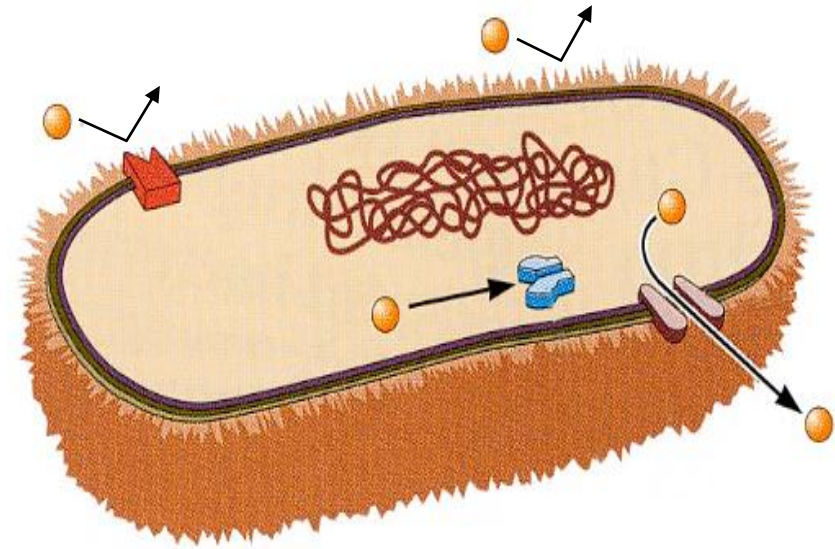


# Les résistances des bacilles Gram négatif



Dr Y. Caspar

Laboratoire de Bactériologie-Hygiène Hospitalière

CHU de Grenoble Alpes, Université Grenoble Alpes

YCaspar@chu-grenoble.fr

*Diplôme Universitaire de Thérapeutiques Anti-Infectieuses*  
Université Grenoble Alpes  
1<sup>ère</sup> session – Janvier 2026

# Liens d'intérêt potentiels

---

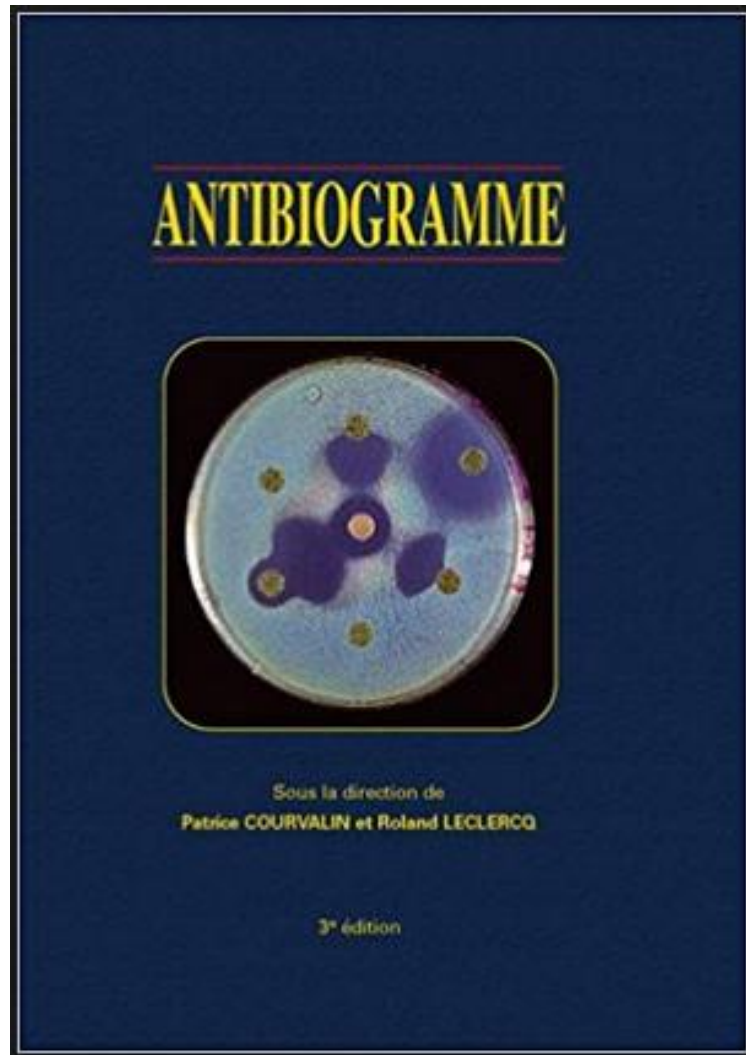
Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique (Genmark-Dx/Roche, Baio-Dx, Qiagen, Bruker, Becton Dickinson, Interscience, Qvella, BioMérieux)

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

# 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

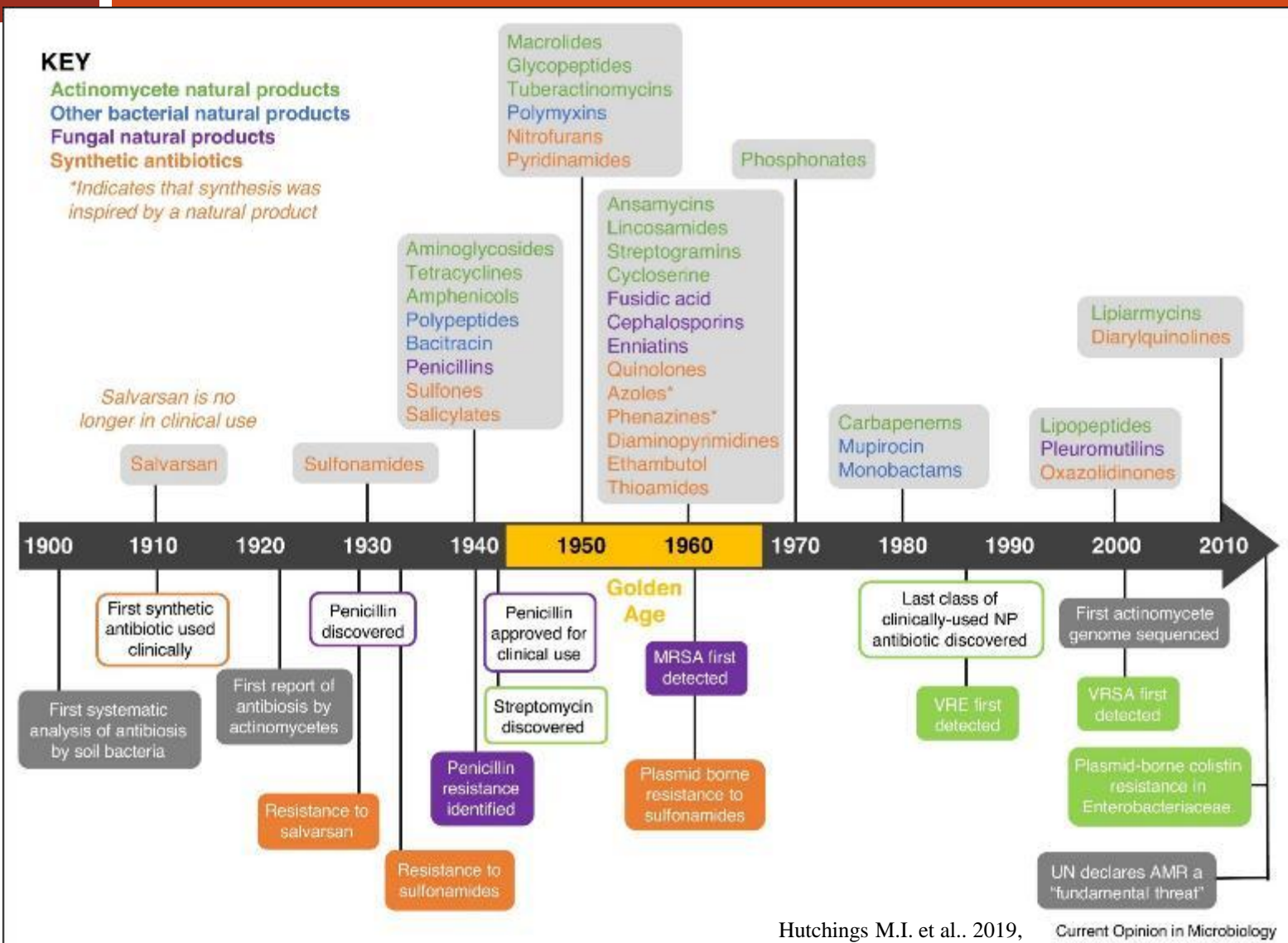


□ <https://www.cnr-resistance-antibiotiques.fr/>



# INTRODUCTION

# Développement des antibiotiques et résistances bactériennes



Antibiotic class; example	Year of discovery	Year of introduction	Year resistance observed
Sulfadruugs; prontosil	1932	1936	1942
$\beta$ -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](http://adamhaydock.blogspot.com)

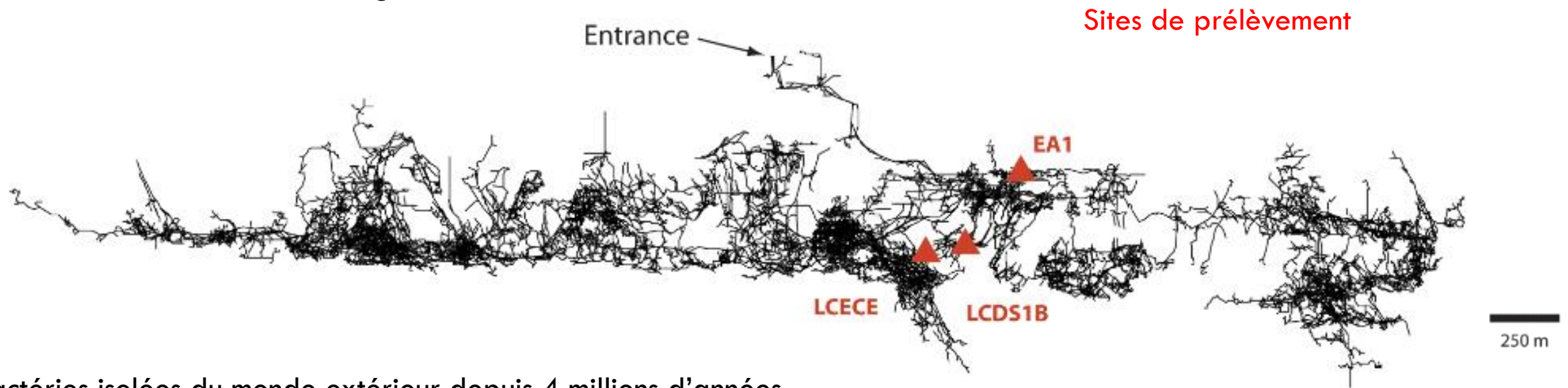


Lechuguilla Cave, New Mexico. Image credit: Max Wisshak.

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

# Origine(s) des résistances bactériennes

## □ Grotte Lechuguilla



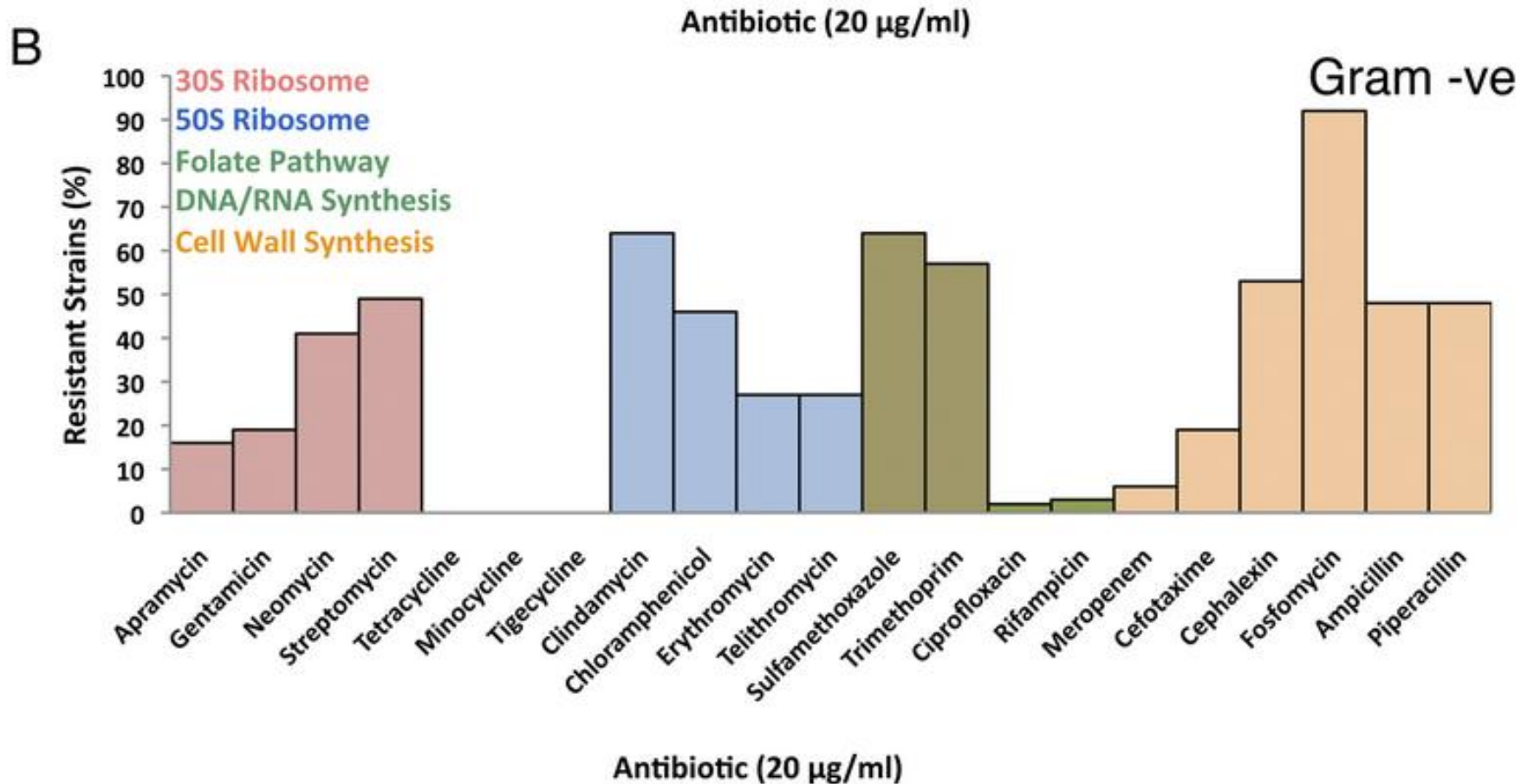
Bactéries isolées du monde extérieur depuis 4 millions d'années

Molécules antibiotiques : métabolites secondaires

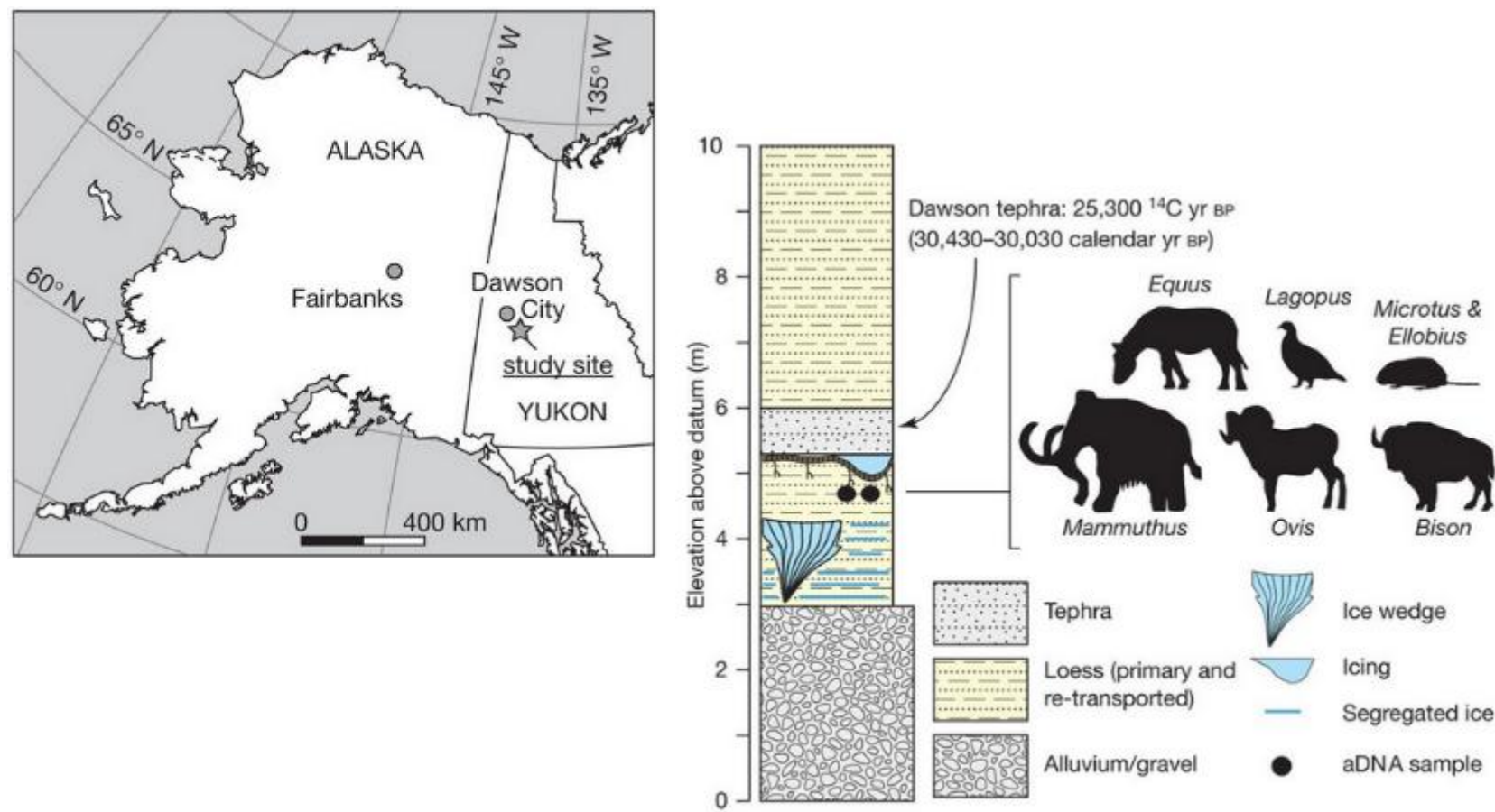
→ Arme pour investir une niche écologique

→ Communication inter-espèces

# Résistances retrouvées chez des BGN

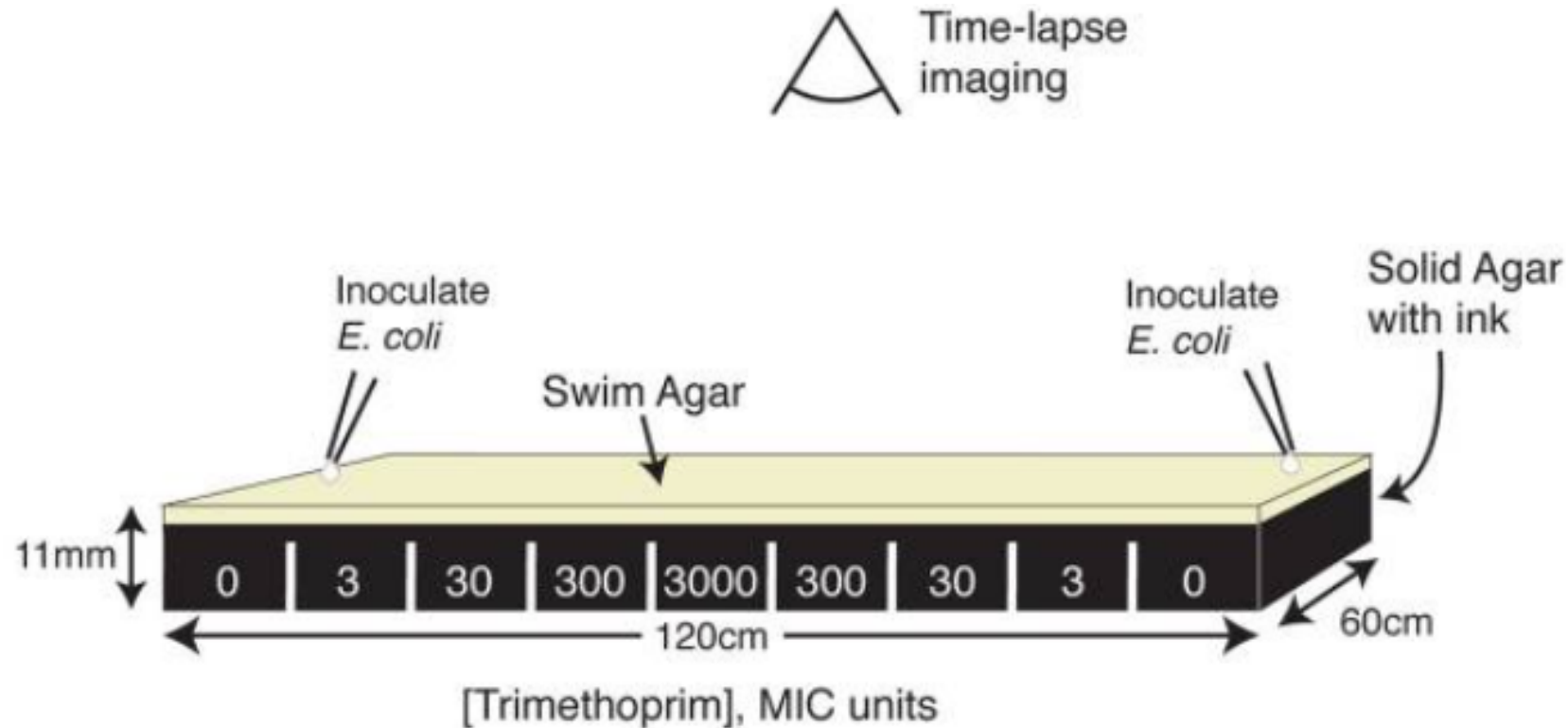


# Certaines résistances aux antibiotiques sont anciennes



- 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



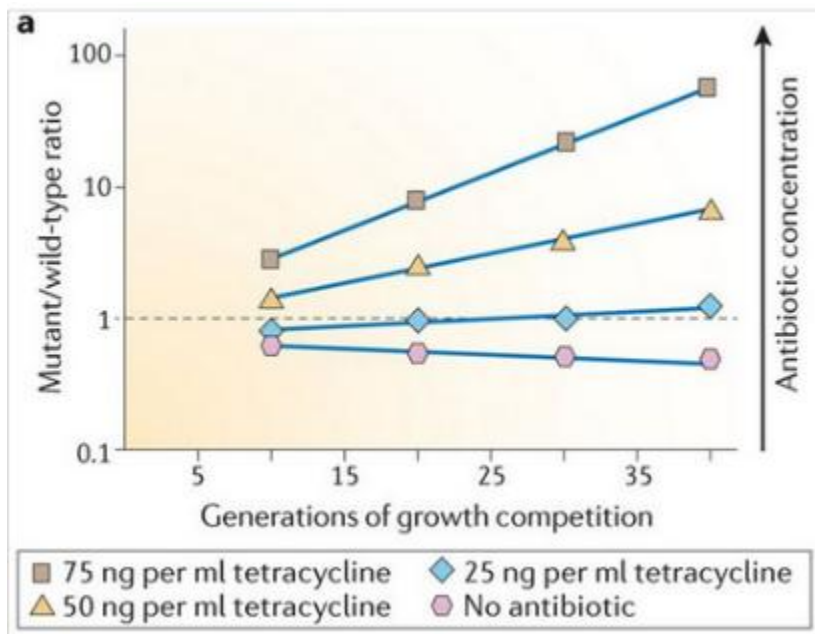
Baym M et al. Spatiotemporal microbial evolution on antibiotic landscapes. *Science*. 2016

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

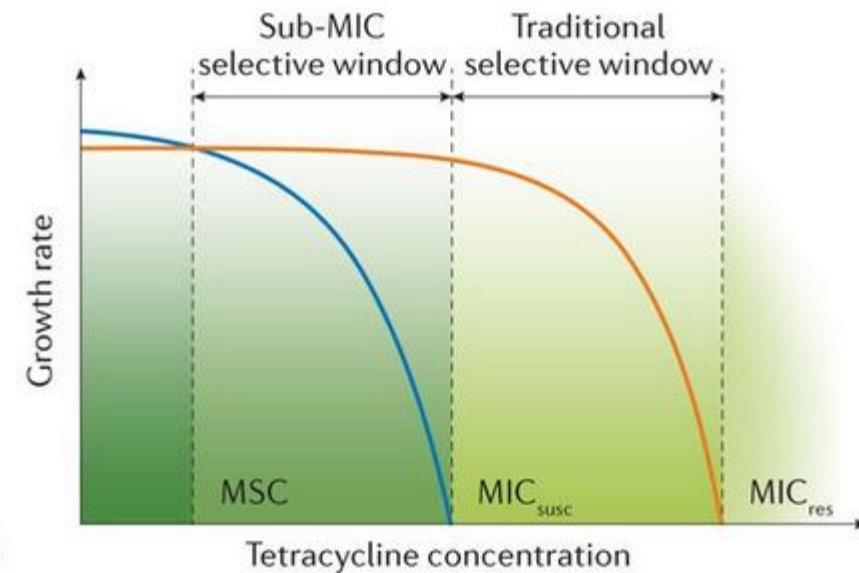
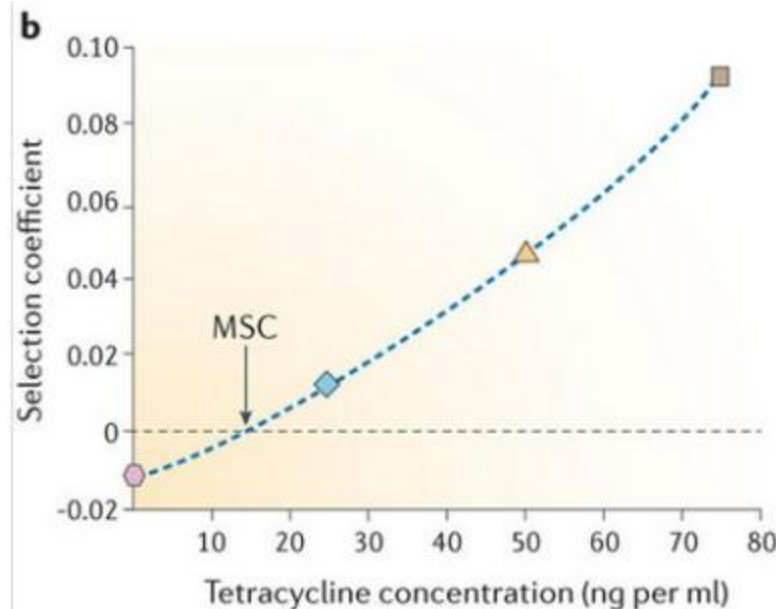


# Les concentrations sub-inhibitrices sélectionnent les souches résistantes

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

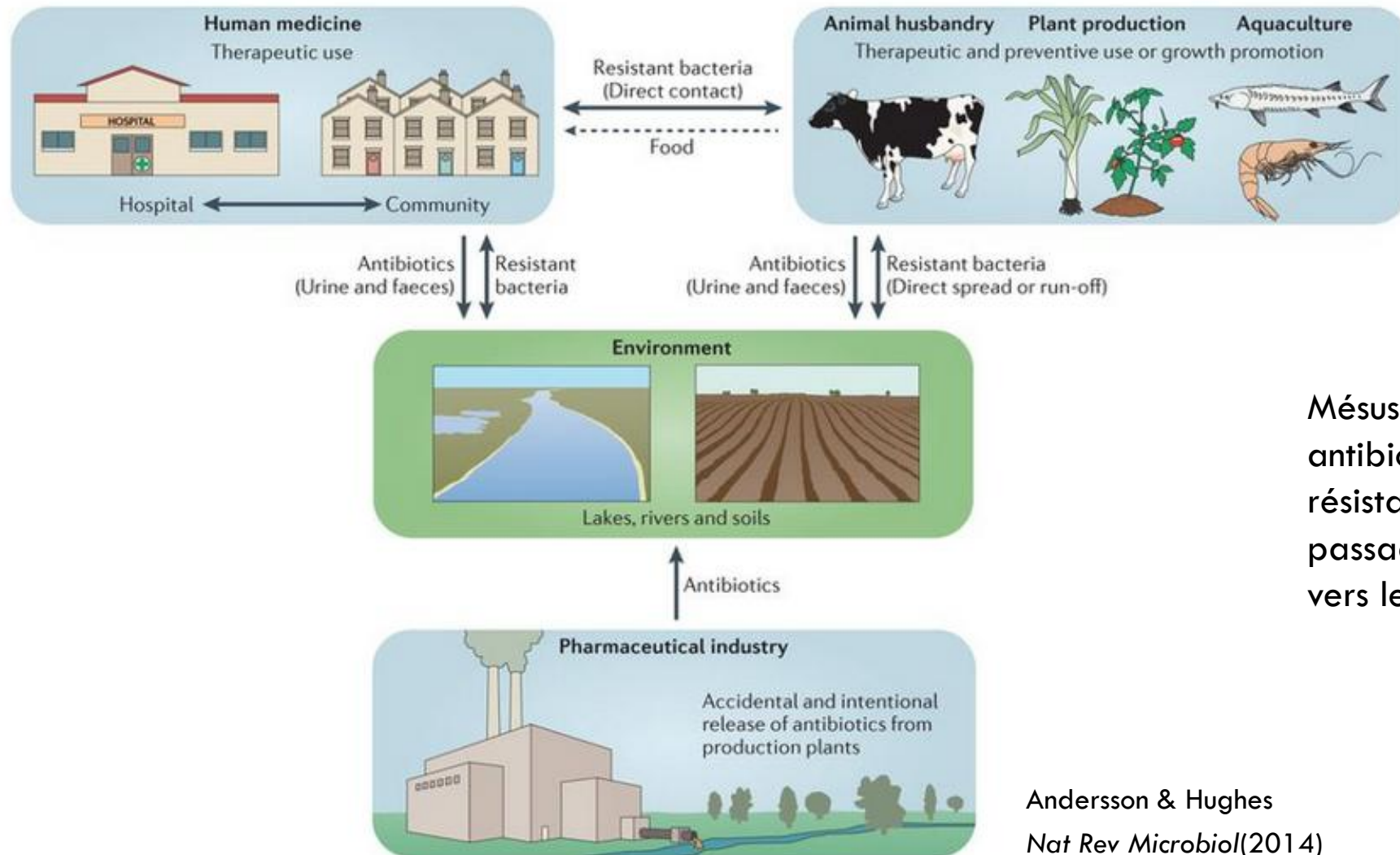


$\text{CMI}_{\text{TET}} = 1500 \text{ ng/mL}$



Minimal selective concentration (MSC)

# 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

## Entérobactéries

**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 2024  
V.1.0 Juin

Liste standard		Liste complémentaire	
Acide nalidixique (dépistage)	Ertapénème	Azithromycine ( <i>Salmonella</i> et <i>Shigella</i> )	Imipénème-relebactam
Amikacine	Fosfomycine	Aztréonam	Méropénème-vaborbactam
Amoxicilline ou ampicilline	Gentamicine	<b>Aztréonam-avibactam</b>	Moxifloxacin
Amoxicilline-acide clavulanique	Imipénème ou méropénème <sup>1</sup>	Céfiderocol	Ofloxacin
<b>[...] Céfalexine</b>	Lévofloxacin	Ceftaroline ou ceftobiprole	Péfloxacin (dépistage)
Céfépime	Mécillnam	Ceftolozane-tazobactam	Ticarcline
Céfixime	Nitrofurantoïne	Céfuroxime	Ticarcline-acide clavulanique
Céfotaxime ou ceftriaxone	Pipéracilline	Chloramphénicol	Tigécycline
Céfoxitine	Pipéracilline-tazobactam	Colistine	Tobramycine
Ceftazidime	Témocilline <sup>1</sup>	Délafoxacin	
Ceftazidime-avibactam <sup>1</sup>	Triméthoprime	Éravacycline	
Ciprofloxacine	Triméthoprime-sulfaméthoxazole		

Détermination de la CMI (par microdilution selon la norme ISO 20776-1, sauf pour le mécillnam et la fosfomycine, pour lesquels la méthode de référence est la dilution en milieu gélosé).  
Milieu de culture : bouillon Mueller-Hinton **ajusté en cations** (conditions spécifiques pour le céfiderocol).  
Inoculum :  $5 \times 10^5$  UFC/mL.  
Incubation : aérobie,  $35 \pm 2$  °C,  $20 \pm 4$  h.  
Lecture : en l'absence d'indication particulière, la CMI correspond à la concentration la plus faible pour laquelle la croissance bactérienne n'est plus visible.

**Méthode par diffusion en milieu gélosé.**  
Milieu de culture : gélose Mueller-Hinton.  
Inoculum : 0,5 McFarland.  
Incubation : aérobie,  $35 \pm 2$  °C,  $20 \pm 4$  h.

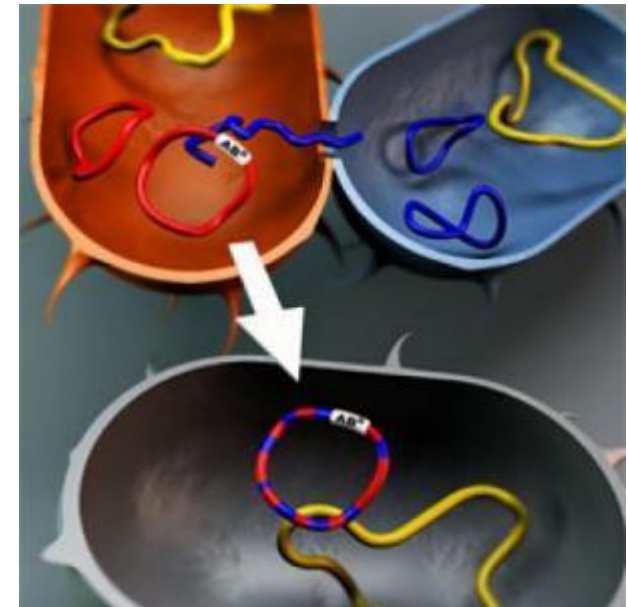
Notes
Chiffres : commentaires généraux ou portant sur les concentrations critiques Lettres : commentaires portant sur les diamètres critiques
1. Ne pas rendre la céfalexine sur le compte rendu (aide à la lecture interprétative uniquement).
2. Interpréter « résistant » tout résultat « sensible » ou « sensible à forte posologie » au céfépime pour les souches productrices d'une BLSE.
3/A. Pour le céfiderocol, déterminer la CMI (microdilution en milieu liquide uniquement) : pour le choix des réactifs, se référer aux évaluations réalisées par le CNR de la résistance aux antibiotiques. Les autres méthodes de détermination de la CMI (bandelettes à gradient de concentration) ou la méthode des disques ne doivent pas être utilisées pour cet antibiotique. La méthode par microdilution nécessite l'utilisation d'un bouillon Mueller-Hinton déplié en fer et une lecture spécifique doit être réalisée ( <a href="#">instructions techniques et règles spécifiques de lecture consultables sur le site de l'EUCAST</a> ). Envoyer la souche à un laboratoire référent pour expertise en cas de difficulté.
4. Interpréter « résistant » tout résultat « sensible » ou « sensible à forte posologie » au céfixime, au céfotaxime, à la ceftriaxone, à la ceftazidime ou à l'aztréonam pour les souches productrices d'une BLSE ou hyperproductrices d'une céphalosporinase.
5. Interpréter « résistant » tout résultat « sensible » ou « sensible à forte posologie » au céfotaxime ou à la ceftriaxone pour les souches productrices d'une carbapénémase de type OXA-48-like.

# 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
- 
- ▣ La résistance naturelle est caractéristique d'une espèce bactérienne. Elle délimite le spectre naturel de l'antibiotique et peut constituer une **aide à l'identification**.

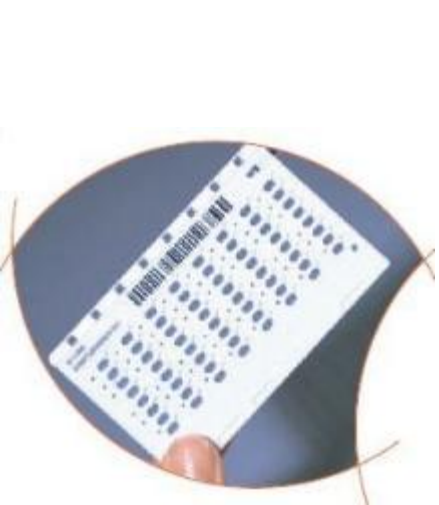
# Résistances acquises

- ▣ 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...

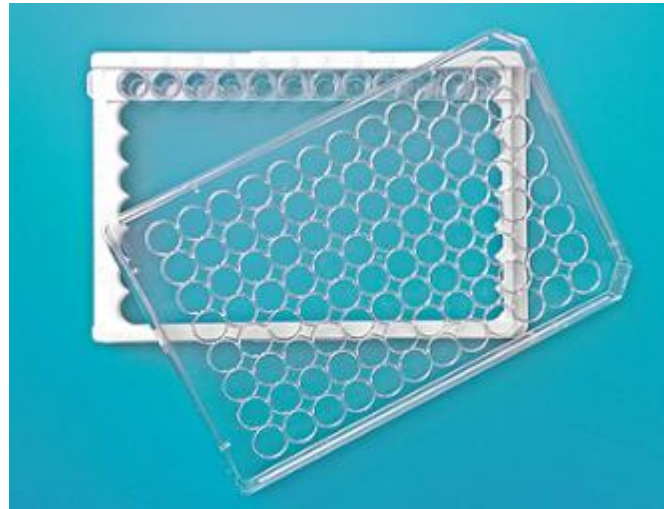
Antibiogrammes rapides : Vitek Reveal, dRAST, ...

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/SFP/R



Pénicillines	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT
<b>Ampicilline (dépistage)</b>	8 <sup>1</sup>	8 <sup>1</sup>		<b>10</b>	14 <sup>A,B</sup>	14 <sup>A,B</sup>	
<b>Amoxicilline</b>	8 <sup>1</sup>	8 <sup>1</sup>		<b>20</b>	19 <sup>A,B</sup>	19 <sup>A,B</sup>	
<b>Amoxicilline-acide clavulanique</b>	8 <sup>2</sup>	8 <sup>2</sup>		<b>20-10</b>	19 <sup>B</sup>	19 <sup>B</sup>	19-20
<b>Amoxicilline-acide clavulanique (cystites)</b>	32 <sup>2</sup>	32 <sup>2</sup>		<b>20-10</b>	16 <sup>B</sup>	16 <sup>B</sup>	
<b>Céfépime<sup>2</sup></b>	1	4		<b>30</b>	27	24	

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

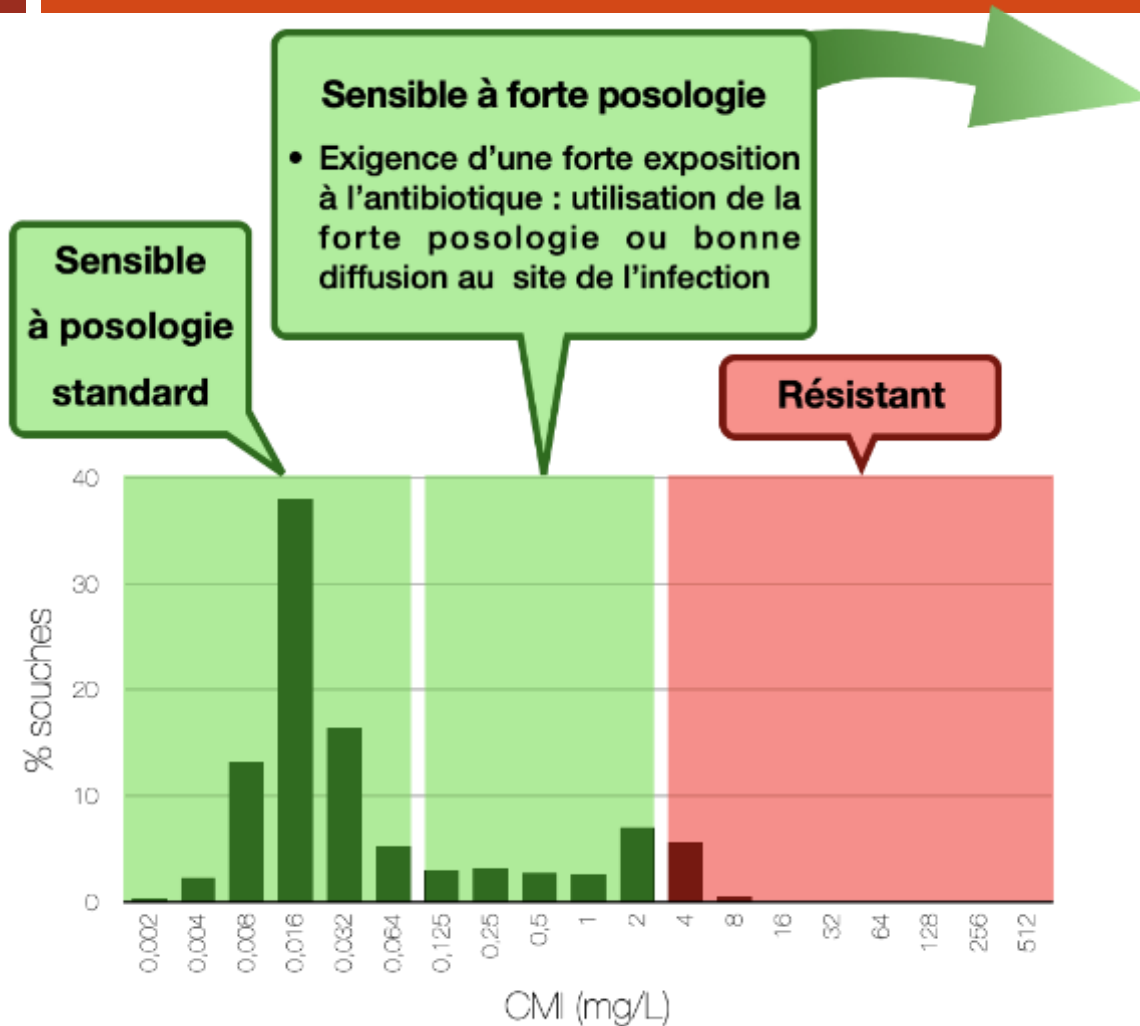
Forte probabilité de succès thérapeutique grâce à une forte exposition à la molécule : forte posologie ou concentration de la molécule importante au site de l'infection

R

## Résistant

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

# Nouvelles catégorisations

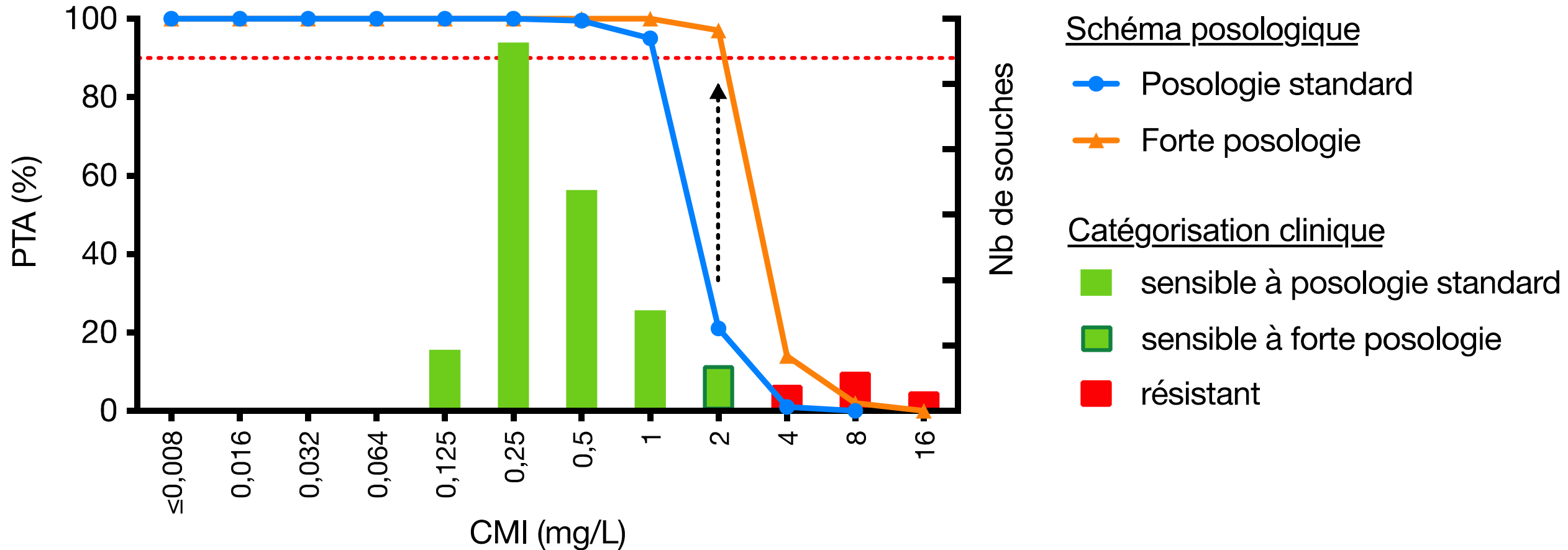


## Efficacité de l'antibiotique si :

- 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 :  $\beta$ -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

# Evolution de la catégorie I vers SFP

Ancien I = intermédiaire	Nouveau SFP = sensible forte exposition
Données insuffisantes	Si données insuffisantes : aucune catégorisation ni valeur (case vide ou EPI)
Incertitude de mesure	ZIT, pas de catégorisation tant que l'incertitude n'est pas levée par une autre méthode
Efficace si concentration de l'antibiotique au site de l'infection	Efficace si concentration de l'antibiotique au site de l'infection
Efficace si augmentation de la posologie	Efficace si augmentation de la posologie

**I ou R : on s'abstient**

**S ou SFP : on y va !**

# Annexe 9 du CASFM

## ANNEXE 9

### 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 minimales pour atteindre les cibles PK/PD d'efficacité. Ces posologies s'appliquent aux patients adultes de poids normal (non obèses), hors contexte d'insuffisance rénale ou hépatique. [...] Dans certaines situations (choc septique, neutropénie, endocardite infectieuse, infection du système nerveux central, infection ostéo-articulaire, infection sur matériel prothétique ...), les fortes posologies listées ci-dessous constituent une base pour ajuster le schéma de traitement.

Pénicillines	Posologie standard	Forte posologie	Situations particulières & commentaires
Pipéracilline-tazobactam	Administration discontinue en perfusions courtes : [4 g pipéracilline + 0,5 g tazobactam] toutes les 6 h en perfusions de 30 min	Administration discontinue en perfusions courtes : objectif non atteignable	<i>Pseudomonas</i> spp. et anaérobies stricts : forte posologie uniquement.
	Administration discontinue en perfusions prolongées : [4 g pipéracilline + 0,5 g tazobactam] toutes les 8 h en perfusions de 4 h	Administration discontinue en perfusions prolongées : [4 g pipéracilline + 0,5 g tazobactam] toutes les 6 h en perfusions de 3 h	
	Administration continue : [8 g pipéracilline + 1 g tazobactam]/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 pipéracilline + 1,5 g tazobactam]/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
Ticarcline	S *	I	SFP
Ticarcline-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 pipéracilline-tazobactam.

