

Résistance aux bêta-lactamines chez les entérobactéries

Laurence Armand- Lefevre
Service de bactériologie

Groupe Hospitalier Bichat - Claude-Bernard
IAME, UMR 1137, Université Paris Cité

2025

Résistance naturelle et Résistance acquise

- **Résistance naturelle**

- présente chez toutes les souches de l'espèce.

– phénotype "sauvage"

Chromosomique

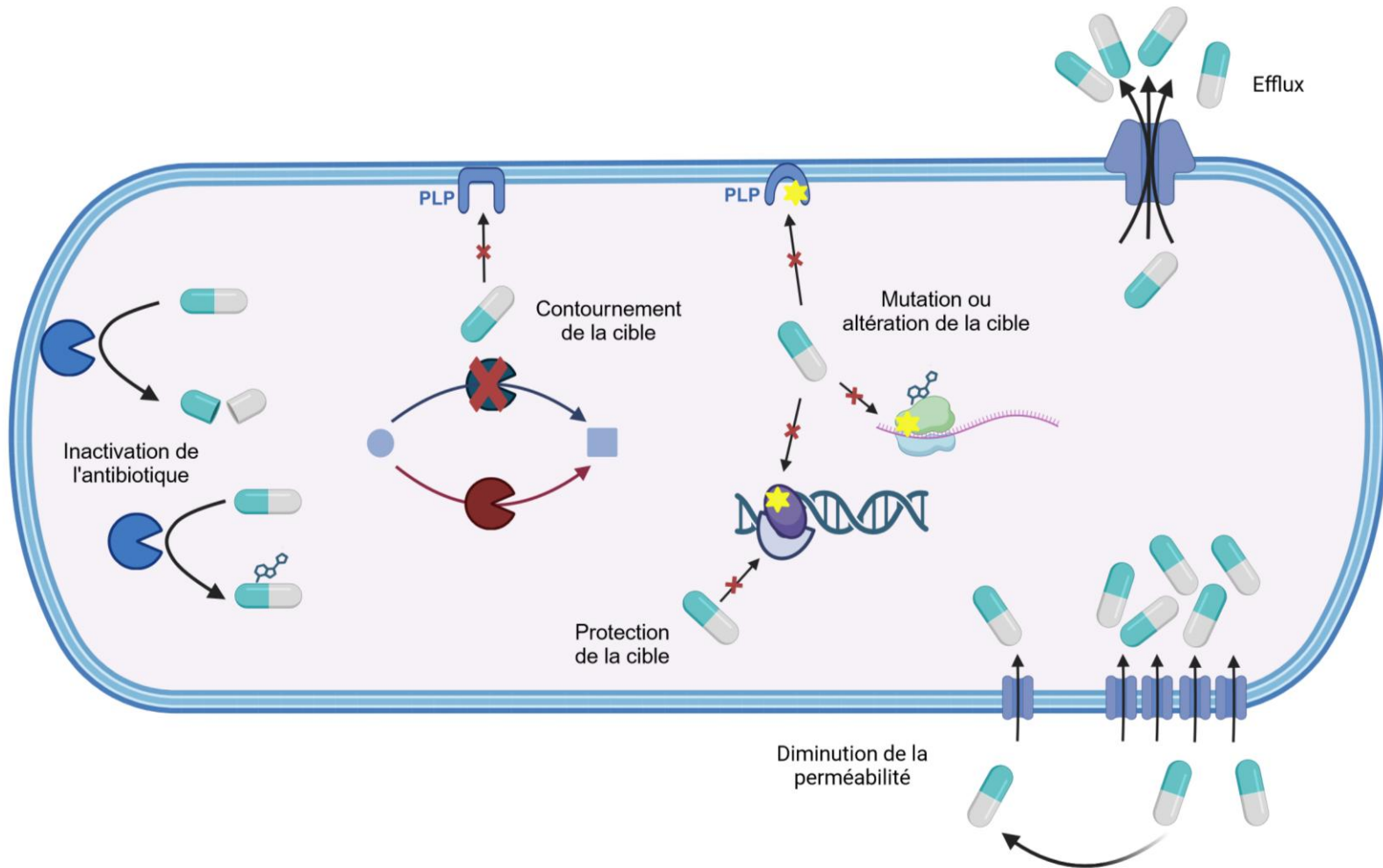
- **Résistance acquise**

- propre à certaines souches de l'espèce

– phénotype "anormal"

*Chromosomique (mutation)
Acquisition de nouveaux gènes*

Mécanismes de résistance



Résistance naturelle des Entérobactéries aux bêta-lactamines - classification

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



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

- **Résistance naturelle**

- présente chez toutes les souches de l'espèce.

– phénotype "sauvage"

Chromosomique

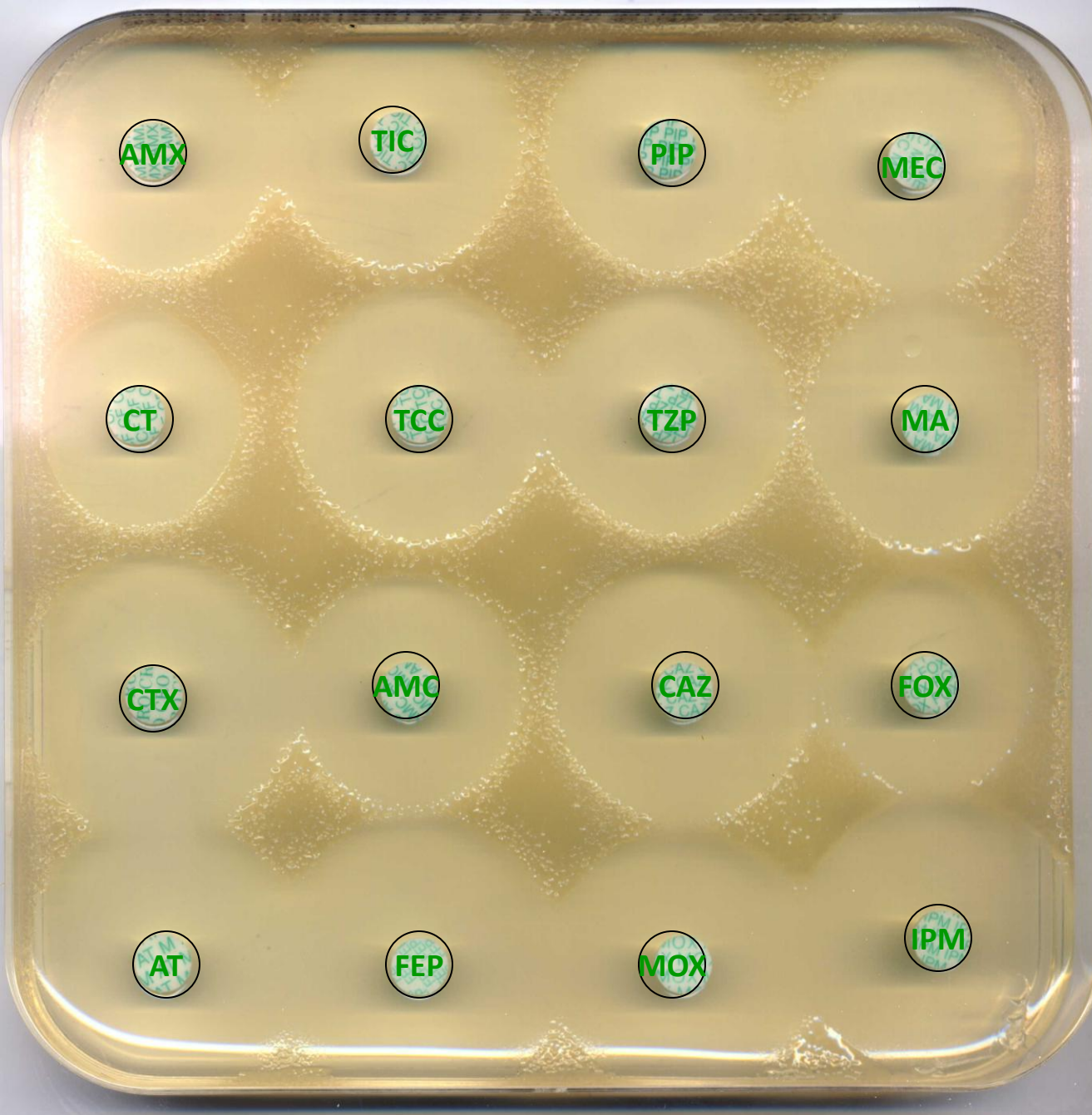
- Résistance acquise

- propre à certaines souches de l'espèce

– phénotype "anormal"

