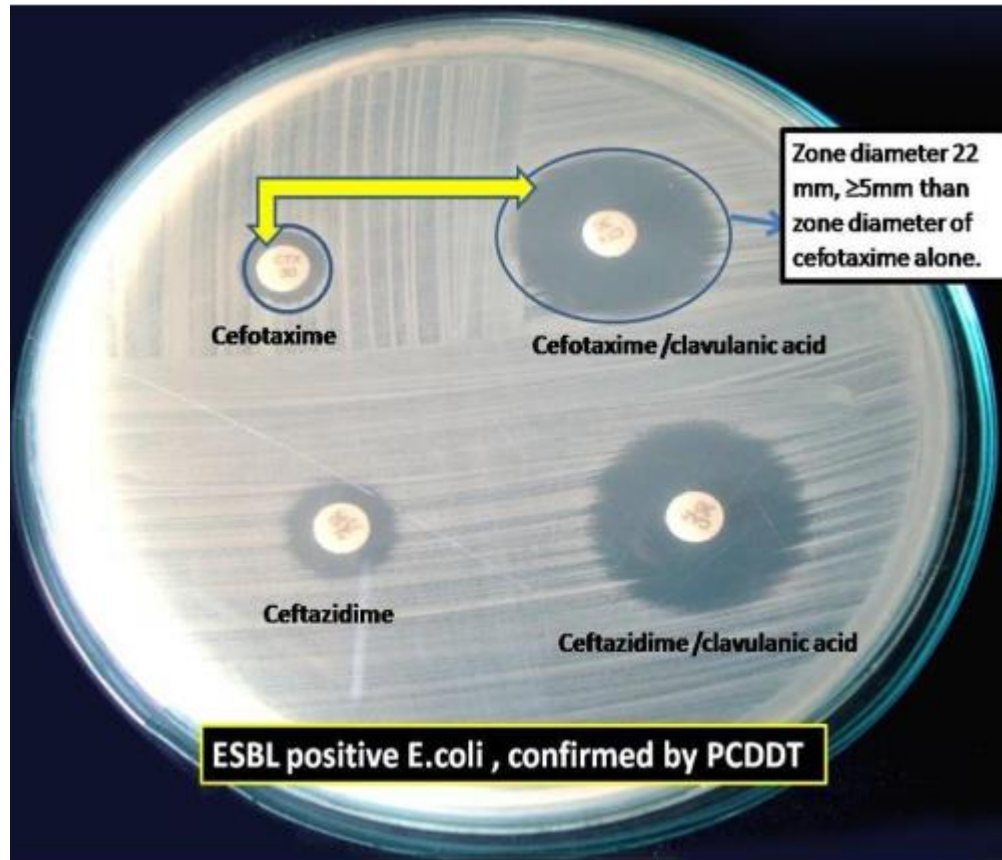
Dépistage des BLSE au laboratoire



- Synergie IBL avec C3G et/ou C4G

- Méthode qualitative :
 - Images « en bouchon de champagne »
 - Rapprochement/Eloignement des disques parfois nécessaires

Dépistage des BLSE au laboratoire



Sarker et al, 2015

- Synergie IBL avec C3G et/ou C4G
- Méthode quantitative : mesure d'une augmentation de 5 mm du diamètre de la zone d'inhibition d'un disque de céfotaxime, ceftazidime et céfépime combiné(s) avec et sans acide clavulanique

β-lactamase à spectre étendu (BLSE)

Antibiotique	BLSE			
	0 et 1	2	3	5
	<i>Salmonella spp.</i> <i>P. mirabilis</i> <i>E. coli</i> <i>Shigella spp.</i>	<i>K. pneumoniae</i> <i>K. oxytoca</i> <i>C. koseri</i>	<i>Enterobacter, Citrobacter,</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Hafnia alvei ...</i>	<i>P. vulgaris</i> <i>P. penneri</i>
	Absence de gènes de β-lactamase	Pénicillinase de bas niveau constitutive	Céphalosporinase (AmpC) de bas niveau, chromosomique et inductible par les β-lactamines	Céphalosporinase inductible (Céfuroximase)
Amox	R	R	R	R
Amox + Ac Clav	S/R	S/R	R	S/R
Ticarcline	R	R	R	R
Ticar + Ac Clav	S/SFP/R	S/SFP/R	S/SFP/R	S/SFP/R
Pipéracilline	R	R	R	R
Pip + Tazo	S/R	S/R	S/R	S/R
C1G	R	R	R	R
Céfuroxime	R	R	R	R
Céfoxitine (céphamycine)	S	S	S/R	S
C3G	S/SFP/R	S/SFP/R	S/SFP/R	S/SFP/R
C4G	SFP/R	SFP/R	SFP/R	SFP/R
Carbapénèmes	S	S	S	S

Céfoxitine (céphamycine) non hydrolysée par les BLSE

C4G souvent SFP ou R

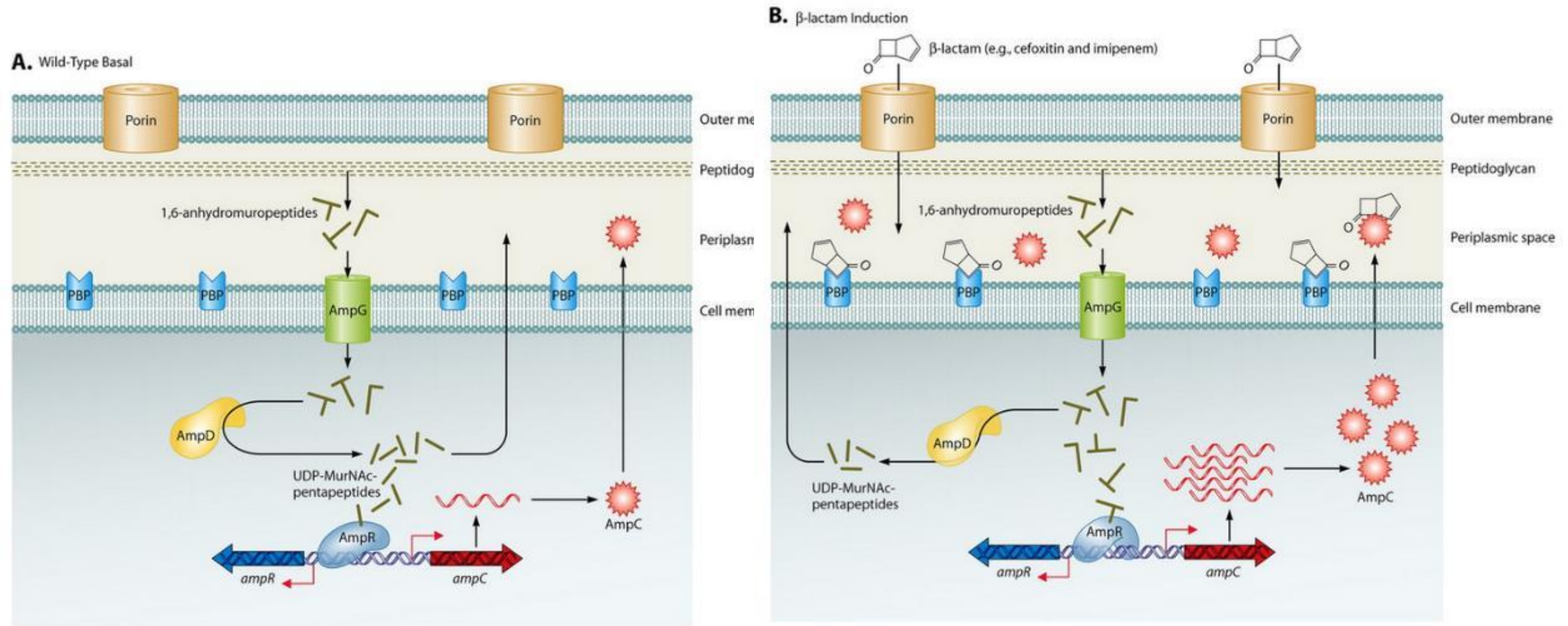
Résistance plasmidique
→ transférable !

Chez *K. oxytoca*, *P. vulgaris* et *P. penneri*, la présence d'une synergie peut résulter de l'hyperproduction de la β-lactamase naturelle chromosomique et beaucoup plus rarement d'une BLSE

Céphalosporinase de haut niveau

- = Céphalosporinase dérégulée ou hyperproduite (gène *ampC*)
 - = CDER, HCASE
 - Hyperproduction induite de la céphalosporinase chromosomique suite à traitement en monothérapie par β -lactamine \rightarrow non transférable
 - ▣ Fréquentes chez les entérobactéries du groupe 3 : *E. cloacae*, *K. aerogenes*, *C. freundii*, *S. marcescens*, *M. morgani*...
- Chez les entérobactéries du groupe 3 : «Ne pas utiliser le céfixime, le céfotaxime, la ceftriaxone ou la ceftazidime en monothérapie (risque élevé de sélection de mutants résistants) mais privilégier le céfépime »**

Gène *ampC* : inductible/déréprimé

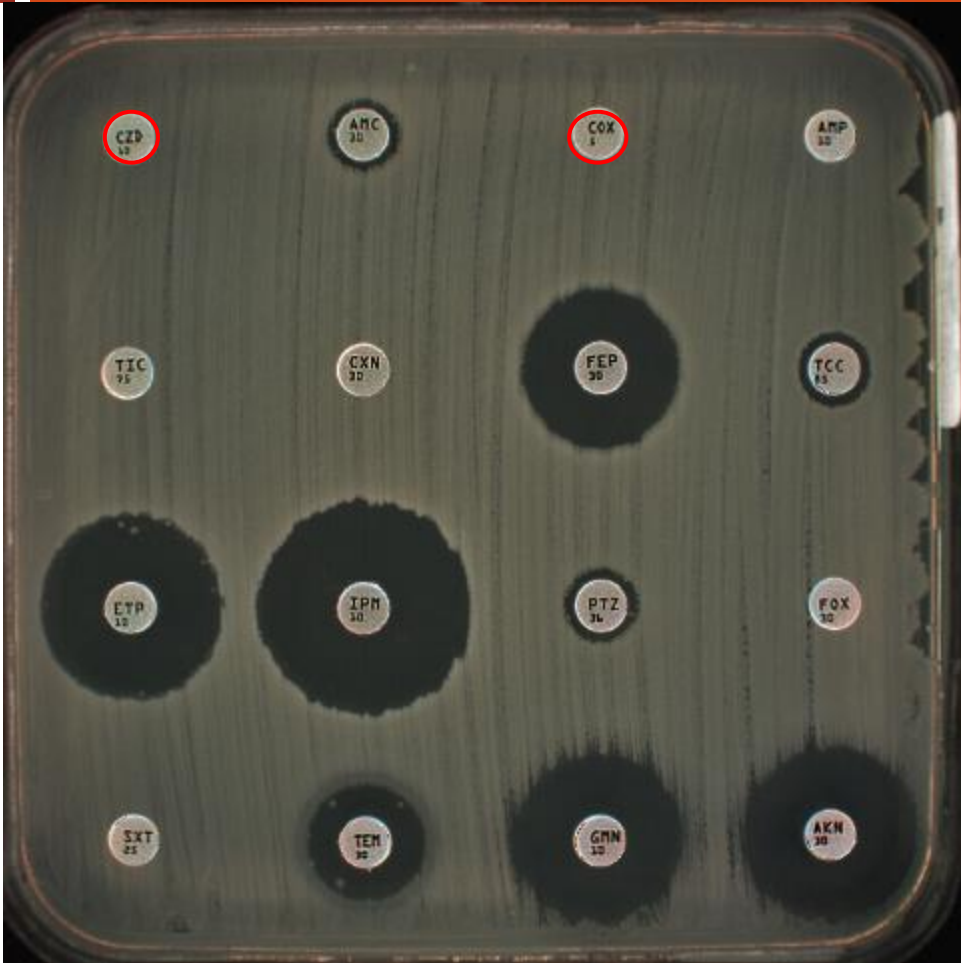


Céphalosporinase de haut niveau

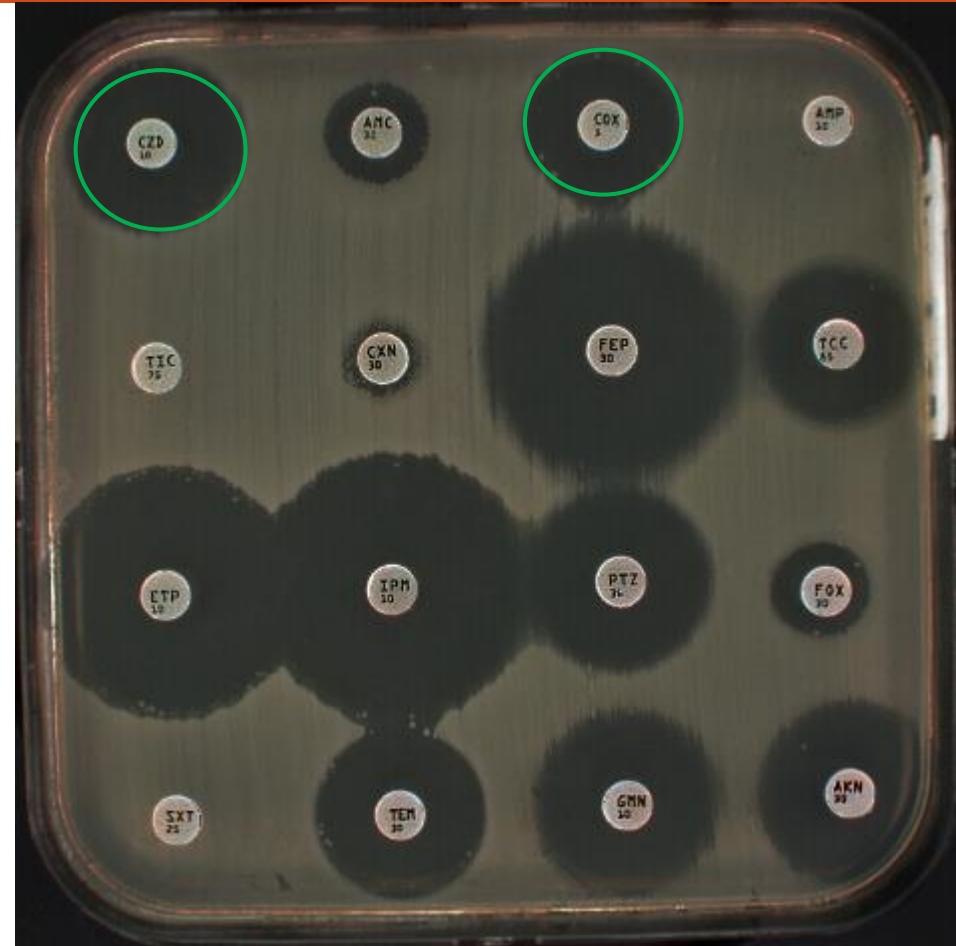
- Hyperproduction constitutive de la céphalosporinase chromosomique (*E. coli*) suite à :
 - Des mutations
 - La duplication du gène *ampC*→ non transférable

- Acquisition de gènes de type *ampC* plasmidiques (ex : CMY, DHA-1, ACT, ...) :
y penser chez les entérobactéries du groupe 0 et 2 (pas de gène *ampC* chromosomique)
→ transférables

Dépistage des HCASE au laboratoire



Gélose MH



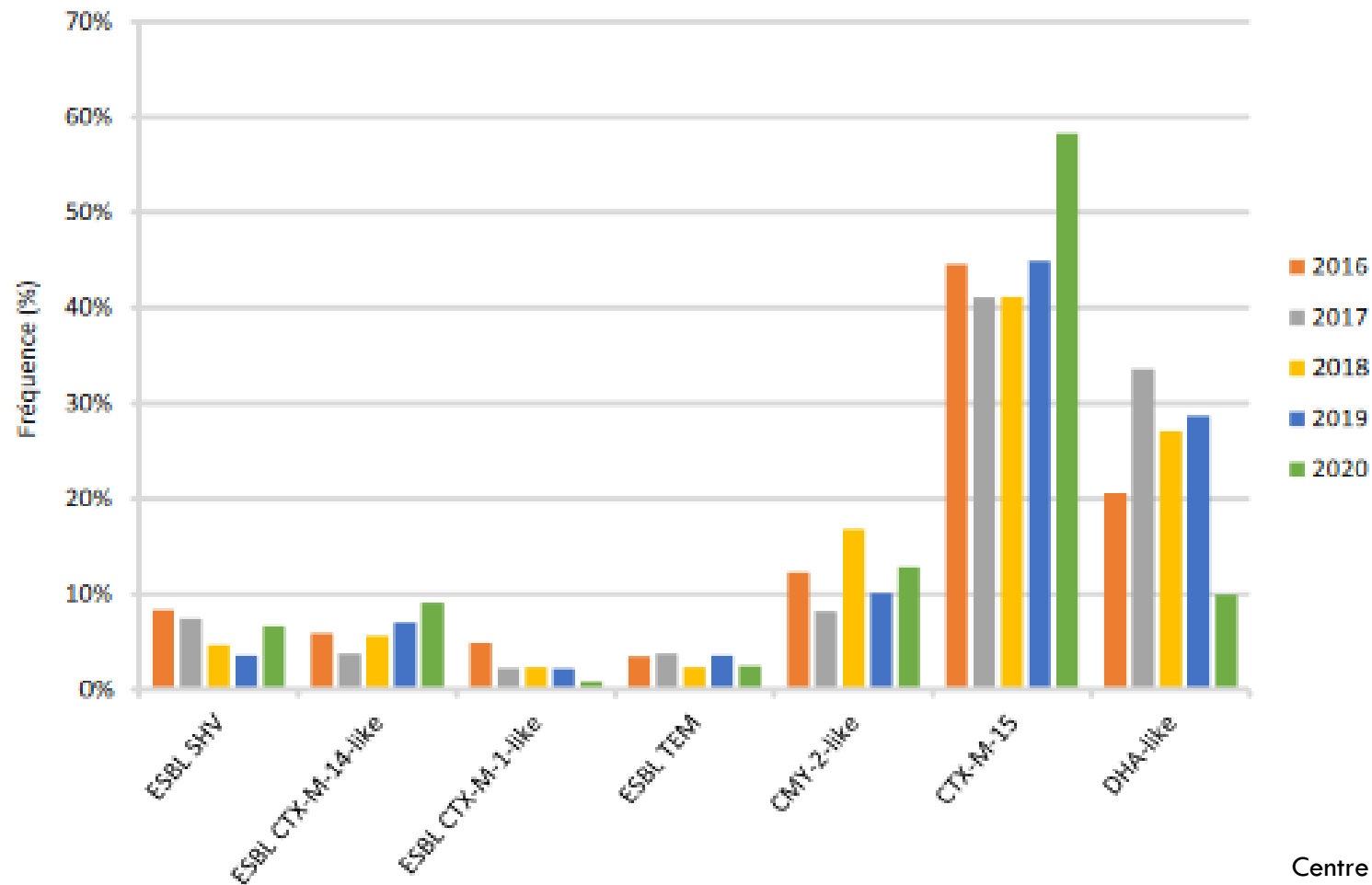
Gélose MH + cloxacilline → Restauration activité C3G
→ pas d'image de synergie avec IBL

Céphalosporinase de haut niveau

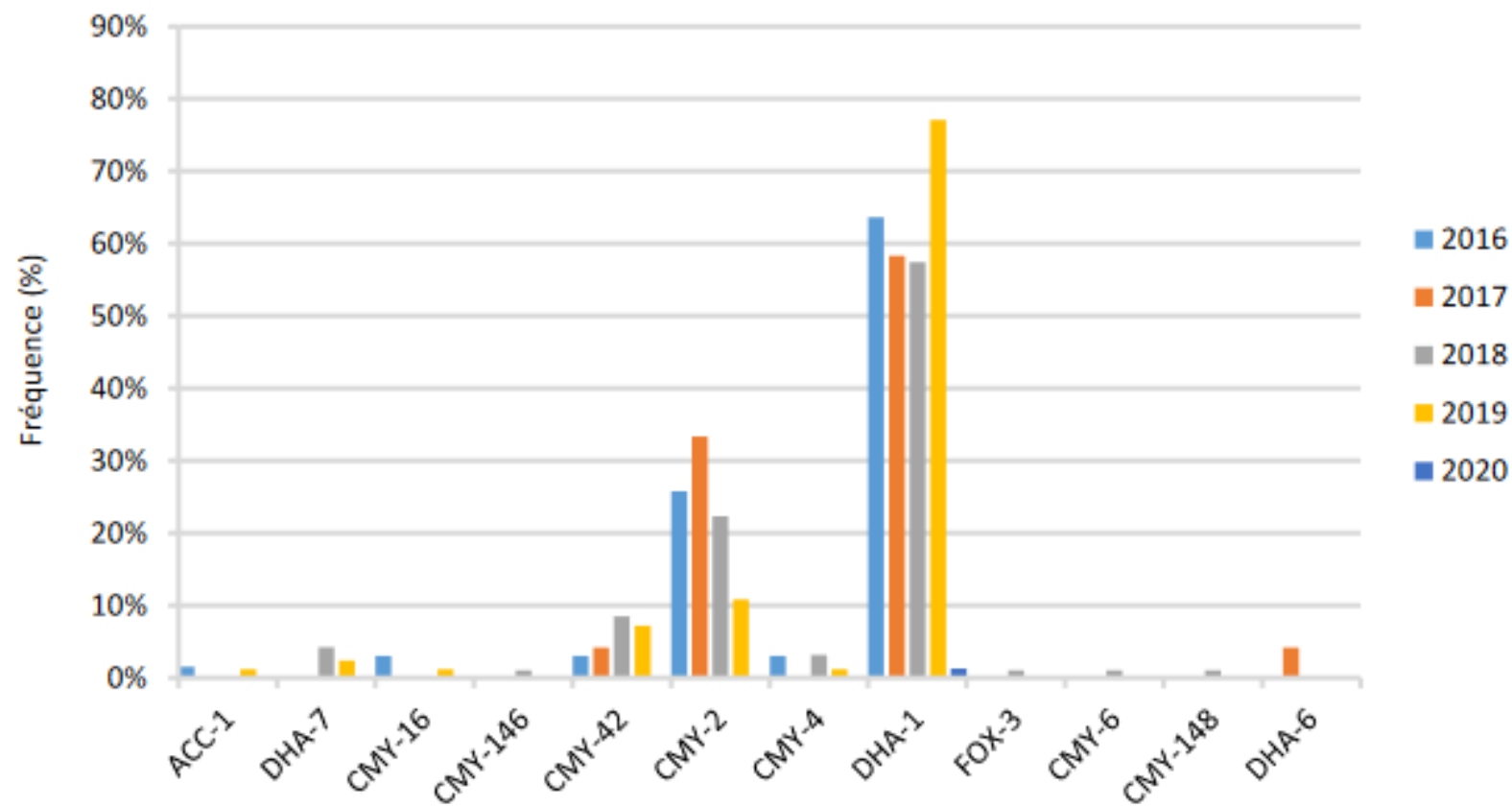
	0 et 1	2	3	5
	<i>Salmonella spp.</i> <i>P. mirabilis</i> <i>E. coli</i> <i>Shigella spp.</i>	<i>K. pneumoniae</i> <i>K. oxytoca</i> <i>C. koseri</i>	<i>Enterobacter, Citrobacter,</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Hafnia alvei...</i>	<i>P. vulgaris</i> <i>P. penneri</i>
Antibiotique		Pénicillinase de bas niveau constitutive	Céphalosporinase (AmpC) de bas niveau, chromosomique et inductible par les β-lactamines	Céphalosporinase inductible (Céfuroximase)
Amox	R	R	R	R
Amox + Ac Clav	R	R	R	R
Ticarcilline	R	R	R	R
Ticar + Ac Clav	R	R	R	R
Pipéracilline	R	R	R	R
Pip + Tazo	R	R	R	R
C1G	R	R	R	R
C2G	R	R	R	R
Céfoxitine (céphamycine)	R	R	R	R
C3G	S/SFP/R	S/SFP/R	S/SFP/R	S/SFP/R
C4G	S	S	S	S
Carbapénèmes	S	S	S	S
Type de β-lactamase	<i>ampC</i> chromosomique ou plasmidique	<i>ampC</i> plasmidique	<i>ampC</i> chromosomique	

Céfépime reste sensible

Données CNR : Evolution de la fréquence des mécanismes de résistance aux C3G chez les entérobactéries (2016-2020).

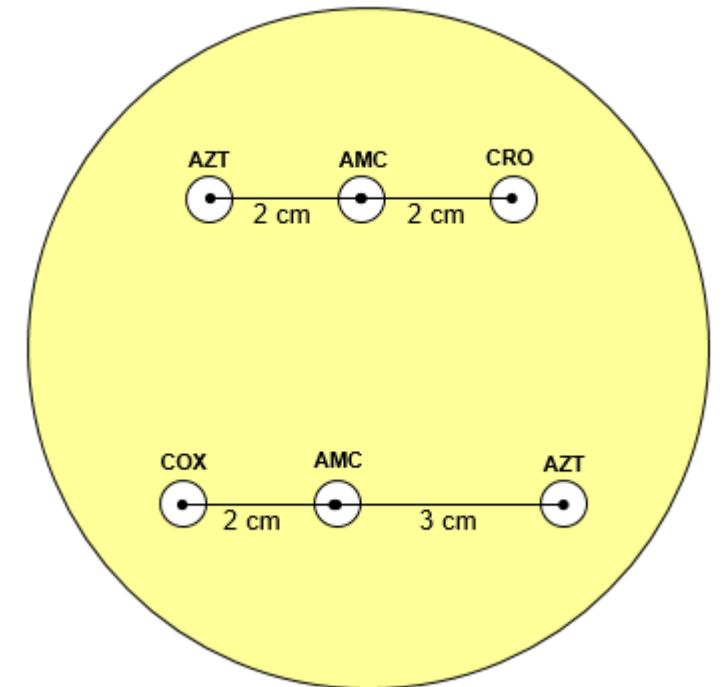


Données CNR : Diversité des céphalosporinases plasmidiques identifiées chez les entérobactéries (2016-2020)

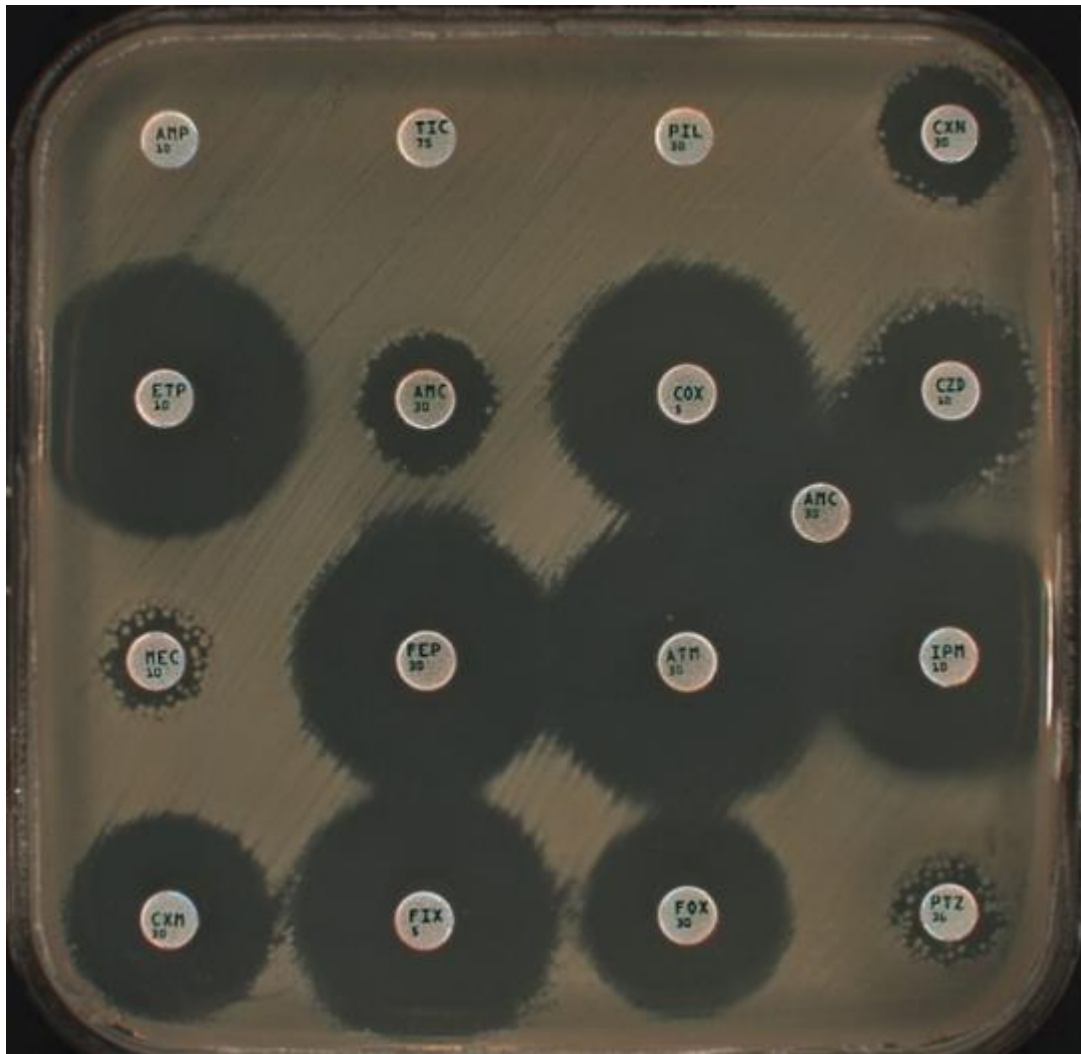


K. oxytoca hyperOXY

- Souche R C3G : en général = Hyperexpression de la pénicillinase chromosomique OXY
 - ▣ Ce phénotype doit être recherché chez *K.oxytoca* dans le cas où des résistances sont observables sur le céfotaxime ou la ceftriaxone mais pas sur la ceftazidime
- Tests à effectuer :
 - ▣ ATB diffusion
 - ▣ Tests de synergie
 - ▣ Mueller-Hinton Cloxacilline
- Interprétation
 - ▣ Diamètre d'inhibition autour de la ceftriaxone toujours inférieur au diamètre d'inhibition autour de céfotaxime
 - ▣ Aztréonam I ou R
 - ▣ Image de synergie en bouchon de champagne possible avec aztreonam
 - ▣ Image de synergie en entonnoir possible avec céfotaxime
 - ▣ Ceftazidime sensible sans image de synergie.



