



PREMIÈRE JOURNÉE COMMUNE DE RÉANIMATION JCOR 2016



Résistance Aux Antibiotiques des COCCI GRAM +

Dr Zied HAJJEJ

Service d'Anesthésie-Réanimation

Hôpital Militaire de tunis



Faculté de Médecine de Tunis
Université de Tunis El Manar
www.fimt.rnu.tn



Quiz

Entérobactéries et fluoroquinolones: Vrai /faux

- Si R à la cipro, alors R à toutes les FQ ?

Réponse:

VRAI, car R croisée, et la ciprofloxacine est la FQ la plus active sur les entérobactéries

- Si R à l'acide nalidixique et S à la cipro, mais un 1^{er} niveau de mutation ?

Réponse:

VRAI

Attention, n'utiliser la ciprofloxacine qu'avec prudence (augmentation de la CMI)

Quiz

Vous recevez l'antibiogramme suivant pour un *P. aeruginosa* dans le cadre d'une pneumopathie sur ventilation mécanique:

<input type="radio"/> Ticarcilline	R
<input type="radio"/> Ticarcilline+ac. clavulanique	R
<input type="radio"/> Pipéracilline	S
<input type="radio"/> Pipéracilline+tazobactam	S
<input type="radio"/> Ceftazidime	S
<input type="radio"/> Imipénème	S
<input type="radio"/> Aztréonam	I
<input type="radio"/> Tobramycine	S
<input type="radio"/> Ciprofloxacine	S

Quel phénotype évoquez-vous?

Réponse:

- *P. aeruginosa* résistant à Tic/Tic+ac. Clav/ Aztréonam par surexpression d'un système d'efflux (fréquence=20%)
- Pipéracilline ou ceftazidime, + tobramycine (cipro si CI)
- Éviter carbapénèmes

Quiz

Vous recevez l'antibiogramme suivant pour un *P. aeruginosa* dans le cadre d'une pneumopathie sur ventilation mécanique:

- | | |
|---|---|
| <input type="radio"/> Ticarcilline | R |
| <input type="radio"/> Ticarcilline+ac. clavulanique | R |
| <input type="radio"/> Pipéracilline | R |
| <input type="radio"/> Pipéracilline+tazobactam | R |
| <input type="radio"/> Ceftazidime | R |
| <input type="radio"/> Imipénème | S |
| <input type="radio"/> Aztréonam | I |
| <input type="radio"/> Tobramycine | S |
| <input type="radio"/> Ciprofloxacine | S |

Quel(s) phénotype(s) évoquez-vous?

Réponse:

- Hyperproduction de céphalosporinase probable (10% des *P. aeruginosa*)
- Éliminer une β LSE (rôle du laboratoire de bactériologie)
- Céfépime ?

Quiz

Vous recevez l'antibiogramme suivant pour un *P. aeruginosa* dans le cadre d'une pneumopathie sur ventilation mécanique:

- | | |
|---|---|
| <input type="radio"/> Ticarcilline | S |
| <input type="radio"/> Ticarcilline+ac. clavulanique | S |
| <input type="radio"/> Pipéracilline | S |
| <input type="radio"/> Pipéracilline+tazobactam | S |
| <input type="radio"/> Ceftazidime | S |
| <input type="radio"/> Imipénème | R |
| <input type="radio"/> Méropénème | I |
| <input type="radio"/> Tobramycine | S |
| <input type="radio"/> Ciprofloxacine | S |

Quel mécanisme peut expliquer la résistance à l'imipénème?

Réponse:

- Résistance non enzymatique par mutation de porine (porine=OprD2)
- Mécanisme fréquent (15-20% des *P. aeruginosa*)
- Résistance croisée avec méropénème

Quiz

Quels antibiotiques sont habituellement actifs contre *Stenotrophomonas maltophilia* ?

- Cefotaxime
- Pipéracilline + tazobactam
- Amikacine
- Ticarcilline + acide Clavulanique
- Cotrimoxazole
- Imipénème
- Fosfomycine
- Colistine

Quiz

Vous recevez un antibiogramme d' *A. baumannii* avec le phénotype suivant:

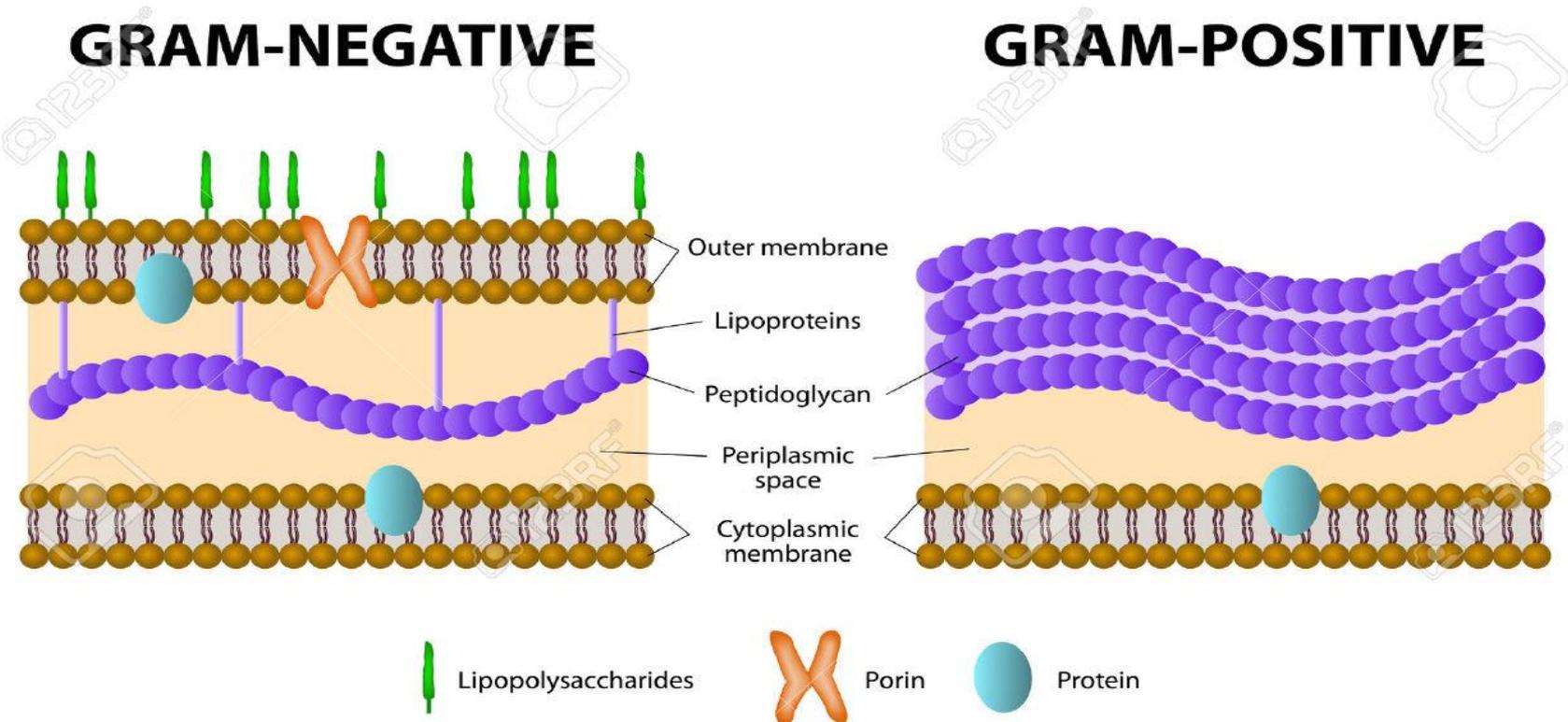
- | | |
|--|---|
| <input type="radio"/> Ticarcilline | S |
| <input type="radio"/> Ticarcilline+ac.clavulanique | S |
| <input type="radio"/> Pipéracilline | S |
| <input type="radio"/> Pipéracilline+tazobactam | S |
| <input type="radio"/> Ceftazidime | R |
| <input type="radio"/> Imipénème | S |
| <input type="radio"/> Ciprofloxacine | S |
| <input type="radio"/> Colistine | S |

Qu' en pensez-vous?

Réponse:

- Phénotype sauvage d'*A. baumannii*
- Sensibilité Ticarcilline, Pipéracilline, carbapénèmes
- Résistance aux C3G

La paroi bactérienne



Compte tenu des différences structurales, la **résistance naturelle des GRAM +** est faible pour les antibiotiques lipophiles de type B-lactamines (Péni G) - Macrolides - Glycopeptides....

