



Hospices Civils de Lyon

■  
votre santé,  
notre engagement



Université Claude Bernard Lyon 1



# ETAT DE LA RÉSISTANCE DES COCCI À GRAM POSITIF ET NOUVEAUX MÉCANISMES DE RÉSISTANCE

## Cours d'automne en infectiologie

Pr Jean-Philippe Rasigade, MD-PhD

Dr Oana Dumitrescu, MD-PhD

Institut des Agents Infectieux

Hôpital de la Croix-Rousse

Hospices Civils de Lyon

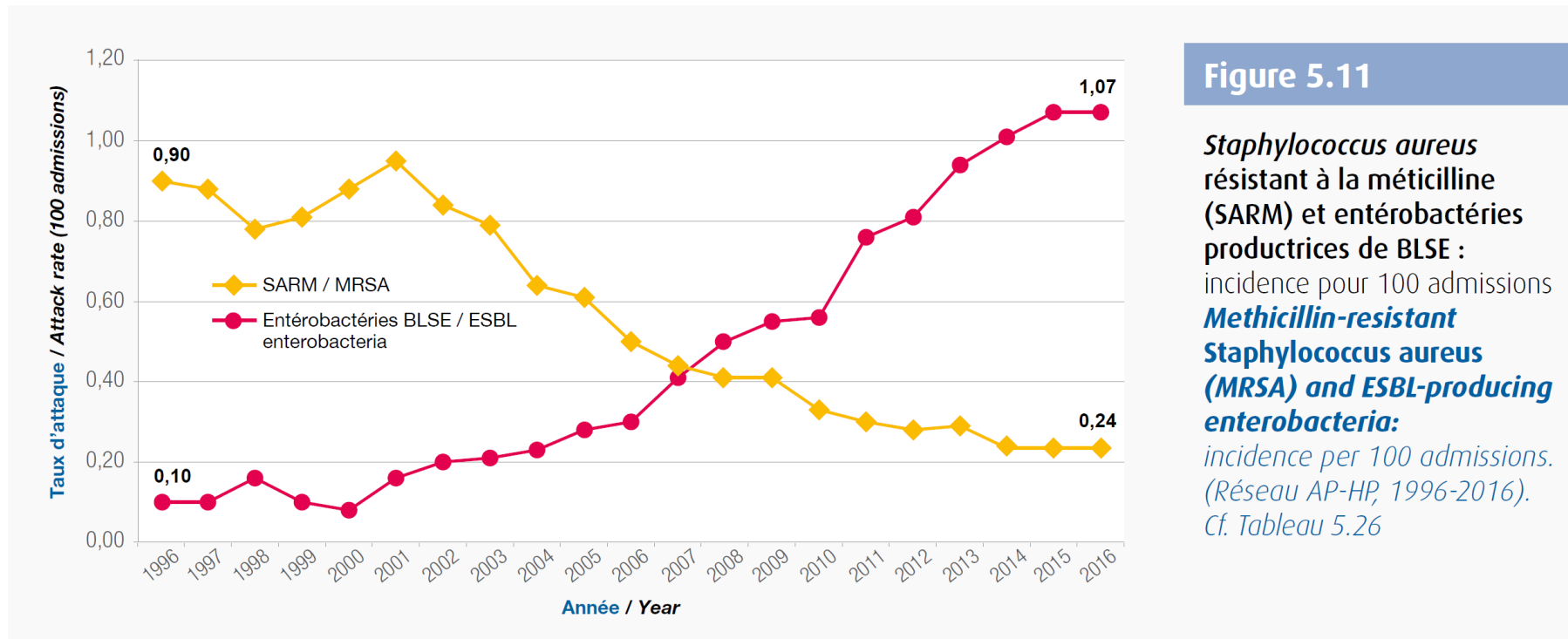
UFR Lyon Sud

Université Claude Bernard Lyon 1

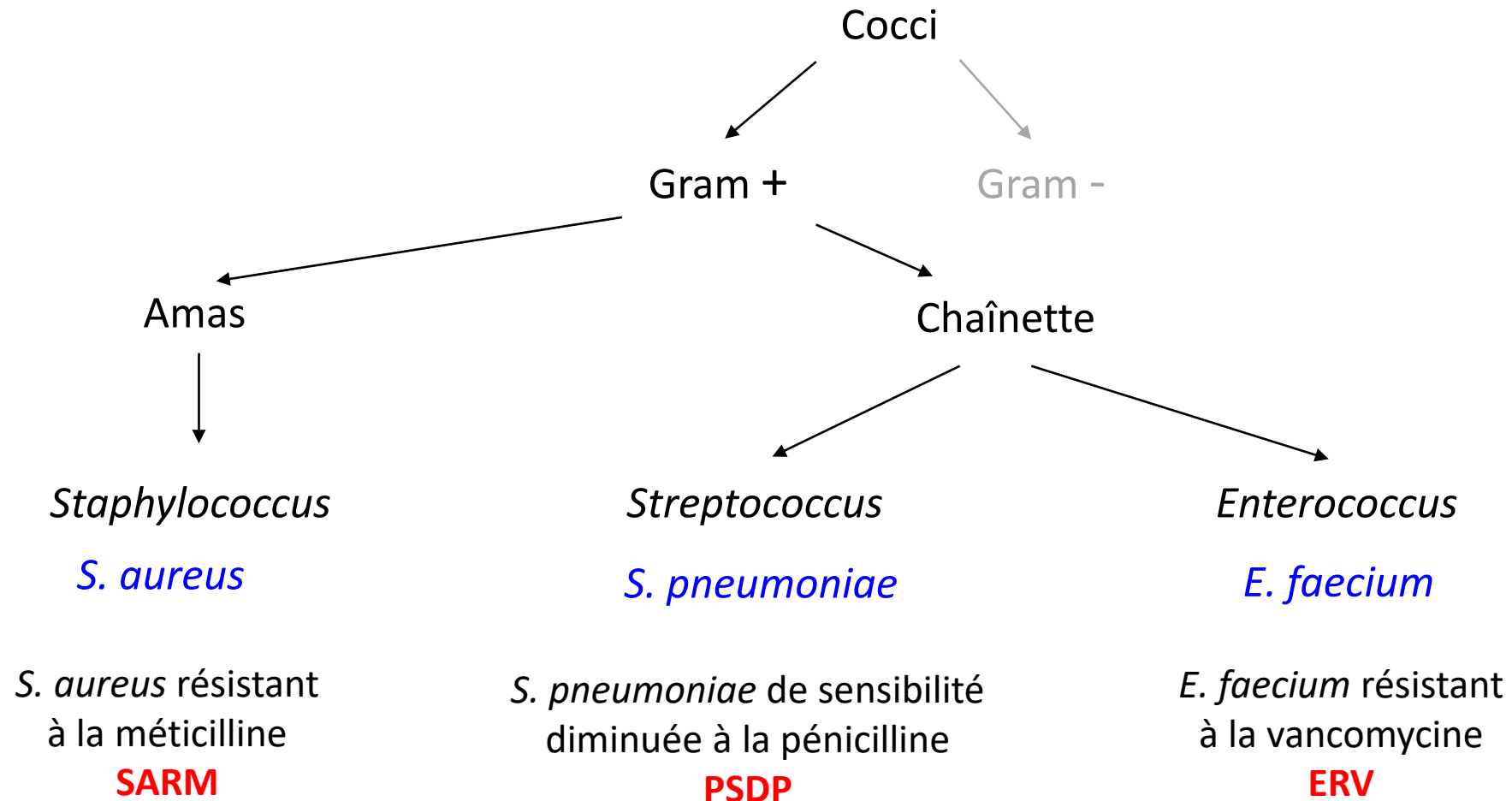
*Liens d'intérêt : Pfizer MSD bioMérieux Procter&Gamble Correvio Antabio Weezion*

# Dynamique globale de la multirésistance

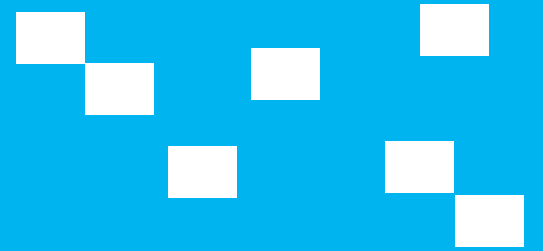
En deux décennies, incidence des SARM divisée par 3  
Incidence des entérobactéries BLSE multipliée par 10



# Cocci Gram positif d'intérêt médical



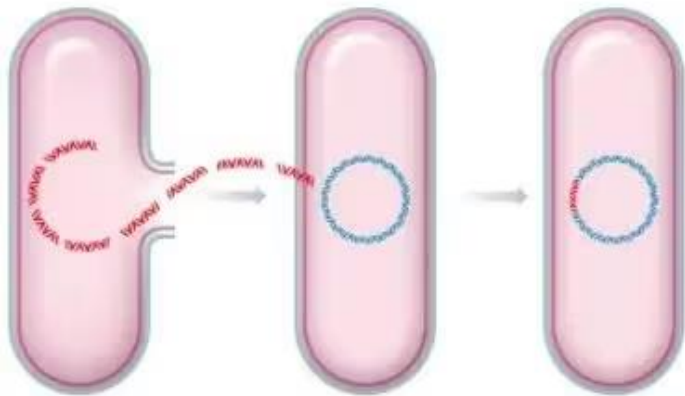
# *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*



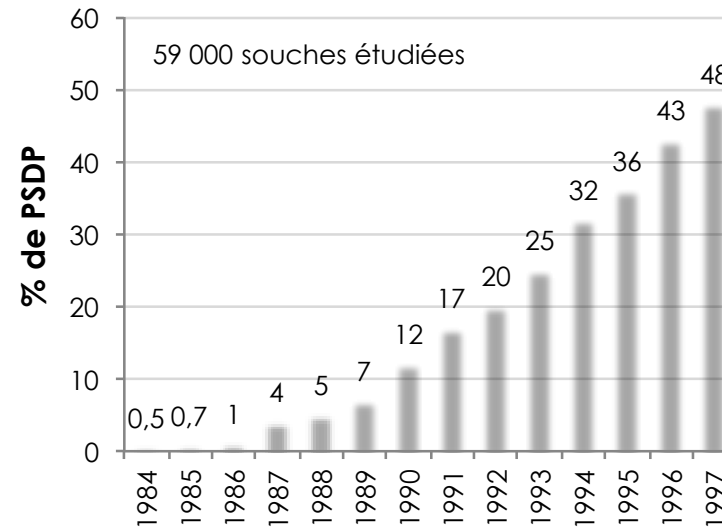
# Sensibilité de *S. pneumoniae* aux beta-lactamines

## ■ Emergence rapide des PDSP dans les années 1990

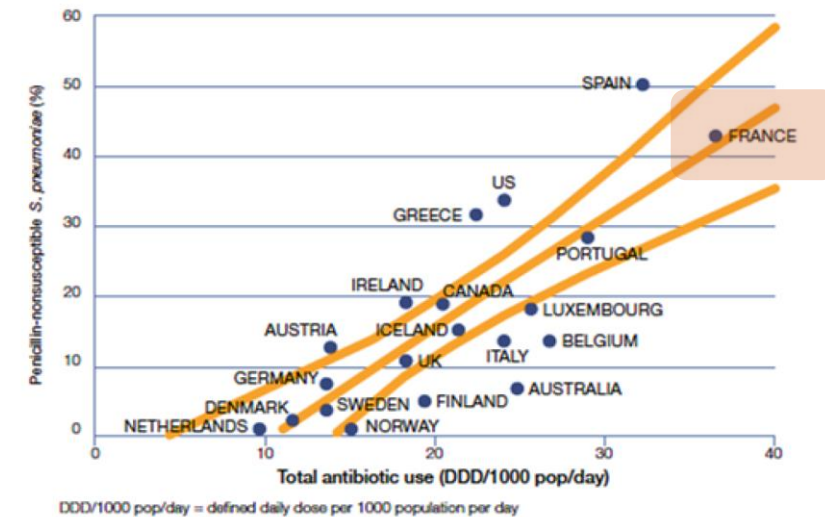
Transformation naturelle, acquisition d'ADN  
des streptocoques oraux



