

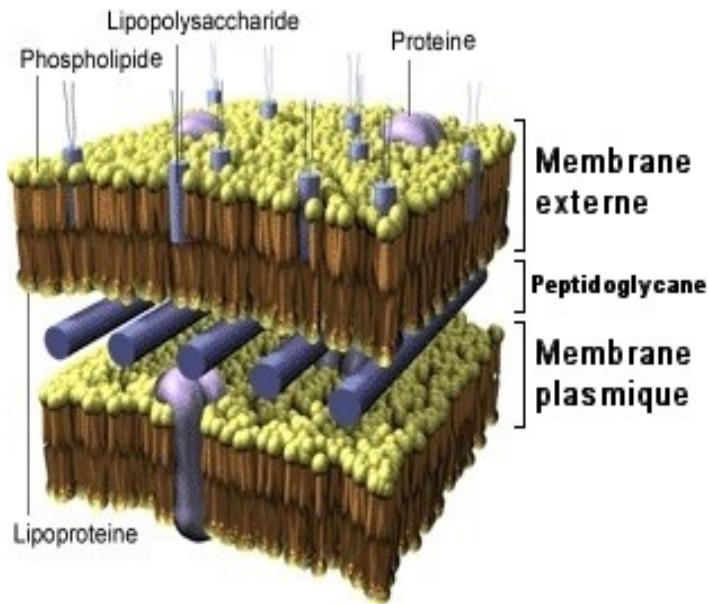
Principaux mécanismes de résistance

Jean Ralph Zahar

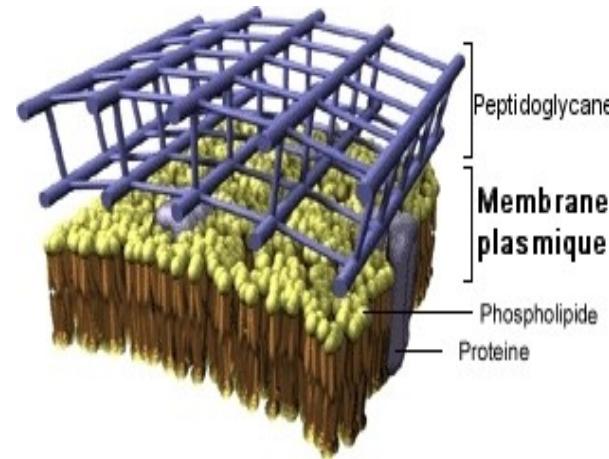
Jeanralph.zahar@aphp.fr

DES de Pneumologie – 16-02-2018

La Paroi bactérienne

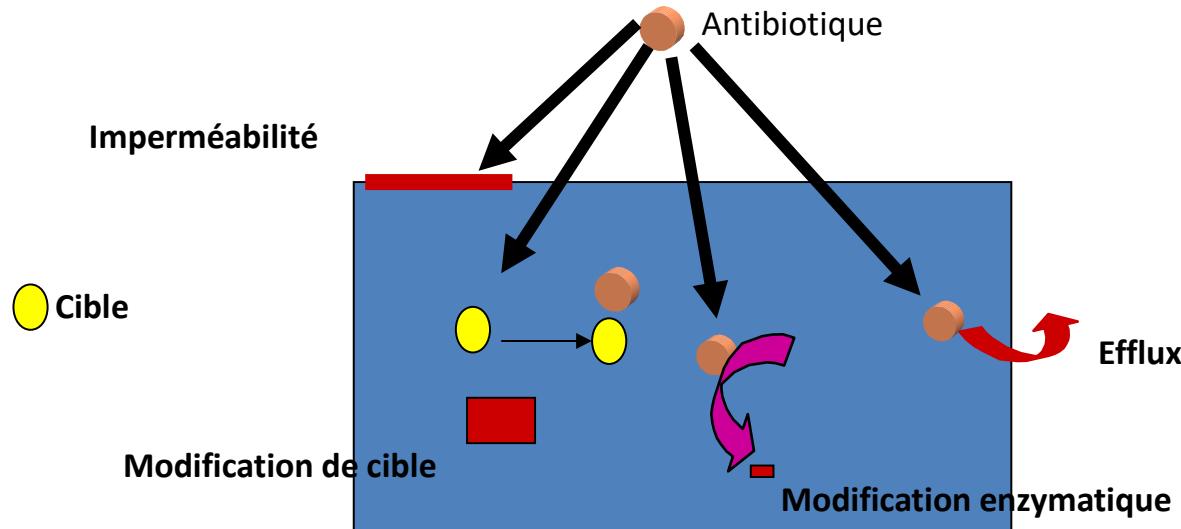


Bacille à Gram négatif



Cocci à Gram positif

Mécanismes de résistance

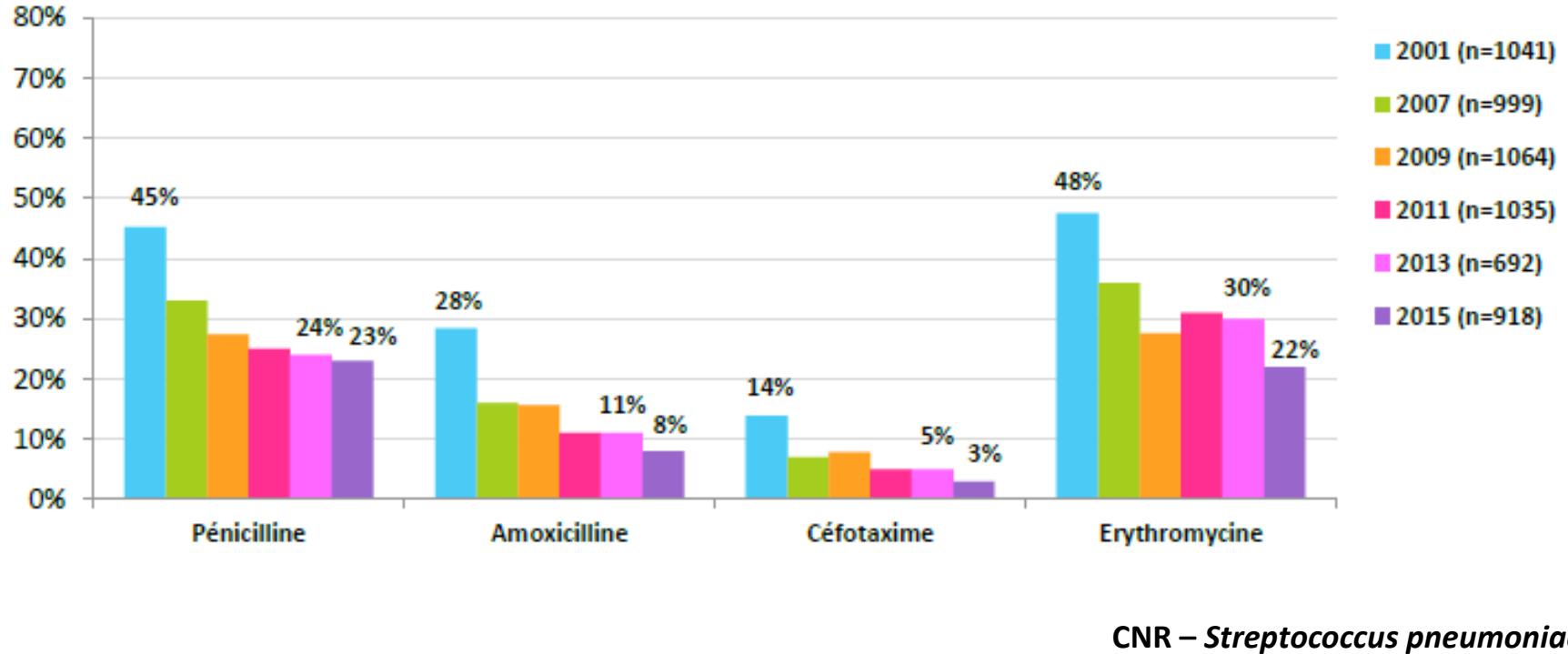


Agenda

- Données épidémiologiques
- Décrire les principaux mécanismes
- Comprendre les choix antibiotiques possibles

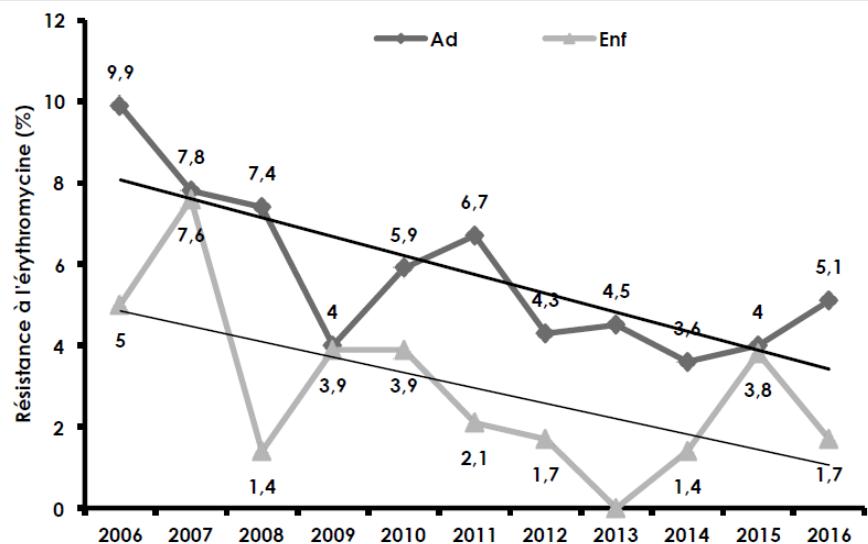
Cocci Gram positif

S. pneumoniae

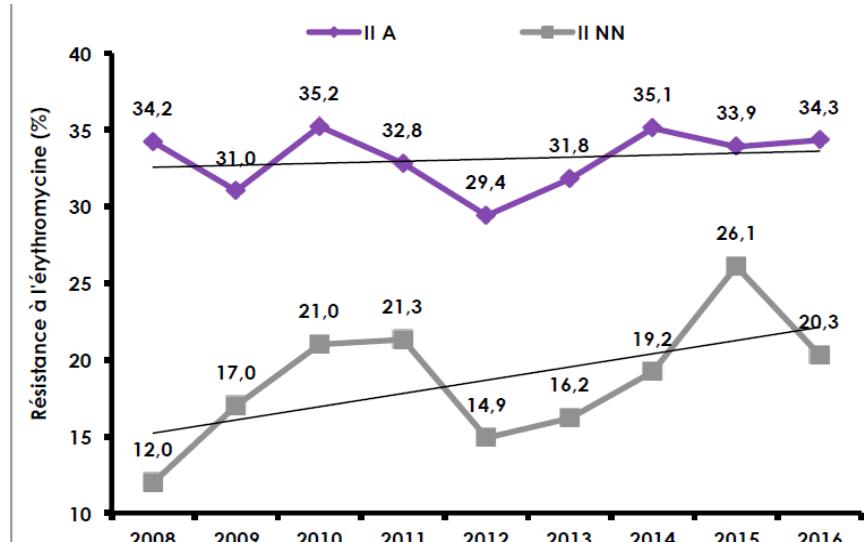


Streptococcus

Streptococcus pyogenes



Streptocoques du Groupe B



Staphylococcus aureus

Tableau 2. Phénotypes de résistance acquise des staphylocoques aux β -lactamines

Mécanisme	Pénicilline G Pénicilline A Carboxypénicillines Uréidopénicillines	β -lactamine + inhibiteur de β -lactamase	Péni M (oxacilline)	Céphalosporinases Carbapénèmes
Sauvage	S	S	S	S
Pénicillinase	R	S	S	S
SARM	R	R	R	R
BORSA (rare)	R	S/R	R	S
