



Hôpital européen Georges-Pompidou



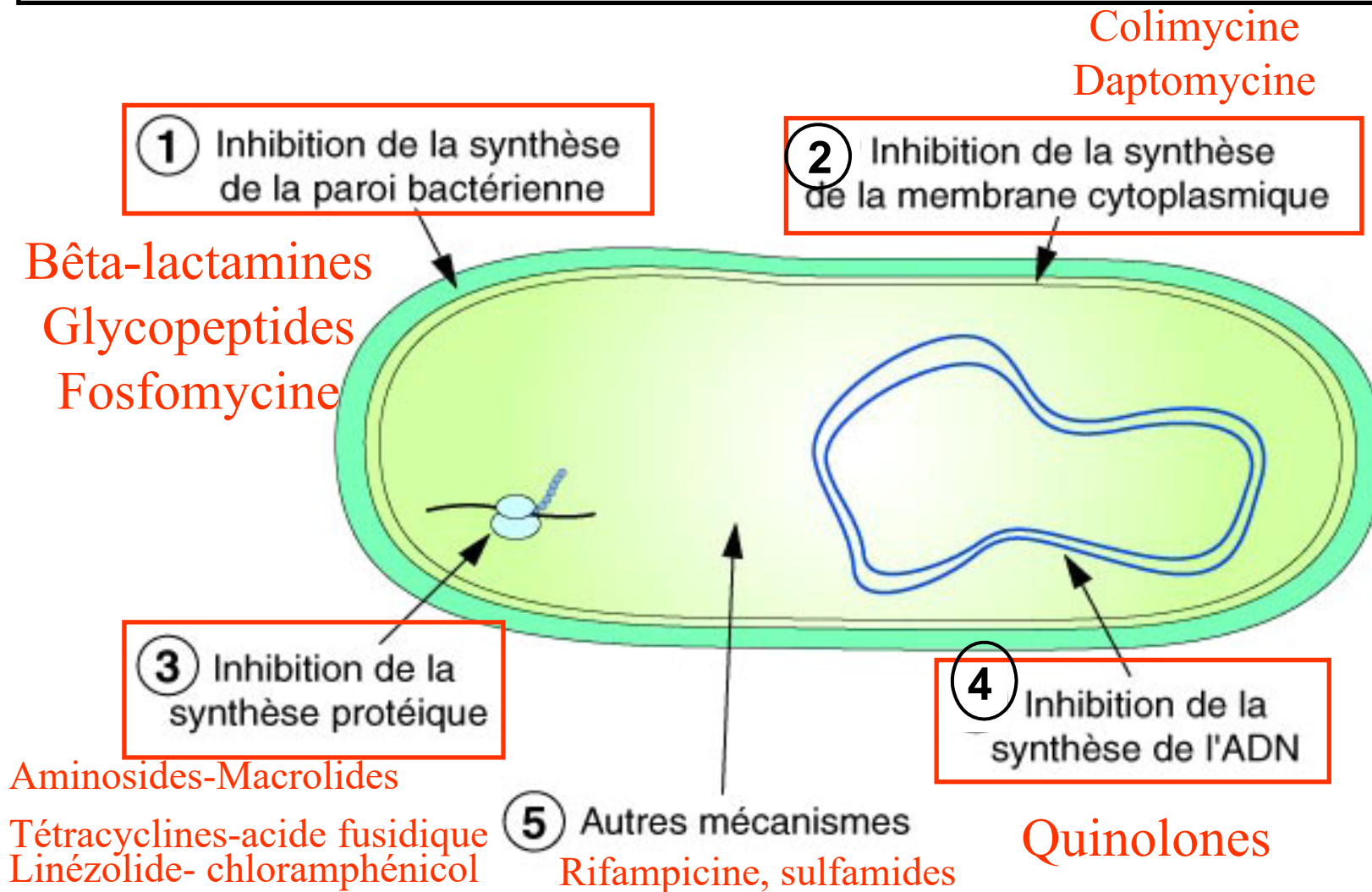
# **Mécanismes d'action et de résistance aux antibiotiques/ Session interactive autour de l'antibiogramme**

**J.L. Mainardi**

**Unité Mobile de Microbiologie Clinique  
Service de Microbiologie  
Hôpital Européen Georges Pompidou  
Faculté et Université Paris René Descartes**

# Généralités (1)

## Mécanisme de résistance lié au mode d'action de l'antibiotique



## Généralités (2)

La résistance est soit **naturelle** soit **acquise**

→ 4 grands mécanismes de résistance

➤ **Enzymatique**

➤ **Modification de la cible**

➤ **Imperméabilité**

➤ **Efflux**

} **Les plus fréquents**

## Généralités (3)

La résistance **naturelle** est caractéristique d'une espèce ou d'un genre ou d'un groupe

- Bactéries à Gram+ : colistine (structure)  
acide nalidixique (cible)
- Bactéries à Gram- : vancomycine (structure)
- Anaérobie : aminosides (imperméabilité)
- Genre *Klebsiella* : amoxicilline, ticarcilline, Pipéracilline (pénicillinase)
- Espèce *E. faecalis* : Céphalosporines (tous les entérocoques)-  
lincomycine-Clindamycine

# **Antibiotiques actifs sur la paroi bactérienne**

**1) Bêta-lactamines**

**2) Glycopeptides**

**3) Fosfomycine**

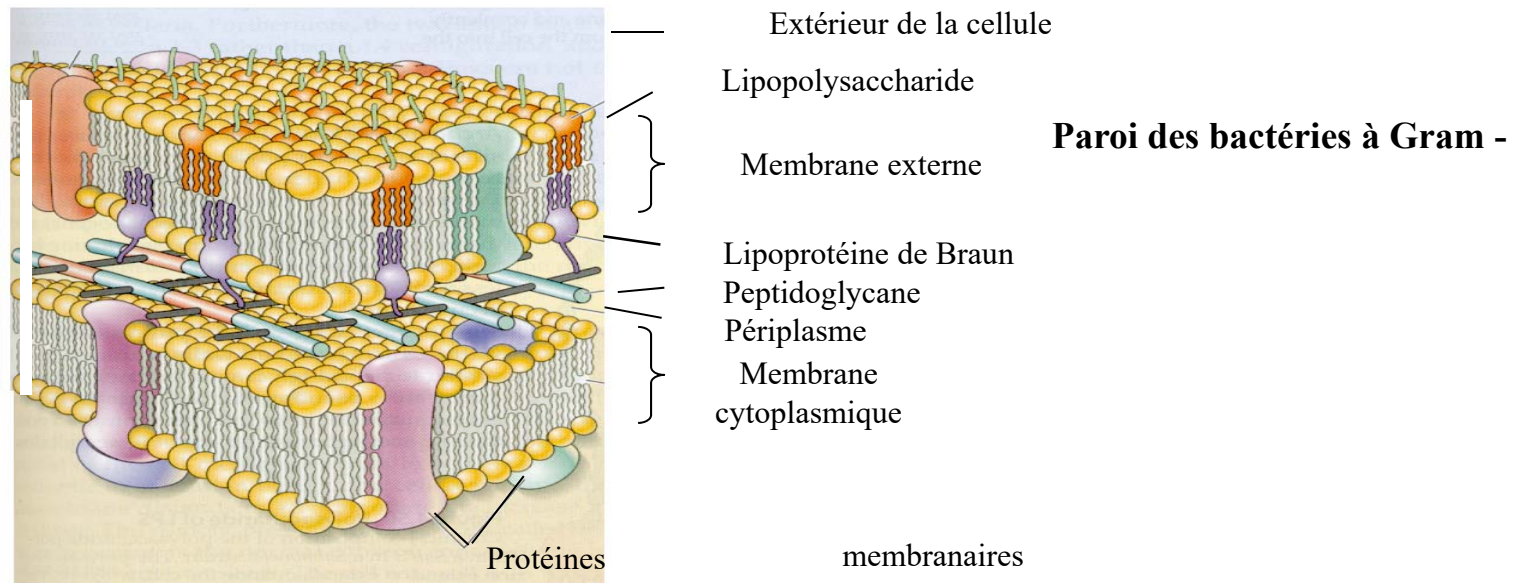
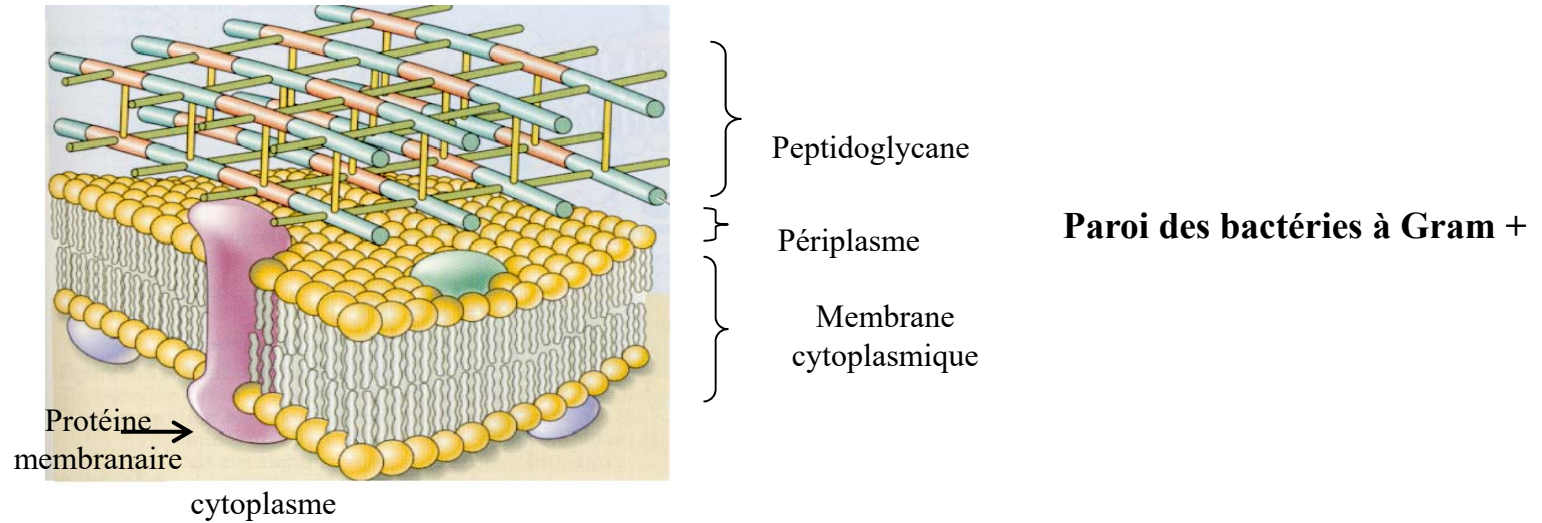
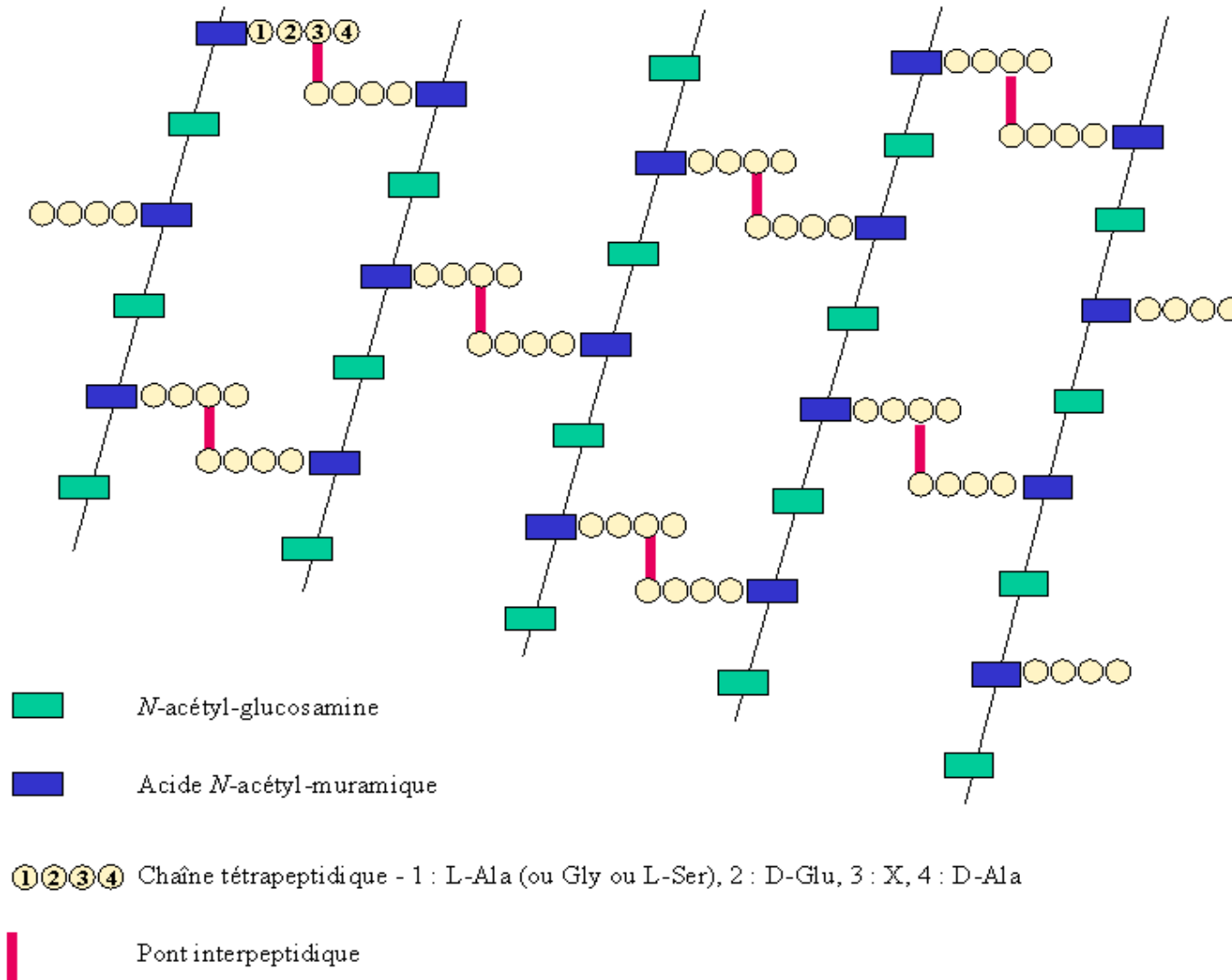
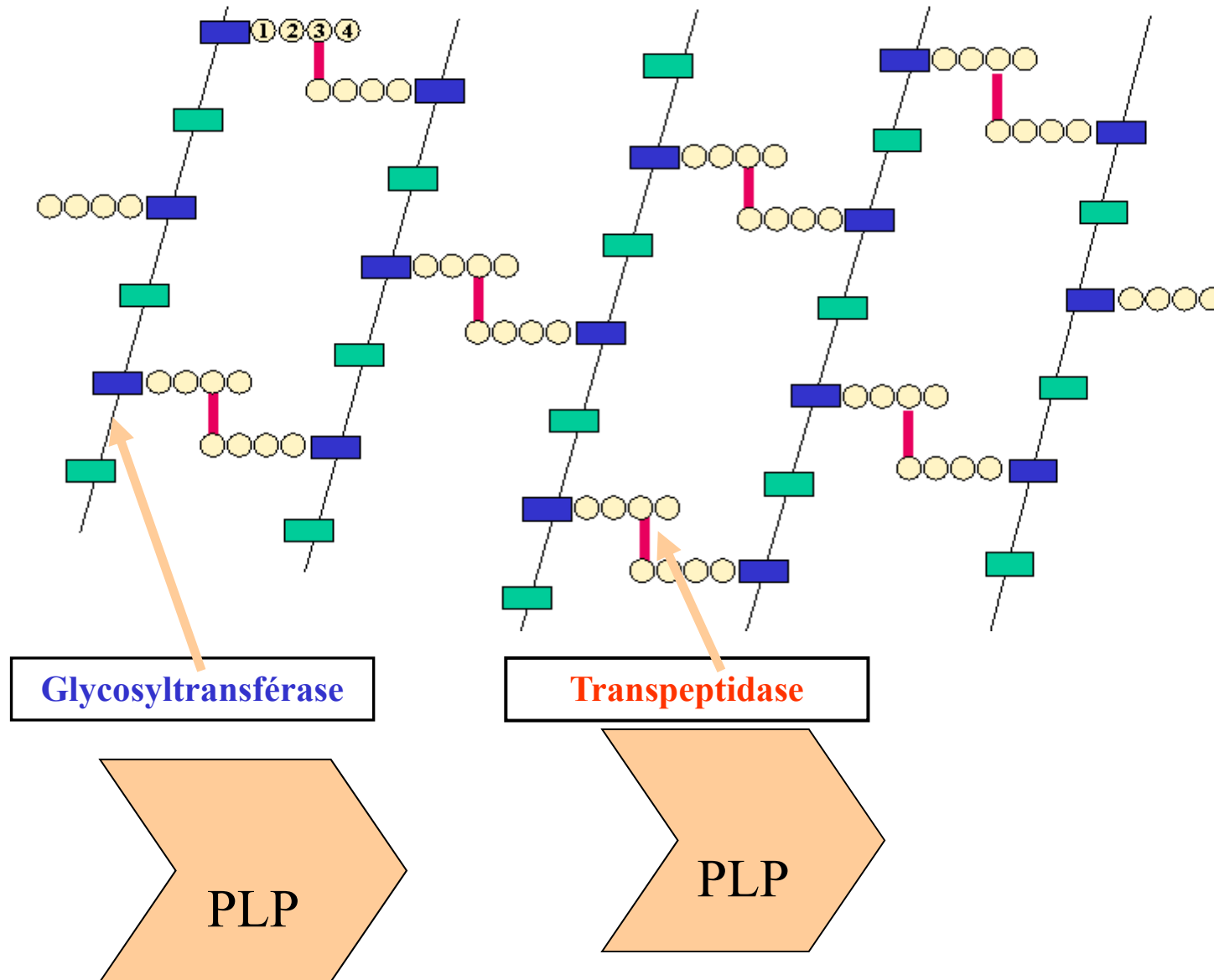


Figure 1 : **Paroi bactérienne** (D'après Perry *et al.*, Microbial Life, 2002, Sinauer Associated ed)