Mécanismes de résistance

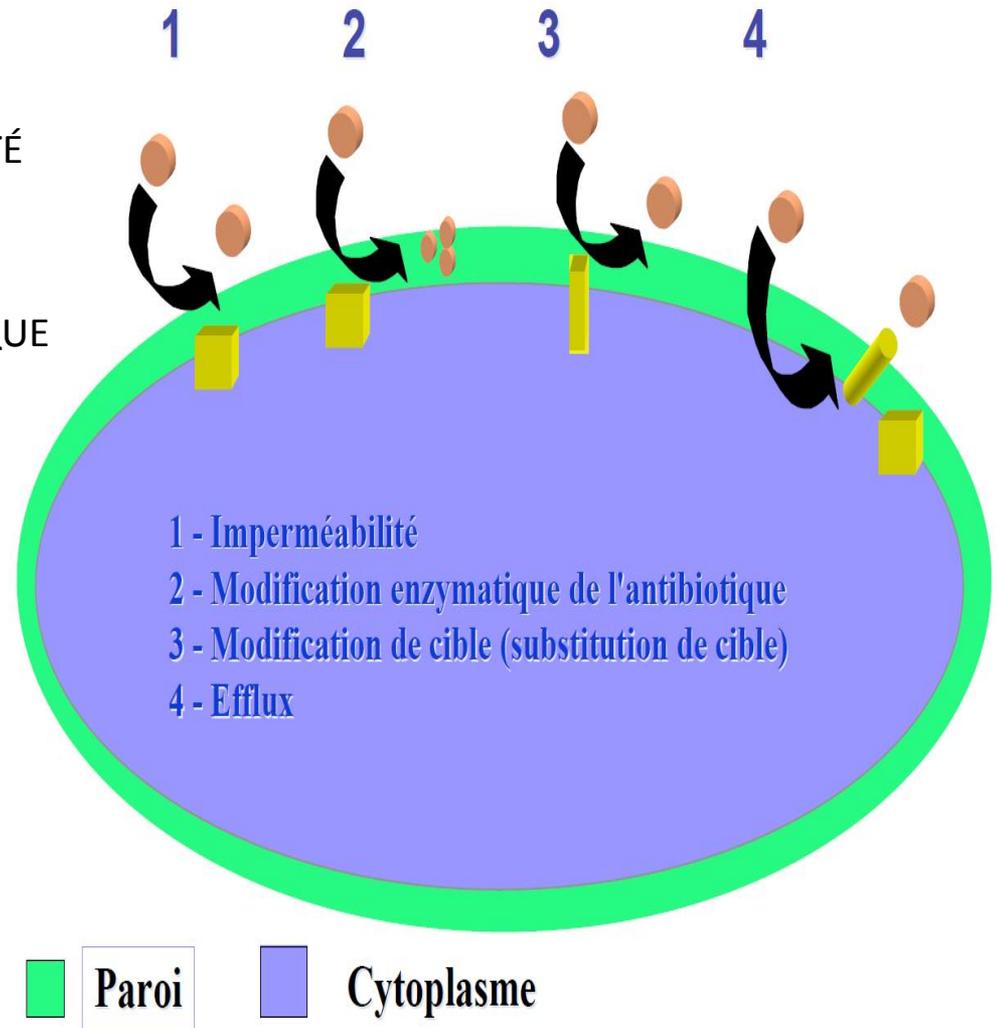
1. Diminution d'accumulation de l'antibiotique

- ❖ Défaut de pénétration = IMPERMÉABILITÉ
- ❖ Efflux actif = EXCRÉTION

2. Inactivation de l'ATB = SYSTÈME ENZYMATIQUE

3. Problème de cible = AFFINITÉ

- ❖ Modification
- ❖ Substitution
- ❖ Protection ?
- ❖ Nouvelle voie de synthèse



Plan

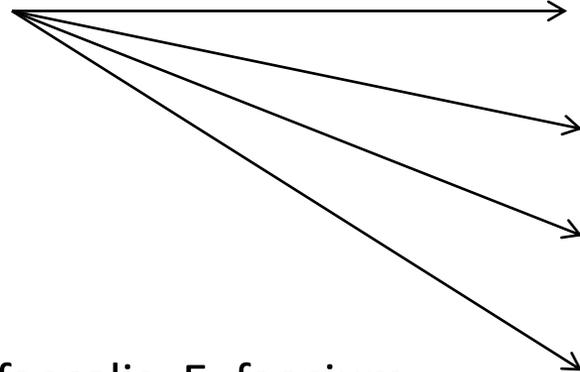
La bonne connaissance des mécanismes découlent du mode d'action

Gram positif

- Staphylocoques
- *S. pneumoniae*
- Streptocoques
- Entérocoques: *E. faecalis*, *E. faecium*

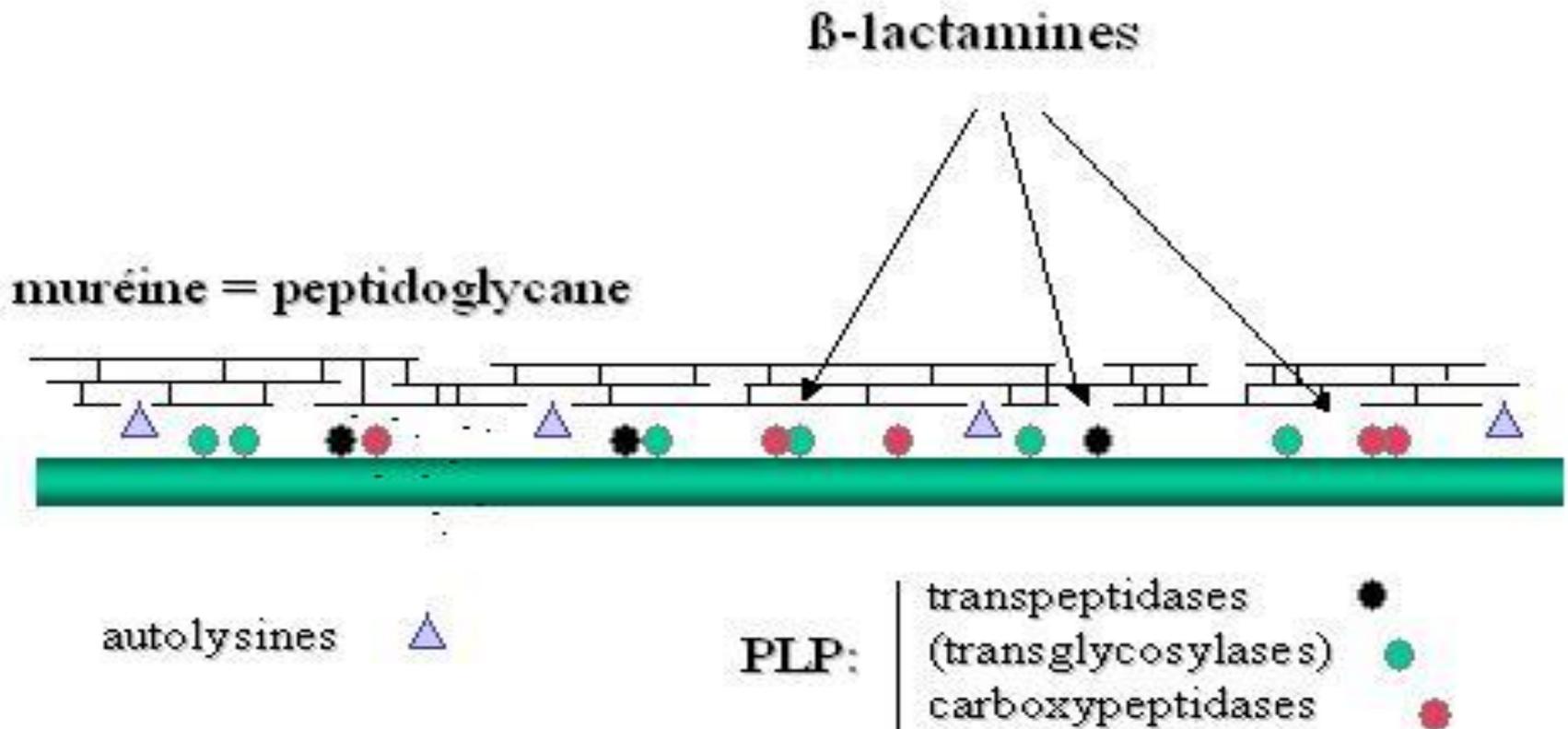
Antibiotiques

- Les β -lactamines
- Les Fluoroquinolones
- Les aminosides
- Les glycopeptides



Staphylocoques Vs β -lactamines

Mécanisme d'action



Inhibition de la transpeptidation et Activation des autolysines
Modifie la structure Du peptidoglycane et inhibition de la croissance bactérienne

Staphylocoques Vs β -lactamines

Mécanismes de résistance (1)

- Que pensez-vous de cet antibiogramme de *S. aureus*:

○ Pénicilline G	R
○ Amoxicilline	S
○ Amoxicilline+acide clavulanique	S
○ Cefotaxime	S
○ Oxacilline	S
○ Imipénème	S
○ Vancomycine	S
○ Linézolide	S

Réponse:

Phénotype « **pénicillinase** » car pénicilline G=R

La résistance est croisée avec amoxicilline (Péni G-R = Amox-R)

Staphylocoques Vs β -lactamines

Mécanismes de résistance (1)

- Production inductible de **Pénicillinases** (exo-enzymes sécrétée par le staphylocoque), plasmidique (transposon)
- Résistance : Péni-G, Amox, Ticar, Pipéra et céfazoline
- Sensibilité : Péni M (oxacilline, méticilline), céfamandole, céfotaxime et carbapénèmes
- **Sensible aux inhibiteurs de pénicillinase** (ac.clavulanique, tazobactam)
- Concerne plus de 90% des souches de S. aureus et des souches de S. coagulase négative

Staphylocoques Vs β -lactamines

Mécanismes de résistance (2)

- Que pensez-vous de cet antibiogramme de *S. aureus*:

○ Pénicilline G	R
○ Amoxicilline	R
○ Amoxicilline+acide clavulanique	R
○ Cefotaxime	R
○ Oxacilline	R
○ Imipénème	S
○ Vancomycine	S
○ Linézolide	S

Réponse:

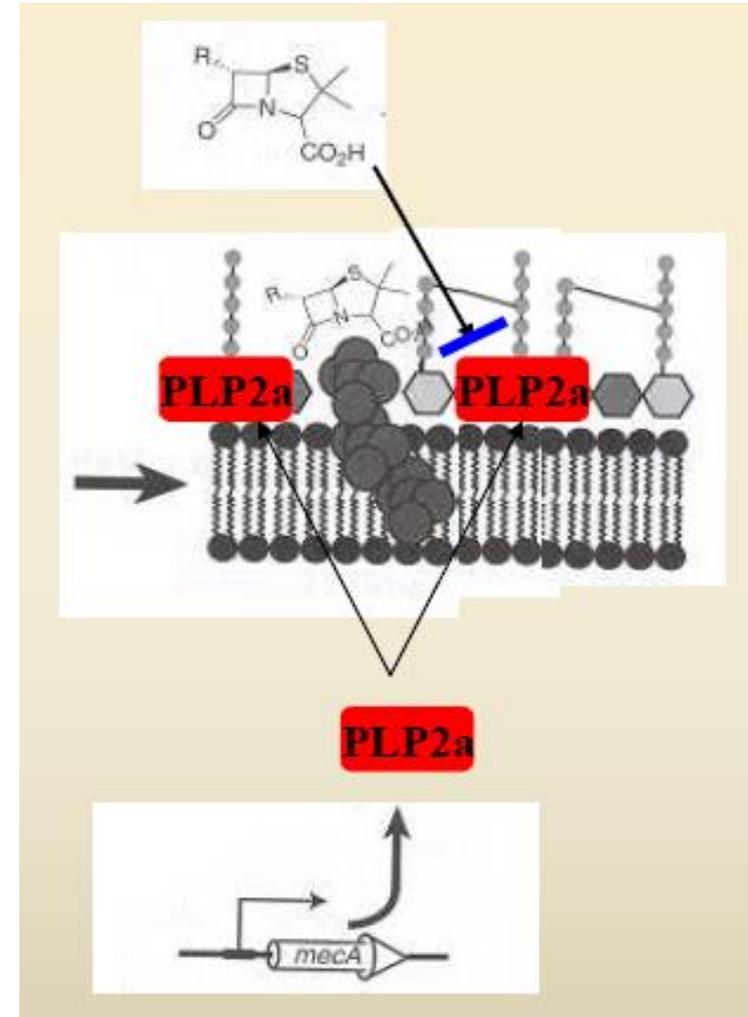
Phénotype méti-R =SARM

Résistance croisée à toutes les β -lactamines (sauf ceftaroline) Donc: imipénème =R

Staphylocoques Vs β -lactamines

Mécanismes de résistance (2)

- **Gène mec A** = fragment d'ADN de 2,1 kb codant une protéine liant la pénicilline additionnelle (PLP2a)
- Cette transpeptidase **PLP2** a une **affinité faible** vis-à-vis des β -lactamines
- Le gène mec A est inclus dans un élément génétique mobile : la cassette staphylococcique (**SCCmec**, staphylococcal cassette chromosome mec).



Staphylocoques Vs β -lactamines

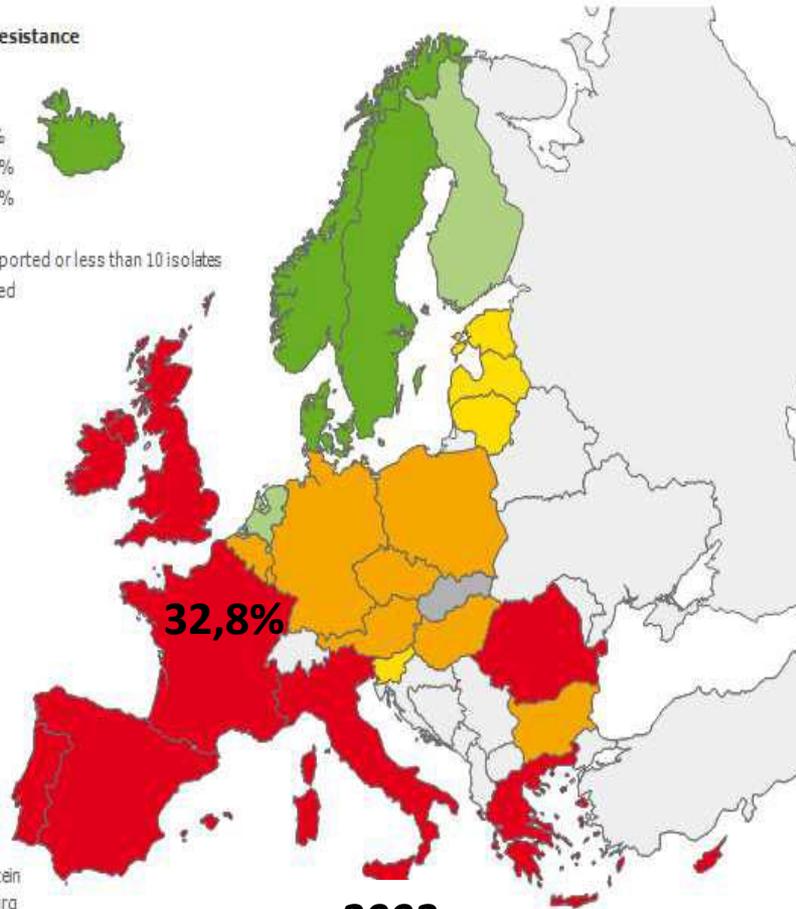
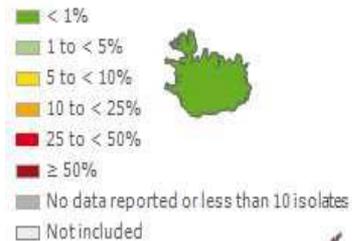
Mécanismes de résistance : Résumé

Mécanisme	Pénicilline G, Pénicilline A, Carboxipénicilline Uréidopécilline	Antibiotique + Inhibiteur de Béta-Lactamase	Pénicilline M	Céphalosporines Carbapénèmes
Sauvage	S	S	S	S
Pénicillinase	R	S	S	S
Modification des PLP, gène mecA	R	R	R	R
BORSA (rare)	R	R/S	R	S
MODSA (rare)	S	S	R	S

Staphylocoques Vs β -lactamines

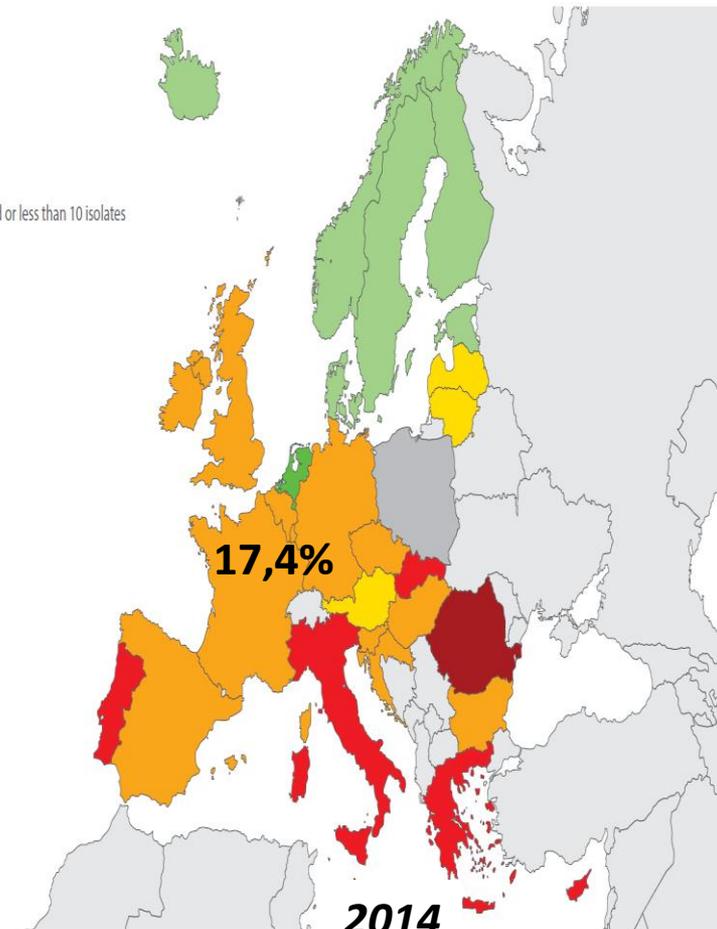
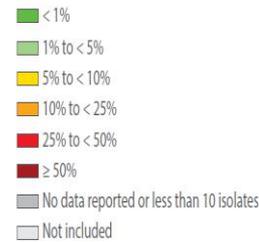
En Europe : EARS 2014