*Chromosomique (mutation)
Acquisition de nouveaux gènes*

Escherichia coli
« sauvage »

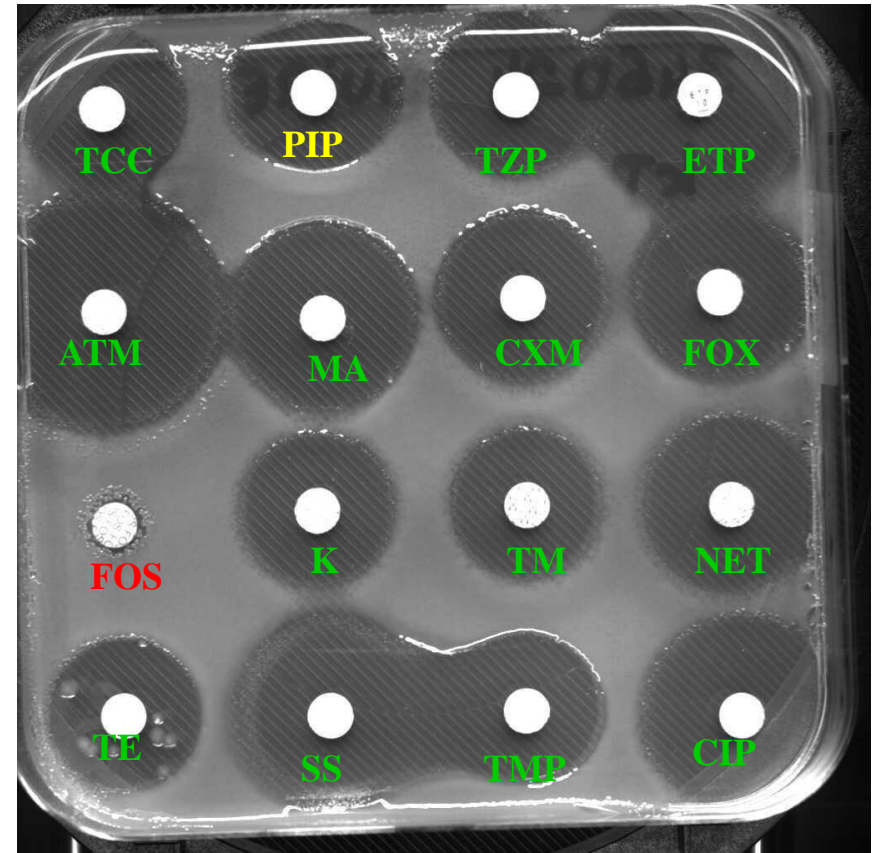
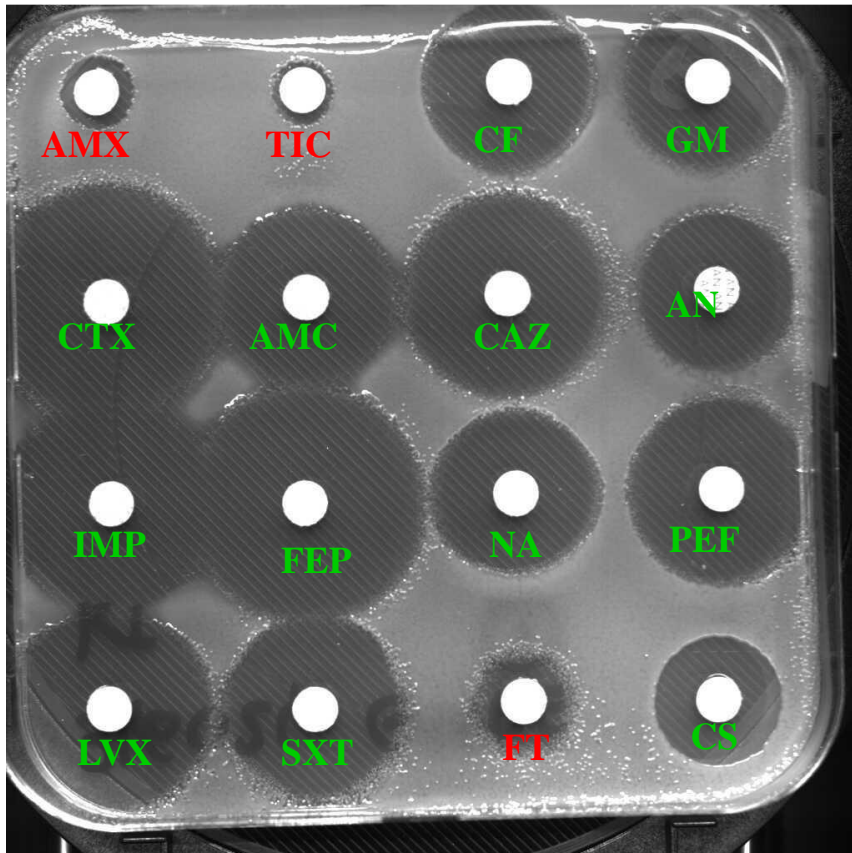