K. pneumoniae surproduisant SHV-1



- CAZ réduite.
- Résistance au TZP.
- Discrètes synergies observées avec le disque d'AMC et CAZ

Il est important de connaître son épidémiologie locale

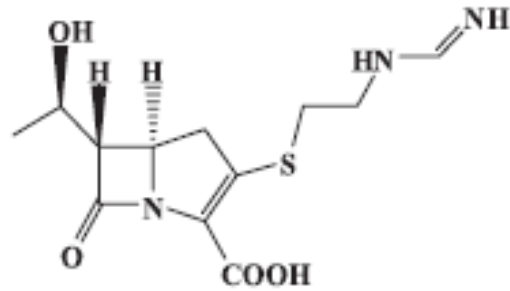
Epidémiologie de la résistance de *E. coli* (dont BLSE) GRENOBLE 2012 – 2022 (≥2021 : souches R)

	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
<u>Amox/ampi</u>	58	61	63	60	53	58,5	51,8	51,8	52,1	49,3	52
AMX+AC	35	38	43,8	42,6	36,7	37,6	36,7	32,8	33,5	33,4	38
<u>Ticarcline</u>	53	54	54,5	54	51,9	50,6	50,3	51,0	50,2	47,5	49,6
TIC+AC	25	30	28,3	39,6	42,2	53,1	43,2	43,7	43,0	29,0	27,2
PIP+TZP	12	11,5	11,3	10,2	6,8	6,8	5,7	5,5	5,5	4,0	5
<u>Ertapénème</u>		0,17	0,13	0,24	0,31	0,81	0,14	0,04	0,04	0,06	0,06
<u>Imipénème</u>	0,1	0,04	0,00	0,07	0,12	0,31	0,06 (I)	0,05 (I)	0,00	0	0,02
<u>Céfotaxime</u>	9,4	11,2	11,9	14,2	9,4	7,7	7,7	7,5	6,9	5,6	5,9
Gentamicine	6,4	6,1	6,4	6,0	5,5	6,4	4,4	4,8	5,2	5,5	5,2
<u>Tobramycine</u>	7,3	7,1	6,8	7,0	8,1	11,9	5,9	7,6	6,8	6,8	5,6
<u>Amikacine</u>	1,9	0,6	1,9	1,5	0,53	1,4	0,5	0,9	0,7	0,6	0,8
<u>Cotrimoxazole</u>	27	29	28,6	27,3	26,6	28,8	25,2	25,8	25,0	24,8	26,3
A. <u>Nalidixique</u>	26	26	25	22,7	19,8	23,2	18,4	16,8	16,6	16,4	19
<u>Oflo/norflo</u>	23	23	22,3	21,8	17,7	21	15,9	14,8	14,2	14,0	14,4
<u>Fosfomycine</u>	0,5	0,8	0,36	0,45	0,39	0,84	0,7	0,8	1,0	0,9	1,3

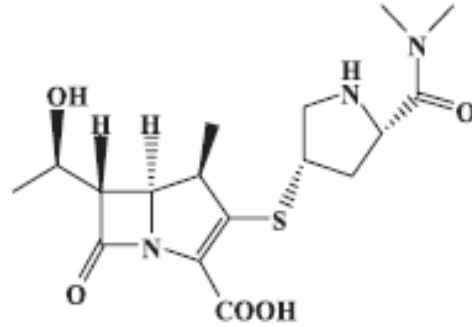
Ex : Bilan annuel
présenté à la
commission des anti-
infectieux

Mécanismes de résistance aux carbapénèmes

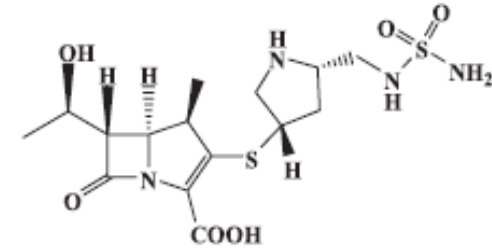
Les carbapénèmes



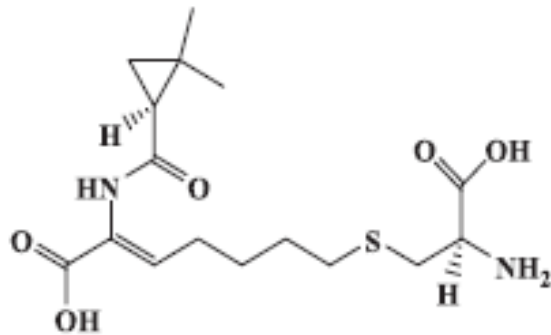
Imipenem (4)
MK-0787



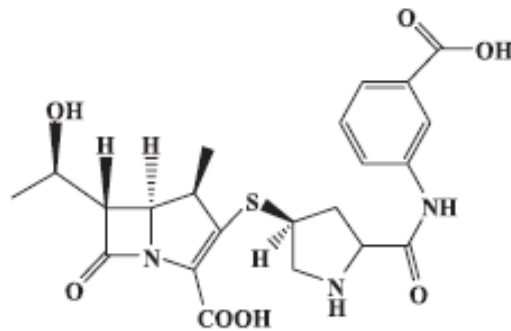
Meropenem (8)
SM7338



Doripenem (11)
S-4661
D-03895



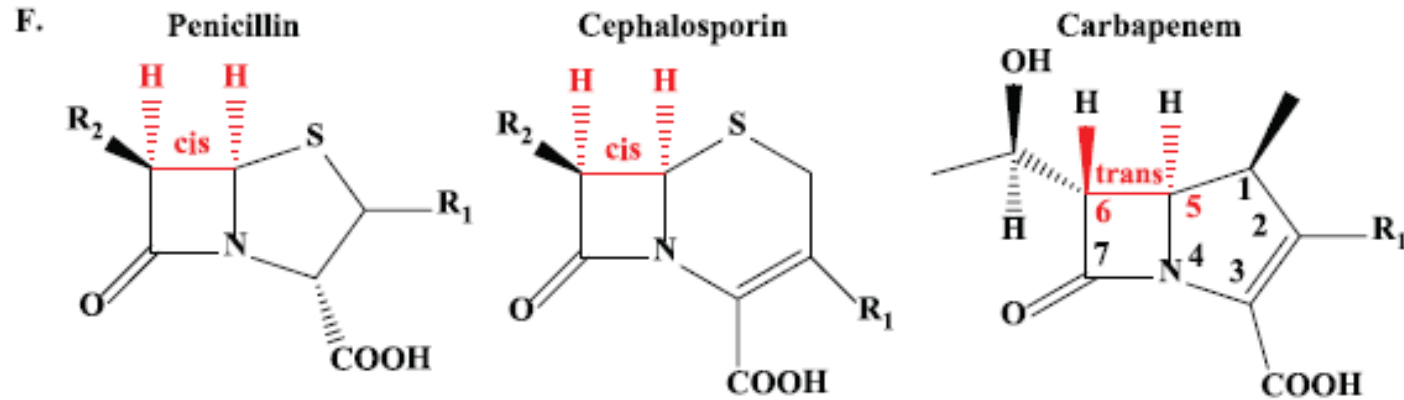
Cilastatin (6)



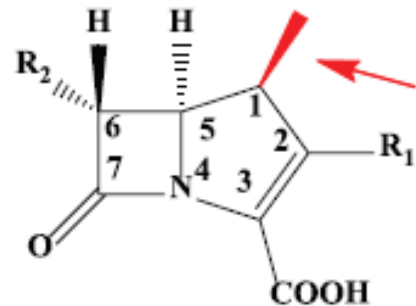
Ertapenem (9)
MK-0826
L-749345
DB00303
LS-187017
LS-187767

Retiré du marché en 2014 :
ventes trop faibles

Structure



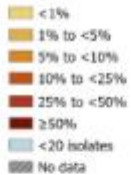
Configuration *trans* augmente activité par rapport aux Pénicillines et Céphalosporines



Méthyl en 1 augmente résistance à déhydropeptidase rénale (DHP1)

E. coli et *K. pneumoniae* R aux carbapénèmes

Figure 3. *Escherichia coli*. Percentage of invasive isolates resistant to carbapenems (imipenem/meropenem), by country, EU/EEA, 2022



Non-visible countries
Liechtenstein
Luxembourg
Malta



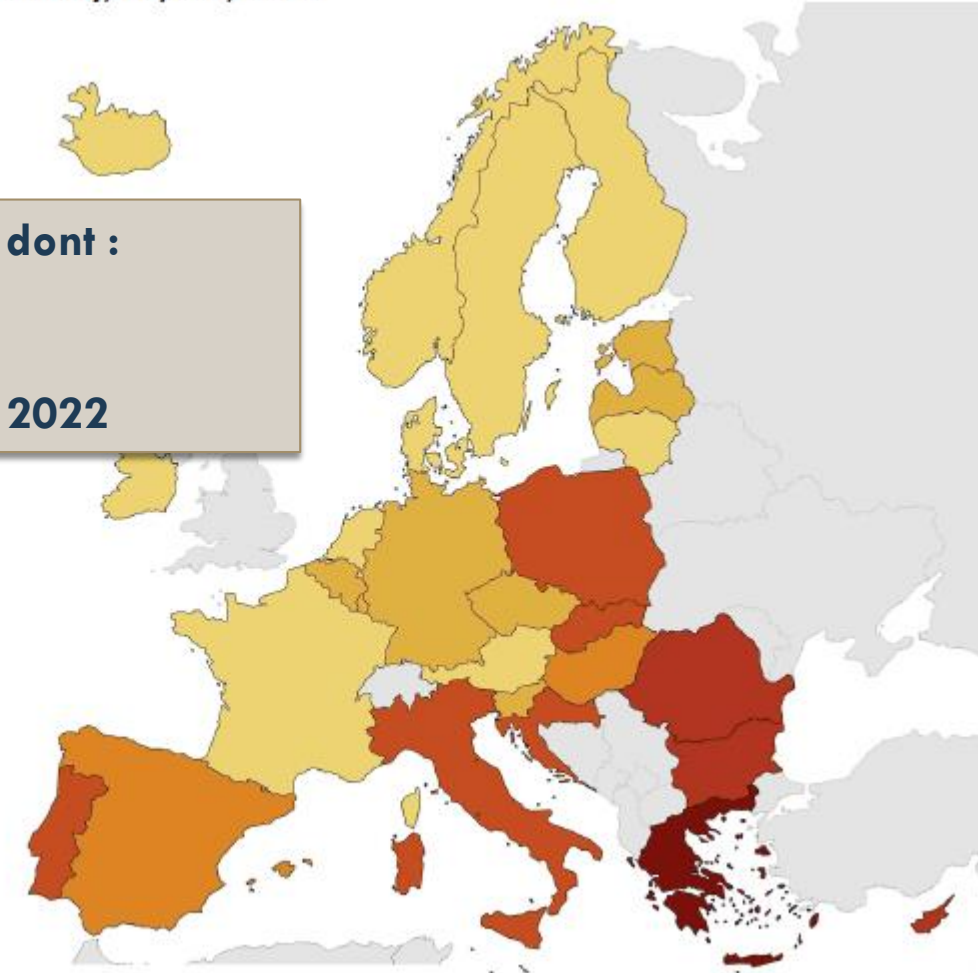
ECDC, Annual surveillance report, 2021

Figure 5. *Klebsiella pneumoniae*. Percentage of invasive isolates resistant to carbapenems (imipenem/meropenem), by country, EU/EEA, 2022



**10,9% en Europe dont :
0,1 % en France,
24,9 % en Italie,
72% en Grèce en 2022**

Non-visible countries
Liechtenstein
Luxembourg
Malta



Administrative boundaries: © EuroGeographics
The boundaries and names shown on this map do not imply official endorsement or acceptance by the European Union. Map produced by ECDC on 7 September 2023

Résistances acquises aux carbapénèmes

- Carbapénémases (EB, *Pyo*, *Acineto*)
- HCASE ou BLSE associée à imperméabilité ou efflux (Entérobactéries Groupe 3 +++)
- (Résistance Intrinsèque : *Proteus*, *Providencia* et *Morganella* : SFP pour l'imipénème → résistance de bas niveau : faible affinité PLP2).

mécanisme combiné

Enterobacteriaceae (++)*Enterobacter* spp.)

- Overproduced cephalosporinase
- Plasmid-mediated cephalosporinase
- Plasmid-mediated ESBL



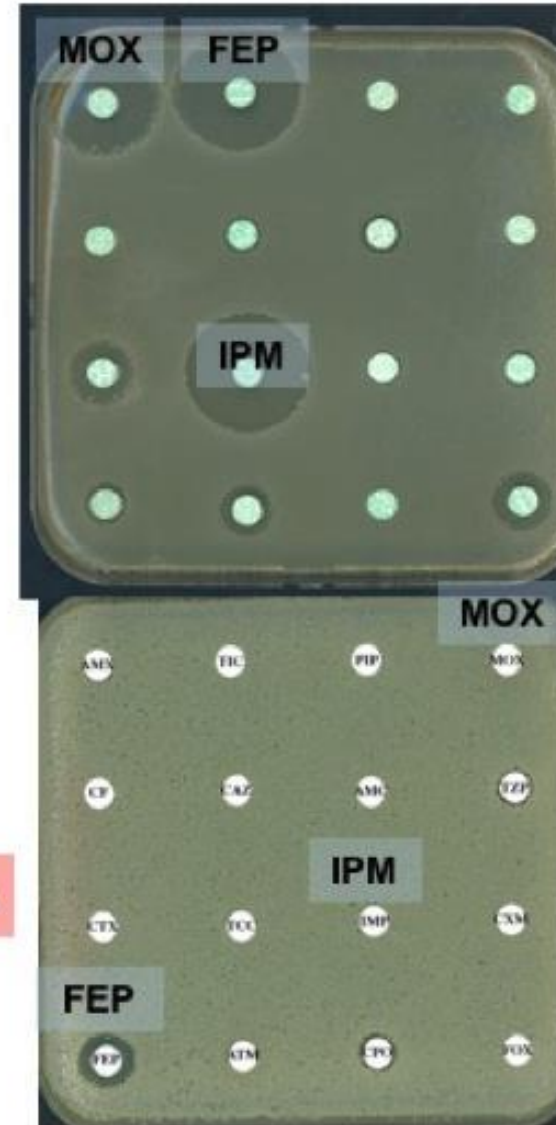
Résistance aux C3G

Decreased OM permeability

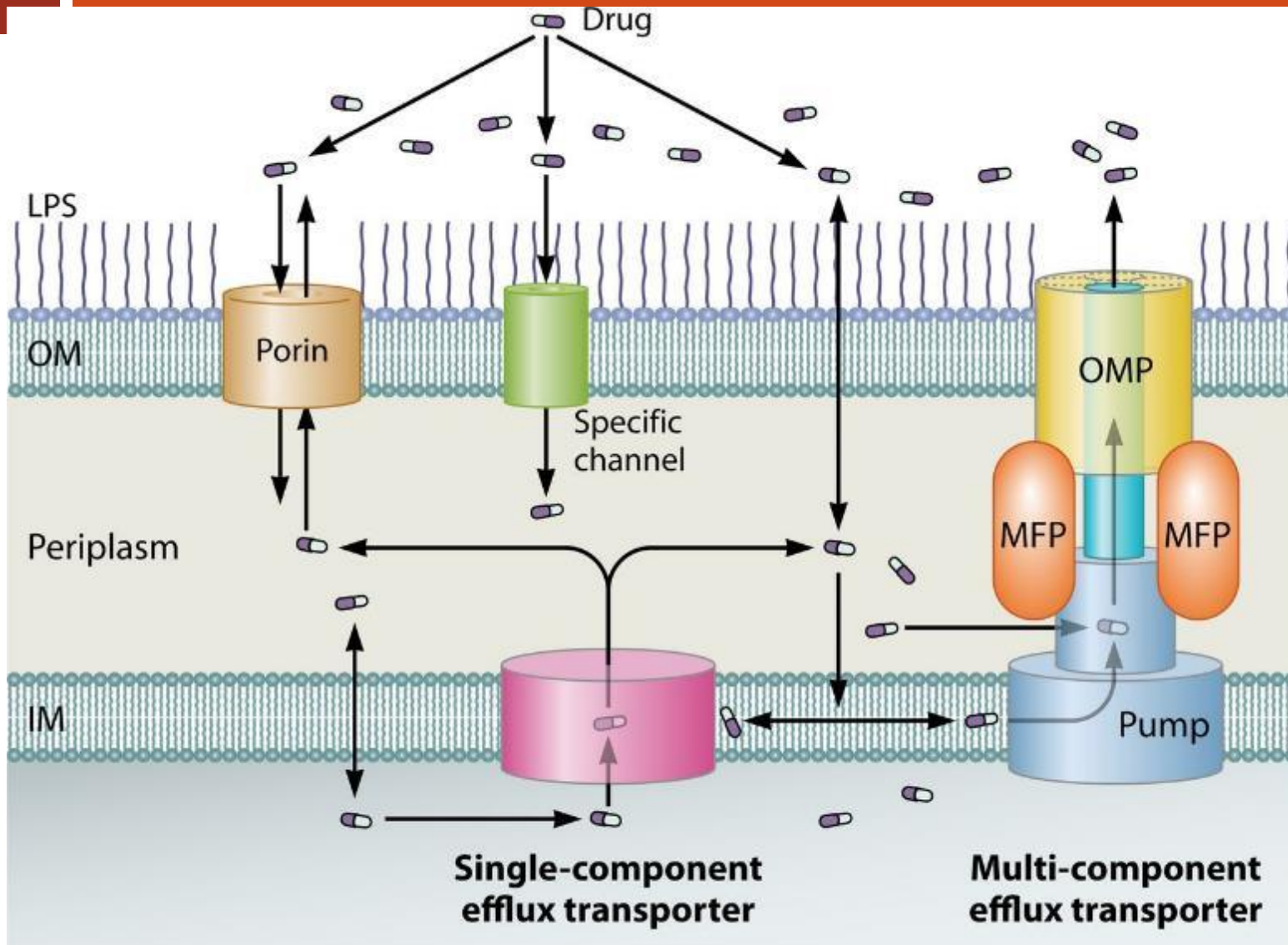


Resistance aditionnelle aux carbapenems

Lee EH, Nicolas MH, Kitzis MD, Pialoux G, Collatz E, Gutmann L.
Association of two resistance mechanisms in a clinical isolate of
Enterobacter cloacae with high-level resistance to imipenem.
Antimicrob Agents Chemother. 1991, 35:1093-8.



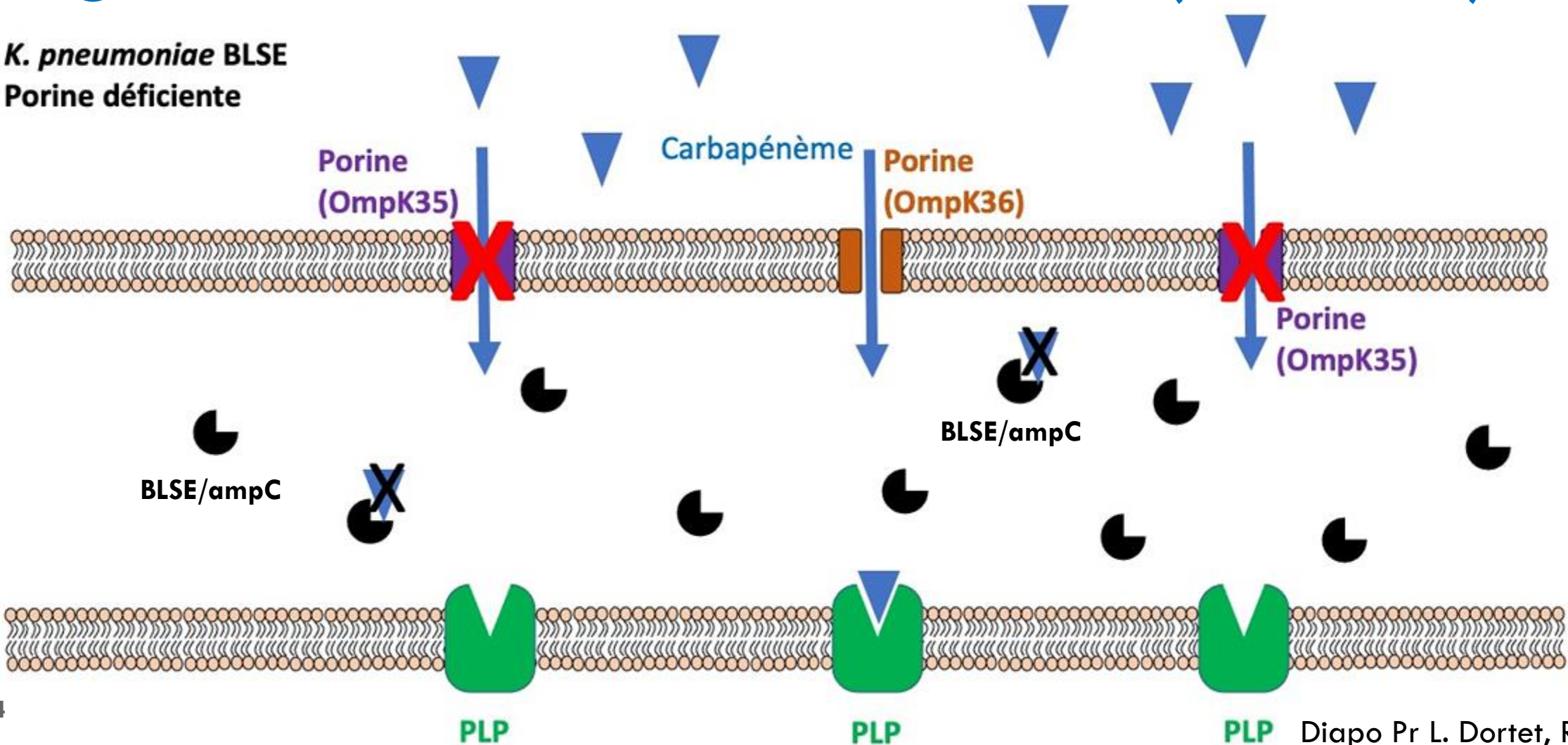
Imperméabilité et pompes d'efflux



Mécanismes de résistance aux carbapénèmes chez les bacilles à Gram négatifs

2 SANS PRODUCTION D'UNE CARBAPENEMASE (ERC non-EPC)

K. pneumoniae BLSE
Porine déficiente



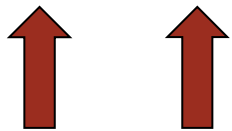
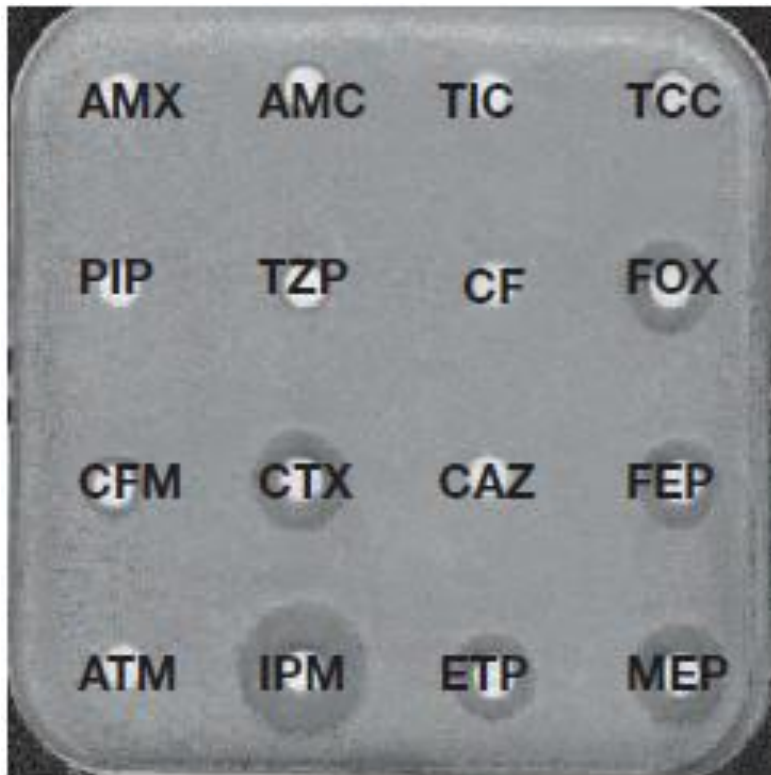
Classification des carbapénémases (Ambler)

- **Classe A (sérine protéases)**
 - **KPC** (*Klebsiella pneumoniae* carbapénémase), **GES**, SME, IMI, FRI, SFC, ...
- **Classe B (métallo- β -lactamases)**
 - **NDM** (New Delhi Metallo- β -lactamases), **VIM**, IMP, ...
- **Classe D (oxacillinases, sérine protéases)**
 - **OXA 48, OXA-23, OXA-48 like...**