MODSA (rare)	S	S	R	S

BORSA : Borderline *S. aureus* ; MODSA : Modified *S. aureus*

Staphylococcus aureus

Aminosides

Résistances acquises : surtout par inactivation enzymatique

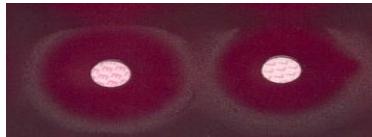
Phénotypes	Enzymes	Kanamycine Amikacine Isépamicine	Tobramycine Dibékacine	Gentamicine Nétilmicine
Sauvage	-	S	S	S
K	APH 3' - III	R	S	S
KT	ANT- 4'-4"	R	R	S
KTG	APH 2"-AAC 6'	R	R	R

S aureus et macrolides ou apparentés

Tableau 3. Phénotypes de résistance acquise des staphylocoques aux MLSK

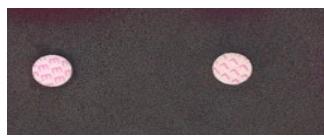
Mécanisme	Génotype	Phénotype	C14 ⁽¹⁾ C15 ⁽²⁾	C16 ⁽³⁾	L	CM	PT ⁽⁴⁾	KET ⁽⁵⁾
Modification de la cible	<i>erm</i> inducible	MLS _B	R	S	S*	S*	S	S
	<i>erm</i> Constitutive	MLS _B	R	R	R	R	I	R
Inactivation (rare chez <i>S. aureus</i>)	<i>lin (A)</i>	L	S	S	R	(S)	S	S
	<i>vat</i>	(L)	S	S	S(I/R)	S(I/R)	I	S
	<i>vgb</i>	S _A	S	S	S	S	I	S
Inconnu	Inconnu	LS _A	S	S	I/R	I/R	I	S
Efflux (rare chez <i>S. aureus</i>)	<i>vga</i>	S _A	S	S	S	S	I	S
	<i>msr(A)</i>	M	R	S	S	S	S	S

Comment interpréter les macrolides ?