Chimères de protéines de liaison à la pénicilline  
diminuant l'affinité



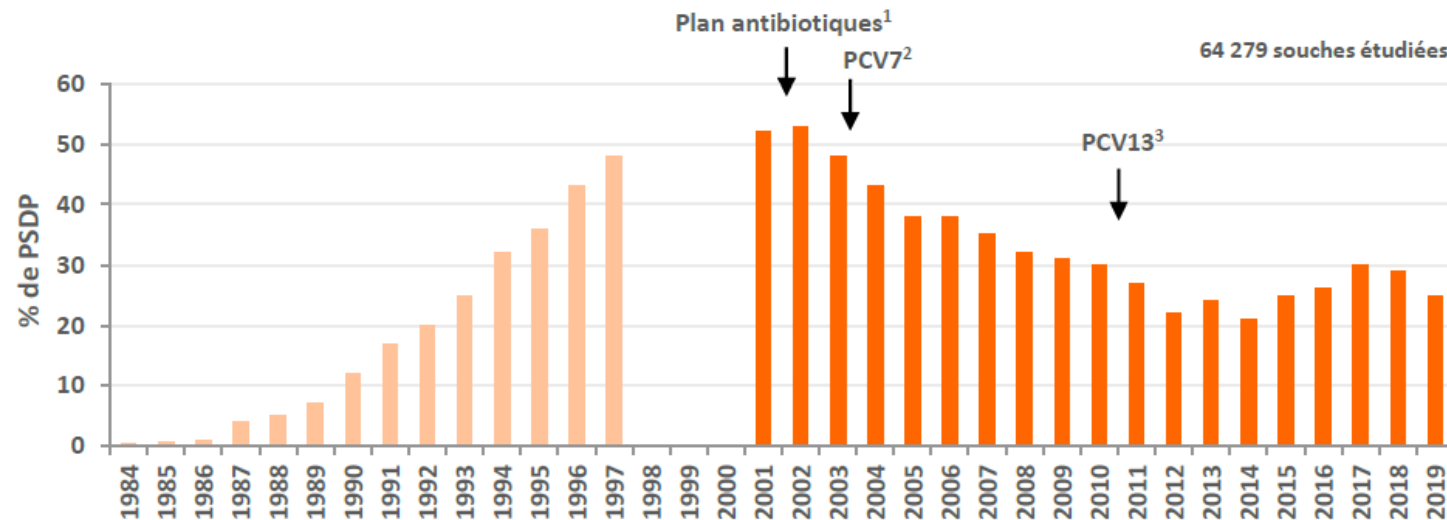
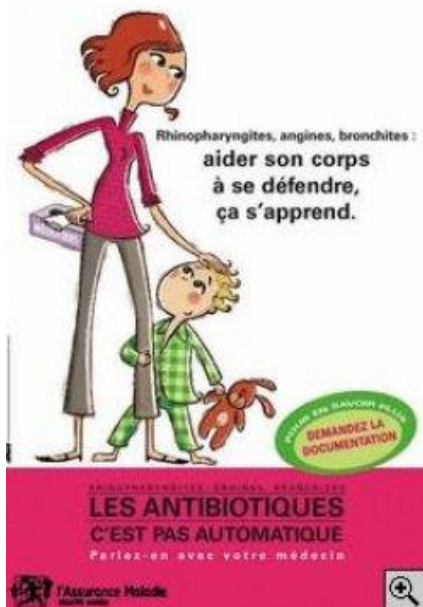
1984-1997 : P. Geslin;



Albrich et al. Emerg Infect Dis 2004

# Sensibilité de *S. pneumoniae* aux beta-lactamines

- Introduction quasi-simultanée du plan antibiotique et de la vaccination
- Chute rapide de la prévalence PSDP
- Effet du plan antibiotique ou de la vaccination ?



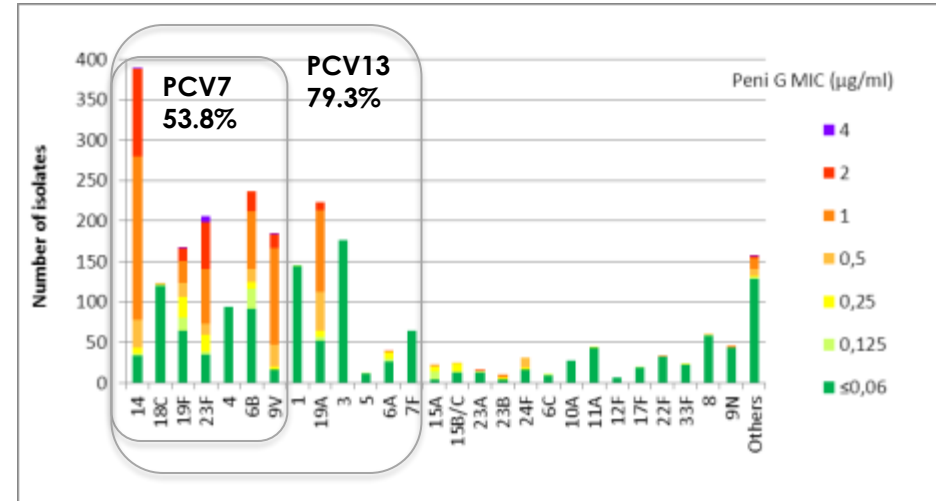
1984-1997 : P. Geslin; 2001-2019 : CNRP-ORP, E. Varon

<sup>1</sup>[http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/34\\_01.htm](http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/34_01.htm)

<sup>2</sup>Vaccin conjugué pneumococcique (PCV)

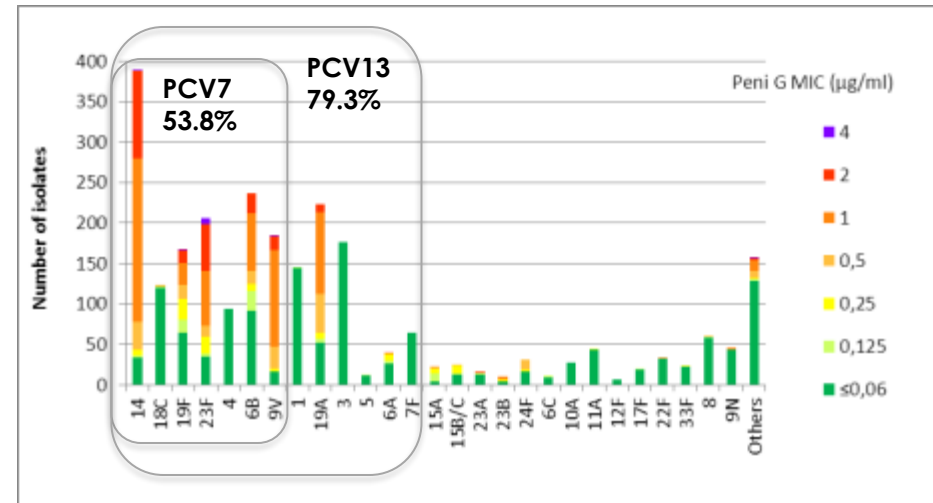
# Sensibilité à la pénicilline des souches invasives de pneumocoque en fonction du sérotype

2001-2002 (n=2603)  
PSDP = 47,2%

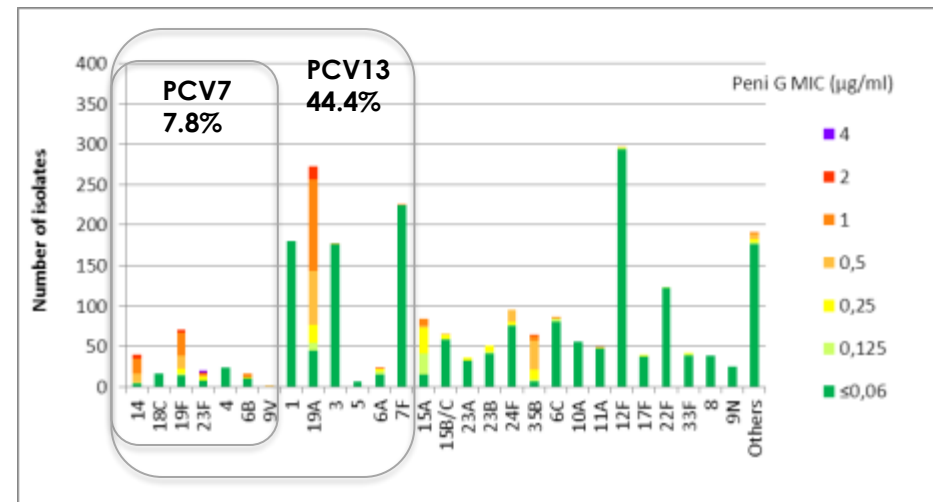


# Sensibilité à la pénicilline des souches invasives de pneumocoque en fonction du sérotype

2001-2002 (n=2603)  
PSDP = 47,2%



2011-2012 (n=2419)  
PSDP = 22,8%



Vaccin  
Conjugué  
7 valences



# Efficacité des C3G sur *S. pneumoniae* dont PSDP

<i>S. pneumoniae</i> penicillin category	Antimicrobial agent	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) <sup>a</sup>		
		Range	50%	90%
Susceptible (MICs, $\leq 0.06 \mu\text{g/ml}$ ; 484 strains)	Cefotaxime	$\leq 0.004-0.5$	0.03	0.03
	Ceftriaxone	$\leq 0.004-0.5$	0.03	0.06
	Ceftazidime	0.03-8.0	0.25	0.5
	Cefpirome	$\leq 0.004-0.5$	0.016	0.03
Intermediate (MICs, 0.12 to 1.0 $\mu\text{g/ml}$ ; 130 strains)	Cefotaxime	0.06- $>8.0$	0.12	0.5
	Ceftriaxone	0.06-4.0	0.12	1.0
	Ceftazidime	0.5- $>8.0$	1.0	8.0
	Cefpirome	0.016-2.0	0.06	0.5
Resistant (MICs, $\geq 2.0 \mu\text{g/ml}$ ; 84 strains)	Cefotaxime	0.5-8.0	1.0	2.0
	Ceftriaxone	0.5-8.0	1.0	2.0
	Ceftazidime	4.0- $>8.0$	$>8.0$	$>8.0$
	Cefpirome	0.25-4.0	0.5	1.0

Barry et al, AAC 1995

**Cefepime idem ceftriaxone**, Pottumarthy et al. Diagn Microbiol Infect Dis 2007

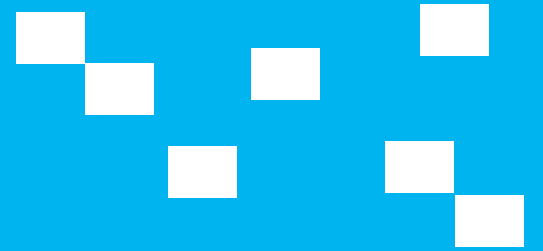
Penicillines	S $\leq$	R $>$
Oxacilline (dépistage) <sup>1</sup>	NA	NA
Pénicilline G <sup>2</sup>	0,06	2
Pénicilline G (méningites)	0,06	0,06
Pénicilline V	Note <sup>1</sup>	Note <sup>1</sup>
Ampicilline <sup>3</sup>	0,5	1
Ampicilline (méningites) <sup>3</sup>	0,5	0,5
Amoxicilline iv	1	2
Amoxicilline iv (méningites)	0,5	0,5
Amoxicilline <i>per os</i>	0,5	1
Pipéracilline <sup>4</sup>	Note <sup>1</sup>	Note <sup>1</sup>