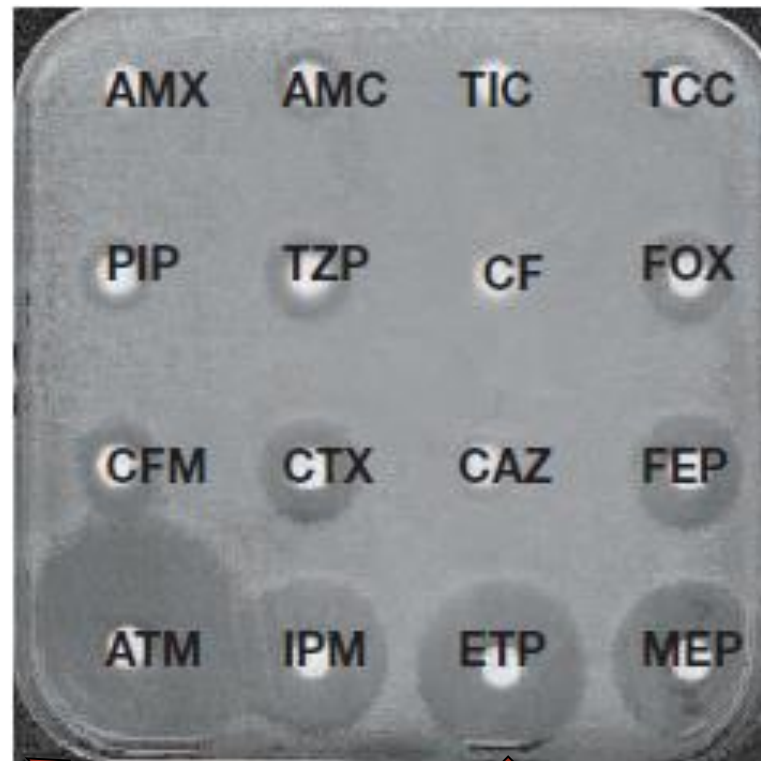
Souvent associée à une BLSE

Antibiogrammes des EPC

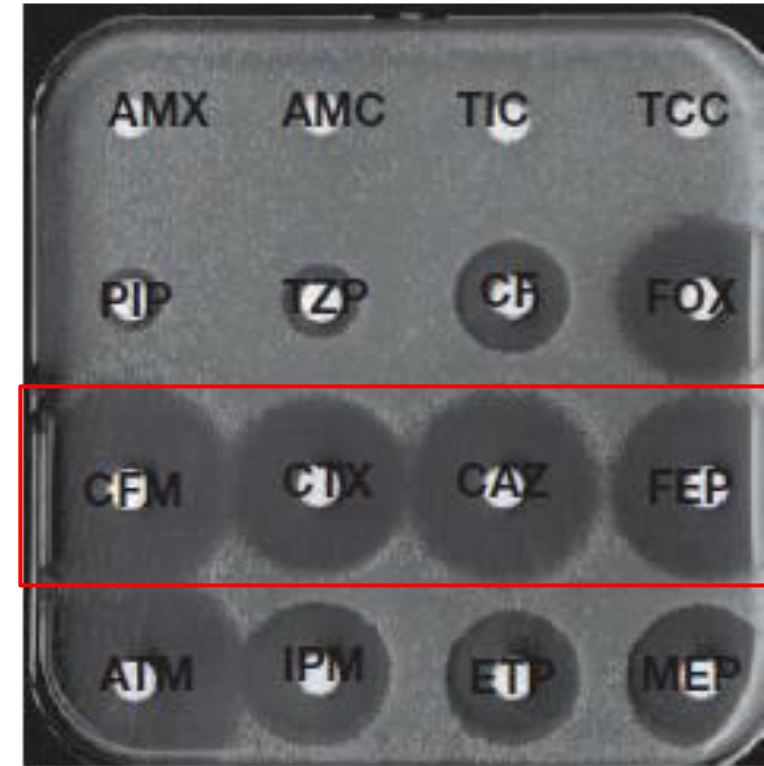
KPC-2 (Classe A)



VIM-1 (Classe B)



OXA-48 (Classe D)



Classification des carbapénémases (Ambler)

- **Classe A (sérine protéases)**

- Activité **+/- inhibée par les IBL**, hydrolyse toutes les β -lactamines (sauf céfoxitine +/- CAZ : mauvais substrats mais souvent associé à BLSE)
- Entérobactéries et *P. aeruginosa*

- **Classe B (métallo- β -lactamases, Zn^{2+})**

- Hydrolysent toutes les β -lactamines **sauf l'aztréonam**, activité inhibée par **EDTA**
- Entérobactéries et *P. aeruginosa*

- **Classe D (oxacillinases, sérine protéases)**

- Hydrolyse les carbapénèmes mais **pas les C3G / C4G in vitro**; diamètre témocilline < 12mm
- Entérobactéries, *Acinetobacter baumannii*, *P. aeruginosa*

K. Pneumoniae et KPC

Lee C-R, et al. *Front Microbiol* 2016; 7:895

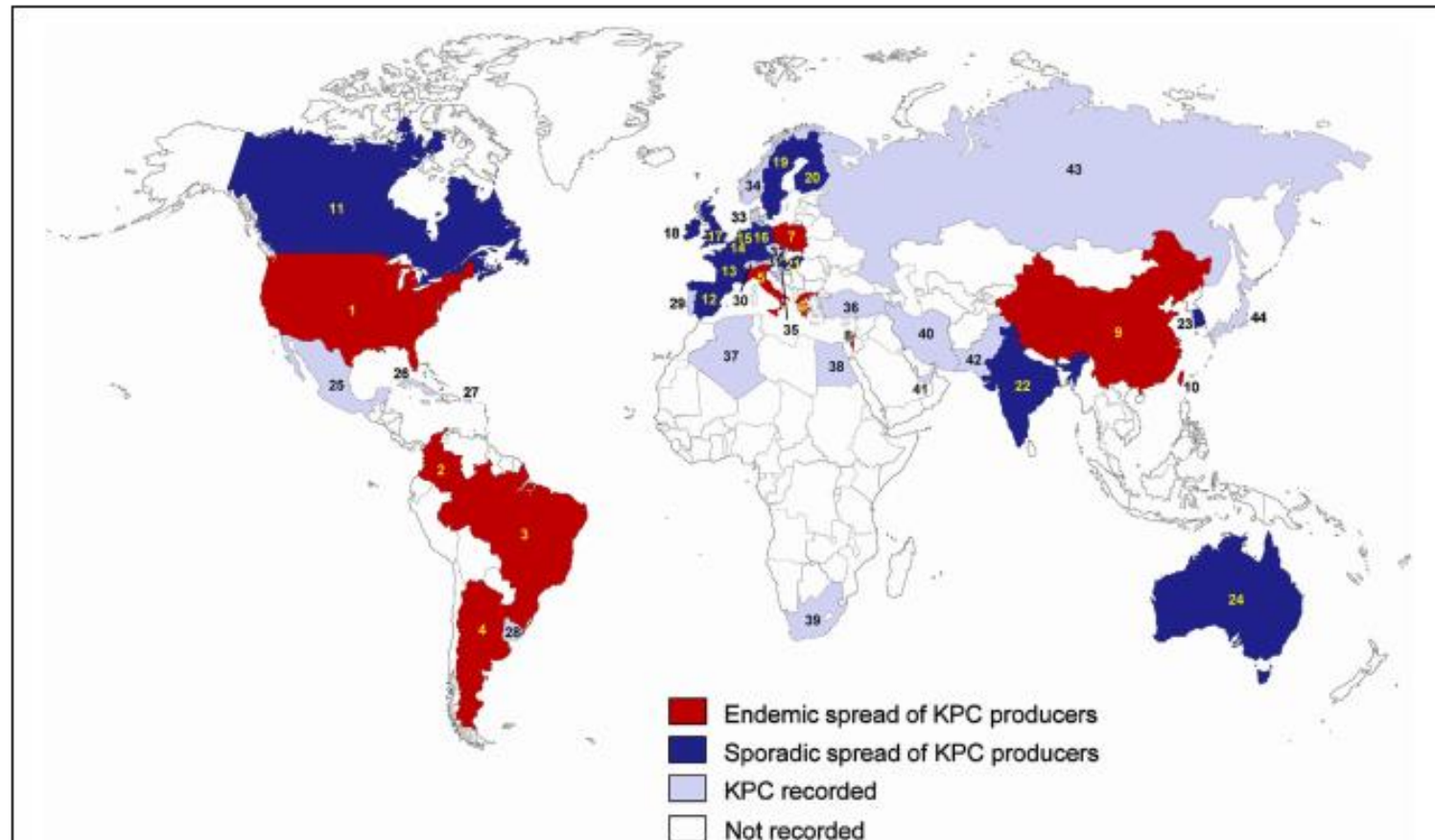
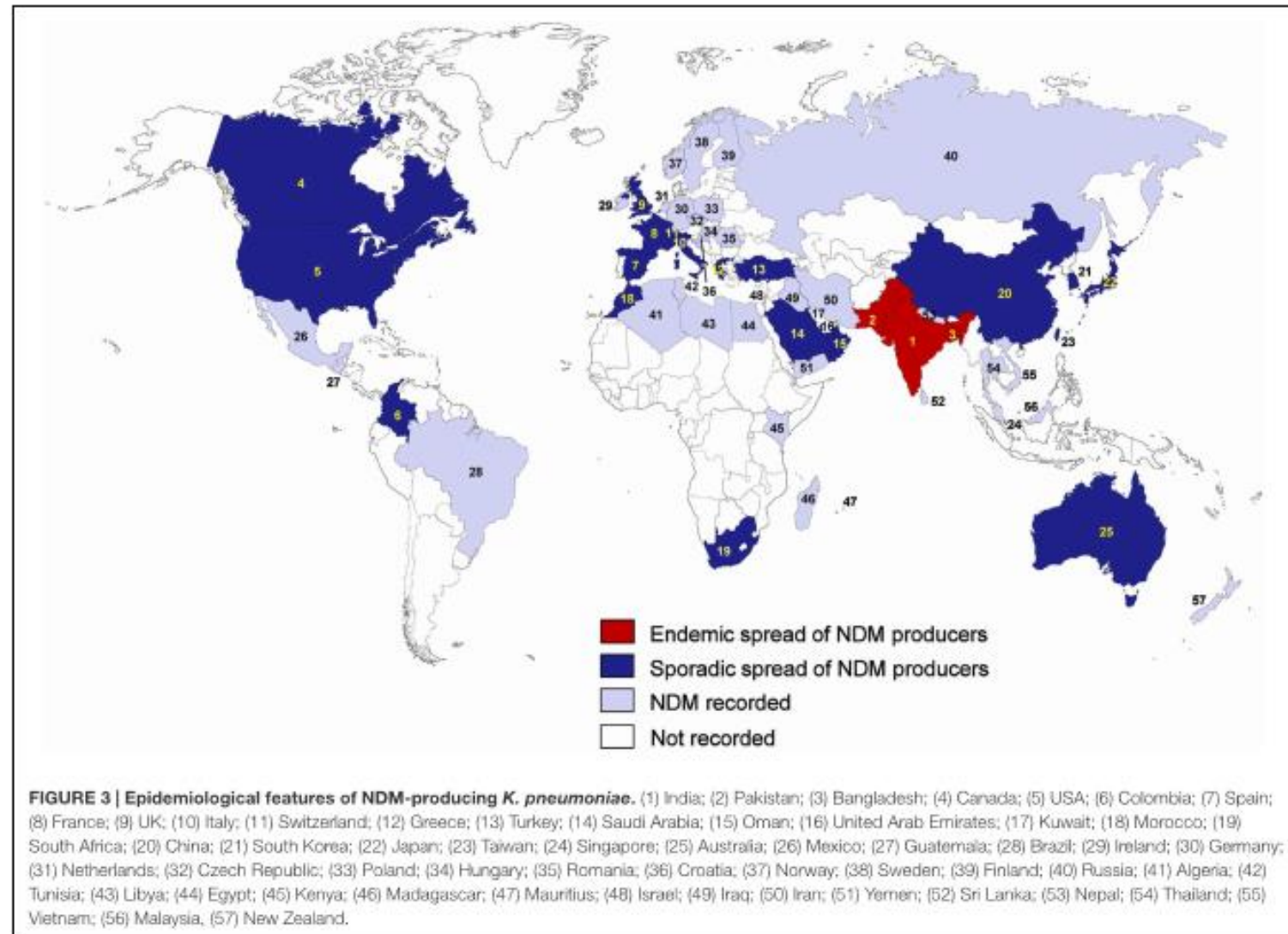


FIGURE 1 | Epidemiological features of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. (1) USA; (2) Colombia; (3) Brazil; (4) Argentina; (5) Italy; (6) Greece; (7) Poland; (8) Israel; (9) China; (10) Taiwan; (11) Canada; (12) Spain; (13) France; (14) Belgium; (15) Netherlands; (16) Germany; (17) UK; (18) Ireland; (19) Sweden; (20) Finland; (21) Hungary; (22) India; (23) South Korea; (24) Australia; (25) Mexico; (26) Cuba; (27) Puerto Rico; (28) Uruguay; (29) Portugal; (30) Switzerland; (31) Austria; (32) Czech Republic; (33) Denmark; (34) Norway; (35) Croatia; (36) Turkey; (37) Algeria; (38) Egypt; (39) South Africa; (40) Iran; (41) United Arab Emirates; (42) Pakistan; (43) Russia; (44) Japan.

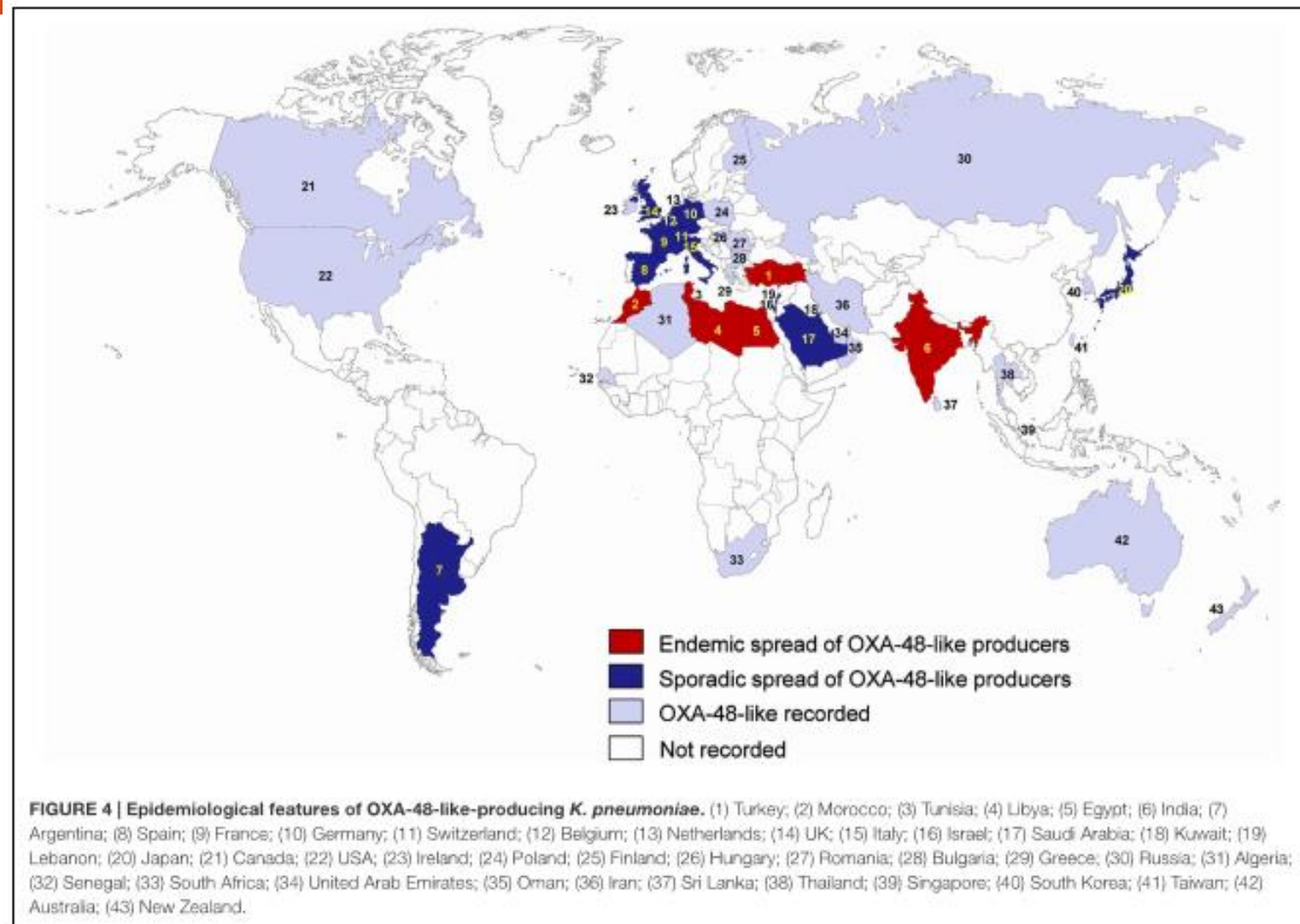
K. Pneumoniae et NDM

Lee C-R, et al. *Front Microbiol* 2016; 7:895



K. Pneumoniae et OXA-48

Lee C-R, et al. *Front Microbiol* 2016; 7:895



Carbapénémases de classe D

- Plasmidiques :
 - OXA-48 : découverte en Turquie en 2003, *K. pneumoniae* et *E. coli* surtout, 70% porté par transposon, 80% associé à BLSE
 - OXA-48-like : OXA-181, OXA-204, OXA-232...
 - OXA-23, OXA-24/40, OXA-58, OXA-143 : *Acinetobacter baumannii*
- Chromosomiques : OXA-244
 - Témocilline ne détecte pas bien ce variant

Critères d'alerte sur l'antibiogramme

- BGN entérobactéries :
 - ▣ R au ceftazidime/avibactam (CZA) ou S CZA et R Témocilline
 - ▣ (Avant 2022 : R à l'Ertapénème mais des souches OXA-48 ou VIM ne sont pas détectées)

- *Acinetobacter* sp. : R Imipénème ou/et Méropénème

- *P. aeruginosa* (hors mucoviscidose) :
 - ▣ R Imipénème et R ceftolozane/tazobactam (97% R Tobramycine)

Sensibilité aux ATB des EPC

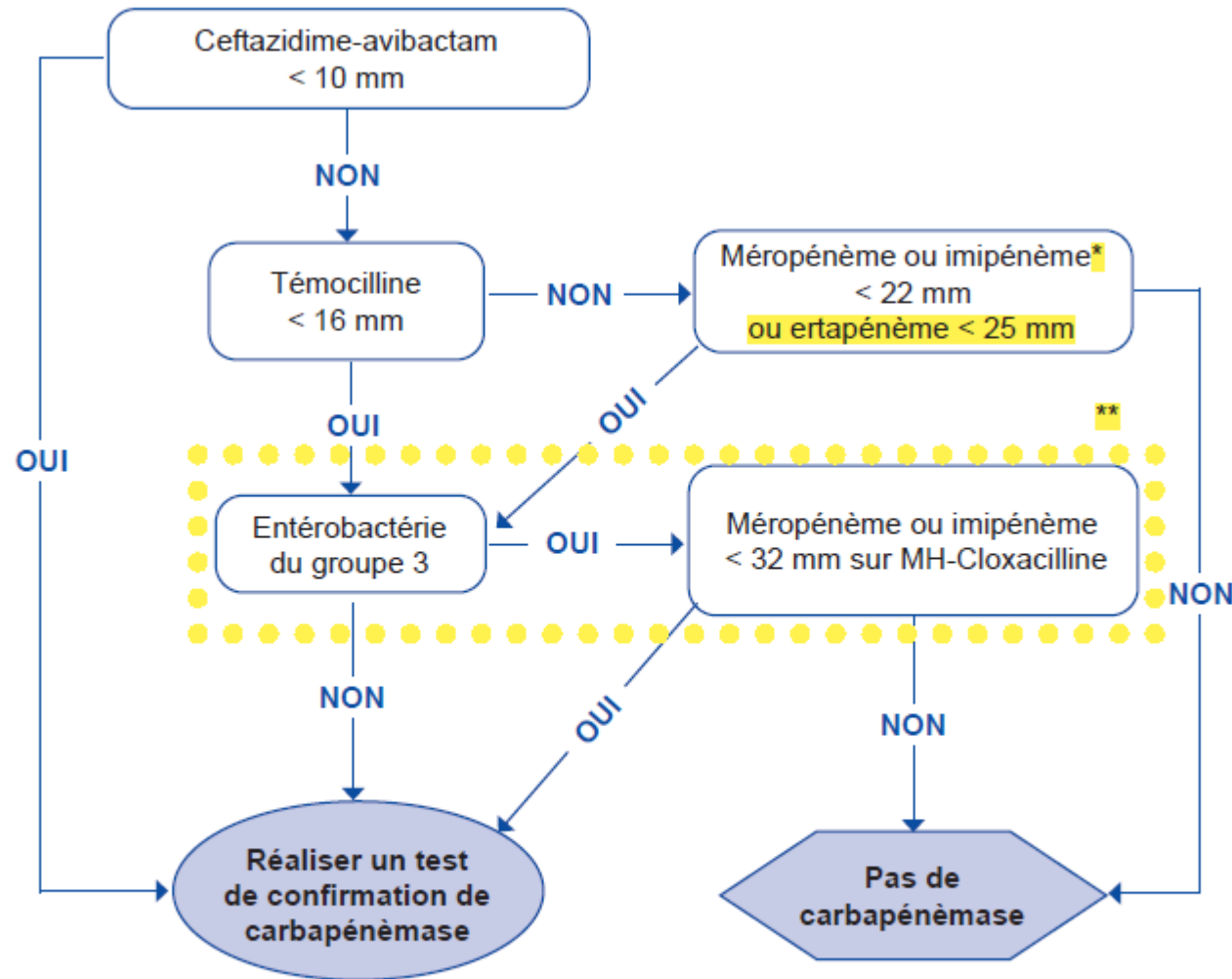
Tableau 9: Sensibilité aux principaux antibiotiques en 2021.

	KPC N=53	NDM N=449	VIM N=172	OXA-48 like N=1383
IMP S	13,21%	14,03%	20,35%	64,79%
MEM S	13,21%	11,14%	40,70%	67,82%
ETP S	1,89%	1,78%	11,05%	13,02%
IMP S + MEM S + ETP S	1,89%	1,34%	6,40%	8,75%
CAZ S	3,77%	1,78%	0,58%	38,39%
CAZ R	94,34%			58,42%
CZA S	90,81%			98,53%
CAZ R + CZA R	8,30%			0,84%
AZT S	1,89%	15,59%	40,12%	35,72%

Critères d'alerte sur l'antibiogramme

- 9% des OXA-48 et 6% des VIM restent sensible aux trois carbapénèmes selon les diamètres critiques proposés (1-2% avec les techniques automatisées)
- OXA-48-like : seule la résistance de haut niveau à la témocilline (ATB à tester systématiquement) permet de suspecter la production de ces carbapénémases
- VIM sensibles aux trois carbapénèmes : la résistance de haut niveau à l'association CZA (100% des souches) reste le meilleur indicateur de la production de métallo- β -lactamase (CZA mis dans liste standard CA-SFM en 2022)

Test complémentaires pour les entérobactéries



Algorithme décisionnel
pour les entérobactéries :
CA-SFM 2023

* Ne pas tenir compte de l'imipénème pour la famille des *Morganellaceae* (genres *Proteus*, *Providencia*, *Morganella*, ...).

** Partie optionnelle pour les laboratoires disposant de géloses MH-cloxacilline : si le test du méropénème et de l'imipénème sur gélose MH-cloxacilline est intégré à l'algorithme par le laboratoire, il doit alors être fait d'emblée (en première intention, en même temps que l'antibiogramme) pour ne pas retarder le diagnostic.

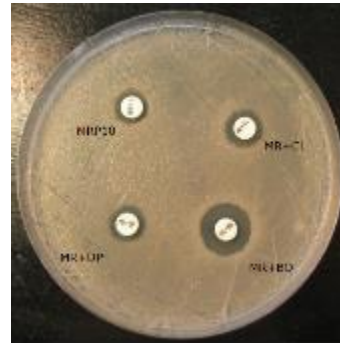
Tests rapides de confirmation

❑ Tests enzymatiques

- ❑ Détectent toutes les carbapénémases mais ne permettent pas de les typer

❑ Disques ROSCO

- ❑ Orientation vers un type de carbapénémase



❑ Biologie moléculaire :

- ❑ Détection le plus souvent de OXA-48 (et OXA-48 like), KPC, VIM, IMP-1, NDM
- ❑ Ne détecte pas toujours OXA-23

❑ Bandelettes d'immunochromatographie

- ❑ Anticorps monoclonaux
- ❑ OXA-48 (et ses variants), OXA-163, OXA-23
- ❑ NDM, VIM, KPC, IMP



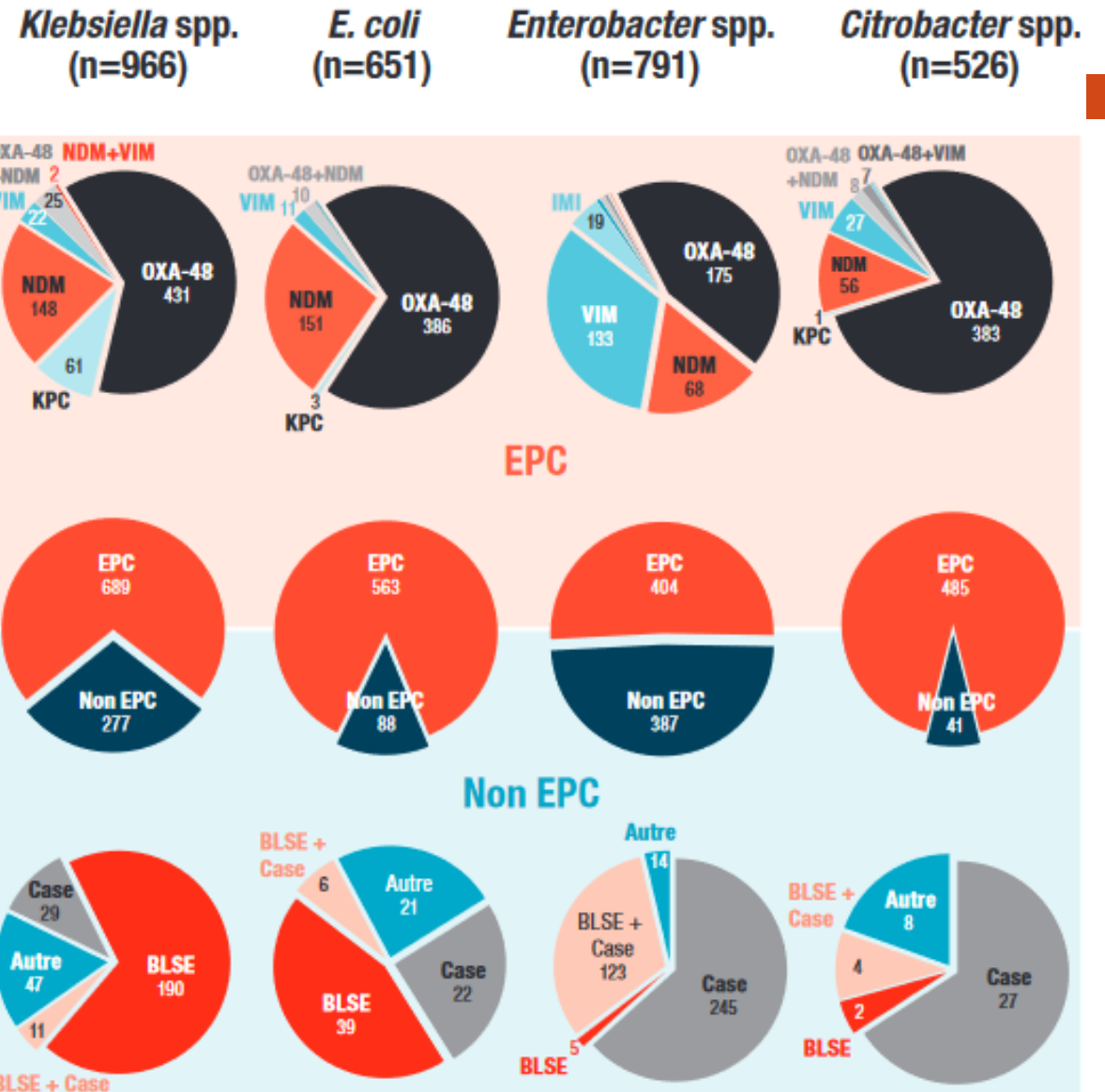
Evaluations faites par les CNR de la résistance aux antibiotiques

