

MÉCANISME DE RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES CHEZ LES BGN

Pierre BOYER (Lab. bactério)

pierreboyer@unistra.fr

Résistance naturelle

Résistance acquise

Résistance naturelle

- Elle fait partie du **patrimoine génétique** de la bactérie

Résistance acquise

Résistance naturelle

- 📌 Elle fait partie du **patrimoine génétique** de la bactérie
- 📌 Elle est systématiquement **transmissible** à la descendance (verticale)

Résistance acquise

Résistance naturelle

- 📌 Elle fait partie du **patrimoine génétique** de la bactérie
- 📌 Elle est systématiquement **transmissible** à la descendance (verticale)
- 📌 Toutes les souches isolées sont résistantes (**95 %**)

Résistance acquise

Résistance naturelle

- 📌 Elle fait partie du **patrimoine génétique** de la bactérie
- 📌 Elle est systématiquement **transmissible** à la descendance (verticale)
- 📌 Toutes les souches isolées sont résistantes (**95 %**)
- 📌 Le support génétique : très souvent le **chromosome**

Résistance acquise

Résistance naturelle

- Elle fait partie du **patrimoine génétique** de la bactérie
- Elle est systématiquement **transmissible** à la descendance (verticale)
- Toutes les souches isolées sont résistantes (**95 %**)
- Le support génétique : très souvent le **chromosome**
- **Tous les mécanismes biochimiques sont impliqués** : perméabilité-expulsion, enzymes de modification, cibles non affines pour l'antibiotique

Résistance acquise

Résistance naturelle

- Elle fait partie du **patrimoine génétique** de la bactérie
- Elle est systématiquement **transmissible** à la descendance (verticale)
- Toutes les souches isolées sont résistantes (**95 %**)
- Le support génétique : très souvent le **chromosome**
- **Tous les mécanismes biochimiques sont impliqués** : perméabilité-expulsion, enzymes de modification, cibles non affines pour l'antibiotique

Résistance acquise

- **Concerne une espèce ou un genre bactérien qui « au départ » était sensible**

Résistance naturelle

- 📌 Elle fait partie du **patrimoine génétique** de la bactérie
- 📌 Elle est systématiquement **transmissible** à la descendance (verticale)
- 📌 Toutes les souches isolées sont résistantes (**95 %**)
- 📌 Le support génétique : très souvent le **chromosome**
- 📌 **Tous les mécanismes biochimiques sont impliqués** : perméabilité-expulsion, enzymes de modification, cibles non affines pour l'antibiotique

Résistance acquise

- 📌 **Concerne une espèce ou un genre bactérien qui « au départ » était sensible**
- 📌 **Ne concerne qu'une partie** de l'ensemble des souches que l'on isole

Résistance naturelle

- Elle fait partie du **patrimoine génétique** de la bactérie
- Elle est systématiquement **transmissible** à la descendance (verticale)
- Toutes les souches isolées sont résistantes (**95 %**)
- Le support génétique : très souvent le **chromosome**
- Tous les mécanismes biochimiques sont impliqués** : perméabilité-expulsion, enzymes de modification, cibles non affines pour l'antibiotique

Résistance acquise

- Concerne une espèce ou un genre bactérien qui « au départ » était sensible
- Ne concerne qu'une partie** de l'ensemble des souches que l'on isole
- Peut être transmissible horizontalement** et verticalement

Résistance naturelle

- Elle fait partie du **patrimoine génétique** de la bactérie
- Elle est systématiquement **transmissible** à la descendance (verticale)
- Toutes les souches isolées sont résistantes (**95 %**)
- Le support génétique : très souvent le **chromosome**
- **Tous les mécanismes biochimiques sont impliqués** : perméabilité-expulsion, enzymes de modification, cibles non affines pour l'antibiotique

Résistance acquise

- **Concerne une espèce ou un genre bactérien qui « au départ » était sensible**
- **Ne concerne qu'une partie** de l'ensemble des souches que l'on isole
- **Peut être transmissible horizontalement** et verticalement
- **Mutation chromosomique** ou acquisition de matériel génétique exogène

Résistance naturelle

- 📌 Elle fait partie du **patrimoine génétique** de la bactérie
- 📌 Elle est systématiquement **transmissible** à la descendance (verticale)
- 📌 Toutes les souches isolées sont résistantes (**95 %**)
- 📌 Le support génétique : très souvent le **chromosome**
- 📌 **Tous les mécanismes biochimiques sont impliqués** : perméabilité-expulsion, enzymes de modification, cibles non affines pour l'antibiotique

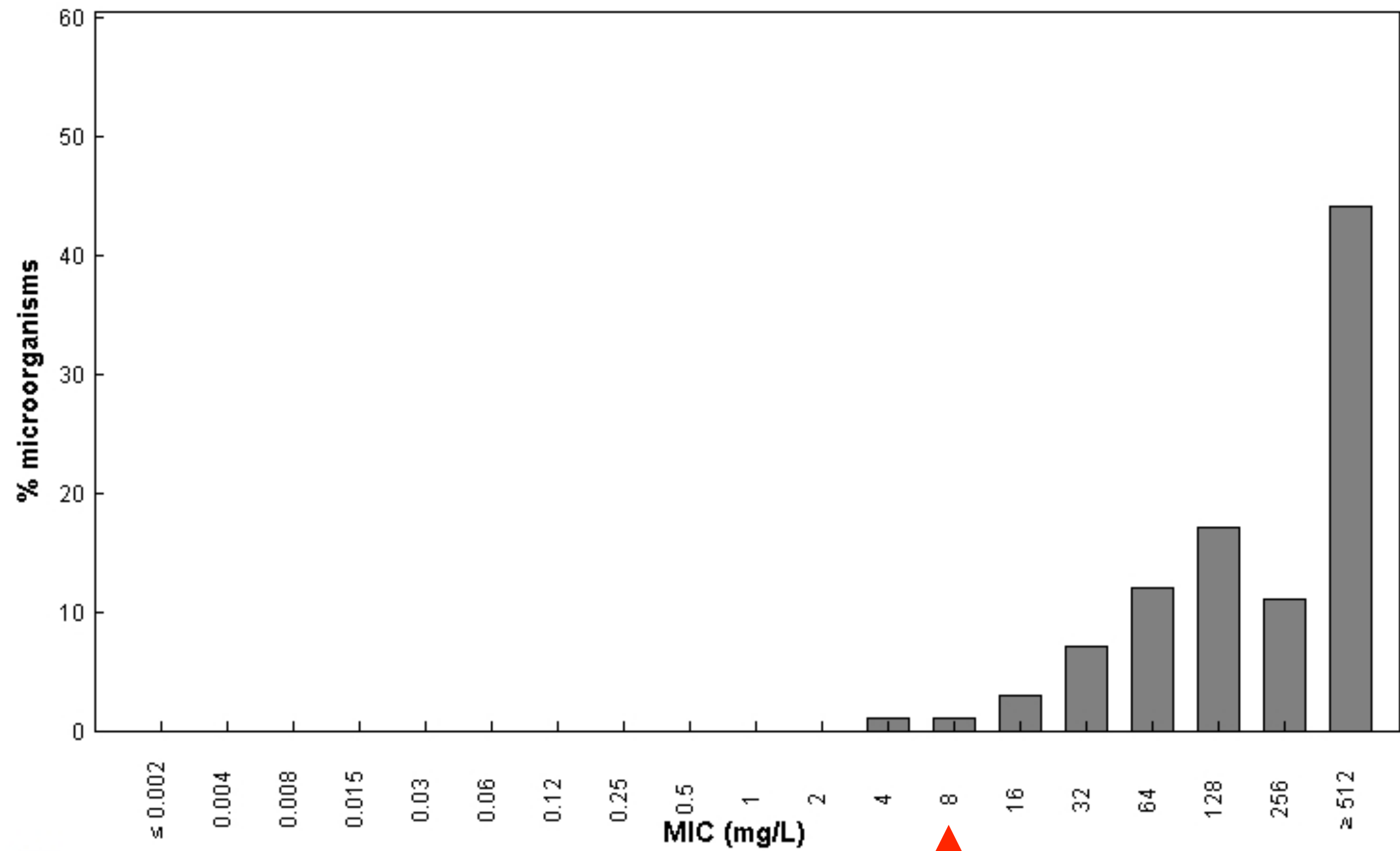
Résistance acquise

- 📌 **Concerne une espèce ou un genre bactérien qui « au départ » était sensible**
- 📌 **Ne concerne qu'une partie** de l'ensemble des souches que l'on isole
- 📌 **Peut être transmissible horizontalement** et verticalement
- 📌 **Mutation chromosomique** ou **acquisition de matériel génétique exogène**
- 📌 **Tous les mécanismes biochimiques sont impliqués**

Résistance naturelle

Amoxicillin / Enterobacter cloacae
International MIC Distribution - Reference Database 2020-11-19

MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance



MIC
Epidemiological cut-off (ECOFF): -
Wildtype (WT) organisms:

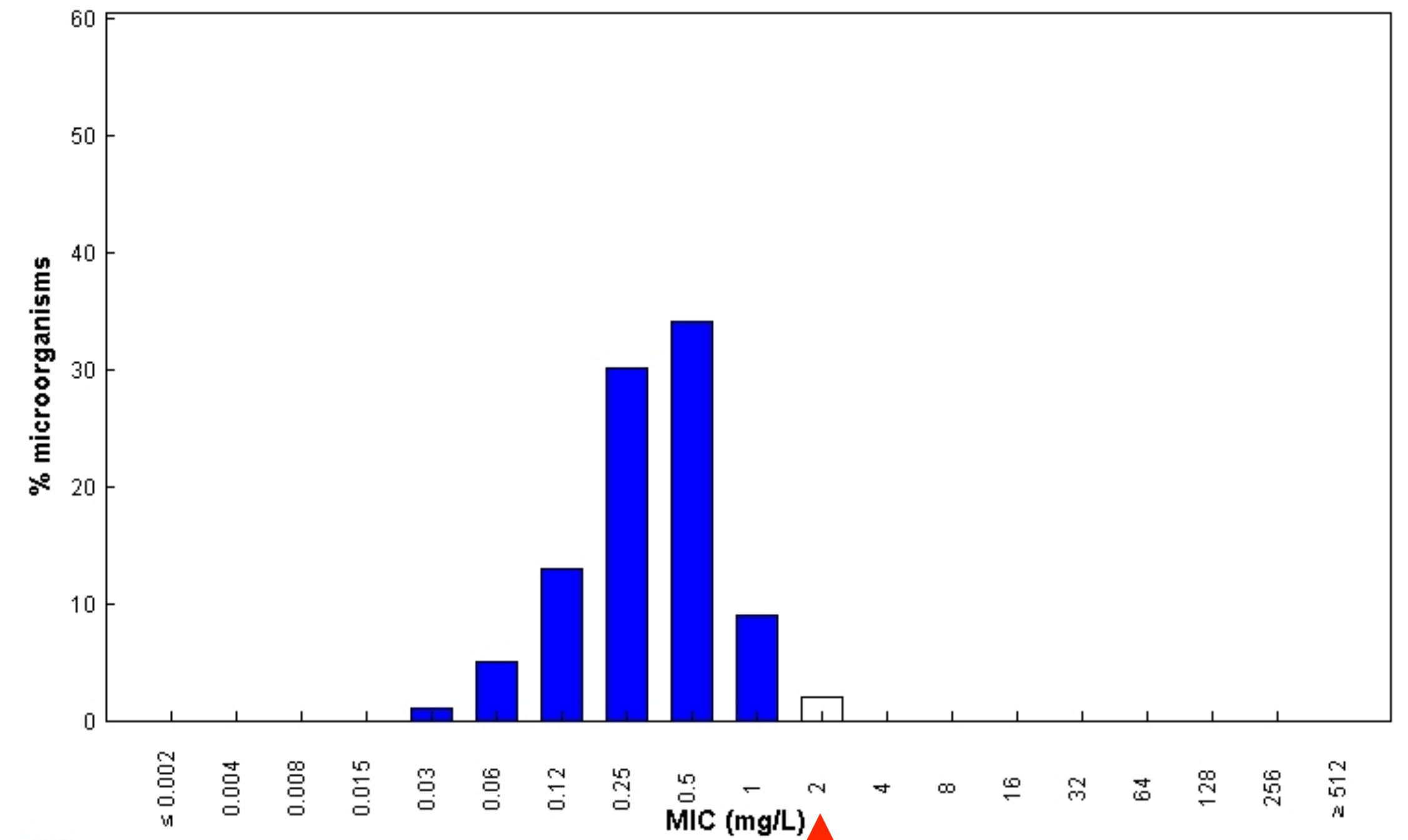
824 observations (6 data sources)

Breakpoint clinique

Résistance acquise

Imipenem / Enterobacter cloacae
International MIC Distribution - Reference Database 2020-11-19

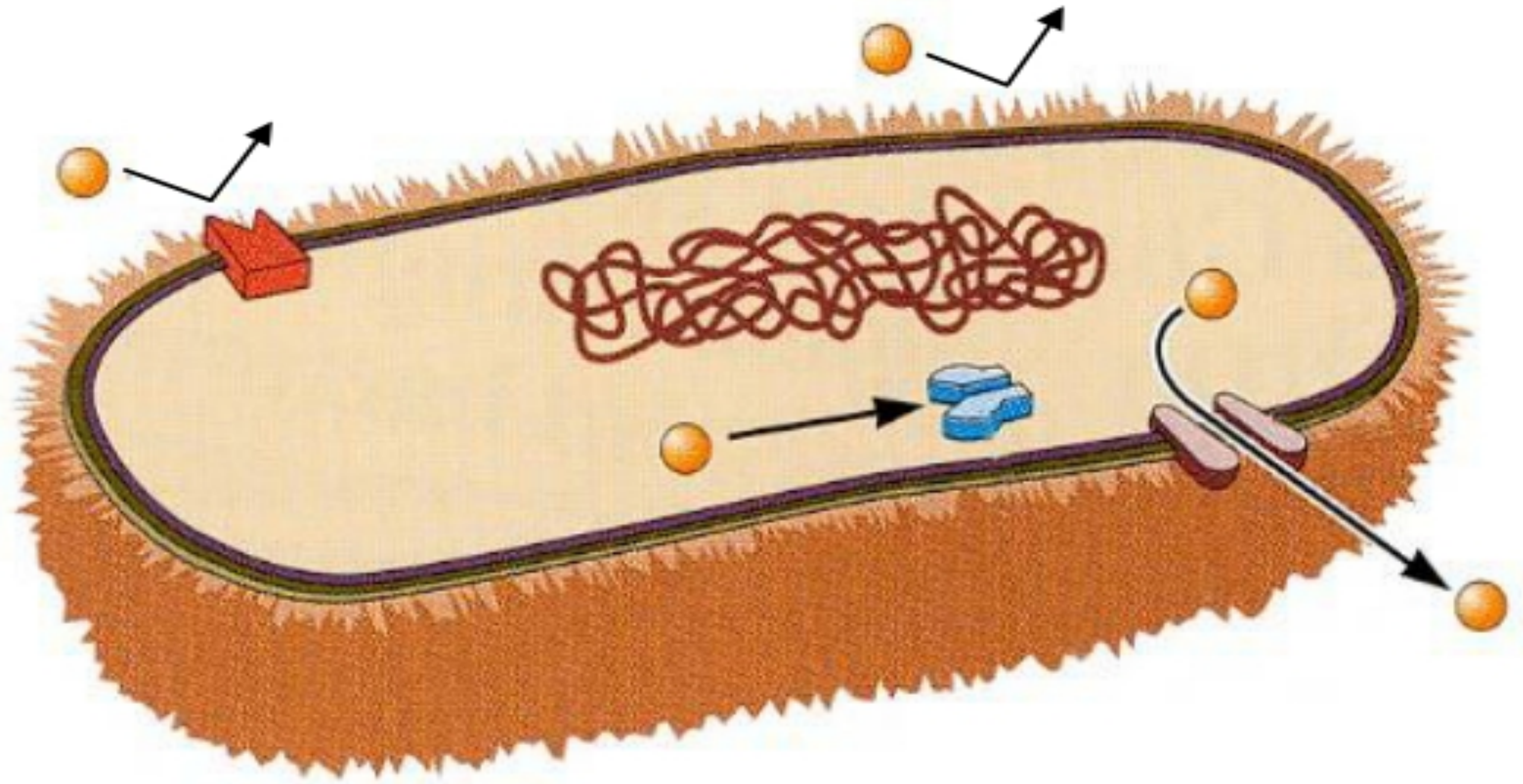
MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance

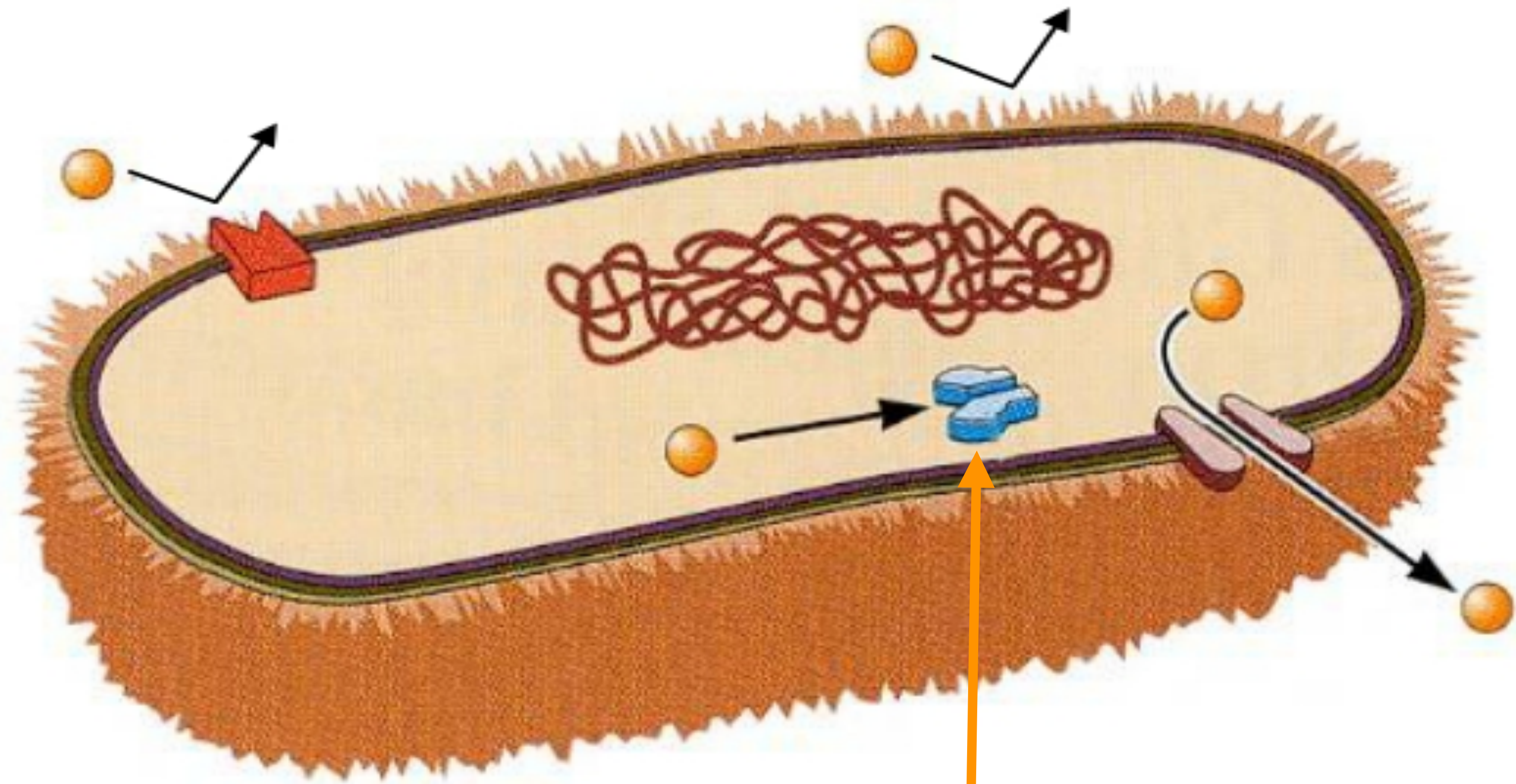


MIC
Epidemiological cut-off (ECOFF): 1 mg/L
Wildtype (WT) organisms: ≤ 1 mg/L

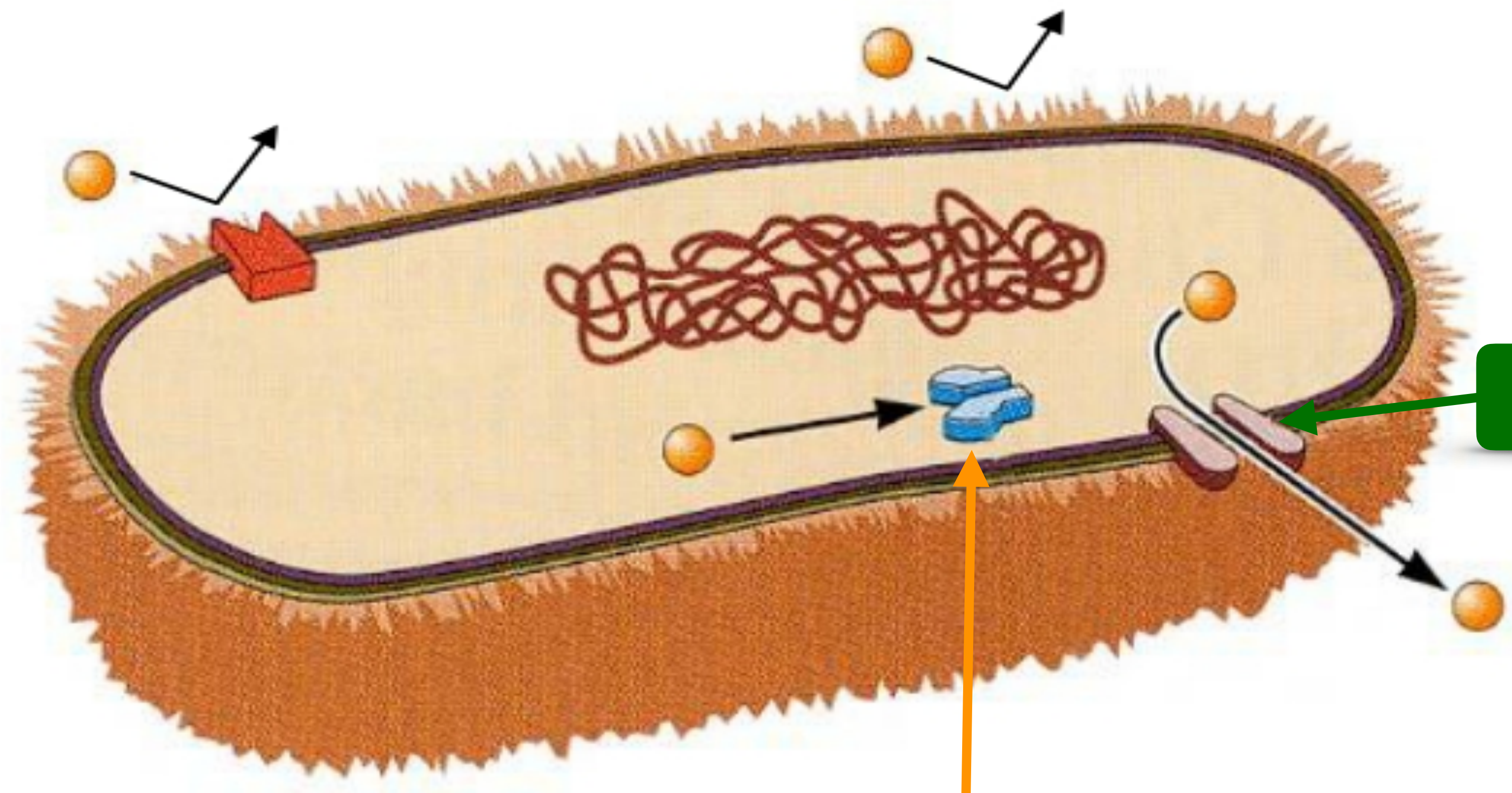
12057 observations (63 data sources)

