

L'antibiogramme

en pratique quotidienne

François JEHL

Laboratoire de Bactériologie
Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

Remplacé par Dr **Monique CHOMARAT**

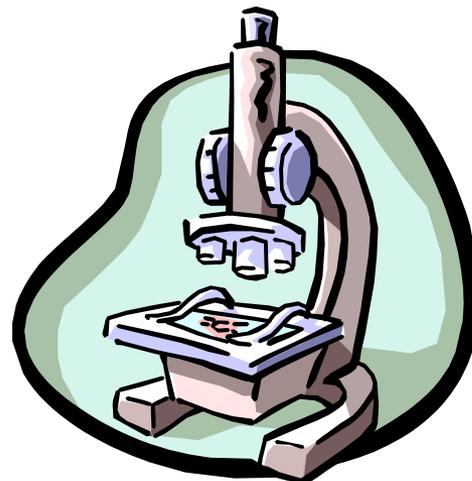
Microbiologie
CHU Lyon



Objectif principal de l'antibiogramme

Déterminer l'état de **sensibilité aux antibiotiques** d'une bactérie isolée d'un prélèvement et présumée **responsable d'un processus infectieux.**

Cette détermination a pour finalité une aide aux choix thérapeutiques





Objectif principal de l'antibiogramme

Sa réalisation est laissée à l'initiative du biologiste.

Il doit être pratiqué en raison de:

- nature de la bactérie
- densité bactérienne
- état clinique du patient
- siège de l'infection présumée



Objectif principal de l'antibiogramme

En effectuant un antibiogramme, le biologiste engage sa **responsabilité** aux côtés de celle du clinicien.

Sa décision suppose que les souches isolées sont à l'origine de l'infection.

Il incite au **traitement**.

Il est relativement aisé d'identifier les situations impliquant **obligatoirement** un antibiogramme.

Il est parfois très **difficile de s'abstenir** de le réaliser



Antibiogramme systématique

- hémoculture
- LCR
- prélèvements d'origine respiratoire haute et basse: pus d'otite, et sinusite, expectoration, LBA, brosse, **si** la souche est considérée comme pathogène.
- prélèvements ostéo-articulaires, cathéters, coprocultures, ECBU, liquide de ponction, **si** la souche est considérée comme pathogène
- toute infection nosocomiale avérée



Antibiogramme inutile

- Souche isolée non responsable de l'infection:
 - ❖ commensal ou contaminant (streptocoques oraux, *H. parainfluenzae*)
 - ❖ numération inférieure au seuil
- Souche pathogène, mais:
 - ❖ habituellement sensible au traitement de référence
 - ❖ absence de corrélation *in vitro-in vivo* (Légionelles)
 - ❖ en cas de traitement par voie locale ou traitement chirurgical

Autres objectifs potentiels de l'antibiogramme

- Surveillance épidémiologique
- Comparaison de phénotypes de résistance
- Aide à l'identification: résistances naturelles



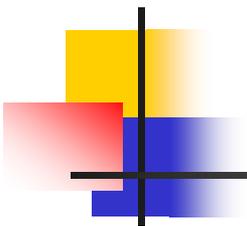
Critères de décision pour la réalisation d'un antibiogramme

prélèvement	antibiogramme	pas d'antibiogramme	remarques
Hémoculture	Toute espèce sauf contaminant	Contamination (<i>Bacillus</i> , corynebactérie) et une seule hémoculture positive	
LCR	Toute espèce considérée comme responsable	Contamination (<i>Bacillus</i> , corynebactérie) SCN, et examen cytochimique normal	Pneumocoque et méningocoque: chercher résistance à la pénicilline G. H.influenzae: bêta-lactamase. CMI des antibiotiques.
Cathéter	Nbre >1000 ufc/ml ou 15 colonies	Nbre <1000 ufc/ml Ou 15 colonies	

Critères de décision pour la réalisation d'un antibiogramme

prélèvement	antibiogramme	pas d'antibiogramme	remarques
ECBU	Leucocyturie $\geq 10^4$ /ml Bactériurie $\geq 10^5$ ufc/ml dans cystite aiguë 10^4 ufc/ml si prostatite ou pyélonéphrite 10^3 ufc/ml <i>E. coli</i> , entérobactéries, <i>S. saprophyticus</i>	Leucocyturie $< 10^4$ /ml Bactériurie $\leq 10^3$ ufc/ml	Antibiogramme chez immunodéprimés, dialysés, diabétiques, sujets âgés, femme enceinte, antécédents de geste endoscopique ou chirurgical sur voies urinaires, si bactériurie $\geq 10^5$ ufc/ml
		Si > 3 espèces bactériennes différentes	Antibiogramme chez patient symptomatique, ou uropathogène+, ou antécédent de geste endoscopique ou chirurgical sur voies urinaires, si leuco $\geq 10^4$ /ml et bactériurie $\geq 10^4$ ufc/ml

Critères de décision pour la réalisation d'un antibiogramme



prélèvement	antibiogramme	pas d'antibiogramme	remarques
<p>Secrétions rhino-pharyngées</p>		<p>Sauf exceptions: recherche de SARM, Streptocoque groupe A si allergie pénicilline</p>	
<p>Pus d'otites et sinusites</p>	<p><i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i> Entérobactéries</p>	<p>Prélèvement otite externe Pus non recueilli par paracentèse SCN</p>	<p><i>S. pneumoniae:</i> PSDP? Par OXA. CMI: péni G, amoxicilline CIIIG. <i>Haemophilus influenzae:</i> Recherche bêta-lactamase</p>

Critères de décision pour la réalisation d'un antibiogramme

prélèvement	antibiogramme	pas d'antibiogramme	remarques
Expectorations	Espèces pathogènes: si $\geq 10^7$ ufc/ml, et leucocytes > 25 et cellules buccales < 10/champ	Espèce commensale, ou espèce pathogène < 10^7 ufc/ml	<i>S. pneumoniae</i> : PSDP? Par OXA. CMI: péni G, amoxicilline CIIIG.
Aspirations trachéales	Espèce pathogène $\geq 10^5$ ufc/ml	< 10^5 ufc/ml	<i>Haemophilus influenzae</i> : Recherche bêta-lactamase

Critères de décision pour la réalisation d'un antibiogramme

prélèvement	antibiogramme	pas d'antibiogramme	remarques
LBA	Espèces pathogènes: si $\geq 10^4$ ufc/ml,	Si $< 10^4$ ufc/ml	<i>S. pneumoniae</i> : PSDP? Par OXA. CMI: péni G, amoxicilline CIIIG. <i>Haemophilus influenzae</i> : Recherche bêta-lactamase
Brosse bronchique	Espèce pathogène: Si $\geq 10^3$ ufc/ml	Si $< 10^3$ ufc/ml	

Critères de décision pour la réalisation d'un antibiogramme

prélèvement	antibiogramme	pas d'antibiogramme	remarques
Coproculture	Espèces responsables de gastroentérite	Espèce commensale	Intérêt surtout épidémiologique
Prélèvement génitaux	Gonocoque: systématiquement En fonction de l'examen microscopique et densité des colonies pour les autres espèces	<i>Gardnerella</i>	Gonocoque: rechercher bêta-lactamase CMI pénicilline G
Sperme	Si $>10^3$ ufc/ml		

Critères de décision pour la réalisation d'un antibiogramme

prélèvement	antibiogramme	pas d'antibiogramme	remarques
Prélèvement ostéo-articulaire	Systematique si le prélèvement est réalisé chirurgicalement ou si il est profond	Sur les orifices, les fistules, frottis, prélèvements superficiels	Conserver les souches au minimum 1 an
Liquides de ponction (pleural, ascite...)	Sur chaque espèce isolée si nombre < 3	Pas sur espèces commensales (SCN, corynébactéries), sauf si opportunistes (cytologie, inoculum, répétition...)	Importance de la confrontation avec la clinique: dialogue bactérioclinique CMI de la molécule utilisée pour le traitement
Collections fermées (pus, abcès...)	Systematiquement sur toutes les espèces aérobies et anaérobies. Priorité à l'espèce dominante		