Mécanismes de résistance aux carbapénèmes en 2020 en fonction du genre bactérien, France

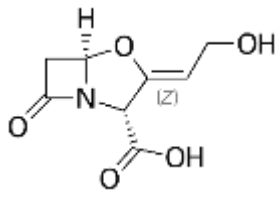
Mécanismes de résistances aux carbapénèmes en 2020 en fonction du genre bactérien

EPC = Entérobactéries productrices de carbapénémase
Non-EPC = Entérobactéries de sensibilité diminuée aux carbapénèmes mais non productrices de carbapénémase

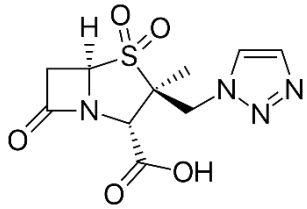
BLSE = β -lactamase à spectre étendu + imperméabilité
Case = Céphalosporinase dérégulée ou acquise + imperméabilité



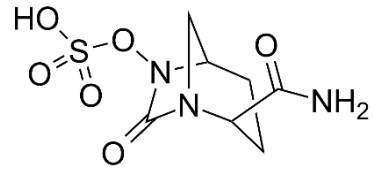
Nouveaux inhibiteurs



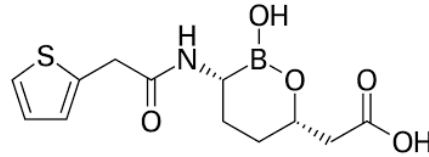
Clavulanic acid



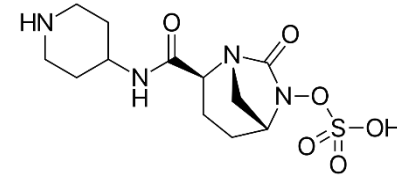
Tazobactam



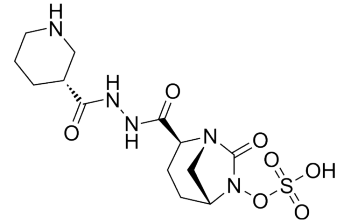
Avibactam (DBO)



Vaborbactam (boronate)



Relebactam (DBO)



Zidebactam (DBO)

- CAZ/Avibactam :
 - ▣ inhibiteur β -lactamase classe A et C + certaines classes D
 - ▣ intérêt si CRE nonCPE, KPC, OXA-48 avec ou sans BLSE
- Imipénème/Relebactam :
 - ▣ inhibiteur β -lactamase classe A et C, variable contre classes D
- Vaborbactam : inhibiteur β -lactamase classe A et C des *Enterobacterales*

**Sensibilité des β -lactamines pour les souches résistantes aux carbapénèmes réceptionnées au CNR de la résistance aux antibiotiques
(sites du Kremlin-Bicêtre et de Besançon, période 2017-2021)**

	<i>Enterobacterales</i>					<i>P. aeruginosa</i>		<i>A. baumannii</i>
	Non EPC	KPC	NDM	VIM	OXA-48	AmpC ↑ + OprD +/-Efflux	MBL	CARBA
Prévalence de la sensibilité (% de souches sensibles) parmi les souches résistantes aux carbapénèmes	33 %	2 %	15 %	6 %	43 %	92 %	4 %	99 %
Céfotaxime / Ceftriaxone								
Céfépime								
Ceftolozane-tazobactam								
Ceftazidime								
Ceftazidime-avibactam								
Imipénème								
Imipénème-relebactam								
Méropénème								
Méropénème-vaborbactam								
Aztréonam								
Aztréonam + ceftazidime-avibactam								
Céfiderocol							a	b






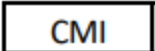
% de sensibilité	0	1 - 10	11 - 20	21 - 30	31 - 40	41 - 50	51 - 60	61 - 70	71 - 80	81 - 90	90 - 100
------------------	---	--------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	----------

Retour de l'interprétation des antibiogrammes pour les souches productrices de carbapénémases

OXA-48-like											
		Ertapénème	Imipénème	Imipénème-relebactam	Méropénème	Méropénème-vaborbactam	Ceftazidime	Ceftazidime-avibactam	Céfotaxime / Ceftriaxone	Céfépime	Aztréonam
Phénotype le plus fréquent	Résultat bruts	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S
		1	0,5	0,5	0,25	0,25	0,25	0,25	1	0,25	0,25
	Interprétation	R	SFP*	-	SFP*	-	S	-	R	S	S
Phénotypes rares	Résultat bruts	R	SFP	R	SFP	S	S	S	S	S	S
		8	4	4	4	4	0,25	0,25	1	0,25	0,25
	Interprétation	R	SFP*	-	SFP*	-	S	-	R	S	S
	Résultat bruts	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
		0,5	0,25	0,25	0,12	0,12	0,25	0,25	1	0,25	0,25
	Interprétation	S*	SFP*	-	SFP*	-	S	-	R	S	S

Retour de l'interprétation des antibiogrammes pour les souches productrices de carbapénémases

Légende des tableaux

-  Sensible à posologie standard  Sensible à forte posologie  Résistant
-  Un commentaire devrait préciser d'utiliser la molécule en association avec une autre molécule active.
-  Aucun apport de l'inhibiteur de β -lactamase sur ce mécanisme de résistance.
Ne pas tester ou ne pas rendre le résultat de l'association au clinicien.
-  CMI (exprimées en mg/L) habituellement observées pour ces différents types de souches.

Retour de l'interprétation des antibiogrammes pour les souches productrices de carbapénémases

OXA-48-like + BLSE											
		Ertapénème	Imipénème	Imipénème-relebactam	Méropénème	Méropénème-vaborbactam	Ceftazidime	Ceftazidime-avibactam	Céfotaxime / Ceftriaxone	Céfépime	Aztréonam
Phénotype le plus fréquent	Résultat bruts	R	S	S	S	S	R	S	R	R	R
		1	0,5	0,5	0,25	0,25	>32	0,5	>32	>32	>32
	Interprétation	R	SFP*	-	SFP*	-	R	S	R	R	R
Phénotypes rares	Résultat bruts	R	SFP	S	SFP	S	R	S	R	R	R
		8	4	4	4	4	>32	0,5	>32	>32	>32
	Interprétation	R	SFP*	-	SFP*	-	R	S	R	R	R
	Résultat bruts	S	S	S	S	S	R	S	R	R	R
		0,5	0,25	0,25	0,12	0,12	>32	0,5	>32	>32	>32
	Interprétation	S*	SFP*	-	SFP*	-	R	S	R	R	R

Retour de l'interprétation des antibiogrammes pour les souches productrices de carbapénémases

			KPC									
			Erta pénème	Imipénème	Imipénème-relebactam	Méropénème	Méropénème-vaorbactam	Ceftazidime	Ceftazidime-avibactam	Céfotaxime / Ceftriaxone	Céfépime	Aztréonam
Phénotype le plus fréquent		Résultat bruts	R	R	S	R	S	R	S	R	R	R
			>32	8	0,25	16	0,12	>32	0,25	>32	16	>32
		Interprétation	R	R	S	R	S	R	S	R	R	R
Phénotypes rares		Résultat bruts	S	S	S	S	S	R	S	R	R	R
			0,5	0,5	< 0,06	1	< 0,06	>32	0,25	>32	16	>32
		Interprétation	S*	SFP*	S	SFP*	S	R	S	R	R	R

Métalloenzymes (NDM / VIM / IMP) sans BLSE

			Ertapénème	Imipénème	Imipénème-relebactam	Méropénème	Méropénème-vaborbactam	Ceftazidime	Ceftazidime-avibactam	Céfotaxime / Ceftriaxone	Céfépime	Aztréonam
Phénotype le plus fréquent	Résultat bruts		R	R	R	R	R	R	R	R	R	S
			>32	8	8	16	16	>32	>32	>32	>32	0,25
	Interprétation		R	R	R	R	R	R	R	R	R	S
Phénotypes rares	Résultat bruts		R	SFP	R	SFP	S	R	R	R	R	S
			4	4	4	4	4	>32	>32	>32	>32	0,25
	Interprétation		R	SFP*	-	SFP*	-	R	R	R	R	S
	Résultat bruts		S	S	S	S	S	R	R	R	R	S
			0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	16	16	16	>32	0,25
	Interprétation		S*	SFP*	-	SFP*	-	R	R	R	R	S

MBLs

Phénotype fréquent

	Ertapénème	Imipénème	Imipénème-relebactam	Méropénème	Méropénème-vaborbactam	Ceftazidime	Ceftazidime-avibactam	Céfotaxime / Ceftriaxone	Céfépime	Aztréonam
Résultat bruts	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
	>32	8	8	16	16	>32	>32	>32	>32	>32
Interprétation	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R

si BLSE

Si BLSE les seules alternatives (β -lactamines) pouvant être testées sont:

- Céfidéocol
- Aztréonam + Ceftazidime/avibactam (aztréonam/avibactam)

S Sensible à posologie standard
 SFP Sensible à forte posologie
 R Résistant

* Un commentaire devrait préciser d'utiliser la molécule **en association** avec une autre molécule active.

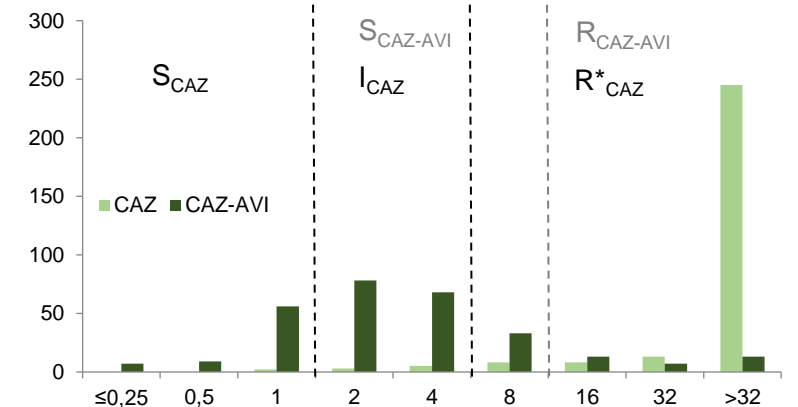
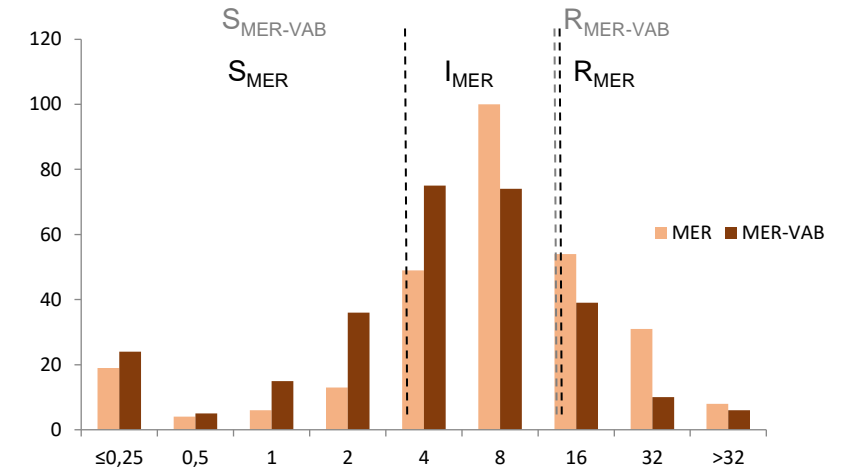
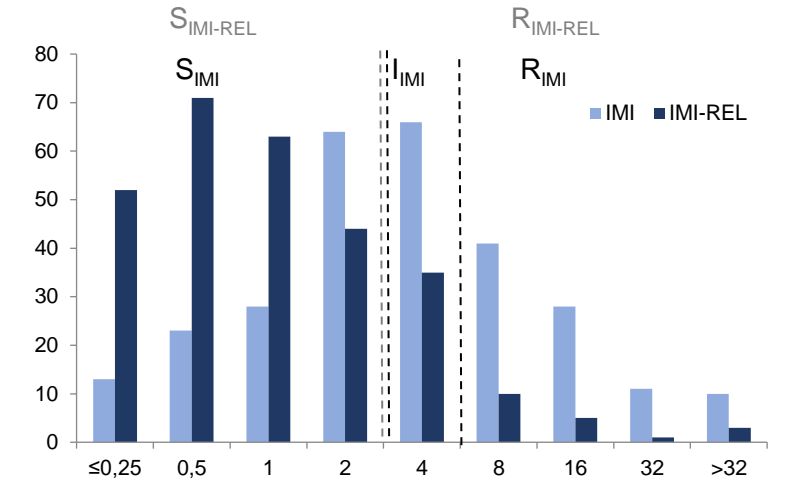
- Aucun apport de l'inhibiteur de β -lactamase sur ce mécanisme de résistance.
 Ne pas tester ou ne pas rendre le résultat de l'association au clinicien.

CRE non-EPC

(BLSE +/- AmpC + imperméabilité)

	% de sensibilité
Cefotaxime / Ceftriaxone	0
Cefepime	41
Ceftolozane-tazobactam	19
Ceftazidime	0
Ceftazidime-avibactam	96
Imipénème	72
Imipénème-relebactam	94
Méropénème	93
Méropénème-vaborbactam	98
Aztréonam	15
Aztréonam + ceftazidime-avibactam	98
Céfiderocol	90
Colistine	98

Pas d'interprétation on rend comme on voit



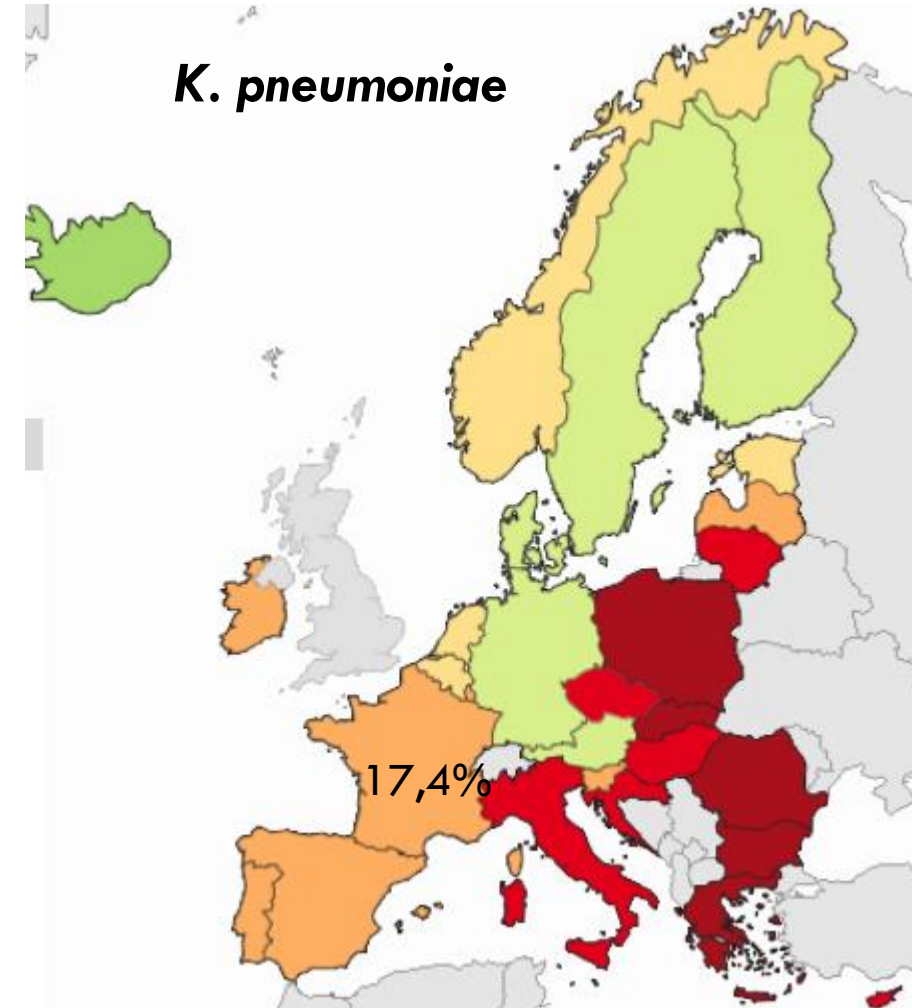
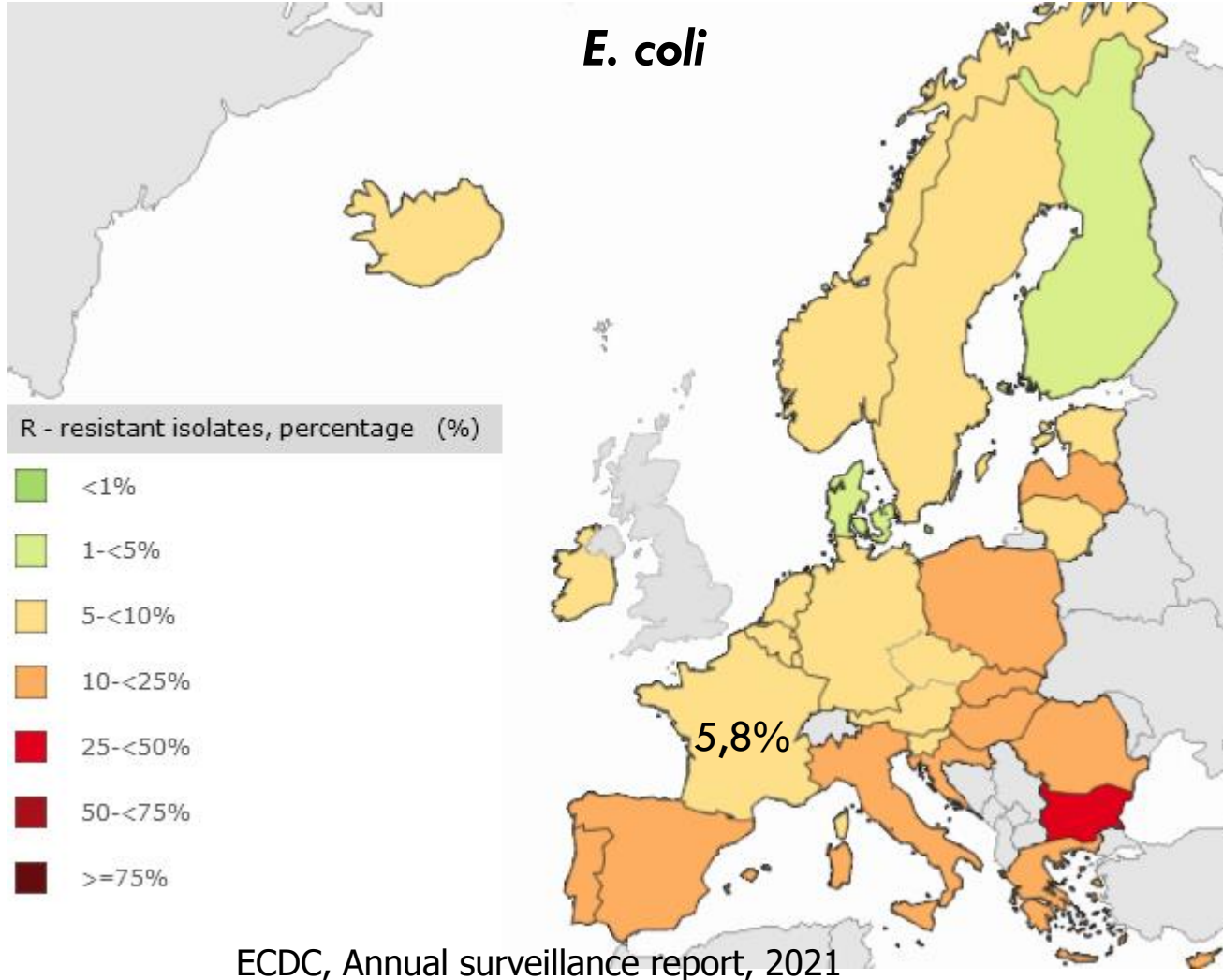
A retenir pour les EPC

- ❑ **Ne jamais rendre « sensible aux carbapénèmes à posologie standard » une souche d'EPC**
- ❑ Privilégier les **alternatives thérapeutiques** aux carbapénèmes disponibles en fonction du mécanisme de résistance identifié
- ❑ Si l'utilisation d'un carbapénème est souhaitée : utiliser « **Forte posologie** » + **autre antibiotique actif**
- ❑ Molécules à tester (CMI) :

	Ceftazidime Céfépime	Aztréonam	Carbapénème	Ceftazidime / avibactam	Imipénème / relebactam	Méropénème / vaborbactam	Céfidérocol	Aztréonam / avibactam
KPC				1 ^{ère} intention	1 ^{ère} intention	1 ^{ère} intention	2 ^{ème} intention	3 ^{ème} intention
MBL		1 ^{ère} intention					2 ^{ème} intention	2 ^{ème} intention
MBL + BLSE							1 ^{ère} intention	1 ^{ère} intention
OXA-48 seul	1 ^{ère} intention	1 ^{ère} intention					2 ^{ème} intention	3 ^{ème} intention
OXA-48 + BLSE				1 ^{ère} intention			2 ^{ème} intention	3 ^{ème} intention
Non EPC			1 ^{ère} intention	1 ^{ère} intention	1 ^{ère} intention	1 ^{ère} intention	2 ^{ème} intention	3 ^{ème} intention

Résistance des entérobactéries aux autres classes d'ATB

Résistance aux aminosides

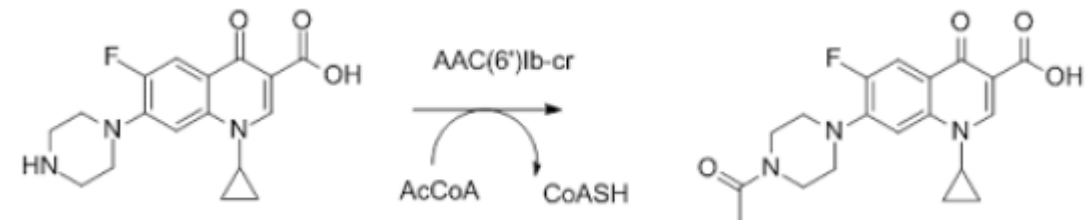
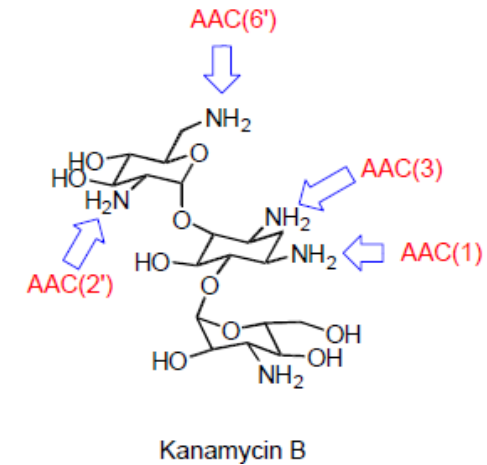
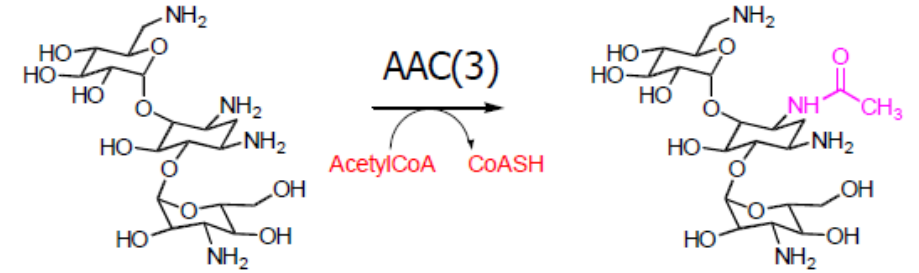
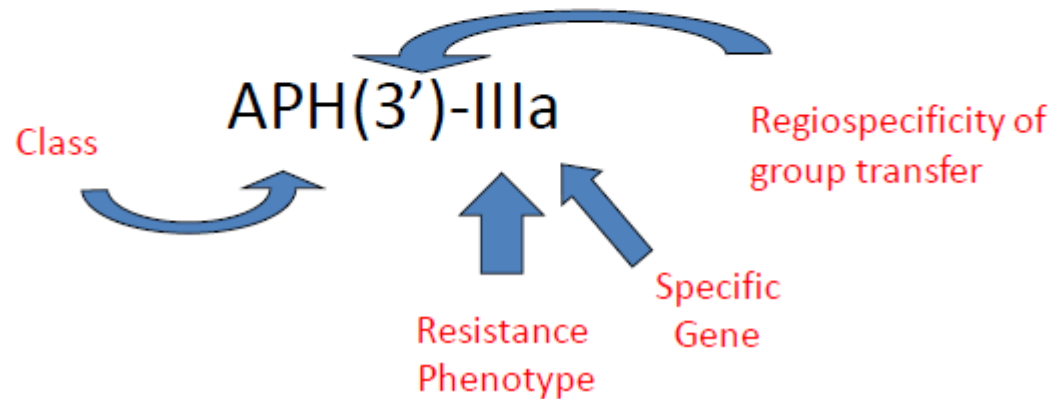


Résistance enzymatique aux aminosides

3 Classes

- 1) Phosphotransferases (APH)
- 2) Acetyltransferases (AAC)
- 3) Adenyltransferases (ANT)

Nomenclature (Shaw et al. (1993) *Microbiol. Rev* **57**:138-163):



Entérobactéries et aminosides

Phénotype	sauvage	G	KGT	KGTN	KTNA	GTN
gentamicine	S	R	R	R	S	R
(kanamycine)	S	S	R	R	R	R
nétilmycine	S	S	S	R	R	R
tobramycine	S	S	R	R	R	R
amikacine	S	S	S	S	R	S
génotype		AAC3-I	ANT2''	AAC3-V	AAC6'-I	AAC2'