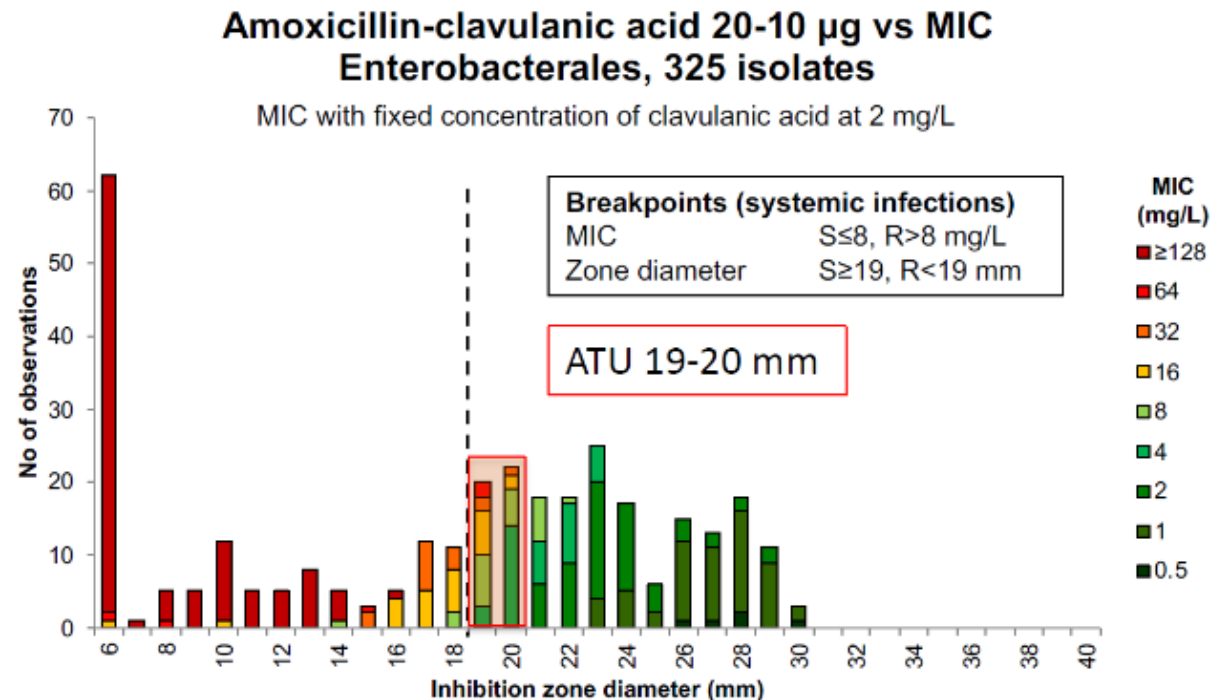
# Zone d'incertitude technique (ZIT)

Pénicillines	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT
Ampicilline	8 <sup>1</sup>	8 <sup>1</sup>		10	14 <sup>A,B</sup>	14 <sup>A,B</sup>	
Amoxicilline	8 <sup>1</sup>	8 <sup>1</sup>		20	19 <sup>A,B</sup>	19 <sup>A,B</sup>	
Amoxicilline-acide clavulanique	8 <sup>2</sup>	8 <sup>2</sup>		20-10	19 <sup>B</sup>	19 <sup>B</sup>	19-20
Amoxicilline-acide clavulanique (cystites)	32 <sup>2</sup>	32 <sup>2</sup>		20-10	16 <sup>B</sup>	16 <sup>B</sup>	
Ticarcilline (dépistage)	8	8		75	23	23	
Ticarcilline-acide clavulanique	8 <sup>2</sup>	16 <sup>2</sup>		75-10	23	20	
Pipéracilline	8	8		30	20	20	
Pipéracilline-tazobactam	8 <sup>3</sup>	8 <sup>3</sup>	16	30-6	20	20	19

# 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



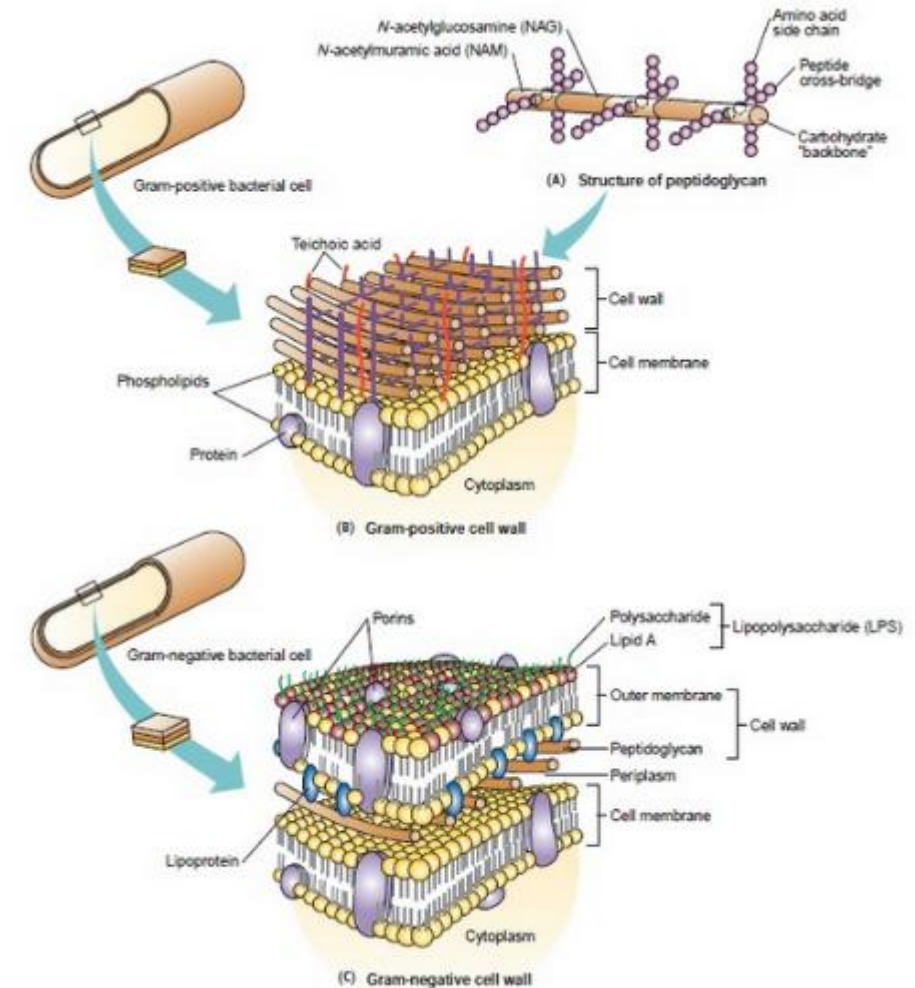
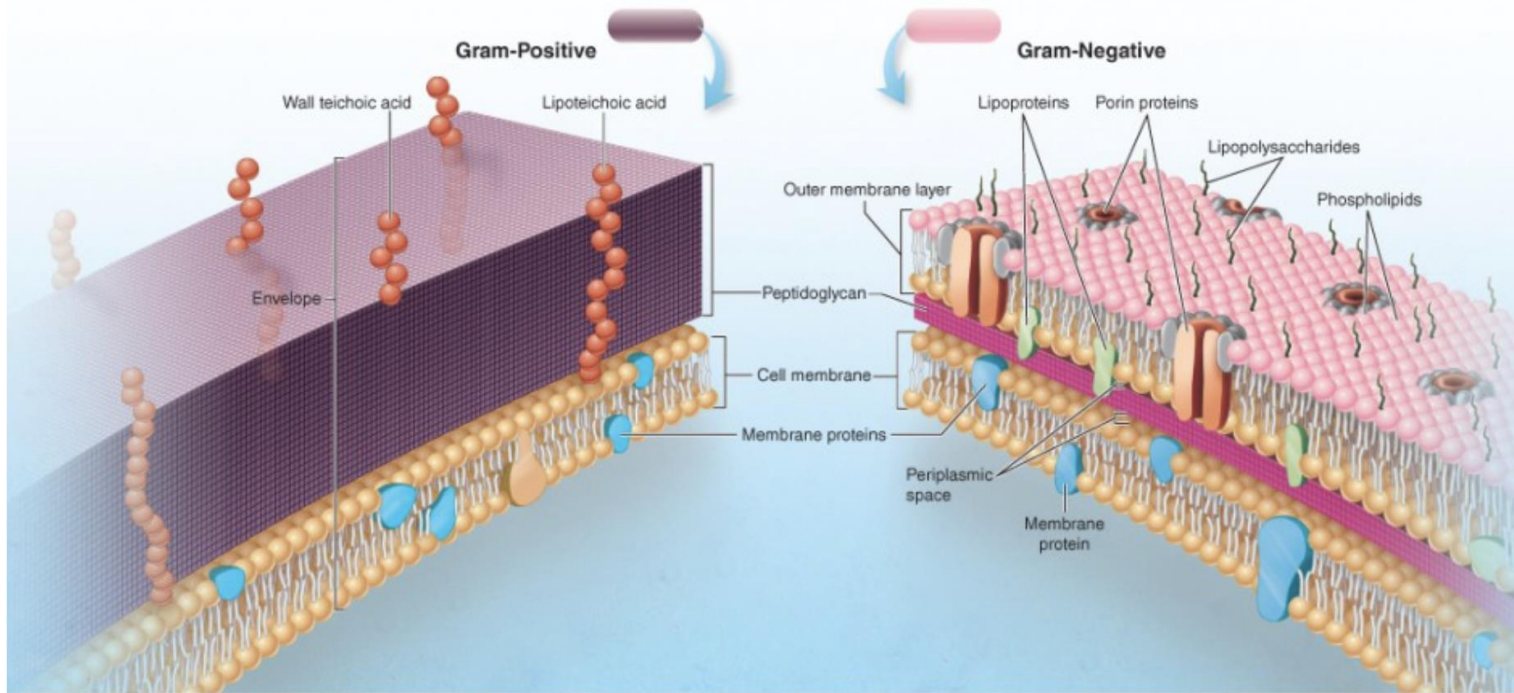
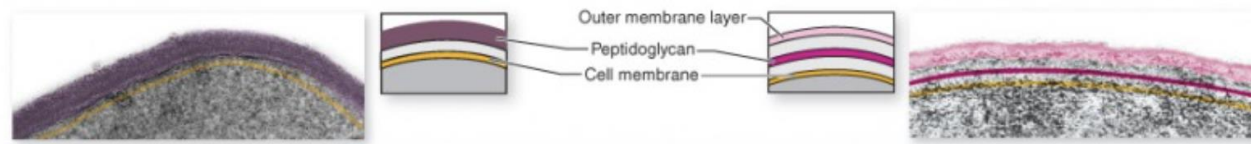
# Zone d'incertitude technique (ZIT)

- 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 systématiquement la catégorisation clinique**

# Mécanismes de résistance chez les BGN



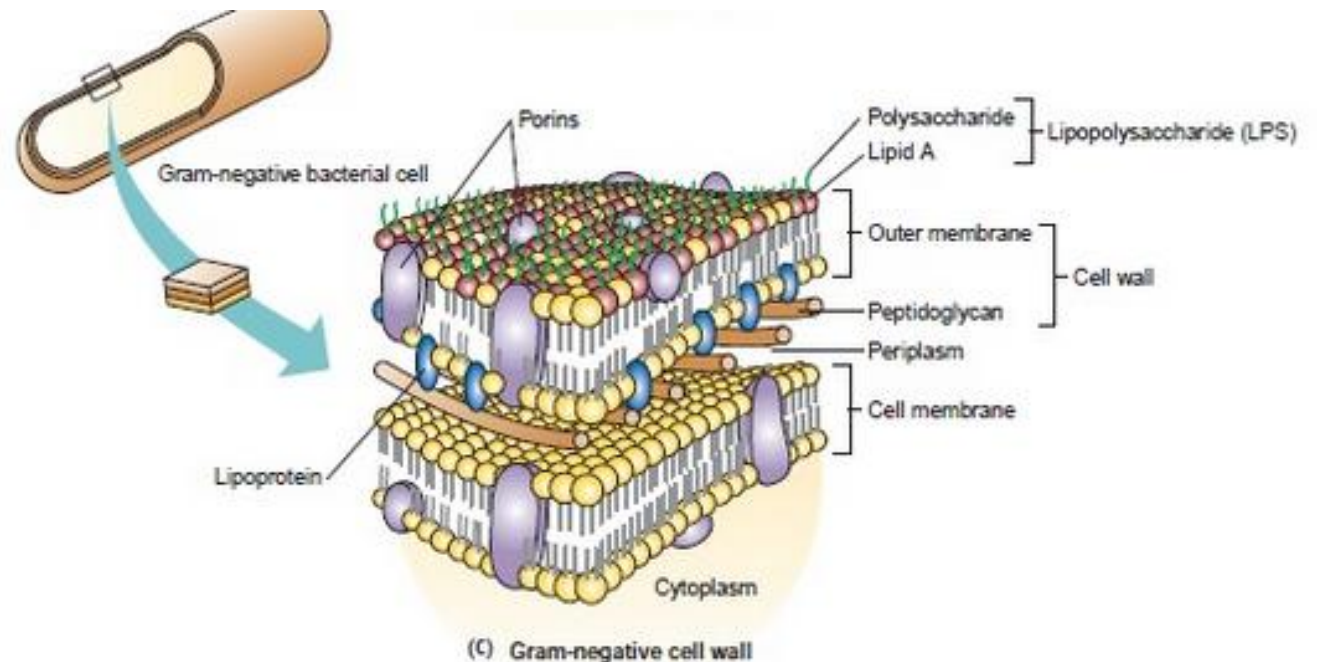
# Structure de la paroi des BGN



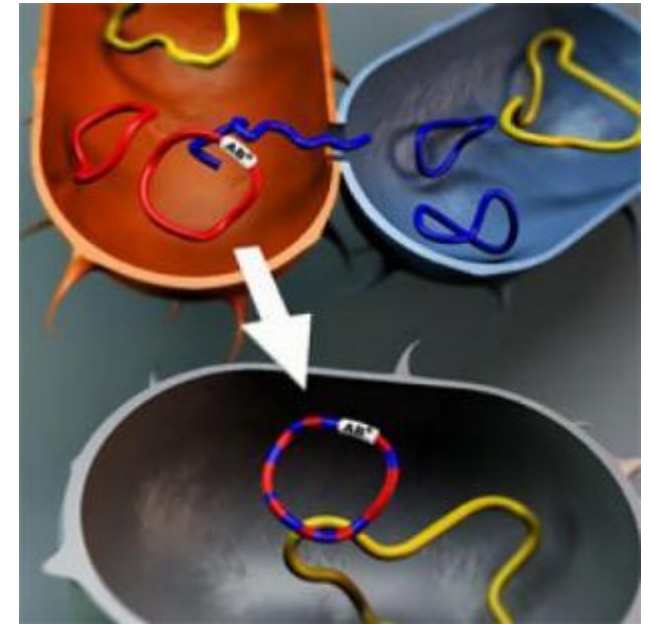
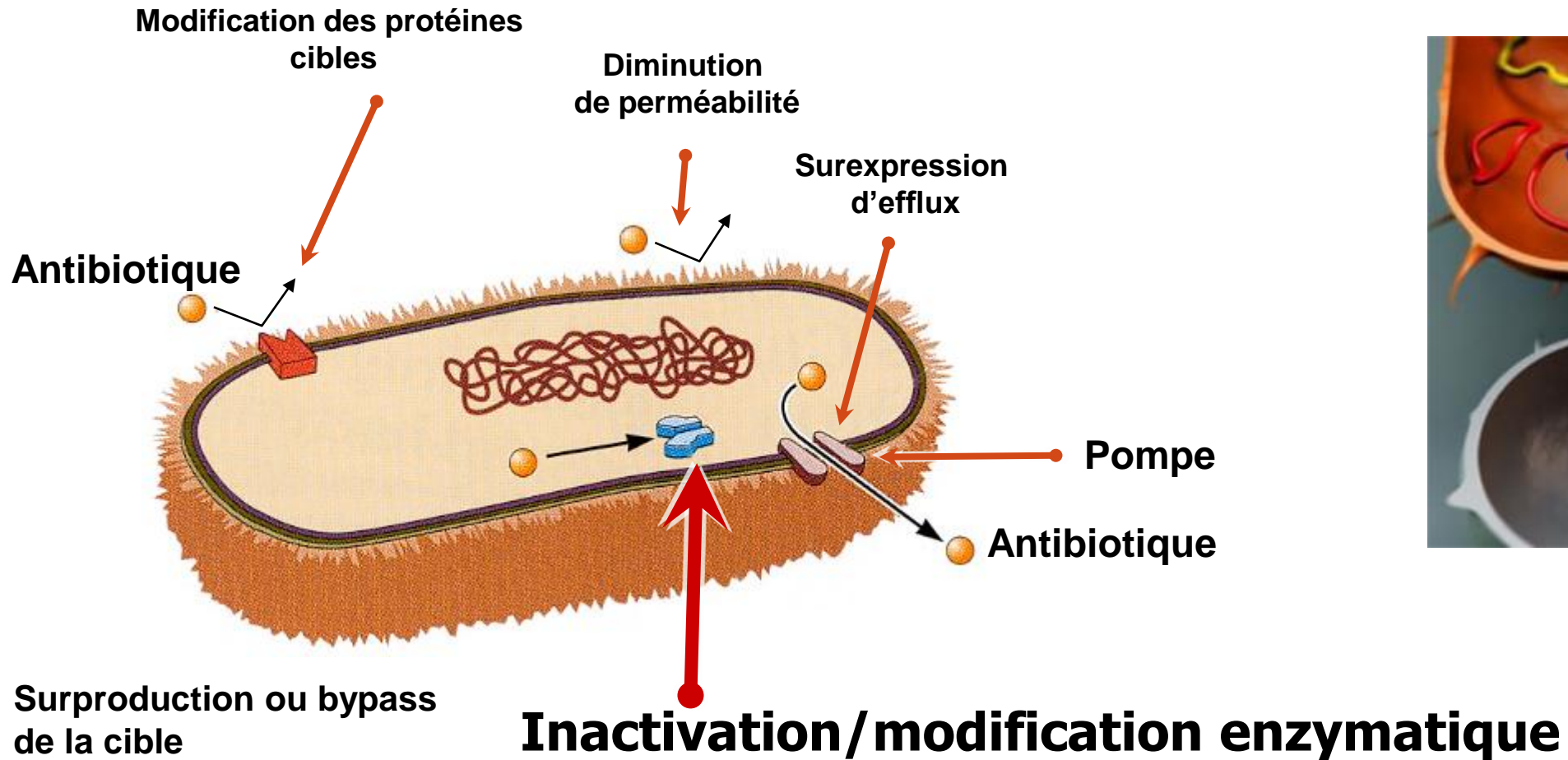
# Structure de la paroi des BGN

□ Imperméabilité du LPS → Résistance intrinsèque aux  $\beta$ -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



## Résistances chez les entérobactéries

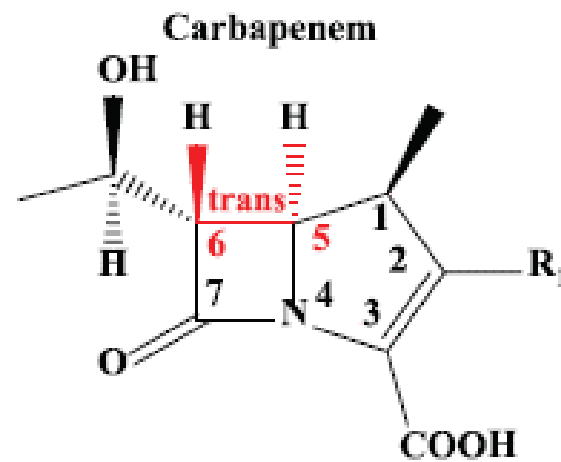
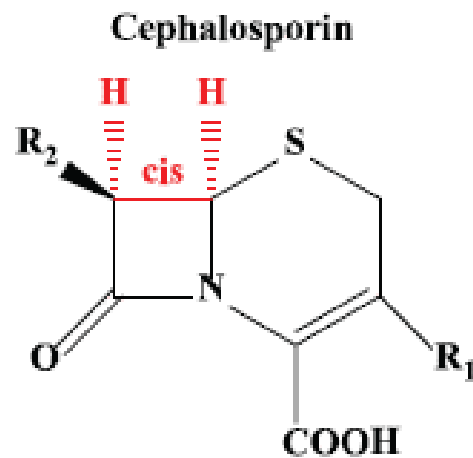
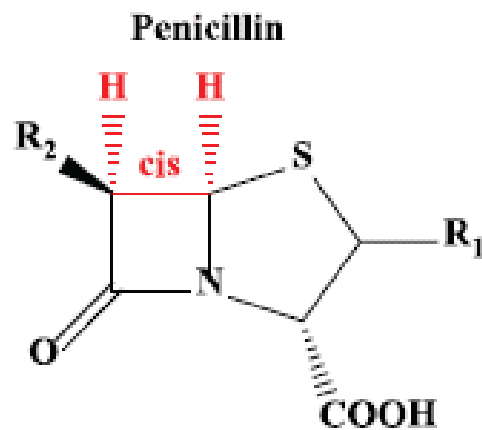
$\beta$  –lactamases : pénicillinases, céphalosporinases, BLSE, carbapénémases, ...

Imperméabilité

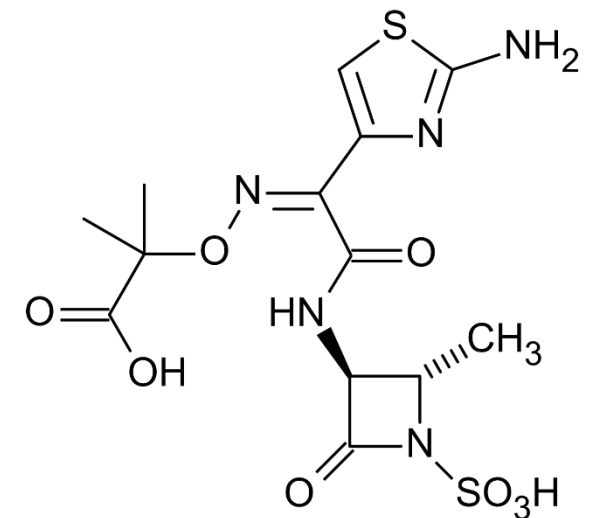
Pompe d'efflux

Modification de la cible

# $\beta$ -lactamines : grande diversité



Monobactam

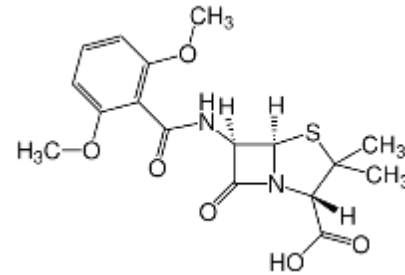
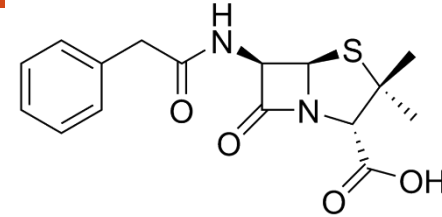


# Pénicillines

## Pénicillines à spectre étroit :

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

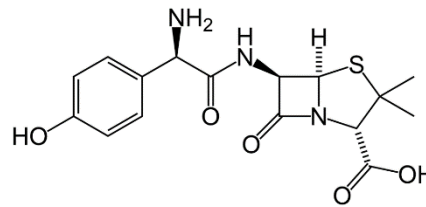
Pénicilline G



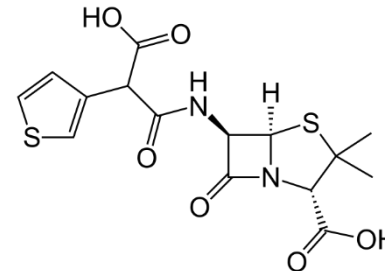
Méticilline

## Pénicillines à spectre élargi :

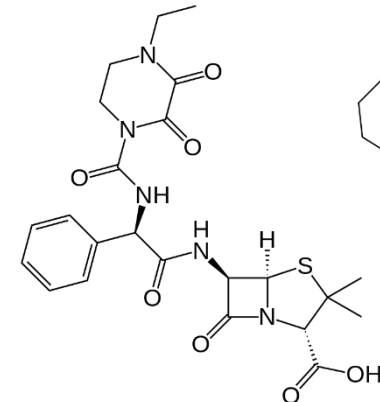
- Pénicilline A : Amoxicilline
- Carboxypénicilline : Ticarcilline
- Uréidopénicillines : Pipéracilline
- Amidinopénicilline : Pivmécillinam



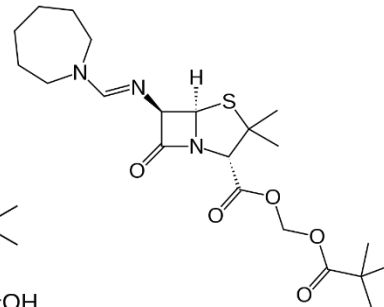
Amoxicilline



Ticarcilline



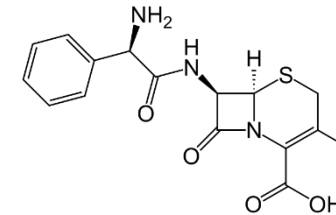
Pipéracilline



Pivmécillinam

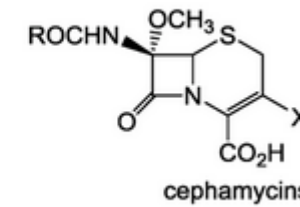
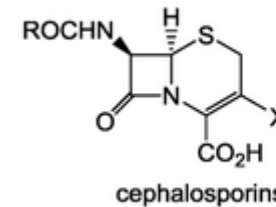
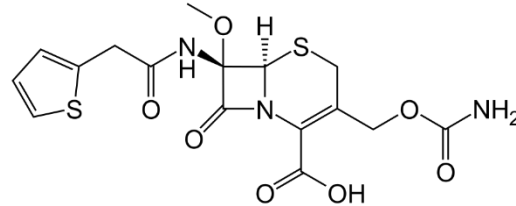
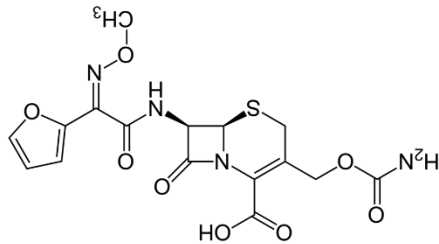
# Céphalosporines

□ C1G : céfalotine, céphalexine, céfazoline...

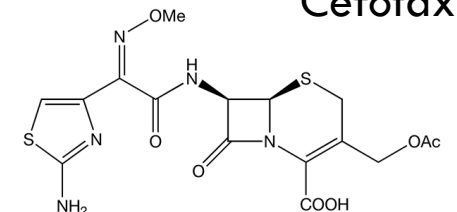


Céphalexine

□ C2G : céfuroxime, céfoxitine (céphamycine )

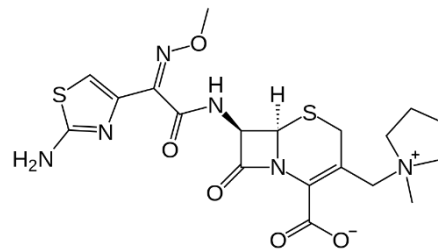


□ C3G : ceftriaxone, céfotaxime, céfixime, ceftazidime

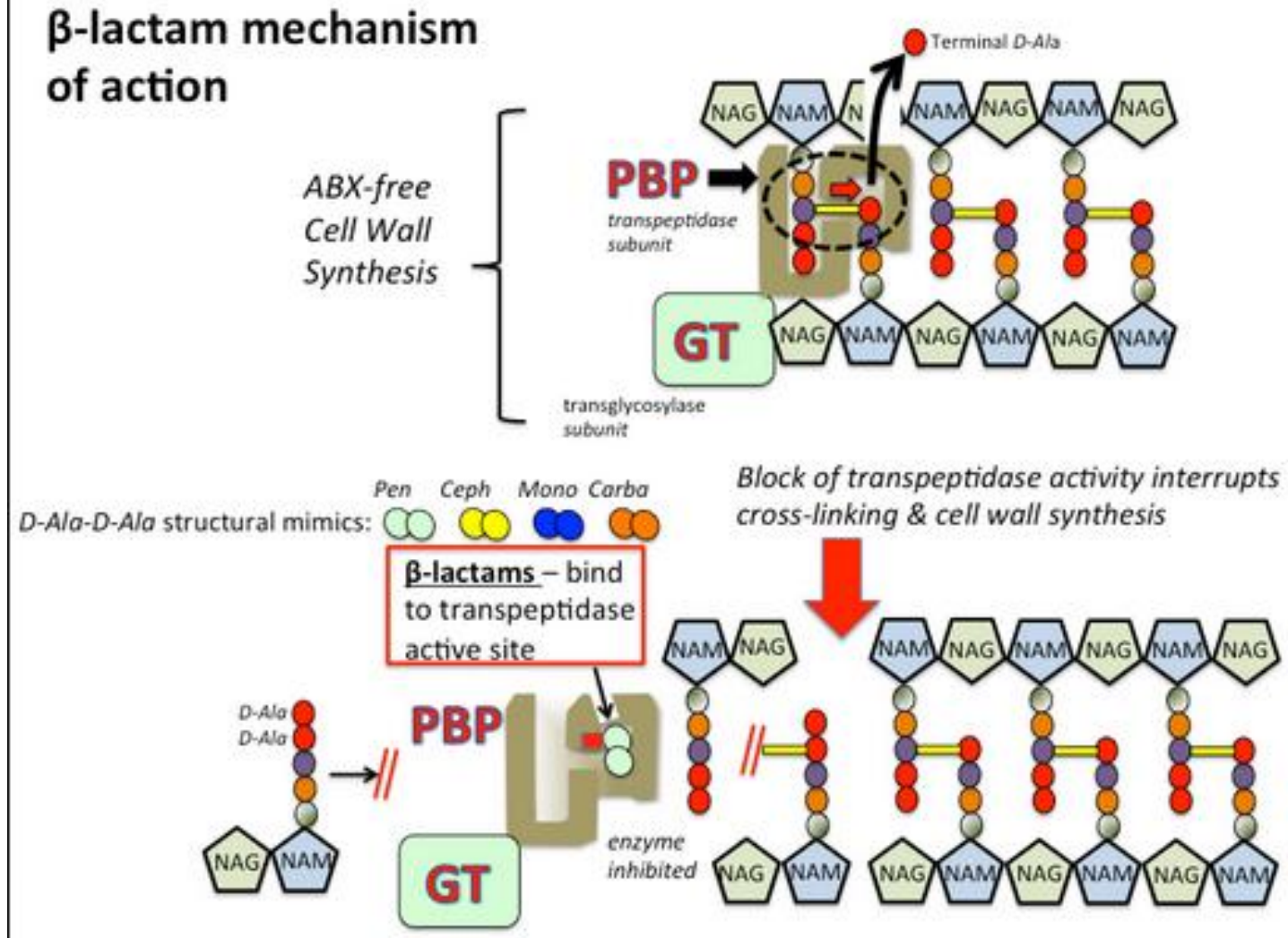


Céfotaxime

□ C4G : céfépime

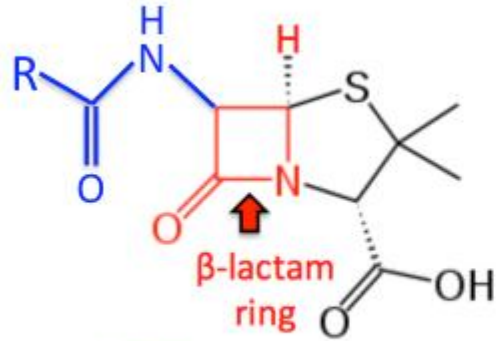


# Mécanisme d'action des $\beta$ -lactamines

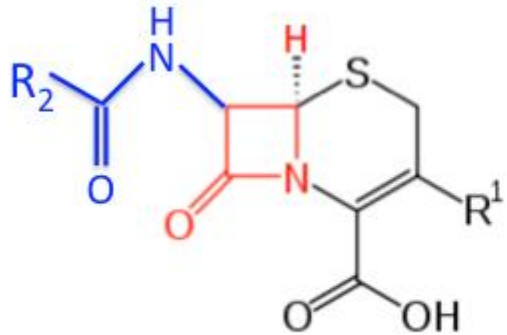


[http://tmedweb.tulane.edu/pharmwiki/doku.php/antibiotic\\_pharmacology](http://tmedweb.tulane.edu/pharmwiki/doku.php/antibiotic_pharmacology)

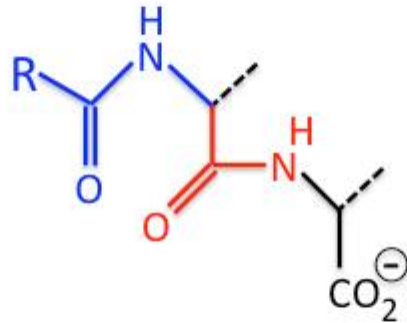
# Homologie de structure avec D-Ala-D-Ala



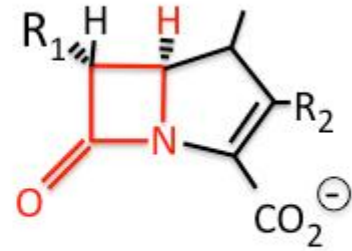
*penicillins*



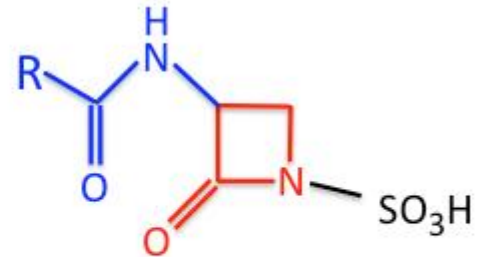
*cephalosporins*



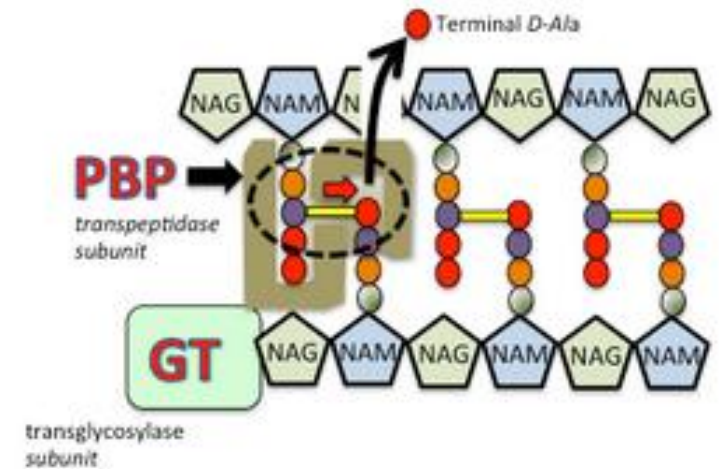
*acyl-D-Ala-D-Ala  
(cell wall precursor)*



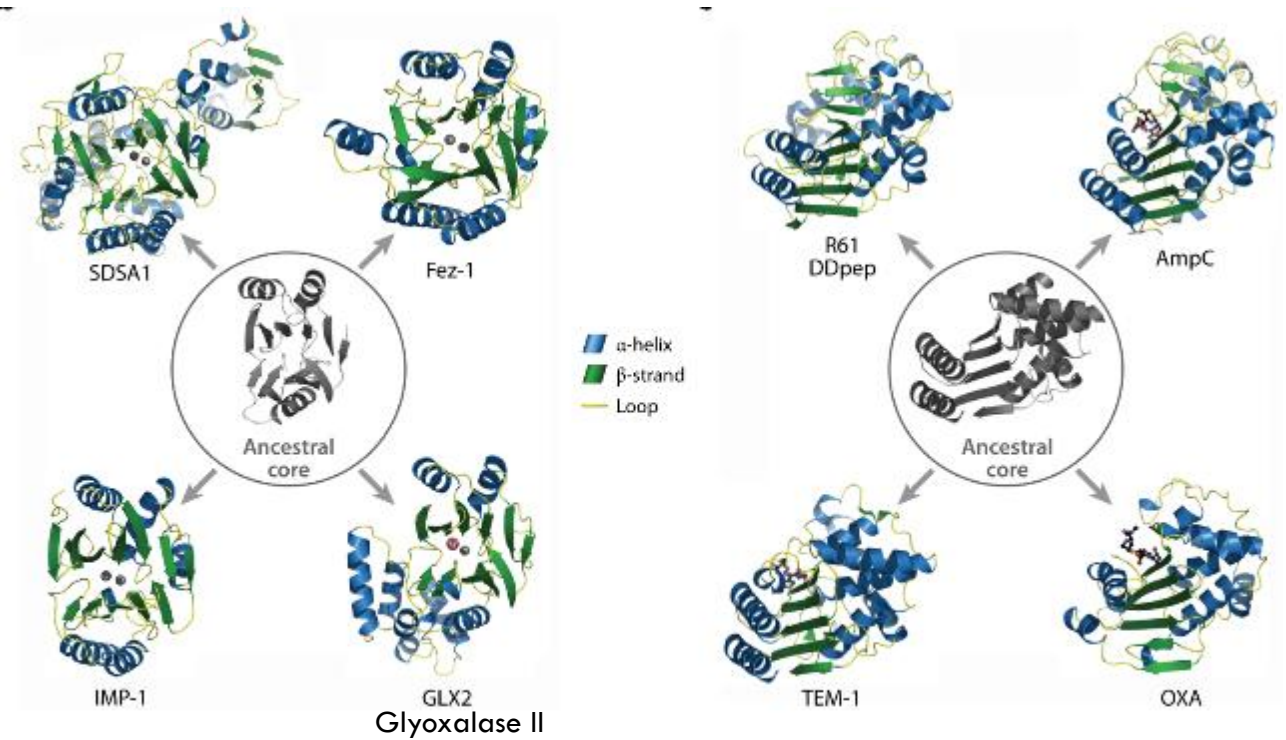
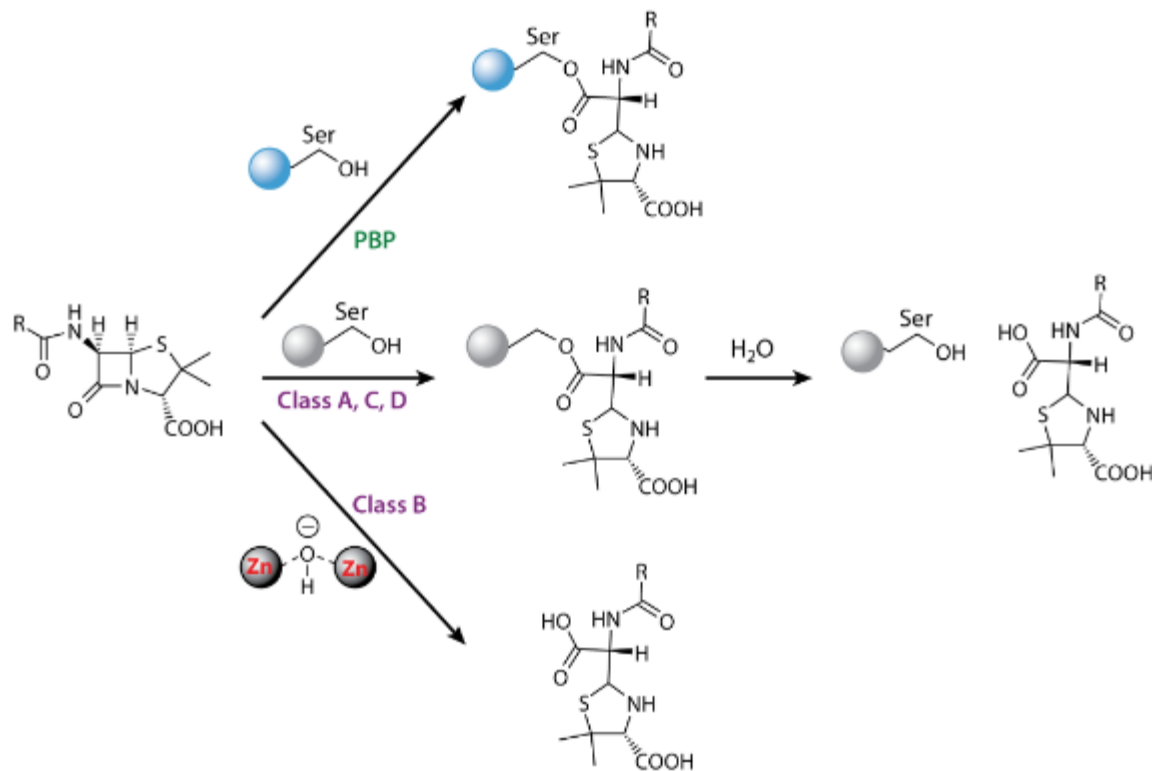
*carbapenems*



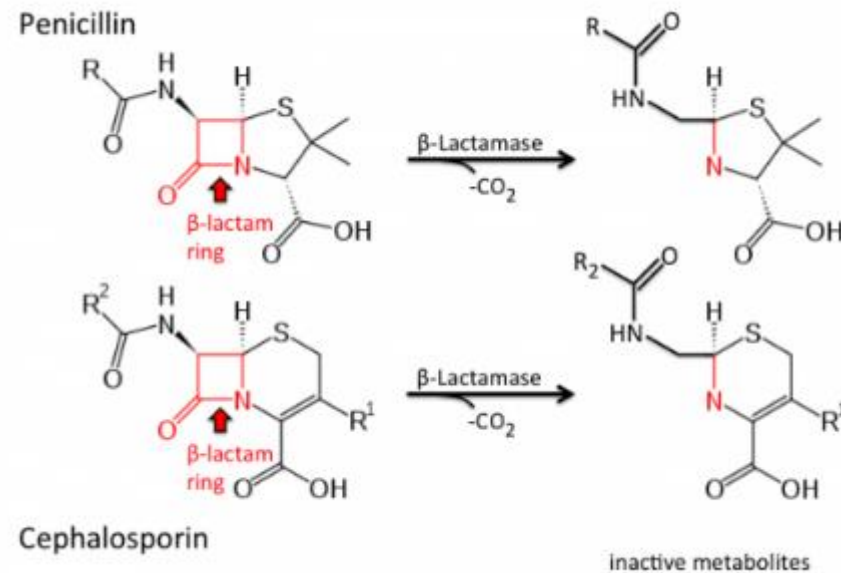
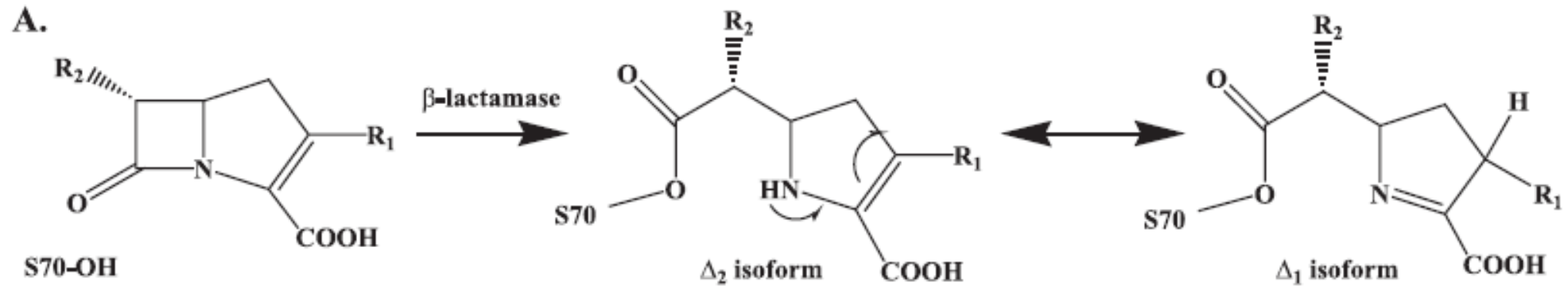
*monobactams*



# Ancêtres enzymatiques communs PBP et $\beta$ -lactamase



# $\beta$ -lactamases : grande diversité de substrats

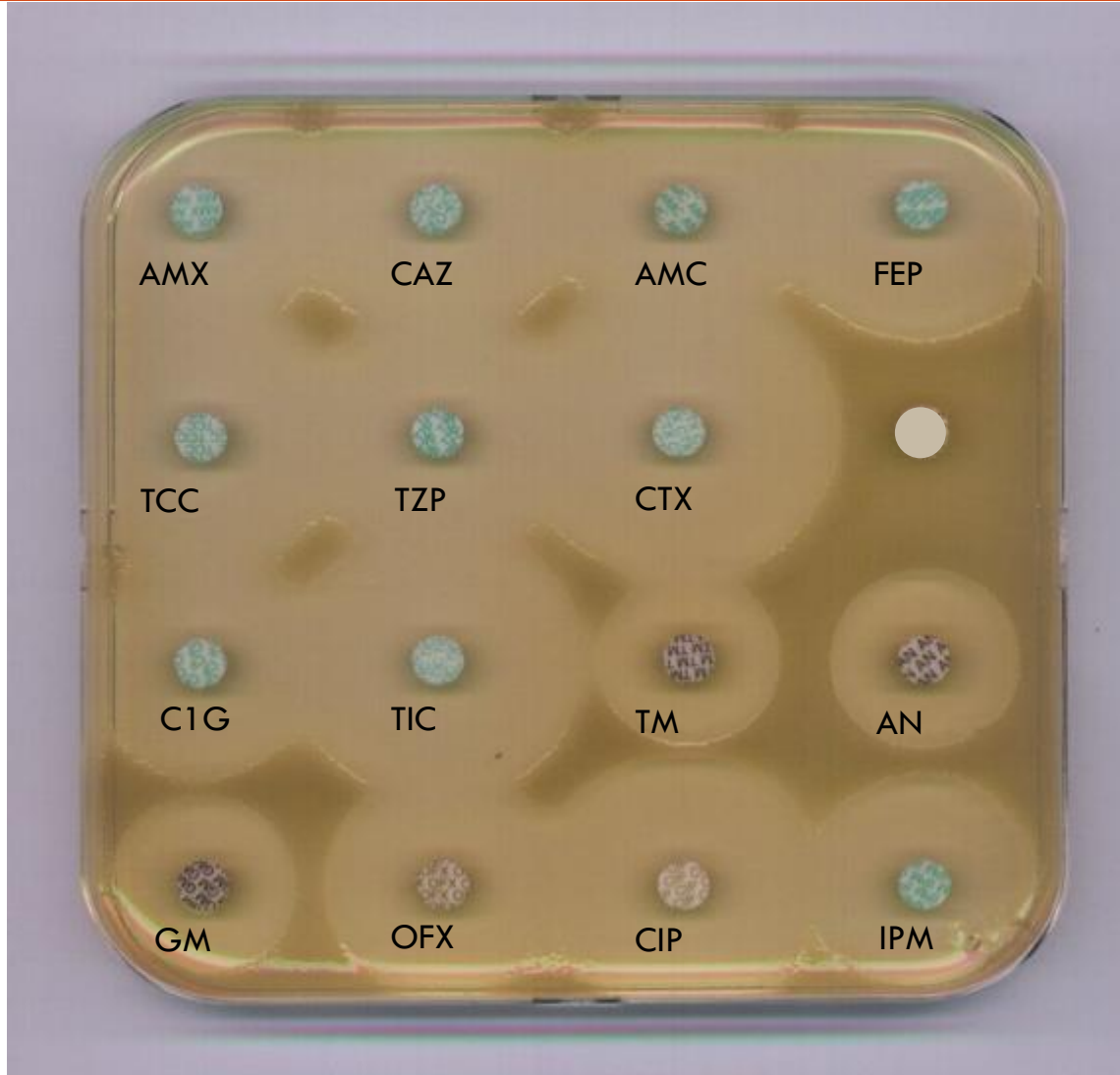


# Résistances intrinsèques aux $\beta$ -lactamines

---

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

# *Proteus mirabilis*



## Groupe 0

**(*Proteus mirabilis*, *Salmonella*)**

Pas de  $\beta$ -lactamase.

