



# Lecture interprétative de l'antibiogramme

Etienne Ruppé

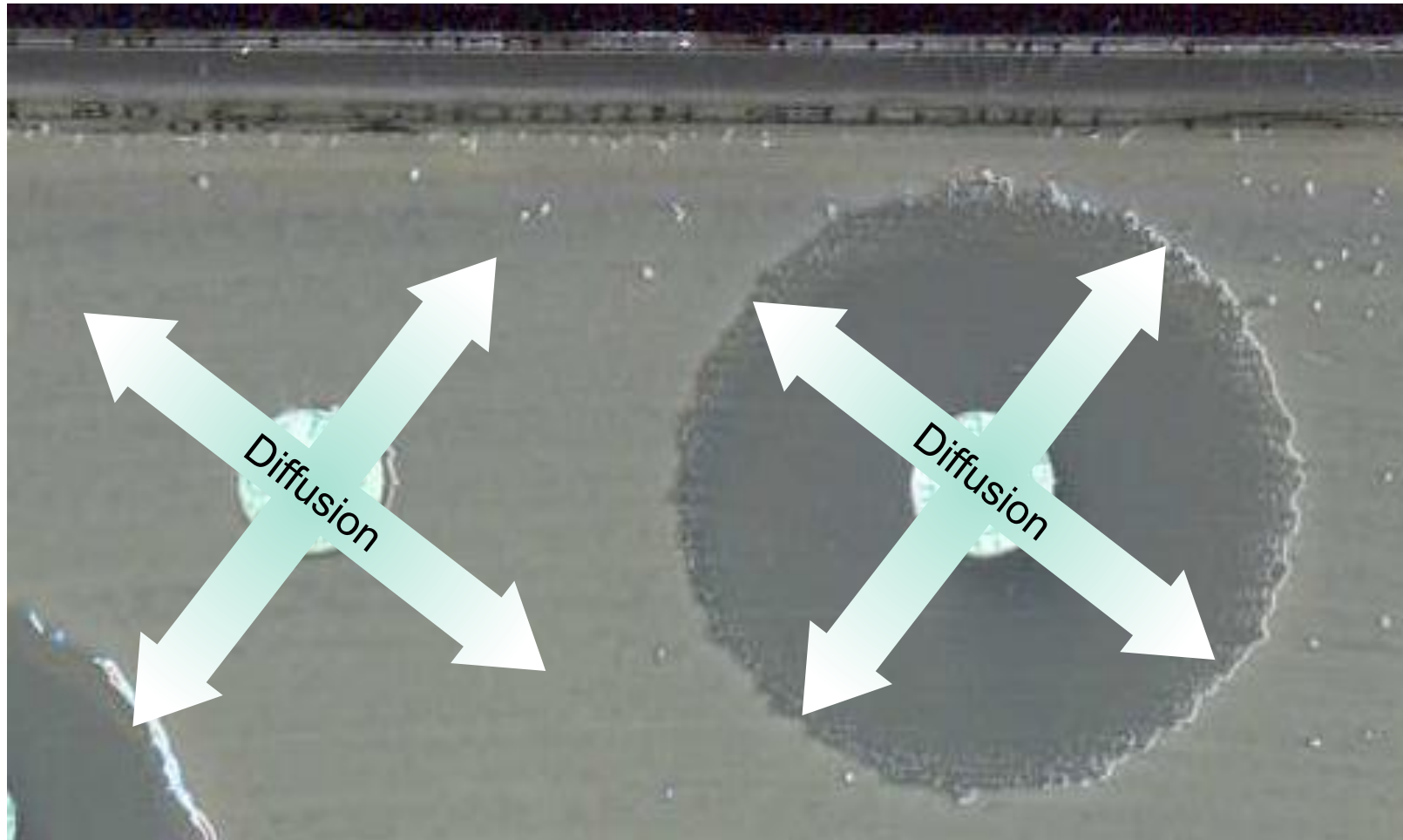
INSERM, Université de Paris, IAME, F-75018 Paris, France  
AP-HP, Hôpital Bichat, Laboratoire de Bactériologie, F-75018  
Paris, France.

# Principe de l'antibiogramme

# Les outils



# L'antibiogramme par dilution de disques en gélose



# L'antibiogramme par microdilution en plaque



Résultat qualitatif

Pas de visualisation des interactions

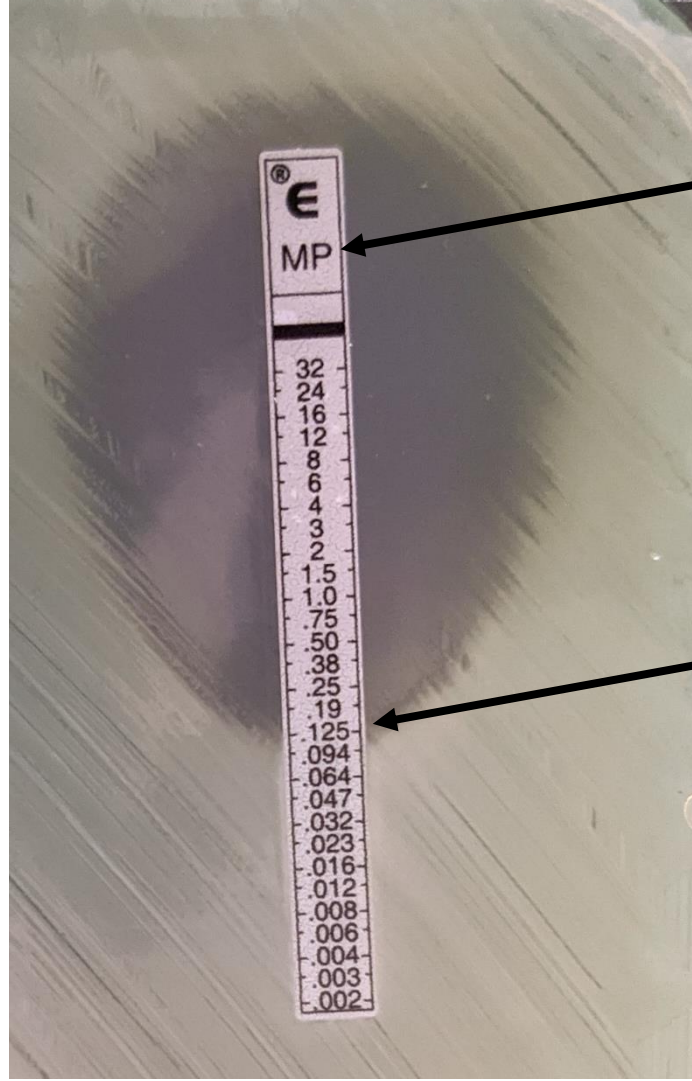
Contamination : plaque ininterprétable

Avantage : rapide, semi-automatisé



# Détermination de la concentration minimale inhibitrice

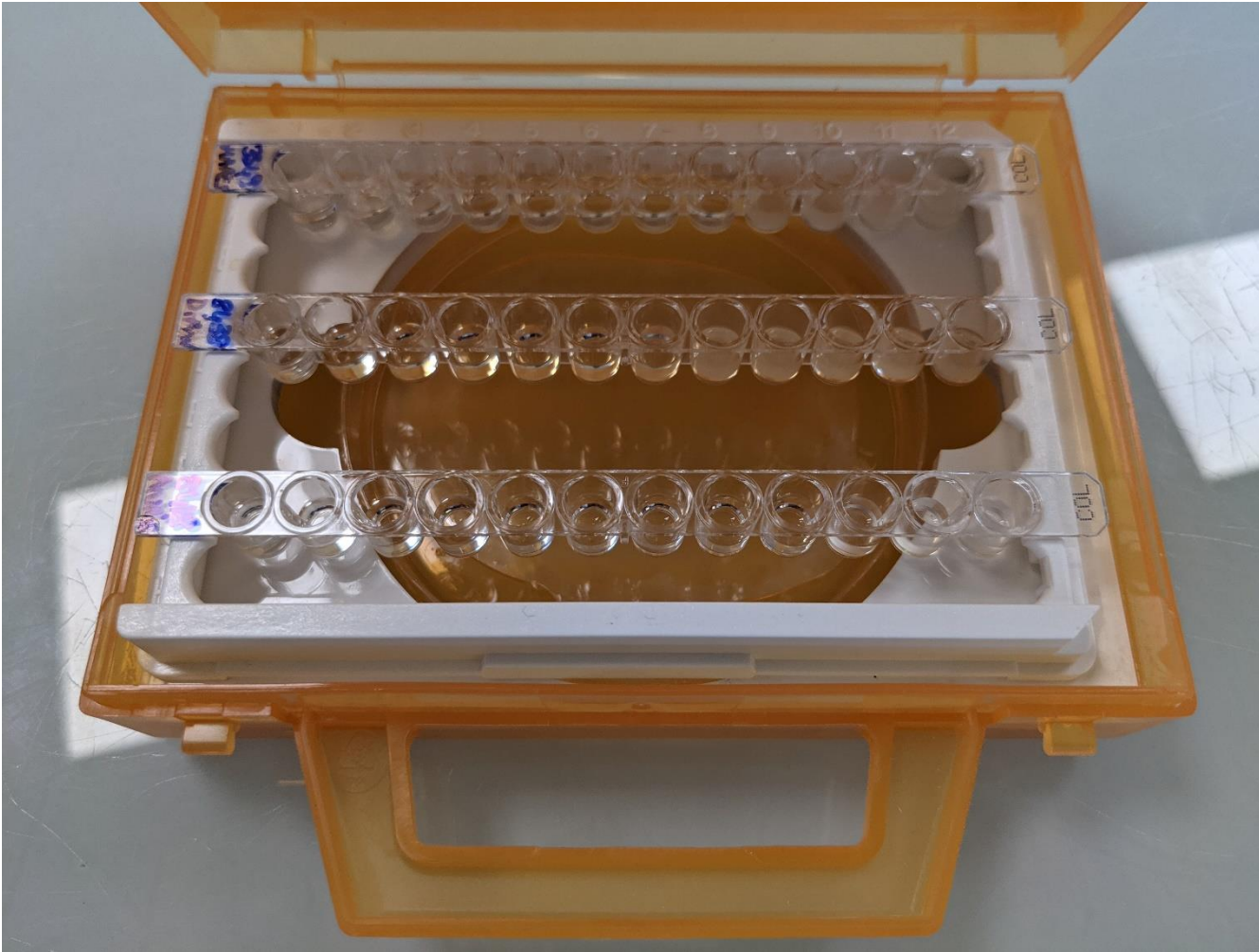
Gradient de concentration d'antibiotique



Nom de l'antibiotique

Lecture de la concentration minimale inhibitrice, ici 0,125 mg/L

# Détermination de la concentration minimale inhibitrice



Pour les antibiotiques à mauvaise dilution en gélose : glycopeptides, colistine

Et nécessité de milieux spéciaux : céfidérol

# Des nouveautés difficiles à intégrer



Disparition du « I » « intermédiaire »

- Utilisation possible à forte posologie
- Utilisation possible (à dose standard) si bonne diffusion au site de l'infection
- Incertitude sur l'efficacité thérapeutique
- Incertitude technique (zone grise) destinée à prévenir les erreurs de Catégorisation

Apparition de la **ZIT** : zone d'incertitude technique (concerne le labo)

Apparition de la **SFP**: « sensible à forte posologie ». Forte probabilité de succès thérapeutique grâce à une forte exposition à la molécule : forte posologie ou concentration de la molécule importante au site de l'infection.

Posologies proposées annexées aux recommandations (avec SPILF, SFPT et CASFM). A **adapter aux pratiques locales**.

En pratique : systèmes informations laboratoires parfois difficiles à adapter.