# Structure du peptidoglycane

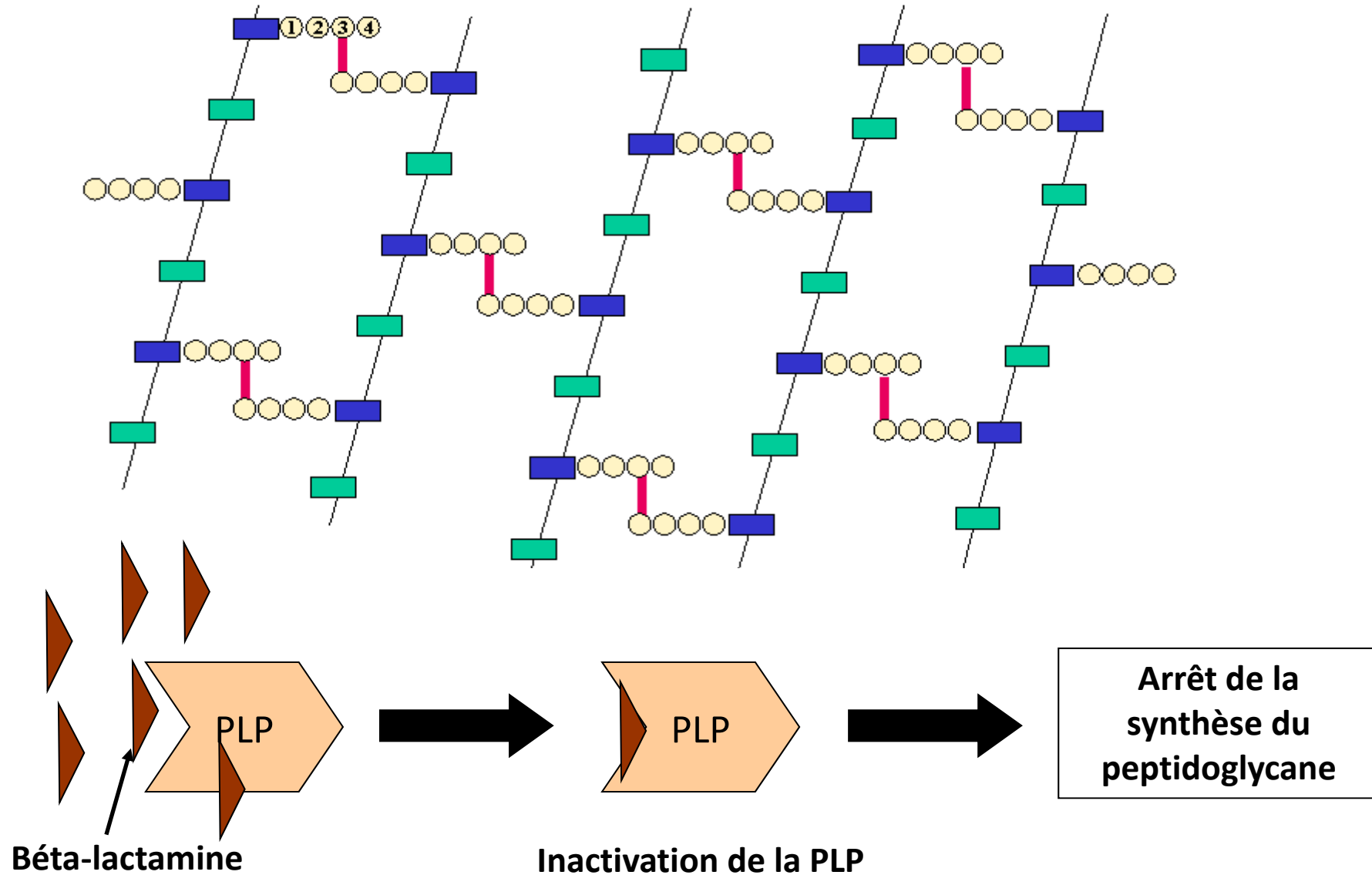


# Synthèse du peptidoglycane

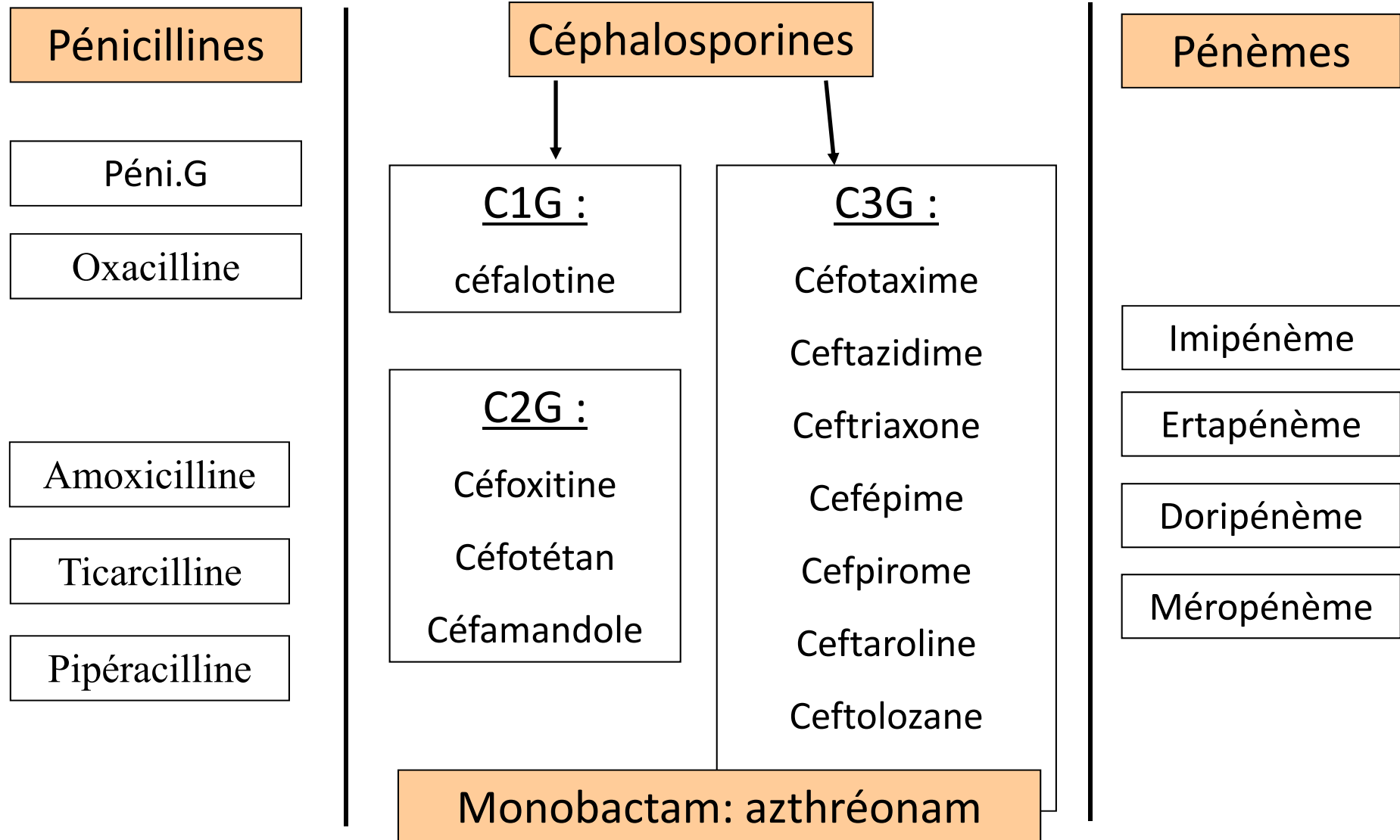




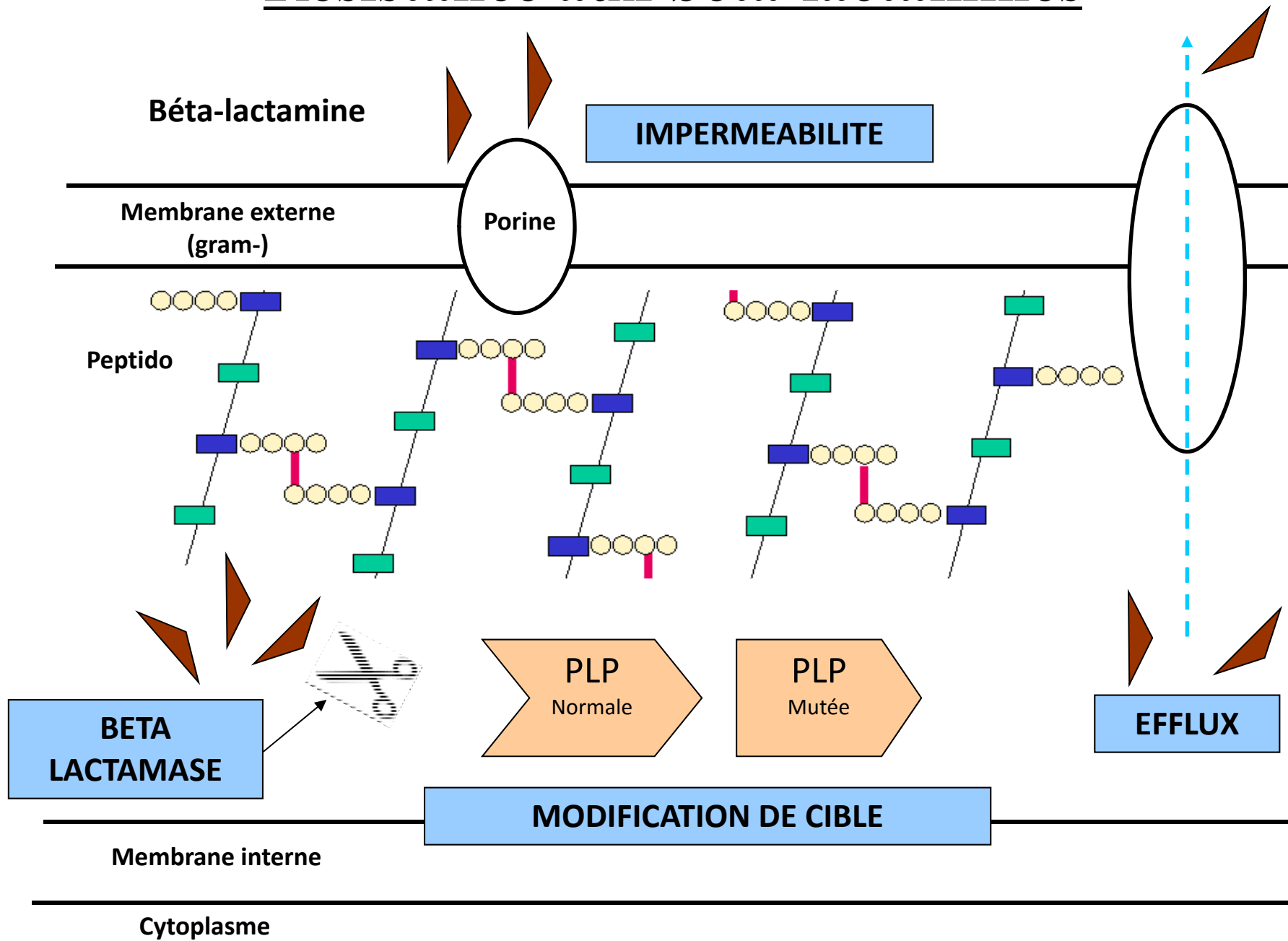
# Action des bêta-lactamines



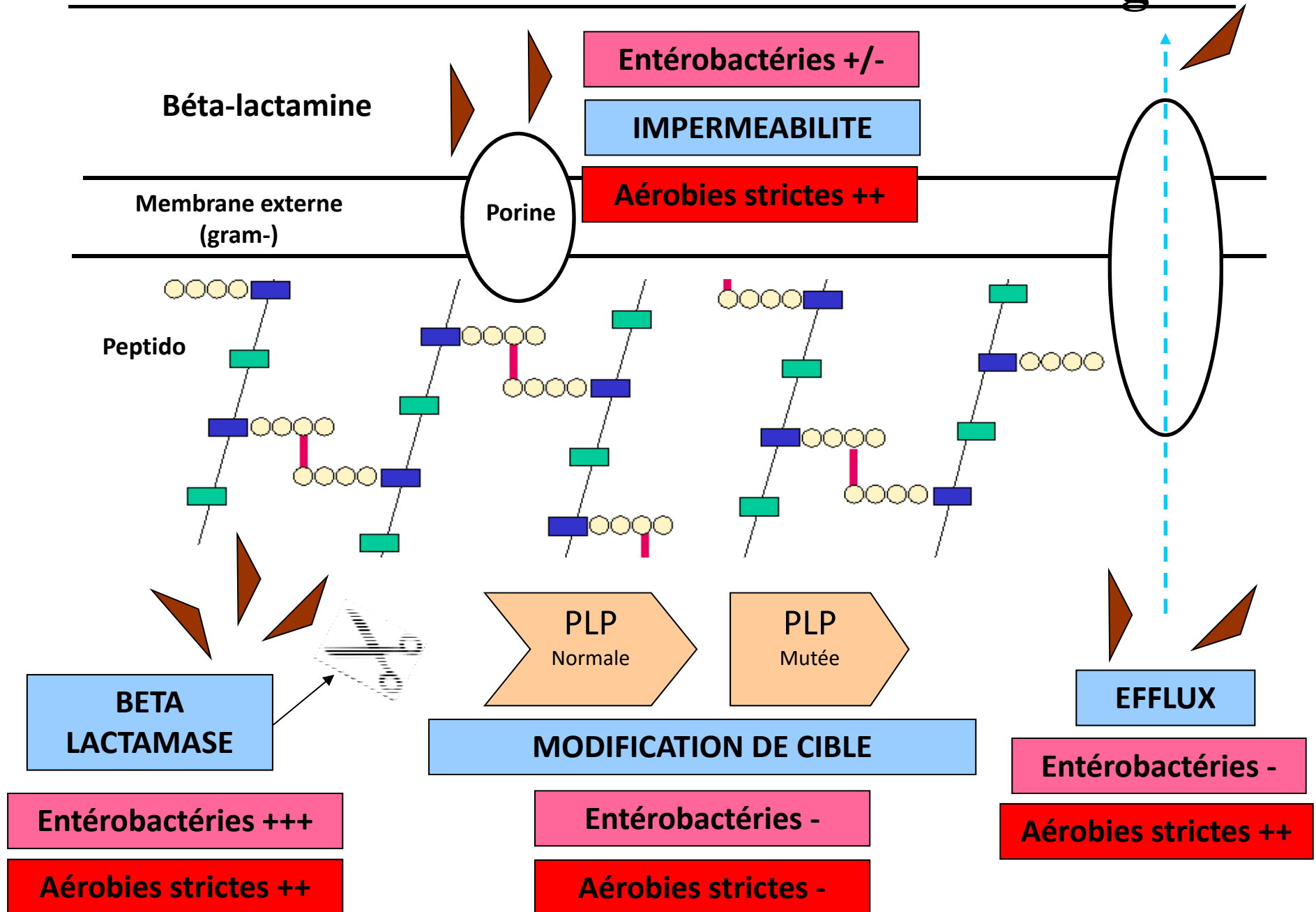
# Classification des bêta-lactamines



# Résistance aux bêta-lactamines



# Résistance aux bêta-lactamines: Gram négatif



# Résistances naturelles des Entérobactéries

## Entérobactéries du groupe I

Pas de résistance  
naturelle  
aux bêta-lactamines

*Proteus mirabilis*  
*Salmonella*  
*Shigella*

(*Escherichia coli*)

## Entérobactéries du groupe II

Pénicillinase  
chromosomique

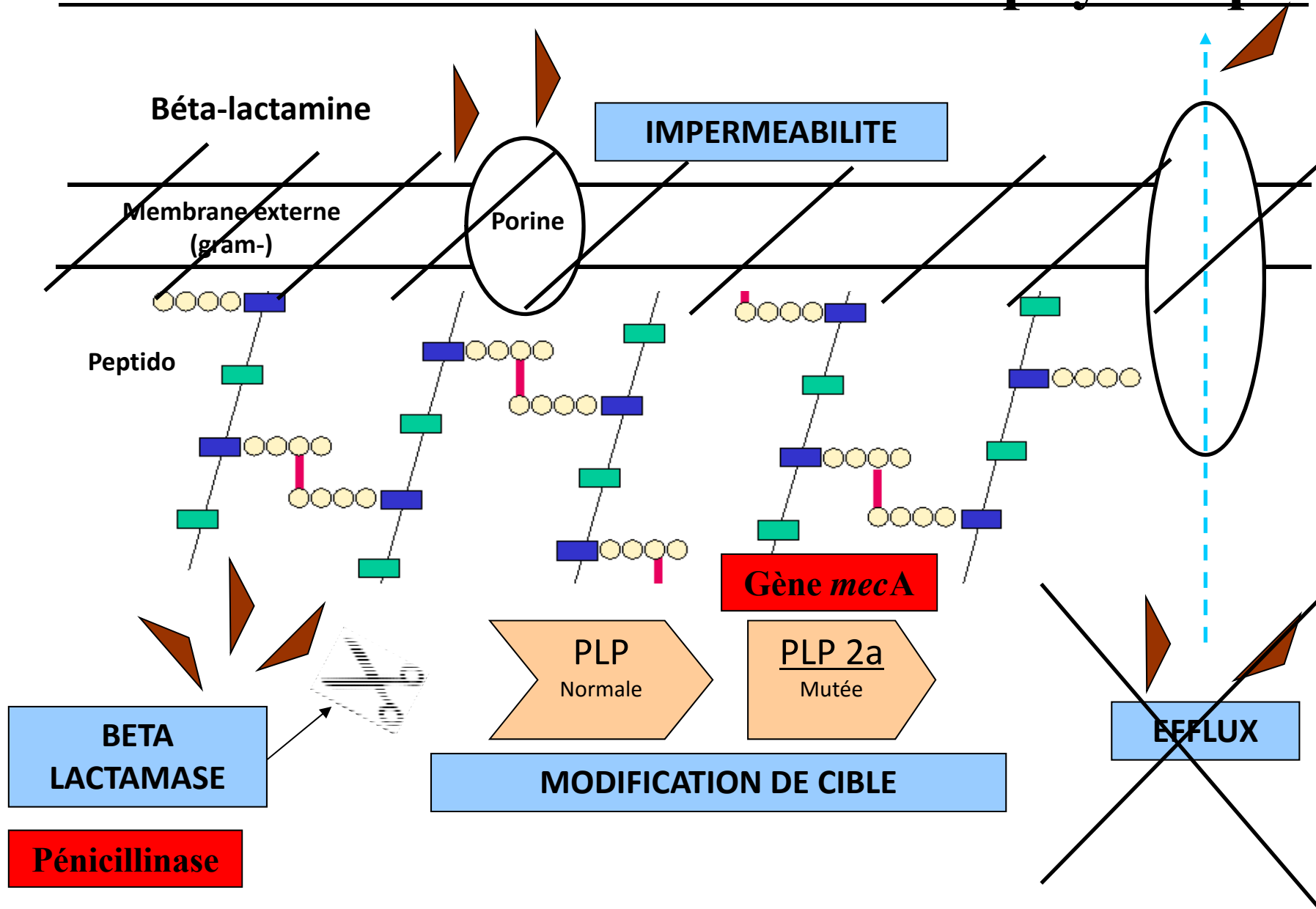
*Klebsiella*  
*Citrobacter koseri*

## Entérobactéries du groupe III

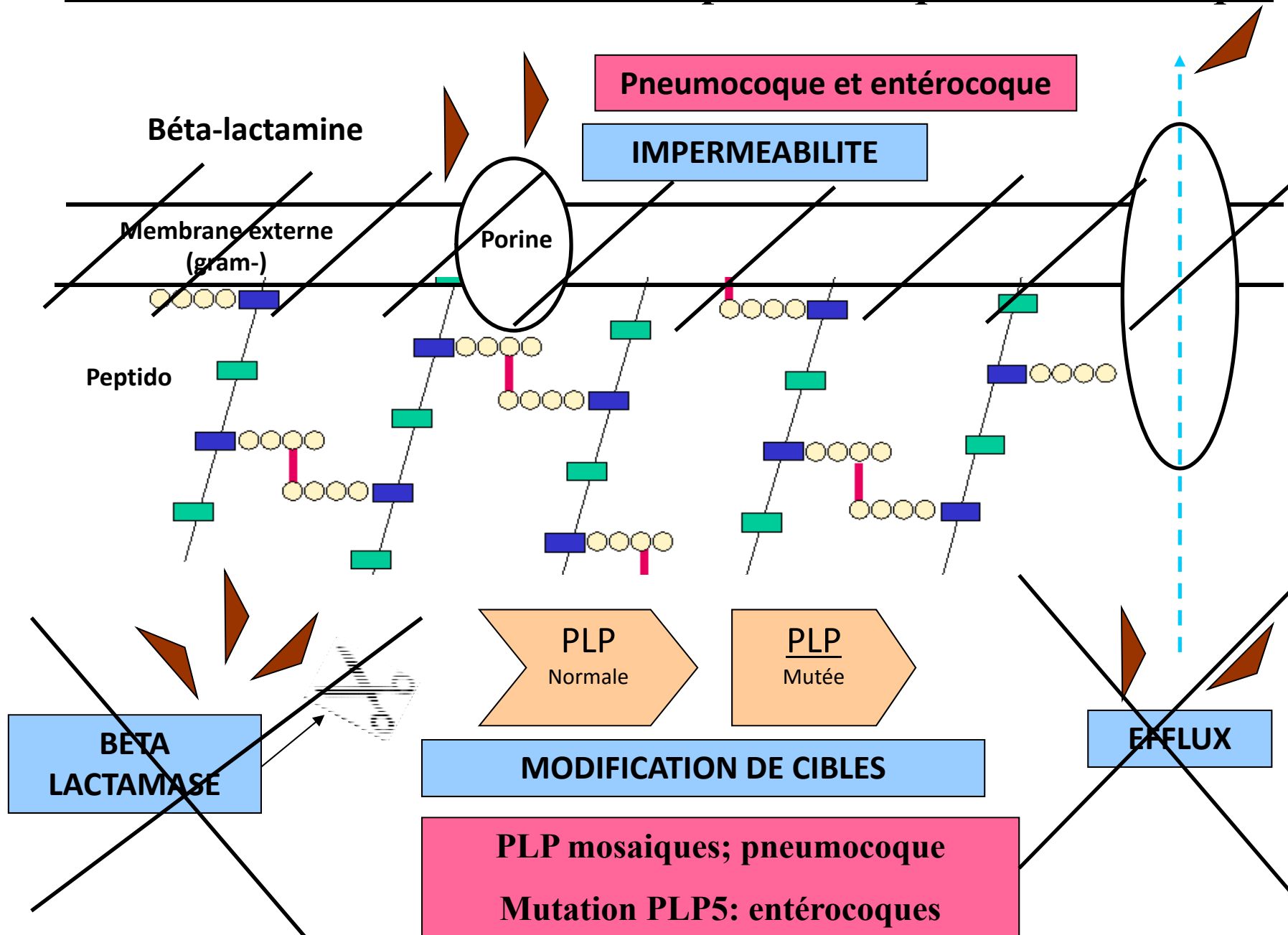
Céphalosporinase  
chromosomique

*Citrobacter freundii*  
*Enterobacter*  
*Serratia*  
*Morganella*  
*Providencia*  
*Hafnia*

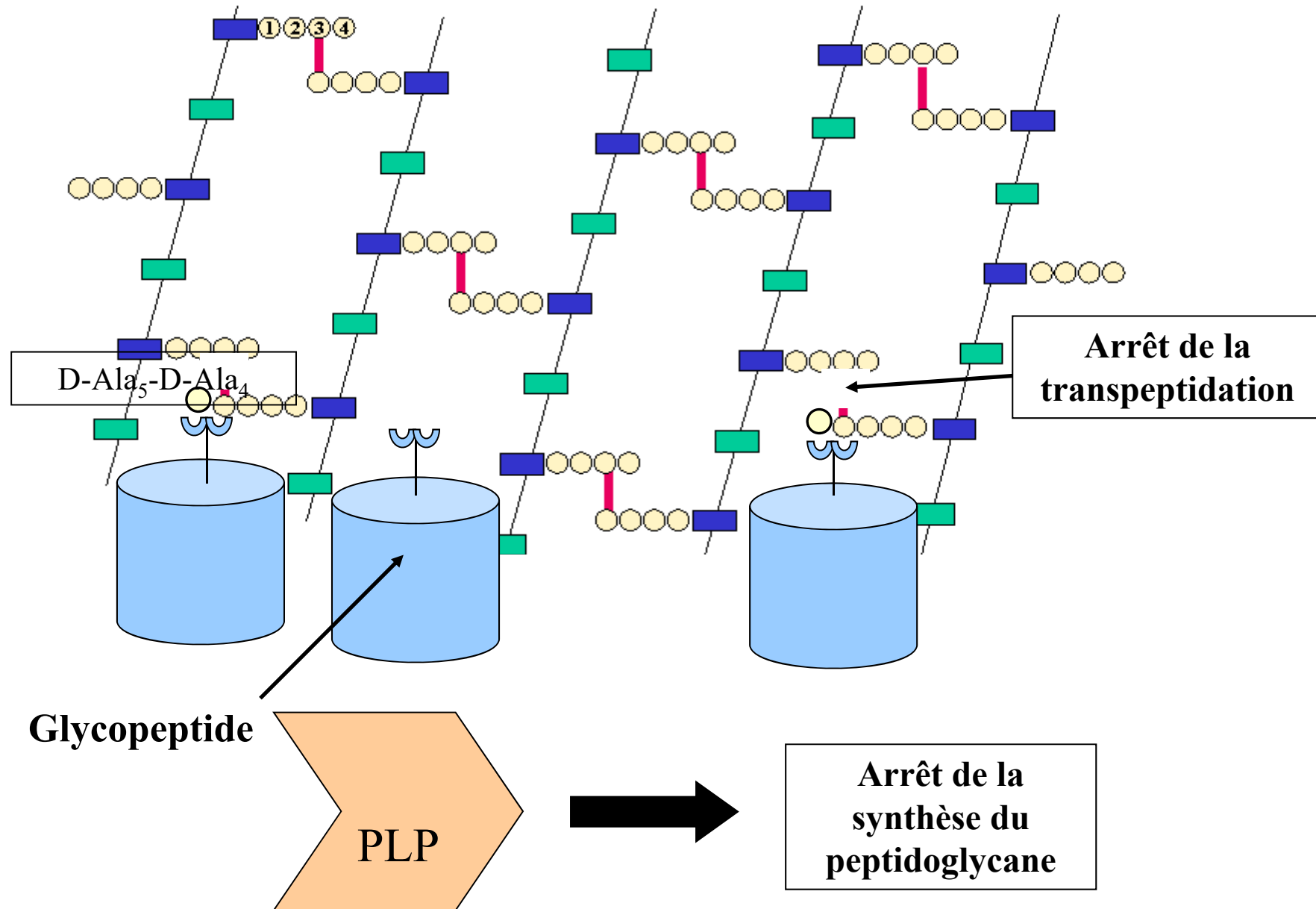
# Résistance aux bêta-lactamines: staphylocoque