*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

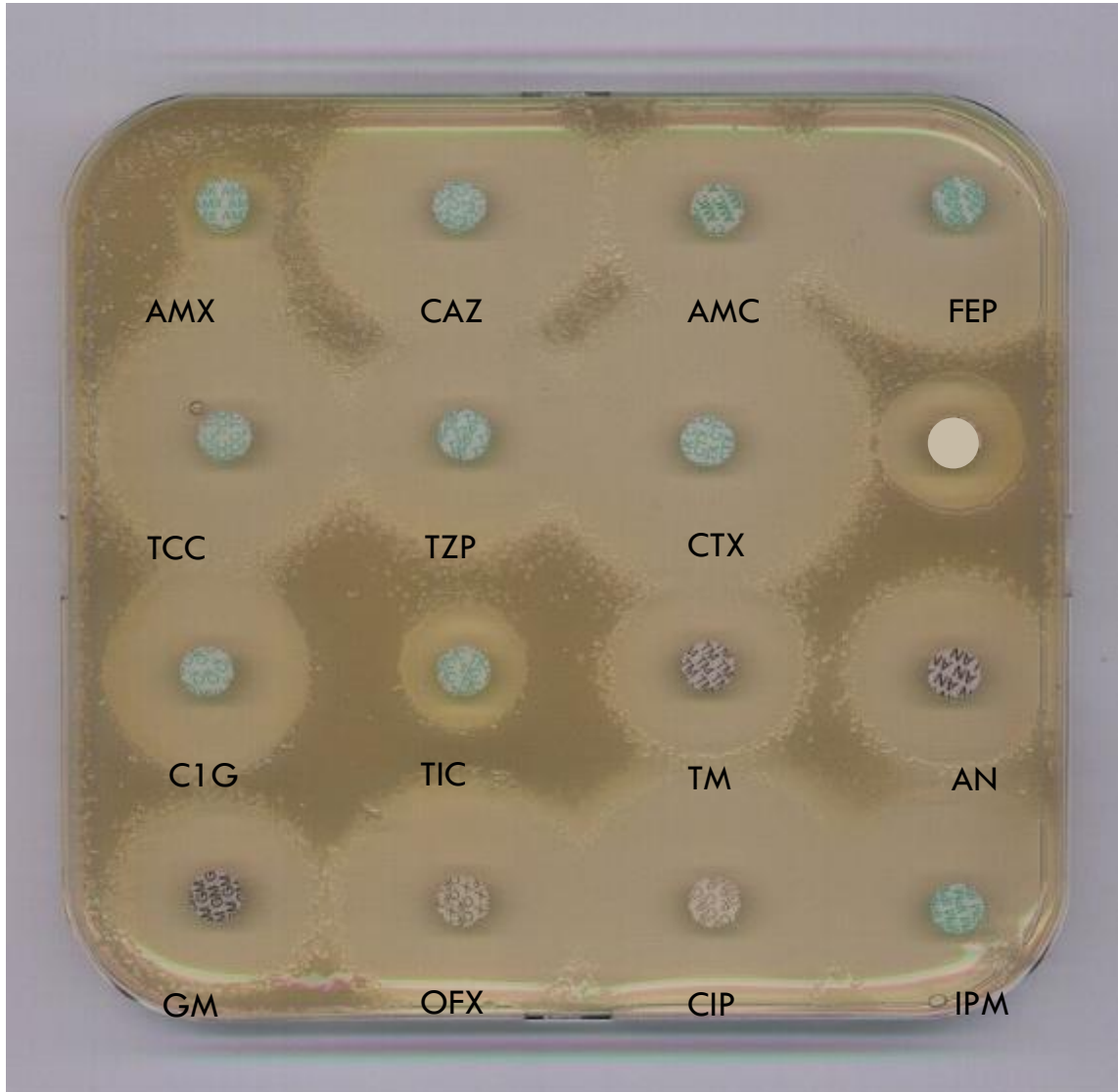
**(*E. coli*, *Shigella*)**

Sensible aux  $\beta$ -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*)

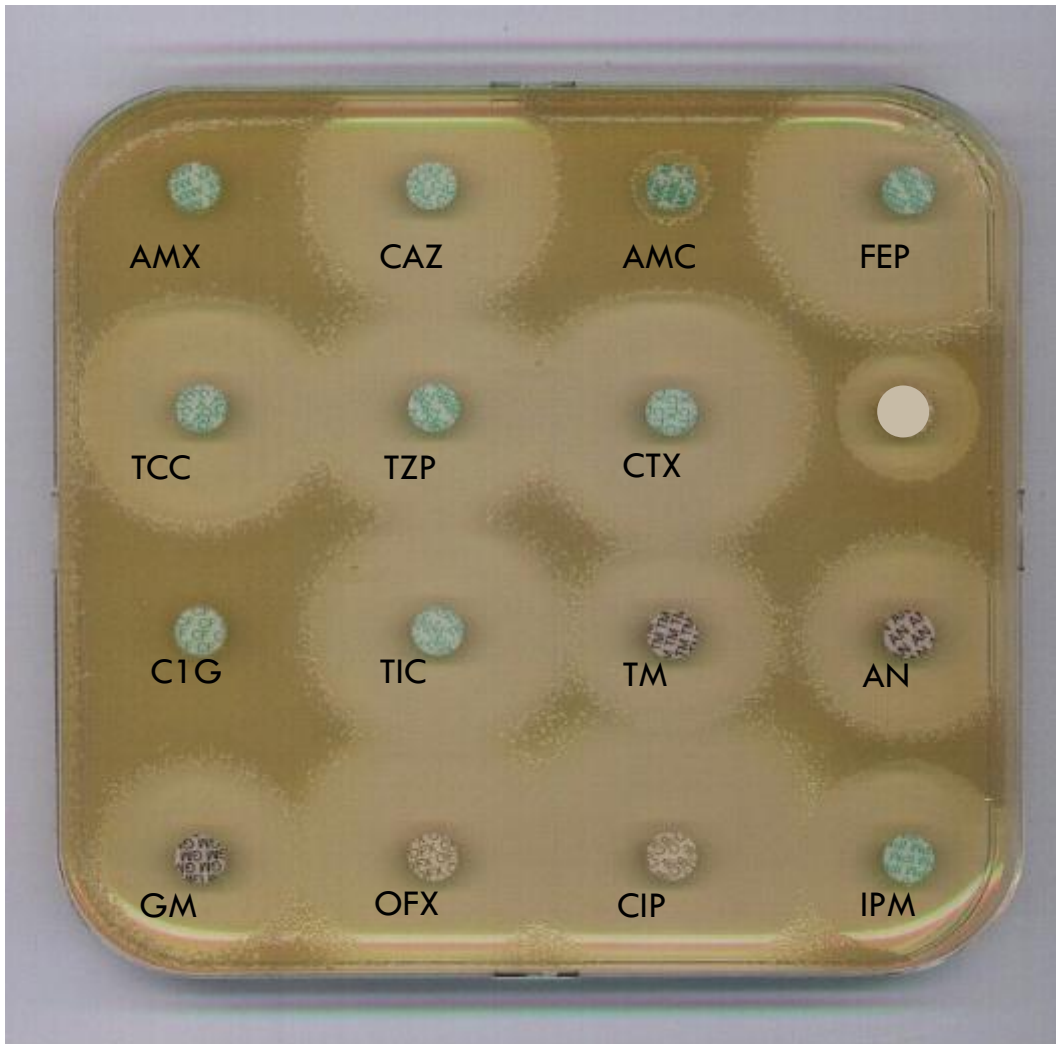
**Pénicillinase chromosomique de bas niveau, non inductible, sensible aux IBL**  
(ex : SHV, OXY, ...).

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

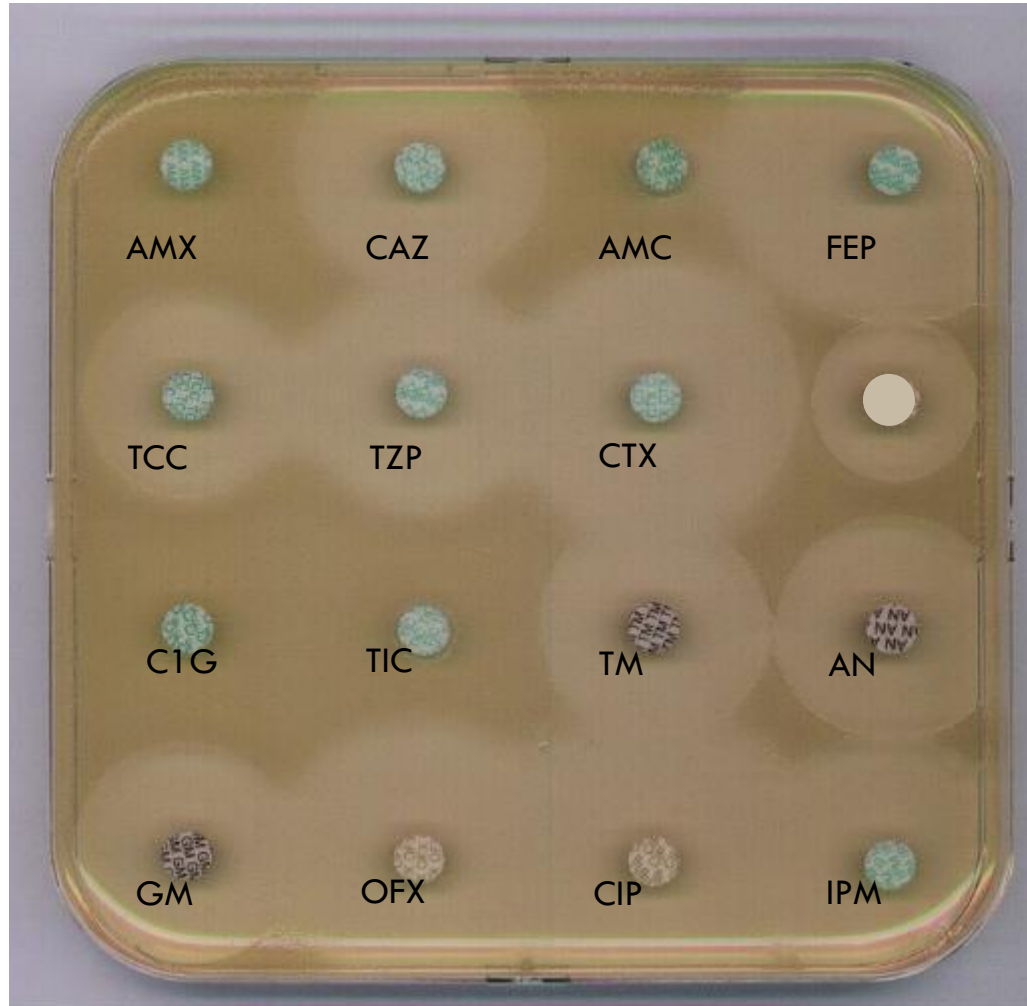
***E. cloacae*, *K. aerogenes* (ex *Enterobacter*) ,  
*S. marcescens*, *C. freundii*, *M. morganii*,  
*H. alvei*, *P. stuartii*, *P. agglomerans* ...**

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

R AMX et C1G

Non inhibée par IBL → résistance à AMC

# *Yersinia enterocolitica*



## Groupe 4

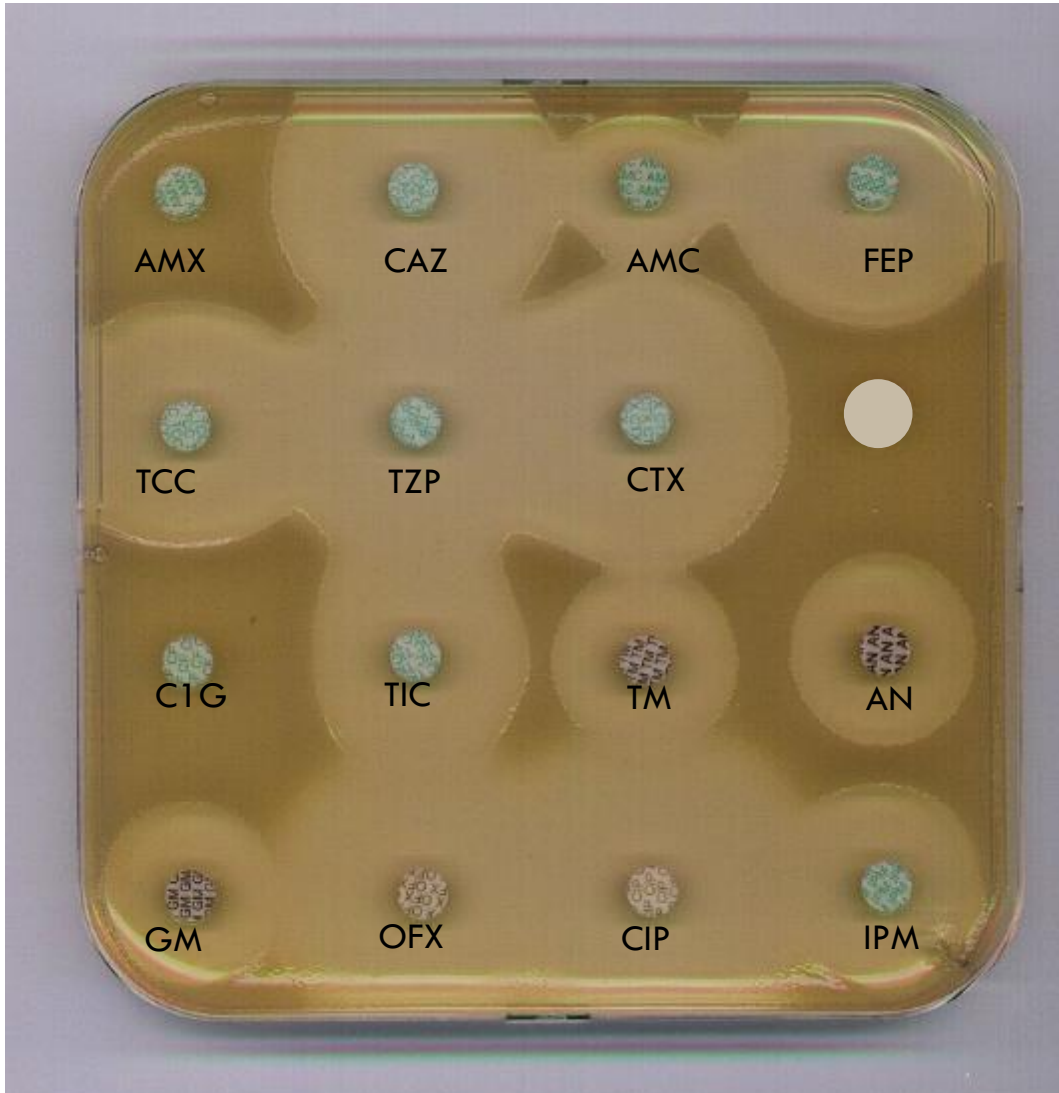
### *Y. enterocolitica* et *S. fonticola*

Expression constitutive de 2  $\beta$ -lactamases chromosomiques :

- une **céphalosporinase inducible**
- 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 inductible** appelée cefuroximase.

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

Sensible aux IBL

*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  $\beta$ -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  $\beta$ -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 $\beta$ -lactamines chez les entérobactéries

Antibiotique	0	1	2	3	4	5	6
	<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>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>
	Absence de gènes de $\beta$ -lactamase	Céphalosporinase chromosomique non inducible	Pénicillinase de bas niveau constitutive	Céphalosporinase de bas niveau, chromosomique et inducible par les $\beta$ -lactamines	Pénicillinase de bas niveau + Céphalosporinase de bas niveau	Céphalosporinase inducible (Céfuroximase)	BLSE chromosomique de bas niveau
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)						

# Règles de lecture/interprétation

- ❑ Les souches catégorisées « résistantes » à la ticarcilline doivent être catégorisées « résistantes » à la pipéracilline.
- ❑ Ne pas rendre la céfalexine, la ticarcilline et la ticarcilline/acide clavulanique sur le compte rendu (aide à la lecture interprétative uniquement).
- ❑ La céfoxitine peut être utilisée pour la détection des *Enterobacterales* hyperproductrices de céphalosporinases (AmpC) : ce test est sensible, mais peu spécifique, car l'activité de la céfoxitine est aussi affectée par les altérations de perméabilité. Pour une utilisation thérapeutique, les valeurs critiques ne sont validées que pour *E. coli*

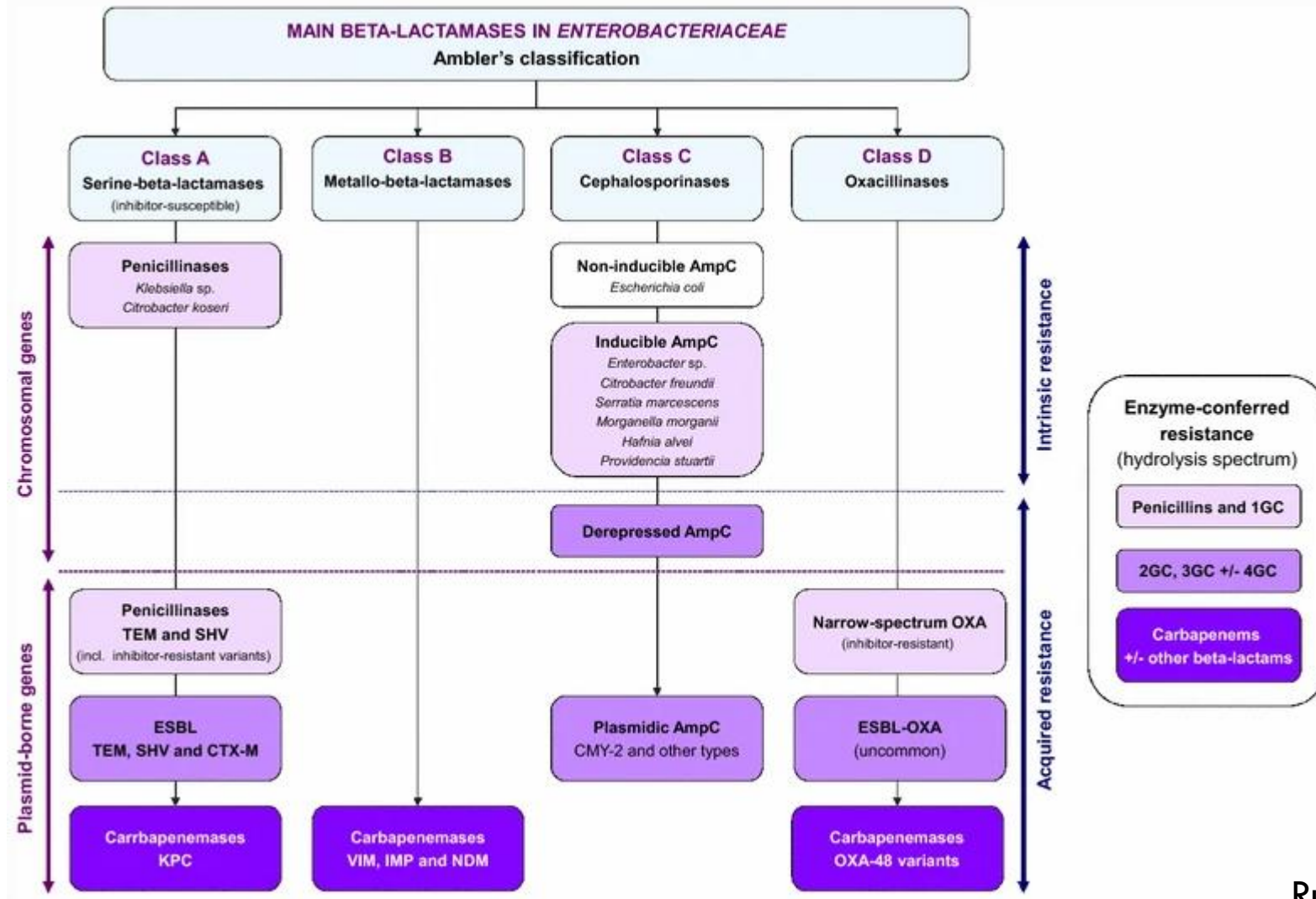
# Résistances intrinsèques des entérobactéries aux autres classes d'ATB

Espèces	Aminopénicillines	Amoxicilline-acide clavulanique	Ticarcline, pipéracilline	Céphalosporines de 1 <sup>re</sup> génération	Céfoxitine	Céfuroxime	Imipénème	Gentamicine	Tobramycine	Amikacine	Tétracyclines	Tigécycline	Colistine	Nitrofurantoïne	Fosfomycine
Groupe <i>Citrobacter amalonaticus</i> <sup>1</sup>	R		R	R		R									
<i>Citrobacter freundii</i> complex <sup>2</sup>	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 <sup>3</sup>	R	R		R	R								R <sup>4</sup>		
<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 <sup>5</sup>						R	R	
<i>Pantoea agglomerans</i>	R	R		R											
<i>Plesiomonas shigelloides</i>	R	R	R												
<i>Proteus mirabilis</i>							r <sup>5</sup>				R	R	R	R	

Espèces	Aminopénicillines	Amoxicilline-acide clavulanique	Ticarcline, pipéracilline	Céphalosporines de 1 <sup>re</sup> 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 <sup>5</sup>				R	R	R	R	
<i>Providencia rettgeri</i>	R	R		R			r <sup>5</sup>				R	R	R	R	
<i>Providencia stuartii</i>	R	R		R	R		r <sup>5</sup>	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 <sup>5</sup>		R	R	
<i>Yersinia enterocolitica</i>	R	R	R	R	R										
<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>													R		

# Résistances acquises aux $\beta$ -lactamines chez les entérobactéries

# Classification d'Ambler



# Pénicilline(s) acquise(s)

	Pénicilline acquise : Phénotype du Groupe			
	0 et 1	2	3	5
Antibiotique	<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 $\beta$ -lactamase	Pénicilline de bas niveau constitutive	Céphalosporine de bas niveau, chromosomique et inducible par les $\beta$ -lactamines	Céphalosporine inducible (Céfuroxime)
Amox	R	R	R	R
Amox + Ac Clav	S/R	S/R	R	S/R
Ticarcilline (dépistage)	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

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

- Pénicilline Bas niveau : R AMX, TIC, PIP, C1G mais sensible aux IBL
- Pénicilline 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 $\beta$ -lactamase	Pénicillinase de bas niveau constitutive	Céphalosporinase de bas niveau, chromosomique et inductible par les $\beta$ -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

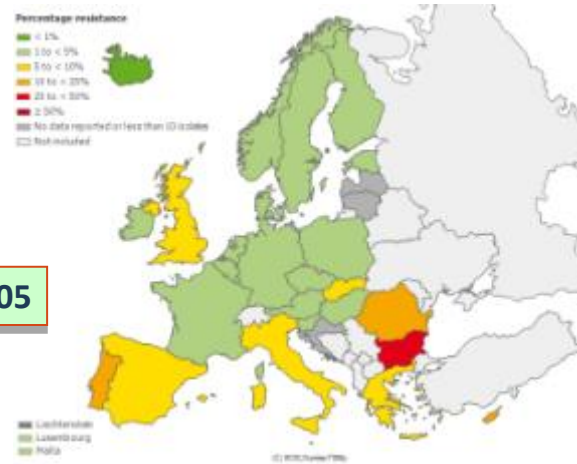
C1G sensibles (Groupe 0-2)

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

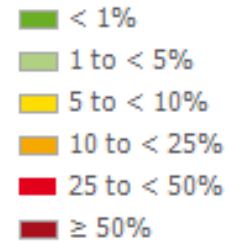
# Résistance aux C3G des entérobactéries

**E. coli I/R aux C3G**

**2,5% en 2005**

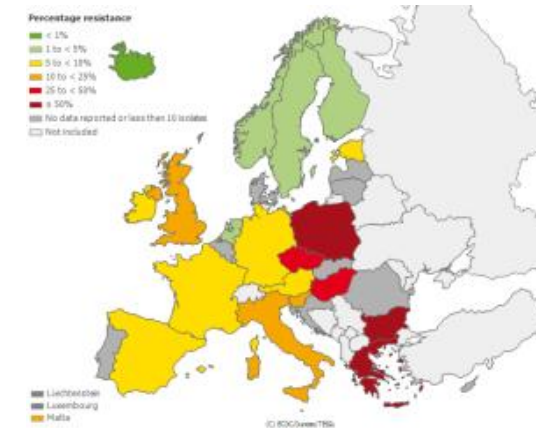


Source ECDC  
EARS-Net



**KP I/R aux C3G**

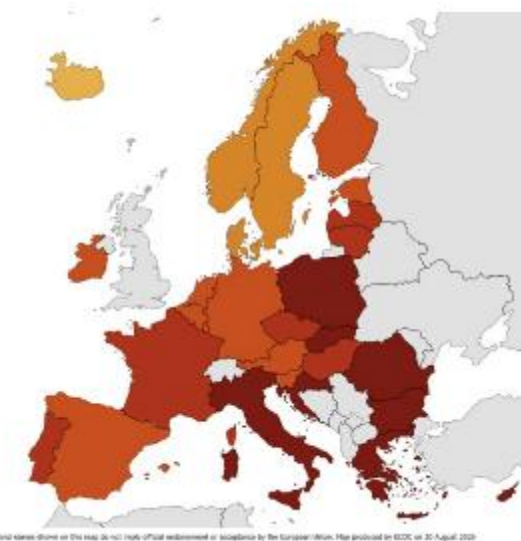
**5% en 2005**



**16% en 2024 en Europe  
10,2% en France**



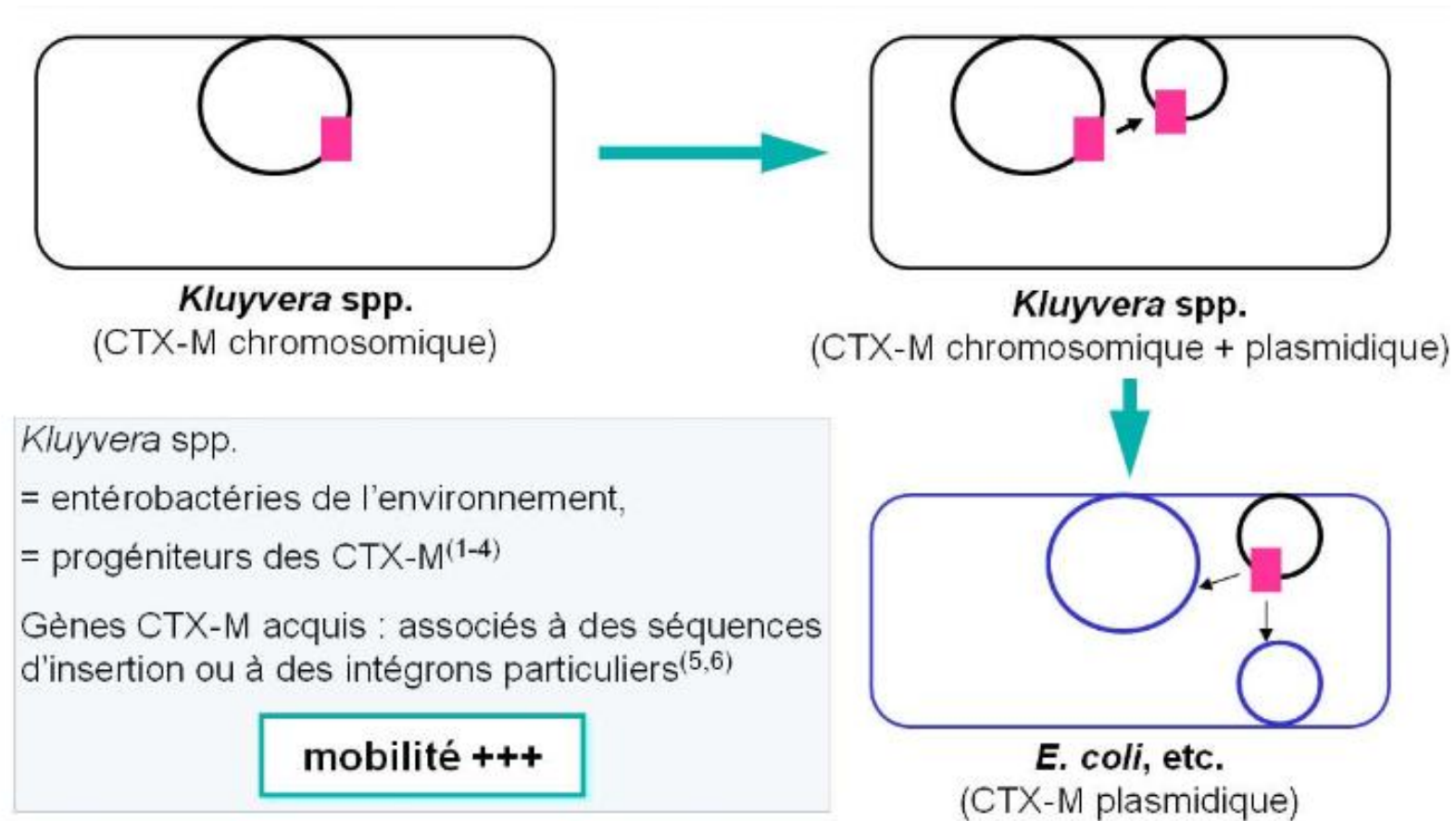
**32,9% en 2024 en Europe  
27,1% en France**



# $\beta$ -lactamase à spectre étendu (BLSE)

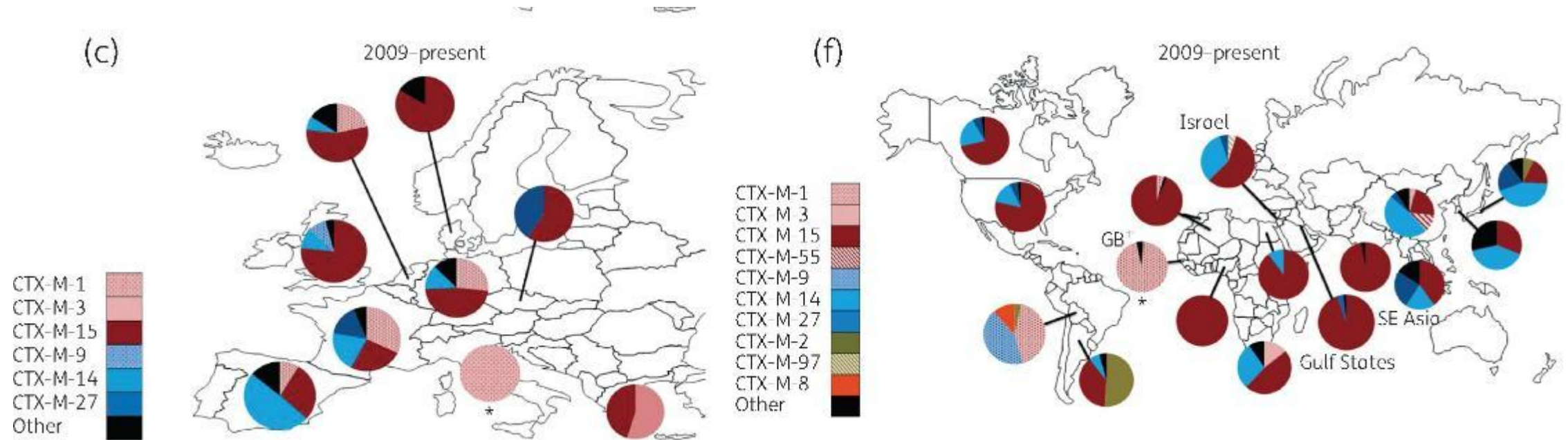
- Initialement décrites dans les années 1980. Classe A de Ambler
- Anciennes BLSE : Dérivent de mutation ponctuelles dans pénicillinase de type TEM, SHV
  - ▣ Ceftazidimase (CAZ plus résistante que CTM)
  - ▣ Céfotaximase (Résistance comparable CAZ et CTM)
- Nouvelles BLSE :
  - ▣ Céfotaximases : CTX-M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

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

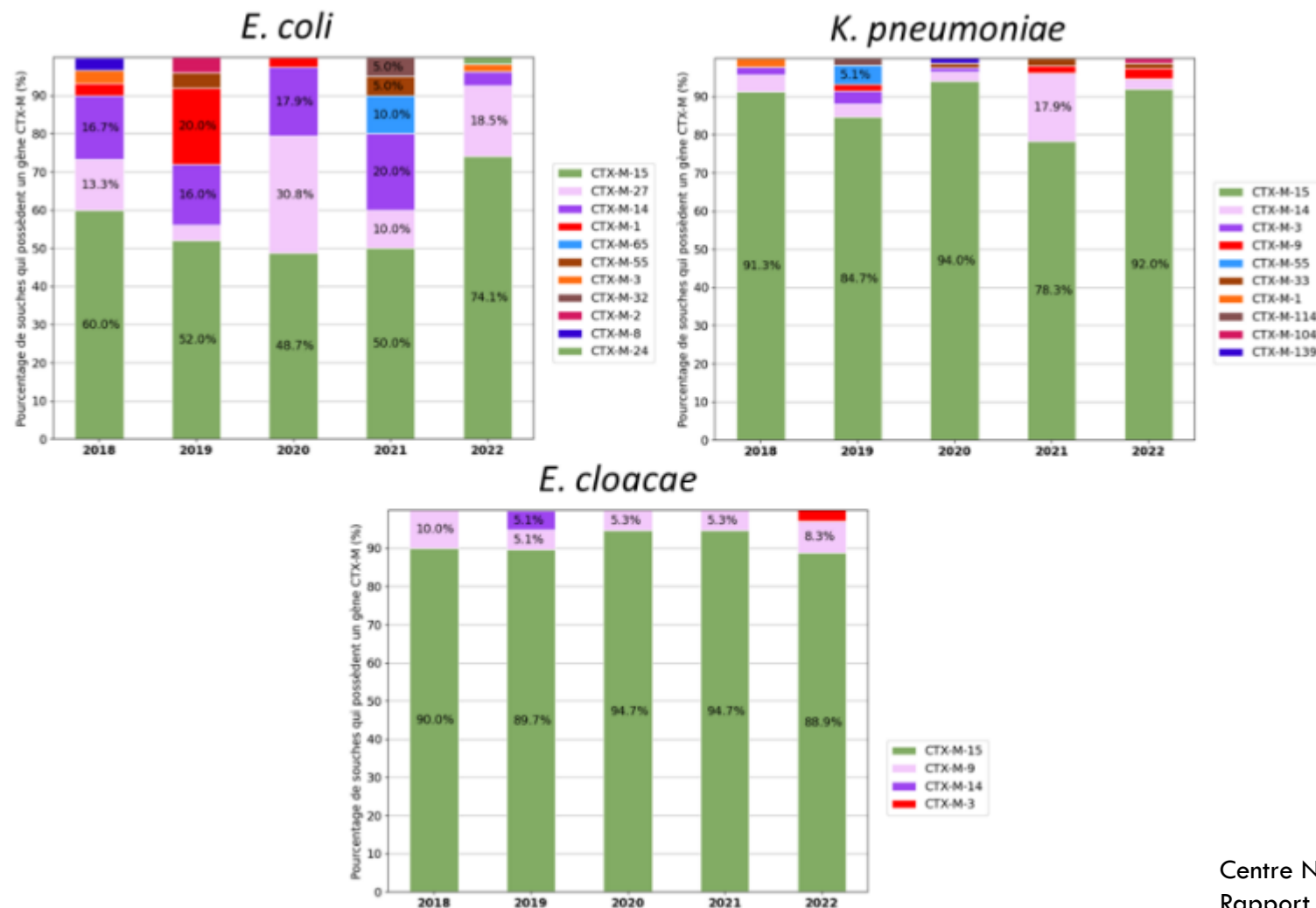


(1) Decousser AAC 2001, (2) Humenluk AAC 2002, (3) Olson AAC 2005, (4) Poirel AAC 2002, (5) Bonnet AAC 2004,  
(6) Walther-Rasmussen Can J Microbiol 2004.

# Prédominance mondiale des CTX-M

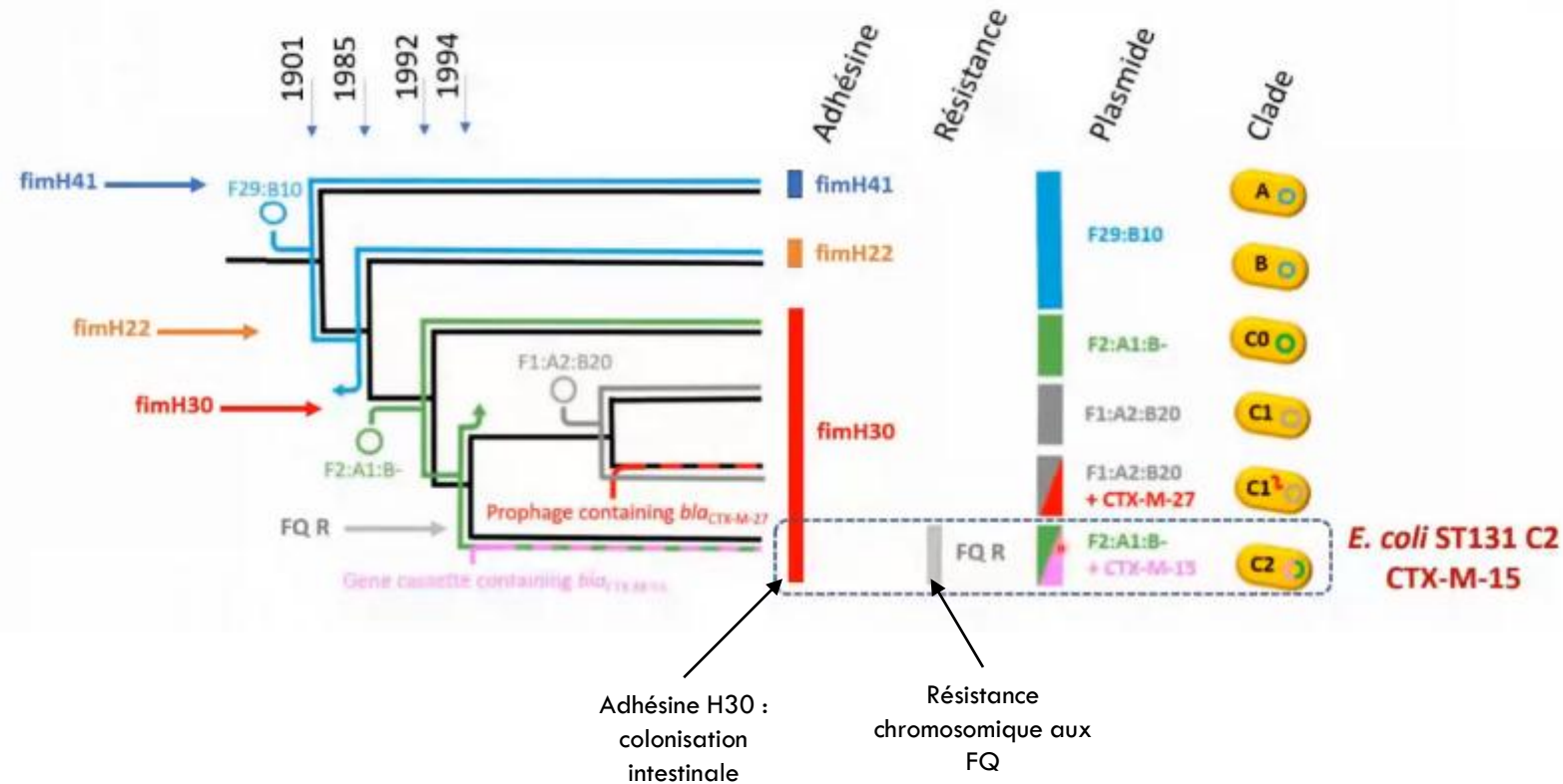


# Données CNR : Evolution de la fréquence des BLSE chez les entérobactéries (2016-2022).

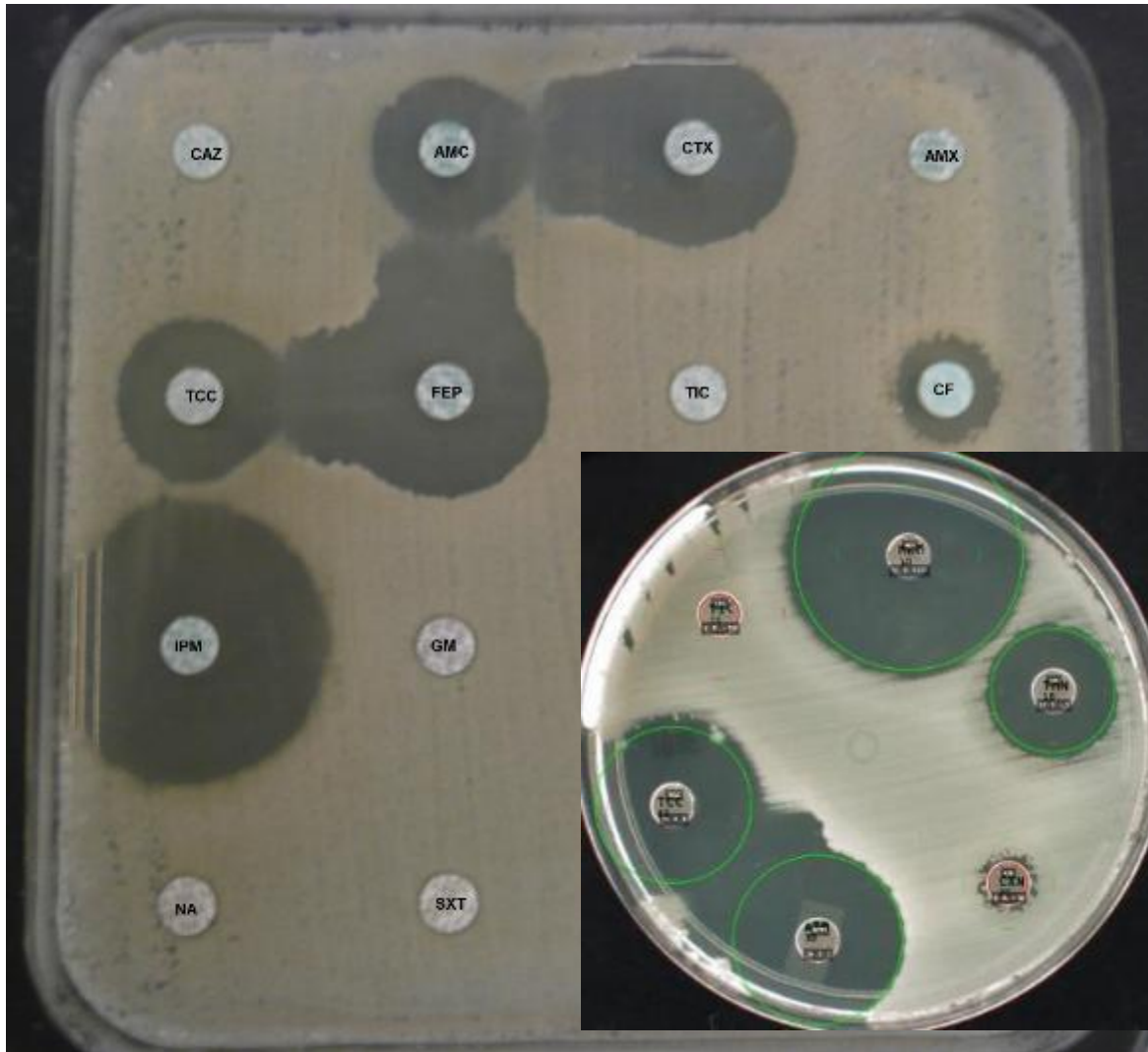


# Depuis 2000 : émergence mondiale des *E. coli* ST131 C2 CTX-M-15

- ST131 clade C2 : lignée à haut potentiel de diffusion issue de l'évolution en 3 clades A, B, C et sous-clades C0 à C2

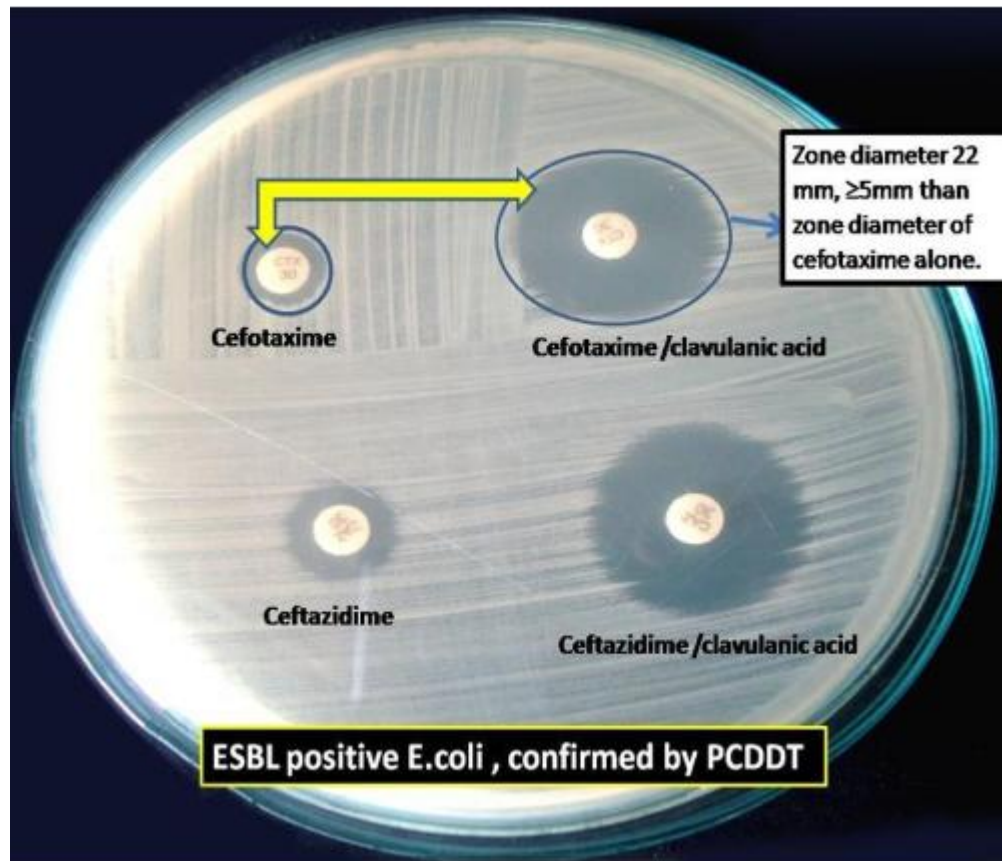


# Dépistage des BLSE au laboratoire



- 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
  - ▣ Mesure d'une diminution d'au moins 3 dilutions de la CMI de ces céphalosporines mesurée en présence d'acide clavulanique.
  - ▣ Toute synergie significative témoigne de la présence d'une BLSE et permet de distinguer ces enzymes de certaines  $\beta$ -lactamases plasmidiques non BLSE hyperproduites (OXA-1/30, SHV-1).

# 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 inducible par les β-lactamines	Céphalosporinase inducible (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	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

# Interprétation de l'antibiogramme (Le retour)

Certaines souches d'*Enterobacterales* productrices de BLSE peuvent apparaître « sensibles à posologie standard » ou « sensibles à forte posologie » aux C3G, à l'aztréonam, ou aux C4G.

Dans ces situations, le CA-SFM recommande d'interpréter les résultats bruts : interpréter « résistant » tout résultat « sensible » ou « sensible à forte posologie » aux C3G, aux C4G ou à l'aztréonam ;

Les *Enterobacterales* productrices de BLSE sont souvent catégorisées « sensibles » aux pénicillines associées aux inhibiteurs de  $\beta$ -lactamases de classe A (acide clavulanique, tazobactam). Si l'utilisation d'une de ces associations est retenue par le clinicien pour traiter une infection due à une souche productrice de BLSE, il y a lieu de déterminer la CMI de l'association retenue si l'infection à traiter est autre qu'une infection urinaire.

# Interprétation de l'antibiogramme (Le retour)

BLSE uniquement (souche sensible aux carbapénèmes)

		Pipéracilline-tazobactam	Ertapénème	Imipénème	Imipénème-relebactam	Méropénème	Méropénème-vaborbactam	Ceftazidime	Ceftazidime-avibactam	Céfotaxime / Ceftriaxone	Céfépime	Céfépime-enmétazobactam	Aztréonam	Aztréonam-avibactam	Céfiderocol
Phénotype le plus fréquent	Résultats bruts	S	S	S	S	S	S	R	S	R	R	S	R	S	S
		1	0,03	0,06	0,06	0,06	0,06	256	0,25	256	256	0,25	256	0,25	≤0,5
	Interprétation	S	S	S	x	S	x	R	S	R	R	S	R	x	x
Phénotypes rares	Résultats bruts	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S / R
		1	0,03	0,06	0,06	0,06	0,06	1	0,25	1	1	0,25	1	0,25	CMI
	Interprétation	S	S	S	x	S	x	R	S	R	R	S	R	x	x

# β-lactamase à spectre étendu (BLSE) après interprétation

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 inducible par les β-lactamines	Céphalosporinase inducible (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	R	R	R	R
Céfuroxime	R	R	R	R
Céfoxitine (céphamycine)	S	S	S/R	S
C3G	R	R	R	R
C4G	R	R	R	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*)

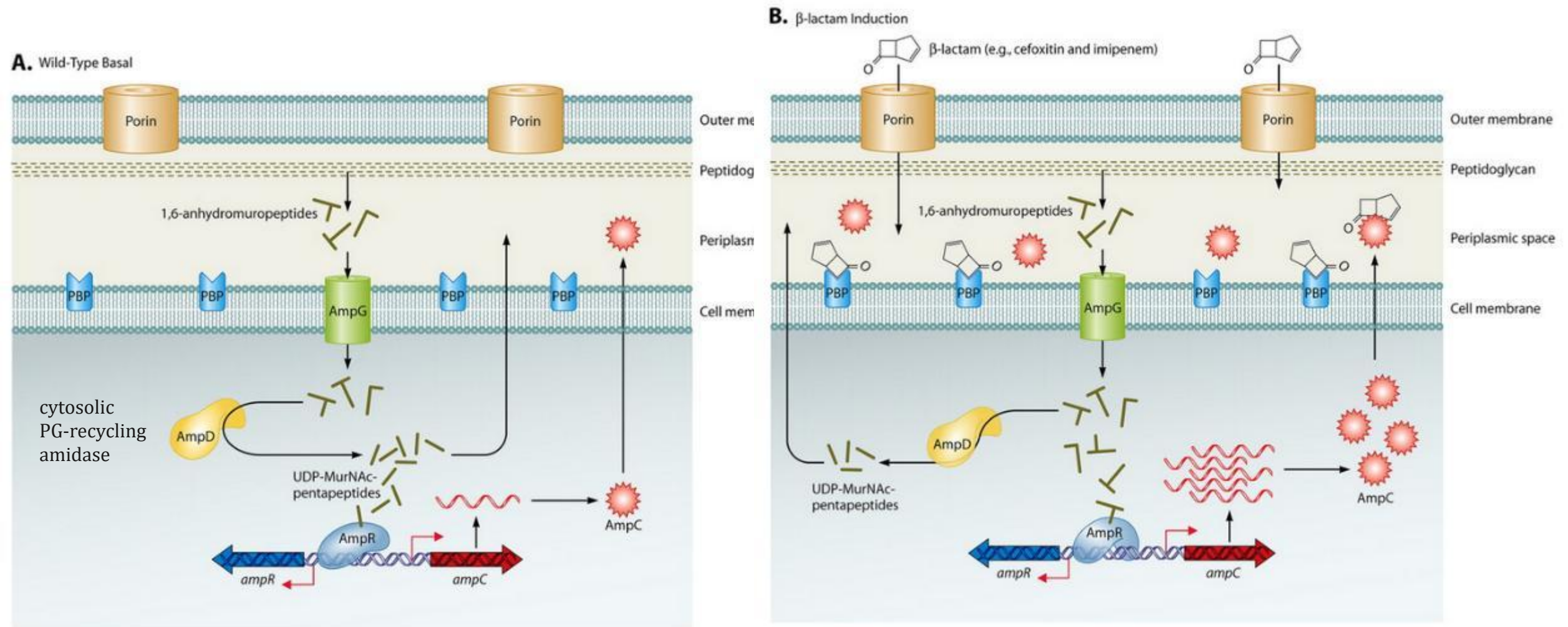
= CDER, HCASE

□ Hyperproduction induite de la céphalosporinase chromosomique suite à traitement en monothérapie par  $\beta$ -lactamine → non transférable

▣ Fréquentes chez les entérobactéries du groupe 3 : *E. cloacae*, *K. aerogenes*, *C. freundii*, *S. marcescens*, *M. morganii*...