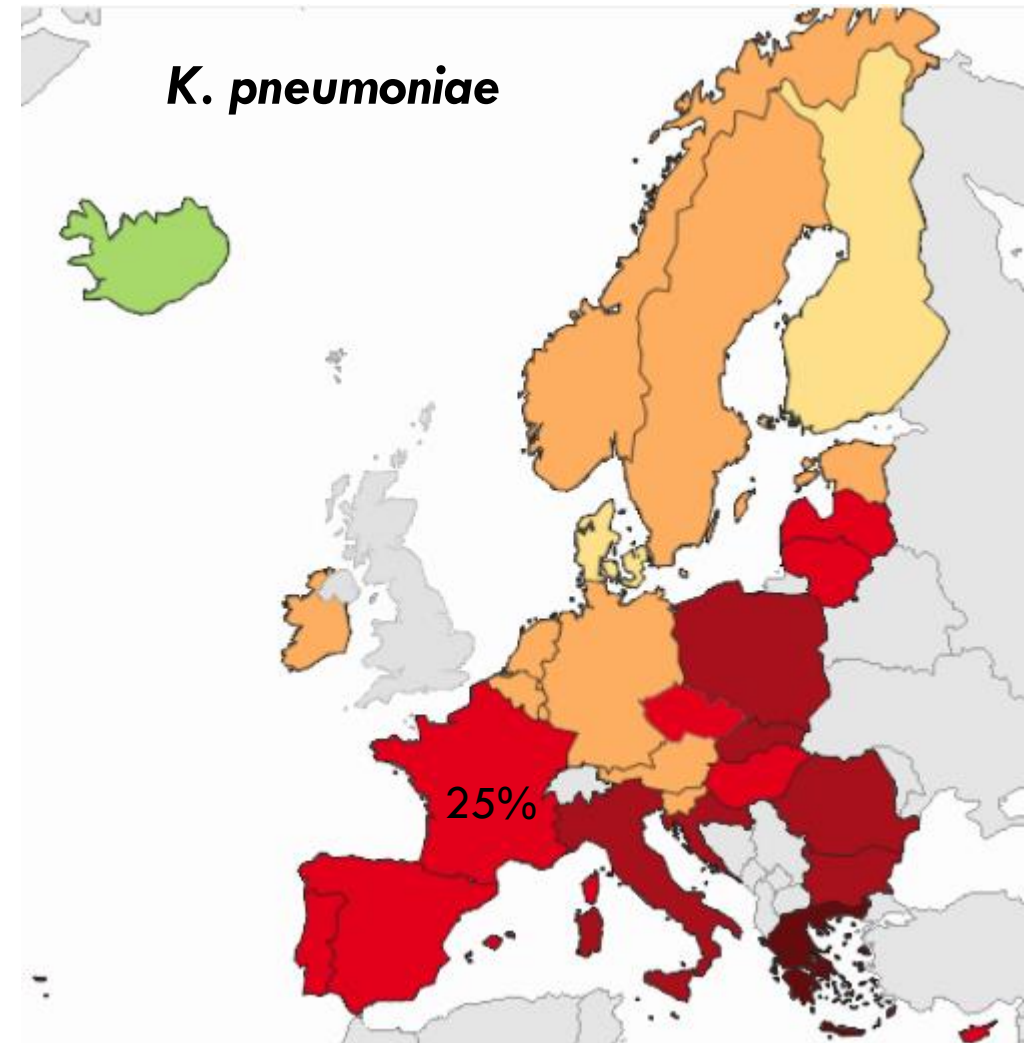
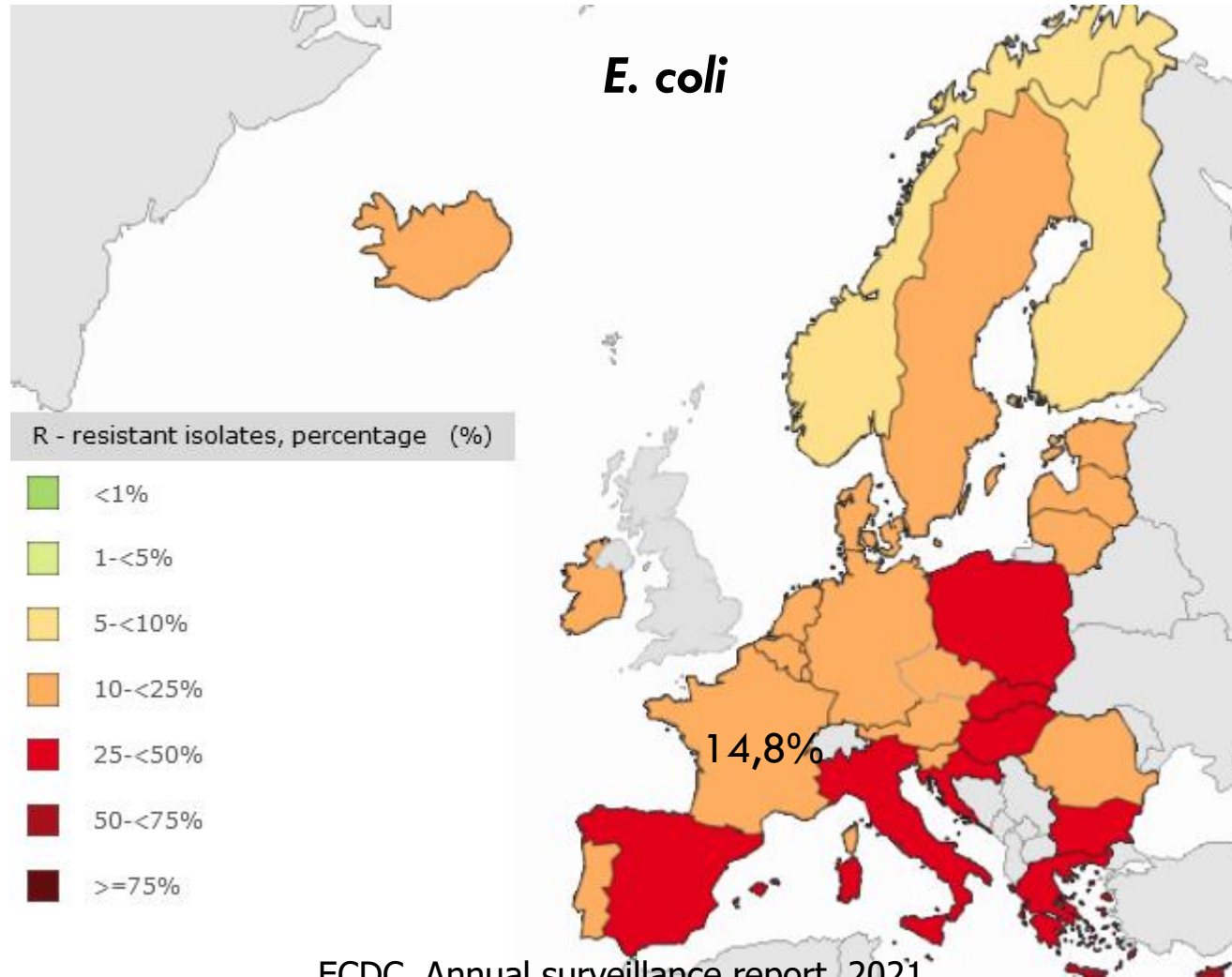
ANT, AAC, APH, souvent associées +++

Nouveaux mécanismes: méthylases ribosomales ArmA, RmtA-B-C: large spectre, CMI > 256 m/L

Attention : résistance naturelle :

- *Serratia marcescens* : R tobramycine et amikacine : AAC6' de bas niveau
- *Providencia stuartii* : R genta, tobra
- *Salmonella* spp et *Plesiomonas shigelloides*: R genta, tobra, amikacine

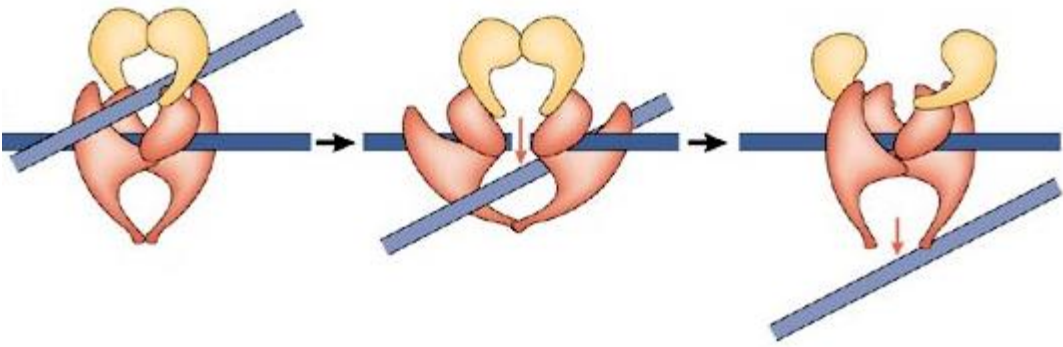
Résistance aux fluoroquinolones



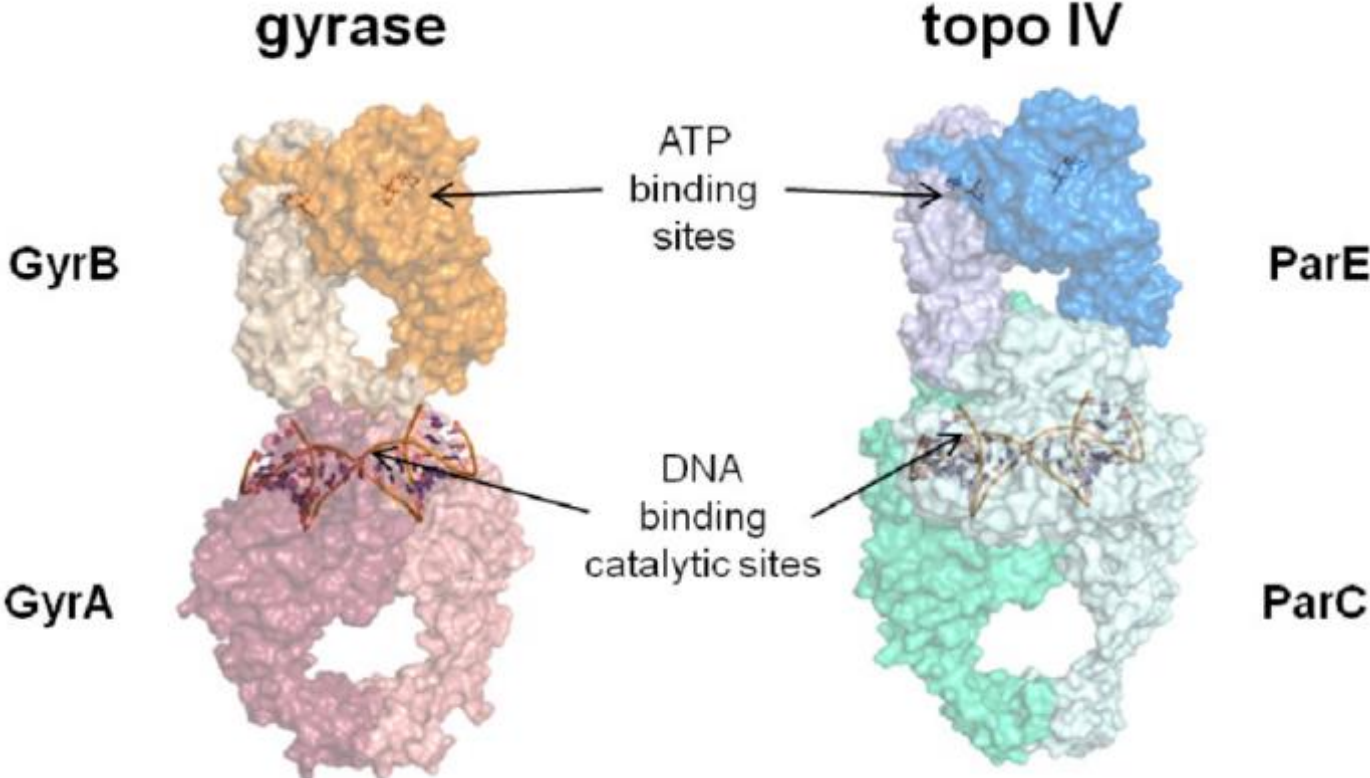
Entérobactéries et fluoroquinolones

- Cibles principales: topoisomérases
- Taux de mutations élevé ($\sim 10^{-6}$) +/- efflux
- Une résistance à l'acide nalidixique/péfloxacine indique une diminution de sensibilité aux fluoroquinolones (résistance de bas niveau)
- Les résistances requièrent l'acquisition d'au moins deux mutations dans les gènes *gyrA* ou *gyrB* plus *parC*

Topoisomérases bactériennes

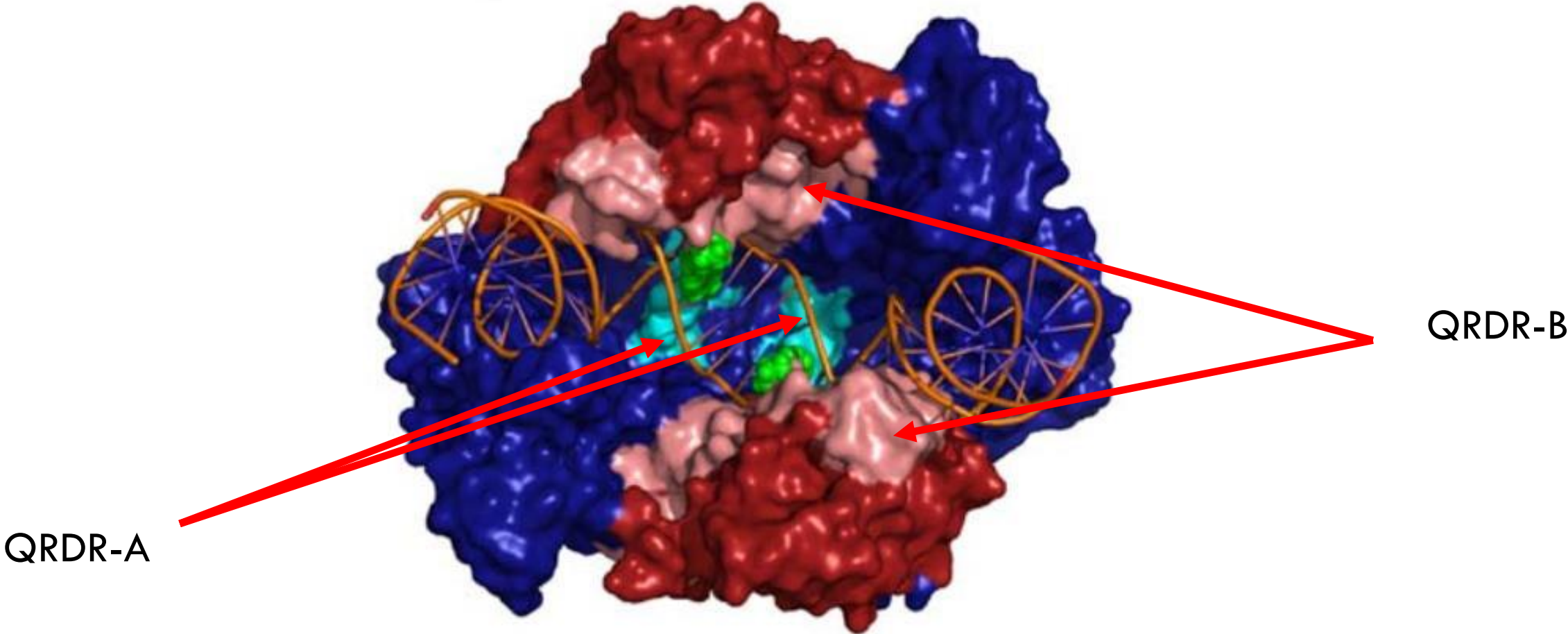


Cozzarelli et al. Nature Reviews Molecular Cell Biology. 2015



Bisacchi et al. Current Medicinal Chemistry. 2015

Quinolone Resistance Determining Region (QRDR)



Mayer C, Takiff H. Microbiol Spectrum. 2014

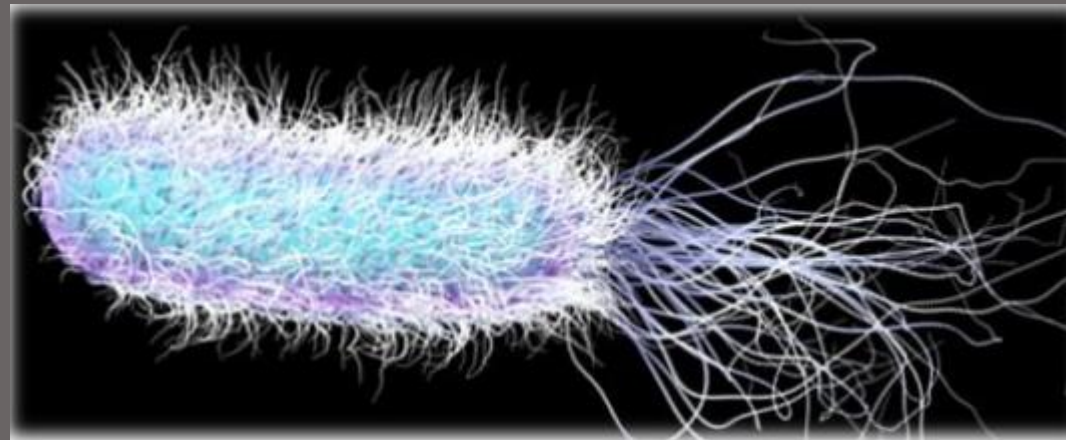
Résistances des entérobactéries aux autres ATB

Phénotype	Génotype
Cotrimoxazole	Voie de synthèse des folates (DHFR-DHPS)
Fosfomycine	Mutants système de transport
Colistine	Modifications LPS (Mutations, insertions, délétions, <i>mcr</i>)

Attention : résistance naturelle à la colistine de :

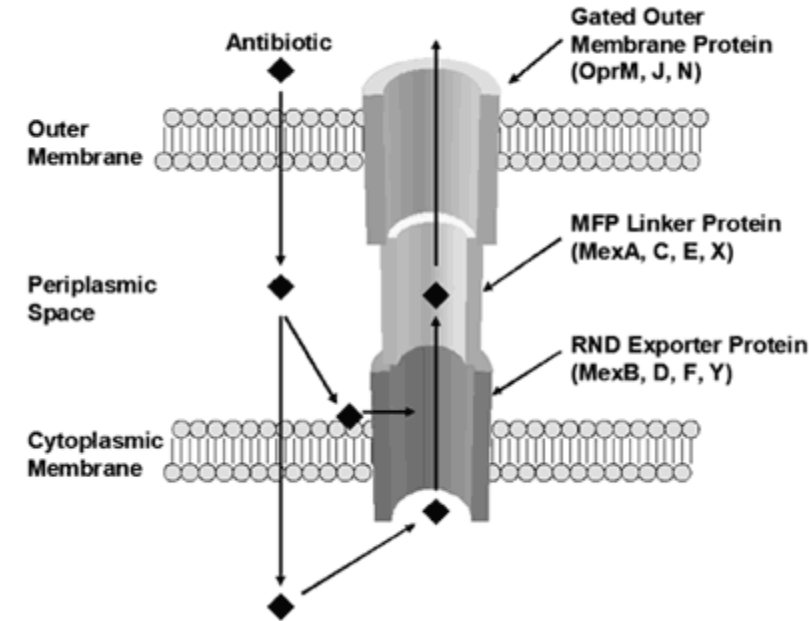
- *Proteus, Providencia, Serratia, Morganella (Hafnia alvei, certains Enterobacter cloacae complex)*

Résistance aux antibiotiques de *P. aeruginosa*



Résistance intrinsèque aux β -lactamines

- Céphalosporinase inducible AmpC (PDC-1)
- Oxacillinase de spectre restreint, OXA-50 (PoxB)
- Nombreux systèmes d'efflux
 - ▣ (ex : MexAB-OprM, MexXY/OprM)
- Imperméabilité à certaines β -lactamines hydrophobes :
 - ▣ Oxacilline
 - ▣ Aminopénicillines
 - ▣ C1G, C2G
 - ▣ Céfotaxime
 - ▣ Értapénème

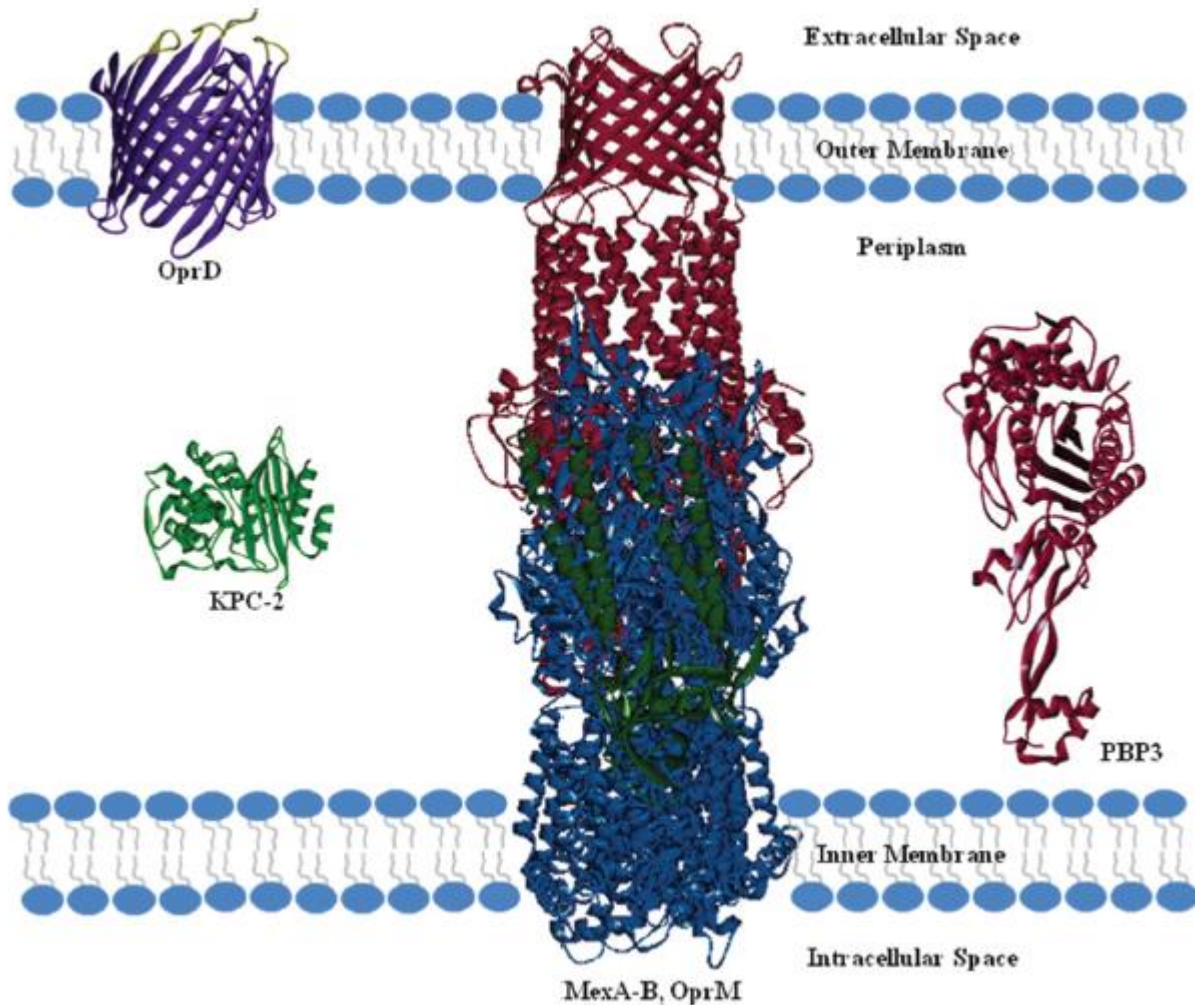


<https://www.medscape.com>

Autres résistances intrinsèques chez *P. aeruginosa*

- ▣ Tétracyclines
- ▣ Rifampicine
- ▣ Phénicolés
- ▣ Cotrimoxazole
- ▣ MLS
- ▣ Acide nalidixique, péfloxacine
- ▣ Acide fusidique
- ▣ Glycopeptides

Résistances acquises aux β -lactamines

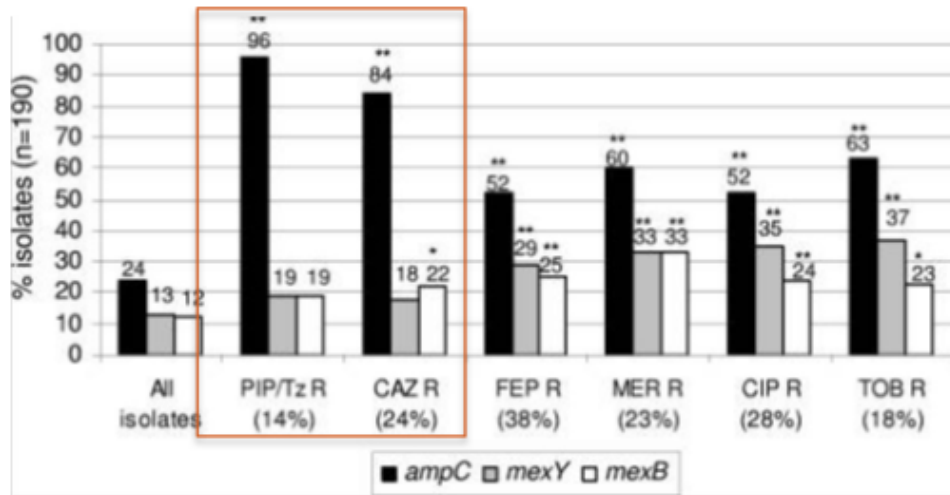


Papp-Wallace et al. AAC. 2011

- Résistance acquise :
 - Hyperproduction céphalosporinase chromosomique
 - Mutants de AmpC (ESAC)
 - Pénicillinase
 - BLSE (rare)
 - Carbapénémase : VIM, IMP, ...
 - Surexpression pompe d'efflux
 - Modification PLP
 - Perte porine OprD2

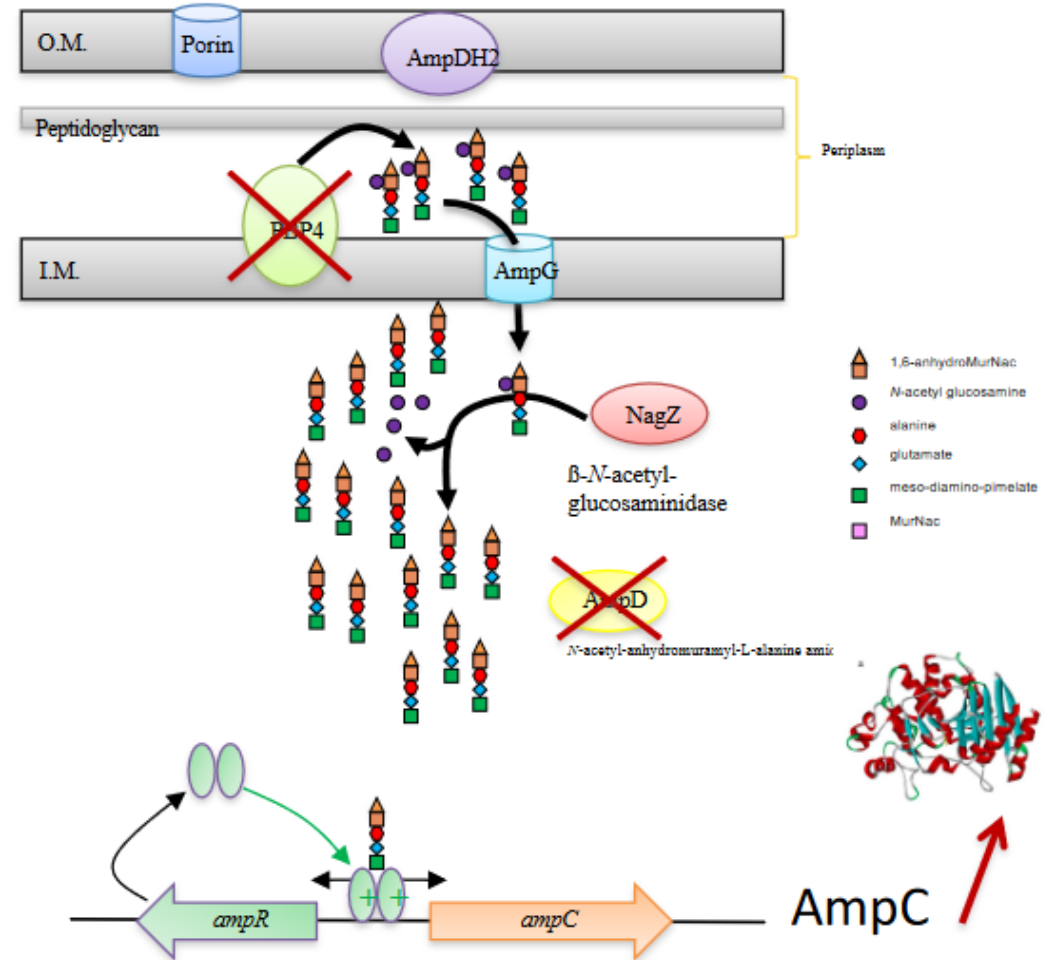
Surexpression AmpC

(*Pseudomonas*-derived cephalosporinase 1 = PDC-1)



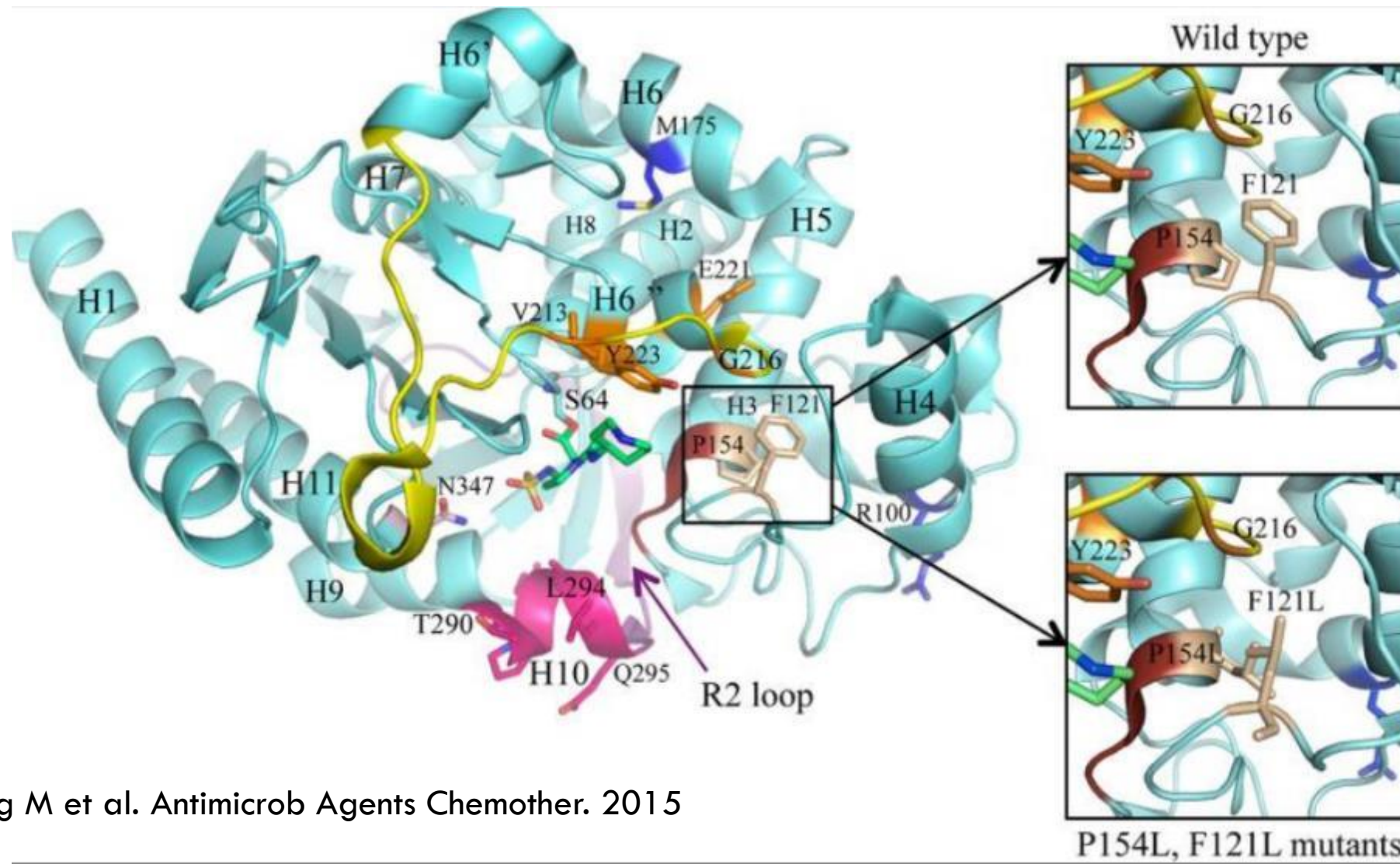
Cabot G et al., AAC, 2011

Mécanisme de résistance le plus fréquent chez les isolats cliniques de *P. aeruginosa* résistants à la **ceftazidime** ou à la **pipéracilline/tazobactam**



Moya B. et al. PLoS Path. 2009

Mutants de AmpC (Extended Spectrum AmpC = ESAC)



β -lactamases de spectre élargi (BLSE) chez *P. aeruginosa*

Classe A 1980's
(sensible à l'acide clavulanique)

Pénicillinases

- ★ TEM-, LCR
- ★ SHV-, PSE- ou CARB-

Classe D: oxacillinases

Spectre restreint

- ★ OXA-1, -2, -3, -4, -10...

