



Groupe de Pathologie  
Infectieuse Pédiatrique

# Hétérorésistance et résistance de bas niveau comme causes d'échec thérapeutique : mythes et réalités

**Pr. Laurent DORTET**

CHU de Bicêtre, Service de Bactériologie-Hygiène

CNR associé de la résistance aux antibiotiques : Entérobactéries productrices de carbapénèmases



## □ Résistances de bas niveau

- Définition
- Impact clinique

## □ Résistance hétérogène (ou hétérorésistance)

- Définition et méthodes de détection
- Mécanismes et impact cliniques
  - Mécanismes de résistance stables
  - Mécanismes de résistance instables

## □ A mi-chemin entre résistance de bas niveau et hétérorésistance

## □ Résistances de bas niveau

- Définition
- Impact clinique

## □ Résistance hétérogène (ou hétérorésistance)

- Définition et méthodes de détection
- Mécanismes et impact cliniques
  - Mécanismes de résistance stables
  - Mécanismes de résistance instables

## □ A mi-chemin entre résistance de bas niveau et hétérorésistance



# Résistance de bas niveau : Définition

---

- ❑ Identification d'un **gène ou d'une protéine** connu(e) comme étant habituellement **responsable d'une résistance** à un ou plusieurs antibiotiques

**ET**

- ❑ **Absence de phénotype** associé :
  - **Apparente sensibilité** aux antibiotiques censés être la cible de la résistance
  - **Absence** de détection d'une **activité** hydrolytique (ex:  $\beta$ -lactamase)

## □ Résistances de bas niveau

- Définition
- **Impact clinique**

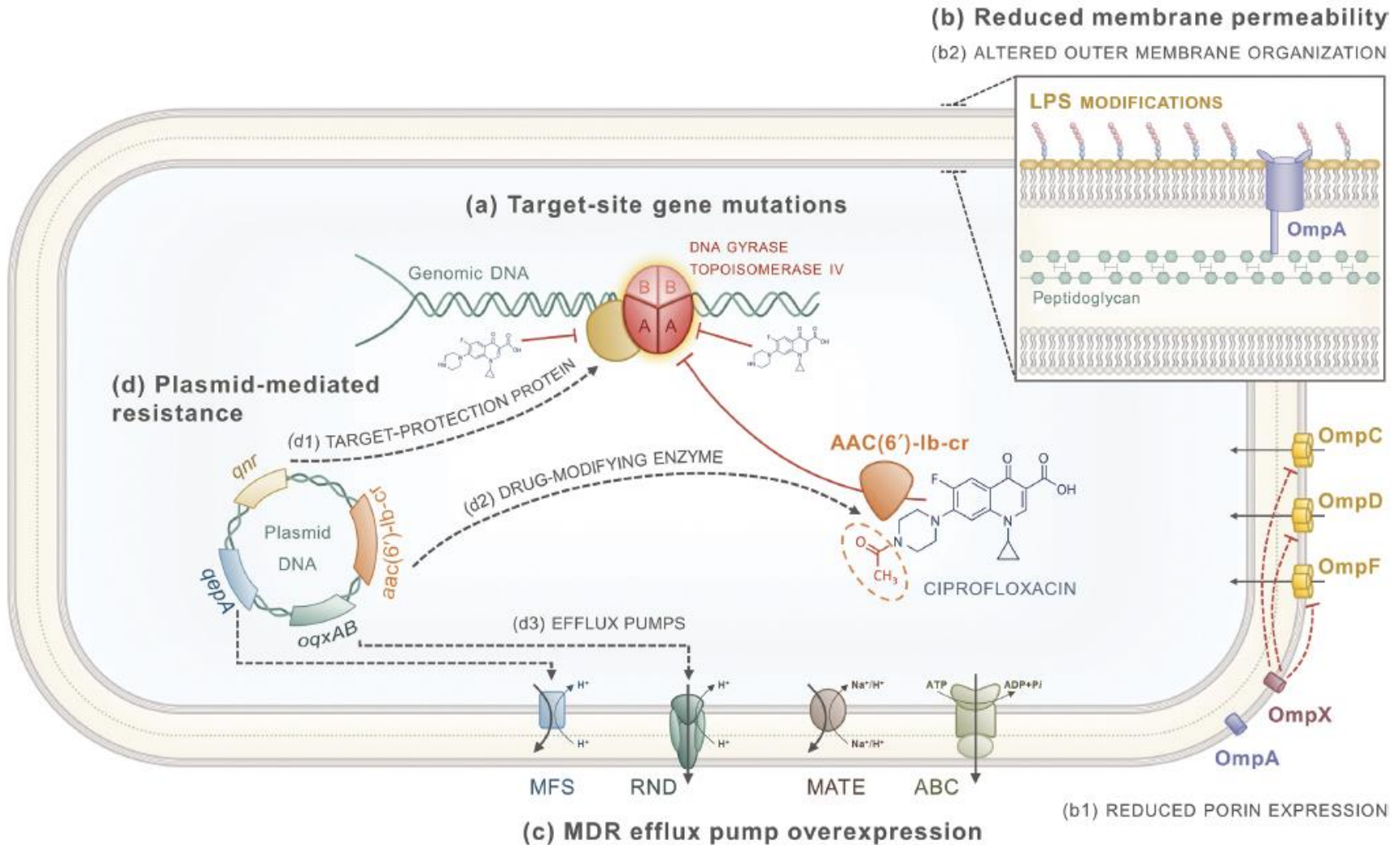
## □ Résistance hétérogène (ou hétérorésistance)

- Définition et méthodes de détection
- Mécanismes et impact cliniques
  - Mécanismes de résistance stables
  - Mécanismes de résistance instables

## □ A mi-chemin entre résistance de bas niveau et hétérorésistance

# Résistance aux quinolones

## Mécanisme de résistance



# Résistance aux quinolones

## Résistance chromosomique

- Chez les entérobactéries, les **résistances chromosomiques** sont **souvent** multiples → **résistance de haut niveau**.
- Augmentation graduelle du niveau de résistance en fonction du nombre de mutations dans *gyrA*, *gyrB*, *parC* et *parE*



Sauvage



1 mutation dans GyrA



1 mutation dans GyrA + 1 dans ParC



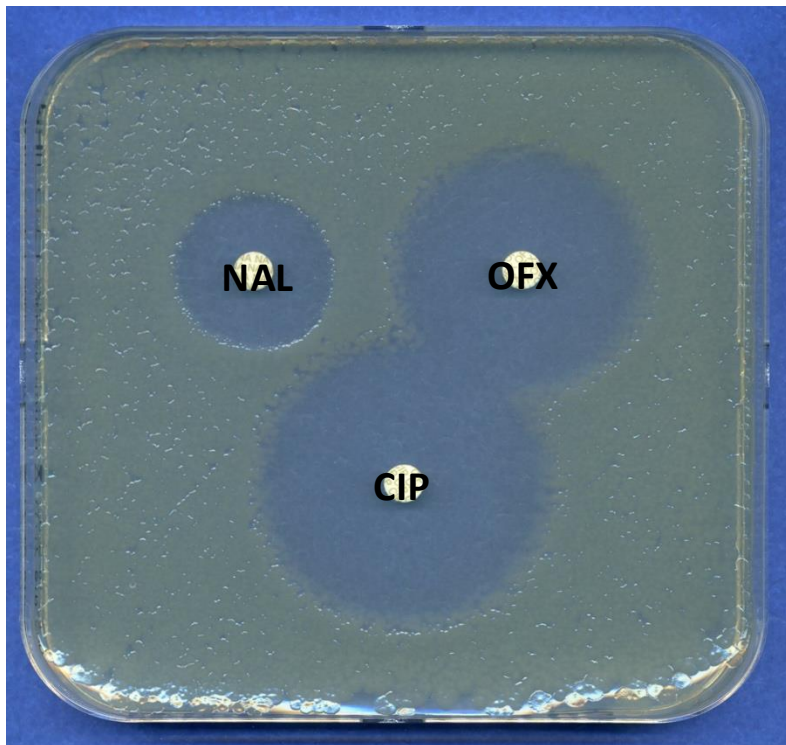
2 mutations dans GyrA + 1 dans ParC

# Résistance aux quinolones

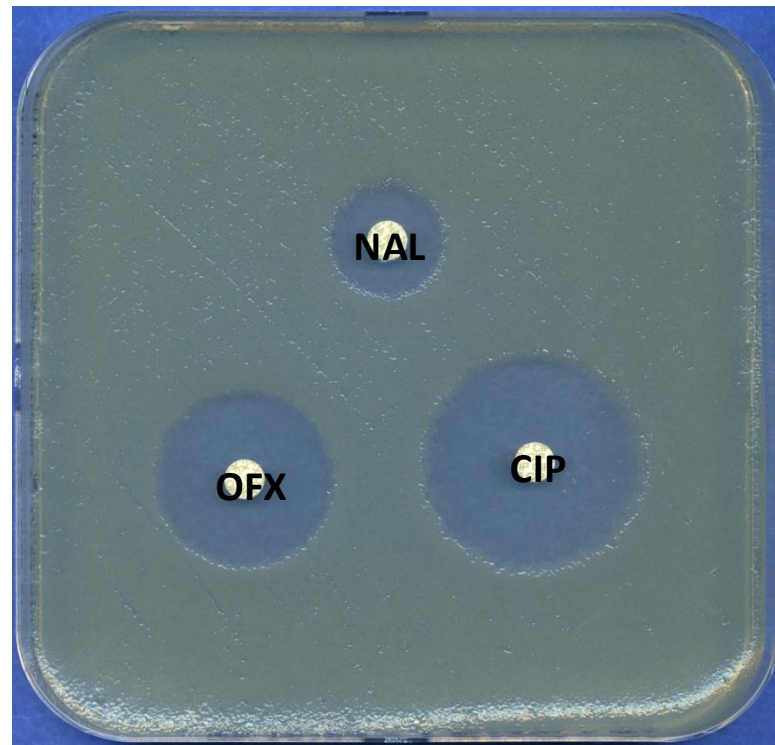
## Qnr : Résistance de bas niveau

- Les protéines Qnr sont responsables de :
- Résistance à l'acide nalidixique ( $\uparrow$  MICs  $\times 2-8$ )
  - **Sensibilité diminuée** aux fluoroquinolones ( $\uparrow$  MICs  $\times 4-128$ )

*E. coli* BM13



*E. coli* Tc *qnrA1+*

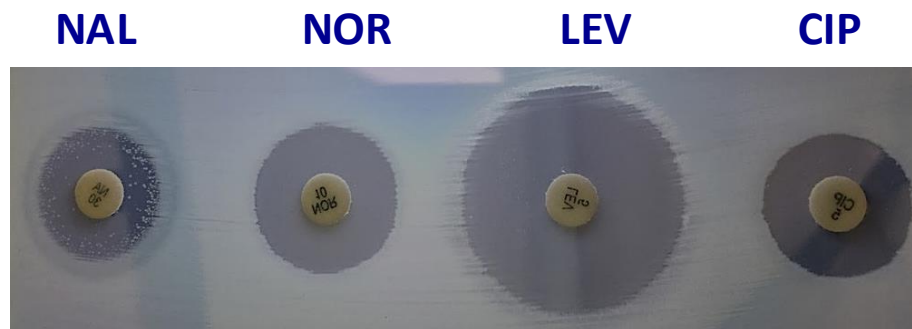


# Résistance aux quinolones

## Résistance plasmidique AAC-(6')-Ib-cr

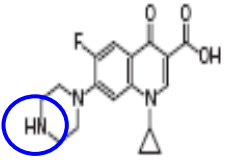
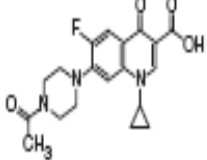
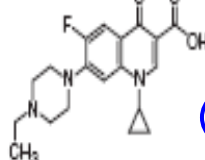
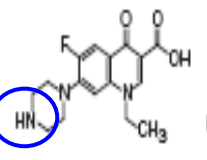
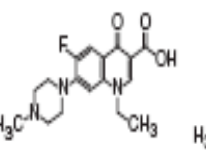
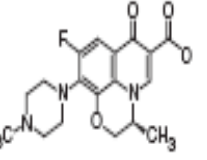
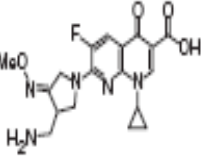
AAC(6')-Ib avec 2 substitutions (Trp102Arg, Asp179Tyr) → AAC(6')-Ib-cr

Résistance de bas niveau pour les fluoroquinolones possédant un groupement piperazinyl non substitué (**Norfloxacine et Ciprofloxacine**)



Strain	Ciprofloxacine	N-acetyl ciprofloxacine	Enrofloxacine	Norfloxacine	Pefloxacine	Levofloxacine	Gemifloxacine
DH10B pBAD24	0.02	0.08	0.02	0.156	0.08	0.08	0.005
DH10B pBAD24-aac(6')-Ib-cr	0.04-0.08	0.08	0.02	0.625	0.08	0.08	0.005

Chemical structure							
--------------------	---	---	---	---	---	---	---

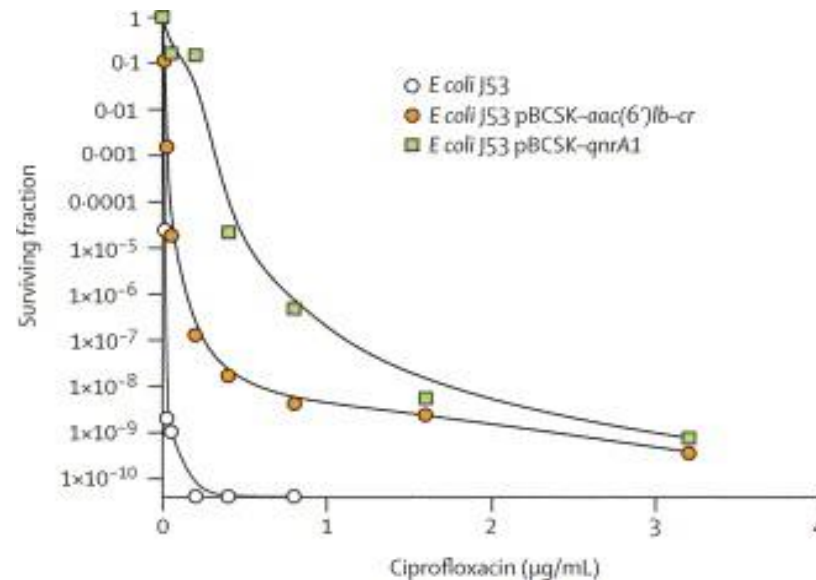
# Résistance aux quinolones

## Impact clinique des résistances plasmidiques de bas niveau

### □ Qnr et AAC-(6')-Ib-cr

augmentation de la concentration prévenant le risque d'apparition de mutant d'un facteur 10 →

**Risque accru de sélection de mutants possédant une résistance de haut niveau**



### □ 3 modèles expérimentaux de souris (souches Qnr +):

- Pneumonie: Difference de **survie** (100% vs. 53.3%)
- UTI: **Diminution de l'activité bactéricide** de la ciprofloxacin (similaire à un mutant GyrA)

Robicsek *et al.*, Lancet Infect Dis 2006; 6:329-340

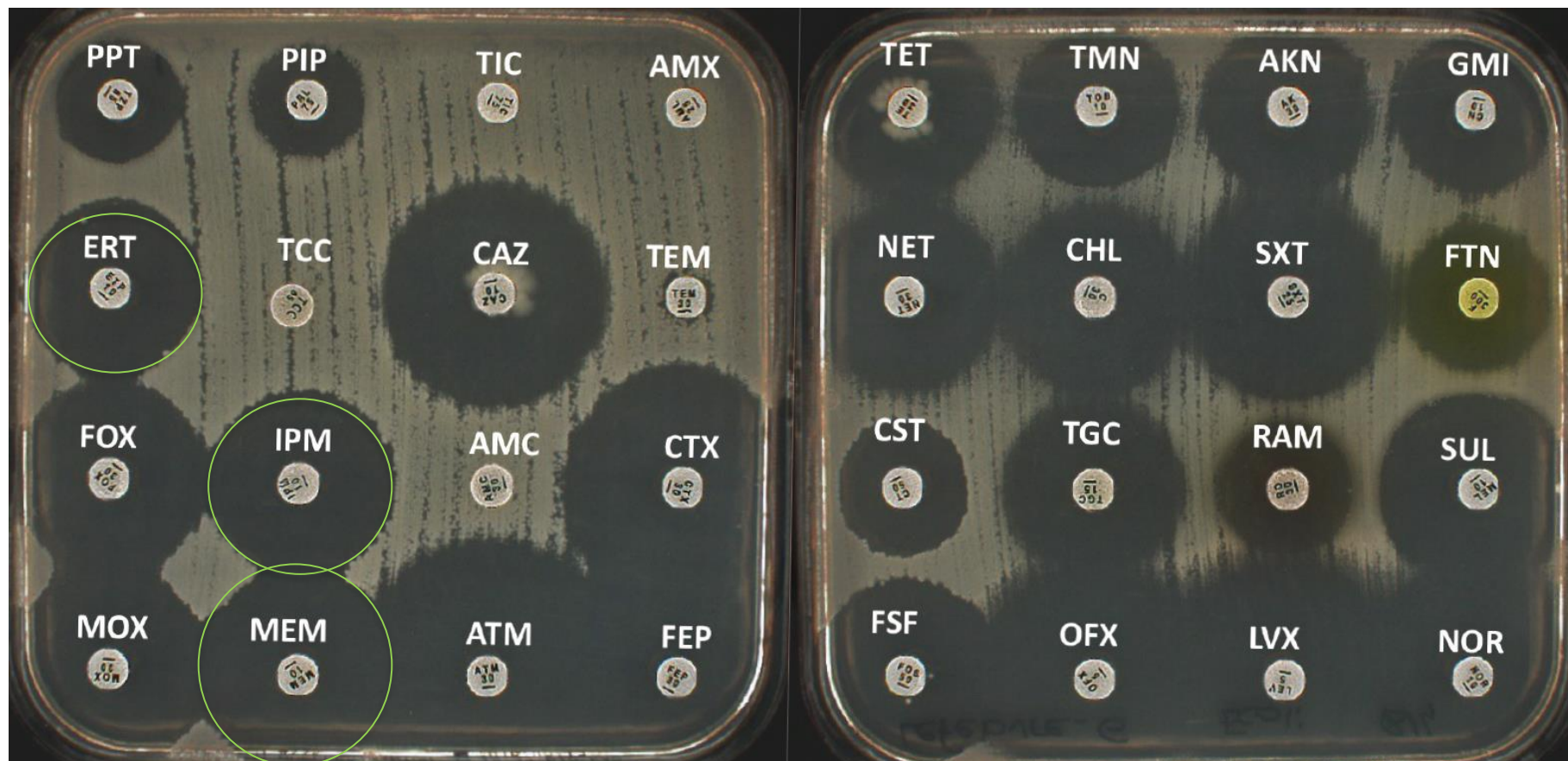
Rodriguez-Martinez *et al.*, Clin Microbiol Infect 2008; 14:691-697