**Chez les entérobactéries du groupe 3 : «Ne pas utiliser la pipéracilline/tazobactam, le céfixime, le céfotaxime, la ceftriaxone ou la ceftazidime en monothérapie (risque élevé de sélection de mutants résistants) mais privilégier le céfépime »**

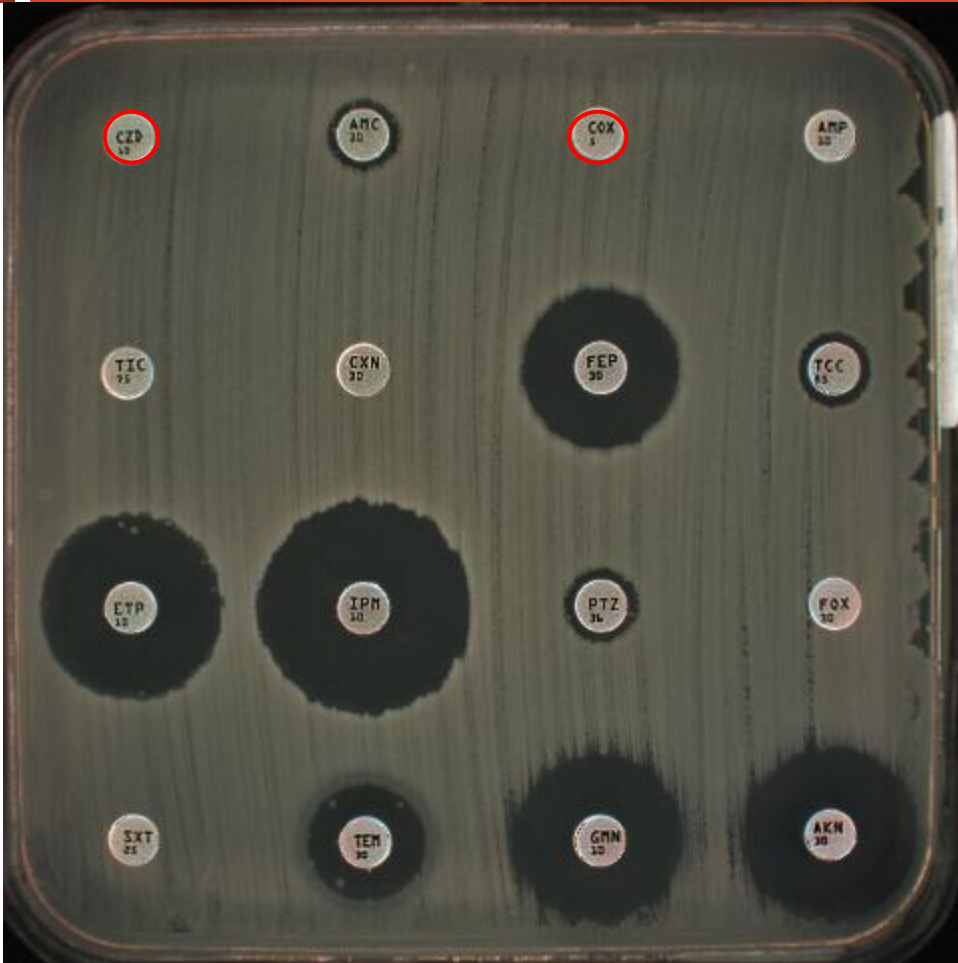
# Gène *ampC* : inductible/déréprimé



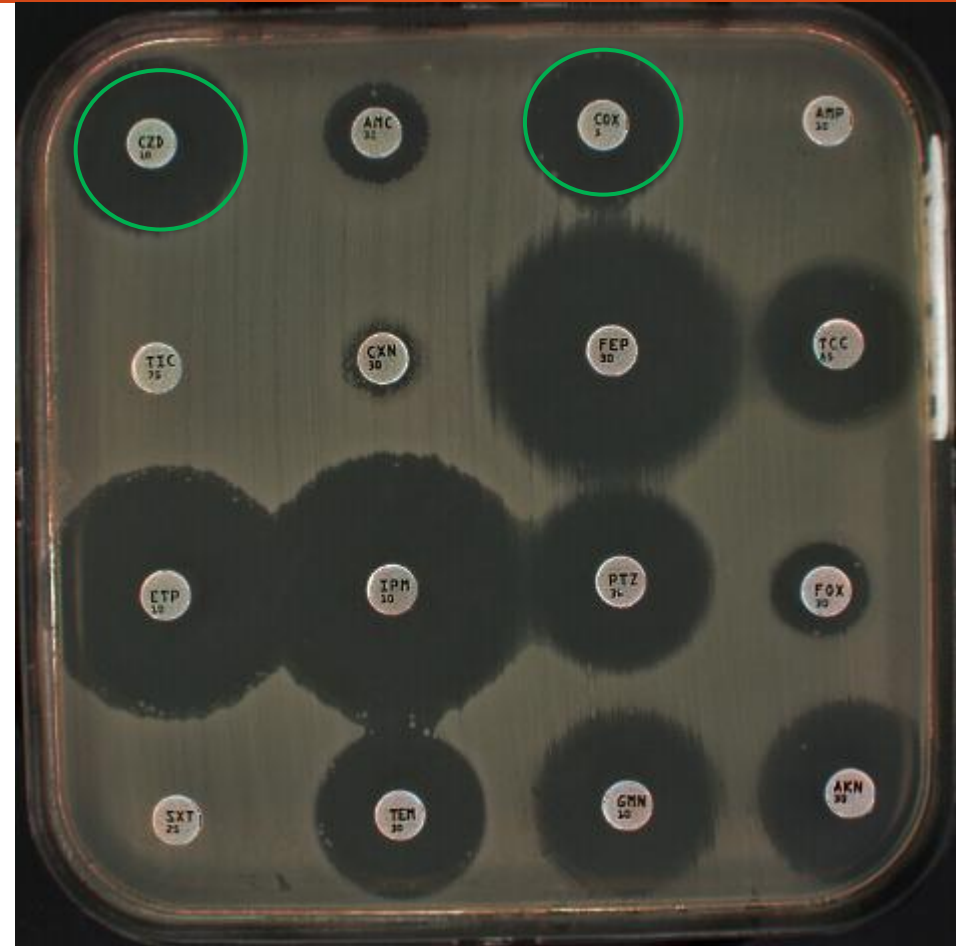
# Céphalosporinase de haut niveau

- 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

Antibiotique	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>
		Pénicillinase de bas niveau constitutive	Céphalosporinase (AmpC) de bas niveau, chromosomique et inducible par les $\beta$ -lactamines	Céphalosporinase inducible (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 $\beta$ -lactamase	<i>ampC</i> chromosomique ou plasmidique	<i>ampC</i> plasmidique	<i>ampC</i> chromosomique	

Céfépime reste sensible

# Interprétation de l'antibiogramme (Le retour)

---

Plus rarement, certaines souches hyperproductrices d'une céphalosporinase chromosomique ou plasmidique peuvent également apparaître « sensibles à posologie standard » ou « sensibles à forte posologie » aux C3G (céfotaxime, ceftriaxone, et/ou ceftazidime), à l'aztréonam ou à la pipéracilline-tazobactam.

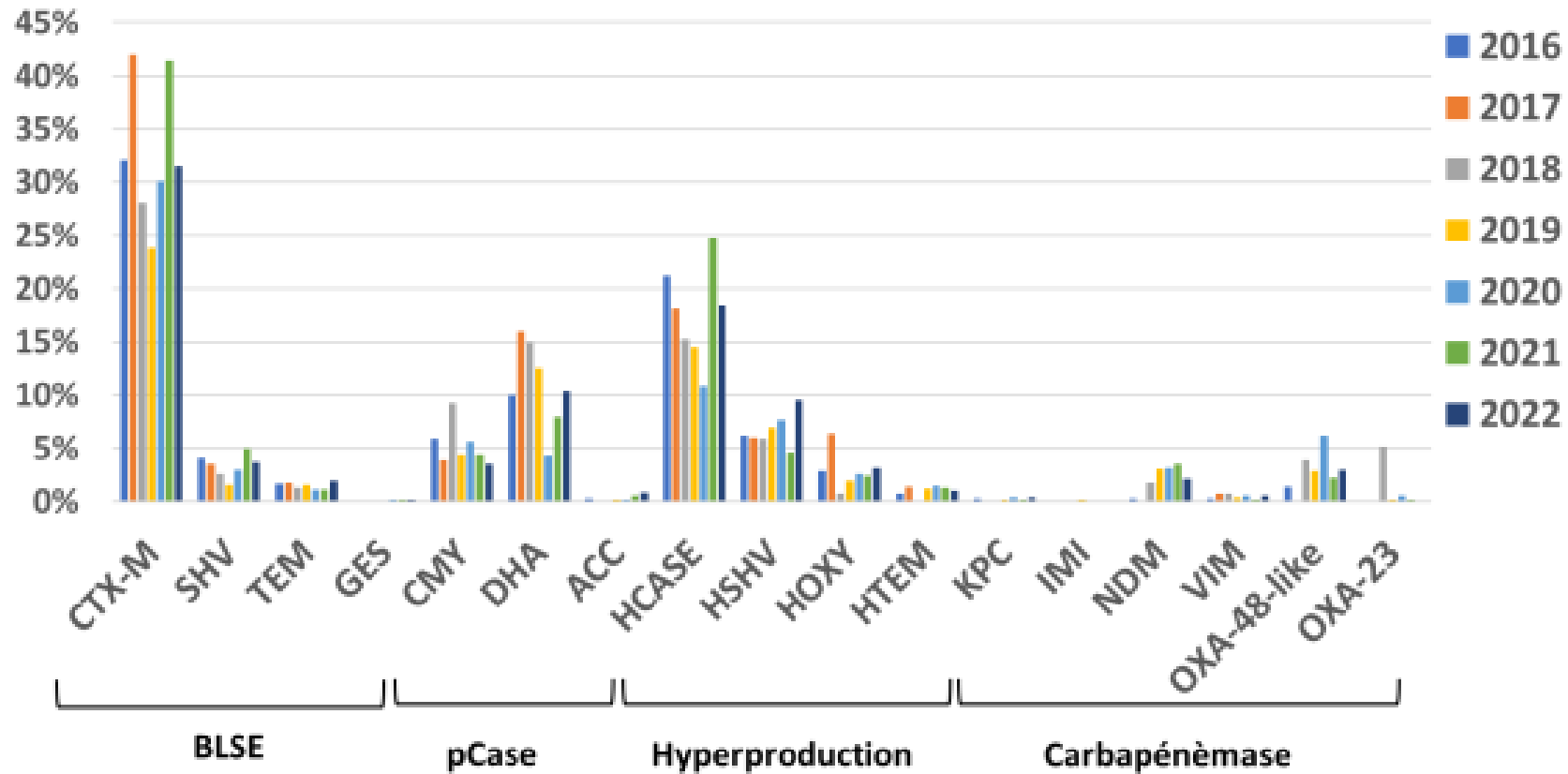
Dans ces situations, le CA-SFM recommande d'interpréter les résultats bruts : interpréter « résistant » tout résultat « sensible » ou « sensible à forte posologie » aux C3G, à l'aztréonam, ou à la pipéracilline-tazobactam.

# Interprétation de l'antibiogramme (Le retour)

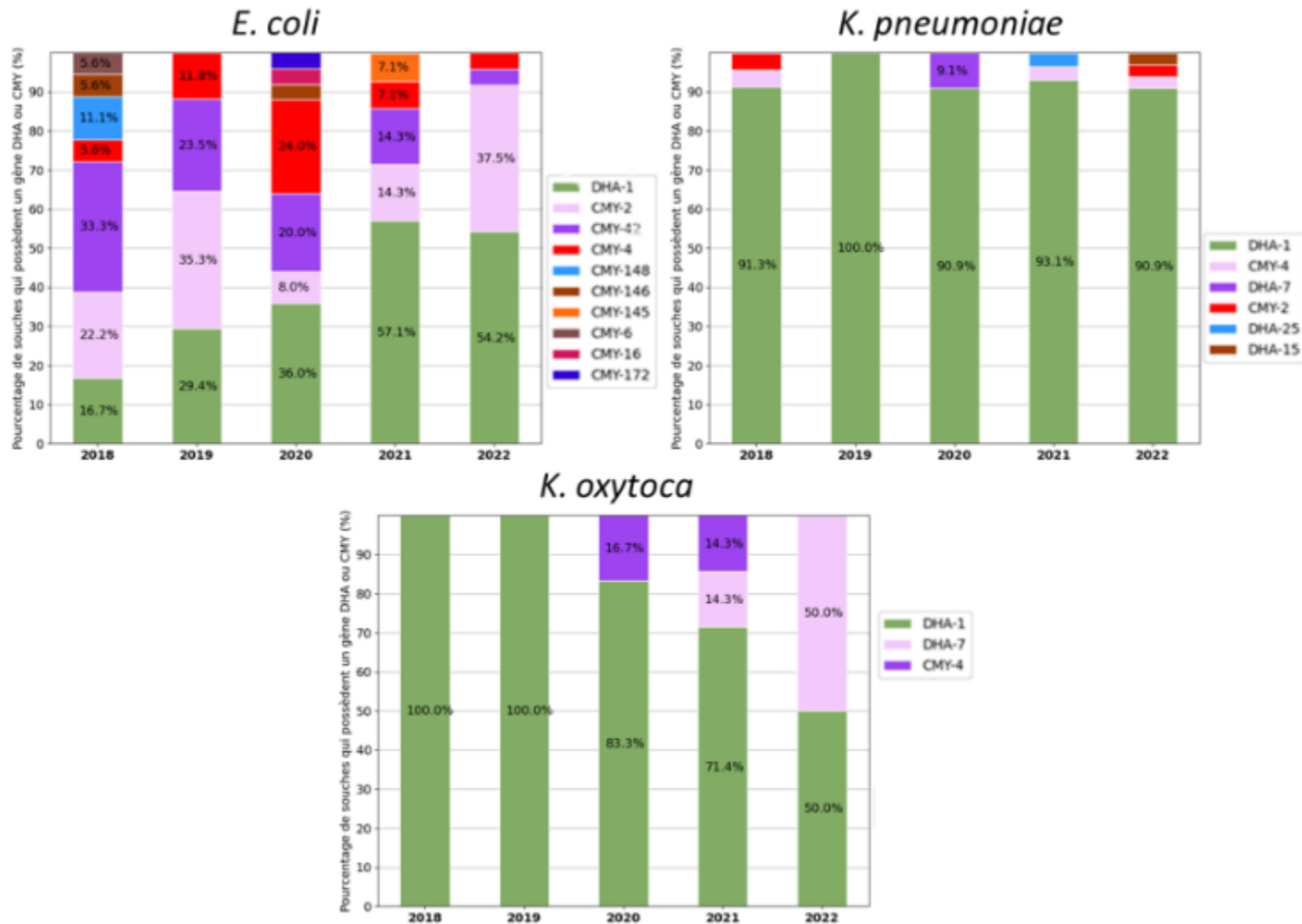
## Hyperproduction de céphalosporinase chromosomique ou plasmidique (souche sensible aux carbapénèmes)

		Pipéracilline-tazobactam	Ertapénème	Imipénème	Imipénème-relebactam	Méropénème	Méropénème-vaborbactam	Ceftazidime	Ceftazidime-avibactam	Céfotaxime / Ceftriaxone	Céfépime	Céfépime-enmétazobactam	Aztréonam	Aztréonam-avibactam	Céfiderocol
Phénotype le plus fréquent	Résultats bruts	R	S	S	S	S	S	R	S	R	S	S	R	S	S
		32	0,03	0,06	0,06	0,06	0,06	256	0,25	256	0,5	0,5	256	0,25	≤0,5
	Interprétation	R	S	S	x	S	x	R	S	R	S	x	R	x	x
Phénotypes rares	Résultats bruts	S	S	S	S	S	S	SFP	S	SFP	S	S	SFP	S	S / R
		8	0,03	0,06	0,06	0,06	0,06	2	0,25	2	0,5	0,5	2	0,25	CMI
	Interprétation	R	S	S	x	S	x	R	S	R	S	x	R	x	x

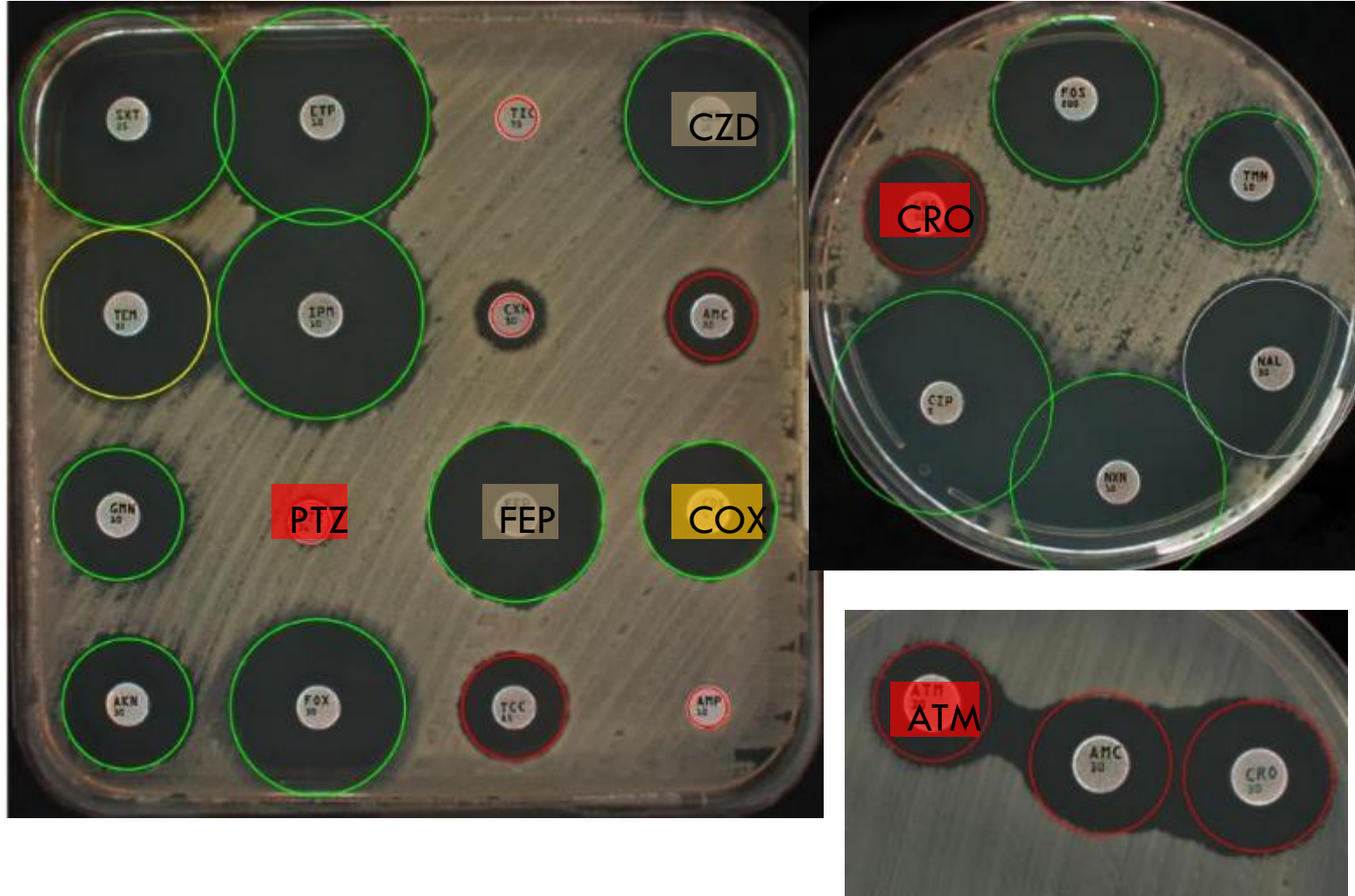
# Données CNR : Evolution de la fréquence des mécanismes de résistance aux C3G chez les entérobactéries (2016-2022).



# Données CNR : Evolution de la fréquence des HCASE plasmidiques chez les entérobactéries (2016-2022).



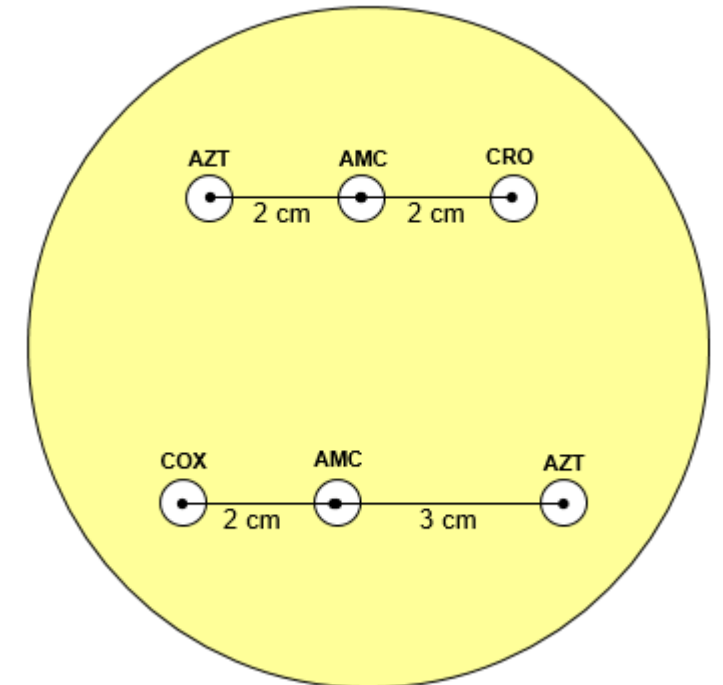
# *K. oxytoca* hyperOXY



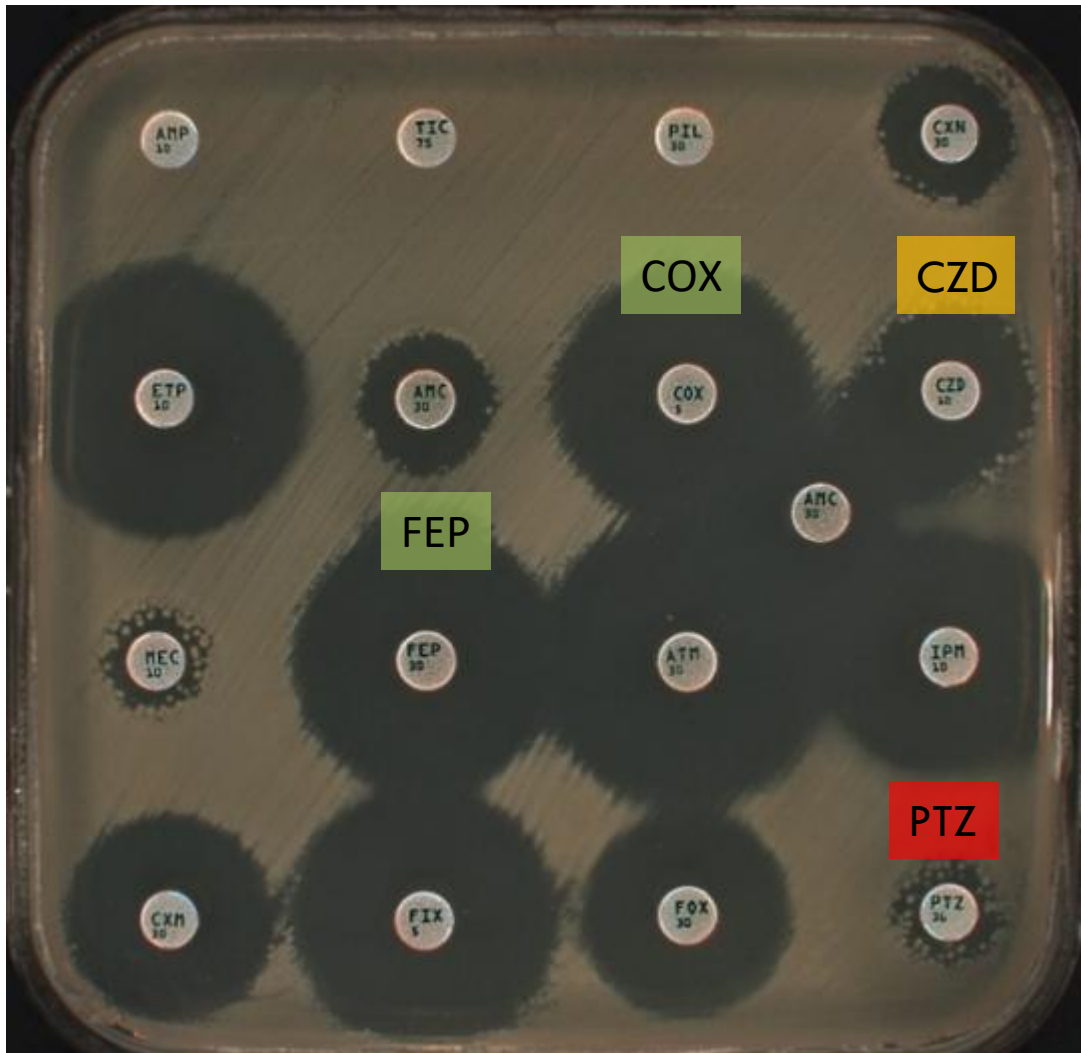
- Phénotype « aztréonamase » :  
résistance aztréonam >  
ceftriaxone > céfotaxime >  
céfépime > ceftazidime
- Pipé/tazo R (souvent contact)
- Ceftazidime sensible
- Image de synergie en bouchon  
de champagne possible avec  
aztreonam
- Image de synergie en entonnoir  
possible avec céfotaxime

# *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
- HyperOXY-like chez :
  - ▣ *Citrobacter farmeri*
  - ▣ *Citrobacter sedlakii*
  - ▣ *Citrobacter amalonaticus*



# *K. pneumoniae* surproduisant SHV-1

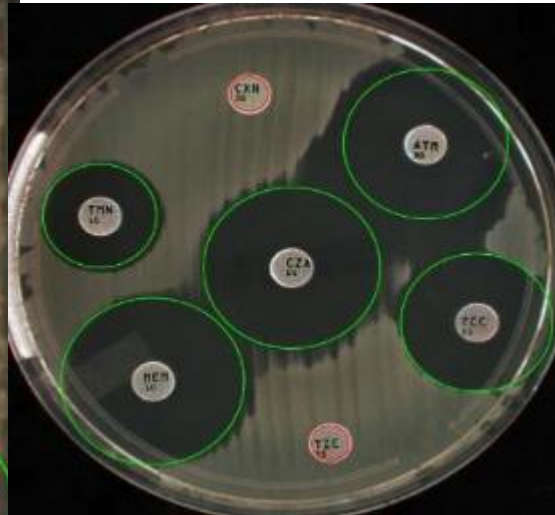


- ❑ CAZ réduite.
- ❑ Résistance au TZP.
- ❑ Discrètes synergies observées avec le disque d'AMC et CAZ

+ Pas de résistances associées

# BLSE très rares chez *Proteus vulgaris* et *penneri*

- Hyperproduction de la céfuroximase +++



Phénotype très similaire aux BLSE :

R cefotaxime

S céfoxitine

S PTZ

Images de synergie entre C3G et AMC

Mais : autres familles d'ATB sensibles !

# Il est important de connaître son épidémiologie locale

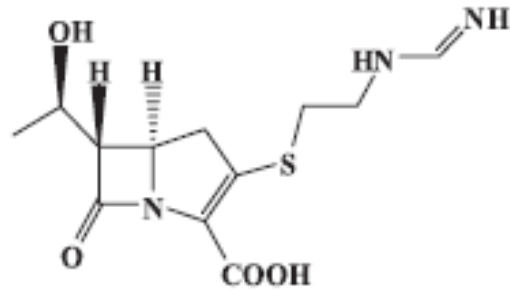
## Epidémiologie de la résistance de *E. coli* (dont BLSE) GRENOBLE 2014 – 2024 (≥2021 : souches R)

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
Amox/ampi	63	60	53	58,5	51,8	51,8	52,1	49,3	52	54,4	53,1
AMX+AC	43,8	42,6	36,7	37,6	36,7	32,8	33,5	33,4	38	35,3	29,9
Ticarcilline	54,5	54	51,9	50,6	50,3	51,0	50,2	47,5	49,6	53	51,1
TIC+AC	28,3	39,6	42,2	53,1	43,2	43,7	43,0	29,0	27,2	28,9	25,4
PIP+TZP	11,3	10,2	6,8	6,8	5,7	5,5	5,5	4,0	5	5,4	4,3
Ertapénème	0,13	0,24	0,31	0,81	0,14	0,04	0,04	0,06	0,06	0,4	0,3
Imipénème	0,00	0,07	0,12	0,31	0,06	0,05	0,00	0	0,02	0,00	0,02
Céfotaxime	11,9	14,2	9,4	7,7	7,7	7,5	6,9	5,6	5,9	7,7	6,6
Gentamicine	6,4	6,0	5,5	6,4	4,4	4,8	5,2	5,5	5,2	5,6	5,0
Tobramycine	6,8	7,0	8,1	11,9	5,9	7,6	6,8	6,8	5,6	7,3	8,0
Amikacine	1,9	1,5	0,53	1,4	0,5	0,9	0,7	0,6	0,8	1,1	0,8
Cotrimoxazole	28,6	27,3	26,6	28,8	25,2	25,8	25,0	24,8	26,3	27,0	26,9
A. Nalidixique	25	22,7	19,8	23,2	18,4	16,8	16,6	16,4	19	17,9	17,0
Oflo/norflo/levo	22,3	21,8	17,7	21	15,9	14,8	14,2	14,0	14,4	15,5	12,2
Fosfomycine	0,36	0,45	0,39	0,84	0,7	0,8	1,0	0,9	1,3	0,9	1,0

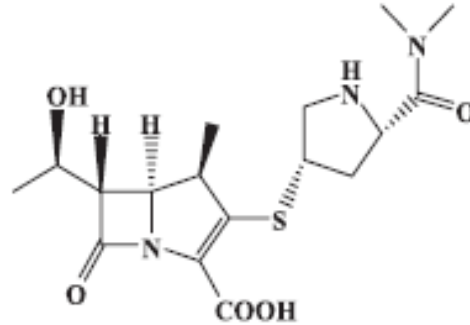
Ex : Bilan annuel  
présenté à la  
commission des anti-  
infectieux

# Mécanismes de résistance aux carbapénèmes

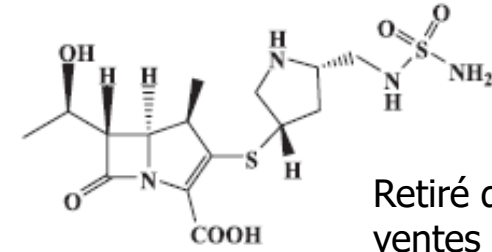
# Les carbapénèmes



Imipenem (4)  
MK-0787

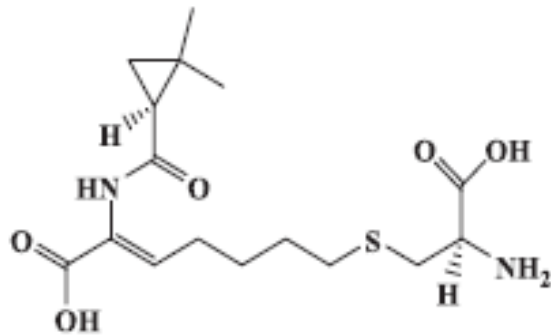


Meropenem (8)  
SM7338

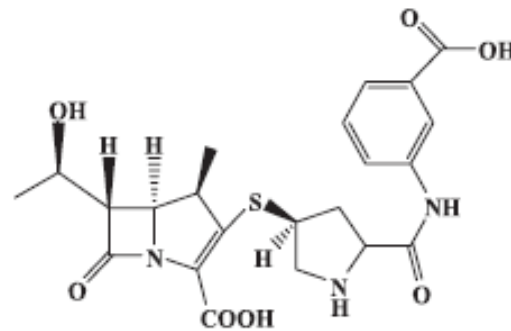


Doripenem (11)  
S-4661  
D-03895

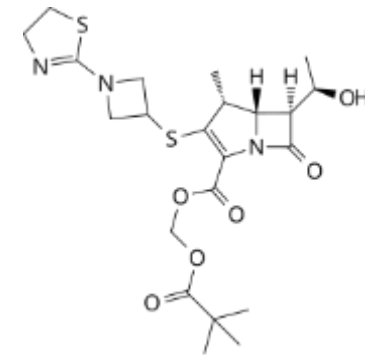
Retiré du marché en 2014 :  
ventes trop faibles



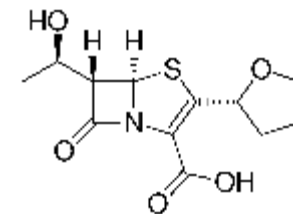
Cilastatin (6)



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

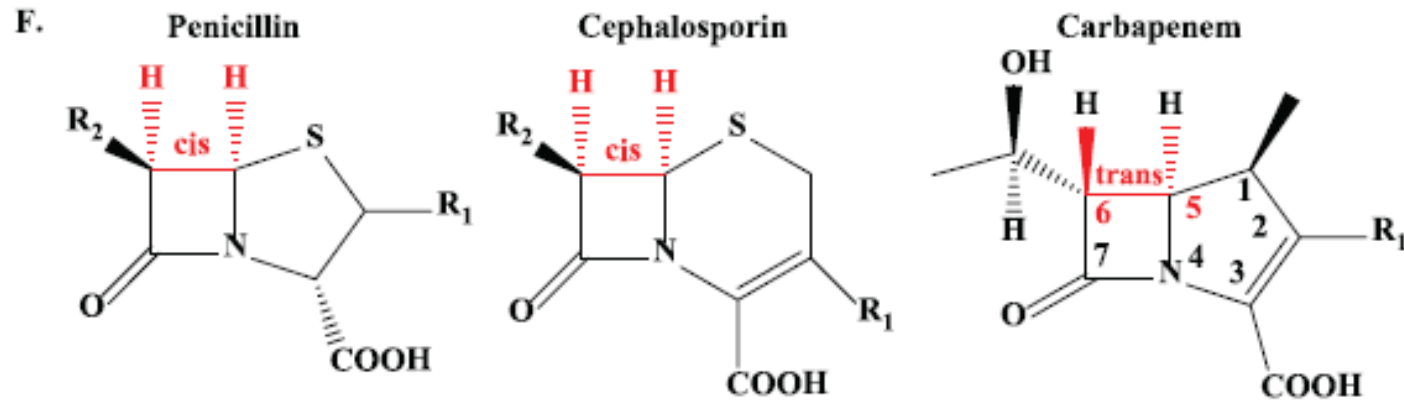


Tebipenem :  
Carbapénème oral

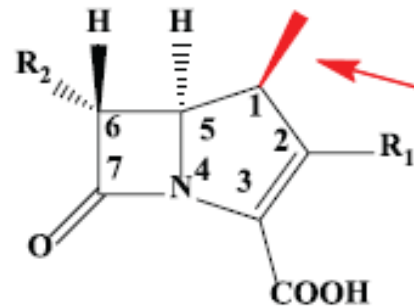


Faropenem :  
Carbapénème oral

# Structure



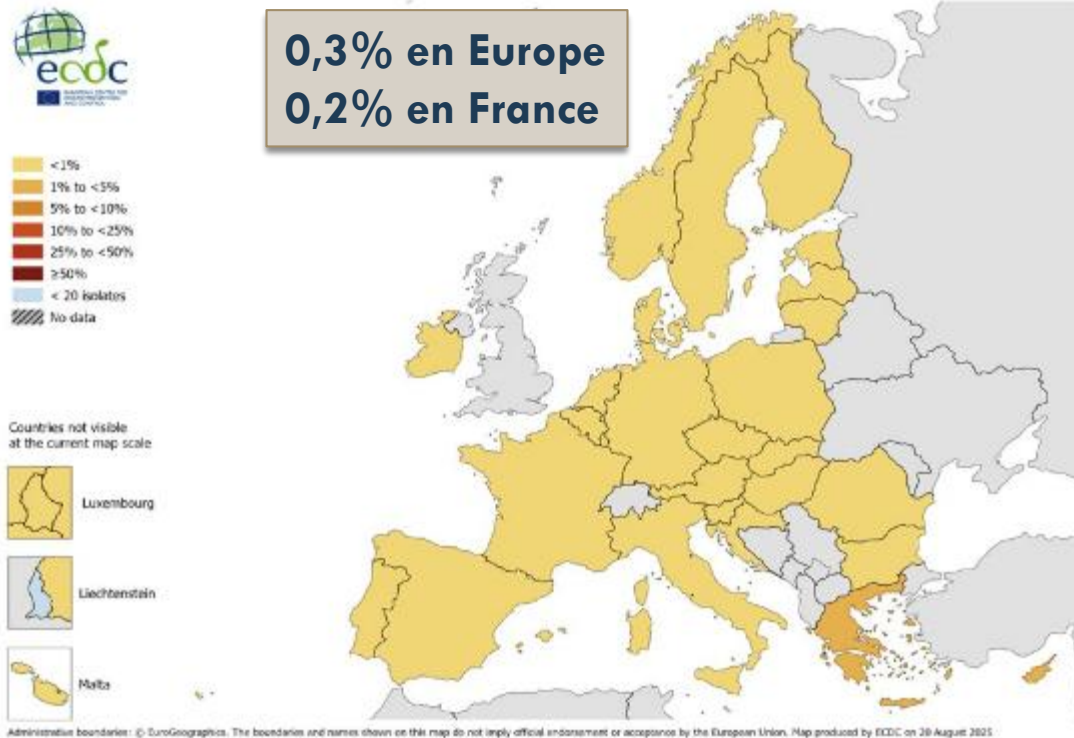
Configuration *trans* augmente activité par rapport aux Pénicillines et Céphalosporines



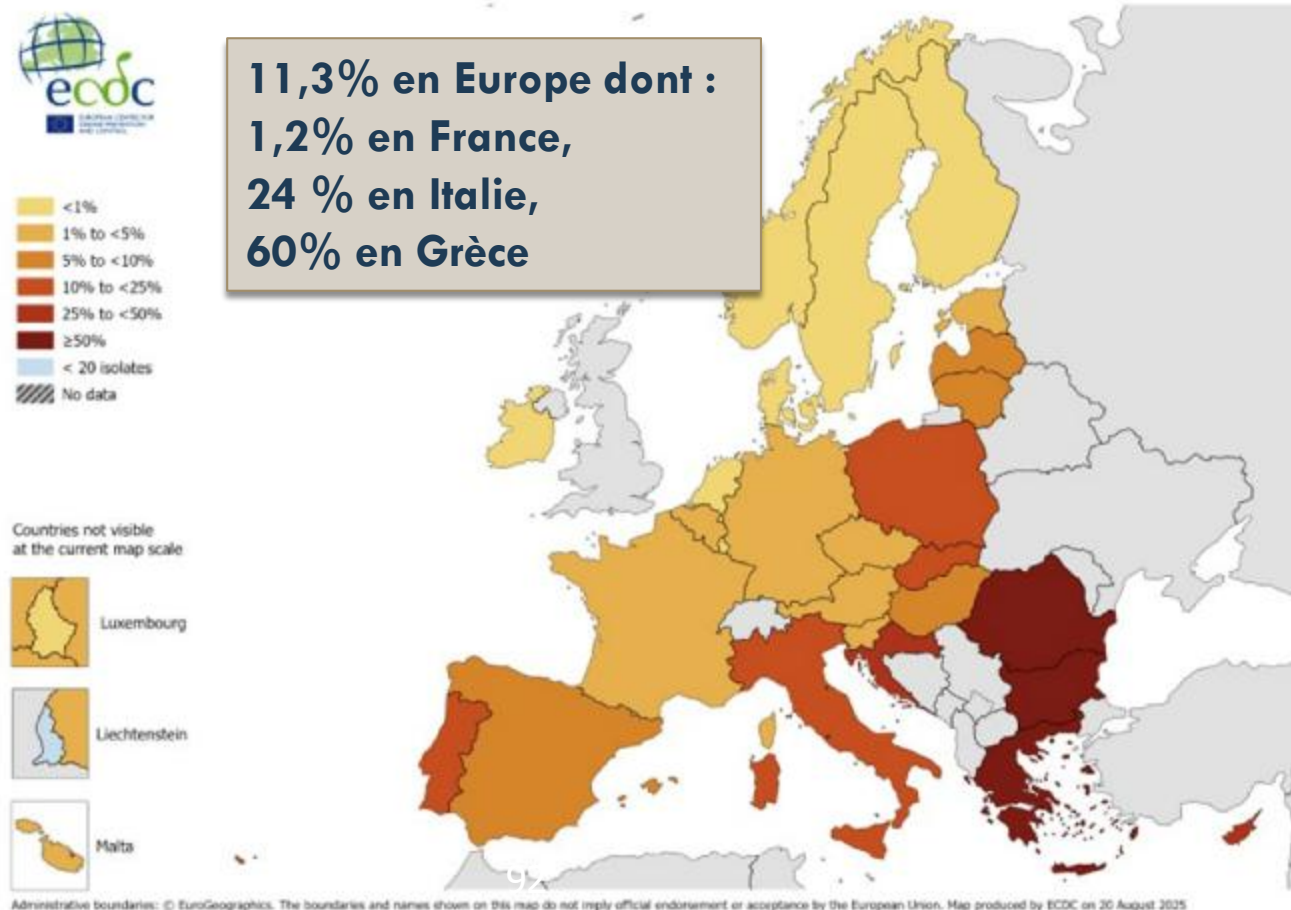
Méthyl en 1 augmente résistance à déhydropeptidase rénale (DHP1)

# *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, 2024**



**Figure 5. *Klebsiella pneumoniae*. Percentage of invasive isolates resistant to carbapenems (imipenem/meropenem), by country, EU/EEA, 2024**



# Mécanismes de résistance aux carbapénèmes chez les bacilles à Gram négatifs

## 1 PRODUCTION D'UNE CARBAPENEMASE

Hydrolyse enzymatique significative des carbapénèmes  
(généralement KPC > MBL > OXA-48-like > OXA-23)

## 2 SANS PRODUCTION D'UNE CARBAPENEMASE

**Hyperproduction d'une céphalosporinase et/ou d'une BLSE**

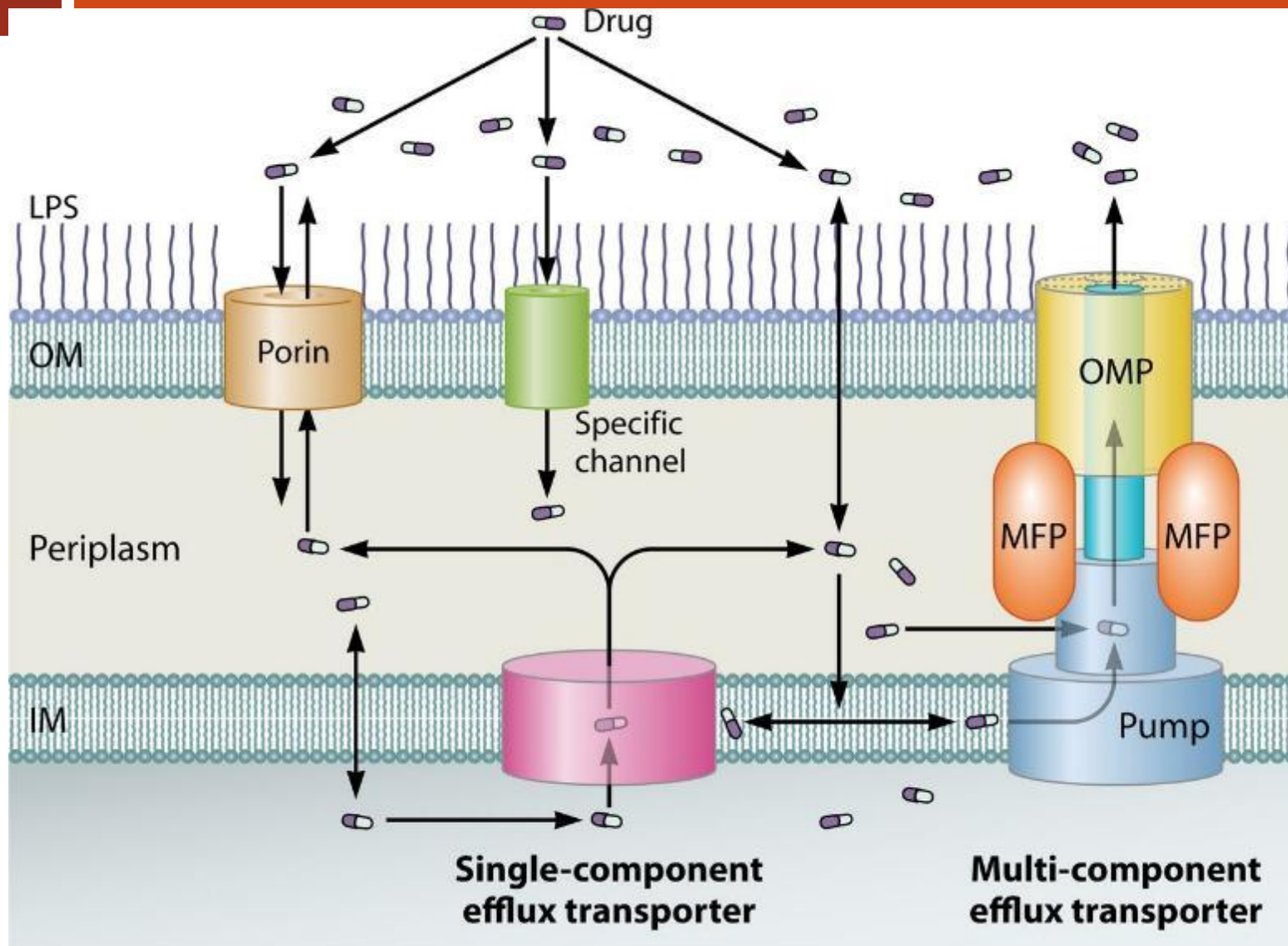
*Très faible hydrolyse des carbapénèmes*

+

**Diminution de la perméabilité membranaire**

*Déficit qualitatif ou quantitatif des porines +/- efflux*

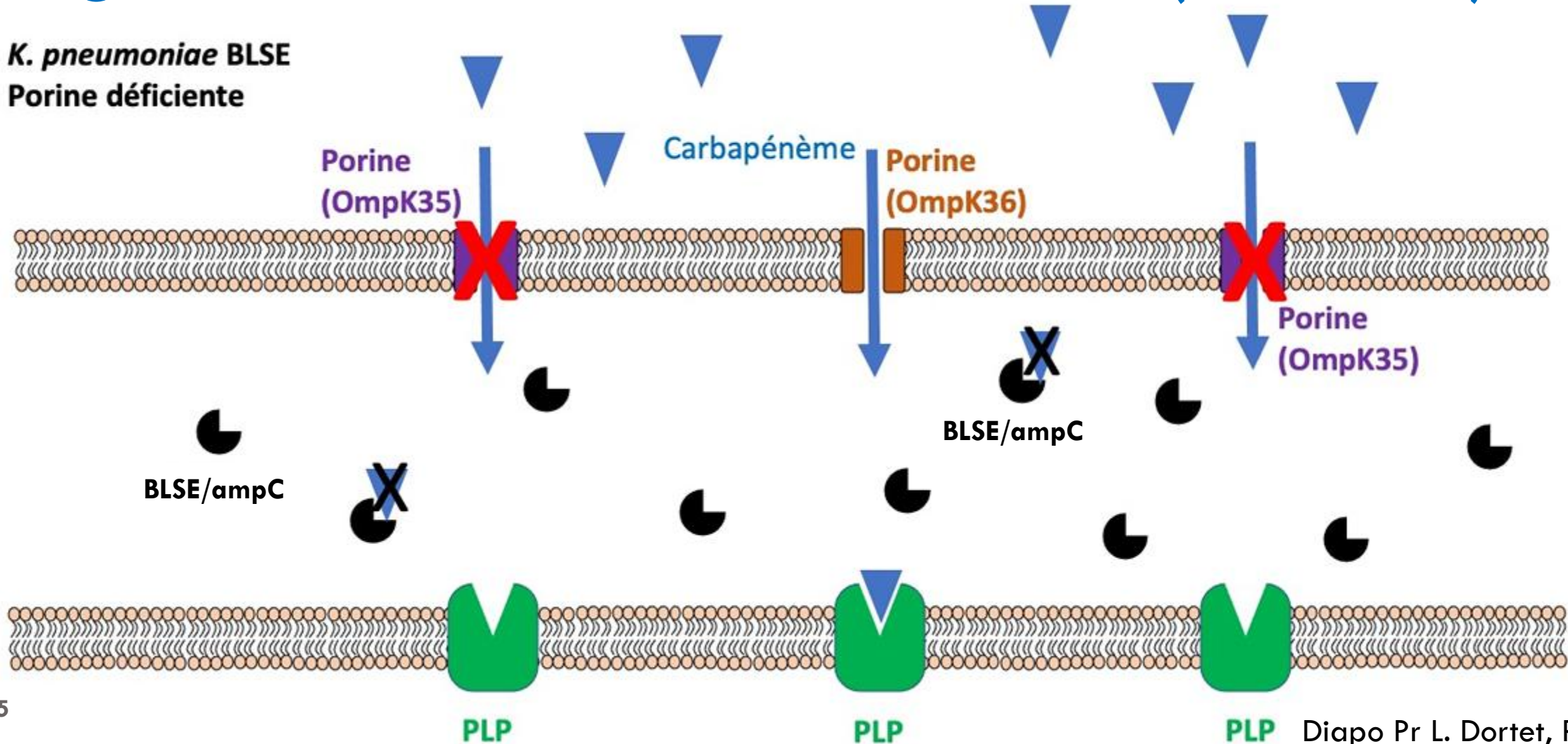
# Imperméabilité et pompes d'efflux



# 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



# mécanisme combiné

## *Enterobacteriaceae* (++)*Enterobacter* spp.)

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



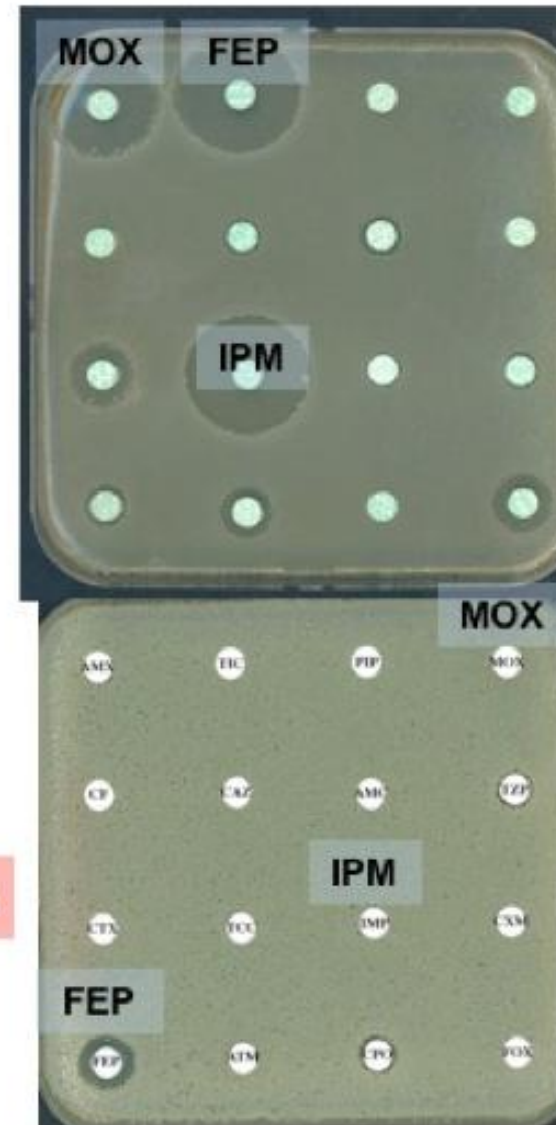
**Résistance aux C3G**

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.