Ery S Clinda S

Sensibles



Ery R Clinda R

R constitutive



Ery R Clinda S

R inducible



Ery R Clinda S

Erythro R

S.aureus

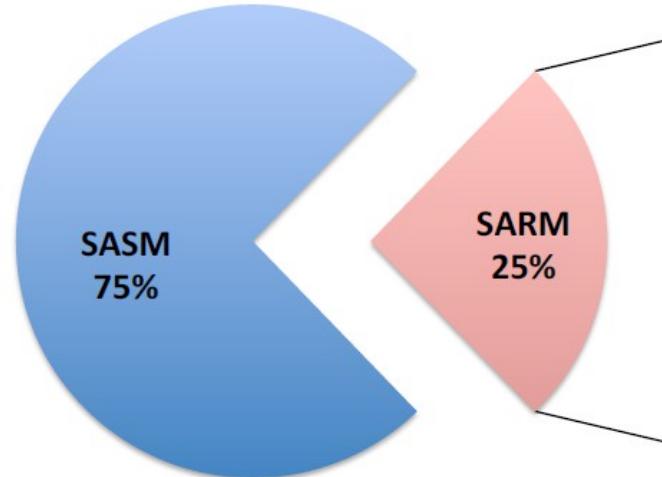
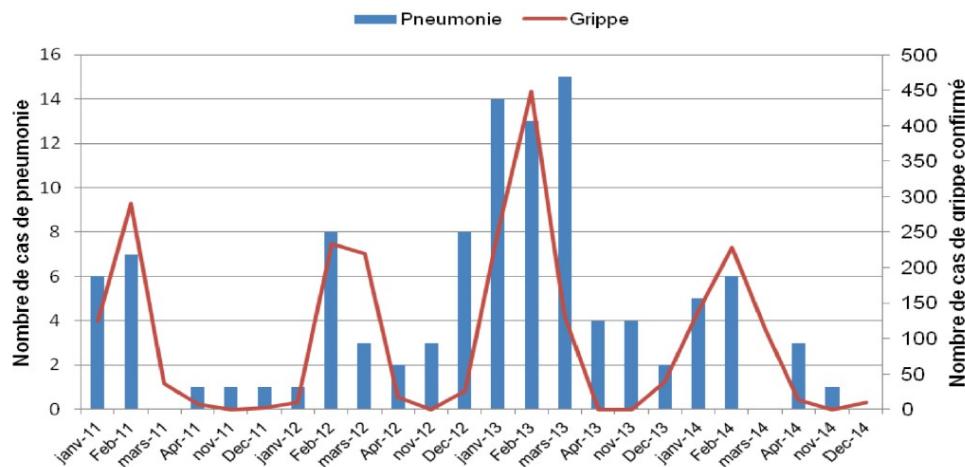
% I+R	Bactériémies (n=857)		Méningites (n=312)	
	Enfant (≤ 15 ans) (n=161)	Adulte (n=696)	Enfant (≤ 15 ans) (n=89)	Adulte (n=223)
Pénicilline	27%	22%	24%	28%
Amoxicilline	7%	8%	9%	9%
Céfotaxime	1%	3%	3%	2%
Vancomycine	0%	0%	0%	0%
Érythromycine	22%	21%	26%	26%
Rifampicine	1%	0%	0%	0%
Cotrimoxazole	21%	10%	20%	10%
Fluoroquinolones*	1%	2%	0%	1%

CNR – *Streptococcus pneumoniae*

Staphylococcus et pneumonie

Période 2010-2014

- 140 patients avec pneumonies à *S. aureus*
- 76 (54%) SA-PVL+



Antibiogramme d'un SARM "natif" de la communauté

P: penicillin G
OX: oxacillin
Fox: cefoxitin
Va: vancomycin
L: lincomycin
E: erythromycin
Pt: pristinamycin
Tet: tetracycline
FA: fusidic ac.
C: chloramphenico
PEF: pefloxacin
Sxt: cotrimoxazole
Ft: furans
RA: rifampicin
TM: tobramycin
GM: gentamicin
FOS: fosfomycin



Heterogeneous resistance to methicillin (but FOX diameter <23 mm)
Susceptible to fluoroquinolones, tobramycin, gentamicin
Resistant to kanamycin, fusidic acid (+/- to tetracyclines)