CA-SFM 2023  
Breakpoints site-dépendents

# Pneumocoque – en bref

- PSDP: chimère d'ADN diminuant l'affinité
  - Pas de pénicillinase => pas d'intérêt des inhibiteurs type coamoxiclav
  - Breakpoints S/R tiennent compte du site d'infection
- Prévalence PSDP, pic en 2000 à 50%
- Puis décline à 25% liée à la vaccination car les souches vaccinales concentraient la résistance

# *ENTEROCOQUES*



# *Enterococcus faecium* et résistance aux pénicillines

- Résistance amoxicilline et carbapénèmes, surexpression de PBP5 à faible affinité
- Surexpression héritable, lignée-dépendante
- 60 à 80% de résistance en FR
  - => glycopeptides, daptomycine

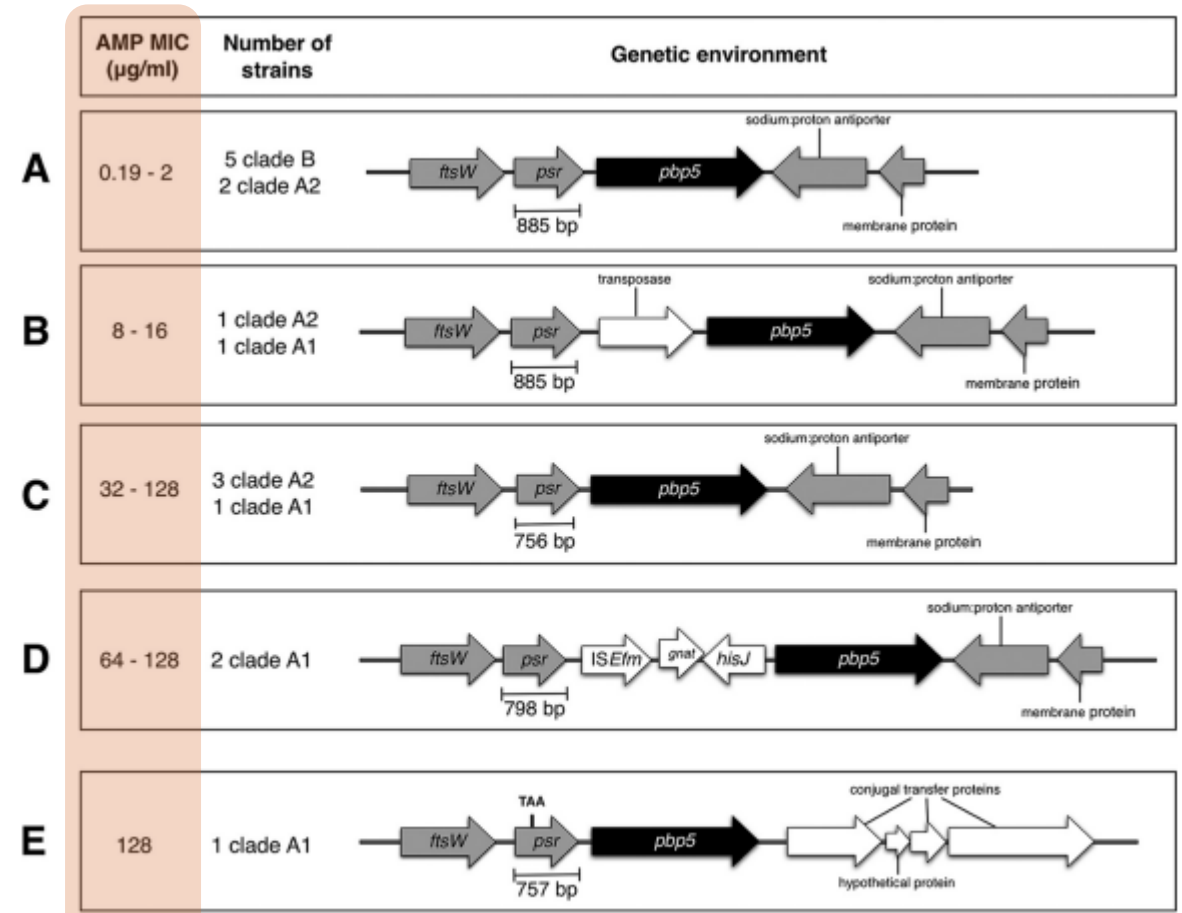
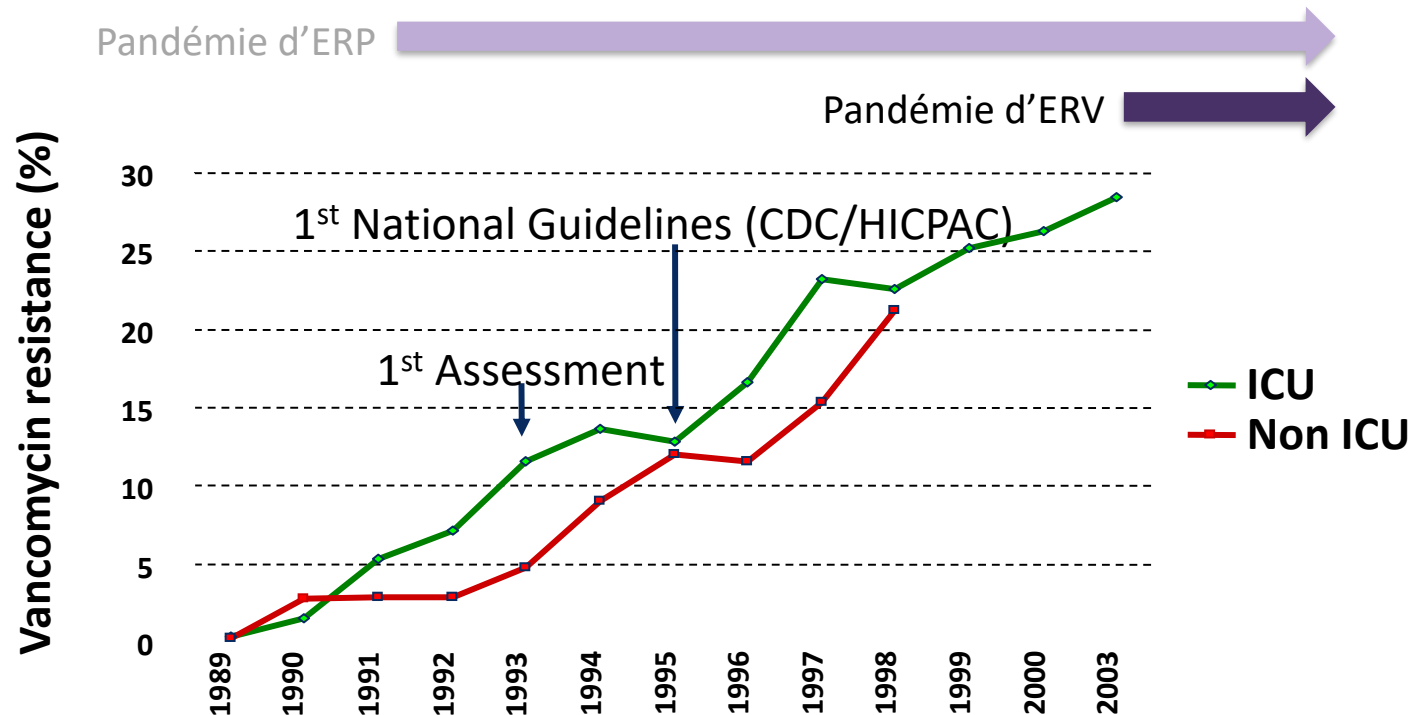
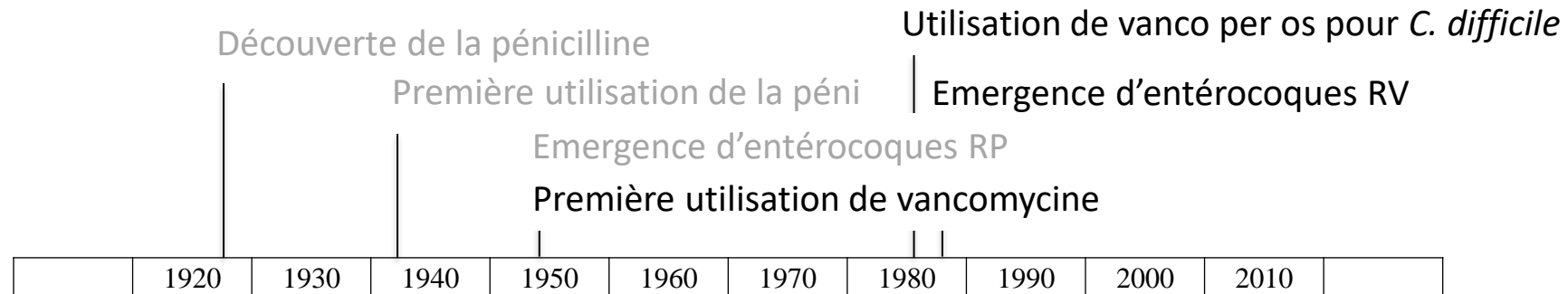
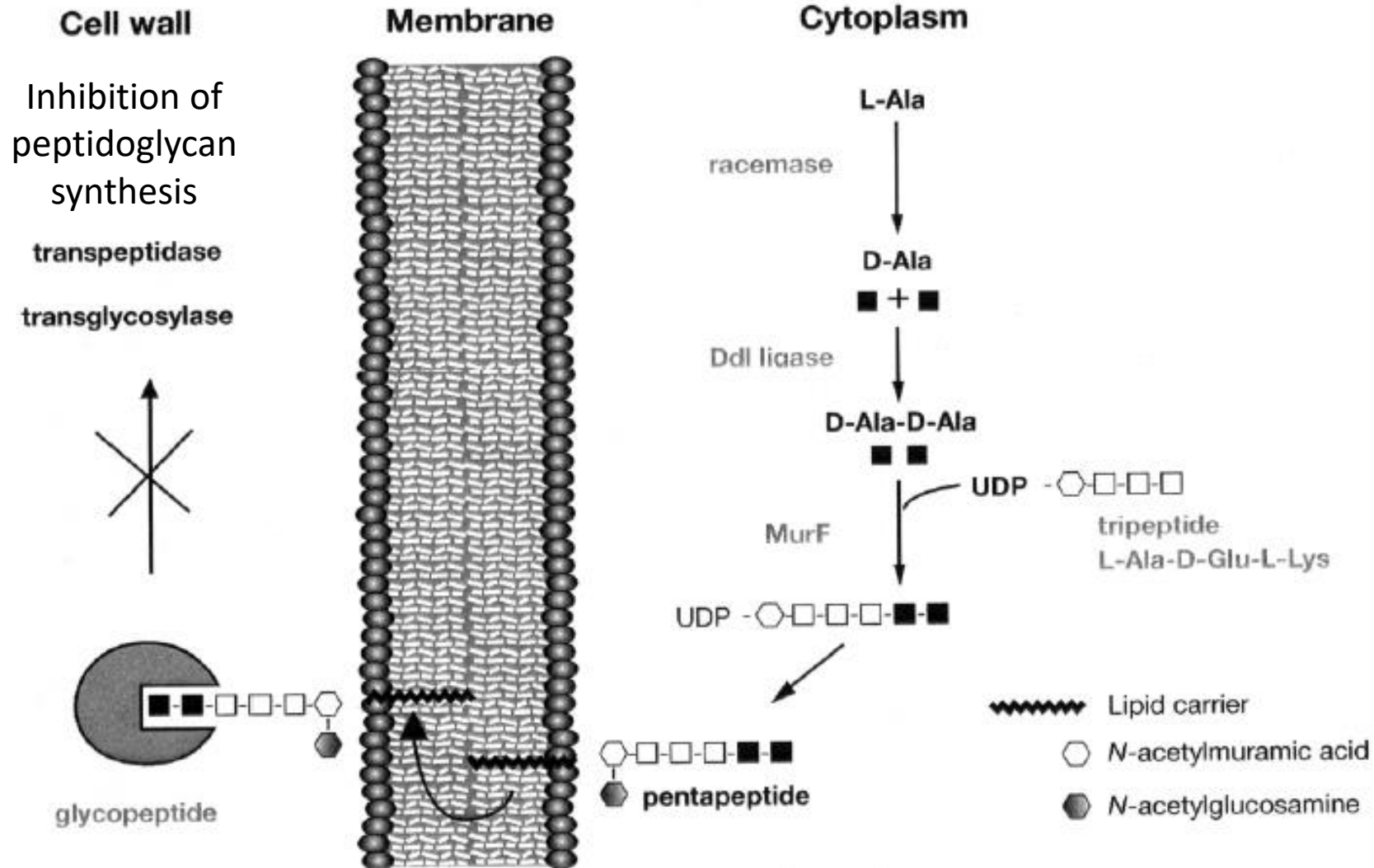