# Mécanismes de résistance aux carbapénèmes chez les bacilles à Gram négatifs

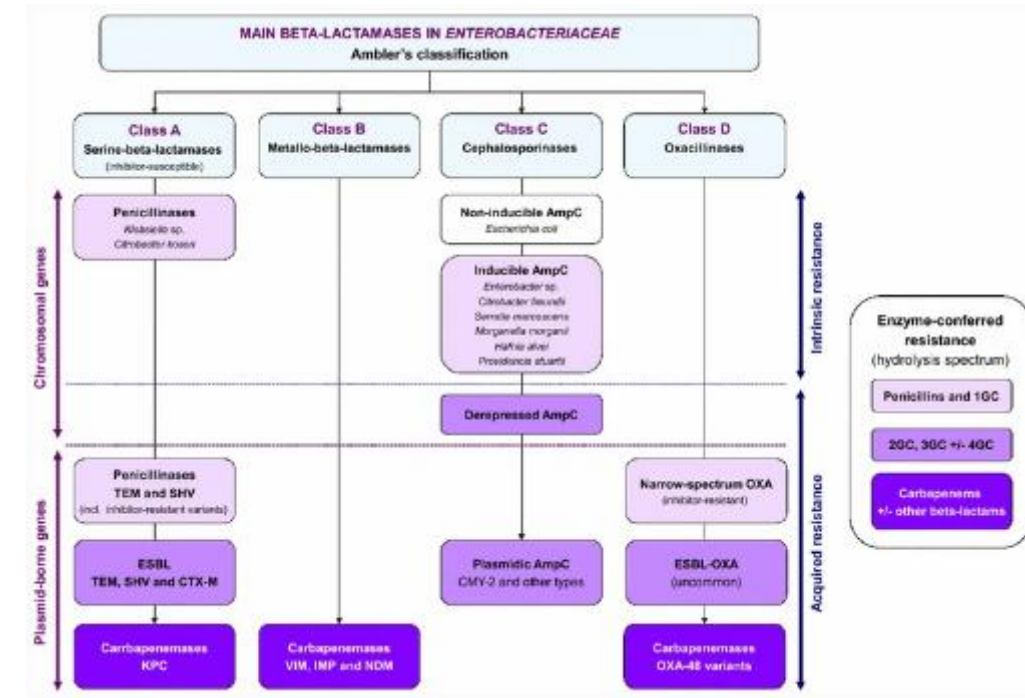
## 1 PRODUCTION D'UNE CARBAPENEMASE

Hydrolyse enzymatique significative des carbapénèmes  
(généralement KPC > MBL > OXA-48-like > OXA-23)

# Classification des carbapénémases (Ambler)

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

Souvent associée à une BLSE

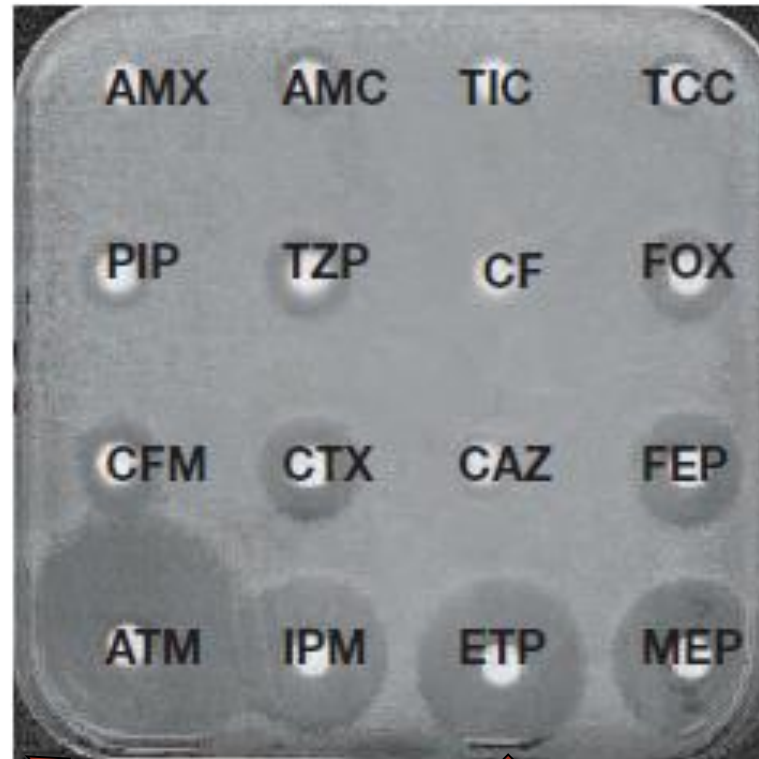


# Antibiogrammes des EPC

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  $\beta$ -lactamines (sauf céfoxitine +/- CAZ : mauvais substrats mais souvent associé à BLSE)
- Entérobactéries et *P. aeruginosa*

- **Classe B (métallo- $\beta$ -lactamases,  $Zn^{2+}$ )**

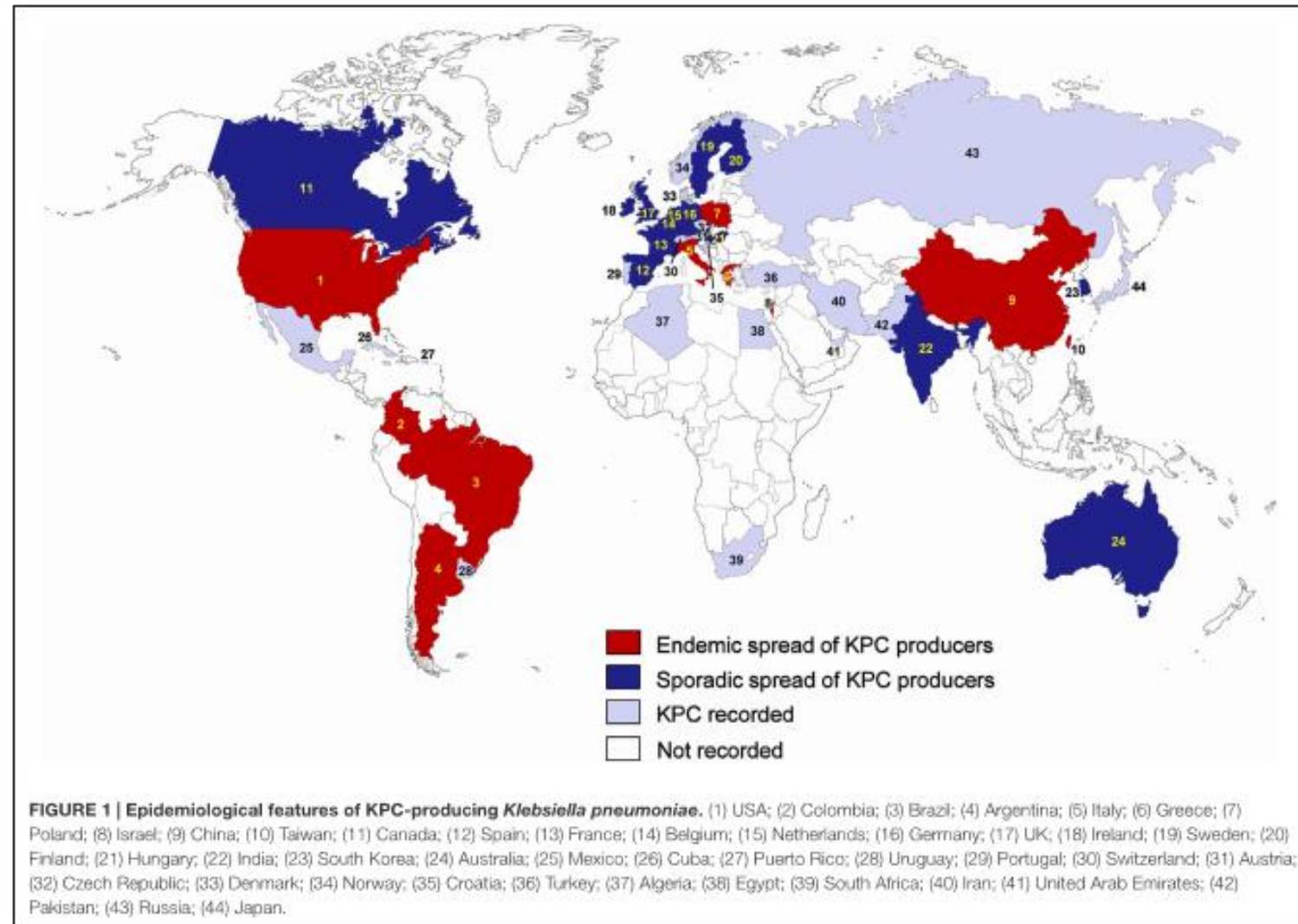
- Hydrolysent toutes les  $\beta$ -lactamines **sauf l'aztréonam**, activité inhibée par **EDTA**
- Entérobactéries et *P. aeruginosa*

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

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

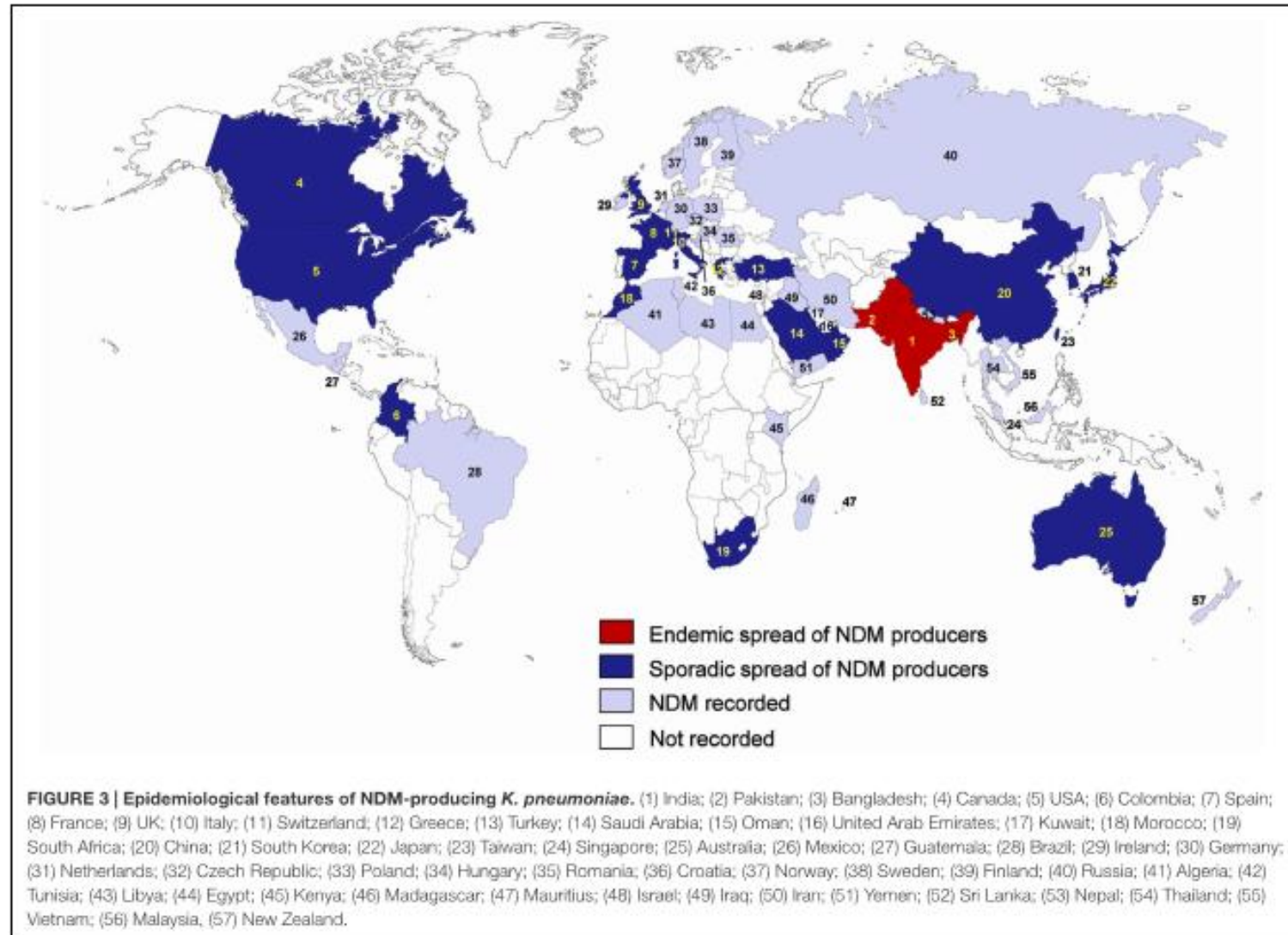
**Lee C-R, et al. Front Microbiol 2016; 7:895**

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



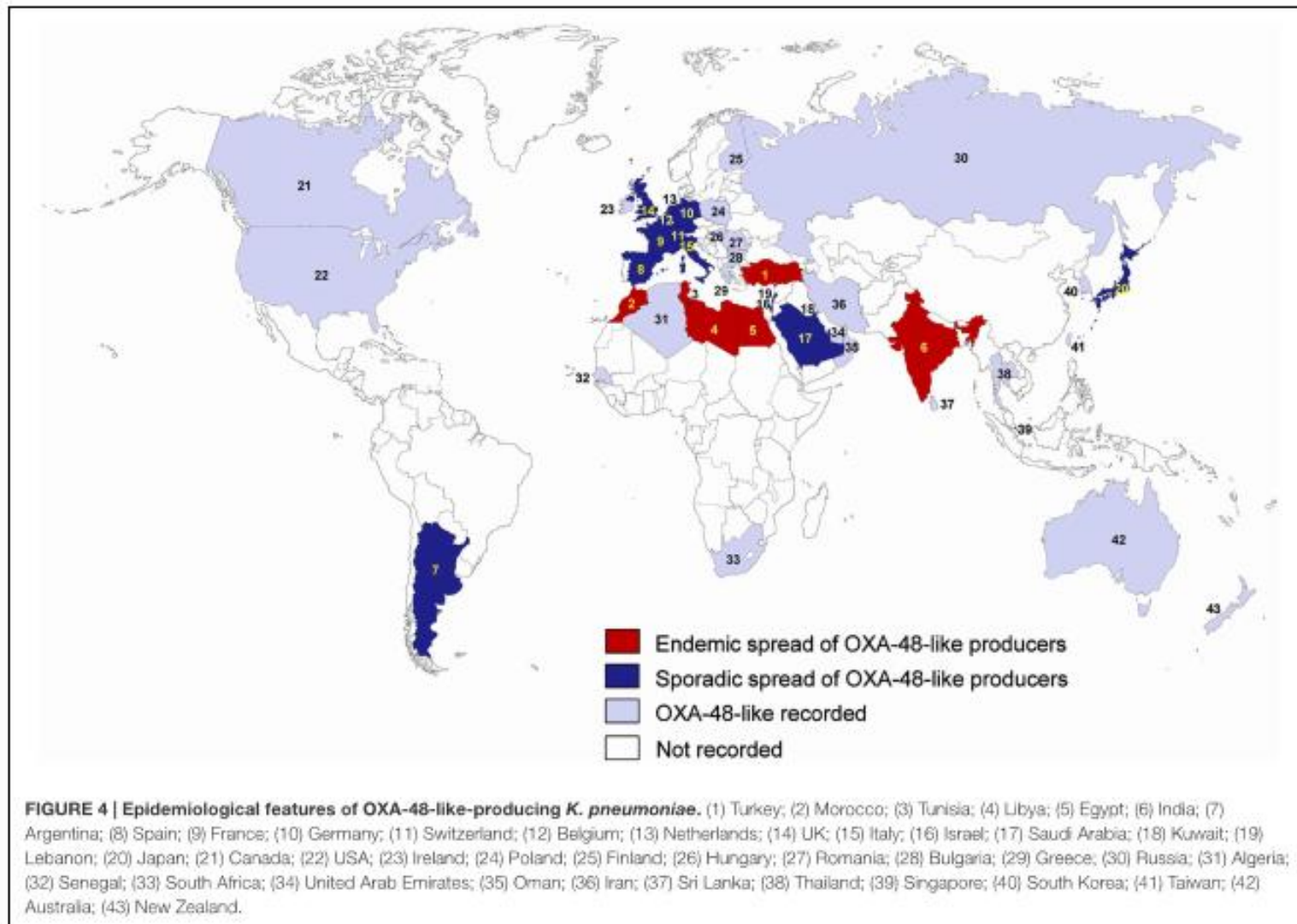
# *K. Pneumoniae* et NDM

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



# Carbapénèmases 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

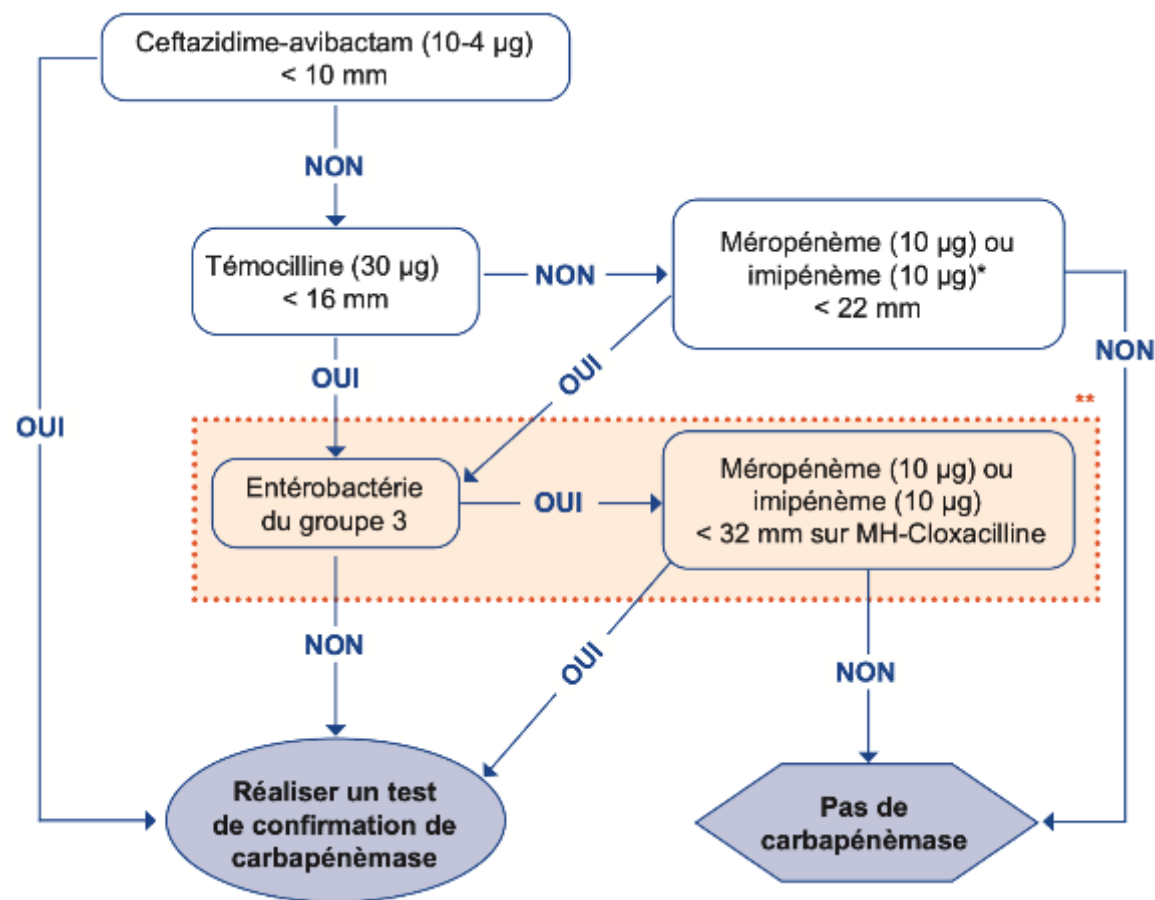
# Critères d'alerte sur l'antibiogramme

- 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)

# 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)
- ❑ La majorité des souches productrices d'OXA-48 apparaissent seinsibles à l'imipénème et au méropénème
- ❑ OXA-48-like : seule la résistance de haut niveau à la témocilline (ATB à tester systématiquement) permet de suspecter la production de ces carbapénèmases
- ❑ 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- $\beta$ -lactamase (CZA mis dans liste standard CA-SFM en 2022)

# Test complémentaires pour les entérobactéries



Algorithme décisionnel  
pour les entérobactéries :  
**CA-SFM 2025**

## Antibiogrammes automatisés (microdilution en milieu liquide)

Avec les techniques automatisées par microdilution en milieu liquide, toute souche présentant une CMI à l'ertapénème  $\geq 0,25$  mg/L ou catégorisée « sensible à forte posologie » ou « résistante » à au moins un des carbapénèmes testés peut être considérée comme suspecte de produire une carbapénémase. Généralement, les systèmes automatisés de détection de sensibilité aux antibiotiques surestiment légèrement la résistance aux carbapénèmes (notamment l'ertapénème). Ainsi, le pourcentage d'EPC sensibles à tous les carbapénèmes avec les systèmes automatisés est de l'ordre de 1 à 2 % pour les isolats producteurs d'OXA-48-like et VIM.

\*\* 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.

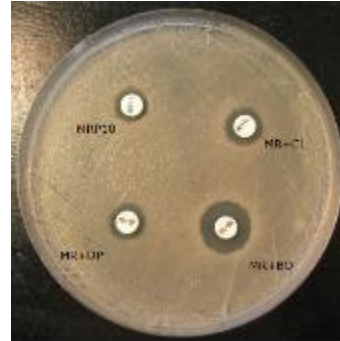
# Tests rapides de confirmation

## ❑ 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

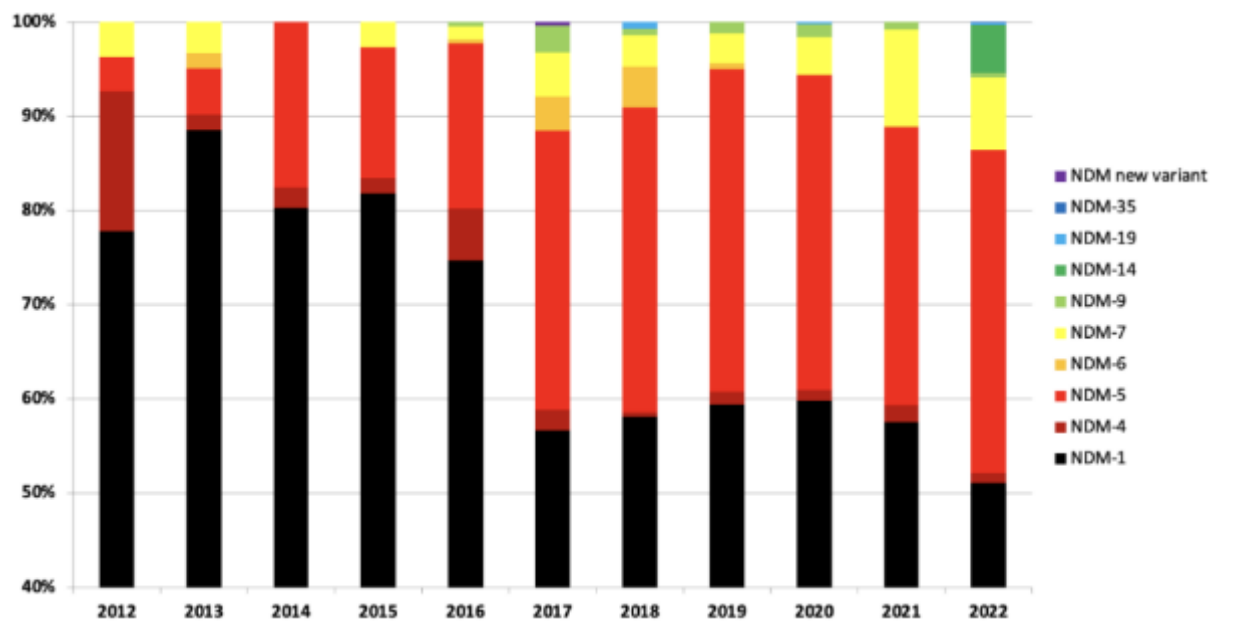
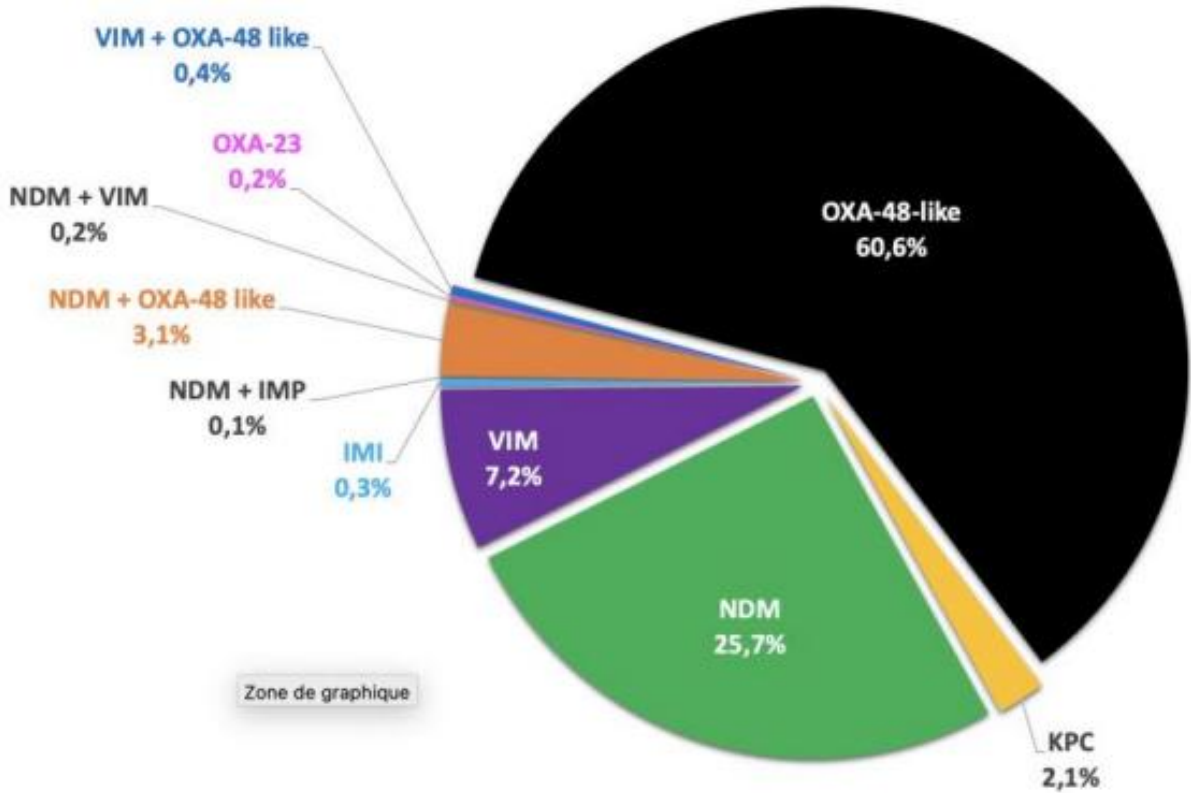
## ❑ Bandelettes d'immunochromatographie

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

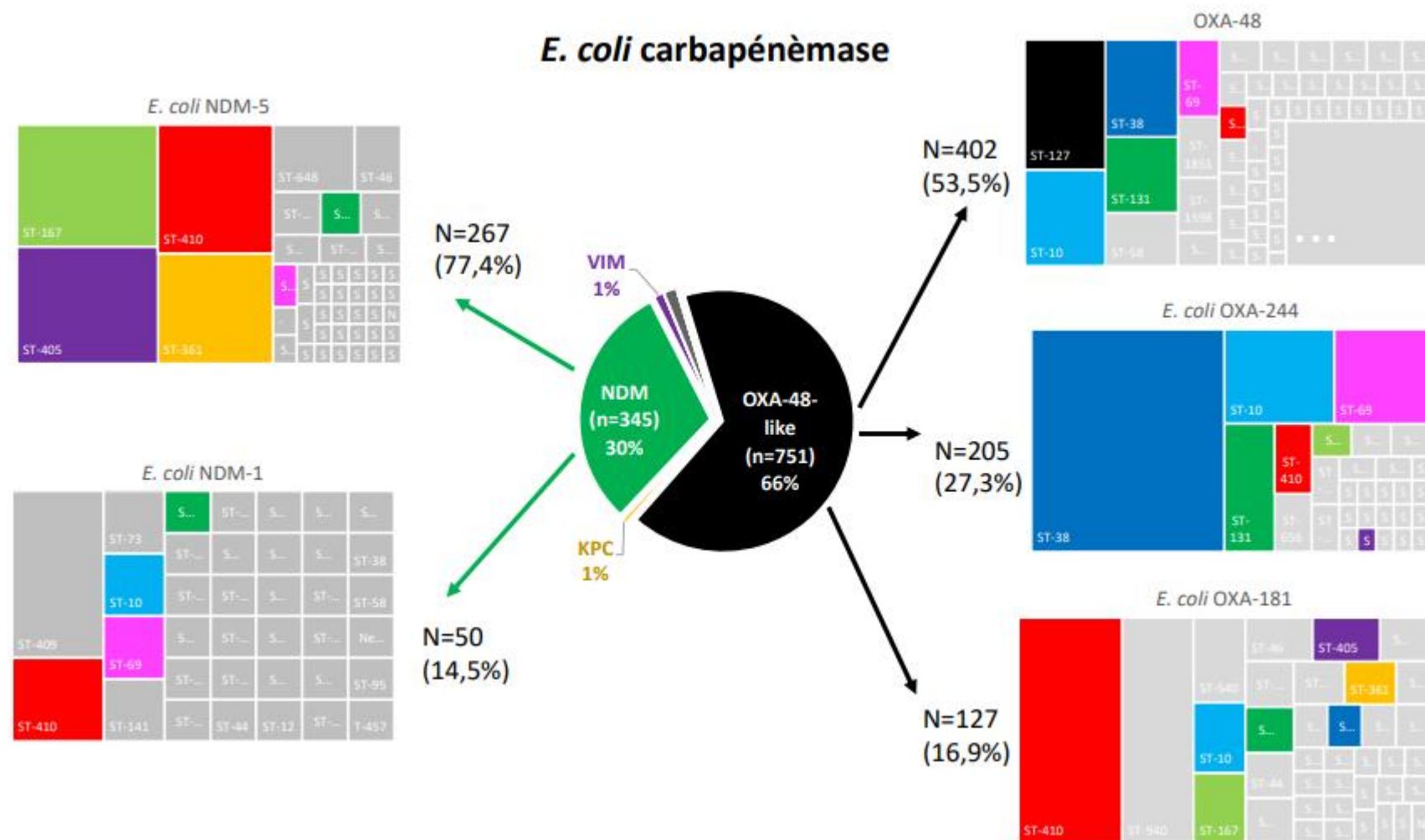


Evaluations faites par les CNR  
de la résistance aux antibiotiques

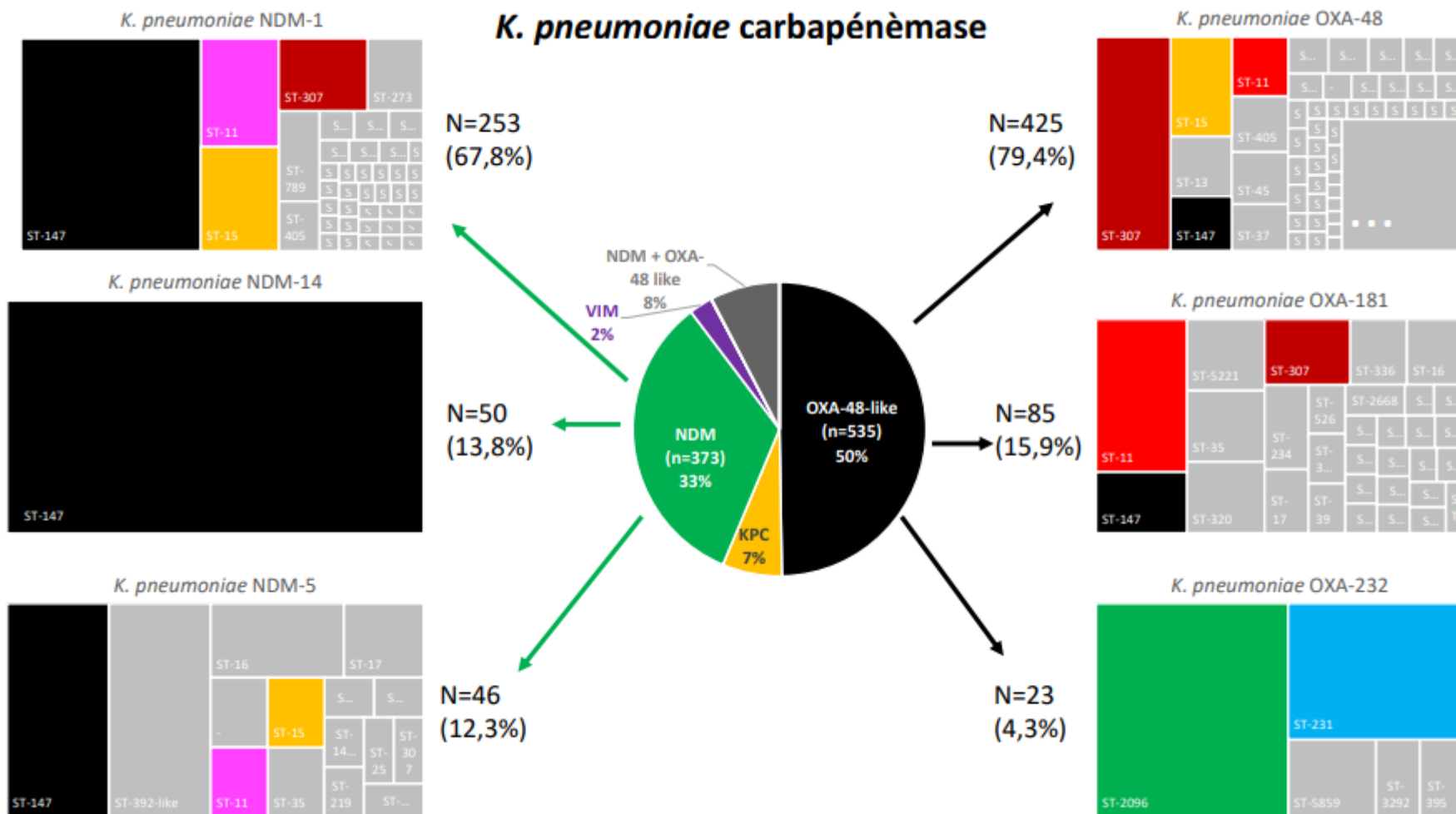
# En France en 2022



# En France en 2022



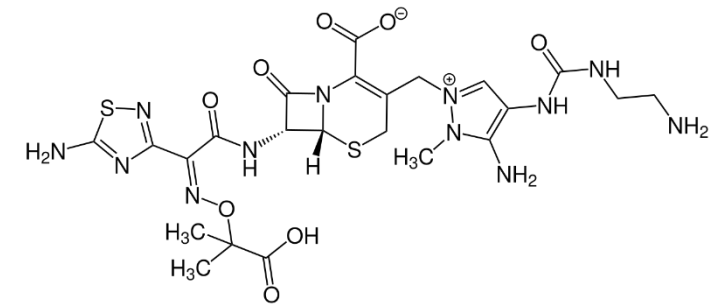
# En France en 2022



# Nouvelles cephalosporines

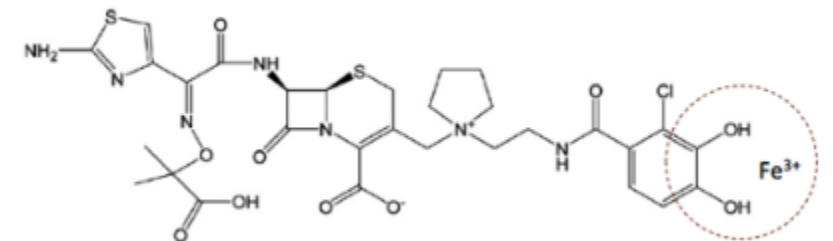
## □ Ceftolozane (2015)

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



## □ Céfidérolol (2020)

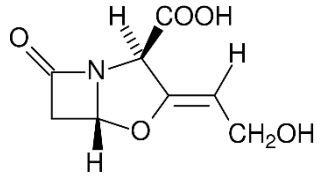
- ▣ Pénétration intracellulaire accrue (voie des sidérophores)
- ▣ Meilleure stabilité vis-à-vis  $\beta$ -lactamases
- ▣ Résistance aux systèmes d'efflux actifs
- ▣ Peut rester actif sur souches XDR (BLSE, carba)



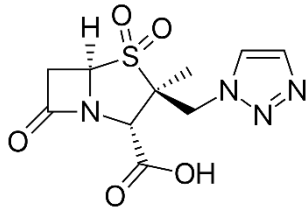
# Les inhibiteurs de $\beta$ -lactamases

## Dérivés des $\beta$ -lactamines

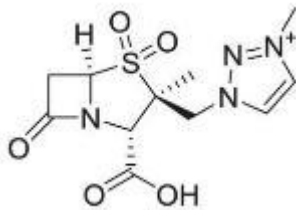
Acide clavulanique



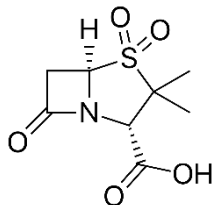
Tazobactam



Enmetazobactam

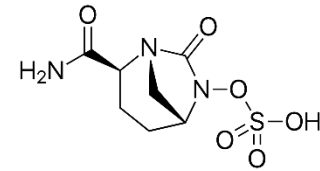


Sulbactam

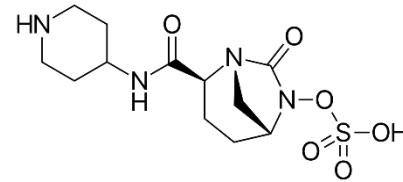


## Diazabicyclooctane (DBO)

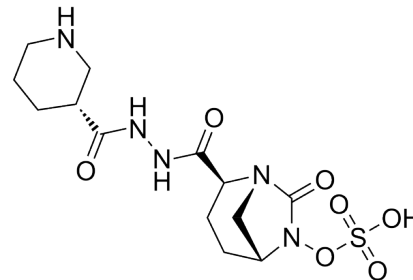
Avibactam



Relebactam

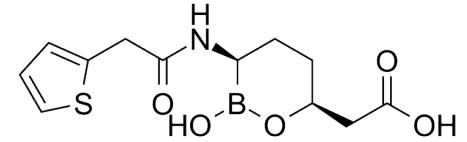


Zidebactam

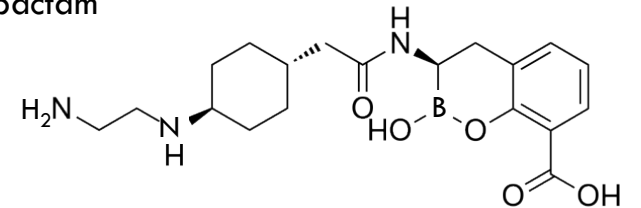


## Dérivés de l'acide boronique

Vaborbactam



Taniborbactam



# Nouveaux inhibiteurs

- CAZ/Avibactam (2016) :
  - ▣ inhibiteur  $\beta$ -lactamase classe A et C + certaines classes D
  - ▣ intérêt si CRE nonCPE, KPC, OXA-48 avec BLSE
- Aztreonam/Avibactam (2024) : intérêt pour carbapénémase classe B associé à BLSE
- Imipénème/Relebactam (2021) :
  - ▣ inhibiteur  $\beta$ -lactamase classe A et C, variable contre classes D
- Méropénème/Vaborbactam (2020) : inhibiteur  $\beta$ -lactamase classe A et C des *Enterobacterales*
- Céfépime/Enmetazobactam (2024) : inhibiteur  $\beta$ -lactamase classe A : notamment BLSE de type CTX-M, TEM ou SHV mais pas les carbapénémases

**Sensibilité des  $\beta$ -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 $\uparrow$ + OprD +/-Efflux	MBL	CARBA
<b>Prévalence de la sensibilité (% de souches sensibles) parmi les souches résistantes aux carbapénèmes</b>	<b>33 %</b>	<b>2 %</b>	<b>15 %</b>	<b>6 %</b>	<b>43 %</b>	<b>92 %</b>	<b>4 %</b>	<b>99 %</b>
Céfotaxime / Ceftriaxone								
Céfépime								
Ceftolozane-tazobactam								
Ceftazidime								
Ceftazidime-avibactam								
Imipénème								
Imipénème-relebactam								
Méropénème								
Méropénème-vaborbactam								
Aztréonam								
Aztréonam + ceftazidime-avibactam								
Céfiderocol							a	b

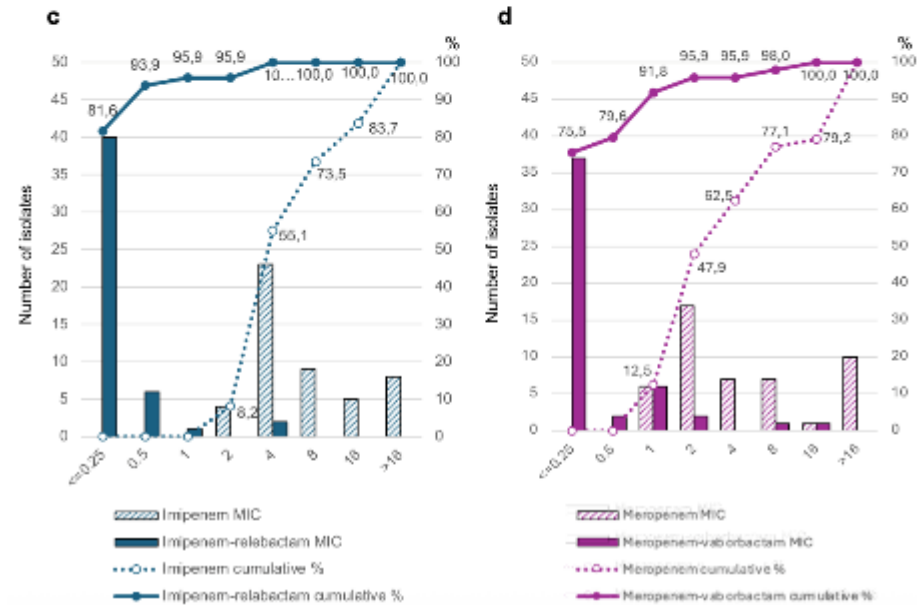
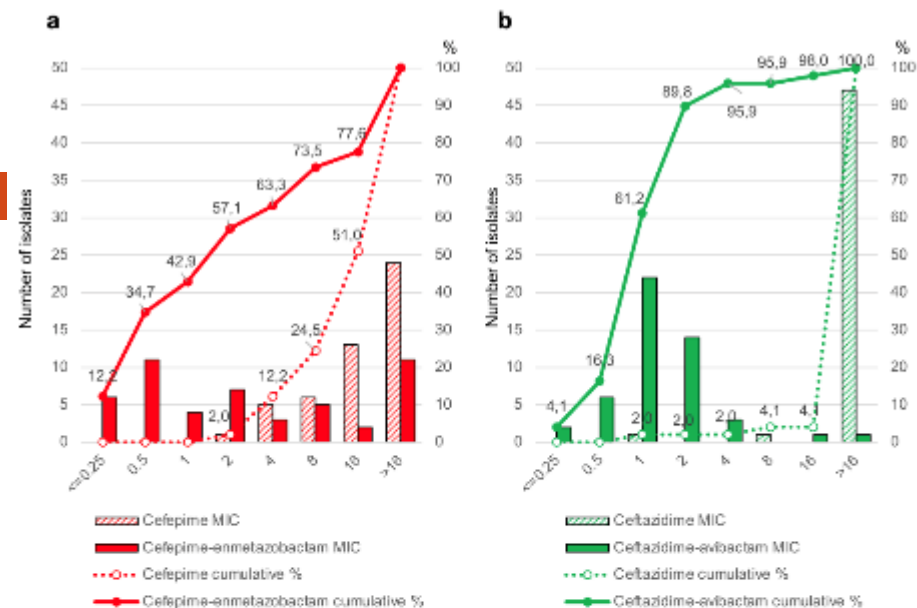
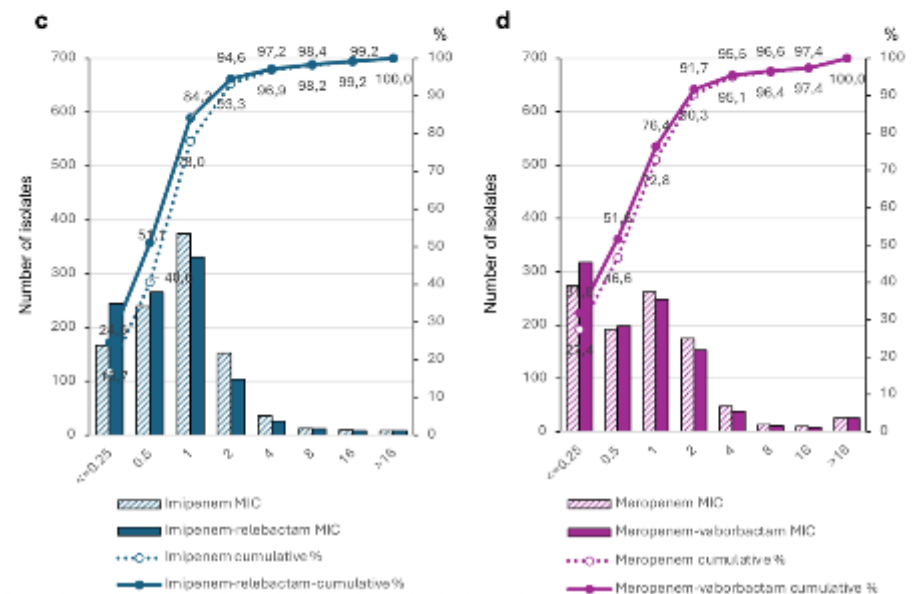
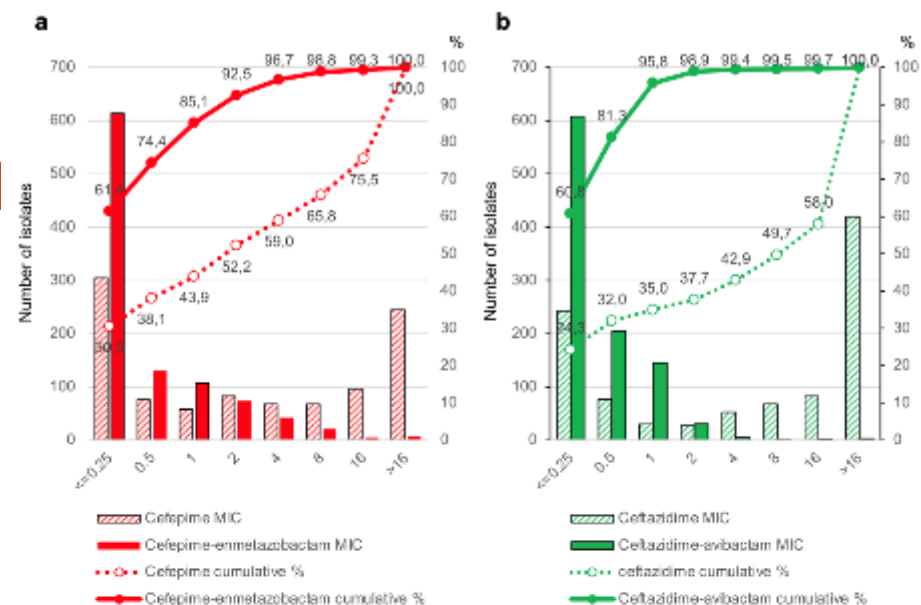
  