Allou *et al.*, Antimicrob Agents Chemother 2009; 53:4292-4297

Jakobsen *et al.*, J Antimicrob Chemother 2012; 67:2438-2444

# Les carbapénèmes de type OXA-48

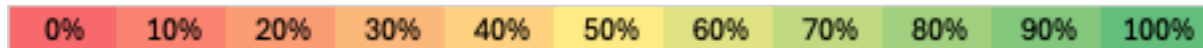
Résistance de bas niveau (sensibilité) aux carbapénèmes



Les **CMI** parfois très basses pour les carbapénèmes (0,38 mg/L pour l'ertapénème et 0,25 mg /L pour l'imipénème, dans le cas présent)

# % de sensibilité aux carbapénèmes des EPC en France

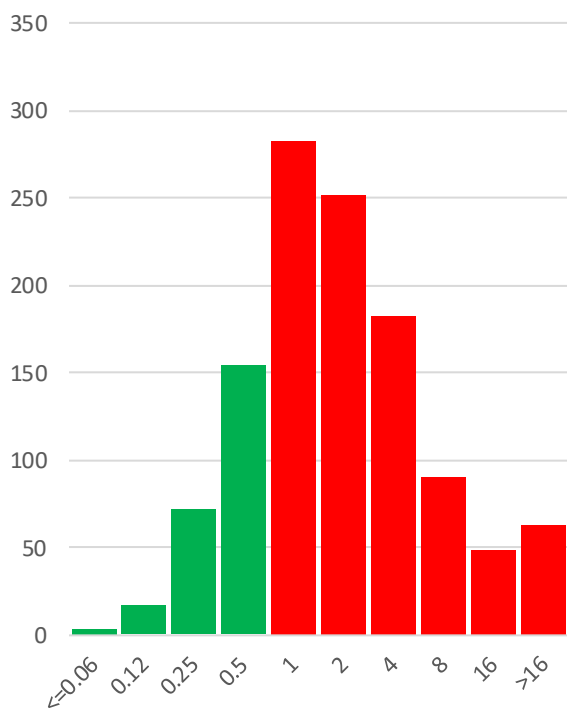
	OXA-48			NDM			VIM			KPC						
	N	Ertapénème (MIC ≤ 0.5 mg/L)	Imipénème (MIC ≤ 4 mg/L)	Méropénème (MIC ≤ 8 mg/L)	N	Ertapénème (MIC ≤ 0.5 mg/L)	Imipénème (MIC ≤ 4 mg/L)	Méropénème (MIC ≤ 8 mg/L)	N	Ertapénème (MIC ≤ 0.5 mg/L)	Imipénème (MIC ≤ 4 mg/L)	Méropénème (MIC ≤ 8 mg/L)	N	Ertapénème (MIC ≤ 0.5 mg/L)	Imipénème (MIC ≤ 4 mg/L)	Méropénème (MIC ≤ 8 mg/L)
<i>E. coli</i>	566	36,7%	99,6%	99,5%	116	0,0%	37,9%	50,0%	5	60,0%	100,0%	100,0%	29	0,0%	27,6%	55,2%
<i>K. pneumoniae</i>	284	7,4%	93,7%	87,7%	185	0,0%	31,9%	37,3%	9	44,4%	77,8%	100,0%				
<i>E. cloacae</i>	81	1,2%	96,3%	97,5%	105	0,0%	32,4%	49,5%	56	25,0%	71,4%	92,9%				
<i>C. freundii</i>	134	2,2%	99,3%	99,3%	45	0,0%	55,6%	64,4%	8	37,5%	75,0%	100,0%				
Enterobacterales	1163	21,1%	97,3%	96,2%	480	1,3%	35,4%	46,9%	86	32,6%	73,3%	95,3%				



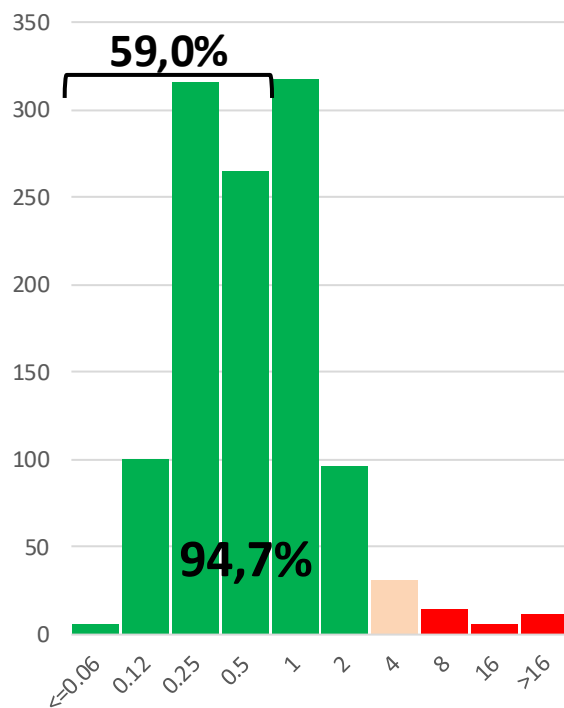
**La majorité des souches productrices d'OXA-48 et quelques VIM apparaissent sensibles à l'imipénème et au méropénème**

# Niveaux de résistance aux carbapénèmes pour les souches productrices d'OXA-48

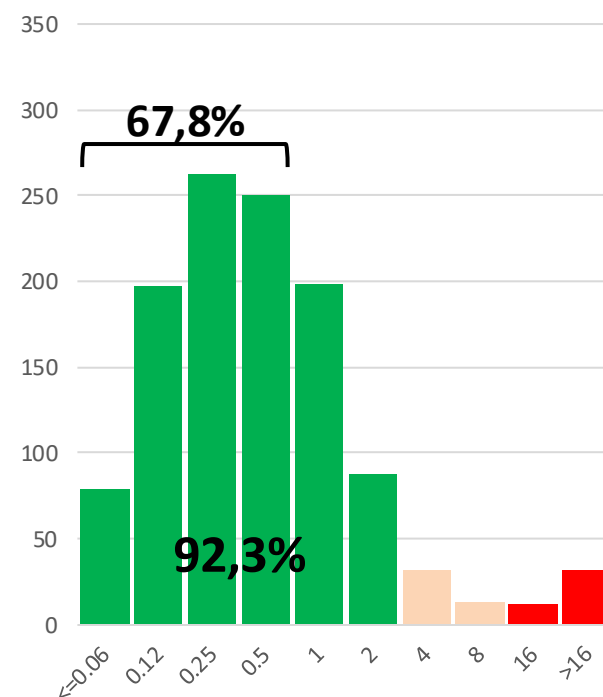
CMI ertapénème



CMI imipénème



CMI méropénème



# Les carbapénèmases de type OXA-48

**Impact clinique** de cette résistance de bas niveau  
modèle murin d'infection péritonéale



Broad-Spectrum  $\beta$ -Lactam Antibiotics for Treating Experimental Peritonitis in Mice Due to *Klebsiella pneumoniae* Producing the Carbapenemase OXA-48

Olivier Mimoz,<sup>a</sup> Nicolas Grégoire,<sup>a</sup> Laurent Poirel,<sup>b</sup> Manuella Marliat,<sup>a</sup> William Couet,<sup>a</sup> and Patrice Nordmann<sup>b</sup>

Antimicrobial	MIC	% of dead mice after receiving a dose (mg/kg) of:							
		0,1	1	10	20	40	60	80	100
Ertapenem	<b>1 (S)</b>	100%	100%	100%	100%	83%	100%	67%	50%
Imipenem	<b>0,5 (S)</b>	100%	100%	100%	100%	83%	83%	83%	67%
Ceftazidime	<b>0,25 (S)</b>	100%	83%	83%	17%	17%	0%	17%	0%
Cefotaxime	<b>1 (S)</b>	100%	100%	100%	100%	83%	83%	100%	83%
Piperacillin-tazobactam	<b>R</b>	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%

**50-70 % de létalité avec un traitement par carbapénème malgré l'apparente sensibilité de la souche (CMI imipénème = 0,50 mg/L)**



# Les carbapénèmases de type OXA-48

## Impact clinique de cette résistance de bas niveau

Author	Country	Design	Infection type	Outcome	Total number of subjects	Carbapenem Group		Non-Carbapenem Group	
						n	Failure Rate (%)	n	Failure Rate (%)
Internal cohort (2025)	France	Retrospective	UTI, BJI, IAI, RTI, SSTI, CRBSI	Day 30 mortality	43	7	57.1	36	36.1
Moeck (2024)	USA	Prospective	UTI	Clinical success (alive, symptom resolution)	6	2	50.0	3	0.0
Corbella (2022)	Spain	Retrospective	UTI, RTI, SSI, CRBSI, IAI	Day 30 mortality	137	44	70.4	73	50.6
Balkan (2014)	Turkey	Retrospective	BSI, CRBSI, IAI, RTI, CNS, UTI	Day 28 mortality	36	5	40.0	31	51.6
Navarro-San Francisco (2012)	Spain	Prospective	BSI, UTI, CRBSI, SSTI, IAI	Mortality	30	4	75.0	26	69.0
Mimoz (2012)	France	Prospective	IAI	Mortality	240	96	88.5	48	39.6
Cuzon (2010)	France	Retrospective	RTI, CSBSI	Mortality	7	1	100.0	6	60.0



# Les carbapénèmases de type OXA-48

## Impact clinique de cette résistance de bas niveau

---

### Summary of Studies Comparing Clinical Efficacy of Carbapenems and Alternative Therapies Against OXA-48-Producing *Enterobacterales*

- ❑ **12 clinical studies**
- ❑ **817 patients**
- ❑ Mostly retrospective cohorts
- ❑ median age 59 – 71 years
- ❑ predominantly male (55 – 70%)
- ❑ often critically ill (ICU admission 20 - 100%)
- ❑ Mostly *K. pneumoniae* but also *E. coli* and *E. cloacae*
- ❑ **Bloodstream infections +++**

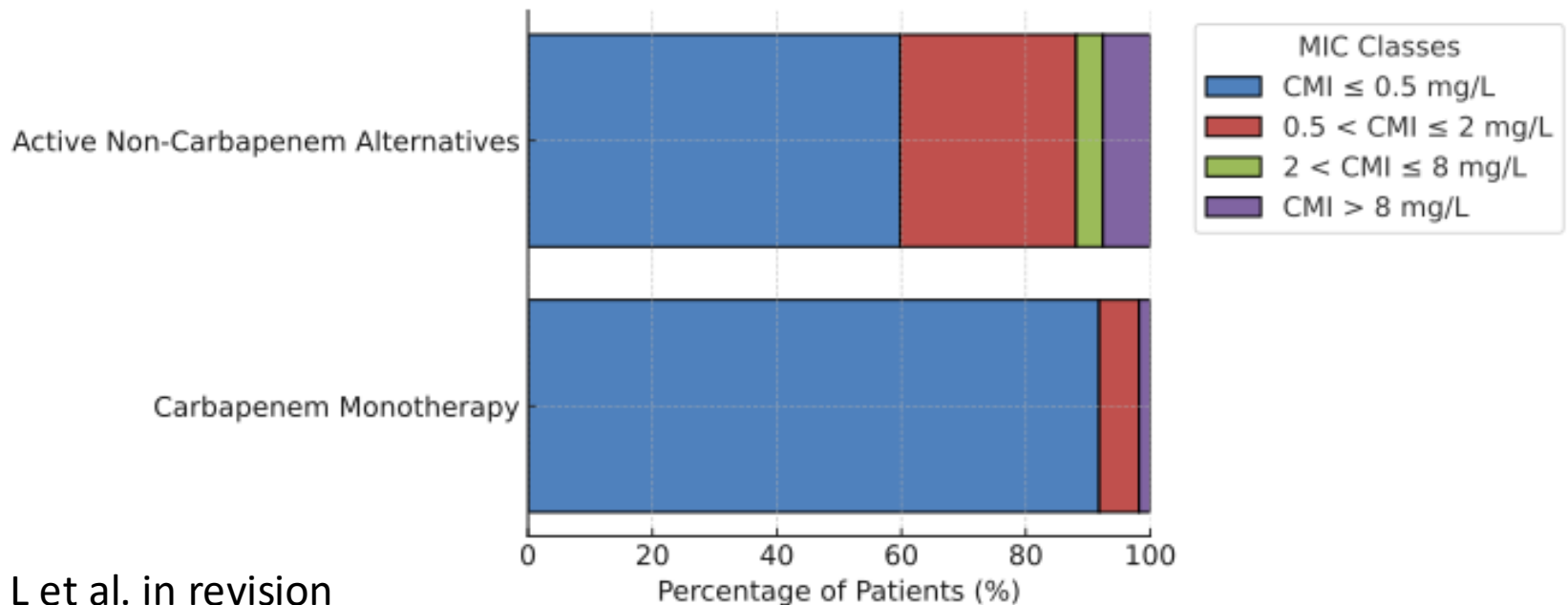


# Les carbapénèmases de type OXA-48

## Impact clinique de cette résistance de bas niveau

### Summary of Studies Comparing Clinical Efficacy of Carbapenems and Alternative Therapies Against OXA-48-Producing *Enterobacterales*

- ❑ 159 patients treated with carbapenem monotherapy
  - ❑ 91.8% displaying meropenem MIC  $\leq 0.5$  mg/L
  - ❑ 6.3% displaying meropenem  $0.5$  mg/L  $\leq$  MIC  $\leq 2$  mg/L
- Susceptible at standard dosage**

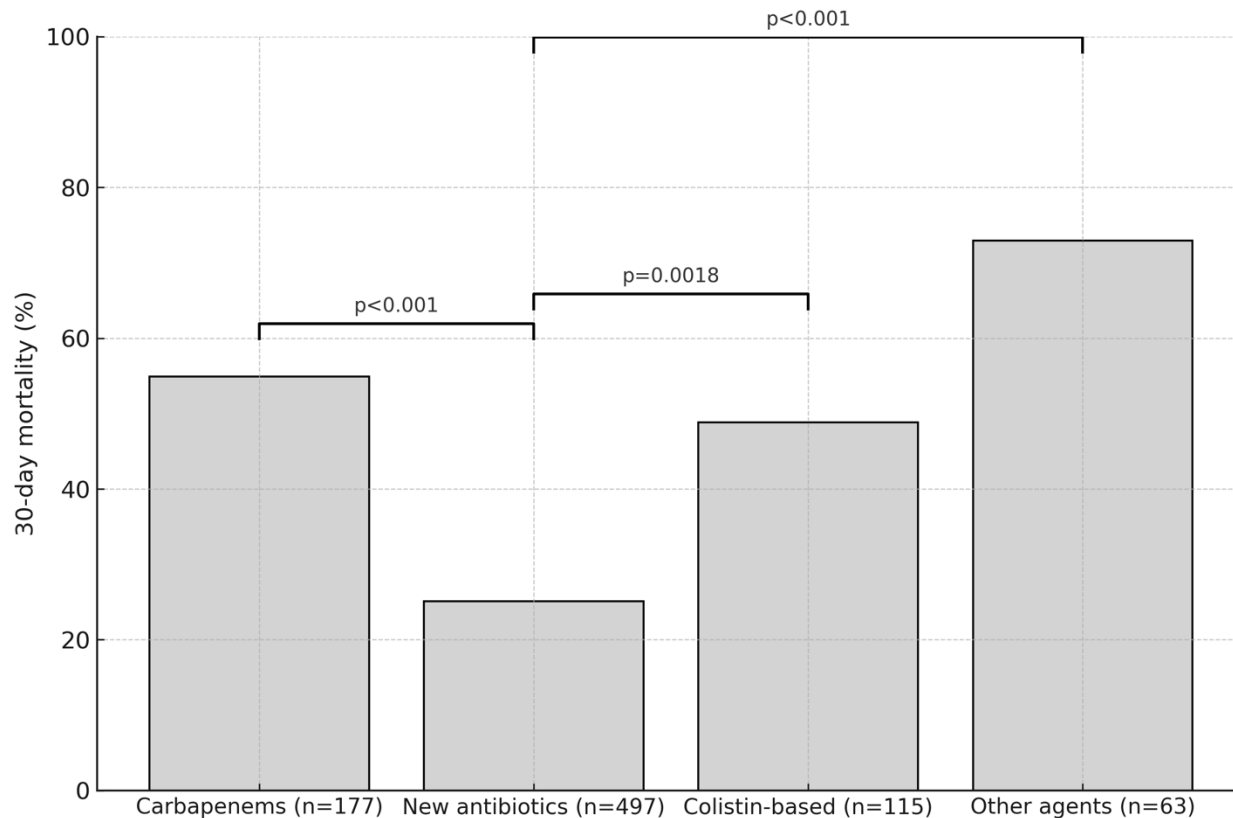




# Les carbapénèmases de type OXA-48

## Impact clinique de cette résistance de bas niveau

### Comparative 30-day mortality according to treatment class in OXA-48-producing Enterobacterales infections



New antibiotics included new molecules active on OXA-PE like ceftazidime-avibactam (n=483), cefepime-taniborbactam (n=4) and cefiderocol (n=10).