BLSE

- ★ TEM-
- ★ SHV-2a, -12
- ★ CTX-M-
- ★ PER-, PME-
- ★ VEB-, BEL-
- ★ GES-

BLSE : ES-OXA

- ★ Dérivés OXA-1: -31
- ★ Dérivés OXA-2: -15, -34, -36, 141, -161, -210
- ★ Dérivés OXA-10: -11, -14, -16, -17, -19, -28, -35,...

Carbapénèmases 2000's

- ★ KPC-2
- ★ GES-4, -5, -6, -9, -14, -18

Carbapénèmases

- ★ OXA-198
- ★ OXA-variants

Surexpression pompes d'efflux

- Diminution de sensibilité à plusieurs classes d'ATB
 - Surexpression MexAB-OprM → diminution de sensibilité à :
 - TIC, TCC, AZT, MERO +++
 - FQ
 - TMP, ERY, TET
 - Surexpression MexXY-OprM
 - Céphalosporines zwitterioniques : céfépime, cefpirome R
 - Mécanisme de résistance le plus fréquent chez les isolats cliniques de *P. aeruginosa* résistants au céfépime
 - Autres substrats : Aminosides, Fluoroquinolones, Macrolides, Cyclines



Résistance acquise aux β -lactamines chez *P. aeruginosa*

	Suproduction AmpC	Surproduction mutant AmpC (ESAC)	Pénicillinase	OXA	BLSE (PER, OXA, GES, VEB, SHV...)	Carbapénémase (VIM, IMP, NDM, GES)	Perte porine OprD2	Pompe d'efflux
Ticarcilline	R	(SFP)/R	R	R	R	R	SFP	SFP/R
Ticar/clav	R	(SFP)/R	SFP/R	R	R	R	SFP	SFP/R
Pipéracilline	R	SFP/R	R	R	R	R	SFP	SFP
Pip/Tazo	R	SFP/R	SFP/R	R	R	(SFP)/R	SFP	SFP
Ceftazidime	(SFP)/R	R	SFP	SFP	(SFP)/R	R	SFP	SFP
Céfépime	SFP/R	SFP/R	SFP	S/R	R	R	SFP	SFP
Cefta/avi	S/(R)	S/R	S	S	S/R	(S)/R	S	S
Cefto/tazo	S/(R)	R	S	S	(S)/R	R	S	S
Aztréonam	(SFP)/R	(SFP)/R	SFP	SFP	SFP/R	SFP/(R)	SFP	SFP/R
Imipénème	SFP	SFP	SFP	SFP	SFP	(SFP)/R	R	SFP
Imi/Rel	S	S	S	S	S	(S)/R	S/(R)	S
Méropénème	S	S	S	S	S	R	(S)/SFP/R	SFP/R
Céfiderocol	S	S/R	S	S	SFP/(R)	S/R	S	S

Mécanismes et Phénotypes de Résistance aux β -lactamines

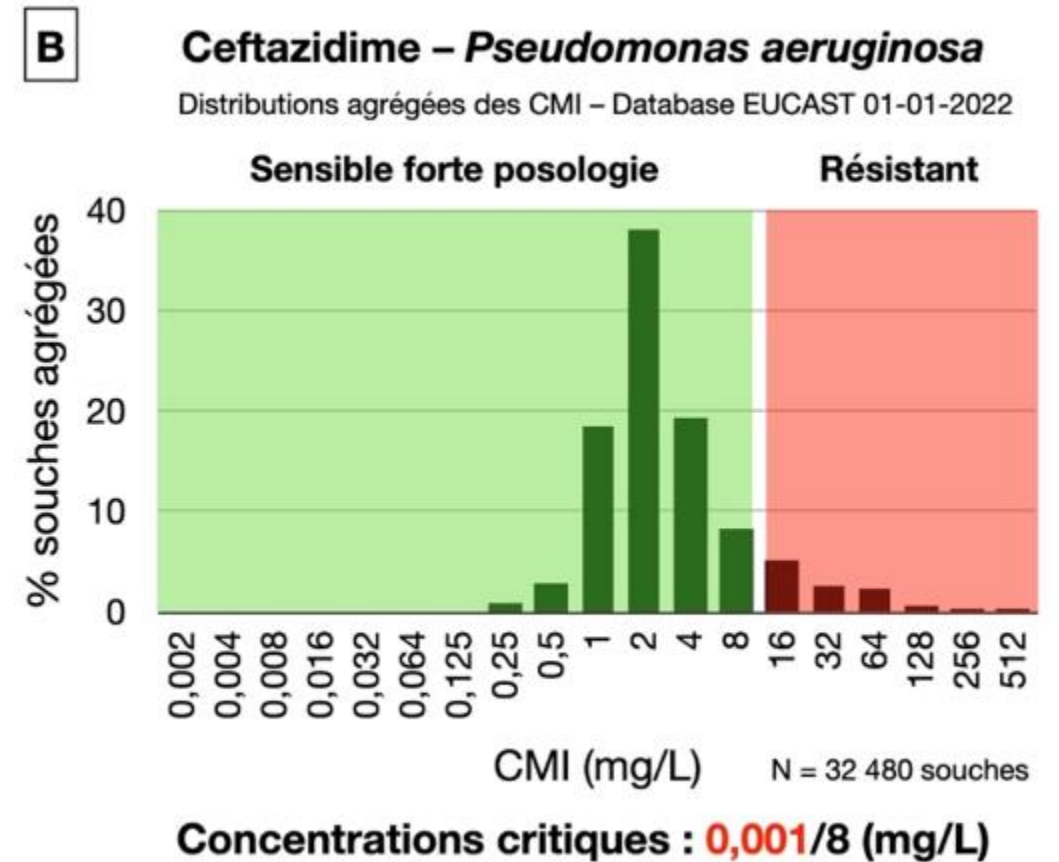
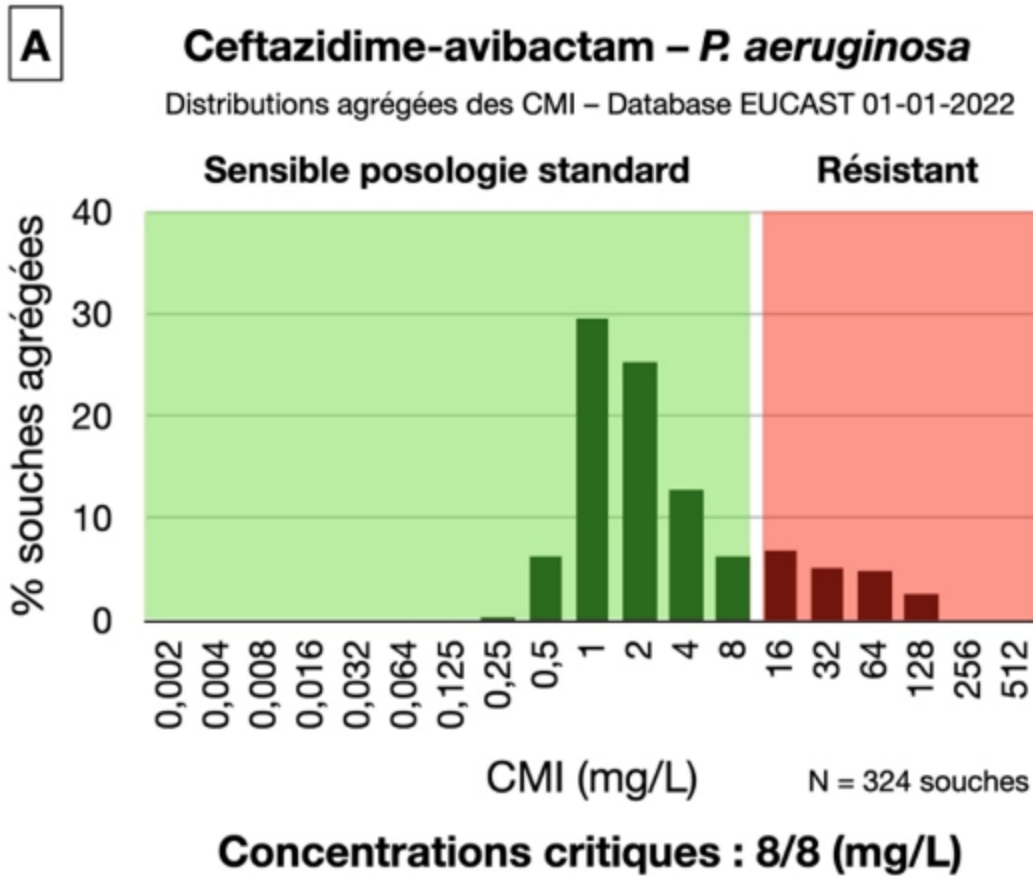
13

MECANISMES	TZP	CAZ	C/T	CZA	IPM	I-R	MEM	ATM	FDC
Perte porine OprD	SFP	SFP	S	S	R	S/(R)	(S)/SFP/R	SFP	S
Surproduction céphalosporinase (AmpC)	R	(SFP)/R	S/(R)	S/(R)	SFP	S	S	(SFP)/R	S
Surproduction variant AmpC (ESAC)	SFP/R	R	R	S/R	SFP	S	S	(SFP)/R	S/R
Pénicillines transférables (OXA, PSE...)	R	SFP	S	S	SFP	S	S	SFP	S
BLSE (PER, OXA, GES, VEB, SHV...)	R	(SFP)/R	(S)/R	S/R	SFP	S	S	SFP/R	S/(R)
Carbapénèmases (VIM, IMP, GES...)	(S)/R	R	R	(S)/R	(SFP)/R	S/R	(SFP)/R	SFP/(R)	S/R
AmpC + OprD	R	(SFP)/R	S/(R)	S/(R)	R	S/(R)	SFP/R	SFP/R	S
BLSE + OprD	R	(SFP)/R	(S)/R	S/R	R	S/(R)	SFP/(R)	SFP/R	S/(R)
Carbapénèmase + AmpC ou BLSE	R	R	R	R	R	(S)/R	R	R	S/R

TZP : pipéracilline/tazobactam; CAZ : ceftazidime; C/T : ceftolozane/tazobactam ; CZA : ceftazidime/avibactam; IPM : imipénème; I-R : imipénème/relebactam; MEM : méropénème; ATM : aztreonam; FDC ; céfidérocil ; S = sensible; SFP = sensible à forte posologie

P. Plesiat, Pseudomonas résistants en 2022 : nouvelles options et vieilles recettes, JNI 2022 ; https://www.cnr-resistance-antibiotiques.fr/ressources/pages/2022_PP_JNI_Sympo%20MSD.pdf

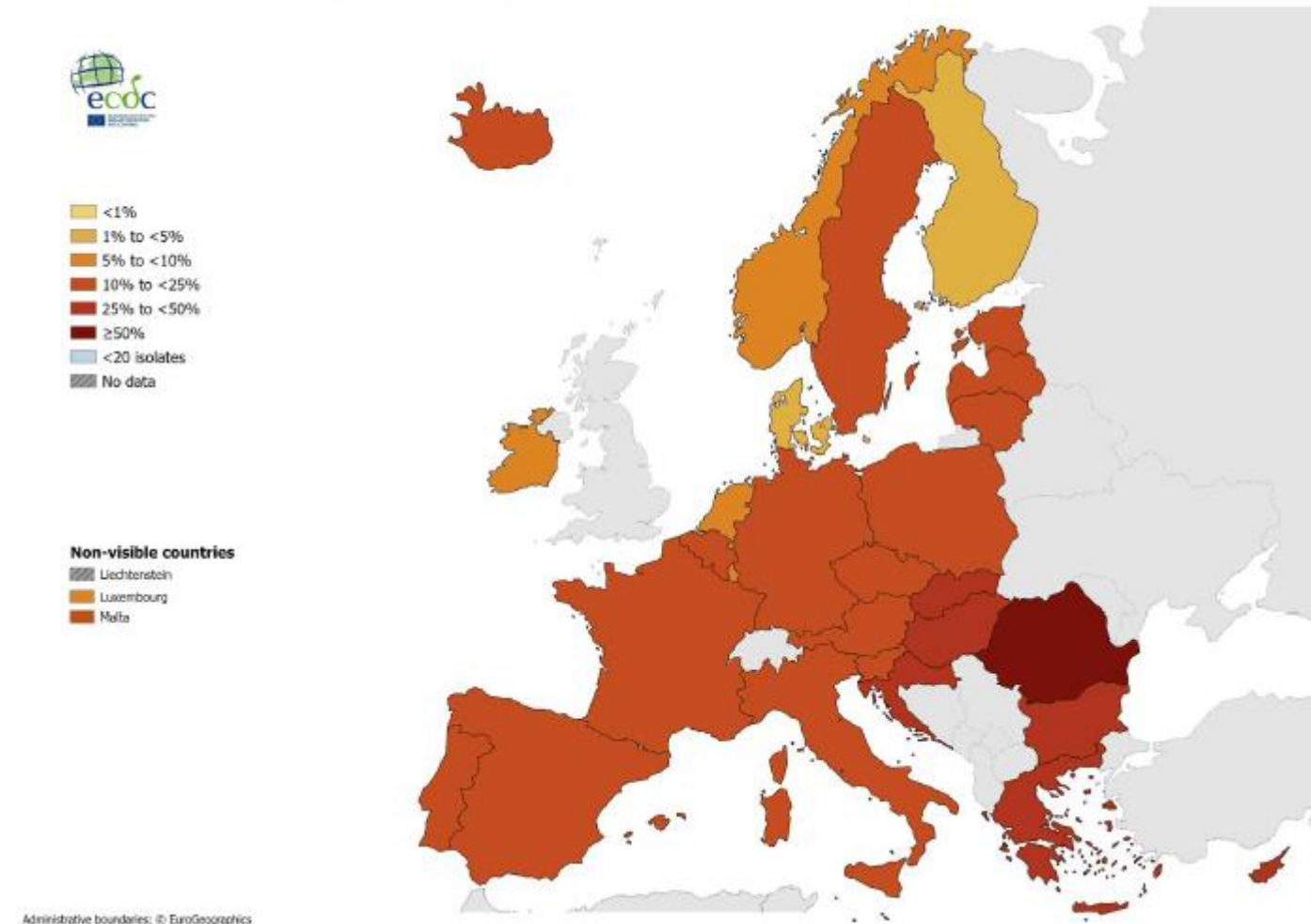
SFP CAZ versus Sensible CZA



Forte posologie CAZ = 2g/8h et posologie standard CZA = 2g/8h

P. aeruginosa R carbapénèmes

Figure 6. *Pseudomonas aeruginosa*. Percentage of invasive isolates with resistance to carbapenems (imipenem/meropenem), by country, EU/EEA, 2022

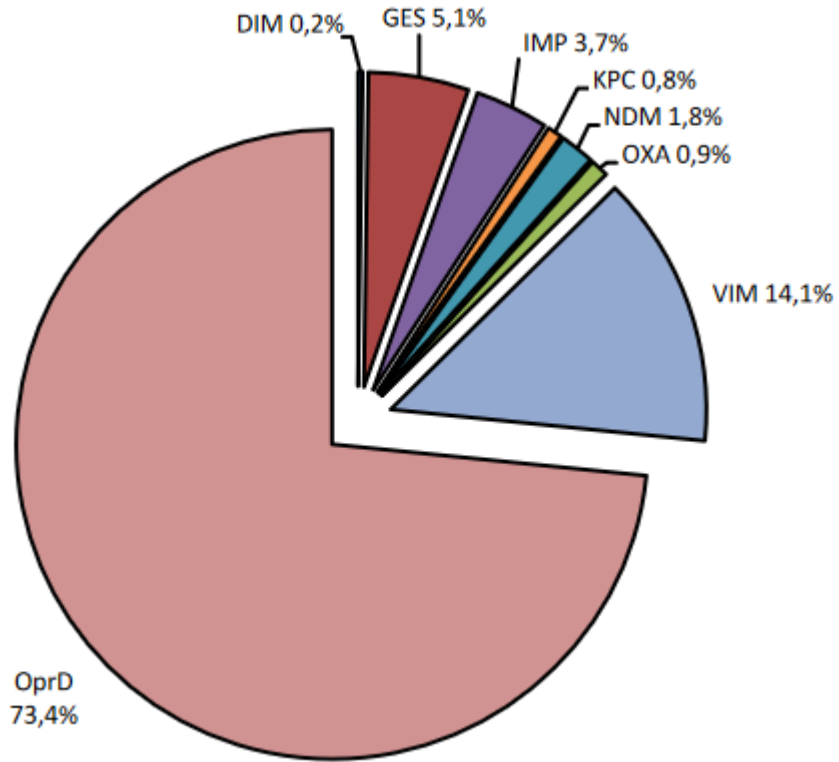


Mécanismes de résistance aux β -lactamines identifiées chez *P. aeruginosa* (2019-2020)

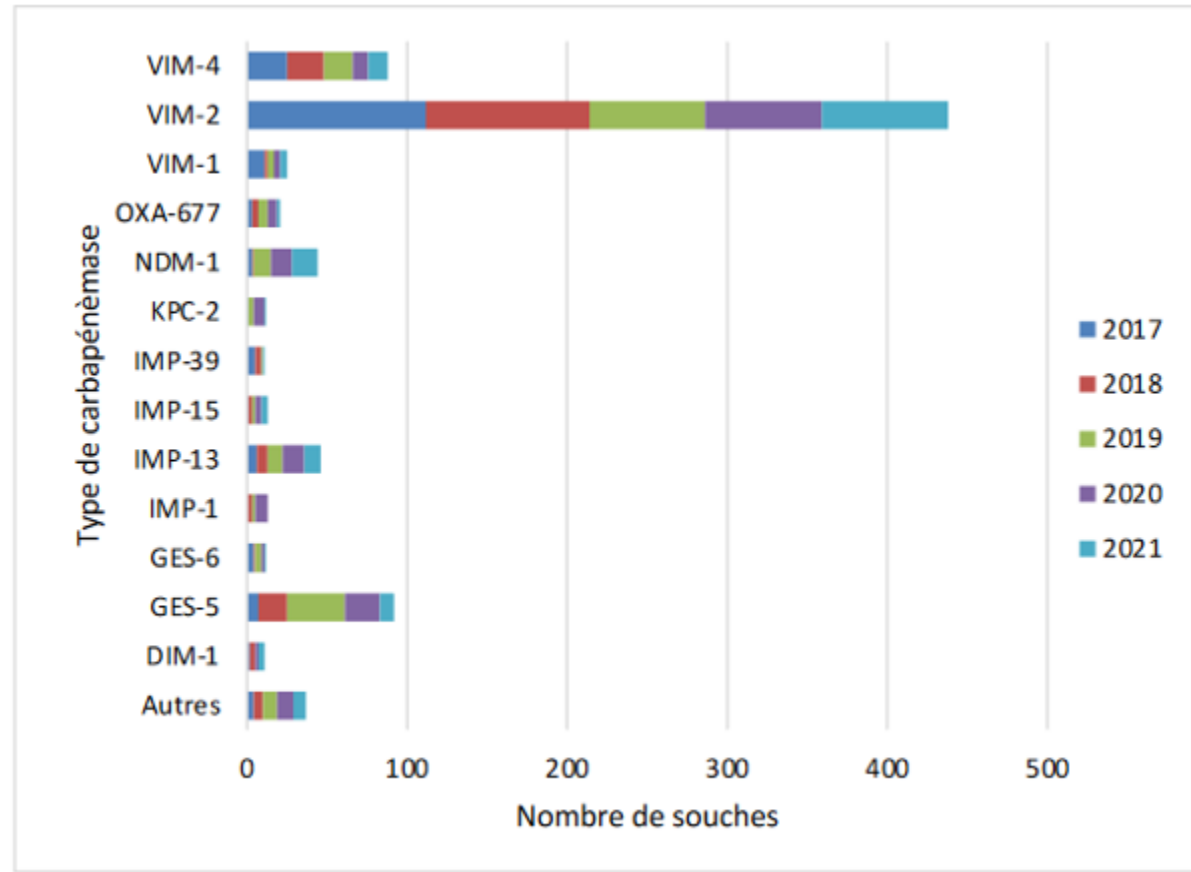
Mécanismes intrinsèques	Souches	%
Surproduction isolée de la céphalosporinase AmpC	327	17,8%
Altération de la porine OprD	186	10,1%
Surproduction AmpC / Altération OprD	564	30,6%
Autres	121	6,6%
Total mécanismes intrinsèques	1198	65,1%
Mécanismes transférables		
BLSE de classe A	162	8,8%
BLSE de classe C	5	0,3%
BLSE de classe D	41	2,2%
Pénicillinases	87	4,7%
Carbapénèmases de classe A	73	4,0%
Carbapénèmases de classe B	232	12,6%
Carbapénèmases de classe A + BLSE	5	0,3%
Carbapénèmases de classe B + BLSE	26	1,4%
Carbapénèmases de classe D + BLSE	12	0,7%
Total mécanismes transférables	643	34,9%
1841		

Les mécanismes intrinsèques sont majoritaires

Résistance aux carbapénèmes chez *P. aeruginosa*



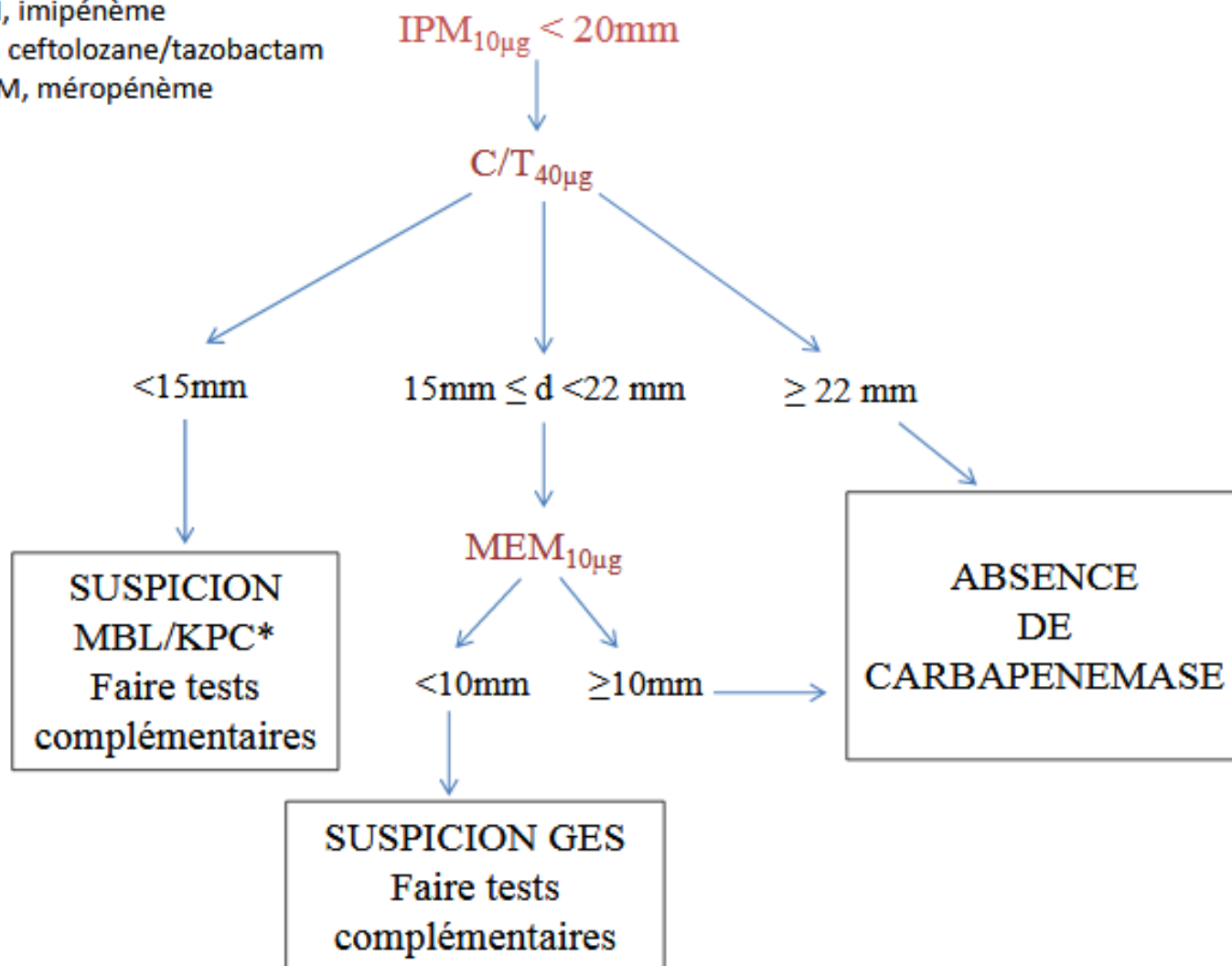
2019-2020



2017-2021

Algorithme de détection des carbapénémases chez *Pseudomonas aeruginosa*

IPM, imipénème
C/T, ceftolozane/tazobactam
MEM, méropénème



http://www.cnr-resistance-antibiotiques.fr/.../Algorithme_CARBA_PA.pdf

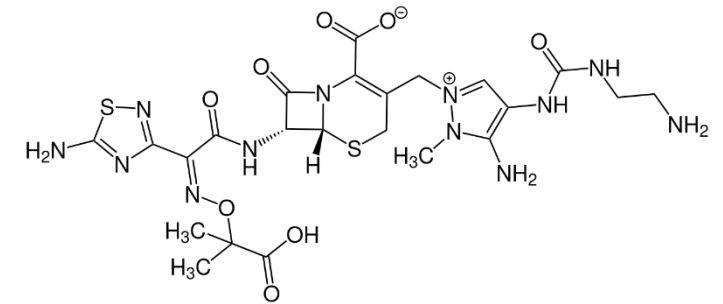
- Une résistance IMI/Relebactam est évocatrice de la production d'une carbapénémase

