

Mécanismes de Résistance
Connus et mal connus
Quelles conséquences

Quelques rappels et quelques clés

BLSE

Ont-elles évoluées
En terme d'enzyme et
de réservoir ?

Antibiotiques actifs à ne
pas oublier

BLSE en France changement de la répartition

100% de BLSE

E.Coli 18% → 58%
E.Cloacae 6 → 10%
E.Aerogenes 36% → 8%
K.Pneumoniae Stable 15 a 18%

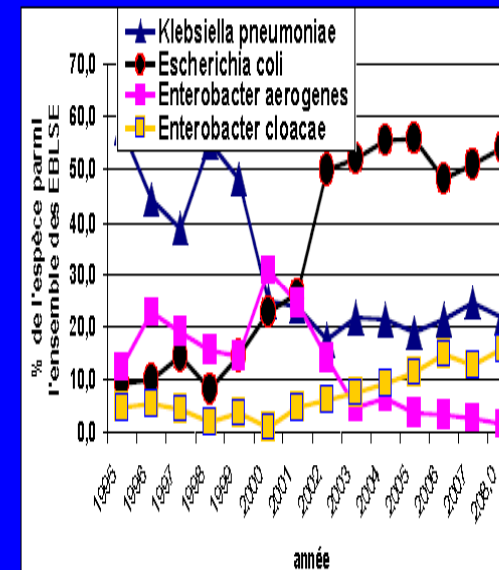
TEM/SHV



CTX-M

En ville 2-3% de *E.coli* BLSE

Proportion of main species (%)
among ESBL enterobacteria
Paris area (AP-HP) 1995-2008



E.coli

BLSE

Rarement seules
en terme de résistance

CTX-M quelles R associées chez *E.coli*

Table L. *Continued*

Country/ isolate	Sample/ acquisition site	Epidemic (Ep) or sporadic (Sp)	CTX-M-type	ERIC2 PCR profile	Phylogenetic group	AmpC type	Serotype	Antimicrobial susceptibility					
								CIP	GEN	AMK	TET	CHL	SXT
15802	intra abd pus/H	Sp	<i>M15</i>	1	B2	EC6	O25:H4	<i>R</i>	S	S	R	S	R
19502	urine/NH	Sp	<i>M15</i>	1	B2	EC6	O25:H4	<i>R</i>	<i>R</i>	S	R	S	R
8501	urine/NH	Sp	<i>M15</i>	1	B2	EC6	O25:H4	<i>R</i>	R	R	R	S	S
15102	urine/C	Sp	<i>M15</i>	1	B2	EC6	O25:H4	<i>R</i>	S	S	S	S	S

R, resistant; S, susceptible; C, community acquired; H, hospital acquired; NH, nursing home; intra abd, intra abdominal; AC, acute care; LTC, long term care; NA, not available; NT, non typeable; CIP, ciprofloxacin; GEN, gentamicin; AMK, amikacin; TET, tetracycline; CHL, chloramphenicol; SXT, co trimoxazole. Italic font indicates the bacteriological characteristics that were already known when the strains were selected for this study.

aac -6'-2, **aac(60)-Ib-cr**, tet(A),+ **integron**,

Existence d'un clone prédominant O25.H46ST131
et dissémination de plasmide(s)

BLSE
Les Animaux
sont ils épargnés

CTX-M Chez les animaux

185 chiens et 55 Chats
CHinois

99/240 Ecoli → BLSE → 96 CTX-M

5 groupes avec chacun 90% d'homologie

CTX-M -1

CTX-M -2

CTX-M -8

CTX-M -9

Evolution parallèle entre l'homme et l'animal
Peu de CTX-M 15 chez les animaux

Présence prouvée dans l'environnement !!!

BLSE

Quels antibiotiques
En dehors des Carbapénèmes

Table 1. Selected β -lactamases of gram-negative bacteria

β -Lactamase	Examples	Substrates	Inhibition by clavulanate ^a	Molecular class
Broad-spectrum	TEM-1, TEM-2, SHV-1	Penicillin G, aminopenicillins, carboxypenicillins, piperacillin, narrow-spectrum cephalosporins	+++	A
	OXA family	Substrates of the broad-spectrum group plus cloxacillin, methicillin, and oxacillin	+	D
Extended-spectrum	TEM family, SHV family	Substrates of the broad-spectrum group plus oxyimino-cephalosporins, and monobactam (aztreonam)	++++	A
	CTX-M family	Substrates of the expanded-spectrum group plus, for some enzymes, cefepime	++++	A
	OXA family	Same as for CTX-M family	+	D
	Others (PER-1, PER-2, BES-1, GES/IBC family, SFO-1, TLA-1, VEB-1, VEB-2)	Same as for TEM family and SHV family	++++	A
AmpC	ACC-1, ACT-1, CFE-1, CMY family, DHA-2, FOX family, LAT family, MIR-1, MOX-1, MOX-2	Substrates of expanded-spectrum group plus cephamycins	0	C
Carbapenemase	IMP family, VIM family, GIM-1, SPM-1 (metallo- β -enzymes)	Substrates of the expanded-spectrum group plus cephamycins and carbapenems	0	B
	KPC-1, KPC-2, KPC-3	Same as for IMP family, VIM family, GIM-1, and SPM-1	+++	A
	OXA-23, OXA-24, OXA-25, OXA-26, OXA-27, OXA-40, OXA-48	Same as for IMP family, VIM family, GIM-1, and SPM-1	+	D

Adapted from N Engl J Med.¹⁰

-Cefoxitin /Moxalactam/temocilline
 -Augmentin? Pip/Tazo ?
 - C3G/ inhibiteur elles arrivent

TABLE 1. In vitro activity of several antimicrobial agents against ESBL-producing *E. coli* and *K. pneumoniae* isolates

Agent	<i>E. coli</i>				<i>K. pneumoniae</i>			
	MIC range ($\mu\text{g/ml}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/ml}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/ml}$)	%S ^a	MIC range ($\mu\text{g/ml}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/ml}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/ml}$)	%S
Cefotaxime	0.06- >64	>64	>64	0	≤ 0.03 - >64	32	>64	0
Amoxicillin-clavulanate (2:1)	2/1-128/64	8/4	32/16	69	4/2-128/64	16/8	32/16	40
Ticarcillin-clavulanate (2 $\mu\text{g/ml}$)	≤ 0.5 - $>1,024$	128	$>1,024$	13	≤ 0.5 - $>1,024$	256	$>1,024$	7
Piperacillin-tazobactam (4 $\mu\text{g/ml}$)	≤ 0.5 - $>1,024$	2	128	85	≤ 0.5 - $>1,024$	4	$>1,024$	74
Imipenem	≤ 0.06 -1	0.125	0.25	100	≤ 0.06 -0.5	0.125	0.25	100

^a %S, percent susceptibility.