Résistances croisées

- Elles s'expriment au sein d'une même classe d'antibiotiques
- Elles sont dues au même mécanisme de résistance

 : notion d'équivalence des antibiotiques

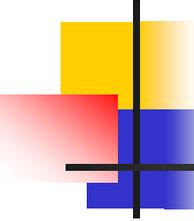
 : notion de phénotypes impossibles



Résistances associées

- Co-existence d'au moins 2 résistances qui, le plus souvent, touchent deux classes d'antibiotiques.
- Ce sont deux mécanismes de résistance qui sont en cause

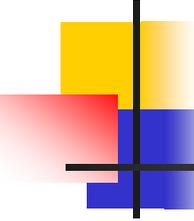
 phénotypes possibles mais rares



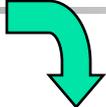
Validation des résultats

Systeme expert

- **recherche de résultats anormaux**
 - vérifier la cohérence antibiogramme/identification du germe
 - détecter les phénotypes de résistance impossibles
 - détecter l'absence d'une résistance associée
- **recherche de résistances insuffisamment exprimées et correction des résultats**
 - ex : *Klebsiella* avec BLSE, correction C3G-R



Les causes d'erreurs, toutes techniques confondues



Nécessité d'un contrôle de qualité
dans les conditions de routine:

- *E. coli* ATCC25922 CIP7624
- *S. aureus* ATCC25923 CIP 7625
- *P. aeruginosa* ATCC27853 CIP76110
- *E. faecalis* ATCC 29212 CIP103214



Antibiogramme et réponse au clinicien

Le biologiste a le devoir de présenter au clinicien un document facile à lire et à comprendre

Mentions obligatoires:

- méthode utilisée
- liste des antibiotiques par DCI
- réponse en S, I, R
- CMI de l'antibiotique pour le traitement dans les liquides de ponction

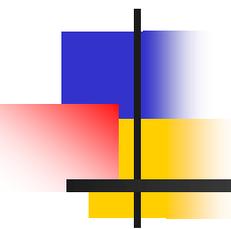
Mentions facultatives:

- Noms commerciaux des antibiotiques
- CMI et concentrations critiques
- certains phénotypes de résistance et conséquences thérapeutiques
- coût
- Posologie moyenne
- CMI pour les infections sévères



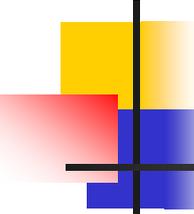
Les phénotypes de résistance par grands groupes bactériens ou par genres bactériens

1- Bactéries à Gram négatif



Bacilles Gram négatif

Entérobactéries



Entérobactéries et bêta-lactamines

Les entérobactéries sont classées en **7 groupes** en fonction de leur sensibilité naturelle aux bêta-lactamines suivantes:

aminopénicillines,

aminopénicillines + inhibiteurs de bêta-lactamases (IBL),

carboxypénicillines,

uréïdopénicillines,

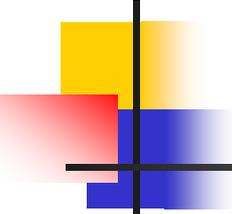
céphalosporines de 1^{ère} génération (CIG),

2^{ème} génération (CIIG),

3^{ème} génération (CIIIG),

carbapénèmes,

céphamycines.

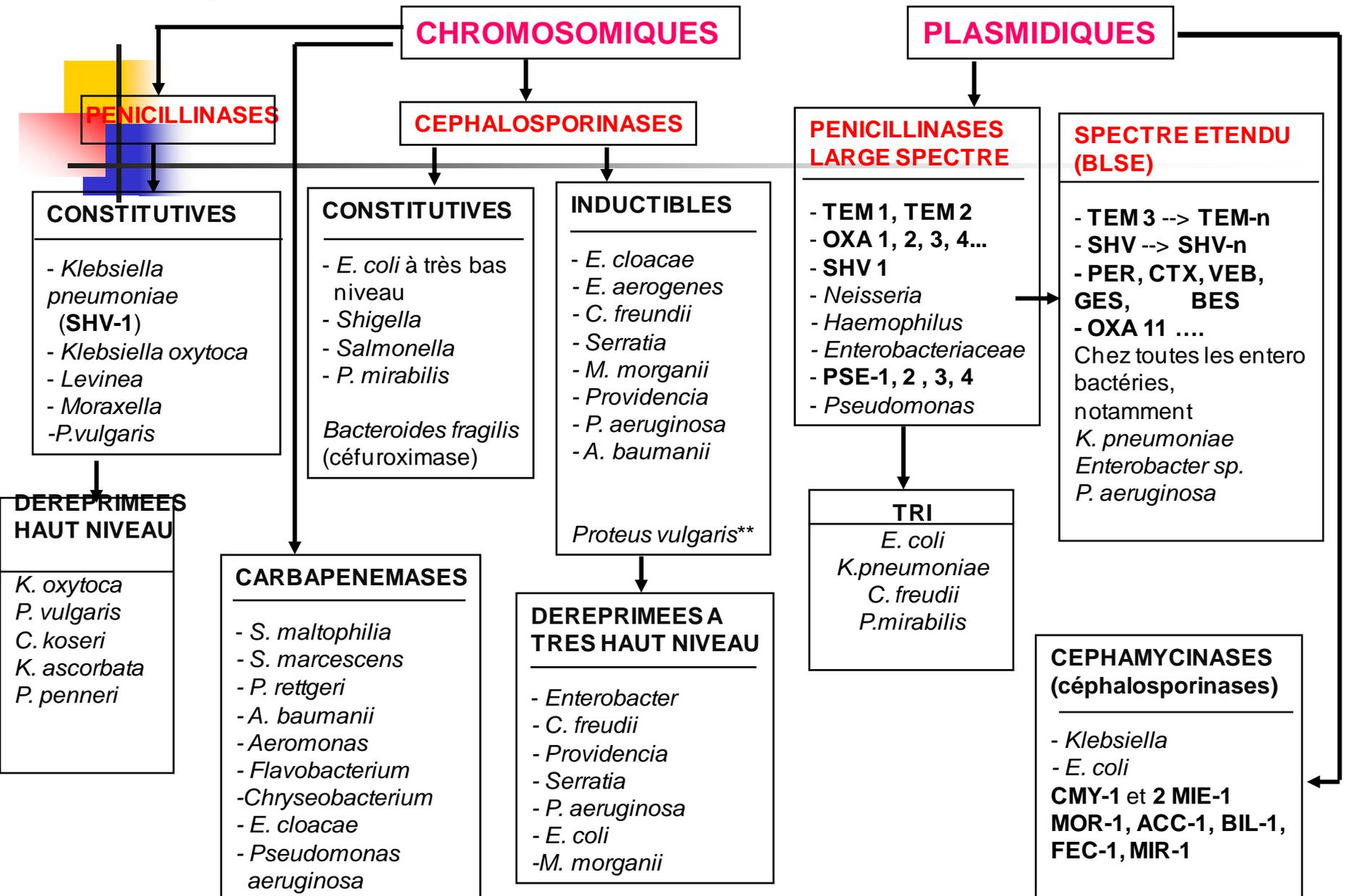


Entérobactéries et bêta-lactamines

La résistance des Entérobactéries aux bêta-lactamines peut-être consécutive:

- à la production de bêta-lactamases;
- à une diminution, partielle ou totale, de la perméabilité membranaire externe, soit par obturation des porines, soit par mise en œuvre de pompes à extrusion;
- à la conjonction de ces 2 phénomènes.