FIG 2 *pbp5* genetic environments found in the 16 *E. faecium* strains included in this study. (A) Com15<sub>B</sub>, TX1330<sub>B</sub>, 1.141.733<sub>B</sub>, TX2050<sub>B</sub>, E980<sub>B</sub>, EnGen12<sub>A2</sub>, and EnGen35<sub>B</sub>; (B) EnGen21<sub>A2</sub> and TX16 (DO)<sub>A1</sub>; (C) EnGen52<sub>A2</sub>, EnGen24<sub>A2</sub>, EnGen25<sub>A2</sub>, and 1.231.502<sub>A1</sub>; (D) TX82<sub>A1</sub> and 1.230.933<sub>A1</sub>; (E) C68<sub>A1</sub>.

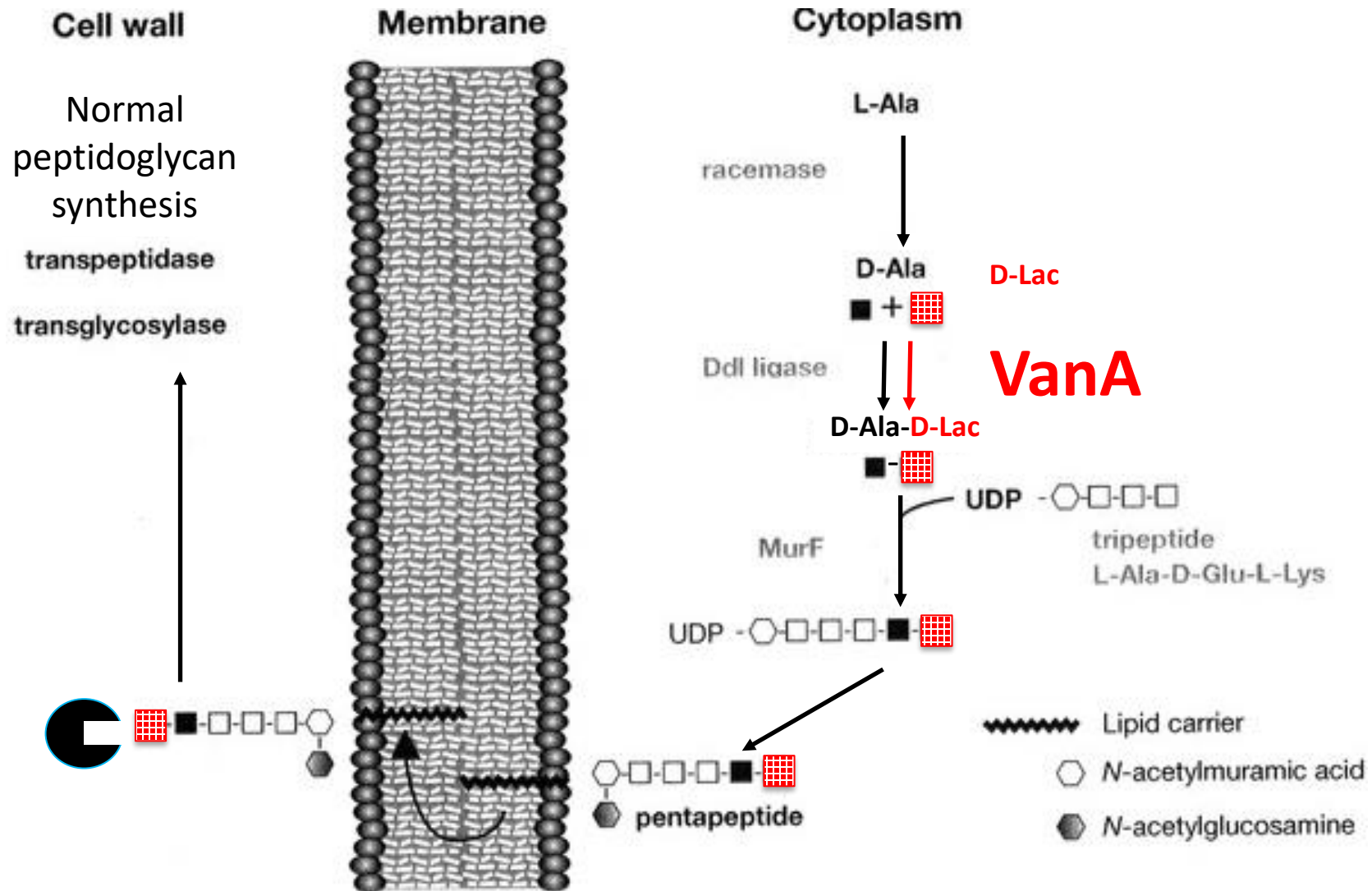
# Entérocoques résistants aux glycopeptides



# Inhibition de la liaison des peptidoglycanes par les glycopeptides



# Résistance aux glycopeptides par modification du peptidoglycane





# vanA, du mammoth au poulet

- *vanA* est un des gènes de résistance les plus anciens
  - présent dans des glaces >30 000 ans
- Surutilisation d'**avoparcine** en élevage de volaille
  - stimulateur de croissance
  - forte prévalence de VanA
  - prévalence en baisse suite interdiction avoparcine dans les années 1990

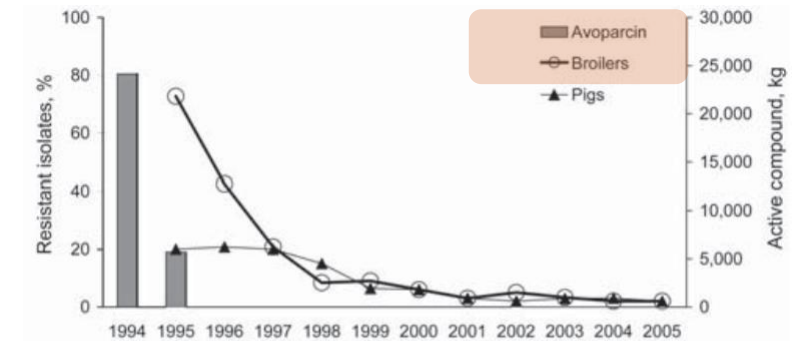
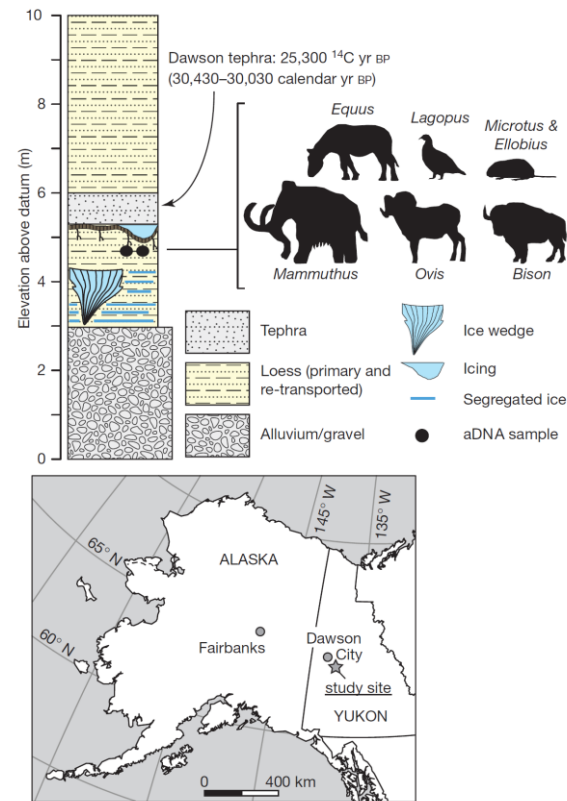


Figure 3. Trends in glycopeptide resistance among *Enterococcus faecium* from broiler chickens and pigs and the consumption of the growth promoter avoparcin in animals, Denmark, 1994–2005 (revised from 12).

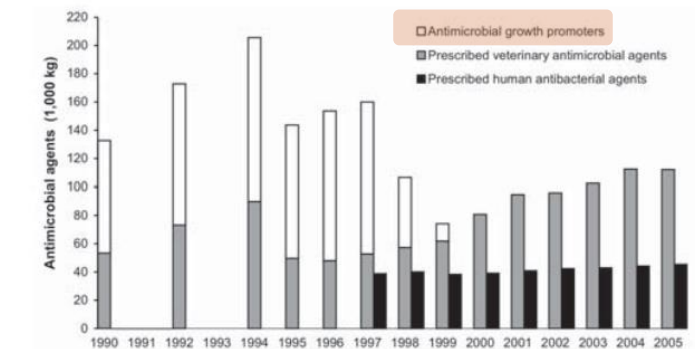
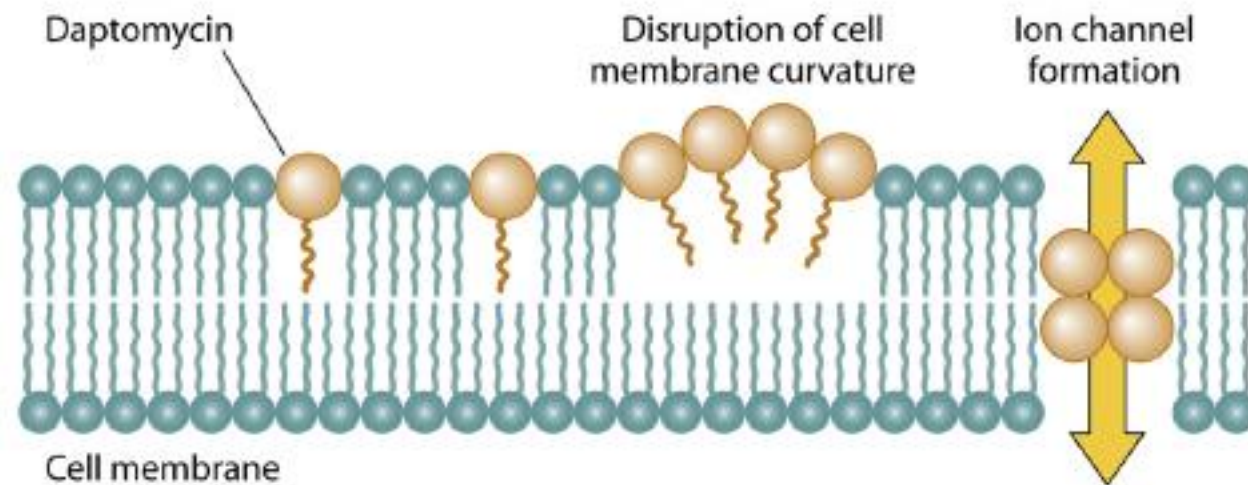


Figure 2. Consumption of prescribed antimicrobial agents and growth promoters in animal production and prescribed antibacterial agents in humans, Denmark, 1990–2005 (12).