E.Coli	CTX-M 46/88
K Pneumoniae	CTX-M 3/24

Sensibilité pip-taz *E. coli* BLSE 2006-2009 HEGP

Sensibilité des *E. coli* isolés des serv.clin/pvt diag à l'HEGP

Période fixe allant du 01/01/2006 au 31/12/2009

Espèce **Escherichia coli**

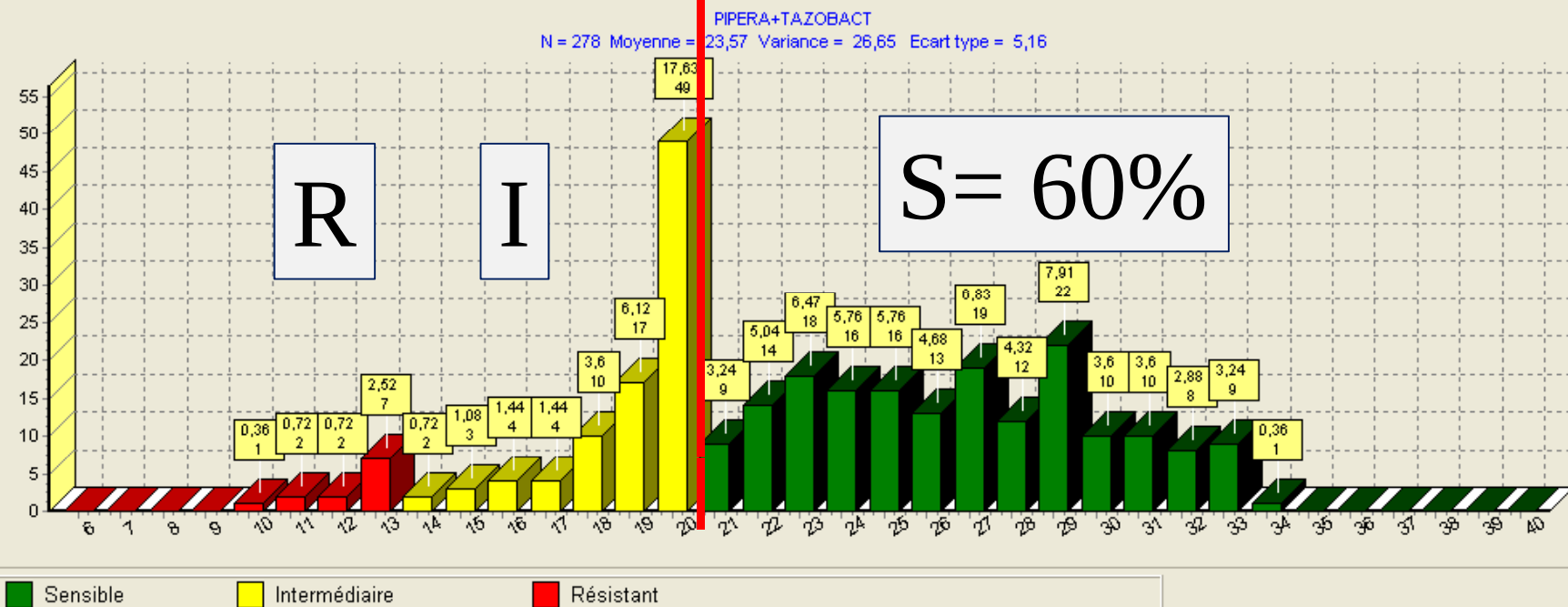
Groupe de services **HEGP CLIN**

Groupe de Prélèvements **HEGP DIAG**

Toutes les origines cumulées

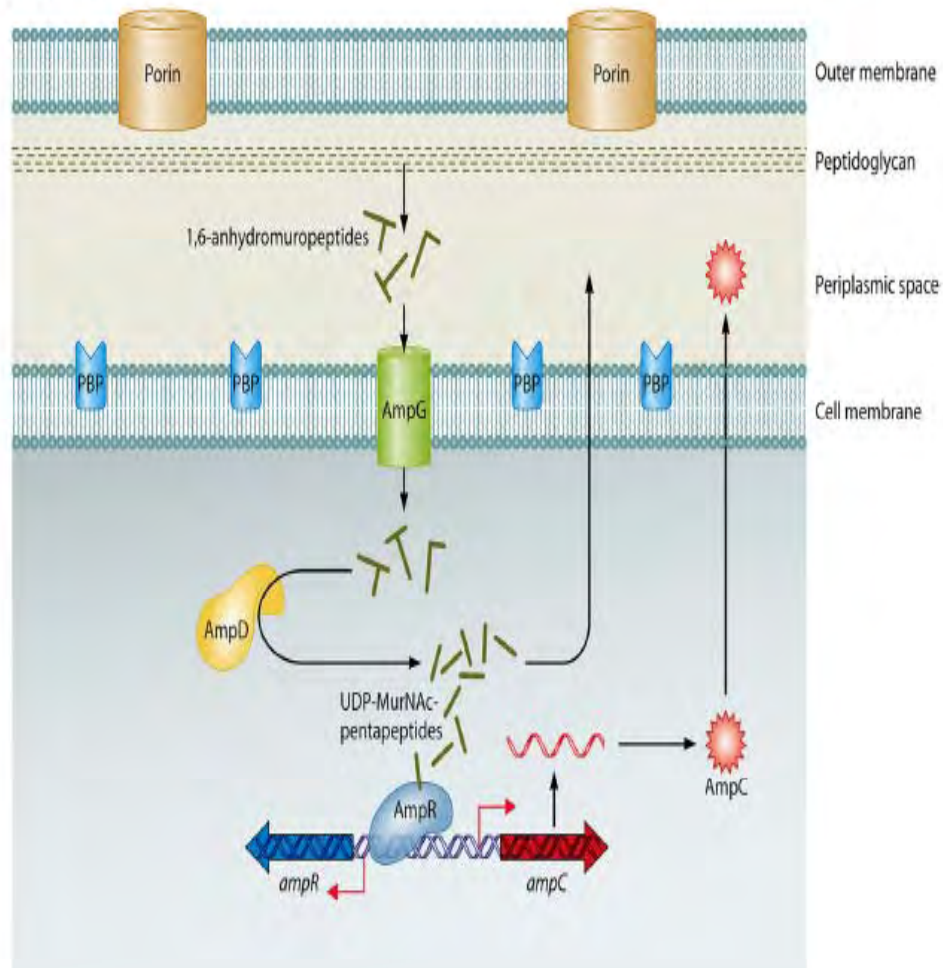
Toutes les localisations cumulées

Tous les médecins cumulés



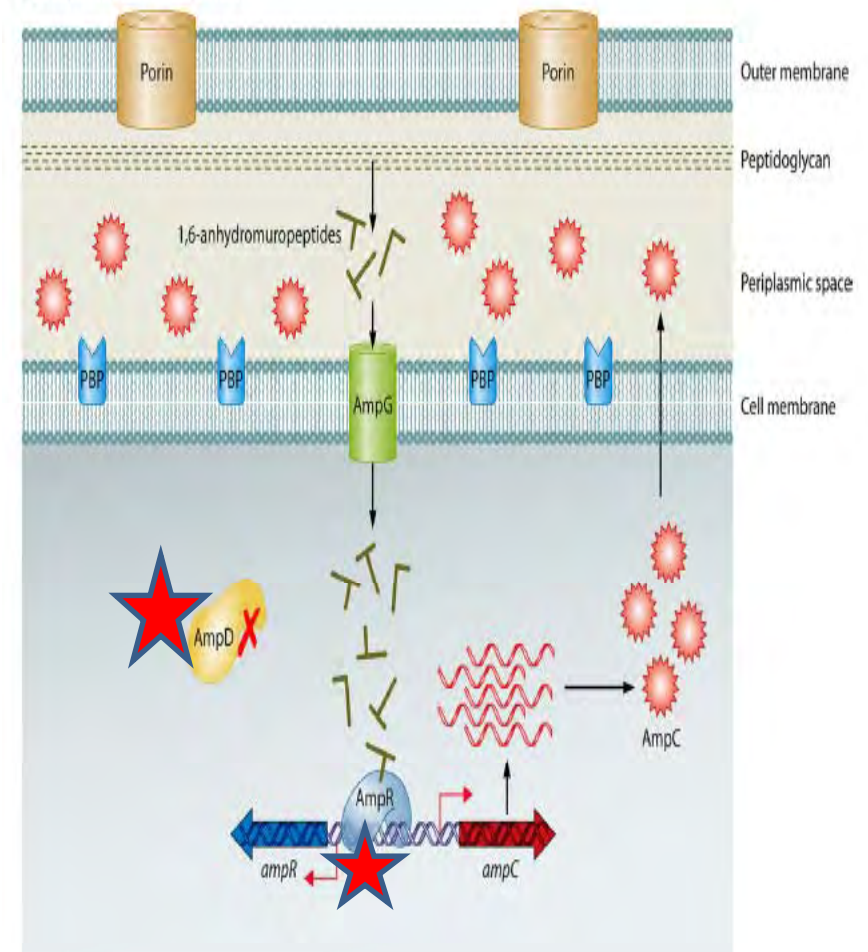
Quid des Céphalosporinases

A. Wild-Type Basal



B. β -lactam Induction

C. AmpD-Associated Derepression



Mechanisms involved in regulation of *ampC* expression. These figures represent the current knowledge obtained from studies

Quid en dehors des Carbapénèmes

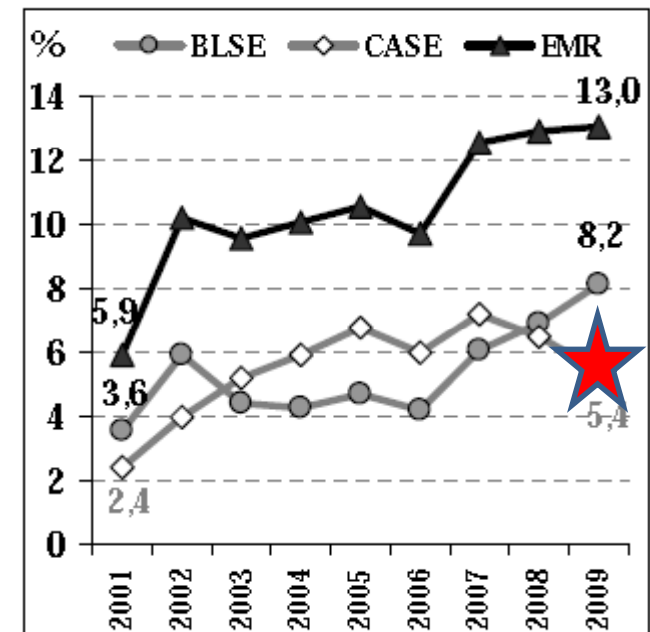
Les céphalosporines
de “4eme” génération?

Quel risque

Première intention??

Resistance par production de céphalosporinase chromosomique *Enterobacter cloacae*

Enterobacter Cloacae cepease CTX R	
	Résistance
Cefotaxime	100%
Cefepime	
Imipenem	Presque 0%



C4G peu hydrolysées

Les 20-30% résistantes
aux C4G pourquoi ?

Deux mécanismes: lesquels ?
Sans parler d'imperméabilité

Résistance au cefépime
Cépease

- 1) Très dérégulée
- 2) Mais pas seulement

Cépease mutée (délétion)

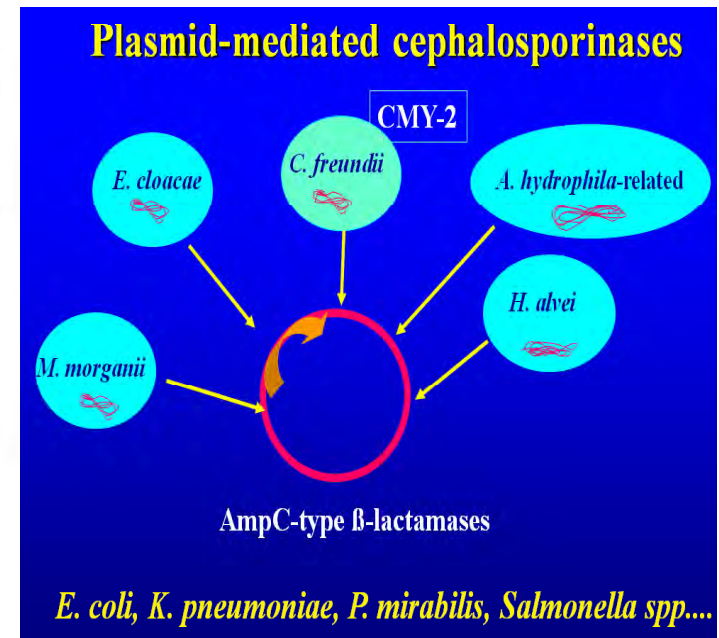
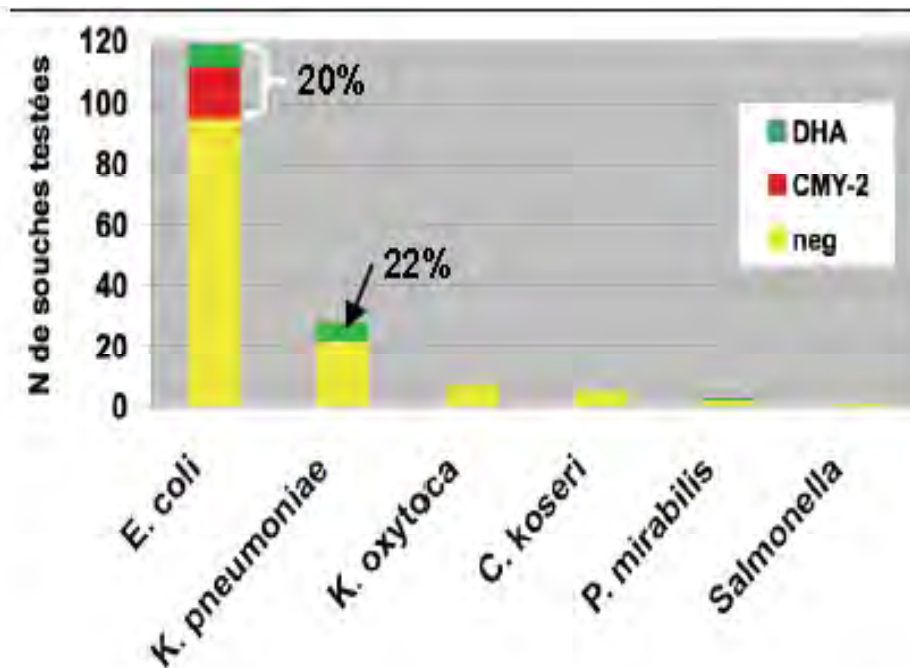
	Cefotaxime	Cefépime
<i>E.cloacae</i> CHE	32	256
<i>E;Cloacae</i> oud	64	0.5

	231	250 252	
AmpC HD	OKPVRVNPGLDAELSRLEGNAGMI	-----PATAITPPQPELRAGWYNKIGS	<i>Serratia</i>
AmpC S3	*****MNGT*****	*****	
AmpC P99	G*A***S**M***QANTVV**SDSKVALAPL*VAEVN**A*PVK*S*VH****		<i>E.cloacae</i>
AmpC <i>Che</i>	G*A***S**M***QANTVV**SD-----PL*VVEVN**A*PVK*S*VH****		

Existe aussi chez *P.aeruginosa*

Les céphalosporinases
Plasmidiques existent t'elles ?
D'où viennent elles ?

Cephalosporinase plasmidique



Souches cefoxitin R

Restent les carbapénèmes ?

Imperméabilité
Et Céphalosporinase

Imperméabilité chez *E.coli* et Cepéases à haut niveau

Porine
déficient

<i>E. coli</i> strain	β -Lactam MIC ($\mu\text{g/ml}$)				
	Ceftazidime	Cefepime	Imipenem	Ertapenem	Meropenem
TOP10(pCMY-2) ^a	256	1	0.5	0.064	0.064
TOP10(pACT-1) ^a	128	0.25	0.25	0.016	0.032
TOP10(pDHA-1) ^a	64	0.064	0.25	0.012	0.032
TOP10(pFOX-1) ^a	64	0.5	0.25	0.032	0.125
TOP10(pACC-1) ^a	8	0.125	0.125	0.006	0.032
TOP10(pAmpC-B2) ^a	1	0.06	0.125	0.064	0.032
TOP10	0.06	0.06	0.125	0.006	0.032
HB4(pCMY-2) ^a	>512	16	32	256	8
HB4(pACT-1) ^a	>512	4	16	256	4
HB4(pDHA-1) ^a	256	2	2	16	1
HB4(pFOX-1) ^a	512	8	0.5	4	0.75
HB4(pACC-1) ^a	16	4	0.5	2	0.5
HB4(pAmpC-B2)	8	1	0.5	2	0.032
HB4	4	1	0.25	1	0.032

Resistance aux quinolones

Combien de mécanismes de résistance

- **Mutation de la cible Gyrase, topoisomerase IV**
- **Protection de la cible : Protéines Qnr**
- **Inactivation de l'antibiotique : Acétylase AAC(6')-Ib-cr**
- **Diminution de la concentration intracellulaire:
Pompe d'efflux QepA et autres**

Le problème est ici du niveau
de la résistance

La question étant de savoir que faire
en présence d'un bas niveau de résistance

CMI de quinolones en fonction de la présence
d'un seul mécanisme de résistance aux quinolones

Souches <i>E. coli</i>	Acide nalidixique	Ciprofloxacin
sauvage	4	0.008
Mutation <i>gyrA</i>	256	0.25
Mutation <i>gyrB</i>	32	0.03
Mutation <i>gyrA</i> + <i>ParC</i>	256	16/128
+ <i>qnr</i>	8-32	0.25
+ <i>aac(6')-Ib-cr</i>	4	0.03