* Les souches productrices de BLSE (sauf SHV-2a) présentant une altération de la porine OprD seront dans cette population

Nouvelles cephalosporines

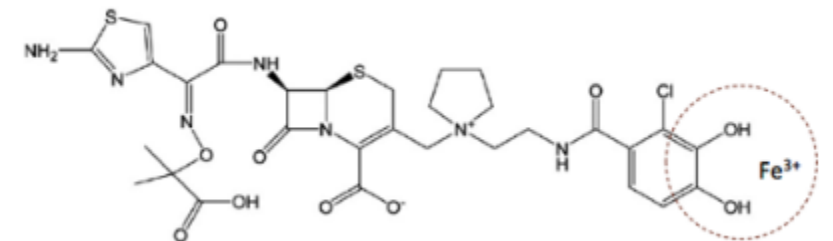
□ Ceftolozane

- ▣ Meilleure stabilité vis-à-vis β -lactamase classe C
- ▣ Très actif si surexpression AmpC
- ▣ Résistance aux systèmes d'efflux actifs



□ Céfiderocol

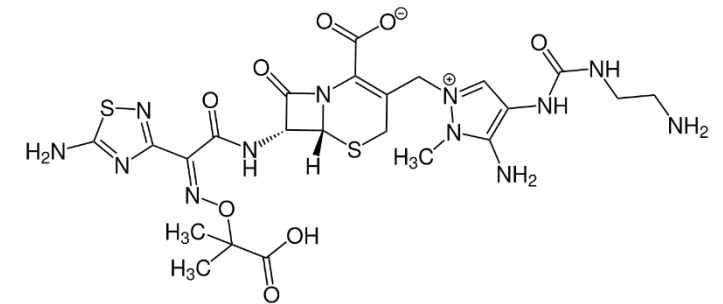
- ▣ Pénétration intracellulaire accrue (voie des sidérophores)
- ▣ Meilleure stabilité vis-à-vis β -lactamase
- ▣ Résistance aux systèmes d'efflux actifs
- ▣ Peut rester actif sur souches XDR (BLSE, carba)



Nouvelles cephalosporines

□ Ceftolozane

- ▣ Meilleure stabilité vis-à-vis β -lactamase classe C
- ▣ Très actif si surexpression AmpC
- ▣ Résistance aux systèmes d'efflux actifs



□ Céfiderocol

- ▣ Pénétration intracellulaire accrue (voie des sidérophores)

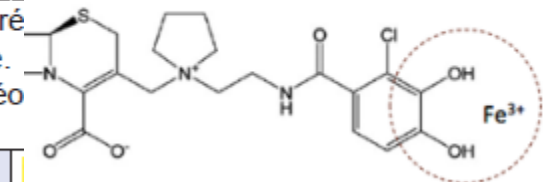
- ▣ Meilleur

- ▣ Résistan

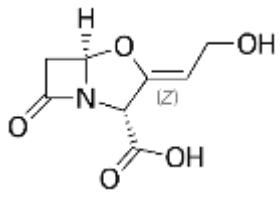
- ▣ Peut res

Céphalosporines	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT
Céfépime	0,001	8		30	50	21	
Céfiderocol	2 ¹	2 ¹		30	27	Note ^A	<27 ^A

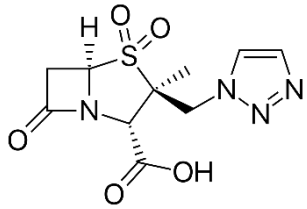
Il est recommandé de ne pas rendre sur le compte rendu transmis au clinicien les résultats (l'interpréter avec avibactam et ceftolozane-tazobactam si la souche est « sensible à forte posologie » à la ceftazidime). Une synergie entre un disque contenant de l'acide clavulanique et un disque de ceftazidime, d'aztréo à spectre étendu (BLSE).



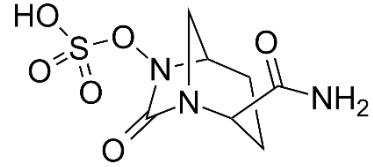
Nouveaux inhibiteurs



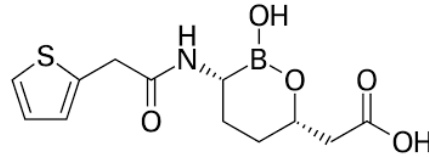
Clavulanic acid



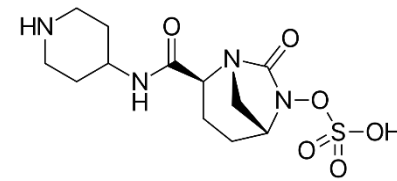
Tazobactam



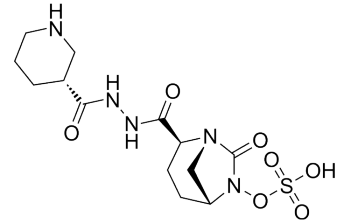
Avibactam (DBO)



Vaborbactam (boronate)



Relebactam (DBO)



Zidebactam (DBO)

- CAZ/Avibactam :
 - ▣ inhibiteur β -lactamase classe A et C + certaines classes D
 - ▣ intérêt si hyperproduction AmpC et BLSE classe A
 - ▣ mais avibactam = substrat pompe efflux (mexAB/OprM)
- Imipénème/Relebactam :
 - ▣ inhibiteur β -lactamase classe A et C, variable contre classes D
 - ▣ bonne activité si *P. aeruginosa* avec surproduction de AmpC ou perte OprD
- Vaborbactam : pas d'activité sur *P. aeruginosa*

Résistance acquises aux autres ATB chez *P. aeruginosa*

Phénotype	R acquise
Amikacine, Tobramycine	Enzymes (AAC, ANT, APH)
Ciprofloxacine, Levofloxacine	topoisomérase et efflux
Fosfomycine	mutants système de transport
Colistine	Modifications LPS (Mutations, insertions, délétions, <i>mcr-5</i>)

Si besoin de traiter *P. aeruginosa* par FQ, privilégier la ciprofloxacine à la lévofloxacine.

Résistance aux antibiotiques chez
Acinetobacter baumannii

Acinetobacter baumannii

- Résistances naturelles
 - ▣ Pénicillines G, M, A
 - ▣ Péni A + clavulanate
 - ▣ C1G, C2G
 - ▣ Aztréonam (I/R)
 - ▣ Mécillinam
 - ▣ Triméthoprim (faible niveau)
 - ▣ Fosfomycine
 - ▣ Ac. Fusidique
 - ▣ Glycopeptides

AmpC exprimé à bas niveau

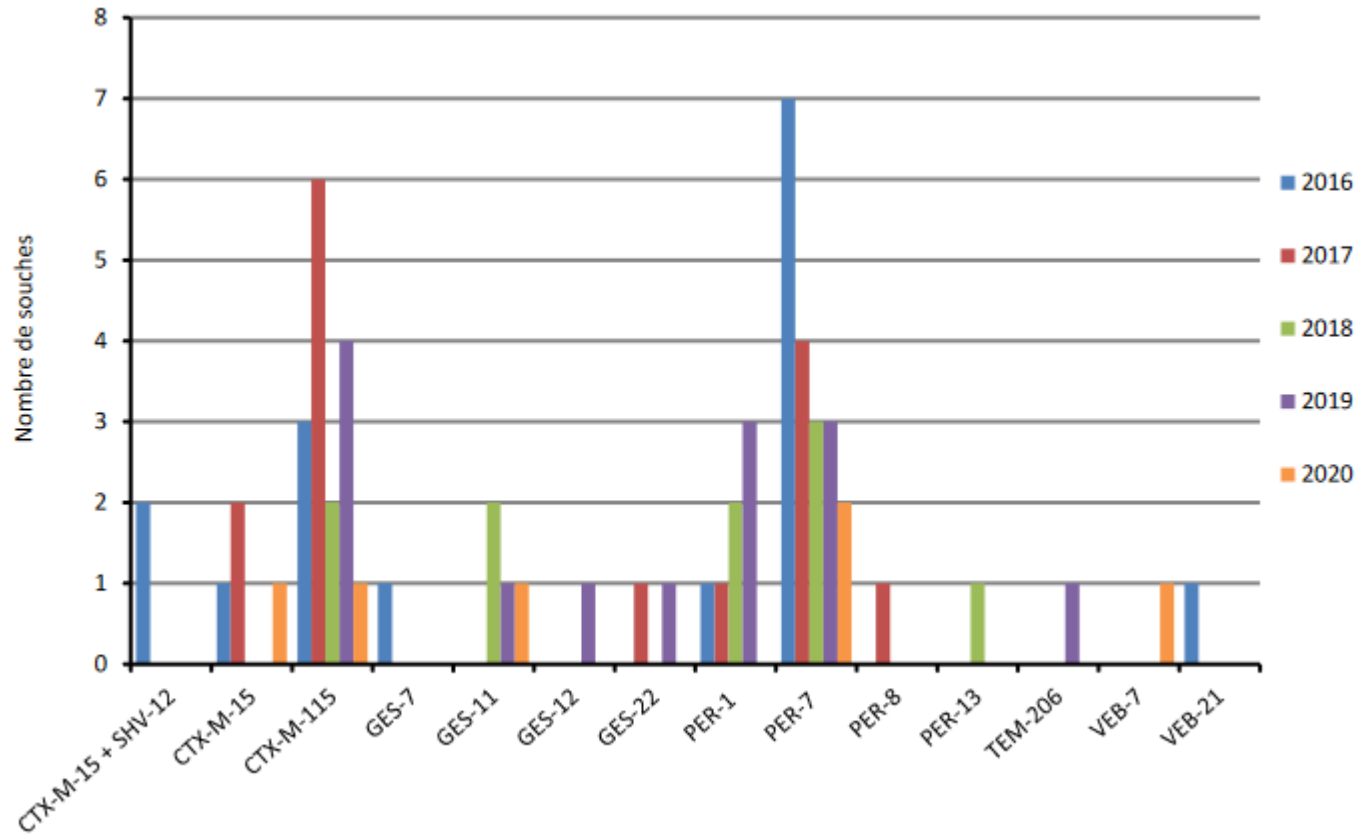
Acinetobacter baumannii

Phénotype	sauvage	Pase	Case HN	BLSE	Carbapénémase D	Carbapénémase A/B
Ticarcilline	S	R	R	R	R	R
Ticar-clav	S	SFP/R	R	SFP/R	R	R
Pipéracilline	S	SFP/R	R	R	R	R
Piper-Tazo	S	SFP/R	R	SFP/R	R	R
Ceftazidime	S	S	R	R	S	R
Céfépime	S	S	R	R	S	R
Imipénème	S	S	S	S	I/R	R

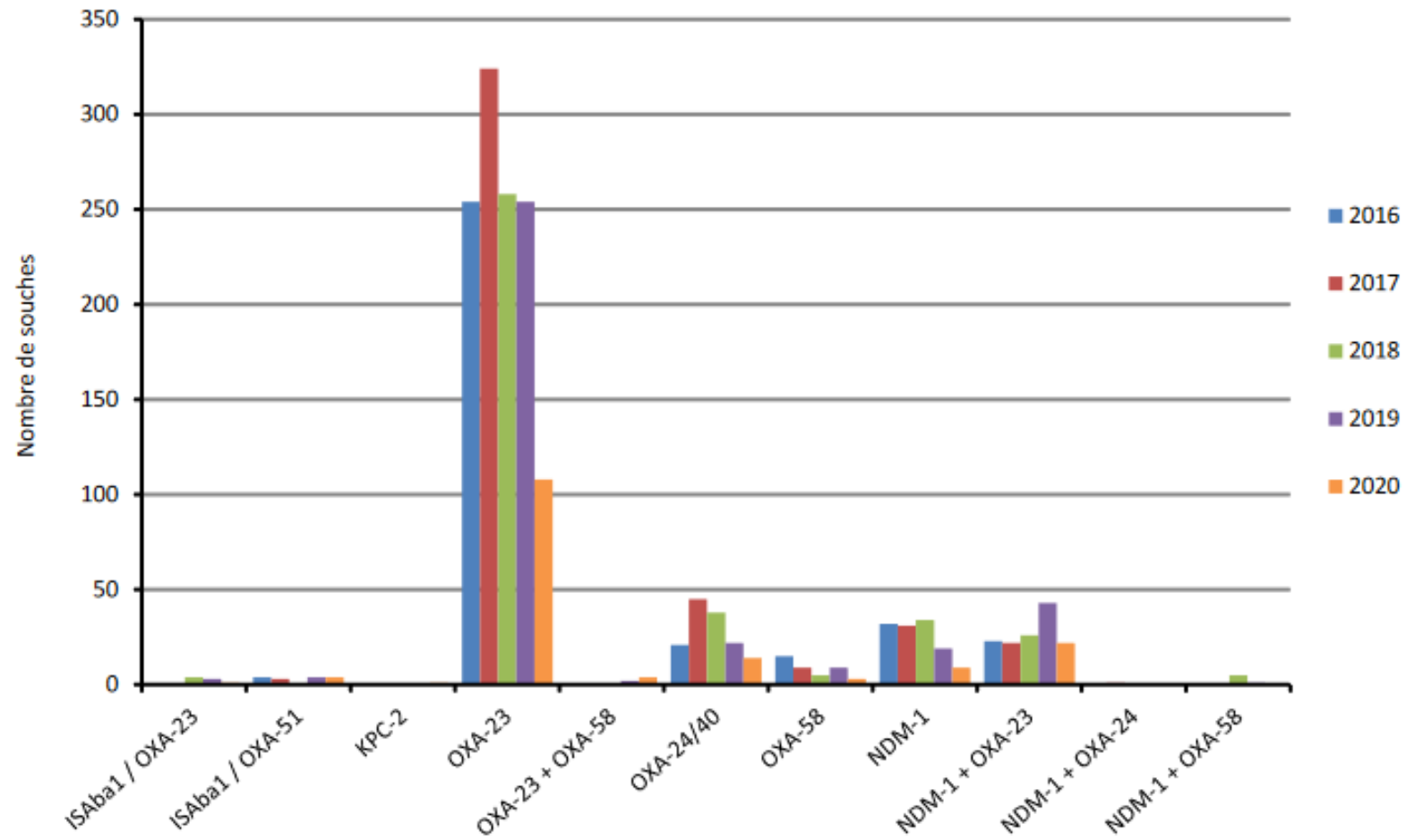
BLSE: PER-1, VEB-1, TEM, SHV, CTX-M, GES ...

Carbapénémases: classe D (OXA-23, OXA-24/40, OXA-58, OXA-143),
classe B (IMP, VIM, SIM), classe A (KPC, GES)

BLSE identifiées chez les souches de *A. baumannii* (2016-2020)



Carbapénémases identifiées chez les souches de *A. baumannii* (2016-2020)



Résistances intrinsèques des autres BGN non fermentaires

Espèces*	Amoxicilline-acide clavulanique	Ticarcline	Ticarilline-acide clavulanique	Pipéracilline, pipéracilline-tazobactam	Ceftazidime	Céfépime	Aztréonam	Imipénème, méropénème	Aminosides	Ciprofloxacine	Chloramphénicol	Triméthoprime	Triméthoprime-sulfaméthoxazole	Fosfomycine	Colistine	Tétracycline	Doxycycline	Tigécycline, minocycline
<i>Acinetobacter baumannii-calcoaceticus</i> complex ¹	R						R				R	R		R		R	R	
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>						R	R		R			R				R		
<i>Burkholderia cepacia</i> complex ²	R	R	R	R			R		R	R	R			R	R			
<i>Elizabethkingia meningoseptica</i>	R	R	R		R	R	R	R							R			
<i>Ochrobactrum anthropi</i>	R	R	R	R	R	R	R				R	R		R				
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	R								R ³		R	R	R			R	R	R
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	R	R		R			R	R	R ⁴			R		R	R	R		

CASFM 2023

RÉSISTANCE À LA COLISTINE



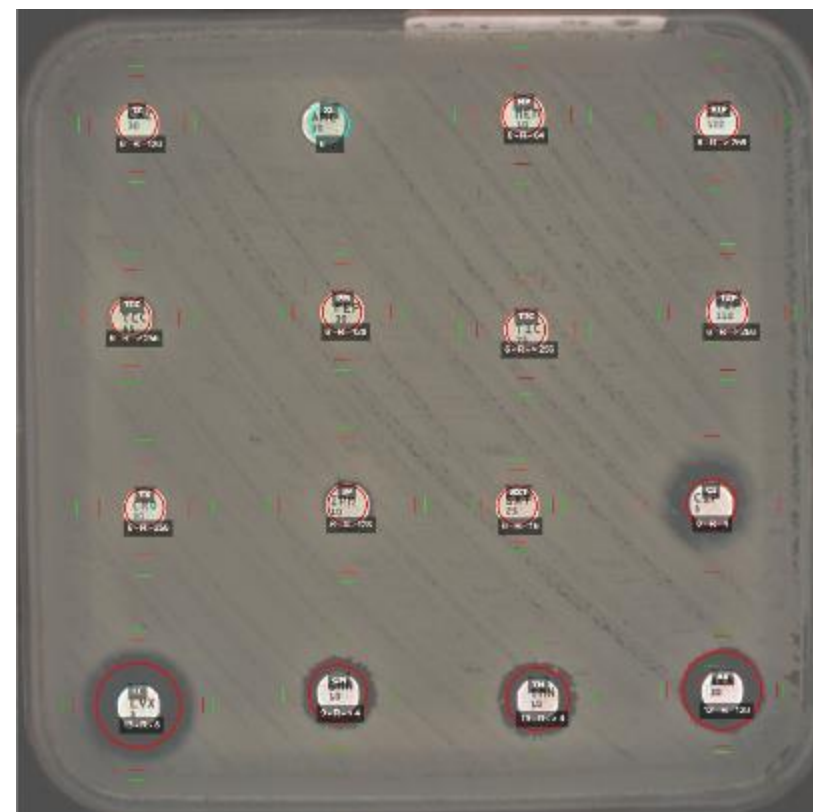
BMR

☐ Germe 1 Klebsiella pneumoniae

QuantitéColMicrobio	>10*7 UFC/ml
Fact_souches/tubes	FcSou/Tube
Numérique	NS7 UFC
Commentaire Germe	BFSFT
Amoxicilline SIR	Résistant
Amox Acide Clavu SIR	Résistant
Ticar Acide Clav SIR	Résistant
Ticarcilline SIR	Résistant
Piperacilline SIR	Résistant
Piper/Tazo SIR	Résistant
Céfalotine SIR	Résistant
Cefotaxime SIR	Résistant
Ceftazidime SIR	Résistant
Cefpirome SIR	Résistant
Cefepime SIR	Résistant
Imipeneme SIR	Résistant
Ertapeneme SIR	Résistant
Gentamicine SIR	Résistant
Tobramycine SIR	Résistant
Netilmicine SIR	Résistant
Amikacine SIR	Résistant
Polymyxine B SIR	Sensible
TrimetopSulfam SIR	Résistant
Ac.Nalidixique SIR	Résistant
Ofloxacin SIR	Résistant
Ciprofloxacine SIR	Résistant
Nitrofurantoine SIR	Résistant
Fosfomycine SIR	Sensible

☐ Antibiogrammes

☐ Germe 1	Acinetobacter baumannii
QuantitéColMicrobio	10*5à6UFC
Numérique	N56 UFC
Ticar Acide Clav SIR	Résistant
Ticarcilline SIR	Résistant
Témocilline SIR	Résistant
Piperacilline SIR	Résistant
Piper/Tazo SIR	Résistant
Ceftazidime SIR	Résistant
Moxalactam SIR	Résistant
Cefepime SIR	Résistant
Aztreonam SIR	Résistant
Imipeneme SIR	Résistant
Meropenem SIR	Résistant
Doripenem SIR	Résistant
Kanamycine SIR	Résistant
Gentamicine SIR	Résistant
Tobramycine SIR	Résistant
Amikacine SIR	Résistant
Minocycline SIR	Résistant
Rifampicine SIR	Intermédiaire
Polymyxine B SIR	Sensible
TrimetopSulfam SIR	Résistant
Ciprofloxacine SIR	Résistant
Fosfomycine SIR	Résistant



La colistine

- Polymixine E
- Découverte dans les années 1940
- Action sur le LPS
- Spectre : bactéries aérobies à Gram négatif
- Toxicité ++ (néphrotoxique)

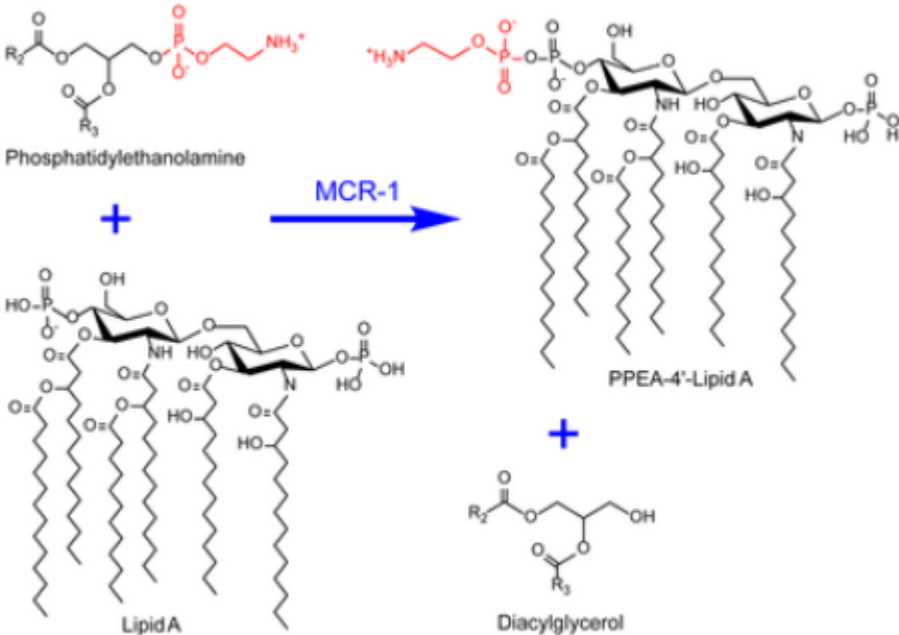
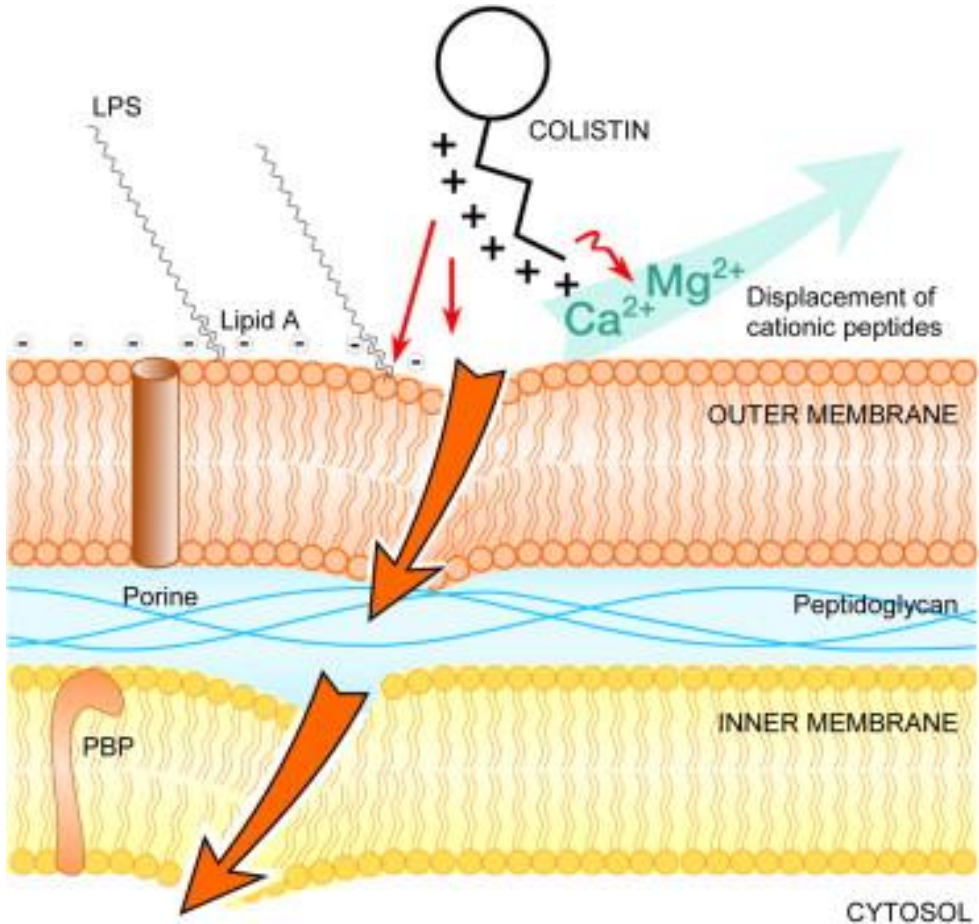
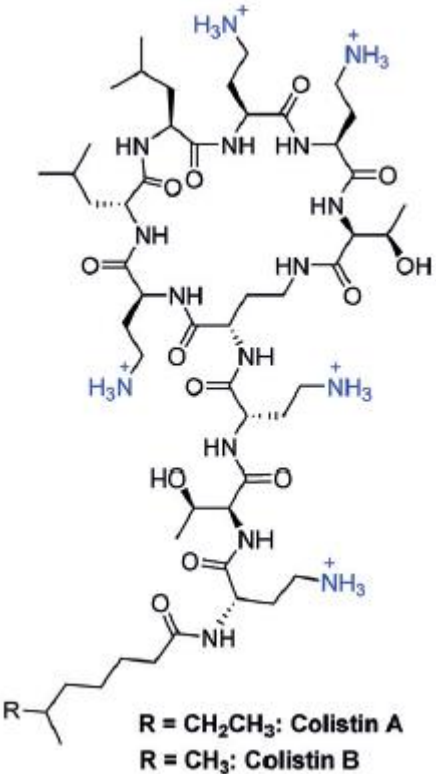


- Traitement des infections documentées à :
- Entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC)
 - *Acinetobacter* résistant à l'imipénème
 - *Pseudomonas* résistant aux beta-lactamines

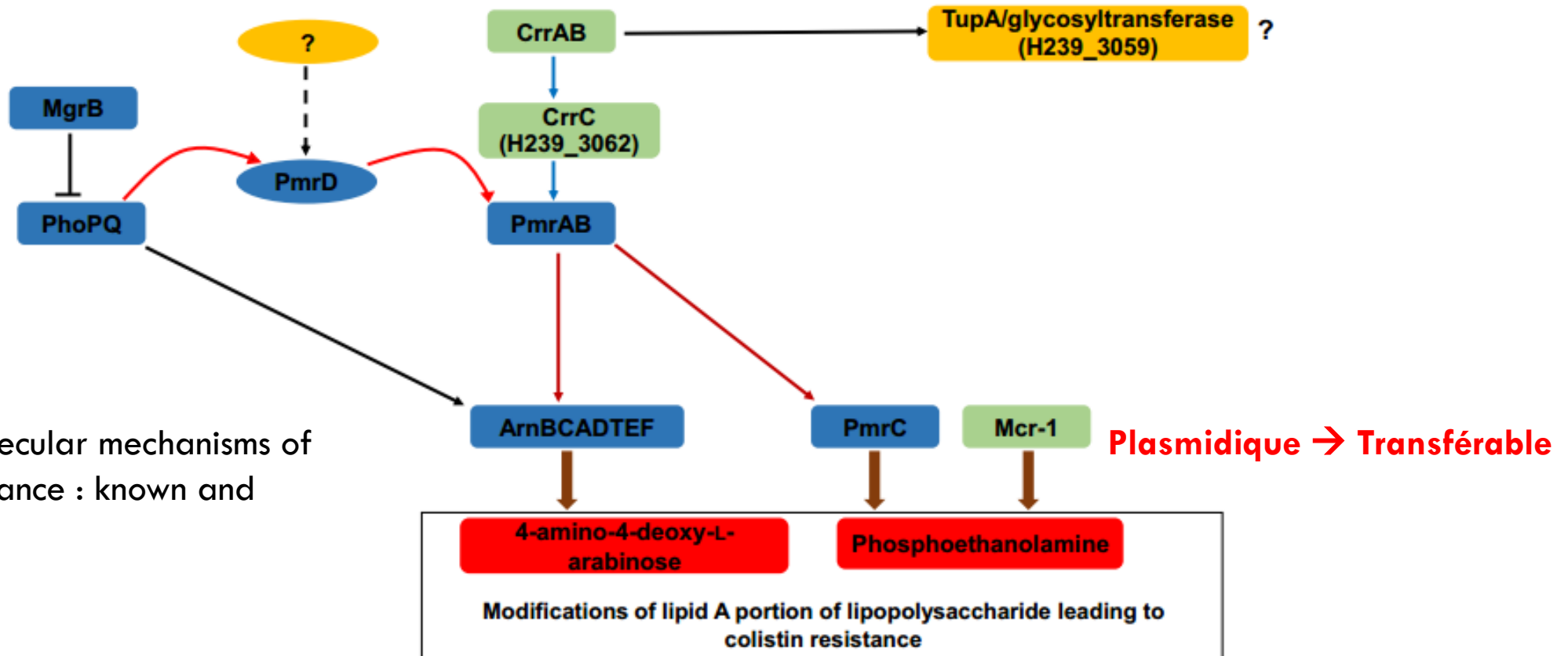
La colistine

- Résistances naturelles chez
 - ▣ Gram positifs
 - ▣ Anaérobies
 - ▣ *Proteus, Providencia, Serratia, Morganella (Hafnia, certains E. cloacae complex)*
 - ▣ *Neisseria*
 - ▣ *Burkholderia*

Modification du LPS



Résistance à la colistine : modification du LPS



Baron et al. Molecular mechanisms of polymyxin resistance : known and unknowns. 2016

Fig. 1. Model for activation of the two-component systems (TCSs) for colistin resistance in bacteria. Activation of the TCSs, which are mostly, but not exclusively, mutations, stimulates the transcription of lipopolysaccharide (LPS) modification loci *arnBCADTEF* (*pmrHFJKLM*) and *pmrC*, leading to the synthesis of 4-amino-4-deoxy-L-arabinose and phosphoethanolamine (PEtN), respectively. The recently discovered TCS CrrAB activates PmrAB but not PhoPQ via H239_3062 (now referred to as CrrC) with subsequent upregulation of *arnBCADTEF* and *pmrC*. In addition, a novel PEtN-encoding gene *mcr-1*, which modifies the lipid A of LPS, was also recently identified. All novel protein-encoding genes are shown in green. The missing links (genes) or pathways not yet fully understood are shown in yellow and dashed lines, respectively. (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

Résistances acquises à la colistine

□ Chromosomiques

■ *PhoP/Q, PmrA/B, MgrB*

- Remodelage du LPS : diminution du nombre de charges électro-négatives portées par le LPS et donc de l'interaction de la colistine avec la surface bactérienne.