Percentage resistance



2002

— Liechtenstein
— Luxembourg
— Malta



2014

Non-visible countries
— Liechtenstein
— Luxembourg
— Malta

Décroissance des SARM dans la majorité des pays

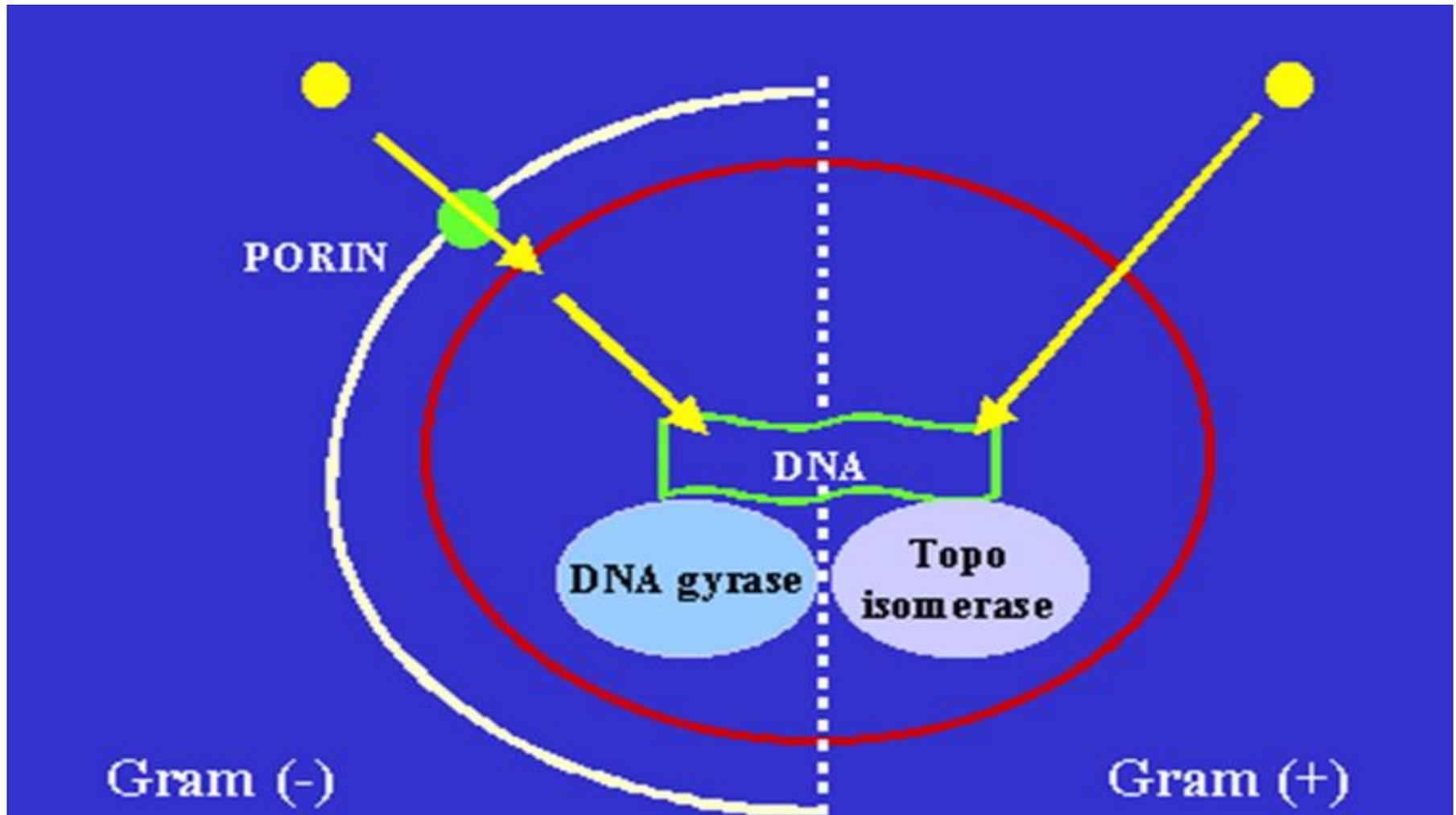
Staphylocoques Vs β -lactamines



	2004 (935)	2005 (1014)	2006 (1075)	2007 (1075)	2011 (1913)
Peni G /Amox	92,3 %	92%	91,3%	91,2%	89%
Oxacilline	18,3%	18,3%	21,9%	20,1%	18%

Staphylocoques Vs Fluoroquinolones

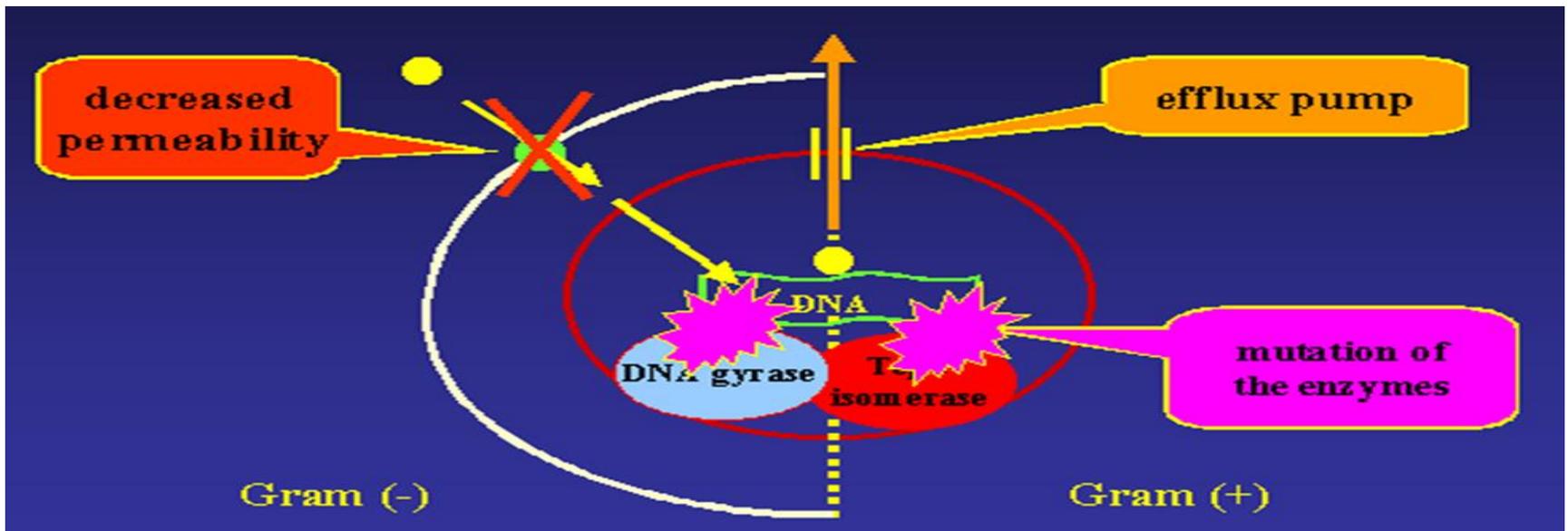
Mécanisme d'action



Staphylocoques Vs Fluoroquinolones

Mécanismes de résistance

- Résistance par modification de la cible : Modification des topoisomérases (mutation **chromosomique** dans les gènes *gyrA*)
- Résistance par efflux: mutation **chromosomique** entraînant une surexpression d'une pompe inductible



- Résistance **naturelle** aux quinolones: Ac. nalidixique

Staphylocoques Vs Fluoroquinolones

Mécanismes de résistance

- Un **staphylocoque aureus méticilline-résistant** vous est rendu :

○ Péfloxacine	R
○ Ciprofloxacine	S
○ Norfloxacine	S

Qu'en pensez-vous ?

Réponse:

Résistance croisée : R à toutes les fluoroquinolones

Staphylocoques Vs Fluoroquinolones



Présentation réseau BMR - CCLIN Paris Nord – 25 mai 2011

142 laboratoires hors AP-HP données 2010

Sensibilité des souches de SARM (en % d'après les critères du CA-SFM)

ANTIBIOTIQUES	n renseigné	N souches sensibles	%
Gentamicine	1778	1646	92,6
Tobramycine	1731	978	56,5
Cotrimoxazole	1682	1634	97,1
Erythromycine	1775	1077	60,7
Pristinamycine	1772	1510	85,2
Péfloxacine	1759	168	9,6
Rifampicine	1770	1686	95,3
Acide fusidique	1771	1412	79,7
Fosfomycine	1770	1661	93,8
Chloramphénicol	371	362	97,6
Vancomycine	1774	1768	99,7
Teicoplanine	1704	1694	99,4

www.cclinparisnord.org

La majorité des SARM est résistante aux quinolones

Staphylocoques Vs Fluoroquinolones



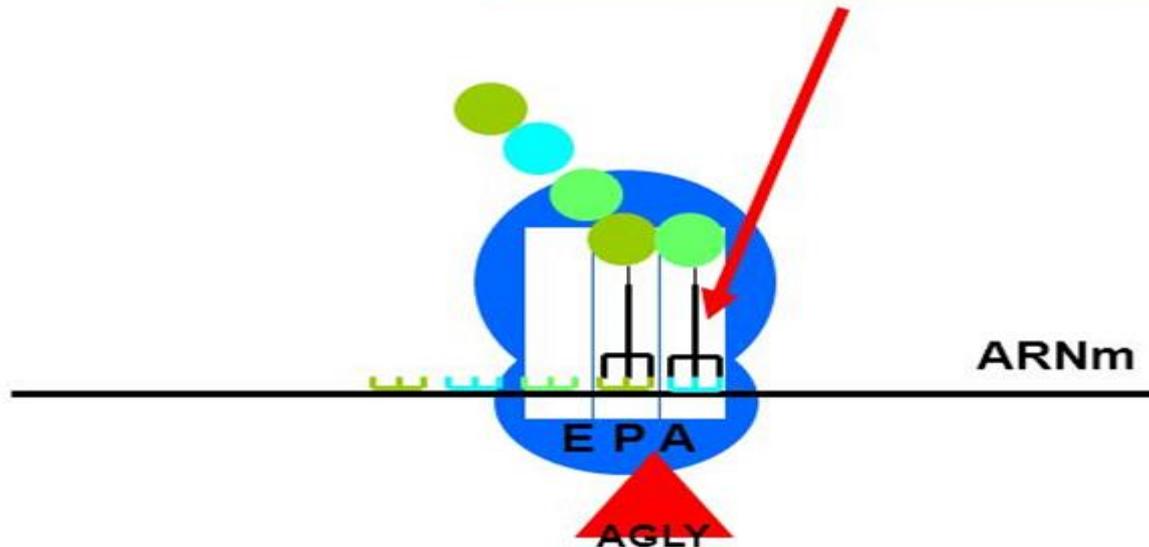
	2004 (935)	2005 (1014)	2006 (1075)	2007 (1075)	2011 (1913)
Ofloxacine	6,6 %	8,9%	14,2%	29,3%	11,3%

Staphylocoques Vs Aminosides

Mécanisme d'action

- Cibles = protéines ribosomales : Inhibition de la synthèse protéique
- Pénétration = active (énergie)

2) Erreurs de lecture des codons avec incorporation d'acides aminés erronés ou arrêts prématurés de la traduction.



Staphylocoques Vs Aminosides

Mécanismes de résistance

- Altération de la cible (mutation) : protéine ribosomale: streptomycine
- Interférence avec le transport de l'antibiotique (mutation) : [®]R à tous les aminosides
- **Inactivation enzymatique: +++** gènes plasmidiques ou transposables ,3 classes d'enzymes selon la réaction catalysée
 - ❖ O-Phosphotransférase (APH): phosphorylation de OH
 - ❖ O-Nucléotidyl transférase (ANT): nucléotidylation de OH
 - ❖ N-Acétyl transférase (AAC): acétylation de NH₂

Staphylocoques Vs Aminosides

Mécanismes de résistance

- Vous recevez cet antibiogramme de **Staphylococcus aureus**

○ Kanamicine	R
○ Tobramycine	R
○ Amikacine	S
○ Gentamicine	R
○ Nétilmicine	S

Qu'en pensez-vous ?

