

Préparation au concours de l'internat

UE 94

Séance de bactériologie

20/09/24

Mécanismes de résistance aux antibiotiques

Nadège Bourgeois-Nicolaos

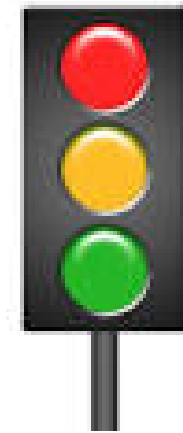
nadege.bourgeois-nicolaos@universite-paris-saclay.fr

DBT-1

- Mme S. 34 ans, enceinte de 10 SA consulte son médecin généraliste pour brûlures mictionnelles. Devant le contexte un ECBU est réalisé
- Examen microscopique :
 - Leucocytes 105/ml
 - Hématies <103/ml
 - Présence de bacilles à Gram négatif
 - Culture : présence de Escherichia coli à 10⁶ UFC/ml

Les résultats de l'antibiogramme sont les suivants

Amoxicilline :	Résistant
Amoxicilline + acide clavulanique :	Résistant
Ticarcilline :	Résistant
Piperacilline :	Résistant
Cefotaxime :	Résistant
Imipénème :	Sensible
Gentamicine :	Sensible
Amikacine :	Sensible
Ofloxacine :	Résistant
Ciprofloxacine :	Résistant
Co-trimoxazole :	Sensible
Fosfomycine :	Sensible



Résistant

Sensible à Forte
posologie

Sensible

Question N°1

Quel est le phénotype de résistance aux bêta-lactamines chez cette bactérie ? Quel en est le support génétique ?

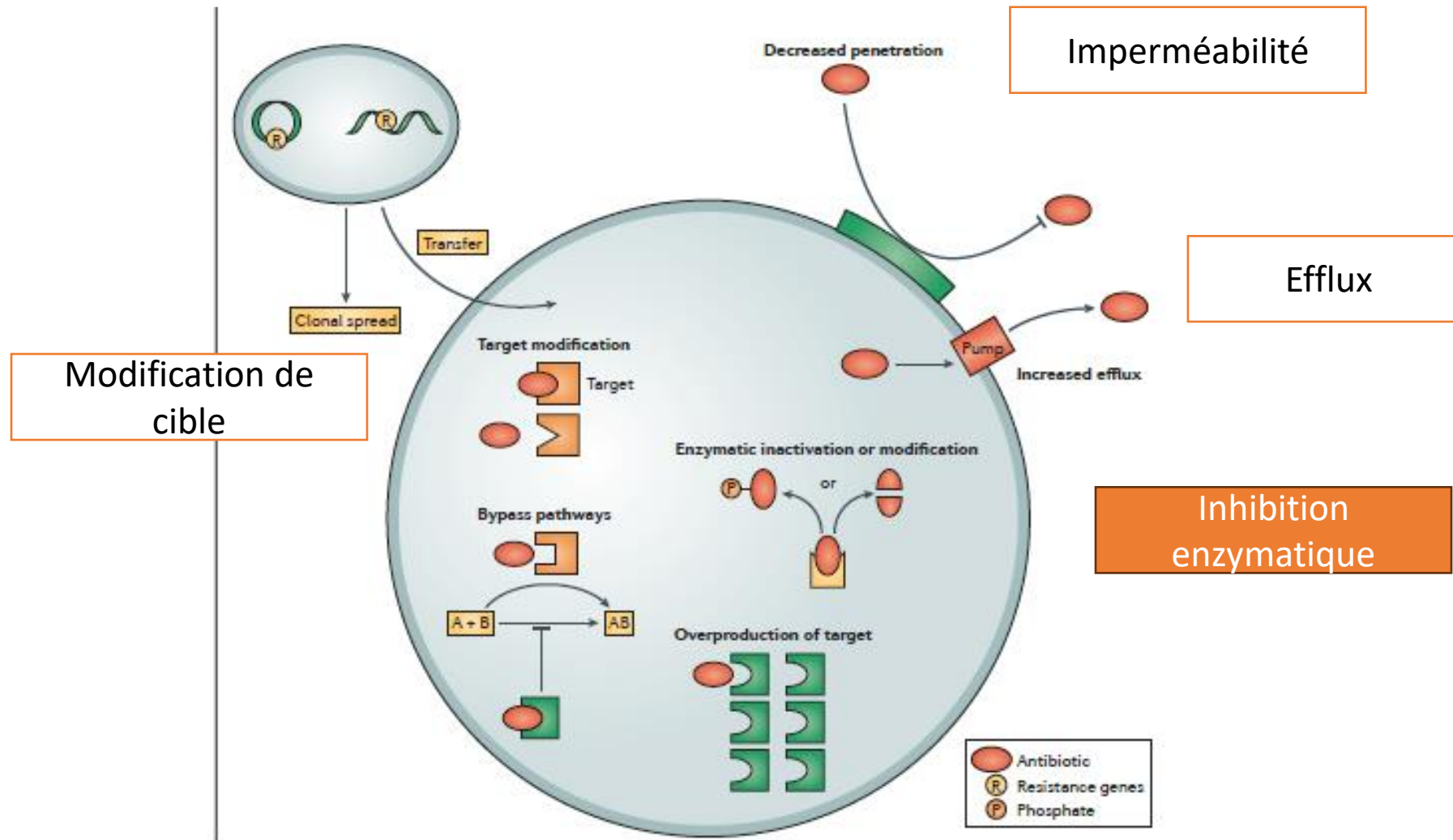
Phénotypes de résistance naturelle des entérobactéries aux bêta-lactamines

À RETENIR!

Groupe de β -lactamines	Groupe 1
Principaux genres d'entérobactéries rencontrées en milieu hospitalier.	<i>Escherichia coli</i> <i>Proteus mirabilis</i> <u><i>Salmonella</i></u> <u><i>Shigella</i></u>
Aminopénicillines	S
Carboxypénicillines	S
Uréidopénicillines	S
C1G	S
C3G	S
Carbapénèmes	S

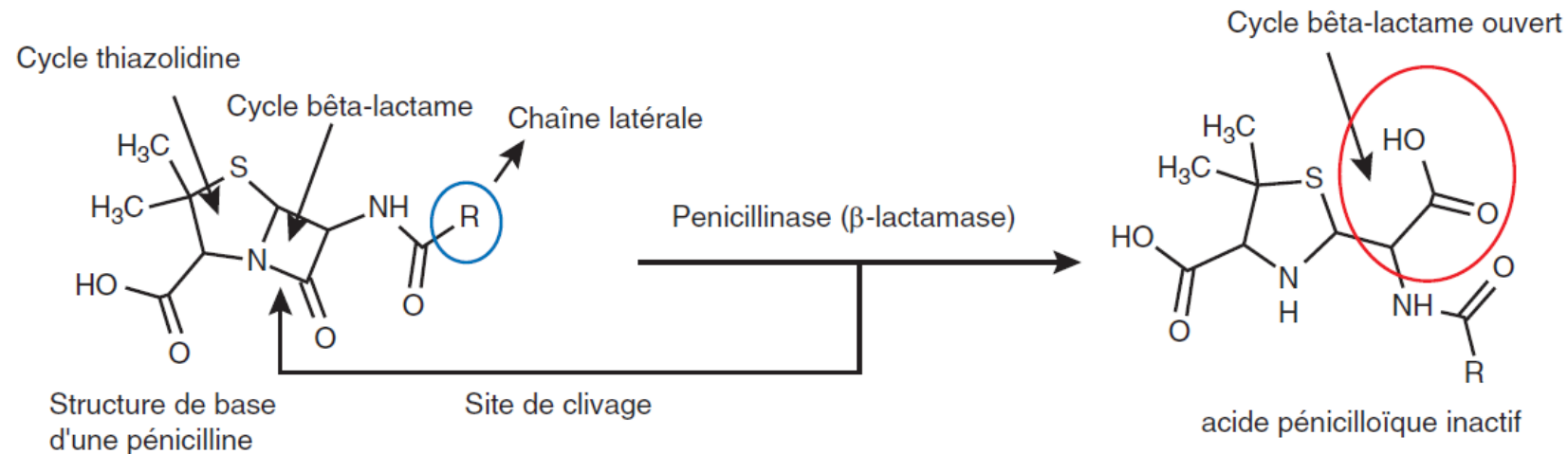
Naturellement résistantes : Pénicilline G et Pénicilline M

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



Quel est le mécanisme de résistance acquise aux bêta-lactamines développé par cette bactérie ? Quel en est le support génétique de cette résistance chez cette bactérie

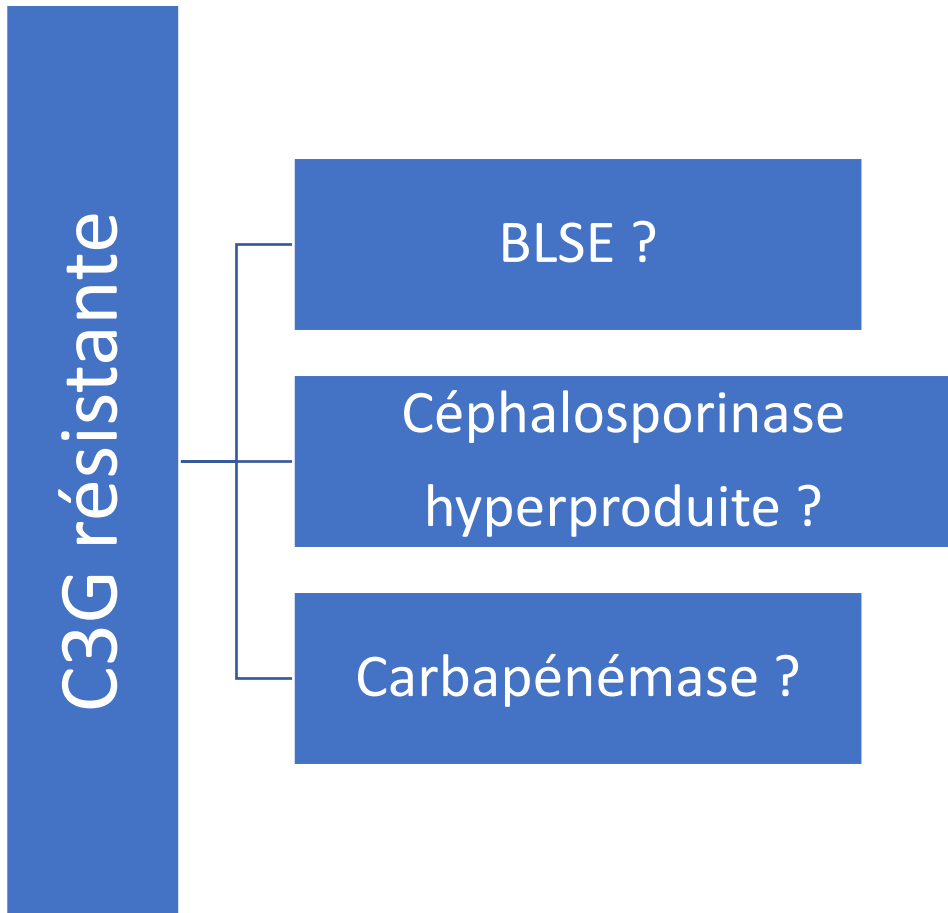
- Résistance acquise par **inactivation enzymatique**
- par production de **Bêta-lactamase**



- Support génétique : plasmidique

Enzyme	Activité enzymatique préférentielle				inhibiteur	
	Pénicillines	C1G	C3G	Imipénème		
					Clavulanate	Image de synergie
Pénicillinase	+	+	-	-	+	Non
Béta-lactamase à spectre étendu(BLSE)	+	+	+	-	+	Oui
Céphalosporinase hyperproduite	+	+	+	-	-	Non
carbapénémase	+	+	+	+	-	Non

Conduite à tenir si entérobactérie résistante à une C3G à l'antibiogramme



Les résultats de l'antibiogramme sont les suivants

Amoxicilline :	Résistant
Amoxicilline + acide clavulanique :	Résistant
Ticarcilline :	Résistant
Piperacilline :	Résistant
Cefotaxime :	Résistant
Cefépime	Résistant
Imipénème :	Sensible
Gentamicine :	Sensible
Amikacine :	Sensible
Ofloxacine :	Résistant
Ciprofloxacine	Résistant
Co-trimoxazole :	Sensible
Fosfomycine :	Sensible

Quel est le phénotype de résistance aux bêta-lactamines chez cette bactérie ? Quel en est le support génétique ?