% de sensibilité	0	1 - 10	11 - 20	21 - 30	31 - 40	41 - 50	51 - 60	61 - 70	71 - 80	81 - 90	90 - 100
------------------	---	--------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	----------

[Antibiotiques intérêt souches résistantes carbapénèmes \(cnr-resistance-antibiotiques.fr\)](http://cnr-resistance-antibiotiques.fr)

OXA-48-like carbapenemases (n=1000)

KPC carbapenemases (n=49)



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

OXA-48-like

		Pipéracilline-tazobactam	Ertapénème	Imipénème	Imipénème-relebactam	Méropénème	Méropénème-vaborbactam	Ceftazidime	Ceftazidime-avibactam	Céfotaxime / Ceftriaxone	Céfépime	Céfépime-enmétazobactam	Aztréonam	Aztréonam-avibactam	Céfiderocol
Phénotype le plus fréquent	Résultats bruts	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
		64	1	0,5	0,5	0,25	0,25	0,25	0,25	1	0,25	0,25	0,25	0,25	≤0,5
	Interprétation	R	R	SFP*	x	SFP*	x	S	x	R	S	x	S	x	x
Phénotypes rares	Résultats bruts	R	R	SFP	S	SFP	S	S	S	S	S	S	S	S	S / R
		64	8	2	2	4	4	0,25	0,25	1	0,25	0,25	0,25	0,25	CMI
	Interprétation	R	R	SFP*	x	SFP*	x	S	x	R	S	x	S	x	x
	Résultats bruts	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S / R
		64	0,5	0,25	0,25	0,12	0,12	0,25	0,25	1	0,25	0,25	0,25	0,25	CMI
	Interprétation	R	S*	SFP*	x	SFP*	x	S	x	R	S	x	S	x	x

# OXA-48 : toutes les C3G ne se valent pas

- Hydrolyse significative :

- Cefotaxime
- Ceftriaxone
- Ceftolozane

- Absence d'hydrolyse :

- Ceftazidime
- Céfépime
- Aztréonam

# OXA-48 + BLSE

OXA-48-like + BLSE															
		Pipéracilline-tazobactam	Ertapénème	Imipénème	Imipénème-relebactam	Méropénème	Méropénème-vaborbactam	Ceftazidime	Ceftazidime-avibactam	Céfotaxime / Ceftriaxone	Céfépime	Céfépime-enmétazobactam	Aztréonam	Aztréonam-avibactam	Céfiderocol
Phénotype le plus fréquent	Résultats bruts	R	R	S	S	S	S	R	S	R	R	S	R	S	S
	64	64	1	0,5	0,5	0,25	0,25	>32	0,5	>32	>32	0,5	>32	0,25	≤0,5
	Interprétation	R	R	SFP*	x	SFP*	x	R	S	R	R	S	R	x	x
Phénotypes rares	Résultats bruts	R	R	SFP	S	SFP	S	R	S	R	R	S	R	S	S / R
	64	64	8	2	2	4	4	>32	0,5	>32	>32	0,5	>32	0,25	CMI
	Interprétation	R	R	SFP*	x	SFP*	x	R	S	R	R	S	R	x	x
	Résultats bruts	R	S	S	S	S	S	R	S	R	R	S	R	S	S / R
	64	64	0,5	0,25	0,25	0,12	0,12	>32	0,5	>32	>32	0,5	>32	0,25	CMI
	Interprétation	R	S*	SFP*	x	SFP*	x	R	S	R	R	S	R	x	x

# KPC

KPC															
		Pipéracilline-tazobactam	Ertapénème	Imipénème	Imipénème-relebactam	Méropénème	Méropénème-vaborbactam	Ceftazidime	Ceftazidime-avibactam	Céfotaxime / Ceftriaxone	Céfépime	Céfépime-enmétazobactam	Aztréonam	Aztréonam-avibactam	Céfiderocol
Phénotype le plus fréquent	Résultats bruts	R	R	R	S	R	S	R	S	R	R	R	R	S	S
		64	>32	8	0,25	16	0,12	>32	0,25	>32	16	8	>32	0,25	≤0,5
	Interprétation	R	R	R	S	R	S	R	S	R	R	R	R	x	x
Phénotypes rares	Résultats bruts	R	S	S	S	S	S	R	S	R	R	S	R	S	S / R
		64	0,5	0,5	< 0,06	1	< 0,06	>32	0,25	>32	16	4	>32	0,25	CMI
	Interprétation	R	S*	SFP*	S	SFP*	S	R	S	R	R	x	R	x	x

# NDM/VIM/IMP


Métalloenzymes (NDM / VIM / IMP)

		Pipéracilline-tazobactam	Ertapénème	Imipénème	Imipénème-relebactam	Méropénème	Méropénème-vaborbactam	Ceftazidime	Ceftazidime-avibactam	Céfotaxime / Ceftriaxone	Céfépime	Céfépime-enmétazobactam	Aztréonam	Aztréonam-avibactam	Céfiderocol
Phénotype le plus fréquent	Résultats bruts	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	S / R	
		64	>32	8	8	16	16	>32	>32	>32	>32	>32	0,25	0,25	1-4
	Interprétation	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	x	x
Phénotypes rares	Résultats bruts	R	R	SFP	S	SFP	S	R	R	R	R	R	S	S	S / R
		64	4	2	2	4	4	>32	>32	>32	>32	>32	0,25	0,25	CMI
	Interprétation	R	R	SFP*	x	SFP*	x	R	R	R	R	R	S	x	x
	Résultats bruts	R	S	S	S	S	S	R	R	R	SFP	S	S	S	S / R
		64	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	16	16	16	4	4	0,25	0,25	CMI
	Interprétation	R	S*	SFP*	x	SFP*	x	R	R	R	R	R	S	x	x

# 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 ( $\beta$ -lactamines) pouvant être testées sont:

- Céfidérol
- Aztréonam/Avibactam ou Aztréonam + Ceftazidime/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.

—

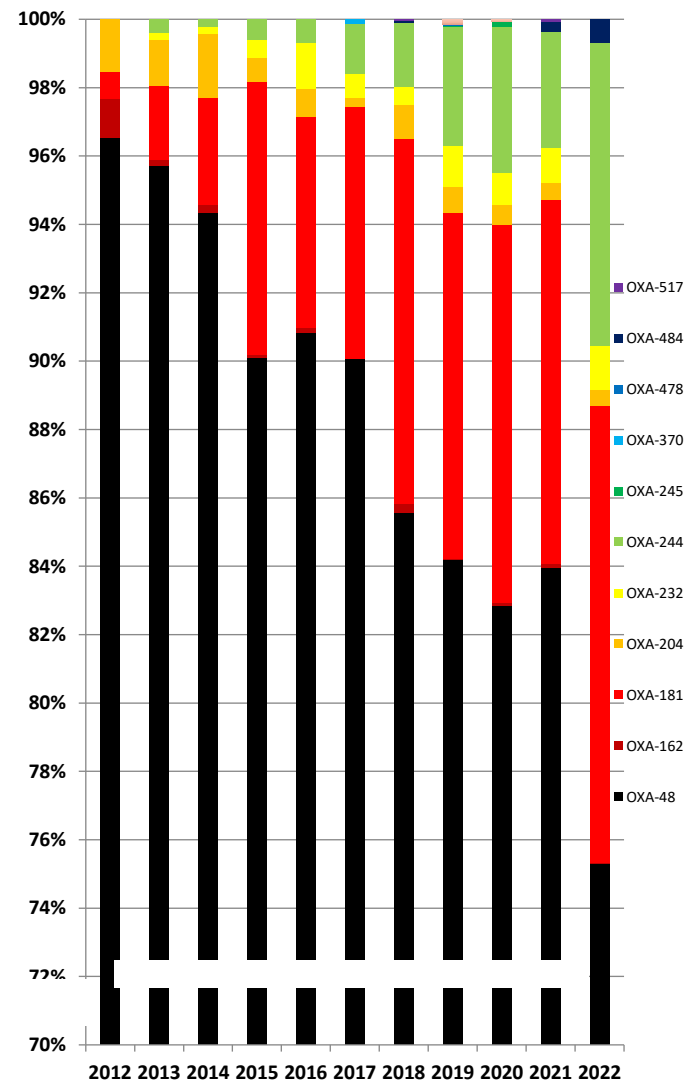
Aucun apport de l'inhibiteur de  $\beta$ -lactamase sur ce mécanisme de résistance.  
Ne pas tester ou ne pas rendre le résultat de l'association au clinicien.

# NDM/VIM/IMP + BLSE

[illegible]

# OXA-244

Pas si rare: 10%-20% des OXA-48-like



sans  
BLSE

	Ertapénème	Imipénème	Imipénème-relebactam	Méropénème	Méropénème-vaborbactam	Ceftazidime	Ceftazidime-avibactam	Céfotaxime / Ceftriaxone	Céfépime	Aztréonam
Résultat bruts	S 0,5	S 0,25	S 0,25	S 0,12	S 0,12	S 0,25	S 0,25	S 1	S 0,25	S 0,25
Interprétation	S*	SFP*	—	SFP*	—	S	—	R	S	S

+ BLSE

Résultat bruts	S 0,5	S 0,25	S 0,25	S 0,12	S 0,12	R >32	S 0,5	R >32	R >32	R >32
Interprétation	S*	SFP*	—	SFP*	—	R	S	R	R	R



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  $\beta$ -lactamase sur ce mécanisme de résistance.  
Ne pas tester ou ne pas rendre le résultat de l'association au clinicien.

# A retenir pour les EPC

- ❑ **Ne jamais rendre « sensible aux carbapénèmes à posologie standard » une souche d'EPC**
- ❑ Privilégier les **alternatives thérapeutiques** aux carbapénèmes si elles sont disponibles dans votre centre
  - ❑ Carbapénèmes moins efficace que les alternatives
- ❑ Si l'utilisation d'un carbapénème est nécessaire : 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 <sup>ère</sup> intention	1 <sup>ère</sup> intention	1 <sup>ère</sup> intention	2 <sup>ème</sup> intention	3 <sup>ème</sup> intention
MBL		1 <sup>ère</sup> intention					2 <sup>ème</sup> intention	2 <sup>ème</sup> intention
MBL + BLSE							1 <sup>ère</sup> intention	1 <sup>ère</sup> intention
OXA-48 seul	1 <sup>ère</sup> intention	1 <sup>ère</sup> intention					2 <sup>ème</sup> intention	3 <sup>ème</sup> intention
OXA-48 + BLSE				1 <sup>ère</sup> intention			2 <sup>ème</sup> intention	3 <sup>ème</sup> intention
Non EPC			1 <sup>ère</sup> intention	1 <sup>ère</sup> intention	1 <sup>ère</sup> intention	1 <sup>ère</sup> intention	2 <sup>ème</sup> intention	3 <sup>ème</sup> intention

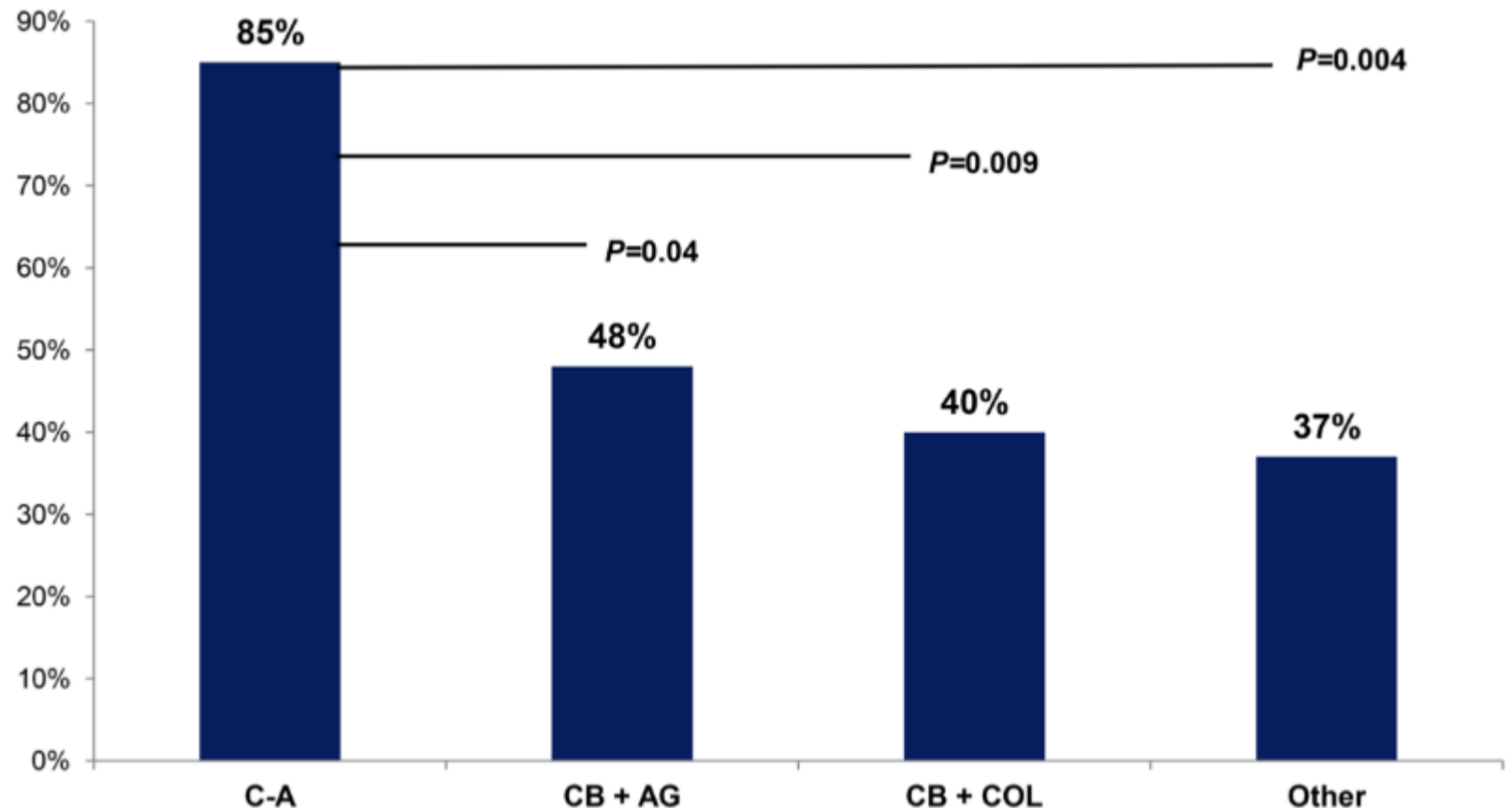


AMERICAN  
SOCIETY FOR  
MICROBIOLOGY

Antimicrobial Agents  
and Chemotherapy®

# Ceftazidime-Avibactam Is Superior to Other Treatment Regimens against Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia

- 109 bactériémies à CR-Kp
- CAZ/AVI : efficacité supérieure à CB+AG et CB+COL
- Moins néphrotoxique



Shields et al, AAC 2017

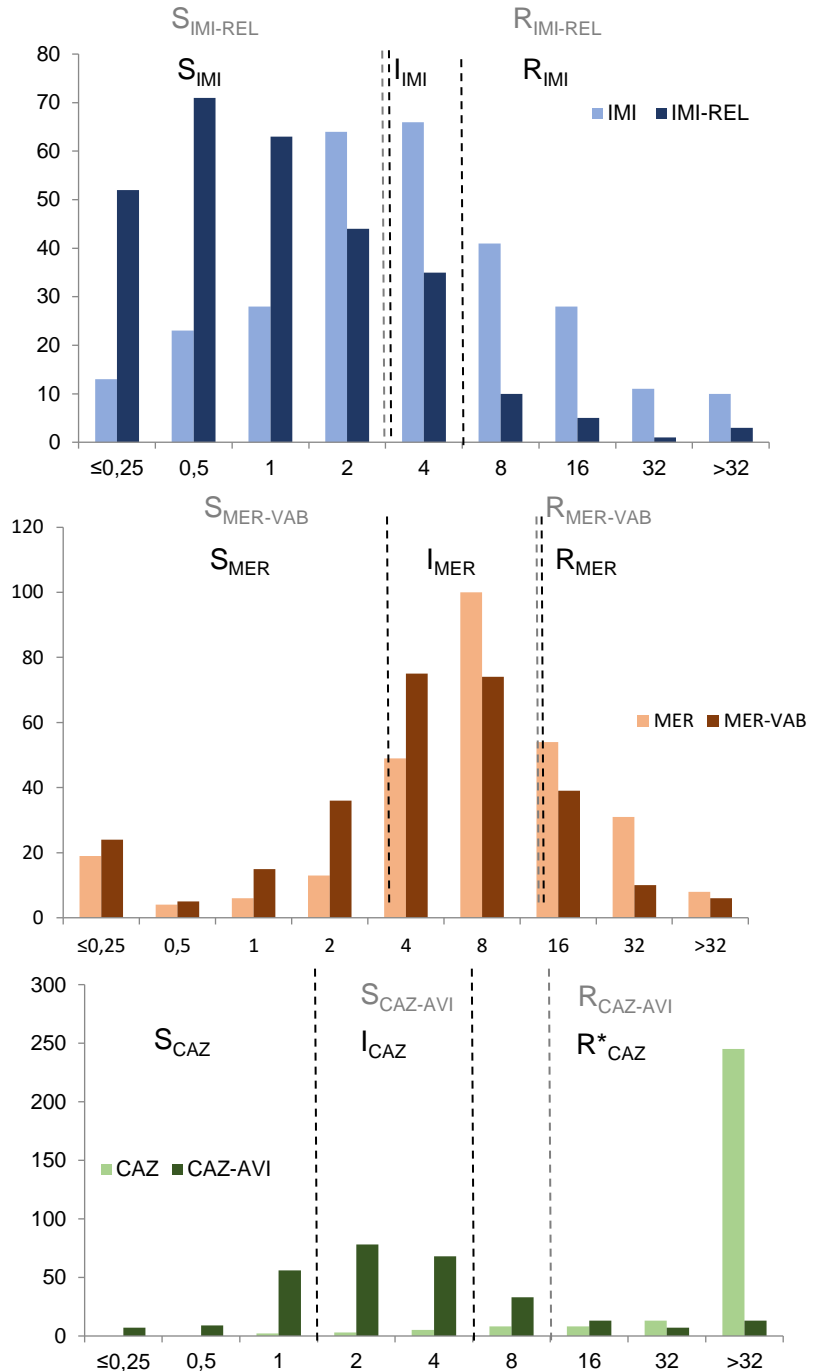
# CRE non-EPC

(BLSE +/- AmpC + imperméabilité)

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

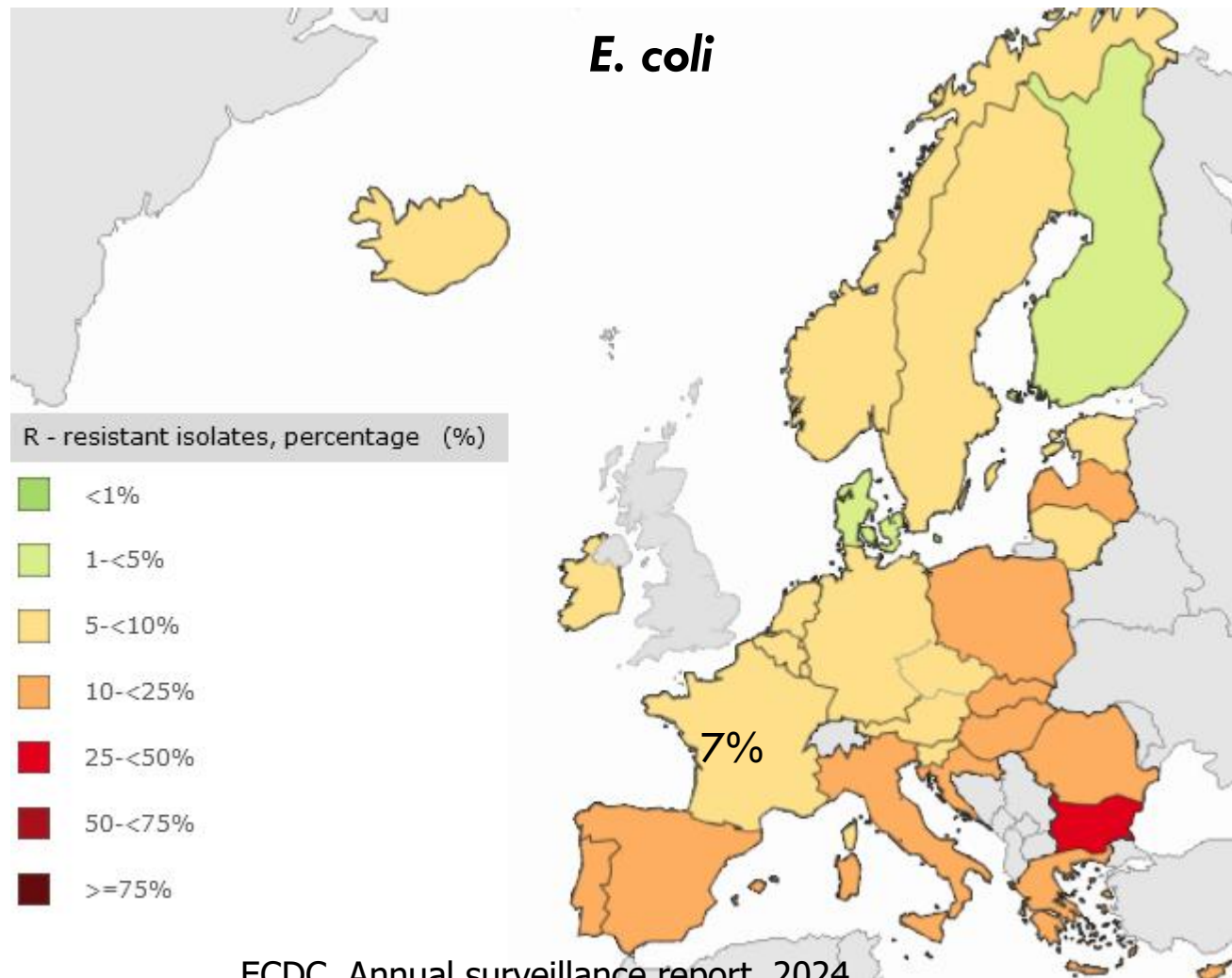
**Pas d'interprétation on rend comme on voit**

Diapo Pr L. Dortet, RICAI 2023

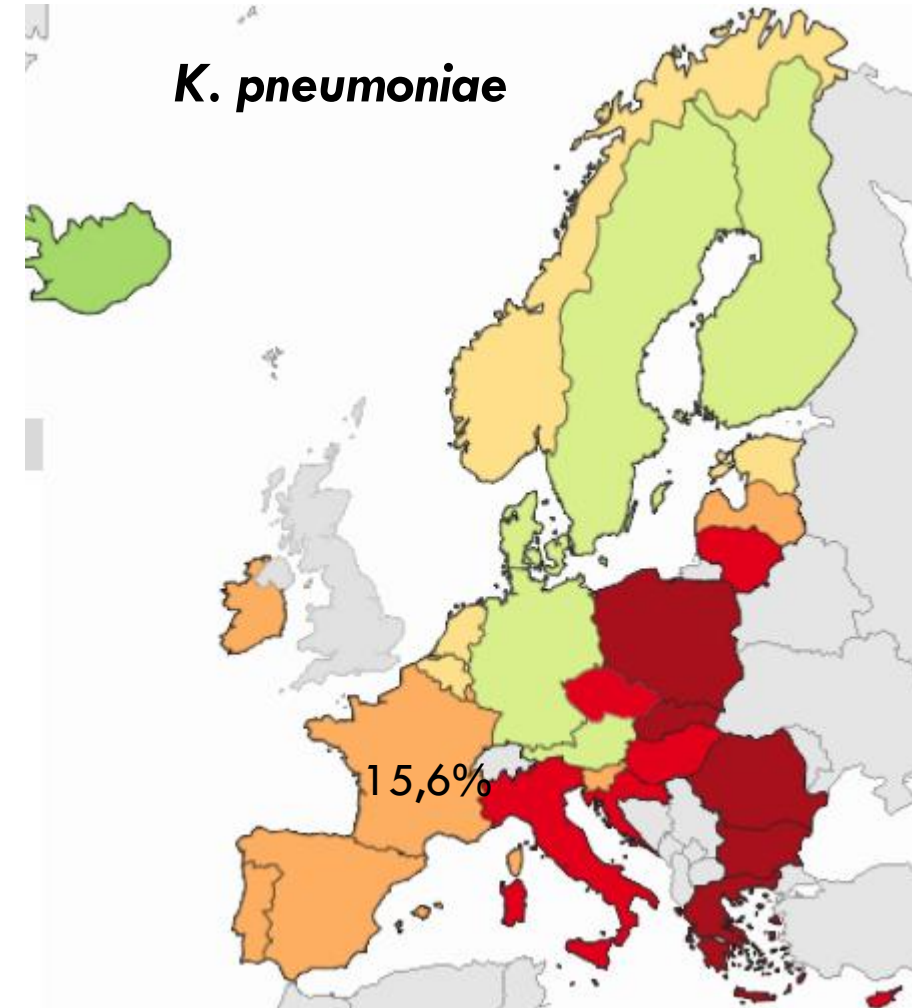


# Résistance des entérobactéries aux autres classes d'ATB

# Résistance aux aminosides



ECDC, Annual surveillance report, 2024

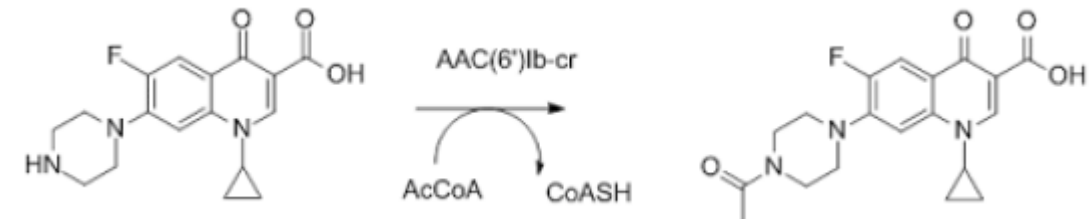
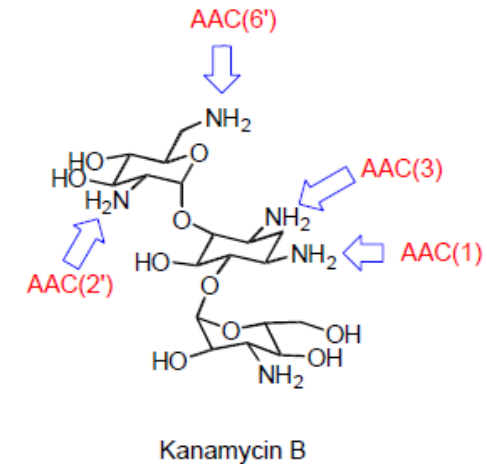
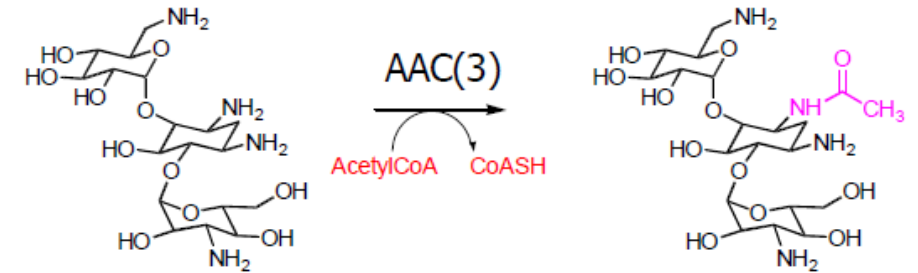
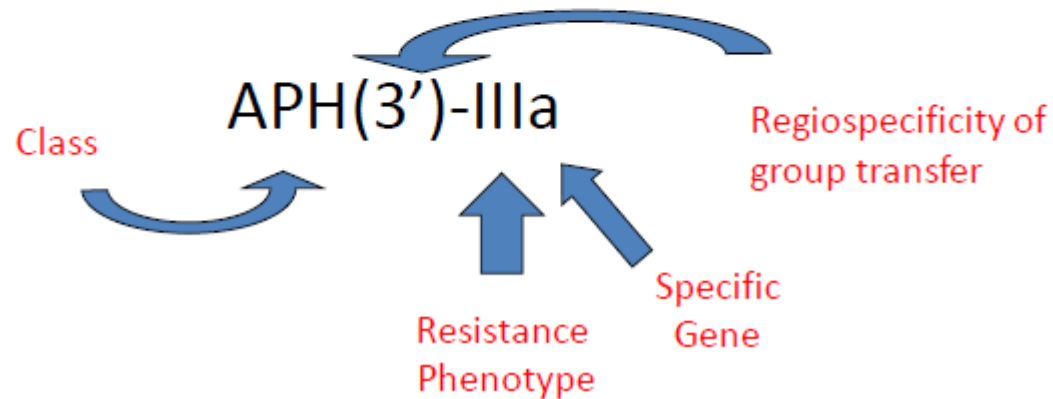


# Résistance enzymatique aux aminosides

## 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'

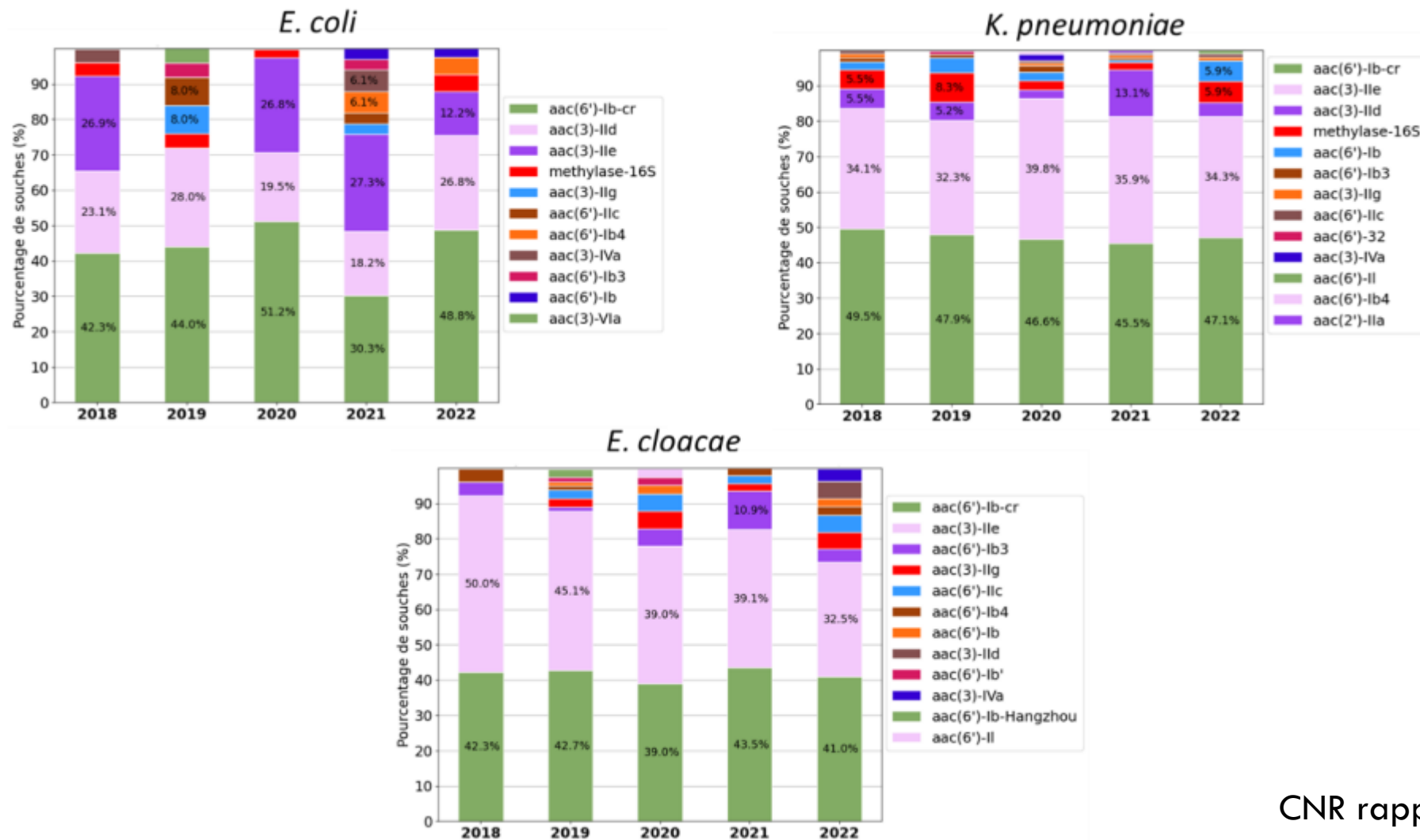
ANT, AAC, APH, souvent associées +++

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

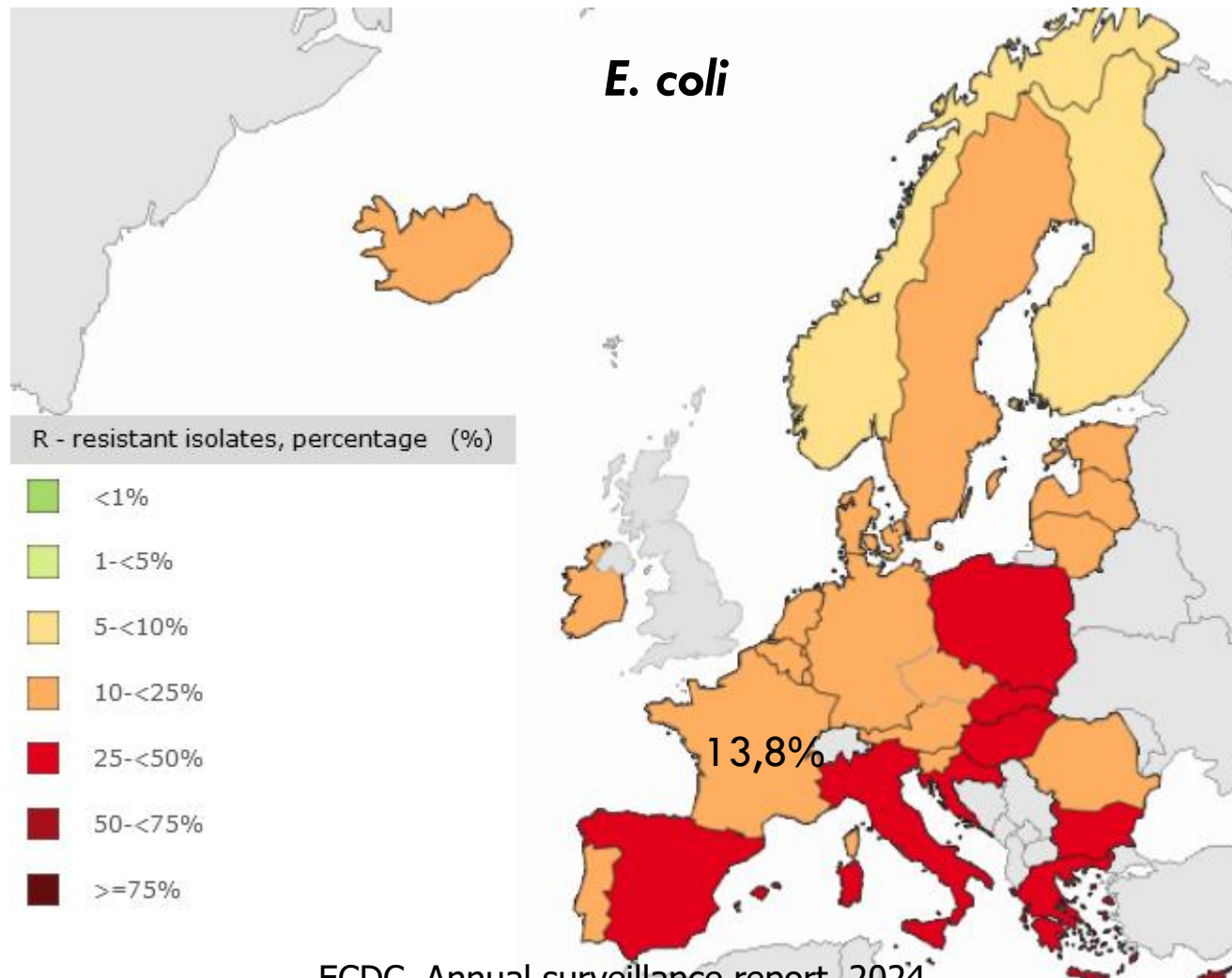
Attention : résistance naturelle :

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

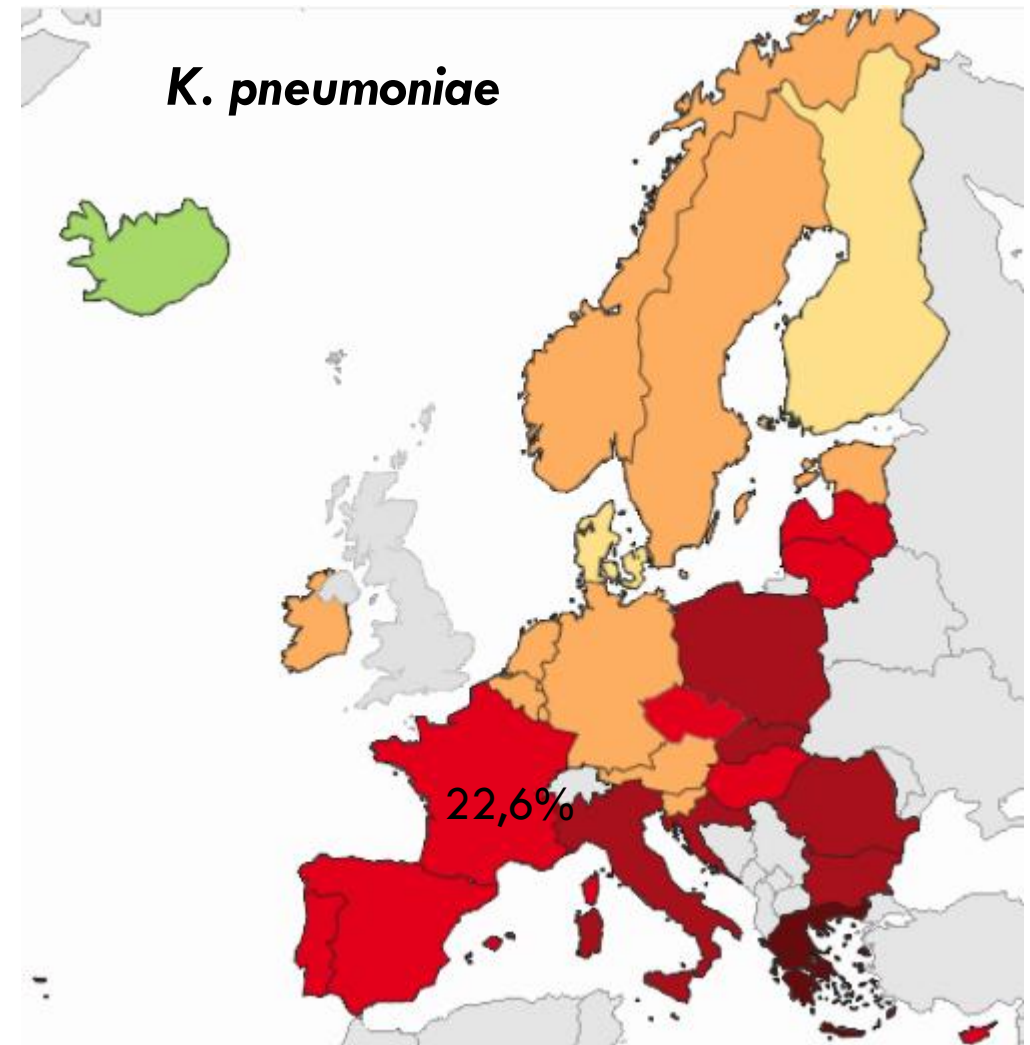
# Mécanismes de résistance aux aminosides chez les souches R C3G/C4G (hors carbapénémase)



# Résistance aux fluoroquinolones



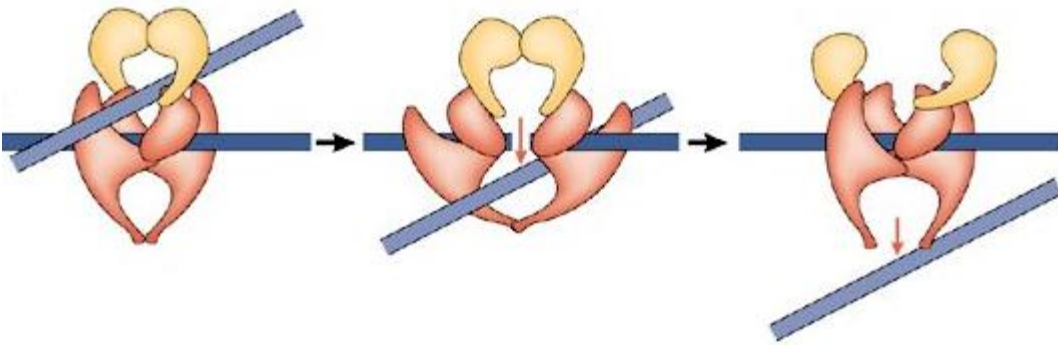
ECDC, Annual surveillance report, 2024



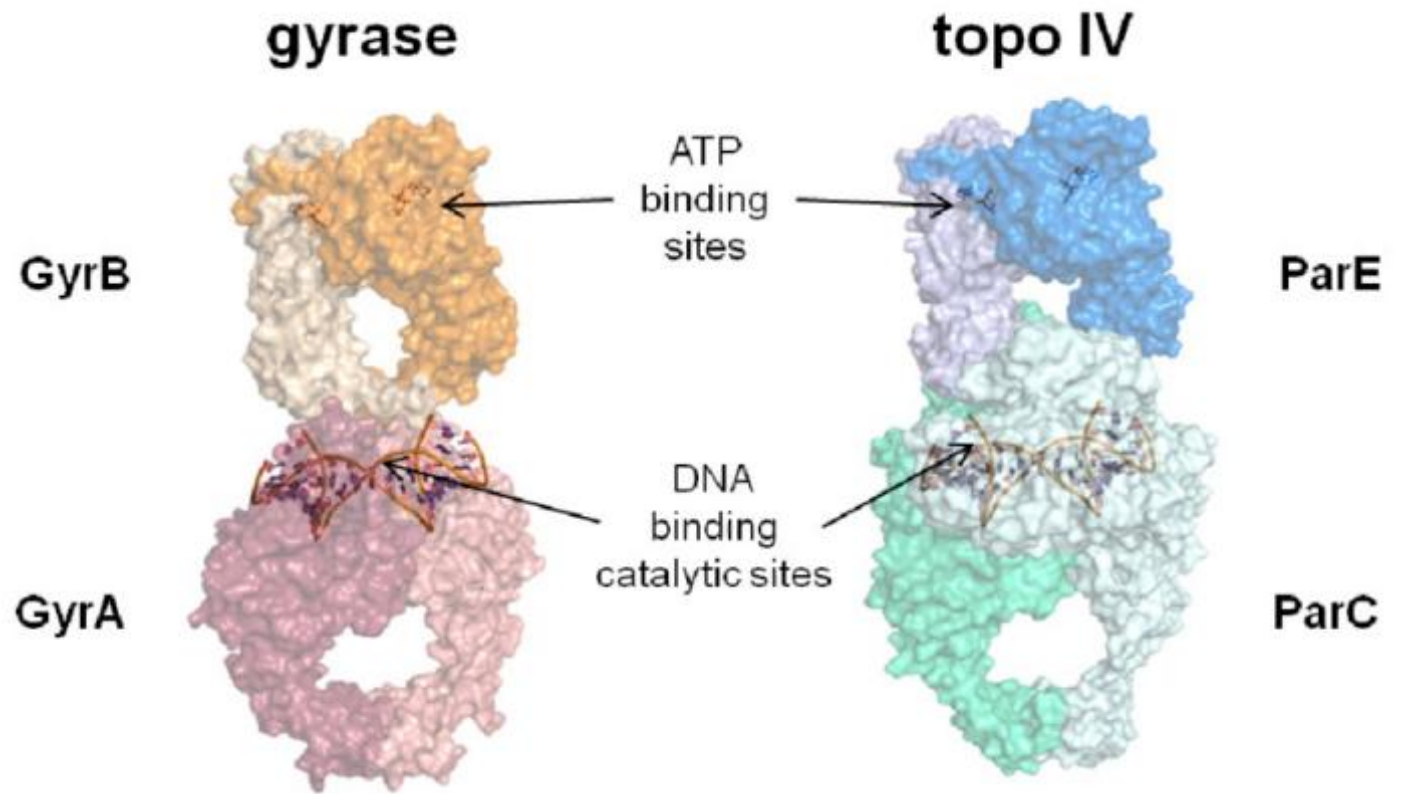
# Entérobactéries et fluoroquinolones

- ❑ Cibles principales: topoisomérases
- ❑ Taux de mutations élevé ( $\sim 10^{-6}$ ) +/- efflux
- ❑ Une résistance à l'acide nalidixique/péfloxaciné 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

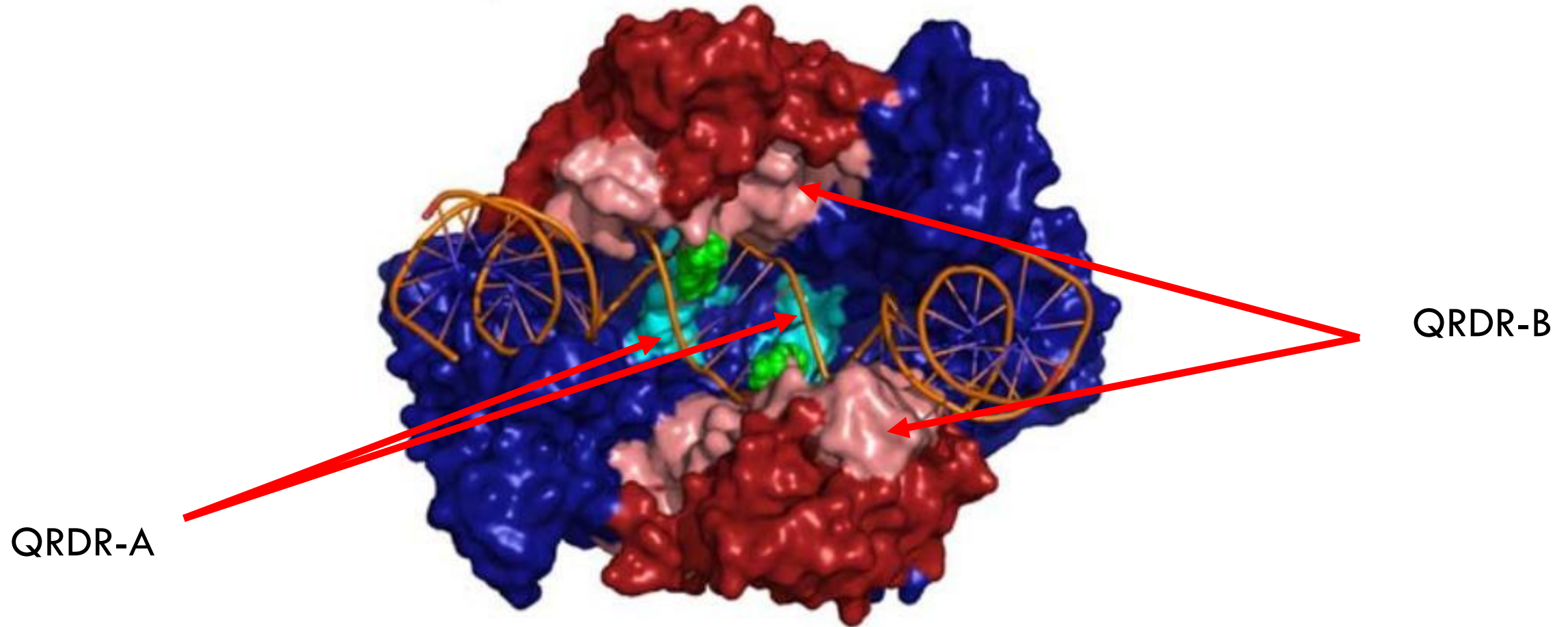


Cozzarelli et al. Nature Reviews Molecular Cell Biology. 2015



Bisacchi et al. Current Medicinal Chemistry. 2015

# Quinolone Resistance Determining Region (QRDR)



Mayer C, Takiff H. Microbiol Spectrum. 2014

# Mutations de résistance aux fluoroquinolones

## □ *E. coli* :

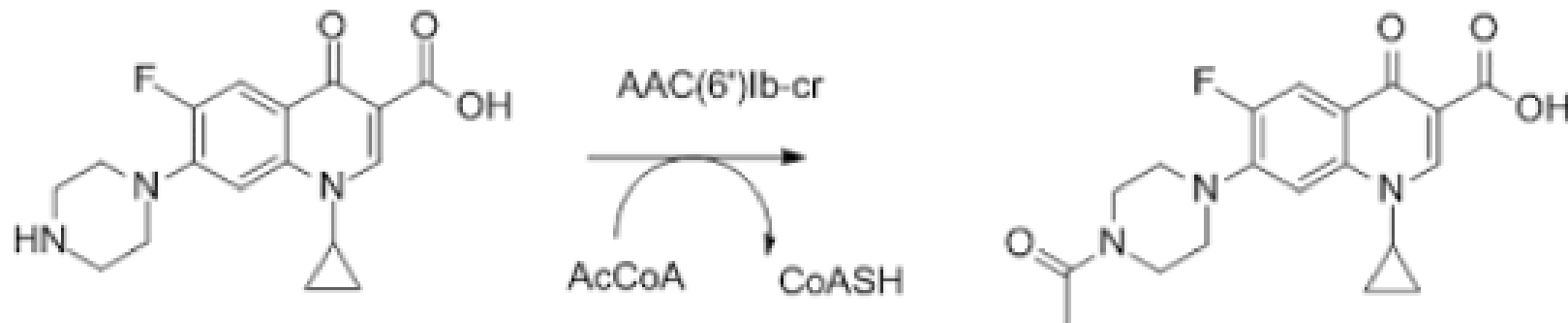
- Triple mutation GyrA S83L+D87N parC S80I prédomine mais diminue (72% à 58% entre 2018 et 2022) au profit de la simple mutation GyrA S83L (7% à 19% des mutations entre 2018 et 2022).