Classification schématique des principales β -lactamases des bactéries aérobies à Gram négatif



Les groupes d'entérobactéries

Groupe 0	<i>Salmonella spp, P. mirabilis</i>
Groupe 1	<i>E. coli, Shigella spp</i>
Groupe 2	<i>K. pneumoniae, K.oxytoca, Citrobacter koseri, C. amalonaticus, E. hermannii</i>
Groupe 3	<i>Enterobacter cloacae, E. aerogenes, Serratia spp, Citrobacter freundii, M. morgani, H. alvei, Providencia stuartii, P. rettgeri, Pantoea agglomerans</i>
Groupe 4	<i>Yersinia enterocolitica, Serratia fonticola</i>
Groupe 5	<i>P. vulgaris, P. penneri</i>
Groupe 6	<i>Kluyvera ascorbata, cryocrescens, georginia Rahnella aquatilis, Citrobacter sedlakii Erwinia persicina</i>

Antibiotiques	Groupe 0	Groupe 1 sauvage= céphalosporinase très bas niveau
Aminopénicillines	S	S/I
Aminopénicillines+IBL	S	S/I
Carboxypénicillines	S	S
Carboxypénicillines +IBL	S	S
Uréidopénicillines	S	S
Uréidopénicillines +IBL	S	S
C1G	S	S/I
C2G	S	S
C3G	S	S
C4G	S	S
Aztréonam	S	S
Céphamycines	S	S
Carbapénèmes	S	S

Antibiotiques	Groupe 2 Sauvage= pénicillinases bas niveau
Aminopénicillines	R
Aminopénicillines+IBL	S
Carboxypénicillines	R
Carboxypénicillines +IBL	S
Uréidopénicillines	S/I (S inter I)
Uréidopénicillines +IBL	S
C1G	S
C2G	S
C3G	S
C4G	S
Aztréonam	S
Céphamycines	S
Carbapénèmes	S

Antibiotiques	Groupe 3 Sauvage = céphalosporinase inductible
Aminopénicillines	R
Aminopénicillines+IBL	R
Carboxypénicillines	S
Carboxypénicillines +IBL	S
Uréidopénicillines	S
Uréidopénicillines +IBL	S
C1G	R
C2G	S/I/R f(espèce)
C3G	S
C4G	S
Aztréonam	S
Céphamycines	S/I/R f(espèce)
Carbapénèmes	S

Entérobactéries groupe 3: C2G-céphamycines

Espèces bactériennes du groupe 3	cefamandole	cefuroxime	céphamycines
<i>P. agglomerans</i>	S	S	S
<i>H. alvei</i>	S	S	S
<i>P. rettgeri</i>	S	S	S
<i>P. stuartii</i>	S	S	S
<i>P. vulgaris</i>	R	R	S
<i>P. penneri</i>	R	R	S
<i>S. marcescens</i>	R	R	S
<i>M. morgani</i>	R	R	S
<i>E. cloacae</i>	S	S	R
<i>E. aerogenes</i>	S	S	R
<i>C. freundii</i>	S	S	R

Antibiotiques	Groupe 4
Aminopénicillines	R
Aminopénicillines+IBL	R
Carboxypénicillines	R
Carboxypénicillines +IBL	S
Uréidopénicillines	S/I S interprété I
Uréidopénicillines +IBL	S
C1G	R
C2G	R
C3G	S
C4G	S
Aztréonam	S
Céphamycines	R
Carbapénèmes	S

Antibiotiques	Groupe 5 sauvage = céphalosporinase type céfuroximase
Aminopénicillines	R
Aminopénicillines+IBL	S
Carboxypénicillines	S
Carboxypénicillines +IBL	S
Uréidopénicillines	S
Uréidopénicillines +IBL	S
C1G	R
C2G	R
C3G	S
C4G	S
Aztréonam	S
Céphamycines	S
Carbapénèmes	S

Antibiotiques	Groupe 6 Sauvage = BLSE
Aminopénicillines	I/R
Aminopénicillines+IBL	S/I
Carboxypénicillines	R/I
Carboxypénicillines +IBL	S
Uréidopénicillines	S/I S interprété I?
Uréidopénicillines +IBL	S
C1G	R/I
C2G	R/I
C3G	S/I S interprété I?
C4G	S/I S interprété I?
Aztréonam	S/I S interprété I?
Céphamycines	S
Carbapénèmes	S

Pénicillinase acquise: ce que l'on peut voir *in vitro*

Antibiotiques	Groupes 0 et 1	Groupe 2	Groupes 3 et 5
Aminopénicillines	R	R	R
Aminopénicillines+IBL	S/I/R	S/I/R	R
Carboxypénicillines	R (S/I)	R	R
Carboxypénicillines +IBL	S/I (R)	S/I (R)	S/I (R)
Uréidopénicillines	S/I/R	I/R	I/R
Uréidopénicillines +IBL	S/I	S/I	S/I
C1G	S/I/R	S/I/R	R
C2G	S	S (I)	S/I/R
Céphamycines	S	S	S/I/R
Aztréonam C3G,C4G,Carbapénèmes	S	S	S

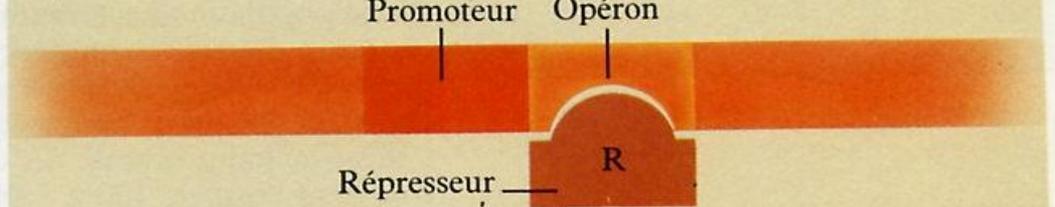
BETA-LACTAMINES et ENTEROBACTERIES

Antibiotique	Pase	Pase haut niveau	BLSE	Case	HyperCase
Pénicillines					
amino	I/R	R	R	R	R
carboxi	I/R	R	R	S	R
uréido	S/I	I/R	R	S	R
Céphalo.					
C1G	S	S/I	R	R	R
C2G	S	S	R	S/I/R	R
C3G	S	S	S/I/R	S	R
IBL	S	S/I	S/I/R	R	R
Imipénème	S	S	S	S	S

IBL : Inhibiteur de Bêta-Lactamase

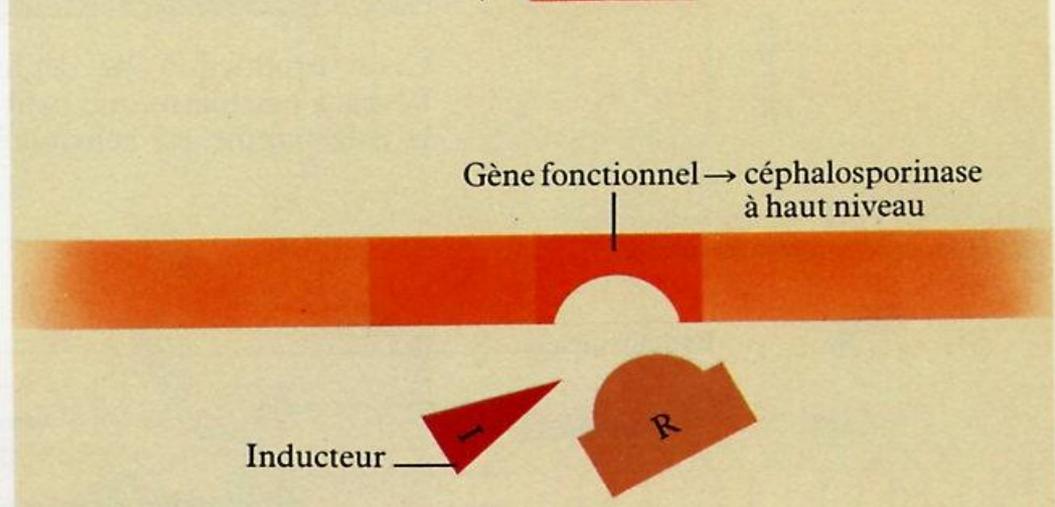
À BAS NIVEAU

Le gène codant la synthèse de céphalosporinase est réprimé.