Entérobactéries HEGP 2009

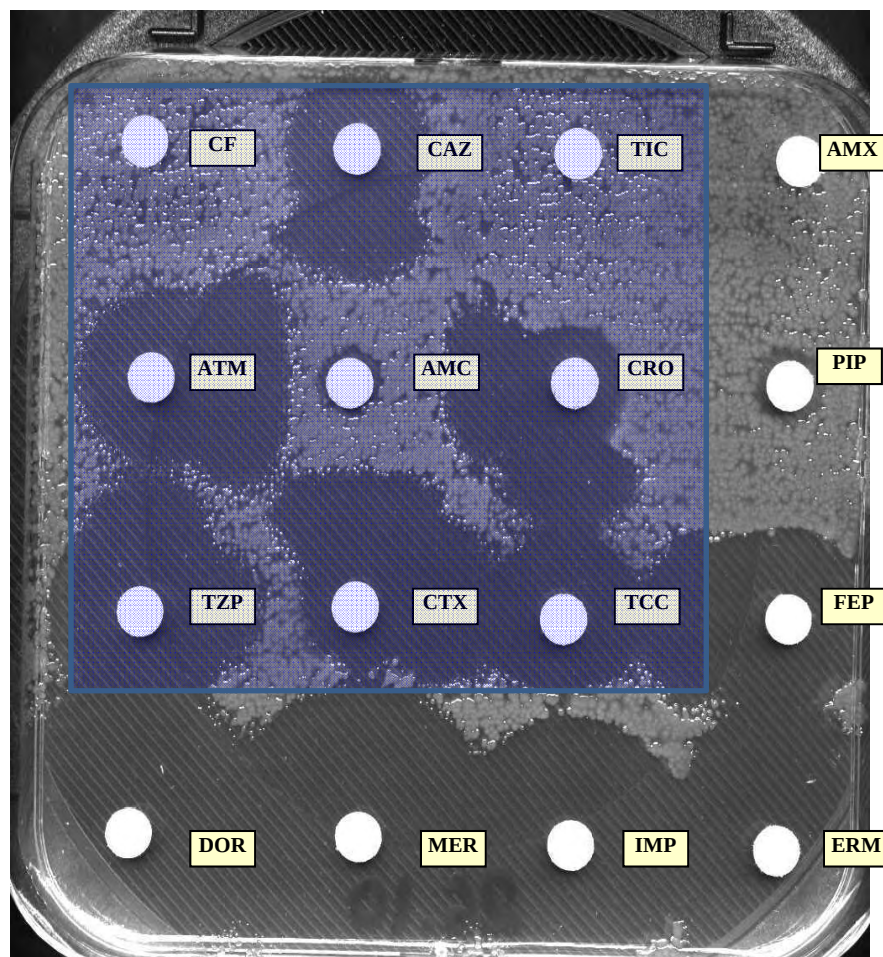
		Sensibles	Intermédiaires	Résistantes
	Total souches	%	%	%
AC.NALIDIXIQUE	2493	72,7	6,4	20,9
LEVOFLOXACINE	2386	83,1	2,6	14,2
CIPROFLOXACINE	2493	83,9	1,4	14,7

89% des 142 souches NAL I ➔ CIP et LEV S

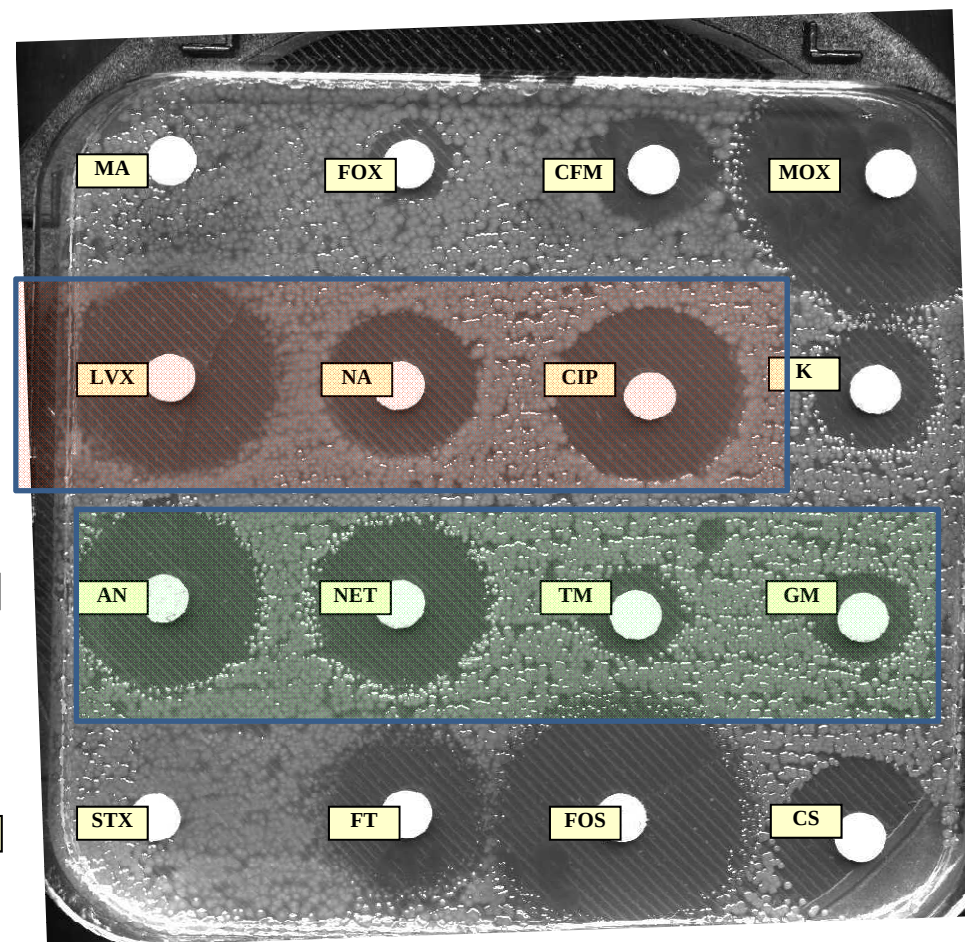
17% des 91 souches NAL R ➔ CIP et LEV S

Détection des souches *aac6'-Ib-cr*

Phénotype typique et résistances associées



Beta-lactamase à spectre étendu



aac6'-Ib-cr

AAC(3)-II

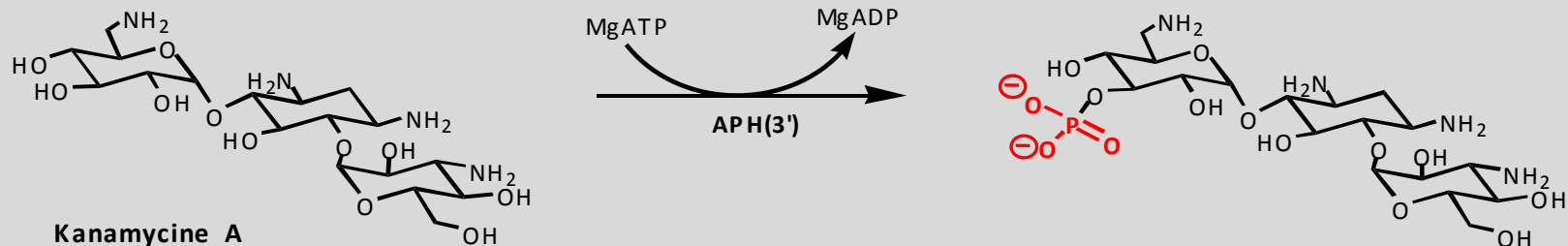
Les aminosides

Des antibiotiques à ne pas oublier
Même parfois seuls en cas de problème

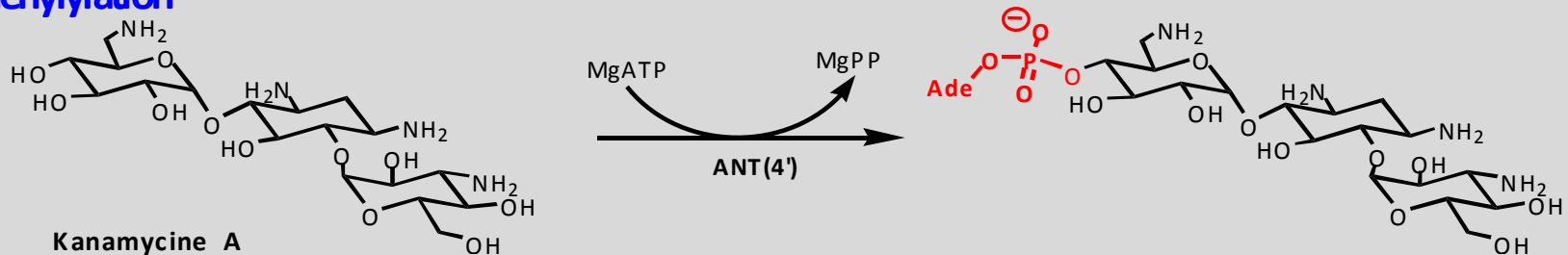
un mécanisme classique
Deux autres moins classiques
Dont 1 inquiétant (lequel??)