# Les carbapénèmases de type OXA-48

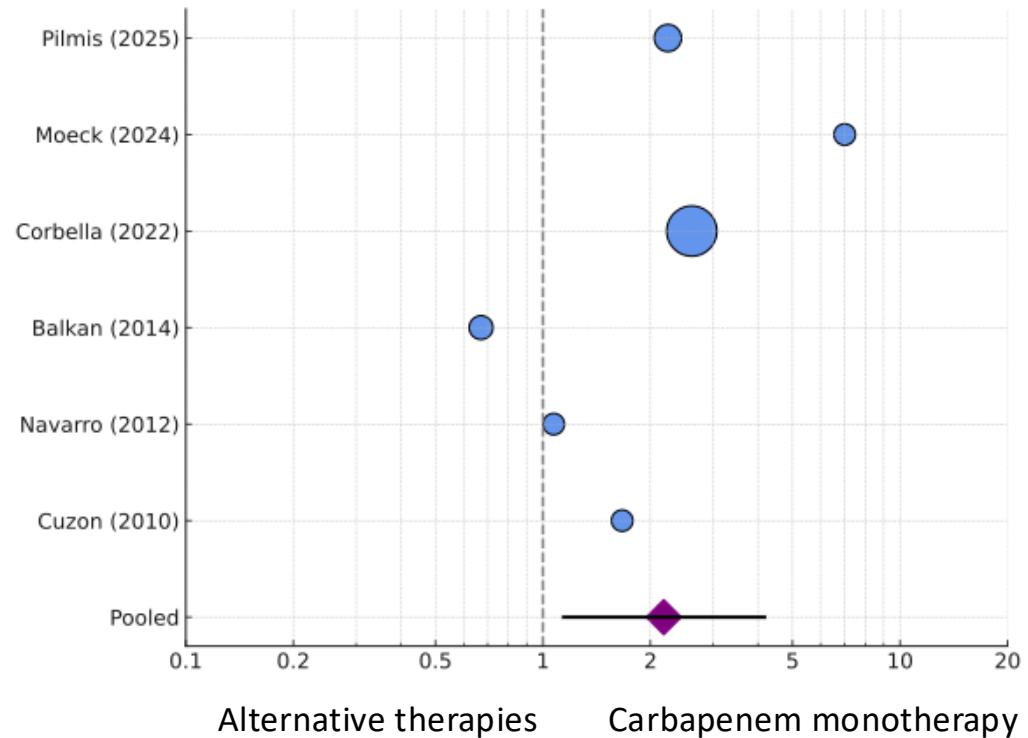
## Impact clinique de cette résistance de bas niveau

Meta-analysis on 6 studies were both arms available (63 patients)

Total number of subjects	Carbapenem Group		Non-Carbapenem Group	
	n	Failure Rate (%)	n	Failure Rate (%)
43	7	57.1	36	36.1
6	2	50.0	3	0.0
137	44	70.4	73	50.6
36	5	40.0	31	51.6
30	4	75.0	26	69.0
7	1	100.0	6	60.0

Carbapenem alone therapy is associated with a significantly higher risk of clinical failure compared to alternative treatments (OR: 1.98; 95% CI: 1.06–3.70)

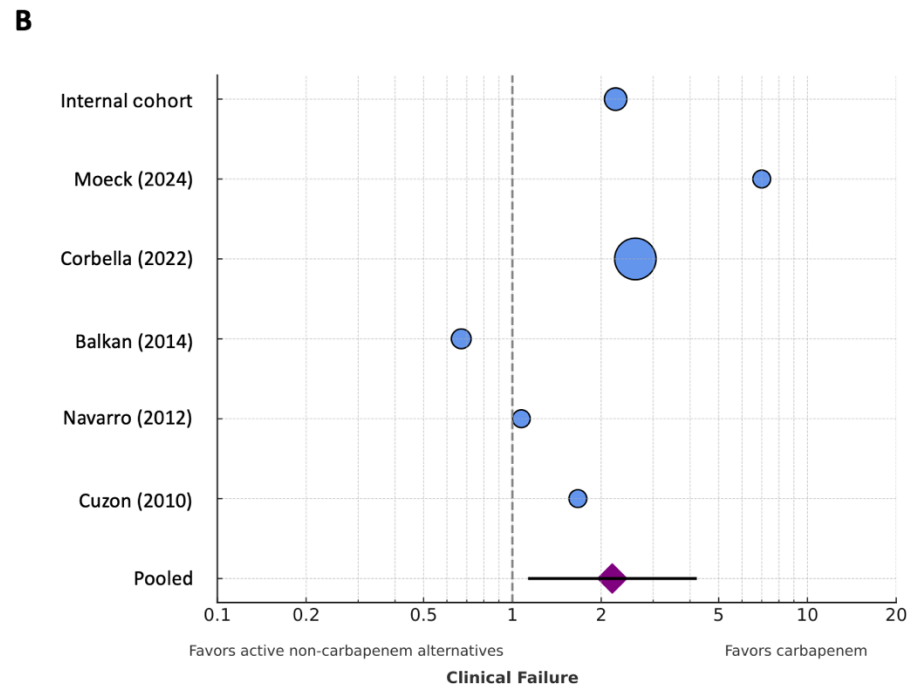
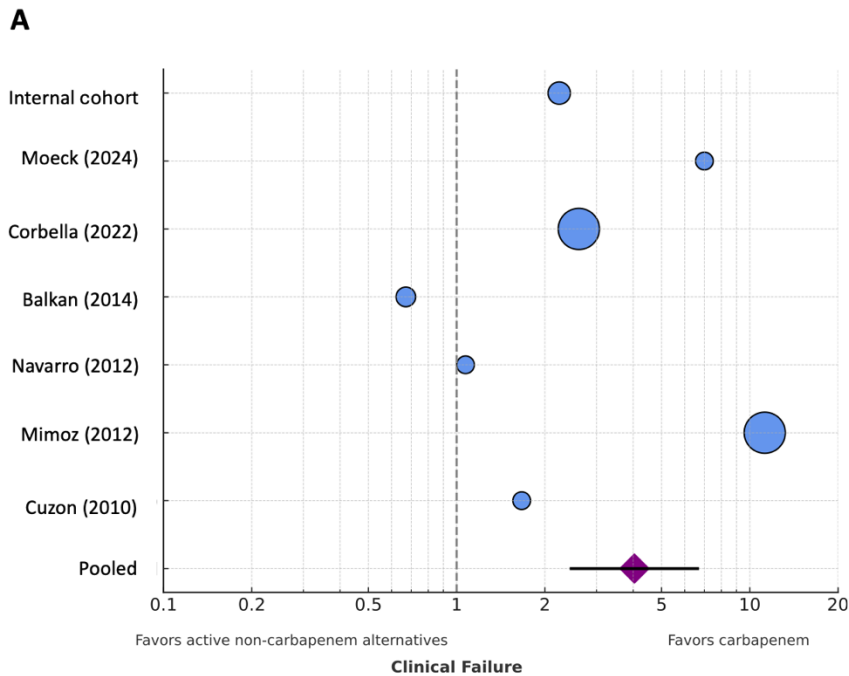
Risk of clinical failure



# Les carbapénèmases de type OXA-48

## Impact clinique de cette résistance de bas niveau

Bubble plots of therapeutic failure including (A) or excluding (B) preclinical study of Mimoz *et al.*



Risque d'échec clinique x 2 malgré une apparente sensibilité aux carbapénèmes

⇒ Conséquences en microbiologie: Interprétation par les microbiologistes

# Les carbapénèmases de type OXA-48

## Impact pour le microbiologiste

### EPC sensibles aux carbapénèmes: carbapénèmes ou autres?



Société Française  
de Microbiologie

- Ne jamais rendre sensible aux carbapénèmes à posologie standard pour une souche productrice de carbapénémase
- Préférer les alternatives thérapeutiques disponibles en fonction du mécanisme de résistance
- Si l'utilisation d'un carbapénème est souhaitée: « Forte posologie » + autre antibiotique actif



EUCAST

EUROPEAN COMMITTEE  
ON ANTIMICROBIAL  
SUSCEPTIBILITY TESTING

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

Some isolates that produce carbapenemase are categorised as susceptible with the current breakpoints and should be reported as tested, i.e. the presence or absence of a carbapenemase does not in itself influence the categorisation of susceptibility.

Carbapenemase detection and characterisation are recommended for public health and infection control purposes.

# Les carbapénèmases de type OXA-48

## Impact pour le microbiologiste

### EPC sensibles aux carbapénèmes: carbapénèmes ou autres?



Société Française  
de Microbiologie

- Ne jamais rendre sensible aux carbapénèmes à posologie standard pour une souche productrice de carbapénémase
- Préférer les alternatives thérapeutiques disponibles en fonction du mécanisme de résistance
- Si l'utilisation d'un carbapénème est souhaitée: « Forte posologie » + autre antibiotique actif



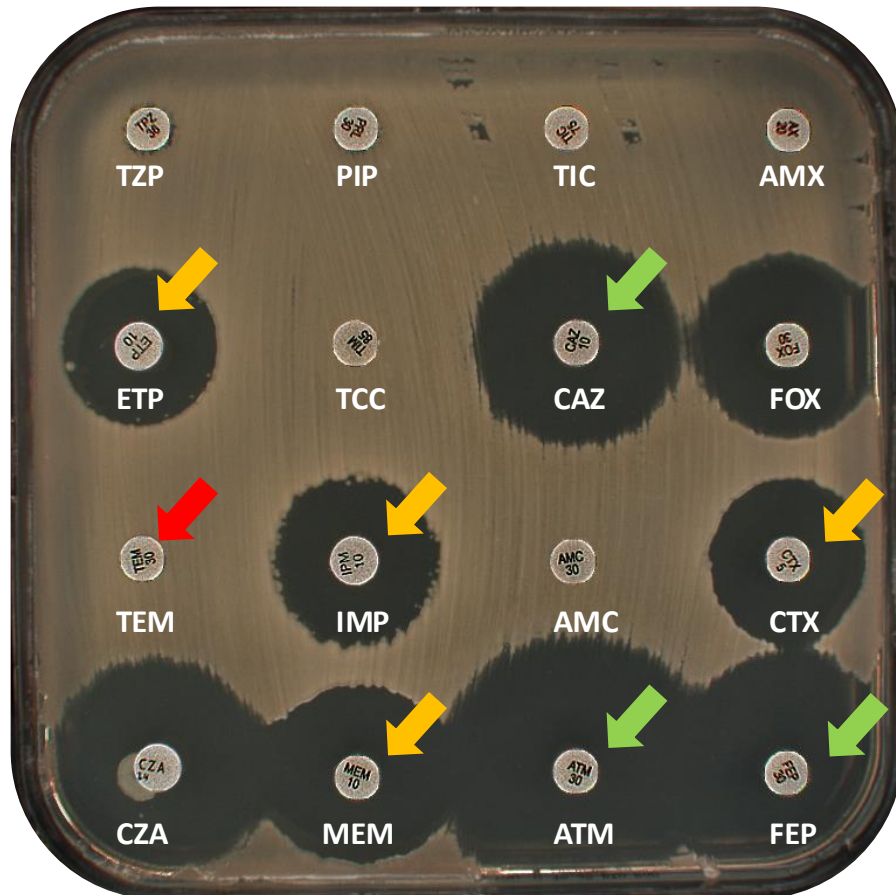
~~Some isolates that produce carbapenemase are categorised as susceptible with the current breakpoints and should be reported as tested, i.e. the presence or absence of a carbapenemase does not in itself influence the categorisation of susceptibility.~~

Carbapenemase detection and characterisation are recommended for public health and infection control purposes.



**Toutes les C3G / C4G ne se valent pas**

## OXA-48 producing *E. coli*



- Hydrolyse significative : **Céfotaxime (CTX)**  
**Ceftriaxone**  
**Interprétation R**      **Ceftolozane**
- Absence d'hydrolyse : **Ceftazidime (CAZ)**  
**Cefépime (FEP)**  
**Interprétation S**      **Aztréonam (ATM)**

# Les carbapénèmases

## Impact clinique d'une résistance de bas niveau



Effect of Resistance Mechanisms on the Inoculum Effect of Carbapenem in *Klebsiella pneumoniae* Isolates with Borderline Carbapenem Resistance

Amos Adler, Ma'ayan Ben-Dalak, Ina Chmelnitsky, Yehuda Carmeli

National Center for Infection Control, Ministry of Health, Tel Aviv, Israel; Section of Epidemiology, Tel-Aviv Sourasky Medical Center, Tel Aviv, Israel

August 2015 Volume 59 Number 8

Evaluation sur 32 *K. pneumoniae* (9 CTX-M, 9 KPC, 12 OXA-48, 2 VIM) possédant des **CMI borderline aux carbapénèmes** de :

- **Effet inoculum** (CMI meropenem avec un inoculum à  $10^5$  ou  $10^6$  vs standard  $10^4$ )
- **CMB/CMI** Imipénème et méropénème



# Les carbapénèmases

	Strain	β-Lactamase gene(s)	BOX-PCR type	MIC (μg/ml) of <sup>a</sup> :			Amino acid sequence of <sup>b</sup> :			Inoculum effect	Imipenem MIC/ MBC (μg/ml) <sup>c</sup>	Meropenem MIC/ MBC (μg/ml) <sup>c</sup>
				Imi	Mero	Ert	OmpK35	OmpK36	OmpK37			
<b>CTX-M</b>	IH9	<i>bla</i> <sub>CTX-M-2</sub>	A	0.5	0.5	4	I	NS	I	Negative	0.25/0.5	2/2
	3154	<i>bla</i> <sub>CTX-M-15</sub>	B	0.25	2	≥32	I	T	I	Negative	0.5/0.5	2/4
	8562	<i>bla</i> <sub>CTX-M-15</sub>	C	0.25	2	16	I	I	T	Positive	0.5/1	2/2
	8486	<i>bla</i> <sub>CTX-M-15</sub>	D	1	2	8	I	I	I	Negative	0.5/2	2/4
	4893	<i>bla</i> <sub>CTX-M-14</sub>	B	0.25	0.5	8	NS	I	I	Negative	0.5/1	1/1
	7524	<i>bla</i> <sub>CTX-M-15</sub>	E	0.5	1	8	T	I	I	Positive	0.5/1	1/1
	4703	<i>bla</i> <sub>CTX-M-2</sub>	F	0.25	0.5	8	T	I	I	Positive	0.25/0.5	0.5/0.5
	4667	<i>bla</i> <sub>CTX-M-15</sub> , <i>bla</i> <sub>CTX-M-2</sub>	G	0.25	1	2	I	I	I	Negative	0.5/1	1/1
	5466	<i>bla</i> <sub>CTX-M-2</sub>	H	2	0.5	16	T	I	I	Negative	0.5/1	0.5/2
<b>KPC</b>	10010	<i>bla</i> <sub>KPC-3</sub>	ST258	2	2	8	I	I	I	Positive	8/8	8/8
	3728	<i>bla</i> <sub>KPC-3</sub>	J	2	4	4	I	I	I	Positive	8/8	32/32
	3581	<i>bla</i> <sub>KPC-3</sub>	J	4	2	4	I	I	I	Positive	8/8	32/32
	10001	<i>bla</i> <sub>KPC-3</sub>	ST258	0.5	0.25	2	I	I	NS	Positive	4/16	8/8
	10009	<i>bla</i> <sub>KPC-3</sub>	ST258	0.5	1	8	I	I	I	Positive	8/8	1/2
	10014	<i>bla</i> <sub>KPC-3</sub>	I	1	1	8	I	I	I	Positive	4/8	1/≥16
	5643	<i>bla</i> <sub>KPC-3</sub>	K	4	2	8	I	I	I	Positive	2/8	8/16
	7212	<i>bla</i> <sub>KPC-3</sub>	I	2	4	≥32	I	I	I	Positive	16/16	≥64/NA <sup>d</sup>
	4234	<i>bla</i> <sub>KPC-2</sub>	L	4	1	8	I	T	I	Positive	4/8	16/32
<b>OXA-48</b>	8367	<i>bla</i> <sub>OXA-48</sub>	X	1	2	16	I	I	I	Negative	2/4	2/2
	Y1308	<i>bla</i> <sub>OXA-48</sub>	M	1	1	16	T	I	I	Positive	2/2	1/8
	Y1379	<i>bla</i> <sub>OXA-48</sub>	N	1	0.5	4	I	I	I	Positive	2/2	2/2
	Y1554	<i>bla</i> <sub>OXA-48</sub>	O	1	0.5	4	I	I	I	Positive	2/4	0.5/2
	Y1800	<i>bla</i> <sub>OXA-48</sub>	N	1	0.5	4	I	I	T	Positive	4/8	2/2
	Y1966	<i>bla</i> <sub>OXA-48</sub>	P	1	0.5	4	I	I	I	Positive	2/2	0.5/0.5
	Y1967	<i>bla</i> <sub>OXA-48</sub>	O	0.5	2	16	T	I	I	Positive	1/2	2/2
	Y2015	<i>bla</i> <sub>OXA-48</sub>	Q	1	0.5	4	I	I	I	Positive	1/1	0.5/2
	Y2065	<i>bla</i> <sub>OXA-48</sub>	M	0.5	0.5	16	T	I	I	Positive	0.5/2	1/2
	Y2153	<i>bla</i> <sub>OXA-48</sub>	R	1	1	16	I	I	I	Positive	1/1	2/2
	Y2183	<i>bla</i> <sub>OXA-48</sub>	S	1	0.5	4	I	I	I	Positive	2/2	1/1
	Y2185	<i>bla</i> <sub>OXA-48</sub>	T	0.5	1	8	I	I	I	Positive	0.5/1	2/2
	<b>VIM</b>	Y2181	<i>bla</i> <sub>VIM-4</sub>	U	2	1	4	I	I	I	Positive	8/8
Y2279		<i>bla</i> <sub>VIM-1</sub>	V	4	1	4	I	I	I	Positive	4/8	≥32/NA <sup>d</sup>
Y2091		<i>bla</i> <sub>NDM-1</sub>	W	1	2	16	I	I	I	Positive	16/16	≥32/NA <sup>d</sup>