# Rappels sur les bêta-lactamases

# Bêta-lactamases : classification Ambler

**Classe A** : inhibées par l'acide clavulanique

- les pénicillinases (TEM, SHV)
- les BLSE (CTX-M)
- Rares céphalosporinases (*Bacteroides*) et carbapénémases (KPC)

**Classe B** : inhibées par l'EDTA

- carbapénémases (VIM, NDM, IMP)

**Classe C** : inhibées par la cloxacilline

- Chromosomiques (groupe 3) ou plasmidiques (CMY-2)

**Classe D** : oxacillinases, grand fourre-tout !

- OXA-1, OXA-48, OXA-23...

# Nouveaux inhibiteurs de beta-lactamases

Enzyme	Inhibited by:			
	Avibactam	Tazobactam	Vaborbactam	Relebactam
Class A				
KPC	Yes	No	Yes	Yes
SHV	Yes	Yes	Yes	Yes
TEM	Yes	Yes	Yes	Yes
CTX-M	Yes	Yes	Yes	Yes
Class B				
MBL	No	No	No	No
Class C				
AmpC	Yes	No	Yes	Yes
Class D				
OXA	VD <sup>a</sup>	No	No	VD

<sup>a</sup>VD, variable data.

Et bientôt de nouveaux ! Taniborbactam, zidebactam, nacubactam, enmetazobactam





AMERICAN  
SOCIETY FOR  
MICROBIOLOGY

Antimicrobial Agents  
and Chemotherapy®

MECHANISMS OF RESISTANCE

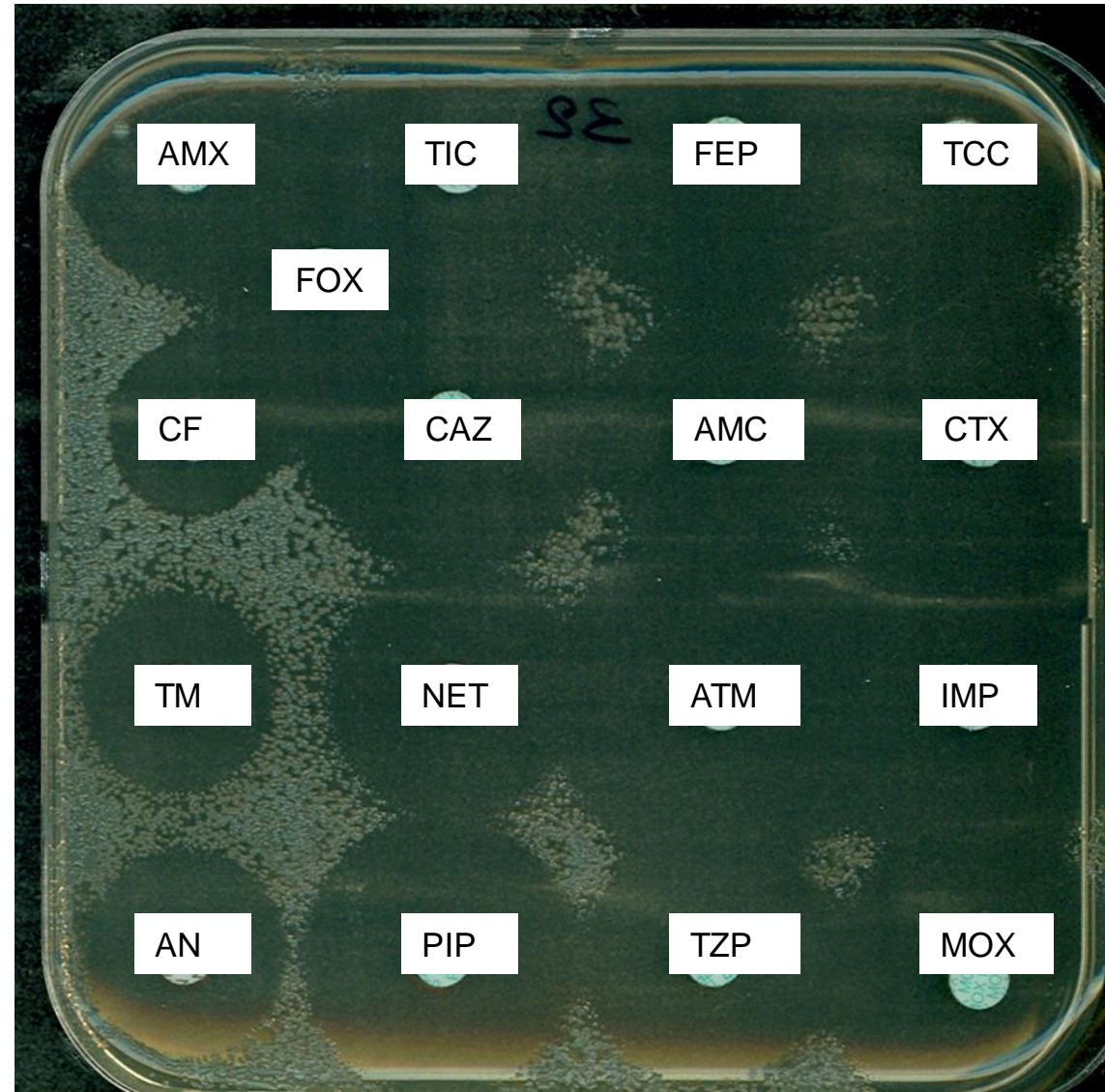
# Impact of Acquired Broad Spectrum $\beta$ -Lactamases on Susceptibility to Novel Combinations Made of $\beta$ -Lactams (Aztreonam, Cefepime, Meropenem, and Imipenem) and Novel $\beta$ -Lactamase Inhibitors in *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*

 Christophe Le Terrier,<sup>a,b</sup>  Patrice Nordmann,<sup>a,c,d</sup> Charlotte Freret,<sup>a</sup> Marion Seigneur,<sup>a</sup>  Laurent POIREL<sup>a,c</sup>

# Les groupes d'entérobactéries

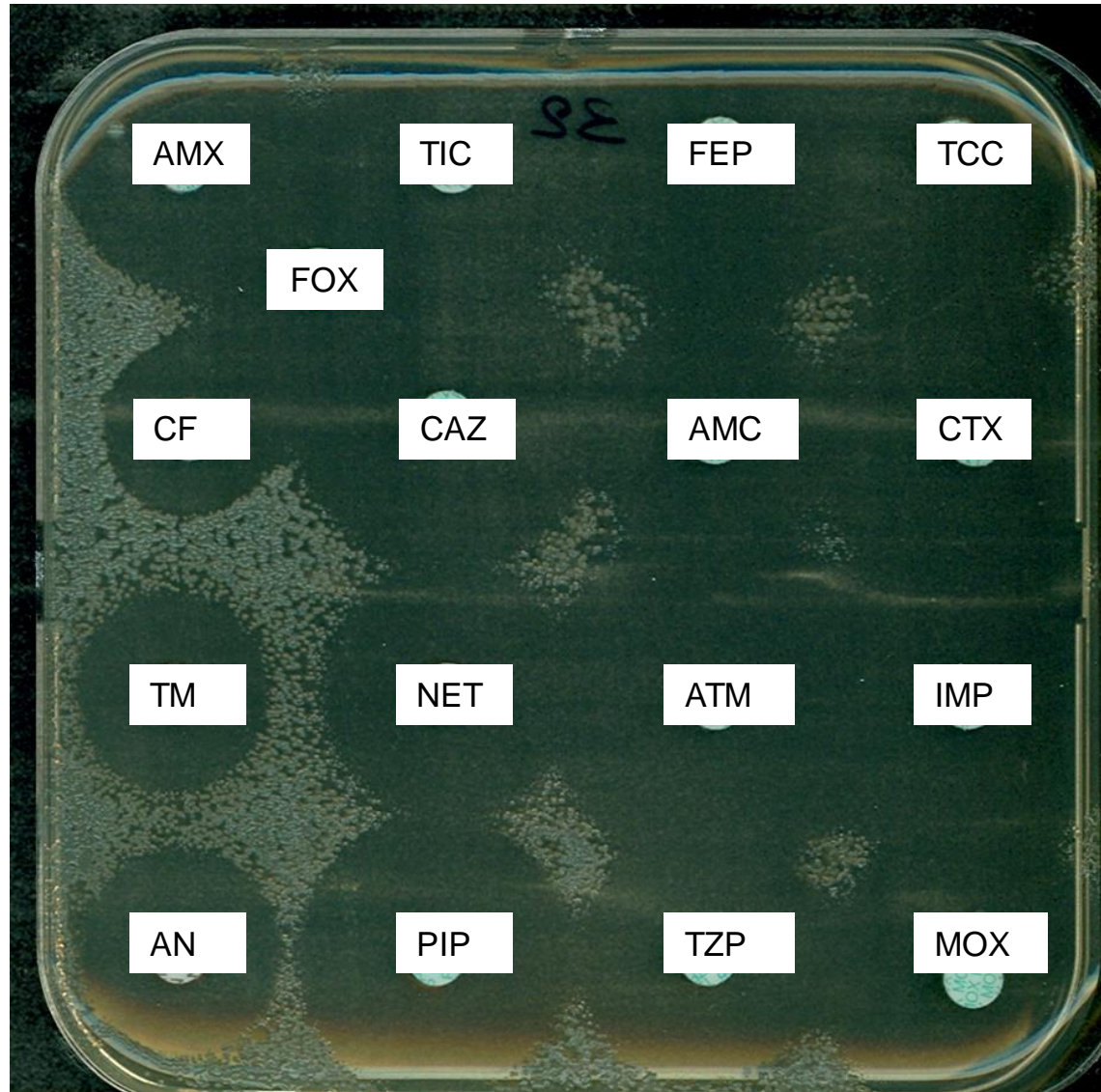
# Groupe 0 : pas de bêta-lactamase intrinsèque

*Salmonella*  
*Proteus mirabilis*



# Groupe 1 : céphalosporinase AmpC (classe C) non exprimée

*Escherichia coli*  
*Shigella*



# Groupe 2 : pénicillinase (classe A) de bas niveau

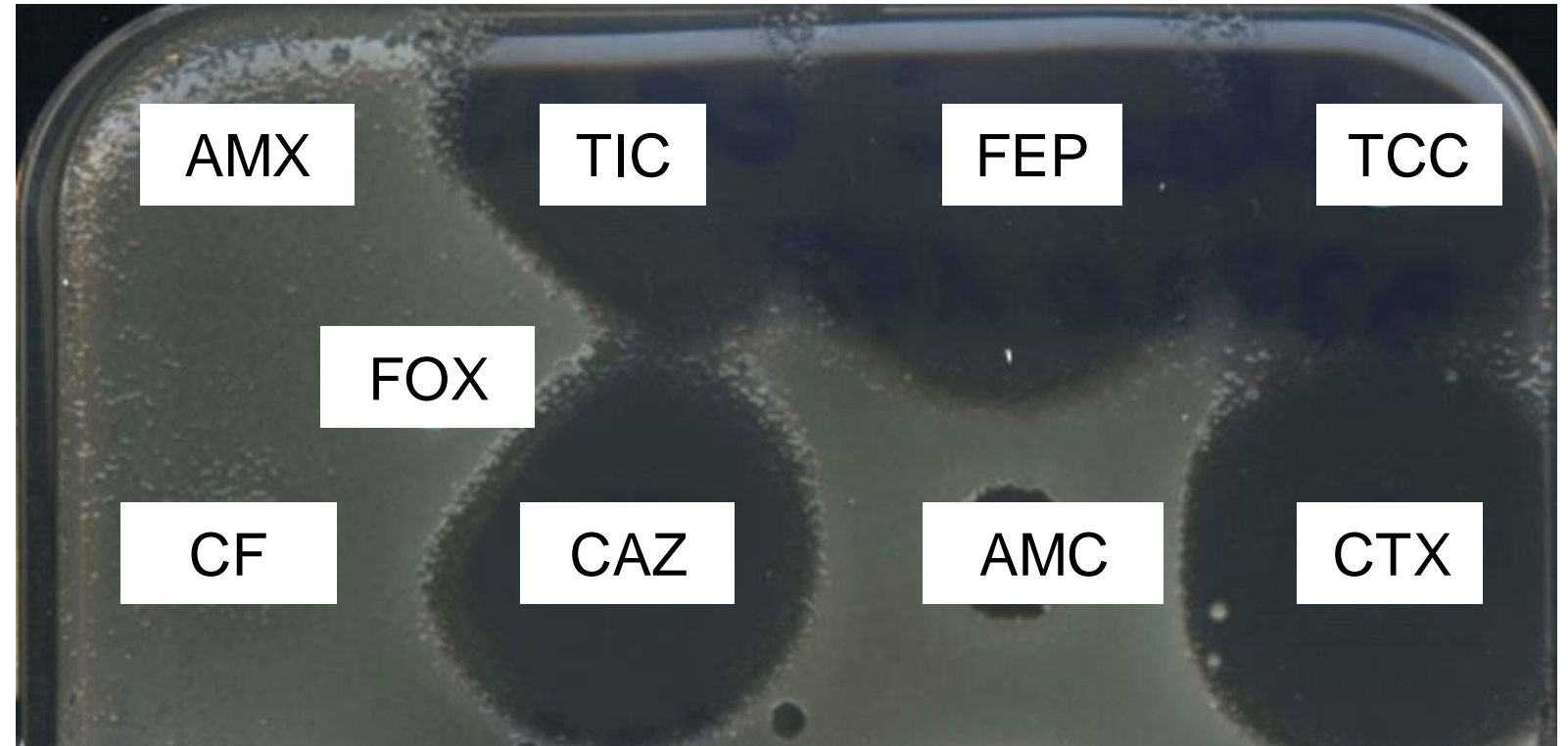
*Klebsiella pneumoniae*  
*Klebsiella oxytoca*  
*Citrobacter koseri*