Mécanisme de résistance par modification des aminosides

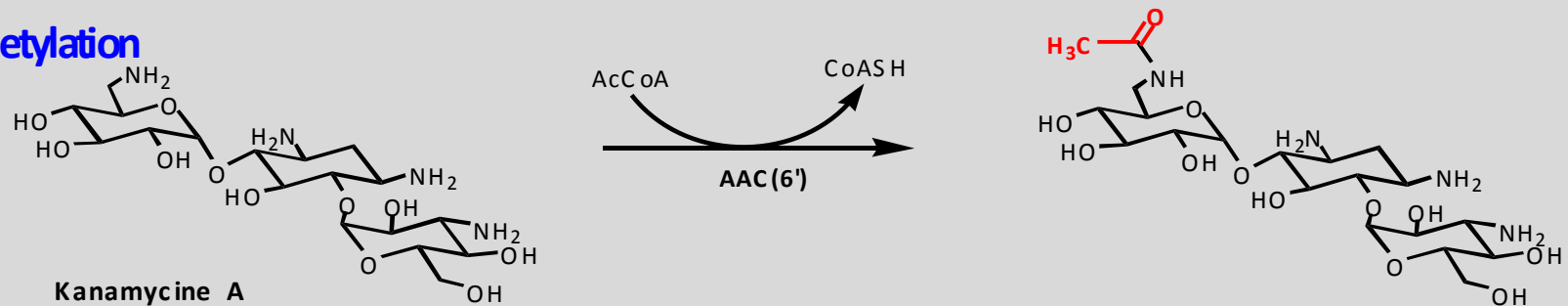
Phosphorylation



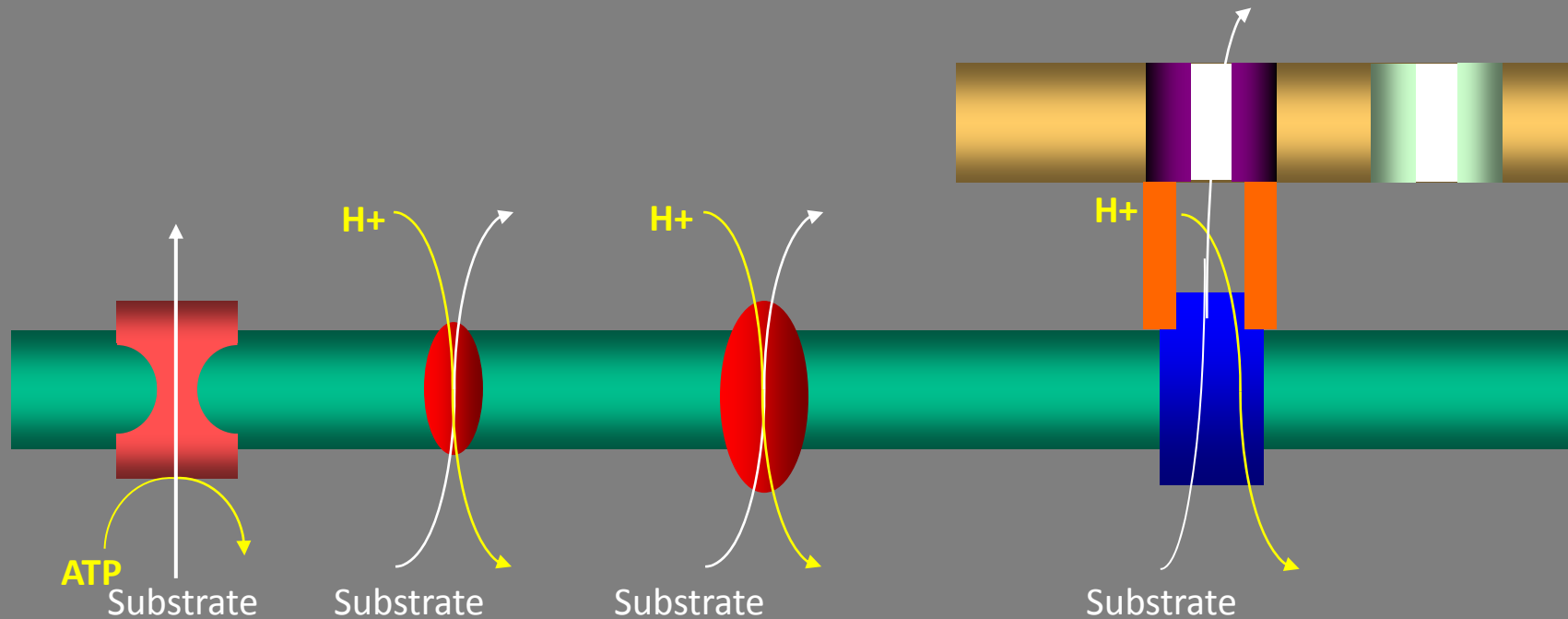
Adenylylation



Acetylation



Aminoglycoside efflux pumps



ABC

LmrA L. lactis

SMR

YkkC/D E. coli

MF, MATE

Tap M. fortuitum
MdfA E. coli

NorM V. parahaemolyticus
YdhE E. coli

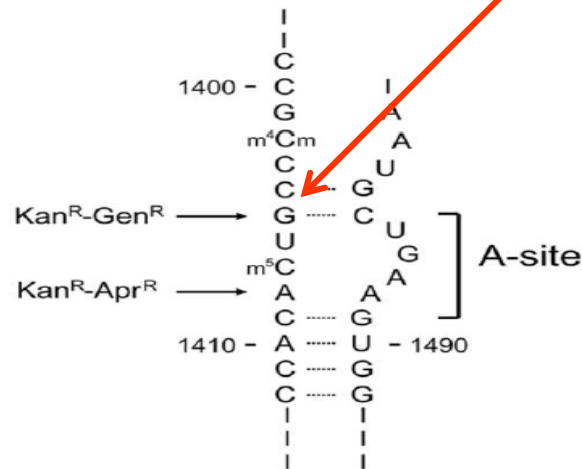
RND

MexY P. aeruginosa
AmrA B. pseudomallei
AcrD E. coli

Substrats de la pompe AdeABC: *Acinetobacter*

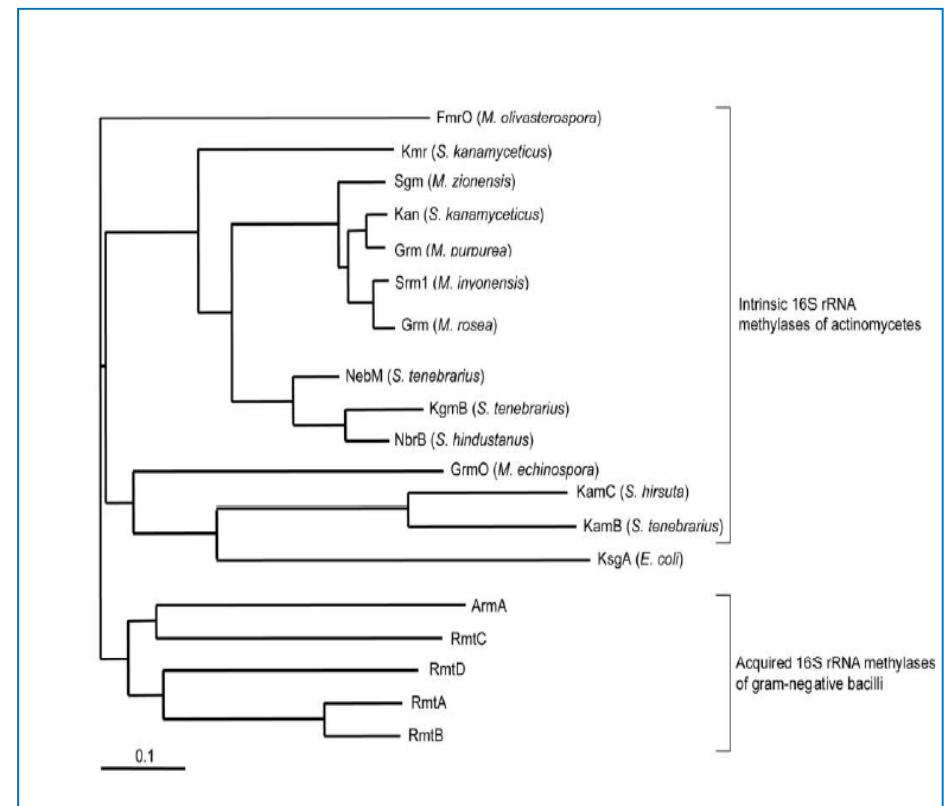
Souche	CMI (µg/ml)													
	Km	Ak	Gm	Tm	Nt	Ct	Te	Em	Cm	Tp	Sx	Ox	No	Pe
BM4454-1	1	1	≤0.25	≤0.25	0.5	4	8	8	128	4	2	4	64	16
BM4454	4	8	8	2	16	16	64	64	512	64	64	64	512	256

Methylation de l'ARN 16S : ArmA RMtA,B, C Ou la multirésistance aux aminosides



R : gentamicine, tobramycine,
amikacine.
Sauf streptomycine

Plasmidique : ArmA +CTX-M
RmtB +Qnr



armA 30.4 30.2 IS26, Tn1548 bla_{CTX-M-3}

S. marcescens (J, F, K), *C. freundii* (P, K, F, Bu), *Citrobacter amalonaticus* (Be), *K. pneumoniae* (F, S, T, K, Bu, Be), *K. oxytoca* (Bu), *E. coli* (J, T, S, F, Bu, Be), *Enterobacter cloacae* (F, K, Be), *Enterobacter aerogenes* (Bu, Be), *P. mirabilis* (F), *Salmonella enterica* Enteritidis (Bu), *S. enterica* Oranienburg (P), *Shigella flexneri* (Bu), *Acinetobacter* species (J, K)

Résistance chez les Gram +

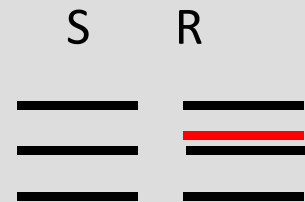
Autres Gram + R aux β -lactamines avec modification de cible : PLP

Staphylocoque doré : PLP 2A EN+

30% hôpital/ rare en ville

Entérocoque : PLP5 mutée

Pneumocoque : PLP mosaïque



E.faecium

Quel niveau de résistance à l'amoxicilline ?

Quel % ?

Jusqu'à quelle CMI peut on les traiter ?

E-test *E. faecium* 2001-2009

Sensibilité des Entérocoques isolés des serv.clin/pvt diag HEGP

Période fixe allant du 01/01/2001 au 31/12/2009

Espèce **Enterococcus faecium**

Groupe de services **HEGP CLIN**

Groupe de Prélèvements **HEGP DIAG**

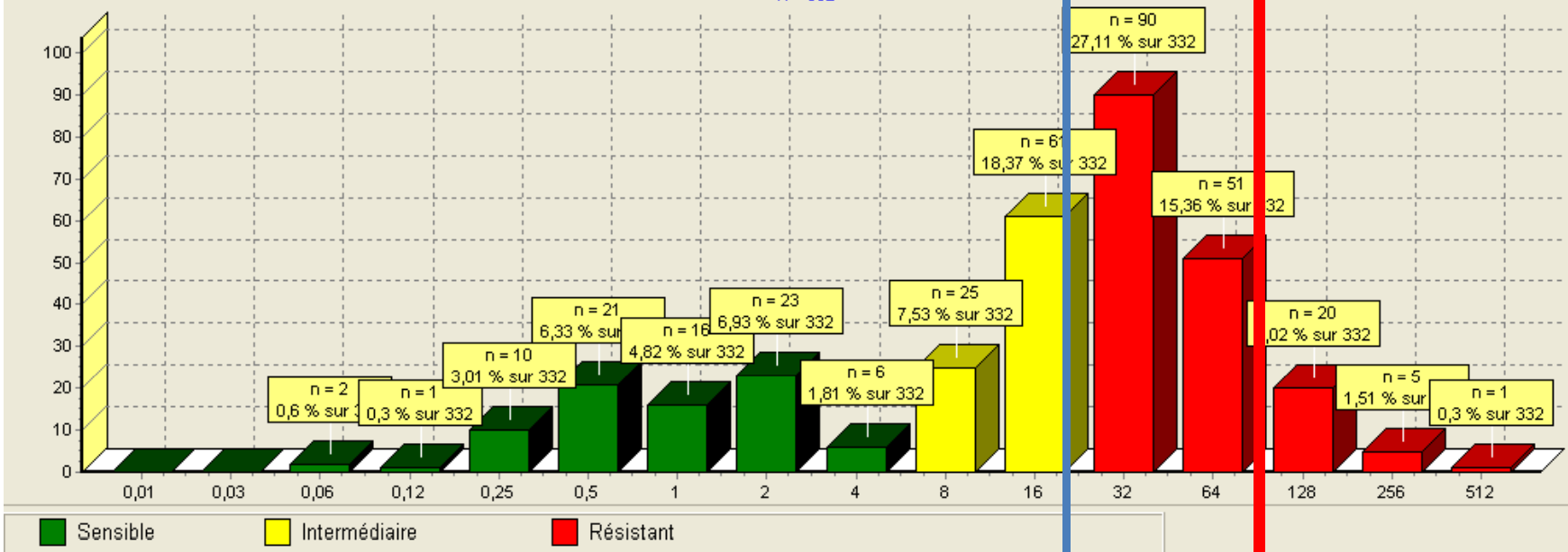
Toutes les origines cumulées

Toutes les localisations cumulées

Tous les médecins cumulés

50%

AMOXI CMI
N = 332



S.Aureus

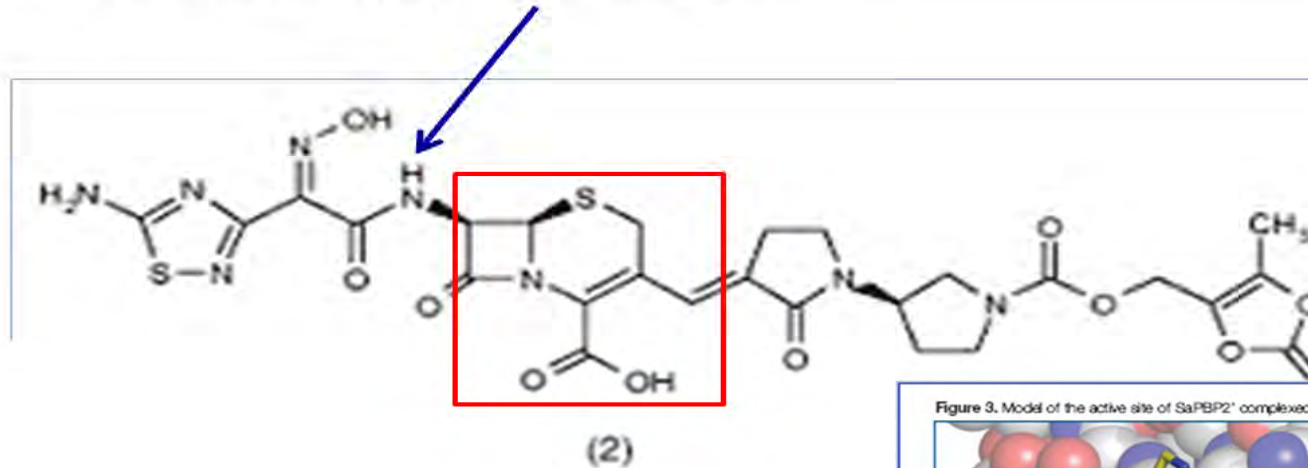
Existe't il des beta-lactamines actives sur
les SARM