Réponse:

Gentamicine R → R à tous les aminosides

Staphylocoques Vs Aminosides

Mécanismes de résistance

- Vous recevez cet antibiogramme de **Staphylococcus aureus**
 - Kanamicine R
 - Tobramycine R
 - Amikacine R
 - Gentamicine S
 - Nétilmicine S

Qu'en pensez-vous ?

Réponse:

Possible ,Genta S= Nétil S

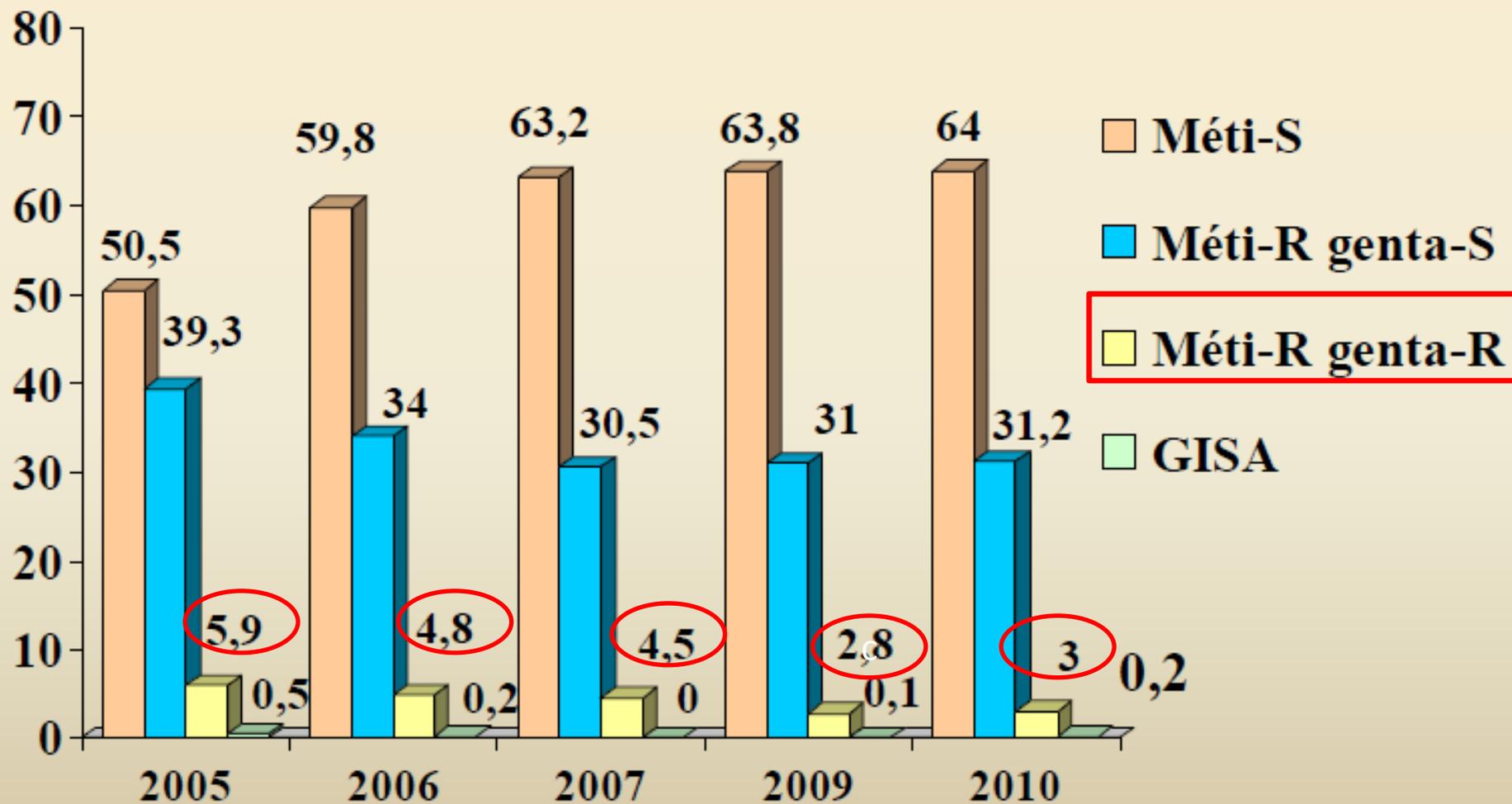
Staphylocoques Vs Aminosides

Mécanismes de résistance

	K	T	G	A	N	Enzyme
Sauvage	S	S	S	S	S	-
K	R	S	S	S → R	S	APH(3')
KT	R	R	S	S → R	S	ANT(4')
KTG	R	R	R	S → R	S → R	APH(2'') AAC(6')

R = haut niveau de R ; S → R = perte d'activité bactéricide

Staphylocoques Vs Aminosides



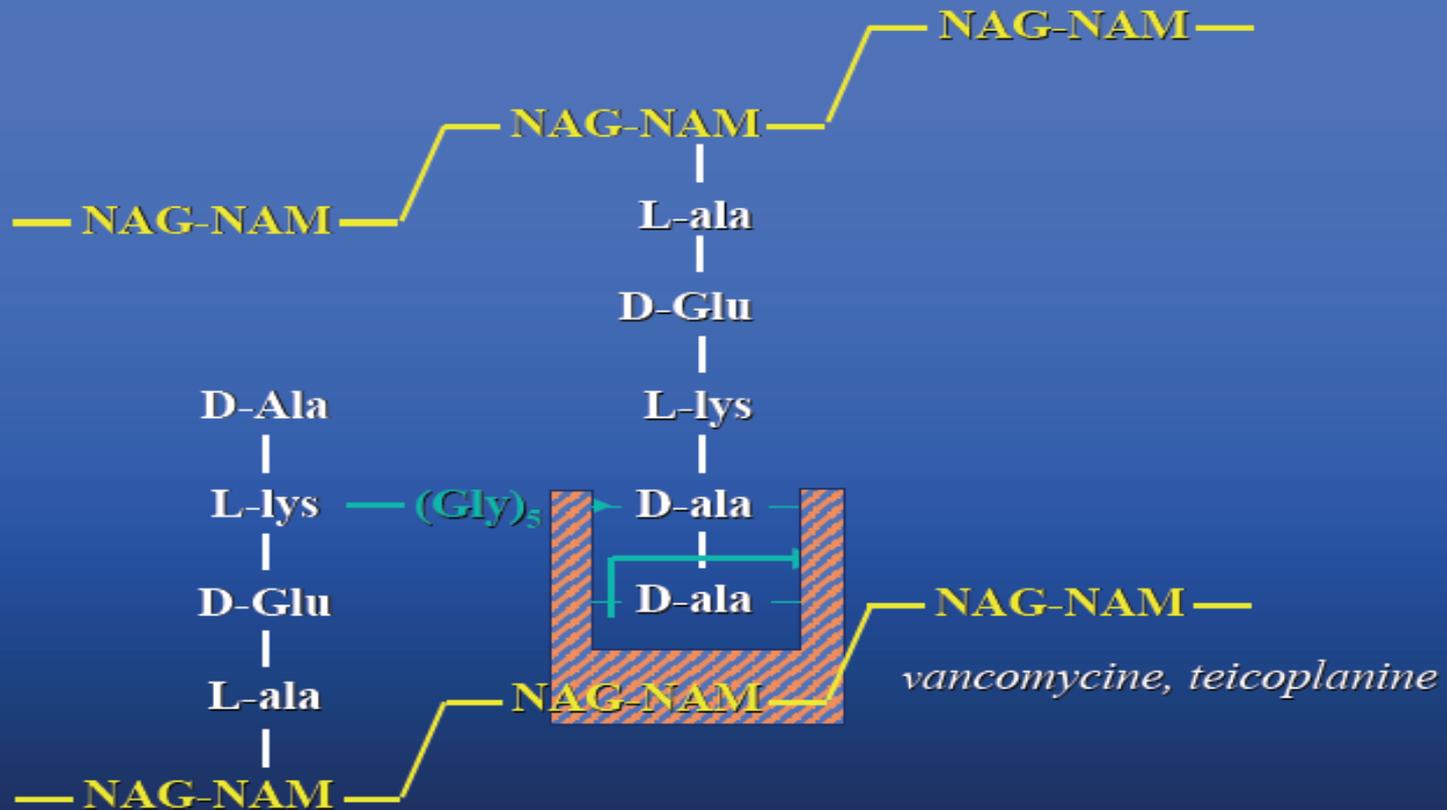
Staphylocoques Vs Aminosides



	2004 (935)	2005 (1014)	2006 (1075)	2007 (1075)	2011 (1913)
Km(Am)	29,3 %	25,6%	33%	29,1%	27%
Tm	9,3%	11%	12,6%	9,7%	12,7%
Gm	7,3%	7,6%	6,7%	3,4%	8,4%

Staphylocoques Vs Glycopeptides

Mécanisme d'action



Inhibition de la transglycosylation du peptidoglycane de *Staphylococcus aureus* par les glycopeptides