- **Bêta-lactamase spectre étendu (BLSE)**
- **Pénicillinase**, qui après mutation des gènes initiaux parentaux
- **Inactives** un grand nombre de bêta-lactamines dont les pénicillines et les **C3G**
- Carbapénèmes et les céphamycines (cefoxitine) restent actifs.
- Elles sont **sensibles à l'acide clavulanique**.
- Support : plasmides donc transférables
 - Diffusion plasmidique, horizontale +++

Céphalosporinases hyperproduites responsables de la résistance C3G

- Béta-lactamases.
- Localisation est périplasmique.
- Résistances aux aminopénicillines, **inhibiteurs de béta-lactamases**
- C1G,C2G et C3G
- Sensible C4G et carbapénèmes
- Support chromosomique ++ mais peut être plasmidique

Carbapénémases

- Béta-lactamases
- hydrolysent :
 - les pénicillines,
 - les céphalosporines (dans la plupart des cas),
 - et à un degré variable les carbapénèmes et les monobactames (aztreonam)
- ATB marqueur : Ertapénème
- Support : plasmidique (généralement)

Question N°2

Comment détecte-t-on ce phénotype de résistance sur l'antibiogramme ?

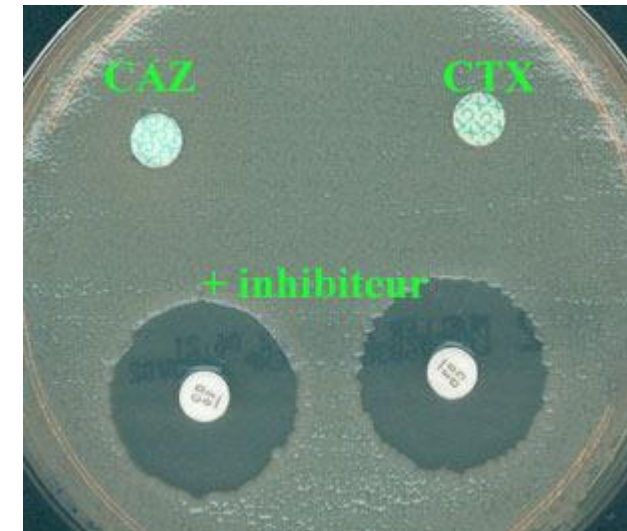
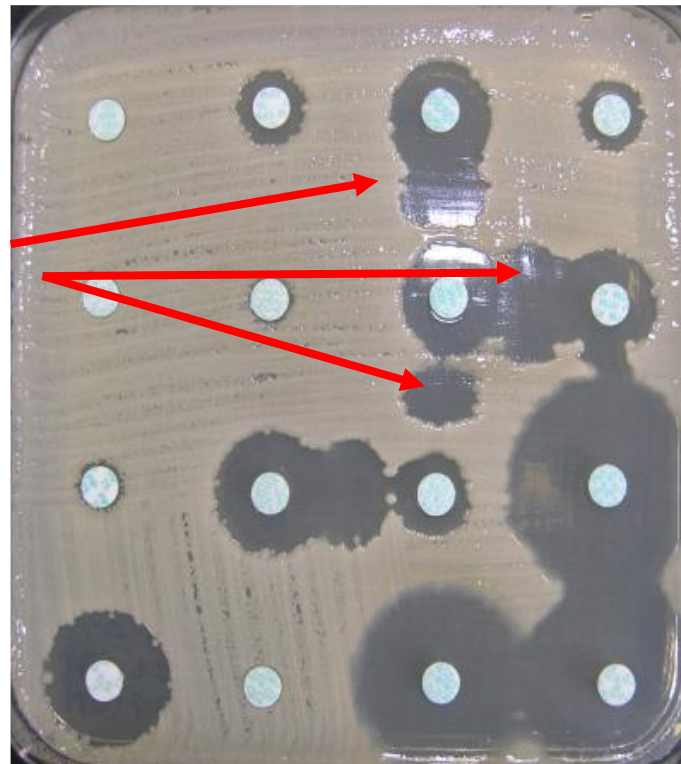
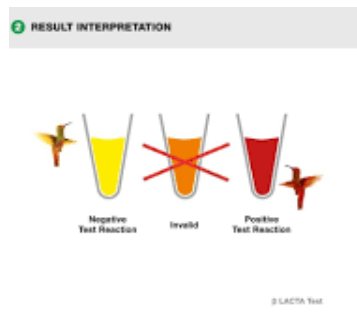
Question N°3

Comment détecte-t-on ce phénotype de résistance sur l'antibiogramme ?

- Présence d'images de synergie (Bouchon de champagne) entre l'acide clavulanique et les C3G /C4G/ aztreonam sur gélose Mueller Hinton

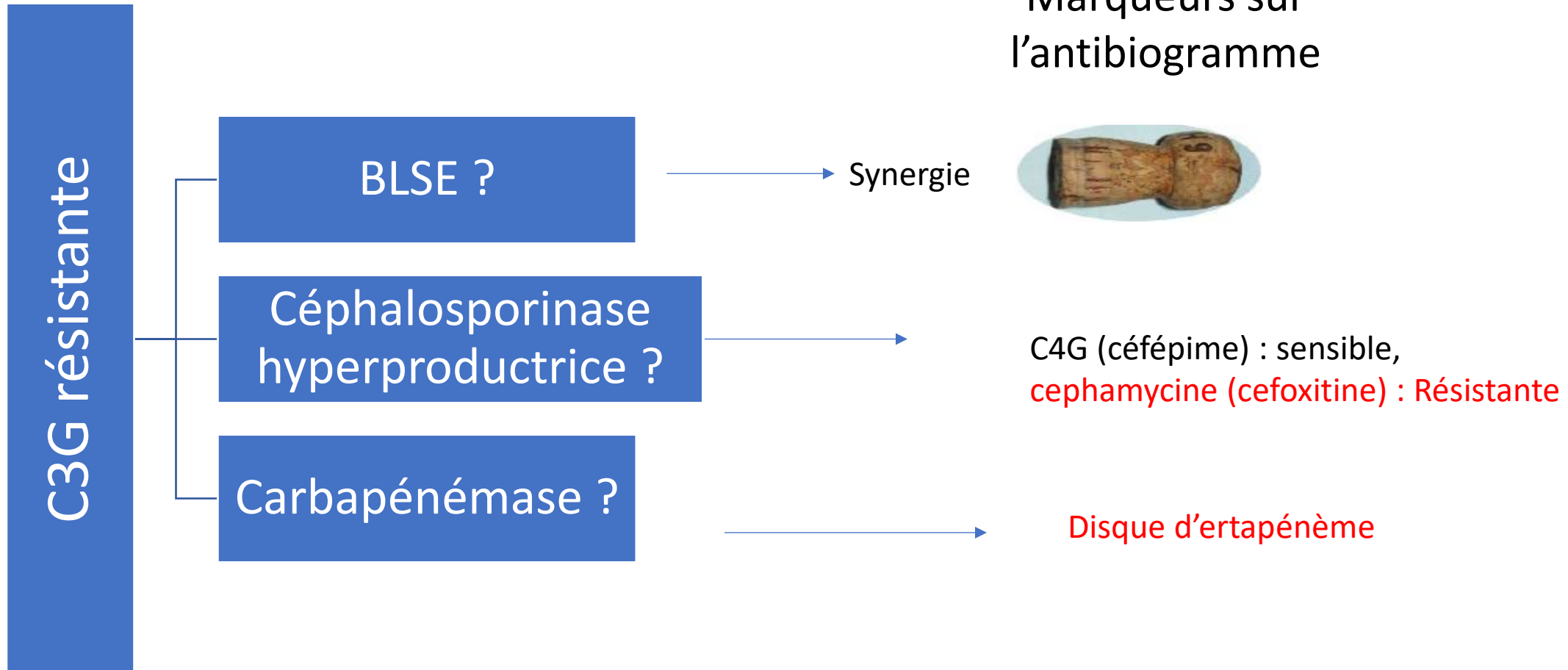


Images de synergies
C3G et acide
clavulanique



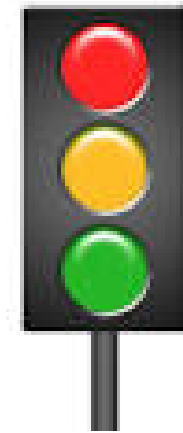
Par usage de disques combinant
une C3G et l'inhibiteur enzymatique

Conduite à tenir si entérobactérie résistante à une C3G à l'antibiogramme



Cette souche est-elle une BMR ?

Amoxicilline :	Résistant
Amoxicilline + acide clavulanique :	Résistant
Ticarcilline :	Résistant
Piperacilline :	Résistant
Cefotaxime :	Résistant
Imipénème :	Sensible
Gentamicine :	Résistant
Amikacine :	Sensible
Ofloxacine :	Résistant
Ciprofloxacine :	Résistant
Co-trimoxazole :	Sensible
Fosfomycine :	Sensible



Résistant

Sensible à Forte
posologie

Sensible

Cette souche est-elle une bactérie multi-résistante ?

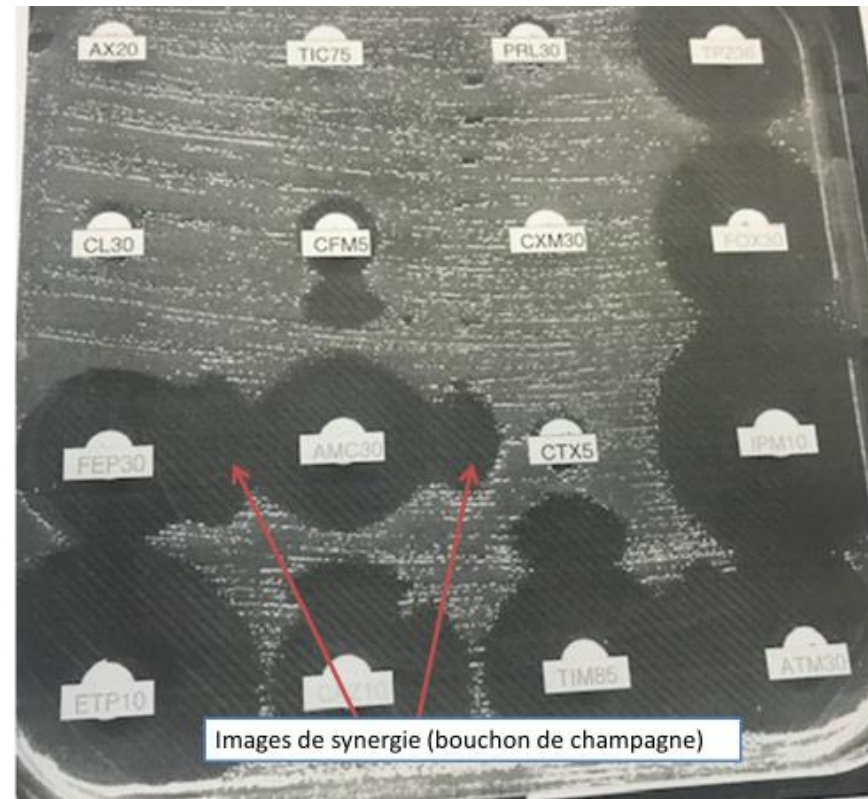
Oui (BMR)

Définition fondée sur les caractères phénotypiques:
résistance à 3 ou plus antibiotiques appartenant à
des **classes différentes**

- **béta-lactamines**
- **Aminosides**
- **Fluoroquinolones**

Quelles sont les alternatives thérapeutiques pour cette souche ?