# Groupe 3 : céphalosporinase AmpC (classe C) inducible

*Enterobacter cloacae*  
*Klebsiella aerogenes*  
*Citrobacter freundii*  
*Serratia marcescens*  
*Providencia stuartii*  
*Morganella morgannii*



# Connaître l'espèce est utile !

## Interprétation de certains antibiotiques en fonction de l'espèce

Espèces	AM	AMC	TIC/ PIP	C1G	FOX	MA	CXM	GM	TOB	TET	COL	FT
<i>Klebsiella spp.</i>	R		R									
<i>E. hermanii</i>	R		R									
<i>C. koseri</i>	R		R									
<i>C. freundii</i>	R	R		R	R							
<i>E. cloacae</i>	R	R		R	R							
<i>E. aerogenes</i>	R	R		R	R							
<i>H. alvei</i>	R	R		R								
<i>S. marcescens</i>	R	R		R		R	R		R		R	
<i>P. mirabilis</i>										R	R	R
<i>P. vulgaris, P. penneri</i>	R			R		R	R			R	R	R
<i>M. morgani</i>	R	R		R			R			R	R	R
<i>P. stuartii</i>	R	R		R				R		R	R	R
<i>P. rettgeri</i>	R	R		R						R	R	R
<i>Y. enterocolitica</i>	R	R	R	R	R	R	R					

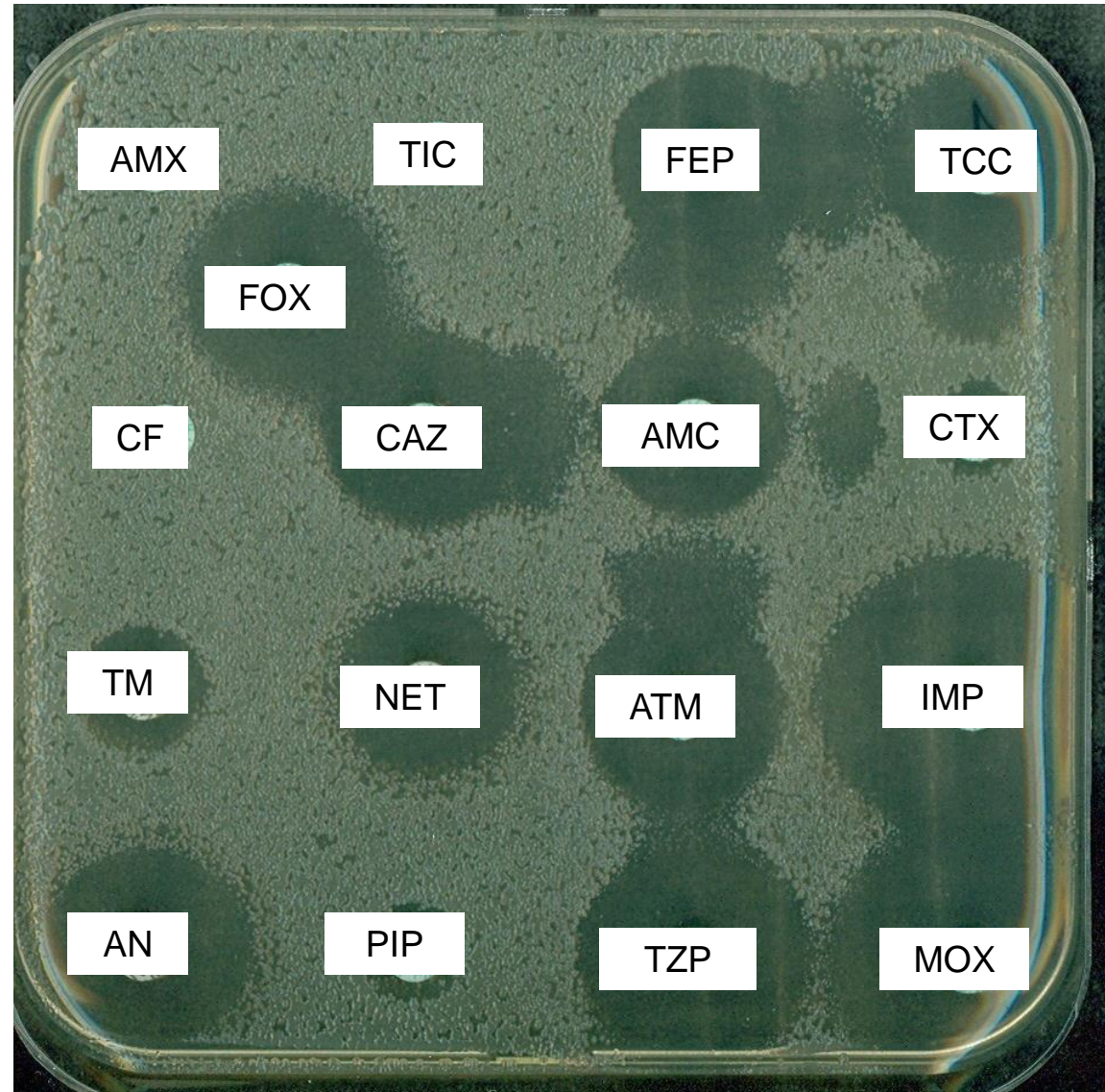
# Quelques astuces

- BLSE : n'hydrolysent pas les céphamycines (FOX) et témocilline (TEM)
- AmpC : n'hydrolysent pas les céphalosporines de 4<sup>ème</sup> génération (FEP)
- AmpC inductible : induction par FOX, carbapénèmes (IPM, MEM) et acide clavulanique (AMC, TCC)

QUIZ time!

# Antibiogramme 1 : *Escherichia coli*

AMX : amoxicilline  
TIC : ticarcilline  
FEP : céfépime  
TCC : ticarcilline+a. clavulanique  
FOX : céfoxitine  
CF : céfalotine  
CAZ : ceftazidime  
AMC : amoxicilline+a. clavulanique  
CTX : céfotaxime  
TM : tobramycine  
NET : nétilmicine  
ATM : aztréonam  
IMP : imipénème  
AN : amikacine  
PIP : pipéracilline  
TZP : pipércilline+tazobactam  
MOX : moxalactam



BLSE

# Quelques astuces

Traitement empirique dans les bactériémies à entérobactéries BLSE: moins efficace que l'imipénème (1) et que le méropénème (1-2)

Mais si CMI < 4 mg/L, TZP utilisable dans les infections à entérobactéries BLSE (3), voire même si CMI plus élevées ? (4)

Cut-off EUCAST 8 mg/L.

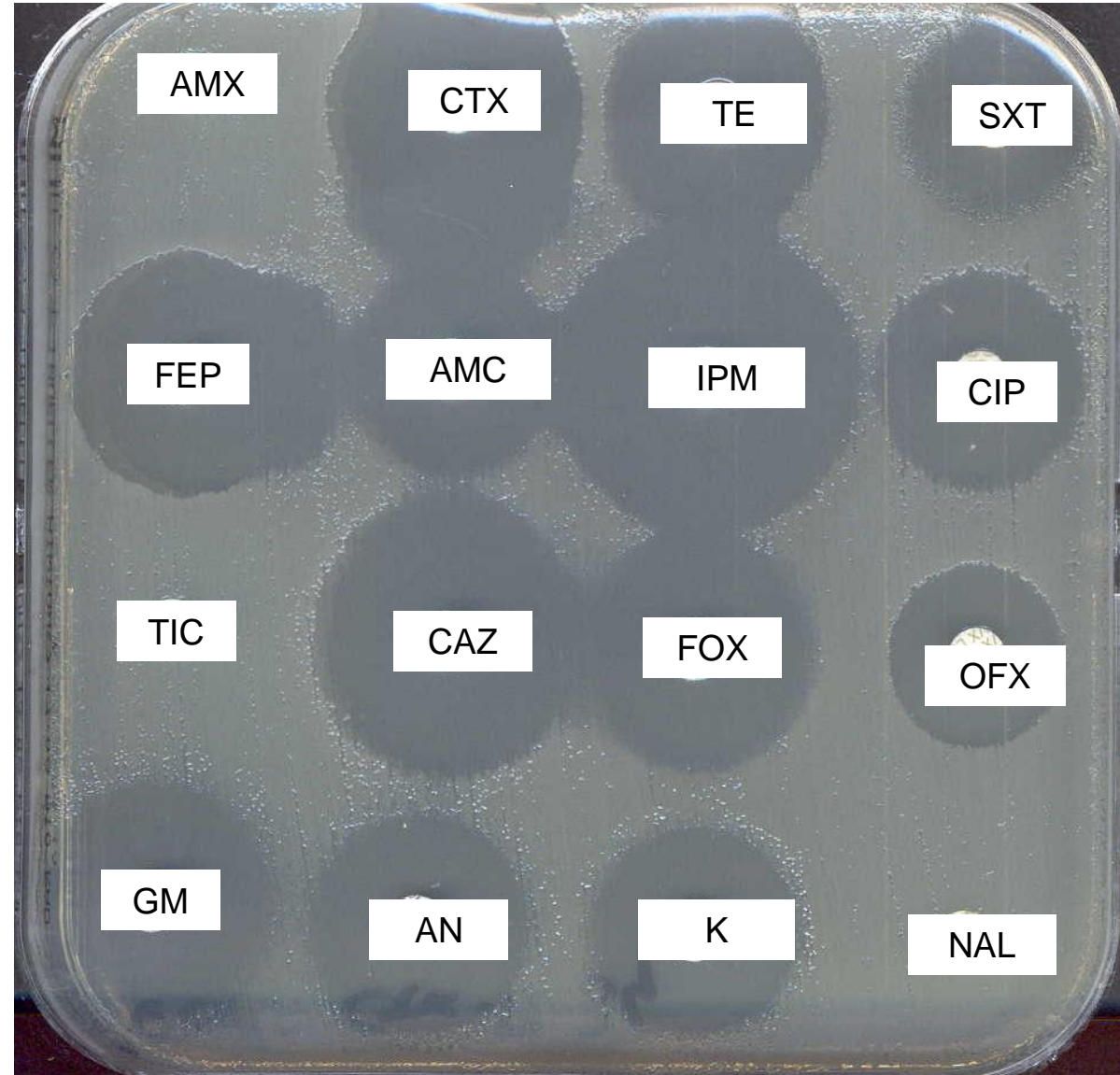
Demander CMI TZP en cas d'infections à entérobactéries BLSE.