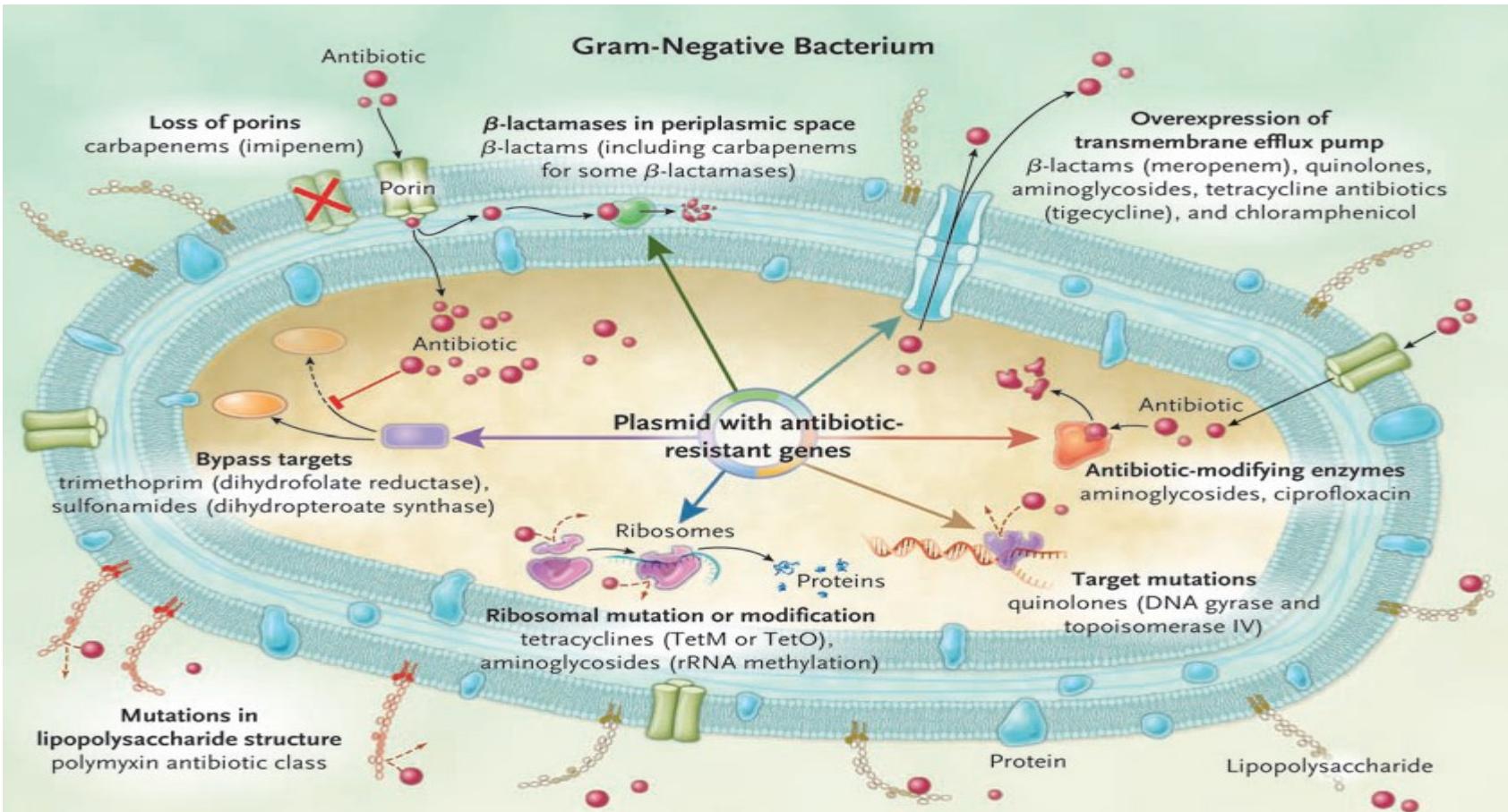
7

Diapositive empruntée à J Etienne

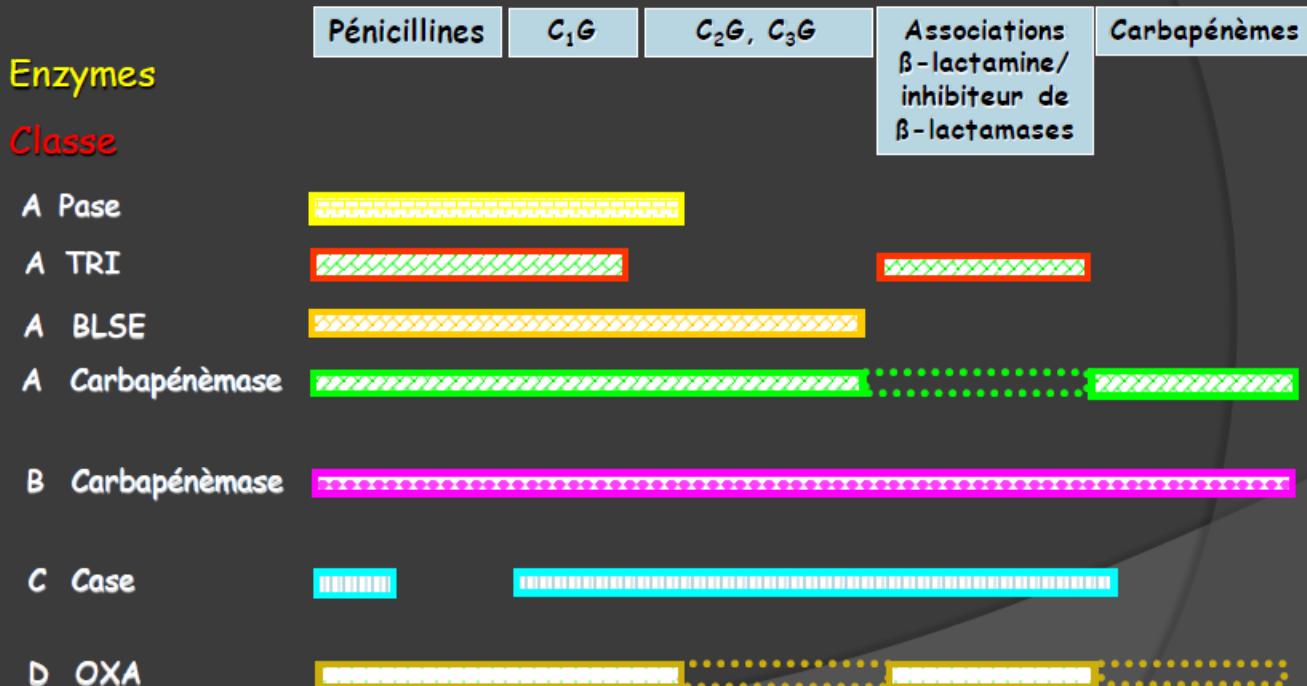
Evolution des BMR en réanimation en France