Amoxicilline :	Résistant
Amoxicilline + acide clavulanique :	Résistant
Ticarcilline :	Résistant
Piperacilline :	Résistant
Cefotaxime :	Résistant
Imipénème :	Sensible
Gentamicine :	Résistant
Amikacine :	Sensible
Ofloxacine :	Résistant
Ciprofloxacine :	Résistant
Co-trimoxazole :	Sensible
Fosfomycine :	Sensible



Facteurs de risques d'EBLSE :

antécédent de colonisation/IU à EBLSE < 6 mois

- amox-clav/C2G-C3G/FQ < 6 mois
- voyage en zone d'endémie EBLSE
- hospitalisation < 3 mois
- vie en institution de long séjour

Quelles sont les alternatives thérapeutiques pour cette souche ?

- Nous sommes dans le cas d'une **cystite** avec une souche *E. coli* BLSE

Adaptation en fonction de l'antibiogramme

- 1^{er} choix : fosfomycine trométamol en dose unique
- 2^{ème} choix : pivmécillinam pendant 5 jours
- 3^{ème} choix nitrofuranes pendant 5 jours
- 4^{ème} choix : Co-trimoxazole pendant 5 jours (attention au cours du 1^{er} trimestre)

Les antibiotiques actuellement actifs sur les souches de *E. coli* BLSE sont :

Cystite

- fosfomycine trométamol (sensibilité > 98 %)
- pivmécillinam (70-90 %)
- nitrofurantoïne (> 90 %)

Pyélonéphrite

- aminosides

Parmi les aminosides, l'amikacine conserve le taux de sensibilité le plus élevé (proche de 90 %, contre 65-70 % pour la gentamicine)

- pipéracilline-tazobactam (> 80 %)
céfoxitine, Témocilline

- Carbapénème :
imipénème/méropénème ou ertapénème

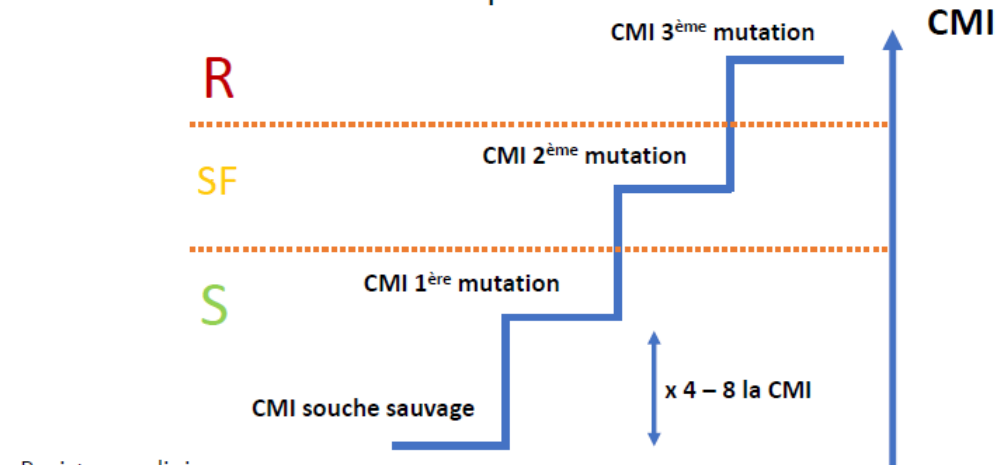
Quel est le mécanisme de résistance à la ciprofloxacine développé par cette bactérie ? Quel en est le support génétique de cette résistance chez cette bactérie ?

- Accumulations de mutations ponctuelles dans les cibles de l'antibiotique, la gyrase (codée par les gènes *gyrA* et *gyrB* (Gram-) et la topo-isomérase IV (gène *parC*) (Gram +)
- Région spécifique QRDR: site actif de l'enzyme

- Support génétique : Chromosome

- En palier

- Mutation en série sur les topoisomérases



Resistance clinique
= association de plusieurs mutations


Différents mécanismes de résistance aux fluoroquinolones chez *E. coli*

Mécanismes de résistance		
Modification de la cible enzymatique des FQ (mutations du gène cible)	<i>gyrA</i>	
	<i>gyrB</i>	
	<i>parC</i>	
	<i>parE</i>	
Diminution de la concentration intracellulaire des FQ	Réduction de la production de porines	
	Augmentation de l'activité des pompes à efflux	
Résistances plasmidiques	Protection de la cible des FQ	Qnr
	Modification enzymatique des FQ	Aac(6')-Ib-cr
	Pompes à efflux	QepA
		OqxAB

Accumulation de mutations : haut niveau

Résistance Bas niveau

Mme S est enceinte de 10 semaines, quels sont les antibiotiques contre-indiqués ?

- Streptomycine, kanamycine
 - Chloramphénicol
 - Colimycine
 - Co-Trimoxazole à éviter au cours du 1^{er} trimestre effet tératogène du Triméthoprim
 - Tétracyclines après 20SA
- 
- **Attention** : Fluoroquinolones ne sont plus contre-indiquées
 - La [ciprofloxacine](#) est la fluoroquinolone de 1^{ère} intention quel que soit le terme de la grossesse.
 - Si cette option n'est pas adaptée, l'[ofloxacine](#) ou la [lévofloxacine](#) peuvent être utilisées en 2^{ème} intention quel que soit le terme de la grossesse.

DBT-2

Mr D, insuffisant respiratoire chronique est admis en réanimation pour une décompensation respiratoire sur exacerbation de sa BPCO.

Un ECBC a été réalisé et revient avec les résultats suivants

Examen direct

- Polynucléaires 50/champ
- Cellules 10/champ
- Présence de bacilles à Gram négatif

Culture : 10^8 UFC/ml *Pseudomonas aeruginosa*

Question 1 :

Citer 4 antibiotiques actifs sur *P. aeruginosa* ?

Pour chaque antibiotique donner la famille ?



Résistance naturelle de *P. aeruginosa*



Amoxicilline
C1g, c2g
Céfotaxime...
Ertapènème

Kanamycine
Néomycine
Spectinomycine

Glycopeptides

Chloramphénicol



Nitroimidazoles

Tétracyclines

Triméthoprim
Sulfamides

Nitrofuranes

Anciennes quinolones
Péfloxacine...

Macrolides
Lincosamides
Synergistines

Question 1 :

Citer 4 antibiotiques actifs sur *P. aeruginosa* ?

Pour chaque antibiotique donner la famille ?

Ticarcilline +/- Ac Clavulanique

Pipéracilline +/- Tazobactam

Ceftazidime

Ceftazidime + avibactam

Ceftolozane+ tazobactam

Cefépime

Imipénème

Méropénème

Ciprofloxacin

Amikacine , tobramycine,

Fosfomycine

Colistine

carboxypénicilline

uréidopénicilline

Céphalosporine 3G

Céphalosporine 4G

Carbapénème

béta-lactamine

béta-lactamine

béta-lactamine

béta-lactamine

béta-lactamine

Fluoroquinolones

Aminosides

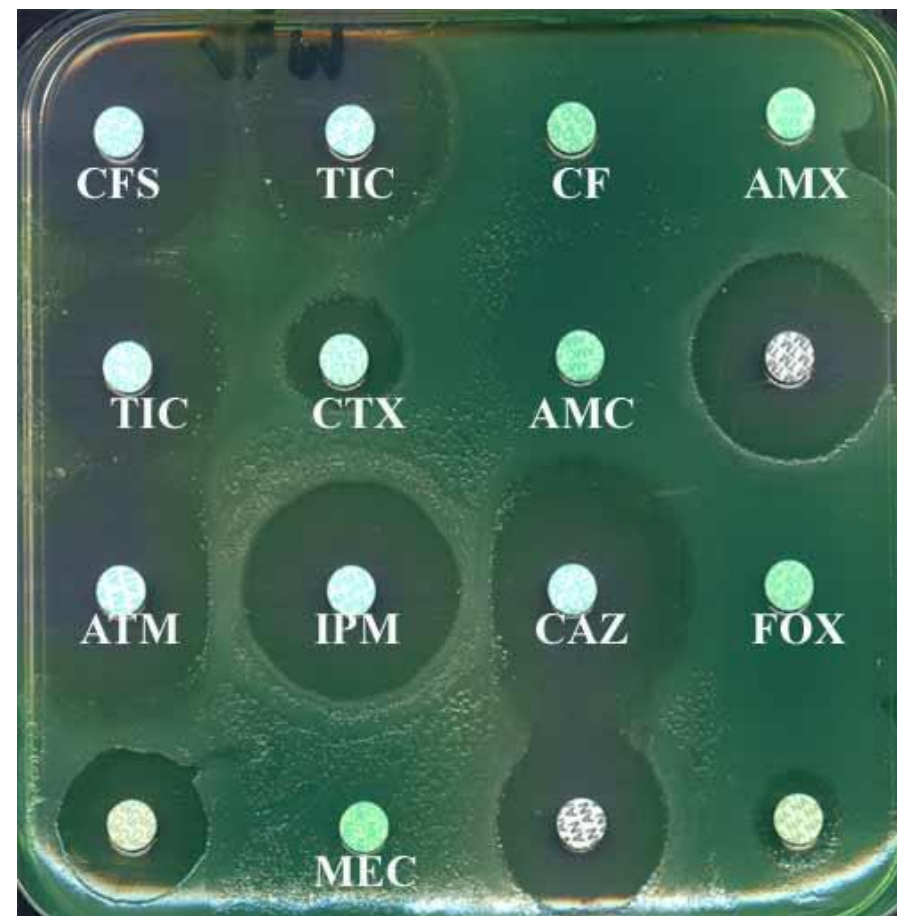
acide phosphonique

Polymyxine

Question 2

Quel est le mécanisme de résistance naturelle de *P. aeruginosa* vis-à-vis de l'amoxicilline ?