Breakpoint clinique



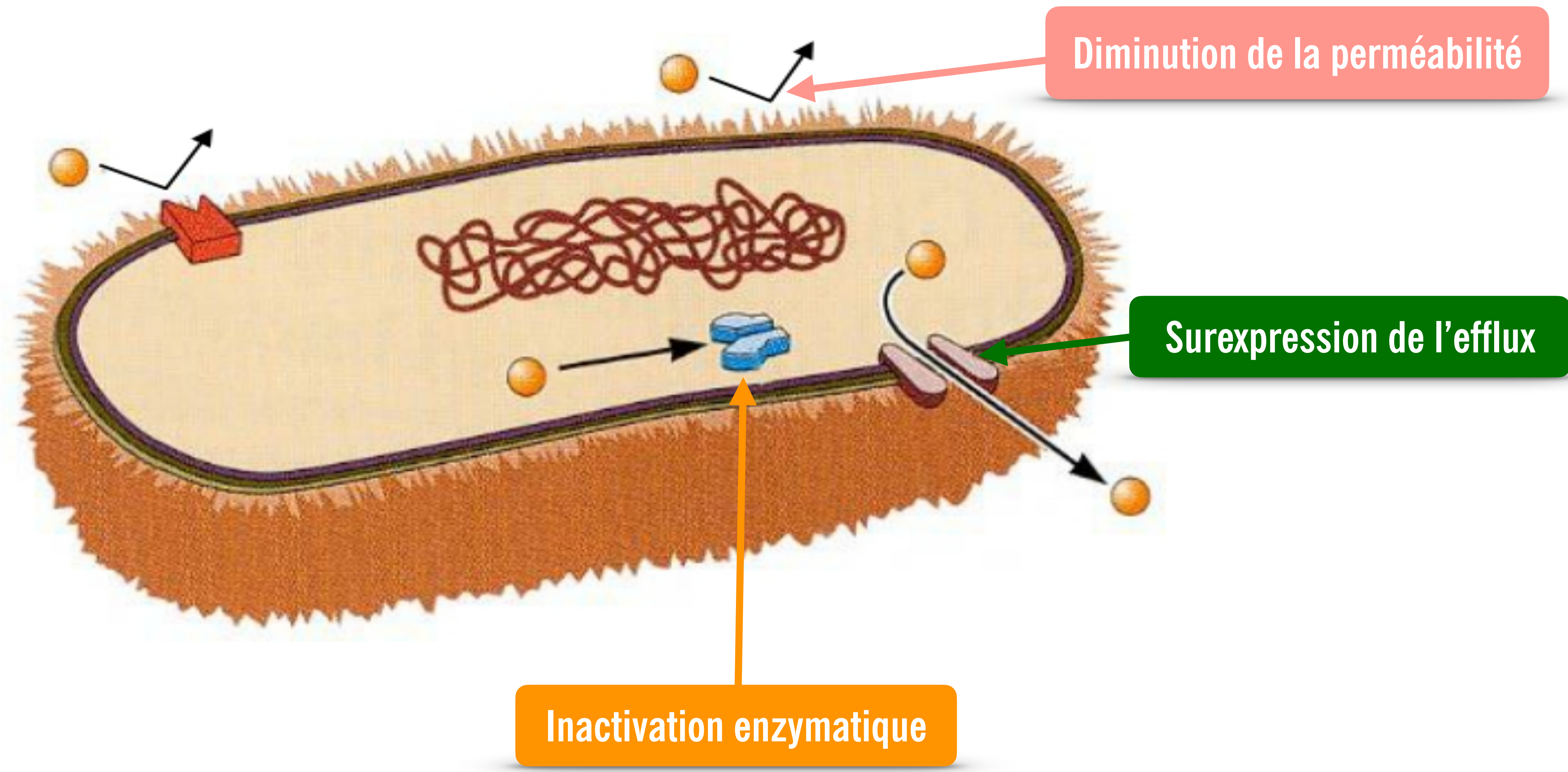


Inactivation enzymatique



Surexpression de l'efflux

Inactivation enzymatique

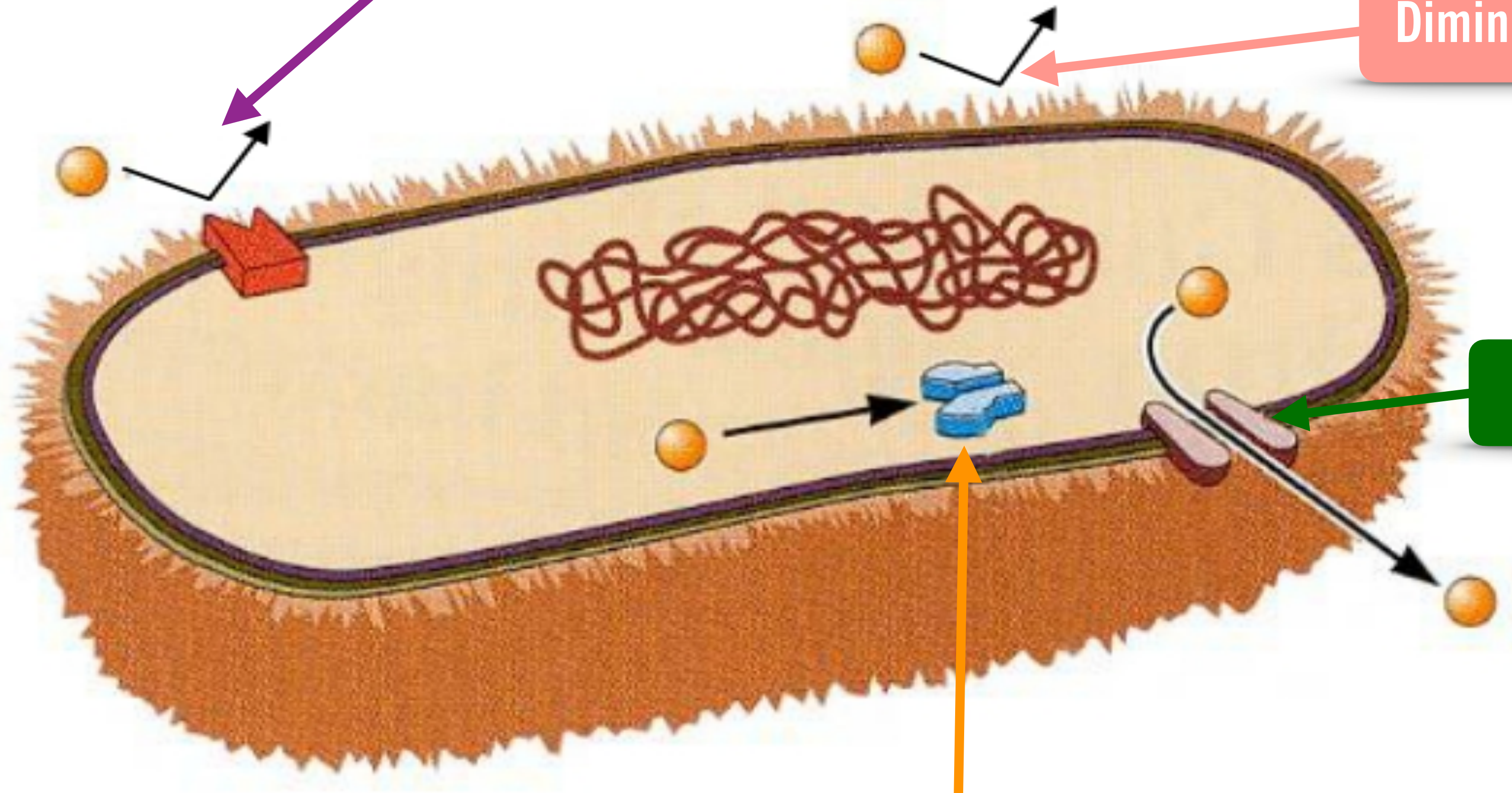


Modification de la cible

Diminution de la perméabilité

Surexpression de l'efflux

Inactivation enzymatique



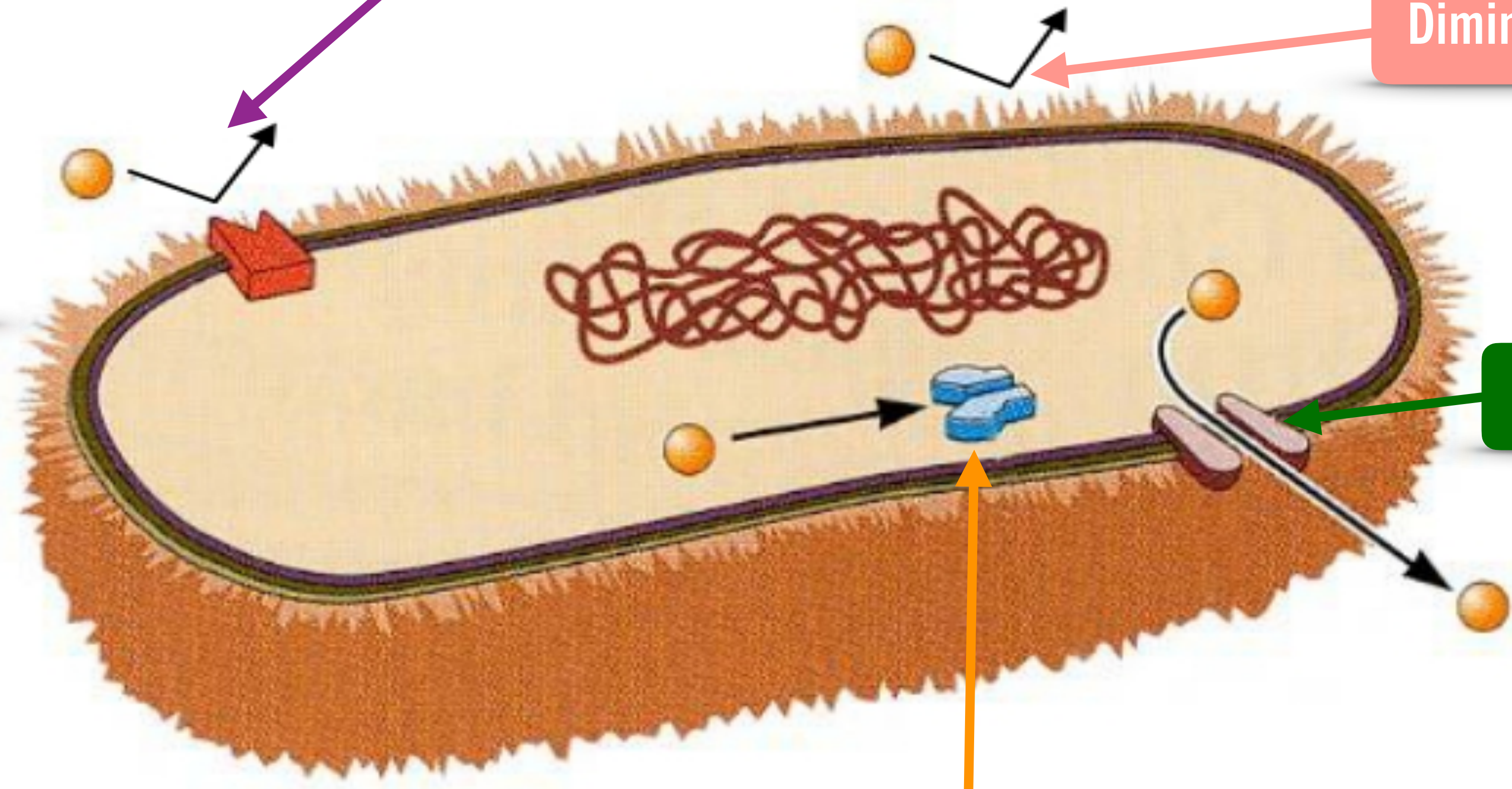
Modification de la cible

Diminution de la perméabilité

Contournement de la cible

Surexpression de l'efflux

Inactivation enzymatique



Modification de la cible

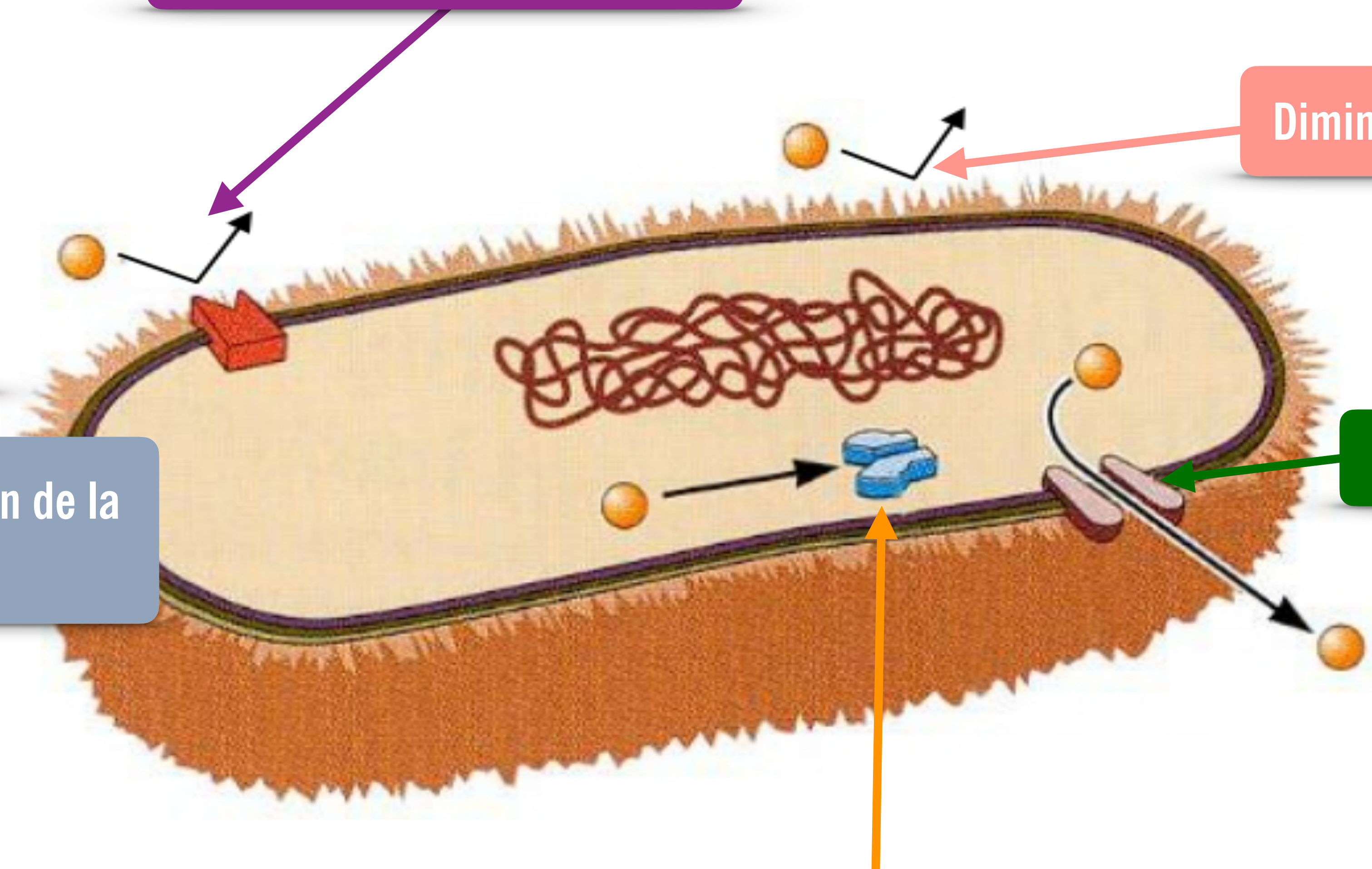
Diminution de la perméabilité

Contournement de la cible

Surexpression de la cible

Surexpression de l'efflux

Inactivation enzymatique



Modification de la cible

Diminution de la perméabilité

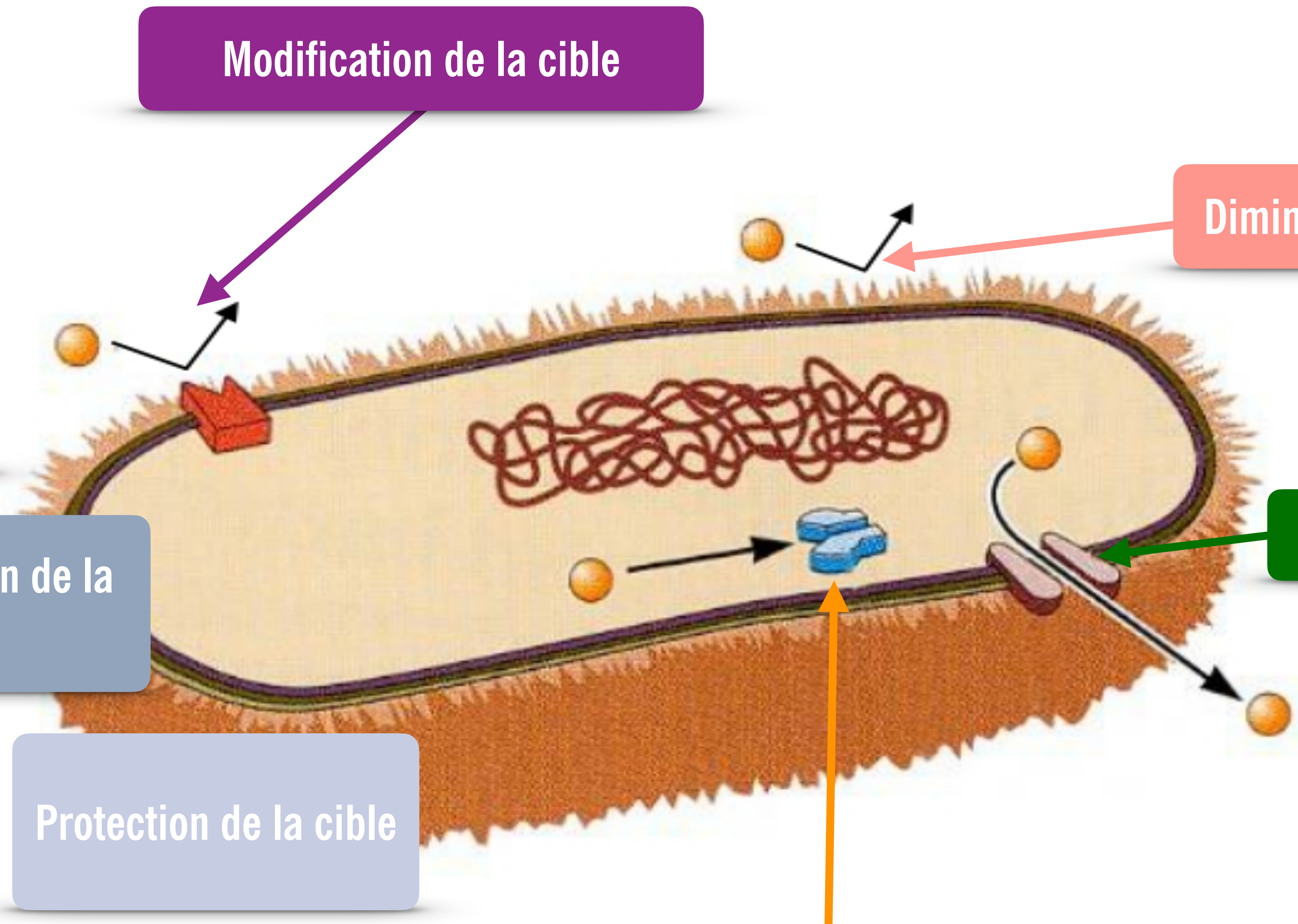
Contournement de la cible

Surexpression de la cible

Surexpression de l'efflux

Protection de la cible

Inactivation enzymatique



Modification de la cible

Diminution de la perméabilité

Contournement de la cible

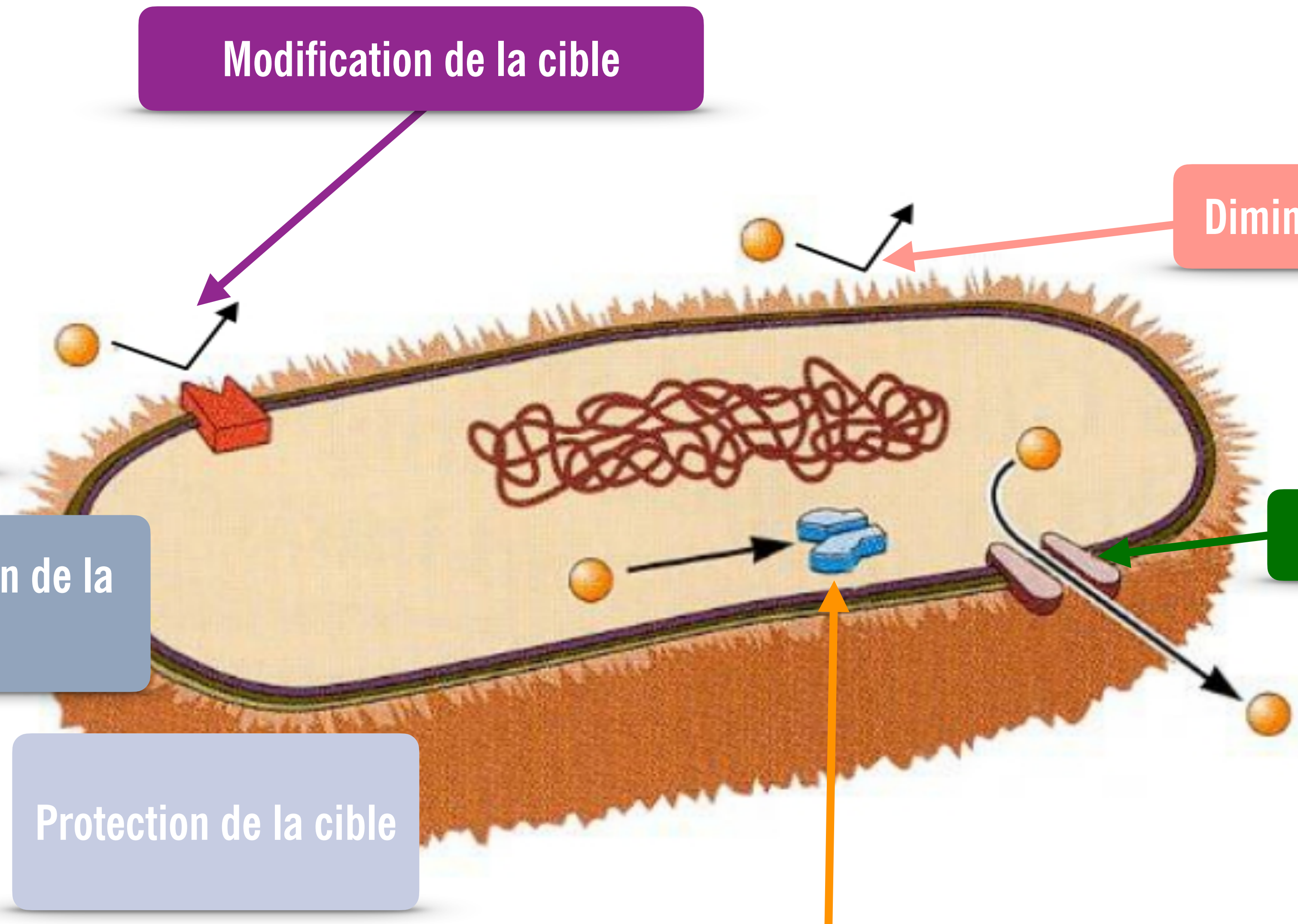
Surexpression de la cible

Surexpression de l'efflux

Protection de la cible

Inactivation enzymatique

Liaison de l'ATB



	β-LACTAM	AMINO-GLYCOSIDE	CHLORAM-PHENICOL	MACROLIDE	SULFONAMIDE	TETRACYCLINE	TRIMETHOPRIM	QUINOLONE	GLYCOPEPTIDE	LINOSAMIDE; STREPTOGRAMIN	RIFAMPIN
Enzymatic inactivation	+++	+++	+++	+ (gram-negative)	–	–	–	+	–	–	–
Decreased permeability	+ (gram-negative)	+ (gram-negative)	+ (gram-negative)	++ (gram-negative)	–	+ (gram-negative)	+ (gram-negative)	+ (gram-negative)	++ (gram-negative)	+ (gram-negative)	–
Efflux	+	+	+	++	–	+++	–	+	–	–	–
Alteration of target site	++	++	–	+++	++	+ (<i>Helicobacter pylori</i>)	+++	+++	+++	+++	+++
Protection of target site		–	–	–	–	++	–	+	–	–	–
Overproduce target	–	–	–	–	++	–	++	–	+	–	–
Bypass of inhibited process	–	–	–	–	+	–	+	–	–	–	–
Bind up antibiotic	–	–	–	–	–	–	–	–	++	–	–

+++, most common mechanism; ++, common; + less common.

Support génétique de la résistance aux antibiotiques

Mutations

- 📌 **Spontanées**
- 📌 **Rares (à mettre en relation à l'inoculum)**
- 📌 **Stables**
- 📌 **Spécifiques**
- 📌 **Indépendantes**

Éléments mobiles

- 📌 **Plasmides**
 - 📌 **Transposons**
 - 📌 **Intégrons**
- Transfert horizontal

Objectifs

Objectifs

- 📌 **Connaitre les principaux phénotypes de résistance**

Objectifs

- 📌 **Connaitre les principaux phénotypes de résistance**
 - Naturels

Objectifs

- 📌 **Connaitre les principaux phénotypes de résistance**
 - Naturels
 - Acquis

Objectifs

- 📌 **Connaitre les principaux phénotypes de résistance**
 - Naturels
 - Acquis
- 📌 **Expliciter les mécanismes à l'origine de ces phénotypes**

Objectifs

- 📌 **Connaitre les principaux phénotypes de résistance**
 - Naturels
 - Acquis
- 📌 **Expliciter les mécanismes à l'origine de ces phénotypes**
- 📌 **Bactéries d'intérêt**

Objectifs

- 📌 **Connaitre les principaux phénotypes de résistance**
 - Naturels
 - Acquis
- 📌 **Expliciter les mécanismes à l'origine de ces phénotypes**
- 📌 **Bactéries d'intérêt**
 - Entérobactéries

Objectifs

- 📌 **Connaitre les principaux phénotypes de résistance**
 - Naturels
 - Acquis
- 📌 **Expliciter les mécanismes à l'origine de ces phénotypes**
- 📌 **Bactéries d'intérêt**
 - Entérobactéries
 - *Pseudomonas*

Objectifs

- 📌 **Connaitre les principaux phénotypes de résistance**
 - Naturels
 - Acquis
- 📌 **Expliciter les mécanismes à l'origine de ces phénotypes**
- 📌 **Bactéries d'intérêt**
 - Entérobactéries
 - *Pseudomonas*
 - *Acinetobacter*

LES ENTÉROBACTÉRIES

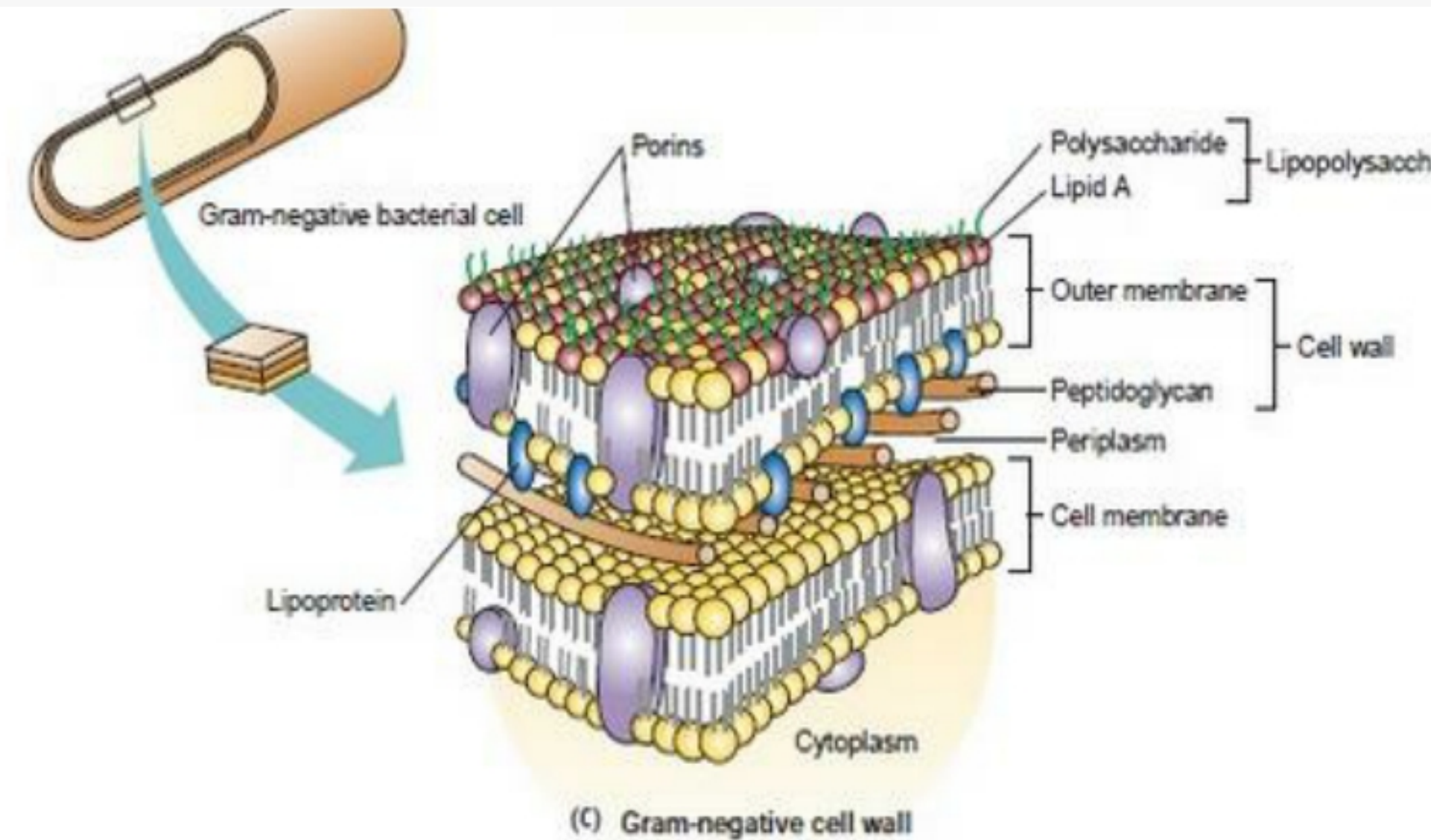
RÉSISTANCES NATURELLES

Résistances naturelles

Imperméabilité du LPS \Rightarrow Résistance

intrinsèque aux molécules hydrophobes et/ou aux antibiotiques de haut poids moléculaire

- Pénicilline G, V et M
- MLSK
- Glycopeptides
- Lipopeptides



Production naturelle de β -lactamases en fonction de l'espèce

- 7 grands phénotypes de résistance

Espèces	Amoxicilline	Amoxicilline + Ac.Clavulanique	Ticarcilline/ Pipéracilline	CIG	Cefoxitine	Cefuroxime	Gentamicine	Tobramycine	Tetracycline	Tigécycline	Colistine	Nitrofurantoine
<i>C. freundii</i> , <i>C. braakii</i> , <i>C. murlinae</i> , <i>C. werkmanii</i> , <i>C.</i>	R	R		R	R							
<i>C. amalonaticus</i> , <i>C. sedlakii</i> , <i>C. farmeri</i> , <i>C. rodentium</i>	R		R	R		R						
<i>K. aerogenes</i>	R	R		R	R							
<i>E. cloacae</i> complex	R	R		R	R						R*	
<i>E. hermannii</i>	R		R									
<i>H. alvei</i> , <i>H. paraalvei</i>	R	R		R							R	
<i>Klebsiella</i> spp., <i>Raoultella</i> spp., <i>C. koseri</i>	R		R									
<i>M. morgani</i>	R	R		R					R	R	R	R
<i>P. mirabilis</i>									R	R	R	R
<i>P. vulgaris</i> , <i>P. penneri</i>	R			R		R			R	R	R	R
<i>P. rettgeri</i>	R	R		R		R			R	R	R	R
<i>P. stuartii</i>	R	R		R		R	R	R	R	R	R	R
<i>S. marcescens</i>	R	R		R	R	R		R	R		R	R
<i>Y. enterocolitica</i>	R	R	R	R	R							

Espèces	Amoxicilline	Amoxicilline + Ac.Clavulanique	Ticarilline/ Pipéracilline	CIG	Cefoxitine	Cefuroxime	Gentamicine	Tobramycine	Tetracycline	Tigécycline	Colistine	Nitrofurantoine
<i>C. freundii</i> , <i>C. braakii</i> , <i>C. murlinae</i> , <i>C. werkmanii</i> , <i>C.</i>	R	R		R	R							
<i>C. amalonaticus</i> , <i>C. sedlakii</i> , <i>C. farmeri</i> , <i>C. rodentium</i>	R		R	R		R						
<i>K. aerogenes</i>	R	R		R	R							
<i>E. cloacae</i> complex	R	R		R	R						R*	
<i>E. hermannii</i>	R		R									
<i>H. alvei</i> , <i>H. paraalvei</i>	R	R		R							R	
<i>Klebsiella</i> spp., <i>Raoultella</i> spp., <i>C. koseri</i>	R		R									
<i>M. morgani</i>	R	R		R					R	R	R	
<i>P. mirabilis</i>									R	R	R	
<i>P. vulgaris</i> , <i>P. penneri</i>	R			R		R			R	R	R	R
<i>P. rettgeri</i>	R	R		R		R			R	R	R	R
<i>P. stuartii</i>	R	R		R		R	R	R	R	R	R	R
<i>S. marcescens</i>	R	R		R	R	R		R	R		R	R
<i>Y. enterocolitica</i>	R	R	R	R	R							

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

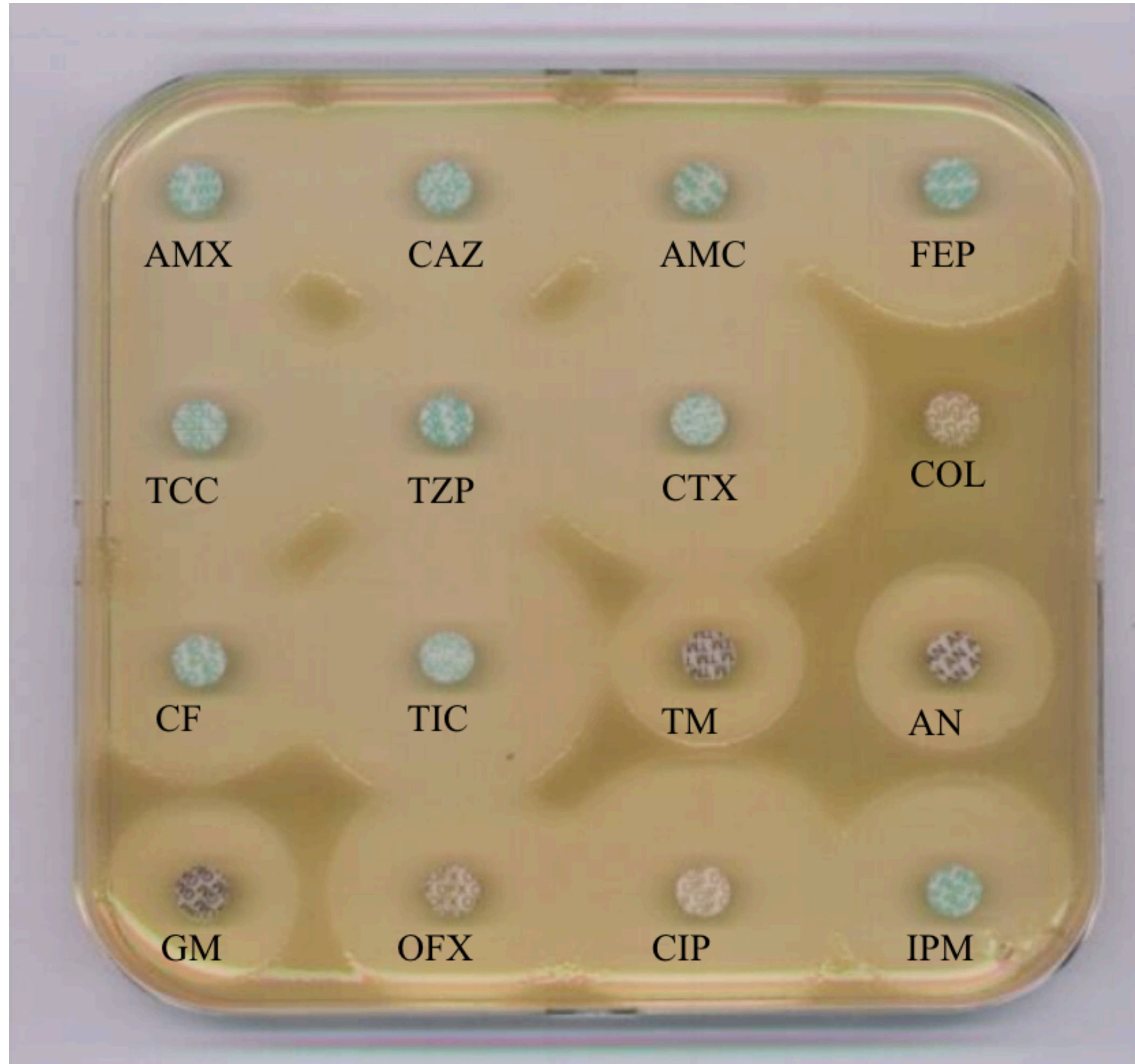
Recommandations 2020
V.1.1 Avril

Coordonnateur : François JEHL
Hôpitaux Universitaires de Strasbourg
Tél : 03 69 55 14 54 (Hôp.); 03 68 85 37 81 (Fac.)
E-mail : jehl@unistra.fr ; francois.jehl@chru-strasbourg.fr

Secrétaire : Christian CATTOEN
Centre Hospitalier de Valenciennes
Tél : 03 27 14 33 86 (Hôp.)
E-mail : cattoen-c@ch-valenciennes.fr

Membres : Jean-Pierre BRU, François CARON, Christian CATTOEN, Vincent CATTOEN, Luc DUBREUIL, Gérard LINA, Audrey MERENS, Patrick PLESIAT, Marie-Cécile PLOY, Claude-James SOUSSY, Emmanuelle VARON,

Groupe 0



📌 ***Proteus mirabilis, Salmonella***

📌 **Pas de bêta-lactamase**

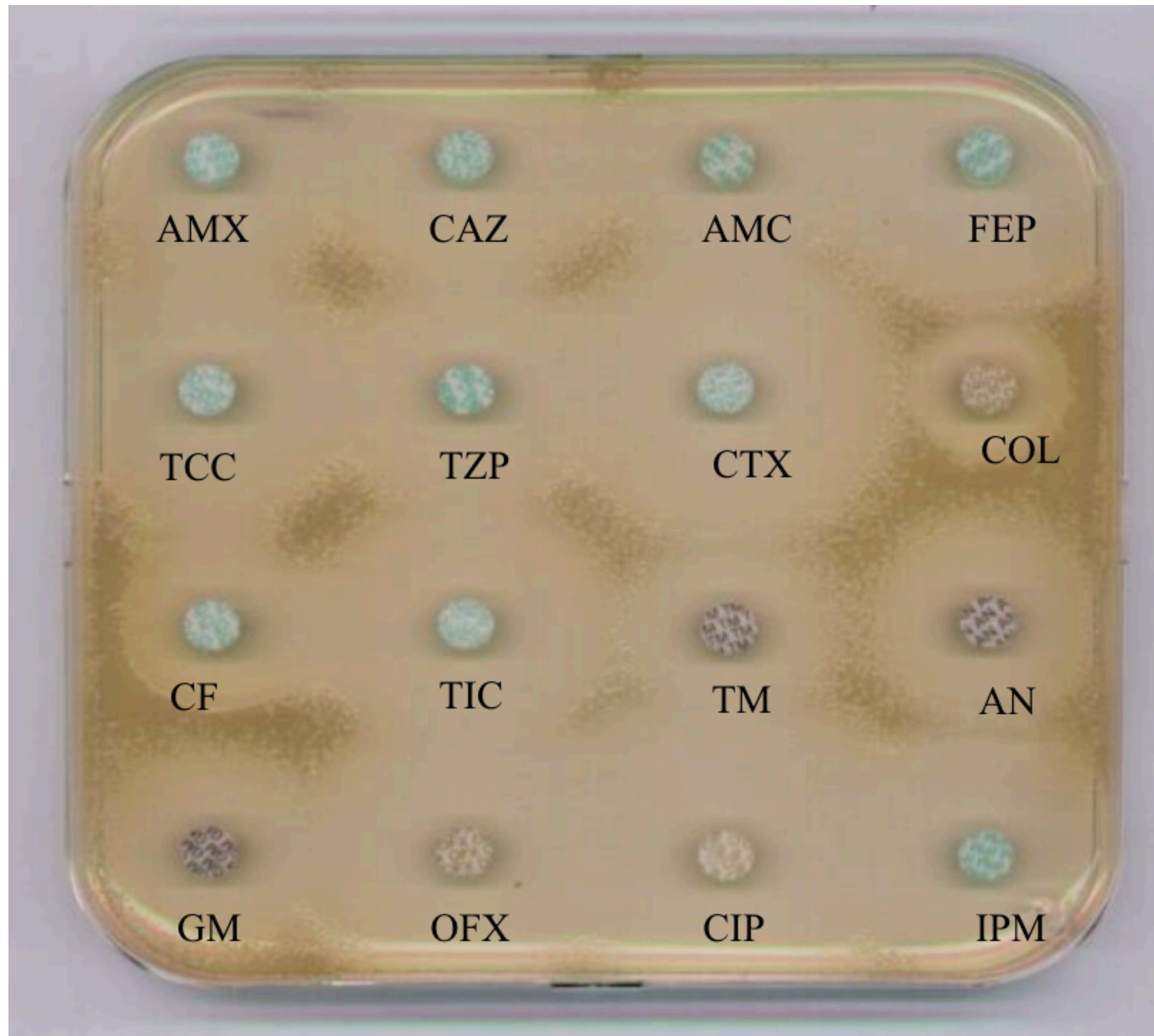
📌 ***Proteus* :**

- ▶ Résistance naturelle à la Colistine
- ▶ Résistance de bas niveau à l'imipénème :
 - faible affinité PLP2
 - Sensible à forte posologie

Ertapénème	0,5	0,5		10	25 ^A	25 ^A		<p>A. Déterminer la CMI de l'ertapénème en cas de résistance à l'ertapénème selon la méthode de diffusion en gélose.</p> <p>1. Un bas niveau de résistance est commun aux espèces <i>Morganella</i> spp., <i>Proteus</i> spp. et <i>Providencia</i> spp. Concentrations critiques valables uniquement pour les fortes posologies.</p> <p>2. Pour la mesure de la CMI, la concentration de relebactam est de 4 mg/L.</p> <p>3. Pour la mesure de la CMI, la concentration de vaborbactam est de 8 mg/L.</p>
Imipénème	2	4		10	22	17		
Imipénème ¹ <i>Morganella morganii</i> , <i>Proteus</i> spp. et <i>Providencia</i> spp. ¹	0,001 0,125	4		10	50	17		
Imipénème - relebactam, enterobacterales sauf <i>Morganella</i> spp.	2 ^c	2 ^c		-	-	-		
Méropénème	2	8		10	22	16		
Méropénème-vaborbactam	8 ³	8 ³		EP	EP	EP		

Interprétation valable pour *Proteus* spp. *Morganella morganii* et *Providencia* spp.