Staphylocoques Vs Glycopeptides

Mécanismes de résistance

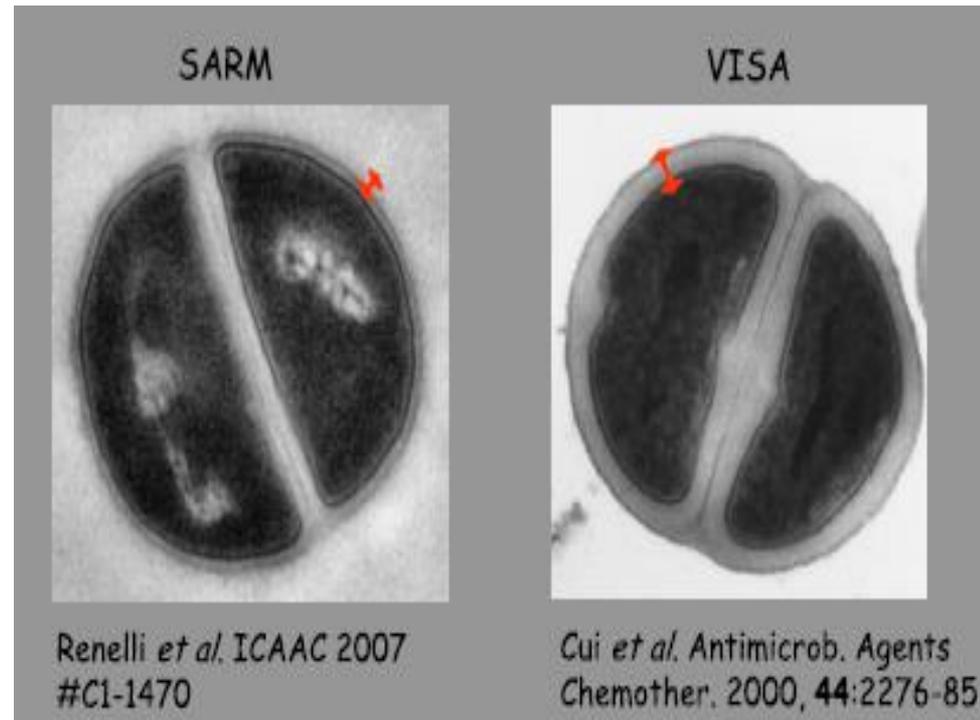
3 catégories

- **GISA**
 - ❖ Sensibilité diminuée, population homogène
 - ❖ La majorité de la population est de sensibilité diminuée
- **H GISA**
 - ❖ Sensibilité diminuée, population hétérogène
 - ❖ Une fraction de la population exprime la résistance
- **VRSA**
 - ❖ Résistance vraie
 - ❖ Haut niveau de résistance, mécanisme différent

Staphylocoques Vs Glycopeptides

Mécanismes de résistance

- GISA et H GISA (**< 2%**)
 - ❖ **Modification de la paroi : augmentation de la synthèse de la paroi , épaisseur x 2 ,augmentation du nombre de cibles pour la vanco (D-ala-Dala)**
 - ❖ Activité autolytique accrue
 - ❖ Inductible par les glycopeptides
 - ❖ Non transférable
 - ❖ Pas de support génétique
 - ❖ Détection difficile : CMI



Staphylocoques Vs Glycopeptides

Mécanismes de résistance

- **VRSA**

- ❖ Actuellement 10 souches VRSA découvertes depuis 2002 (USA, Iran, Inde)
- ❖ Aucun lien entre elles
- ❖ Co-infection préalable ERG-SARM
- ❖ **Acquisition de l'opéron Van A décrit chez les entérocoques : haut niveau de résistance**
- ❖ Pas de problèmes de détection

HMPIT: 2012 : 2 souches importées : Libye

Sievert et al CID 2008 46, 668-674

Tiwari HK BMC Infect Dis 2006

Saha B J.Med Microbiol 2008

Aligholi M et al Med Princ Pract 2008;

Finks J Emerg Infect Dis 2009

Staphylocoques Vs Autres

- **Macrolide** : modification de la cible ARNr 23S par méthylation
 - **Tétracyclines** : efflux (tet K, tet L) et modification du ribosome (tet M)
 - **Rifampicine** : résistances par mutation de la cible ARN polymérase : *rpoB*
 - **Fosfomycine** : mutants du système de transport de la fosfomycine
 - **Acide fucidique** : mutants *fusA* codant pour EF-G (facteur d'élongation / ribosome)
-  Rifampicine, fosfomycine, acide fucidique **PAS de monothérapie**

Staphylocoques

- Staphylocoques
- *S. pneumoniae*
- Streptocoques
- Entérocoques: *E. faecalis*, *E. faecium*

S. pneumoniae Vs β -lactamines

Définitions de résistance

- Dans le cadre d'une bactériémie avec PFLA les hémocultures reviennent positives à S. pneumoniae.
- Les résultats d'antibiogramme montrent:
 - Pénicilline G: CMI=3 mg/L
 - Amoxicilline: CMI=2 mg/L
 - Cefotaxime: CMI= 0.5 mg/L

Qu'en pensez-vous ?

Réponse:

- Phénotype de S. pneumoniae de sensibilité diminuée à la pénicilline « PSDP »
- **Mécanisme : acquisition de gènes mosaïques codant pour des PLP de faible affinité pour les β -lactamines**

S. pneumoniae Vs β -lactamines

Définitions de résistance :CA SFM 2015

Pénicilline G		
	CMI \leq 0,06 mg/l	Sensible
	CMI $>$ 2 mg/l	Resistant
Amoxicilline et Cefotaxime		
	CMI \leq 0,5 mg/l	Sensible
	CMI $>$ 2 mg/l	Resistant

S. pneumoniae Vs β -lactamines

Définitions de résistance

- Dans le cadre d'une bactériémie avec PFLA les hémocultures reviennent positives à *S. pneumoniae*.

1. En cas de pneumonie, si une dose de 1,2 g x 4 est utilisée, les souches ayant une CMI $\leq 0,5$ mg/L peuvent être interprétées comme sensibles.

En cas de pneumonie, si une dose de 2,4 g x 4 ou 1,2 g x 6 est utilisée, les souches ayant une CMI ≤ 1 mg/L peuvent être interprétées comme sensibles.

En cas de pneumonie, si une dose de 2,4 g x 6 est utilisée, les souches ayant une CMI ≤ 2 mg/L peuvent être interprétées comme sensibles.

S. pneumoniae Vs β -lactamines

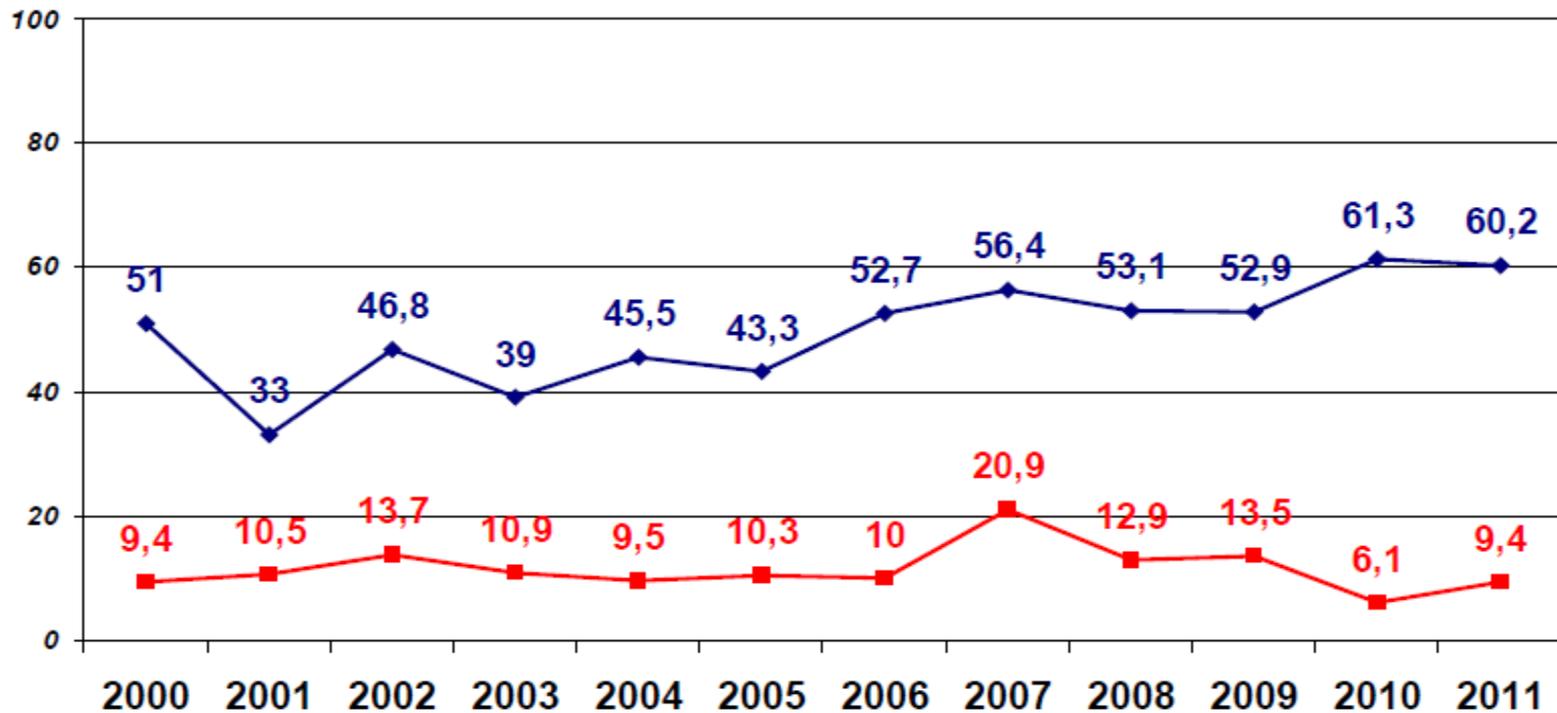
Antibiotique	Méningites		Bactériémies		Respiratoires Adultes (n=373)	OMA Enfants (n=151)
	Enfants (n=116)	Adultes (n=313)	Enfants (n=318)	Adultes (n=713)		
Pénicilline I (CMI >0,064 et \leq 2 mg/L)	27,6%	28,1%	17,0%	26,2%	48,8%	59,6%
Pénicilline R (CMI >2 mg/L)	0,0%	0,3%	0,3%	0,0%	0,5%	1,9%
Amoxicilline I (CMI >0,5 et \leq 2 mg/L)	6,8%	11,9%	6,7%	11,4%	23,9%	33,8%
Amoxicilline R (CMI >2 mg/L)	0,0%	0,0%	0,3%	0,4%	1,1%	1,3%
Céfotaxime I (CMI >0,5 et \leq 2 mg/L)	2,6%	4,0%	1,9%	4,5%	7,7%	11,7%
Céfotaxime R (CMI >2 mg/L)	0,0%	0,0%	0,3%	0,1%	0,3%	0,6%
Erythromycine I+R (CMI > 0,5 mg/L)	36,2%	29,1%	17,8%	27,2%	48,9%	57,2%