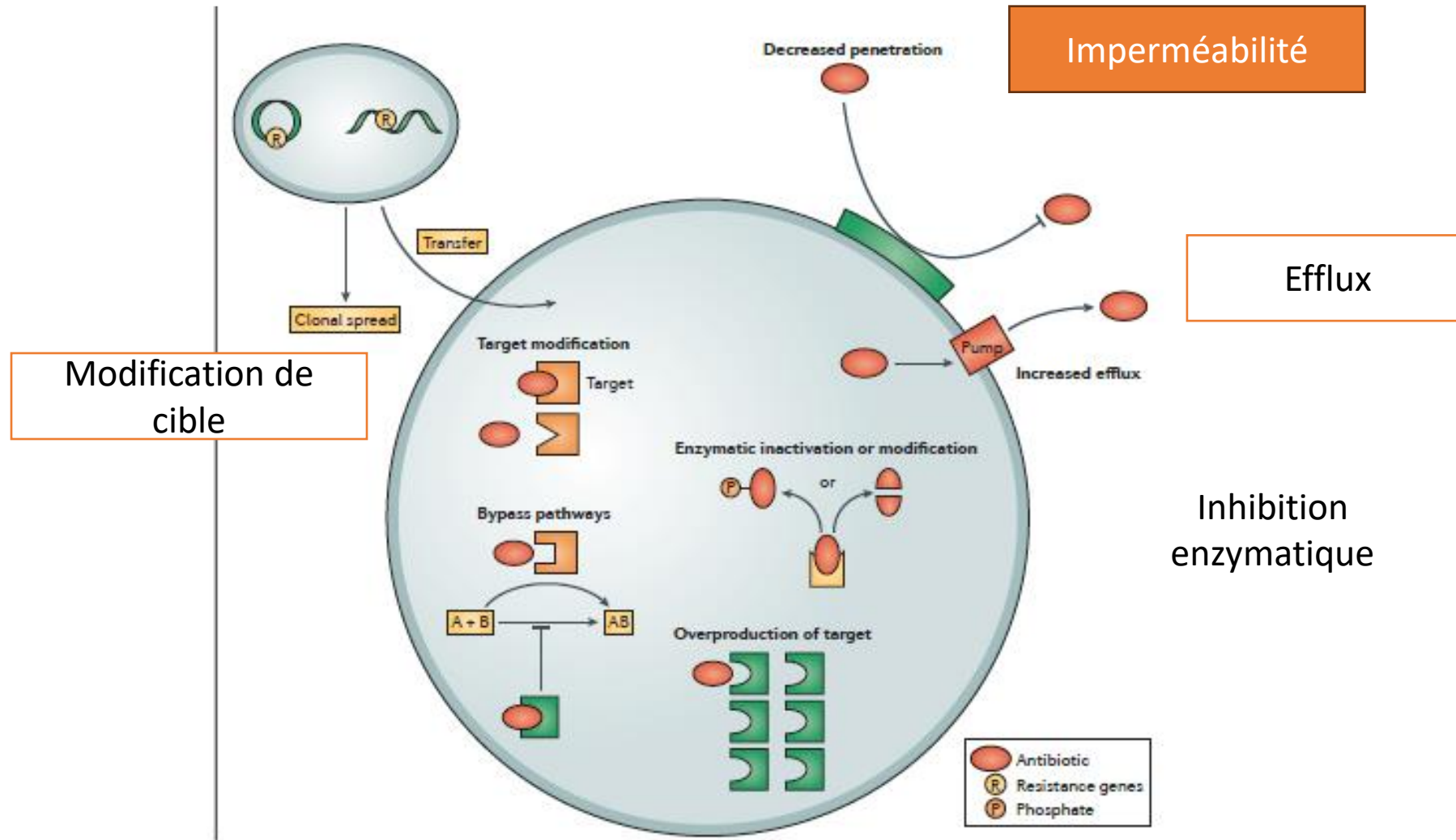
- Le phénotype de **résistance** est lié, pour partie, à la synthèse d'une β -lactamase **chromosomique** de classe C ou CASE
- Résistante à l'acide clavulanique (pas de synergie).
- Le gène *AmpC* est régulé, d'où une **expression inductible**



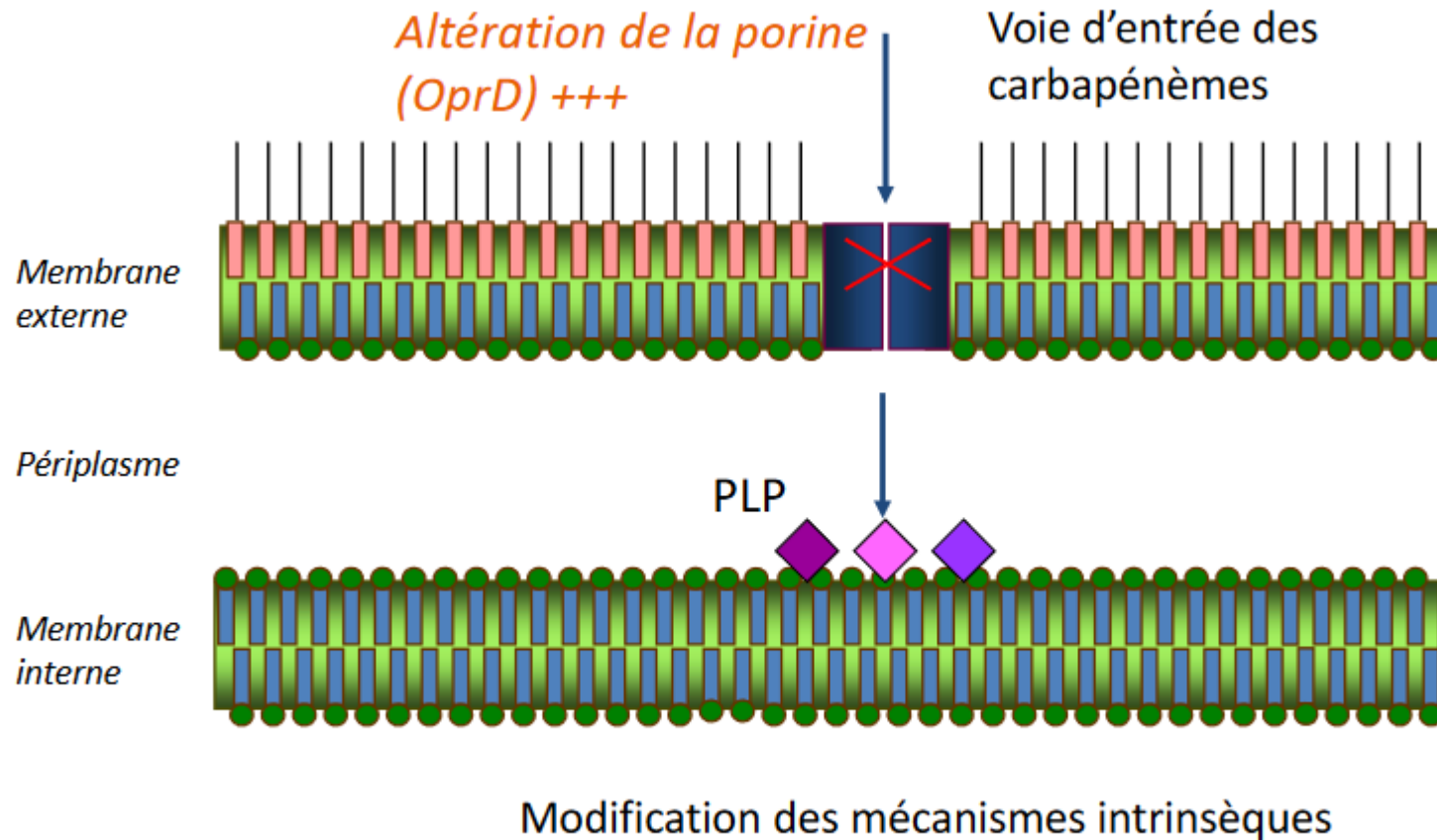
Question 3. Quel est le mécanisme de résistance acquise qui est responsable du phénotype de résistance suivant chez *P. aeruginosa* ?

- Ticarcilline Sensible
- Ticarcilline + acide clavulanique Sensible
- Pipéracilline Sensible
- Pipéracilline+ tazobactam Sensible
- Ceftazidime Sensible
- Imipénème Résistant

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

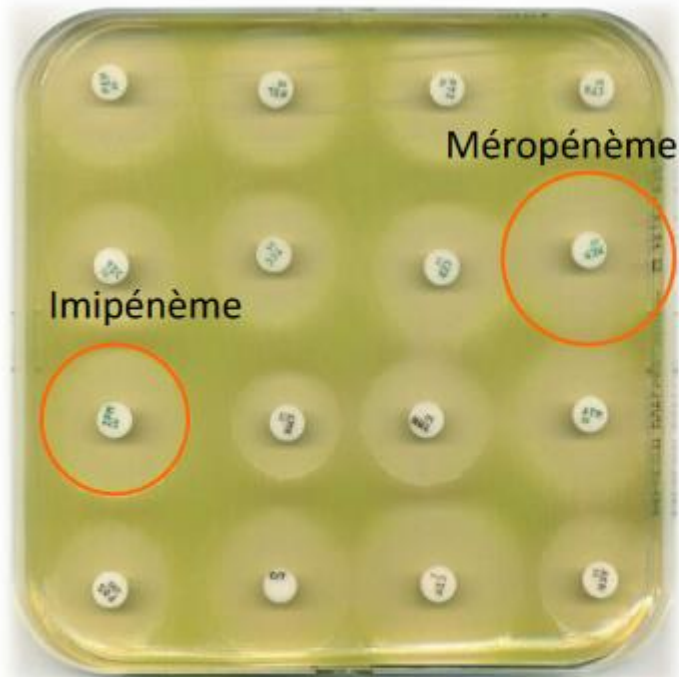


Altération de la porine D2

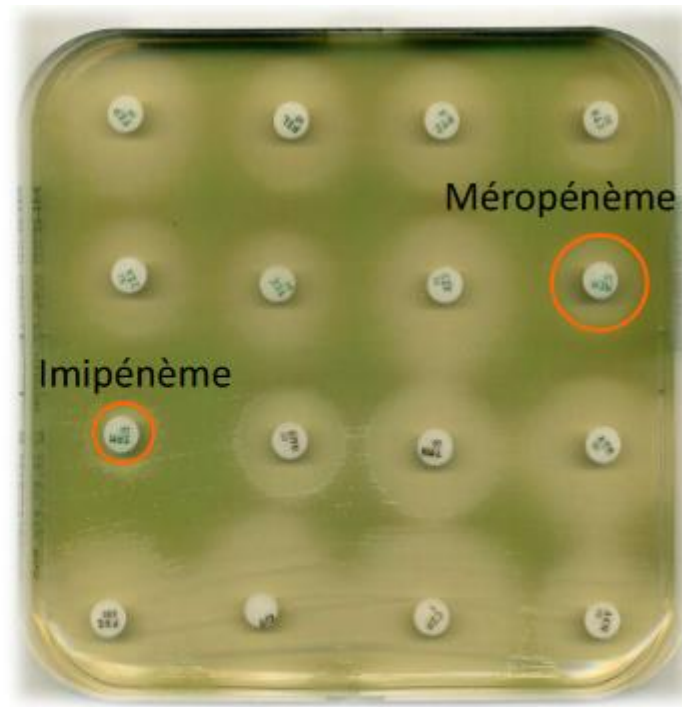


Mécanisme de résistance aux carbapénèmes le plus fréquent en France
Résistance croisée à l'ensemble des carbapénèmes CMI méropénème < CMI imipénème

Altération de la porine D2



Souche sauvage, Sensible



Altération de la porine D2

Mécanismes de résistance acquise aux bêta-lactamines décrits chez *P. aeruginosa*

- Inactivation enzymatique
 - Surproduction céphalosporinase ampC
 - Toutes les β -lactamines sont résistantes essentiellement tazocilline+ tazobactam et ceftazidime sauf carbapénèmes
 - BLSE
 - carbapénémase
- Surproduction Pompes d'efflux
 - Uniquement Céfépime
 - Toutes les β -lactamines (incluant le méropénème), sauf l'imipénème
- Baisse de la perméabilité membranaire
 - Mutation au niveau de la porine D2 uniquement imipénème

Pseudomonas aeruginosa

principaux phénotypes

	Ticarcilline	Aztréonam	Ceftazidime	Imipenem
Sauvage	S	S	S	S
Céphalosporinase HN	R	I	R	S
Efflux	I/R	I/R	S	S
Porine D2 (mutation)	S	S	S	R

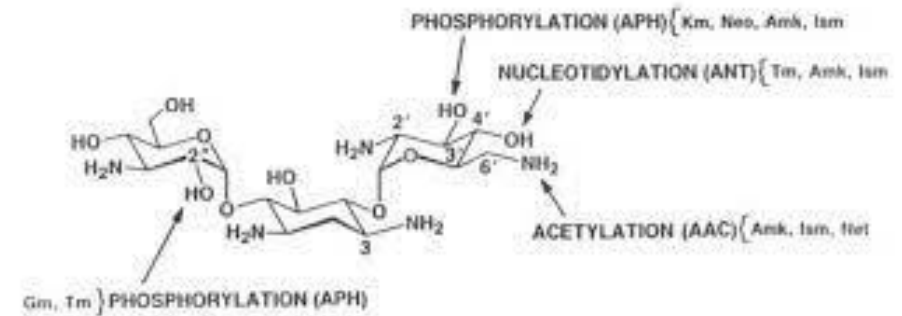
Question 4

Quels sont les mécanismes de résistance acquise aux aminosides décrits chez *P. aeruginosa* ?