Groupe I



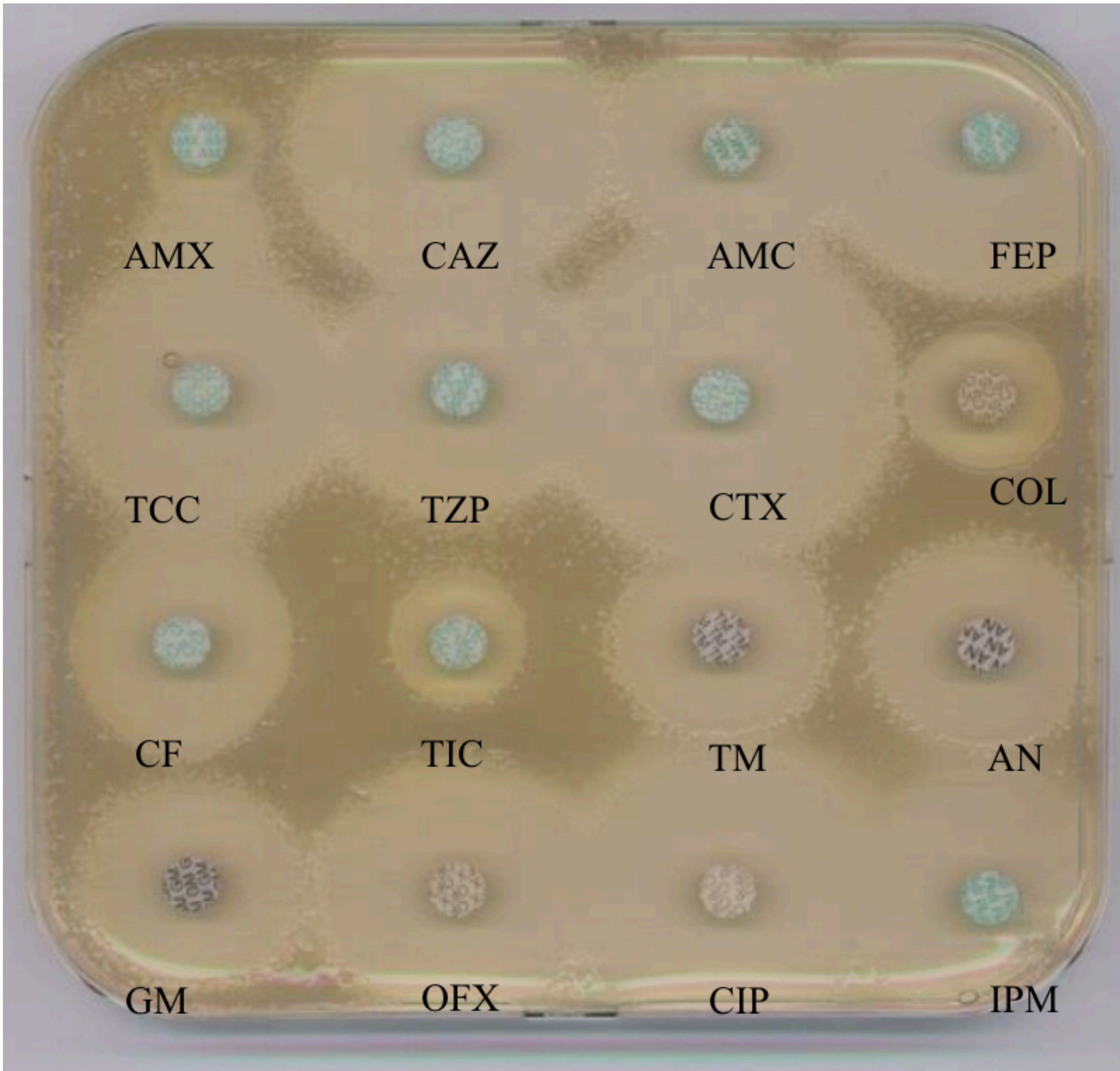
• ***E. coli, Shigella***

• **Sensible aux beta-lactamines**

• **AMX, AMC, CIG parfois résistant à bas niveau**

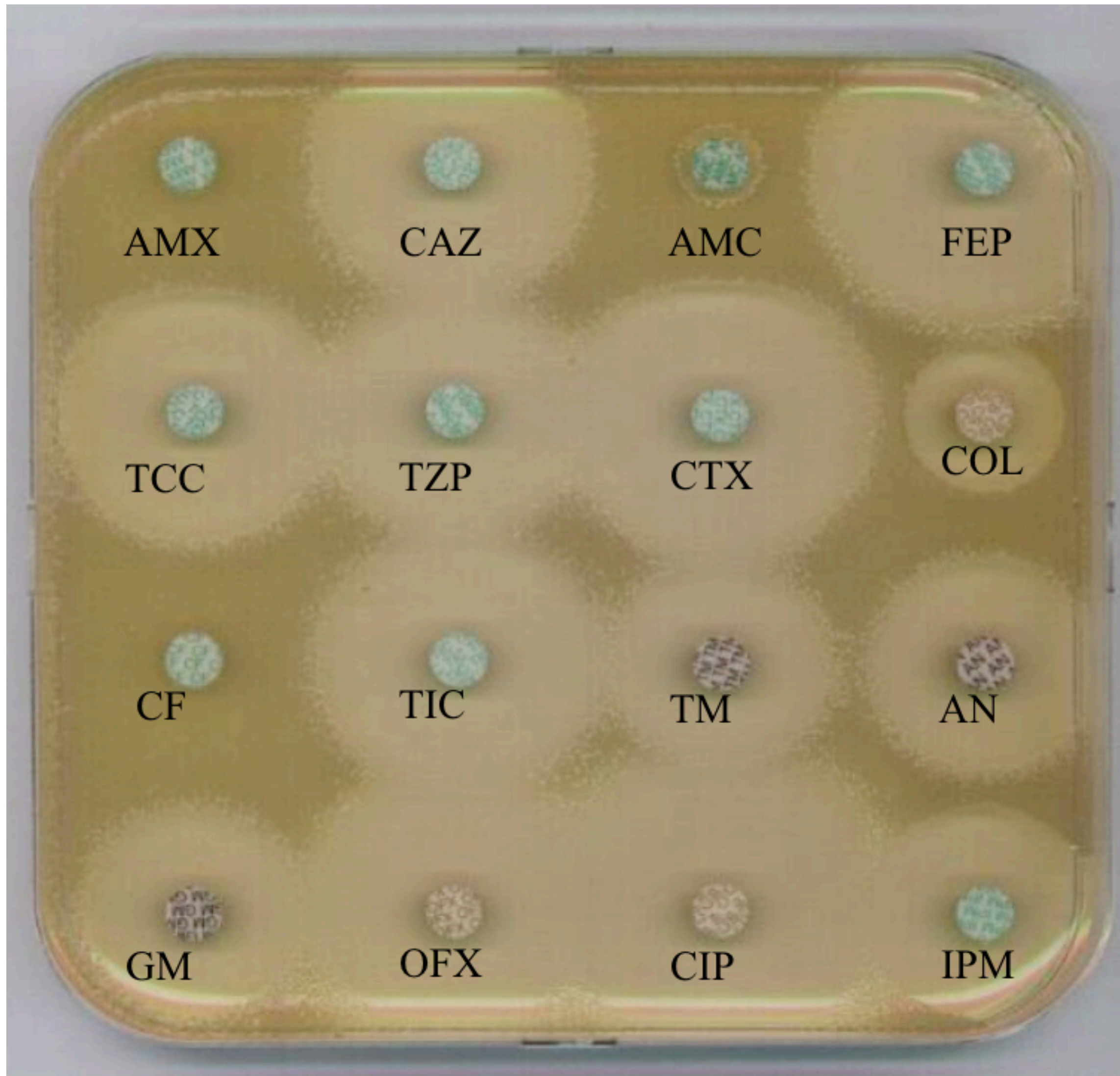
• **Céphalosporinase chromosomique de bas niveau, non inductible (gène ampC)**

Groupe 2



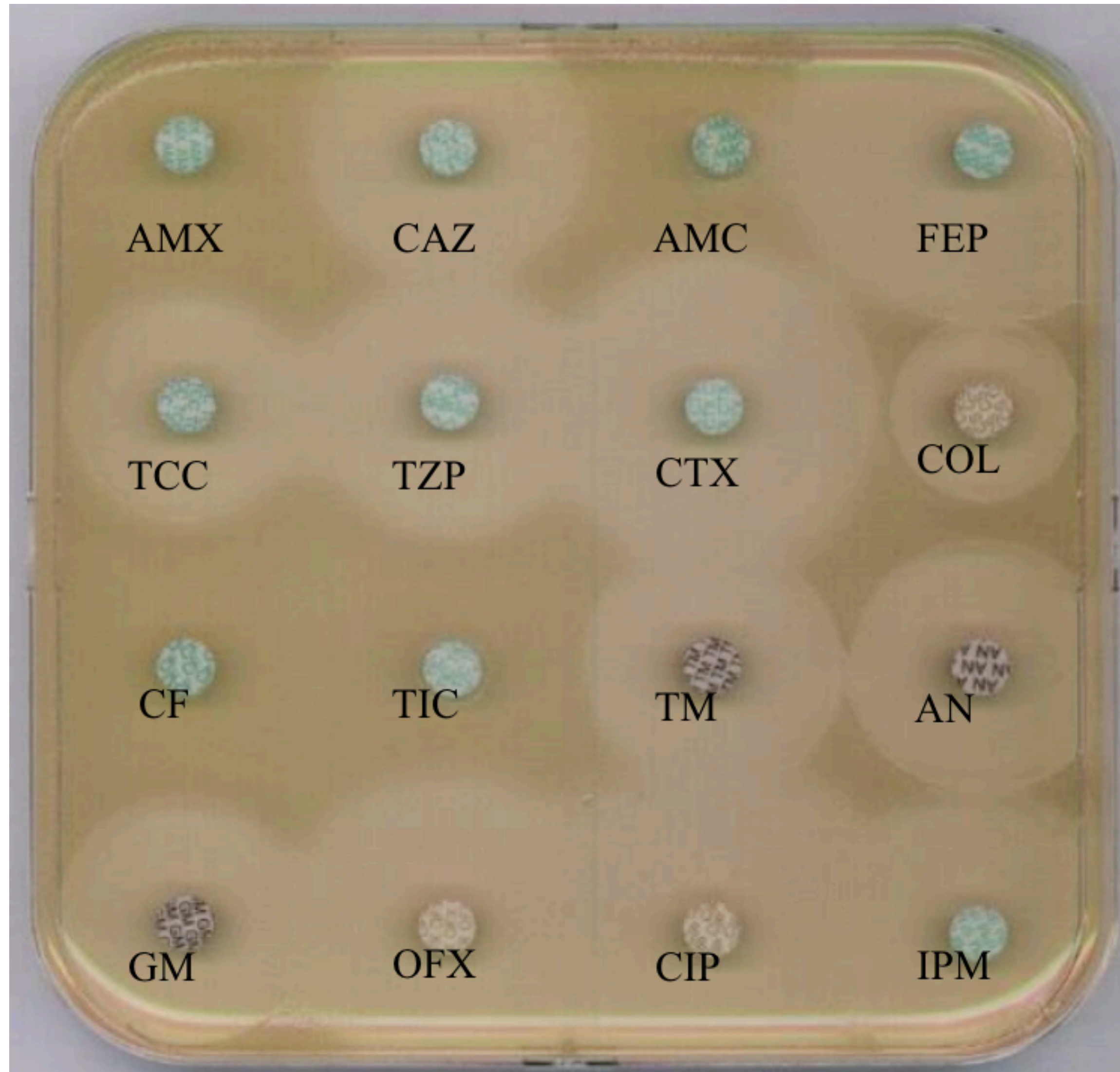
- ***K. pneumoniae, K. oxytoca, C. koseri, C. amalonaticus, E. hermanni***
- **Pénicillinase chromosomique de bas niveau, non inductible (ex : SHV, OXY, ...).**
 - AMX, TIC, PIP résistants
 - Activité restaurée par les IBL (Augmentin, Claventin et Tazocilline Sensibles)

Groupe 3



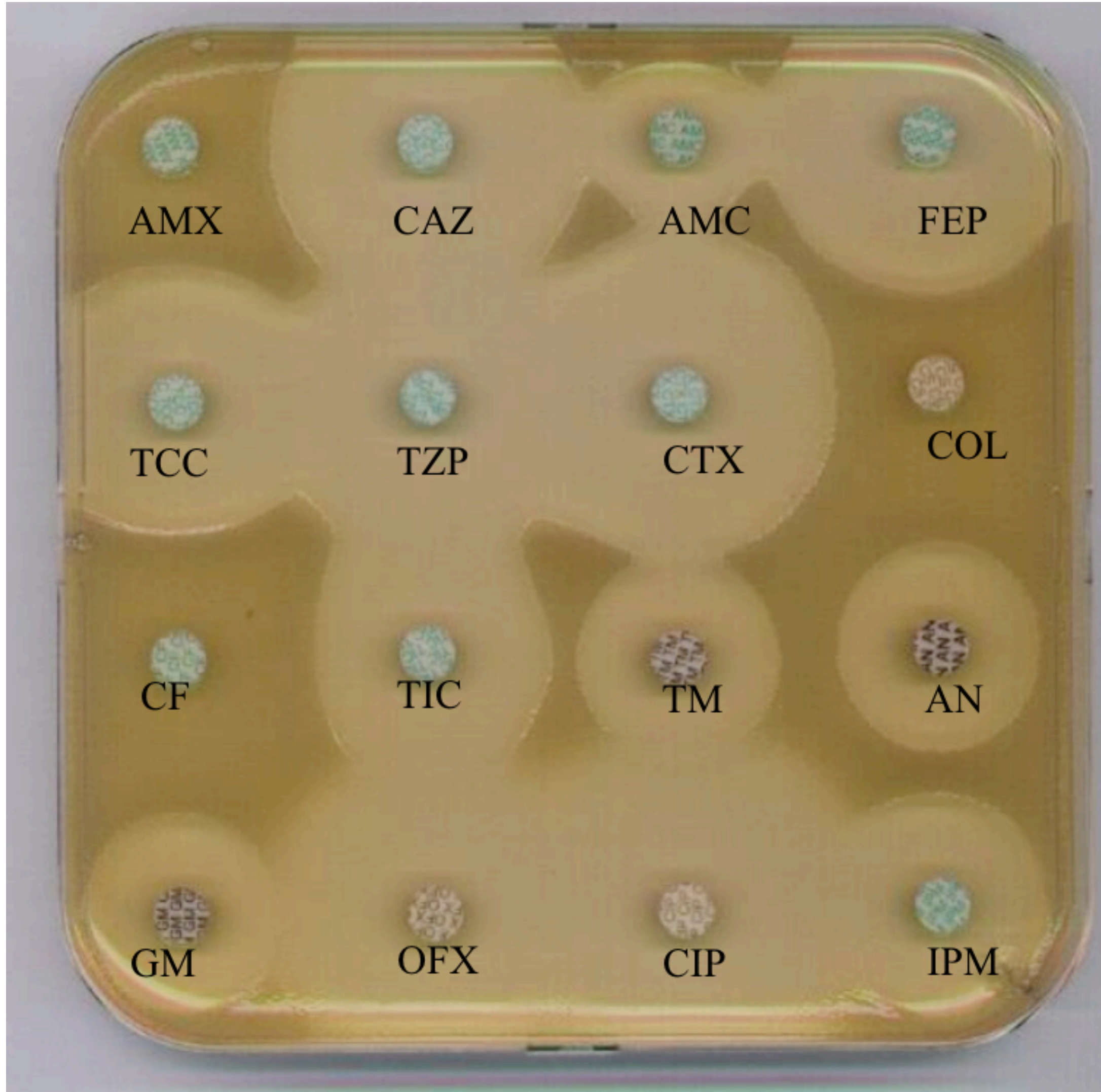
- ***E. cloacae*, *K. aerogenes*, *S. marcescens*, *C. freundii*, *M. morgani*, *H. alvei*, *P. stuartii*, *P. agglomerans*...**
- **Céphalosporinase chromosomique de bas niveau mais inducible (gène ampC)**
 - Résistant AMX et CIG (+/- C2G en fonction des espèces)
- **Non inhibée par IBL ⇒ résistance à l'augmentin**

Groupe 4



- ***Y. enterocolitica* et *S. fonticola***
- **Expression constitutive de 2 β -lactamases chromosomiques :**
 - ▶ **une céphalosporinase inducible**
 - R : AMX, AMC, CIG
 - ▶ **une pénicillinase de bas niveau constitutive**
 - R : AMX, TIC, PIP

Groupe 5



• *P. vulgaris, P. penneri*

• **Céphalosporinase inducible
appelée cefuroximase**

• **Résistant : AMX, CIG et C2G (R
céfuroxime)**

• **Sensible aux IBL et aux
Céphamycine**

• ***Proteus***

- Résistance naturelle à la Colistine
- Moindre sensibilité à l'imipénème

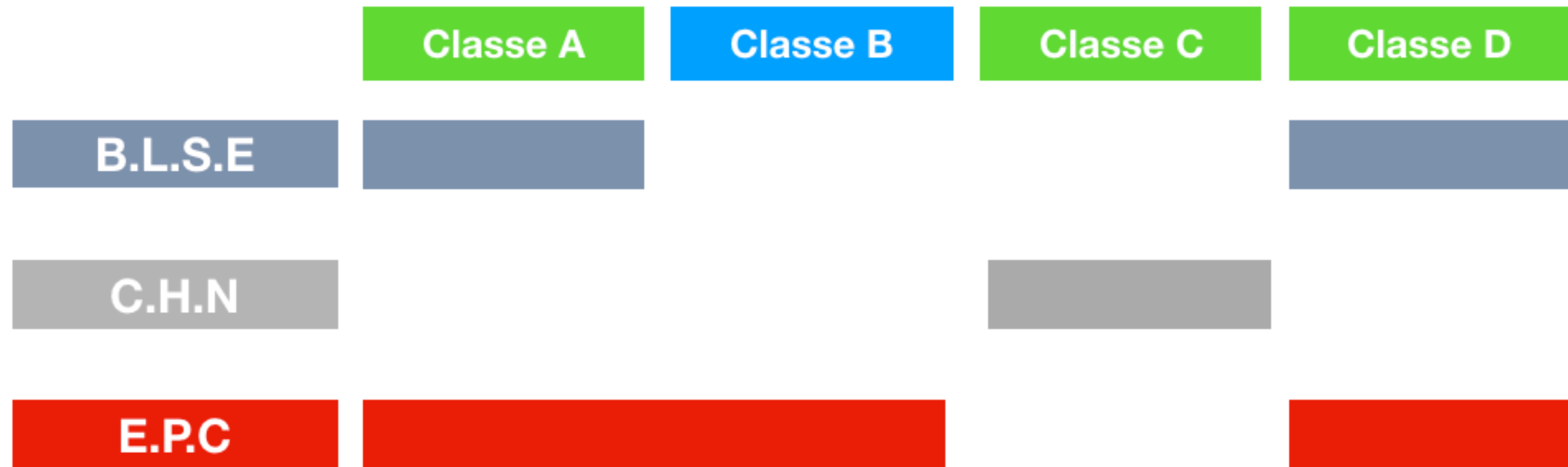
	Phénotype du Groupe						
Antibiotiques	0	1	2	3	4	5	6
		<i>Salmonella spp.</i> <i>P. mirabilis</i>	<i>E. coli</i> <i>Shigella spp.</i>	<i>K. pneumoniae</i> <i>K. oxytoca</i> <i>C. koseri</i>	<i>Enterobacter, Citrobacter,</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Hafnia alvei ...</i>	<i>Yersinia enterocolitica</i> <i>Serratia fonticola</i>	<i>P. vulgaris</i> <i>P. penneri</i>
	Absence de gènes de β-lactamase	Céphalosporinase chromosomique non inductible	Pénicillinase de bas niveau constitutive	Céphalosporinase de bas niveau, chromosomique et inductible par les β-lactamines	Pénicillinase de bas niveau + Céphalosporinase de bas niveau	Céphalosporinase inductible (Céfuroximase)	BLSE chromosomique de bas niveau
Amox	S	S/R	R	R	R	R	R
Amox + Ac Clav	S	S/R	S	R	R	S	S/R
Ticarcilline	S	S	R	S	R	S	R
Ticar + Ac Clav	S	S	S	S	S	S	S
Pipéracilline	S	S	R	S	R	S	R
Pip + Tazo	S	S	S	S	S	S	S
C1G	S	S/R	S	R	R	R	R
C2G	S	S	S	S/R	S/I	R	R
Céfoxitine (céphamycine)	S	S	S	S/R	S	S	S
C3G	S	S	S	S	S	S	S/I/R
C4G	S	S	S	S	S	S	S/I/R
Carbapénèmes	S	S	S	S	S	S	S
Remarque	Proteus, Morganella, Providencia : imipénème S/I (faible affinité PLP2)						

RÉSISTANCES ACQUISES : NATURE ENZYMATIQUE

Classification des enzymes

Classe	Site actif	Type d'enzyme	Inhibiteur	Exemple
A	Sérine	Pénicillinasés BLSE Carbapénémases	IBL	TEM, SHV, CTX-M, PER ...
B	Métallo- β -lactamase (Zn ²⁺)	Carbapénémases	EDTA	NDM, IMP, VIM, ...
C	Sérine	Céphalosporinasés	Cloxa ou Oxacilline	AmpC, CMY...
D (famille des oxacillinasés)	Sérine	Pénicillinasés BLSE Carbapénémases	IBL	OXA-1, OXA-48 ...

Classification (autre représentation)



Pénicillinase bas et haut niveau : groupe 0, I et 2

Antibiotiques	PBN	PHN
Aminopénicillines	R	R
Aminopéni +IBL	S	R
Carboxypénicillines	R	R
Carboxypéni +IBL	S	R
Uréidopénicillines	R	R
Uréidopéni +IBL	S	I/R
C1G	S	R
C2G	S	S
Céphamycines	S	S
Aztréonam, C3G, C4G, Carbapénèmes	S	S

Pénicillinase haut niveau :
Enzymes de Classe A surproduites

Tem Résistantes aux Inhibiteurs ou Oxa

Antibiotiques	Groupes 0, 1, 2
Aminopénicillines	R
Aminopénicillines+IBL	R
Carboxypénicillines	R
Carboxypénicillines +IBL	R
Uréidopénicillines	R
Uréidopénicillines +IBL	(I)/R
C1G	S
C2G	S
Céphamycines	S
Aztréonam C3G,C4G,Carbapénèmes	S

Enzymes de Classe A modifiée (TRI) ou de la classe D (Oxa)

Tem Résistantes aux Inhibiteurs ou Oxa

Antibiotiques	Groupes 0, 1, 2
Aminopénicillines	R
Aminopénicillines+IBL	R
Carboxypénicillines	R
Carboxypénicillines +IBL	R
Uréidopénicillines	R
Uréidopénicillines +IBL	(I)/R
C1G	S
C2G	S
Céphamycines	S
Aztréonam C3G,C4G,Carbapénèmes	S

Enzymes de Classe A modifiée (TRI) ou de la classe D (Oxa)

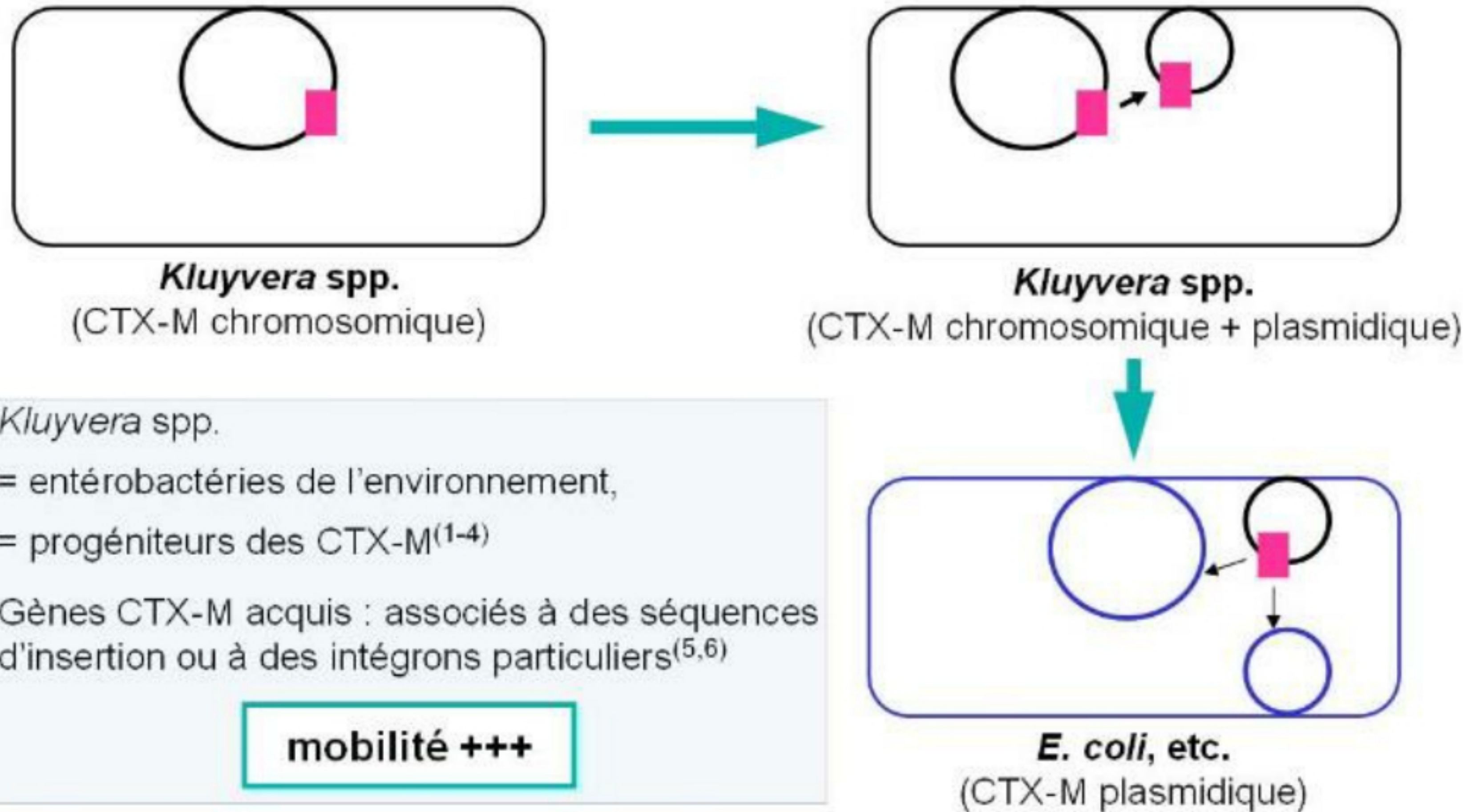
Le céfépime peut être touché pour les Oxa (I)

RÉSISTANCES AU C3G

Béta-Lactamase Spectre Etendu (BLSE)

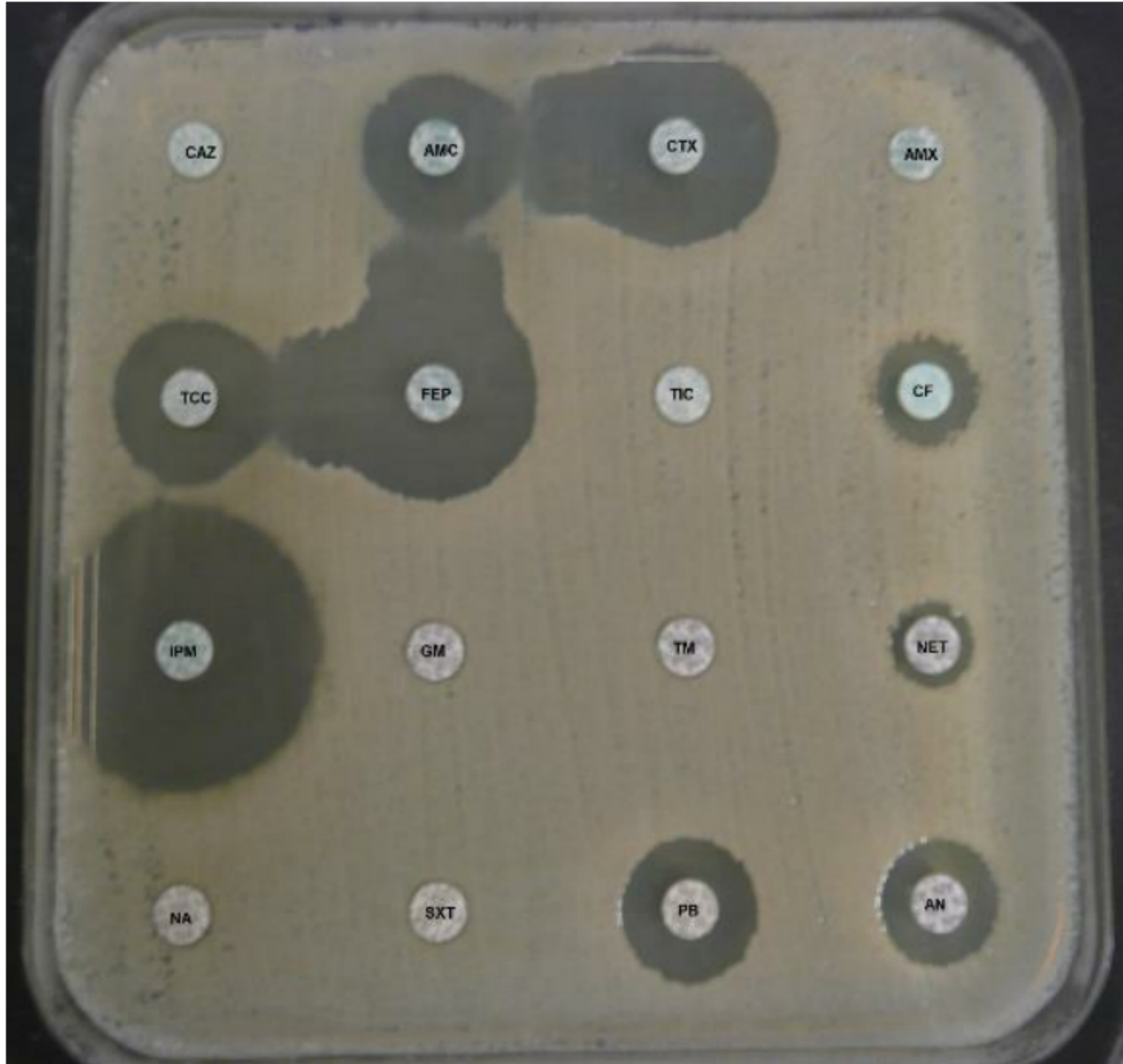
- 📌 **Initialement décrites dans les années 1980**
- 📌 **Anciennes BLSE : Dérivent de mutations ponctuelles dans pénicillinase de type TEM, SHV ⇒ **Modification d'affinité** pas quantitative**
 - Ceftazidimase (CAZ plus résistante que CTM)
 - Céfotaximase (Résistance comparable CAZ et CTM)
- 📌 **Nouvelles BLSE:**
 - Céfotaximases : CTX- M ⇒ les plus fréquentes (issues de Kluyvera)
 - Ceftazidimases : PER, GES, VEB...

Hypothèse sur l'origine des BLSE (CTX-M acquise)



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

Détection des BLSE



- **Synergie IBL avec C3G et/ou C4G**
- **Images « en bouchon de champagne »**
- **Rapprochement/Éloignement des disques parfois nécessaires**

Beta Lactamases à Spectre Etendu

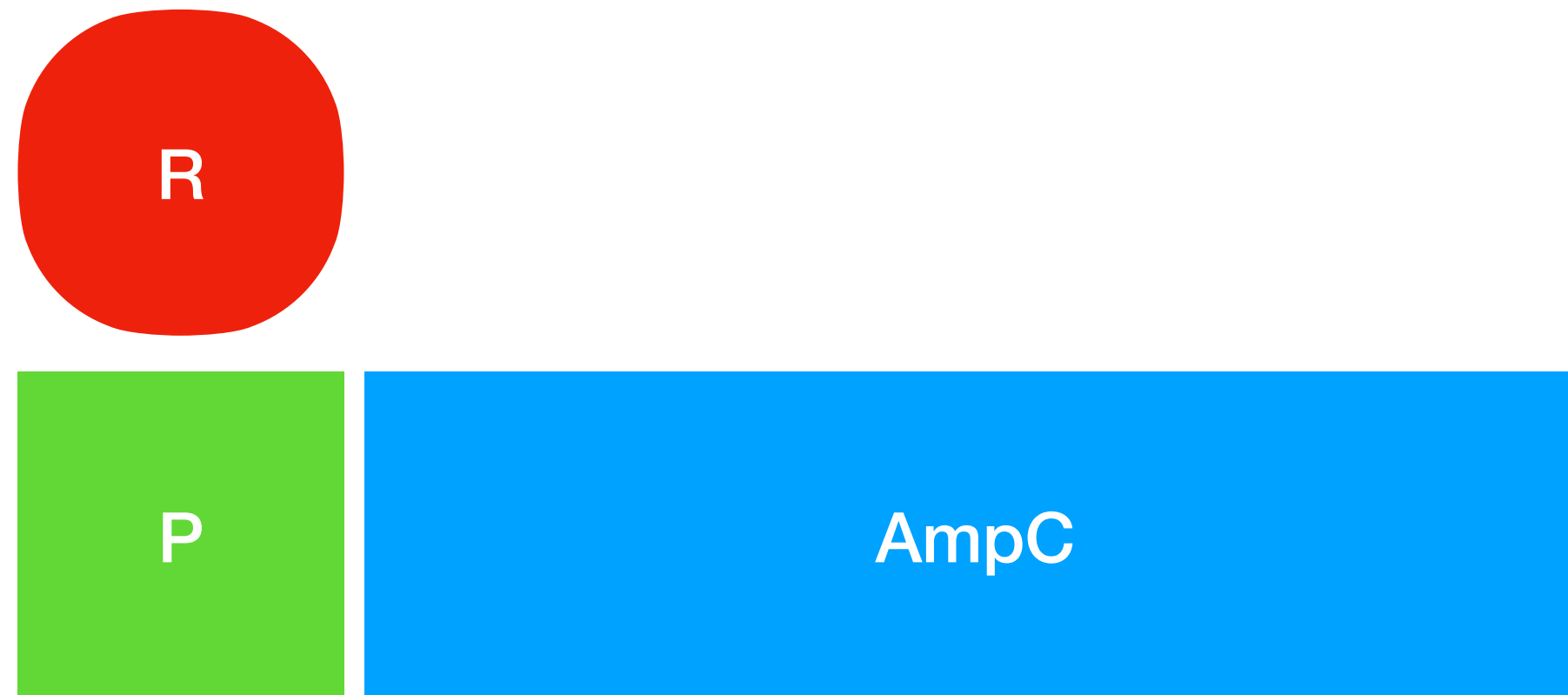
Groupe	0 et I	2	3	5
Amox	R	R	R	R
Amox + Ac Clav	s/R	s/R	R	s/R
Ticarcilline	R	R	R	R
Ticar + Ac Clav	s/R	s/R	s/R	s/R
Pipéracilline	R	R	R	R
Pip + Tazo	I/R	I/R	I/R	I/R
C1G	R	R	R	R
C2G	R	R	R	R
Cefoxitine	S	S	s/R	S
C3G	s/I/R	s/I/R	s/I/R	s/I/R
C4G	s/I/R	s/I/R	s/I/R	s/I/R
Carbapénèmes	S	S	S	S