# Les carbapénèmases

## ➔ Effet inoculum

Strain	β-Lactamase gene(s)	BOX-PCR type	MIC (μg/ml) of <sup>a</sup> :			Amino acid sequence of <sup>b</sup> :			Inoculum effect	Imipenem MIC/ MBC (μg/ml) <sup>c</sup>	Meropenem MIC/ MBC (μg/ml) <sup>c</sup>	
			Imi	Mero	Ert	OmpK35	OmpK36	OmpK37				
<b>CTX-M</b>	IH9	<i>bla</i> <sub>CTX-M-2</sub>	A	0.5	0.5	4	I	NS	I	Negative	0.25/0.5	2/2
	3154	<i>bla</i> <sub>CTX-M-15</sub>	B	0.25	2	≥32	I	T	I	Negative	0.5/0.5	2/4
	8562	<i>bla</i> <sub>CTX-M-15</sub>	C	0.25	2	16	I	I	T	Positive	0.5/1	2/2
	8486	<i>bla</i> <sub>CTX-M-15</sub>	D	1	2	8	I	I	I	Negative	0.5/2	2/4
	4893	<i>bla</i> <sub>CTX-M-14</sub>	B	0.25	0.5	8	NS	I	I	Negative	0.5/1	1/1
	7524	<i>bla</i> <sub>CTX-M-15</sub>	E	0.5	1	8	T	I	I	Positive	0.5/1	1/1
	4703	<i>bla</i> <sub>CTX-M-2</sub>	F	0.25	0.5	8	T	I	I	Positive	0.25/0.5	0.5/0.5
	4667	<i>bla</i> <sub>CTX-M-15</sub> , <i>bla</i> <sub>CTX-M-2</sub>	G	0.25	1	2	I	I	I	Negative	0.5/1	1/1
	5466	<i>bla</i> <sub>CTX-M-2</sub>	H	2	0.5	16	T	I	I	Negative	0.5/1	0.5/2
<b>KPC</b>	10010	<i>bla</i> <sub>KPC-3</sub>	ST258	2	2	8	I	I	I	Positive	8/8	8/8
	3728	<i>bla</i> <sub>KPC-3</sub>	J	2	4	4	I	I	I	Positive	8/8	32/32
	3581	<i>bla</i> <sub>KPC-3</sub>	J	4	2	4	I	I	I	Positive	8/8	32/32
	10001	<i>bla</i> <sub>KPC-3</sub>	ST258	0.5	0.25	2	I	I	NS	Positive	4/16	8/8
	10009	<i>bla</i> <sub>KPC-3</sub>	ST258	0.5	1	8	I	I	I	Positive	8/8	1/2
	10014	<i>bla</i> <sub>KPC-3</sub>	I	1	1	8	I	I	I	Positive	4/8	1/≥16
	5643	<i>bla</i> <sub>KPC-3</sub>	K	4	2	8	I	I	I	Positive	2/8	8/16
	7212	<i>bla</i> <sub>KPC-3</sub>	I	2	4	≥32	I	I	I	Positive	16/16	≥64/NA <sup>d</sup>
	4234	<i>bla</i> <sub>KPC-2</sub>	L	4	1	8	I	T	I	Positive	4/8	16/32
<b>OXA-48</b>	8367	<i>bla</i> <sub>OXA-48</sub>	X	1	2	16	I	I	I	Negative	2/4	2/2
	Y1308	<i>bla</i> <sub>OXA-48</sub>	M	1	1	16	T	I	I	Positive	2/2	1/8
	Y1379	<i>bla</i> <sub>OXA-48</sub>	N	1	0.5	4	I	I	I	Positive	2/2	2/2
	Y1554	<i>bla</i> <sub>OXA-48</sub>	O	1	0.5	4	I	I	I	Positive	2/4	0.5/2
	Y1800	<i>bla</i> <sub>OXA-48</sub>	N	1	0.5	4	I	I	T	Positive	4/8	2/2
	Y1966	<i>bla</i> <sub>OXA-48</sub>	P	1	0.5	4	I	I	I	Positive	2/2	0.5/0.5
	Y1967	<i>bla</i> <sub>OXA-48</sub>	O	0.5	2	16	T	I	I	Positive	1/2	2/2
	Y2015	<i>bla</i> <sub>OXA-48</sub>	Q	1	0.5	4	I	I	I	Positive	1/1	0.5/2
	Y2065	<i>bla</i> <sub>OXA-48</sub>	M	0.5	0.5	16	T	I	I	Positive	0.5/2	1/2
	Y2153	<i>bla</i> <sub>OXA-48</sub>	R	1	1	16	I	I	I	Positive	1/1	2/2
	Y2183	<i>bla</i> <sub>OXA-48</sub>	S	1	0.5	4	I	I	I	Positive	2/2	1/1
	Y2185	<i>bla</i> <sub>OXA-48</sub>	T	0.5	1	8	I	I	I	Positive	0.5/1	2/2
<b>VIM</b>	Y2181	<i>bla</i> <sub>VIM-4</sub>	U	2	1	4	I	I	I	Positive	8/8	≥32/NA <sup>d</sup>
	Y2279	<i>bla</i> <sub>VIM-1</sub>	V	4	1	4	I	I	I	Positive	4/8	≥32/NA <sup>d</sup>
	Y2091	<i>bla</i> <sub>NDM-1</sub>	W	1	2	16	I	I	I	Positive	16/16	≥32/NA <sup>d</sup>



# Les carbapénèmases

## ➔ Effet inoculum et ➔ CMB/CMi

Strain	β-Lactamase gene(s)	BOX-PCR type	MIC (μg/ml) of <sup>a</sup> :			Amino acid sequence of <sup>b</sup> :			Inoculum effect	Imipenem MIC/ MBC (μg/ml) <sup>c</sup>	Meropenem MIC/ MBC (μg/ml) <sup>c</sup>	CMB/CMi ≥ 4	
			Imi	Mero	Ert	OmpK35	OmpK36	OmpK37					
CTX-M	IH9	<i>bla</i> <sub>CTX-M-2</sub>	A	0.5	0.5	4	I	NS	I	Negative	0.25/0.5	2/2	
	3154	<i>bla</i> <sub>CTX-M-15</sub>	B	0.25	2	≥32	I	T	I	Negative	0.5/0.5	2/4	
	8562	<i>bla</i> <sub>CTX-M-15</sub>	C	0.25	2	16	I	I	T	Positive	0.5/1	2/2	
	8486	<i>bla</i> <sub>CTX-M-15</sub>	D	1	2	8	I	I	I	Negative	0.5/2	2/4	
	4893	<i>bla</i> <sub>CTX-M-14</sub>	B	0.25	0.5	8	NS	I	I	Negative	0.5/1	1/1	
	7524	<i>bla</i> <sub>CTX-M-15</sub>	E	0.5	1	8	T	I	I	Positive	0.5/1	1/1	
	4703	<i>bla</i> <sub>CTX-M-2</sub>	F	0.25	0.5	8	T	I	I	Positive	0.25/0.5	0.5/0.5	
	4667	<i>bla</i> <sub>CTX-M-15</sub> , <i>bla</i> <sub>CTX-M-2</sub>	G	0.25	1	2	I	I	I	Negative	0.5/1	1/1	
	5466	<i>bla</i> <sub>CTX-M-2</sub>	H	2	0.5	16	T	I	I	Negative	0.5/1	0.5/2	
KPC	10010	<i>bla</i> <sub>KPC-3</sub>	ST258	2	2	8	I	I	I	Positive	8/8	8/8	
	3728	<i>bla</i> <sub>KPC-3</sub>	J	2	4	4	I	I	I	Positive	8/8	32/32	
	3581	<i>bla</i> <sub>KPC-3</sub>	J	4	2	4	I	I	I	Positive	8/8	32/32	
	10001	<i>bla</i> <sub>KPC-3</sub>	ST258	0.5	0.25	2	I	I	NS	Positive	4/16	8/8	
	10009	<i>bla</i> <sub>KPC-3</sub>	ST258	0.5	1	8	I	I	I	Positive	8/8	1/2	
	10014	<i>bla</i> <sub>KPC-3</sub>	I	1	1	8	I	I	I	Positive	4/8	1/≥16	
	5643	<i>bla</i> <sub>KPC-3</sub>	K	4	2	8	I	I	I	Positive	2/8	8/16	
	7212	<i>bla</i> <sub>KPC-3</sub>	I	2	4	≥32	I	I	I	Positive	16/16	≥64/NA <sup>d</sup>	
4234	<i>bla</i> <sub>KPC-2</sub>	L	4	1	8	I	T	I	Positive	4/8	16/32		
OXA-48	8367	<i>bla</i> <sub>OXA-48</sub>	X	1	2	16	I	I	I	Negative	2/4	2/2	
	Y1308	<i>bla</i> <sub>OXA-48</sub>	M	1	1	16	T	I	I	Positive	2/2	1/8	
	Y1379	<i>bla</i> <sub>OXA-48</sub>	N	1	0.5	4	I	I	I	Positive	2/2	2/2	
	Y1554	<i>bla</i> <sub>OXA-48</sub>	O	1	0.5	4	I	I	I	Positive	2/4	0.5/2	
	Y1800	<i>bla</i> <sub>OXA-48</sub>	N	1	0.5	4	I	I	T	Positive	4/8	2/2	
	Y1966	<i>bla</i> <sub>OXA-48</sub>	P	1	0.5	4	I	I	I	Positive	2/2	0.5/0.5	
	Y1967	<i>bla</i> <sub>OXA-48</sub>	O	0.5	2	16	T	I	I	Positive	1/2	2/2	
	Y2015	<i>bla</i> <sub>OXA-48</sub>	Q	1	0.5	4	I	I	I	Positive	1/1	0.5/2	
	Y2065	<i>bla</i> <sub>OXA-48</sub>	M	0.5	0.5	16	T	I	I	Positive	0.5/2	1/2	
	Y2153	<i>bla</i> <sub>OXA-48</sub>	R	1	1	16	I	I	I	Positive	1/1	2/2	
	Y2183	<i>bla</i> <sub>OXA-48</sub>	S	1	0.5	4	I	I	I	Positive	2/2	1/1	
	Y2185	<i>bla</i> <sub>OXA-48</sub>	T	0.5	1	8	I	I	I	Positive	0.5/1	2/2	
VIM	Y2181	<i>bla</i> <sub>VIM-4</sub>	U	2	1	4	I	I	I	Positive	8/8	≥32/NA <sup>d</sup>	
	Y2279	<i>bla</i> <sub>VIM-1</sub>	V	4	1	4	I	I	I	Positive	4/8	≥32/NA <sup>d</sup>	
	Y2091	<i>bla</i> <sub>NDM-1</sub>	W	1	2	16	I	I	I	Positive	16/16	≥32/NA <sup>d</sup>	

## □ Résistances de bas niveau

- Définition
- Impact clinique

## □ **Résistance hétérogène (ou hétérorésistance)**

- **Définition et méthodes de détection**
- Mécanismes et impact cliniques
  - Mécanismes de résistance stables
  - Mécanismes de résistance instables

## □ A mi-chemin entre résistance de bas niveau et hétérorésistance

# Hétérorésistance

## Définition

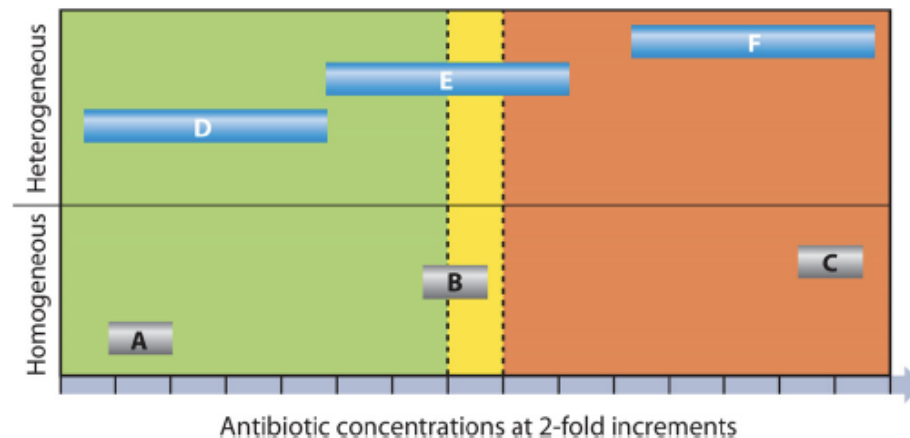
Au sein d'une **population bactérienne isogénique**, plusieurs **sous-populations** présentent une sensibilité différente à un antibiotique



Antimicrobial Heteroresistance: an Emerging Field in Need of Clarity

Omar M. El-Halfawy,<sup>a,b</sup> Miguel A. Valvano<sup>a,c</sup>

January 2015 Volume 28 Number 1



# Hétérorésistance

## Méthodes de détection

### Diffusion en milieu solide : E-test ou disque

= Méthode de **screening** à confirmer par Population Analysis Profiling (PAP)

**Présence de colonies dans la zone d'inhibition**

### CMI en milieu liquide (microdilution)

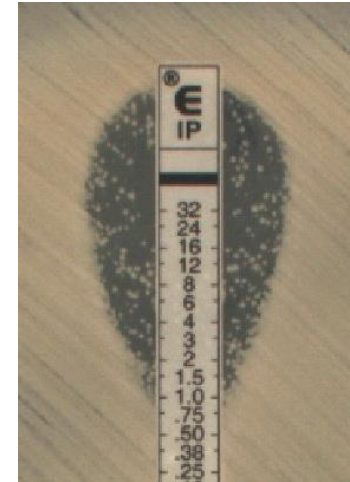
CMI non reproductibles

**Présence de saut** (« skip well »)

### Population Analysis Profiling (PAP)

= Quantification de la culture bactérienne avec différentes concentrations d'antibiotique

- Comptage des CFU
- Concentrations croissantes d'ATB (2x)

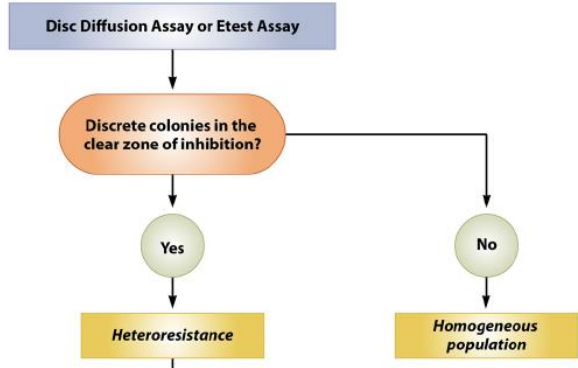


**Non applicable  
en routine**



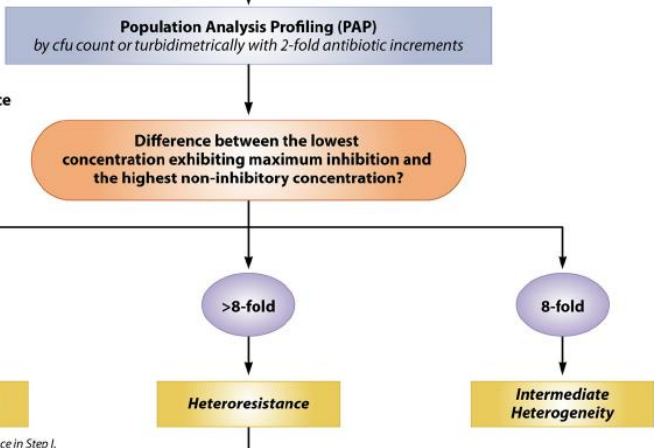
# Antibiogramme (2 jours)

**Step I**  
Preliminary detection of heteroresistance  
*Parallel to routine antibiotic sensitivity testing*

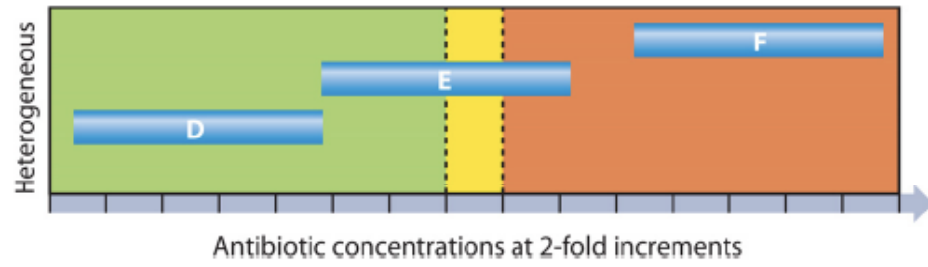
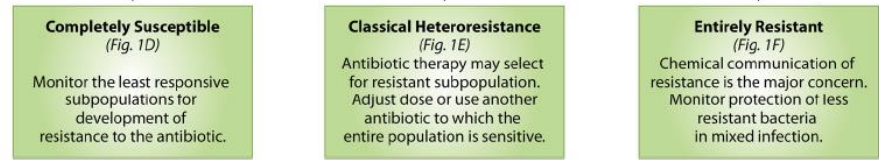


# Plusieurs jours (ou semaines)

**Step II**  
Confirmation of heteroresistance



*Unlikely if positive for heteroresistance in Step I.*



## □ Résistances de bas niveau

- Définition
- Impact clinique

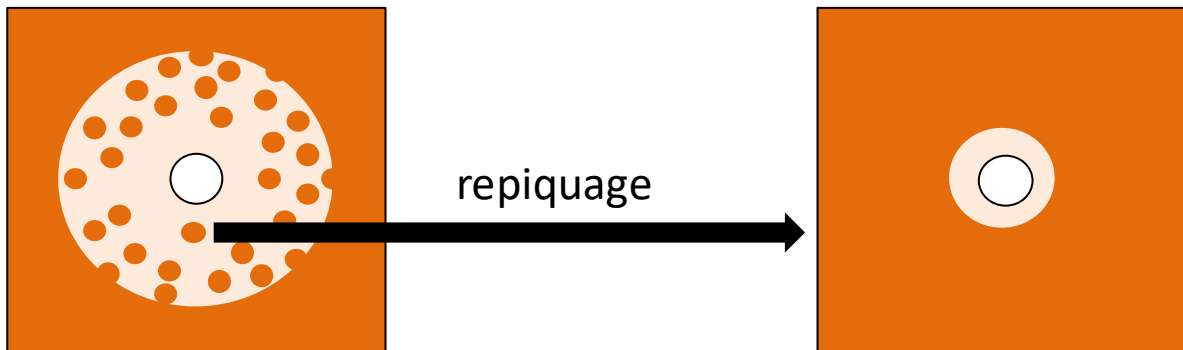
## □ **Résistance hétérogène (ou hétérorésistance)**