# Résistance aux bêta-lactamines: pneumocoque et entérocoque

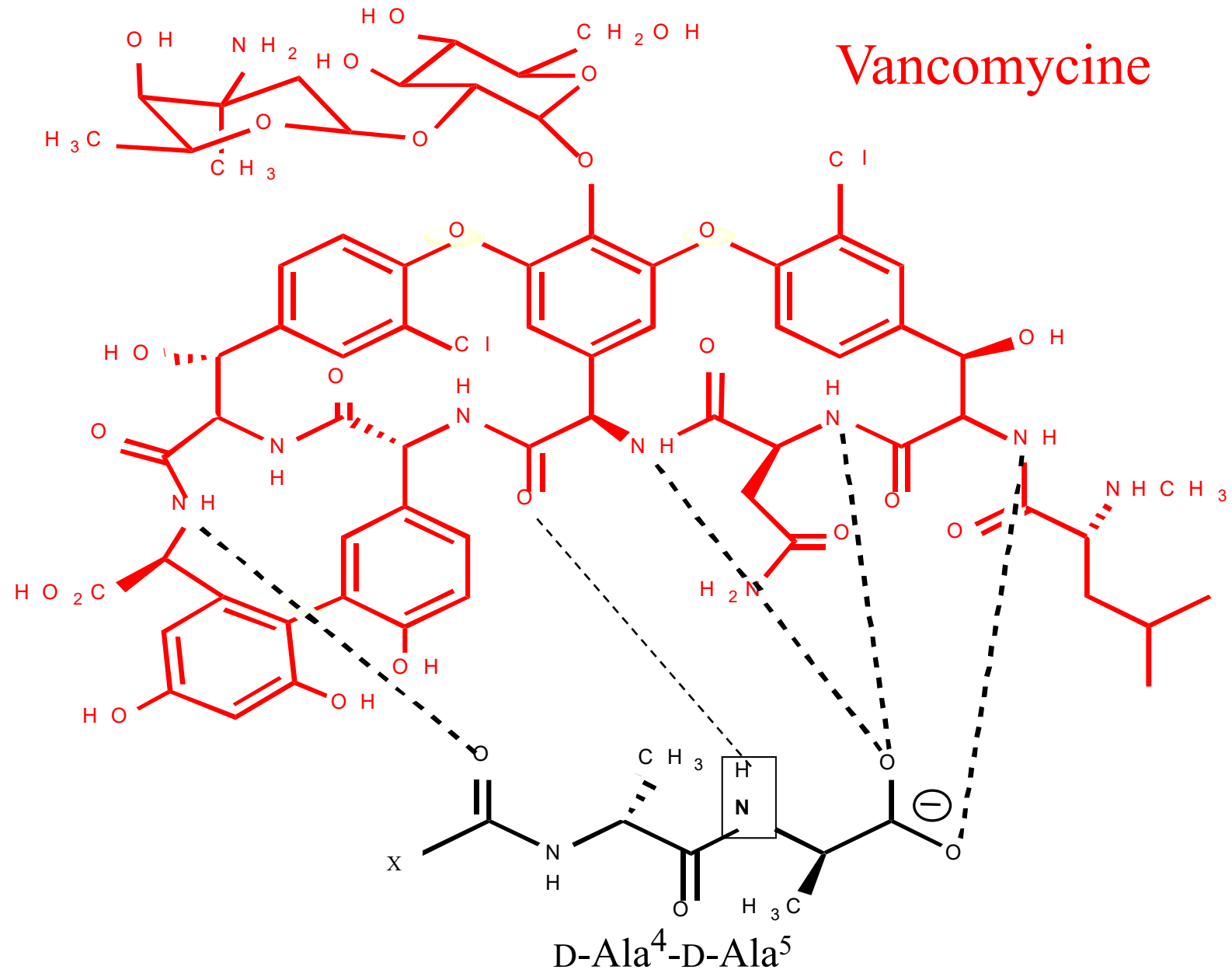


# Action des glycopeptides

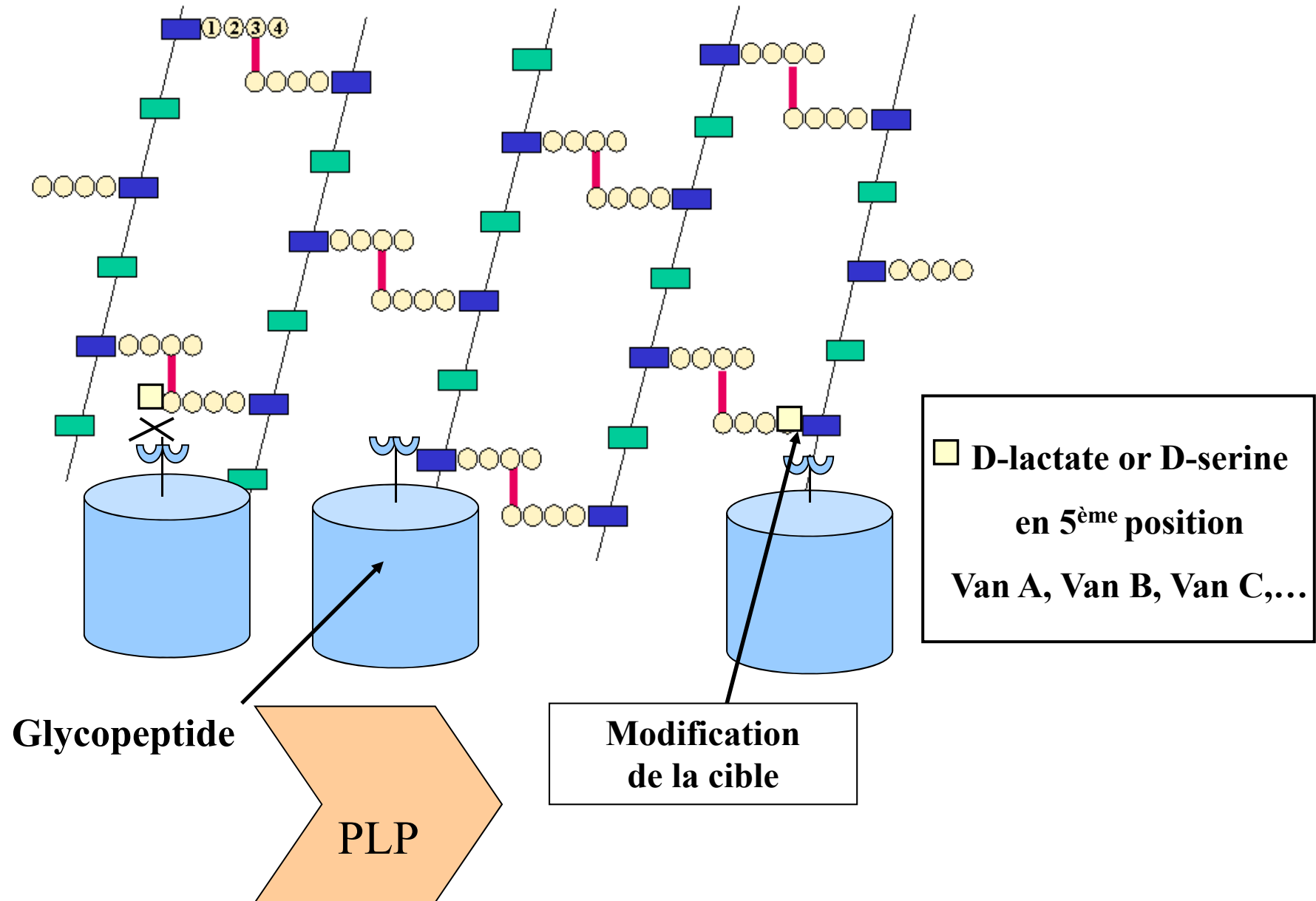




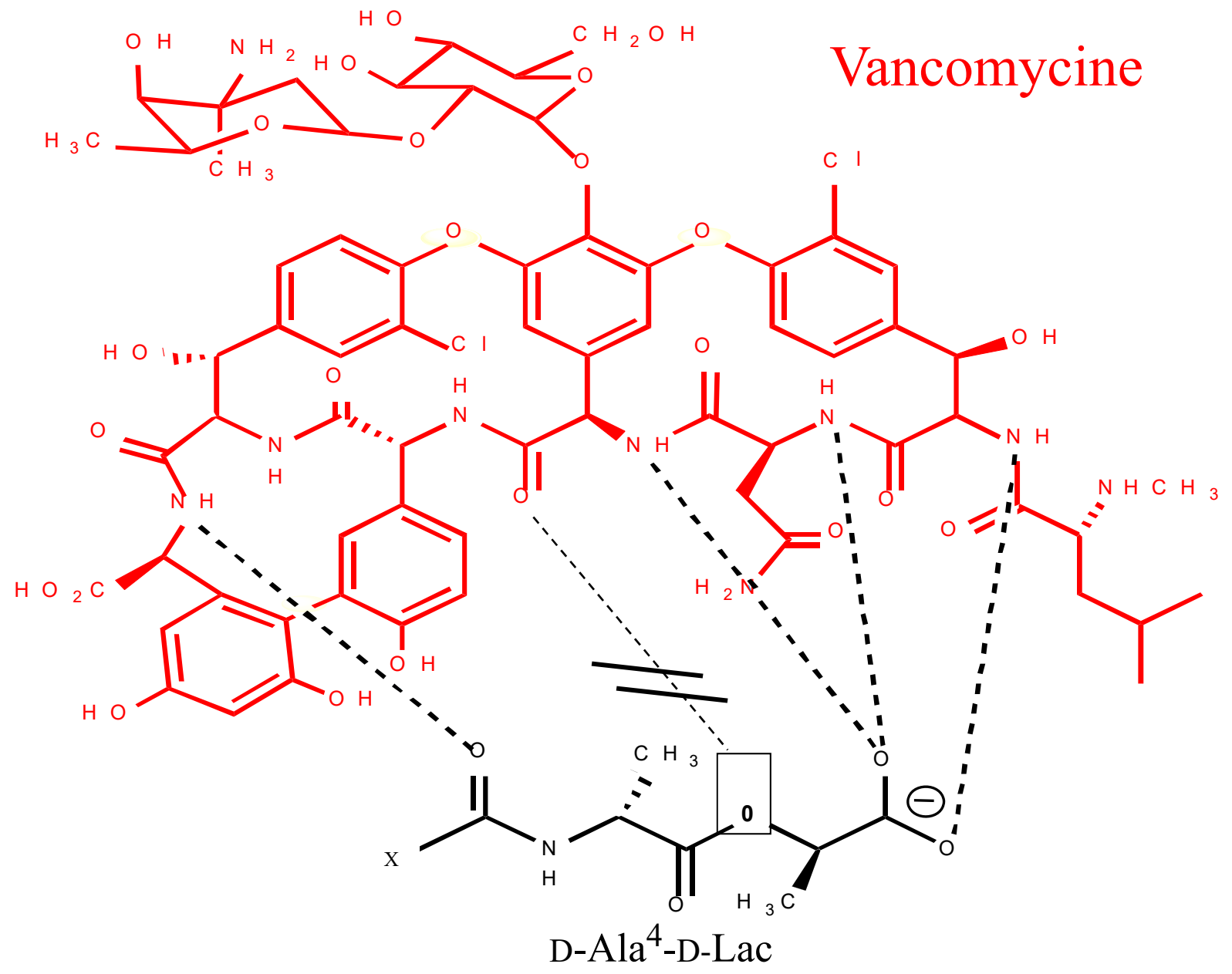
# Vancomycin



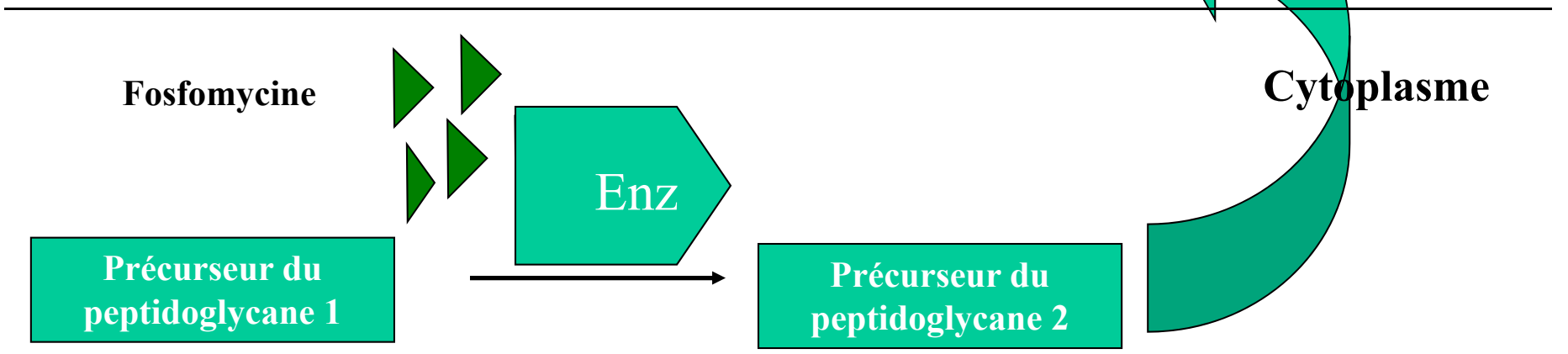
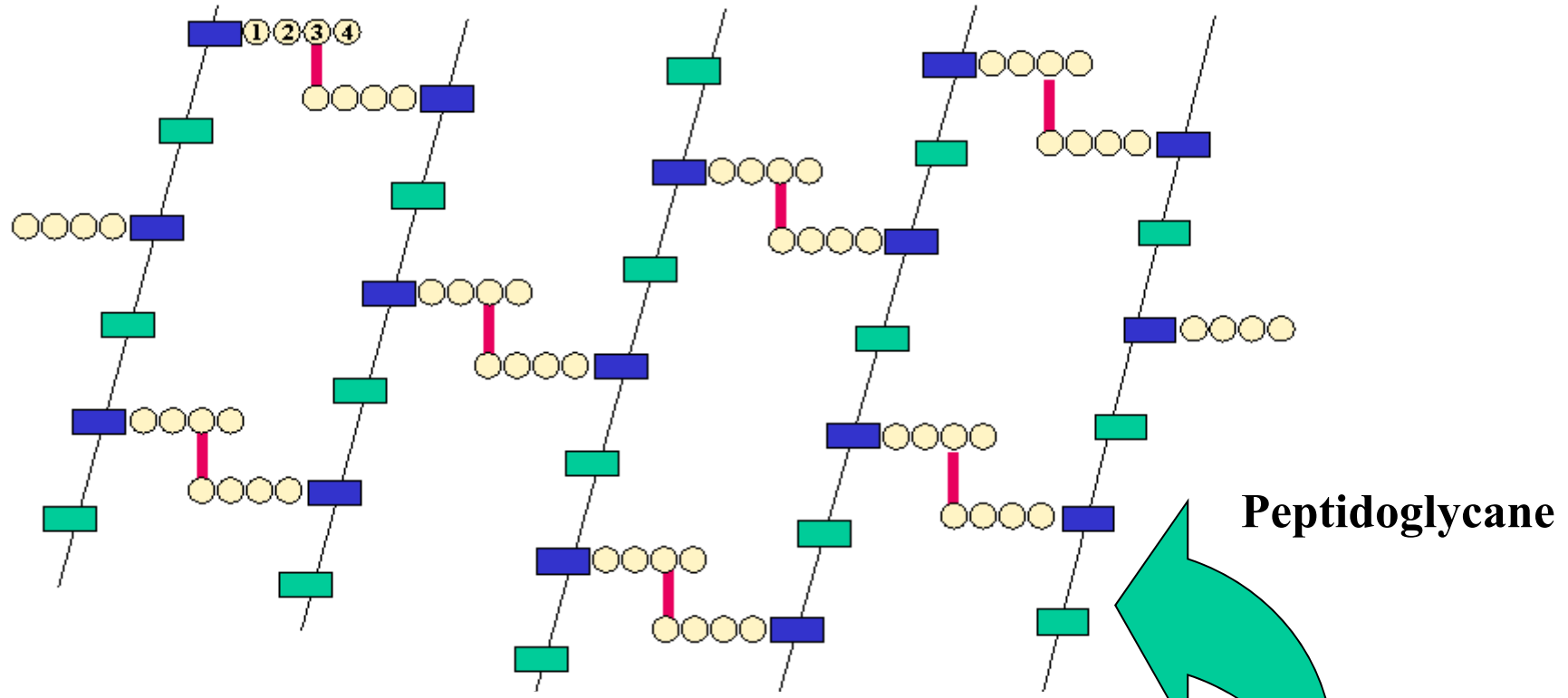
# Résistance aux glycopeptides