Céphamycines non hydrolysées

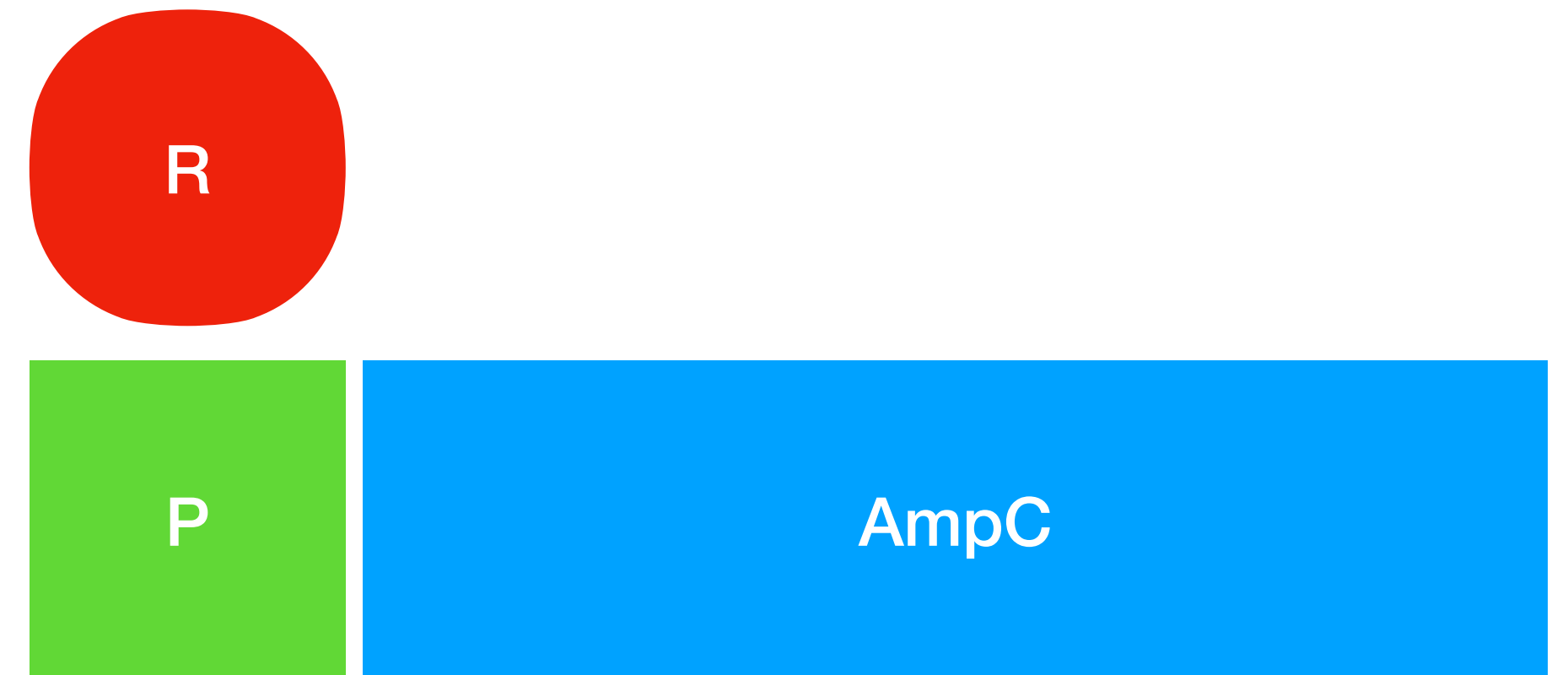
Céphalosporinase à haut niveau

- 📌 **Céphalosporinase dérégulée ou hyperproduite (gène ampC)**
- 📌 **Hyperproduction induite de la céphalosporinase chromosomique suite à traitement en monothérapie par β - lactamine**
- 📌 **Phénomène non transférable**
- 📌 **Fréquentes chez les entérobactéries du groupe 3 : *E. cloacae*, *K. aerogenes*, *C. freundii* , *S. marcescens*, *M. morgani*...**
- 📌 **Acquisition de gènes de type **AmpC plasmidiques** (ex : **CMY, DHA - I**)**
 - Entérobactéries du groupe 0 et 2 (pas de gène ampC chromosomique) \Rightarrow **transférables**

Groupe 1



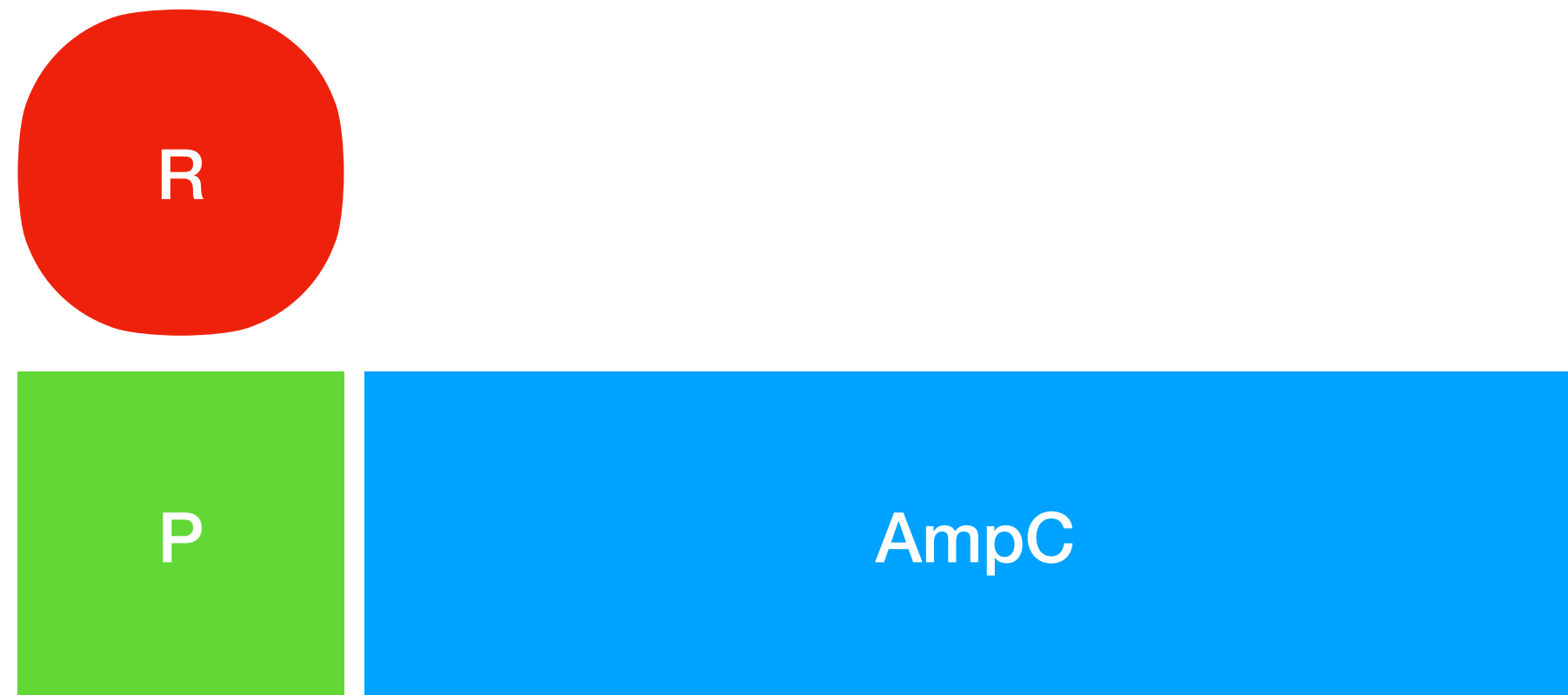
Groupe 3



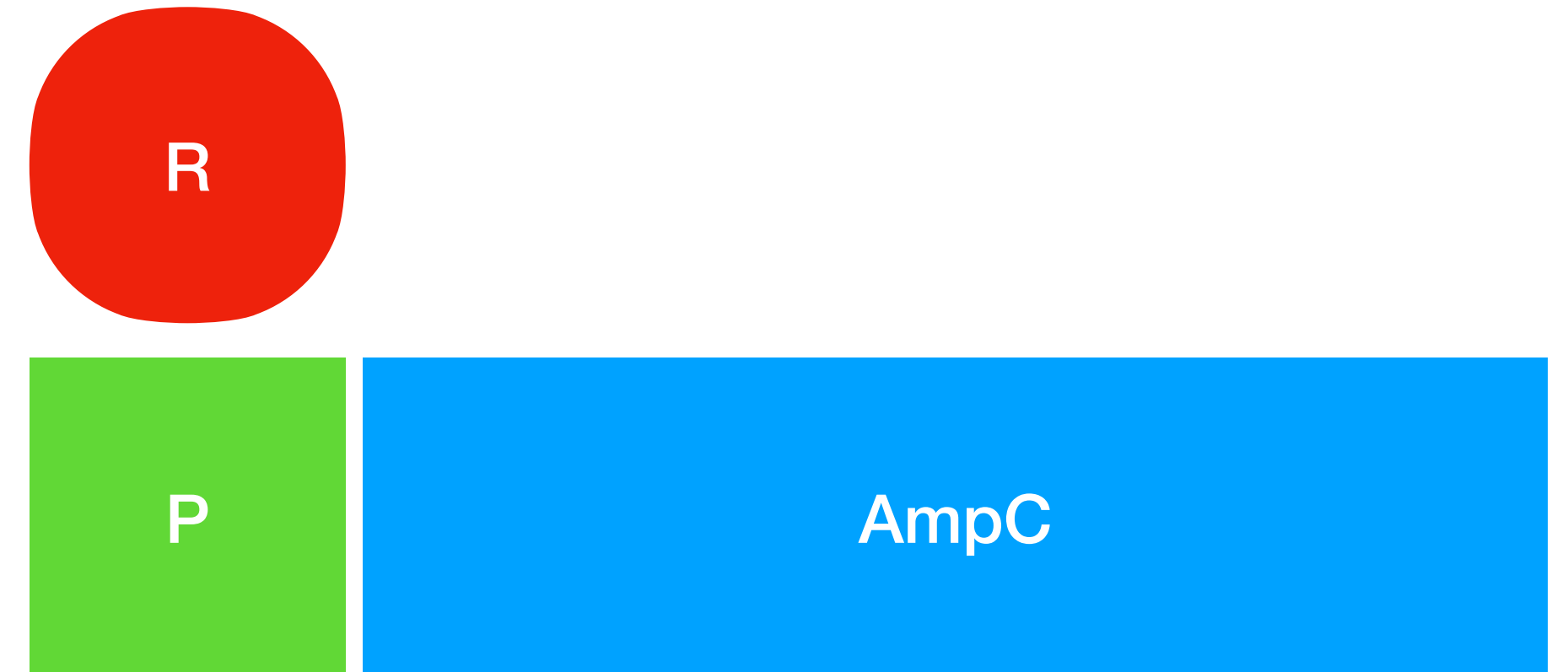
P : Promoteur
R : Répresseur

Groupe 1

+ ATB



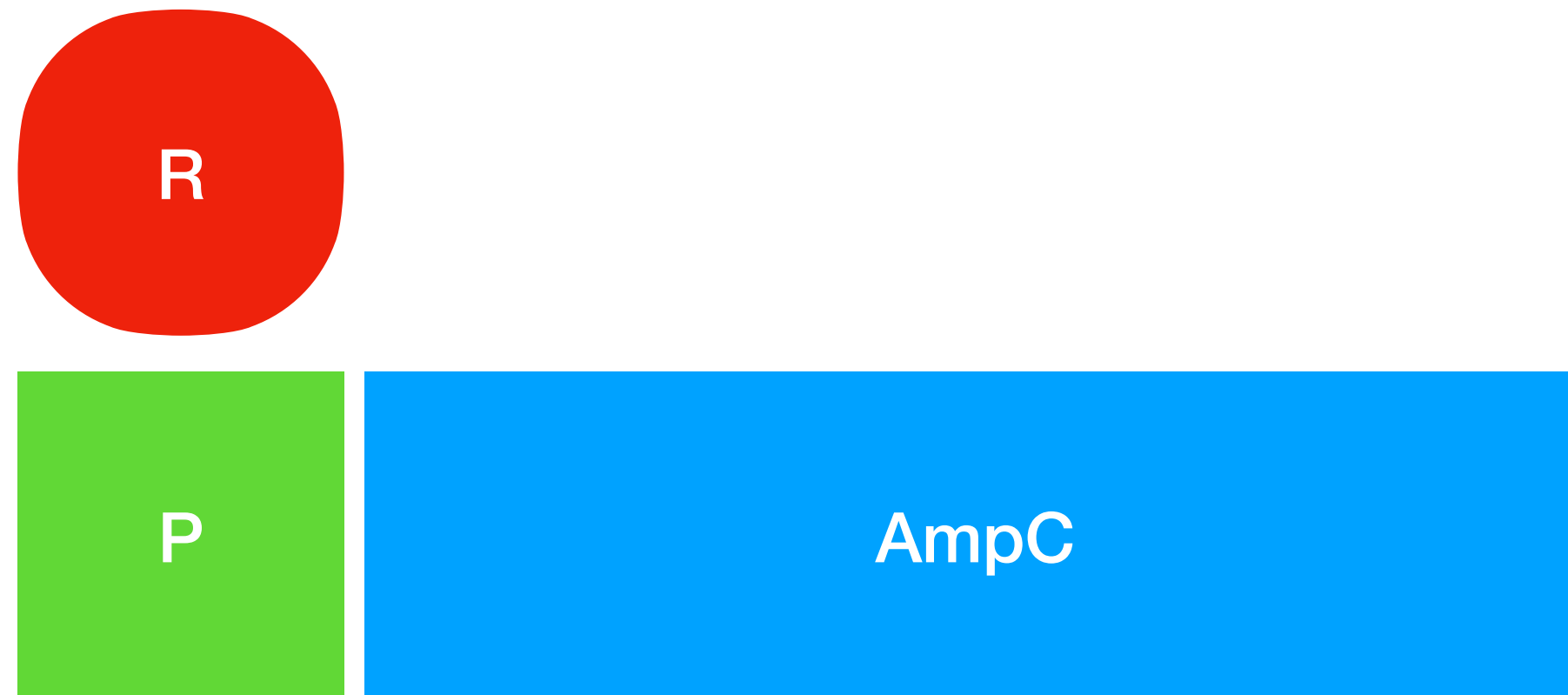
Groupe 3



P : Promoteur
R : Répresseur

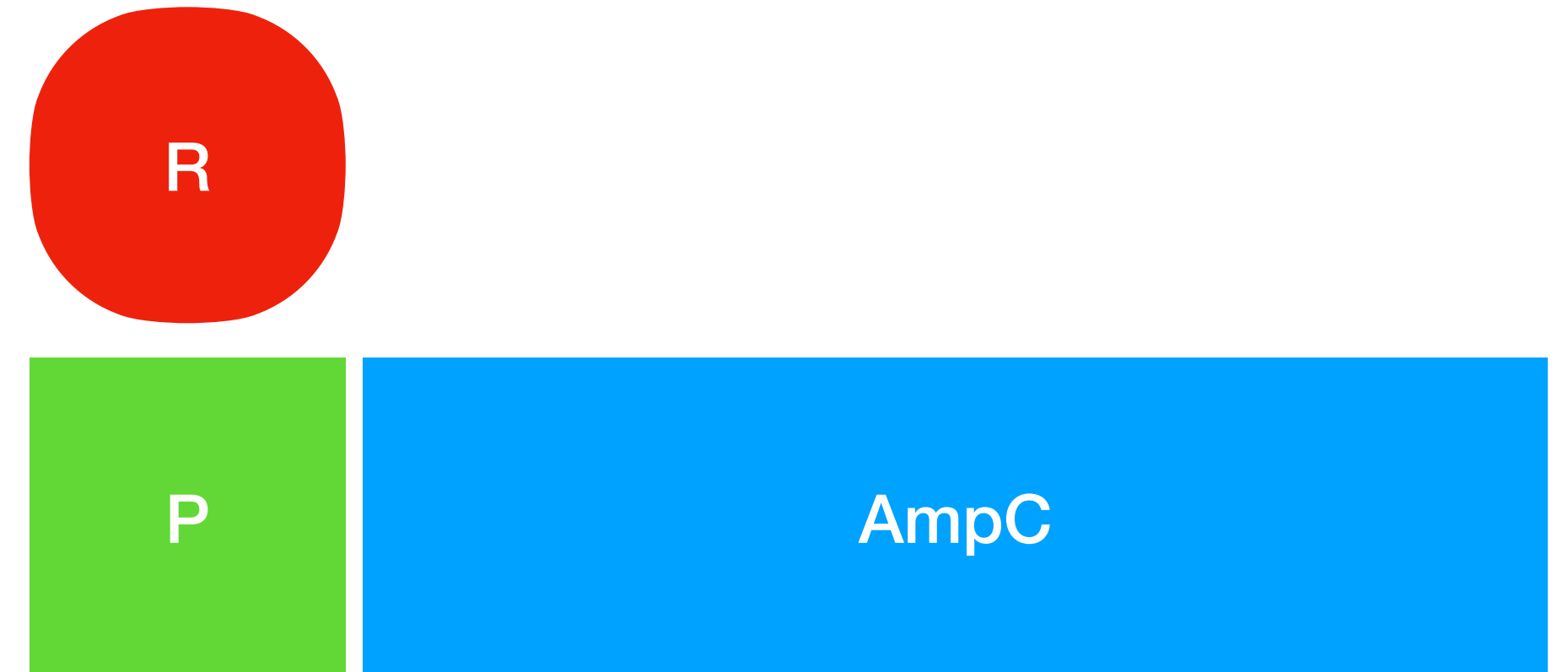
Groupe 1

+ ATB



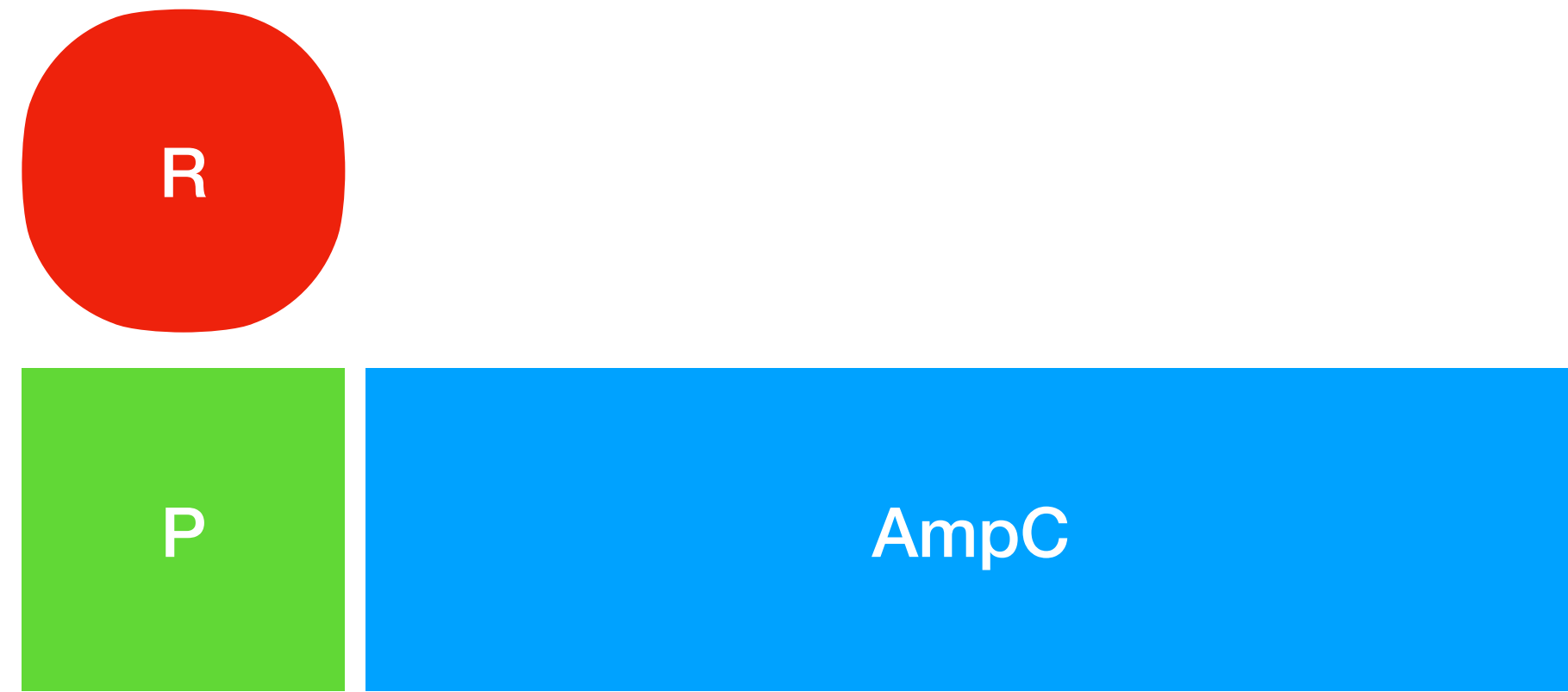
Groupe 3

+ ATB

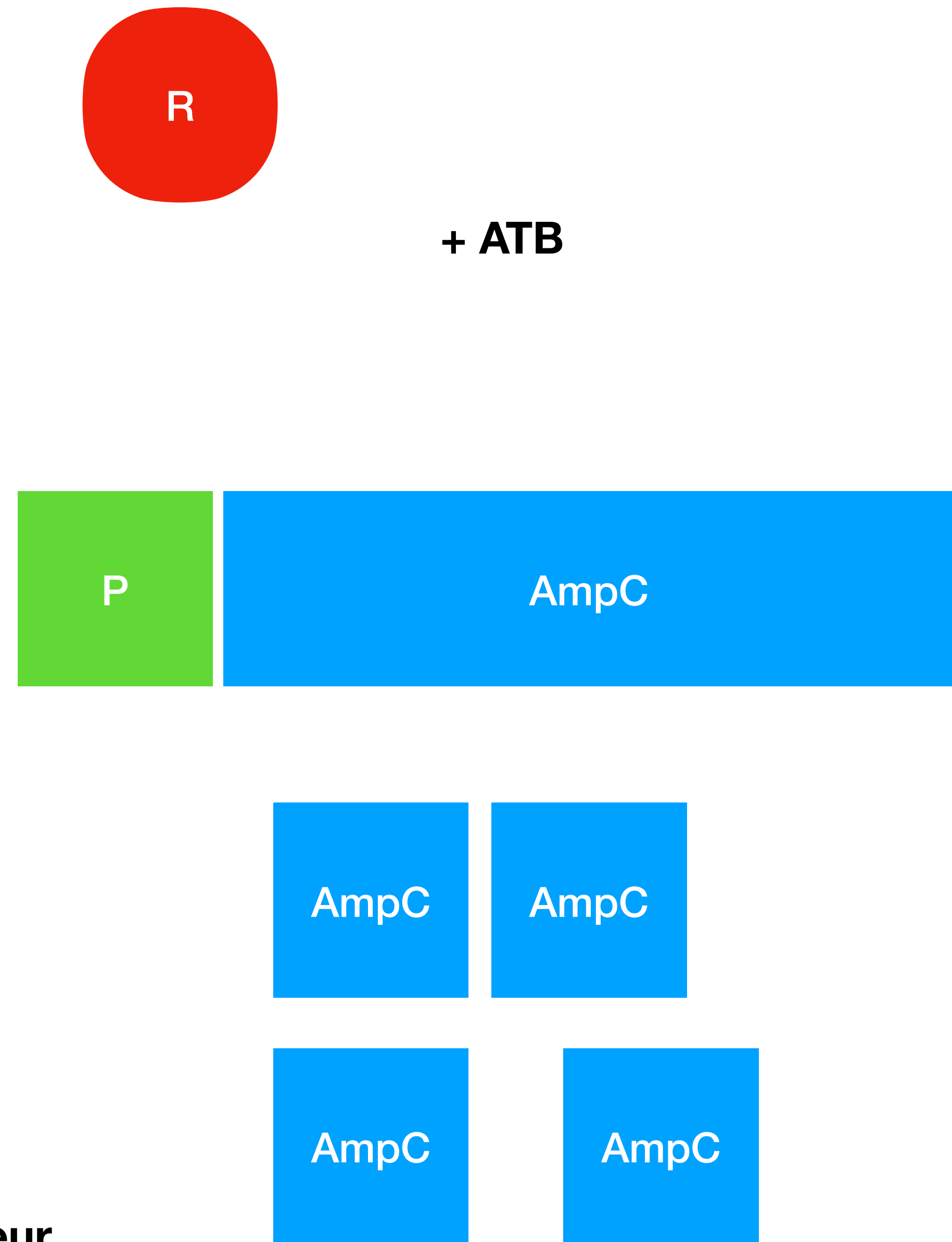


P : Promoteur
R : Répresseur

Groupe 1

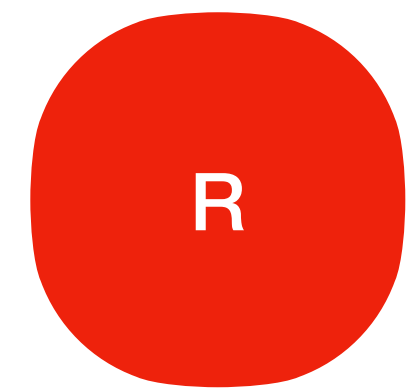


Groupe 3

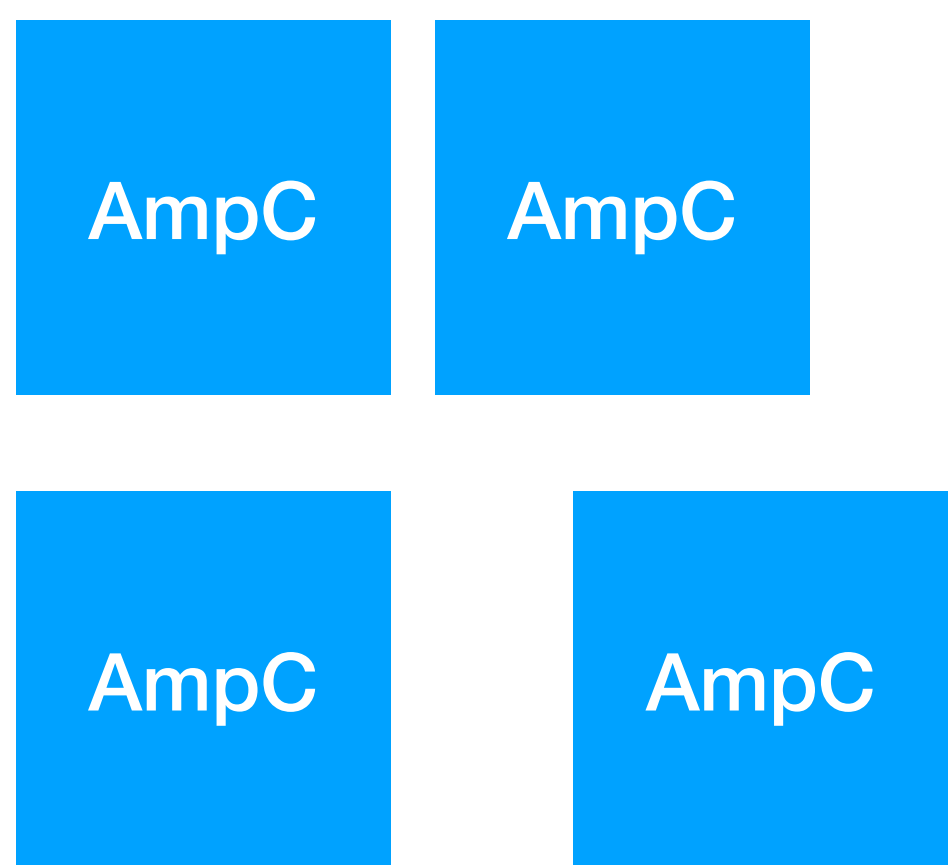
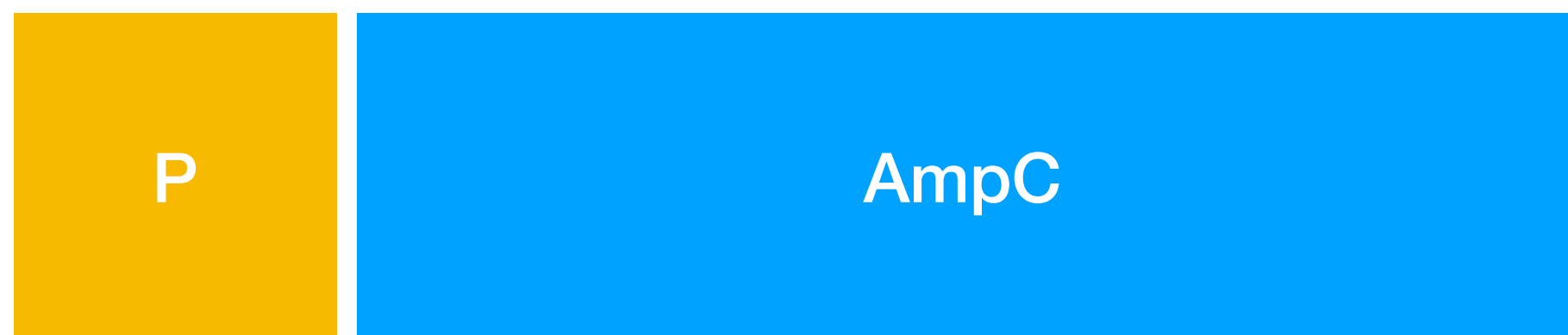


P : Promoteur
R : Répresseur

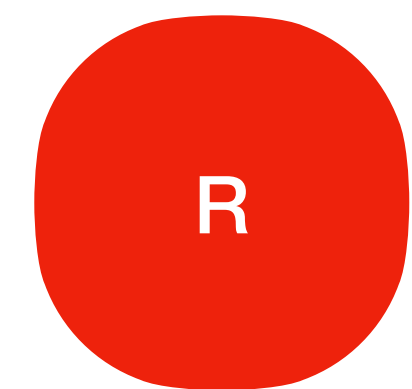
Groupe 1



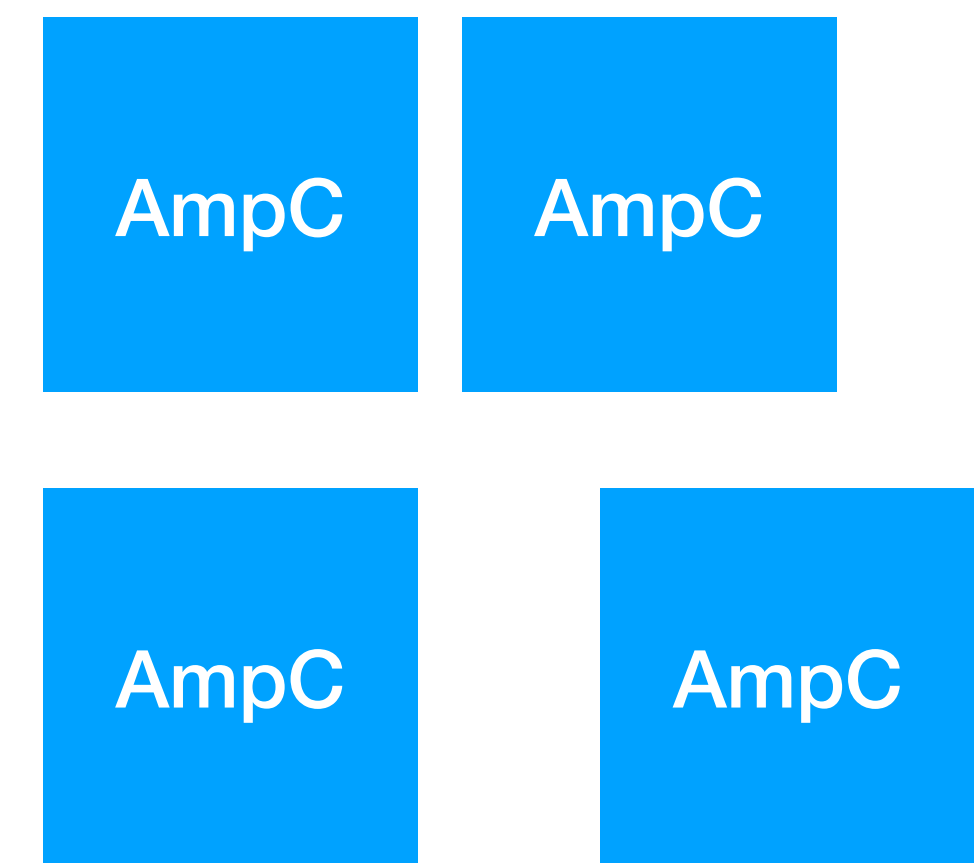
+ ATB



Groupe 3



+ ATB



P : Promoteur
R : Répresseur

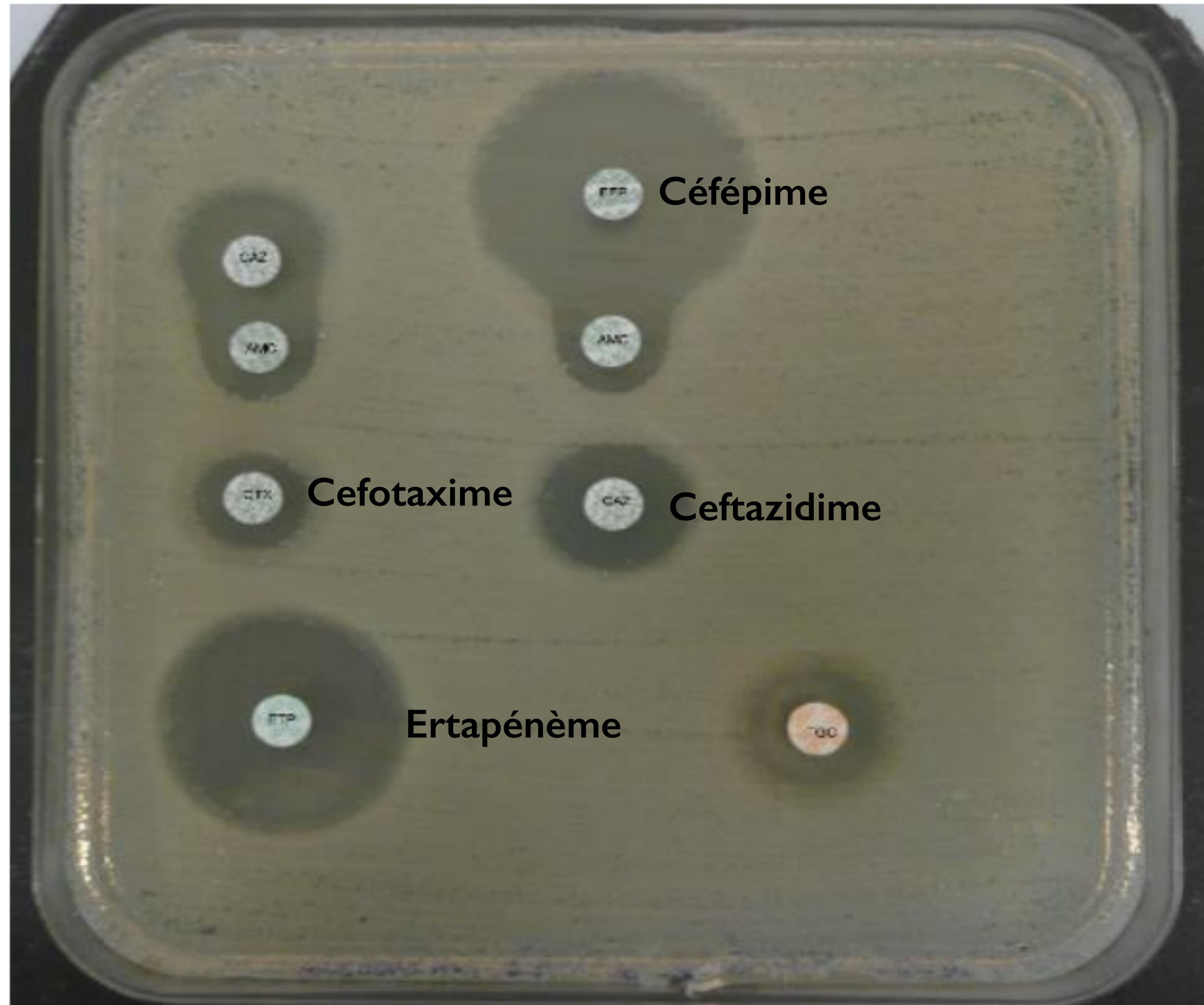
Groupe 3 et C3G

Céphalosporines	Concentrations critiques (mg/L) S ≤ R >	Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm) S ≥ R <	Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
-----------------	---	-----------------------	--	---

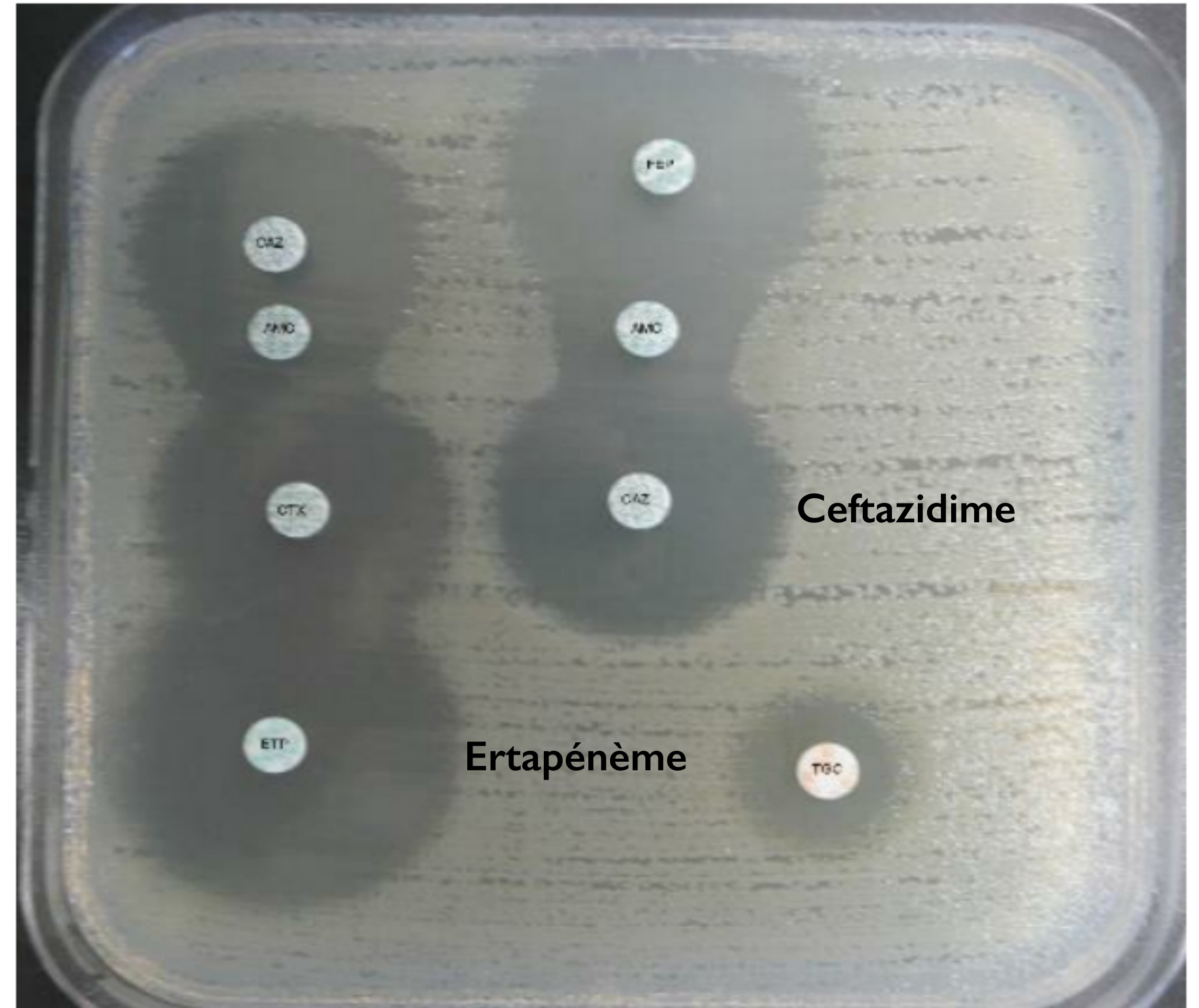
Si une entérobactérie du groupe III est sensible *in vitro* au céfotaxime, à la ceftriaxone ou à la ceftazidime, indiquer que l'utilisation en monothérapie du céfotaxime, de la ceftriaxone ou de la ceftazidime est déconseillée car elle expose au risque de sélection de mutants résistants (voir annexe 4). La sélection de mutants résistants aux céphalosporines par dérégulation de la céphalosporinase naturelle peut survenir durant le traitement. L'utilisation d'une céphalosporine de 3^{ème} génération en association avec un aminoside pourrait également conduire à un échec thérapeutique par la sélection de mutants en cas de foyer profond où les aminosides ne diffusent pas. Une association aux fluoroquinolones a cependant été rapportée comme pouvant éviter cette sélection de mutants résistants aux céphalosporines de 3^{ème} génération. Le risque de sélection est absent ou très diminué avec les céphalosporines de 4^{ème} génération (céfépime, cefpirome) qui ne sont pas hydrolysées par les céphalosporinases quel que soit leur niveau de production.