Des antibiotiques qui se fixent sur la PBP2A
de *S.aureus*

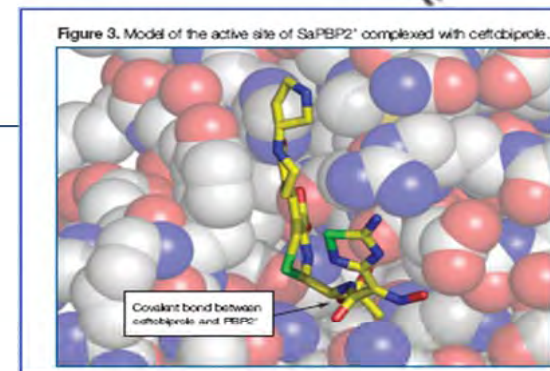
Retour à une bonne affinité

Ceftobiprole

7-aminothiadiazolylhydroxyiminoacetyl



La chaîne en C 7 permet l'activité
anti SARM
Meilleure accrochage à la PBP2a



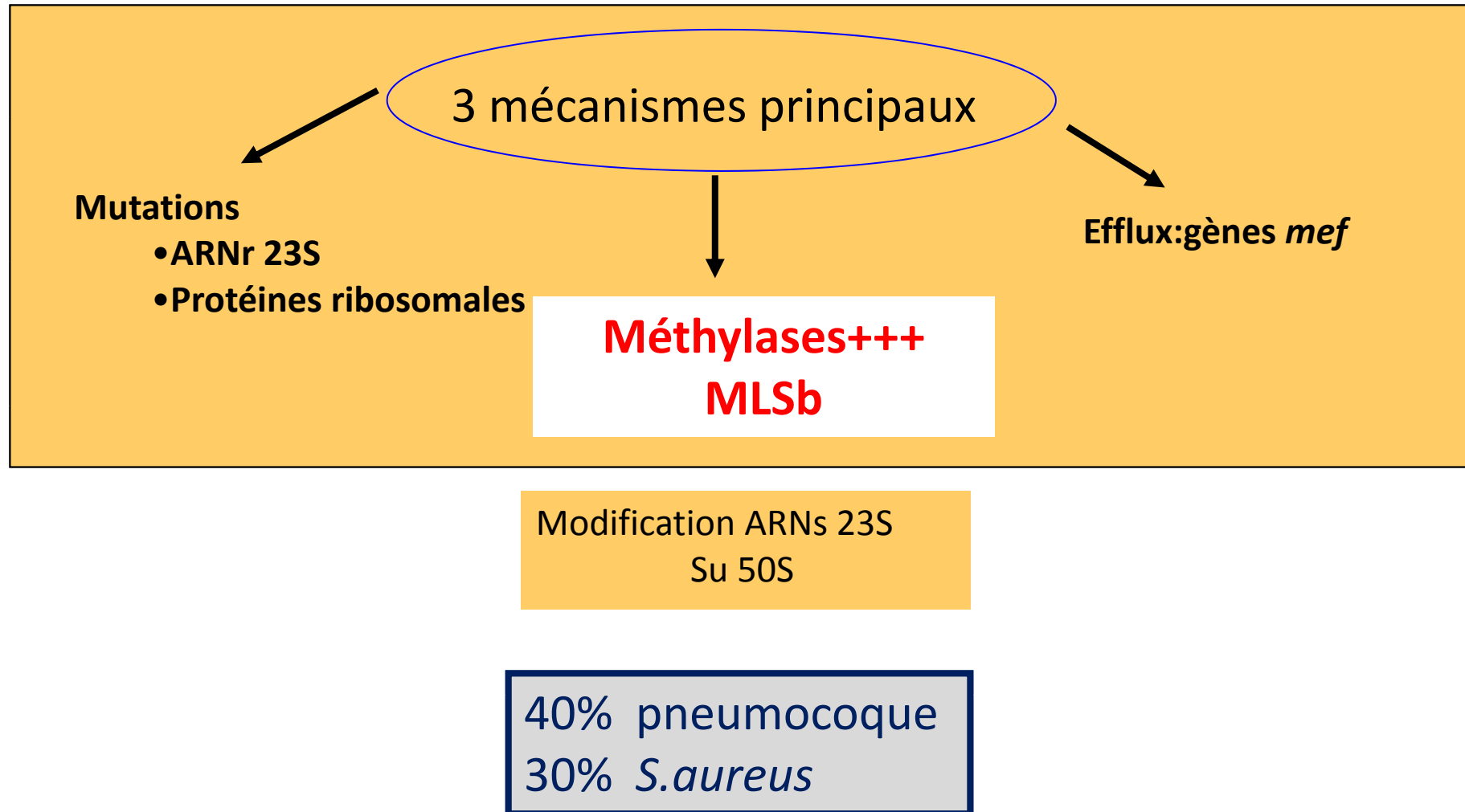
Ceftaroline

MIC sur SARM: 0.5-2 µg/ml

La résistance aux macrolides

Quid des kétolides (télythromycine)

Mécanismes de la R aux Macrolides chez les cocci à Gram positif



**Telithromycine sur des souches
Erythromycine R
S.Pneumoniae et *S.pyogenes* ???**

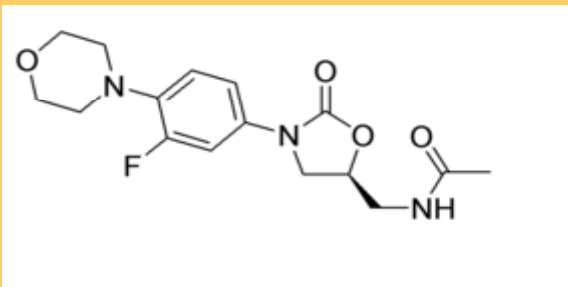
<i>S.Pneumoniae</i>	CMI	50%	90%
Macrolide S	0.015-0.03	0.03	0.03
<i>erm</i> (B)	0.03-2	0.06	1
<i>mef</i> (A)	0.03-0.5	0.125	0.25
<i>erm</i> (A)	0.03-0.06		
<i>erm</i> (B) <i>mef</i> (A)	0.03-2	0.5	1

<i>S.pyogenes</i>	CMI	50%	90%
Macrolide S	0.03-0.06	0.06	0.06
<i>erm</i> (B)	0.03-16	8	16
<i>mef</i> (A)	0.125-1	0.5	1
<i>erm</i> (A)	0.03-0.25	0.06	0.125

La résistance aux Oxazolidine

Quid du linézonide

Combien de mécanismes de résistance?



Resistance au **Linezolid** est associée
avec la même mutation
dans les différents **23S rRNA genes**

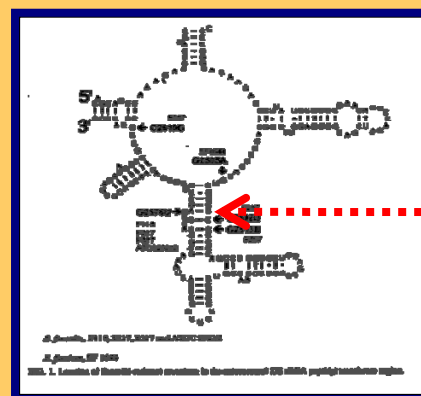
Souche de patient

TABLE 1. Correlation of linezolid resistance levels with percentage of mutated 23S rRNA genes^a

Enterococcal strain	Linezolid MIC (µg/ml)	No. of mutated genes/total no. of 23S genes (%)
<i>E. faecium</i> LS-1	2	0/6 (0)
<i>E. faecium</i> LR-6	8	1/6 (17)
<i>E. faecium</i> LR-9	16	1/6 (17)
<i>E. faecium</i> LR-1	32	2/6 (33)
<i>E. faecium</i> LR-3	32	2/6 (33)
<i>E. faecium</i> LR-5	32	2/6 (33)
<i>E. faecium</i> LR-8	32	3/6 (50)
<i>E. faecium</i> LR-7	64	4/6 (67)
<i>E. faecium</i> LR-4	64	5/6 (83)

23S rRNA genes are present
6 copies / *E. faecium*
5 Copies / *S. aureus*

Substitution **G2676T**



Lobritz et al AAC 2003
Marshall et al AAC 2002

Cfr: une methyltransferase plasmidique

MIC ($\mu\text{g/ml}$) ^{a,b}									
		Q-D	LZD	CLI	CHL	FFC	ERY	ATV	TEL
<i>S. aureus</i> RN4220		0.25	0.5	0.125	4	2	0.25	2	≤ 0.063
<i>S. aureus</i> RN4220::p8CF33	cfr fexA	1	4	256	256	128	0.25	2	≤ 0.063

La famille des POLYMYXINES

Colistine : Colimycine 1959

Quel risque ??

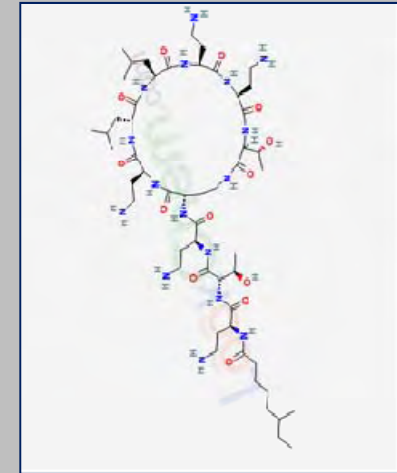
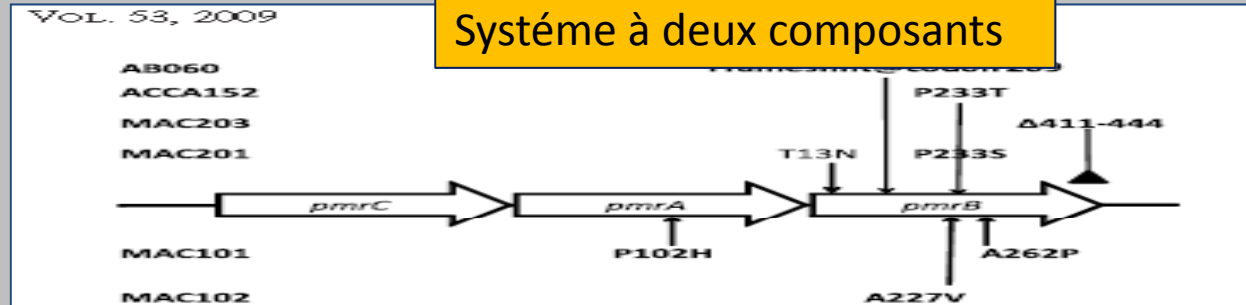
Un petit rappel :

la concentration plasmatique ne dépasse pas 2-3 µg/ml

Quel mécanisme de résistance ?

Resistance à la colimycine

1



2



Modification du Lipide A de la Mb Externe → diminue les charges négatives

Fréquence de mutation

<i>P. aeruginosa</i>	10^{-6-7}	2 → 32 µg/ml
<i>Acinetobacter</i>	10^{-6-7}	2 → 32 µg/ml
<i>Enterobacter</i>	10^{-7}	1 → 32 µg/ml

Moralité

- Beaucoup de mécanismes de résistance
- Souvent des résistances associées
- Quid des bas niveaux ?
- Connaître son épidémiologie locale est indispensable

Première intention

Parfois il vaut mieux sauter très haut
pour revenir en arrière !!!!!!!!!

P. aeruginosa

RM 15422 Pia.

CMI coli = 4µg/ml

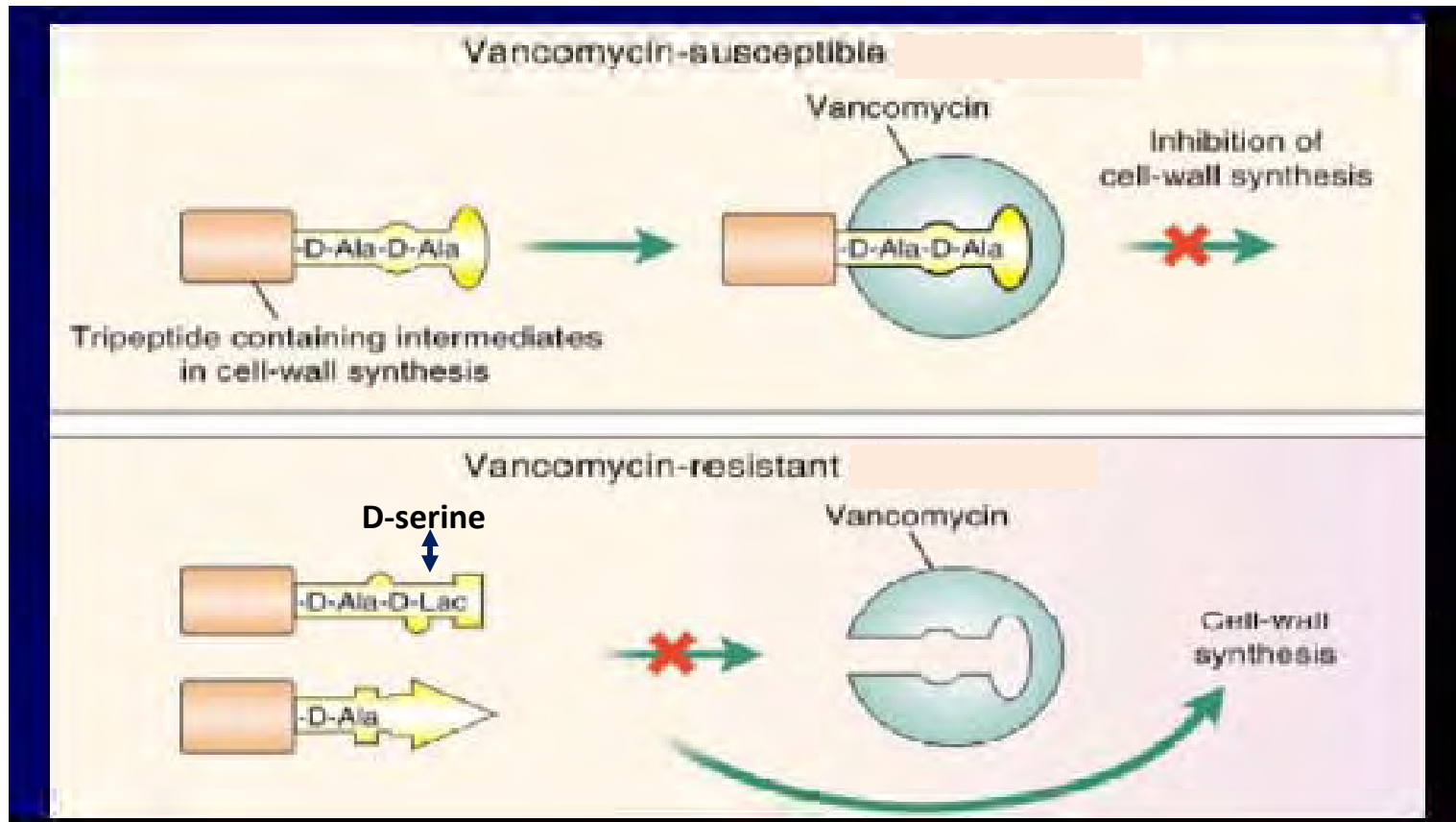
Sélectionné sur			
µg	x CMI	Fréquence	CMI de la coli sur les mutants
8	2	2,8.10 ⁻³	64
16	4	1,3.10 ⁻⁷	256
32	8	6,7.10 ⁻⁸	256