	2004-2007	2014	Evolution
MRSA	48.7%	19.3%	↓↓
VRE-GRE	2.6%	3.2%	→

BGN



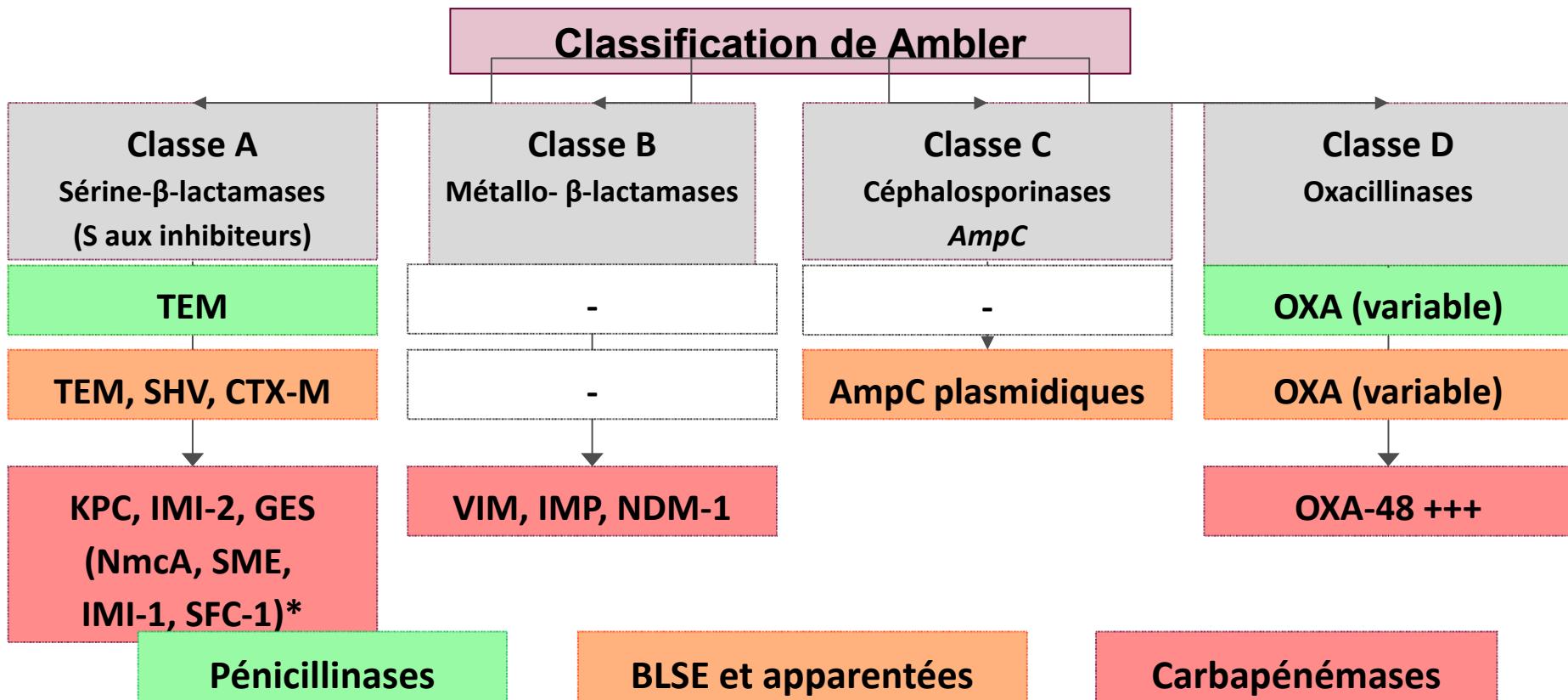
Résistance aux β -lactamines



ENTÉROBACTÉRIES: RÉSISTANCES NATURELLES AUX β -LACTAMINES

	Groupe 0	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3
Espèces	<i>Salmonella</i> sp <i>Proteus mirabilis</i>	<i>Escherichia coli</i> <i>Escherichia</i> sp <i>Shigella</i> sp	<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Citrobacter koseri</i>	<i>Enterobacter</i> sp <i>Morganella</i> sp <i>Providencia</i> sp <i>Serratia</i> sp <i>Citrobacter freundii</i> <i>Hafnia alvei</i>
β -lactamase chromosomique	Aucune	Céphalosporinase <i>ampC</i> non-inductible	Pénicillinase sensible aux inhibiteurs	Céphalosporinase <i>ampC</i> inductible
Amoxicilline	S	S	R	R
Amox/Clavulanate	S	S	S	R
Ticarcilline	S	S	R	S
Ticar/Clavulanate	S	S	S	S
Pipéracilline	S	S	I/R	S
Pipé/Tazobactam	S	S	S	S
Céfoxidine	S	S	S	R
C1G	S	S	S/I	R
C2G	S	S	S	I/R
C3G - Ceftazidime	S	S	S	S
Aztréonam	S	S	S	S

β -LACTAMASES ACQUISES CHEZ LES ENTÉROBACTÉRIES



* Insertion chromosomique

Types de carbapénémases

ENZYME Classe de Ambler	Pénicillines	C1G, C2G	C3G, C4G	β-lactamine / Ac. clavulanique	Carbapénèmes
A				Pénicillinases : KPC, IMI, GES ...	
B				Métallo-β-lactamases : VIM, IMP, NDM-1, AIM-1, GIM-1, KHM-1	
D			Oxacillinasées : OXA-48, OXA-162, OXA-181, OXA-204, OXA-232 ...		

Enterobacteriaceae and β lactams

	First Group	Second Groupe	Third Groupe
Species	<i>E. coli</i>	<i>Klebsiella sp, C.diversus</i>	<i>E.colacae, E.aerogenes, S. marcescens, C. freundii</i>
Wild type mechanism of resistance	Susceptible to all beta lactams	Penicillinase	Inducible AmpC cephalosporinase
Antibiotic susceptibility	Antibiotic suscepibility	Antibiotic suscepibility	Antibiotic suscepibility
amoxicillin	S	R	R
amoxicillin + clavulanate acid	S	S	R
Piperacillin	S	R	S
Piperacillin+Taobactam	S	S	S
Cefoxitin	S	S	R
Ceftriaxone-Cefotaxime	S	S	S
Ceftazidime	S	S	S
Carbapenems	S	S	S

Enzymatic mechanisms

- Concern one or more class of beta lactams
- The number of antibiotics concerned depend of the level of resistance

Groupe 2	Wild type	Penicillinase LL	Penicillinase HL
amoxicillin	R	R	R
amoxicillin + clavulanate acid	S	S/I	R
Ticarcillin	R	R	R
Ticarcillin + clavulanate acid	S	S/I	R
Piperacillin	R	R	R
Piperacillin+Taobactam	S	S/I	R
Cefoxitin	S	S	S
Ceftriaxone-Cefotaxime	S	S	S
Ceftazidim	S	S	S
Cefepime	S	S	S
Carbapenems	S	s	S

Groupe 1 and β lactams and resistance

Groupe 1	Wild type	Penicillinase	ESBL
amoxicillin	S	R	R
amoxicillin + clavulanate acid	S	SIR/R	SIR/ R
Ticarcillin	S	R	R
Ticarcillin + clavulanate acid	S	SIR	SIR/ R
Piperacillin	S	IR / R	R
Piperacillin+Taobactam	S	SI	SIR
Cefoxitin	S	S	S
Ceftriaxone-Cefotaxime	S	S	SIR/ R
Ceftazidime	S	S	SIR/ R
Cefepime	S	S	SIR/ R
Carbapenems	S	s	S

2nd Group and β lactams resistance

Groupe 2	Wild type	Penicillinase	ESBL	Carbapenemase
amoxicillin	R	R	R	R
amoxicillin + clavulanate acid	S	SIR/R	SIR/ R	R
Ticarcillin	R	R	R	R
Ticarcillin + clavulanate acid	S	SIR	SIR/ R	R
Piperacillin	R	R	R	R
Piperacillin+Taobactam	S	SIR	SIR	R
Cefoxitin	S	S	S	R
Ceftriaxone-Cefotaxime	S	S	SIR/ R	R
Ceftazidime	S	S	SIR/ R	R
Cefepime	S	S	SIR/ R	R
Carbapenems	S	s	S	R

Groupe 3 and β lactams and resistance

Groupe 3	Wild type	Cephalosporinase - HL	ESBL
amoxicillin	R	R	R
amoxicillin + clavulanate acid	R	R	R
Ticarcillin	S	R	R
Ticarcillin + clavulanate acid	S	IR/ R	R
Piperacillin	S	R	R
Piperacillin+Taobactam	S	IR/ R	IR/ R
Cefoxitin	R	R	R
Ceftriaxone-Cefotaxime	S	R	IR/ R
Ceftazidime	S	R	IR/ R
Cefepime	S	S/I	IR/ R
Carbapenems	S	S	S