Détection au laboratoire



Gélose MH



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

Céphalosporinase haut niveau

Groupe	0 et I	2	3	5
Amox	R	R	R	R
Amox + Ac Clav	R	R	R	R
Ticarcilline	I/R	I/R	I/R	I/R
Ticar + Ac Clav	I/R	I/R	I/R	I/R
Pipéracilline	I/R	I/R	I/R	I/R
Pip + Tazo	I/R	I/R	I/R	I/R
C1G	R	R	R	R
C2G	R	R	R	R
Cefoxitine	R	R	R	R
C3G	s/I/R	s/I/R	s/I/R	s/I/R
C4G	S	S	S	S
Carbapénèmes	S	S	S	S

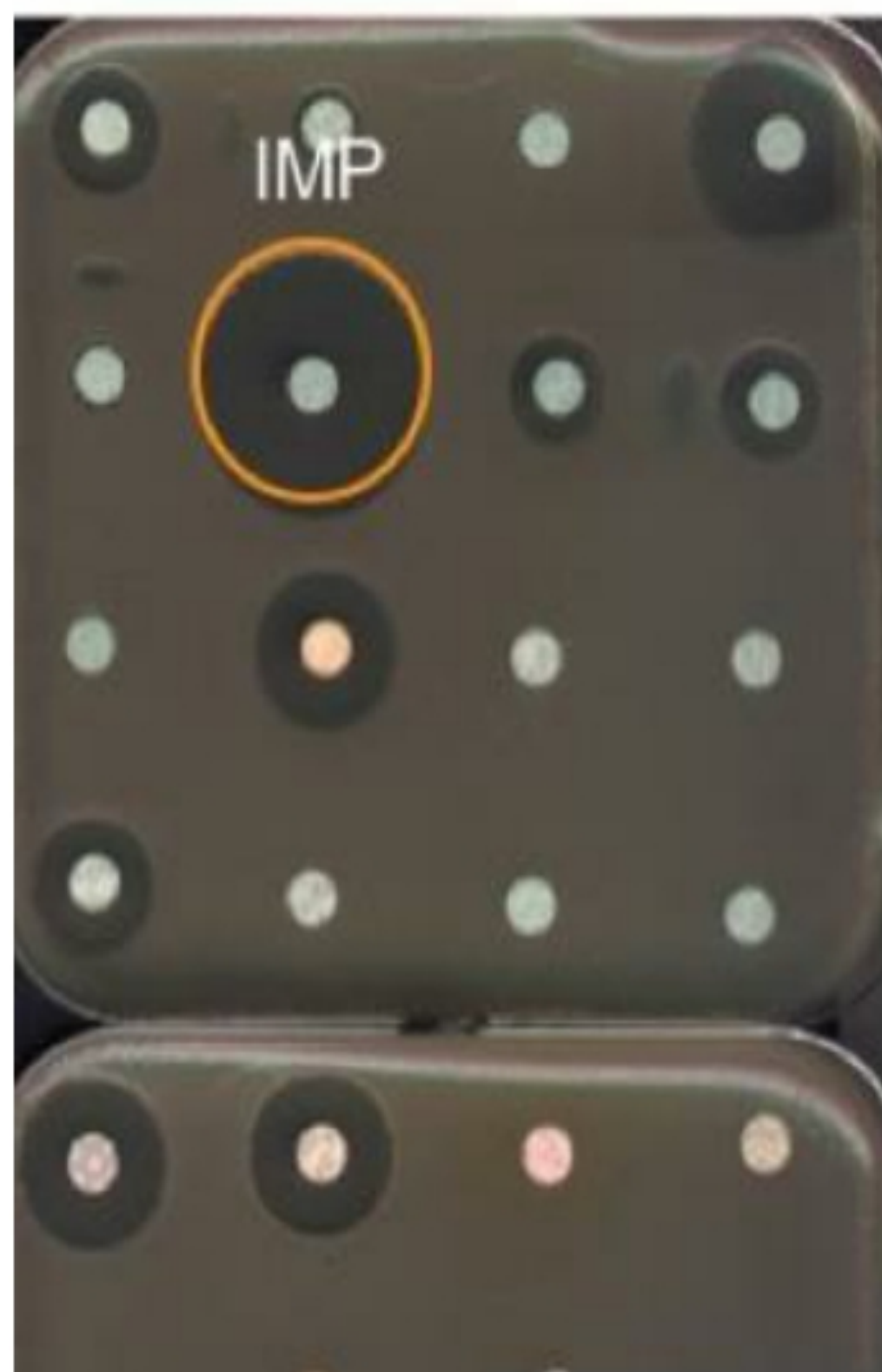
Sensibilité des C4G

RÉSISTANCE AUX CARBAPÉNÈMES

BLSE ou CHN + Imperméabilité

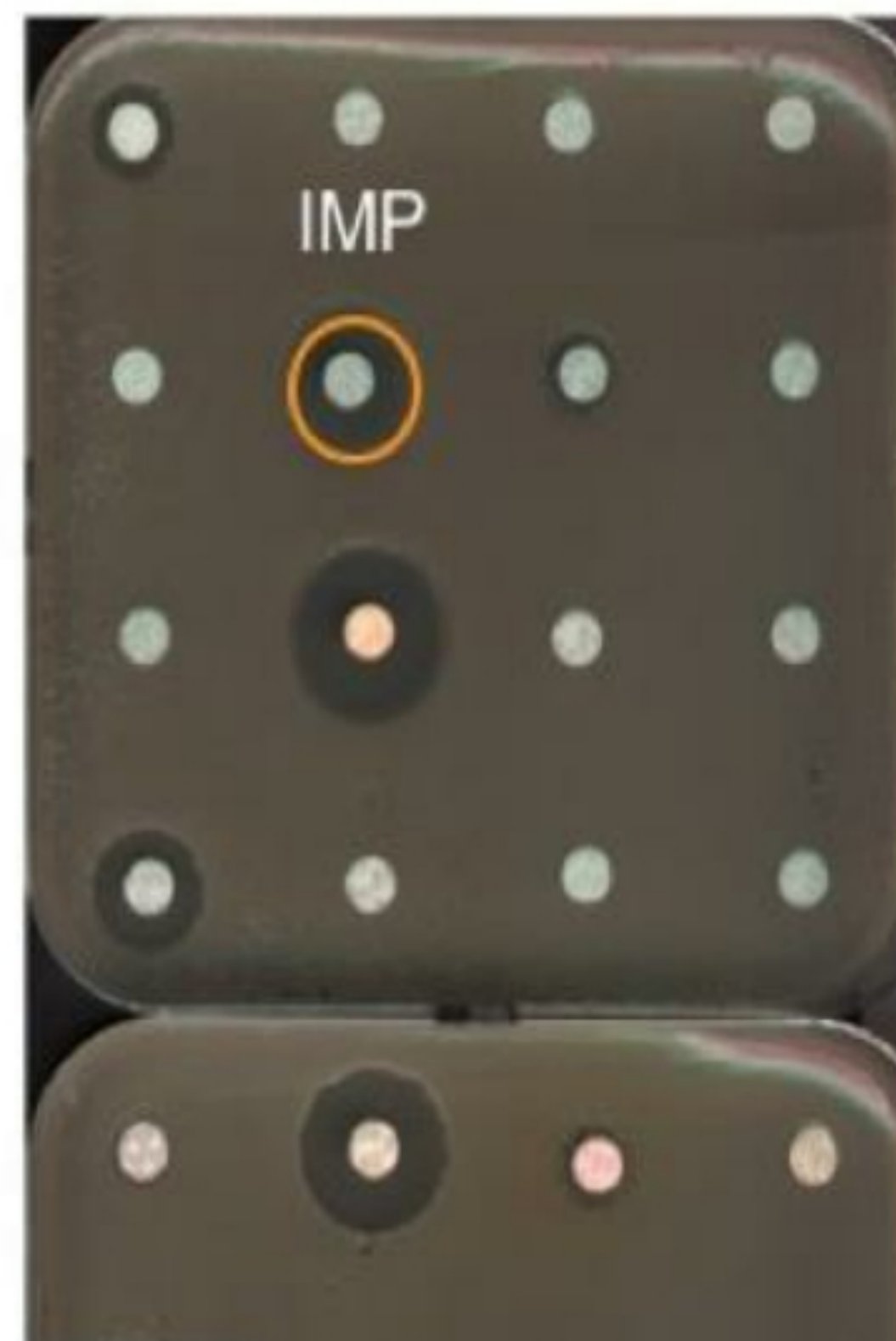
Carbapénèmases

CTX-M/AmpC/imperméabilité/*K. pneumoniae*



Avant

Après
21 jours
de traitement
imipénème



International Journal of Antimicrobial Agents 36 (2010) 261–266

Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Antimicrobial Agents

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/ijantimicag>



Short communication

In vivo selection of imipenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum β -lactamase CTX-M-15 and plasmid-encoded DHA-1 cephalosporinase[☆]

Gaëlle Cuzon^a, Thierry Naas^{a,*}, Michele Guibert^b, Patrice Nordmann^a



ETP

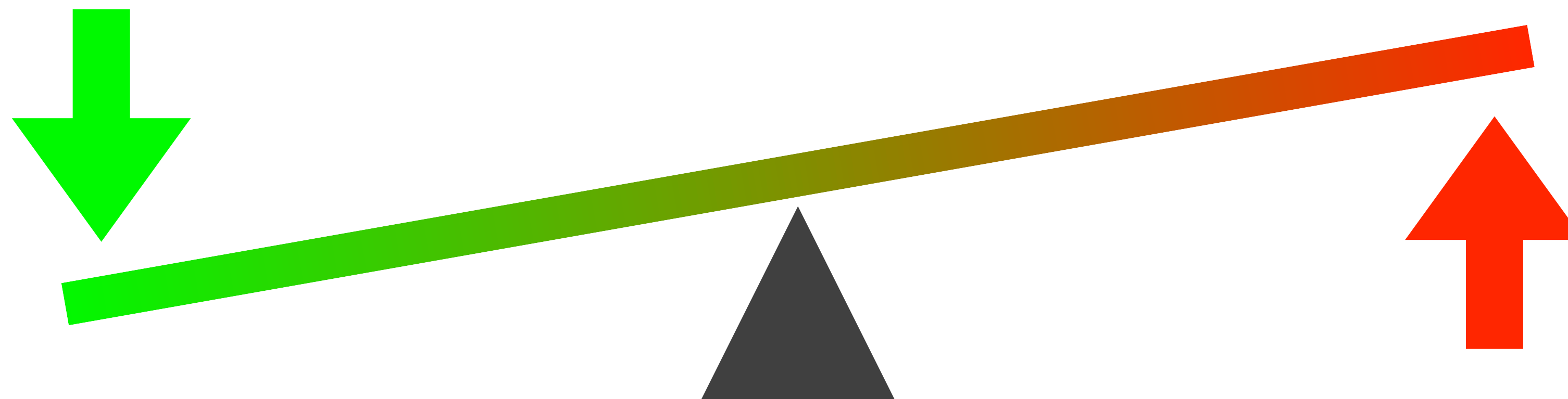
Portage d'EPC



Année	2013	2014	2015	2016		Evolution 2013-2016
BMR	%	%	%	n	%	Δ (%)
EPC	0,1	0,1	0,3	194	0,3	+200,0
dont acquises	0,1	0,0	0,1	48	0,1	0,0

Prévalence faible

Incidence importante



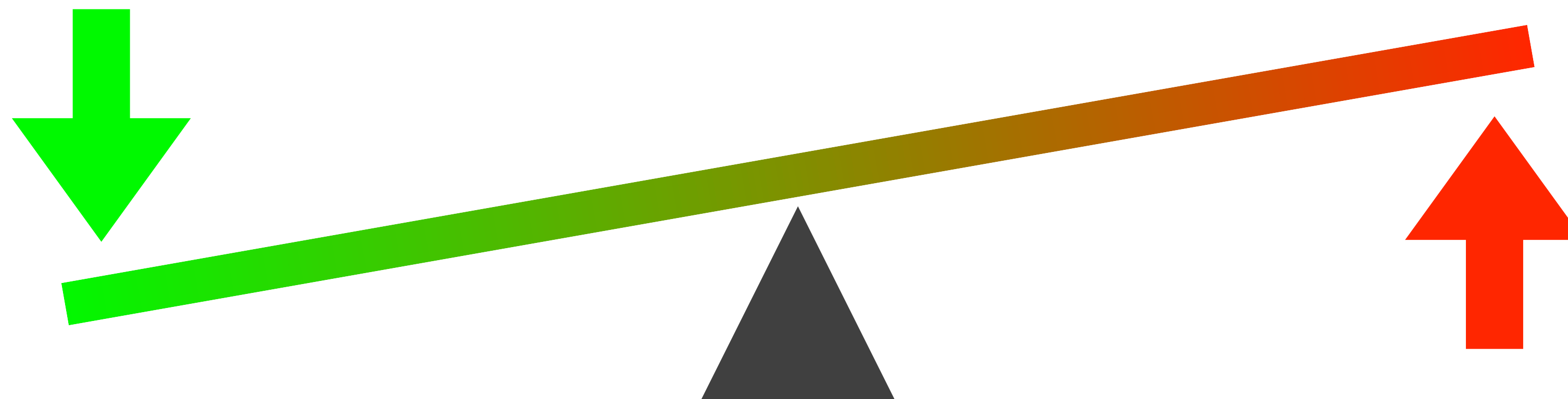
Portage d'EPC



Année	2013	2014	2015	2016		Evolution 2013-2016
BMR	%	%	%	n	%	Δ (%)
EPC	0,1	0,1	0,3	194	0,3	+200,0
dont acquises	0,1	0,0	0,1	48	0,1	0,0

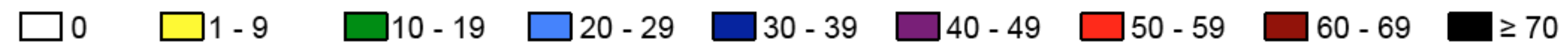
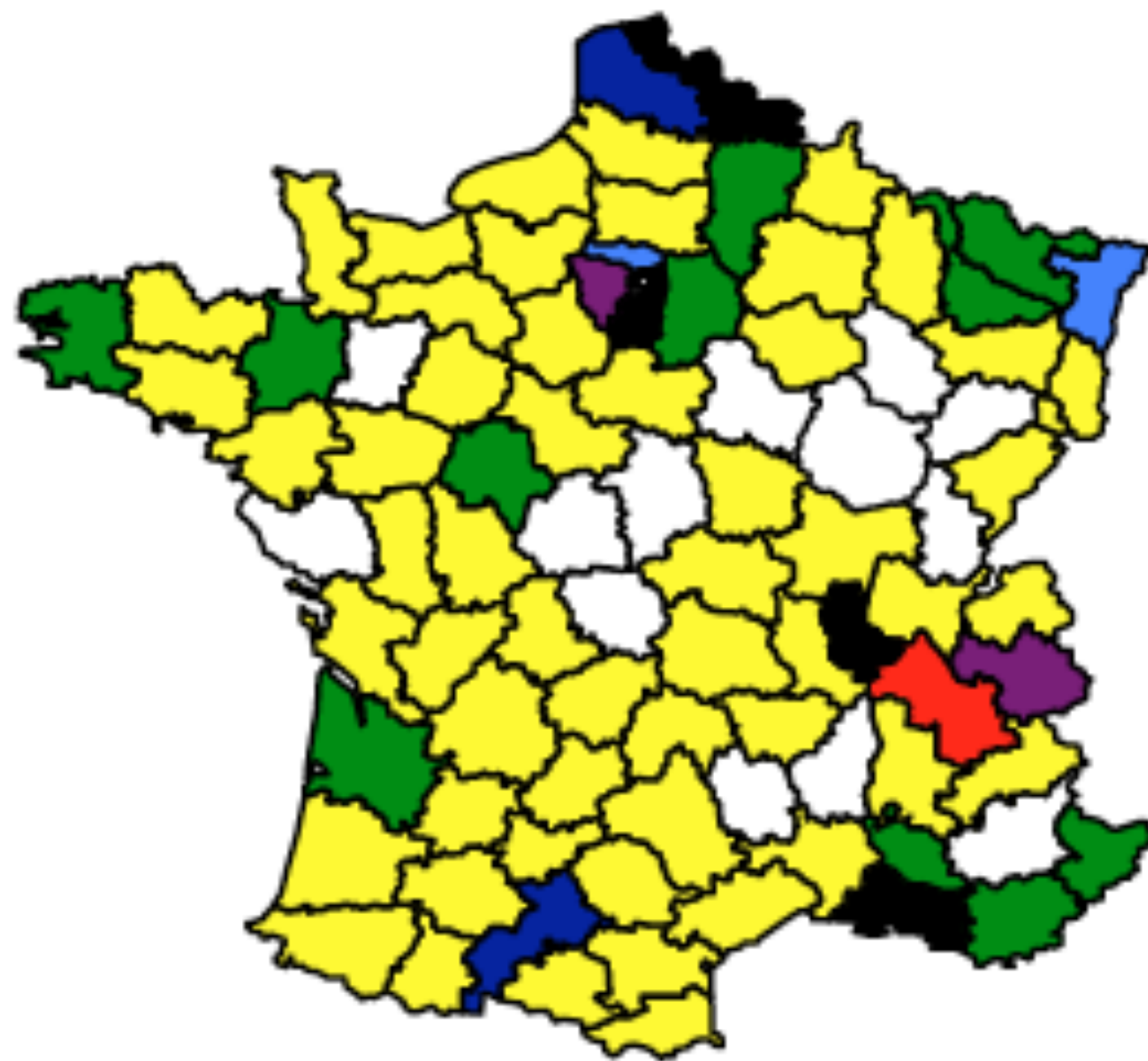
Prévalence faible

Incidence importante



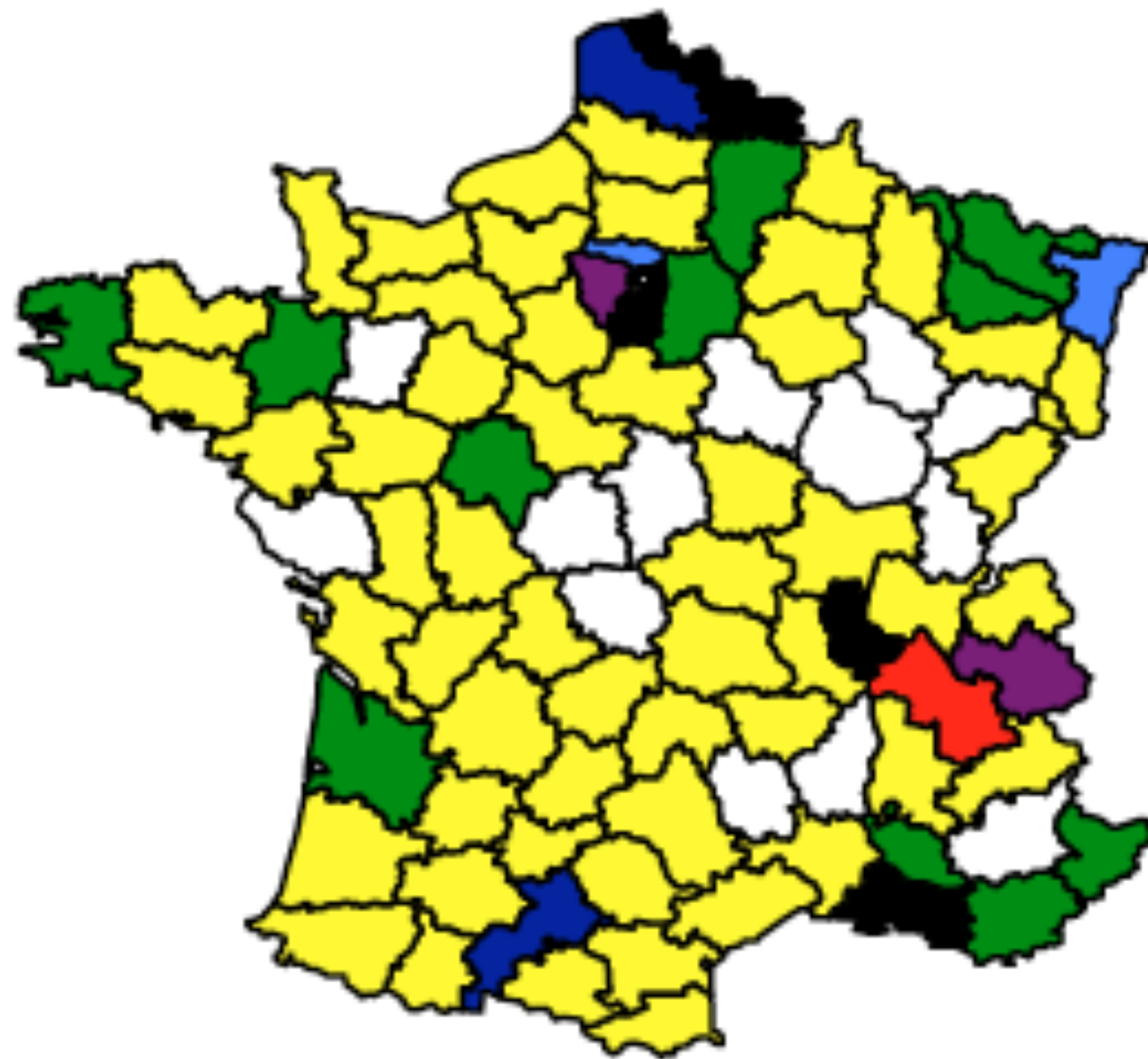
Épidémiologie : entérobactéries

OXA-48-like

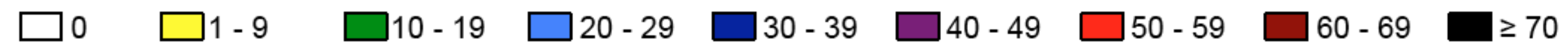
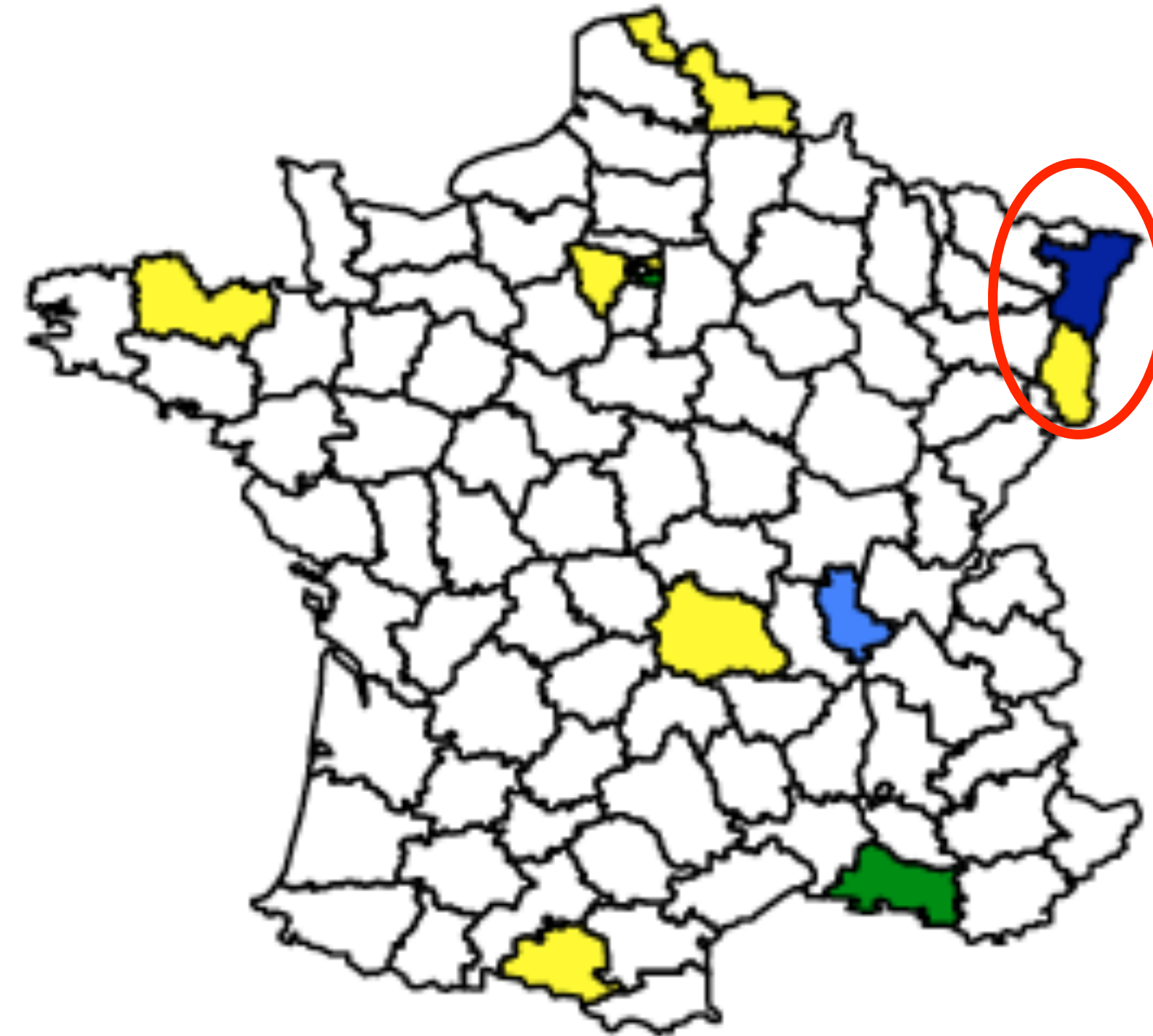


Épidémiologie : entérobactéries

OXA-48-like



VIM



Pénicillines Céphalo I et II Céphalo III et IV Aztréonam Carbapénèmes

A
KPC, IMI, GES



Pénicillines

Céphalo I et II

Céphalo III et IV

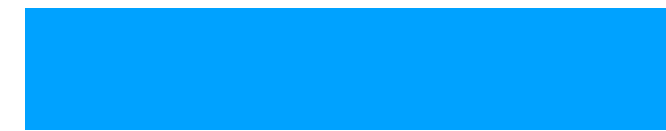
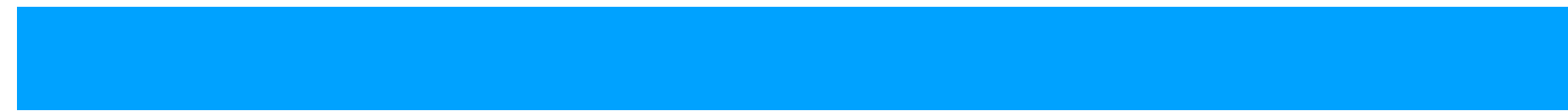
Aztréonam