S. pneumoniae Vs β -lactamines



◆ R/I

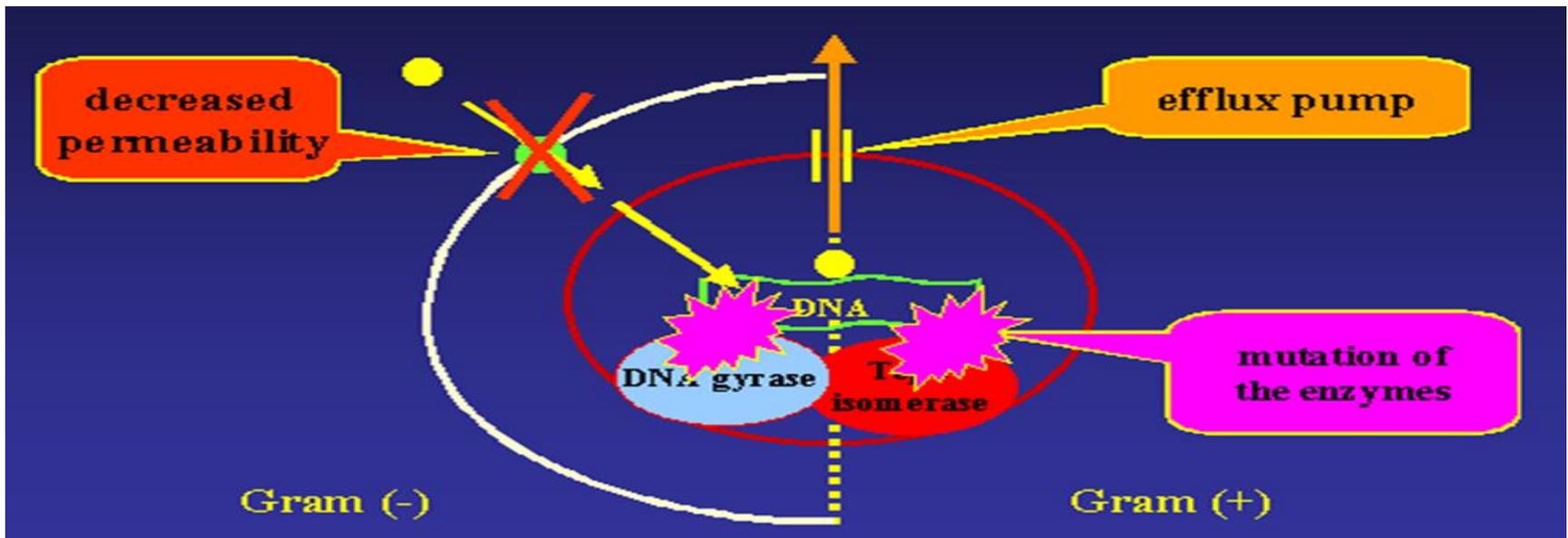
■ R



S. pneumoniae Vs Fluoroquinolones

Mécanismes de résistance

- Résistance par modification de la cible : Modification des topoisomérases (mutation **chromosomique** dans les gènes *gyrA*)
- Résistance par efflux: mutation **chromosomique** entraînant une surexpression d'une pompe inductible



- Résistance **naturelle** aux quinolones: Ac. nalidixique

S. pneumoniae Vs Fluoroquinolones



Ciprofloxacin ¹	0,12	2	5	50 ^A	16 ^A	<p>1. Les souches sauvages de <i>S. pneumoniae</i> ne doivent pas être considérées comme sensibles à la ciprofloxacin et sont par conséquent catégorisées «intermédiaires»</p> <p>A. La recherche de la résistance aux fluoroquinolones se fait par la méthode de diffusion à l'aide d'un disque de norfloxacin. Cf. Note B.</p>
Lévofloxacin ²	2	2	5	17 ^A	17 ^A	2. Les concentrations critiques de lévofloxacin sont valables pour des doses élevées.
Moxifloxacin	0,5	0,5	5	22 ^A	22 ^A	
Acide nalidixique (dépistage)	-	-		-	-	
Norfloxacin (dépistage)	-	-	10	Note ^B	Note ^B	<p>B. Les souches catégorisées «sensibles» à la norfloxacin peuvent être rendues «sensibles» à la lévofloxacin et à la moxifloxacin et «intermédiaires» à la ciprofloxacin et à l'ofloxacin. En cas de résistance à la norfloxacin, la sensibilité aux fluoroquinolones anti-pneumococciques doit être déterminée.</p> <p>Si le diamètre autour du disque de norfloxacin (chargé à 10 µg) est inférieur à 12 mm et/ou si la CMI est supérieure à 16 mg/L, il existe un risque élevé de sélection <i>in vivo</i> de mutants résistants aux fluoroquinolones et d'échec clinique.</p>
Ofloxacin ³	0,12	4	5	50 ^A	13 ^A	3. Les souches sauvages de <i>S. pneumoniae</i> ne doivent pas être considérées comme «sensibles» à l'ofloxacin et sont par conséquent catégorisées «intermédiaires».

Faible dans le monde mais Prudence avec l'utilisation des fluoroquinolones

S. pneumoniae

- Staphylocoques
- **S. pneumoniae**
- Streptocoques
- Entérocoques: E. faecalis, E. faecium

Streptocoques Vs β -lactamines

- **Sensibilité naturelle des streptocoques à la Pénicilline-G**

- ❖ Actuellement aucune résistance connue à la pénicilline-G chez les streptocoques β hémolytiques des groupes A, C ou G

- **Sensibilité diminuée à la Pénicilline-G :**

- ❖ Rapportée chez Streptocoque groupe B au Japon: modification de PBP 2x

Kimura K et al, AAC 2008

- ❖ Streptocoques non groupables:

- modification des PLP \Rightarrow perte d'affinité:
- CMI Pénicilline-G $> 0,25$ mg/l sensibilité diminuée

- **Résistance observée pour *S. mitis*, *S. oralis*, *S. salivarius* et *S. sanguis* responsables de bactériémies.**

D.Diekema et col. Clin.Microbiol Infect 2001;7:152-7

Entérocoques Vs β -lactamines

- 2 principales espèces isolées d'infections cliniques

E.faecalis, E.faecium

- *E. faecalis* est plus résistant qu' *E. faecium* ?

Réponse: **Non**

- Parmi toutes les souches: **10 E.faecalis** pour **1 E.faecium**

- Parmi les ERG: **1 E.faecalis** pour **10 E.faecium**

Entérocoques Vs β -lactamines

- **Résistance naturelle:** PLP5 naturelle faible affinité pour Pénic-G
 - ❖ Résistance haut niveau aux céphalosporines (+ oxacilline)
 - ❖ Sensibilité diminuée aux pénicillines

- **Résistance acquise**
 - ❖ Production de pénicillinase: décrite mais très rare
 - ❖ Hyperproduction de PLP5: Fréquente chez E. Faecium plus rare chez E. faecalis
 - ➡ R croisée entre toutes les pénicillines

Entérocoques Vs β -lactamines

- Quelles sont les β -lactamines actives sur l'entérocoque ?
 - ❖ Oxacilline
 - ❖ Amoxicilline
 - ❖ Ceftriaxone
 - ❖ Aztréonam
 - ❖ Ticarcilline
 - ❖ Pipéracilline
 - ❖ Ertapénème
 - ❖ Imipénème

Entérocoques Vs β -lactamines

E. faecalis

- Résistance à toutes les céphalosporines
- **Rien de mieux que l'amoxicilline**
- Pas de Bactéricidie (association nécessaire aux aminosides si effet bactéricide recherché)

Entérocoques Vs Aminosides

- **Résistance naturelle de bas niveau :**

- ❖ Par faible efficacité du transport membranaire
- ❖ Leur **synergie** avec les antibiotiques actifs sur la paroi des bactéries (glycopeptides et β -lactamines) est **conservée**

Gentamicine ¹ (détection de la résistance à haut niveau)	Note ¹	Note ¹	30	Note ^A	Note ^A	<p>1/A. Test négatif : Les souches avec une CMI de la gentamicine ≤ 128 mg/L ou une zone d'inhibition ≥ 8 mm sont considérées sauvages avec une résistance naturelle de bas niveau. Pour les autres aminosides, le profil de résistance peut être différent. Une synergie avec les pénicillines ou les glycopeptides est attendue si la souche est sensible à ces classes d'antibiotiques.</p> <p>Test positif : Les souches avec une CMI de la gentamicine > 128 mg/L ou une zone d'inhibition < 8 mm sont considérées hautement résistantes à la gentamicine et aux autres aminosides, excepté la streptomycine qui doit être testée séparément si nécessaire (voir commentaire 3/B). Il n'y a pas de synergie avec les pénicillines ou les glycopeptides.</p>
--	-------------------	-------------------	----	-------------------	-------------------	--

- **Résistance de haut niveau :**

- ❖ Principalement par production d'enzymes inactivatrices
- ❖ Synergie abolie sauf streptomycine qui doit être testée (CMI ≤ 512 mg/l)

E. faecium produit naturellement une acétyltransférase , seule utilisation : gentamicine, ou streptomycine

Entérocoques

- Vous isolez dans une hémoculture un *Enterococcus faecium* avec l'antibiogramme suivant:

✦ Amoxicilline	S
✦ Cefotaxime	R
✦ Vancomycine	S
✦ Linezolide	S
✦ Gentamicine	R bas niveau
✦ Kanamycine	R haut niveau

Quel phénotype évoquez-vous?