ESBL – PE

	Wild type G1	Wild type G2	Wild Type G3	ESBL
amoxicillin	S	R	R	R
amoxicillin + clavulanate acid	S	S	R	SIR/ R
Ticarcillin	S	R	S	R
Ticarcillin + clavulanate acid	S	S	S	SIR/ R
Piperacillin	S	R	S	R
Piperacillin+Taobactam	S	S	S	SIR
Cefoxitin	S	S	R	S/R
Ceftriaxone-Cefotaxime	S	S	S	SIR/ R
Ceftazidime	S	S	S	SIR/ R
Cefepime	S	S	S	SIR/ R
Carbapenems	S	S	S	S

Carbapenemase

	KpC	VIM/IMP/ DM-1	OXA-48
	<i>Klebsiella</i> species	<i>P.aeruginosa, E. coli</i>	Enterobacteriaceae <i>Klebsiella species</i>
amoxicillin + clavulanate acid	R	R	R
Ticarcillin	R	R	R
Ticarcillin + clavulanate acid	R	R	R
Piperacillin	R	R	R
Piperacillin+Taobactam	R	R	R
Cefoxitin	R	R	R
Aztreonam	R	S/R	R
Ceftazidim	R	R	SIR
Cefepim	R	R	SIR
Carbapenems	R	R	SIR

RÉSISTANCES NATURELLES CHEZ *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

« ARSENAL CHROMOSOMIQUE »

Enzymes : céphalosporinase ampC, APH(3')

Imperméabilité

Efflux actif « bas niveau »

PLASTICITÉ DU GÉNOME = ADAPTABILITÉ +++

RÉSISTANCES NATURELLES

pénicillines G/A/M, C1G, C2G, C3G (sauf ceftazidime), ertapénème

kanamycine, néomycine, spectinomycine

chloramphénicol

tétracyclines

triméthoprime, sulfamides

nitrofuranes

quinolones, pégloxacine, ofloxacine

macrolides, lincosamides, synergistines

RÉSISTANCES ACQUISES CHEZ *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

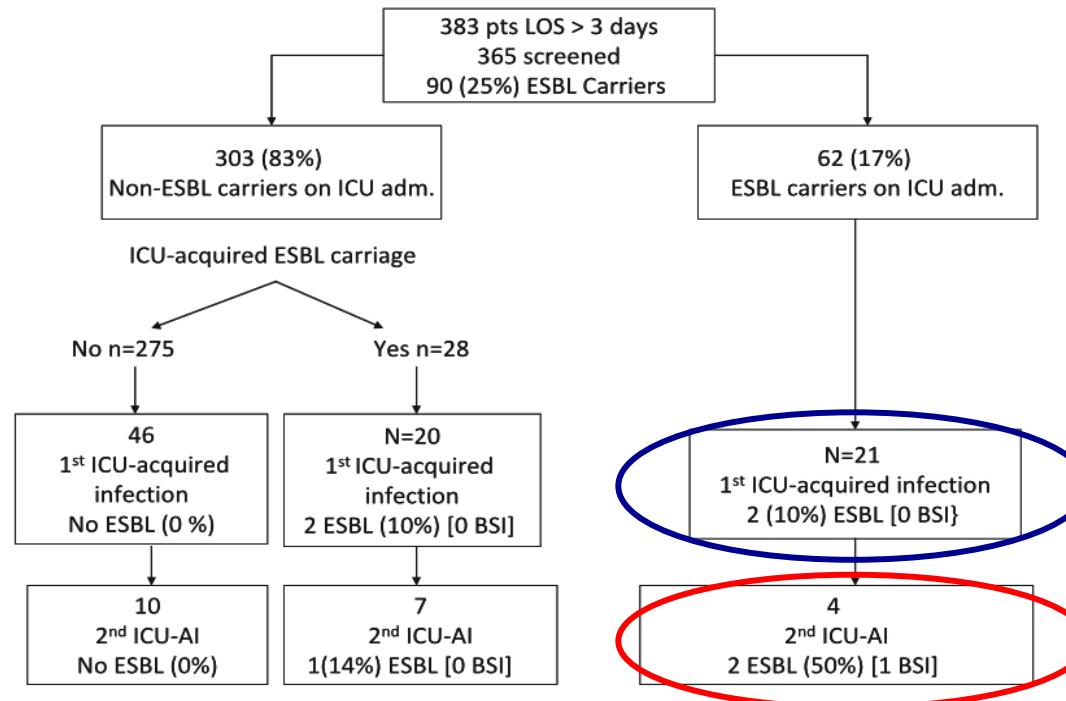
	CHROMOSOMIQUES (mutations)	PLASMIDIQUES (gènes exogènes)
β-lactamines	Hyperproduction de la céphalosporinase chromosomique (ampC) Hyperexpression des systèmes d'efflux Imperméabilité par modification de porines (oprD2 et carbapénèmes +++)	β-lactamases acquises : pénicillinases, oxacillinases, BLSE, carbapénémases (MBL++ +)
Aminosides	Hyperexpression des systèmes d'efflux	AME (AAC, ANT) Méthylases ribosomales
Fluoroquinolones	Hyperexpression des systèmes d'efflux Modifications de la cible (QRDR)	<i>Non décrit à ce jour</i>

Pseudomonas aeruginosa and β lactams resistance

	Wild type	Penicillinase	HL-Cepaholosporinase	Porin mutation
Amoxicillin +clavulanic acid	R	R	R	R
Ticarcillin	S	R	R	S
Ticarcillin + clavulanate acid	S	SI	IR	S
Piperacillin	S	IR	IR	S
Piperacillin+Taobactam	S	SI	IR	S
Ceftriaxone - Cefotaxime	R	R	R	R
Ceftazidim	S	S	R	S
Cefepime	S	S	S/R	S
Aztreonam	S	S	R	S
Imipenem	S	S	S	R
Meropenem	S	S	S	RIS

Clinical impact and risk factors for colonization with extended-spectrum β -lactamase-producing bacteria in the intensive care unit

Infections acquises en ICU



PAVM tardive et colonisation préalable à EBLSE

PAVM tardives (> 5 jours)

40 patients colonisés (6.8%)

PAVM à BLSE 20 patients (3.4%)

Colonisation à BLSE = FDR PAVM BLSE
(40% vs 0.7%)