Carbapénèmes

A
KPC, IMI, GES



B
VIM, IMP, NDM

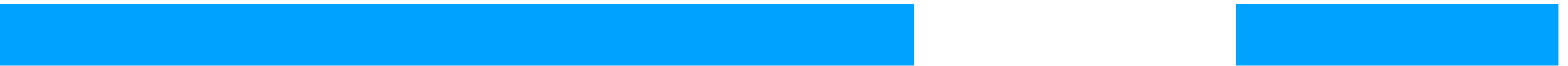


Pénicillines Céphalo I et II Céphalo III et IV Aztréonam Carbapénèmes

A
KPC, IMI, GES

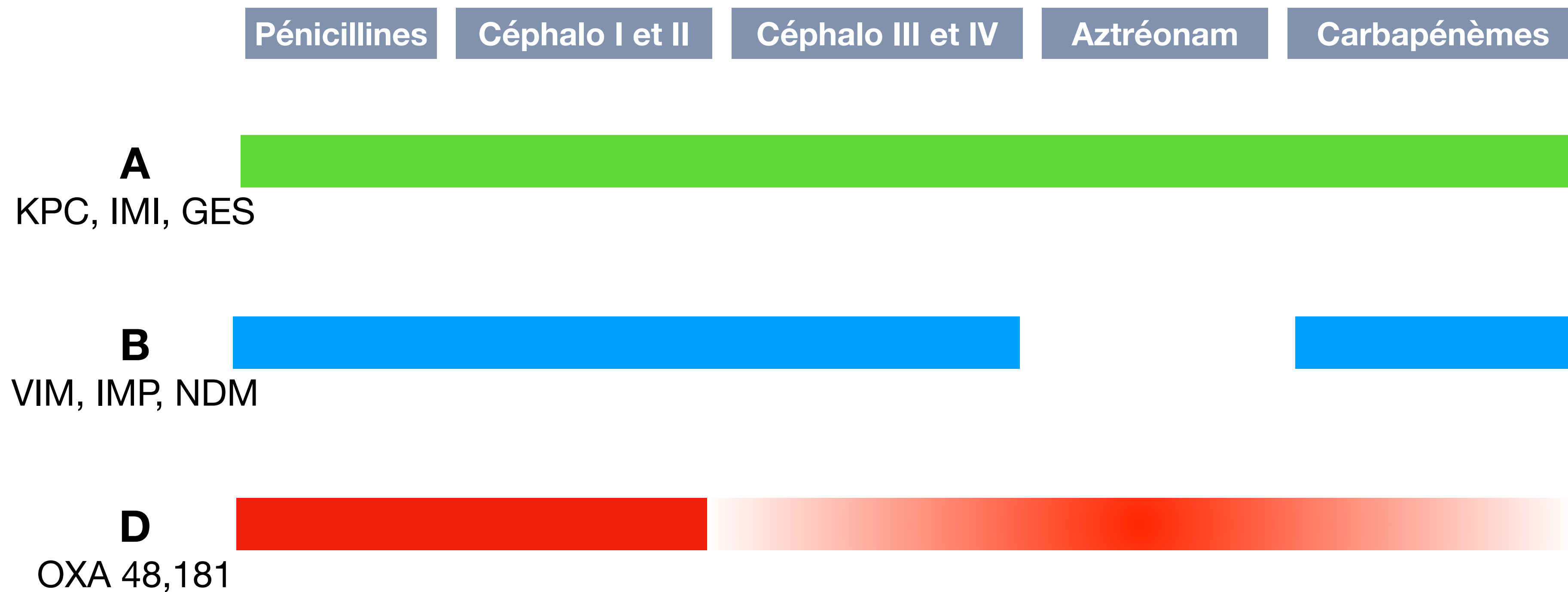


B
VIM, IMP, NDM



D
OXA 48,181





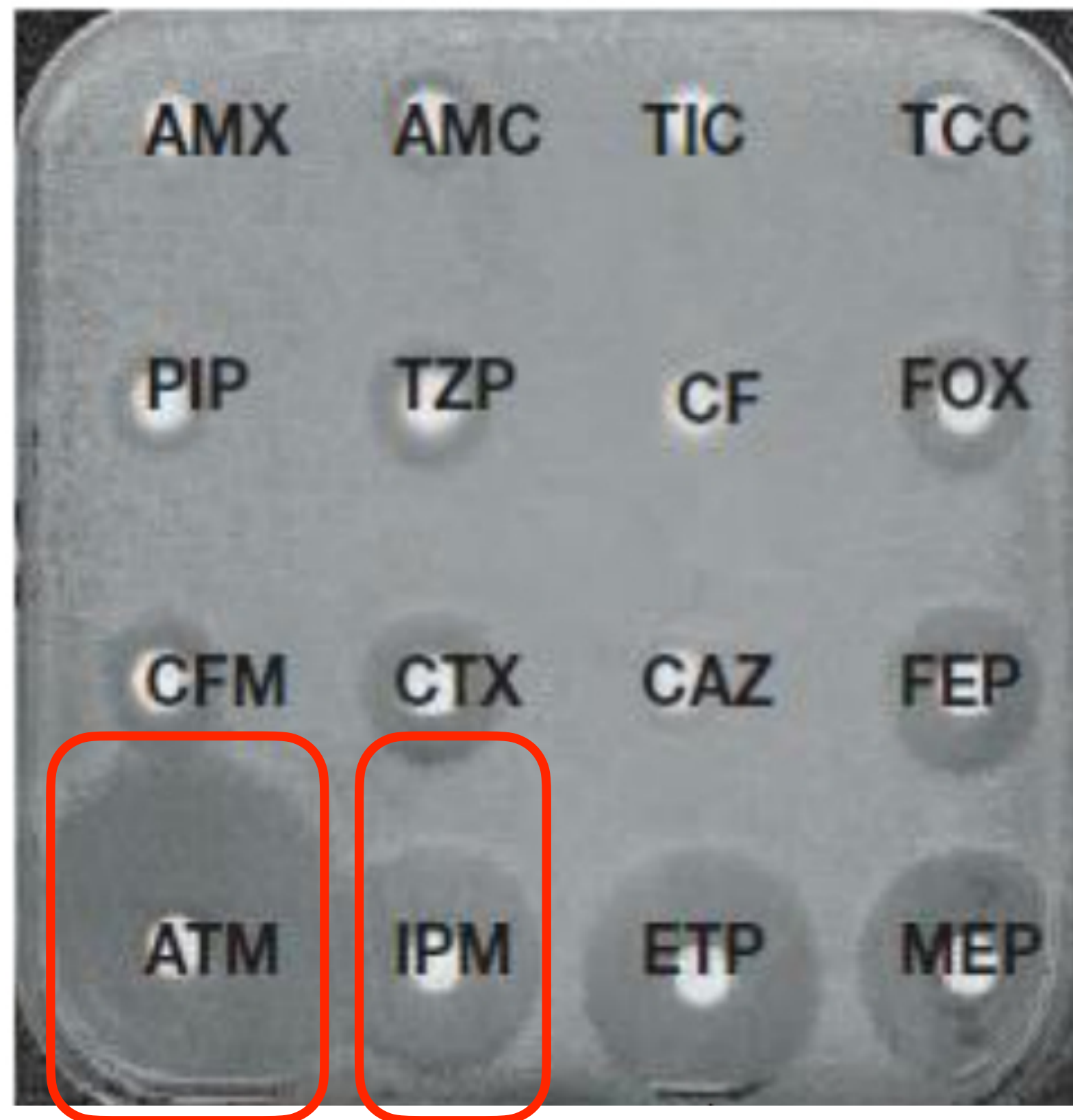
Combinaison de mécanismes

=> Résistance à de nombreuses classes d'antibiotiques

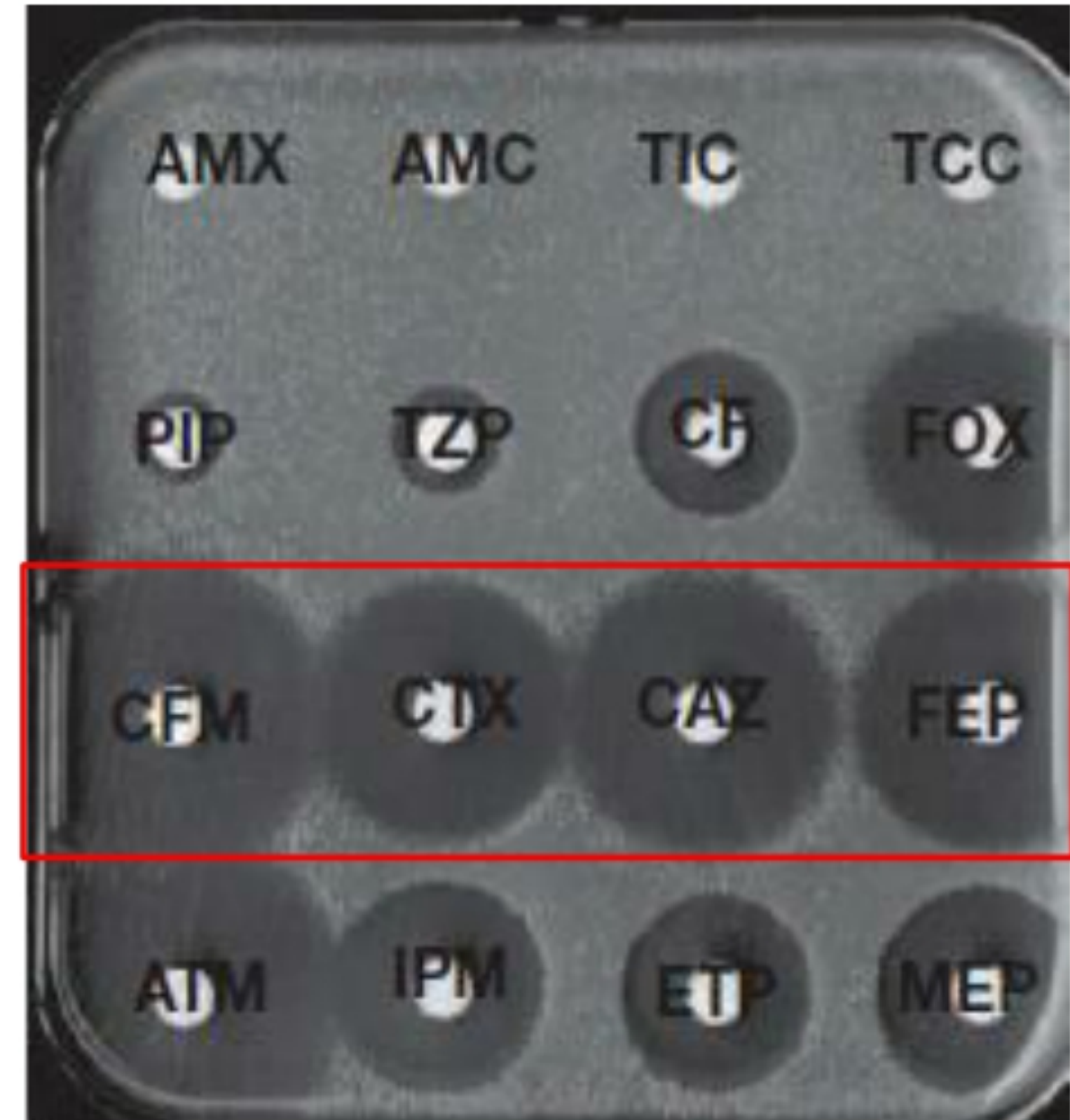
A
KPC, IMI, GES



B
VIM, IMP, NDM

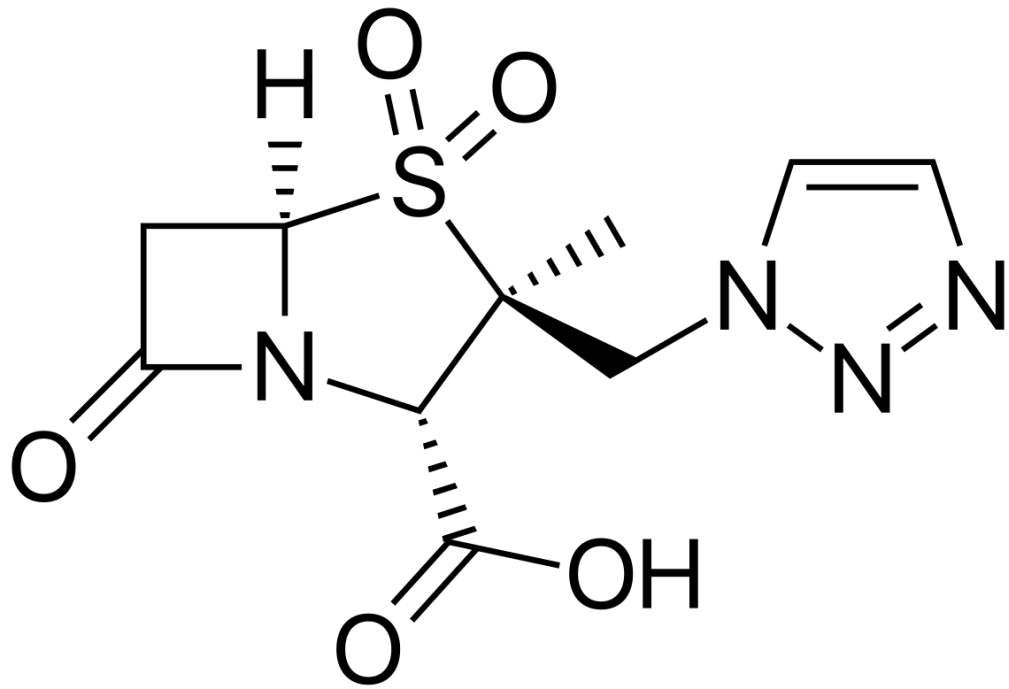


D
OXA 48,181



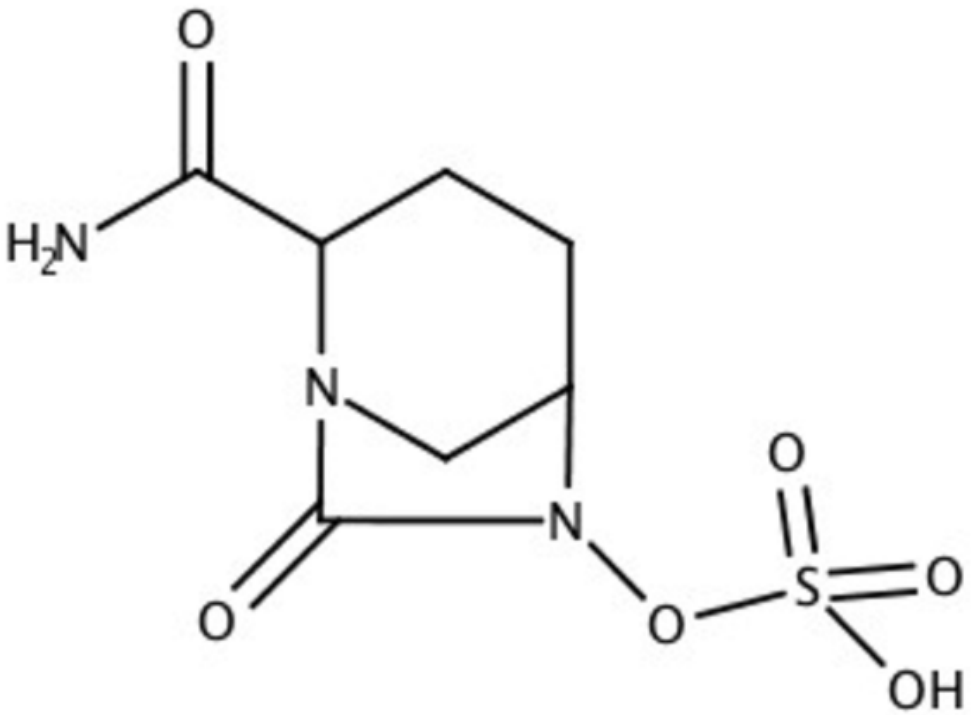
Inhibiteurs de β -lactamases

Dérivés des β -
lactamines



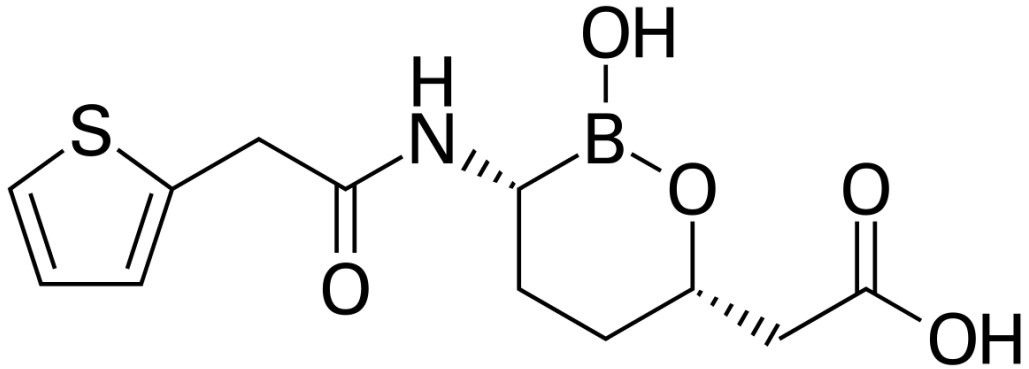
e.g ac. clavulanique/
tazobactam

Diazabicyclooctane
(D.B.O)



e.g avibactam

Dérivés de l'acide
boronique



e.g vaborbactam

Serine protéases

métalobétalactamases

Classe A

Classe B

Classe C

Classe D

B.L.S.E

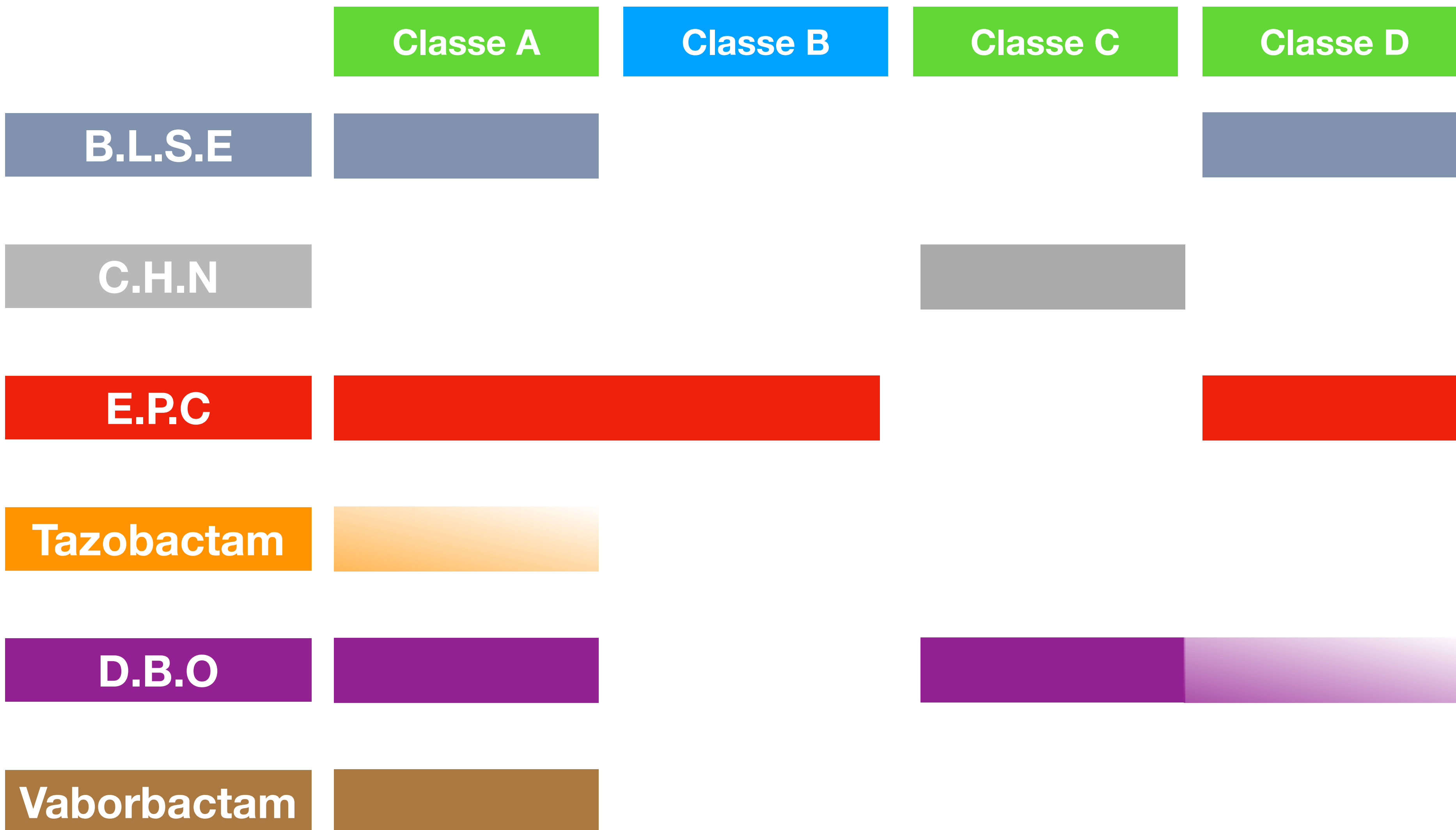
C.H.N

E.P.C

Tazobactam

D.B.O

Vaborbactam



Serine protéases

métalobétalactamases

Classe A

Classe B

Classe C

Classe D

B.L.S.E

C.H.N

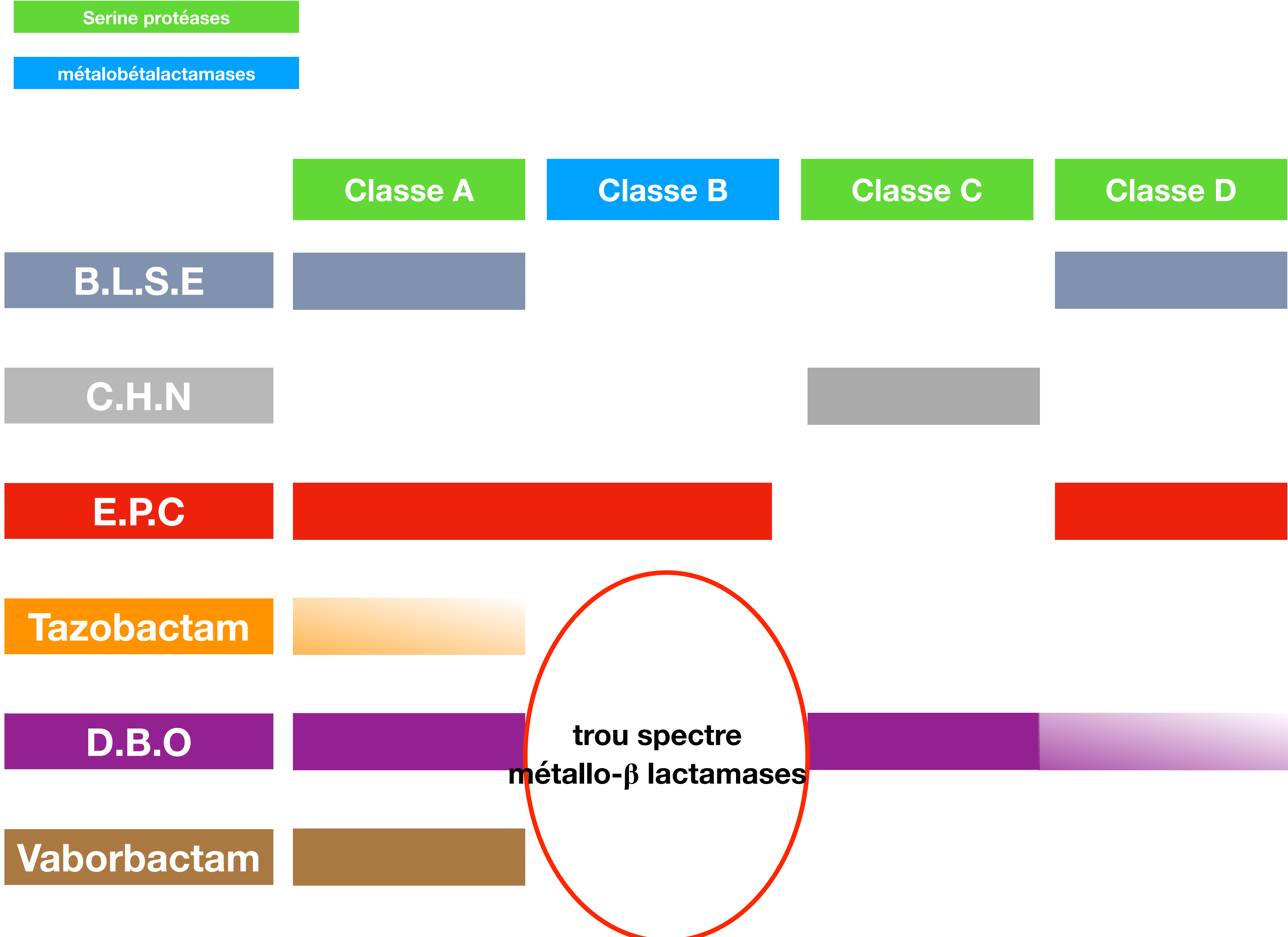
E.P.C

Tazobactam

D.B.O

Vaborbactam

trou spectre
métallo-β lactamases



Serine protéases

métalobétalactamases

Classe A

Classe B

Classe C

Classe D

B.L.S.E

C.H.N

E.P.C

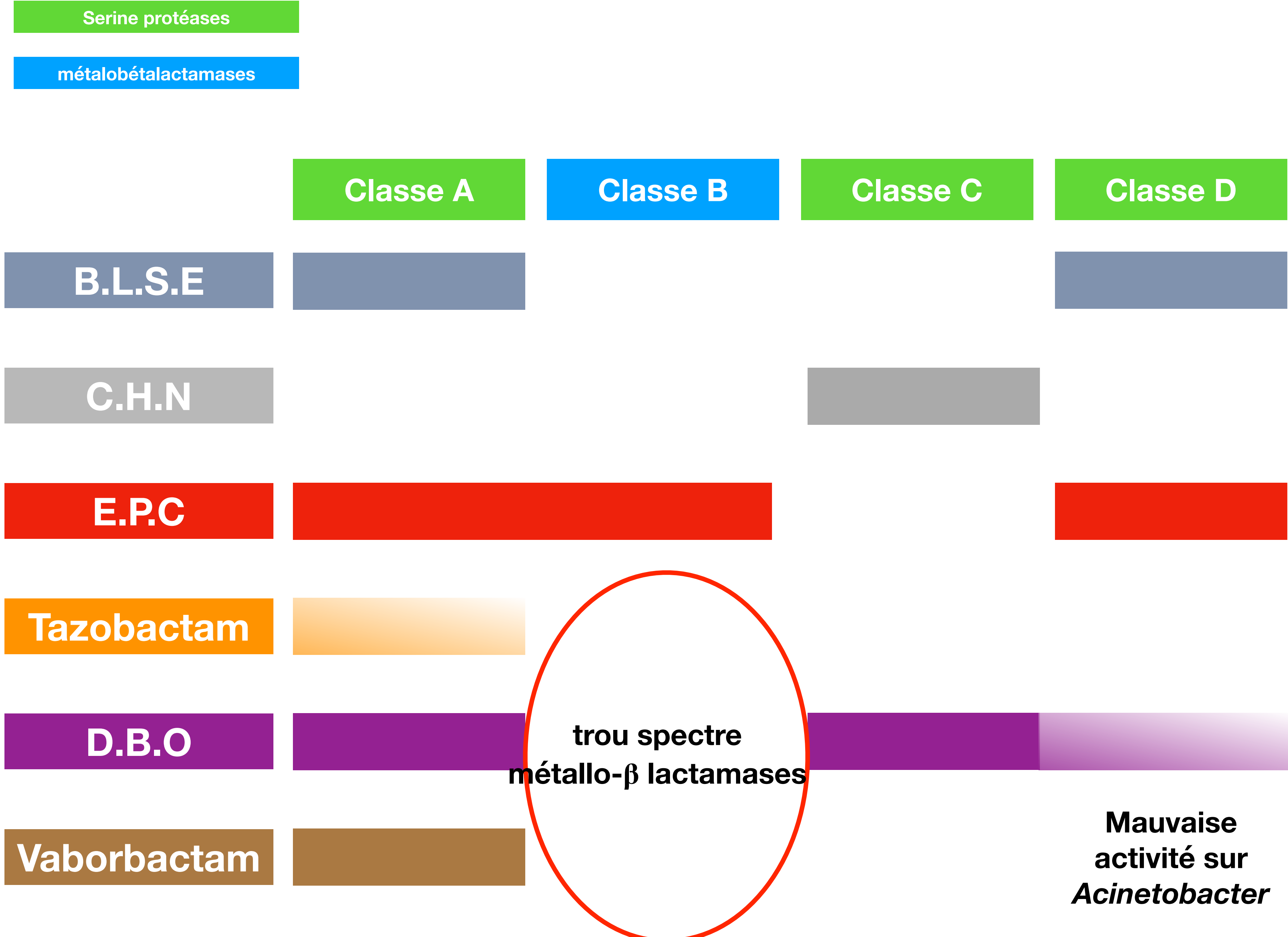
Tazobactam

D.B.O

Vaborbactam

trou spectre
métallo-β lactamases

Mauvaise
activité sur
Acinetobacter



Nouvelles céphalosporines

	Ceftolozane + tazobactam	Ceftazidime + avibactam
EB BLSE	++	+++
EB AmpC	+	+++
EPC	-	+ (classe A et D)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	+++	++
ABRI	-	-
Gram +	+/-	-
Anaérobies	+/-	+/-

Livermore DM et al. J Antimicrob Chemother 2017
 Zhanel et al., Drugs, 2014
 Wolff, RICAI 2017

Nouvelles résistances

Imperméabilité/Efflux

Ceftolozane-Tazobactam for the Treatment of Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Infections: Clinical Effectiveness and Evolution of Resistance

Ghady Haidar,¹ Nathan J. Philips,² Ryan K. Shields,^{1,3,4} Daniel Snyder,² Shaoji Cheng,⁴ Brian A. Potoski,^{1,3,5} Yohei Doi,¹ Binghua Hao,⁴ Ellen G. Press,¹ Vaughn S. Cooper,² Cornelius J. Clancy,^{1,4,6a} and M. Hong Nguyen^{1,3,4a}

Clinical Infectious Diseases

3/21 patients

MAJOR ARTICLE

Salvage Therapy with Ceftolozane-Tazobactam for Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Infections

Juan José Castón,^{a,b} Álvaro De la Torre,^c Isabel Ruiz-Camps,^d María Luisa Sorlí,^e Vicente Torres,^f Julián Torre-Cisneros^{a,b,g}

2/12 patients



AMERICAN
SOCIETY FOR
MICROBIOLOGY

Antimicrobial Agents
and Chemotherapy®

Enzymatique

First Report of Ceftazidime-Avibactam Resistance in a KPC-3-Expressing *Klebsiella pneumoniae* Isolate

Romney M. Humphries,^a Shangxin Yang,^a Peera Hemarajata,^a Kevin W. Ward,^a Janet A. Hindler,^a Shelley A. Miller,^a Aric Gregson^b

Emergence of Ceftazidime-Avibactam Resistance Due to Plasmid-Borne *bla*_{KPC-3} Mutations during Treatment of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infections

Ryan K. Shields,^{a,b} Liang Chen,^c Shaoji Cheng,^a Kalyan D. Chavda,^c Ellen G. Press,^a Avin Snyder,^a Ruchi Pandey,^c Yohei Doi,^a Barry N. Kreiswirth,^c M. Hong Nguyen,^{a,b} Cornelius J. Clancy^{a,b,d}



AMERICAN
SOCIETY FOR
MICROBIOLOGY

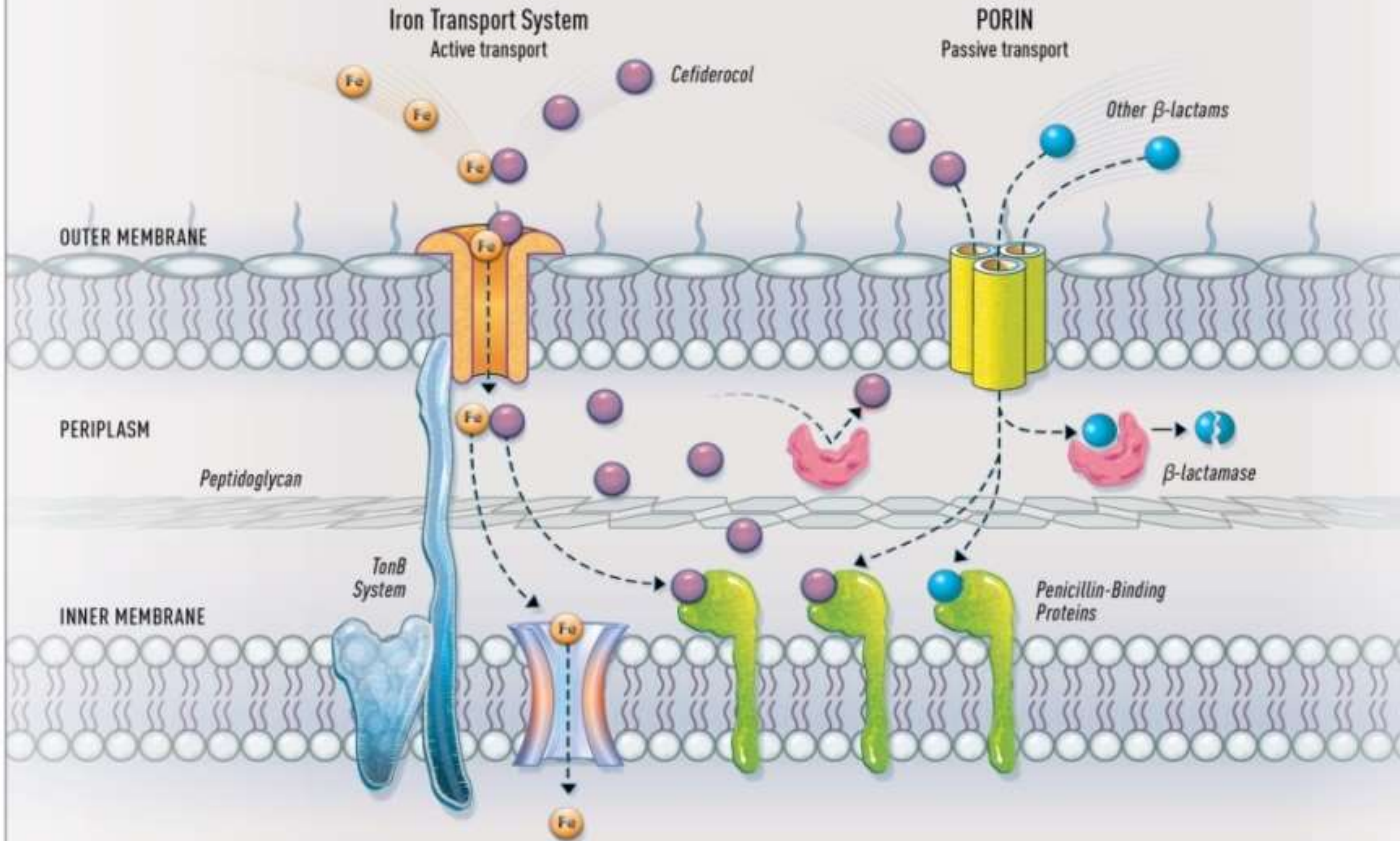
Antimicrobial Agents
and Chemotherapy[®]

Autres associations....