Enterobacter

15491

CMI coli = 1µg/ml

Sélectionné sur			
µg	x CMI	Fréquence	CMI de la coli sur les mutants
2	2	3,2.10 ⁻²	32
4	4	3,8.10 ⁻⁶	32
8	8	3,9.10 ⁻⁷	32
16	16	3,2.10 ⁻⁷	32



Van A → N	Vancomycine	>128 → 12/32 µg/ml
Van B	Vanco 4/64 µg/ml	Teicho 1µg/ml

La famille des POLYMYXINES

Colistine : Colimycine 1959

- **Molécules polypeptidiques cycliques de haut poids moléculaire**
- **Se fixent sur la membrane cytoplasmique**
- **Actifs sur les bacilles à Gram -**

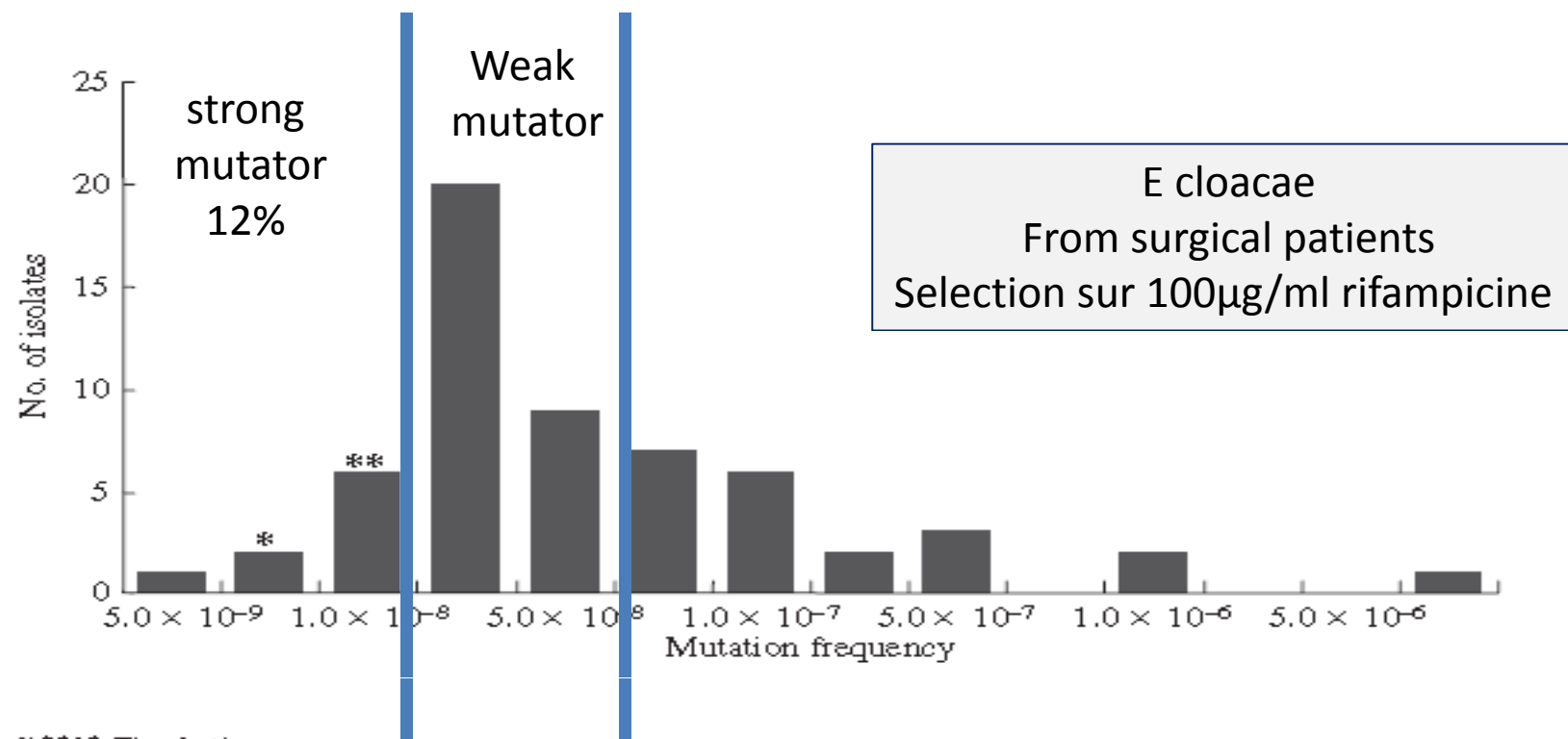
Daptomycine

- **Molécule Lipopetide Cyclique**
- **Actifs sur les bacilles à Gram +**

Bactéricides

Hypermutateur
Anomalie du système de réparation de l'ADN

P. aeruginosa 50% de souches de mucoviscidose



©2010 The Authors

CMI 2010 Matsushima et al

TABLE 1. Comparison of MICs of antimicrobials among the strong mutator, weak mutator and non-mutator isolates of *Enterobacter cloacae*^a

Agent	MIC	Overall, (n = 59)	Mutators			p ^c
			Strong mutators, (n = 7)	Weak mutators, (n = 30)	Non- mutators, (n = 22)	
TZP	MIC ₅₀ ^b	16	128	16	2	<0.05
	MIC ₉₀	128	128	128	128	
CAZ	MIC ₅₀	32	64	32	1	<0.01
	MIC ₉₀	64	64	64	64	
IPM	MIC ₅₀	0.5	0.5	0.5	0.5	<0.05
	MIC ₉₀	1	32	8	4	
GEN	MIC ₅₀	1	32	1	1	0.1
	MIC ₉₀	32	32	2	32	
LVX	MIC ₅₀	2	2	0.25	0.25	<0.05
	MIC ₉₀	4	16	2	4	

TZP, piperacillin–tazobactam; CAZ, ceftazidime; IPM, imipenem; GEN, gentamicin; LVX, levofloxacin.

^aFor definition of strong mutators, weak mutators, and non-mutators, see text.

^bThe MIC was determined according to the guidelines of the CLSI [14].

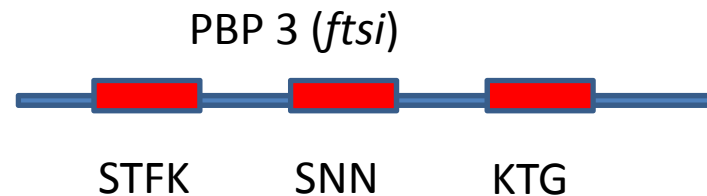
^cSpearman's rank correlation.

Haemophilus

TABLE 2. Amino acid substitutions identified in *ftsI* genes from BLNAR and BLPACR II *H. influenzae* strains^a

Subgroup	Strain or no. of strains	Amino acid substitution					MIC ₅₀ (μg/ml)			
		Surrounding SSN motif			Near KTG motif		AMP	CTX	CRO	MEM
		Met-377	Ser-385	Leu-389	Arg-517	Asn-526				
Control	MT196						0.125	0.016	0.004	0.031
BLNAR										
I	9	Ile	Thr		His		1	0.25	0.063	0.125
II	2	Ile	Thr	Phe	His		8	1	0.25	0.125
III	7		Thr			Lys	2	0.25	0.063	0.25
IV	1	Ile	Thr			Lys	1	0.125	0.031	0.25
V	1		Thr	Phe		Lys	2	0.125	0.063	0.125
VI	35	Ile	Thr	Phe		Lys	4	0.5	0.125	0.25
BLPACR II										
VII	1		Thr		His		32	1	0.25	0.125
VIII	6	Ile	Thr	Phe		Lys	64	0.5	0.125	0.25

^a A total of 55 BLNAR strains and 7 BLPACR II strains were tested.



0% (1999) → 20% 2002

Hasegawa AAC 2004

Antimicrobial agent and resistance class	MIC (μg/ml)		
	50%	90%	Range
4MP			
BLNAS (n = 115)	0.25	0.5	0.031-0.5
BLPAR (TEM-1) (n = 61)	8	16	2-64
Low-BLNAR (n = 121)	1	2	0.5-2
BLNAR (n = 55)	2	16	1-16
BLPACR I (n = 36)	32	64	2-64
BLPACR II (n = 7)	32	64	16-64

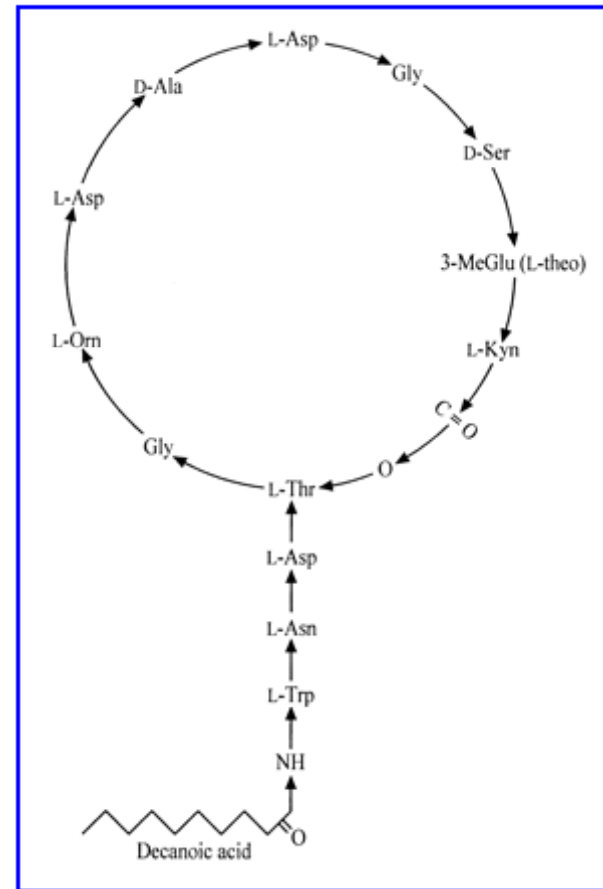
TABLE 1. Distribution of MICs of CXA-101 and comparators for a collection of 100 *P. aeruginosa* isolates obtained from 50 chronically-colonized cystic fibrosis patients

Antibiotic (breakpoints) ²	Number of isolates (%) inhibited at each antibiotic concentration (mg/L) (MIC ₅₀ and MIC ₉₀ are respectively highlighted in light and dark grey)										
	≤ 0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	≥ 128
CXA-101	9	20	32	19	11	1	3	1	2	1	1
CAZ (S ≤ 8-R ≥ 32)	1	1	2	5	25	23	18	6	6	4	9
FEP (S ≤ 8-R ≥ 32)	1	1	0	5	12	19	25	14	15	5	3
PTZ (S ≤ 64-R ≥ 128)	0	0	23	9	8	21	6	12	5	3	13
IMP (S ≤ 4-R ≥ 16)	2	0	6	6	11	26	20	14	2	5	7
MER (S ≤ 4-R ≥ 16)	25	14	15	16	11	5	7	3	2	2	0
TOB (S ≤ 4-R ≥ 16)	13	19	22	10	4	9	6	9	1	3	4
LEV (S ≤ 2-R ≥ 8)	1	8	15	23	20	11	13	6	2	1	0

²The CLSI susceptibility and resistance breakpoints (mg/L) are indicated. The tentative susceptibility breakpoint considered for CXA-101 is 8 mg/L.