Sensibilité aux antibiotiques

**Pénicillinase
de bas niveau**

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

Klebsiella pneumoniae



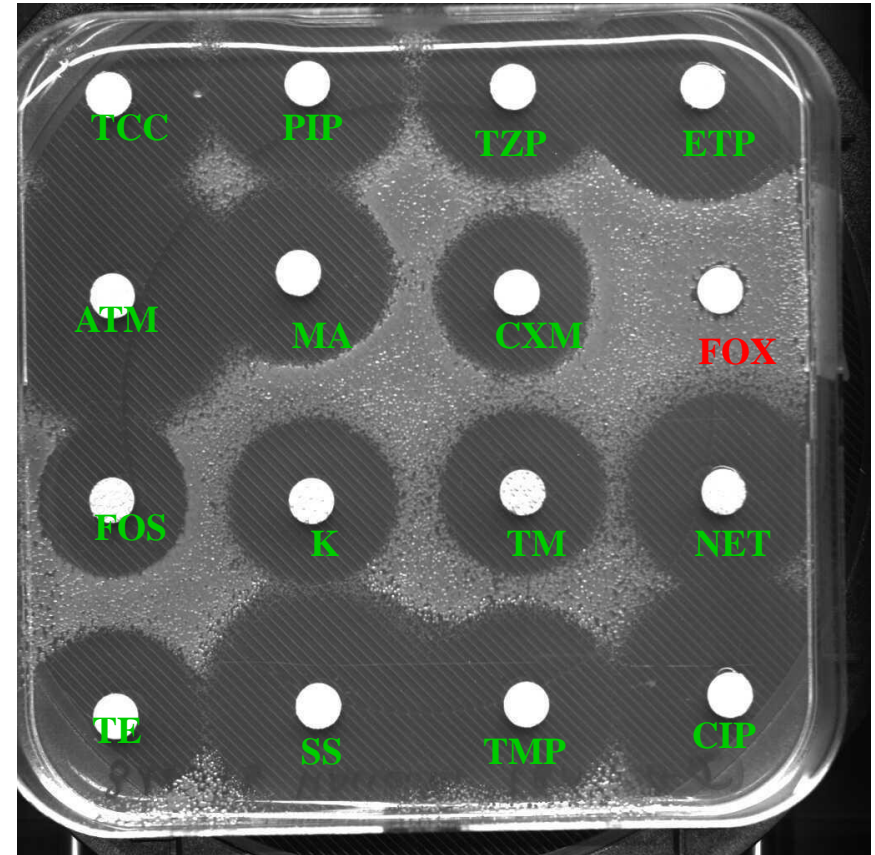
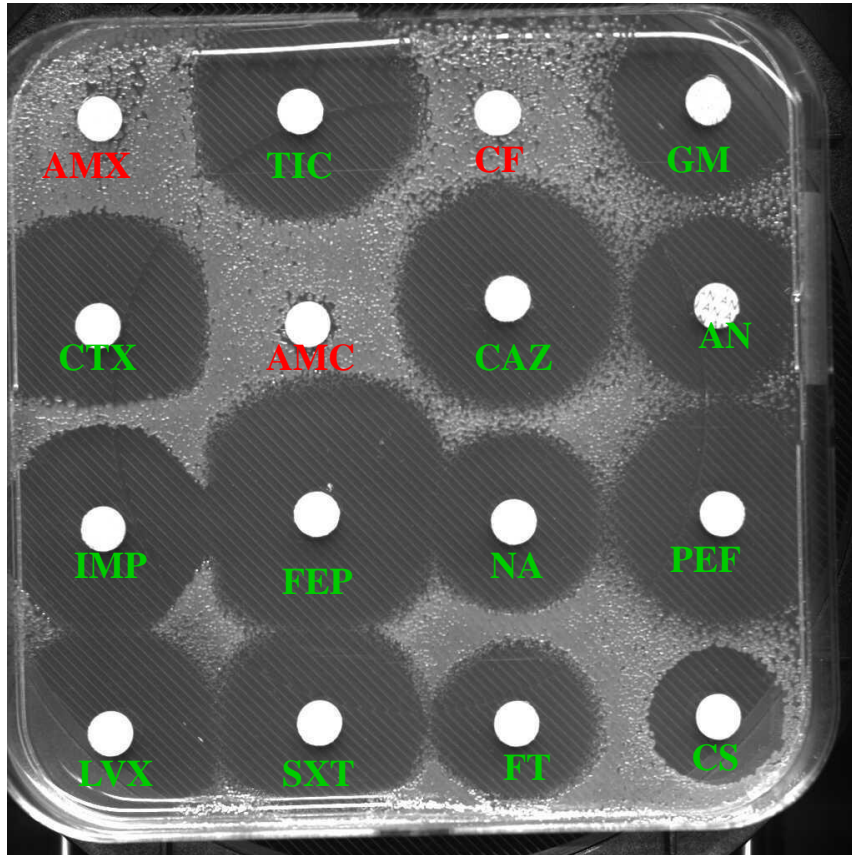
Sensibilité aux antibiotiques

**Céphalosporinase
bas niveau**

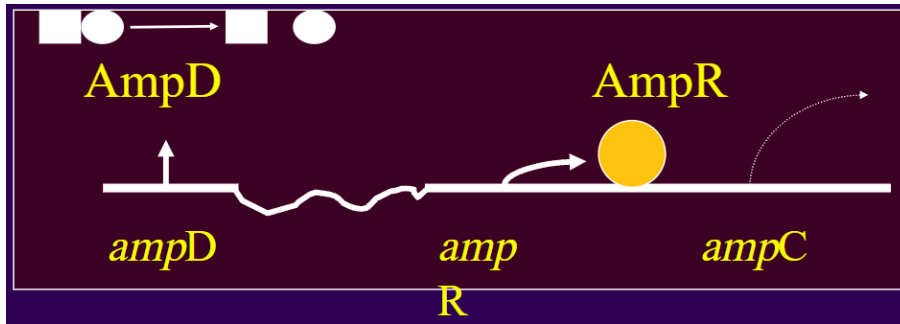
Enterobacter cloacae

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

Enterobacter cloacae

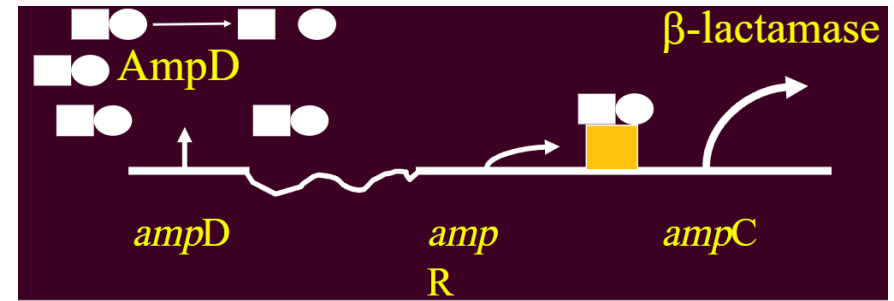


Expression *ampC* bas niveau



Fragments de parois recyclés par AmpD
AmpR en conformation « répresseur »
Gène de céphalosporinase *ampC* peu exprimé