Combinaison	Classe de l'inhibiteur	A KPC et BLSE	B MBLs	C AmpC	D oxa
Méropénème + vaborbactam	Acide boronique	✓	✗		
Imipénème + relebactam	DBO	✓	✗	✓	
Aztréonam + avibactam	DBO	✓	✓	✓	✓
Céfépime + zidebactam	DBO	✓	✗		
Méropénème + nacubactam	DBO	✓			

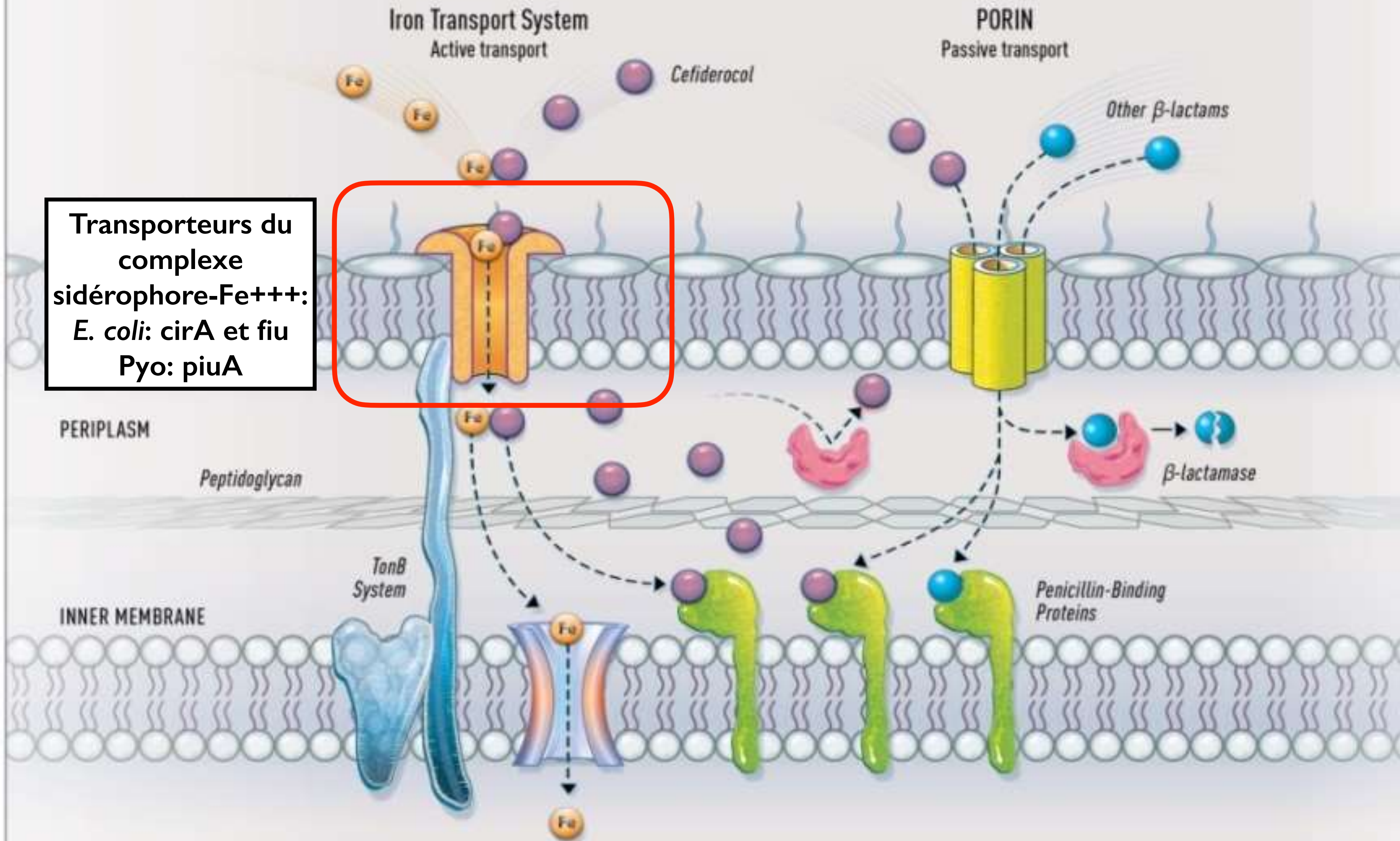
Cefiderocol Cell Entry and Mechanism of Action

- Active uptake through the siderophore-iron transport system
- Increased stability to degradation by key β -lactamases
- Inhibition of peptidoglycan synthesis



Cefiderocol Cell Entry and Mechanism of Action

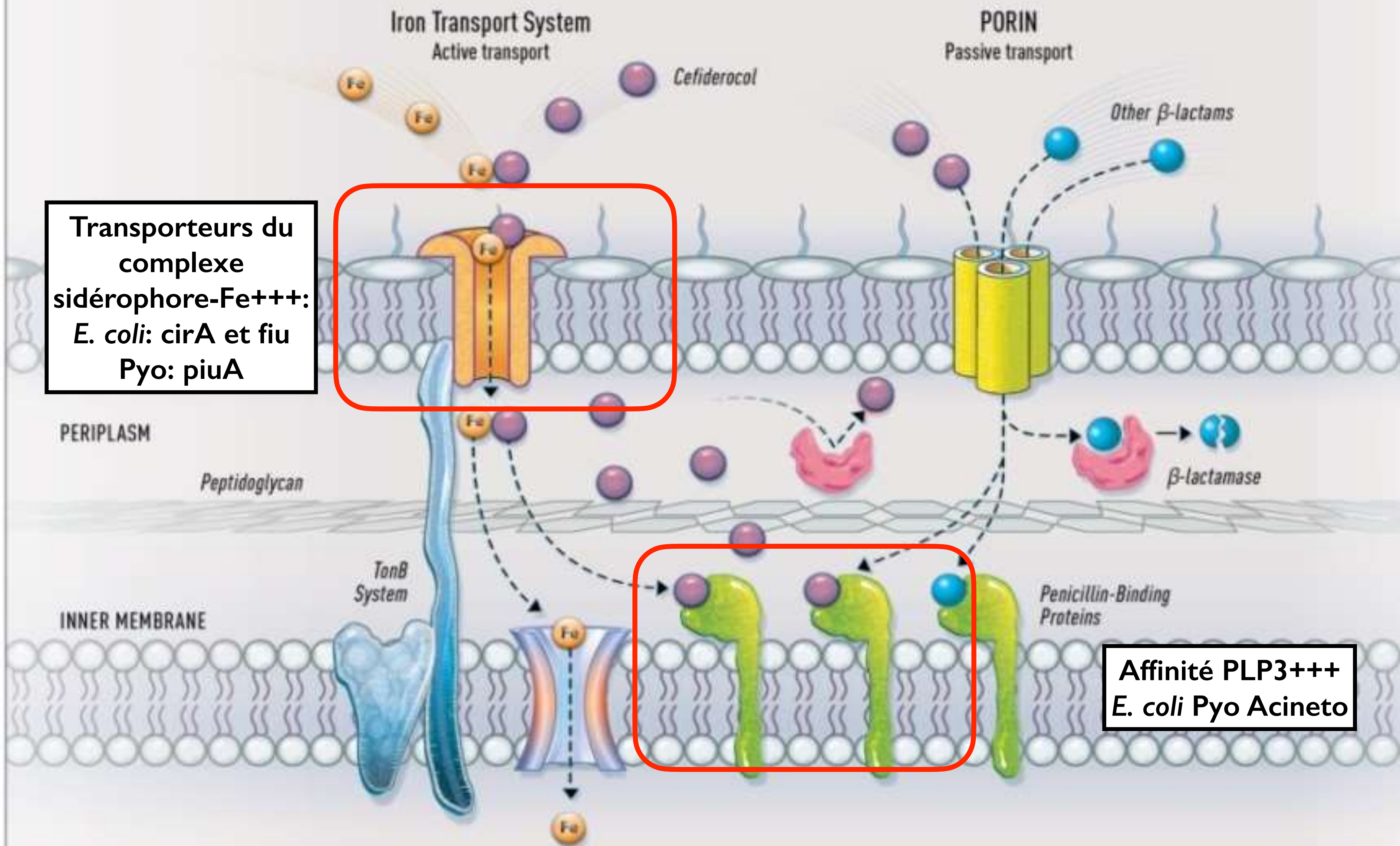
- Active uptake through the siderophore-iron transport system
- Increased stability to degradation by key β -lactamases
- Inhibition of peptidoglycan synthesis



Transporteurs du complexe sidérophore-Fe⁺⁺⁺:
E. coli: cirA et fiu
Pyo: piuA

Cefiderocol Cell Entry and Mechanism of Action

- Active uptake through the siderophore-iron transport system
- Increased stability to degradation by key β -lactamases
- Inhibition of peptidoglycan synthesis

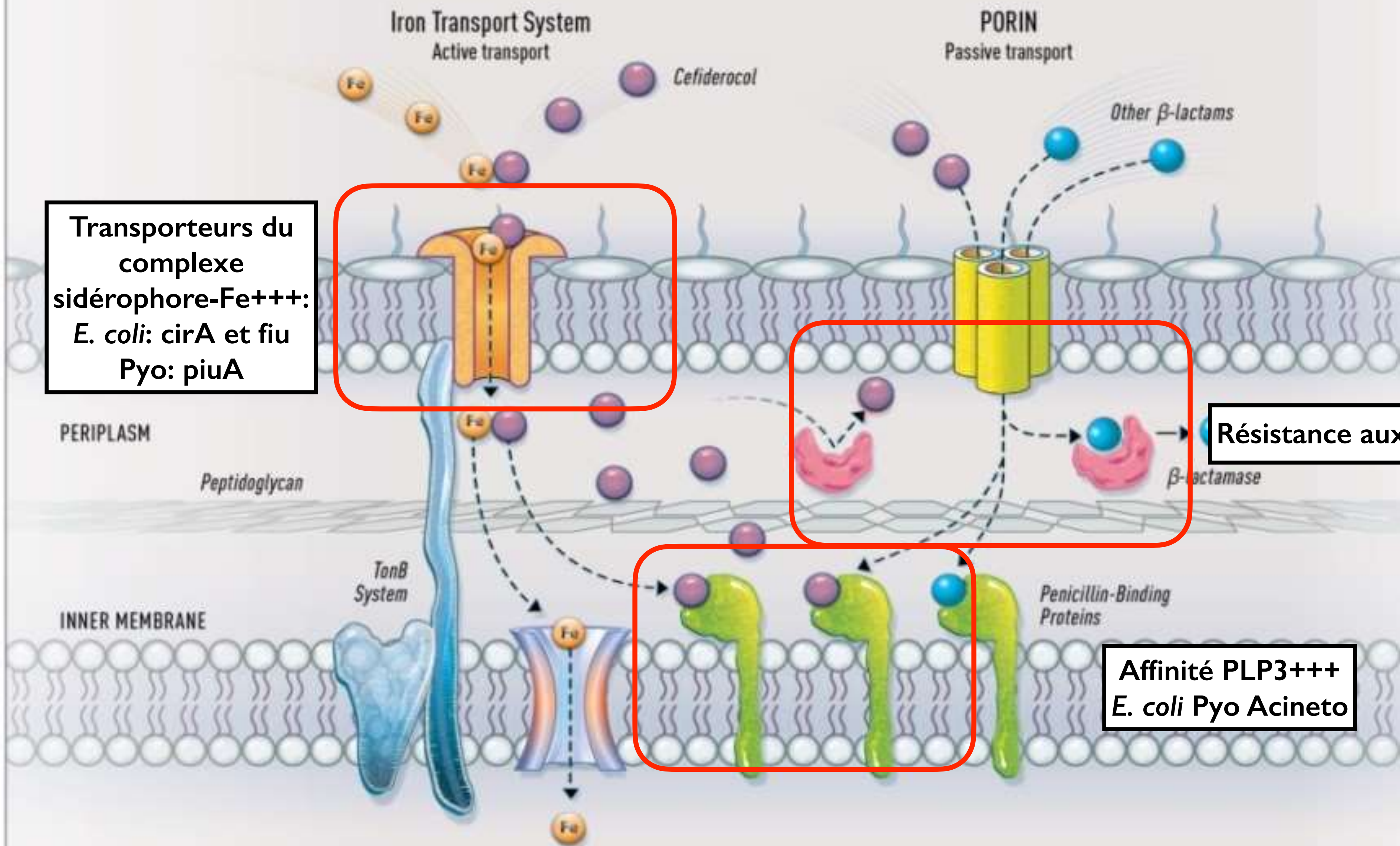


Transporteurs du complexe sidérophore-Fe⁺⁺⁺:
E. coli: cirA et fiu
Pyo: piuA

Affinité PLP³⁺⁺⁺
E. coli *Pyo* *Acineto*

Cefiderocol Cell Entry and Mechanism of Action

- Active uptake through the siderophore-iron transport system
- Increased stability to degradation by key β -lactamases
- Inhibition of peptidoglycan synthesis



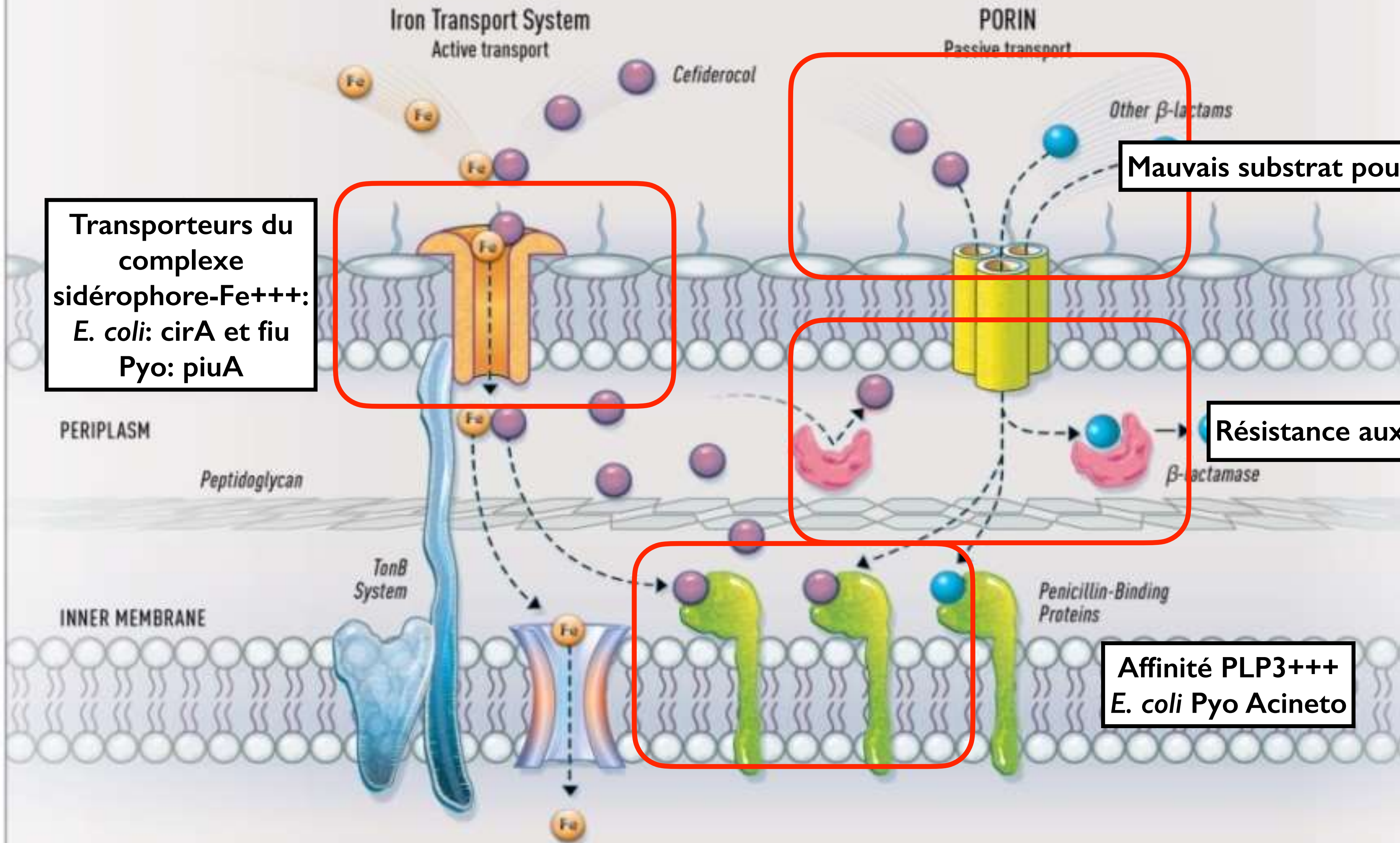
Transporteurs du complexe sidérophore-Fe⁺⁺⁺:
E. coli: cirA et fiu
Pyo: piuA

Résistance aux β -lactamase

Affinité PLP3⁺⁺⁺
E. coli *Pyo* *Acineto*

Cefiderocol Cell Entry and Mechanism of Action

- Active uptake through the siderophore-iron transport system
- Increased stability to degradation by key β -lactamases
- Inhibition of peptidoglycan synthesis



Transporteurs du complexe sidérophore-Fe⁺⁺⁺:
E. coli: cirA et fiu
Pyo: piuA

Mauvais substrat pour les pompe d'efflux

Résistance aux β -lactamase

Affinité PLP3+++
E. coli *Pyo* *Acineto*

Céfiderocol et Enterobactérales

Organism	Antimicrobial	European isolates			Worldwide isolates		
		MIC50	MIC90	Range	MIC50	MIC90	Range
-6013 ALL	CEFIDEROCOL	0.25	1	≤ 0.002–8			
	MER	≤ 0.06	0.12	≤ 0.06 to > 64			
	CAZ/AVI	0.25	0.5	≤ 0.06 to > 64			
	TOL/TAZ	0.25	8	≤ 0.06 to > 64			
MEROPENEM resistant (246)	CEFIDEROCOL				1	4	0.008–8
	MER				16	> 64	2 to > 64
	CAZ/AVI				1	> 64	0.12 to > 64
	TOL/TAZ				> 64	> 64	0.25 to > 64
CEFTAZIDIME AVIBACTAM resistant (57)	CEFIDEROCOL				1	4	0.12–8
	MER				32	> 64	≤ 0.06 to > 64
	CAZ/AVI				> 64	> 64	16 to > 64
	TOL/TAZ				> 64	> 64	0.12 to > 64
CEFTOLOZANE TAZOBACTAM resistant (597)	CEFIDEROCOL				1	2	0.008–128
	MER				0.12	64	≤ 0.06 to > 64
	CAZ/AVI				1	8	≤ 0.06 to > 64
	TOL/TAZ				32	> 64	4 to > 64

Céfidérocol et *Acinetobacter*

Organism	Antimicrobial	European isolates			Worldwide isolates		
		MIC50	MIC90	Range	MIC50	MIC90	Range
ALL (837)	CEFIDEROCOL	0.25	2	≤ 0.002 > 256			
	MER	64	>64	≤ 0.06 - >64			
	CAZ/AVI	32	>64	≤ 0.06 - >64			
	TOL/TAZ	16	>64	≤ 0.06 - >64			
MEROPENEM-resistant (558)	CEFIDEROCOL				0.5	2	≤ 0.002 - > 256
	MER				64	> 64	4 to > 64
	CAZ/AVI				64	> 64	1 to > 64
	TOL/TAZ				32	> 64	1 to > 64
MDR (368)	CEFIDEROCOL				0.25	8	0.015 to > 256
	MER				64	> 64	< 0.06 to > 64
	CAZ/AVI				32	> 64	≤ 0.06 to > 64
	TOL/TAZ				32	> 64	0.5 to > 64

Céfidérocol et *Pseudomonas*

Organism	Antimicrobial	European isolates			Worldwide isolates		
		MIC50	MIC90	Range	MIC50	MIC90	Range
ALL (1540)	CEFIDEROCOL	0.12	0.5	≤ 0.002 -8			
	MER	0.5	16	≤ 0.06 -> 64			
	CAZ/AVI	2	16	≤ 0.06 - > 64			
	TOL/TAZ	0.5	8	≤ 0.06 > 64			
MEROPENEM- resistant (395)	CEFIDEROCOL				0.25	1	≤ 0.002 - 8
	MER				8	> 64	4 - >64
	CAZ/AVI				4	64	0.25 - >64
	TOL/TAZ				1	> 64	0.25 - >64
CEFTAZIDIME AVIBACTAM resistant (280)	CEFIDEROCOL				0.25	1-2	0.008-32
	MER				64	> 64	0.12 - >64
	CAZ/AVI				32	> 64	16 - >64
	TOL/TAZ				> 64	> 64	0.5 - >64
CEFTOLOZANE TAZOBACTAM resistant (310)	CEFIDEROCOL				0.25	1-2	0.004- 32
	MER				64	> 64	0.12 - >64
	CAZ/AVI				32	> 64	1 - >64
	TOL/TAZ				> 64	> 64	0.5 - >64

Real-world clinical outcome of ceftiderocol for treatment of multidrug-resistant non-fermenting, gram negative bacilli infections: a case series



PSEUDOMONAS AERUGINOSA

amoxicilline
C1G, C2G
céfotaxime, **ertapénème**

kanamycine
néomycine
spectinomycine

glycopeptides
chloramphénicol



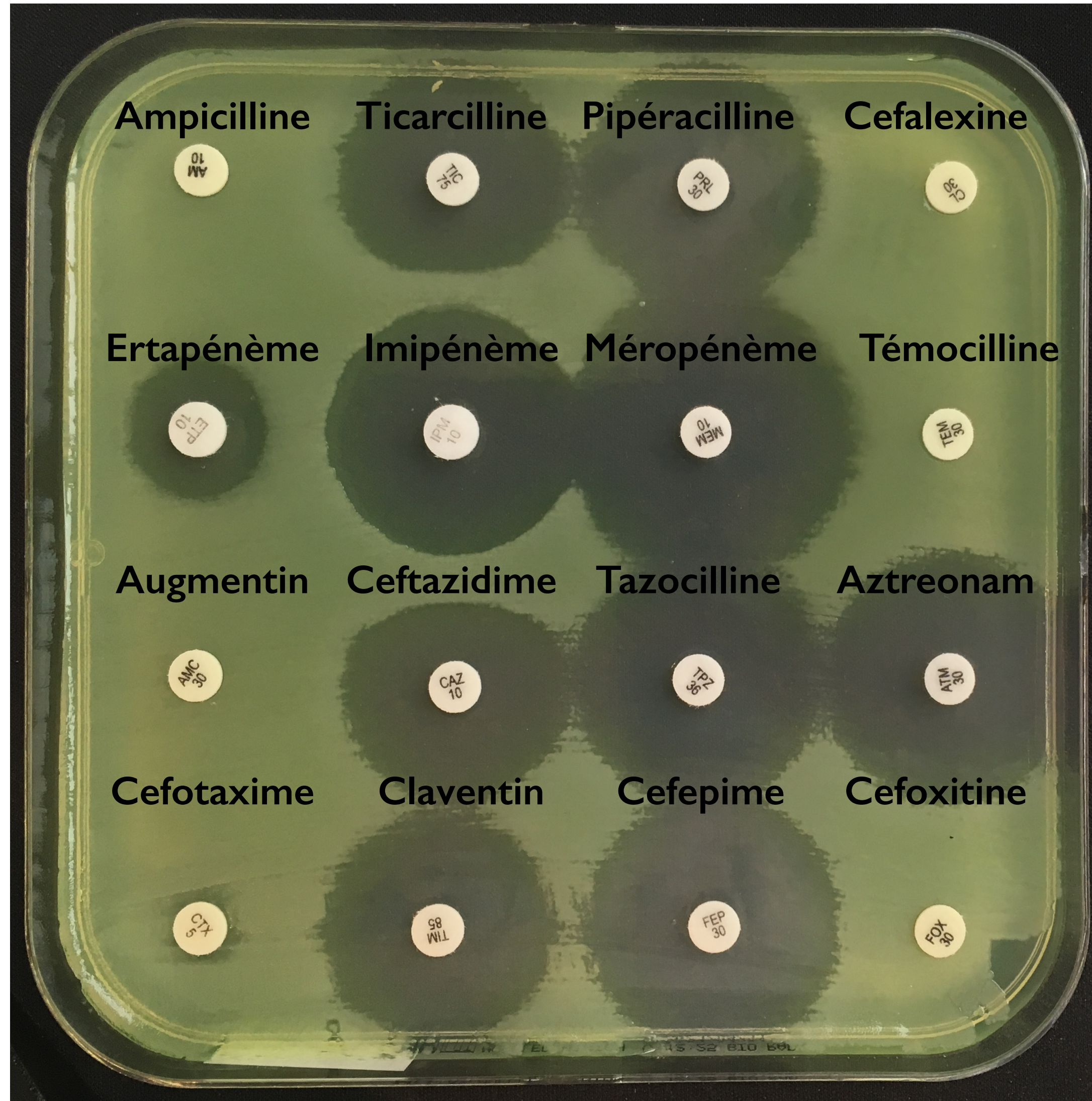
tétracyclines
tigécycline

triméthoprime
sulfamides

nitroimidazoles
nitrofuranes
macrolides
lincosamides
synergistines

anciennes quinolones
péfloxacine...

Antibiogramme de *P. aeruginosa*



- **Céphalosporinase inducible AmpC**
- **Oxacillinase de spectre restreint, OXA-50 (PoxB)**
- **Enzyme modificatrice des aminosides, APH(3')-IIb**
- **Faible perméabilité membranaire**
- **Systemes d'efflux actif MexAB-OprM (R ertapénème) et MexXY/OprM**

Antibiotiques

β -lactamines

- Ticarcilline \pm clavu
- **Pipéracilline \pm tazobactam**
- Aztréonam
- Cefsulodine
- Céfopérazone
- **Ceftazidime**
- **Ceftazidime-avibactam**
- **Ceftolozane-tazobactam**
- Ceftobiprole
- Cefpirome
- **Céfépime**
- **Imipénème**
- **Méropénème**
- Doripénème

Aminosides

- Gentamicine
- Nétilmicine
- **Tobramycine**
- **Amikacine**

Fluoroquinolones

- Ofloxacine
- **Ciprofloxacine**
- Lévofoxacine

Autres

- **Colistine**
- Polymyxine B
- Rifampicine
- Fosfomycine

Résistance enzymatique

- 📌 **Surproduction de la Céphalosporinase chromosomique (Mutation et dérégulation = CHN)**
- 📌 **Pénicillinases plasmidiques (PSE, TEM, CARB, OXA bas niveau)**
 - La plus fréquente en France est PSE-I .
- 📌 **BLSE : type pénicillinase : TEM, SHV, PER, VEB / ou type oxacillinase : OXA-2, OXA-10**
- 📌 **Carbapénémases (très rare):**
 - Classe B (Métallo-enzymes) surtout :VIM

Résistance non-enzymatique

- 📌 **Diminution de la porine OprD (ou D2).**
 - Baisse de l'expression du gène ou altération de la porine OprD.
 - Imipénème I ou R, mais méro et dori peuvent rester actifs sur ces mutants.

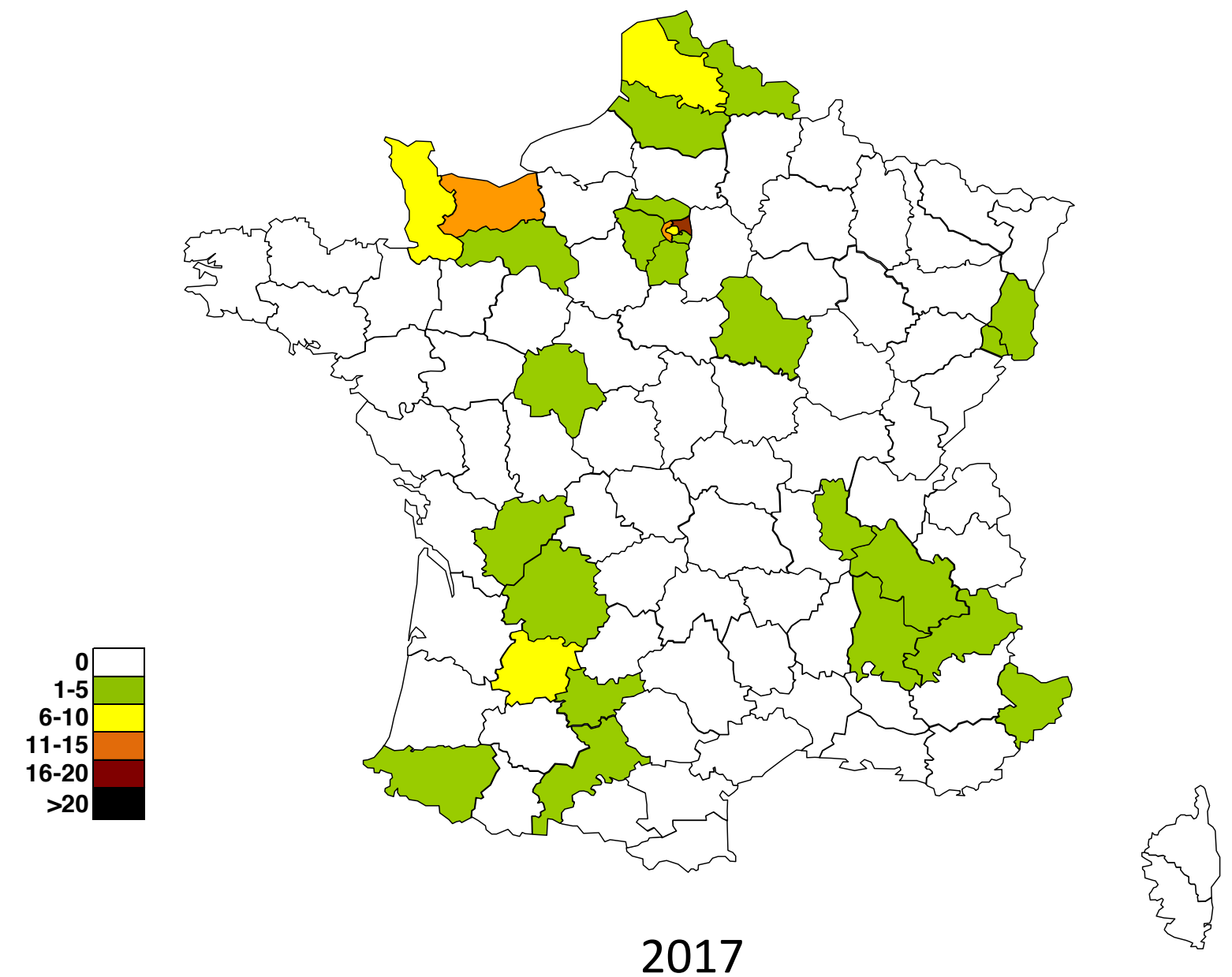
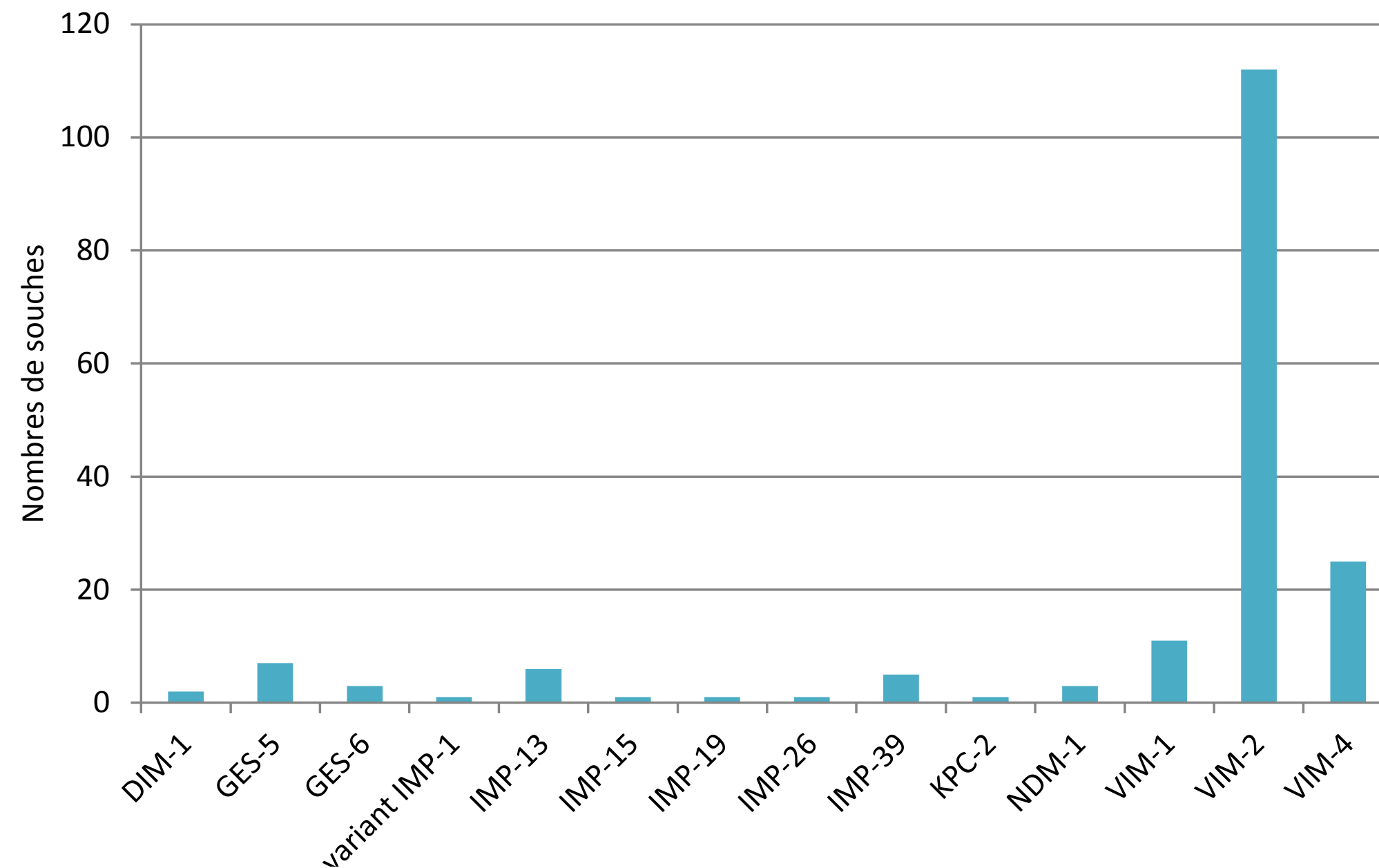
- 📌 **Surproduction du système d'efflux MexAB-OprM +++**
 - mutation des gènes impliqués dans la régulation de ce système
 - (\pm acquisition de nouveaux systèmes d'efflux)
 - efficacité du méropénème plus affectée que celle de l'imipénème

- 📌 **Modification des PLP (mécanisme exceptionnel)**
 - Associée à une résistance aux carbapénèmes