- Définition et méthodes de détection
- **Mécanismes et impact cliniques**
  - Mécanismes de résistance stables
  - Mécanismes de résistance instables

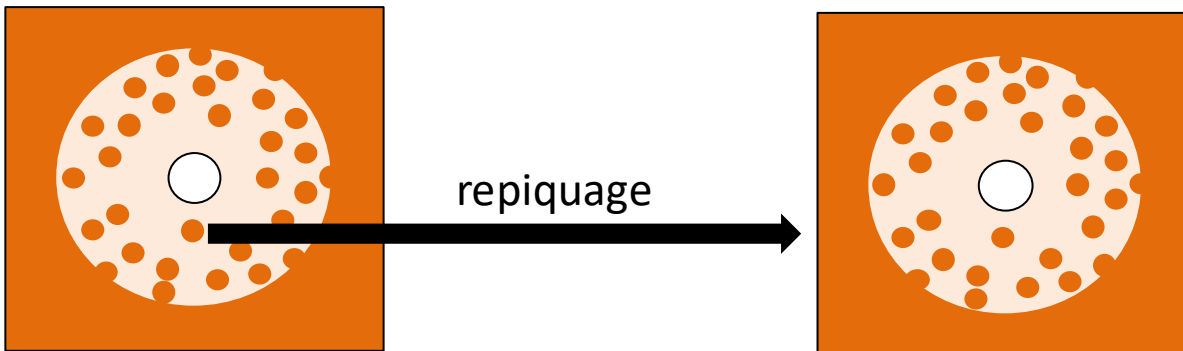
## □ A mi-chemin entre résistance de bas niveau et hétérorésistance

# Controverse sur les mécanismes à considérés comme responsables d'hétérorésistance

## □ Les mécanismes de résistance **stables**

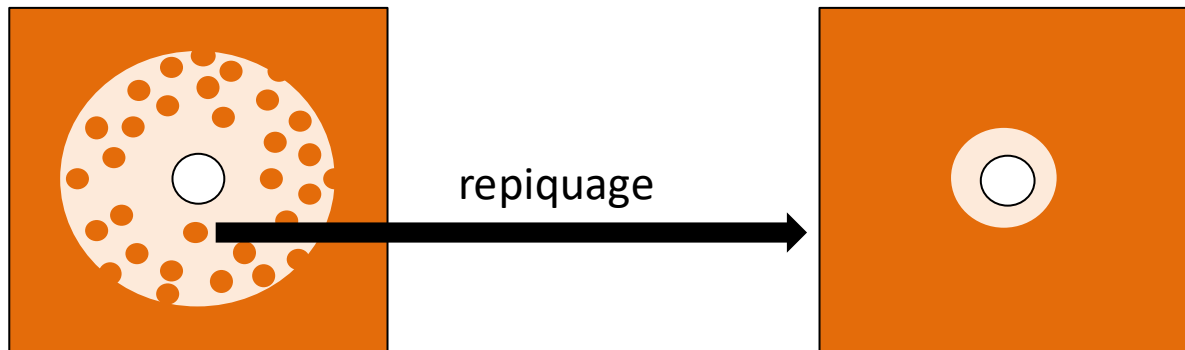


## □ Les mécanismes de résistance **instables**



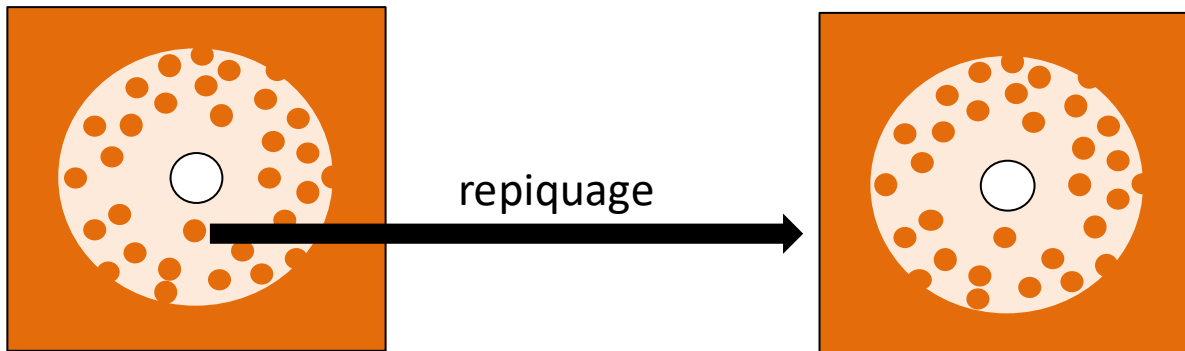
# Controverse sur les mécanismes à considérer comme responsables d'hétérorésistance

## □ Les mécanismes de résistance **stables**



**Mutants +++**  
**Hétérorésistance**  
**???**

## □ Les mécanismes de résistance **instables**



**Hétérorésistance**  
**+++**

## □ Résistances de bas niveau

- Définition
- Impact clinique
- Impact diagnostic

## □ **Résistance hétérogène (ou hétérorésistance)**

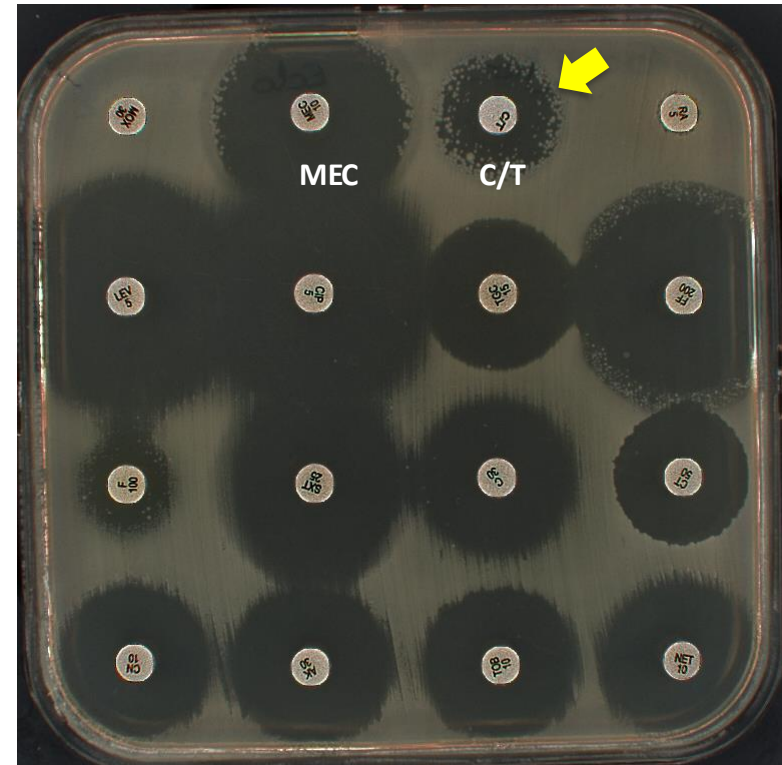
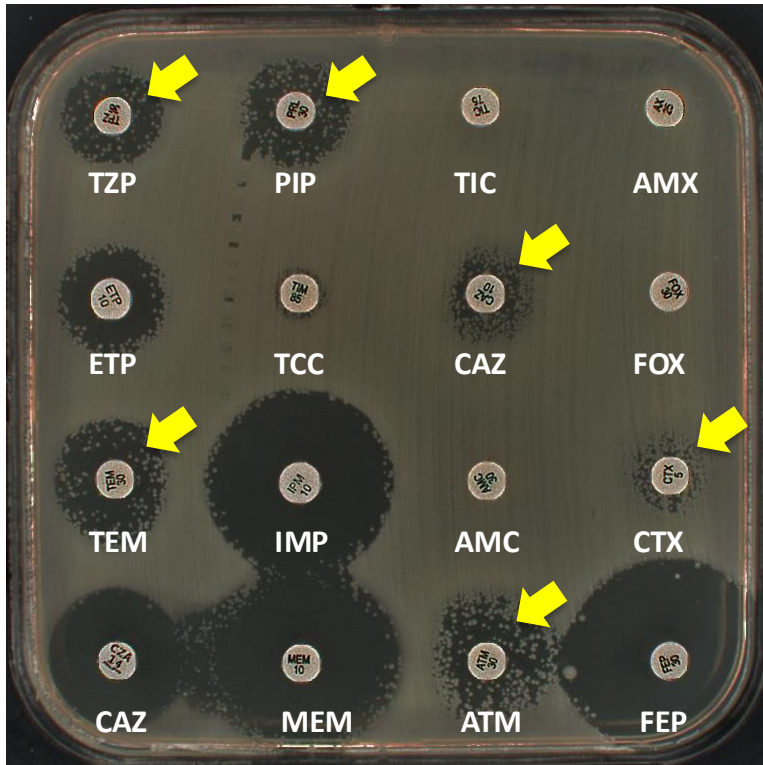
- Définition et méthodes de détection
- **Mécanismes et impact cliniques**
  - **Mécanismes de résistance stables**
  - Mécanismes de résistance instables

## □ A mi-chemin entre résistance de bas niveau et hétérorésistance

# « Hétérorésistance » stable

## Ex 1 : dérégulation de la céphalosporinase

- ❑ Mutation ponctuelle *ampD* chez les entérobactéries du group III (fréquence  $10^{-4}$  à  $10^{-6}$ ) → « hétérorésistance » aux  $\beta$ -lactamines



*Enterobacter cloacae* complexe



# « Hétérorésistance » stable

## Ex 1 : dérégulation de la céphalosporinase Impact clinique

International Journal of Antimicrobial Agents 62 (2023) 106809

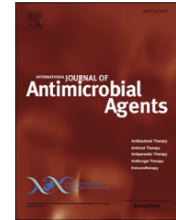


ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

International Journal of Antimicrobial Agents

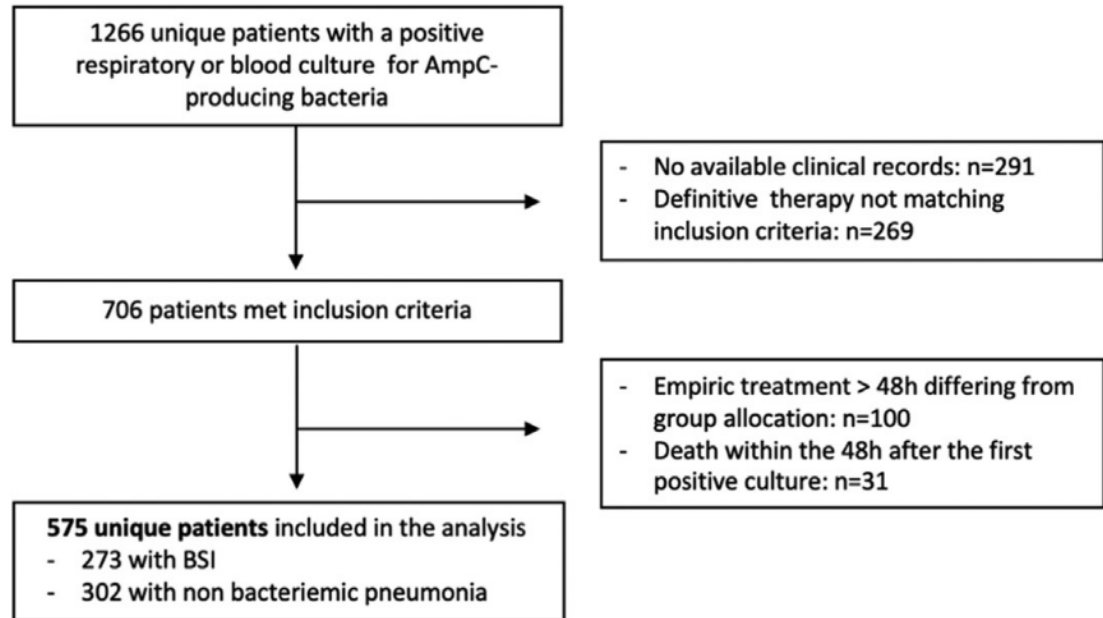
journal homepage: [www.elsevier.com/locate/ijantimicag](http://www.elsevier.com/locate/ijantimicag)



Effectiveness of third-generation cephalosporins or piperacillin compared with cefepime or carbapenems for severe infections caused by wild-type AmpC  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacterales: A multi-centre retrospective propensity-weighted study



Alexis Maillard<sup>a,\*</sup>, Tristan Delory<sup>b</sup>, Juliette Bernier<sup>c</sup>, Antoine Villa<sup>c</sup>, Khalil Chaibi<sup>d</sup>, Lélia Escaut<sup>e</sup>, Adrien Contejean<sup>f</sup>, Beatrice Bercot<sup>g</sup>, Jérôme Robert<sup>h,i</sup>, Fatma El Alaoui<sup>j</sup>, Jacques Tankovic<sup>k</sup>, Hélène Poupet<sup>l</sup>, Gaëlle Cuzon<sup>m</sup>, Matthieu Lafaurie<sup>n</sup>, Laure Surgers<sup>o,p</sup>, Adrien Joseph<sup>q</sup>, Olivier Paccoud<sup>a</sup>, Jean-Michel Molina<sup>n</sup>, Alexandre Bleibtreu<sup>a</sup>, for the Treatment of AmpC-producing Enterobacterales Study Group<sup>1</sup>



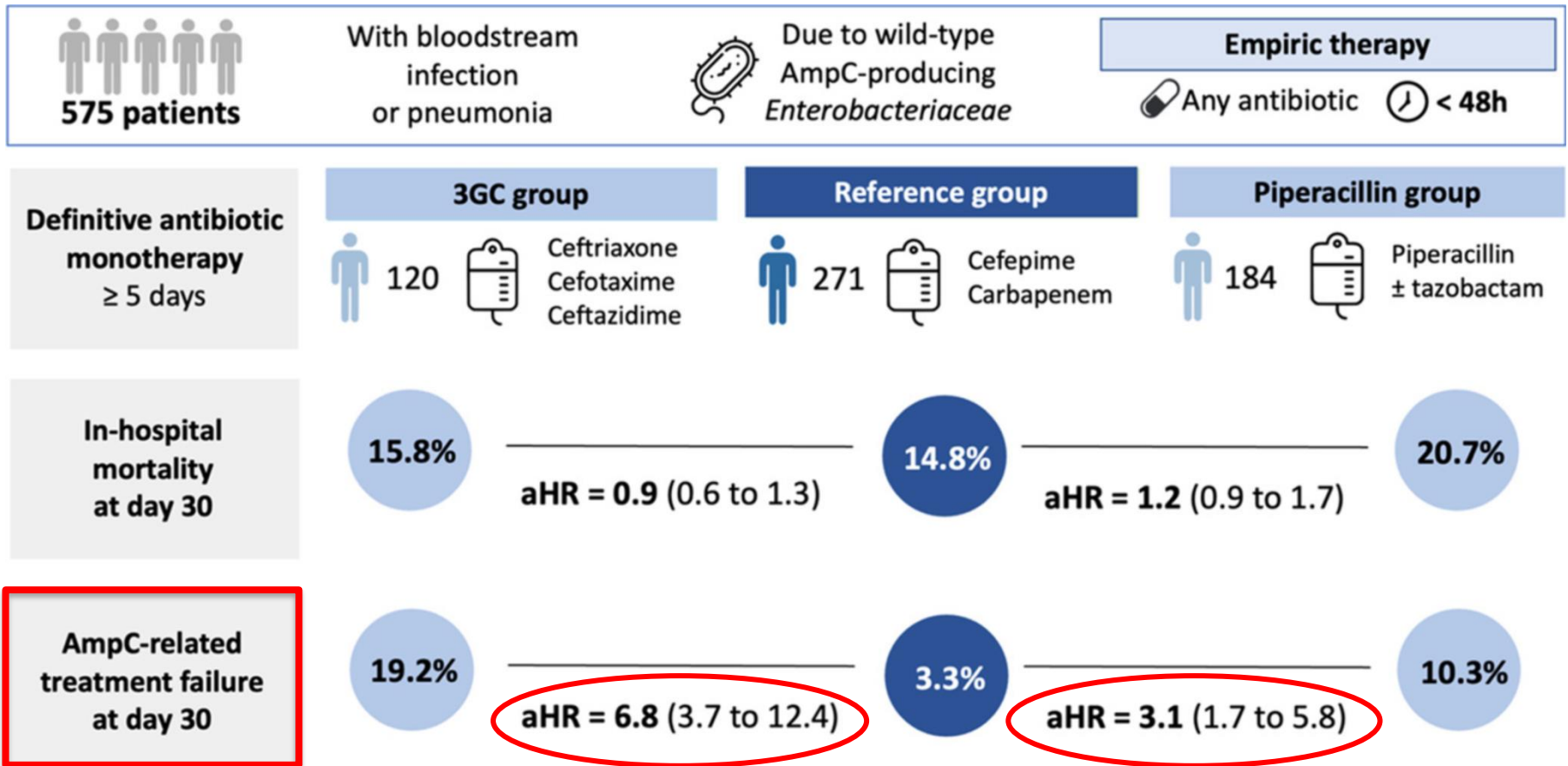
Definitive antibiotic therapy		
<b>3GC: n = 120</b>	<b>Piperacillin ± tazobactam: n = 184</b>	<b>Cefepime/carbapeneme: n = 271</b>
Cefotaxime : n = 84 Ceftriaxone : n = 24 Ceftazidime : n = 12	Piperacilline : n = 67 Piperacilline-tazobactam : n = 117	Cefepime : n = 229 Carbapenemes : n = 42
49 with BSI 71 with pneumonia	81 with BSI 103 with pneumonia	143 with BSI 128 with pneumonia