Induction *ampC*



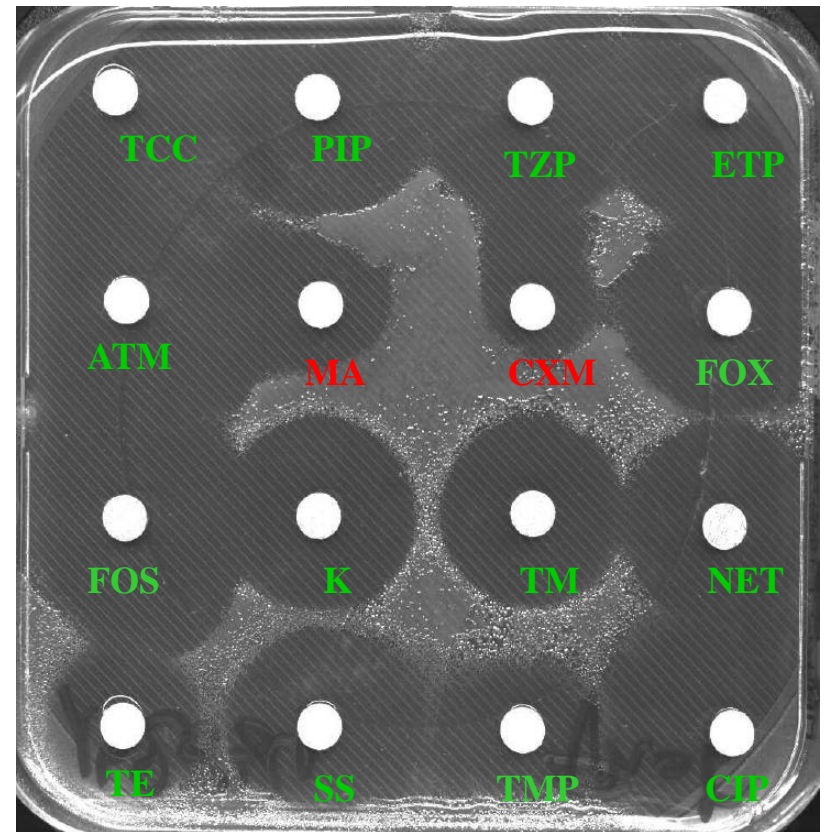
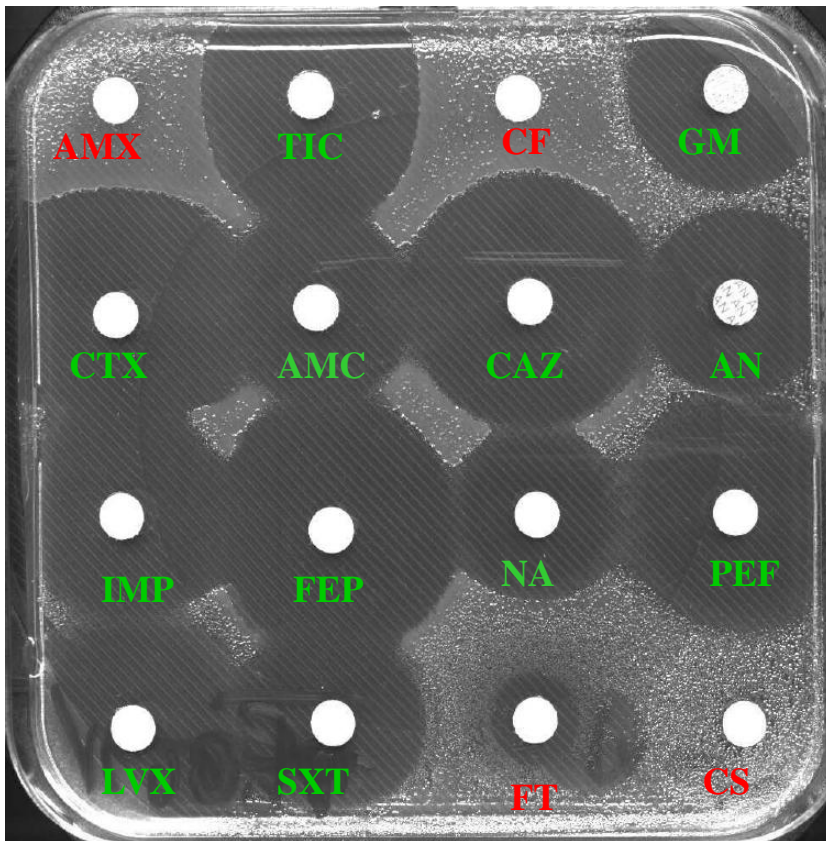
Trop de fragments à recycler, AmpD débordée
Les fragments convertissent AmpR en activateur
Gène de céphalosporinase *ampC* hyper-exprimé

Sensibilité aux antibiotiques

**Céphalosporinase
récupérée par
l'acide clavulanique
« céfuroximase »
*Proteus vulgaris***

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

Proteus vulgaris



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

- **Résistance naturelle**
 - présente chez toutes les souches de l'espèce.

- **Résistance acquise**
 - propre à certaines souches de l'espèce

– phénotype "sauvage"

– phénotype "anormal"

Chromosomique

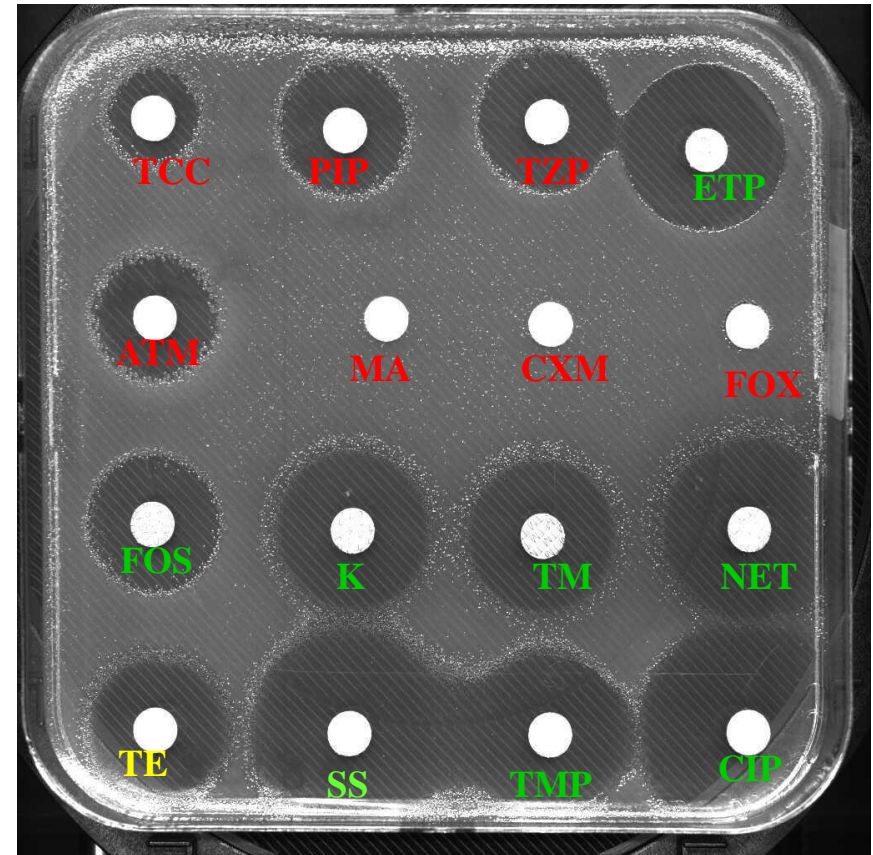
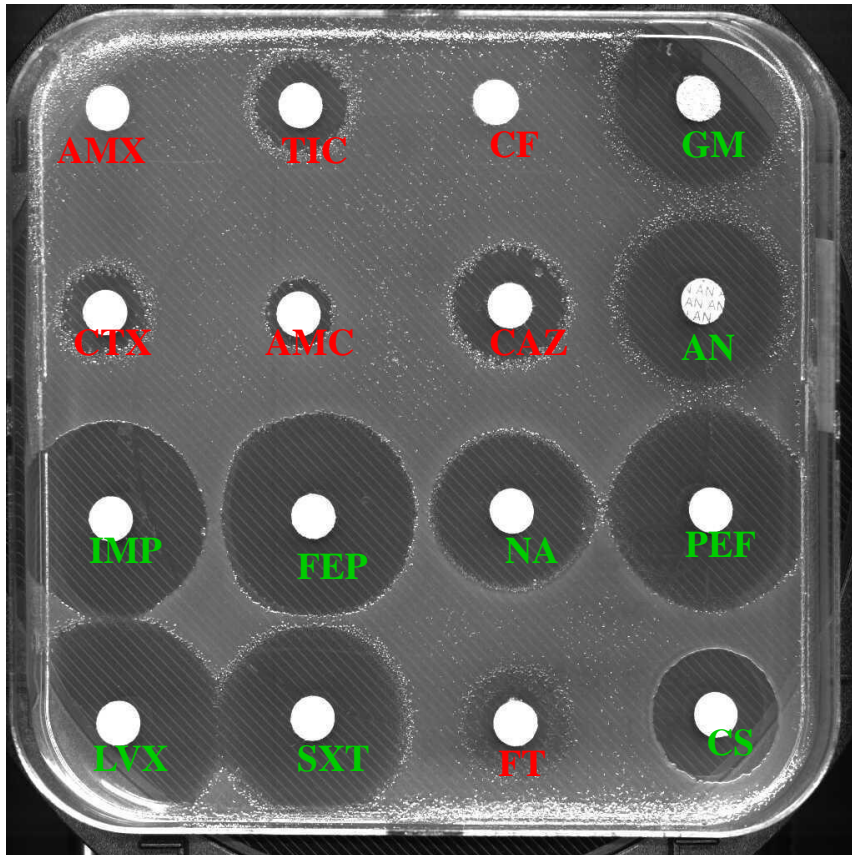
Chromosomique (mutation)
Acquisition de nouveaux gènes