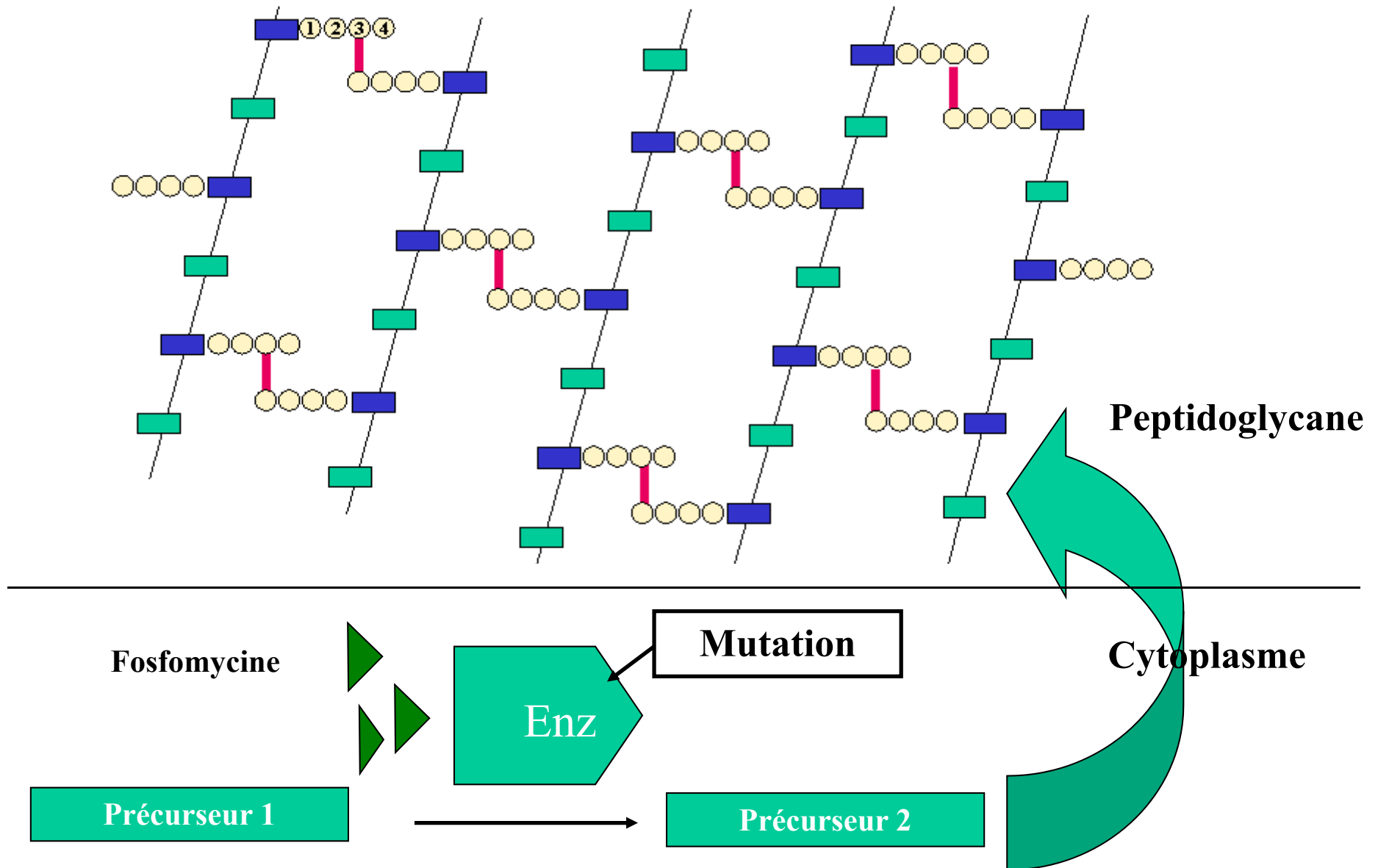
# Vancomycin



# Action de la fosfomycine

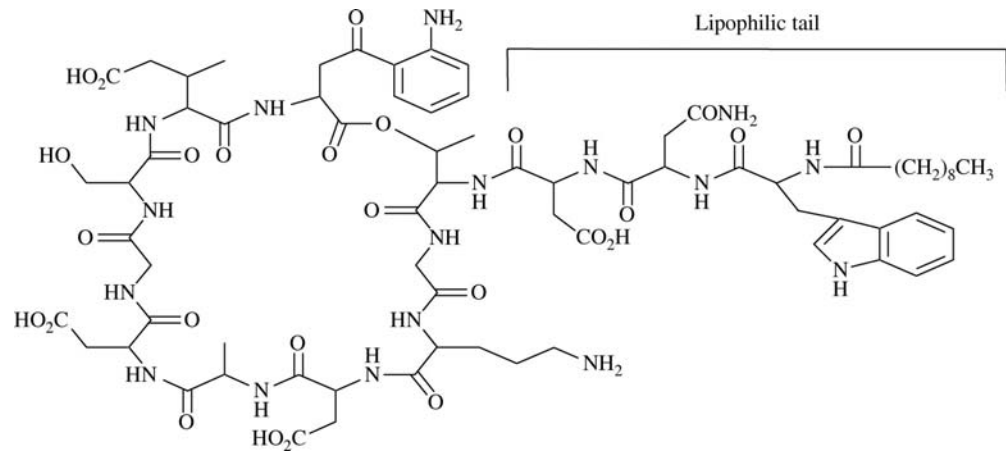


# Résistance à la fosfomycine



# Antibiotiques actifs sur la membrane bactérienne

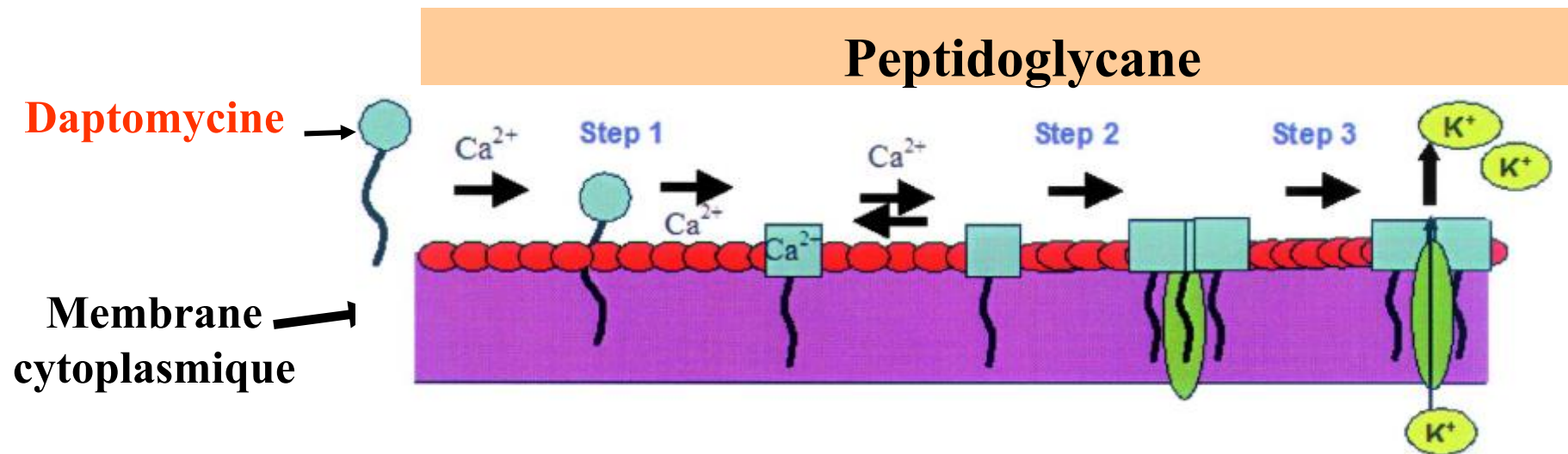
## 1) Daptomycine



Steenbergen JN. et al. *J. Antimicrob. Chemother.* 2005  
55:283-288

## 2) Colimycine

# Mécanisme d'action de la daptomycine



Sivelman et al, Antimicrob. Agents Chemother 2003;47;2538-44

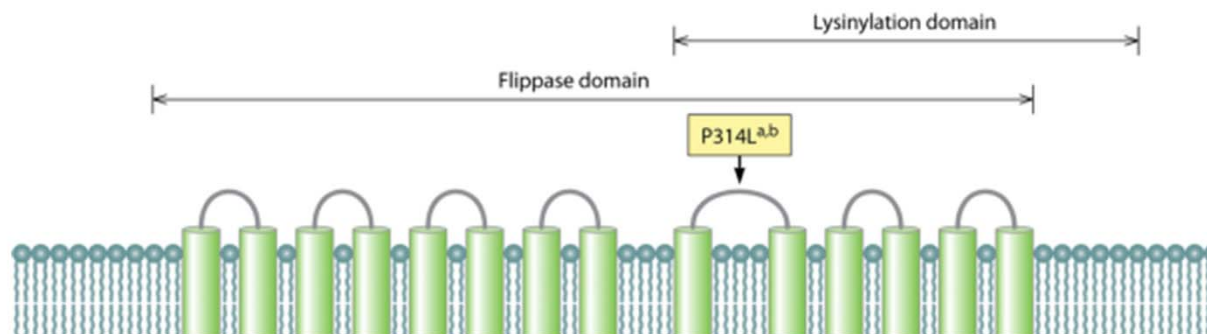
Steenbergen, J. N. et al. J. Antimicrob. Chemother. 2005 55:283-288

Ball et al. Org Biomol Chem 2004 2:1872-8

# Mécanisme de réaction la daptomycine

**Mutations dans les protéines membranaires: modifications de la fixation de la daptomycine (modifications des charges électrostatiques)**

Humphries et al.



Protéine MprF

Humphries *et al* CMR 2013



# **Antibiotiques actifs sur la synthèse des protéines**

**1) Aminosides**

**2) Macrolides-lincosamides**

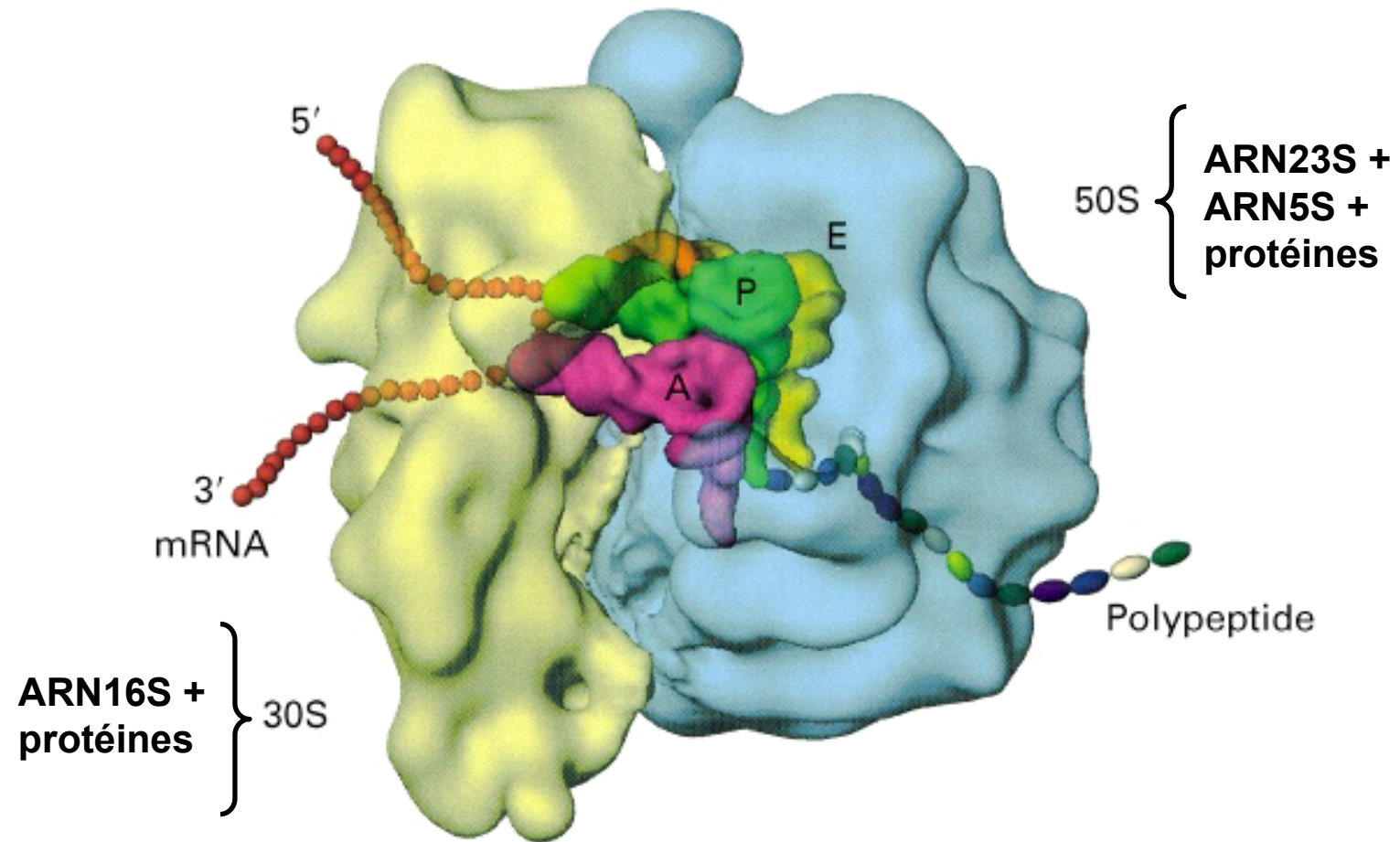
**3) Cyclines**

**4) Chloramphénicol**

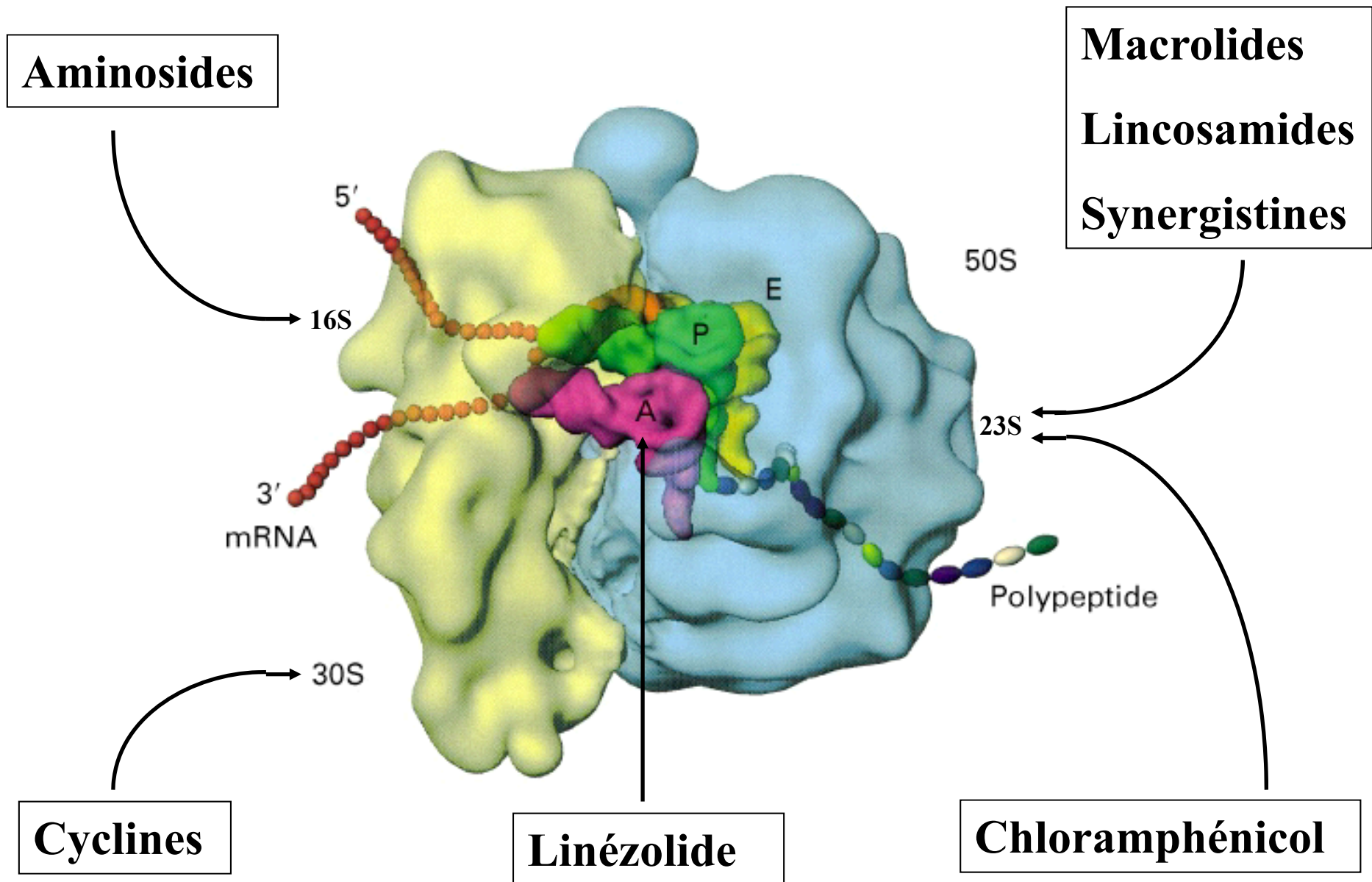
**5) Ac. Fusidique**

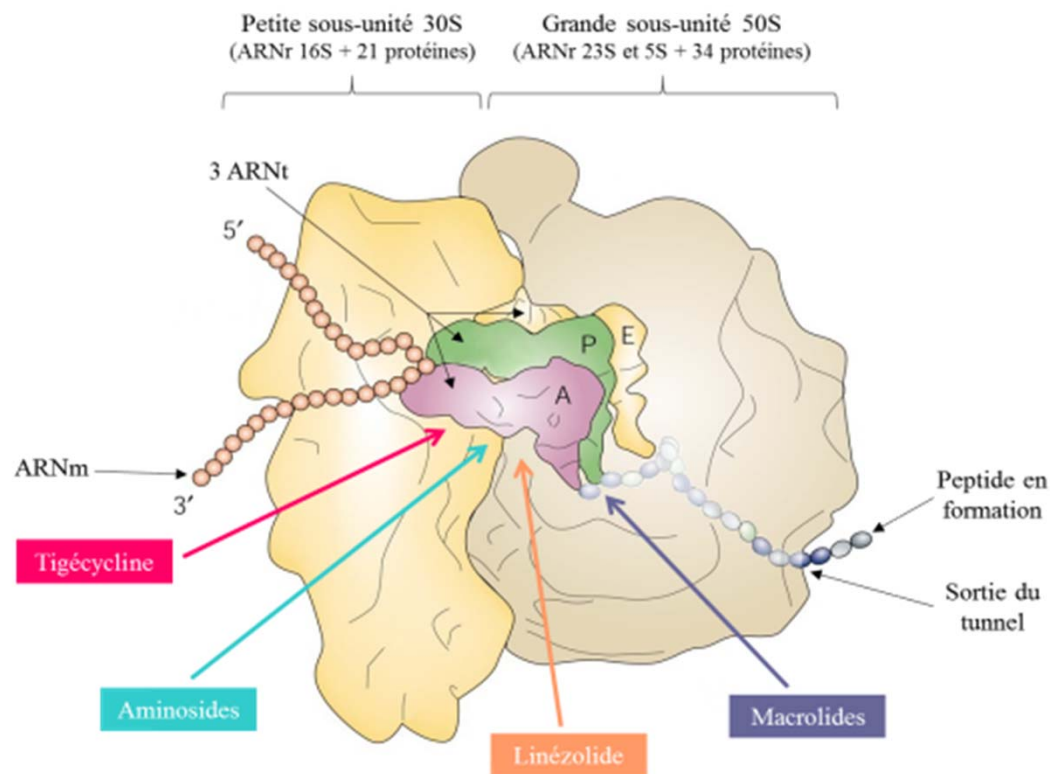
**6) Linézolide**

# Fonctionnement du ribosome



# Sites de fixation des antibiotiques





**Tigécycline (cycline):** inhibe la synthèse des protéines en se liant à la sous-unité 16S, près du site de décodage (= site « A »). Ceci bloque l'accès au site « A » pour l'ARNt

**Aminosides:** près du site de décodage (site « A »). Mauvaise reconnaissance du codon de l'ARN messager (ARNm) par l'ARN de transfert (ARNt) chargé, conduisant à des erreurs de traduction

**Linézolide:** liaison à la sous-unité l'ARNr 23S, au niveau du site de décodage (= site « A »). Mauvais positionnement de l'ARNt au site « A » et bloque la traduction

**Macrolides:** au début du tunnel de sortie du peptide en formation. Blocage de la chaîne peptidique. Le ribosome se dissocie du peptide en formation

Diapo: A.L Lefebvre adapté de Lafontaine et Tollervey 2001

# Résistance aux ATB actifs sur la synthèse protéique

## ➤ **Modification de la cible par mutation**

- **Mutations dans la ARN 16 S pour les aminosides et les tétracyclines**
- **Mutations dans l'ARN 23S pour le linézolide**

## ➤ **Production d'une enzyme**

- **Méthylation de l'ARN 23S pour les macrolides**
- **Modification des aminosides (acétylation, ...)**

## • **Efflux**

- **Macrolides**
- **Tétracyclines**

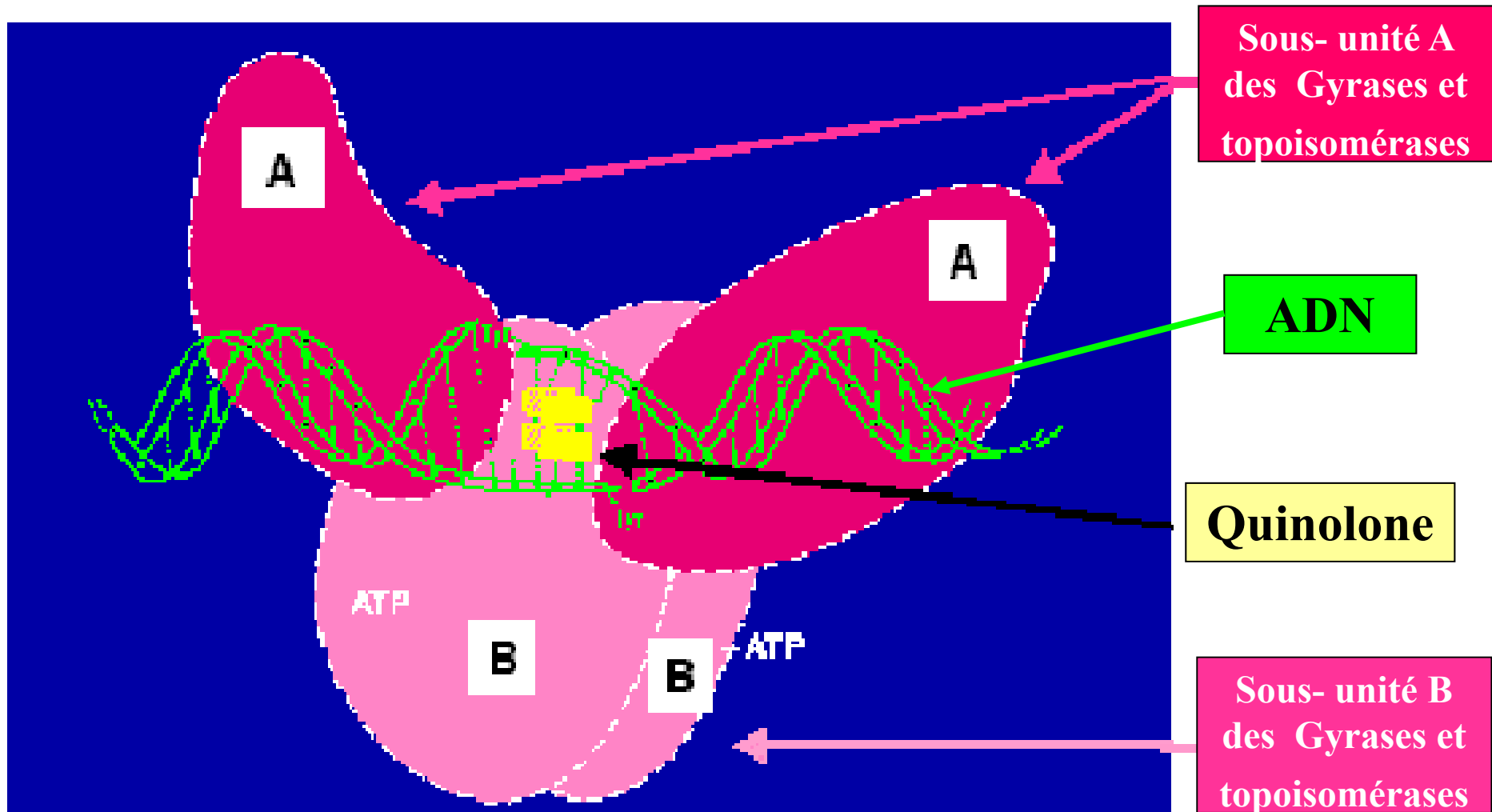
# **Antibiotiques actifs sur la synthèse des acides nucléiques**