Mécanisme de résistance aux aminosides

1. Inactivation enzymatique

- Aminoglycosides phosphotransférases APH
- Aminoglycosides nucléotidyltransférase ANT
- Aminoglycosides acétyltransférases AAC



2 Diminution de l'accumulation intracellulaire

- Diminution de la perméabilité membranaire
- Diminution du transport membranaire
- Efflux

DBT-3

- Un patient âgé de 43 ans, commercial à l'international, consulte son médecin généraliste pour un écoulement urétral purulent avec dysurie et brûlures mictionnelles
Ce tableau a succédé à un rapport homosexuel insertif non protégé 3 jours auparavant avec un partenaire de rencontre furtive
- Un prélèvement urétral a été réalisé et envoyé au laboratoire
Examen direct : nombreux polynucléaires avec présence de cocci à Gram négatif
Culture : présence de nombreuses colonies de *Neisseria gonorrhoeae*

1- Comment tester vous la sensibilité aux antibiotiques chez le gonocoque ?

Antibiogramme de *N. gonorrhoeae*

- CMI sur gélose au sang cuit (PVX ou polyvitex)

Antibiotiques à tester

Pénicilline G

C3G (ceftriaxone et cefixime)

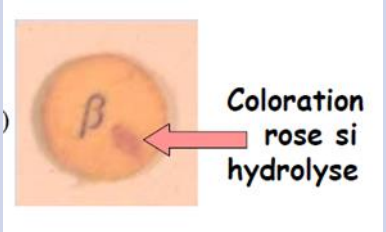
Azithromycine

Ciprofloxacine

- Incubation : 5% de CO₂
- 35°C ±2°C, 20h ±4h si la croissance est insuffisante, après 36-48h

2- quels sont les mécanismes de résistance aux bêta-lactamines décrits chez le gonocoque ?

Mécanismes de résistance acquise chez *Neisseria gonorrhoeae*

Familles	Mécanismes	
Beta-lactamines	Inactivation enzymatique 	Béta-lactamase (13%) Détection par disque de nitrocephine Résistance Ht niv Péni G, amino, carboxy et uréido pénicillines
	Modification de cible	Modification PLP (PLP2)
	Imperméabilité /efflux	

3- quels sont les mécanismes de résistance aux fluoroquinolones décrits chez le gonocoque ?

Mécanismes de résistance acquise chez *Neisseria gonorrhoeae*

Familles	Mécanismes	
Fluoroquinolones	Modification de cible Topoisomérases (GyrA,Par C)	Mutations dans la région QRDR (40 à 50%)

Mécanismes de résistance acquise chez *Neisseria gonorrhoeae*

Familles	Mécanismes	
Beta-lactamines	Inactivation enzymatique	Béta-lactamase (13%) Détection par disque de nitrocephine Résistance Ht niv Pénic G, amino, carboxy et uréido pénicillines
	Modification de cible	Modification PLP
	Imperméabilité /efflux	
Fluoroquinolones		
Macrolides		

Mécanismes de résistance acquise chez *Neisseria gonorrhoeae*

Familles	Mécanismes	
Beta-lactamines	Inactivation enzymatique	Béta-lactamase (13%) Détection par disque de nitrocephine Résistance Ht niv Pénic G, amino, carboxy et uréido pénicillines
	Modification de cible	Modification PLP
	Imperméabilité /efflux	
Fluoroquinolones	Modification de cible	Mutations dans la région QRDR (40 à 50%)
Macrolides	Modification de cible	Mutation ponctuelle dans le ARNr 23S

Mécanismes de résistance acquise chez *Neisseria meningitidis*

Familles	Mécanismes	
Beta-lactamines		
Fluoroquinolones		
Rifampicine		

Y-a-t-il des risques de problèmes de résistance acquise aux beta-lactamines chez *Neisseria meningitidis*? Si oui quels sont les mécanismes de résistance décrits ?

Espèces bactériennes	Mécanismes	Phénotype de résistance
<i>N.meningitidis</i>		

Mécanismes de résistance acquise chez *Neisseria meningitidis*

Familles	Mécanismes	
Beta-lactamines	Inactivation enzymatique	Béta-lactamase (très rare)
	Modification de cible	Modification PLP ++ Sensibilité diminué à la pénicilline G
Fluoroquinolones	Modification de cible	Mutations dans la région QRDR
Rifampicine	Modification de cible	Mutation ponctuelle dans rpoB (ARN polymerase)

DBT- 4

- Sacha 19 mois consulte pour fièvre (oscillant autour de 39,5°C), pleurs, asthénie et inappétence. L'examen otoscopique révèle un tympan inflammatoire et bombé. Un pus de paracentèse a été prélevé et envoyé au laboratoire

Pus de Paracentèse

- Examen direct : Nombreux polynucléaires
- Nombreux cocco-bacilles à Gram négatif
- Culture : Nombreuses colonies d'*Haemophilus influenzae*

Question 1 : Quel mécanisme de résistance est responsable de la résistance à l'amoxicilline dans ce cas ? Comment pouvez-vous confirmer ce mécanisme ?

Amoxicilline Résistant

Amoxicilline + acide clavulanique : sensible

Cefotaxime : sensible

Cefpodoxime :sensible

Tétracycline : sensible

Lévofloxacine : Sensible

Erythromycine : SFP

Antibiogramme

- Méthode par diffusion en milieu gélosé.
 - Milieu : gélose de Mueller-Hinton + 5% de sang défibriné de cheval et 20 mg/L de β -NAD (MH-F).
 - Inoculum : 0,5 McFarland.
 - Incubation : proche de 5% CO_2 , $35 \pm 2^\circ\text{C}$, $20 \pm 4\text{H}$.

Résistance à l'amoxicilline pour *H. influenzae*

→ Résistance à l'amoxicilline pour *H. influenzae*

a) **Inhibition enzymatique** production de β -lactamase (type TEM /pénicillinase)
(inhibée par acide clavulanique)

- Méthode rapide de détection : test chromogénique
- Test de la cefinase



	2016	2017
Nbr de souches testées	364	236
Béta-lactamase (%)	24,5	21

Sacha a reçu depuis 2 jours d'un traitement par l'amoxicilline, adaptez- vous le traitement ? si oui comment ?

- Oui
- Amoxicilline + acide clavulanique

Si allergie aux pénicillines sans allergie aux céphalosporines

cefepodoxime chez l'enfant ou céfuroxime-axétil ou céfotiam

En cas contre-indication aux bêta-lactamines : cotrimoxazole

Question 2 :

Quel mécanisme de résistance est responsable de la résistance à l'amoxicilline dans ce cas ?

Comment dépister vous ce mécanisme ?

Amoxicilline résistant

Amoxicilline + acide clavulanique : résistant

Cefotaxime : sensible

Cefpodoxime : résistant

Tétracycline : sensible

Levofloxacin : sensible

Erythromycine : SFP

-

Résistance à l'amoxicilline pour *H. influenzae*

Modification de la cible

diminution de l'affinité des PLPs (PLP3) → souche de sensibilité diminuée

	2016	2017
Nbr de souches testées	364	236
Cible (PLP3) modifiée (%)	16,9	15

Pénicilline G disque à 1 UI Diamètres de la zone d'inhibition	Bêta-lactamase	Tests complémentaires et/ou interprétation
≥ 12 mm	Ne pas tester	Rendre «S: sensible à dose standard» pour toutes les bêta-lactamines pour lesquelles il existe des concentrations et diamètres critiques, à l'exception de l'amoxicilline orale, de l'amoxicilline-acide clavulanique oral et du cefuroxime oral qui doivent être rendus sensibles à forte posologie, si nécessaire.
< 12 mm (détection d'un mécanisme de résistance aux bêta-lactamines : bêta-lactamase ou mutation PLP3)	Bêta-lactamase négative (mutation PLP3)	Mesurer la CMI des bêta-lactamines pour lesquelles il existe des concentrations critiques cliniques et répondre en fonction de ces concentrations critiques. Pour le céfépime, le cefpodoxime et l'imipénème, voir note ci-dessous.
	Bêta-lactamase positive (avec ou sans mutation PLP3)	Pour l'ampicilline, l'amoxicilline et la pipéracilline, rendre «R: résistant». Autres bêta-lactamines : - souches sensibles à l'amoxicilline-acide clavulanique (>= 15mm, uniquement bêta-lactamases): répondre S (sensible à dose standard), pour toutes les bêta-lactamines pour lesquelles il existe des concentrations critiques cliniques, à l'exception de l'amoxicilline-acide clavulanique et du cefuroxime qui doivent être rendus sensibles à fortes posologies, si nécessaire. - souches résistantes à l'amoxicilline-acide clavulanique, (<15 mm, bêta-lactamases et PLP3): mesurer la CMI des bêta-lactamines pour lesquelles il existe des concentrations critiques cliniques et répondre en fonction de ces concentrations critiques. Pour le céfépime, le cefpodoxime et l'imipénème, voir note ci-dessous.

En fonction du mécanisme de résistance comment interpréter (S ou R) les molécules suivantes

Espèces bactériennes	Mécanismes	Phénotype de résistance			
		Penicilline G	Amoxicilline	Amoxicilline+ Acide clavulanique	Cefotaxime
<i>Haemophilus influenzae</i>	<p>Modification cible modification PLP 3</p> <p>Inhibition enzymatique <i>Béta-lactamase</i></p>	Résistance naturelle	R	SFP/R	S*
		Résistance naturelle	R	S	S

* peut s'accompagner d'une sensibilité diminuée aux C3G (céfotaxime, ceftriaxone, CMI > 0,125 mg/L)

Sacha a reçu depuis 2 jours d'un traitement par l'amoxicilline, adaptez- vous le traitement ? si oui comment ?