Reference group

# « Hétérorésistance » stable

## Ex 1 : dérégulation de la céphalosporinase

### Impact clinique : Préférer le céfepime ou le méropénème



3CG and Piperacillin increased the risk of AmpC related treatment failure, without change in 30-day mortality



# « Hétérorésistance » stable

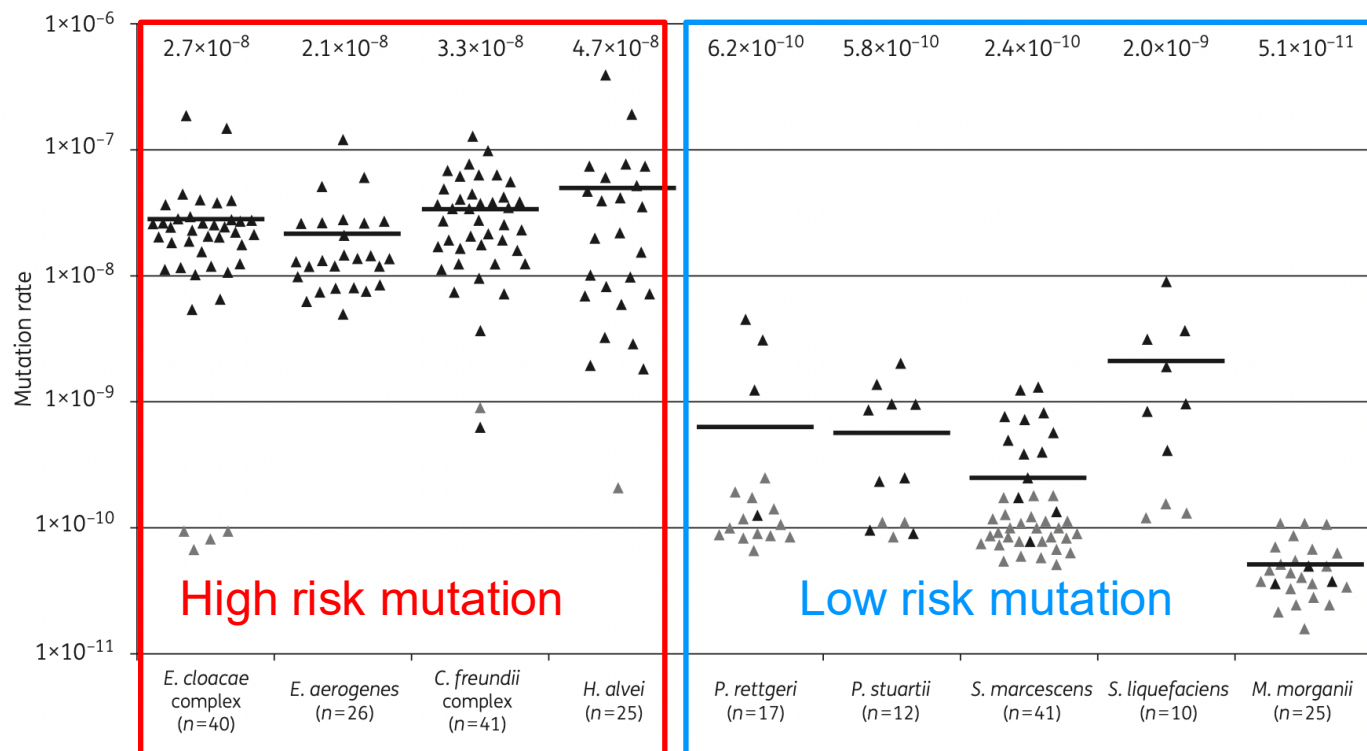
## Ex 1 : dérégulation de la céphalosporinase « High vs low mutator »

Journal of  
Antimicrobial  
Chemotherapy

Species-specific mutation rates for *ampC* derepression in  
Enterobacteriales with chromosomally encoded inducible  
AmpC  $\beta$ -lactamase

J Antimicrob Chemother 2018; 73: 1530–1536

Rebekka Kohlmann\*, Tobias Bähr and Sören G. Gatermann








# « Hétérorésistance » stable




## Ex 1 : dérégulation de la céphalosporinase Impact clinique

Pas de différence entre *high* et *low* mutator

Mutation rate of AmpC-beta-lactamase-producing Enterobacterales and treatment in clinical practice: A word of caution.

Maillard et al., 2024 | Clinical Infectious Diseases

 <b>575 patients</b>  <b>Wild type AmpC producing Enterobacterales</b>	 <b>53% Pneumonia</b>  <b>47% Bacteriemia</b>	<b>Definitive therapy</b>  <b>120 3<sup>rd</sup> Generation Cephalosporins</b> <b>184 Piperacillin ± Tazobactam</b> <b>271 Reference therapy: Cefepime or a Carbapenem</b>
---	--	--

<b>In vitro mutation rate for AmpC derepression</b>  <b>HIGH</b> <i>E. cloacae, K. aerogenes, C. freundii, H. alvei</i>  403  <b>LOW</b> <i>S. marcescens, M. morgani, Others</i>  172   <b>Multivariate model</b>	<b>All-cause mortality at day 30</b>	<b>Treatment failure due to AmpC overproduction at day 30</b>																					
	<table border="1"> <tr> <th>Overall</th> <th colspan="3">According to definitive therapy</th> </tr> <tr> <td rowspan="2"> <b>15%</b> p&gt;0.05  <b>21%</b> </td> <th>3<sup>rd</sup> Gen. Cephalo.</th> <th>Cefepime Carbapenem</th> <th>Piperacillin ± tazobactam</th> </tr> <tr> <td> <b>12%</b> ↔ <b>13%</b> ↔ <b>19%</b> p&gt;0.05      p&gt;0.05         </td> <td> <b>21%</b> ↔ <b>18%</b> ↔ <b>24%</b> p&gt;0.05      p&gt;0.05         </td> <td></td> </tr> </table> <p><b>No significant difference in mortality</b> High vs. Low mutation rate aHR = 0.7 (95%CI 0.5 to 1.1)</p>	Overall	According to definitive therapy			<b>15%</b> p>0.05  <b>21%</b>	3 <sup>rd</sup> Gen. Cephalo.	Cefepime Carbapenem	Piperacillin ± tazobactam	<b>12%</b> ↔ <b>13%</b> ↔ <b>19%</b> p>0.05      p>0.05	<b>21%</b> ↔ <b>18%</b> ↔ <b>24%</b> p>0.05      p>0.05		<table border="1"> <tr> <th>Overall</th> <th colspan="3">According to definitive therapy</th> </tr> <tr> <td rowspan="2"> <b>10%</b> p&gt;0.05  <b>6%</b> </td> <th>3<sup>rd</sup> Gen. Cephalo.</th> <th>Cefepime Carbapenem</th> <th>Piperacillin ± tazobactam</th> </tr> <tr> <td> <b>22%</b> ↔ <b>4%</b> ↔ <b>12%</b> p&lt;0.05      p&lt;0.05         </td> <td> <b>15%</b> ↔ <b>1%</b> ↔ <b>6%</b> p&lt;0.05      p&gt;0.05         </td> <td></td> </tr> </table> <p><b>Significant increase in AmpC related treatment failure</b> High vs. Low mutation rate aHR = 2.1 (95%CI 1.1 to 4.2)</p>	Overall	According to definitive therapy			<b>10%</b> p>0.05  <b>6%</b>	3 <sup>rd</sup> Gen. Cephalo.	Cefepime Carbapenem	Piperacillin ± tazobactam	<b>22%</b> ↔ <b>4%</b> ↔ <b>12%</b> p<0.05      p<0.05	<b>15%</b> ↔ <b>1%</b> ↔ <b>6%</b> p<0.05      p>0.05
Overall	According to definitive therapy																						
<b>15%</b> p>0.05  <b>21%</b>	3 <sup>rd</sup> Gen. Cephalo.	Cefepime Carbapenem	Piperacillin ± tazobactam																				
	<b>12%</b> ↔ <b>13%</b> ↔ <b>19%</b> p>0.05      p>0.05	<b>21%</b> ↔ <b>18%</b> ↔ <b>24%</b> p>0.05      p>0.05																					
Overall	According to definitive therapy																						
<b>10%</b> p>0.05  <b>6%</b>	3 <sup>rd</sup> Gen. Cephalo.	Cefepime Carbapenem	Piperacillin ± tazobactam																				
	<b>22%</b> ↔ <b>4%</b> ↔ <b>12%</b> p<0.05      p<0.05	<b>15%</b> ↔ <b>1%</b> ↔ <b>6%</b> p<0.05      p>0.05																					

# « Hétérorésistance » stable

## Ex 2 : mutation ponctuelle de la céphalosporinase Impact clinique sur **les nouvelles molécules**

- Enfant de 3 ans
- Atrésie des voies biliaires
- Deux transplantations hépatiques successives
- Pneumonie acquise sou ventilation à *P. aeruginosa* XDR sensible à:
  - **Ceftolozane-tazobactam (C/T): +++++**
  - Ceftazidime-avibactam (CAZ-AVI) : +/-
  - Colistine (COL): ++ (CMI = 1 mg/L)
- Traitement par colistine IV + aérosol

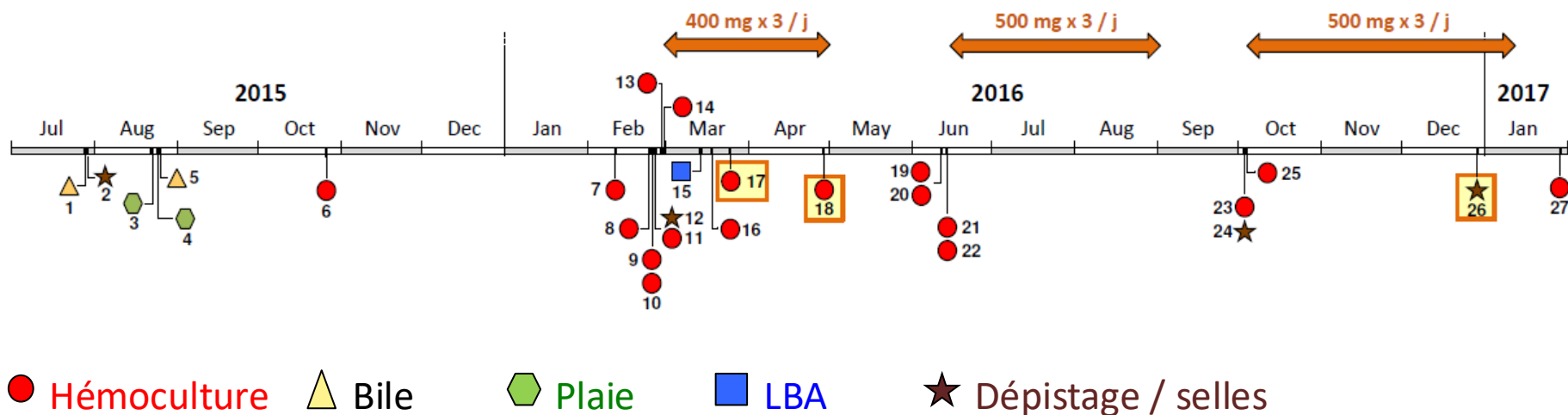


# « Hétérorésistance » stable

## Ex 2 : mutation ponctuelle de la céphalosporinase

### Impact clinique sur **les nouvelles molécules**

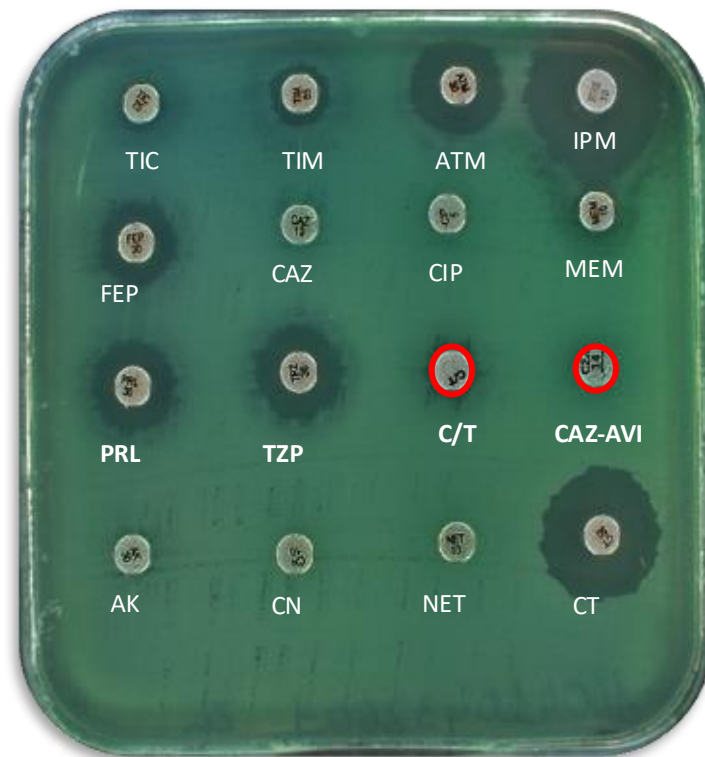
- 53 souches clinique de *P. aeruginosa* sur 2,5 années
- Acquisition d'une résistance au C/T sous traitement (3 souches)



# Phénotype de résistance intrigant



Resistance  
C/T et  
CAZ-AVI



# Phénotype de résistance intrigant

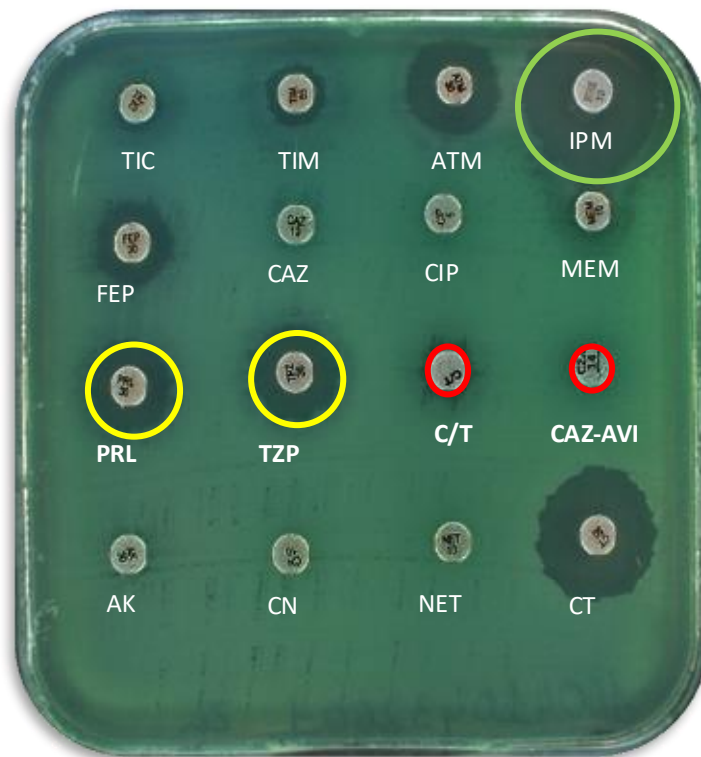


Resistance  
C/T et  
CAZ-AVI



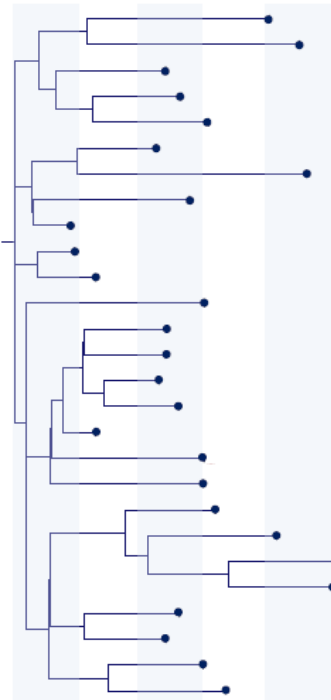
Restauration  
« partielle »  
sensibilité :

Piperacilline ±  
tazobactam  
ET  
Carbapénèmes





# Une unique mutation de l'AmpC (G183D)



5 SNPs

Sample	MIC (mg/L)						AmpC
	CAZ	PTZ	C/T	IMP	MER	CZA	
Blood	>256	>256	1.5	>32	>32	6	WT
Stool	>256	24	48	8	8	64	MUT
Blood	>256	>256	1.5	>32	>32	4	WT
Blood	>256	>256	1.5	>32	>32	4	WT
Blood	>256	>256	2	>32	>32	4	WT
Stool	>256	>256	1.5	>32	>32	4	WT
Stool	>256	>256	1.5	>32	>32	4	WT
Blood	>256	>256	2	>32	>32	8	WT
Bile	>256	>256	1	>32	>32	2	WT
Bile	>256	>256	1.5	>32	>32	3	WT
Blood	>256	>256	1.5	>32	>32	4	WT
Blood	>256	>256	1.5	>32	>32	4	WT
Wound	>256	>256	1.5	>32	>32	3	WT
Blood	>256	>256	1.5	>32	>32	6	WT
Wound	>256	>256	1.5	>32	>32	3	WT
Blood	>256	>256	1.5	>32	>32	2	WT
Blood	>256	>256	1.5	>32	>32	4	WT
Stool	>256	>256	1	>32	>32	2	WT
Blood	>256	>256	1.5	>32	>32	4	WT
Blood	>256	>256	1.5	>32	>32	4	WT
Blood	>256	>256	1.5	>32	>32	4	WT
Blood	>256	24	48	8	8	64	MUT
Blood	>256	>256	1.5	>32	>32	4	WT
Blood	>256	16	32	4	8	32	MUT
Blood	>256	>256	1.5	>32	>32	4	WT
Pulmonary	>256	>256	1.5	>32	>32	4	WT
Blood	>256	>256	1.5	>32	>32	6	WT

- Les 3 souches résistantes à C/T et CAZ-AVI possèdent la même mutation dans l'AmpC naturelle : G183D

- Trois évènements indépendants =  
Pression de sélection sur un inoculum bactérien non maîtrisé

# « Hétérorésistance » stable

## Ex 3 : imperméabilité

❑ Mutants d'imperméabilité (porines) → « hétérorésistance » aux  
aux **carbapénèmes**

European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases (2018) 37:185–186  
<https://doi.org/10.1007/s10096-017-3138-x>

LETTER TO THE EDITOR



Carbapenem-heteroresistance among isolates of the *Enterobacter cloacae* complex: is it a real concern?