**1) Quinolones**

**2) Rifampicine**

**3) Sulfamides - triméthoprime**

# Action des quinolones



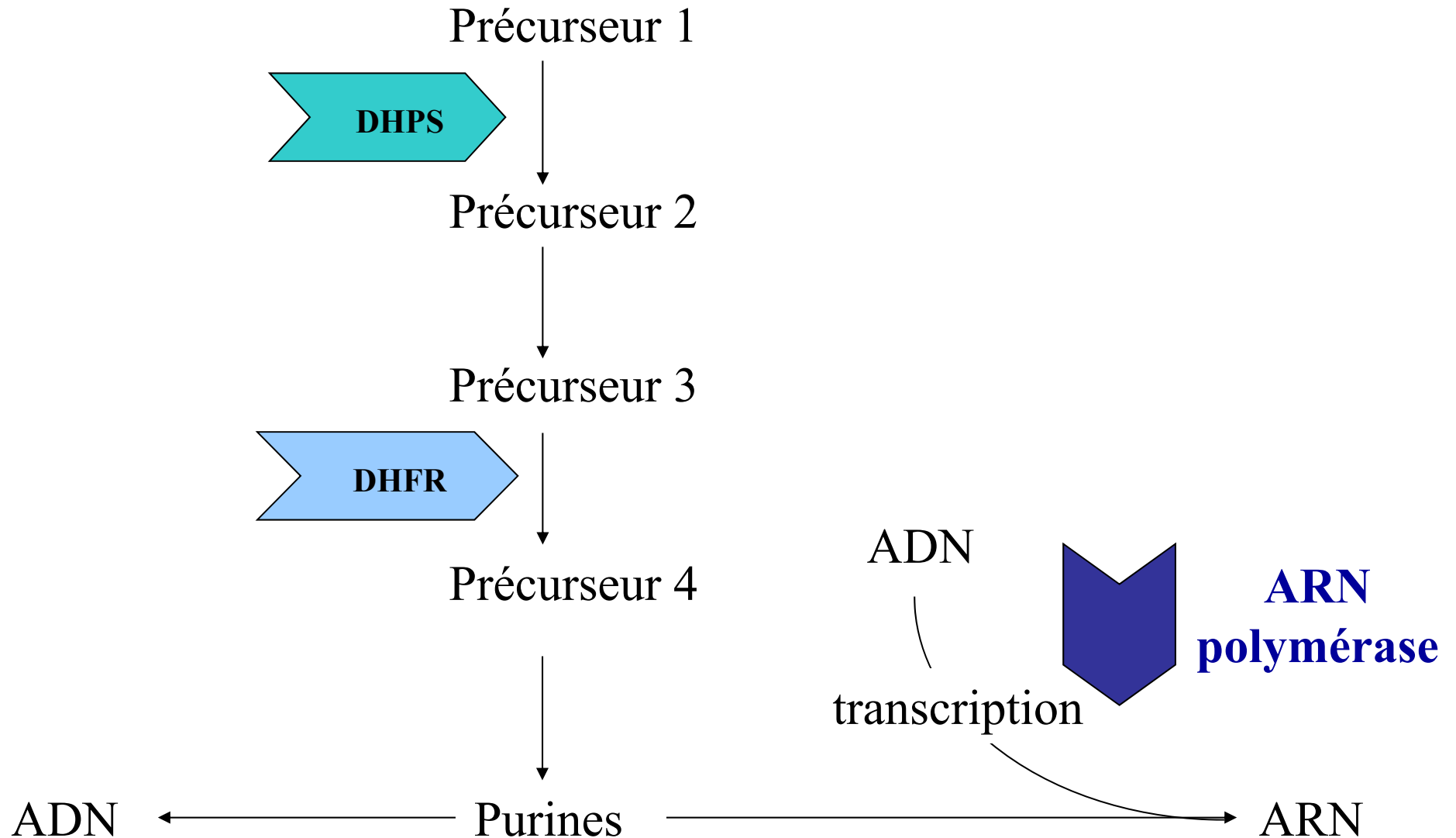
L'ADN gyrase: création des surenroulements négatifs dans l'ADN, favorisant un déroulement local de la double hélice d'ADN permettant ainsi la réplication

## Résistance aux quinolones

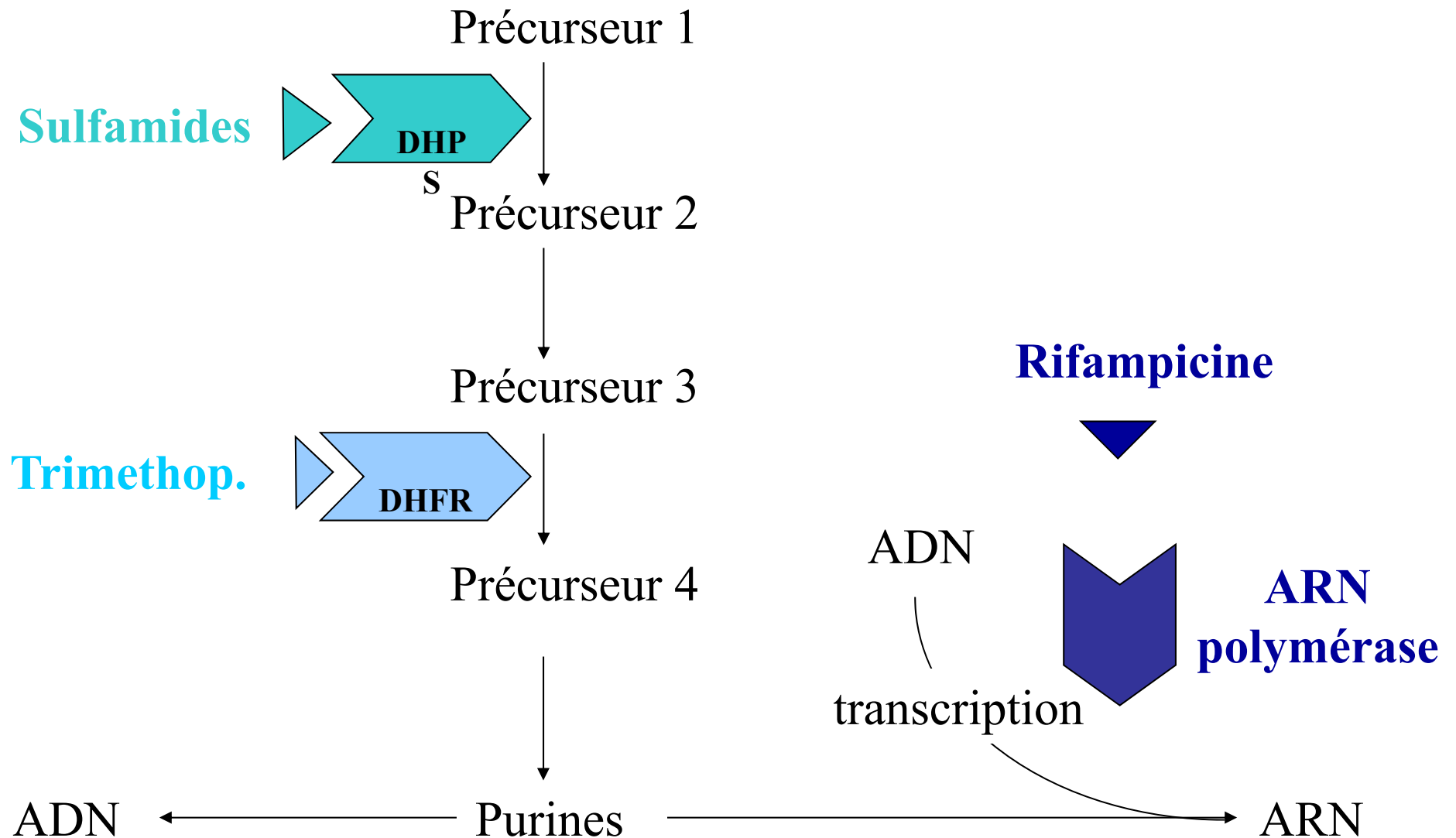
- **Le plus fréquent : modification de la cible (gyrase et topoisomérase)**
- **Efflux**
- **Protection de la cible: protéines Qnr**
- **Inactivation enzymatique: Aminoside acétyltransférase**



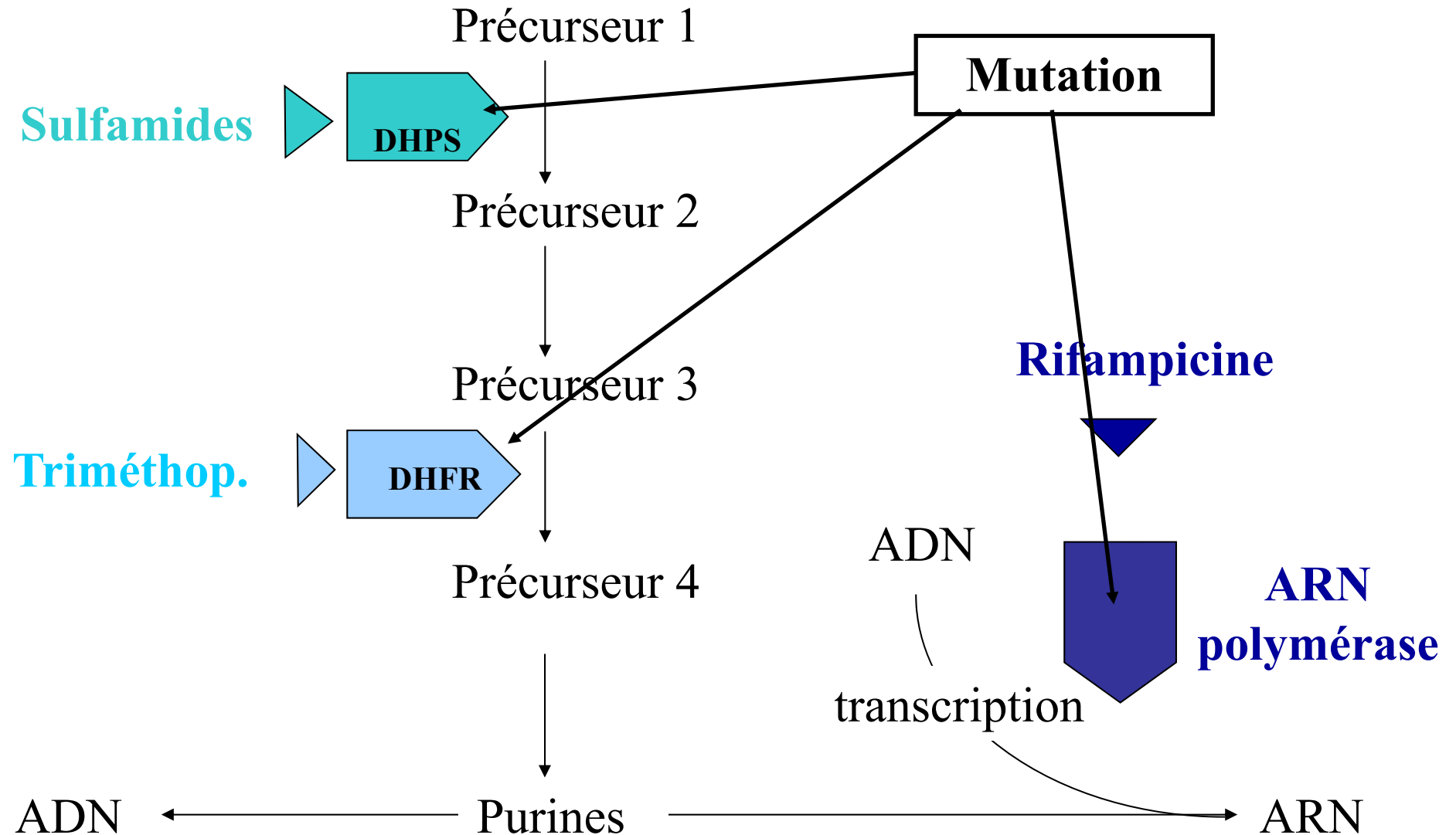
# Action sulfamides, triméthoprime et rifampicine



# Action sulfamides, triméthoprime et rifampicine



# Résistance aux sulf., triméth. et rifampicine



# Support de la résistance

- Gènes portés par des chromosomes
- Gènes portés par des plasmides
- Gènes portés par des transposons
- Conséquences
  - Transmission de bactéries à bactéries (plasmide et transposon)
  - Émergence de la résistance
  - Résistance multiple +++ par différents mécanismes pour une classe d'antibiotique et par différents mécanismes pour des classes différentes: bactéries multirésistantes

A 50-year old man developed a nosocomial pneumonia.  
An empiric treatment with piperacillin is begun.

The microbiological results of the protected brush specimen showed:  $10^4$  UFC/ml of *Staphylococcus aureus*

Penicillin: R

Piperacillin: S

Oxacillin (methicillin): S

All the other antibiotics: S

What do you think about this antibiogram?:

\* True

\* False

## ANSWER

\* FALSE

- Impossible antibiogram
- Strain **penicillin resistant = piperacillin resistant** due to the production of penicillinase.
- The activity is restored in presence of  $\beta$ -lactamase inhibitor as clavulanic acid or tazobactam

A 40 year-old man, with a mechanical mitral prosthesis, presented a catheter-related infection with positive blood cultures due to *Staphylococcus aureus*:

Penicillin R

Oxacillin (methicillin) R

Imipenem S

Kanamycin R

Tetracycline R

Vancomycin R

All the other antibiotics are  
resistant

What do you think about this antibiogram ?:

\* True

\* False

## ANSWER

\* FALSE

- Impossible antibiogram because:
  - Oxacillin R due to the acquisition of additional PBP2a with a low affinity for methicillin
    - Oxacillin R = imipenem R
  - **Oxacillin R = resistant to all  $\beta$ -lactams**
- Is the strain really resistant to vancomycin ? (GISA ? High level resistance to vancomycin ?)



## MECHANISM OF RESISTANCE AND PHENOTYPE FOR *S.AUREUS*

---

Mechanism	Penicillin Ampicillin	Amoxi/Clav Pipe-tazobac	Oxacillin Methicillin	Hospital	Community
0	S	S	S	< 5 %	5-10 %
Penicillinase	R	S	S	> 95 %	90-95 %
Methi resistant + Penicillinase	R	R	R	2-40 %	< 1 %

# Clinical isolates with decreased susceptibility to vancomycin

- **1996:** Japan (Hiramatsu *et al*, JAC 1997)
  - MIC: 8 µg/ml vanco, 16 µg/ml teicoplanin
  - Heterogeneous resistance :  $10^{-6}$  (Lancet, 1997)
    - 1.3 to 20% in Japanese hospitals
- **Since 1997:** USA, United-kingdom, France, Spain, and many other countries
- **In Europe: true incidence not known** but seems lower (0.5 to 1.5 %) in absence of outbreak
  - (Schmitz *et al.*,1999; Chesneau *et al.*, 2000; Marchese *et al* ; 2000; Reverdy *et al.*, 2001)

# Clinical isolates with decreased susceptibility to teicoplanin

- MICs: 8-16  $\mu\text{g/ml}$  for teicoplanin/ 2-4 for vancomycin
- **1988:** Brunet *et al* (Eur J Clin Microbiol, 1990)
- **1989:** Kaatz *et al* (J Infect Dis, 1990), Vedel *et al* (Eur J Clin Microbiol, 1990)
- **1992-1993:** Mainardi *et al* (J Infect Dis, 1995)

# Le risque majeur chez *S. aureus*: acte 1

- *Infection with vancomycin-resistant Staphylococcus aureus containing the vanA resistance gene*
  - **CMI de la vancomycin: 1024 µg/ml**
    - Présence du gène *vanA*
    - Présence de *E. faecalis* avec gène *vanA*
  - Sensibilité aux : Chloramphénicol, Linézolide, Minocycline, Synercid<sup>®</sup>, triméthoprime-sulfaméthoxazole
    - *Chang et al, N Engl J Med 2003;348:1342-7.*

# Le risque majeur chez *S. aureus*: acte 2

## Transferable Vancomycin Resistance in a Community-Associated MRSA Lineage

- Brazilian patient with a bloodstream infection caused by MRSA **but susceptible to vancomycin**
- Acquisition *vanA* gene cluster during vancomycin therapy and became resistant to vancomycin
- Phylogenetically related to MRSA lineage USA300.
- A conjugative plasmid of 55,706 bp (pBRZ01) carrying the *vanA* cluster was identified and readily transferred to other staphylococci.

– Rossi et al, *N Engl J Med* 2014; 370:1524-31

What do you think about this antibiogram  
of *Staphylococcus aureus* ?

Oxacillin (methicillin)	R	
Kanamycin	R	
Gentamicin	S	
Tobramycin	R	
Amikacin		S
Netilmicin		S

\* True ?

\* False ?

What do you think about this antibiogram  
of *Staphylococcus aureus* ?

Oxacillin	R
Kanamycin	R
Gentamicin	R
Tobramycin	R
Amikacin	R
Netilmicin	S

\* True ?

\* False ?

ANSWER

\* FALSE

- Impossible phenotype because:

- **Kanamycin resistant = Amikacin resistant**



## ANSWER

\* FALSE

- Impossible phenotype because:
- **Gentamicin resistant = resistant to all aminoglycosides, except streptomycin**

		<u>Phenotype</u>	<u>Enzyme</u>
GENTA	S	K (A) KT (A)	APH3' ANT 4', 4''
GENTA	R	KGT (A)	AAC6' + APH2''

HEGP 2013: 99 % Genta sensible (94% chez les SARM)

A methicillin-resistant strain of  
*Staphylococcus aureus* is interpreted as:

Pefloxacin            R

Ciprofloxacin        S

Norfloxacin           S

Levofloxacin         R

Is it true ?

or false ?

## ANSWER

\* FALSE

- Impossible phenotype because:
  - **Cross-resistance for all fluoroquinolones in *S. aureus***
  - Alterations of the same target (DNA gyrase)

What is the percentage of *S. aureus* resistant to fluoroquinolones in hospital ?

- 10 %

- 30 %

- 60 %

- 90 %

## ANSWER

- Hospital : depending the percentage of methicillin resistance
  - 12 to 20 % in France

What is the percentage of *S. aureus* resistant to fluoroquinolones in the community ?

- < 10 %

- 30 %

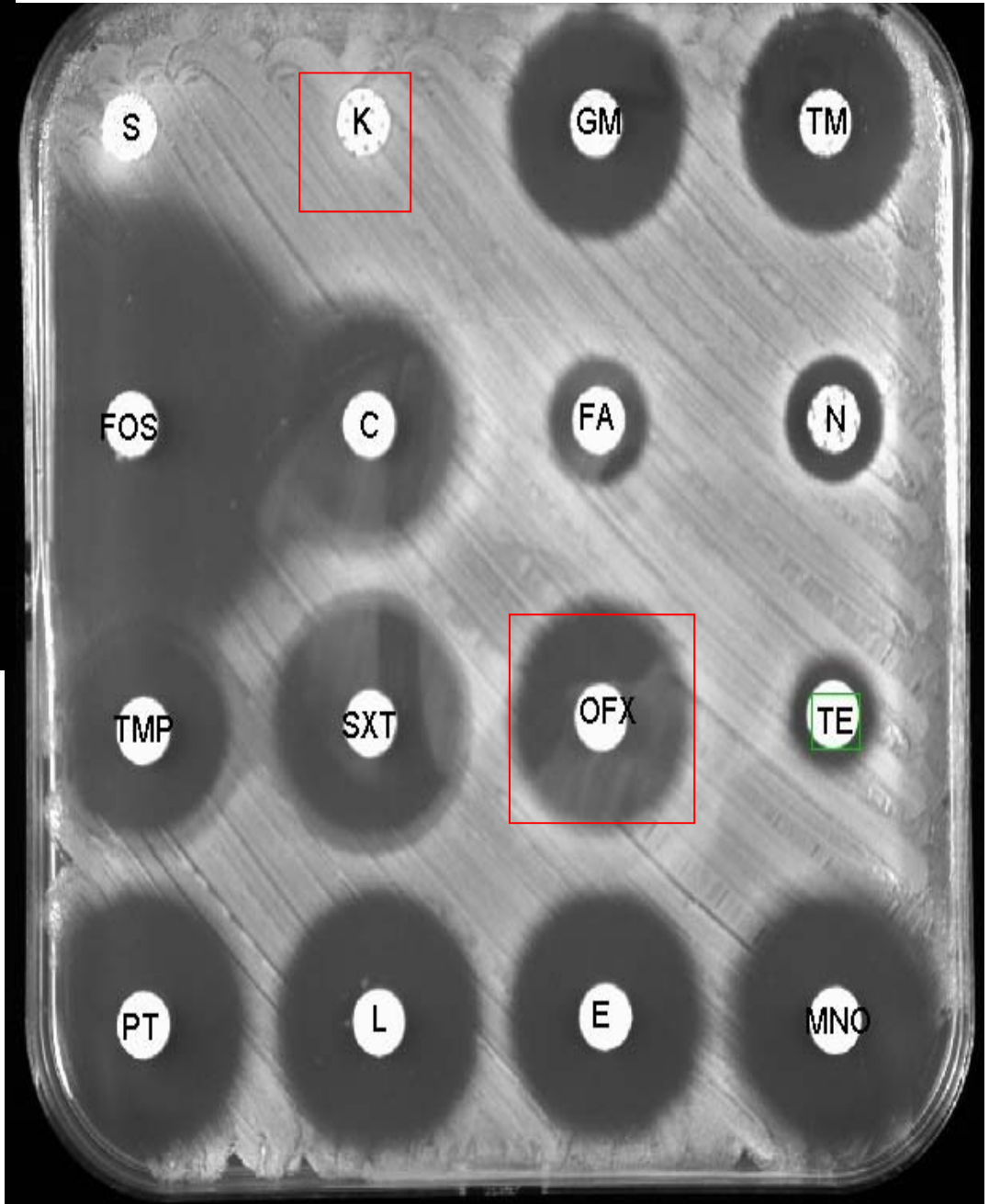
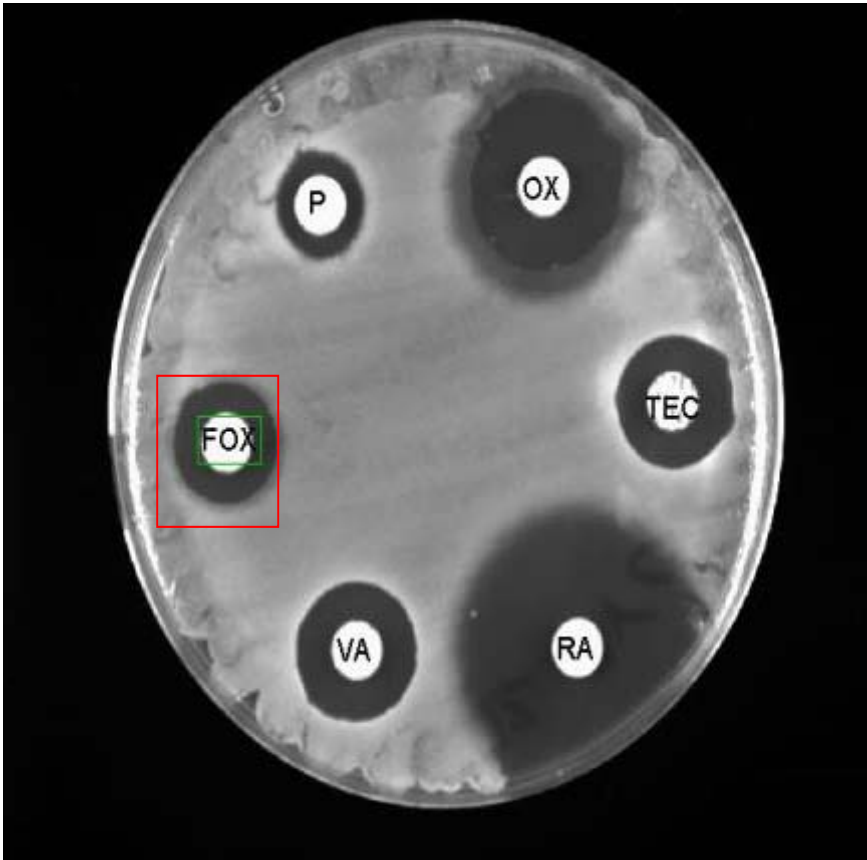
- 60 %

- 90 %

## ANSWER

- Community:  $< 10\%$





**SARM-communautaire**

What do you think about this antibiogram  
of *Enterococcus faecalis* ?