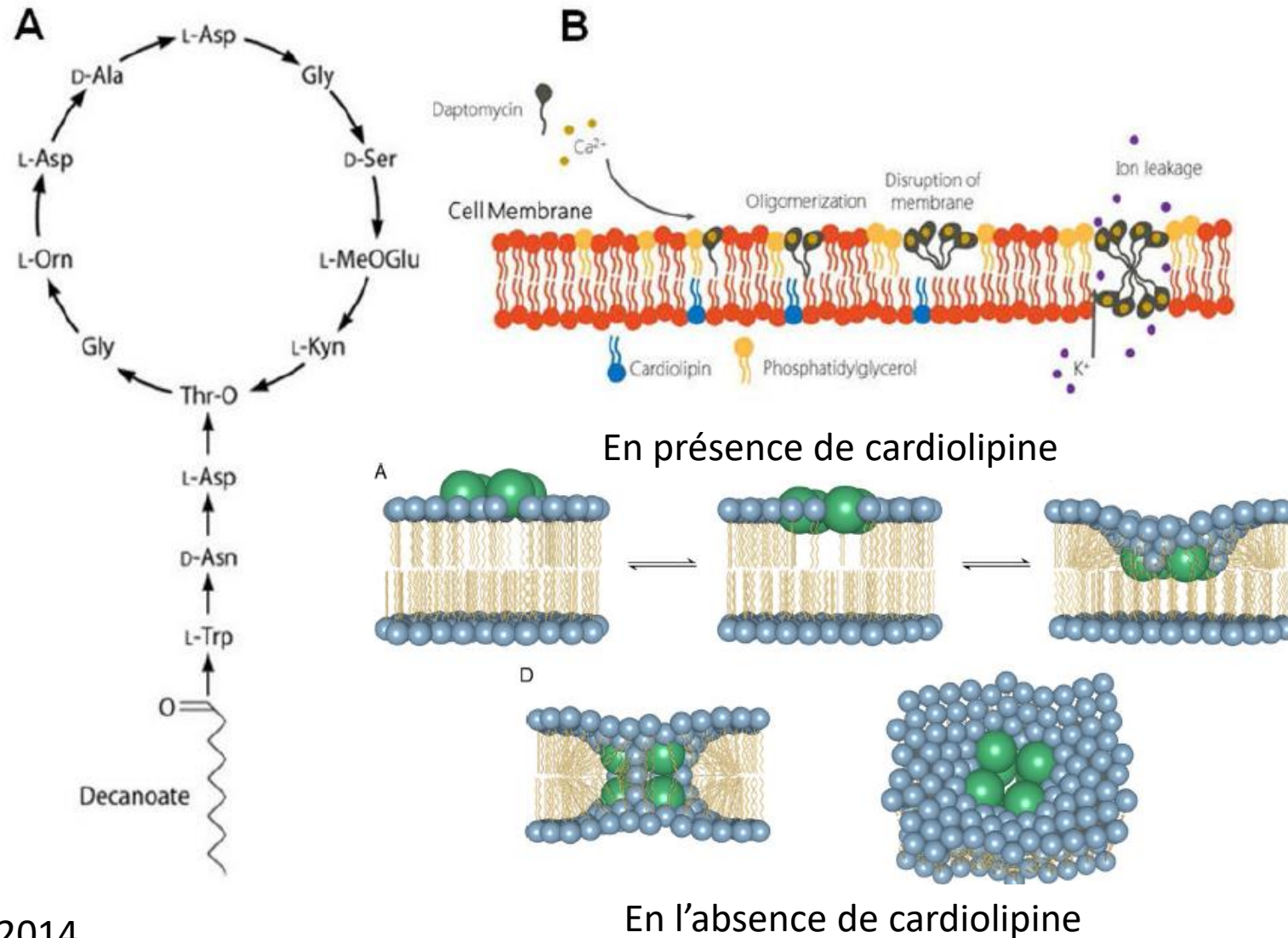


# Lipopeptides: daptomycine

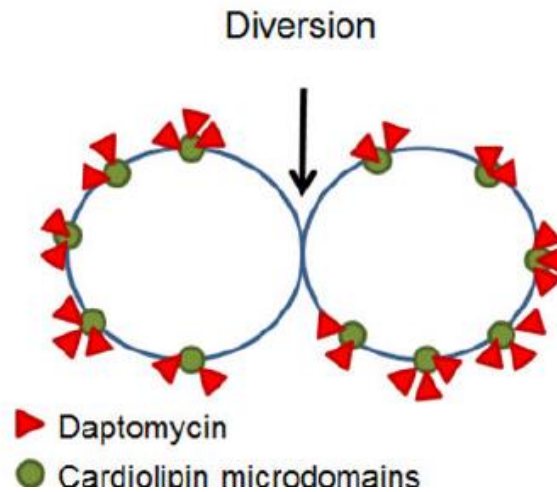
- Fixe les lipides membranaires (phosphatidylglycerol)
- Oligomérisation  $\text{Ca}^{2+}$  dépendante
- Formation de canaux ioniques :
  - Libération de  $\text{K}^+$ , dépolarisation membranaire, mort cellulaire



# Résistance à la daptomycine, captation par la cardiolipine

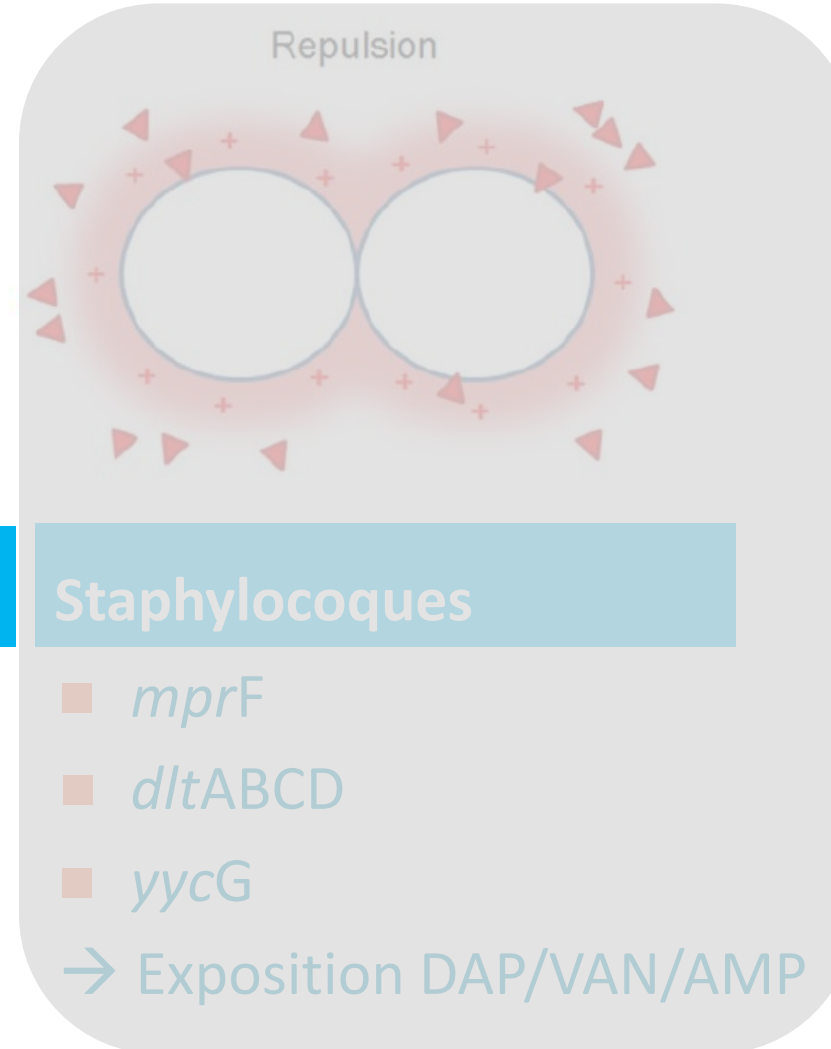


# Daptomycine : mécanismes de résistance



## Entérocoques

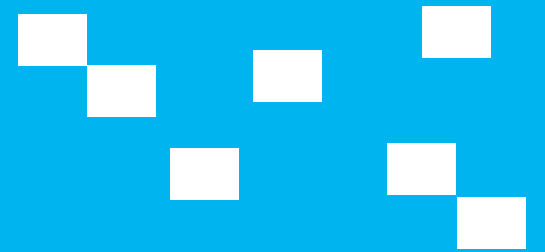
- Cardiolipine synthase
- TCS *liaSR*
- Exposition DAP



# Entérocoques – en bref

- Résistance toutes beta-lactamines chez ~80% d'*E. faecium*
  - Baisse d'affinité de la cible PBP5, surexpression
- Résistance aux glycopeptides par gène transférable *vanA/B*, classé BMR (*E. faecalis*) ou BHRe (*E. faecium*)
- Résistance à la **daptomycine** par cardioline synthase, croise pas/peu avec glycopeptides

# *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*



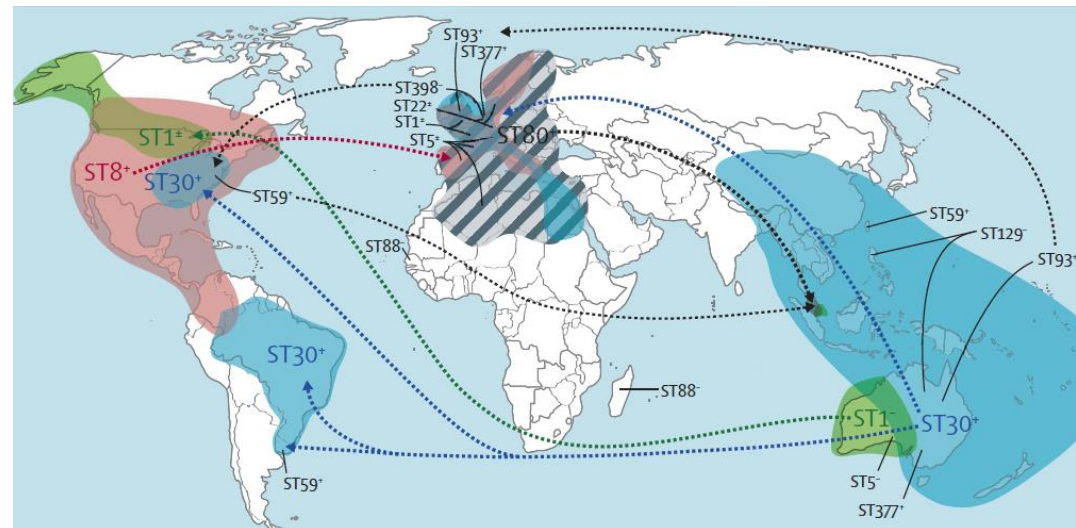
# Emergence des SARM



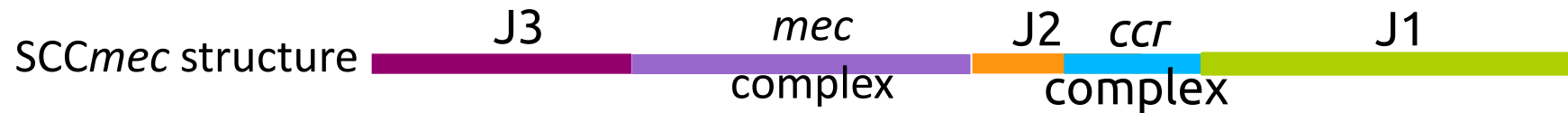
Pandémie de SARP

SARM hospitaliers

SARM communautaires



## SARM, SCCmec et multi-résistance



- Gène *mecA* porté par un élément transférable contenant d'autres résistances
  - SARM hospitaliers, historiquement très résistants
- Présence possible de transposons et/ou plasmides
  - Gènes de résistances aux antibiotiques
    - *ermA* : R Ery +/- Linco
    - *aph(3')IIIa* : R Km
    - *ant(4')Ia* : R Km, Tm
    - *aac(6')Ie-aph(2'')Ia* : R Km, Tm, Gm
    - ....