Sensibilité aux antibiotiques - *E. cloacae*

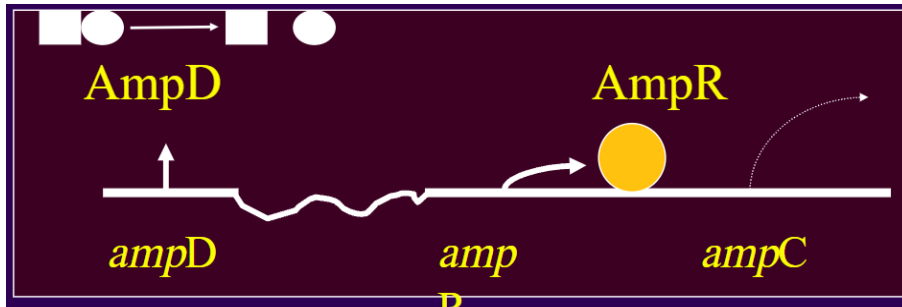
| | | | |
|---------------------|-----------|-------------------|-----------|
| Amoxicilline | Résistant | Kanamycine | Sensible |
| Amox. + Ac. Clav. | Résistant | Gentamicine | Sensible |
| Ticarcilline | Résistant | Tobramycine | Sensible |
| Ticar; + Ac. Clav. | Résistant | Nétilmicine | Sensible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

Céphalosporinase dérégulée
Enterobacter cloacae

Enterobacter cloacae

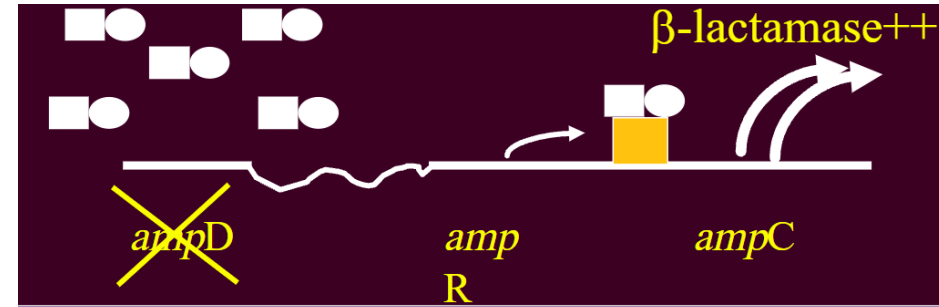


Expression *ampC* bas niveau



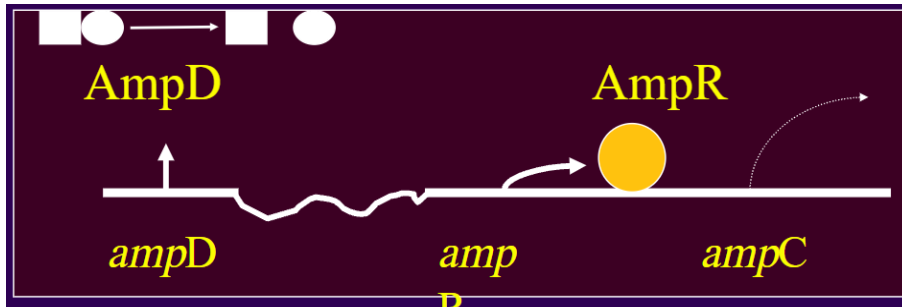
Fragments de parois recyclés par AmpD
AmpR en conformation « répresseur »
Gène de céphalosporinase *ampC* peu exprimé

Dérépression

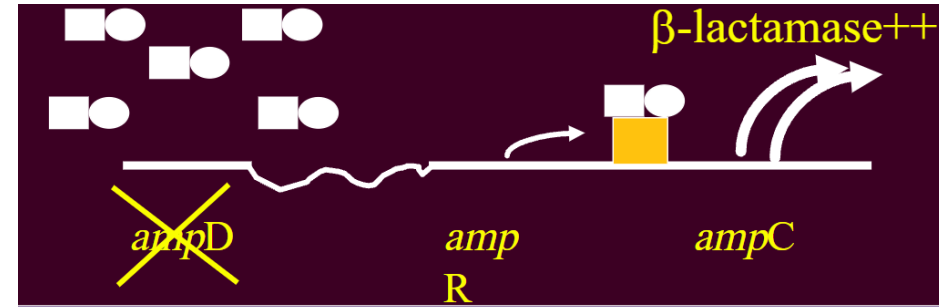


Gène *ampD* muté → AmpD non produite
AmpR converti constamment en activateur
ampC hyper-exprimé

Expression *ampC* bas niveau



Dérépression



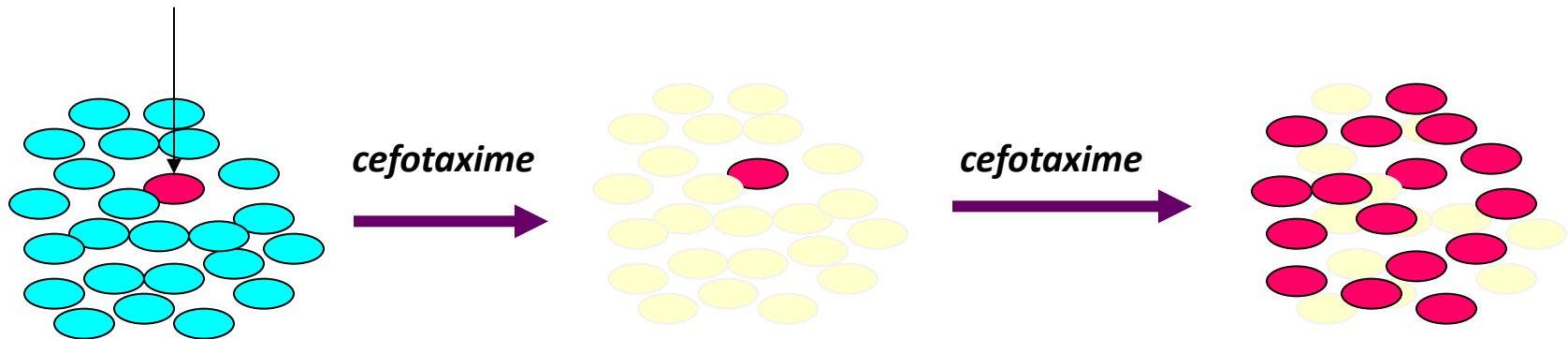
Fragments de parois recyclés par AmpD
AmpR en conformation « répresseur »

Gène de céphalosporinase *ampC* peu exprimé

Gène *ampD* muté → AmpD non produite
AmpR converti constamment en activateur

ampC hyper-exprimé

Mutant déréprimé (10^{-6} – 10^{-7})



Mutant naturel

SELECTION

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

- **Résistance naturelle**
 - présente chez toutes les souches de l'espèce.