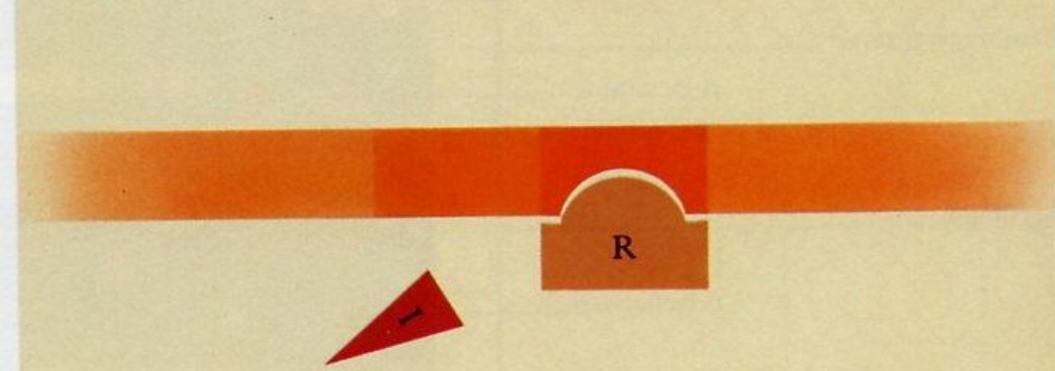


SYNTHÈSE DE CÉPHALOSPORINASE À HAUT NIVEAU

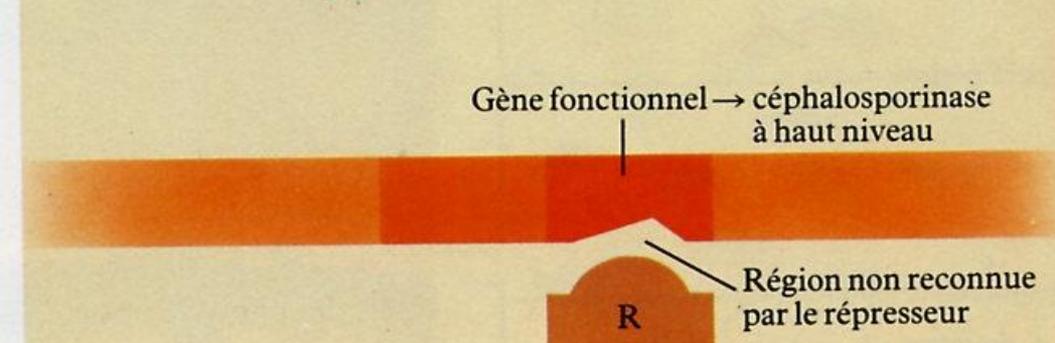
- Par un inducteur

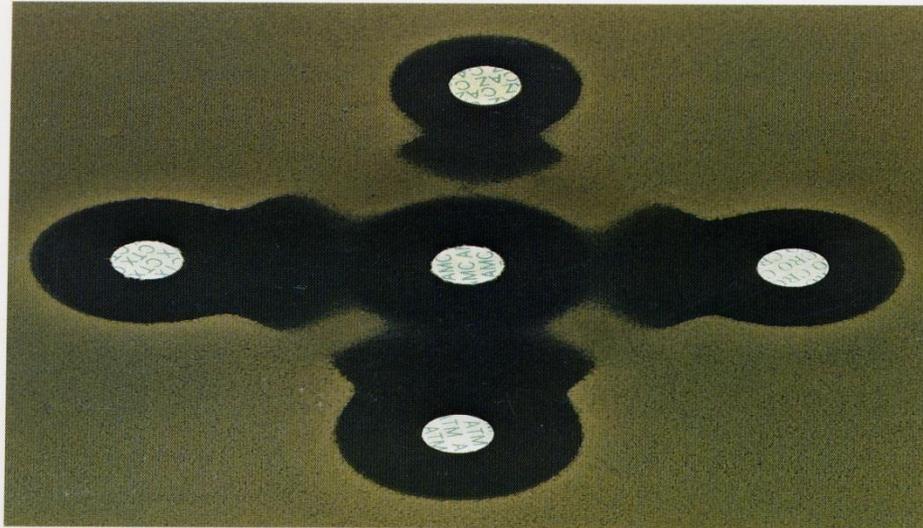


Réversible en l'absence d'inducteur



- Par mutant (10^{-7}) déréprimé stable





Photographie N° 1 **phénotype CTX**
(*Escherichia coli* produisant une BSE TEM-3).



Photographie N° 2 **phénotype CAZa**
(*Escherichia coli* produisant une BSE TEM-12).

céfotaxime

amoxicilline-acide clavulanique

ceftazidime

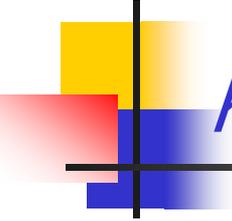
ceftriaxone

aztréonam

Pénicillinase (TEM) résistantes aux inhibiteurs

Antibiotiques	Groupes 0 et 1	Groupe 2	Groupes 3 et 5
Aminopénicillines	R	R	R
Aminopénicillines+IBL	R	R	R
Carboxypénicillines	R	R	R
Carboxypénicillines +IBL	R	R	R
Uréidopénicillines	S/I/R	I/R	I/R
Uréidopénicillines +IBL	S/I	S/I	S/I
C1G	S	S	R
C2G	S	S	S/I/R
Céphamycines	S	S	S/I/R
Aztréonam C3G,C4G,Carbapénèmes	S	S	S

Différence avec Pase BN des groupes 0,1,et2: ici AMC: R et TCC: R

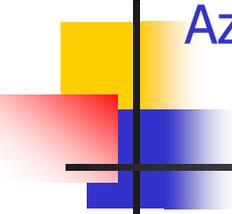


Klebsiella oxytoca + aztréonamase

= hyperproduction d'une pénicillinase
chromosomique

Phénotype BLSE-like

Sauf : Ceftazidime S
Céfotaxime S/R
Céphamycines R



Aztréonamase: *K. oxytoca*, *P. vulgaris*, *P. penneri*, *C. koseri* ...
Pénicillinase chromosomique hyperproduite

ANTIBIOTIQUE

PHENOTYPE

Aminopénicillines/carboxy

R

Aminopénicillines + IBL

R

Uréidopénicillines

R

Céphalosporines 1^{ère} Génération

R

Céphalosporines 2^{ème} Génération

R

Ceftriaxone

R

Céfotaxime

S / R

Ceftazidime

S

Aztréonam

R

Céphamycine

S

Carbapénèmes

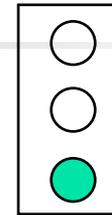
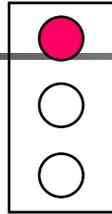
S

Entérobactéries et bêta-lactamines: résistance aux carbapénèmes

Les carbapénèmes sont actifs sur les souches productrices de céphalosporinases à haut niveau et de BLSE. La résistance aux carbapénèmes peut survenir par :

- **imperméabilité** (*P. mirabilis*, *E. aerogenes*)
- **imperméabilité + CHN** (*E. cloacae*, *E. aerogenes*, *P. rettgeri*)
- **carbapénémases**
 - de type pénicillinase, inactive sur les CIIIG (donc souche CIIIG S) (*E. cloacae*, *S. marcescens*)
 - de type métallo-enzyme, qui hydrolyse les CIIIG et les carbapénèmes