A. E. B. da Silva<sup>1,2</sup> • A. F. Martins<sup>1,2,3</sup> • C. S. Nodari<sup>1,2</sup> • C. M. Magagnin<sup>1,4</sup> • A. L. Barth<sup>1,2,4</sup>

- $CMI_{\text{initiale}} = 1 \text{ mg/L}$  ↪ X4 ???
- $CMI_{\text{max PAP}} = 4 \text{ mg/L}$  ↪ définition
- Fréquence mutation =  $1,25 \cdot 10^{-8}$  à  $7,0 \cdot 10^{-7}$

# « Hétérorésistance » stable (mutants d'imperméabilité)

## Impact clinique



Risque de **sélectionner sous traitement** la population bactérienne la **plus résistante** (= le mutant)

**CONTROLE de la SOURCE +++**

Avant

Après  
**21 jours**  
de traitement  
imipénème



International Journal of Antimicrobial Agents 35 (2010) 265–268



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  $\beta$ -lactamase CTX-M-15 and plasmid-encoded DHA-1 cephalosporinase<sup>2\*</sup>

Gaëlle Cuzon<sup>a</sup>, Thierry Naas<sup>a,\*</sup>, Michele Guibert<sup>b</sup>, Patrice Nordmann<sup>a</sup>



# Hétérorésistance au mécillinam

## Impact clinique nul



Amdinocillin (Mecillinam) Resistance Mutations in Clinical Isolates and Laboratory-Selected Mutants of *Escherichia coli*

Elisabeth Thulin,<sup>a</sup> Martin Sundqvist,<sup>b</sup> Dan I. Andersson<sup>a</sup>

March 2015 Volume 59 Number 3

☐ Forte fréquence de mutants :  $10^{-8}$  à  $2 \cdot 10^{-5}$

☐ Gènes impliqués dans :

- Chaîne respi., ribosome, tRNA synthetase, métabo. phosphate → Fitness ↘↘↘ → **Peu impact clinique**
- Voie de synthèse de la Cystéine (ex: *cysB*) → Résistance stable



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

EBioMedicine

journal homepage: [www.ebiomedicine.com](http://www.ebiomedicine.com)

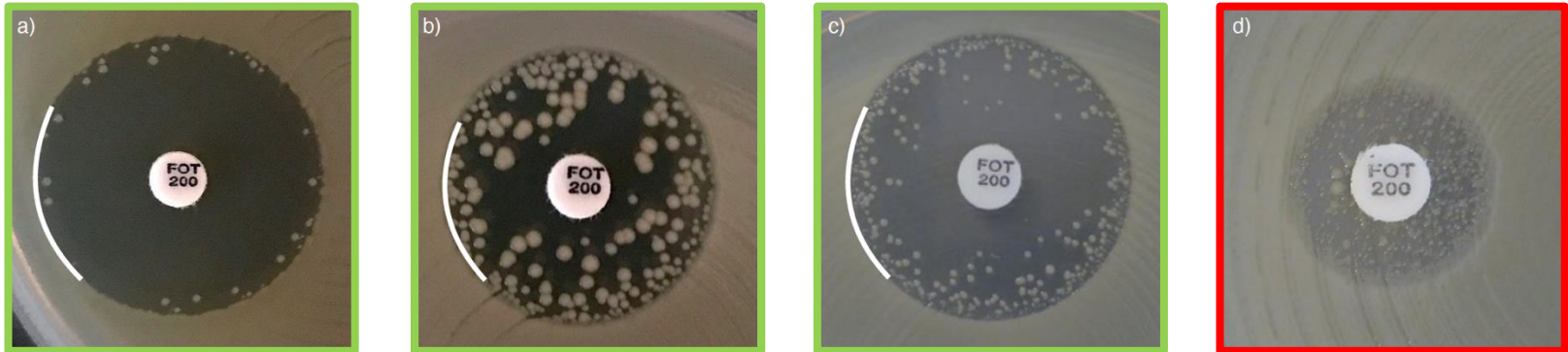
Research Paper

Reversion of High-level Mecillinam Resistance to Susceptibility in *Escherichia coli* During Growth in Urine

Elisabeth Thulin<sup>a</sup>, Måns Thulin<sup>b</sup>, Dan I. Andersson<sup>a,\*</sup>

# Hétérorésistance au mécilinam

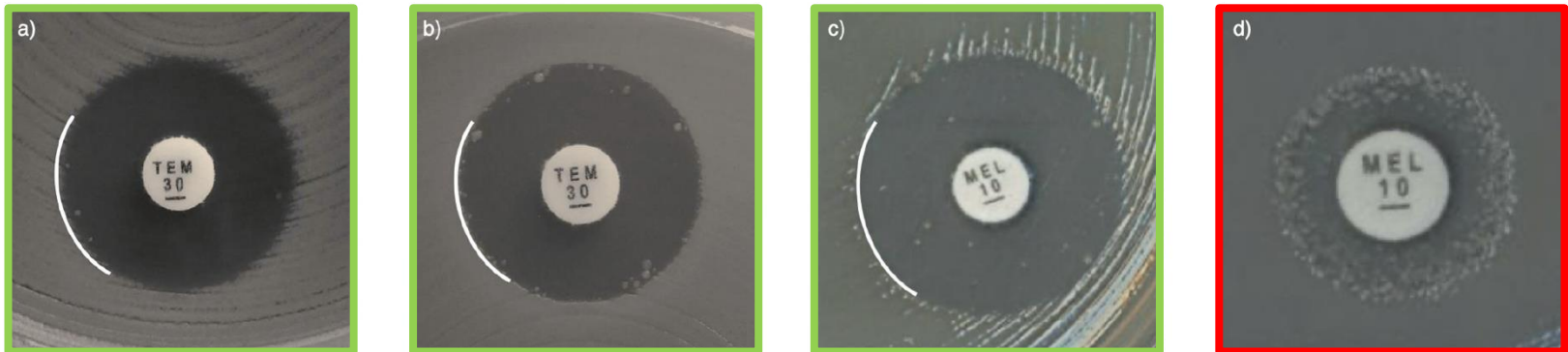
## Impact pour le microbiologiste



Exemples de zones d'inhibition pour les *Enterobacterales* et la fosfomycine.

a-c) Ignorer les colonies dans la zone d'inhibition et lire le diamètre au niveau de la bordure externe.

d) Absence de zone d'inhibition.



Exemples de zones d'inhibition pour les *Enterobacterales* et la témocilline et le mécilinam.

a-c) Ignorer les colonies dans la zone d'inhibition et lire le diamètre au niveau de la bordure externe.

d) Absence de zone d'inhibition.

## □ Résistances de bas niveau

- Définition
- Impact clinique

## □ **Résistance hétérogène (ou hétérorésistance)**

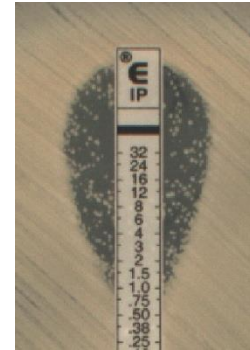
- Définition et méthodes de détection
- **Mécanismes et impact cliniques**
  - Mécanismes de résistance stables
  - **Mécanismes de résistance instables**

## □ A mi-chemin entre résistance de bas niveau et hétérorésistance

# « Vraie » Hétérorésistance instable

## Exemple 1 : *K. pneumoniae* KPC

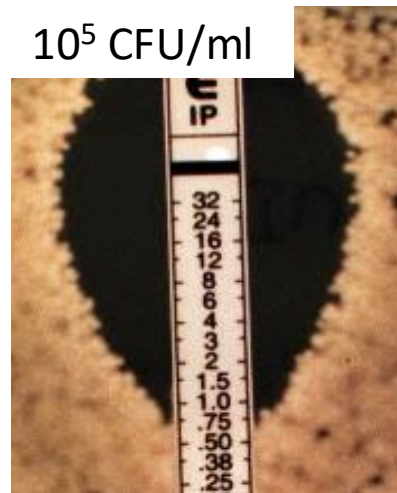
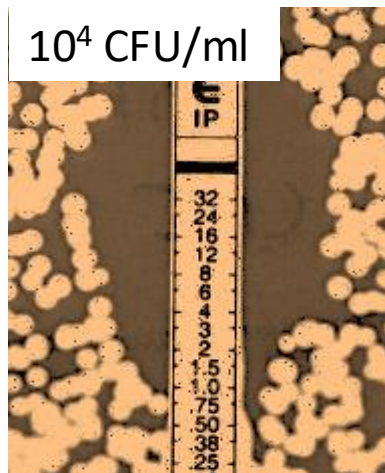
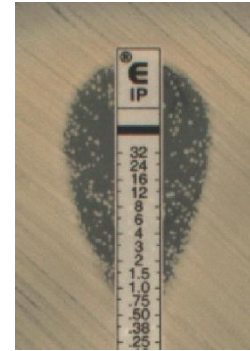
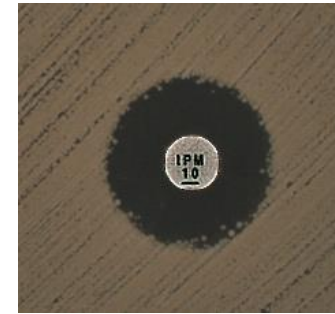
- ❑ Toutes les souches de *K. pneumoniae* KPC + possèdent un phénotype d'hétérorésistance aux  $\beta$ -lactamines
- ❑ Surtout visible pour les carbapénèmes



# « Vraie » Hétérorésistance instable

## Exemple 1 : *K. pneumoniae* KPC

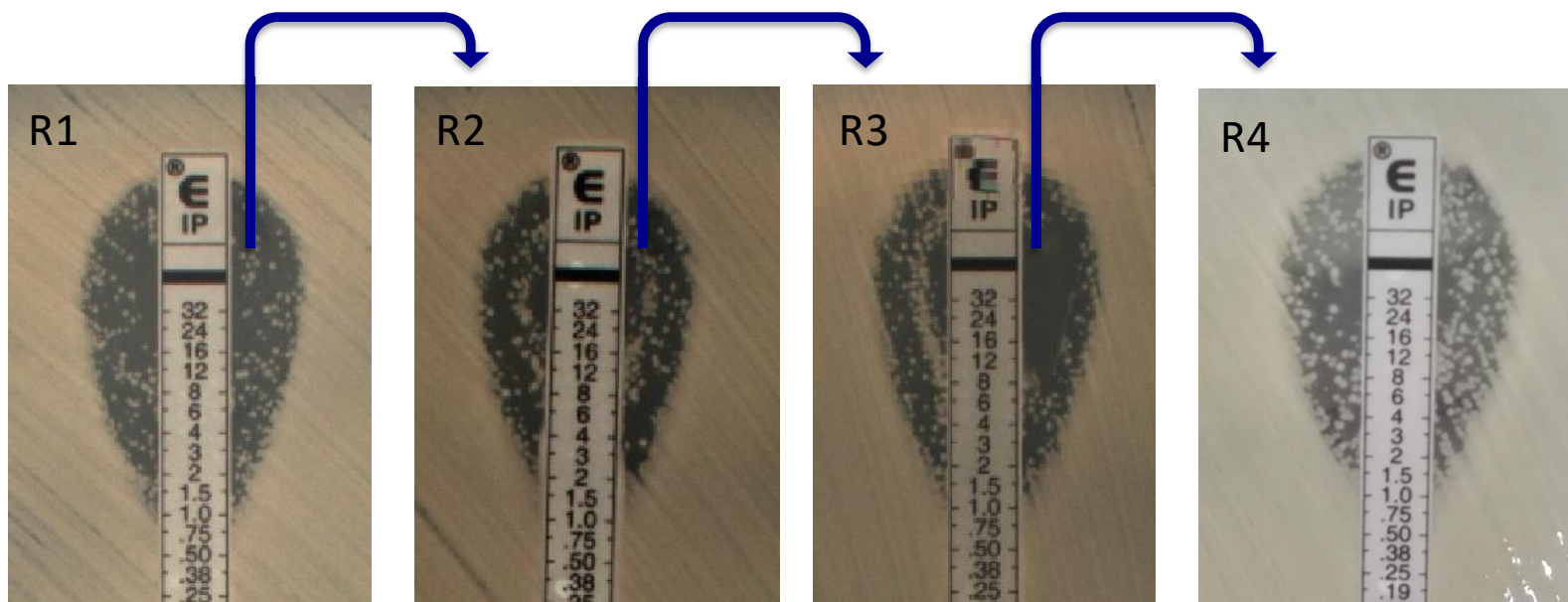
- ❑ Toutes les souche de *K. pneumoniae* KPC + possèdent un phénotype d'hétérorésistance aux  $\beta$ -lactamines
- ❑ Surtout visible pour les carbapénèmes
- ❑ Encore plus visible avec un inoculum augmenté



# « Vraie » Hétérorésistance instable

## Exemple 1 : *K. pneumoniae* KPC

- ❑ Phénotype reproductible
- ❑ Souches strictement isogéniques (pas de mutation additionnelle)
- ❑ Phénotype encore inexpliqué



# « Vraie » Hétérorésistance instable

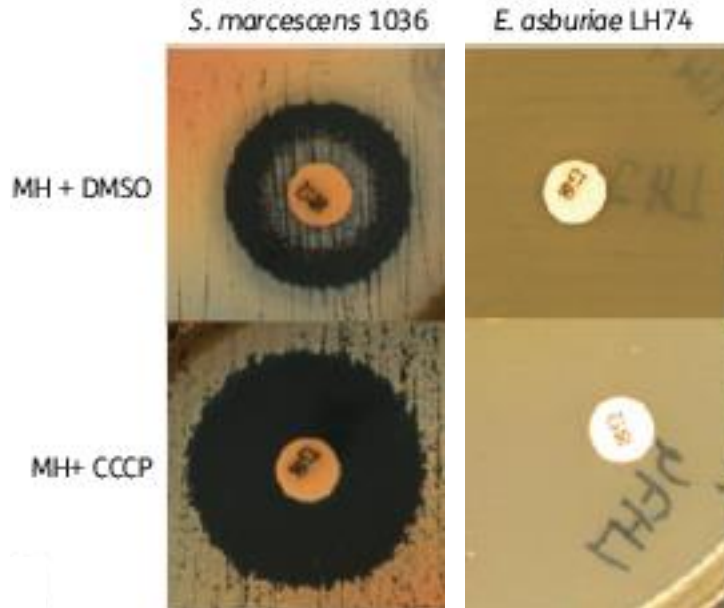
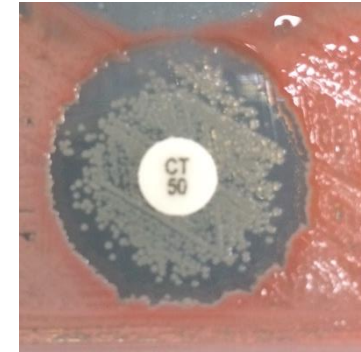
## Exemple 2 : *Serratia marcescens* et colisitine

*J Antimicrob Chemother* 2018; **73**: 1862–1871  
doi:10.1093/jac/dky134 Advance Access publication 26 April 2018

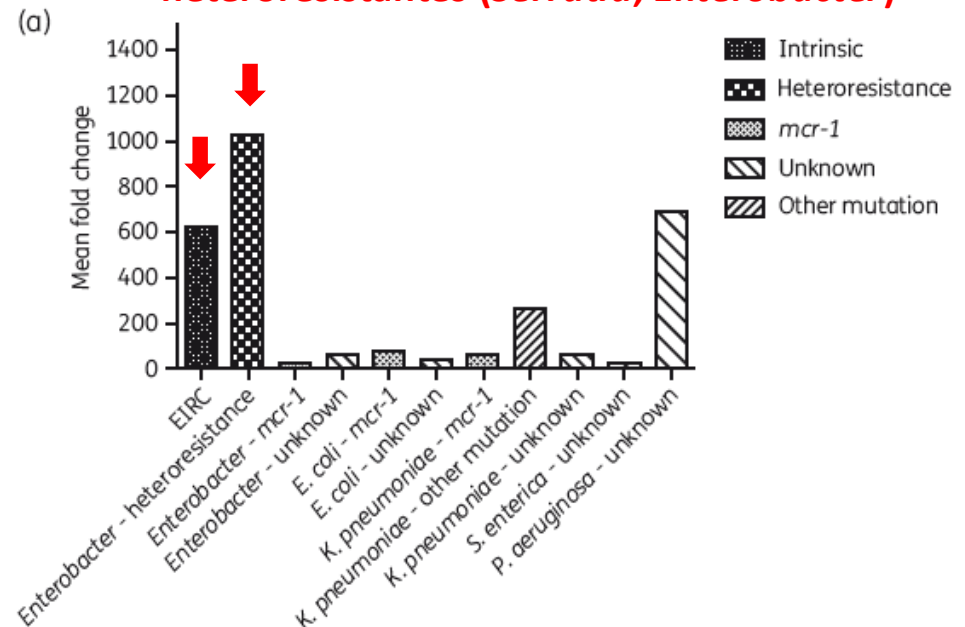
Journal of  
Antimicrobial  
Chemotherapy

Efflux pump inhibitor CCCP to rescue colistin susceptibility in *mcr-1* plasmid-mediated colistin-resistant strains and Gram-negative bacteria

Sophie A. Baron and Jean-Marc Rolain\*



Effet particulièrement prononcé sur les souches hétérorésistantes (*Serratia*, *Enterobacter*)