- Oui
- Traitement par cefotaxime IV

Mécanismes de résistance acquise chez *Haemophilus influenzae*

Familles	Mécanismes	
Beta-lactamines	Inactivation enzymatique	Béta-lactamase (20%)
	Modification de cible	Modification PLP (15%)
Fluoroquinolones	Modification de cible	Mutations dans la région QRDR

DBT 5

- Mr D., 45 ans, diabétique, consulte pour douleur de la face antérieure de la jambe gauche
- avec un placard inflammatoire douloureux, un écoulement purulent et une fièvre à 39,5°C.
- L'hémogramme donne les résultats suivants
- Sg Erythrocytes 4,5T/L
- Sg Hémoglobine 150 g/L
- Sg Leucocytes 15,5 G/L Polynucléaires neutrophiles 13,7G/L
- Sg Proteine C reactive : 100 mg/L
- Une paire d'hémoculture est prélevée et un traitement probabiliste est entrepris avec de l'Amoxicilline.

- Le laboratoire retrouve dans l'hémoculture prélevée à l'admission la présence de *Staphylococcus aureus*.
- Les résultats de l'antibiogramme ont donné les résultats suivants
- Penicilline G : Résistant
- Oxacilline : Résistant
- Kanamycine : Résistant
- Tobramycine : Résistant
- Gentamicine : Sensible
- Erytromycine : Résistant
- Pristinamycine : Sensible
- Ofloxacine Résistant
- Vancomycine Sensible

Question N°1

Quels sont les mécanismes de résistance aux antibiotiques chez cette souche de *Staphylococcus aureus* ?

- Béta-lactamines :

Phénotype « Meti-R ou par **Modification de cible**

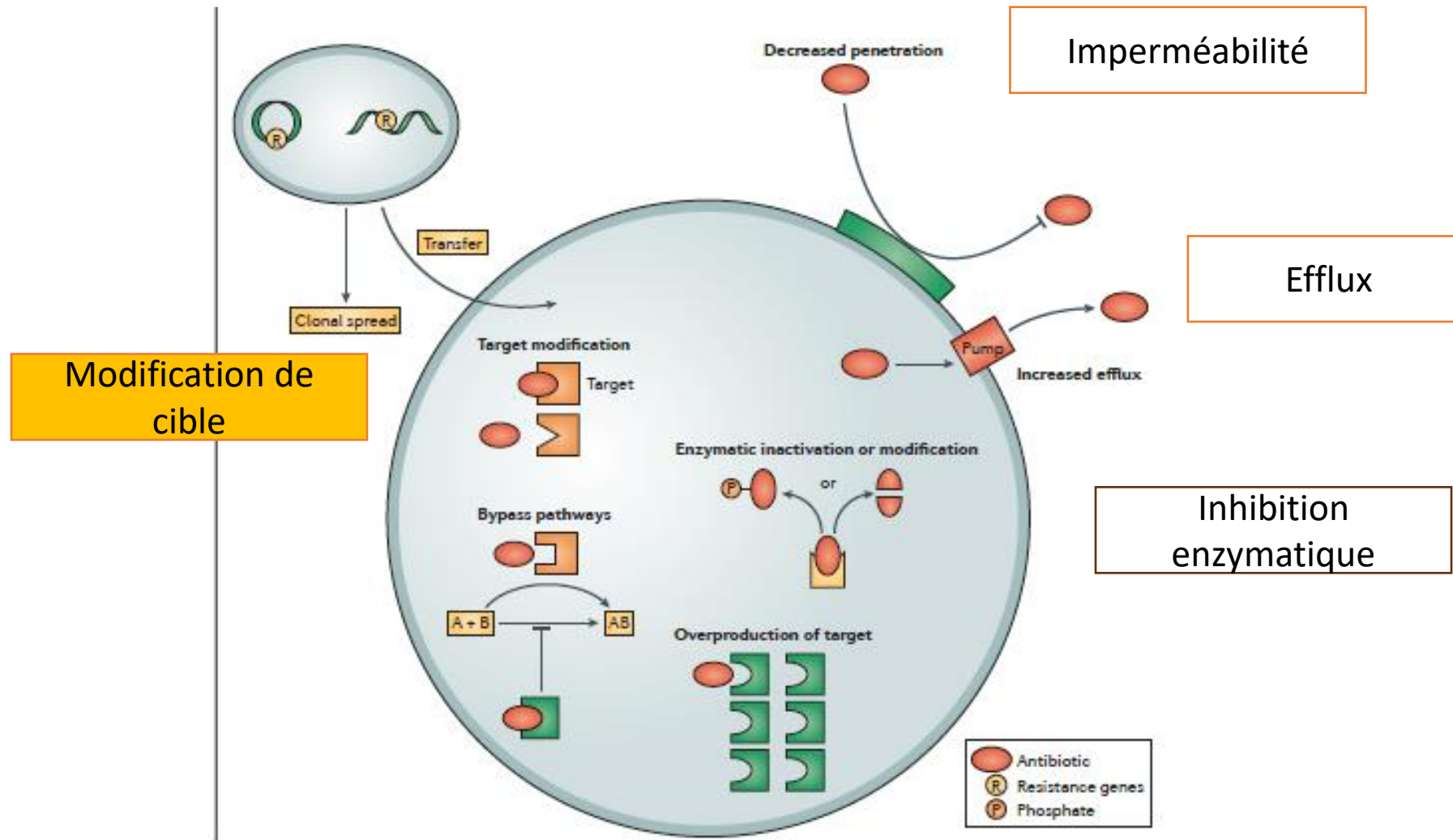
(PLP2a, gène mecA et mec C codant **pour PLP additionnelle**)

SARM

Résistance croisée à toutes les bêtalactamines

sauf 2 céphalosporines actives : ceftaroline et ceftobiprole

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



Phénotypes de résistance aux beta-lactamines du *S. aureus*

À RETENIR!

Mécanisme	Péniciline G, V, A, U	Amox/clavu Pip/Tazo	Oxacilline
aucun	S	S	S
Pénicillinase	R	S	S
PLP2a	R	R	R

DBT-1

- Le laboratoire retrouve dans l'hémoculture prélevée à l'admission la présence de *Staphylococcus aureus*.
- Les résultats de l'antibiogramme ont donné les résultats suivants

Penicilline G : Résistant

Oxacilline : Résistant

Kanamycine : Résistant

Tobramycine : Résistant

Gentamicine : Sensible

Erytromycine : Résistant

Pristinamycine : Sensible

Ofloxacine : Résistant

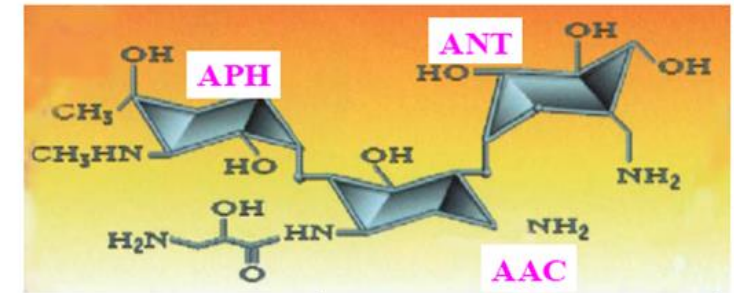
Vancomycine : Sensible

Phénotype de résistance aux aminosides chez *S. aureus*

Aminosides :

Phénotype **KT** : ANT aminoglycoside-O-
adényltransférase

Résistance acquise par **inactivation enzymatique**



Aminosides

Enzymes modificatrices :
 APH : phosphotransférase
 ANT : nucléotidyltransférase
 AAC : acétyltransférase

Phénotypes	Enzymes	Kanamycine Amikacine	Tobramycine	Gentamicine Netilmicine
Sauvage		S	S	S
K	APH(3') - III	R	S	S
KT	ANT-(4')-(4'')	R	R	S
KTG	AAC(6')-APH(2'')	R	R	R

DBT-1

- Le laboratoire retrouve dans l'hémoculture prélevée à l'admission la présence de *Staphylococcus aureus*.
- Les résultats de l'antibiogramme ont donné les résultats suivants

Penicilline G : Résistant

Oxacilline : Résistant

Kanamycine : Résistant

Tobramycine : Résistant

Gentamicine : Sensible

Erythromycine : Résistant

Pristinamycine : Sensible

Ofloxacine : Résistant

Vancomycine : Sensible

Question N°1

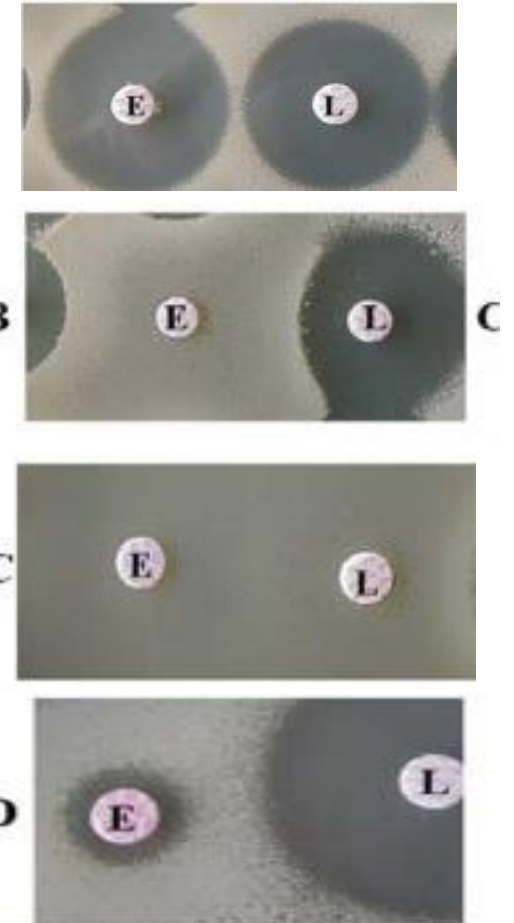
Quels sont les mécanismes de résistance aux antibiotiques chez cette souche de *Staphylococcus aureus* ?

Macrolides :

- Mécanisme le plus fréquent = **Modification de la cible** ARNr 23S par méthylation
 - gène *erm* (A, B ou C): erythromycin ribosome methylase
 - phénotype **MLS_B** : macrolides, lincosamides, synergistine B
- **Efflux (plus rare)**
 - gène *msr*
 - touche les macrolides et les streptogramines A

Principaux phénotypes de résistance aux Macrolides chez *S. aureus*

		Erythro	Linco	Pristina
Modification de la cible	MLS _b inducible	R	S	S
	MLS _b constitutif	R	R	S
Efflux	S _A	R	S	S



DBT-1

- Le laboratoire retrouve dans l'hémoculture prélevée à l'admission la présence de *Staphylococcus aureus*.
- Les résultats de l'antibiogramme ont donné les résultats suivants

Penicilline G : Résistant

Oxacilline : Résistant

Kanamycine : Résistant

Tobramycine : Résistant

Gentamicine : Sensible

Erytromycine : Résistant

Pristinamycine : Sensible

Ofloxacine : Résistant

Vancomycine : Sensible

Question N°1

Quels sont les mécanismes de résistance aux antibiotiques chez cette souche de *Staphylococcus aureus* ?