CHN : Céphalosporinase Haut Niveau



Pénicillines

CIG

CIIG

CIIG

Mono-bactames

Céphamycines

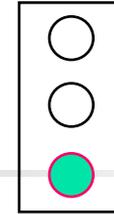
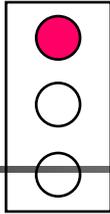
IBL -

Carbapénèmes

Céfépime

Cefpirome

BLSE: bêta-lactamase spectre étendu



Pénicillines

CIG

CIIG

CIIG

Céfépime

Cefpirome

Mono-bactames

Céphamycines

Carbapénèmes

Uréïdopénicillines

ou

CIIG

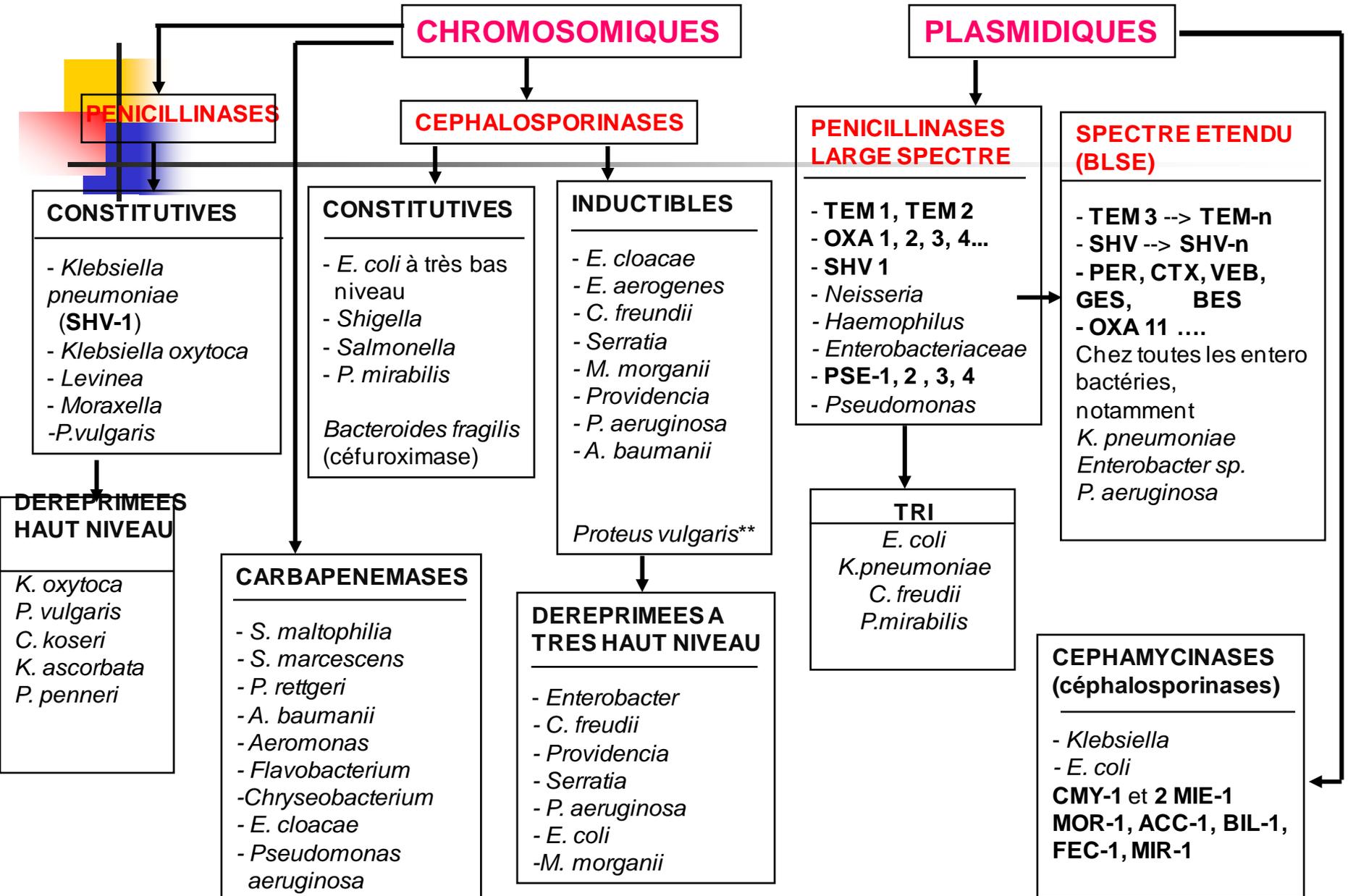
ou

Céfépime / Cefpirome

+

Inhibiteur de bêta-lactamase

Classification schématique des principales β -lactamases des bactéries aérobies à Gram négatif



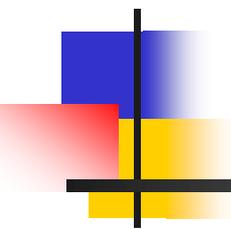
Entérobactéries et aminosides

PHENOTYPES	ENZYMES	GENTA (G)	TOBRA (T)	NETIL (Nt)	AMIKA (A)	ISEPA (I)	ESPECES CONCERNEES
G	AAC(3)-I	R	S	S	S	S	<i>E. coli</i> , <i>P. mirabilis</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>E. cloacae</i>
A	APH(3')-VI	S	S	S	R	R	<i>E. cloacae</i>
GT	AAC(3)-VI	R	R	S	S	S	<i>E. coli</i>
TA	ANT(4')-II	S	R	S	R	R	Toutes
GTNt	AAC(2')-I	R	R	R	S	S	<i>P. stuartii</i>
	AAC(3)-IV	R	R	R	S	S	<i>E. coli</i>
KTG	ANT(2'')-I	R	R	S	S	S	Toutes
KTANt	AAC(6')-I	S	R	R	R	S	<i>S. marcescens</i> , <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>E. cloacae</i> , <i>E. aerogenes</i>
KTGNt	AAC(3)-II	R	R	R	S	S	Toutes
KTGANt	Imperméabilité	R	R	R	R	R	Toutes
	Association d'enzymes	R	R	R	R	R	Toutes



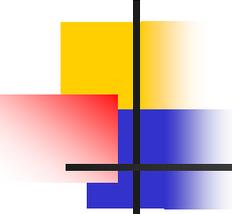
Entérobactéries et fluoroquinolones

PHENOTYPE	NAL	NOR	PEF	LEVOFLO ou OFX	CIP
I (sauvage)	S	S	S	S	S
II	R	S	S	S	S
III	R	I / R	I / R	S	S
IV	R	R	R	R	R
Rare efflux (<i>E. coli</i>)	S	R	S	S	S



Bacilles Gram négatif

Aérobies strictes



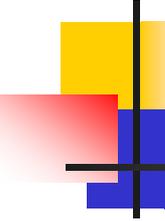
Pseudomonas aeruginosa et bêta-lactamines

- Résistance naturelle importante
- Résistances acquises fréquentes
- Les mécanismes impliqués :
 - imperméabilité
 - expulsion
 - enzymes inactivatrices : pénicillinases, céphalosporinases, autres enzymes.
 - modification des PLPs
- Plusieurs de ces mécanismes peuvent être associés:
 - ex : céphalosporinases et imperméabilité.
- Confèrent des phénotypes parfois difficiles d'interprétation



P. aeruginosa et bêta-lactamines : phénotype sauvage

- Céphalosporinase inductible par les aminopénicillines et les céphalosporines de 1ère et 2ème génération,
 - couplée à une imperméabilité +/- marquée
 - et un système d'efflux actif constitutif
-
- Résistance aux aminopénicillines, seules et associées à des inhibiteurs de bêta-lactamases (IBL)
 - Sensibilité conservée aux carboxy-pénicillines, uréido-pénicillines, certaines C3G, mono-bactames et carbapénèmes