17/20 colonisés préalablement

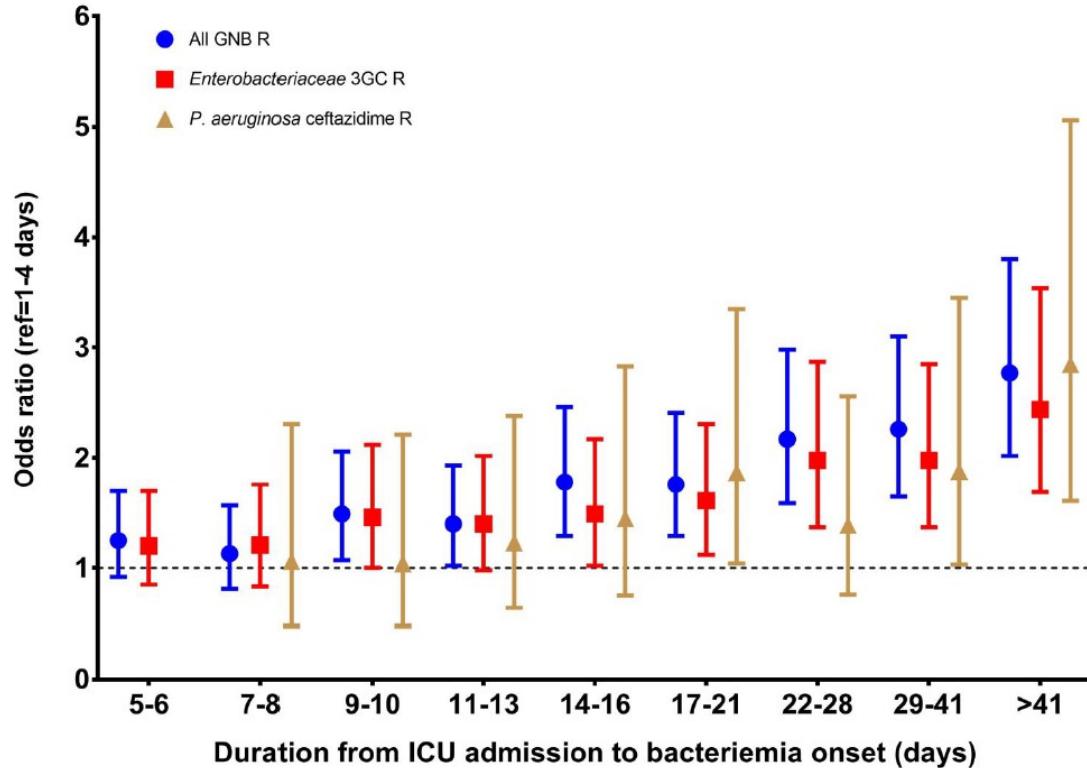
VPN = 99.4% , VPP = 41.4%

Variable	Overall (n = 587)	ESBL-EB Colonization Prior to Suspected VAP (n = 40)	No ESBL-EB Colonization Prior to Suspected VAP (n = 547)	p
VAP causative bacterial agents, n (%)				
<i>Enterobacteriaceae</i>	21 (52.5)	186 (34.0)	0.02	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 (25.0)	83 (15.2)	0.10	
<i>S. aureus</i>	4 (10.0)	65 (11.9)	0.72	
Other gram-negative	3 (7.5)	40 (7.3)	0.96	
Other gram-positive	3 (7.5)	34 (6.2)	0.75	
None	2 (5.0)	172 (31.4)	< 0.01	
Polymicrobial	9 (22.5)	87 (15.9)	0.67	
ESBL-EB causing VAP, n (%)	17 (42.5)	3 (0.5)	< 0.01	
<i>Escherichia coli</i> *	7 (43.7)	1 (25.0)		
<i>Enterobacter cloacae</i> *	5 (31.2)	2 (50.0)		
<i>Klebsiella pneumoniae</i> *	4 (25.0)	0 (0.0)		
<i>Hafnia alvei</i> *	0 (0.0)	1 (25.0)		
VAP caused by MDR bacteria other than ESBL-EB, n (%)	12 (30.0)	143 (26.1)	0.52	
<i>Enterobacteriaceae</i> †	2 (16.7)	46 (32.2)		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> †	2 (16.7)	30 (21.0)		
<i>S. aureus</i> †	3 (25.0)	14 (9.8)		
Polymicrobial†	3 (25.0)	45 (31.5)		
Other†	2 (16.7)	8 (5.6)		
Appropriate first-line ATB, n (%)	20 (50.0)	364 (66.7)	0.03	
Carbapenem as first-line ATB, n (%)	13 (32.5)	79 (14.4)	< 0.01	

Evolution des BMR en réanimation en France

	2004-2007	2014	Evolution
MRSA	48.7%	19.3%	↓↓
VRE-GRE	2.6%	3.2%	→
3rdGC R-EB	7.4%	18.3%	↑↑
IMI-R EB	2.4% (2011)	1.6%	→↑
IMI R A. baumannii		37.5%	(↑↑)
CAZ-R PA		20.8%	(→↑)
IMI-R PA		19.7%	(→↑)

Evolution des bactériémies à BMR en réa



Pseudomonas aeruginosa

Tableau 1: Mécanismes de résistance aux β -lactamines identifiées chez *P. aeruginosa* en 2016.

Mécanismes intrinsèques		
Surproduction isolée de la céphalosporinase AmpC	129	15,3 %
Altération de la porine OprD	294	34,8 %
Surproduction AmpC / Altération OprD	86	10,2 %
Autres	82	5,7 %
Mécanismes transférables		
BLSE de classe A	79	9,4 %
BLSE de classe D	14	1,7 %
Pénicillinases	32	3,8 %
Carbapénèmases de classe A	13	1,5 %
Carbapénèmases de classe B	99	11,7 %
Carbapénèmases de classe B + BLSE	16	1,9 %
	844	

Epidémiologie – résistance et atb

	Coli BLSE (%S)	KP BLSE (%S)	Pseudomonas aeruginosa (%S)	EPC	Impact écologique
Ceftriaxone	7	4	0		+
Temocilline	96	87	0		++
Pipe-Tazo	60	22	70		++
Ceftazidime	10	3.5	68		+
Cefepime	19	9	65		++
Ceftazidime- Avibactam	99	98	94	Oui sur KPC Non sur MBL	+++
Ceftolozane- Tazobactam	85	36	91	Non	++(+)
Meropénème	100	69	45		++++

Groupes 0-1

Phénotype sauvage :

"sensible à tout" (*E. coli*, *P. mirabilis*, *Salmonella*)
ou C^{ase} de très bas niveau (*E. coli*, *Shigella*)

Interprétation des phénotypes du groupe 1 :

Phénotype	Sauvage	P ^{ase}	TRI	C ^{ase} bas niv (<i>E. coli</i>)	C ^{ase} ht niv (<i>E. coli</i> , <i>P. mir</i> , <i>Salm</i>)	P ^{ase} + C ^{ase}	BLSE
AMX	SI	R	R	IR	R	R	R
AMC	SI	SIR	R	IR	R	R	IR
TIC	S	R	R	S	IR	R	R
PIP	S	IR	R	S	IR	R	R
TCC	S	SIR	R	S	IR	R	IR
TZP	S	SI	IR	S	IR	R	IR
MEC	S	I	R	S	S	I	R
CF	SI	SIR	S	IR	R	R	R
MA	S	SI	S	S	R	R	R
CFM	S	S	S	S	R	R	R
CXM	S	S	S	S	R	R	R
CRO	S	S	S	S	IR	IR	IR
CAZ	S	S	S	S	IR	IR	IR
ATM	S	S	S	S	IR	IR	IR
FEP	S	S	S	S	S	S	IR
FOX	S	S	S	S	R	R	S
MOX	S	S	S	S	S	S	S
IMP	S	S	S	S	S	S	S

Groupe 2.