Possibilité raisonnable de l'utiliser en relais quand infection contrôlée.

Impact sur microbiote intestinal (vs carbapénèmes?)

# Antibiogramme 2 : *Escherichia coli*

AMX : amoxicilline  
CTX : céfotaxime  
TE : tétracycline  
SXT : cotrimoxazole  
FEP : céfépime  
AMC : amoxicilline-a. clavulanique  
IPM : imipénème  
CIP : ciprofloxacine  
TIC : ticarcilline  
CAZ : ceftazidime  
FOX : céfoxitine  
OFX : ofloxacine  
GM : gentamicine  
AN : amikacine  
K : kanamycine  
NAL : acide nalidixique



**BLSE**

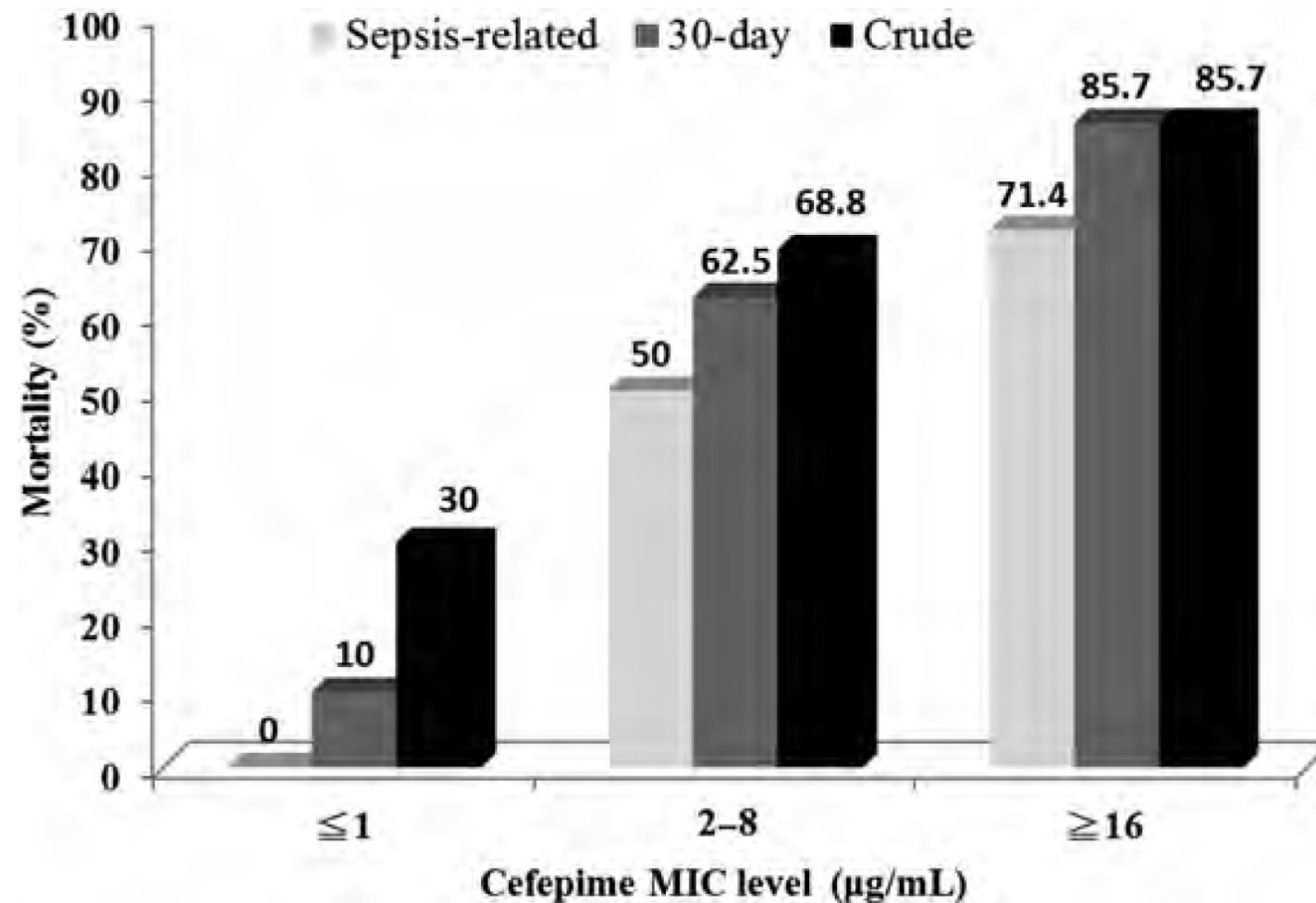
# Interprétation de la sensibilité aux C3G en cas de production de BLSE

« Les concentrations critiques des céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération ont été définies en sorte que la très grande majorité des isolats cliniques producteurs de mécanismes de résistance importants sur le plan clinique tels que les BLSE et les céphaloporinases hyperproduites chez les Enterobacterales seront catégorisées «intermédiaires» ou «résistantes» à ces molécules ce qui **dispense de tout recours à l'interprétation des résultats pour des raisons thérapeutiques.** »

« Certains isolats bactériens qui produisent des **BLSE** sont catégorisés «sensibles» aux céphalosporines de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération et doivent être **rapportés comme tels** ; la présence d'une BLSE n'interfère pas sur la catégorisation de l'isolat clinique. »



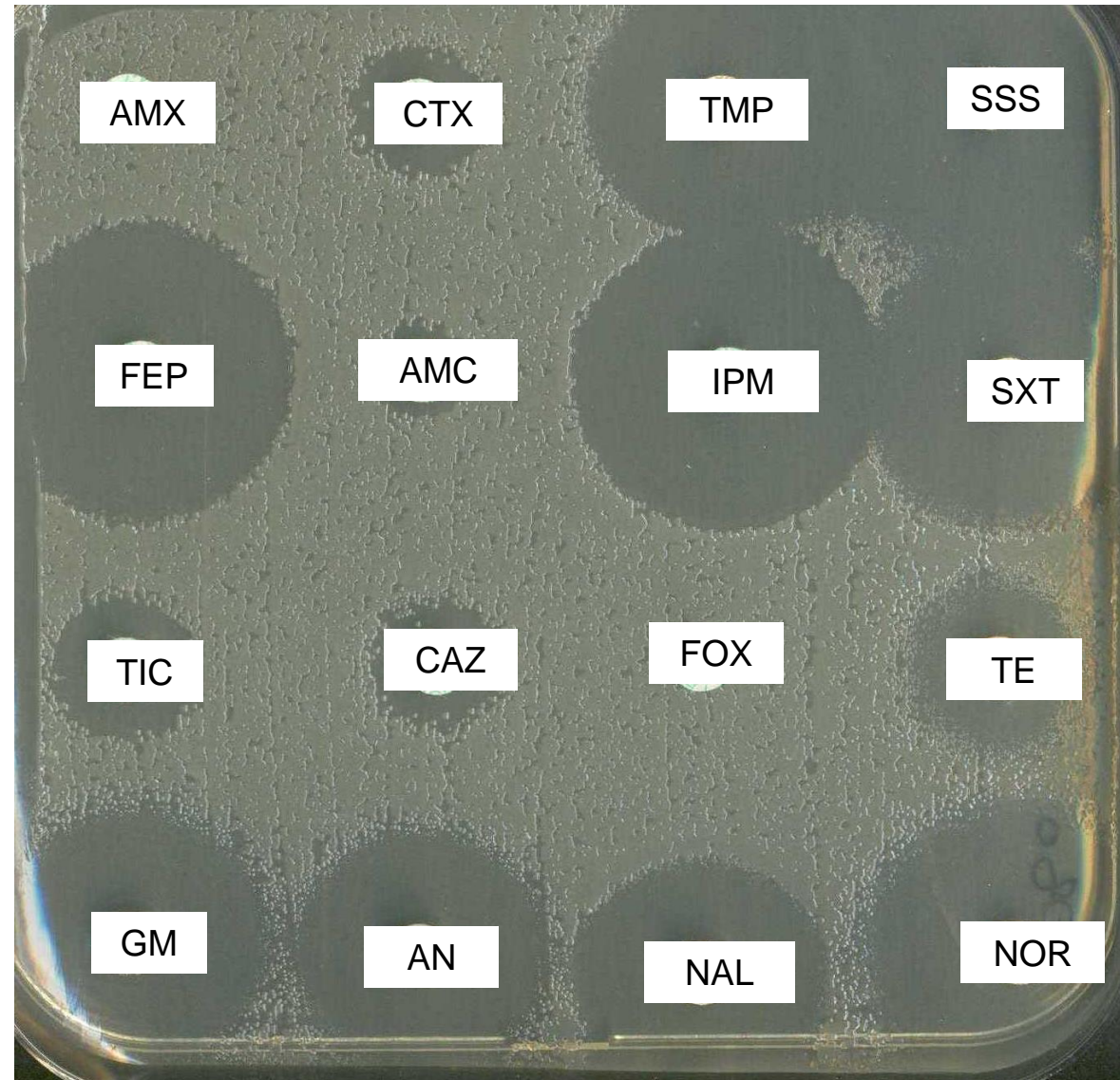
# Utiliser des céphalosporines (C3G et C4G) pour traiter des infections à EBLSE?



Mais échecs observés même en cas de CMI ≤1mg/L (2-3)

# Antibiogramme 3 : *Klebsiella aerogenes*

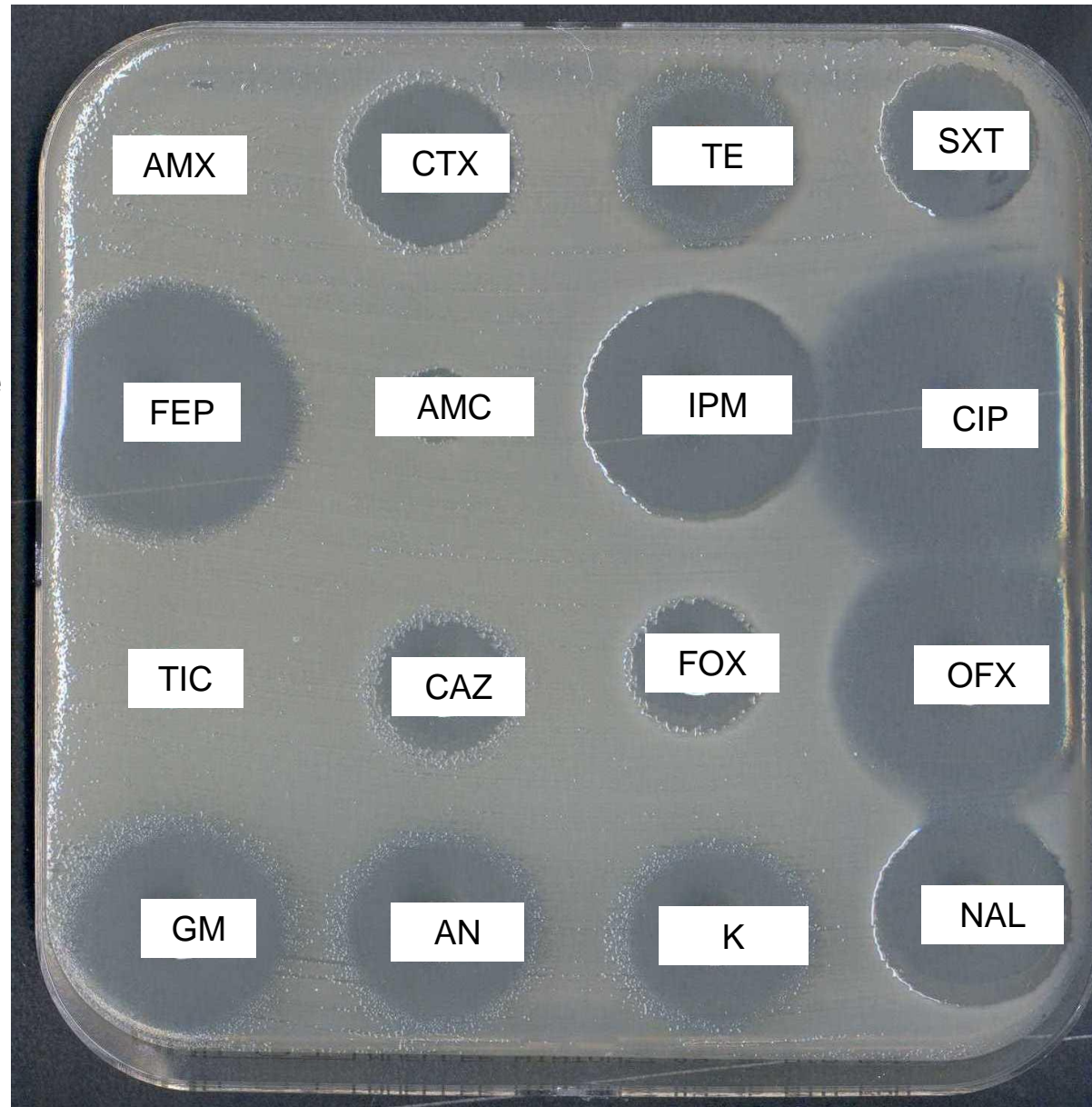
AMX : amoxicilline  
CTX : céfotaxime  
TMP : trimetoprim  
SSS : sulfaméthoxazole  
FEP : céfépime  
AMC : amoxicilline+a. clavulanique  
IMP : imipénème  
SXT : cotrimoxazole  
TIC : ticarcilline  
CAZ : ceftazidime  
FOX : céfoxitine  
TE : tétracycline  
TCC : ticarcilline+a. clavulanique  
CF : céfalotine  
TM : tobramycine  
GM : gentamicine  
NAL : acide nalidixique  
NOR : norfloxacine