## □ *K. pneumoniae* :

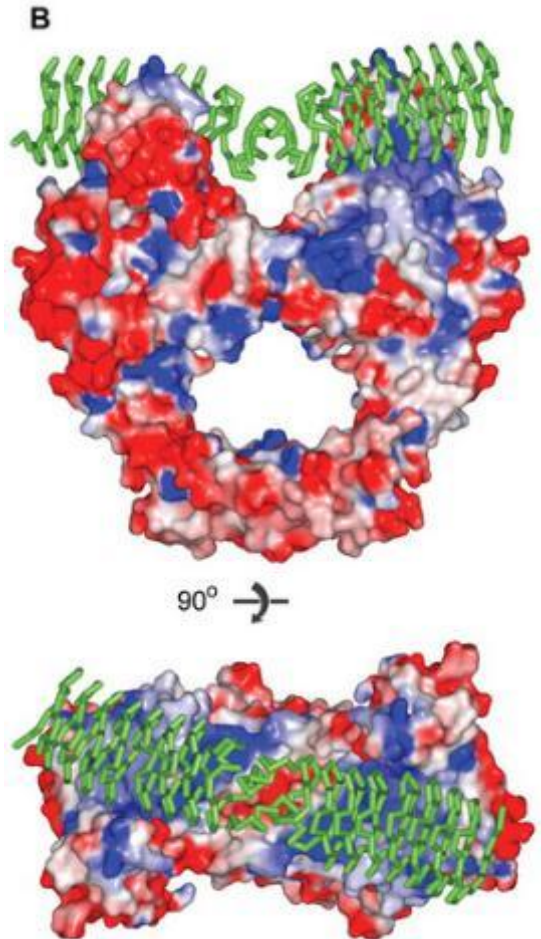
- La double mutation GyrA S83L parC S80I prédomine mais décroît (70% à 57% des mutations entre 2018 et 2022) au profit de la simple mutation GyrA S83F

# Plasmid-mediated quinolone resistance

- QnrA, B, S, D –protection of gyrase and topoisomerase IV  
(Qnr: pentapeptide repeat family member)
- Aac(6′)-Ib-cr–acetylation of ciprofloxacin by a variant aminoglycoside acetyltransferase (also causes resistance to tobramycin, amikacin, and kanamycin)



# QNR (pentapeptide repeat family member) binding sites



- Qnr can bind to the gyrase holoenzyme and its respective subunits, GyrA and GyrB.
- The binding of Qnr to gyrase does not require the presence of the complex of enzyme, DNA, and quinolone, since binding occurred in the absence of relaxed DNA, ciprofloxacin, or ATP.
- The plasmid containing QNR also facilitated the selection of higher-level quinolone resistance.

*Tran et al, 2005*

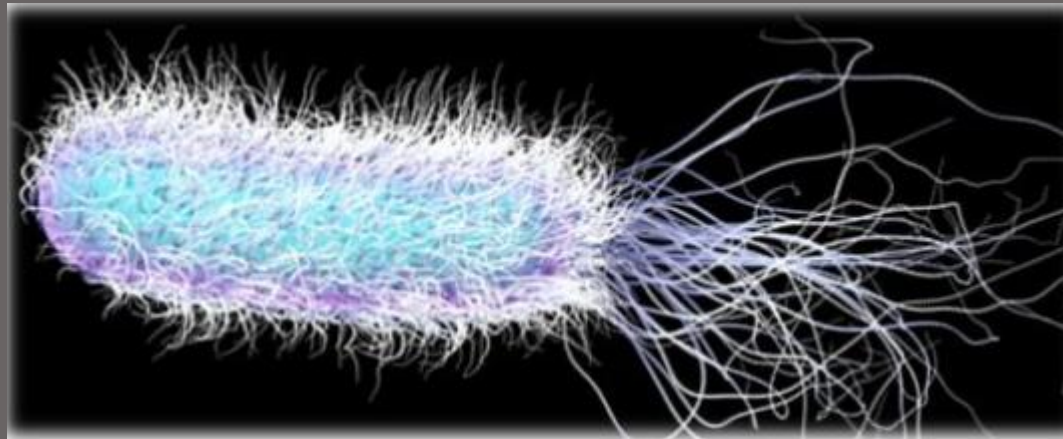
# Résistances des entérobactéries aux autres ATB

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 :

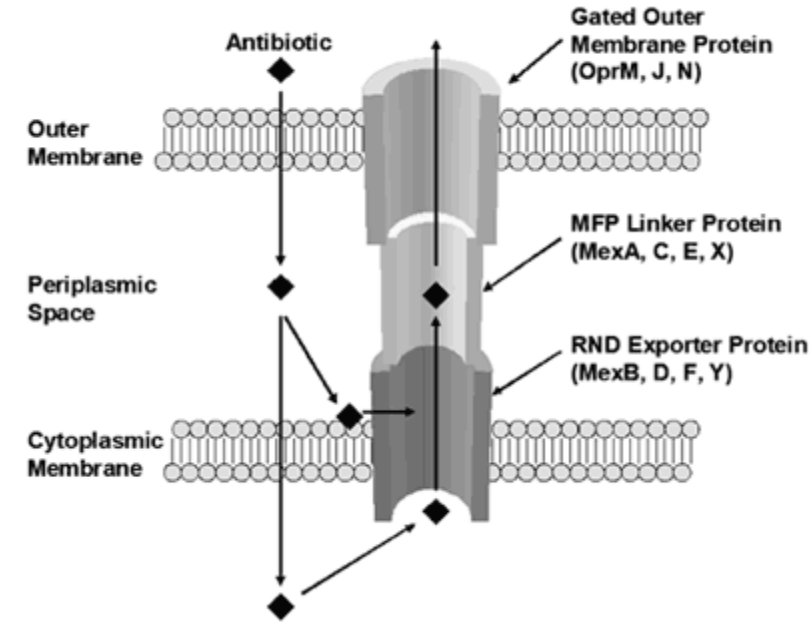
- *Proteus*, *Providencia*, *Serratia*, *Morganella* (*Hafnia alvei*, certains *Enterobacter cloacae* complex)

# Résistance aux antibiotiques de *P. aeruginosa*



# Résistance intrinsèque aux $\beta$ -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  $\beta$ -lactamines hydrophobes :
  - ❑ Oxacilline
  - ❑ Aminopénicillines
  - ❑ C1G, C2G
  - ❑ Céfotaxime
  - ❑ Értapénème

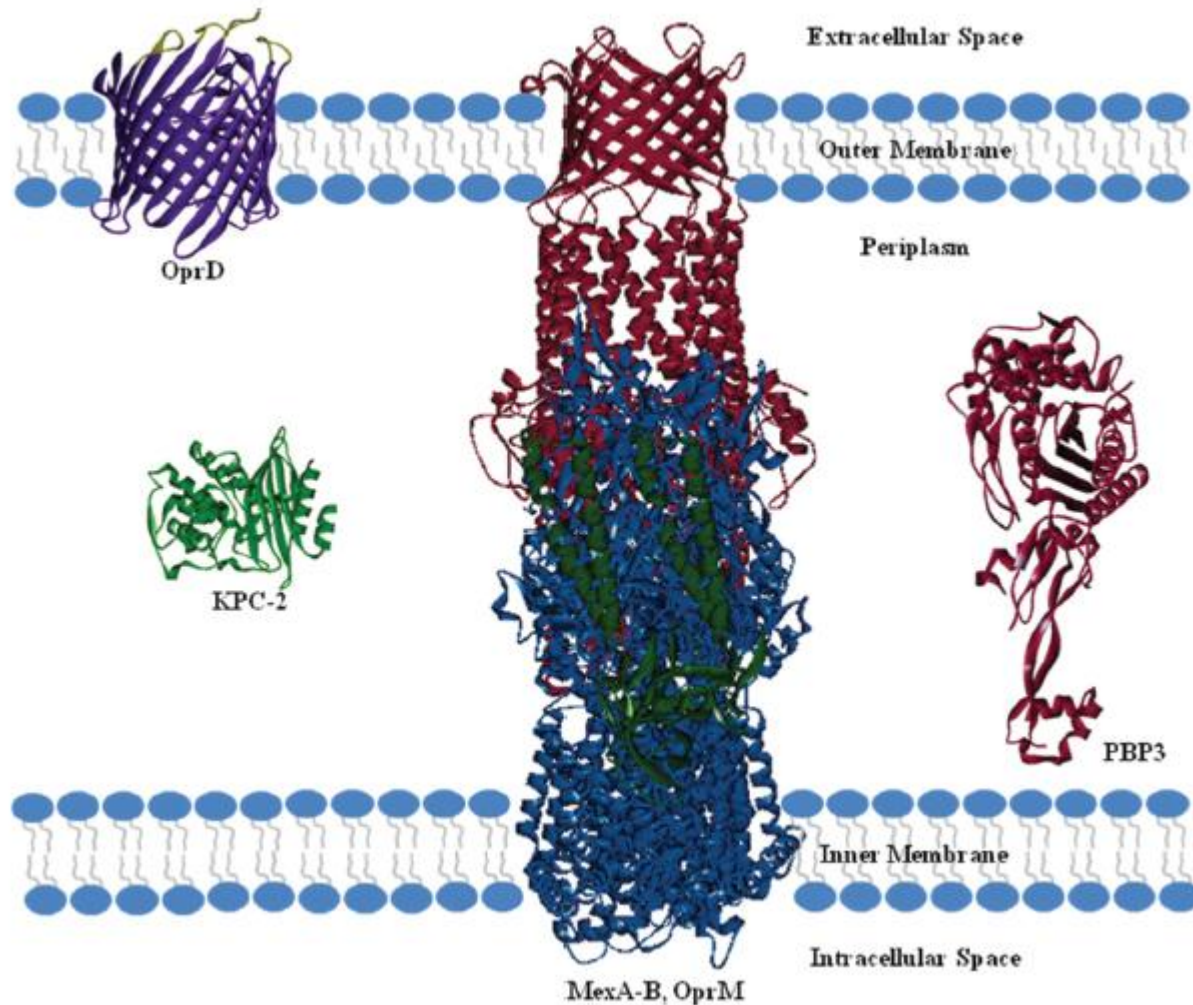


<https://www.medscape.com>

# Autres résistances intrinsèques chez *P. aeruginosa*

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

# Résistances acquises aux $\beta$ -lactamines



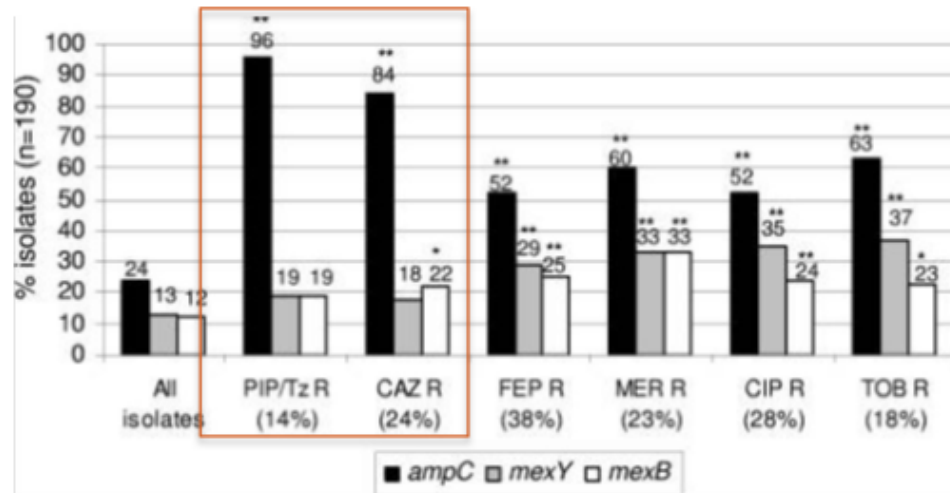
Papp-Wallace et al. AAC. 2011

## □ Résistance acquise :

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

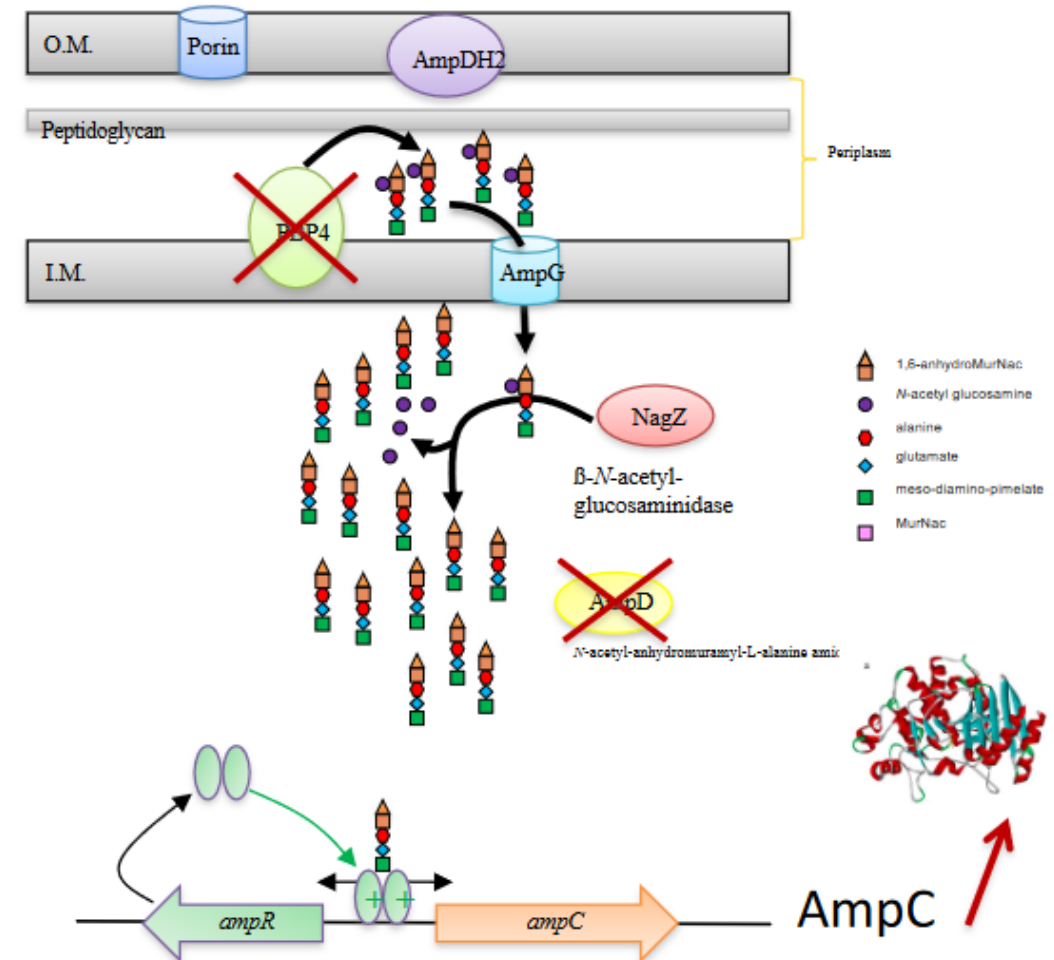
# Surexpression AmpC

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



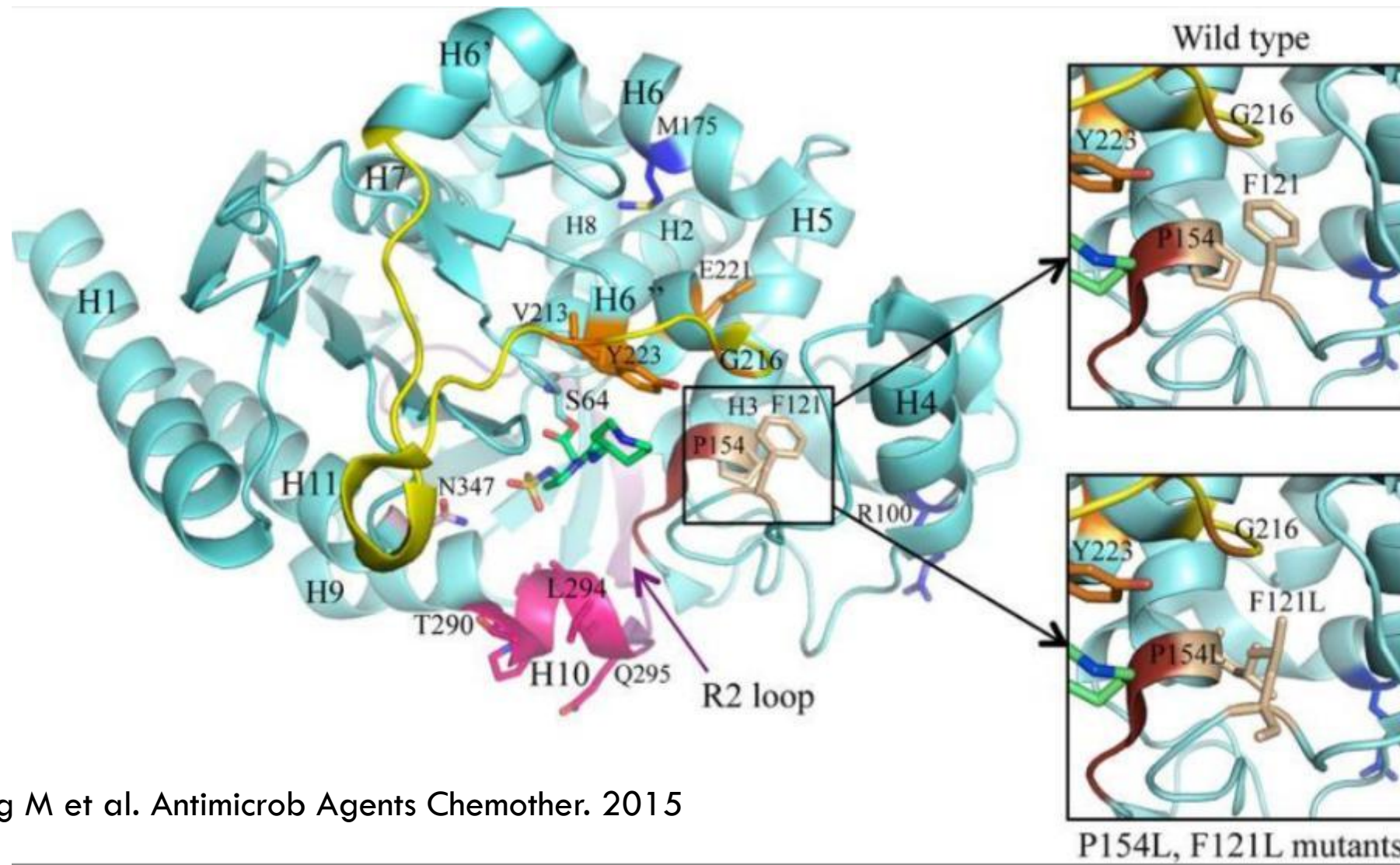
Cabot G et al., AAC, 2011

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

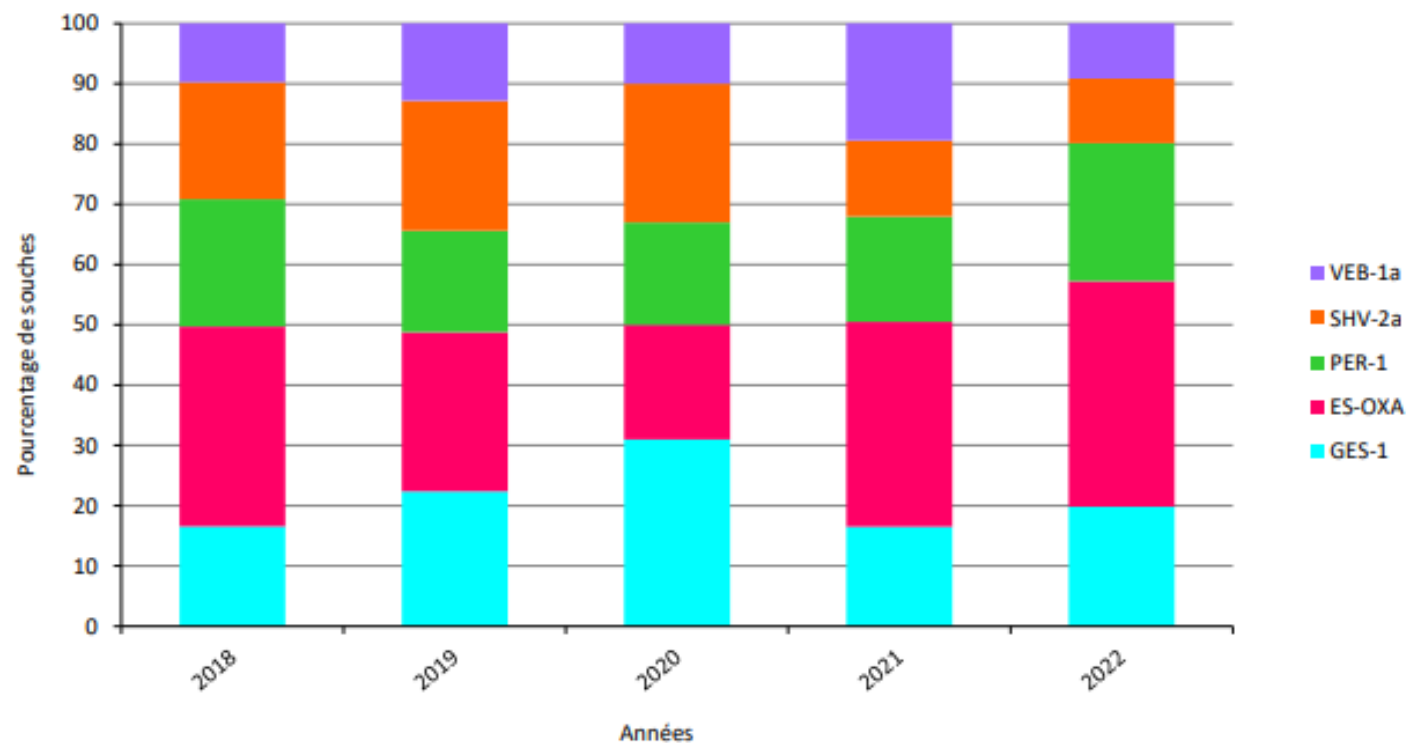


Moya B. et al. PLoS Path. 2009

# Mutants de AmpC (Extended Spectrum AmpC = ESAC)



# BLSE chez *P. aeruginosa* (2018-2022)



- 70% Classe A :
  - GES-, PER-1, SHV-2a et VEB-1a
- 30% Classe D
  - OXA-19 et OXA-35

# Surexpression pompes d'efflux

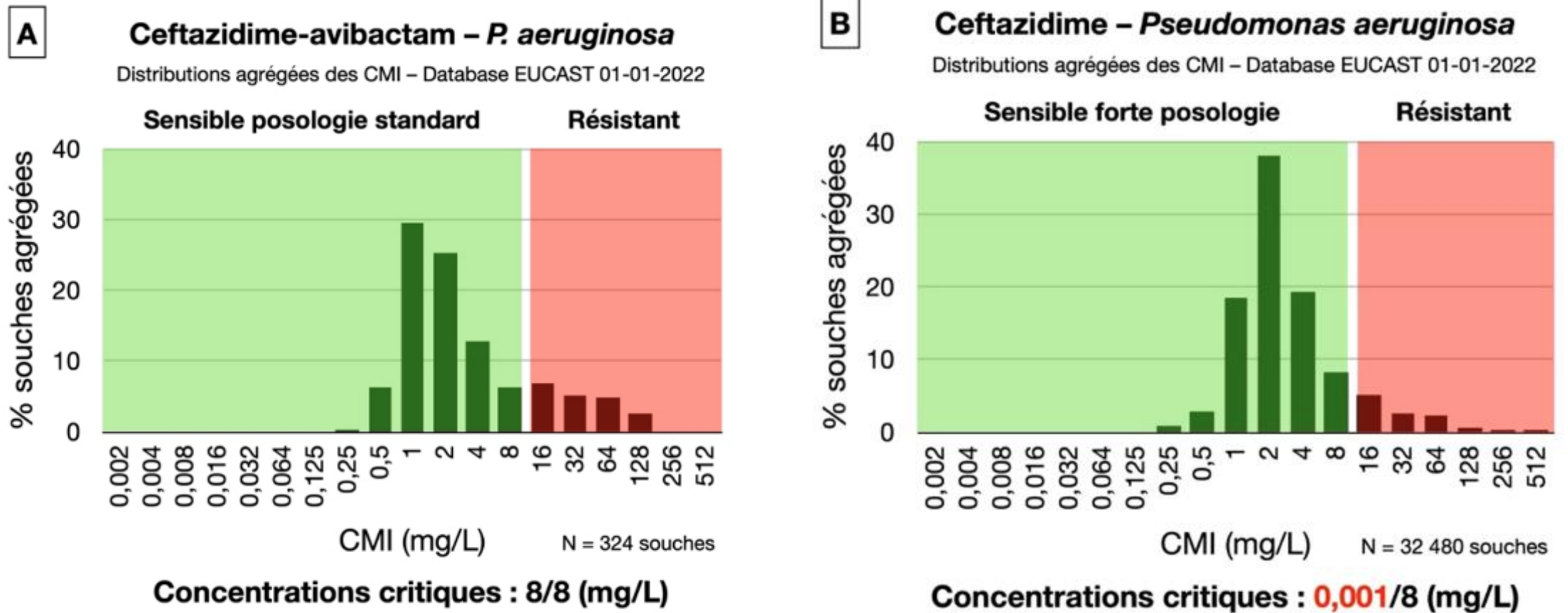
- Diminution de sensibilité à plusieurs classes d'ATB
  - Surexpression MexAB-OprM → diminution de sensibilité à :
    - TIC, TCC, AZT, MERO +++
    - FQ
    - TMP, ERY, TET
  - Surexpression MexXY-OprM
    - Céphalosporines zwitterioniques : céfépime, cefpirome R
    - Mécanisme de résistance le plus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



# Résistance acquise aux $\beta$ -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

# SFP CAZ versus Sensible CZA



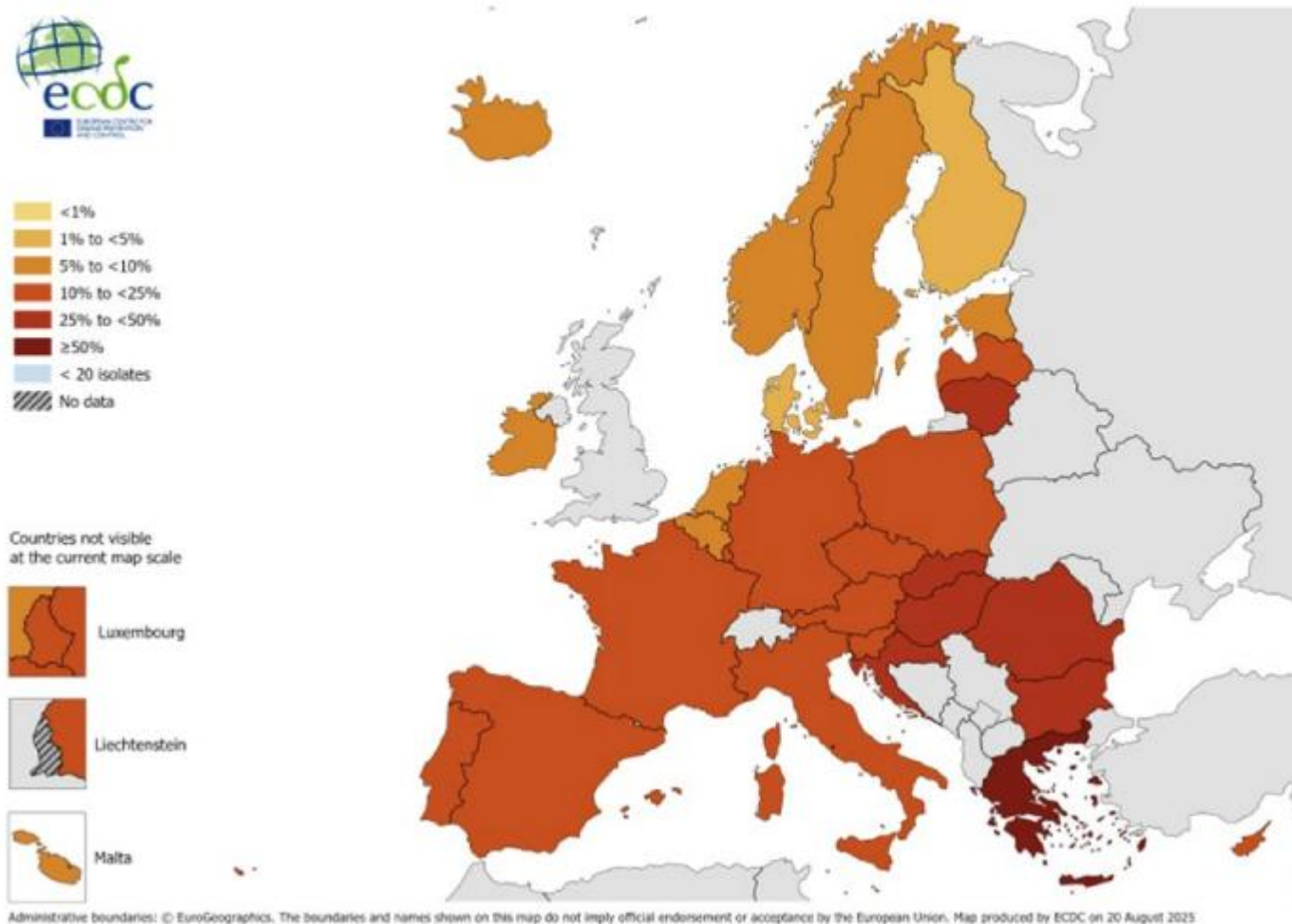
Forte posologie CAZ = 2g/8h et posologie standard CZA = 2g/8h

# Masquer certains antibiotiques

- ❑ Ne pas rendre le méropénème si la souche est « sensible à forte posologie » à une ou plusieurs autres  $\beta$ -lactamines de spectre plus étroit.
- ❑ Ne pas rendre l'association méropénème-vaborbactam si la souche est « sensible à forte posologie » au méropénème.
- ❑ Ne pas rendre les associations ceftazidime-avibactam et ceftolozane-tazobactam si la souche est « sensible à forte posologie » à la ceftazidime.
- ❑ Ne pas rendre l'association imipénème-relebactam si la souche est « sensible à forte posologie » à l'imipénème.

# *P. aeruginosa* R carbapénèmes

**Figure 6. *Pseudomonas aeruginosa*. Percentage of invasive isolates with resistance to carbapenems (imipenem/meropenem), by country, EU/EEA, 2024**

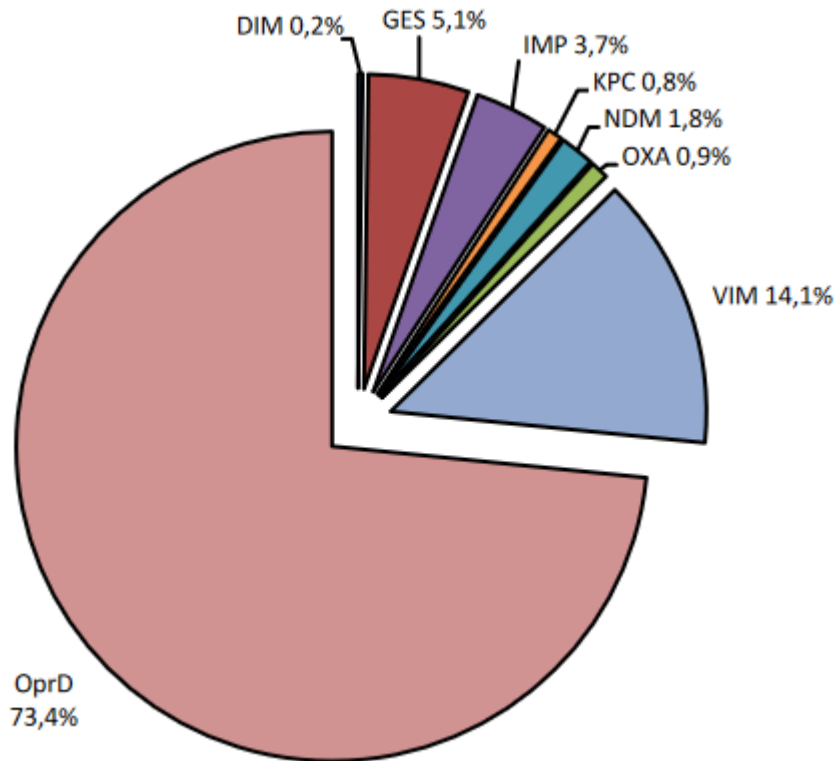


# Mécanismes de résistance aux $\beta$ -lactamines identifiés chez *P. aeruginosa* (2019-2020)

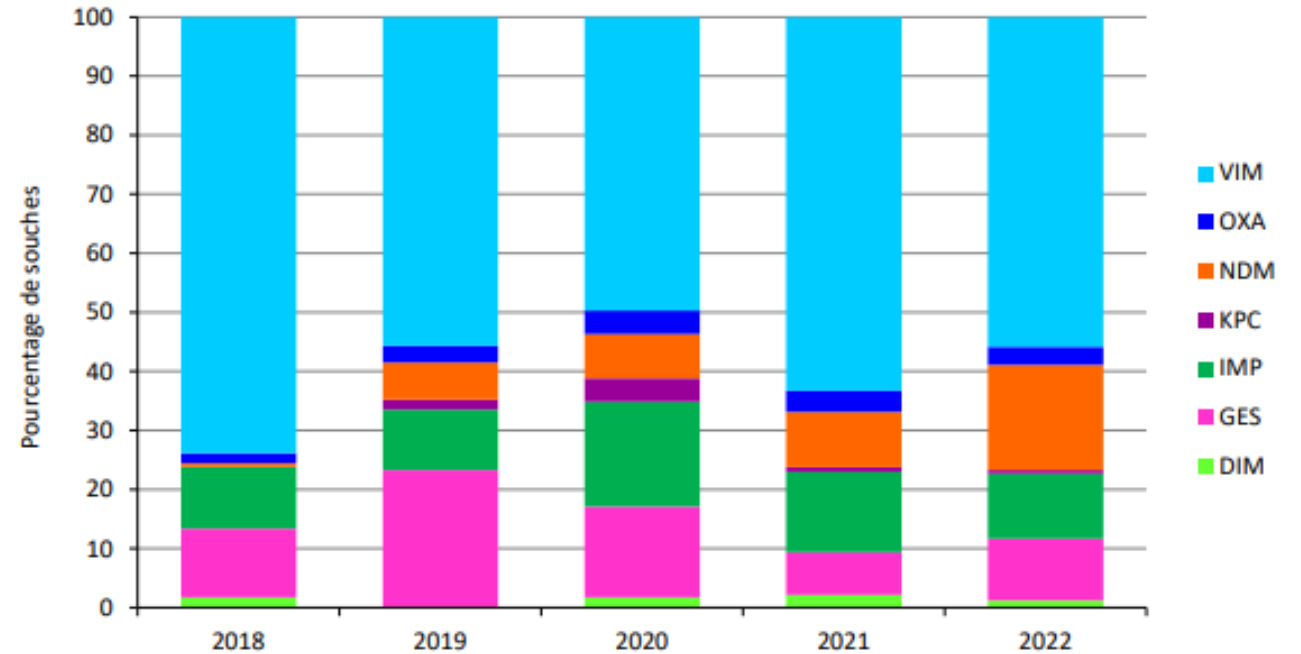
Mécanismes intrinsèques	Souches	%
Surproduction isolée de la céphalosporinase AmpC	327	17,8%
Altération de la porine OprD	186	10,1%
Surproduction AmpC / Altération OprD	564	30,6%
Autres	121	6,6%
Total mécanismes intrinsèques	1198	65,1%
Mécanismes transférables		
BLSE de classe A	162	8,8%
BLSE de classe 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*



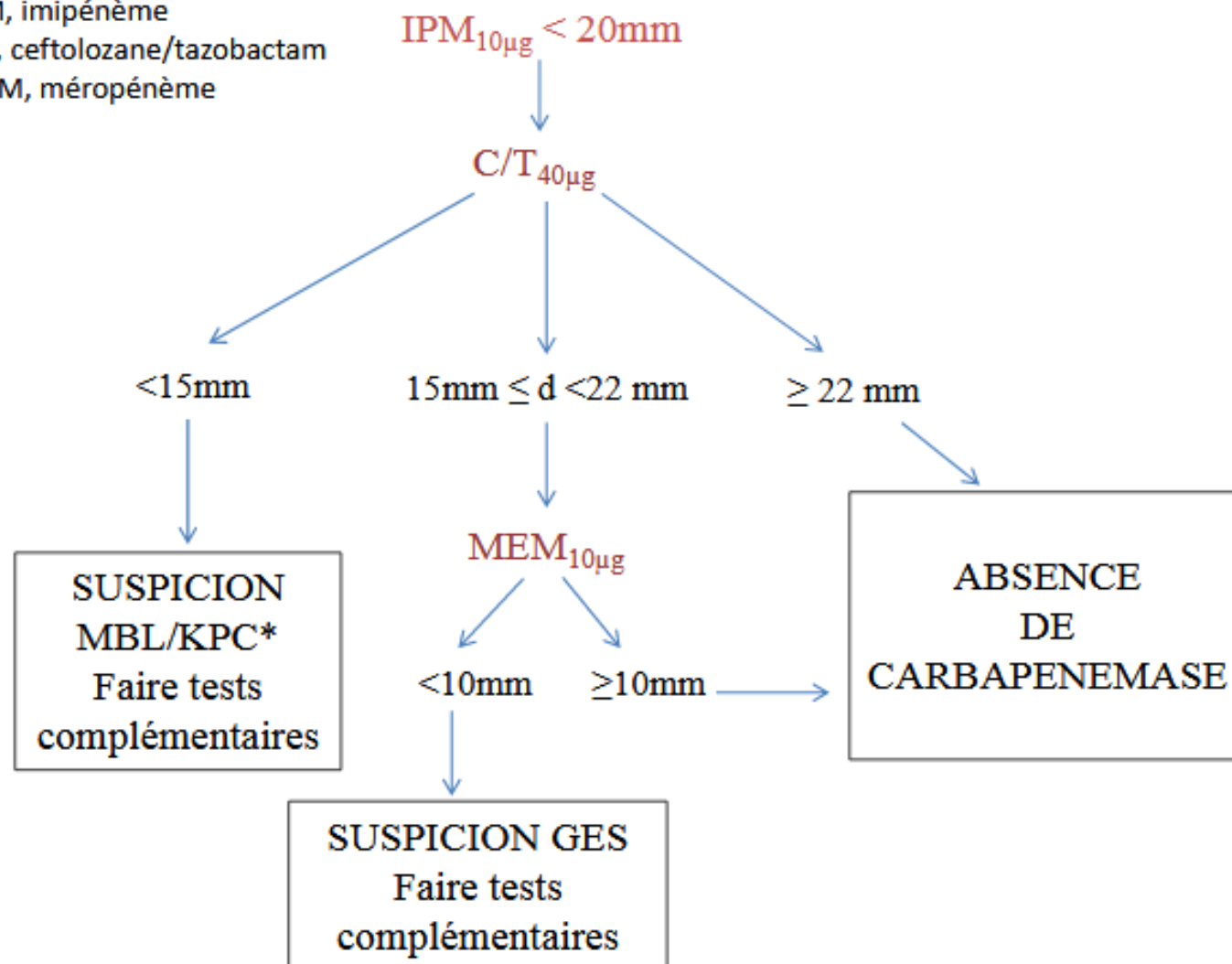
2019-2020



2018-2022

## Algorithme de détection des carbapénémases chez *Pseudomonas aeruginosa*

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



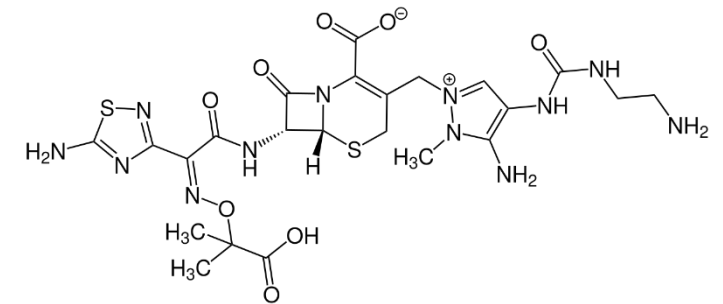
[http://www.cnr-resistance-antibiotiques.fr/.../Algorithme\\_CARBA\\_PA.pdf](http://www.cnr-resistance-antibiotiques.fr/.../Algorithme_CARBA_PA.pdf)

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

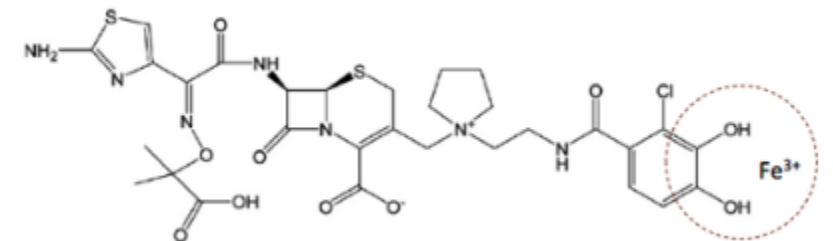
\* Les souches productrices de BLSE (sauf SHV-2a) présentant une altération de la porine OprD seront dans cette population

# Nouvelles cephalosporines

- Ceftolozane/Tazobactam
  - ▣ Meilleure stabilité vis-à-vis  $\beta$ -lactamase classe C
  - ▣ Très actif si surexpression AmpC
  - ▣ Résistance aux systèmes d'efflux actifs

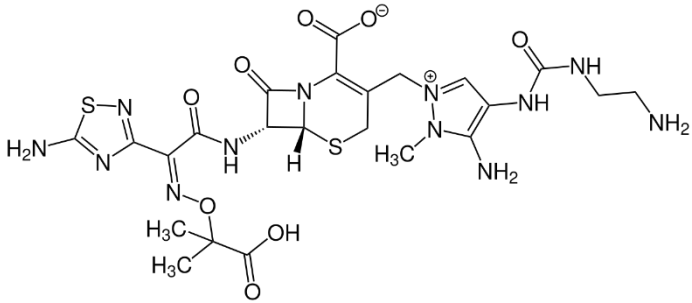


- Céfidérol
  - ▣ Pénétration intracellulaire accrue (voie des sidérophores)
  - ▣ Meilleure stabilité vis-à-vis  $\beta$ -lactamase
  - ▣ Résistance aux systèmes d'efflux actifs
  - ▣ Peut rester actif sur souches XDR (BLSE, carba)



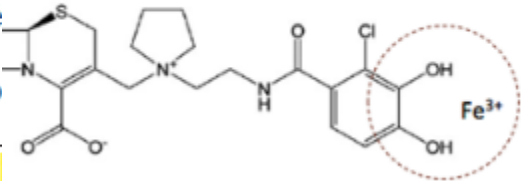
# Nouvelles cephalosporines

- Ceftolozane/Tazobactam
  - ▣ Meilleure stabilité vis-à-vis  $\beta$ -lactamase classe C
  - ▣ Très actif si surexpression AmpC
  - ▣ Résistance aux systèmes d'efflux actifs

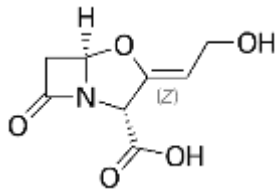


- Céfidérol
  - ▣ Pénétration intracellulaire accrue (voie des sidérophores)
  - ▣ Meilleure
  - ▣ Résistance
  - ▣ Peut res

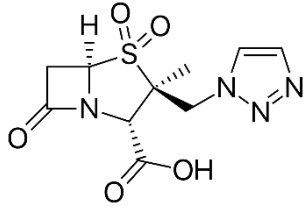
Céphalosporines	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT
Il est recommandé de ne pas rendre sur le compte rendu transmis au clinicien les résultats (l'interprète avibactam et ceftolozane-tazobactam si la souche est « sensible à forte 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).							
Céfépime	0,001	8		30	50	21	
Céfidérol	2 <sup>1</sup>	2 <sup>1</sup>		30	27	Note <sup>A</sup>	<27 <sup>A</sup>



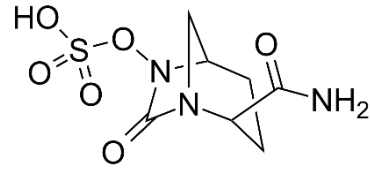
# Nouveaux inhibiteurs



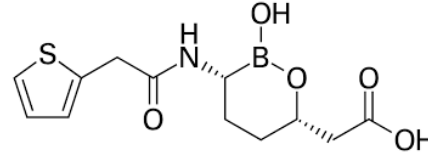
Clavulanic acid



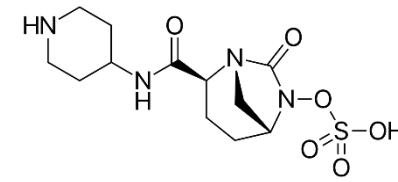
Tazobactam



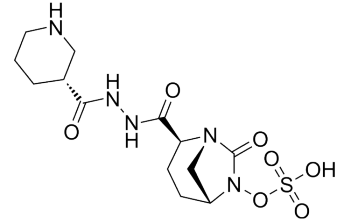
Avibactam (DBO)



Vaborbactam (boronate)



Relebactam (DBO)



Zidebactam (DBO)

## □ CAZ/Avibactam :

- ▣ inhibiteur  $\beta$ -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  $\beta$ -lactamase classe A et C, variable contre classes D
- ▣ bonne activité si *P. aeruginosa* avec surproduction de AmpC ou perte OprD

## □ Méropénème/Vaborbactam : pas d'activité sur *P. aeruginosa*

- ▣ Céfépime/Enmetazobactam : L'addition d'enmétazobactam ne permet pas de récupérer l'activité du céfépime chez *Pseudomonas aeruginosa*.