CAZ, ceftazidime; FEP, cefepime; PTZ, piperacillin-tazobactam; IMP, imipenem; MER, meropenem; TOB, tobramycin; LEV, levofloxacin.

dapto



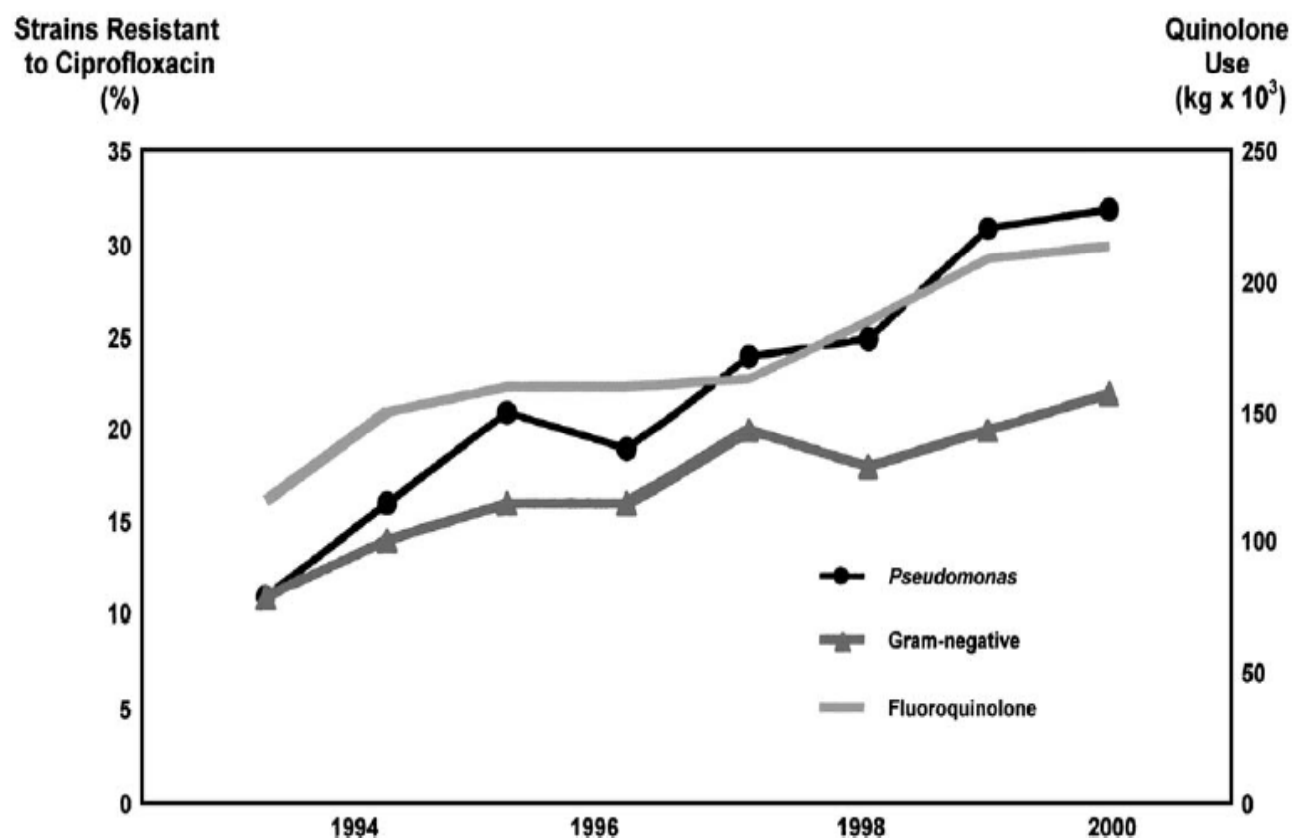


Fig 2. Increasing fluoroquinolone resistance in gram-negative bacilli related to increased fluoroquinolone usage in patients (N = 35,790) from 43 states. The 1990–1993 data points represent composite susceptibility and quinolone use for those 4 years. (Reprinted from JAMA.⁵⁴)

Broadenning the spectrum Does not Prevent emergence of β -lactamases



Penicillin

PENICILINASE

S.aureus



Penicillins +

Inhibitor of betalactamases

ESBL /TRI

Enterobacteriaceae



C3G+X

ESBL

Enterobacteriaceae



Carbapenems

CARBAPENEMASE

Enterobacteriaceae

P. aeruginosa

B. fragilis

Resistance aux antibiotiques

Beta-lactamines

Gram+

Betalactamases:

S.aureus

Proteine de Liaison à la Pénicilline (PLP)

S.Aureus

Enterococcus faecium

Streptococcus pneumoniae

Gram-

Betalactamases

Penicillinases classe A → BISE (plasmidique) +++++

Cephalosporinases classe C → chromosomique et plasmidique +

Carbapénèmase Classe A et B et D → plasmidiques +/-

Enterobactéries ,pseudomonas , acinetobacter

Glycopetides

Modification de la cible (plasmidique)

Resistance aux antibiotiques

Fluoroquinolones

Gram + et -

Mutation de la cible : gyrase et topoisomérase +++

Gram –

Efflux (Chromosomique et plasmidique QepA) +
protection (Qnr plasmidique) +

Modification de l'antibiotique (Acétylase AAC(6')-Ib-cr plasmidique)

Aminosides

Gram+et –

Modification de l'antibiotique (P et C)+++

Gram-

Modification de la cible (ribosome) Arm

Resistance aux antibiotiques

Macrolides et apparentés

Gram +

Modification de la cible: ribosome (méthylation)+++ (P et C)

Efflux

Modification de l'antibiotique

Mutation de la cible ribosome ARN et protéines L2 et L4

Linezolide

Gram +

Mutation de la cible ribosome rARN 23S (C)

Modification de la cible (méthylation)

Tetracyclines

Gram +

Protection de la cible tetM +++

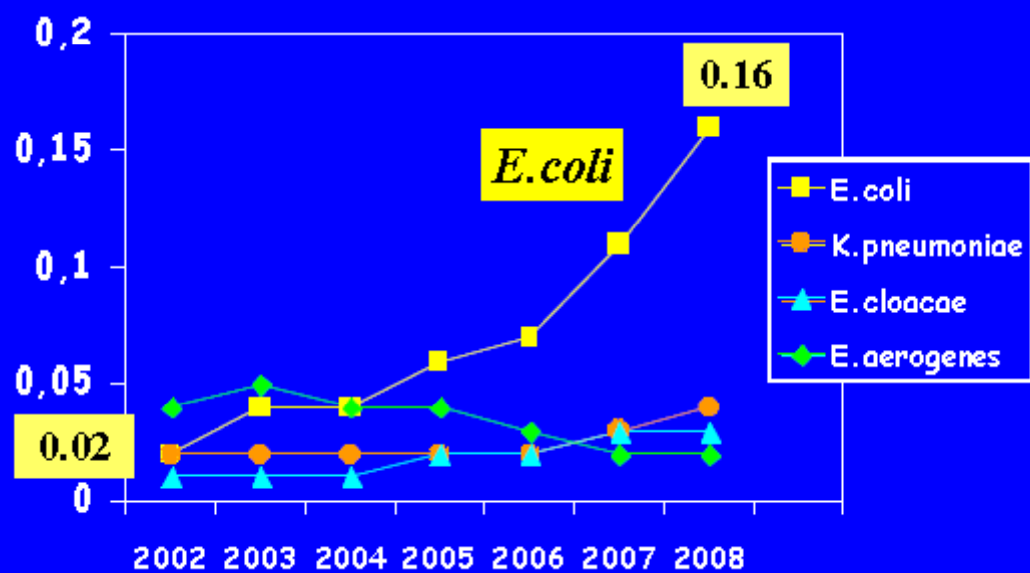
Gram -

Efflux +++

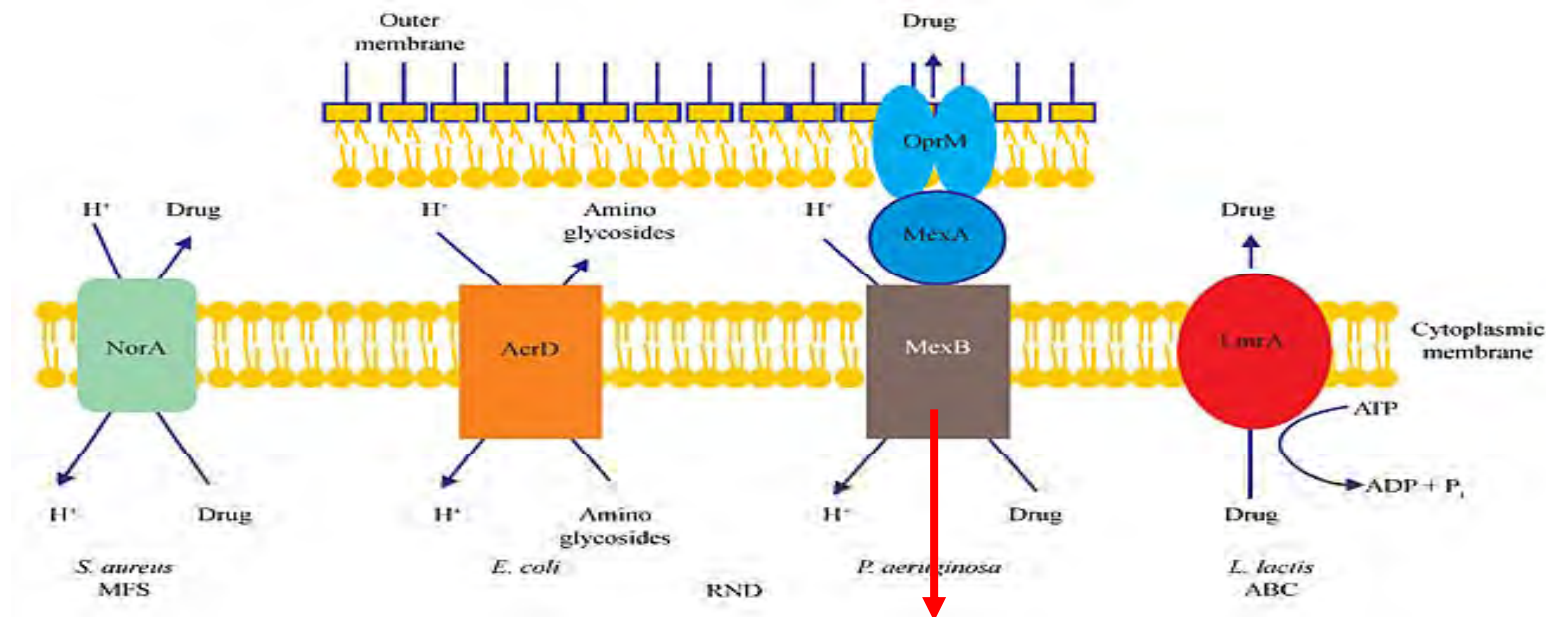
Pseudomonas
Hypermutateur
MDR
ORD
Cepease Déréprimée
Pompae d'efflux

Beta-lactam Fluoroquinolones aminosides

ESBL National survey (« RAISIN »)
Incidence rate / 1,000 DHs of ESBL per species
2002-2008 (3 months/year)



Multiresistance chez *P. aeruginosa*



	CIPROFLOXACIN Fluoroquinolone	CEFEPIME b-lactamine	IMIPENEM b-lactamine	GENTAMICIN Aminoglycoside
PAO wt	0.25	2	2	2
FK106 <i>nfxB</i> mutant	2	8	0.5	0.5

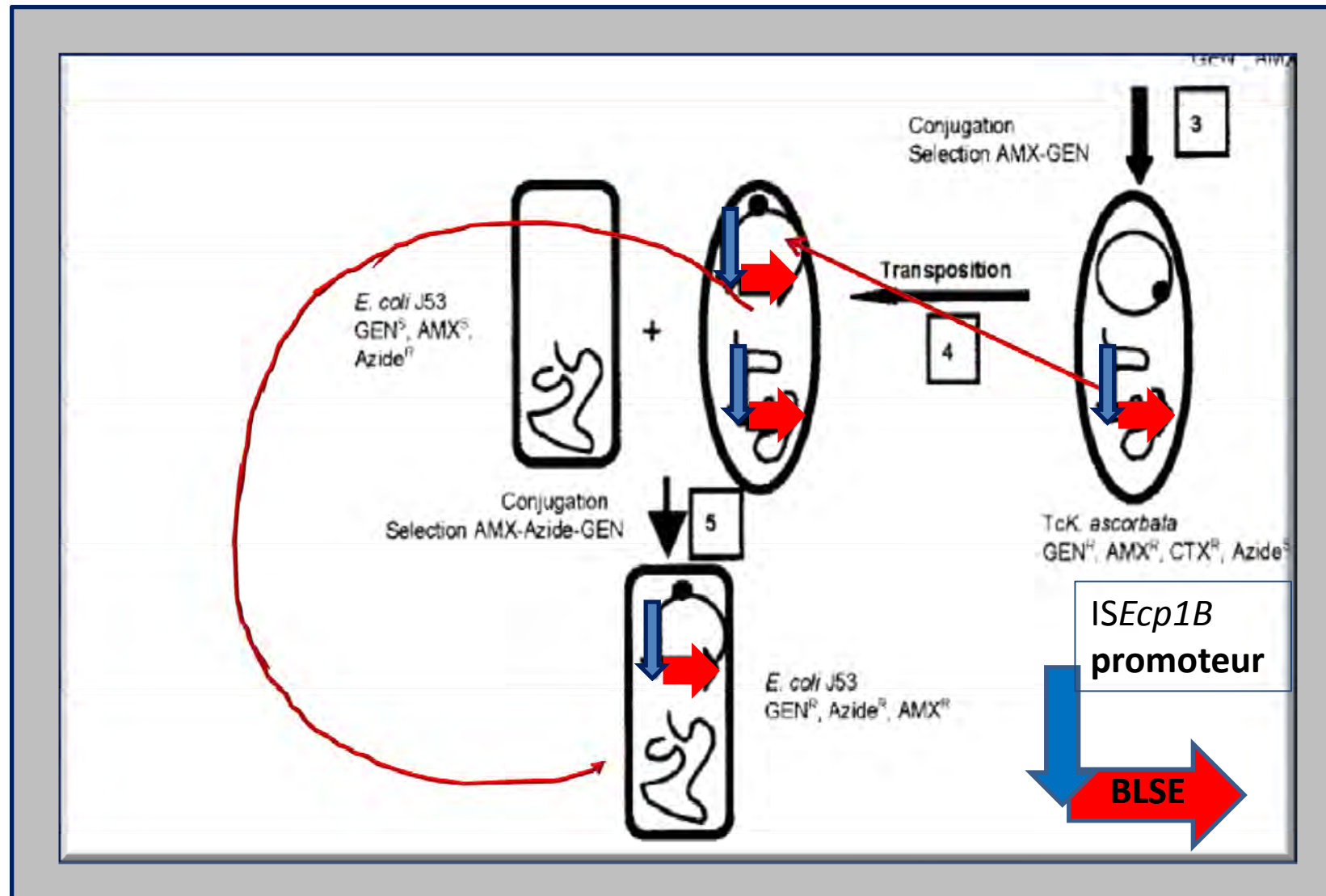


	IC50 (µg/ml) <i>P. aeruginosa</i> 27853		
PLP	DOR	IPM	MEM
1a	0.8	0.1	0.6
1b	0.6	0.1	0.6
2	0.04	0.1	0.06
3	0.06	0.3	0.08
4	<0.008	<0.008	0.02
CMI (µg/ml)	0.25	2	0.25