Amoxicillin	S
Cephalotin (1ère génération)	S
Gentamicin	S
Erythromycin	S
Clindamycin	R
Vancomycin	S

Is it true or false ?

## ANSWER:

- FALSE
- Impossible phenotype because :
- Enterococci are naturally resistant to cephalosporins
- Enterococci are naturally resistant to aminoglycosides (low level: MIC 0.5-2  $\mu\text{g/ml}$ )

True concerning the clindamycin

Among these different bacteria species, which of these are **naturally** resistant to vancomycin ?

*Enterococcus faecium*

*Enterococcus gallinarium*

*Enterococcus casseliflavus*

*Enterococcus faecalis*

*Escherichia coli*

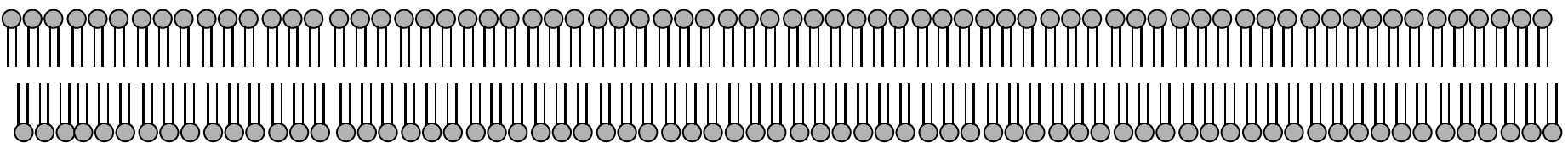
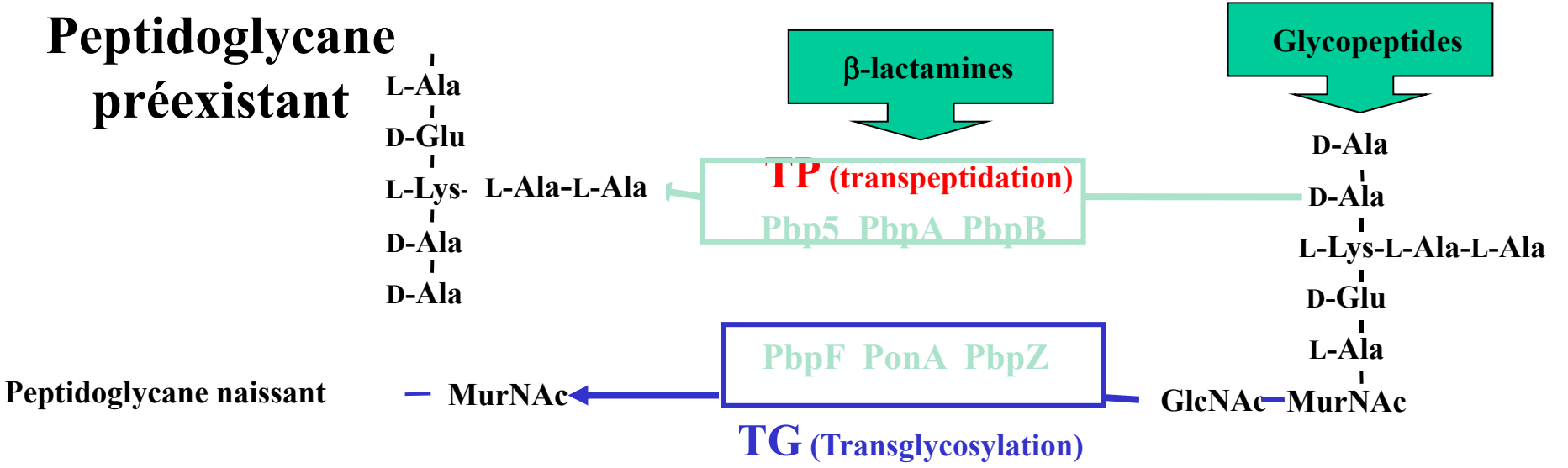
ANSWER

*Enterococcus gallinarium*

*Enterococcus caselliflavus*

*Escherichia coli*

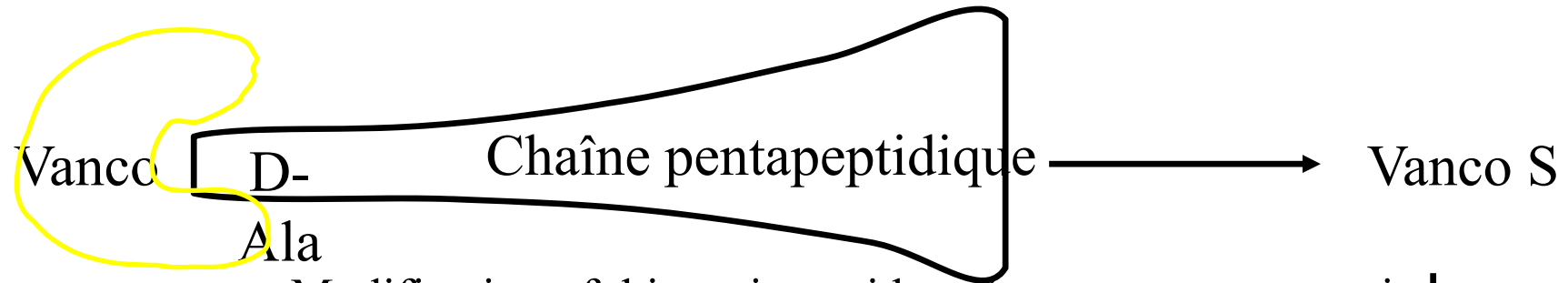
# Polymérisation du peptidoglycane chez *Enterococcus faecalis*



glycosyltransféraser
Pbp transpeptidase
Classe A
*pbpF ponA pbpZ*

non catalytique
Pbp transpeptidase
Classe B
*pbp5 pbpA pbpB*

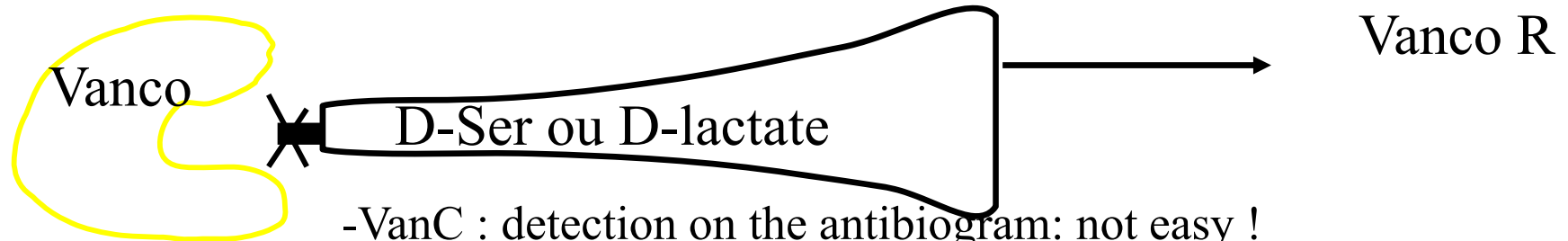
- Normal C-terminal amino acid of the pentapeptide chain of the peptidoglycan: D-alanine: Vanco S



-Modification of this amino acid: resistance to vancomycin

VanA, VanB : D-lactate (MIC  $\geq 16 \mu\text{g/ml}$ )

VanC : D-serine (MIC =  $8 \mu\text{g/ml}$ )

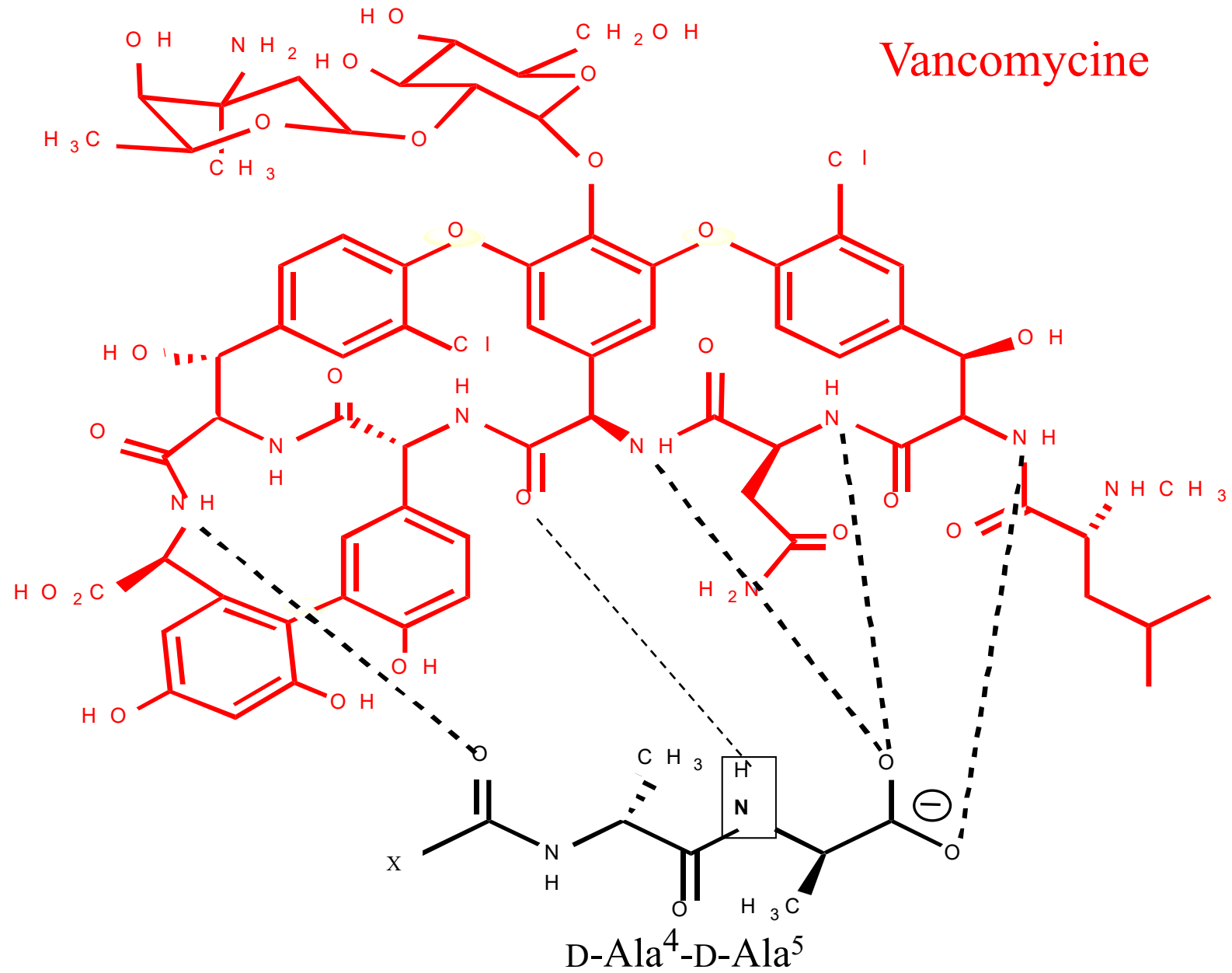


-VanC : detection on the antibiogram: not easy !

- MICs of vancomycin  $>$  MICs of teicoplanin

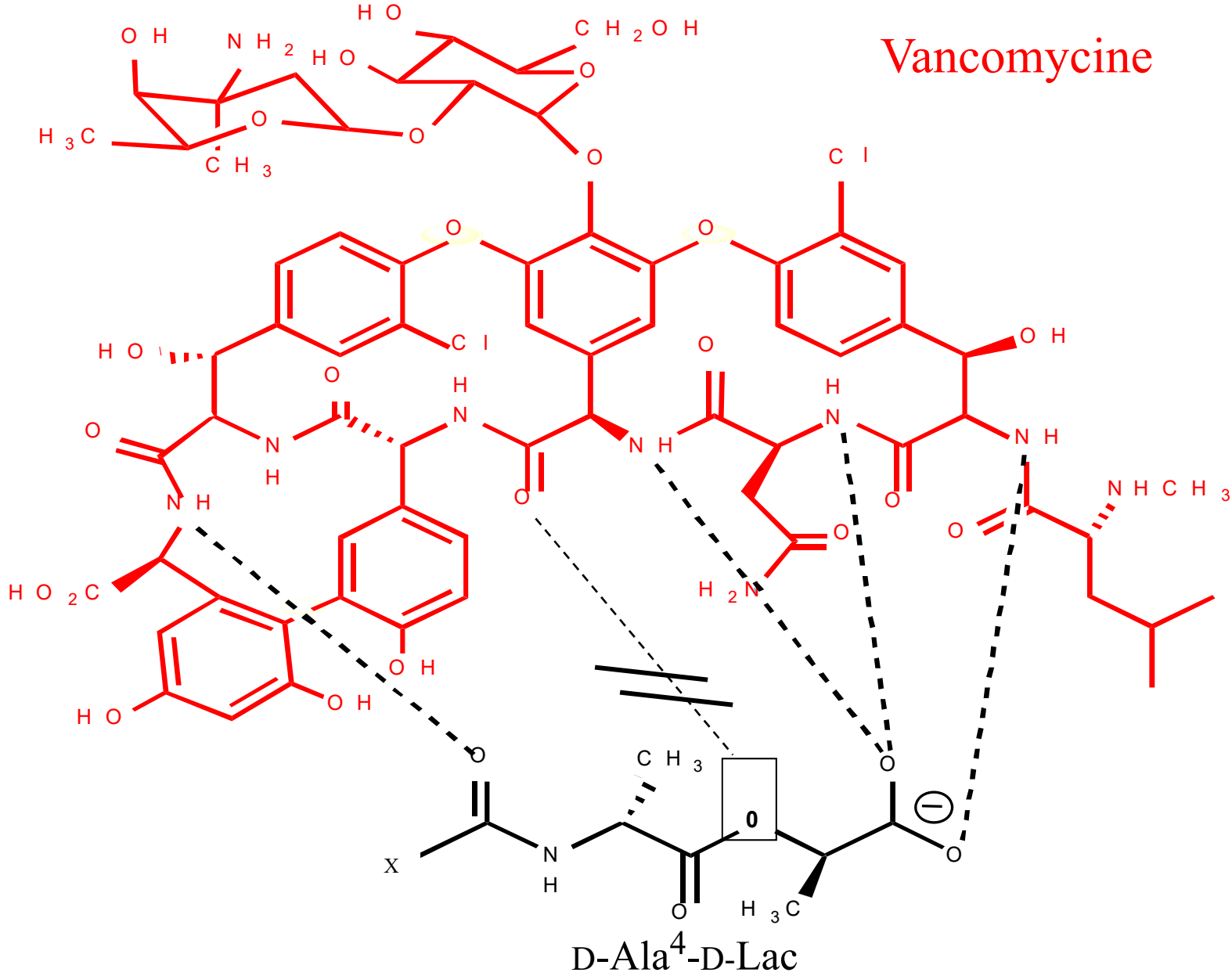
- Necessity to identify the species (*E.gallinarium*)