# SARM communautaire pauci-résistant

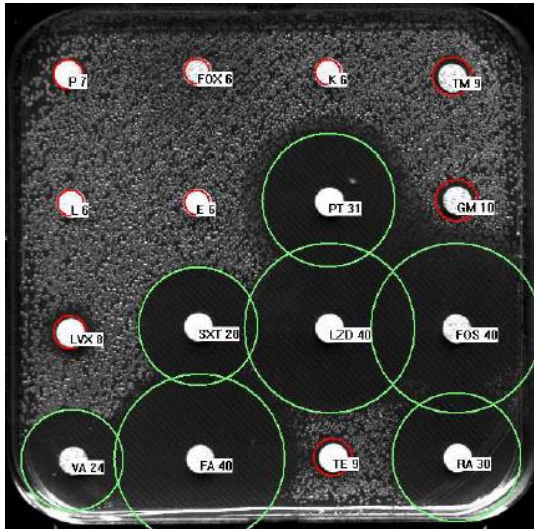
A SCCmec II (more typical of hospital MRSA)



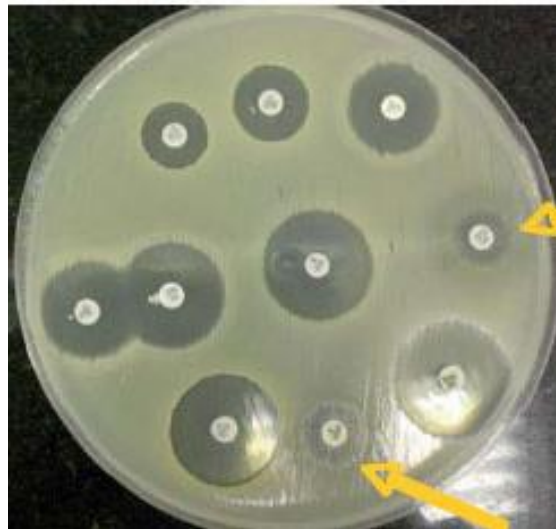
B SCCmec IV (more typical of community-acquired MRSA)



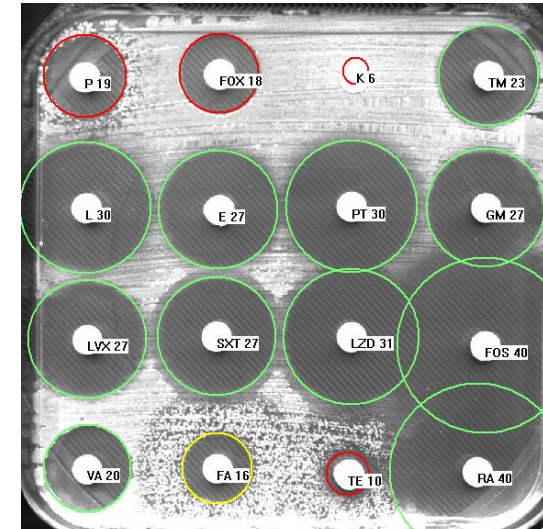
SARM hospitalier



USA 300



ST80

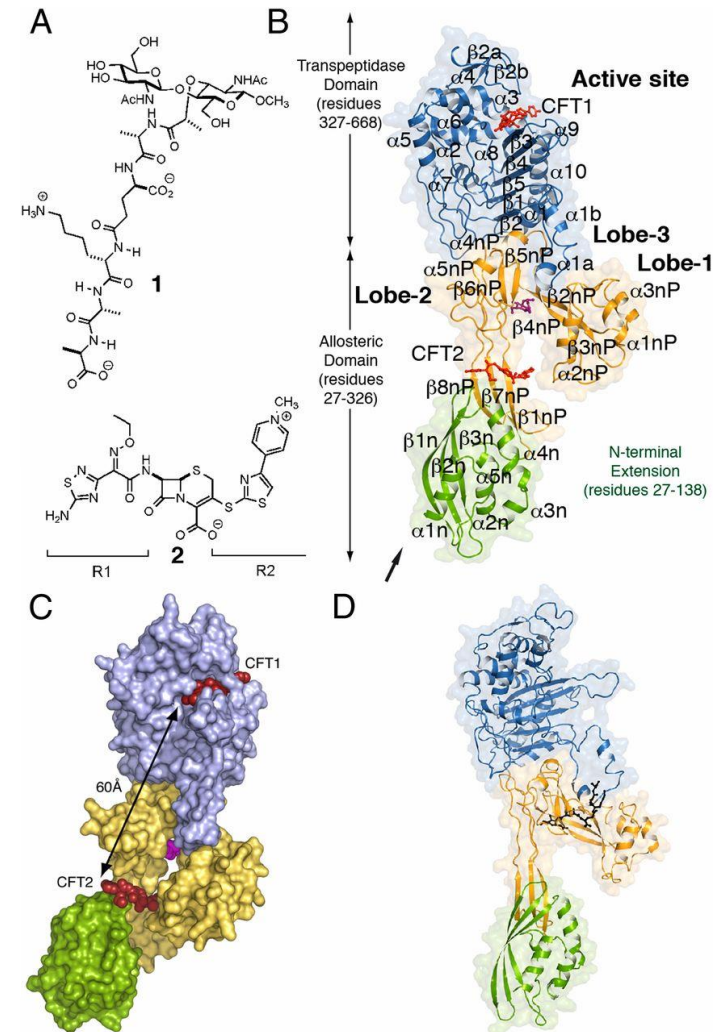
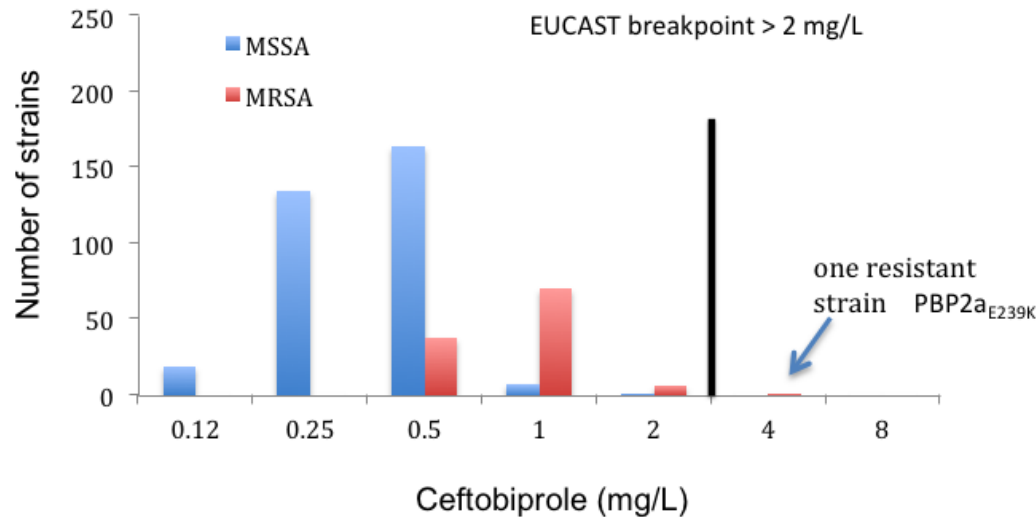