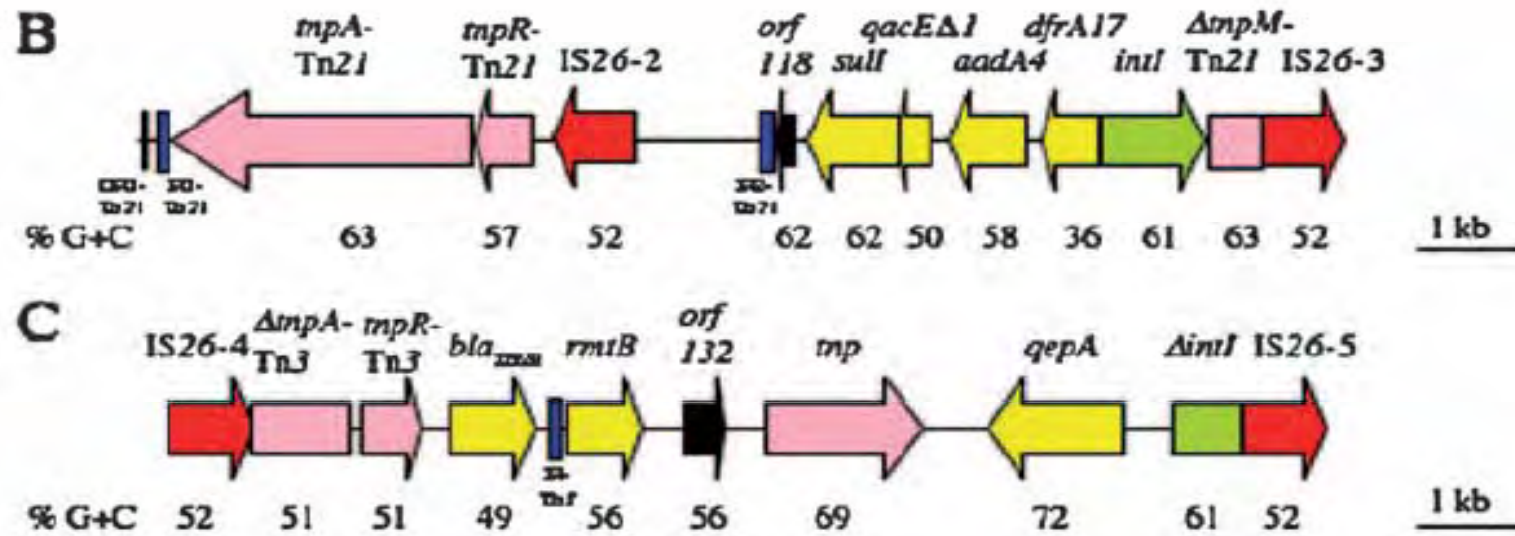
Organism, antimicrobial agent, and phenotype (n)	MIC (µg/ml)			
	Range	Mode	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>P. aeruginosa</i>				
Doripenem ^b				
IPM S (668)	0.03–32	0.12	0.25	1
IPM NS (207)	0.12–>32	4	2	16
IPM				
IPM S	0.25–4	2	2	4
IPM NS	8–>32	8	16	>32
Meropenem				
IPM S	0.03–32	0.5	0.5	2
IPM NS	0.25–>32	16	8	32



Origine des CTX-M Kluyvera → E.coli



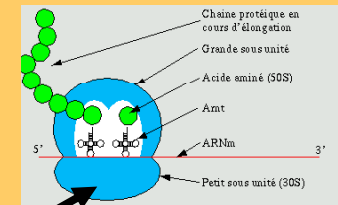
1 plasmide



Sulf/tMP
Aminosides
Quinolones
Betalactamines

Perichon et al AAC 2008

Toto-resistance in *E.coli*



pIP1206

- β lactam: Amoxicilline , C3G
- Aminoglycosides: Genta, Amika, Tobra
- Quinolones: ciprofloxacin
- Tetracyclines
- Trimethoprim-sulfamethoxazole

- Tem, ESBL
- RmtB (methylation of the 16S rRNA)
- Gyrase + QepA(MFS)
- TetA
- dhfrA17, sul1

Low level resistance
to Cipro

If Carbapenem R is added
then it is almost complete !!!

Perichon et al AAC 2007

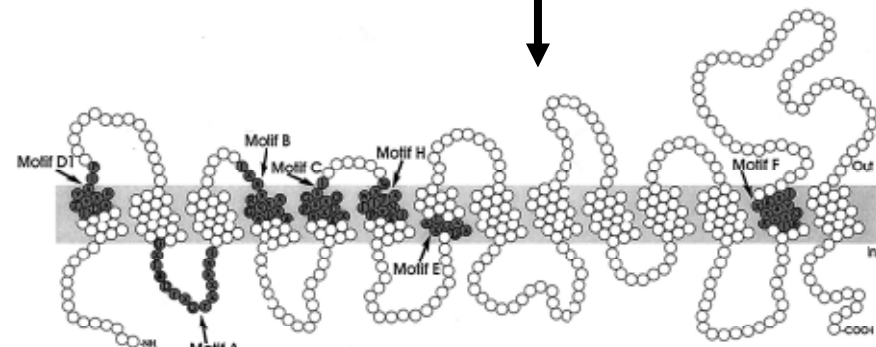


FIG. 4. Structural model for the 14-TMS multidrug transporters of the MFS. The residues constituting the conserved sequence motifs are shaded.

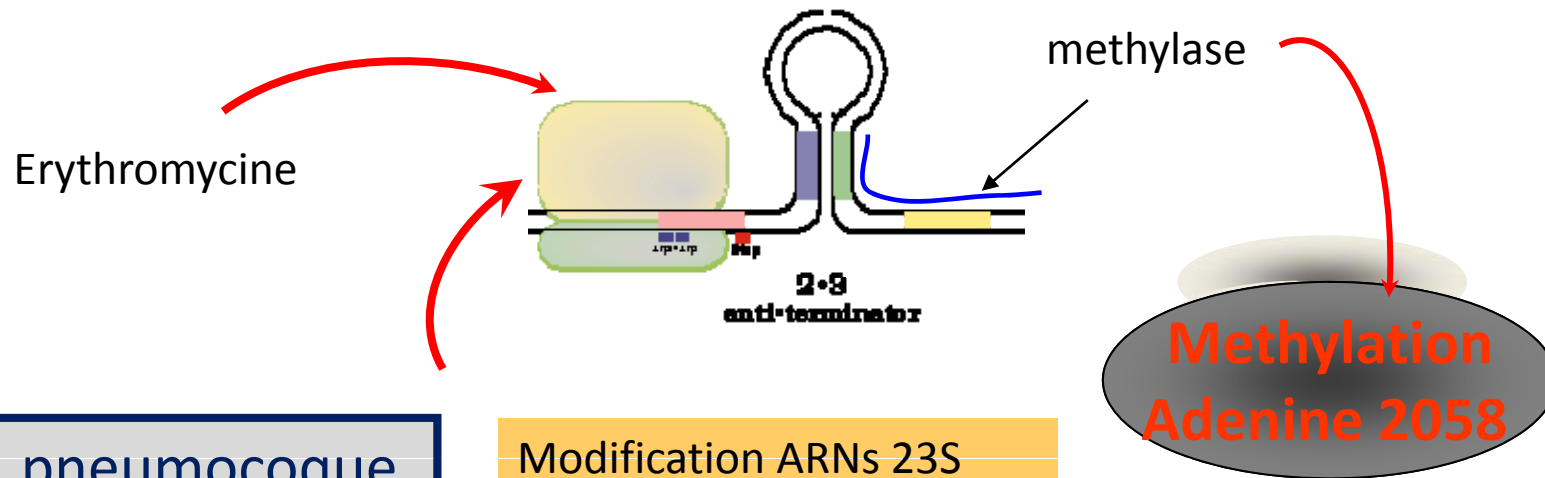
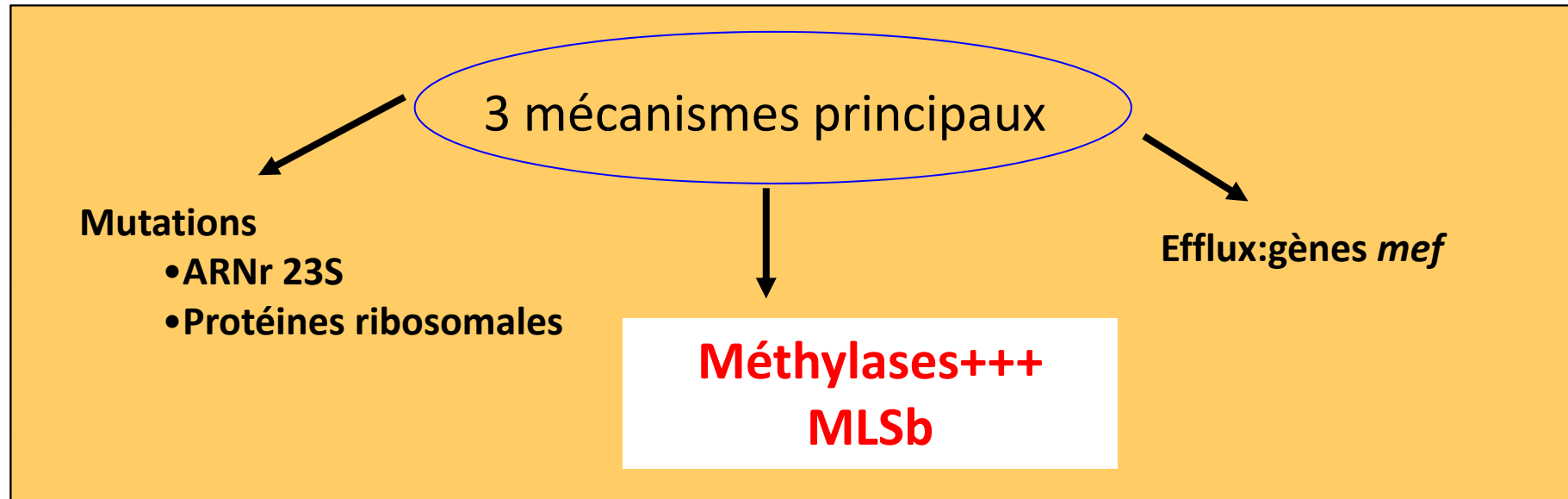
Risque d'acquisition de BLSE

TABLE 3. Travel destinations of travelers who were negative for ESBL-producing strains before the trip and rate of fecal colonization with ESBL-producing *E. coli* strains upon return^a

Continent or region	No. of travelers	No. (%) of travelers positive for ESBL-producing isolates
Africa	25	1 (4)
Asia (India excluded)	31	10 (32)
Central America	6	0 (0)
India	8	7 (88)
Middle East	14	4 (29)
North America	2	0 (0)
South America	1	0 (0)
Southern Europe	16	2 (13)

^a The rate of acquisition of ESBL-producing strains was highest for travelers visiting India ($P < 0.001$). Three participants visited more than one continent, and therefore, the sum of travelers in this table exceeds the actual number of 100.

Mécanismes de la R aux Macrolides chez les cocci à Gram positif



40% pneumocoque
30% *S.aureus*

Modification ARNs 23S
Su 50S