- **Résistance acquise**
 - propre à certaines souches de l'espèce

– phénotype "sauvage"

Chromosomique

– phénotype "anormal"

Chromosomique (mutation)
Acquisition de nouveaux gènes

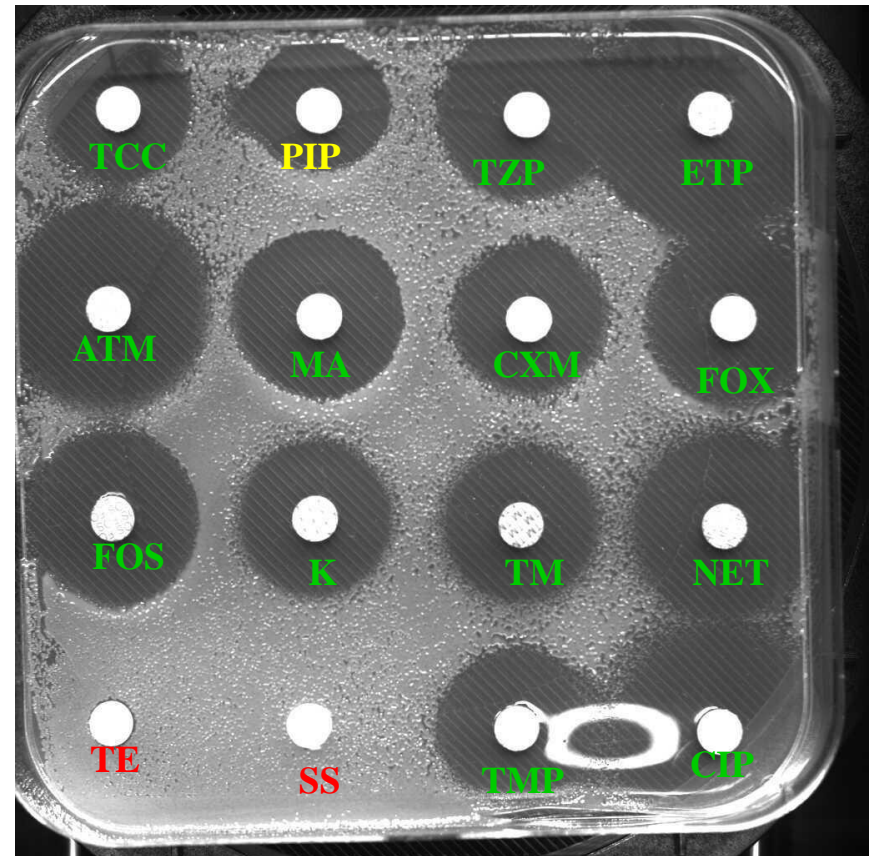
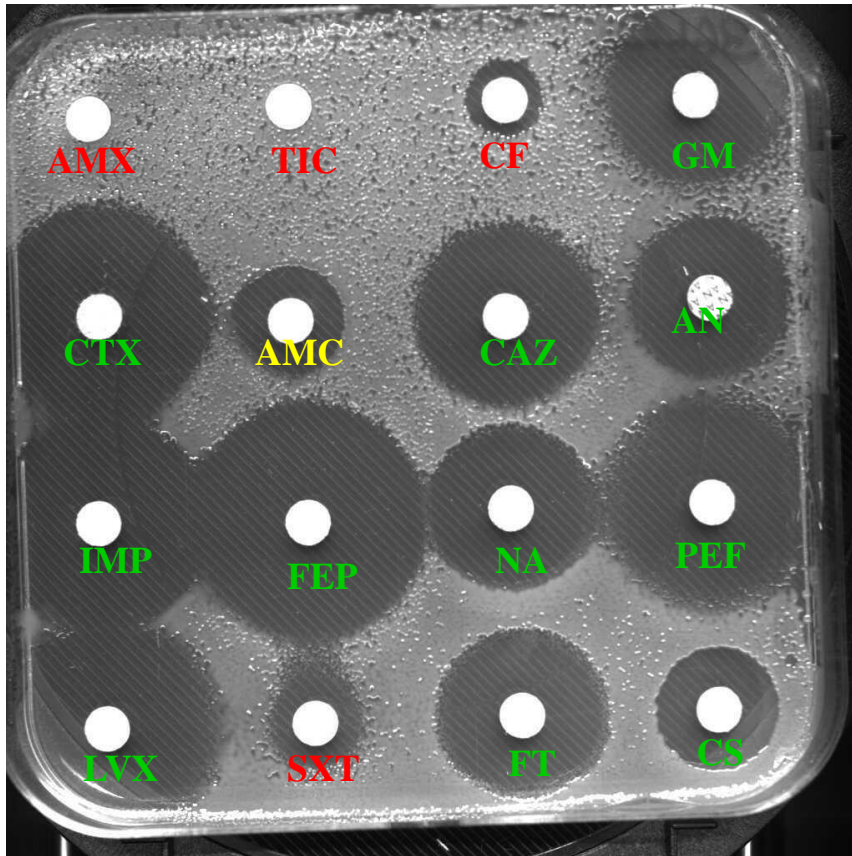


Sensibilité aux antibiotiques

**Pénicillinase
de haut niveau**

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

Escherichia coli



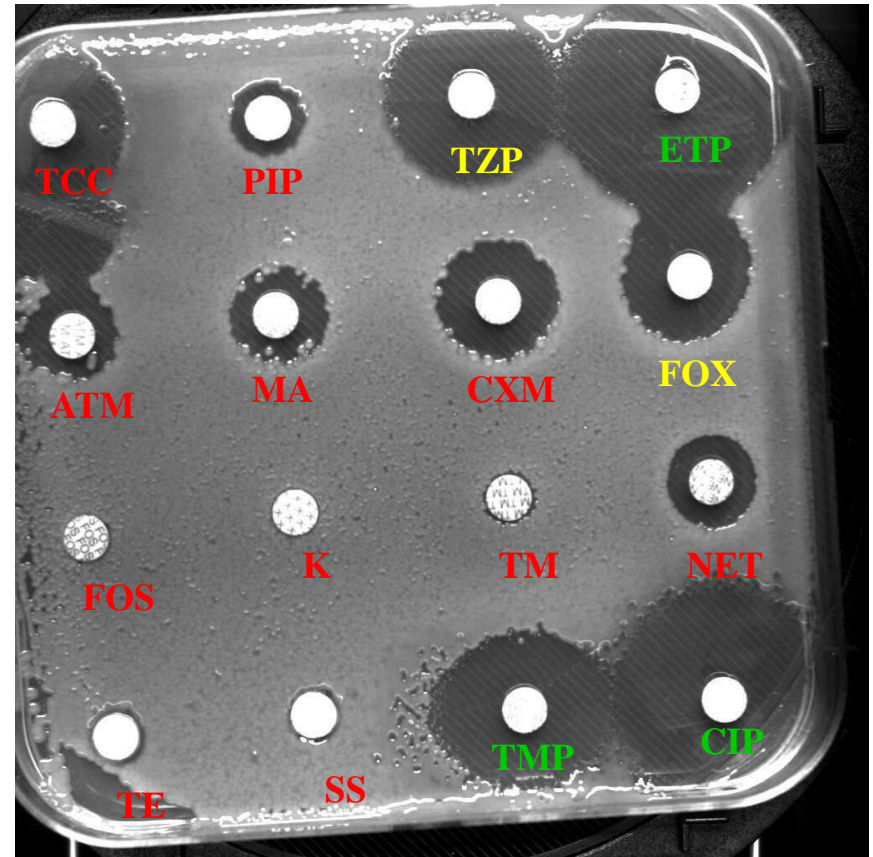
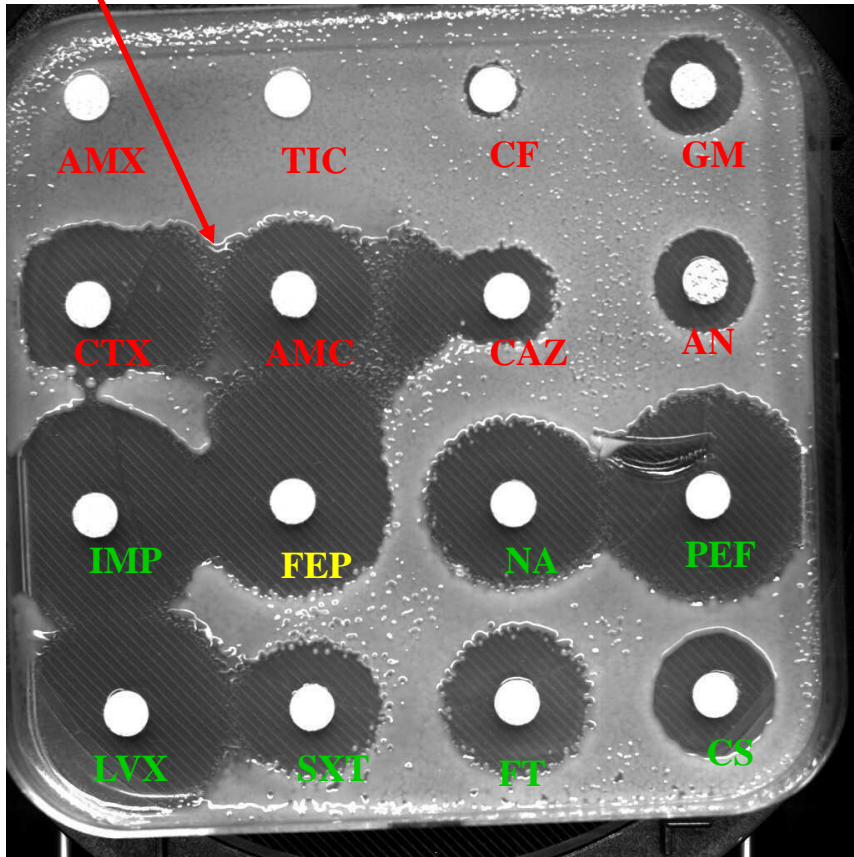
Sensibilité aux antibiotiques - *E. coli*