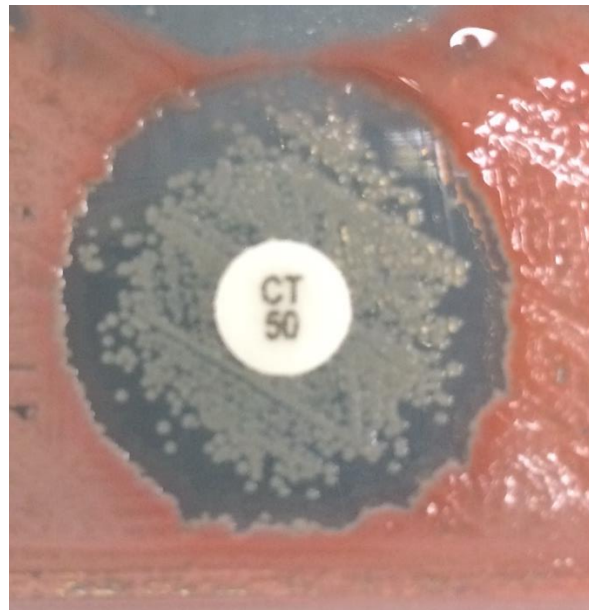
# « Vraie » Hétérorésistance instable

## Exemple 2 : *Serratia marcescens* et colistine

### Impact clinique

---

Personne ne se poserait la question de traiter une infection à *Serratia* avec de la colistine



## □ Résistances de bas niveau

- Définition
- Impact clinique
- Impact diagnostic

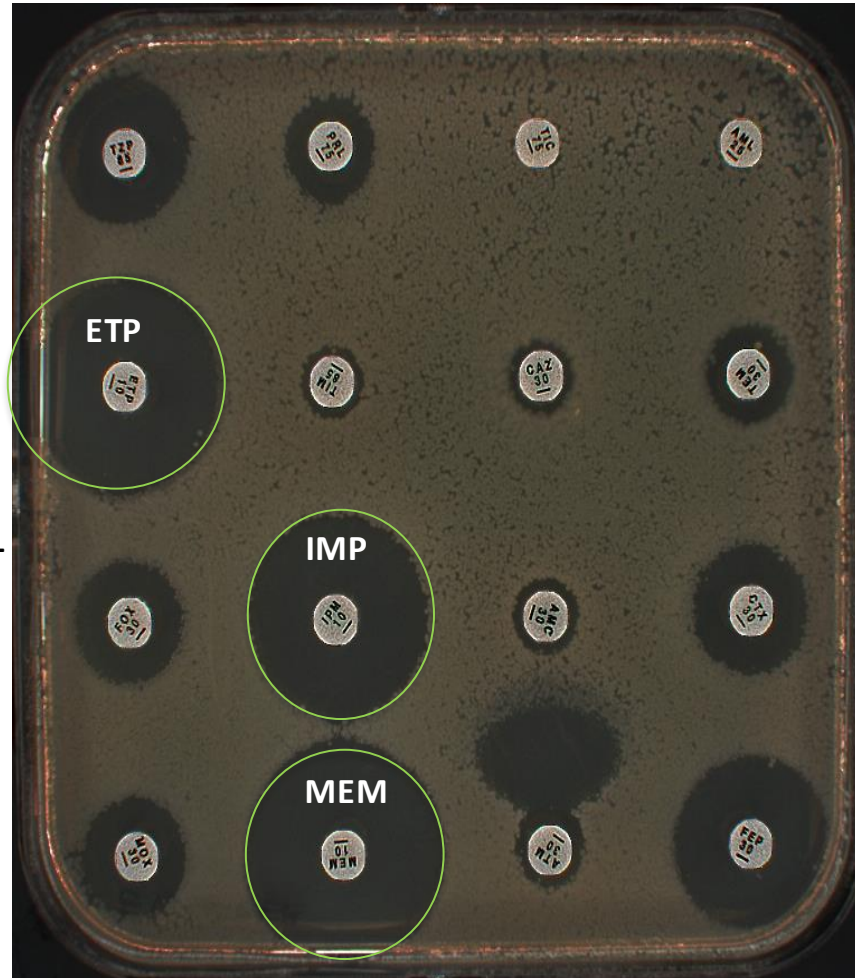
## □ Résistance hétérogène (ou hétérorésistance)

- Définition et méthodes de détection
- Mécanismes et impact cliniques
  - Mécanismes de résistance stables
  - Mécanismes de résistance instables

## □ A mi-chemin entre résistance de bas niveau et hétérorésistance

# *Atlantibacter hermannii* VIM-1

« Résistance » de « très » bas niveau



ETP

IMP

MEM

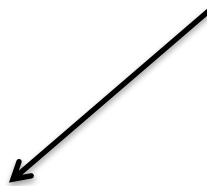
Imipenem = 0.5 mg/L  
Ertapenem 0.19 mg/L  
Meropenem = 0.19 mg/L

Carba NP test négatif

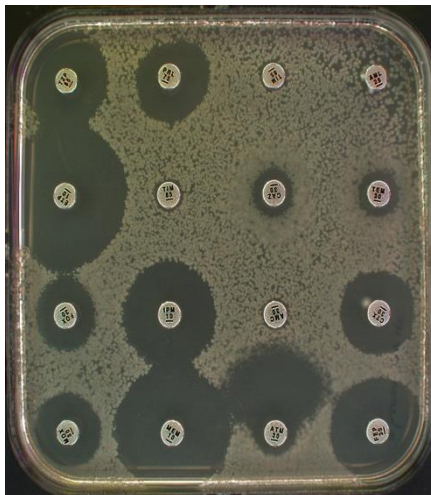


# *Atlantibacter hermannii* VIM-1

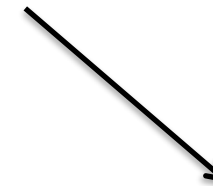
## *Atlantibacter hermannii*



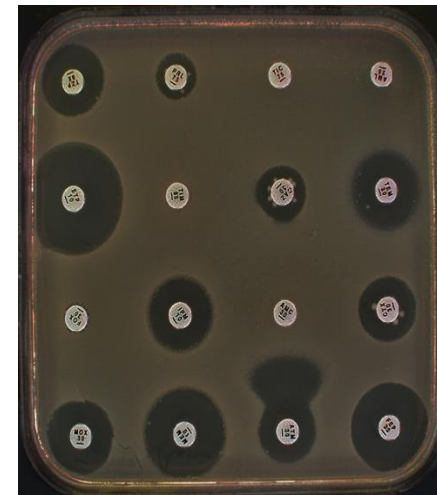
## *E. coli*



Transformants du  
plasmide naturel  
*incA/C bla<sub>VIM-1</sub>* positif

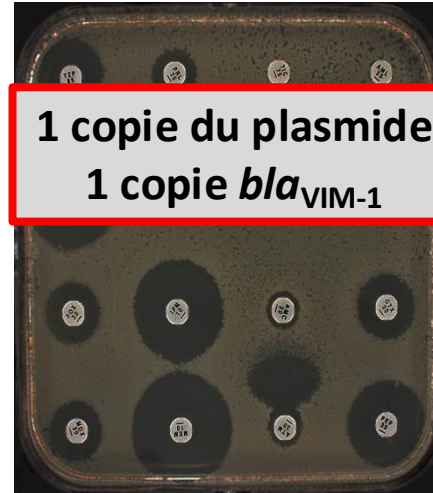


## *Enterobacter cloacae*

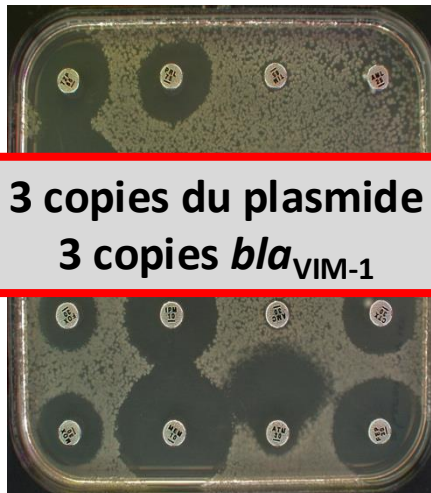


# *Atlantibacter hermannii* VIM-1

## *Atlantibacter hermannii*



## *E. coli*



Transformants du  
plasmide naturel  
*incA/C bla*<sub>VIM-1</sub> positif

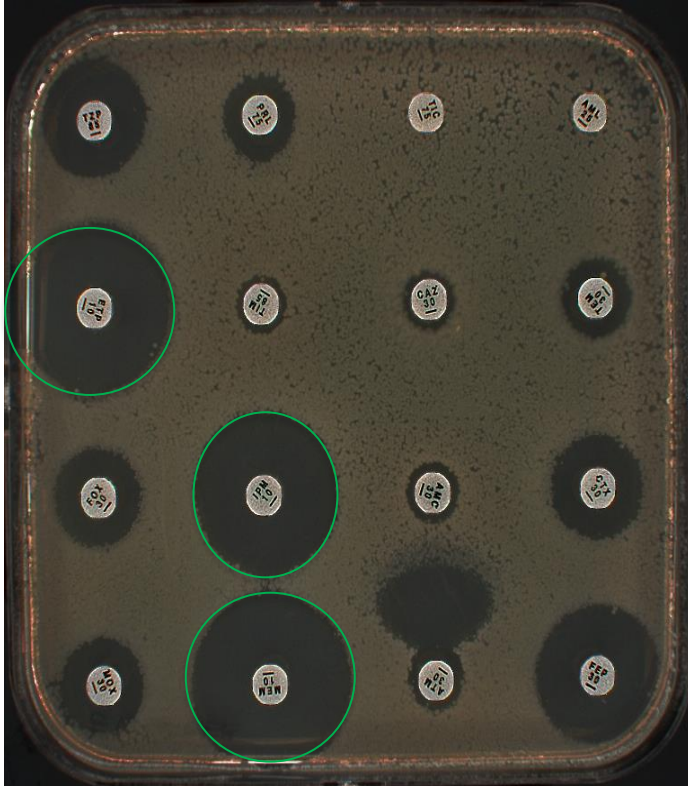


## *Enterobacter cloacae*



# Atlantibacter hermannii VIM-1

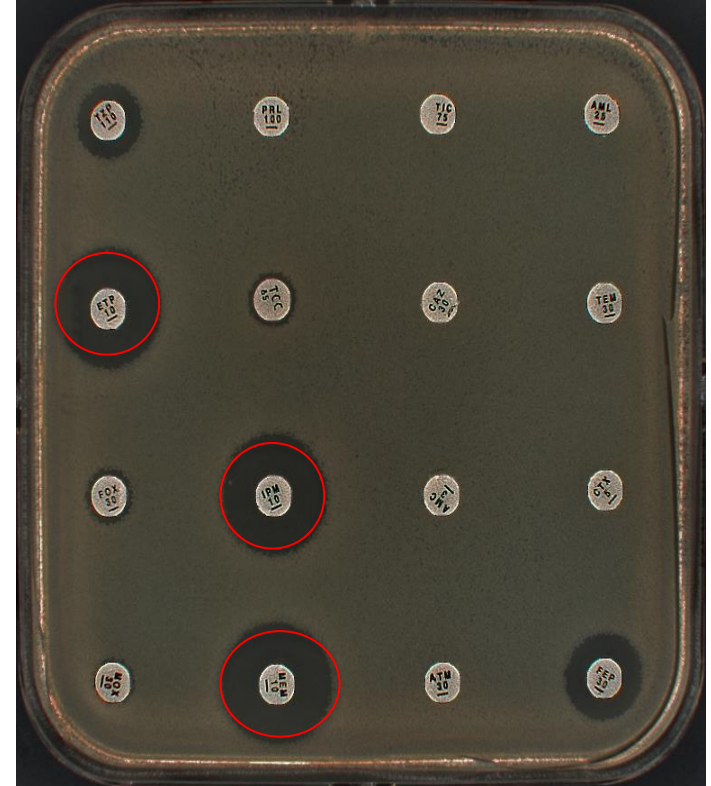
*Atlantibacter hermannii*



repeated  
cultures with  
**growing**  
**concentrations**  
**of imipenem**  
from 0.5 mg/L  
to 10 mg/L



*Atlantibacter hermannii*



Imipenem = 0.5 mg/L  
Ertapenem 0.19 mg/L  
Meropenem = 0.19 mg/L



Imipenem = 1.5 mg/L  
Ertapenem 0.5 mg/L  
Meropenem = 0.75 mg/L

# Atlantibacter hermannii VIM-1

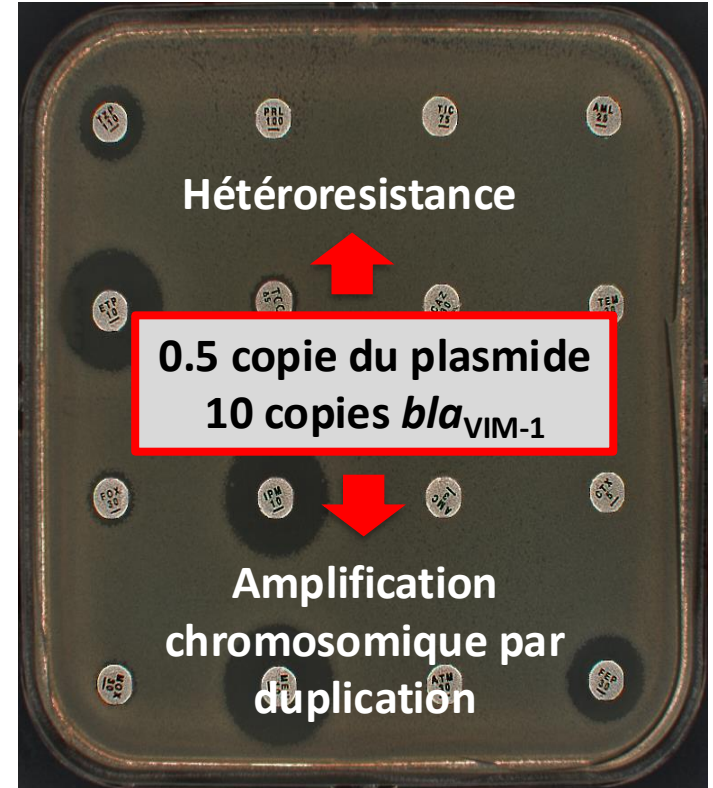
## Atlantibacter hermannii



repeated  
cultures with  
growing  
concentrations  
of imipenem  
from 0.5 mg/L  
to 10 mg/L



## Atlantibacter hermannii



Imipenem = 0.5 mg/L  
Ertapenem 0.19 mg/L  
Meropenem = 0.19 mg/L



Imipenem = 1.5 mg/L  
Ertapenem 0.5 mg/L  
Meropenem = 0.75 mg/L

# Atlantibacter hermannii VIM-1

*Atlantibacter hermannii*

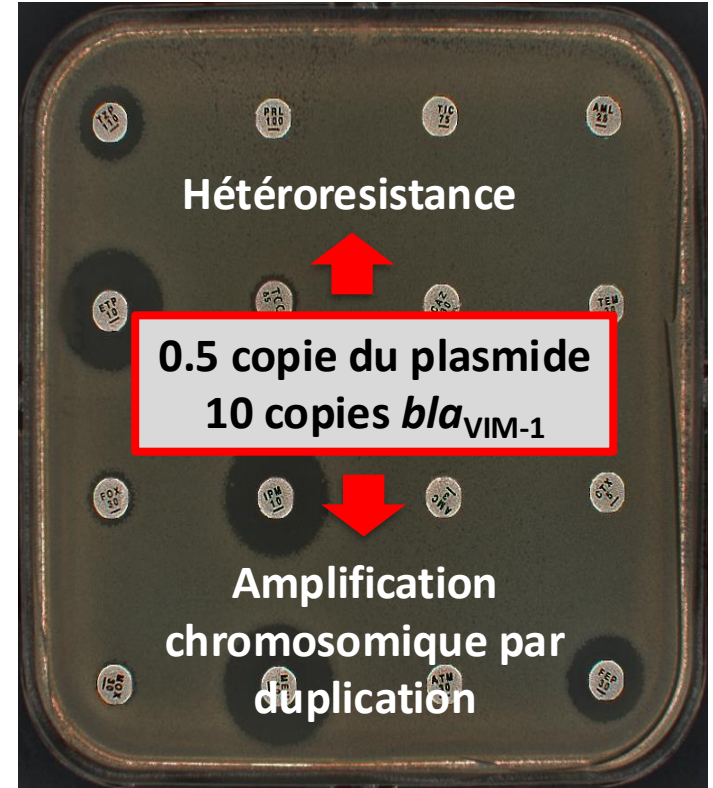


repeated  
cultures with  
growing  
concentrations  
of imipenem  
from 0.5 mg/L  
to 10 mg/L



**Phénotype  
instable**

*Atlantibacter hermannii*



Imipenem = 0.5 mg/L  
Ertapenem 0.19 mg/L  
Meropenem = 0.19 mg/L



Imipenem = 1.5 mg/L  
Ertapenem 0.5 mg/L  
Meropenem = 0.75 mg/L



# CONCLUSIONS GENERALES

---

- ❑ **Résistance de bas niveau et hétérorésistance ne sont pas des mythes**
- ❑ **Problème de définition de l'hétérorésistance**
- ❑ **Problème d'identification en routine par les microbiologistes**
- ❑ **Mécanisme de l'hétérorésistance « vraie » non élucidé**
- ❑ **Impact clinique et diagnostic :**
  - **R de bas niveau : ↗↗↗ Risque de sélection de souches plus résistantes par des mécanismes additionnels**
  - **R de bas niveau : Risque de mauvaise détection**
  - **Hétérorésistance « vraie » ???**



# CONCLUSIONS POUR LES CLINICIENS

---

- Echec de traitement ne signifie pas forcément « hétérorésistance »
- Contrôle de la source** de l'infection **essentiel** pour éviter la sélection de mutants stables pré-existants
- Utilisation des bons antibiotiques, aux bonnes doses sur un temps adapté (pas trop long : généralement ça ne sert qu'à sélection des mutants)

# REMERCIEMENTS

---



Rémy BONNIN  
Delphine GIRLICH  
Agnès JOUSSET  
Cécile EMERAUD