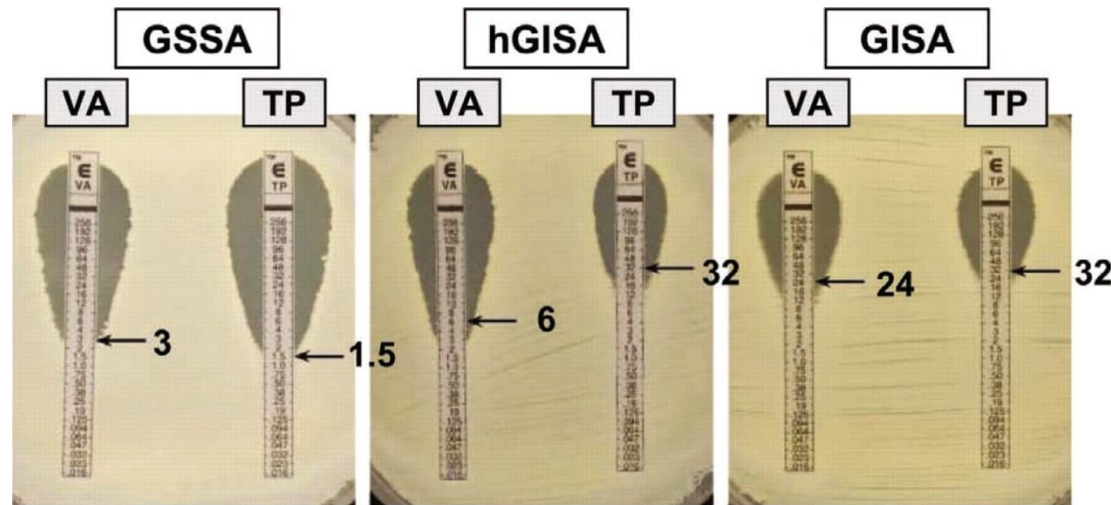
# Nouvelles céphalosporines anti-MRSA

## ■ Cible la PBP2a :

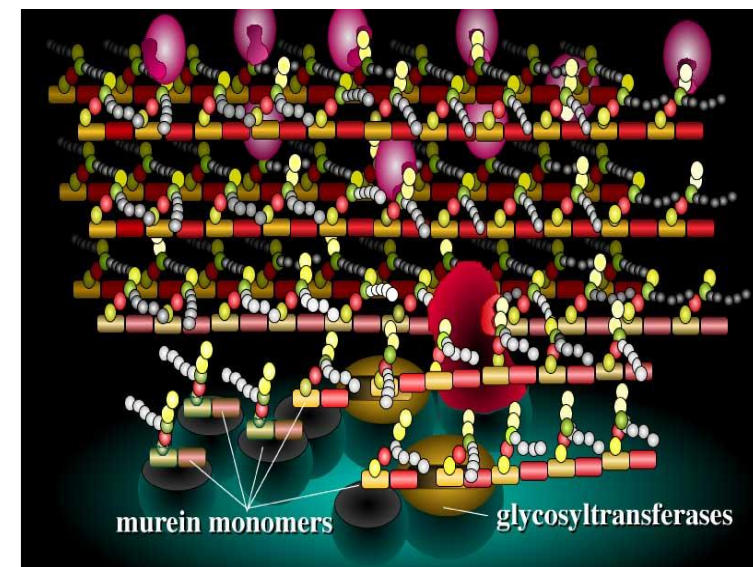
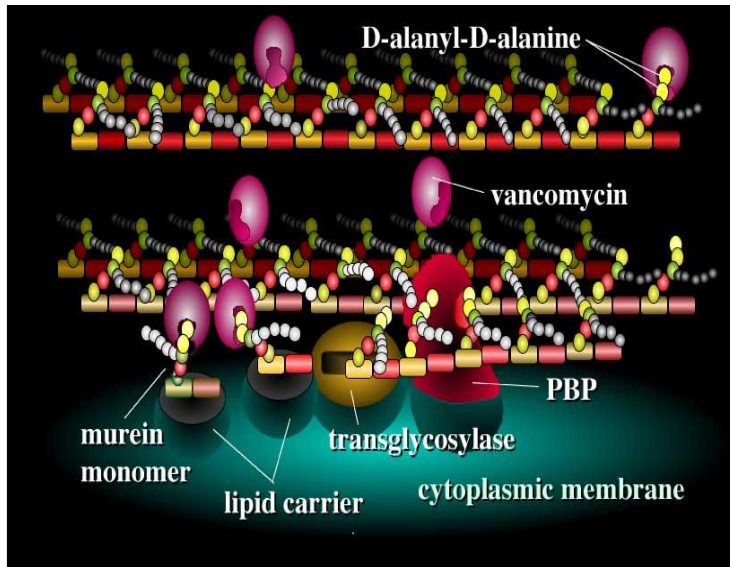
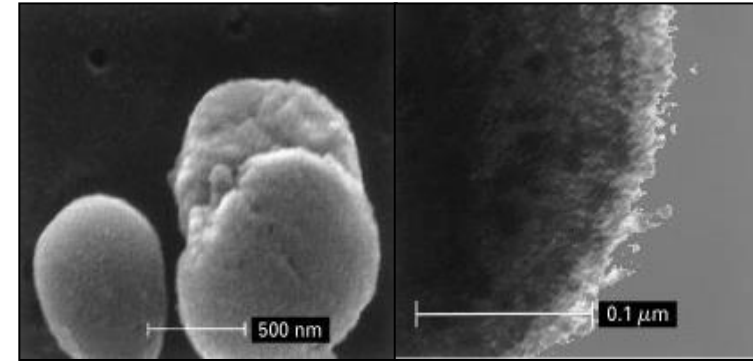
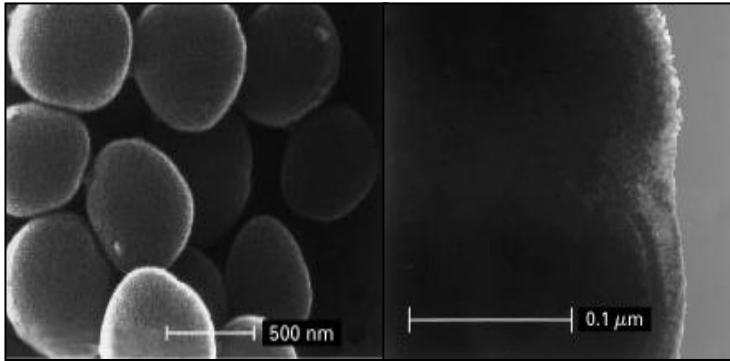
- Ceftaroline
- Ceftobiprole



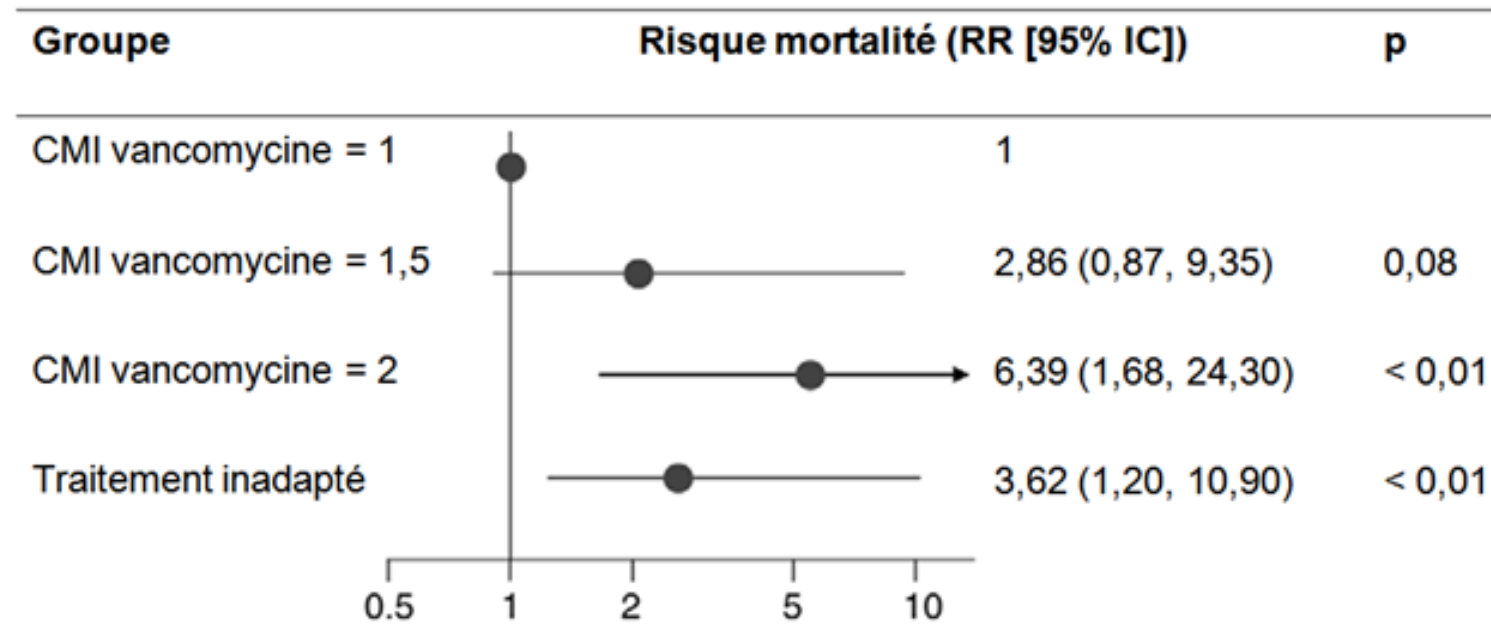
# SARM résistant aux glycopeptides



# GISA et épaissement de paroi



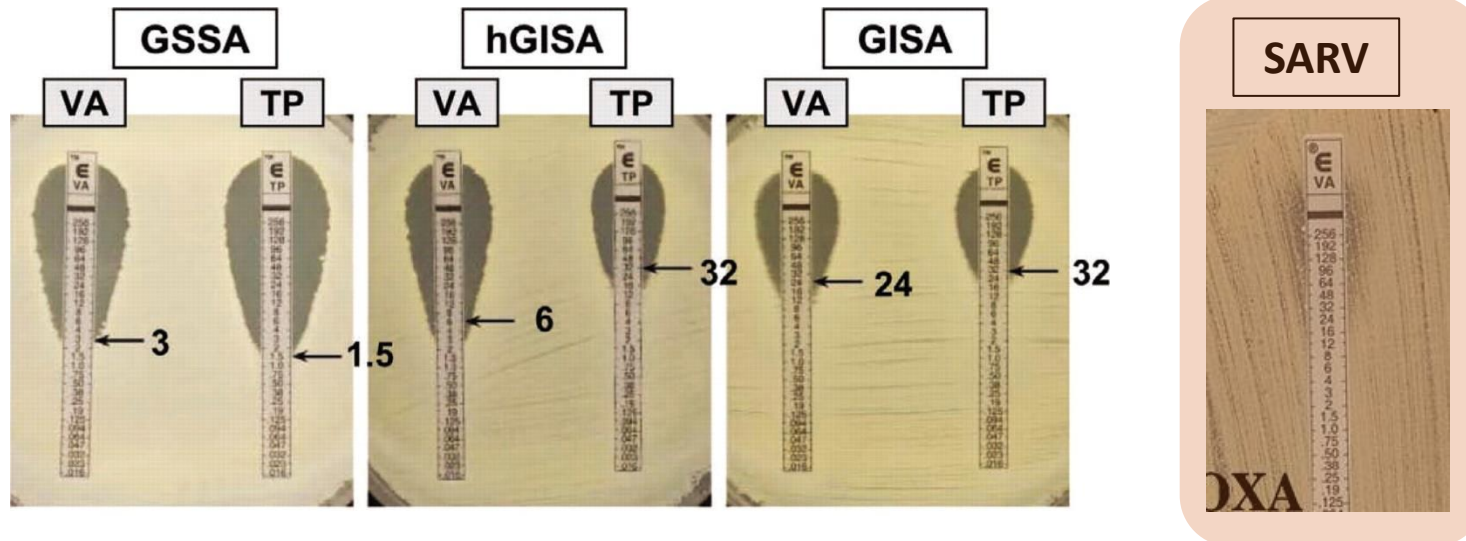
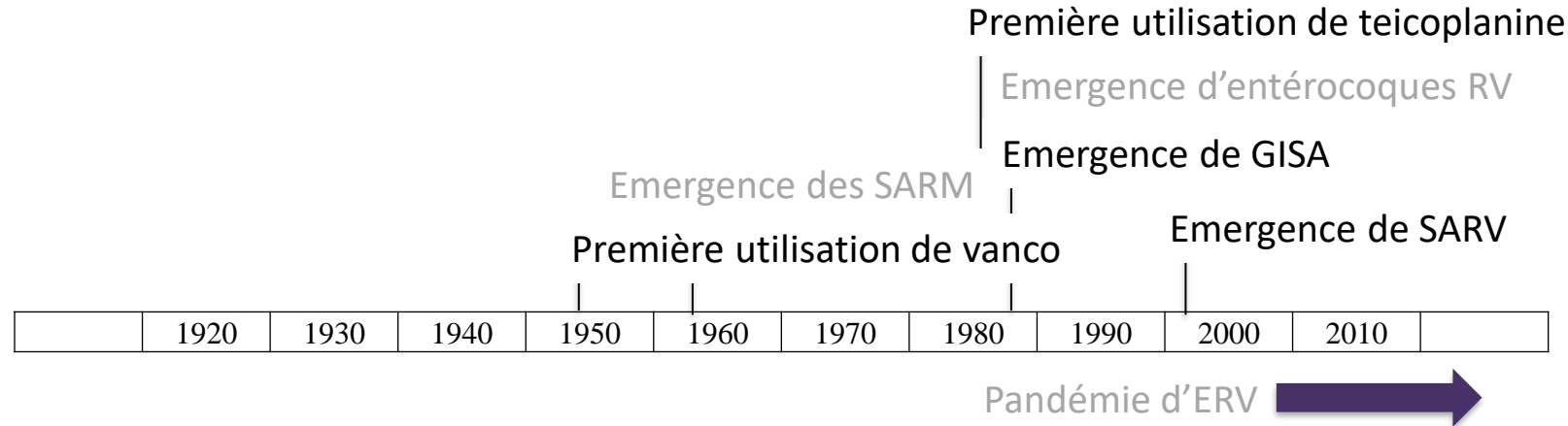
## Impact clinique des GISA ?