Phénotype sauvage = pénicillinase bas niveau

Principales espèces : *K. oxytoca*, *K. pneumoniae*, *C. koseri*, *C. farmeri*

Interprétation des phénotypes du groupe 2 :

Phénotype	Sauvage	P ^{ase} ht niv	C ^{ase} ht niv	TRI <i>K. pneumoniae</i>	BLSE	<i>K. oxytoca</i> Hyperproduction de β-lactamase chromosomique
AMX	R	R	R	R	R	R
AMC	S	SIR	SIR	R	R	IR
TIC	R	R	R	R	R	R
PIP	R	R	R	R	R	R
TCC	S	SIR	SIR	R	IR	IR
TZP	S	SI	SIR	IR	IR	SI
MEC	S	R	R	R	R	R
CF	S	SIR	R	S	R	R
MA	S	IR	R	S	R	R
CFM	S	S	R	S	R	S
CXM	S	S	R	S	R	R
CRO	S	S	IR	S	R	R
CTX	S	S	IR	S	R	I
CAZ	S	S	IR	S	R	S
AZT	S	S	IR	S	R	R
FEP	S	S	IR	S	IR	S
FOX	S	S	S	S	S	S
MOX	S	S	S	S	SIR	S
IMP	S	S	S	S	S	S

Entérobactéries

Groupe 3.

Phénotype sauvage = production naturelle de céphalosporinase

Principales espèces : *Enterobacter spp*, *C. freundii*, *Serratia spp*,
M. morganii, *Providencia spp*, *H. alvei*

Interprétation des phénotypes du groupe 3 :

Phénotype	Sauvage	P ^{ase} ht niv	C ^{ase} hyper	BLSE	C ^{ase} + BLSE
AMX	R	R	R	R	R
AMC	R	R	IR	R	R
TIC	S	R	R	R	R
PIP	S	R	R	R	R
TCC	S	SI	IR	IR	IR
TZP	S	SI	IR	IR	IR
MEC	S	R	R	R	R
CF	R	R	R	R	R
MA	SIR	R	R	R	R
CFM	S	S	R	R	R
CXM	SIR	S	R	R	R
CRO	S	S	IR	R	R
CTX	S	S	IR	R	R
CAZ	S	S	IR	R	R
ATM	S	S	IR	R	R
FEP	S	S	S	IR	IR
FOX	SIR	SIR	R	SIR	R
MOX	S	S	S	SIR	SIR
IMP	S	S	S	S	S

Tableau 2. Phénotypes de résistance acquise au β -lactamines de *P. aeruginosa*

ATB	Sauvage	Pénicilline-nase	Case HN	OXA Spectre étroit	BLSE		Carbapénémase	Efflux			Porine D2
		TEM/PSE (CARB)			OXA	PER SHV, TEM, VEB, GES, BEL	VIM, IMP	MexAB-OprM	MexCD-OprJ ou MexXY-OprN	MexEF-OprN	
TIC	S	R	R	R	R	R	R	R	S	S	S
TCC	S	SI	R	IR	IR	SIR	R	R	S	S	S
PIP	S	IR	IR	IR	IR	IR	R	S	S	S	S
TZP	S	SI	IR	IR	IR	SIR	R	S	S	S	S
CFS	S	IR	IR	IR	R	R	R	S	S	S	S
CAZ	S	S	R	S	R	R	R	S	S	S	S
FEP	S	S	S/R	IR	R	R	R	S	R	S	S
ATM	S	S	R	R	SI	R*	S	R	S	S	S
IMP	S	S	S	S	S	S	R	S	S	IR	R
MEM	S	S	S	S	S	S	R	S	S	IR	RIS
Fréquence		+	++	Rare	Rare	Rare	Rare	+			+

* S pour SHV

Détection biochimique rapide (< 30 min) de la résistance aux C3G chez les entérobactéries

ESBL NDP test

A partir des **colonies**



Nordmann P et al. JCM 2012
Poirel L et al. JCM 2016

A partir d'une **hémodulture positive**



Dortet L et al. Emerg Infect Dis 2015

A partir d'une **urine** (> 10' leucocyte + BGN au direct)



Dortet L et al. JCM 2014

β -LACTA test (Biorad)



Poirel L et al. JCM 2016



Compain F et al. JMM 2014



Gallah S et al. JCM 2014
Amzalag J et al. Infect Dis 2016

Pseudomonas aeruginosa: resistance and therapeutic options at the turn of the new millennium

N. Mesaros¹, P. Nordmann², P. Plésiat³, M. Roussel-Delvallez⁴, J. Van Eldere⁵, Y. Glupczynski⁶, Y. Van Laethem⁷, F. Jacobs⁸, P. Lebecque⁹, A. Malfroot¹⁰, P. M. Tulkens¹ and F. Van Bambeke¹

Clin Microbiol Infect 2007; 13: 560–578

β-lactamases et Aminoside-modifying enzymes plasmidiques

Antibiotics	β-Lactamases					Aminoglycoside-modifying enzymes				
	Cephalosporinase over-expression	Restricted-spectrum penicillinases	Extended-spectrum oxacillinas	Extended-spectrum	Metallo-β-lactamases	AAC (3)-I	AAC (3)-II	AAC (6')-I	AAC (6')-II	ANT (2')-I
β-Lactams										
Penicillins	+	+	+	+	+					
Cephalosporins	+	(+)	(+)	+	+					
Aztreonam	+	(+)	+	+						
Imipenem					+					
Meropenem					+					
Aminoglycosides										
Fluoroquinolone						GEN	GEN, NET, TOB	NET, TOB, AMK	GEN, NET, TOB	GEN, NET, TOB

RÉSISTANCE AUX AMINOGLYCOSIDES

CHEZ LES ENTÉROBACTÉRIES

Principales AME (*aminosides modifying enzymes*) chez les entérobactéries

	Kanamycine	Tobramycine	Amikacine	Gentamicine
APH(3')-I/II	R	S	S	S
APH(3')-VI	R	S	R	S
AAC(2')	S	S/R	S	S/R
AAC(3)-I	S	S	S	R
AAC(3)-II/IV	S/R	R	S	R
AAC(6')-I	R	R	S/R	S
AAC(6')-II	R	R	S	R
ANT(2'')	R	R	S	R
ANT(4')-II	S/R	R	S/R	S

APH : aminoside phosphatidyl-transférase / AAC : aminoside acétyl-transférase / ANT : aminoside nucleotidyl-transférase