Céphalosporinase  
déréprimée

# Antibiogramme 4 : *Escherichia coli*

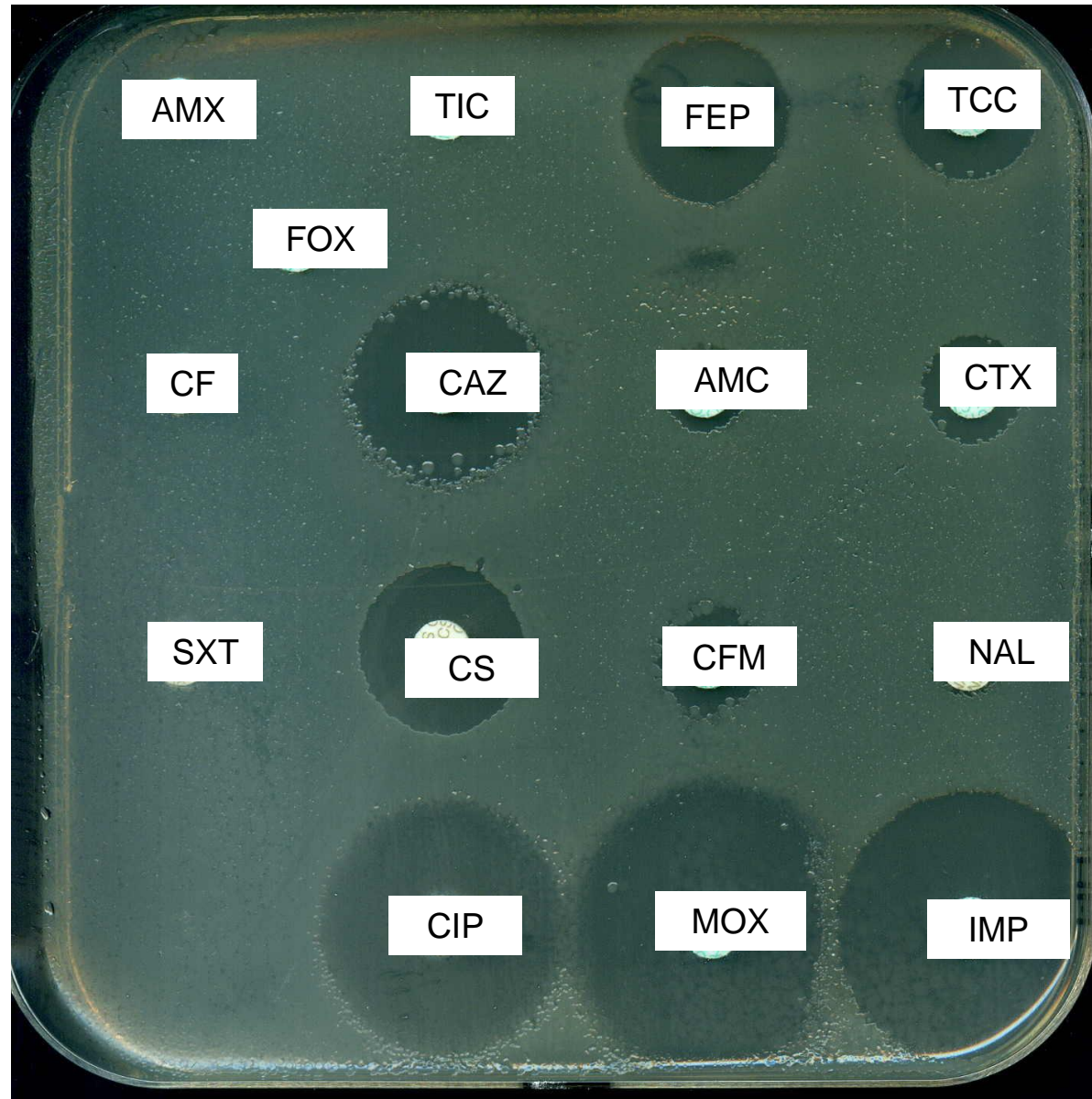
AMX : amoxicilline  
CTX : céfotaxime  
TE : tétracycline  
SXT : cotrimoxazole  
FEP : céfépime  
AMC : amoxicilline-a. clavulanique  
IPM : imipénème  
CIP : ciprofloxacine  
TIC : ticarcilline  
CAZ : ceftazidime  
FOX : céfoxitine  
OFX : ofloxacine  
GM : gentamicine  
AN : amikacine  
K : kanamycine  
NAL : acide nalidixique



Céphalosporinase  
de haut niveau

# Antibiogramme 5 : *Escherichia coli*

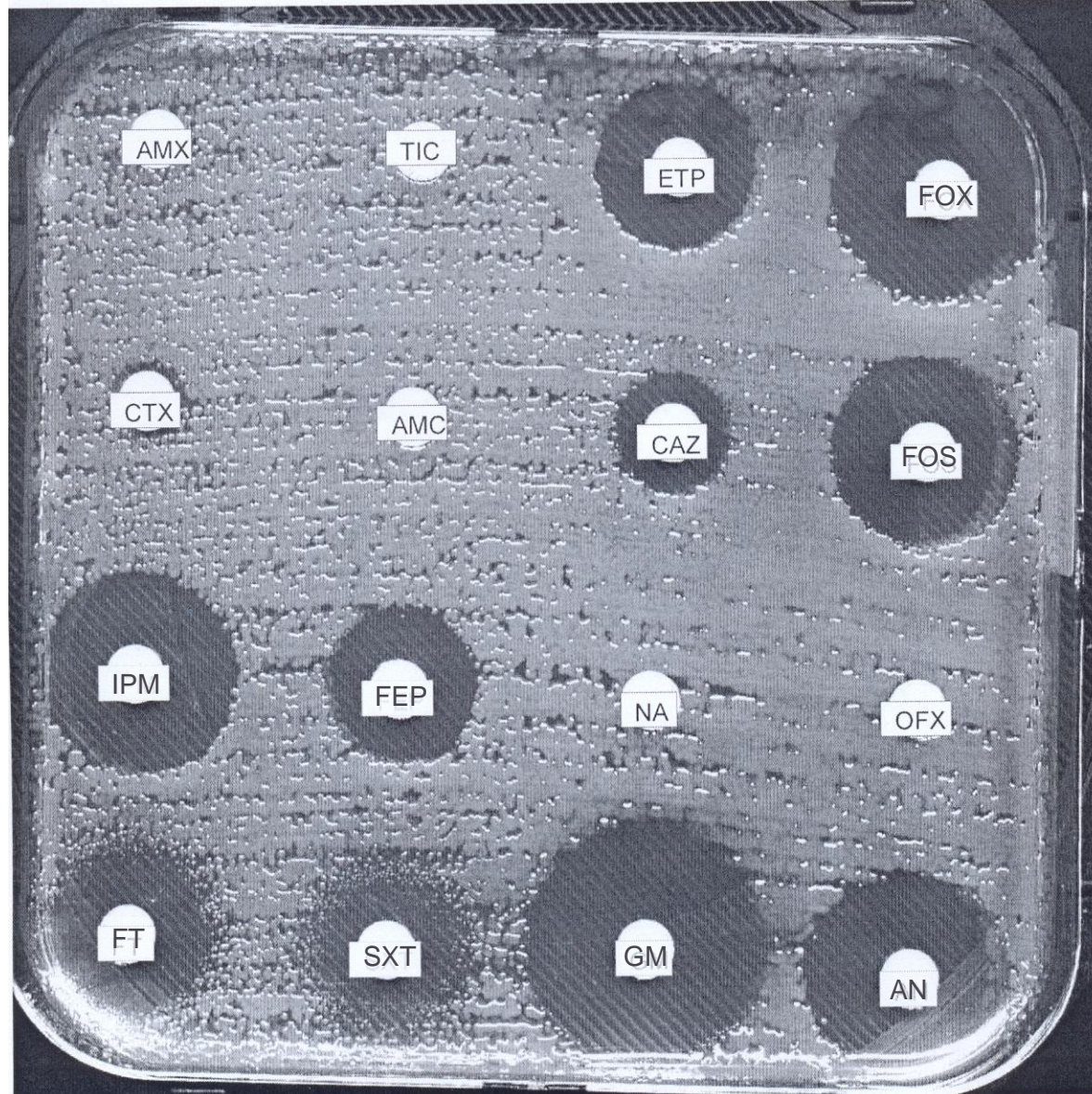
AMX : amoxicilline  
TIC : ticarcilline  
FEP : céfépime  
TCC : ticarcilline+a. clavulanique  
FOX : céfoxitine  
CF : céfalotine  
CAZ : ceftazidime  
AMC : amoxicilline+a. clavulanique  
CTX : céfotaxime  
TM : tobramycine  
NET : nétilmicine  
ATM : aztréonam  
IMP : imipénème  
AN : amikacine  
PIP : pipéracilline  
TZP : pipércilline+tazobactam  
MOX : moxalactam