Corrélation entre la CMI vancomycine et le pronostic des infections à SARM

Soriano A., *CID*, 2008

# SARM résistant aux glycopeptides

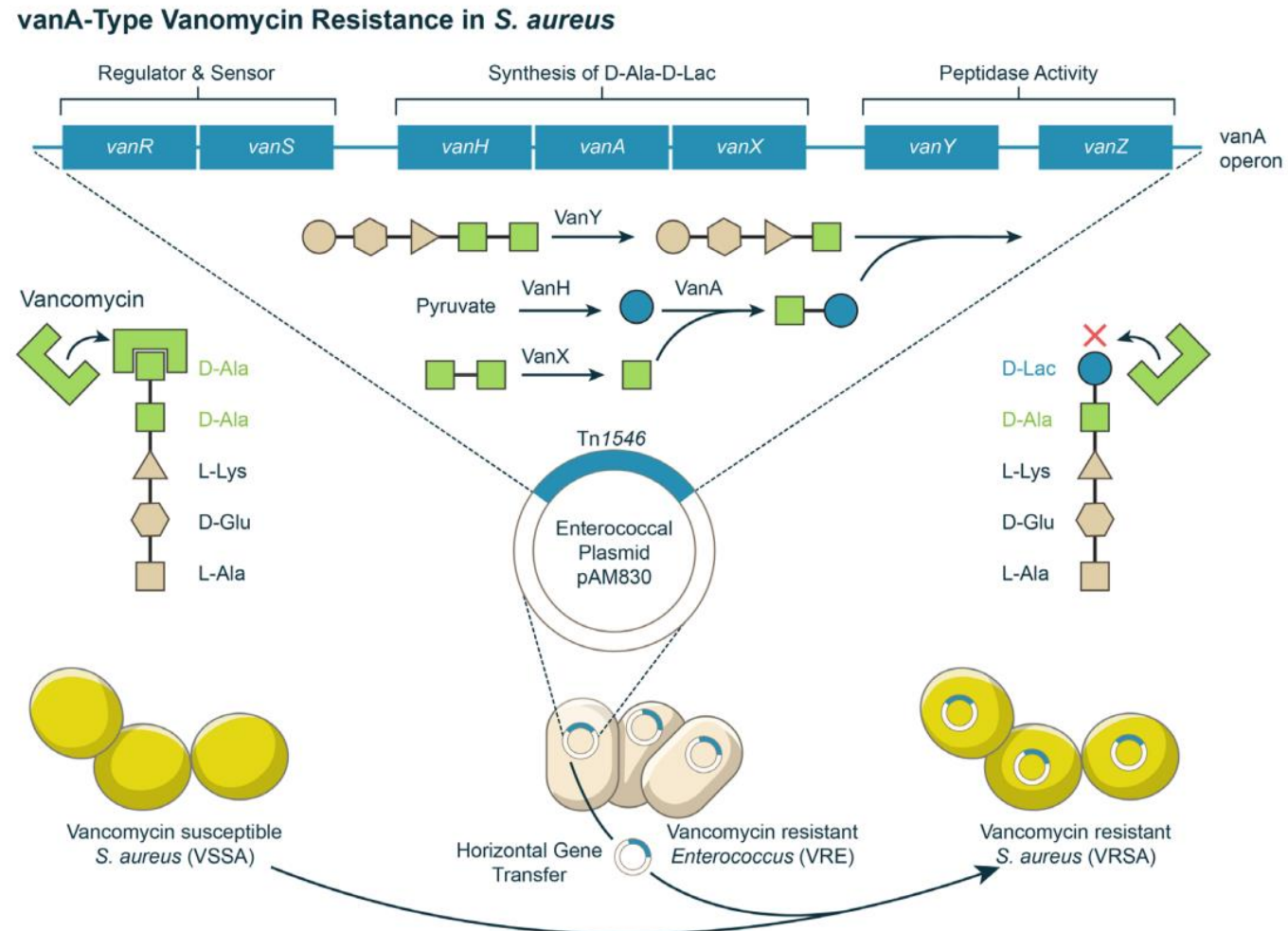




# VanA, de l'ERV au SARM-RV

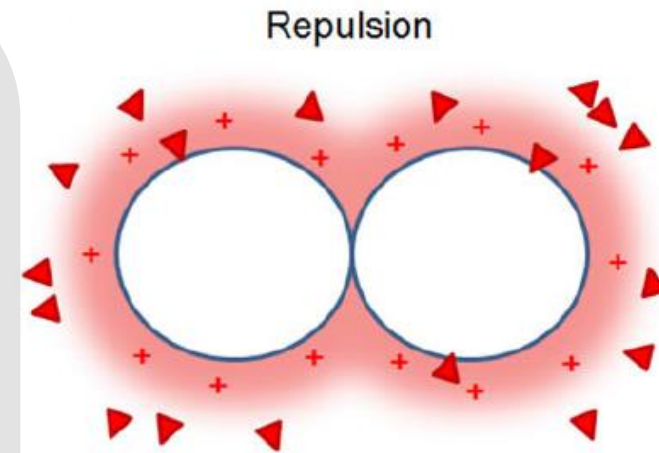
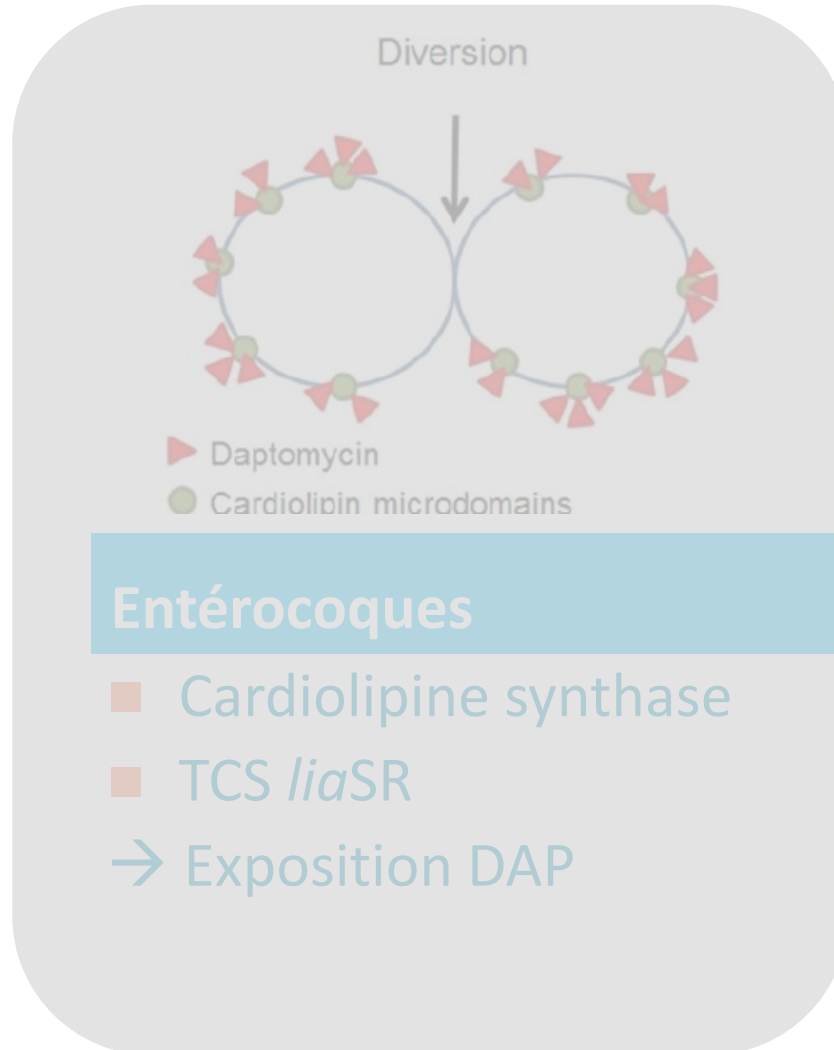
Plasmide *vanA*  
transférable

- Entérocoques avec plasmide Inc-18-like *vanA*
- SARM avec plasmide psk41-like

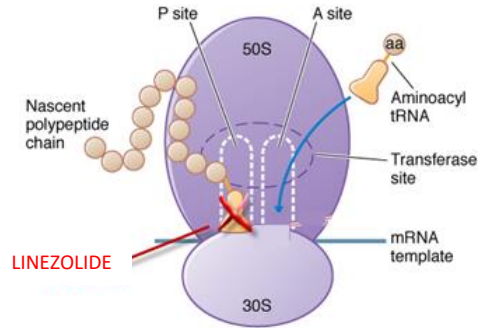


**Exceptionnel...**

# Daptomycine : mécanismes de résistance



# Résistance aux oxazolidinones, linézolide/tédizolide



Gu et al. JAC 2013;68/4

Resistance  
mechanism  
to linezolid

23S RNA  
mutations  
(63%)

Tedizolide R  
Linezolid R

*cfr* gene  
acquisition  
(33%)

Tedizolide Se  
Linezolid R

L3 and L4  
mutations  
(5%)

Tedizolide R  
Linezolid R

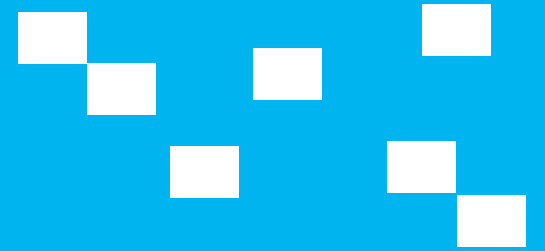
Gu et al. JAC 2013;68/4



# *Staphylococcus aureus* – en bref

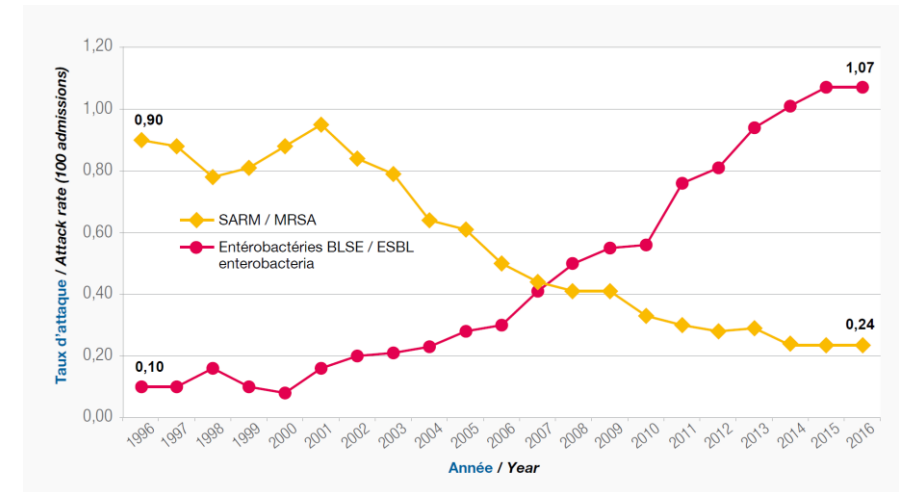
- Prévalence des SARM en recul en FR, <10% à Lyon
  - SARM hospitaliers stoppés par l'hygiène, SHA
  - SARM communautaires rares en FR, ont peu de résistances associées
- Résistance glycopeptide par épaissement de paroi
  - Non épidémiogène, coût biologique important
- Résistance daptomycine par modification de charge, croise avec glycopeptides
- /!\ Résistance linézolide par gène *cfr* épidémiogène

# *CONCLUSIONS & TAKE-HOME MESSAGES*



# Take-home messages

- Pneumocoque PSDP bon reflet de la vaccination et de la consommation antibiotique en ville
- *E. faecium* vanco R épidémiogène, a été fortement sélectionné par des pratiques vétérinaires maintenant interdites
- SARM en reflux à l'hôpital, émerge peu dans la communauté
  - point de vigilance sur R au linézolide par gène *cfr* transferable
- Au final, antibiorésistance chez les Gram positif maîtrisée ou en reflux, alors qu'elle explose chez les Gram négatif





Hospices Civils de Lyon



■  
votre santé,  
notre engagement

[jean-philippe.rasigade@chu-lyon.fr](mailto:jean-philippe.rasigade@chu-lyon.fr)