Fluoroquinolones

- Modification de la cible++++

Résistance acquise par mutations chromosomiques (topoisomérase : ADN gyrase (*gyrA* et *gyrB*) et topoisomérase IV (*parC*, *parE*))

Résistance croisée à toutes les fluoroquinolones

- Efflux

Mécanismes de résistance acquise *S. aureus*

Familles	Mécanismes	
Beta-lactamines	Inhibition enzymatique Modification de cible	Pénicillinase (SASM) Acquisition PLP2A (SARM)
Aminosides	Inhibition enzymatique	Enzyme (ANT,APH, AAC)
Fluoroquinolones	Modification de cible	Mutations dans la région QRDR
Macrolides	Efflux Modification cible	 ARNr méthylase (gène <i>erm</i>)+++

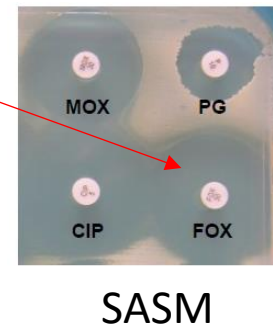
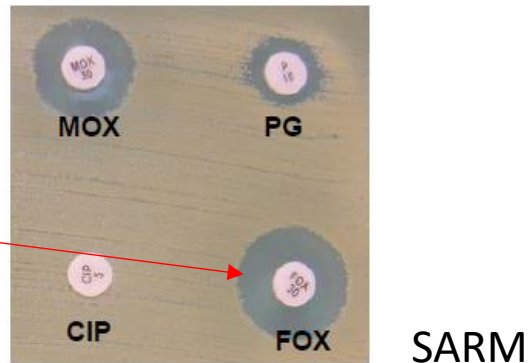
Question N°2

Comment peut-on détecter la résistance à la méticilline chez *Staphylococcus aureus* ?

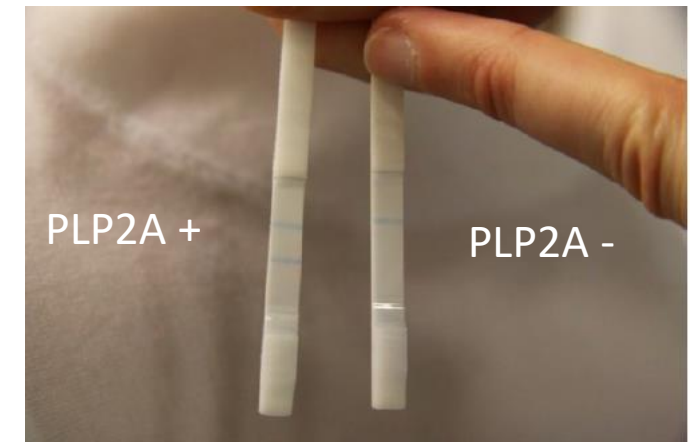
- Test de la cefoxitine sur l'antibiogramme sur Mueller Hinton à 37°C

Interprétation : si le diamètre ≥ 22 mm : **S oxacilline**

< 22 mm : **R oxacilline**



- Détection de la PLP2a/c par immunochromatographie
- Détection par Biologie moléculaire
 - par recherche par PCR des gènes *mecA/C*



Question N°3

A la suite des résultats de l'antibiogramme, le traitement initial doit-il être modifié ?

- Oui car un SARM

Pourquoi ?

Résistance croisée à toutes les bêtalactamines donc à l'amoxicilline

sauf 2 céphalosporines actives : ceftaroline et ceftobiprole

Question N°4

Quelles sont les autres alternatives thérapeutiques ?

- Béta-lactamines :
 - ceftaroline et ceftobiprole

- Glycopeptides
 - Vancomycine

- Lipopeptides : Daptomycine
- Oxazolidinone : Linézolide

Question N°5 :

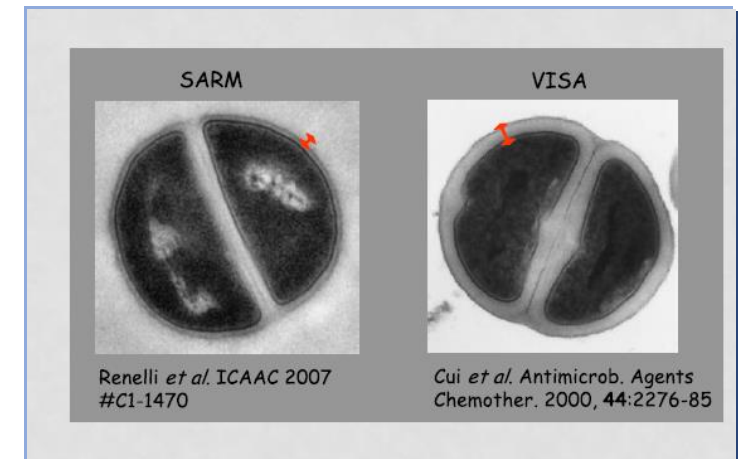
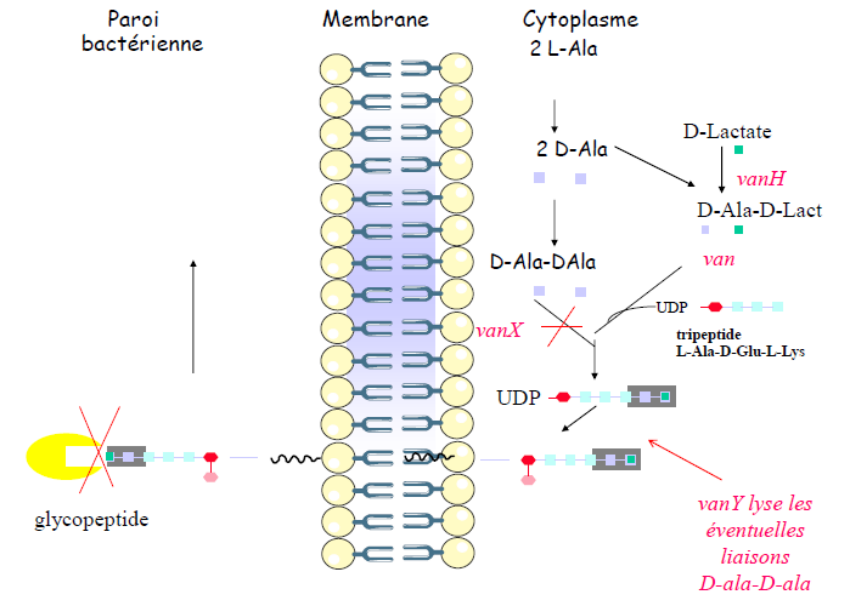
Quels sont les mécanismes de résistance acquise aux glycopeptides décrit chez *S. aureus* ?

- Phénotype GRSA : Acquisition de l'opéron VanA décrit chez les entérocoques :

- haut niveau de résistance
- résistance croisée aux glycopeptides
- modification du précurseur du peptidoglycane
- Support : plasmide
- Rare chez *S. aureus*

- Phénotype GISA ou VISA +++

- sensibilité diminuée aux glycopeptides
- Imperméabilité : Epaissement de la paroi bactérienne
- Surproduction du peptidoglycane remanié
- Support : chromosome



Dossier 6

- Monsieur T. , 36 ans, fièvre , toux grasse, douleur basithoracique gauche, sensation de gêne respiratoire.
- Examen: T° 39,8°C, FC 100 /mn, FR 26/mn, TA 110/70 mm Hg, râles crépitants base pulmonaire gauche.
- Le diagnostic de pneumonie a été confirmé par la radiographie pulmonaire et par un examen cytobactériologique des crachats avec 10^8 UFC/ml de *Streptococcus pneumoniae*.
- Le médecin a finalement opté pour de l'amoxicilline pendant 7 jours

Question 1 Existe-t-il des problèmes de résistance aux bêta-lactamines chez le pneumocoque bactérie responsable de cette pathologie ? Le cas échéant, quel en est le mécanisme de résistance ?

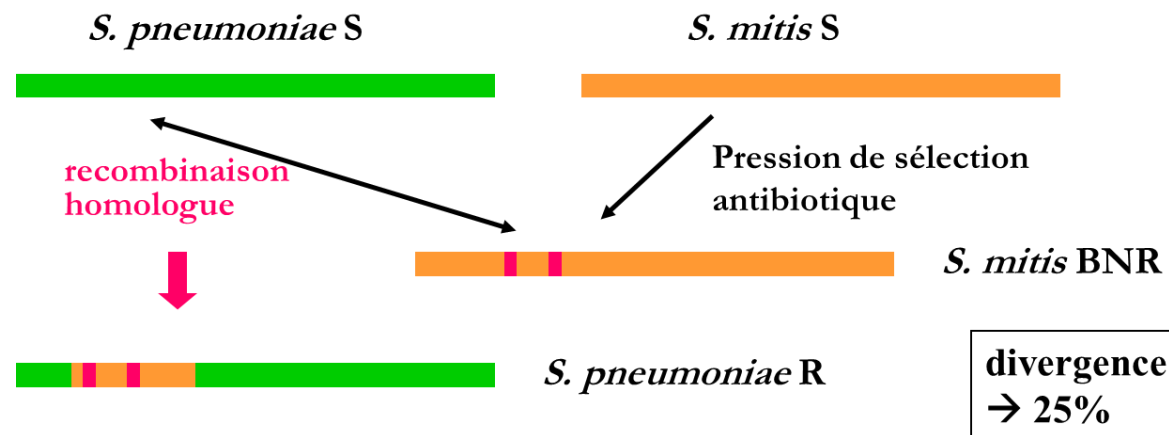
Mécanismes de résistance aqoise

→ Résistance de *S. pneumoniae* aux β -lactamines pouvant mener à un échec thérapeutique : souche de sensibilité diminuée (PSDP)

- **Modifications des cibles = PLP**

→ Production de **PLP mosaïques**

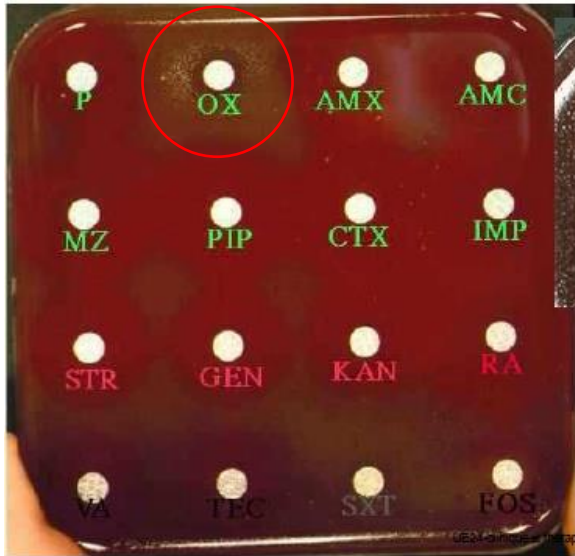
→ Transformation naturelle et recombinaison avec des **Streptocoques oraux génétiquement proches (*S. mitis*)**



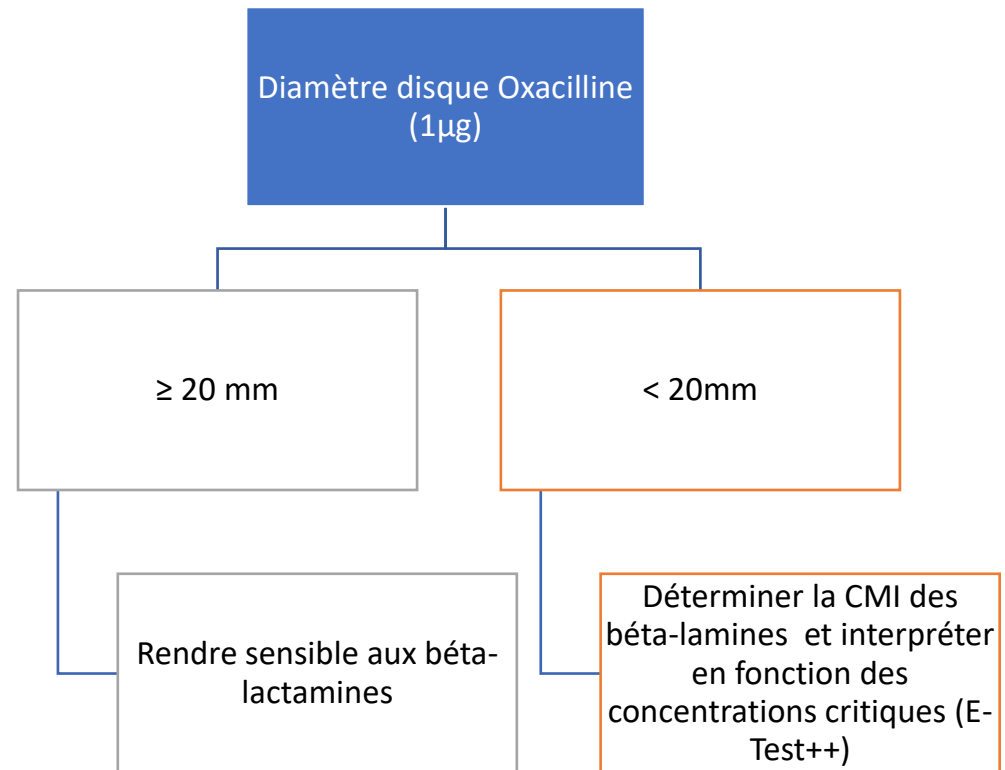
BNR: bas niveau de résistance

Comment peut-on détecter ce mécanisme sur l'antibiogramme ?