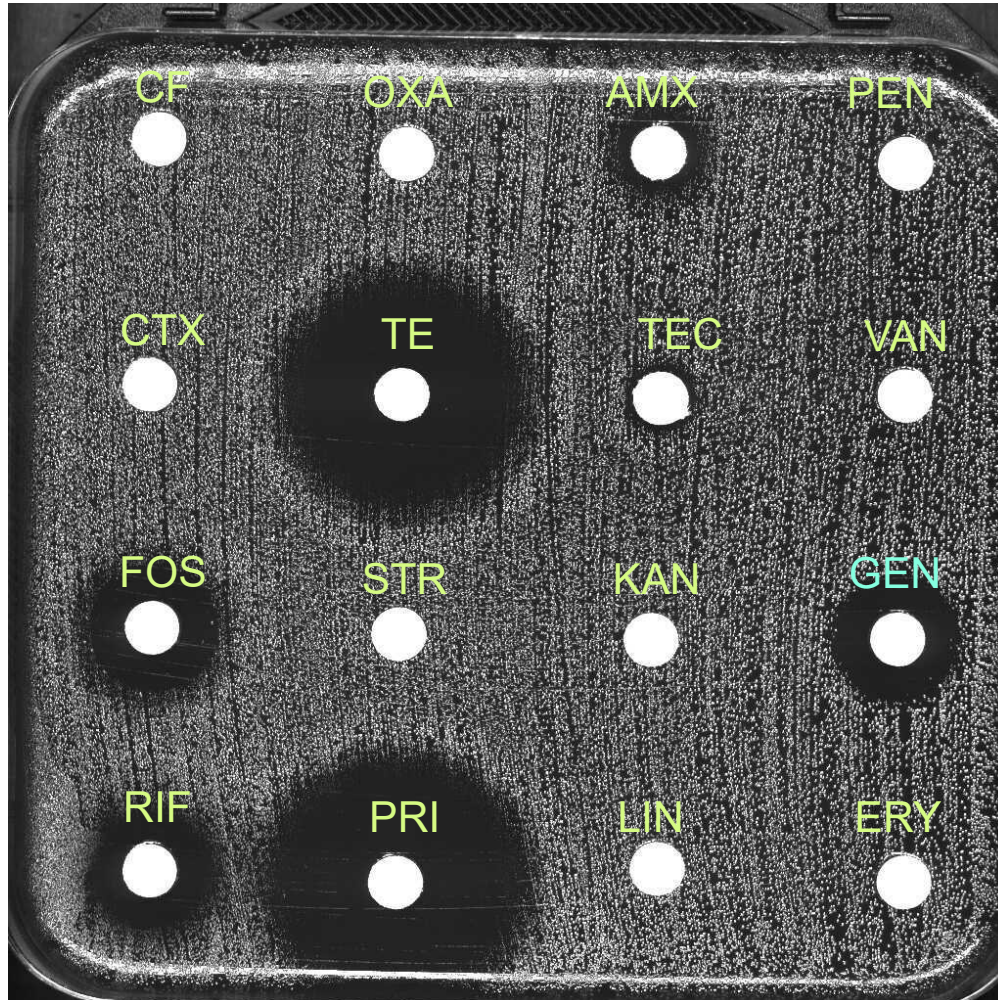
# Vancomycin





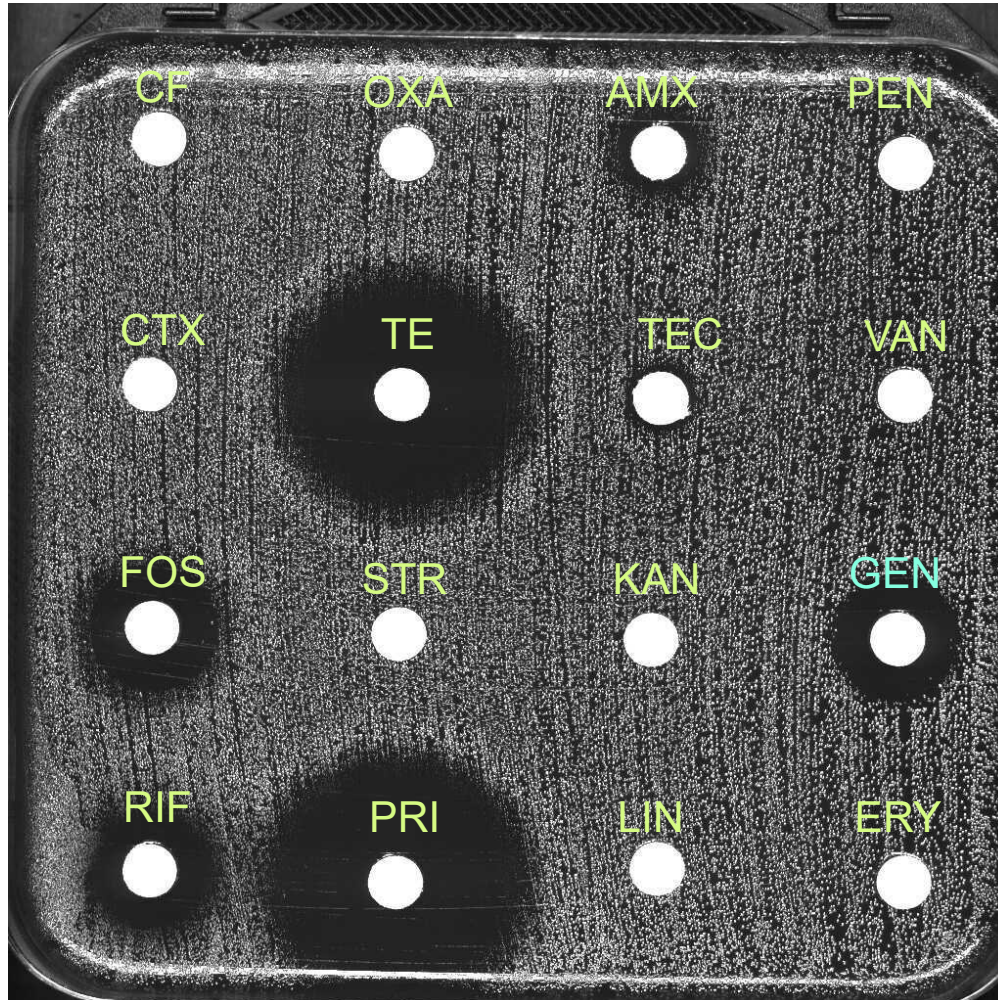
# Vancomycin





## *Enterococcus sp.*

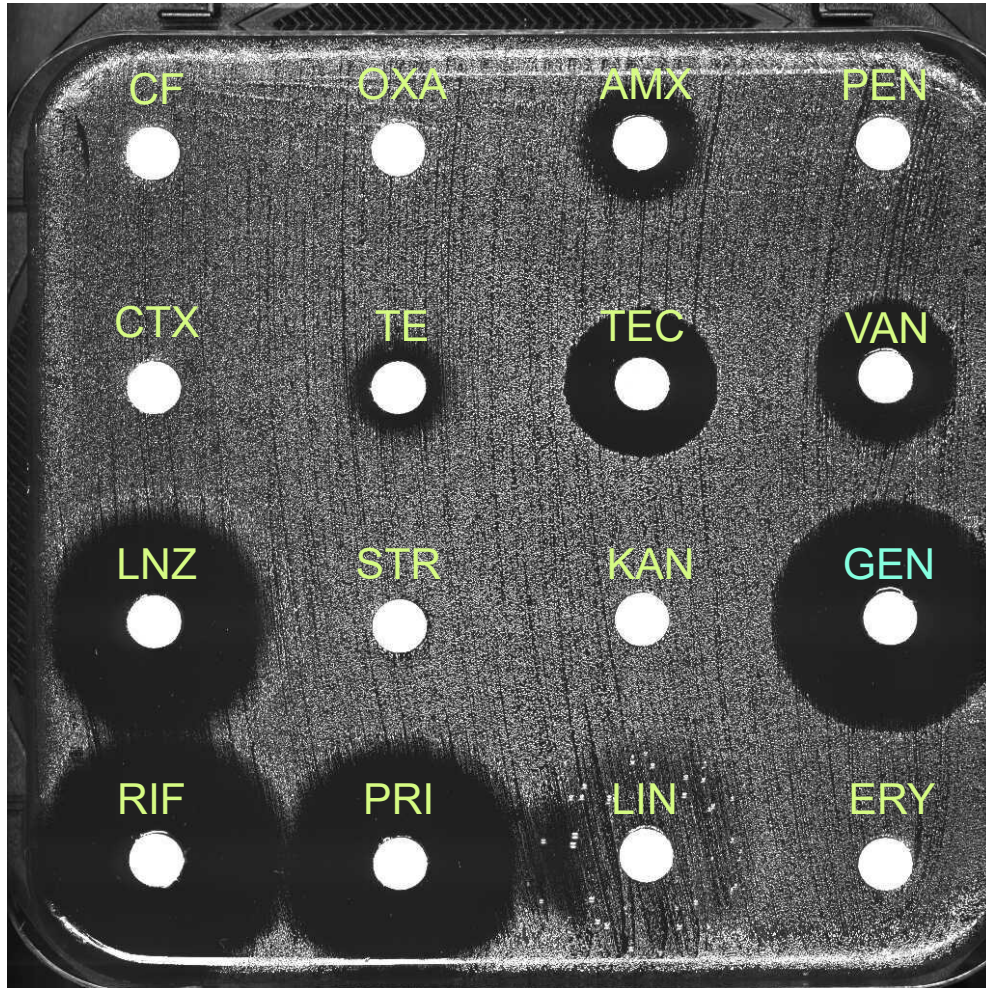
D'après les mécanismes de résistance, de quelle espèce d'entérocoque s'agit-il?



## *Enterococcus faecium*

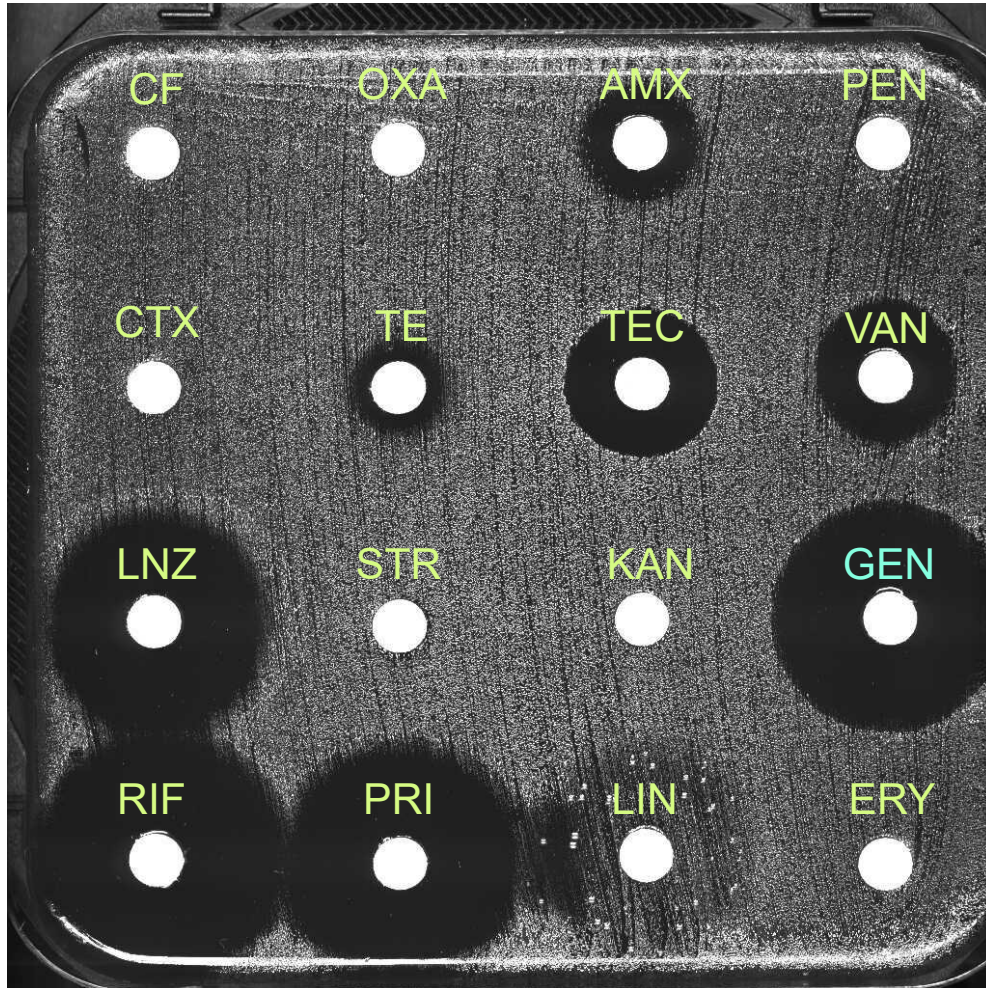
Car résistant à l'amoxicilline et sensible à la pristinamycine.

Résistant aux glycopeptides: phénotype VanA très probable



## *Enterococcus faecium*

Quels mécanismes de résistance avez-vous détecté ?



## *Enterococcus faecium*

Résistant à l'amoxicilline

Haut niveau de résistance à la  
la kanamycine (amikacine)

Résistance macrolides,  
lincosamines (MLSB)

Résistance aux cyclines

Résistance aux glycopeptides  
(VanB probable)

## *Streptococcus pneumoniae*

What do you think about this resistant phenotype ?

Penicillin R

Chloramphenicol S

Cotrimoxazole S

Tetracycline S

Erythromycin S

Is it possible ?

- Yes ?

- Not ?

## ANSWER

- Yes

- Possible phenotype because some strains present an isolated resistance to penicillin

## *Streptococcus pneumoniae*

The frequency of resistance in adults in invasive infections is :

- Tetracycline	25 %
- Erythromycin	30 %
- Chloramphenicol	5 %
- Cotrimoxazole	10 %
- Fosfomycine	0,1 %
- Rifampin	0,2 %



# **Concernant la résistance aux bêta-lactamines chez les pneumocoques**

- L'imipénème est toujours plus actif *in vitro* que l'amoxicilline?**
- Les céphalosporines de troisième génération peuvent être moins actives que l'amoxicilline**

**Concernant la résistance aux bêta-lactamines  
chez pneumocoque**

**-L'imipénème est toujours plus actif que l'amoxicilline?**

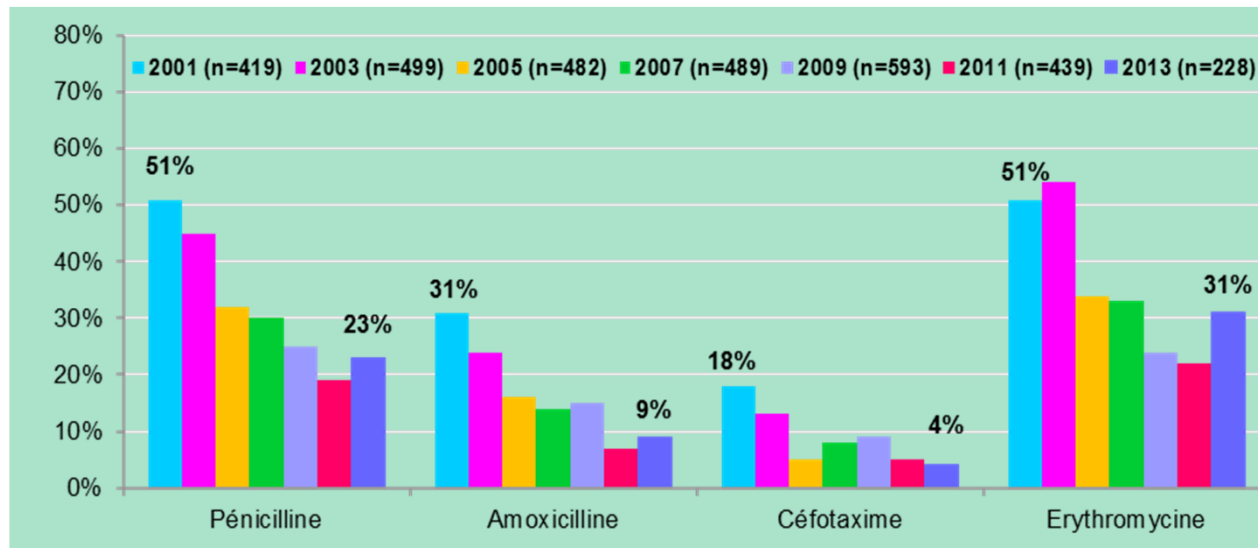
**Oui**

**-Les céphalosporines de troisième génération peuvent  
être moins sensibles que l'amoxicilline**

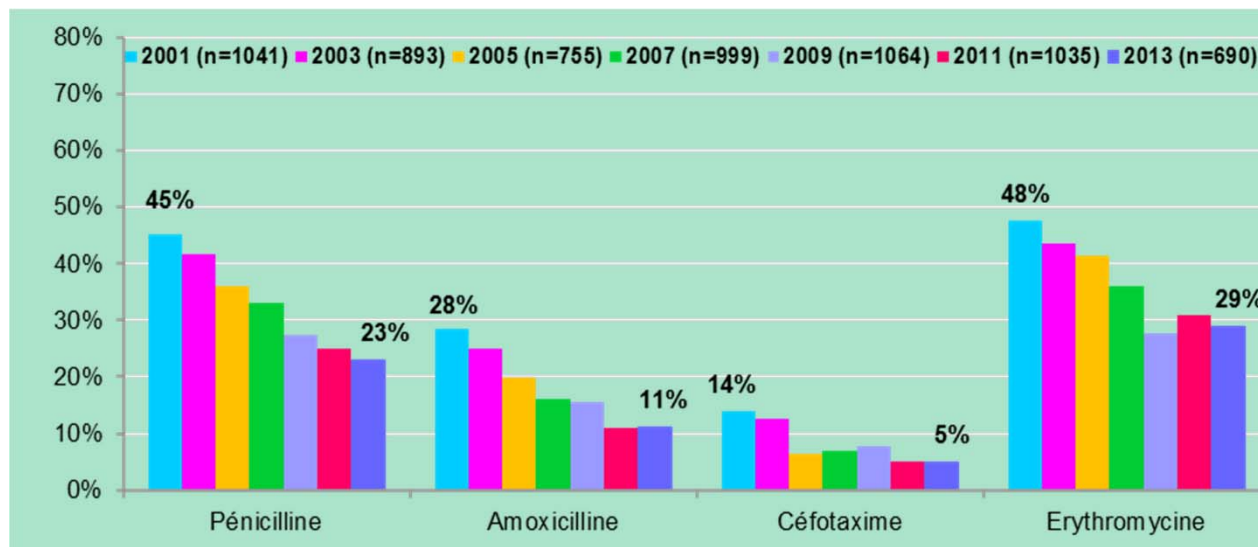
**Oui ceftriaxone: 8/32 Pénic 0.25/2-4**

**Moralité: antibiogramme et CMI**

# Evolution globale de la résistance dans les infections invasives



**ENFANTS**



**ADULTES**

E. Varon, RICAI 2014

Que pensez vous de cet  
antibiogramme chez *S. pneumoniae* ?

	1	2
Erythromycin/Roxythomycin (C14)	R	R
Azithromycin (C15)	R	S
Spiramycine /Josamycine (C16)	R	S
Clindamycin	R	S
Télithromycin	S	S

- Vrai ou faux ?

	<b>MLSb</b>	<b>Mef <i>efflux</i></b>
France	51%	3-5 %
Italy		5-26 %
Usa		61 %
Macrolides 14, 15	R	<b>R</b>
Macrolides 16	R	S
Lincosamides	R	S
Ketolides	<b>S</b>	S
Streptogramin (A + B)	S	S

Chez *S. pneumoniae* quel est l'ordre d'activité croissante *in vitro* des différentes fluoroquinolones ?

Ciprofloxacin

Péfloxacin

Lévofloxacin

Ofloxacin

Moxifloxacin

Ordre d'activité croissante *in vitro* des différentes fluoroquinolones chez *S. pneumoniae*:

Péfloxacine	8
Ciprofloxacine	2
Ofloxacine	1/2
Lévofloxacine	0.5/1
Moxifloxacine	0.25

**Les mécanismes de résistance aux quinolones sont ils liés à la présence de:**

**- Une ou plusieurs enzymes détruisant les Fluoroquinolones ?**

**- Mutation(s) dans la cible avec diminution d'affinité ?**

**-Efflux ?**



**Les mécanismes de R sont ils liés à la présence de:**

**-Une ou plusieurs enzymes détruisant les Fqs ?**

• **Bifunctional acetyltransferase : AAC(6')-Ib-cr**

Confers reduced susceptibility to aminoglycosides and fluoroquinolones (MIC of ciprofloxacin increased 3 fold)

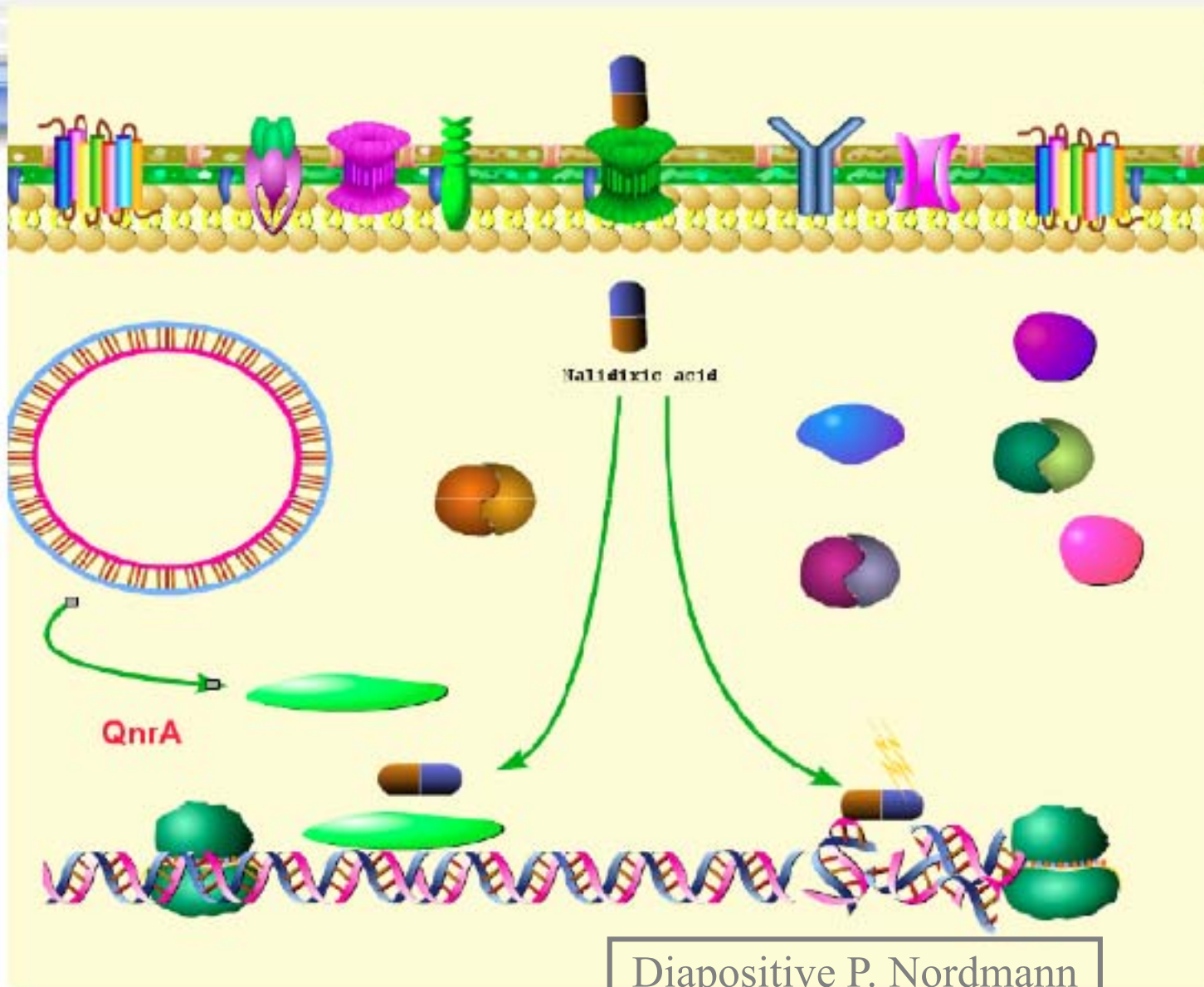
**(Robicsek *et al.* Nat Med 2006)**

**-Mutation(s) dans la cible avec diminution d'affinité ?**

**ADN Gyrase**

**-Efflux-perméabilité ? Oui**

# Mechanism of Qnr action



Diapositive P. Nordmann

A 30 year-old woman is treated for a pyelonephritis due to *klebsiella pneumoniae*. The antibiogram is :

Ampicillin R

Ticarcillin R

Cephalotin (1st generation cephalosporin) S

Piperacillin S

The patient is treated by piperacillin, the fever persist, and the white blood count is 12 000/mm<sup>3</sup>.

Are you surprised ?

- YES ?

- NO ?

## ANSWER

- No

- Impossible phenotype because:

- *K. pneumoniae* harbor a natural chromosomal penicillinase for which piperacillin is a substrate

A protected brush specimen yield with  $> 10^3$  UFC/ml of *Enterobacter cloacae* during a nosocomial pneumonia.

The antibiogram is:

Ampicillin R

Ticarcillin S

Cephalotin (1st generation cephalosporin) S

A treatment with cephalotin is begun because the patient is allergic to penicillin. The evolution is bad.

Are you surprised ?

-YES ?

- NO ?

## ANSWER

- NO, the phenotype is impossible because *E. cloacae* produce a natural chromosomal cephalosporinase.
- Ampicillin and 1st generation cephalosporins are natural substrates for the cephalosporinases

## β-LACTAMASE

---

*Plasmidic*

---

TEM

SHV

OXA

PSE

βLSE [Cefotaximase...]

Penicillinase de *S.aureus*

Carbapenemase

---

*Chromosomal*

---

Céphalosporinase

Cefuroximase

Penicillinase de *S.aureus*

SHV (*Klebsiella*)

# $\beta$ -lactamases most frequently present in clinical isolates

## Penicillinases

Natural : *klebsiella*

TEM +++

Plasmidic : SHV ++

Enterobacteria

## Cephalosporinases

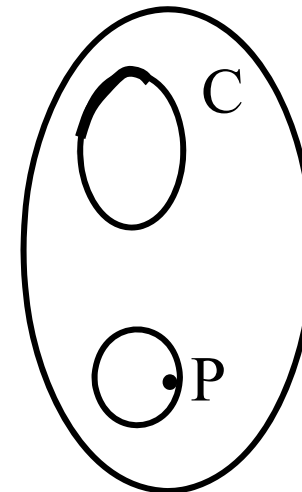
Natural : *E. cloacae*

*Citrobacter*

*Serratia*

*Pseudomonas*

Plasmidic: yes, but rare





*E. COLI*

What do you think about this antibiogram ?