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

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

Escherichia coli
producteur de BLSE

Escherichia coli producteur de BLSE



Comment faire la différence entre céphalosporinase dérégulée et BLSE ?

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



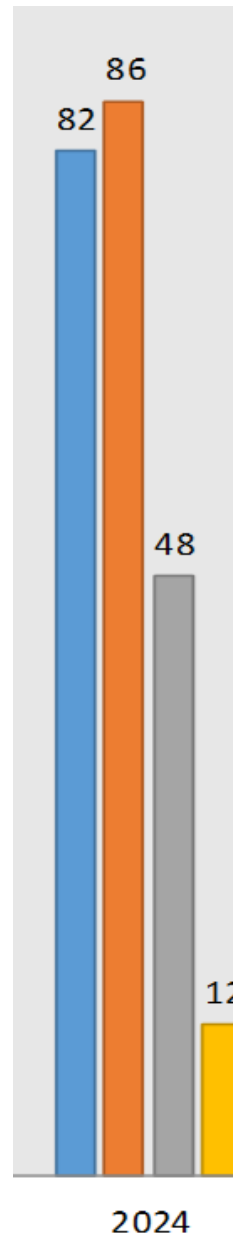
% de co-résistance aux antibiotiques chez les Entérobactéries productrices de BLSE

■ Co-trimoxazole

■ Ofloxacine

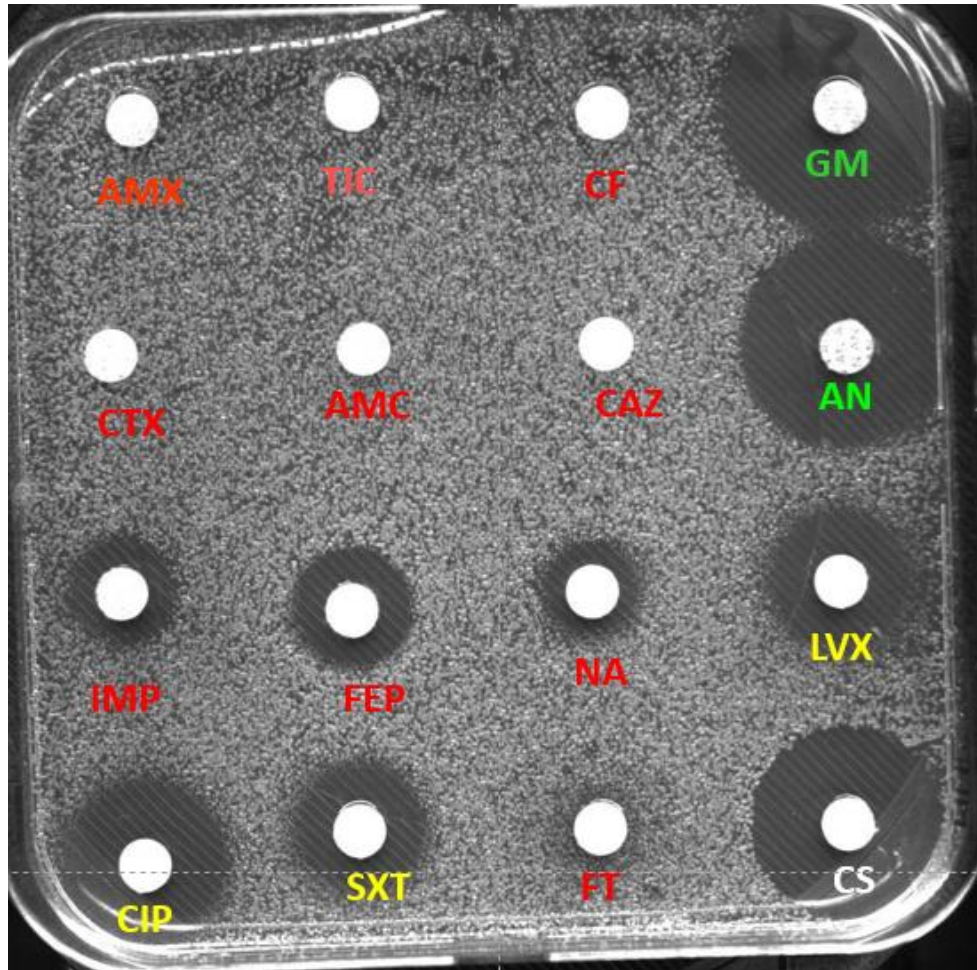
■ Gentamicine

■ Amikacine



Données Bichat-Claude Bernard, 2024
n=585 souches

Sensibilité aux antibiotiques - *Klebsiella aerogenes*



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

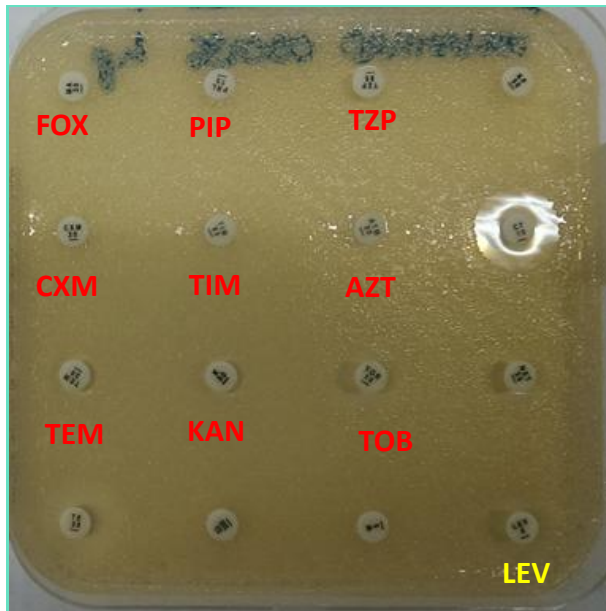
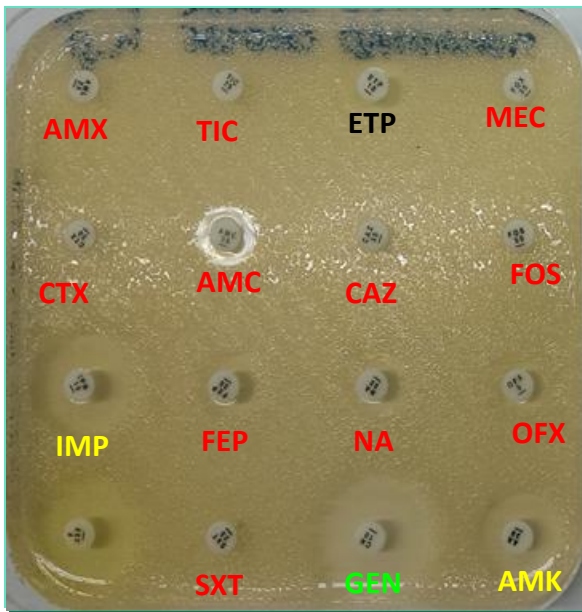
Cip
Co-

**Dérépression AmpC
+ BLSE + imperméabilité**

Résistance aux carbapénèmes chez les entérobactéries

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

Klebsiella pneumoniae



| | |
|---------------------------------------------------|-----------|
| Amoxicilline | Résistant |
| Amox. + Ac. Clav. | Résistant |
| Ticarcilline | Résistant |
| Ticar. + Ac. Clav. | Résistant |
| Pipéracilline | Résistant |
| Pipér. + Tazobactam | Résistant |
| Céfoxitine | Résistant |
| Céfotaxime | Résistant |
| Ceftazidime | Résistant |
| Céfépime | Résistant |
| Imipénème | Résistant |
| Ertapénème | Résistant |
| Amikacine | Résistant |
| Gentamicine | Sensible |
| <i>K. pneumoniae</i> productrice de carbapénémase | Résistant |
| | Résistant |

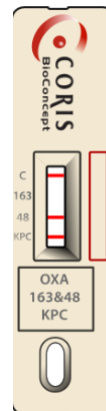
***K. pneumoniae* productrice de carbapénémase**

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

Tests complémentaires



Tests
colorimétriques



KPC + OXA-48

Tests
immunochromatographiques



PCR

Type d'enzyme