# Résistance acquises aux autres ATB chez *P. aeruginosa*

Phénotype	R acquise
Amikacine, Tobramycine	Enzymes (AAC, ANT, APH)
Ciprofloxacin, Levofloxacin	topoisomérases 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 ciprofloxacin à la lévofloxacin.

# Résistance aux antibiotiques chez *Acinetobacter baumannii*



# *Acinetobacter baumannii*

## □ Résistances naturelles

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

AmpC exprimé à bas niveau

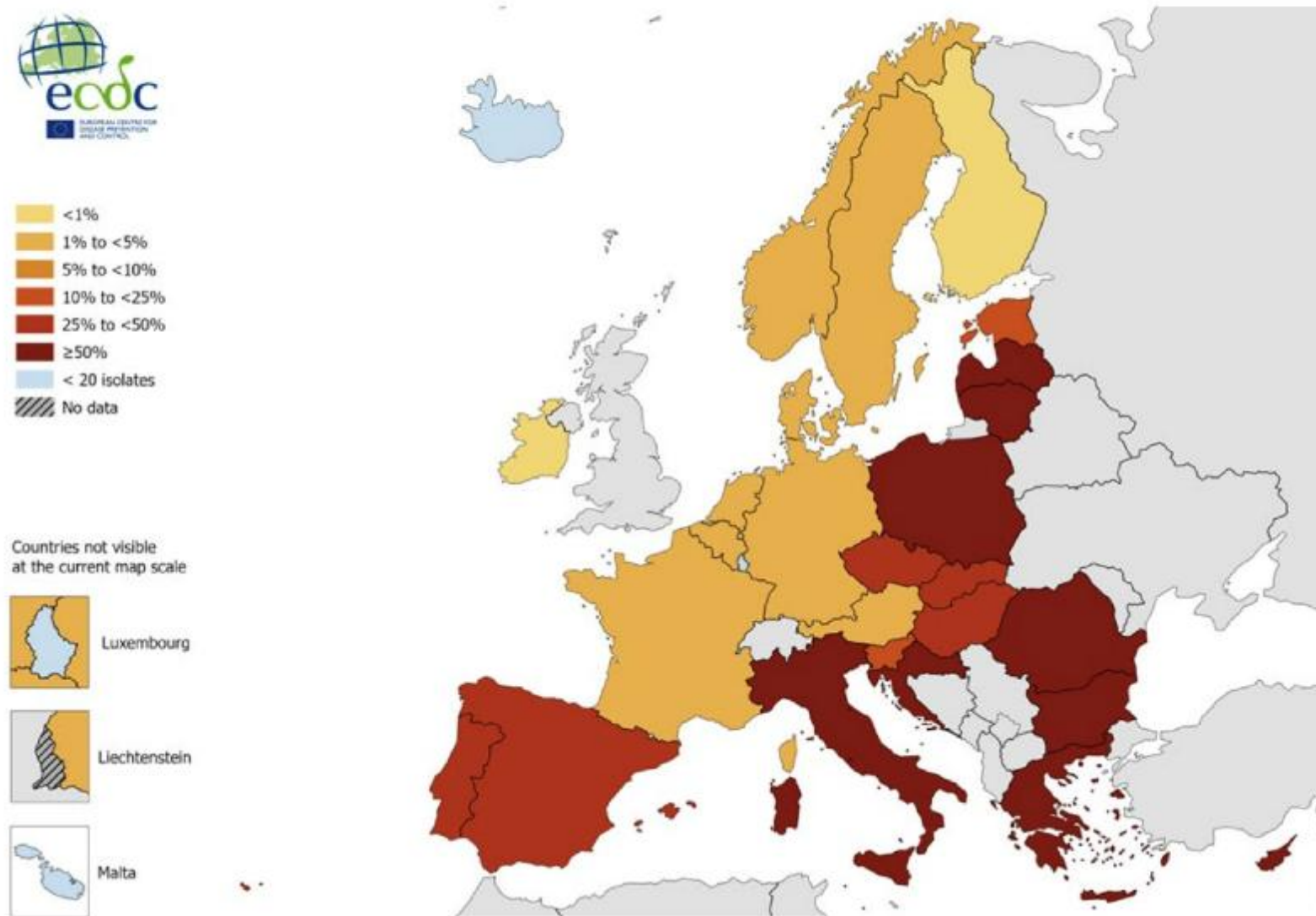
# *Acinetobacter baumannii*

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 ...**

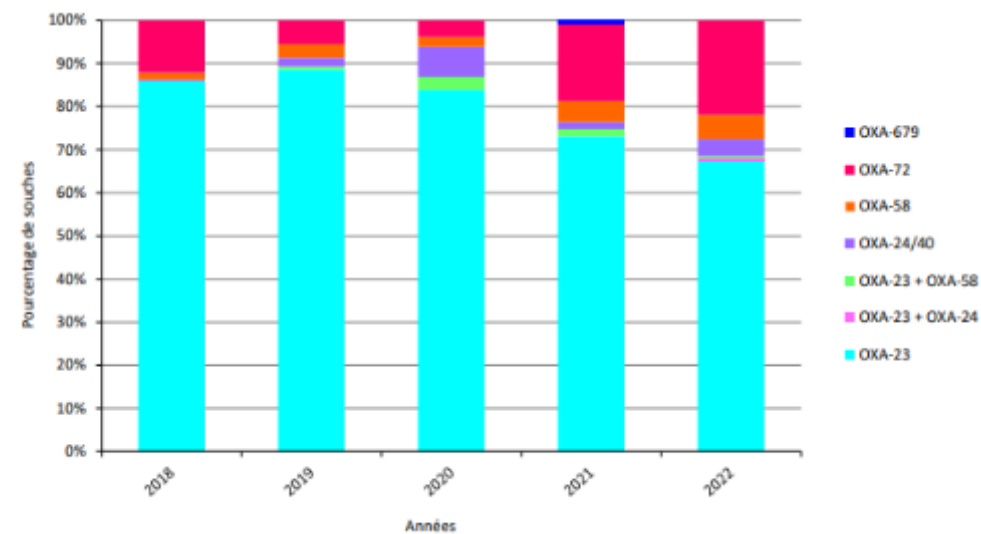
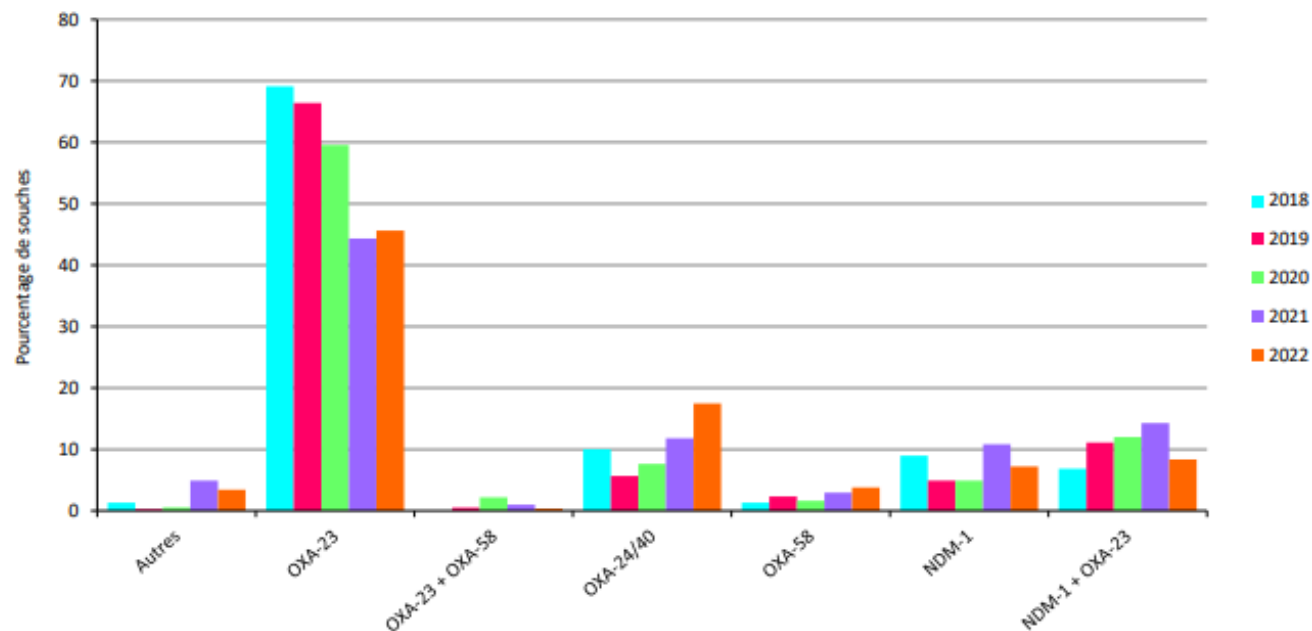
**Carbapénémases:** classe D (**OXA-23**, OXA-24/40, OXA-58, OXA-143),  
classe B (NDM, IMP, VIM, SIM), classe A (KPC, GES)

**Figure 7. *Acinetobacter* species. Percentage of invasive isolates with resistance to carbapenems (imipenem/meropenem), by country, EU/EEA, 2024**



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 20 August 2025

# Carbapénémases identifiées chez les souches de *A. baumannii* (2018-2022)



# Résistances intrinsèques des autres BGN non fermentaires

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

CASFM 2025

# RÉSISTANCE À LA COLISTINE



# BMR en 2016

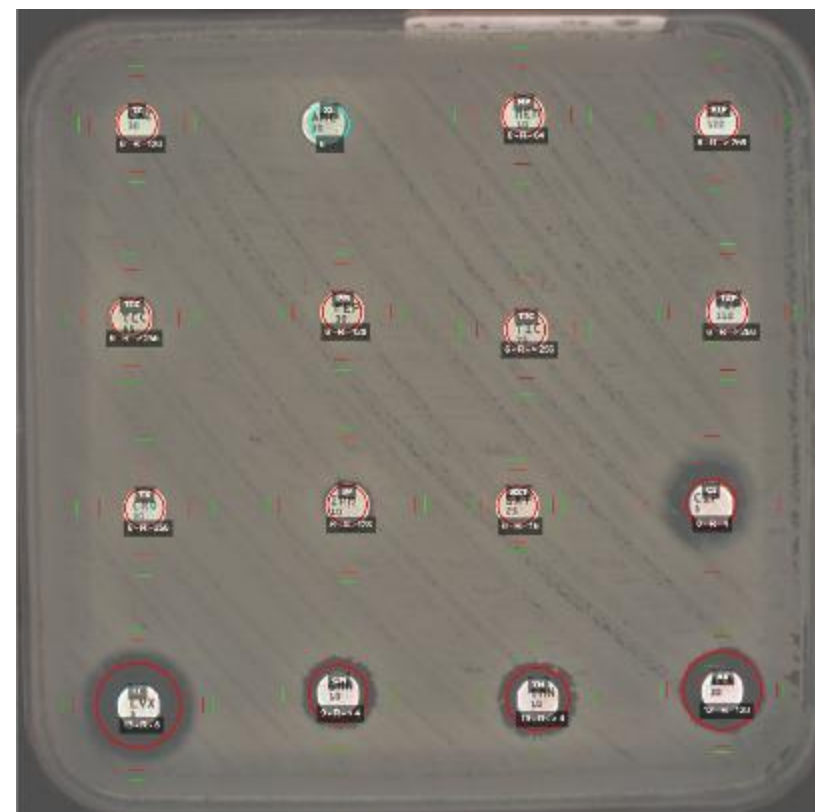
## Germe 1 Klebsiella pneumoniae

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
Imipenem SIR	Résistant
Ertapenem 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
Imipenem 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)



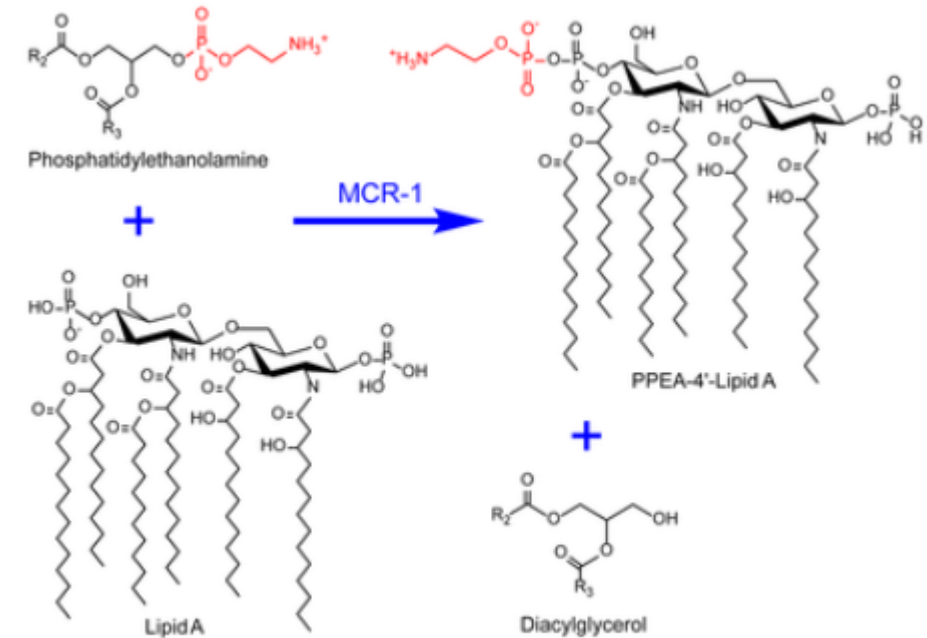
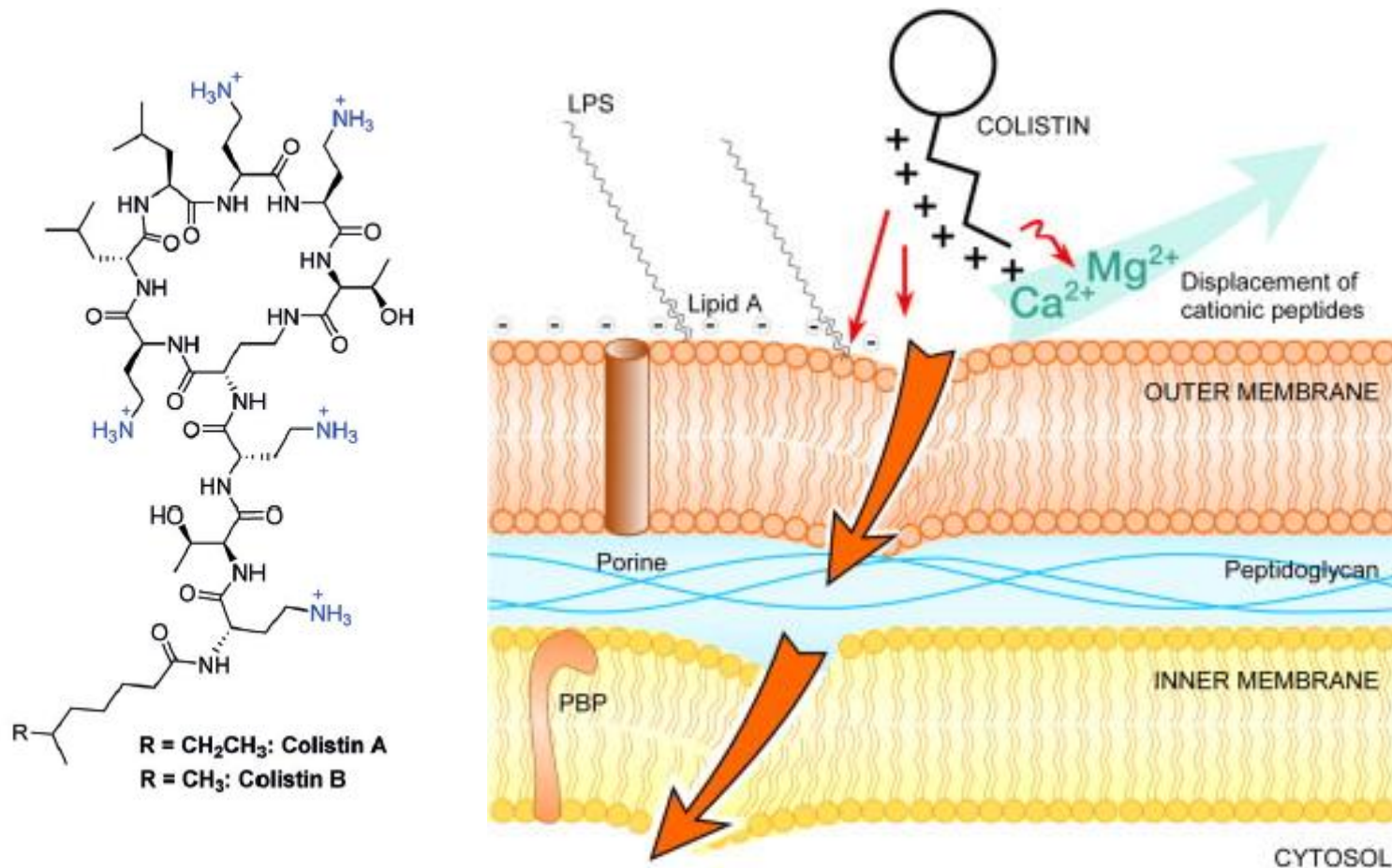
- Traitement des infections documentées à :
- Entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC)
  - *Acinetobacter* résistant à l'imipénème
  - *Pseudomonas* résistant aux beta-lactamines

# La colistine

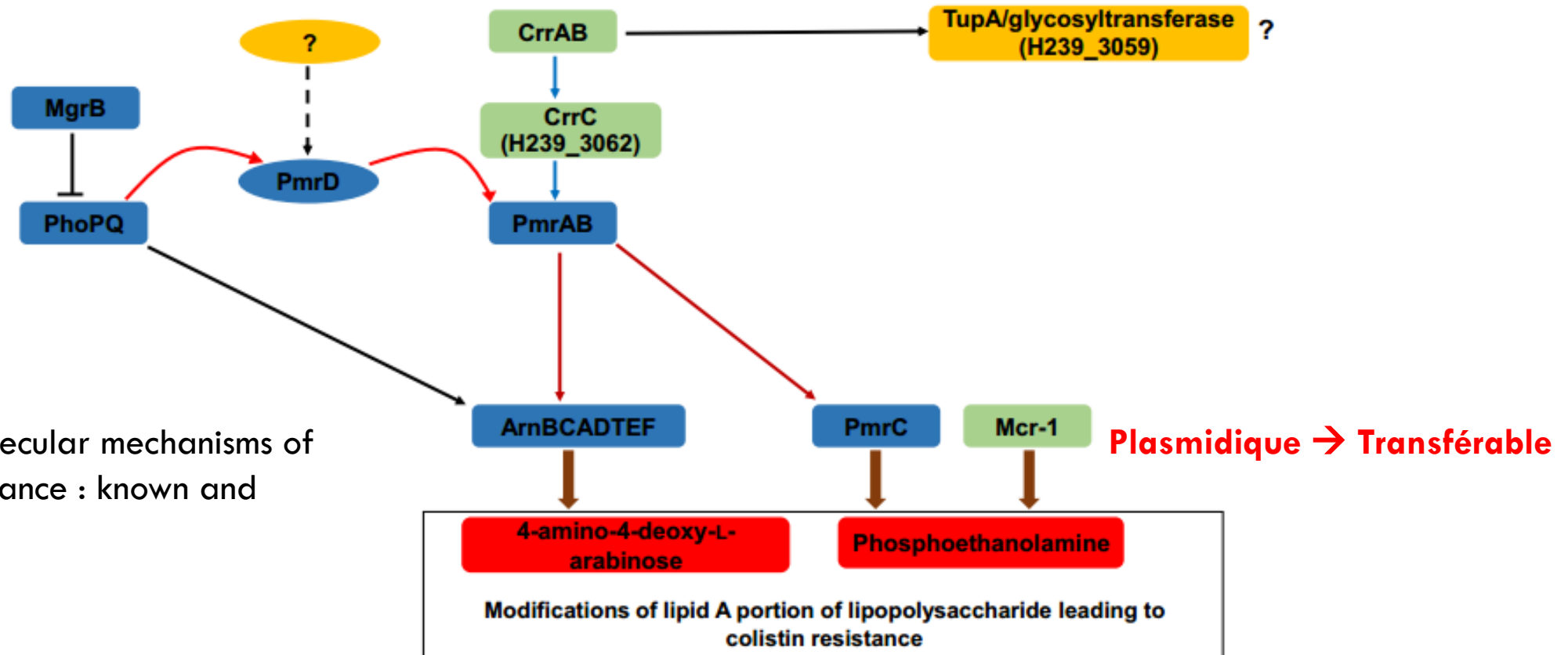


- Résistances naturelles chez
  - ▣ Gram positifs
  - ▣ Anaérobies
  - ▣ *Proteus*, *Providencia*, *Serratia*, *Morganella* (*Hafnia*, certains *E. cloacae* complex)
  - ▣ *Neisseria*
  - ▣ *Burkholderia*

# 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* (*pmrHFIJKLM*) 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<sup>ère</sup> 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

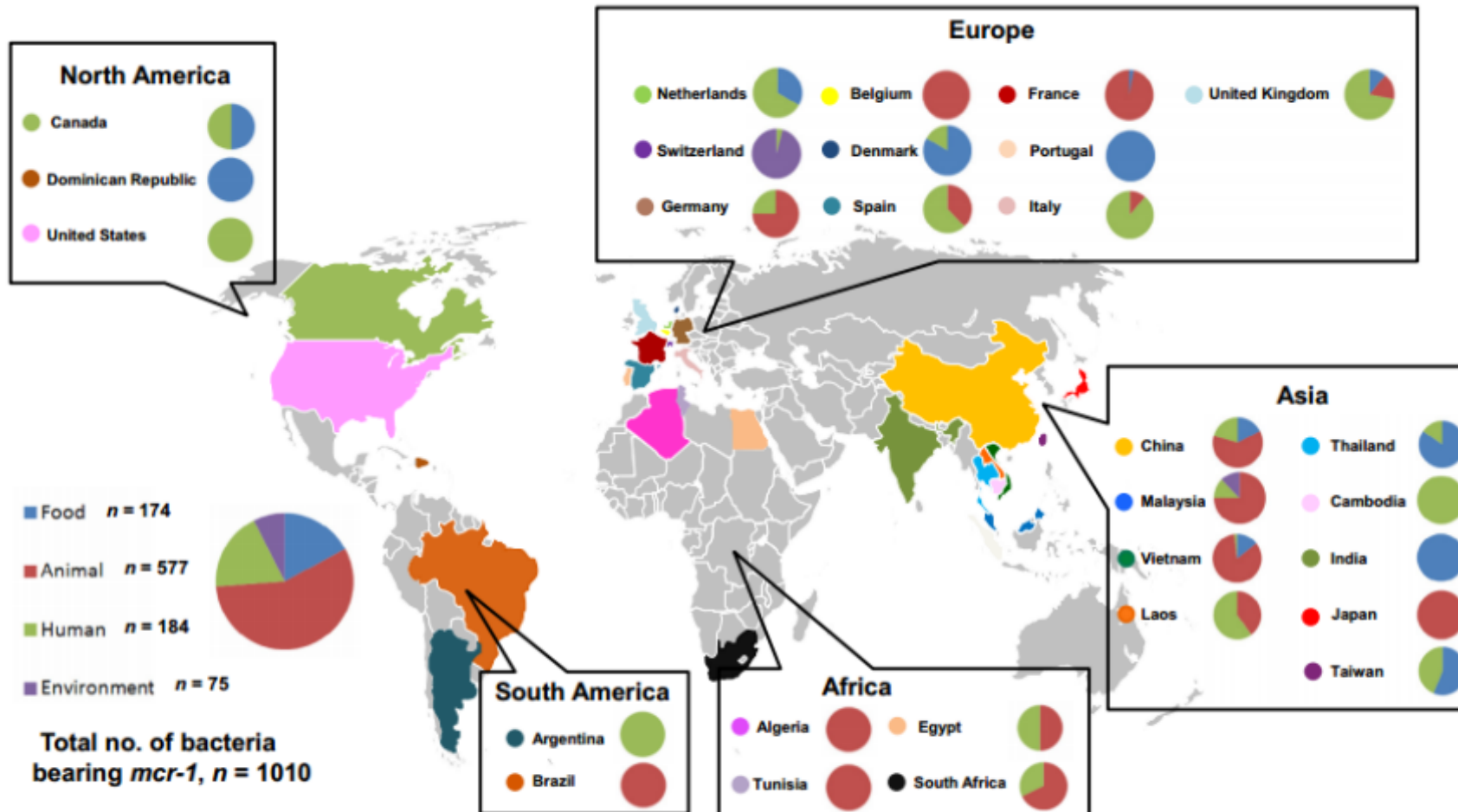
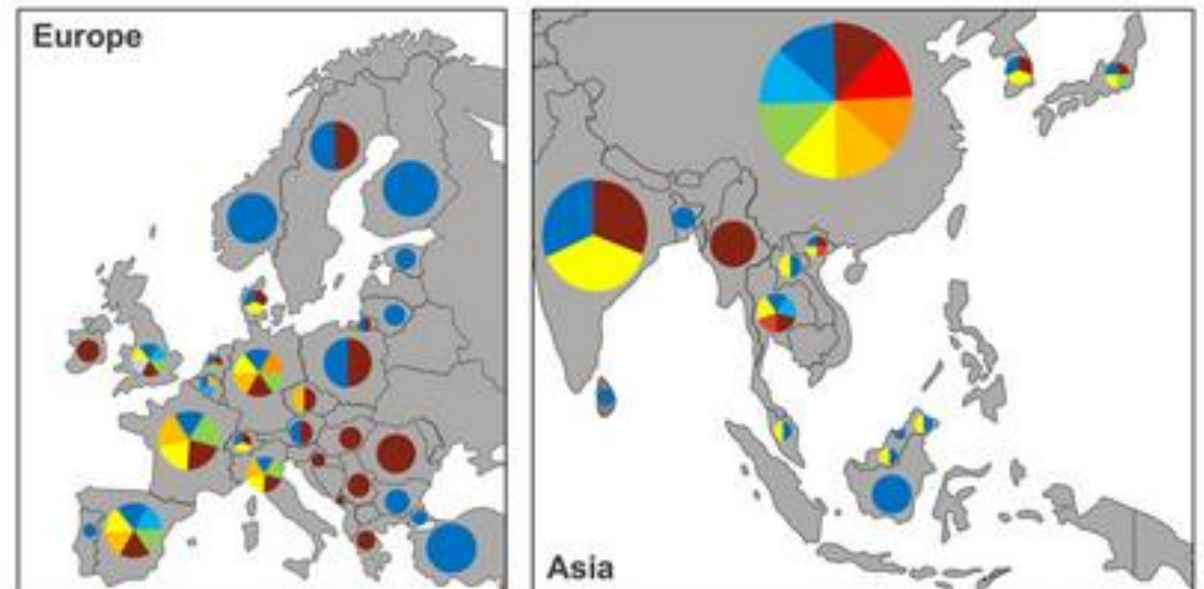
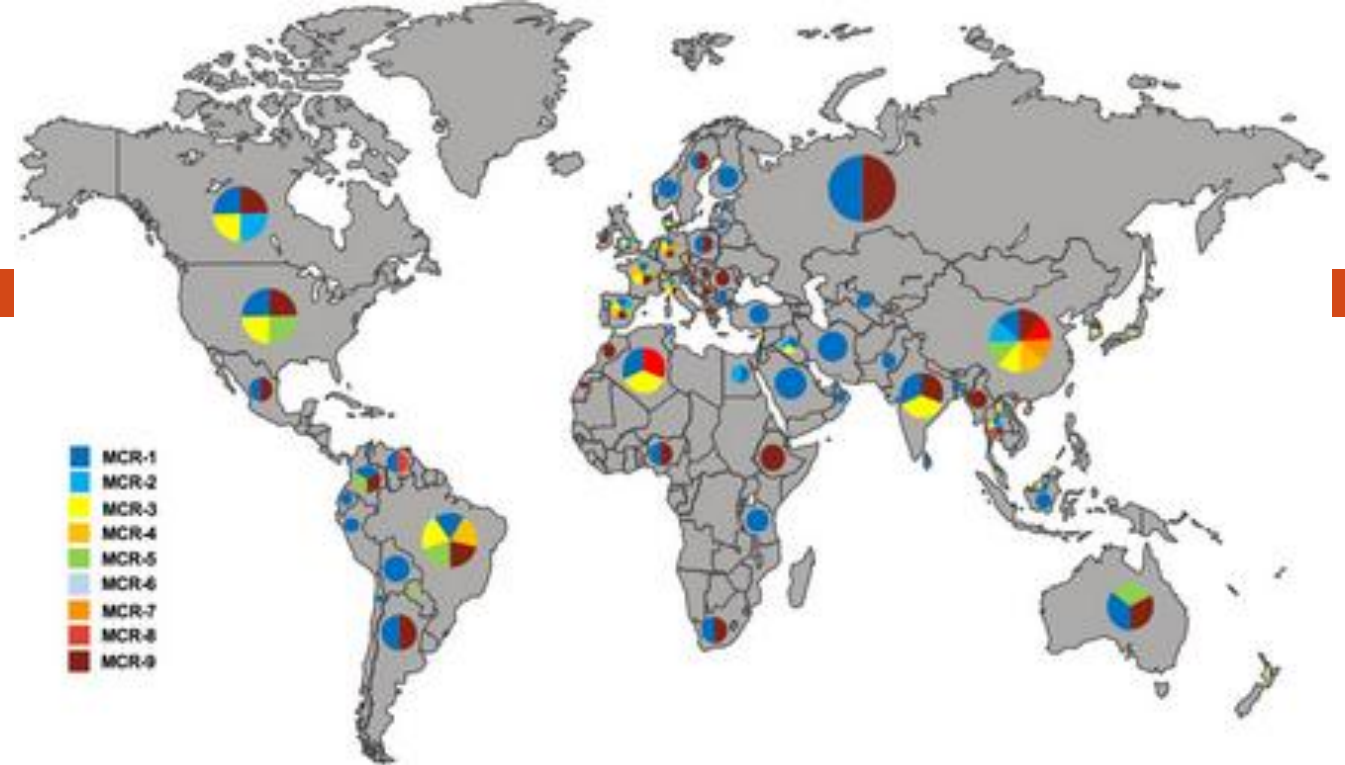


Fig. 2. Global distribution of plasmid-mediated *mcr-1* colistin-resistant strains isolated from environments, foods, animals and humans (November 2015 to April 2016).

# *mcr-1* à *mcr-9*



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



# Résistances intrinsèques des BGN exigeants

Espèces	Ticarcilline, pipéracilline, aztréonam	Céphalosporines de 1 <sup>re</sup> à 4 <sup>e</sup> génération	Lincosamides	Streptogramines	Triméthoprine	Acide nalidixique	Collistine
<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 <sup>1</sup>	R	R			

<sup>1</sup> Certaines céphalosporines de 1<sup>re</sup> génération uniquement.

□  $\beta$ -lactamines : Résistance pénicilline G et M

# Résistances acquises aux $\beta$ -lactamines de *H. influenzae*

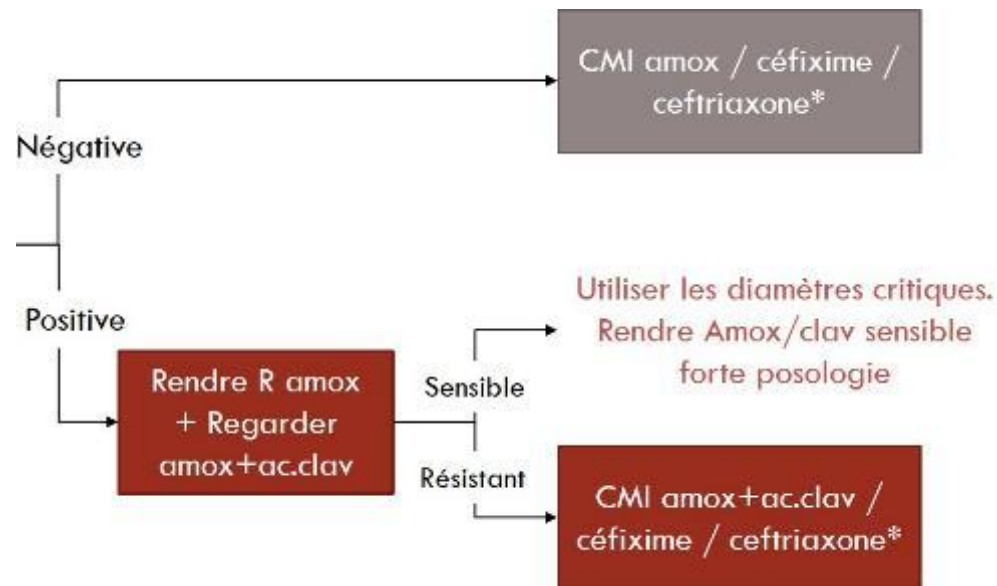
- ▣ Pénicillinase : R amox, ticar, pipéracilline
- ▣ Modification PLP

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 :
  - ❑ Pénicilline G  $\geq 12$  mm : Rendre les  $\beta$ -lactamines S sauf Amox oral/AMC oral/ Céfuroxime oral : SFP
  - ❑ Pénicillinase ( $\beta$ -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 $\geq 12$ mm	Bêta-lactamase Ne pas tester
$< 12$ mm	Bêta-lactamase négative
	Bêta-lactamase positive 



# Résistances chez *S. maltophilia*



# Intrinsèquement MDR

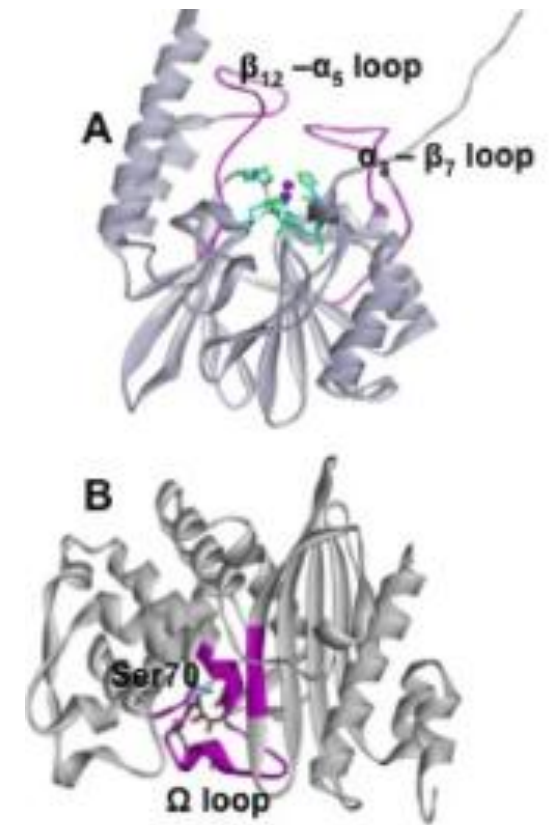
## □ Résistant

- ▣ carbapénèmes, C3G/C4G sauf CAZ, Amox, AMC, Pip/Tazo...
- ▣ Aminosides
- ▣ FQ sauf lévoflo

Liste standard		Liste complémentaire	
[...] Lévo <span style="color: red;">f</span> loxacine	Minocycline Triméthop <span style="color: red;">r</span> ime-sulfaméthoxazole	Aztréonam-avibactam Céf <span style="color: red;">i</span> dérocol	Ticarcilline-acide clavulanique Tig <span style="color: red;">é</span> cycline

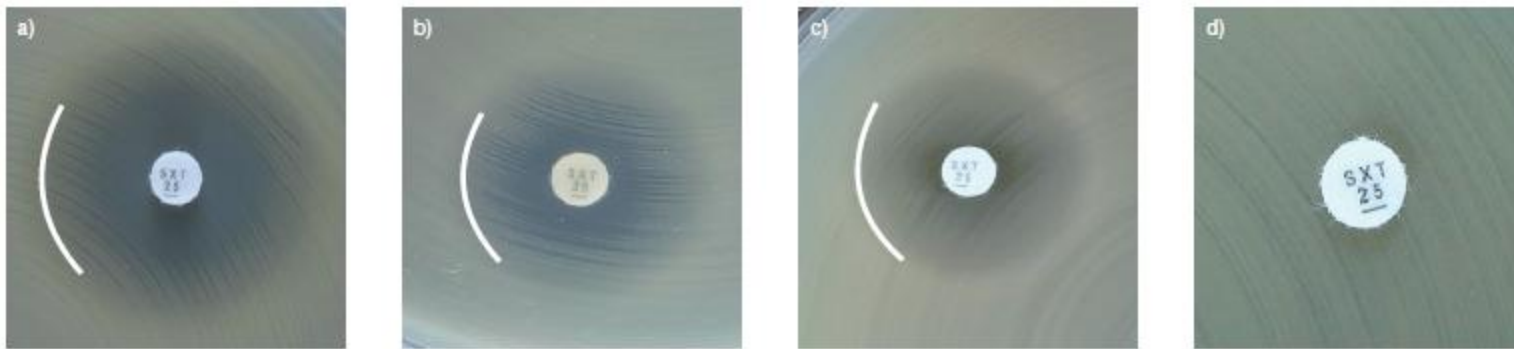
# Deux $\beta$ -lactamases intrinsèques

- L1 = metallo- $\beta$ -lactamase :
  - ▣ hydrolyse carbapénèmes et autres  $\beta$ -lactamines, sauf l'aztreonam
  - ▣ résistante à tous les inhibiteurs de  $\beta$ -lactamase
- L2 = céphalosporinase de classe A
  - ▣ résistance à C3G/C4G et aztreonam
  - ▣ mais inhibition possible par inhibiteurs de  $\beta$ -lactamase comme l'acide clavulanique et l'avibactam



# En résumé

- ❑ TMP-SXT (lecture difficile)



- ❑ IDSA ne recommande plus la ceftazidime
- ❑ Intérêt du céfidérol et de l'association aztreonam/avibactam mais pas de CAZ/avibactam
- ❑ Minocycline toujours en association

# 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\(Patrick%20PI%C3%A9rard%202018\).pdf](https://maquette.cnr-resistance-antibiotiques.fr/ressources/pages/M%C3%A9canismes%20de%20r%C3%A9sistance%20au%20ceftolozane%20(Patrick%20PI%C3%A9rard%202018).pdf)

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

## □ **Ceftazidime/avibactam :**

- MBLs, mutations dans le site actif de  $\beta$ -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*

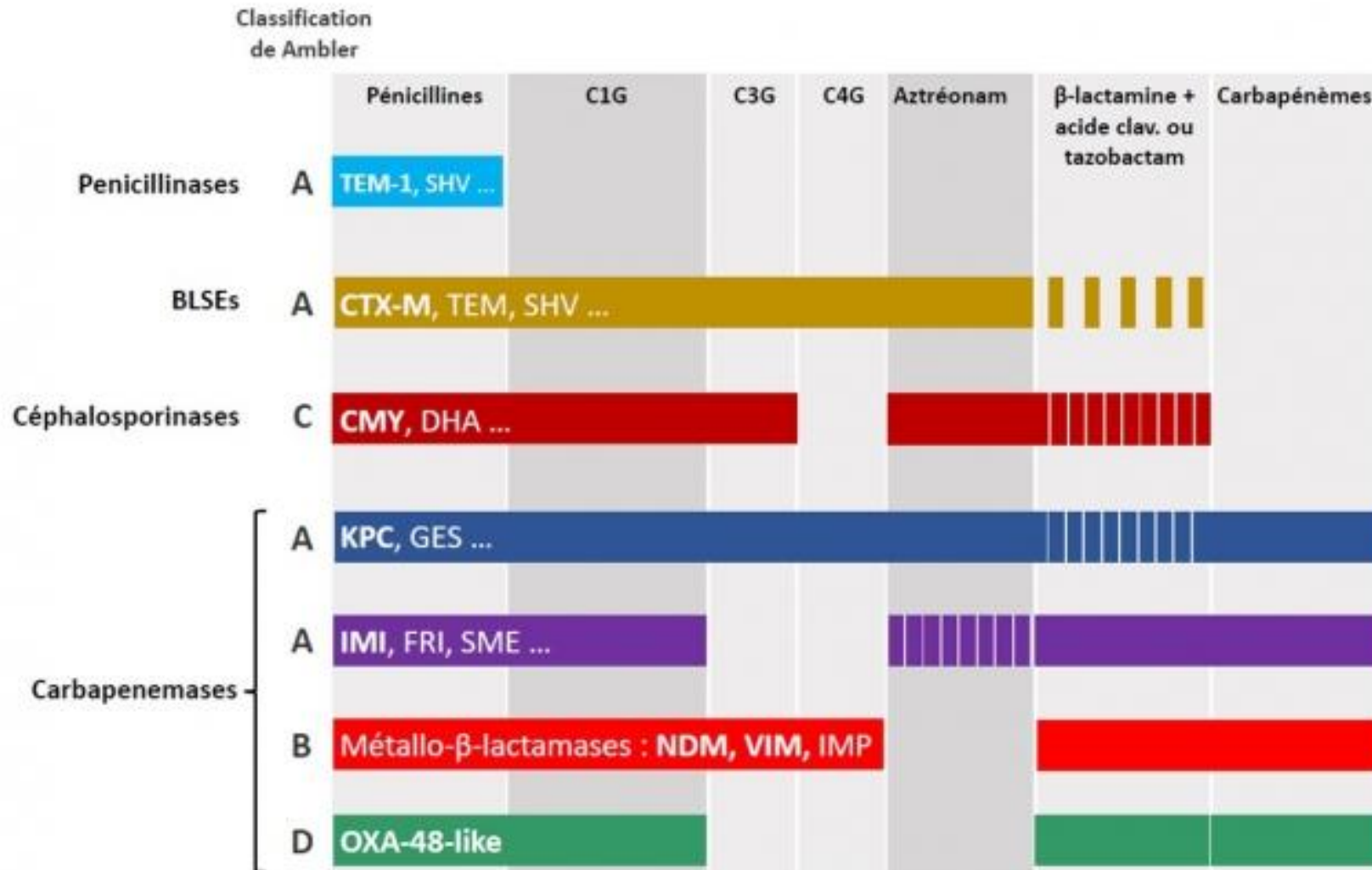
- Mutations Omp
- Efflux
- Surexpression KPC

# CONCLUSION



# Résumé du spectre d'hydrolyse des $\beta$ -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

	Ceftazidime Céfépime	Aztréonam	Carbapénème	Ceftazidime / avibactam	Imipénème / relebactam	Méropénème / vaborbactam	Céfiderocol	Aztréonam / avibactam
KPC				1 <sup>ère</sup> intention	1 <sup>ère</sup> intention	1 <sup>ère</sup> intention	2 <sup>ème</sup> intention	3 <sup>ème</sup> intention
MBL		1 <sup>ère</sup> intention					2 <sup>ème</sup> intention	2 <sup>ème</sup> intention
MBL + BLSE							1 <sup>ère</sup> intention	1 <sup>ère</sup> intention
OXA-48 seul	1 <sup>ère</sup> intention	1 <sup>ère</sup> intention					2 <sup>ème</sup> intention	3 <sup>ème</sup> intention
OXA-48 + BLSE				1 <sup>ère</sup> intention			2 <sup>ème</sup> intention	3 <sup>ème</sup> intention
Non EPC			1 <sup>ère</sup> intention	1 <sup>ère</sup> intention	1 <sup>ère</sup> intention	1 <sup>ère</sup> intention	2 <sup>ème</sup> intention	3 <sup>ème</sup> intention

- ❑ **Ne jamais rendre « sensible aux carbapénèmes à posologie standard » une souche d'EPC**
- ❑ **Privilégier les alternatives thérapeutiques aux carbapénèmes si elles sont disponibles dans votre centre**

# 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 par BHRe +++
- ❑ Optimisation des traitements antibiotiques (durées, posologies, perfusion continue, dosages...) , réduction de la pression de sélection antibiotique
- ❑ Nouvelles voies thérapeutiques : nouveaux antibiotiques (Cefepime/taniborbactam, Cefepime/zidebactam, Tebipenem ...), inhibiteurs des mécanismes de R, inhibiteurs de la virulence, phagothérapie, anticorps, etc.

# Pour en savoir plus

- ❑ P. Courvalin, AntibioGramme, 3<sup>ème</sup> édition, Editions ESKA
- ❑ European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net)
- ❑ CA-SFM 2025
- ❑ <https://www.cnr-resistance-antibiotiques.fr/>
  - ❑ Rapports annuels
  - ❑ Présentations
  - ❑ Algorithmes de dépistage
  - ❑ Photothèque
  - ❑ Carte des résistances

# Cas pratique : *K. pneumoniae*

TYPE OXA 48 et NDM

Amoxicilline (Autre)

Amoxicilline/Acide clavulanique (Urine)

Amoxicilline/Acide clavulanique (Autre)

Ticarcilline

Ticarcilline/Acide clavulanique

Pipéracilline/Tazobactam

Céfuroxime

Céfotaxime

Ceftazidime

Ceftazidime/Avibactam

Céfépime

Ceftolozane/Tazobactam

Imipénème/Relebactam

Ertapénème

Aztréonam

Témocilline

Gentamicine

Tobramycine

Acide nalidixique

Ciprofloxacine

Lévofloxacine

Triméthoprim/Sulfaméthoxazole

Chloramphénicol

\* **RESISTANT**

\* **RESISTANT**

\* **RESISTANT**

\* **RESISTANT**

\* **RESISTANT**

\* **RESISTANT**

\* **RESISTANT**

\* **RESISTANT**

\* **RESISTANT**

\* **RESISTANT**

\* **RESISTANT**

\* **RESISTANT**

\* **RESISTANT**

\* **RESISTANT**

\* **RESISTANT**

\* **RESISTANT**

Sensible à posologie standard

\* **RESISTANT**

\* **RESISTANT**

\* **RESISTANT**

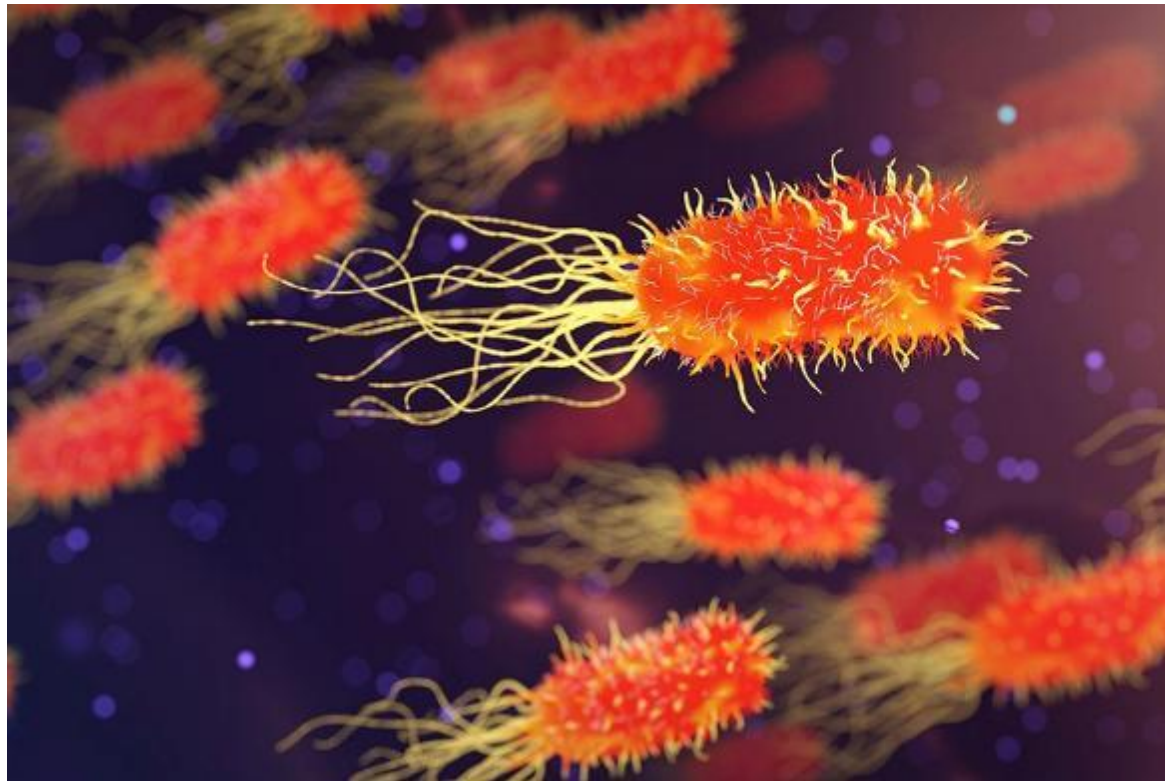
\* **RESISTANT**

\* **RESISTANT**

\* **RESISTANT**

# Merci pour votre attention !

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



YCaspar@chu-grenoble.fr