□ Plasmidiques

■ *mcr-1*

- 1^{ère} détection en Chine en 2015 (Liu et al, Lancet Infect Dis, 2016)
- Modification du LPS par une phosphoéthanolamine transférase
- Associé à d'autres résistances (BLSE, carbapénémase)
- Bas niveau de résistance (CMI = 4-8 mg/L)

■ *mcr-2, mcr-3, mcr-4, mcr-5, mcr-6, mcr-7, mcr-8...*

mcr-1 : diffusion mondiale

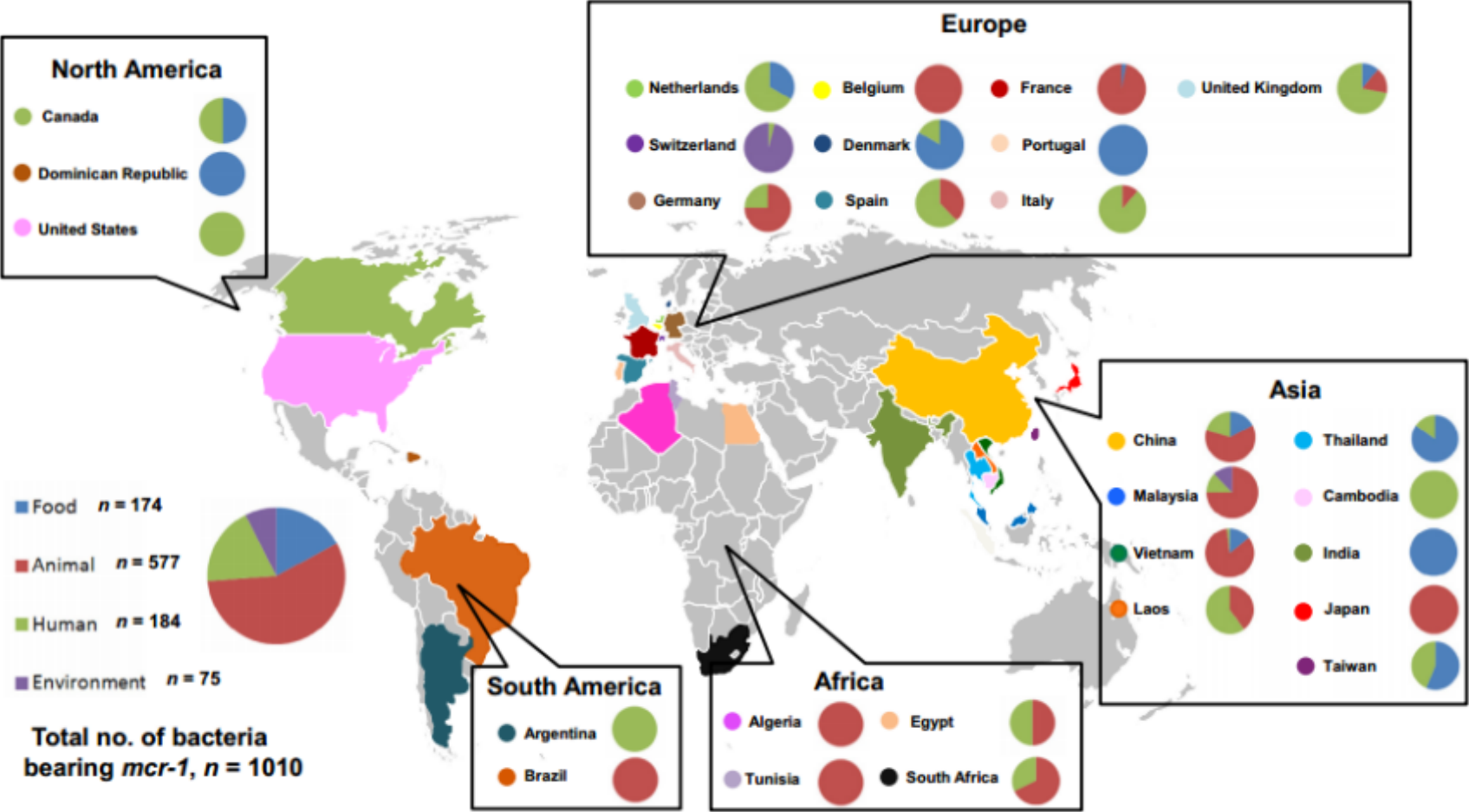
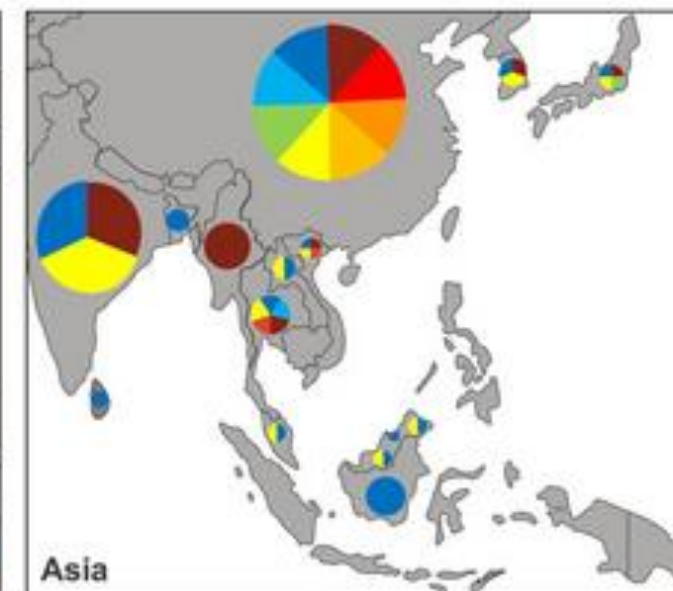
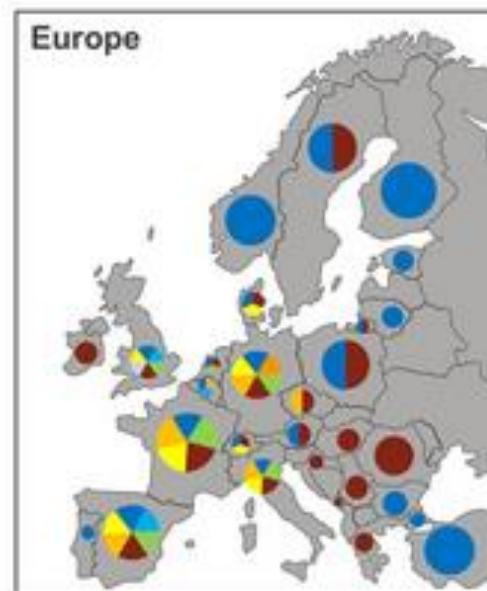
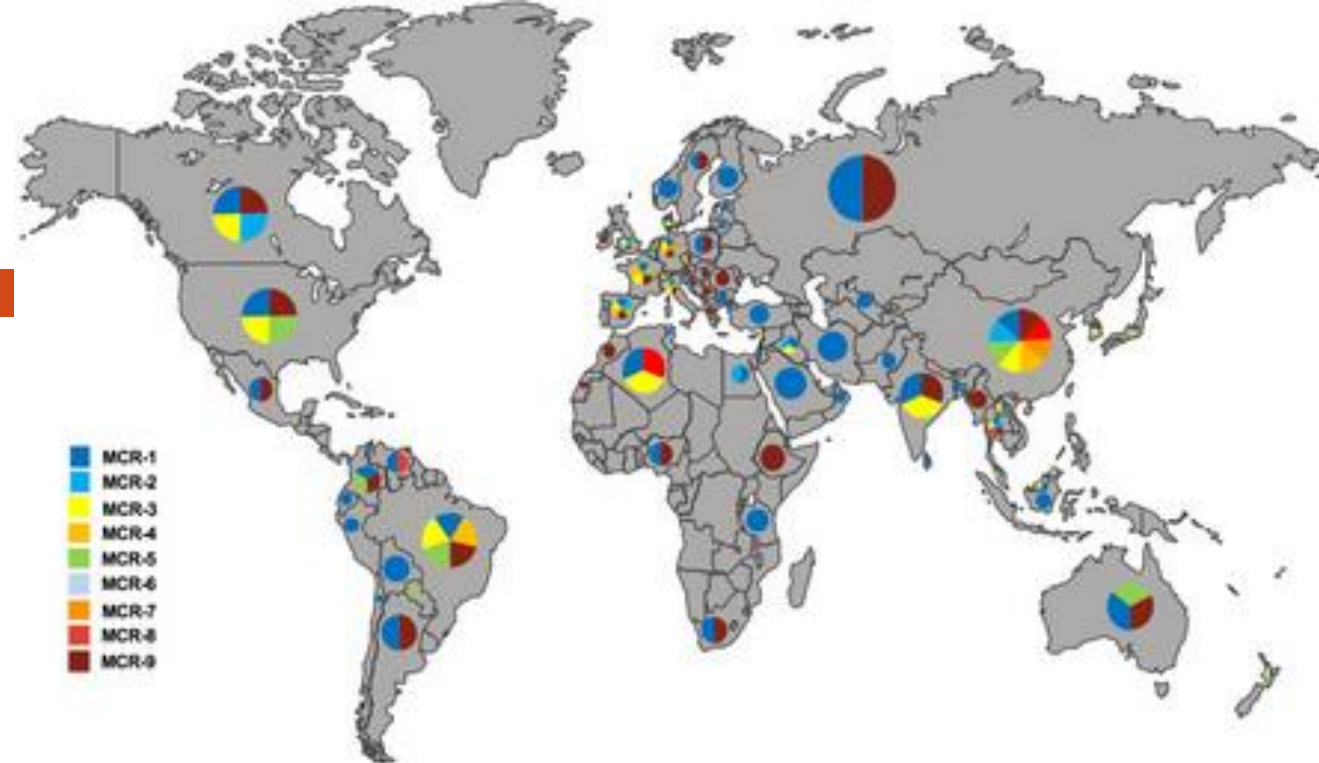


Fig. 2. Global distribution of plasmid-mediated *mcr-1* colistin-resistant strains isolated from environments, foods, animals and humans (November 2015 to April 2016).

mcr-1 à *mcr-9*



Résistances acquises à la colistine

- Prévalence de la résistance (données CNR 2019-2020)
 - *K. pneumoniae* : 3/85 souches résistantes à la colistine (3,5%) possédaient le gène *mcr-1*.
 - *Pyo* : 3,3% ; aucun gène *mcr*
 - *Acinetobacter* : 4,4% ; aucun gène *mcr*

→ Le HCSP recommande de tester la résistance à la colistine chez toute souche d'entérobactérie productrice de carbapénémase (EPC)

Résistance aux antibiotiques chez
H. influenzae et les autres BGN exigeants

Résistances intrinsèques des BGN exigeants

Espèces	Ticarcilline, pipéracilline, aztréonam	Céphalosporines de 1 ^{re} à 4 ^e génération	Lincosamides	Streptogramines	Triméthoprime	Acide nalidixique	Colistine
<i>Campylobacter</i> spp. (excepté <i>C. ureolyticus</i> , espèce anaérobie stricte)	R	R		R	R		R
<i>Campylobacter fetus</i> et <i>lari</i>	R	R		R	R	R	R
<i>Haemophilus</i> spp.			R	r			
<i>Moraxella catarrhalis</i>			R		R		
<i>Moraxella</i> spp. (autres espèces)							
<i>Neisseria</i> spp.			R		R		R
<i>Pasteurella multocida</i>		R ¹	R	R			

- β -lactamines : Résistance pénicilline G et M

Résistances acquises aux β -lactamines de *H. influenzae*

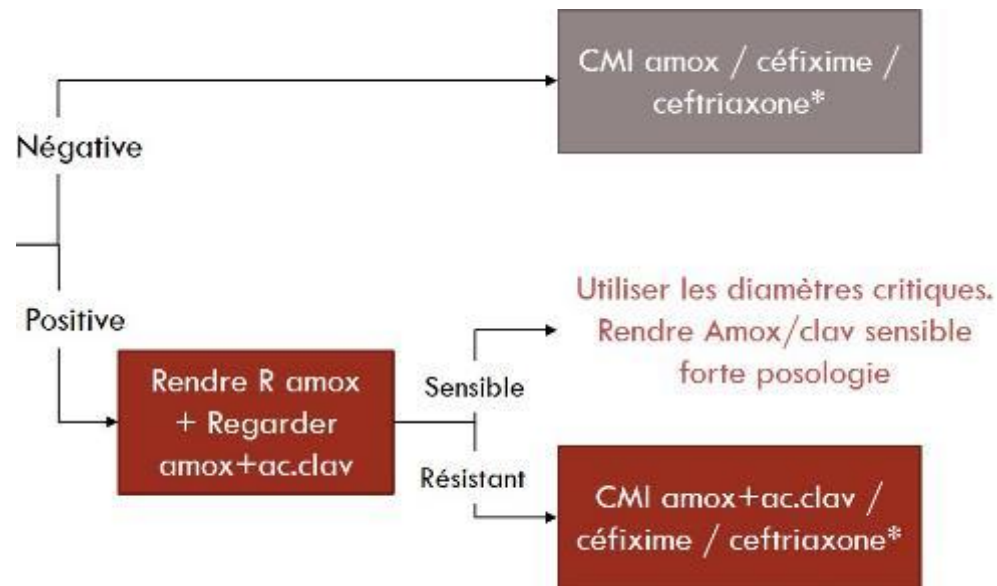
- ▣ Pénicillinase : R amox, ticar, pipéracilline
- ▣ Modification PLP

phénotype	sauvage	Pase	PLP
Péni A	S	R*	R\$
Péni A-Clav.	S	S	R
C2G (céfalexine)	S	S	R
CTX, CRO	S	S	S
Test céfinase	négatif	positif	négatif
génotype		Tem-1 (Rob-1)	PLP3A, 3B (<5%)

Résistances acquises de *H. influenzae*

- ❑ Résistance aux beta-lactamines :
 - ❑ Péni G ≥ 12 mm : Rendre les β -lactamines S sauf Amox oral/AMC oral/ Céfuroxime oral : I (Sensible forte posologie)
 - ❑ Pénicillinase (β -lactamase +): R amox, ticar, pipéracilline (Faire CMI AMC, C3G, ... si diamètre AMC résistant)
 - ❑ Modification PLP : faire des CMI (Amox, C3G,...)

Pénicilline G disque à 1 UI Diamètres de la zone d'inhibition	Bêta-lactamase
≥ 12 mm	Ne pas tester
< 12 mm	Bêta-lactamase négative
	Bêta-lactamase positive 



Résistances aux nouveaux antibiotiques



Résistances aux nouvelles molécules

□ **Ceftolozane/tazobactam :**

- *Pseudomonas aeruginosa* : carbapénémases, BLSE, AmpC hyperproduite, ESAC

[https://maquette.cnr-resistance-antibiotiques.fr/ressources/pages/M%C3%A9canismes%20de%20r%C3%A9sistance%20au%20ceftolozane%20\(Patrick%20PI%C3%A9siat%202018\).pdf](https://maquette.cnr-resistance-antibiotiques.fr/ressources/pages/M%C3%A9canismes%20de%20r%C3%A9sistance%20au%20ceftolozane%20(Patrick%20PI%C3%A9siat%202018).pdf)

- Enterobacterales : carbapénémases, BLSE, Céphalosporinase hyperproduite, pompes d'efflux

□ **Ceftazidime/avibactam :**

- MBLs, mutations dans le site actif de β -lactamases (KPC, AmpC, OXA-48), imperméabilité (mutations de porines), pompes d'efflux

Wang et al, Journal of global antimicrobial resistance, 2020

<https://doi.org/10.1016/j.jgar.2019.12.009>

Résistances aux nouvelles molécules

□ Cefiderocol :

□ *P. aeruginosa* :

- MBL carbapenemases
- BLSE
- AmpC/ESAC
- OprD-
- Mécanismes combinés

□ Imipénème/relebactam

□ *Pseudomonas aeruginosa* :

- Efflux
- Carbapenemase
- BLSE
- Mécanismes combinés

□ *K. pneumoniae* :

- Mutants OmpK

□ Méro/vaborbactam

□ *Enterobacteriaceae*

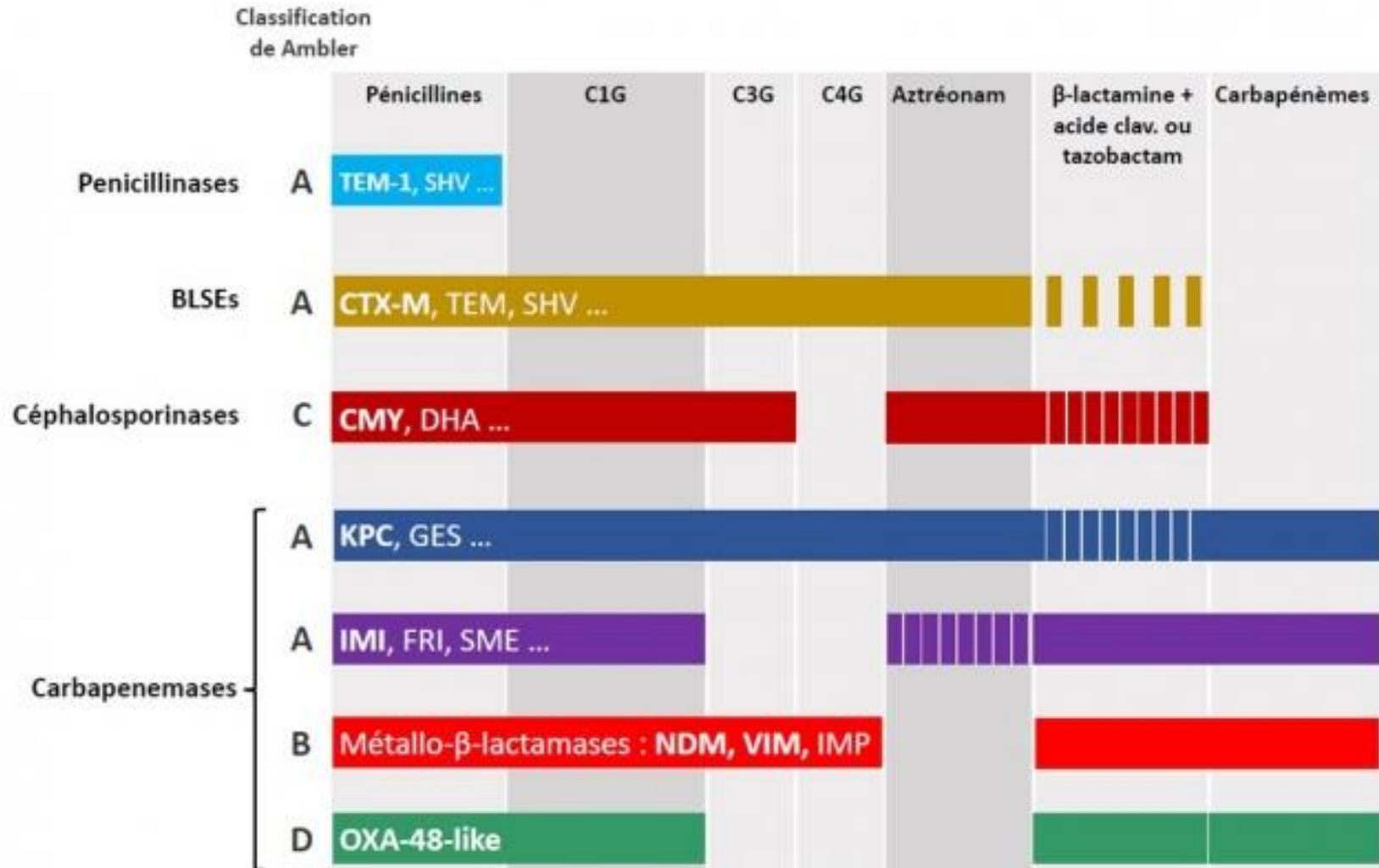
- Mutations Omp
- Efflux
- Surexpression KPC

CONCLUSION



Résumé du spectre d'hydrolyse des β -lactamases

<https://www.cnr-resistance-antibiotiques.fr>



<https://www.cnr-resistance-antibiotiques.fr/phototheque-9.html>

Choisir le bon ATB selon le mécanisme de résistance identifié

Agent	KPC-producer	NDM-producer	OXA-48-like-producer	Carbapenem-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Carbapenem-resistant <i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Aztreonam-avibactam	Vert	Vert	Vert	Jaune	Rouge	Vert
Cefiderocol	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert
Ceftazidime-avibactam ¹	Vert	Rouge	Vert	Jaune	Rouge	Rouge
Ceftolozane-tazobactam ¹	Rouge	Rouge	Rouge	Jaune	Rouge	Jaune
Eravacycline ^{1,2}	Vert	Vert	Vert	Rouge	Vert	Vert
Fosfomicin (intravenous)	Jaune	Jaune	Jaune	Jaune	Rouge	Rouge
Imipenem-relebactam ³	Vert	Rouge	Jaune	Vert	Rouge	Rouge
Meropenem-vaborbactam ¹	Vert	Rouge	Rouge	Rouge	Rouge	Rouge
Plazomicin ^{1,4}	Vert	Jaune	Vert	Jaune	Rouge	Rouge
Polymyxin B ^{1,5} or Colistin ^{1,5}	Jaune	Jaune	Jaune	Jaune	Jaune	Jaune
Tigecycline ^{1,2}	Vert	Vert	Vert	Rouge	Vert	Vert

Tamma et al, *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, 2019

Vert : sensibilité >80%;
 Jaune : sensibilité 30-80
 Rouge : résistance intrinsèque ou <30%.

**Sensibilité des β -lactamines pour les souches résistantes aux carbapénèmes réceptionnées au CNR de la résistance aux antibiotiques
(sites du Kremlin-Bicêtre et de Besançon, période 2017-2021)**

	<i>Enterobacterales</i>					<i>P. aeruginosa</i>		<i>A. baumannii</i>
	Non EPC	KPC	NDM	VIM	OXA-48	AmpC ↑ + OprD +/-Efflux	MBL	CARBA
Prévalence de la sensibilité (% de souches sensibles) parmi les souches résistantes aux carbapénèmes	33 %	2 %	15 %	6 %	43 %	92 %	4 %	99 %
Céfotaxime / Ceftriaxone								
Céfépime								
Ceftolozane-tazobactam								
Ceftazidime								
Ceftazidime-avibactam								
Imipénème								
Imipénème-relebactam								
Méropénème								
Méropénème-vaborbactam								
Aztréonam								
Aztréonam + ceftazidime-avibactam								
Céfidérocol							a	b

% de sensibilité	0	1 - 10	11 - 20	21 - 30	31 - 40	41 - 50	51 - 60	61 - 70	71 - 80	81 - 90	90 - 100
------------------	---	--------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	----------

Conclusion

- ❑ Résistances en constante augmentation: BLSE, carbapénémases, souches PDR +++
- ❑ Grande diversité de mécanismes de résistances acquis
- ❑ Profils d'antibiorésistance très variés → expertise du microbiologiste +++
- ❑ Zones à risque et voyages
- ❑ Nécessité d'un dépistage précoce et d'un isolement des patients porteurs ou infectés +++
- ❑ Optimisation des traitements antibiotiques (durées, posologies, perfusion continue, dosages...) , réduction de la pression de sélection antibiotique
- ❑ Nouvelles voies thérapeutiques : nouveaux antibiotiques (CAZ/Avibactam, Ceftolozane/Tazobactam, AZT/Avibactam, Méropénème/Vaborbactam, Imipénème/Relebactam), inhibiteurs des mécanismes de R, inhibiteurs de la virulence, phagothérapie, anticorps, etc.

Pour en savoir plus

- P. Courvalin, Antibiogramme, 3^{ème} édition, Editions ESKA
- European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net)
- CA-SFM 2023
- <https://www.cnr-resistance-antibiotiques.fr/>
 - ▣ Rapports annuels
 - ▣ Présentations
 - ▣ Algorithmes de dépistage
 - ▣ Photothèque
 - ▣ Carte des résistances

Merci pour votre attention !

« Tout ce qui ne tue pas la bactérie la rend plus forte »