Carbapénémases selon classification de Ambler

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

Class A

Penicillinases

KPC



Class B :
Metallo- β -
lactamases

VIM, NDM, IMP

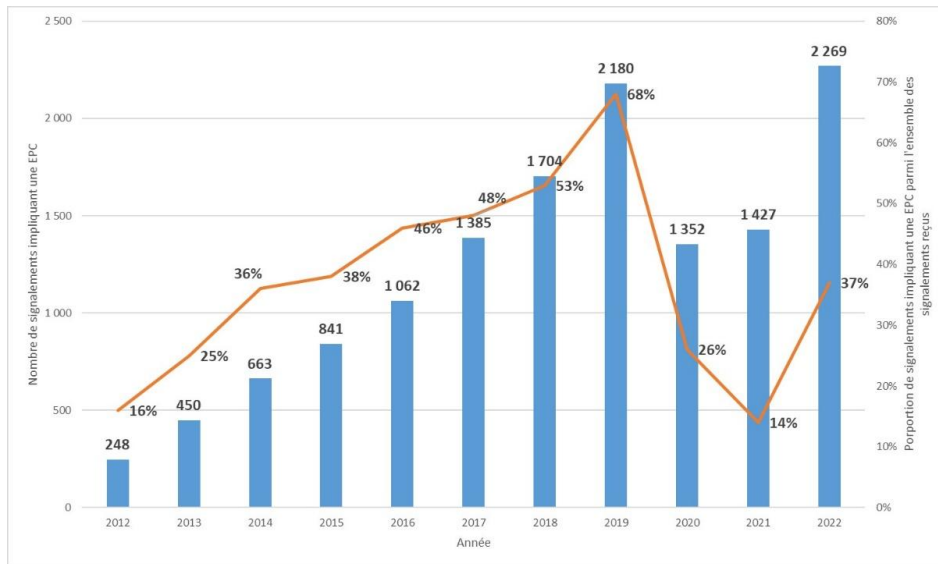


Class D
Oxacillinases

OXA-48 OXA-48-like

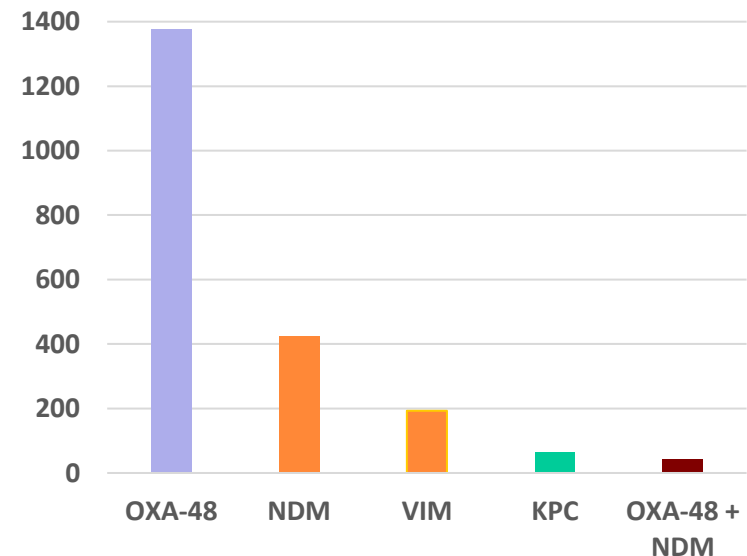


Augmentation du nombre de signalements EPC en France



Souches envoyées au CNR (2012-2020)

- 65% OXA-48
- 31% NDM / VIM (MBL)



Augmentation du nombre de signalements EPC
Santé publique France

Carbapénémases selon classification de Ambler

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

**Class A
Penicillinases
KPC**



**Class B :
Metallo- β -
lactamases**



VIM, NDM, IMP

**Class D
Oxacillinases**



OXA-48 OXA-48-like



Place des nouveaux antibiotiques « anti Gram négatif » pour le traitement des Entérobactéries multi et hautement résistantes

| | BLSE / AmpC | Classe A KPC | Classe D OXA-48 sans BLSE | Classe D OXA-48 + BLSE | Classe B MBL sans BLSE | Classe B MBL + BLSE |
|--------------------------|-------------|--------------|---------------------------|------------------------|------------------------|---------------------|
| Ceftazidime | Red | Red | Green | Red | Red | Red |
| Aztréonam | Red | Red | Red | Red | Green | Red |
| Ceftolozane / tazobactam | Yellow | Red | Red | Red | Red | Red |
| Céfépime/enmétazobactam | Green | Yellow | Yellow | Yellow | Red | Red |
| Ceftazidime / avibactam | Green | Green | Green | Green | Red | Red |
| Aztréonam/avibactam | Green | Green | Light Green | Light Green | Green | Green |
| Imipenem / relebactam | Green | Green | Red | Red | Red | Red |
| Meropenem / vaborbactam | Green | Green | Red | Red | Red | Red |
| Céfidérocol | Green | Green | Green | Green | Light Green | Light Green |

Proposition de positionnement des nouveaux antibiotiques