Ampicillin

R

Ticarcillin

R

Cephalotin (1st generation cephal) I

Amoxicillin- clavulanic acid I

Possible ?

- YES

- NO

ANSWER :

- YES

- Possible: the strain hyperproduces a penicillinase

*E. COLI*

Ampicillin	R
Ticarcillin	R
Cephalotin (1st generation cephalosporin)	S
Amoxicillin- clavulanique acid	R

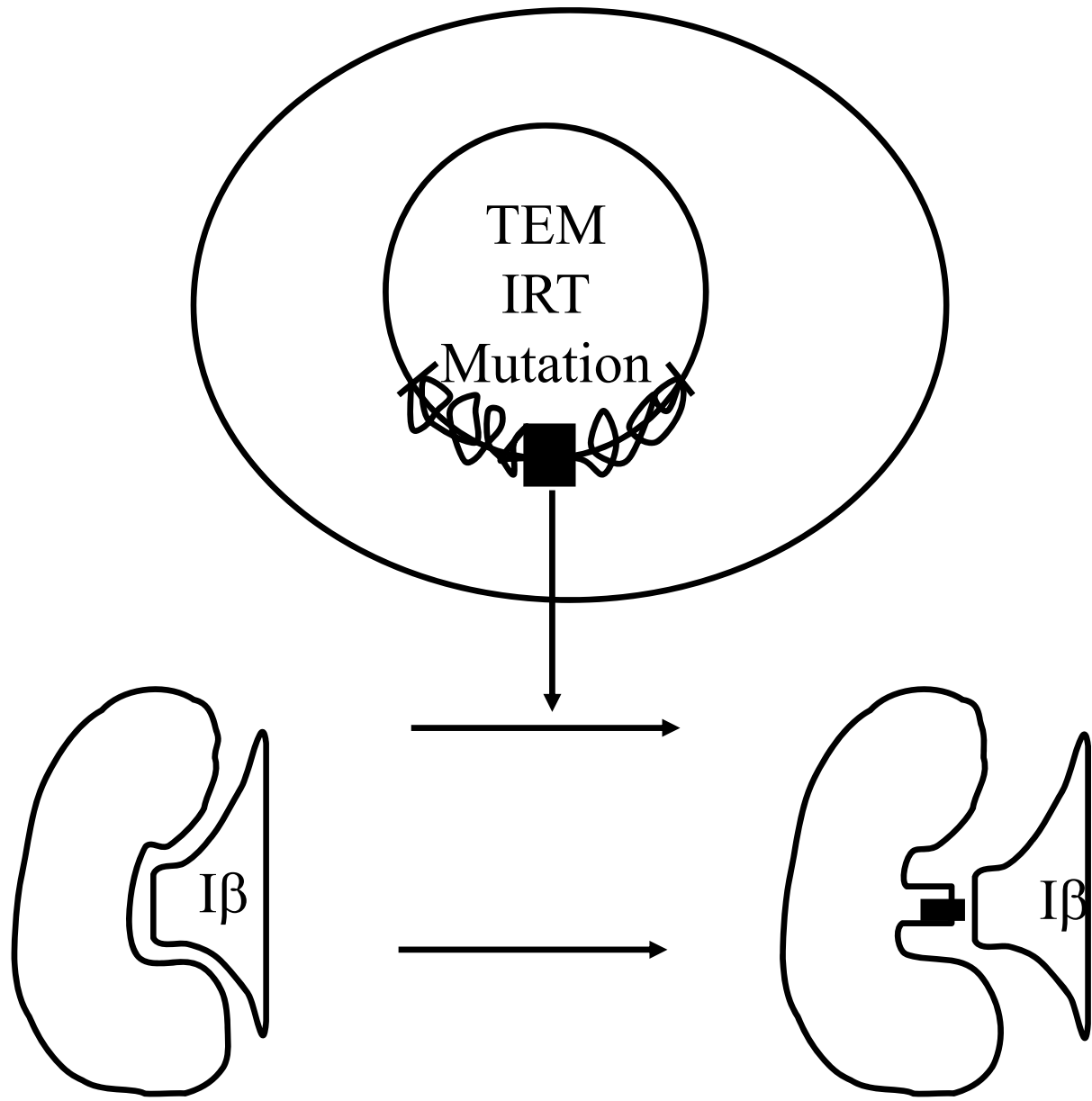
Possible ?

-YES ?

- NO ?

## ANSWER

Possible: IRT (inhibitor resistant TEM) strain



## Complete the Table

Species	Amox	Ticar	Amox -clav	1 <sup>st</sup> Cephal	Cefox	Cefotax	Ceftaz
<i>E.coli</i>	S	S	<b>O</b>	S	<b>O</b>	S	S
<i>K.pneumoniae</i>	R	R	S	R	S	R	<b>O</b>
<b>O</b>	R	S	R	R	R	S	S
<i>E.coli</i>	R	<b>O</b>	I	I	S	<b>O</b>	S
<b>O</b>	R	S	S	R	S	S	S

## ANSWERS

Species	Amox	Ticar	Amox -clav	1 <sup>st</sup> Cephal	Céfox	Cefotax	Ceftaz
<i>E. coli</i>	S	S	<b>S</b>	S	<b>S</b>	S	S
<i>K. pneumoniae</i>	R	R	S	R	S	S ou R	<b>S ou R</b>
<i>E. cloacae</i>	R	S	R	R	R	S	S
<i>E. coli</i>	R	<b>R</b>	I	I	S	<b>S</b>	S
<i>P. vulgaris</i>	R	S	S	R	S	S	S



Photographie N° 7

*Escherichia coli* après transfert de la pénicillinase TEM-2 et de la BSE TEM-24 du *Proteus* ci-dessus.

AMX  
PIP  
IPM  
TM

TIC  
AMC  
CTX  
GM

MOX  
CF  
ATM  
AN

FOX  
MA  
TCC  
CAZ



• **CA-SFM ≤ 2010 :**

« Interpréter l'un résultat S à toutes les céphalosporines sauf les céphamycines (céfoxitine et céfotétan) et à l'aztréonam en présence d'une synergie significative entre au moins l'une des C3G ou l'aztréonam et amox-clav. Ce phénotype est évocateur d'une BLSE. »

• **CA-SFM 2011 :**

« Les concentrations critiques désormais retenues pour les C3G permettent la catégorisation clinique des souches productrices de β-lactamases hydrolysant ces molécules comme, par exemple, les BLSE et dispensent donc d'interpréter les résultats pour des raisons thérapeutiques. »

	CA-SFM 2010		CA-SFM 2012	
	S	R	S	R
ceftriaxone	≤ 1	> 2	≤ 1	> 2
céfotaxime	≤ 1	> 2	≤ 1	> 2
ceftazidime	≤ 1	> 8	≤ 1	> 4
céfépime	≤ 1	> 8	≤ 1	> 4
aztréonam	≤ 1	> 8	≤ 1	> 8

} CMI à déterminer ? 2

## Complete the Table with S, I and R

---

	Cefotaxime	ceftazidime	cefepime	cefpirome	Imipenem
--	------------	-------------	----------	-----------	----------

---

*P. aeruginosa*

*E. cloacae*

*E. cloacae*

hyperproducing

cephalosporinase

*K. pneumoniae*

*K. pneumoniae* +

ESBL

---

	Cefotaxime	Ceftazidime	Cefepime	Cefpirome	Imipenem
<i>P. aeruginosa</i>	R	S	S	I/S	S
<i>E. cloacae</i>	S	S	S	S	S
<i>E. cloacae</i> hyperproducing cephalosporinase	R	R	S	S	S
<i>K. pneumoniae</i>	S	S	S	S	S
<i>K. pneumoniae</i> + ESBL	S ou R	S ou R	S ou R	S ou R	S

The antibiogram of a *Pseudomonas aeruginosa* strain responsible for a nosocomial urinary tract infection is as follow:

Ticarcillin      S

Piperacillin    S

Ceftazidime    S

Imipenem       I

Is it possible ?

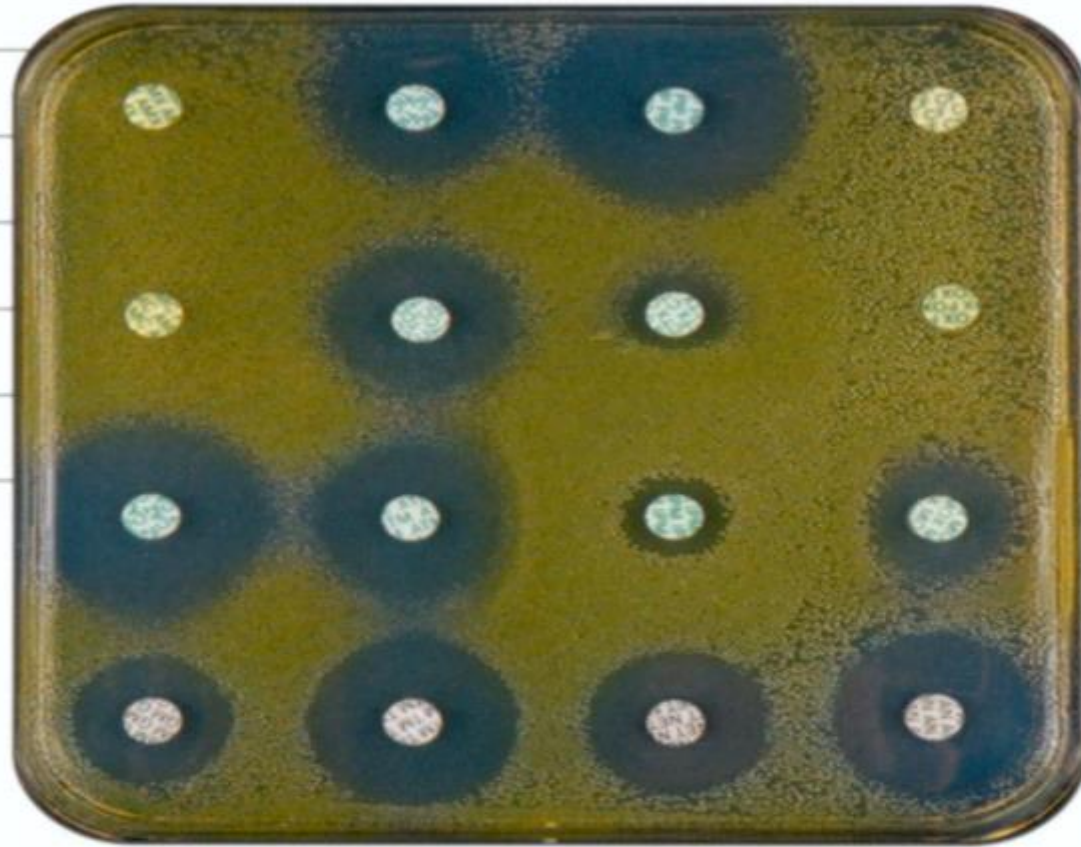
- YES or

- NO

## ANSWER :

- Possible phenotype
  - Resistance to imipenem due to the association of the loss of one specific porin (D2) and the production of cephalosporinase

## Boîte 7



AMX  
AMC  
CAZ  
GM

TIC  
TCC  
ATM  
TM

PIP  
CTX  
IPM  
NET

CF  
FOX  
MOX  
AN

IMIPENEM

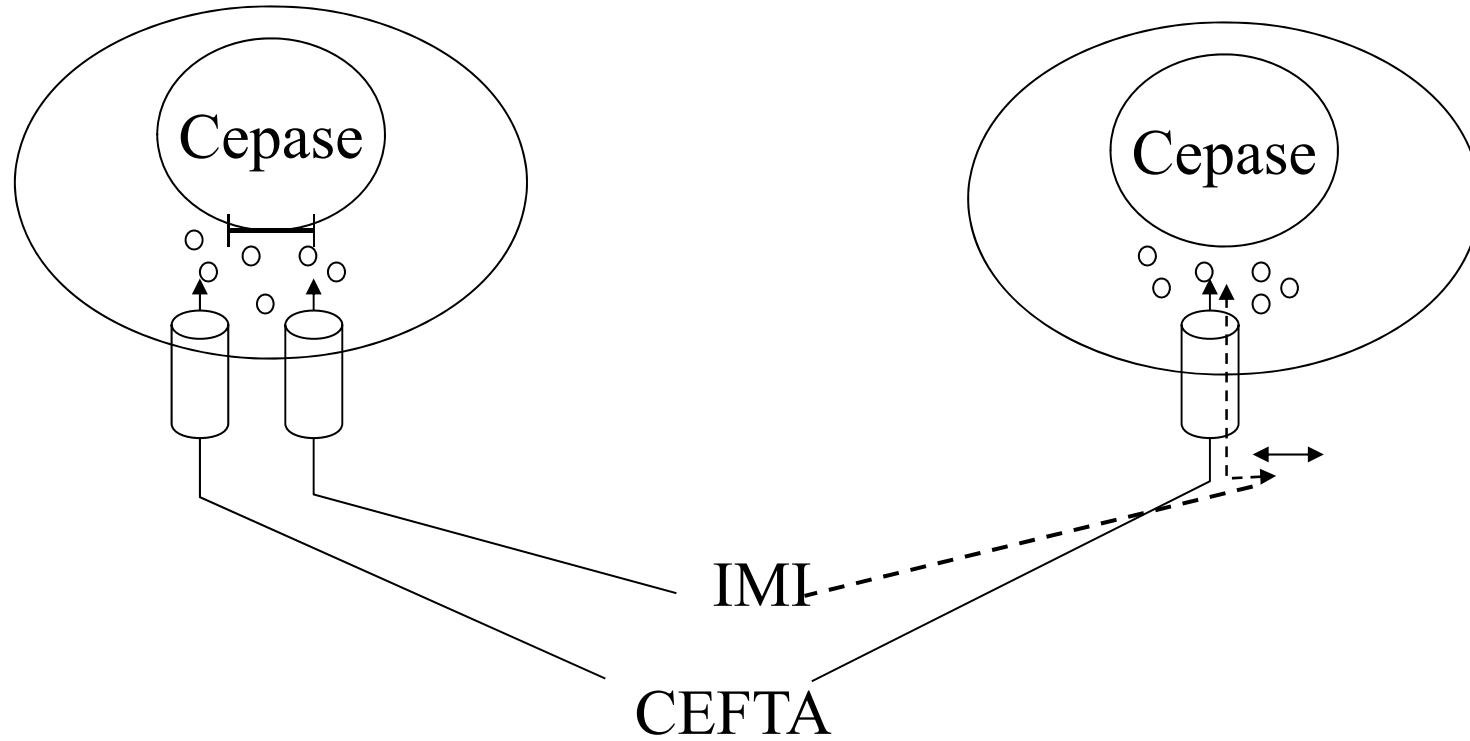
S

R

CEFTAZIDIME

S

S



20 % of the strains  
of *Pseudomonas aeruginosa*

Complete by susceptible (S), Intermediate (I) or Resistant (R)

the different phenotypes of resistance in *P. aeruginosa*

---

TIC	PIP	CAZ	AZT	IMP
-----	-----	-----	-----	-----

---

Wild type

Penicillinase

Cephalosporinase  
hyperproducing

Non enzymatic resistance  
(efflux)

Loss of porin D2



## Phenotypes of resistance in *P. aeruginosa*

---

TIC	PIP	CAZ	AZT	IMP	
S	S	S	S	S	Wild type
R	R	S	S	S	Penicillinase
R	R	I/R	I/R	S	Cephalosporinase hyperproduced
I	S	S	I	S	Non enzymatic resistance (efflux)
S	S	S	S	I	Loss of porin D2

---

## Phenotypes of resistance in *P. aeruginosa*

MIC  $\mu\text{g} / \text{ml}$

TIC	PIP	CAZ	AZT	IMP	
16	4	2	4	1	Wild type
512	512	4	8	2	Penicillinase
128	64	32	16	2	Cephalosporinase hyperproducing
64	16	4	16	1	Non enzymatic resistance
16	4	2	4	16	Loss of porin D2

*Klebsiella pneumoniae*



Diapositive E. Carboneille

## Carbapénèmases dans le monde

### Classes

<b>A. NMC-A</b>	<u>France</u>	<i>(E. cloacae)</i>
<b>SME-1</b>	U.K	<i>(S. marcescens)</i>
<b>SME-2</b>	U.S.A	<i>(S. marcescens)</i>
<b>SME-3</b>	U.S.A	<i>(S. marcescens)</i>
<b>IMI-1</b>	U.S.A	<i>(E. cloacae)</i>
<b>KPC-1</b>	U.S.A	<i>(K. pneumoniae)</i>
<b>GSE-1</b>	South Africa	<i>(P. aeruginosa)</i>
<b>B.</b>		
<b>NDM1</b>	<b>Indes</b>	<i>E. coli</i>
<b>IMP-1</b>	Japon	
<b>IMP-2</b>	Italie	<i>S. marcescens)</i>
<b>IMP3</b>	Chine	<i>(A. baumannii)</i>
<b>VIM-1</b>	Italie	<i>(P.aeru., K. pneumoniae)</i>
<b>VIM-2</b>	France	<i>(P. aeruginosa)</i>
<b>(épidémie)</b>	Italie	<i>(P. aeruginosa)</i>
	Grèce	
<b>D. OXA</b>	Belgique	
	Singapour	
	Portugal	
	<u>France</u>	<i>A baumannii, K. pneumoniae (OXA 48)</i>

# *K. pneumoniae*, OXA48 (2)

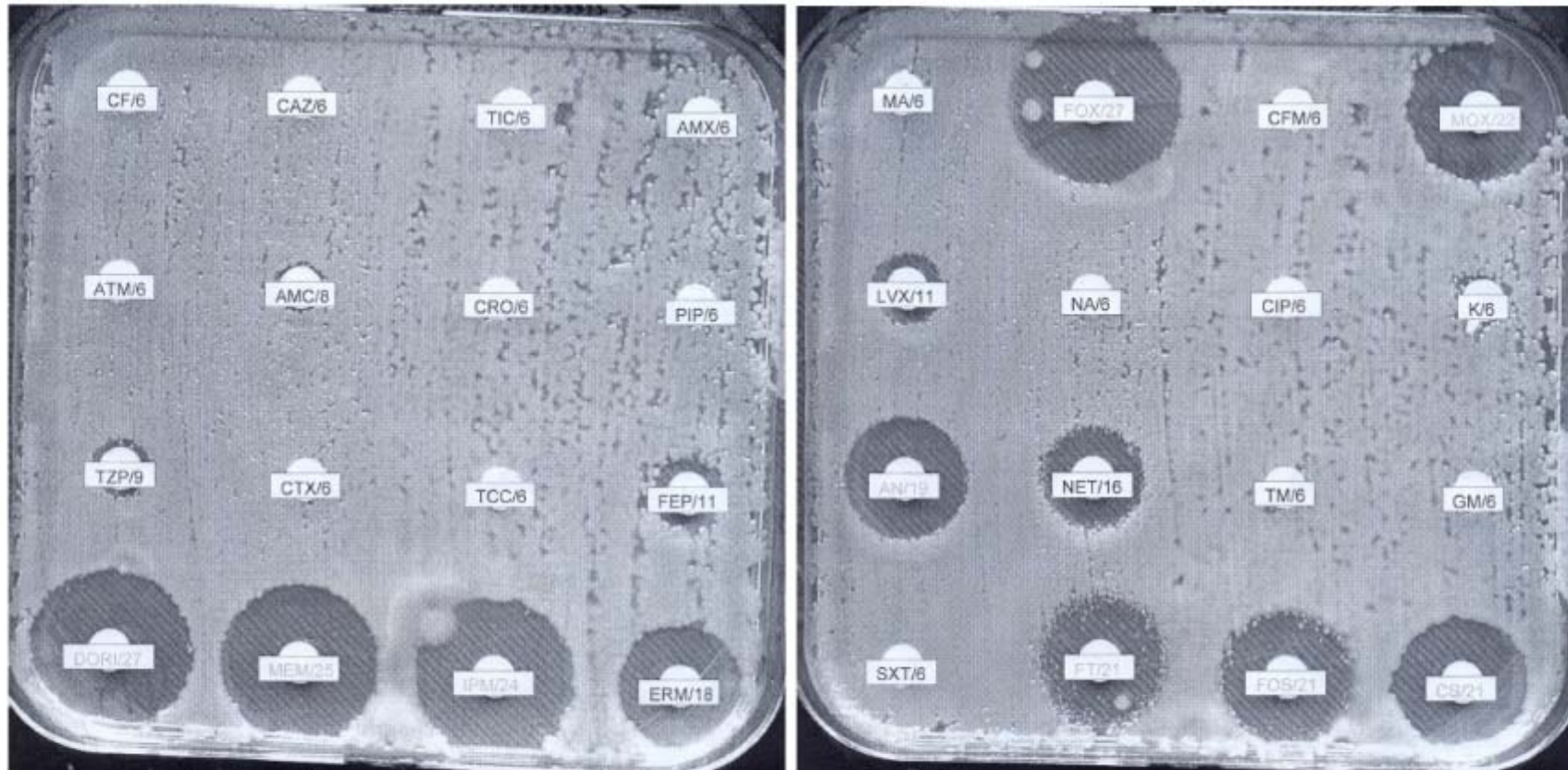


Sur cloxacilline

Diapositive I. Podglajen, HEGP

HEGP

# *K. pneumoniae*, OXA48 plus BLSE



*HEGP*

Diapositive I. Podglajen, HEGP

Est-ce vrai ? :

les *Bacteroides fragilis* sont toujours sensibles à l'imipénème ?

les *Bacteroides fragilis* sont toujours sensibles au métronidazole ?

les *Bacteroides fragilis* sont toujours sensibles à la clindamycine ?

les *Bacteroides fragilis* sont généralement sensibles à l'amoxicilline ?

## % de Résistance chez *B. fragilis*

imipénème		< 1	%
métronidazole	0.5	%	
clindamycine	30	%	
amoxicilline	90	%	
amox-clav; Pip-Taz		0 en 1980 / 10 à 15	
		% actuellement	