P. aeruginosa et bêta-lactamines : phénotype sauvage.

Aminopénicillines R

Aminopénicillines + IBL R

Carboxypénicillines S

Carboxypénicillines + IBL S

Urédopénicillines S

Urédopénicillines + IBL S

C1G R

C2G R

C3G: céfopérazone S

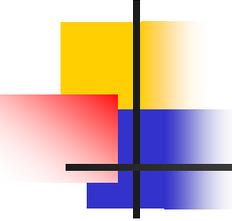
ceftazidime S

Céphalosporines large spectre:

céfépime, cefpirome S

Aztréonam S

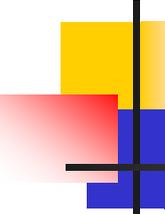
Carbapénèmes: imipénème S



P. aeruginosa et bêta-lactamines : résistance acquise

La résistance acquise est liée à de nombreux mécanismes :

- **résistance enzymatique** : pénicillinases plasmidiques
céphalosporinases chromosomiques
BLSE
métalloenzymes
- **résistance non enzymatique** :
 - Imperméabilité** : efflux actifs
déficits en porines
mutation du LPS
 - Cibles**:
modification PLPs



P. aeruginosa et bêta-lactamines : résistance acquise enzymatique

- **Pénicillines plasmidiques transférables :**

PSE, TEM, OXA(bas ou haut niveau)

résistance: carboxyP, uréidoP

sensibilité: ceftazidime, céfépime, imipénème, IBLs

- **BLSEs**

type pénicillines: TEM, SHV, PER, VEB,

sensibilité: imipénème, carboxyP + IBL, uréidoP + IBL

type oxacilline:s: OXA-2, OXA-10

sensibilité : imipénème

- **Céphalosporines chromosomiques dérégulées.**

hyperproduites : résistance à toutes les bêta-lactamines sauf céfépime et imipénème

hyperproduites très haut niveau: sensible uniquement imipénème

- **Carbapénèmes:** métalloenz.: sensible uniquement aztréonam

P. aeruginosa et bêta-lactamines : phénotype pénicillinase.

Aminopénicillines R

Aminopénicillines + IBL R

Carboxypénicillines R

Carboxypénicillines + IBL S

Uréidopénicillines R

Uréidopénicillines + IBL S

C1G R

C2G R

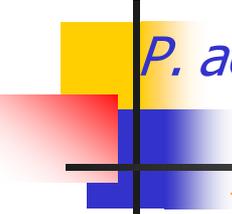
C3G: ceftazidime S

Céphalosporines large spectre:

céfépime S

Aztréonam S

Carbapénèmes: imipénème S



P. aeruginosa et bêta-lactamines : résistance acquise non enzymatique

Efflux actifs

3 systèmes:

Mex A-Mex B - Opr M, constitutif, R nat. et surexpression
résistance: carboxyP et aztréonam

sensibilité: uréidoP, ceftazidime, imipénème

Mex C - Mex D- Opr J

résistance: céfépime, cefpirome

Mex E - Mex F - Opr N, souvent couplée à diminution D2

résistance: imipénème

Déficit en porines

Perte de la porine D2: résistance variable carbapénèmes (+CHN)

Modification du LPS

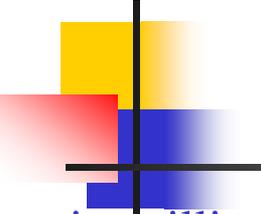
Perméabilité diminuée ttes bêta-lactamines, sauf imipénème

Modification des PLPs

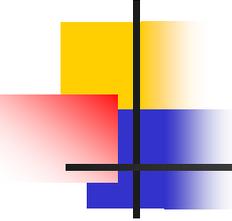
PLPs 2 ou 4: résistance imipénème

PLP 3: résistance ttes bêta-lactamines, sauf imipénème

Phénotypes de résistance de *P. aeruginosa* aux bêta-lactamines



	PS	Pase	Hypercase	BLSE		Carbapénémase		Efflux			D2
				OXA	PER			OprM	OprJ	OprN	
ticarcilline	S	R	R	R	R	R	R	R	S	S	S
ticar-AC	S	S	R	R	S	R	R	R	S	S	S
pipéracilline	S	R	R	R	R	S	S-	S-	S	S	S
piper-AC	S	S	R	R	S	S	S-	S-	S	S	S
cefopérazone	S	R	R	R	R	R	R	S-	S-	S	S
ceftazidime	S	S	R	R	R	R	R	S-	S-	S	S
céfépime	S	S	SIR	R	R	R	R	S-	R	S	S
cefpirome	S	S	SIR	R	R	R	R	S-	R	S	S
aztréonam	S	S	R	R	R	S	S-	S-	S	S	S
imipénème	S	S	S	S	S	R	R	S	S	R	R
Fréquence		+	+					+			+

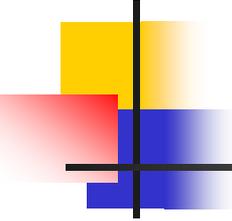


Pseudomonas aeruginosa et aminosides

- Le phénotype sauvage est sensible à tous les aminosides
- La résistance acquise est due à plusieurs mécanismes:
 - **imperméabilité**
 - **enzymes:** AAC, ANT, APH ,
soit 11 enzymes pour 74 combinaisons possibles
 - **mutants respiratoires:** rares
- Imperméabilité et AAC (6 '-II): ~ 50% des résistances

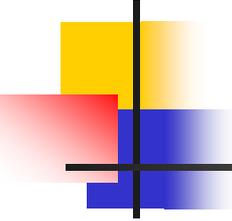
Pseudomonas aeruginosa et aminosides: principaux phénotypes de résistance

Phénotypes	Enzymes	Genta	Tobra	Netil	Amika	Isepa
G	AAC(3)-I	R	S	S	S	S
G Nt	AAC(3)	R	S	R	S	S
G T	ANT(2'')-I	R	R	S	S	S
G Nt T	AAC(6')-II AAC(3)-II,IV,V	R	R	R	S	S
T Nt A	AAC(6')-I	S	R	R	R	?
G T Nt A	AAC(6') ANT(2'')-I	R	R	R	R	?
Imperméabilité (30 - 40 %)		R	S	R	R	R



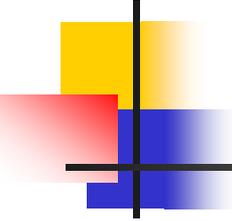
Pseudomonas aeruginosa et fluoroquinolones

- Le phénotype sauvage est sensible à toutes les FQ
- La résistance acquise est due à plusieurs mécanismes:
 - **imperméabilité:** porines et LPS
 - **modification d'affinité de la cible:** sous-unité A et B de l'ADN gyrase, et C et D de la topoisomérase IV -
 - **efflux actifs:** OprM, OprJ, OprN, confèrent une résistance de bas niveau



Pseudomonas aeruginosa et fluoroquinolones: principaux phénotypes de résistance

Phénotypes	Norflo	Peflo	Oflo Levoflo	Ciproflo
I _(sauvage)	S	S	S	S
II	I	I	I	S
III	R	R	R	S
IV	R	R	R	R
Efflux	R	S-	S-	S-



Neisseria meningitidis et bêta-lactamines

- Deux mécanismes de résistance possibles
 - pénicillinase : extrêmement rare (test chromogénique)
 - modification des PLP

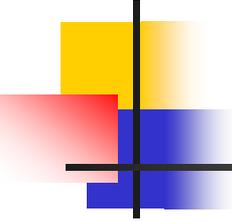
- **Détection PLP**

OXA 1 μg (11 mm)