Céphalosporinase  
inductible  
(=plasmidique chez  
*E. coli*)  
+  
BLSE

# Antibiogramme 6 : *Escherichia coli*

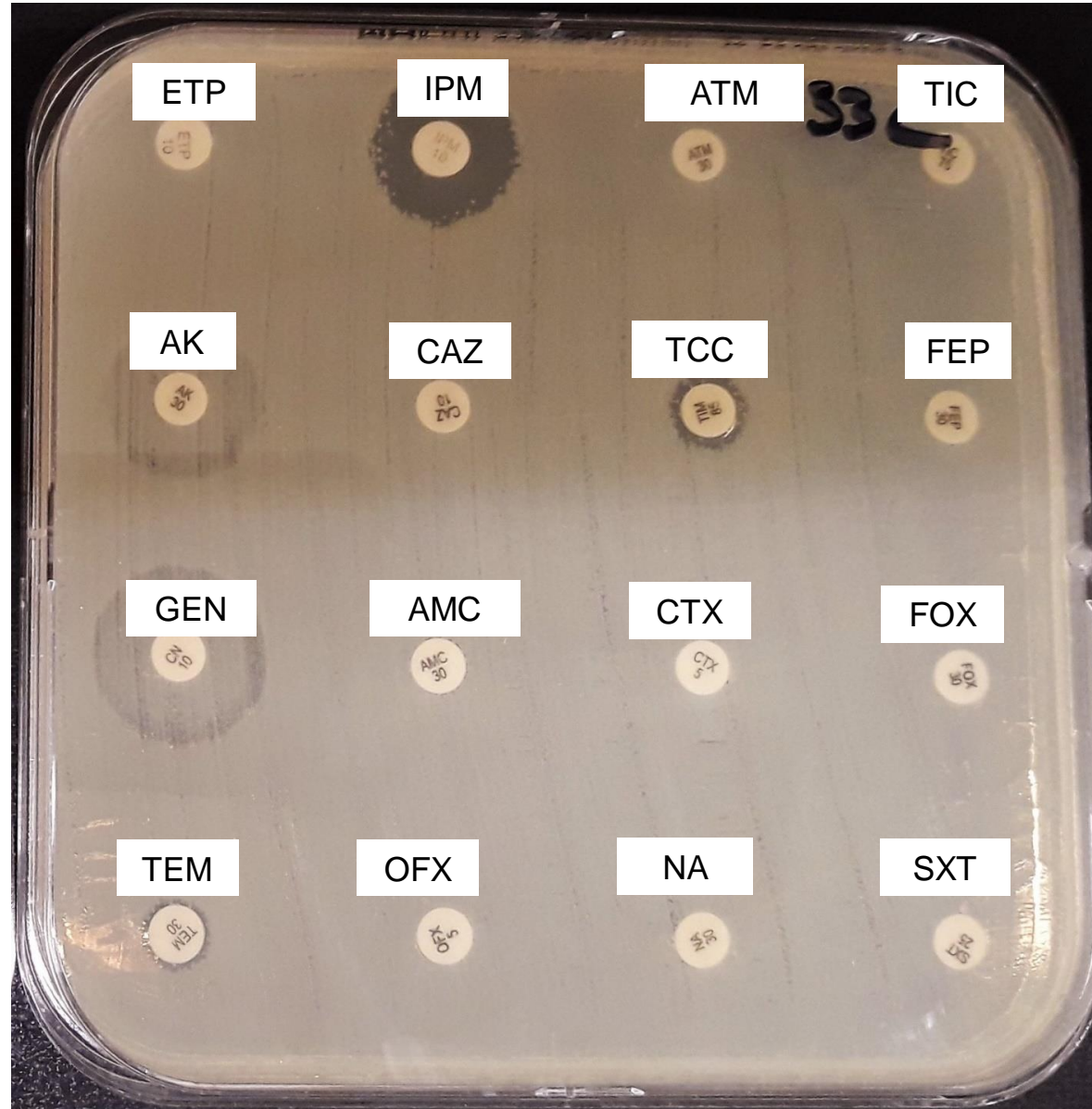
AMX : amoxicilline  
TIC : ticarcilline  
ETP : ertapénème  
FOX : céfoxitine  
CTX : céfotaxime  
AMC : amoxicilline-a. clavulanique  
CAZ : ceftazidime  
FOS : fosfomycine  
GM : gentamicine  
FEP : céfépime  
NAL : acide nalidixique  
OFX : ofloxacine  
FT : nitrofurantoïne  
SXT : cotrimoxazole  
GM : gentamicine  
AN : amikacine



Carbapénémase  
OXA-48+BLSE

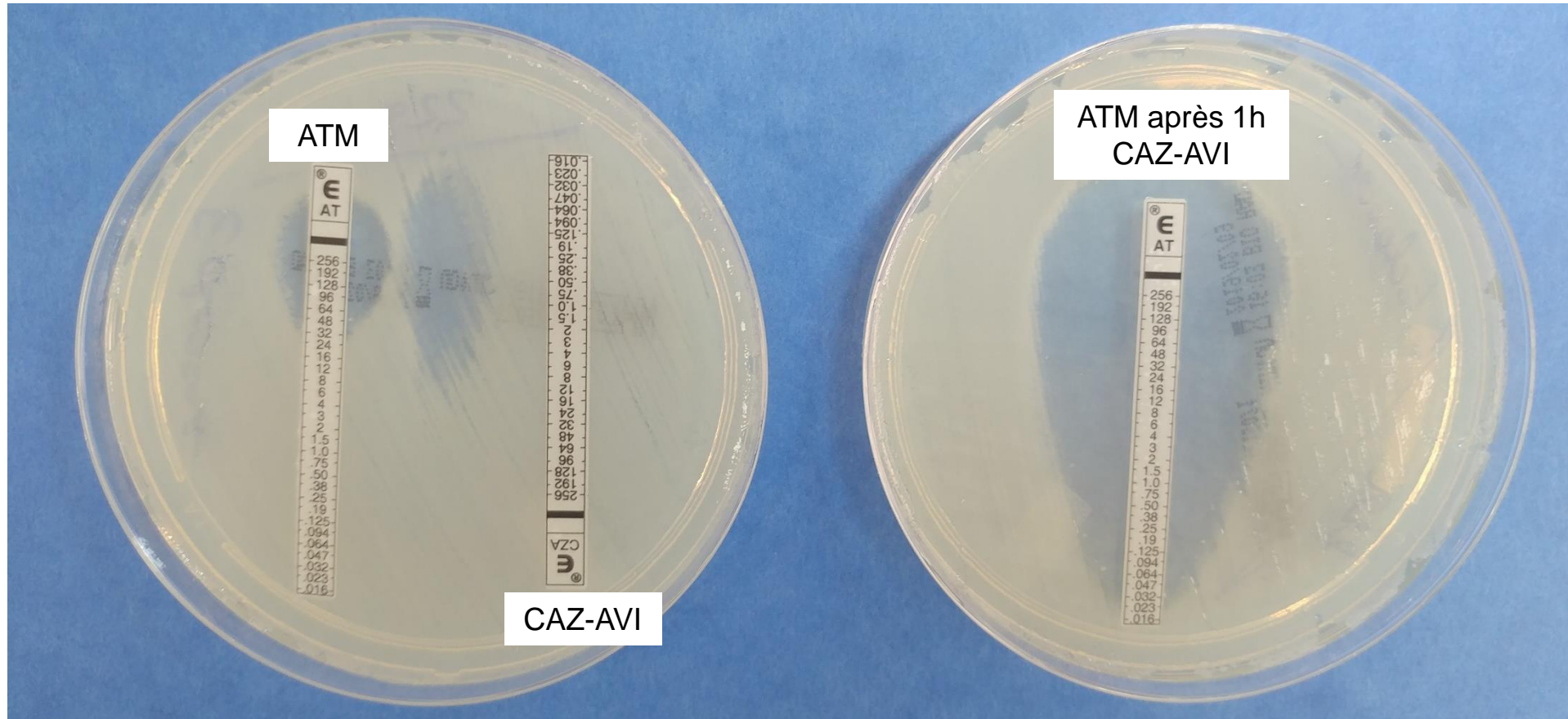
# Antibiogramme 7 : *Escherichia coli*

ETP : ertapénème  
IMP : imipénème  
ATM : aztréonam  
TIC : ticarcilline  
AN : amikacine  
CAZ : ceftazidime  
TCC : ticarcilline+a. clavulanique  
FEP : céfépime  
GEN : gentamicine  
AMC : amoxicilline-a. clavulanique  
CTX : céfotaxime  
FOX : céfoxitine  
TEM : témocilline  
OFX : ofloxacine  
NAL : acide nalidixique  
SXT : cotrimoxazole



Carbapénémase  
NDM

# Association aztréonam-avibactam



# Association aztréonam-avibactam : la résistance est déjà là !

**TABLE 1** MICs and insertions in the PBP3 sequence of MBL-producing *E. coli* isolates

Strain	ST	Metallo- $\beta$ -lactamase		Origin of isolation <sup>a</sup>	MIC ( $\mu$ g/ml) <sup>b</sup>					PBP3 insertion sequence <sup>c</sup>
		Other $\beta$ -lactamase(s)			ATM	ATM-AVI	CAZ	CAZ-AVI	IMI	
R-3058	ND	NDM-5	CMY-42	Angola	32	16	>256	>256	32	YRIN
R-461	ND	NDM-1	CMY-42	France	32	16	>256	>256	64	YRIN
R-3038	ND	NDM-5	CMY-42	Angola	32	8	>256	>256	16	YRIN
R-3031	ND	NDM-5	CMY-42	Angola	128	8	>256	>256	32	YRIN
N-185	ND	NDM-5	CMY-42	Switzerland	32	8	256	256	16	YRIN
N-590	167	NDM-5	CMY-42	Switzerland	64	8	>256	>256	32	YRIN
N-1013	361	NDM-5	CMY-42	Switzerland	128	8	>256	>256	64	YRIN
N-1076	940	NDM-5	CMY-42, TEM-1B	Switzerland	64	8	>256	>256	32	YRIN
R-460	ND	NDM-1	CMY-42	France	>256	8	>256	>256	32	YRIN
R-3033	ND	NDM-5	CMY-42	Angola	64	8	>256	>256	16	YRIN
R-3040	ND	NDM-5	CMY-42	Angola	64	8	>256	>256	32	YRIN
R-3043	ND	NDM-5	CMY-42	Angola	64	8	>256	>256	32	YRIN
R-3029	ND	NDM-5	CMY-42, CTX-M group 1	Angola	32	8	>256	>256	32	YRIN
R-3039	ND	NDM-5	CMY-42	Angola	16	8	>256	>256	32	YRIN
R-3048	ND	NDM-5	CMY-42	Angola	16	8	>256	>256	32	YRIN
R-3054	ND	NDM-5	CMY-42	Angola	16	8	>256	>256	32	YRIN
N-57	ND	NDM-5	CMY-42	Switzerland	32	8	>256	256	32	YRIK
R-466	405	NDM-4	CMY-42, CTX-M-15, OXA-1	Cameroon	>256	8	>256	>256	16	YRIK
R-2222	ND	NDM-4	CMY-42	France	>256	8	>256	256	64	YRIK

Combinaison NDM-5+CMY-42 (forte affinité aztréonam)+modification PBP3 (cible ATM)

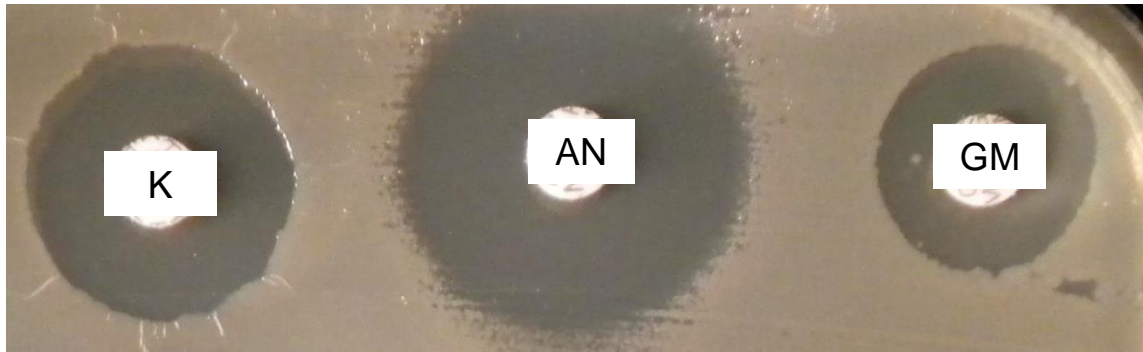


Questions ?