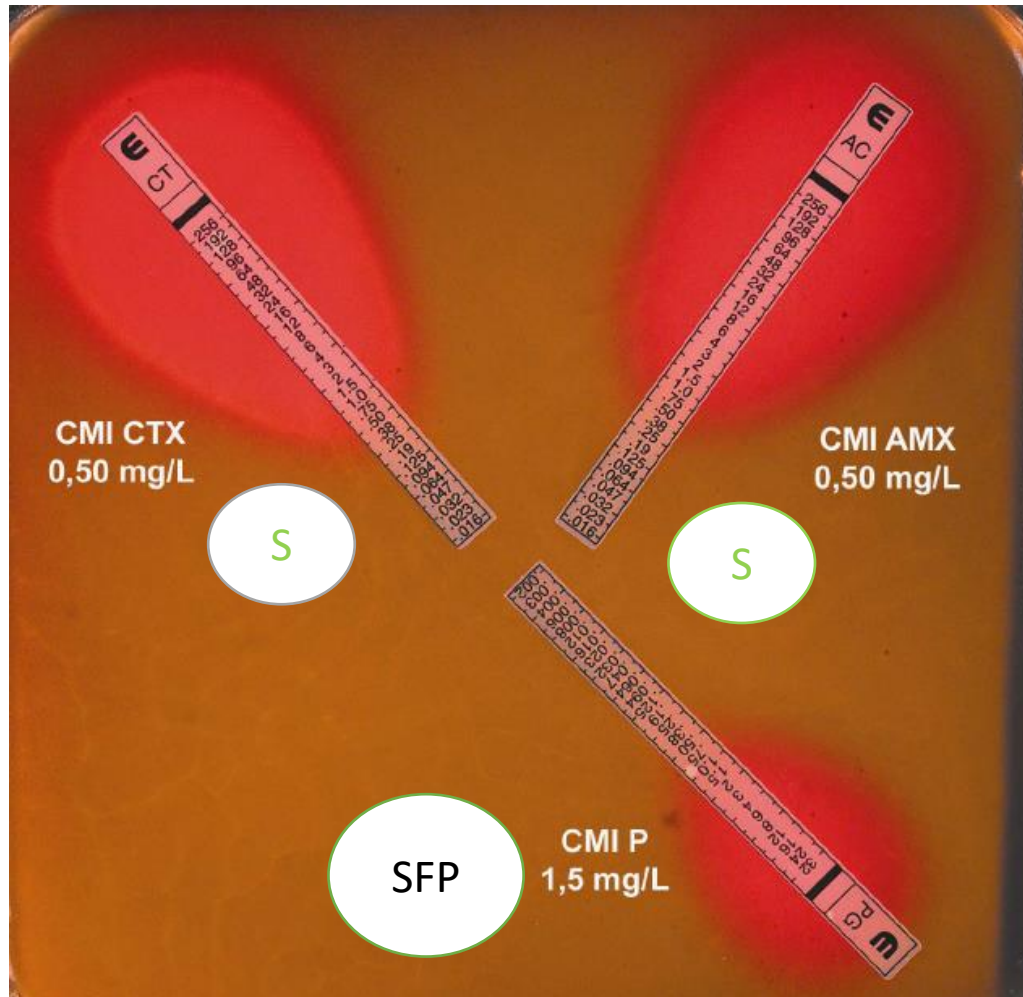
Détection sur l'antibiogramme



Détection du mécanisme de résistance



Souche sensible à forte posologie à la pénicilline G



	%S	%PSDP (I +R)
Pénicilline	64,0	36,0
Amoxicilline	84,9	15,1
Céfotaxime	90,2	9,8

Sensibilité aux bêta-lactamines des souches invasives de S. pneumoniae isolées en 2020 (données CNRP)

La résistance n'est pas forcément croisée avec toutes les bêta-lactamines;
peu de résistance aux CIIIIG (fonction des PLP touchées)

Mécanismes de résistance acquise streptocoque

Familles	Mécanismes	
Beta-lactamines	Modification de cible	Modification PLP uniquement pour <i>Streptococcus pneumoniae</i> (PSDP) Détection disque oxacilline + CMI pénicillineG, amoxicilline et C3G

pas de résistance acquise aux bêta-lactamines pour *S. pyogenes* et *S. agalactiae*

Mr T fait un œdème Quincke après l'administration de la première dose d'amoxicilline Citer deux alternatives thérapeutiques pour traiter cette infection

Mr T fait un œdème Quincke après l'administration de la première dose d'amoxicilline Citer deux alternatives thérapeutiques pour traiter cette infection

- Macrolides : Azithromycine
- Streptogramine : Pristinamycine
- Fluoroquinolones : Levofloxacin

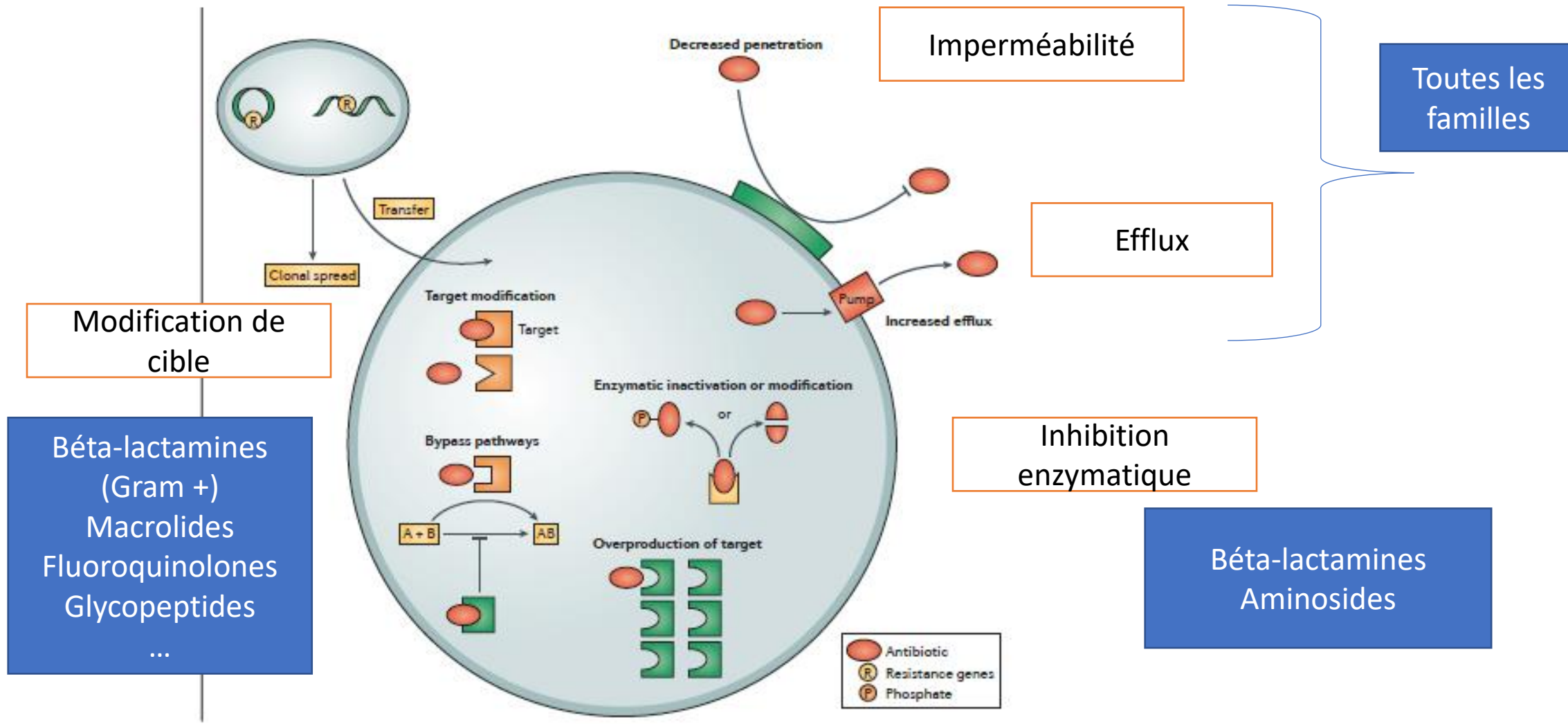
Mécanismes de résistance acquise streptocoque

Familles	Mécanismes	
Beta-lactamines	Modification de cible	Modification PLP uniquement pour <i>Streptococcus pneumoniae</i> (PSDP) Détection disque oxacilline + CMI pénicillineG, amoxicilline et C3G
Fluoroquinolones	Modification de cible	Mutations dans la région QRDR de parC
Macrolides	Efflux	
	Modification cible	ARNr méthylase (gène <i>erm</i>)

pas de résistance acquise aux bêta-lactamines pour *S. pyogenes* et *S. agalactiae*

Récapitulatif

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



Principaux mécanismes de résistance acquis à connaître

Familles d'antibiotiques	Imperméabilité /Efflux	Inactivation enzymatique	Modification de la cible
Beta-lactamines	<i>P. aeruginosa</i> et résistance à l'imipénème Mutation Porine D2	<i>E. coli</i> et <i>P. aeruginosa</i> : Bétalactamases (Pénicillinase, BLSE et carbapénémase) <i>H. influenzae</i> / <i>N. gonorrhoeae</i> / <i>S. aureus</i> : Pénicillinase	<i>S. aureus</i> et acquisition de la PLP2A (SARM) <i>S. pneumoniae</i> et modification des PLP <i>H. influenzae</i> / <i>N. gonorrhoeae</i> / <i>N. meningitidis</i>
Aminosides		<i>Enzymes (AAC,ANT,APH)</i>	
Fluoroquinolones	Efflux		Modification des topoisomérases
Macrolides	<i>S. aureus</i> et Streptocoque Efflux		Modification de la cible ARNr23S <i>S. aureus</i> / Streptocoques) : Par méthylation (<i>erm</i>) <i>N. gonorrhoeae</i> : mutation ponctuelle
Glycopeptides	<i>S. aureus</i> Epaississement de la paroi bactérienne		Entérocoques et <i>S. aureus</i> Modification du précurseur du peptidoglycane (gène <i>van</i>)
Rifampicine			Mutation dans ARN polymerase (Mycobactérie)
Trimetoprim+ sulfamethoxazol			Mutations dans les cibles