OXA 5 μg (18 mm)

si sensibilité diminuée: CMI pénicilline G

CMI amoxicilline et CIII G



Neisseria gonorrhoeae, bêta-lactamines, quinolones

Bêta-lactamines

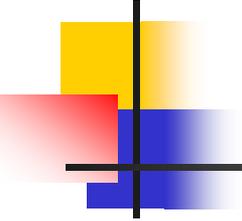
Deux mécanismes de résistance possibles
pénicillinase (15%)
modification des PLP: fréquent

Détection

Test chromogénique
CMI pénicilline G: systématique

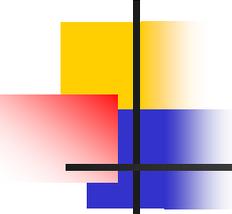
Quinolones

La sensibilité diminuée aux fluoroquinolones est détectée par:
Disque de : acide nalidixique 30µg (25mm)
Si diminuée: CMI ofloxacin ou ciprofloxacine



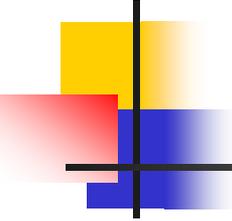
Les phénotypes de résistance par grands groupes bactériens ou par genres bactériens

2- Bactéries à Gram positif



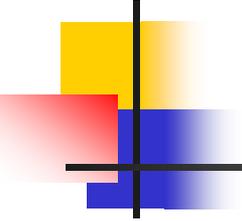
Staphylocoques et bêta-lactamines

- Production d'une pénicillinase plasmidique :
 - Pénicilline G, pénicilline A,
carboxypénicillines, uréidopénicillines
- Modification de la cible, PLP 2a
 - ▣ Résistance homogène ou hétérogène
 - **Détection:** MH hypersalé ou à 30°C : oxacilline
 - Céfoxitine, moxalactame
- Border line : BORSA (- de 5%)



Staphylococcus aureus et bêta-lactamines

	Sauvage	pénicillinase	Mec A
Toutes les pénicillines	S	R	R
Amoxicilline + Acide clavulanique	S	S	R
Pénicillines du group M (oxacilline, meticilline)	S	S	R
Céphalosporines (I, II, III) Carbapénèmes	S	S	R



Staphylocoques et aminosides

Enzymes	Phénotypes	Kanamycine (amikacine isépamycine)	Tobramycine (dibékacine)	Gentamicine (netilmicine)
Aucune	sauvage	S	S	S
APH (3')	K	R	S	S
ANT (4')	KT	R	R	S
APH (2'') + AAC (6')	KTG	R	R	R

Critères de suspicion de la sensibilité diminuée aux glycopeptides

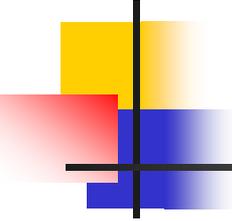
En routine, par la méthode de diffusion en milieu gélosé lorsque,

- le diamètre de la zone d'inhibition est < 17 mm autour du disque de l'un des deux glycopeptides,
- le diamètre de la zone d'inhibition autour d'un disque de teicoplanine est inférieur d'au moins 3 mm à celui de la vancomycine,
- quelques colonies sont présentes dans la zone d'inhibition de l'un des deux glycopeptides,

En routine, par les méthodes automatisées lorsque les souches sont catégorisées I ou R à au moins l'un des glycopeptides.

Staphylocoques et M_{acrolides} L_{incosamides} S_{treptogramines} K_{etolides}

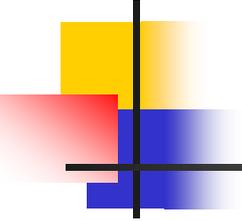
Mécanisme	Génotype	Phénotype	M14 M15	M16	LIN	CLIN	Pri I	Pri II	Pri	KET
Modification de la cible	<i>erm</i> Inductible	MLSb	R	S	S	S	S	S	S	S
	<i>erm</i> Constitutif	MLSb	R	R	R	R	R	S	(S)	R
Inactivation	<i>Inu (a)</i>	L	S	S	R	(S)	S	S	S	S
	<i>Vat</i>	L	S	S	S (I/R)	S (I/R)	S	S	S	S
	<i>Vgb</i>	Sb	S	S	S	S	R	S	S/I	S
Inconnu	Inconnu	Lsa	S	S	I/R	I	S	R	S/I	S
Efflux	<i>Vga</i>	Sa	S	S	S	S	S	R	(S)	S
	<i>msr (a)</i>	M	R	S	S	S	S	S	S	S



Staphylocoques et quinolones

- Résistance naturelle des staphylocoques aux quinolones de 1ère génération.
- Equivalence entre toutes les molécules de fluoroquinolones
- La résistance ou la sensibilité à une fluoroquinolone répond pour toutes les autres fluoroquinolones

1 FQ = Toutes les FQ



S. pneumoniae et bêta-lactamines

La résistance est acquise par transformation:

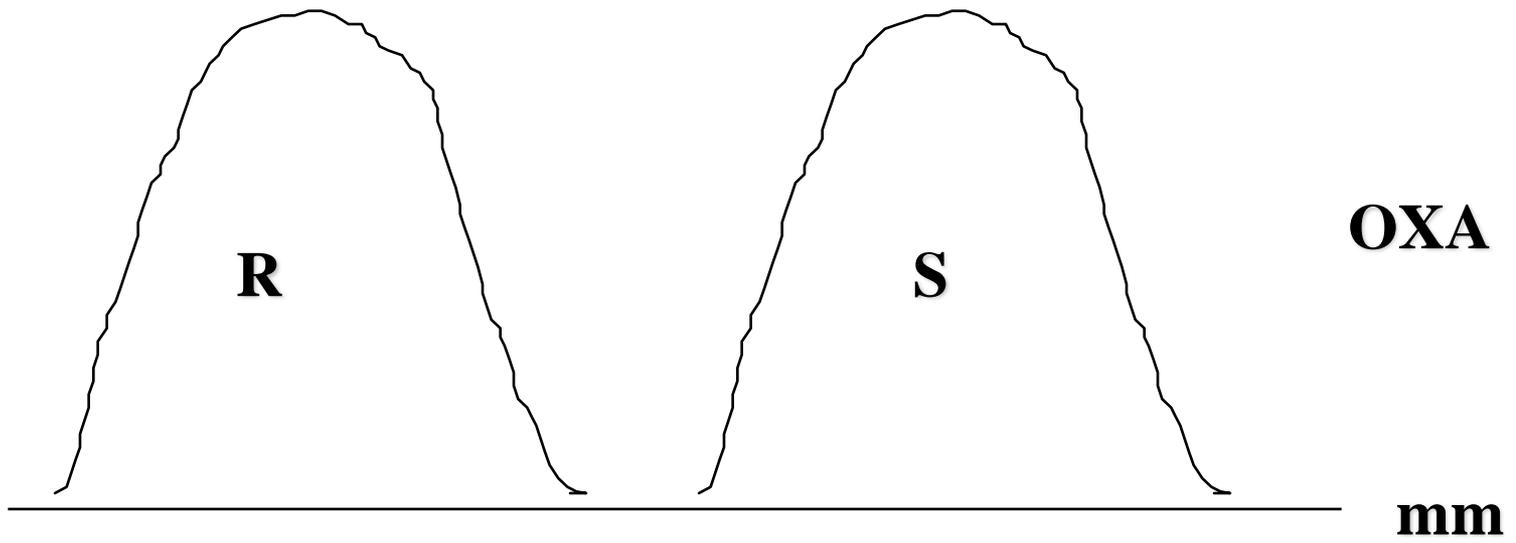
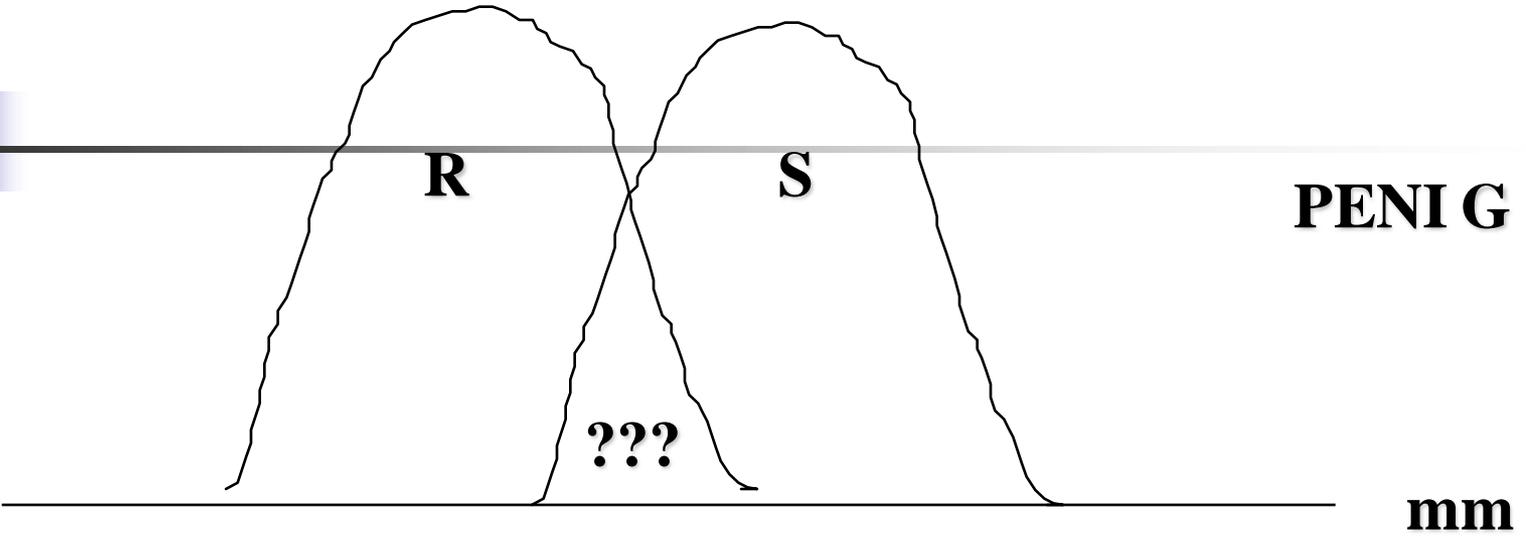
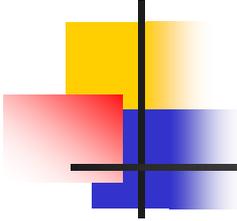
acquisition de matériel génétique exogène.

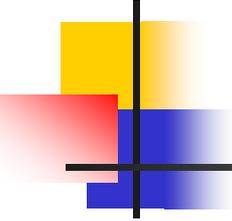
Conséquence: modification des PLPs du pneumocoque

Comportement anormal vis-à-vis de l'ensemble des bêta-lactamines:

- **surtout pour la pénicilline G**
- **aussi pour les autres bêta-lactamines, mais de façon différentielle**

S. PNEUMONIAE





S.pneumoniae : détection des souches de "sensibilité anormale" à la pénicilline G

TEST PRESOMPTIF :

Diffusion en gélose avec les disques oxacilline :

OXA 5 μ g diamètre \leq 25 mm

OXA 1 μ g diamètre \leq 19 mm

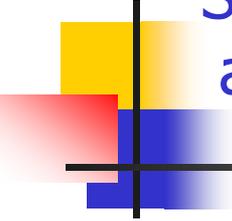
TEST DE CONFIRMATION :

CMI de la pénicilline G

sensible CMI \leq 0,1 mg/l

intermédiaire 0,1 mg/l < CMI \leq 1 mg/l

résistant CMI > 1 mg/l



Sensibilité de *S.pneumoniae* à:
amoxicilline, céfotaxime et imipénème

SENSIBLE

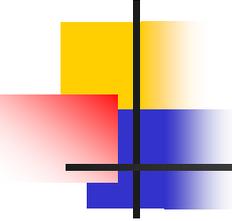
$\text{CMI} \leq 0,5 \text{ mg/l}$

INTERMEDIAIRE

$0,5 < \text{CMI} \leq 2 \text{ mg/l}$

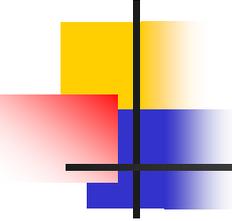
RESISTANTE

$\text{CMI} > 2 \text{ mg/l}$



Pneumocoques et quinolones

- Naturellement **résistants** aux quinolones de 1ère génération:
A. nalidixique, A. pipémidique, ...
- **Peu sensibles (ou résistants)** aux fluoroquinolones de Ière G:
Péfloxacine, Ofloxacine et Ciprofloxacine,
- **Sensibles (pour combien de temps?)** aux fluoroquinolones de IIème G:
lévofloxacine, moxifloxacine



S. pneumoniae et macrolides

Mécanisme	Génotype	Phénotype	M14 M15	M16	LIN	CLIN	PRI I	PRI II	PRI	KET
Modification de la cible	<i>erm</i>	MLSb I	R	R	R	R	R	S	S	S
Efflux	<i>mef E</i>	M	R	S	S	S	S	S	S	S

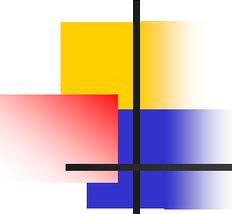
M14: érythromycine, roxithromycine, clarithromycine, dirithromycine

M15: azithromycine

M16: spiramycine, josamycine, midécamycine,

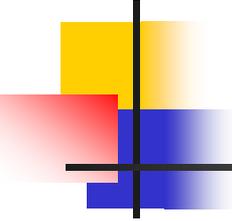
PRI: pristinamycine

K: kétolides = télithromycine



Streptococcus pyogenes (A) et Entérocoques et beta-lactamines

	<i>Streptococcus pyogenes</i>	Entérocoques
Pénicilline G	S	I
Amoxicilline	S	S
Amoxicilline+ Acide clavulanique	S	S
Céfalotine	S	R
Céfotaxime	S	R
DETECTION	Oxa-5 (21mm) CMI: amox- Ctx	Amoxicilline pour toutes les pénicillines



Streptocoques et entérocoques et aminosides

- Résistance naturelle à bas niveau aux aminosides
- Haut niveau de résistance entraîne la perte de synergie avec les :
 - bêta-lactamines
 - Glycopeptides
- **Détection** avec des concentrations de 500 ou 1000 mg/l

Streptocoques et entérocoques et MLSK

	Streptocoques	Entérocoques faecalis: résistant L faecalis: résistant PRI
Sauvage	M: S L: S S: S K: S	M: S L: S S: S K: S
MLSbK constitutif	M: R L: R S: R K: R	M: R L: R S: R K: R
M (efflux)	Cf. pneumocoques	

Entérocoques et glycopeptides

Phénotype	Van A	Van B	Van C	Van D	Van E
CMI Vancomycine	64-1024 R	4-1000 R	R	64 R	16 R
CMI Teicoplanine	16-512 R	0,5-1 S	S	4 S	0,5 S
Expression	inductible	inductible		constitutive	inductible
Support Génétique	Tn 1546	Chrom		Chrom	Chrom
Espèces	faecium, faecalis, avium durans, gallinarum, flavescens	faecium faecalis	gallinarum casseliflavus flavescens (résistance intrinsèque)	faecium (rare)	faecalis (rare)