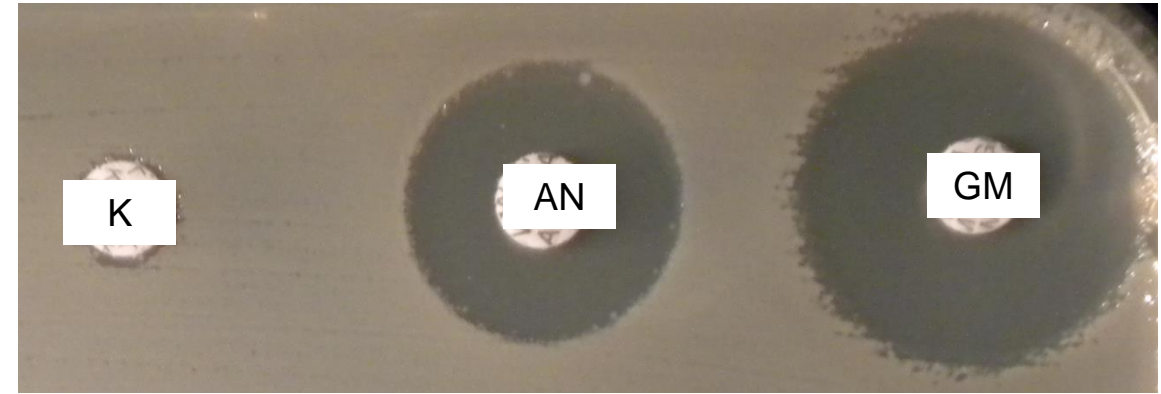
# Aminosides et entérobactéries

# Aminosides et entérobactéries

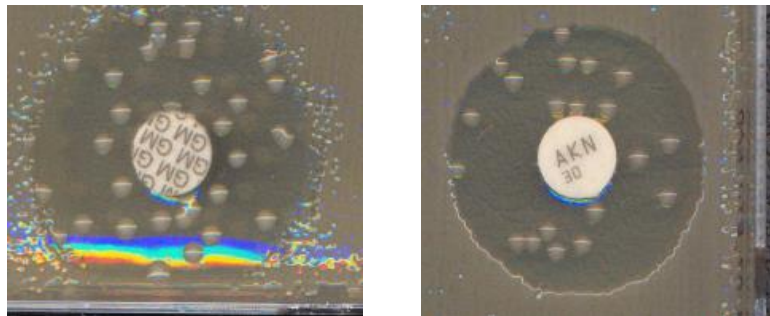
Diamètre aminosides parfois supérieur aux cut-offs malgré la présence d'un mécanisme de résistance, mais savoir suspecter une enzyme pour interpréter !



Kanamycine S, amikacine S, gentamine R (AAC(3)-II?)



Kanamycine R, amikacine I/R, gentamine S (AAC(6')-I)



Tous les aminosides R (sauf néomicine): ARN méthylase (souvent associée carbapénémase)

*Pseudomonas aeruginosa*

# *Pseudomonas aeruginosa*

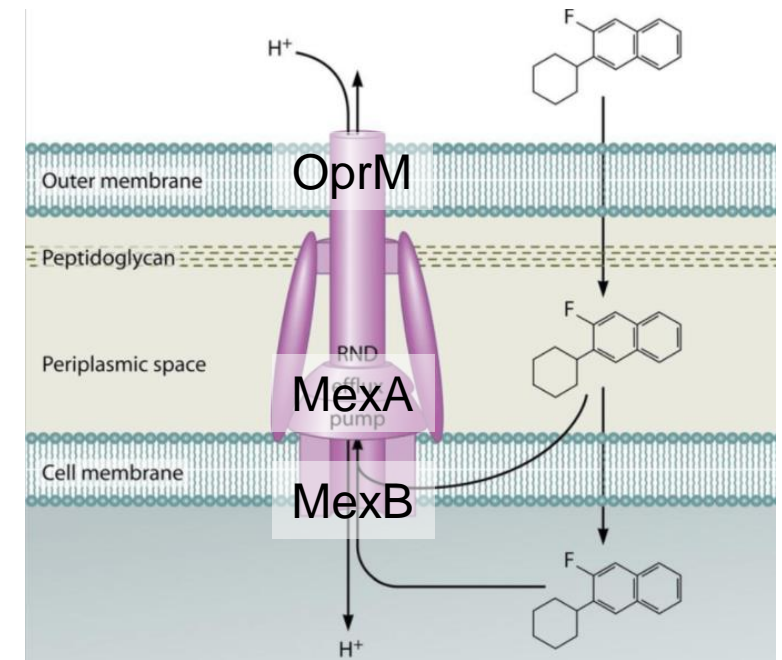
Résistance naturelle : AMX, AMC, CTX, TEMO, FOX, ETP, cyclines, SXT

Bêta-lactamases intrinsèques : AmpC inductible (comme une entérobactérie du groupe 3), OXA-50 (AMX, TIC, MERO), APH(3')-II (kanamycine)

Plusieurs systèmes d'efflux :

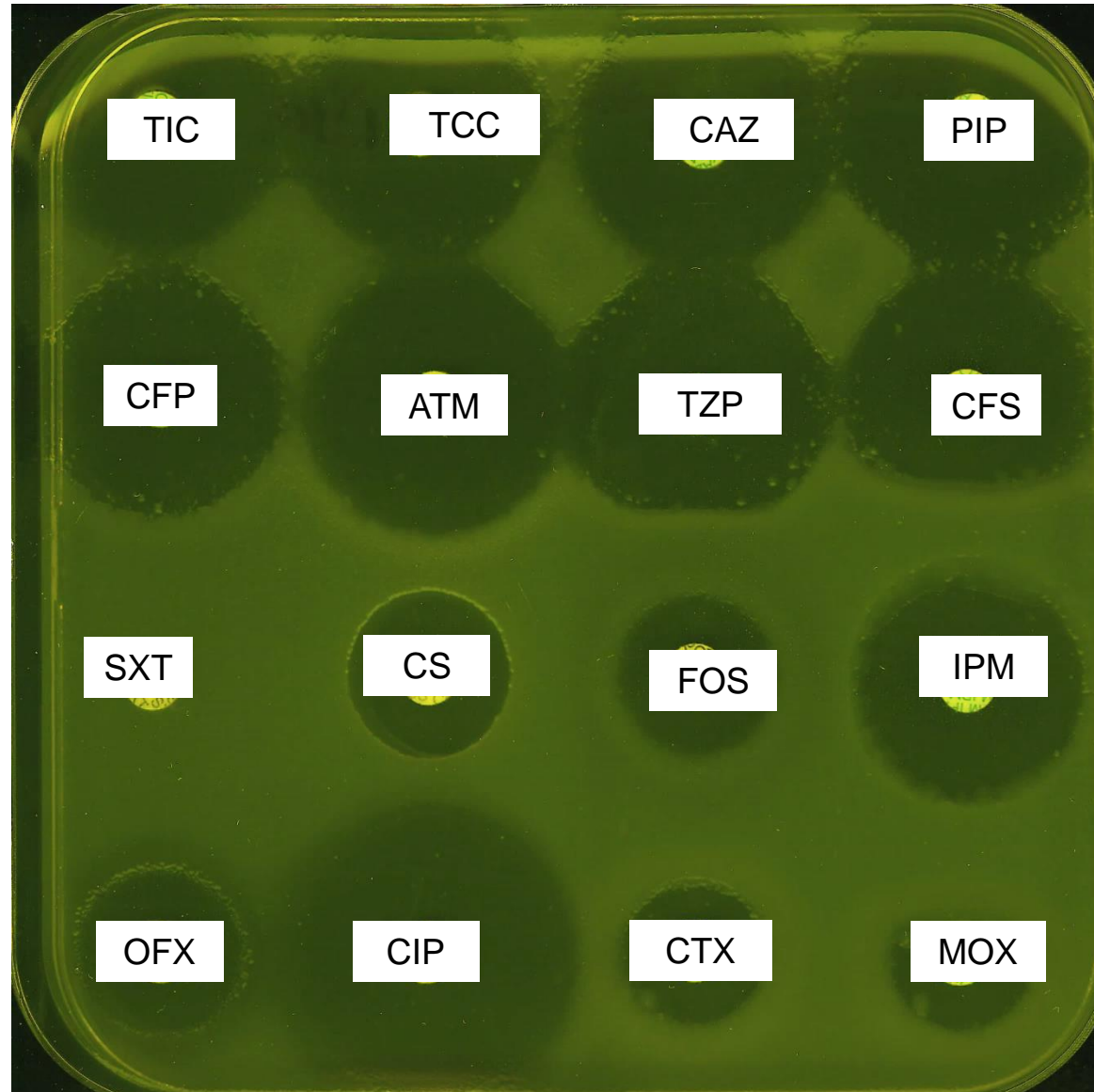
- MexAB-OprM : TIC, TCC, ATM, FEP, FQ
- MexCD-OprJ : FEP, FQ
- MexEF-OprN : FQ, carbapénèmes
- MexXY-OprM : aminosides, FEP, FQ

Et porine D2 : porte entrée spécifique IPM et MEM



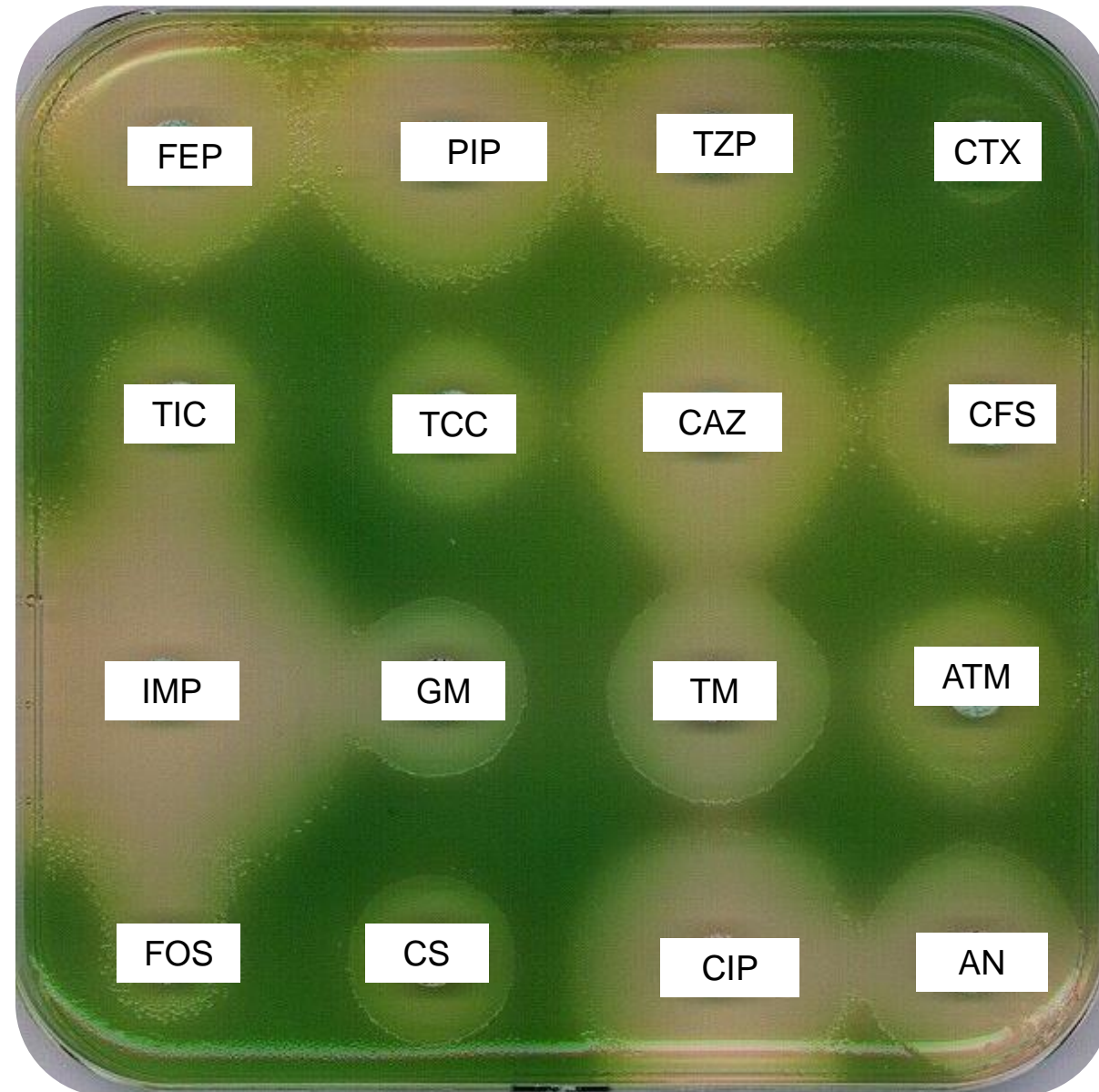
# *Pseudomonas aeruginosa* : profil sauvage