Pseudomonas et carbapénèmes

 **Résistance aux carbapénèmes : principalement imperméabilités/efflux**

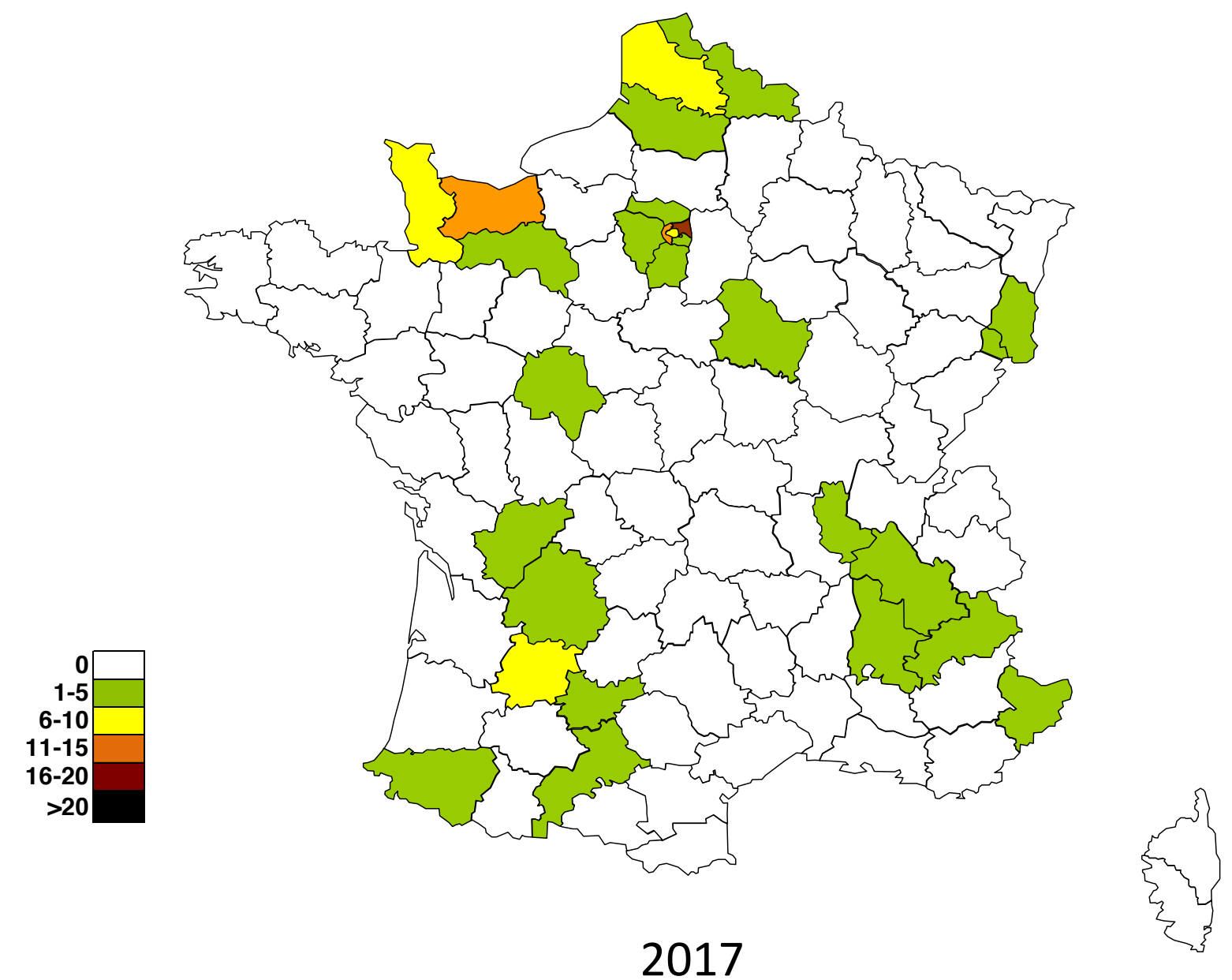
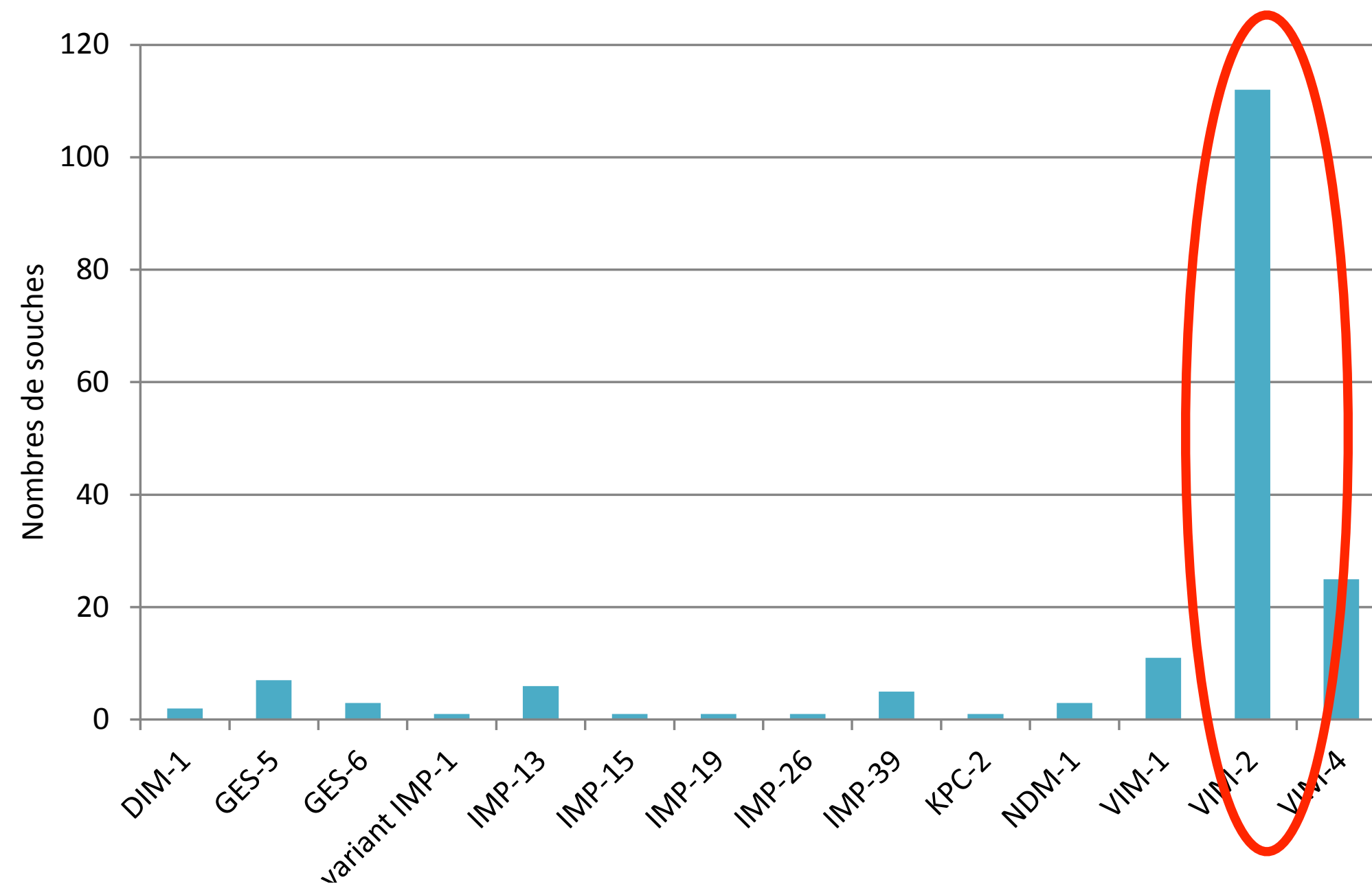
 **Carbapénémases**



Pseudomonas et carbapénèmes

📌 **Résistance aux carbapénèmes : principalement imperméabilités/efflux**

📌 **Carbapénémases**



	PS	Pénicillinases			BLSE	CHN	EFFLUX			CARBA	D2
		TEM CARB PSE	OXA étroit	OXA	PER VEB		Mex- AB- OprM	Mex-CD- OprJ	Mex-EF- OprN		
Ticarcilline	S	R	R	R	R	R	R	S	S	R	S
Ticarcilline + ac.	S	S/I	I/R	I/R	S/I	R	R	S	S	R	S
Pipéracilline	S	I/R	R	R	I/R	I/R	S	S	S	R	S
Pipéracilline + tazobactam	S	S/I	I/R	I/R	S/I	I/R	S	S	S	S/I/R	S
Ceftazidime	S	S	S	I/R	R	I/R	S	S	S	R	S
C4G	S	S	I/R	I/R	R	I/R	S	I/R	S	R	S
Aztréonam	S	S	S	I/R	R	I/R	I/R	S	S	S	S
Imipénème	S	S	S	S	S	S	S	S	R	R	R

ACINETOBACTER SP.

***Acinetobacter* résistances naturelles**

- 📌 **Penicillines G, M, V et A + inhibiteur => AmpC**
- 📌 **C1G, C2G**
- 📌 **Mécillinam**
- 📌 **Triméthoprim (faible niveau)**
- 📌 **Fosfomycine**
- 📌 **Ac. Fusidique**
- 📌 **Glycopeptides**

Mécanisme de résistance



Phénotype sauvage

- ▶ Céphalosporinase chromosomique de type ampC
- ▶ Toutes les espèces du genre sont R à : aminopénicillines +/- IBL, CIG, CIIG.
- ▶ + résistance de faible niveau à l'aztréonam



A. baumannii : rares souches sauvages.



Résistances acquises

- ▶ Production de bêta-lactamases +++ :
- ▶ Pénicillinases plasmidiques : type TEM-1 (50-60 % de *A. baumannii*), TEM-2,
- ▶ Céphalosporinases chromosomiques hyperproduites (hydrolysant toutes les céphalosporines y compris CIIG) : ACE-1 à ACE-4
- ▶ BLSE: PER-1, VEB-1
- ▶ Carbapénémases : OXA 23

PHENOTYPE	Sauvage (5%)	CHN (35%)	Pase (4%)	Carba- pénémase	BLSE
Ticarcilline	S	S/I	R	R	R
Ticarcilline + AC	S	S/I	S/I/R	R	R
Pipéracilline	S	I/R	R	R	R
Pipéracilline + AC	S	I/R	S/I/R	R	R
CAZ	S	I/R	S	R	R
FEP	S	S/I/R	S	R	R
Aztréonam	S	R	I/R	R	R
Imipénème	S	S	S	R	S

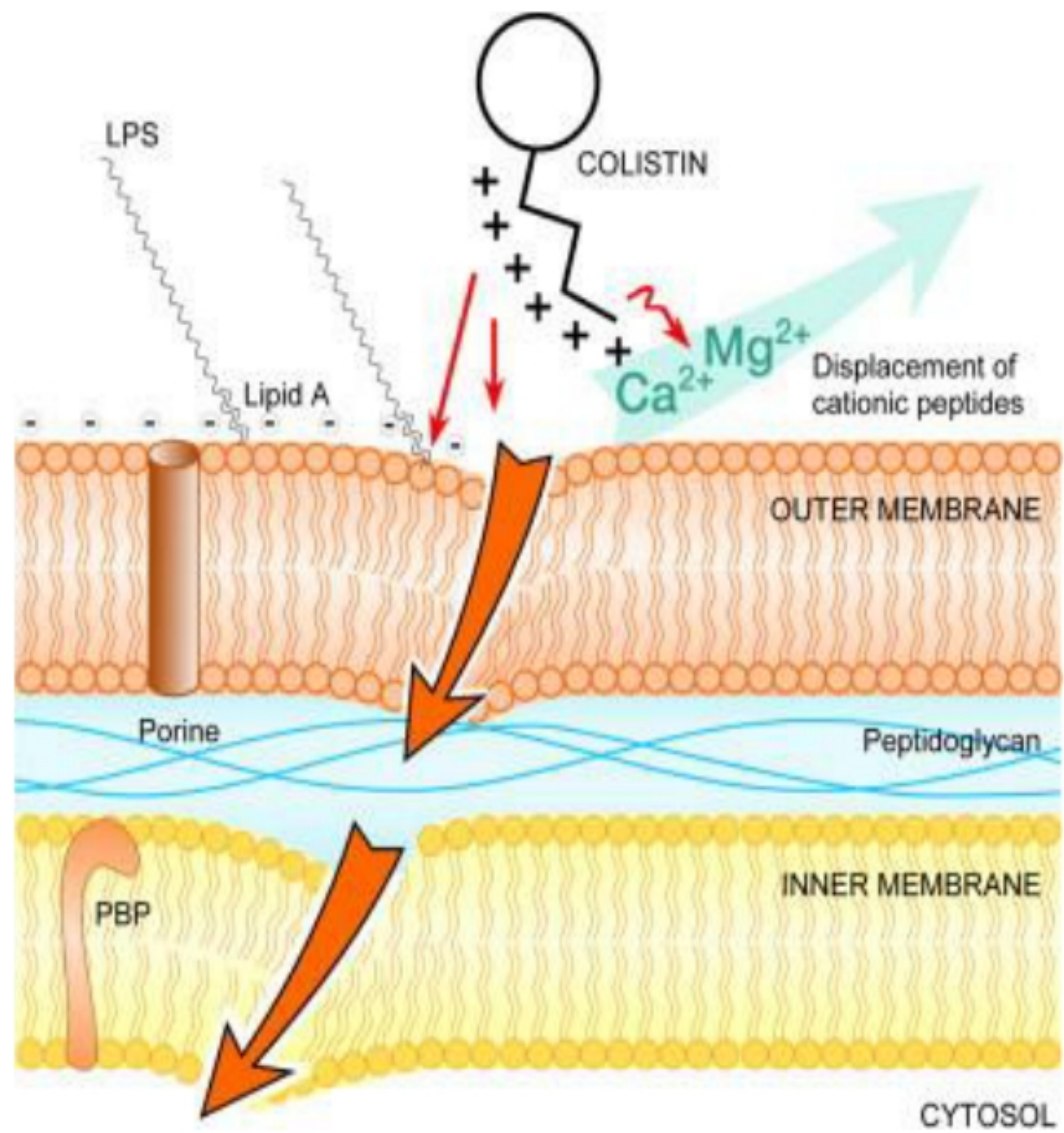
RÉSISTANCE DES BACILLES À GRAM NÉGATIF (IV) : AUTRES BACILLES GRAM NÉGATIF

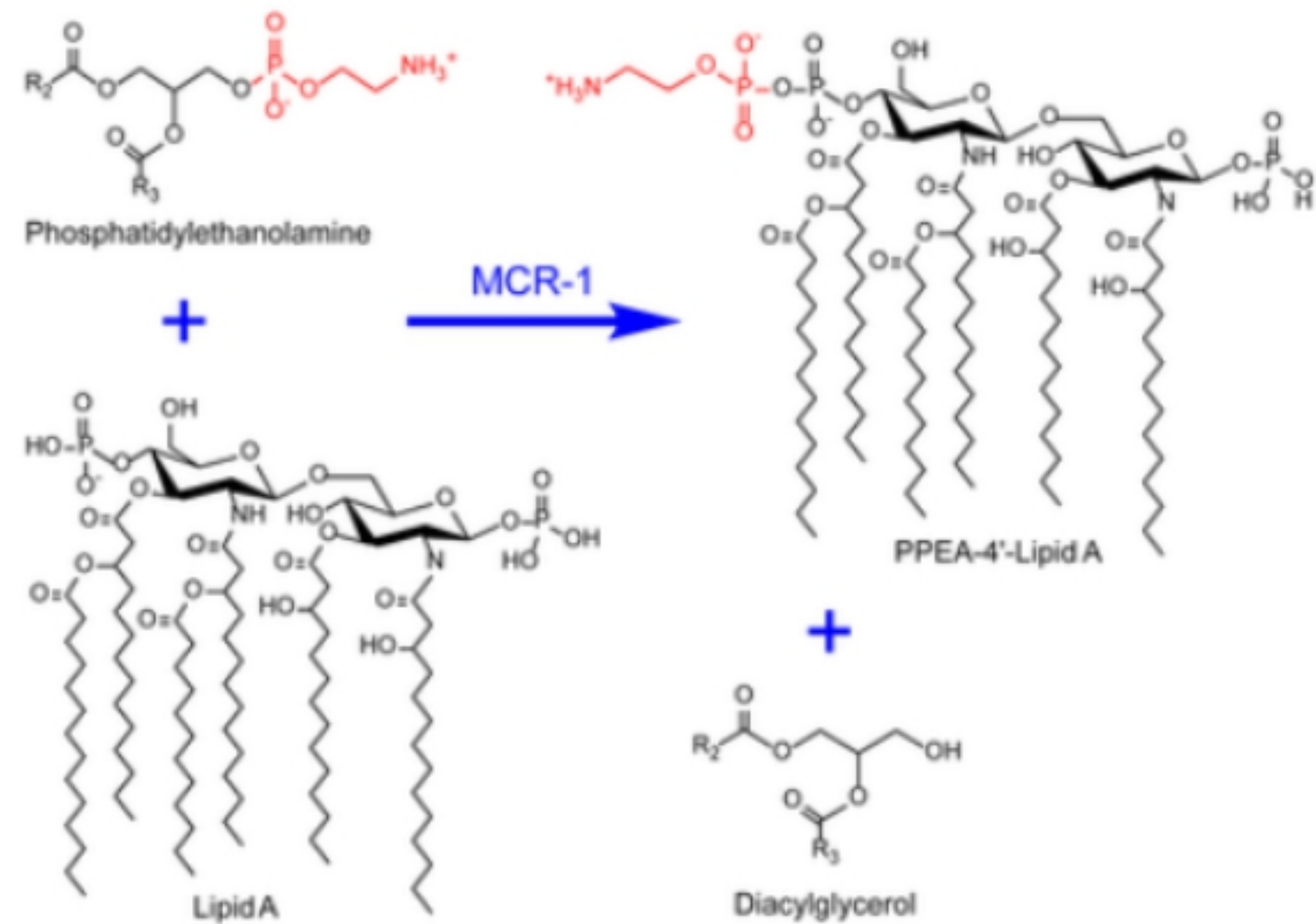
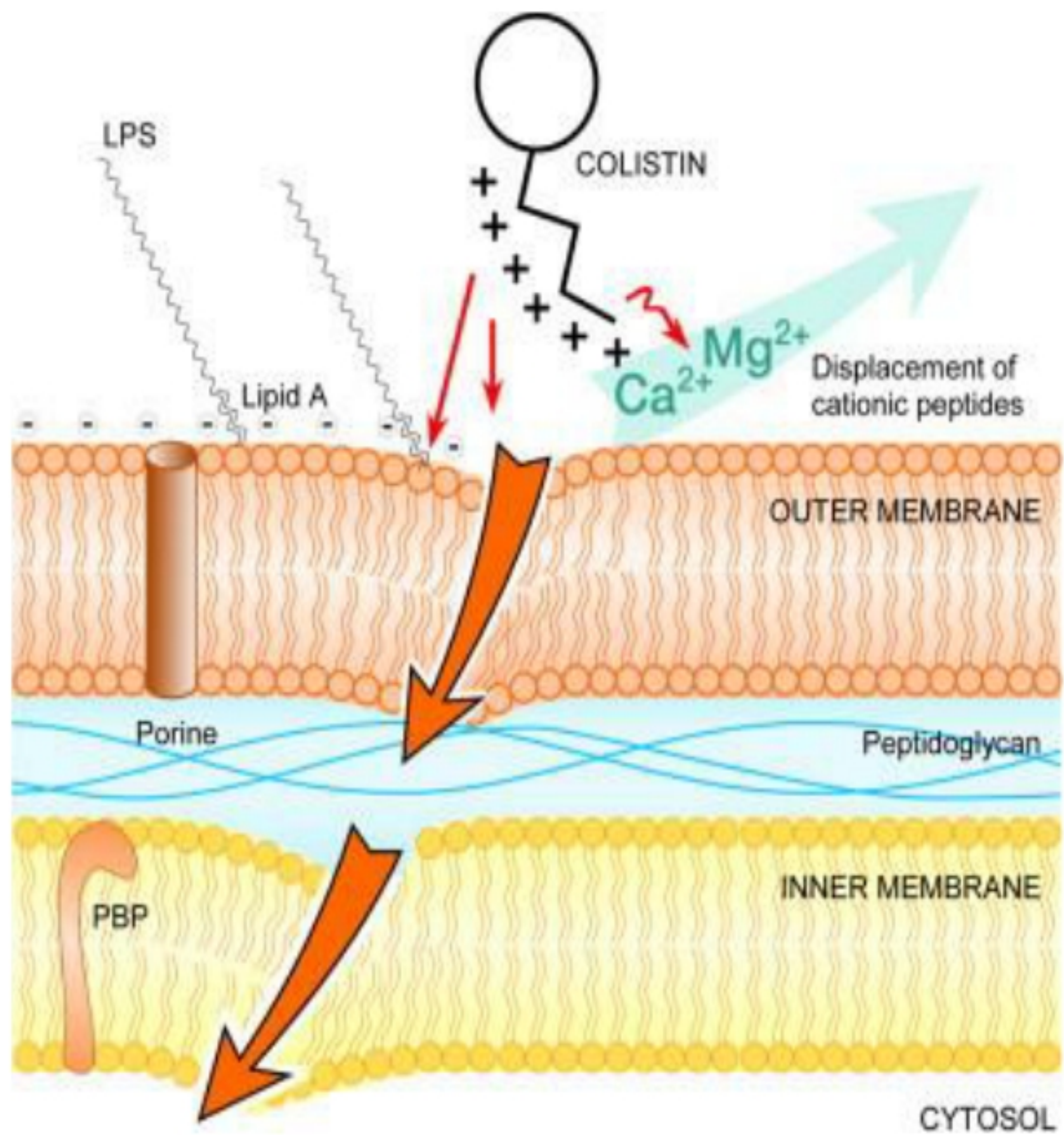
Espèces*	PéniA +/- Inhibiteurs	Ticarcilline	Claventin	Pipieracilline	Tazocilline	C1,C2, C3 (classique)	Ceftazidime	Cefepime	Aztreonam	Ertapénème	Imipénème	Méropénème	Fluoroquinolone	Trimthopri me	Bactrim	Fosfomycine	Colistine
<i>A. baumannii</i>	R					R			R	R				R		R	
<i>A. xylosoxidans</i>	R					R		R	R	R				R			
<i>B. cepacia complex</i>	R	R				R			R	R			R	R		R	R
<i>Elizabethkingia meningoseptica</i>	R	R	R			R	R	R	R	R	R	R					R
<i>O. anthropi</i>	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R				R		R	
<i>P. aeruginosa</i>	R					R				R				R	R		
<i>S. maltophilia</i>	R	R		R	R	R			R	R	R	R		R		R	R

RÉSISTANCE À LA COLISTINE

Acinetobacter baumannii**PATIENT A METTRE EN ISOLEME****(Bactérie Multi-Résistante - BMR)****Informez l'équipe opérationnelle d'hygiène (mail : Equipe.Hygiene@chru**

Ticarcilline	Résistant
Ticarcilline-ac.clavulanique	Résistant
Pipéracilline	Résistant
Pipéracilline-tazobactam	Résistant
Céfotaxime	Résistant
Ceftazidime	Résistant
Céfépime	Résistant
Imipénème	Résistant
Méropénème	Résistant
Gentamicine	Résistant
Amikacine	Résistant
Tobramycine	Résistant
Ciprofloxacine	Résistant
Lévofloxacine	Résistant
Minocycline	Résistant
Bactrim	Résistant
Tigécycline (CMI par E-test)	2 µg/ml Utilisation déconseillée
Colimycine (CMI par UMIC)	0.125 µg/ml Sensible à dose standard





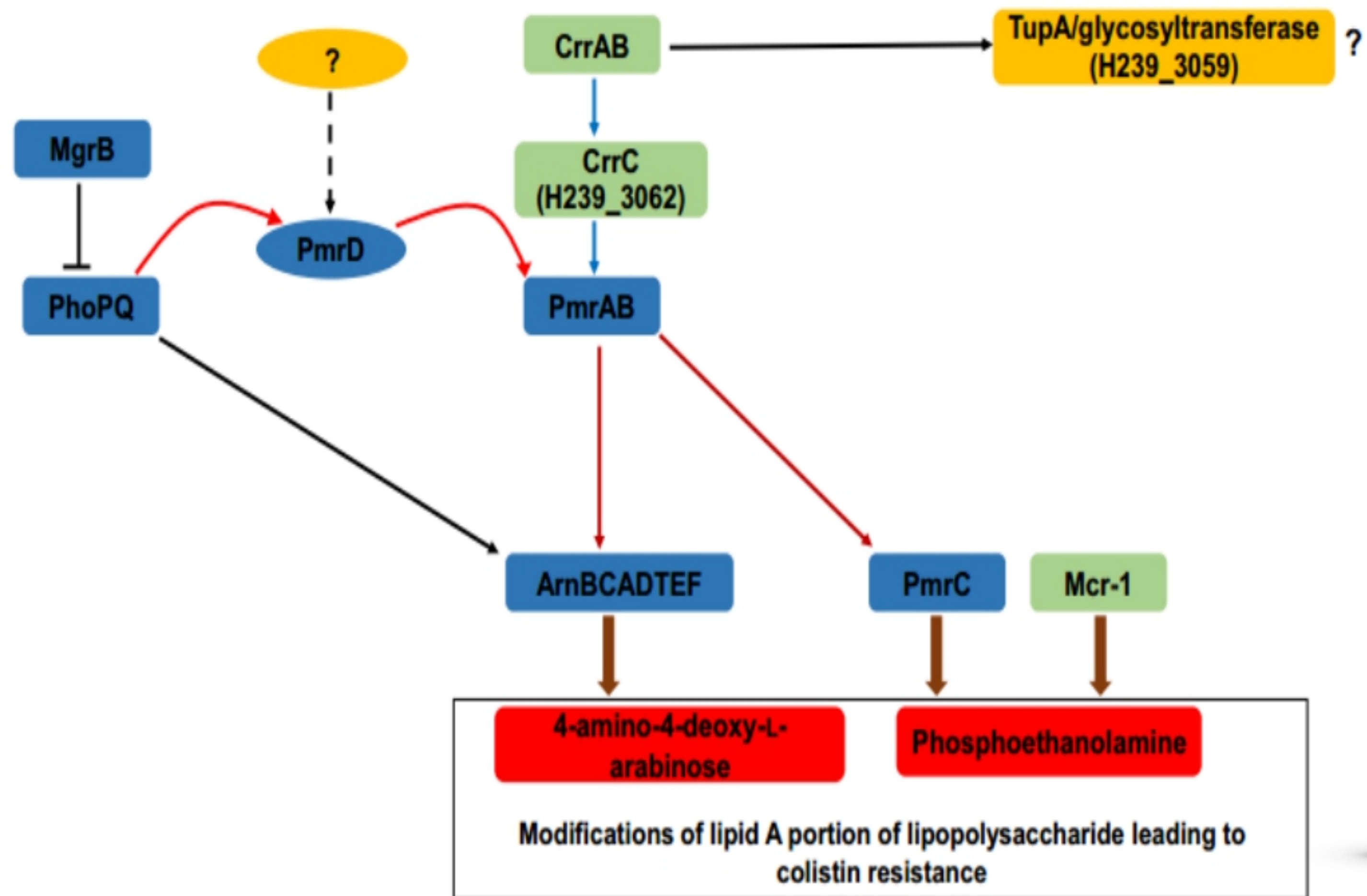


Fig. 1. Model for activation of the two-component systems (TCSs) for colistin resistance in bacteria. Activation of the TCSs, which are mostly, but not exclusively, mutations, stimulates the transcription of lipopolysaccharide (LPS) modification loci *arnBCADTEF* (*pmrHFIJKLM*) and *pmrC*, leading to 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.)

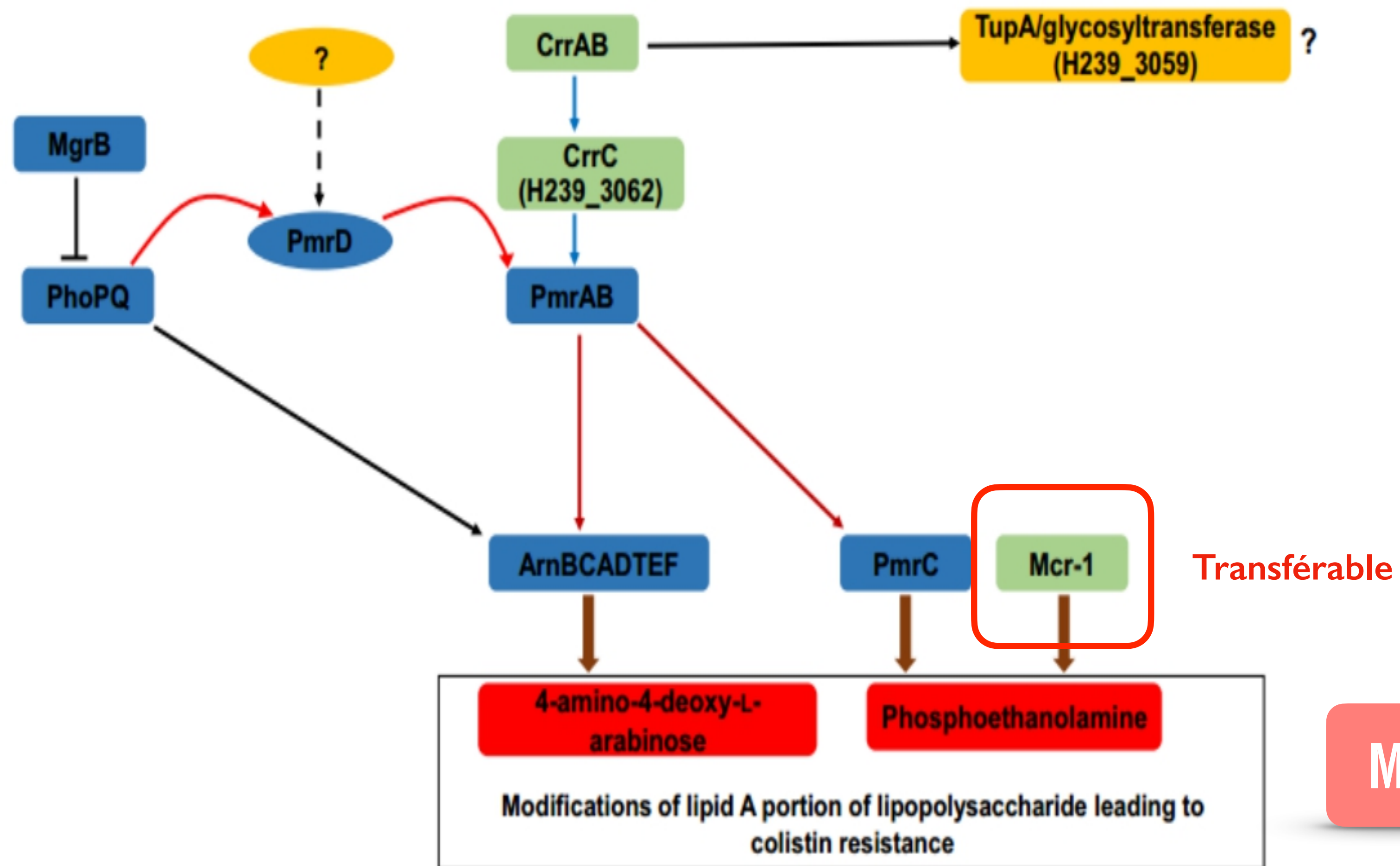


Fig. 1. Model for activation of the two-component systems (TCSs) for colistin resistance in bacteria. Activation of the TCSs, which are mostly, but not exclusively, mutations, stimulates the transcription of lipopolysaccharide (LPS) modification loci *arnBCADTEF* (*pmrHFIJKLM*) and *pmrC*, leading to 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.)

Résistance acquise à la colistine

Chromosomiques

- ▶ PhoP /Q, PmrA /B, MgrB
- ▶ Remodelage du LPS : diminution du nombre de charges électro-négatives portées par le LPS et donc de l'interaction de la colistine avec la surface bactérienne.

Plasmidiques :

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

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

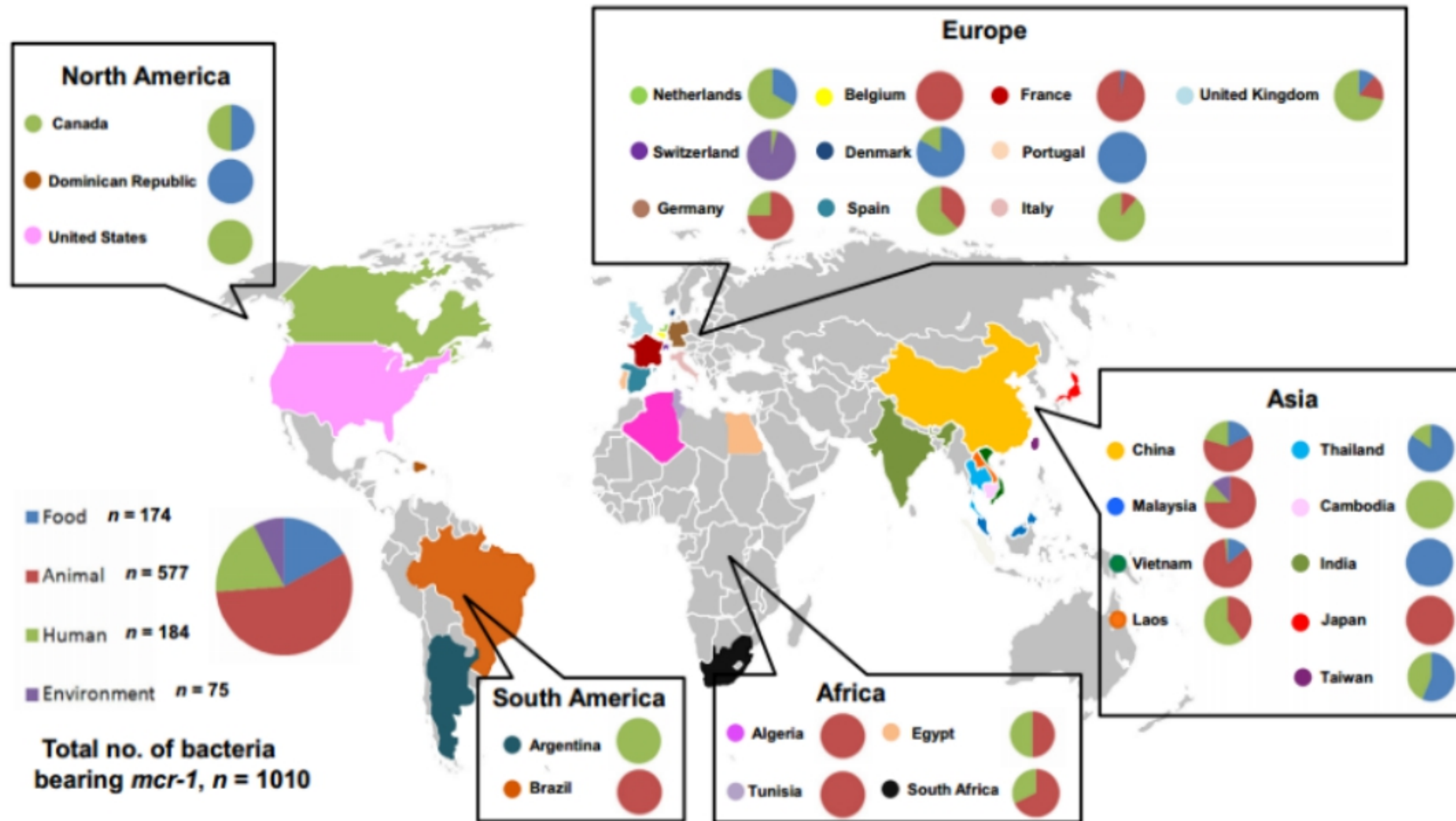


Fig. 2. Global distribution of plasmid-mediated *mcr-1* colistin-resistant strains isolated from environments, foods, animals and humans (November 2015 to April 2016).

Résistance acquise à la colistine

Prévalence de la résistance (données CNR 2016)


- ▶ EPC : 80/1181 (6,8%)
- ▶ 1,4% chez E. coli, 7,7% chez K. pneumoniae et 14,4% chez E. cloacae
- ▶ Pyo : 2/331
- ▶ Acinetobacter : 8/149




Recommandation HCSP : détection de MCR-I chez les EPC



CONCLUSION

 **Les résistances naturelles aux β -lactamines pour les bacilles à Gram négatif**

 **Les résistances naturelles aux β -lactamines pour les bacilles à Gram négatif**



Les **résistances naturelles** aux β -lactamines pour les bacilles à Gram négatif



Les différentes **enzymes** conférants des résistances pour les bacilles à Gram négatif (EB)



Les **résistances naturelles** aux β -lactamines pour les bacilles à Gram négatif



Les différentes **enzymes** conférants des résistances pour les bacilles à Gram négatif (EB)

- 📌 Les **résistances naturelles** aux β -lactamines pour les bacilles à Gram négatif
- 📌 Les différentes **enzymes** conférants des résistances pour les bacilles à Gram négatif (EB)
- 📌 Spectre d'action des **nouveaux inhibiteurs**

- 📌 Les **résistances naturelles** aux β -lactamines pour les bacilles à Gram négatif
- 📌 Les différentes **enzymes** conférants des résistances pour les bacilles à Gram négatif (EB)
- 📌 Spectre d'action des **nouveaux inhibiteurs**

- 📌 Les **résistances naturelles** aux β -lactamines pour les bacilles à Gram négatif
- 📌 Les différentes **enzymes** conférants des résistances pour les bacilles à Gram négatif (EB)
- 📌 Spectre d'action des **nouveaux inhibiteurs**
- 📌 **Résistance à la colistine**



Merci de votre attention...