TIC : ticarcilline  
TCC : ticarcilline+a. clavulanique  
CAZ : ceftazidime  
PIP : pipéracilline  
CFP : céfopérazone  
ATM : aztréonam  
TZP : pipéracilline+tazobactam  
CFS : cefsulodine  
SXT : cotrimoxazole  
CS : colistine  
FOS : fosfomycine  
IPM : imipénème  
OFX : ofloxacine  
CIP : ciprofloxacine  
CTX : céfotaxime  
MOX : moxalactam



# Antibiogramme 8 : *P. aeruginosa*

FEP : céfépime  
PIP : pipéracilline  
TZP : pipéracilline-tazobactam  
CTX : céfotaxime  
TIC : ticarcilline  
TCC : ticarcilline+a. clavulanique  
CAZ : ceftazidime  
CFS : cefsulodine  
IMP : imipénème  
GM : gentamicine  
TM : tobramycine  
ATM : aztréonam  
FOS : fosfomycine  
CS : colistine  
CIP : ciprofloxacine  
AN : amikacine



Efflux MexAB-OprM

# Antibiogramme 9 : *P. aeruginosa*

AMX : amoxicilline  
CTX : céfotaxime  
SXT : cotrimoxazole  
TE : tétracycline  
FEP : céfépime  
AMC : amoxicilline+a. clavulaniqu  
IMP : imipénème  
CIP : ciprofloxacine  
TIC : ticarcilline  
CAZ : ceftazidime  
FOX : céfoxitine  
LVX : lévofloxacine  
GM : gentamicine  
AN : amikacine  
K : kanamycine  
NAL : acide nalidixique



?



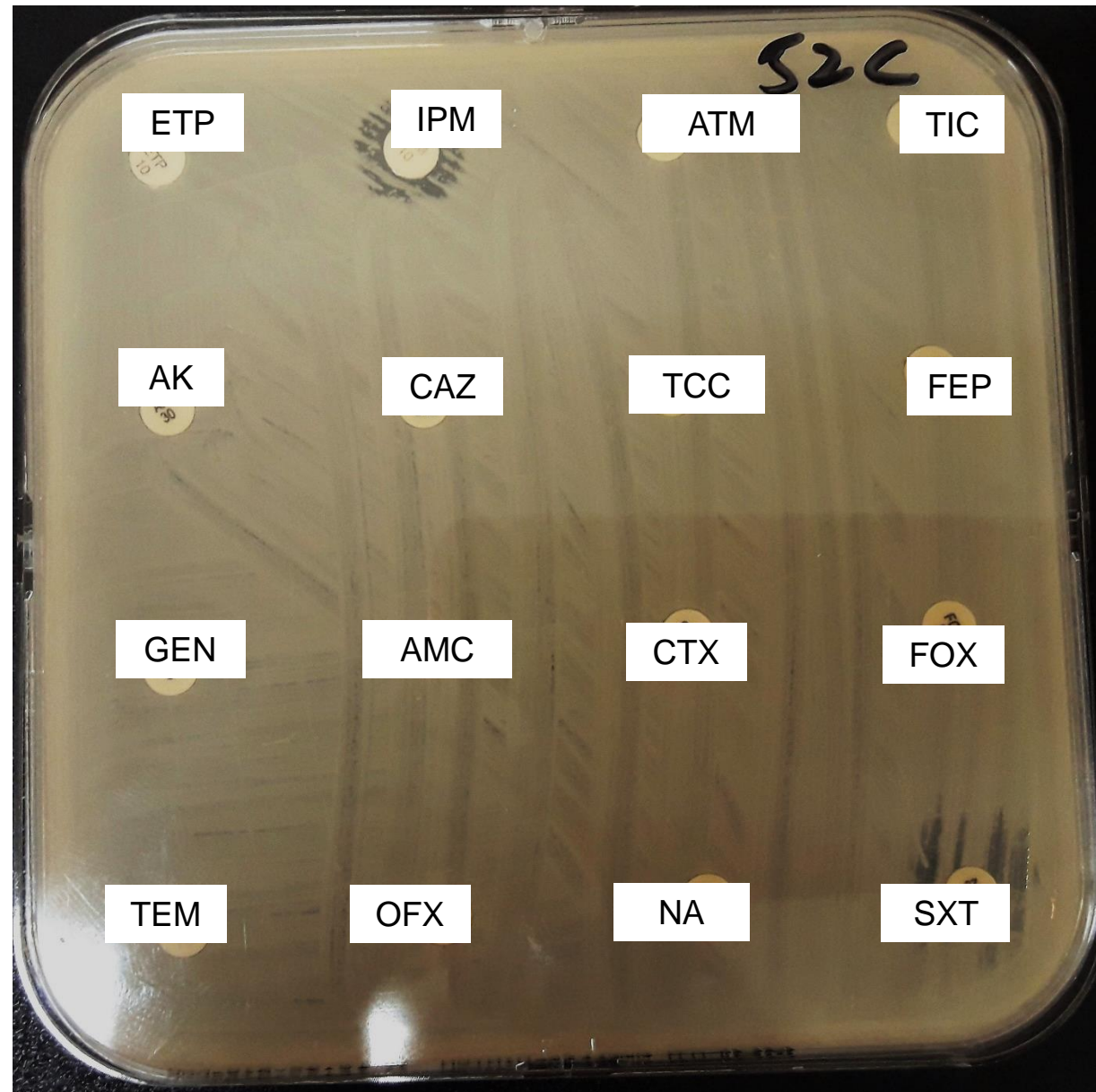
*Acinetobacter baumannii*

# Acinetobacter baumannii

- Céphalosporinase chromosomique, non inductible
- Carbapénémase chromosomique OXA-51, non inductible
- Nombreux systèmes d'efflux !
- *A. baumannii* est intrinsèquement résistant à AMX, AMC, C1G, C2G, CTX, ATM, TMP
- Normalement sensible aux aminosides, fluoroquinolones, sulfamides, TIC, PIP, CAZ, carbapénèmes

# Antibiogramme 10 : *Acinetobacter baumannii*

ETP : ertapénème  
IMP : imipénème  
ATM : aztréonam  
TIC : ticarcilline  
AN : amikacine  
CAZ : ceftazidime  
TCC : ticarcilline+a. clavulanique  
FEP : céfépime  
GEN : gentamicine  
AMC : amoxicilline-a. clavulanique  
CTX : céfotaxime  
FOX : céfoxitine  
TEM : témocilline  
OFX : ofloxacine  
NAL : acide nalidixique  
SXT : cotrimoxazole



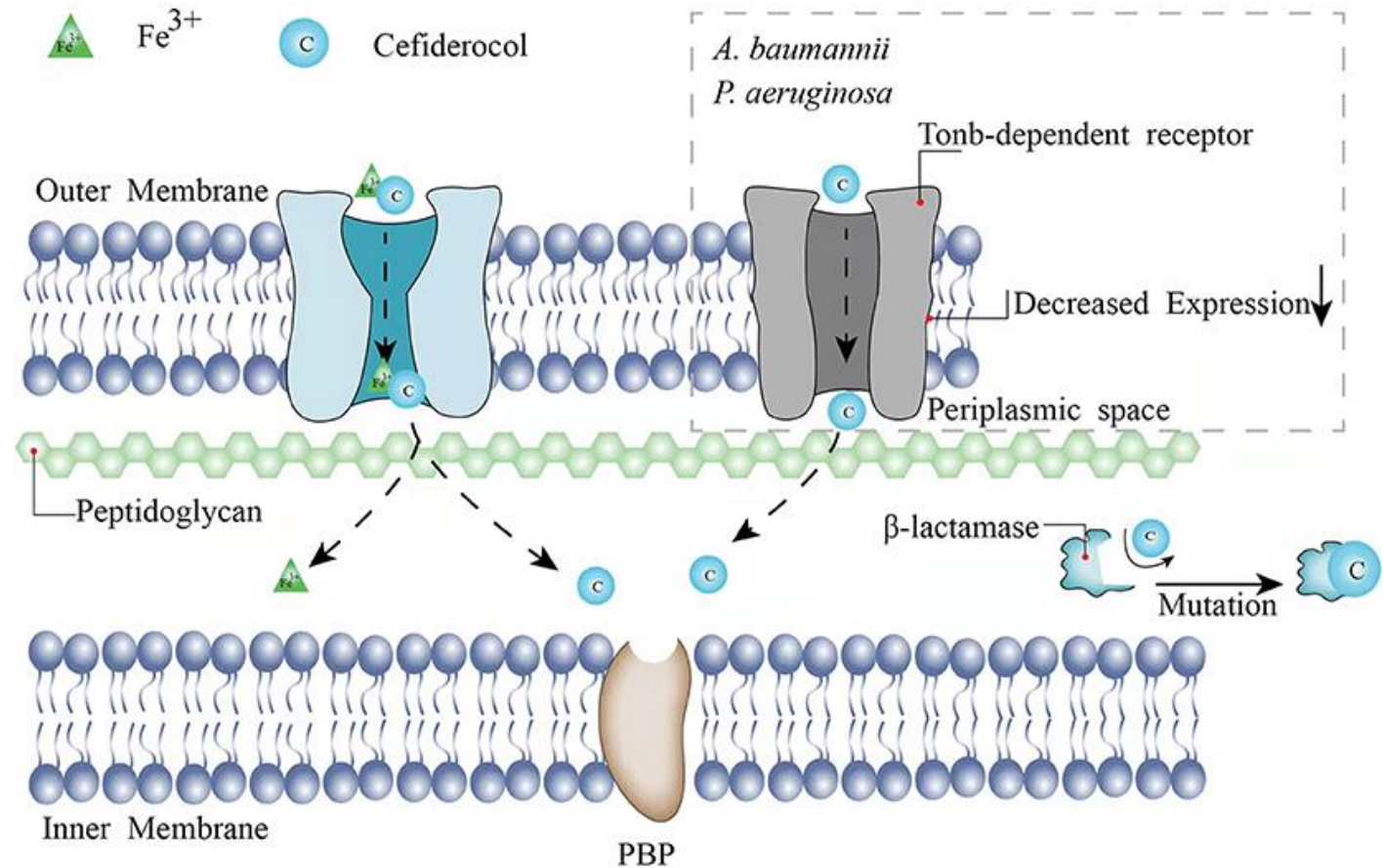
OXA-23

# Résistance au céfidérocol

Diminution de sensibilité rapportée chez souches productrices de carbapénémases de classe B (NDM, VIM)

Mutation de bêta-lactamases : KPC, AmpC

Egalement développement de résistance in vivo (perte transporteur fer)



Importance de la manière de tester :

- Disque : zone incertitude très importante
- CMI : bandelettes fonctionnent mal
- Microdilution : seule méthode fiable !



Merci de votre attention !

Etienne Ruppé

[etienne.ruppe@inserm.fr](mailto:etienne.ruppe@inserm.fr)

@RuppeEtienne