Réponse: Phénotype sauvage de E. faecium

- R C3G naturelle mais S Amoxicilline
- Bas niveau de résistance aux aminosides (haut niveau pour E. faecium vis-à-vis de kanamycine)
- Sensibilité à la vancomycine (sauf si VRE...)

Entérocoques

- Vous isolez dans une hémoculture un *Enterococcus faecium* avec l'antibiogramme suivant:

✦ Amoxicilline	R
✦ Cefotaxime	R
✦ Vancomycine	S
✦ Linezolide	S
✦ Gentamicine	R bas niveau
✦ Kanamycine	R haut niveau

Quel phénotype évoquez-vous?

Réponse: Phénotype de résistance acquise de E. faecium

- Hyperproduction de la PLP5
- Résistance croisée (bas niveau) à toutes les β -lactamines
- Traitement si besoin par glycopeptides (sauf si VRE...)

Entérocoques Vs Glycopeptides

Définitions de résistance :CA SFM 2015

Vancomycine		
	CMI \leq 4 mg/l	Sensible
	CMI $>$ 4 mg/l	Resistant
Teicoplanine		
	CMI \leq 2 mg/l	Sensible
	CMI $>$ 2 mg/l	Resistant

Entérocoques Vs Glycopeptides

- **Naturellement sensibles aux glycopeptides ? Vrai / Faux**

Vrai sauf

- Sauf **E. gallinarum, E. casseliflavus** et **E. flavescens**: bas niveau de résistance naturelle à la vancomycine (CMI 2-32 mg/l) et **sensibilité conservée à la téicoplanine**
- Premières espèces de Gram+ à avoir acquis une **résistance transférable aux glycopeptides**

Entérocoques Vs Glycopeptides

- Gènes de résistance, **la série « Van »** (opérons), **Modification de la cible** : synthèse de précurseurs de faible affinité (DAla-DLacPP ou DAla-DSerPP) avec élimination des précurseurs de haute affinité

Type	Résistance acquise					Résistance naturelle
	VanA	VanB	VanD	VanG	VanE	
Niveau	Haut	Variable	Modéré	Faible		VanC1/C2/C3
						Bas niveau
CM-Van	64->1024	4-1024	64-128	16	8-32	2-32
CM-Tei	16-512	0,5-1	4-64	0,5	0,5	0,5-1
Expression	Inductible	Inductible	Constitutive	Inductible	Inductible	Constitutive inductible
Localisation	Plasmide	Chromosome plasmide	Chromosome	Chromosome	Chromosome	Chromosome
Transférable	Tn1546	Tn1547 ou Tn1549
Cible modifiée	D-Ala-D-Lac	D-Ala-D-Lac	D-Ala-D-Lac	D-Ala-D-Ser	D-Ala-D-Ser	D-Ala-D-Ser
Espèces	E. faecium E. faecalis E. avium E. durans ...	E. faecium E. faecalis	E. faecium	E. faecium	E. faecalis	E. gallinarum E. casseliflavus E. flavescens

Entérocoques

E. faecalis



	2004 (375)	2005 (403)	2006 (346)	2007 (492)	2011 (835)
Amoxicilline	1%	0%	0%	0%	0,6%
Stm HN	28%	29%	48,5%	49%	32,2%
Gm HN	21%	18,5%	36,5%	35,5%	21,3%
Vanco /teico	0%	0%	0%	0%	0%

Entérocoques

E. faecium



	2011 (120)
Amoxicilline	76%
Stm HN	61,5%
Gm HN	51,5%
Vanco /teico	0%

HMPIT: 2012 : 3,67%

Entérocoques

- Staphylocoques
- *S. pneumoniae*
- Streptocoques
- Entérocoques: *E. faecalis*, *E. faecium*

Les antibiotiques les plus récents

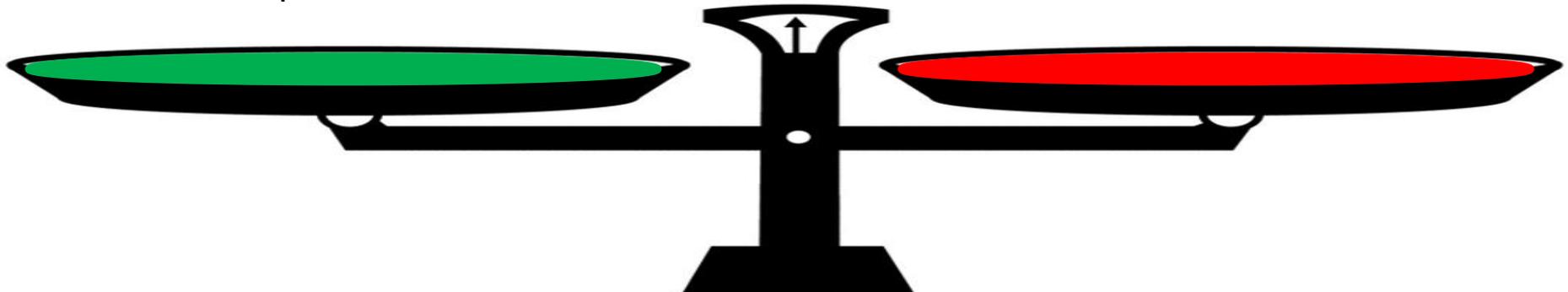
Linézolide

- Oxazolidinone, composé synthétique
- Inhibition de la synthèse protéique (inhibition de l'initiation au niveau du site l'ARNr23S)
- Résistance signalée rapidement après commercialisation, **rare <1%**
- Observée chez les patients ayant reçu du Linézolide pendant une période prolongée
- Résistance par **mutation du ribosome** ou par **méthylation**

Les antibiotiques les plus récents

Linézolide pour et contre

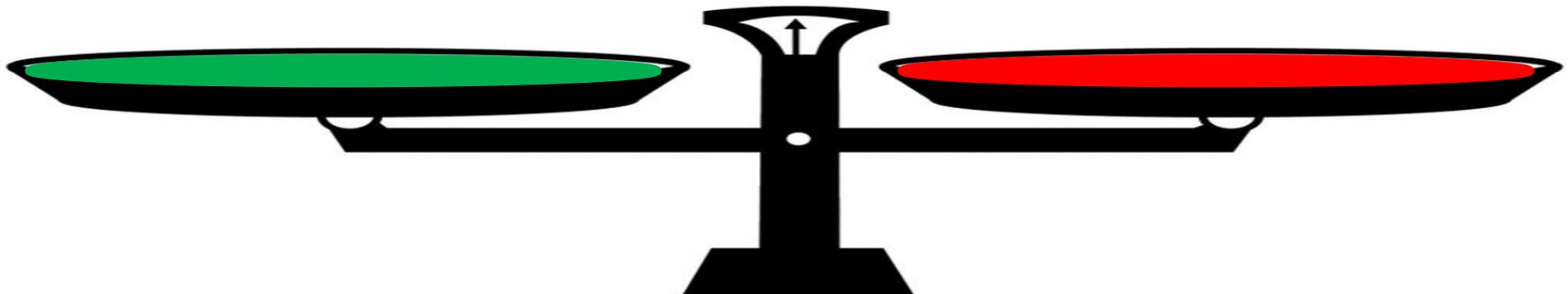
- Effet « temps-dépendant »
- Bactéricide sur le Pneumocoque et l'Entérocoque
- Bonne Diffusion Tissulaire
- Biodisponibilité 100% par VO
- Effet post antibiotique
- Aucune adaptation de doses en cas d'IR
- Activité anti-Gram(+) stricte
- Bactériostatique sur le staphylocoque
- 2x/j
- Effets indésirables
- Interaction médicamenteuse
- Prix



Les antibiotiques les plus récents

Daptomycine pour et contre

- Spectre étroit
- rapidement bactéricide
- 1 x /j
- Activité anti-Gram (+) stricte
- Inactif dans la pneumonie
- ↑CMI chez les VISA
- Toxicité musculaire: éviter la combinaison avec les statines
- Non étudiées chez < 18 ans
- Prix



Les antibiotiques les plus récents

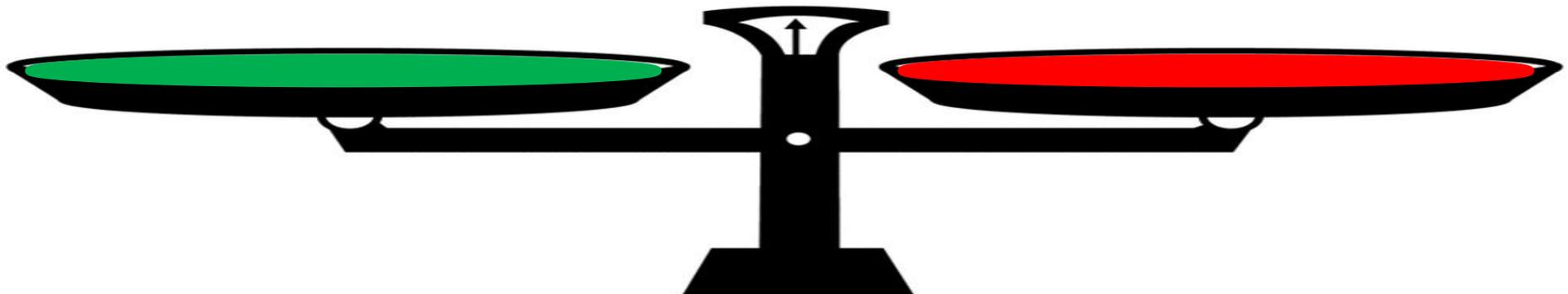
Tigécycline

- Glycylcyclines : composé dérivé de la minocycline
- Inhibition de la synthèse protéique au site A du ribosome 30S
- Résistance : **rare <1%**
- Résistance par **efflux : staph**
- Résistance **inconnue : entérocoque**

Les antibiotiques les plus récents

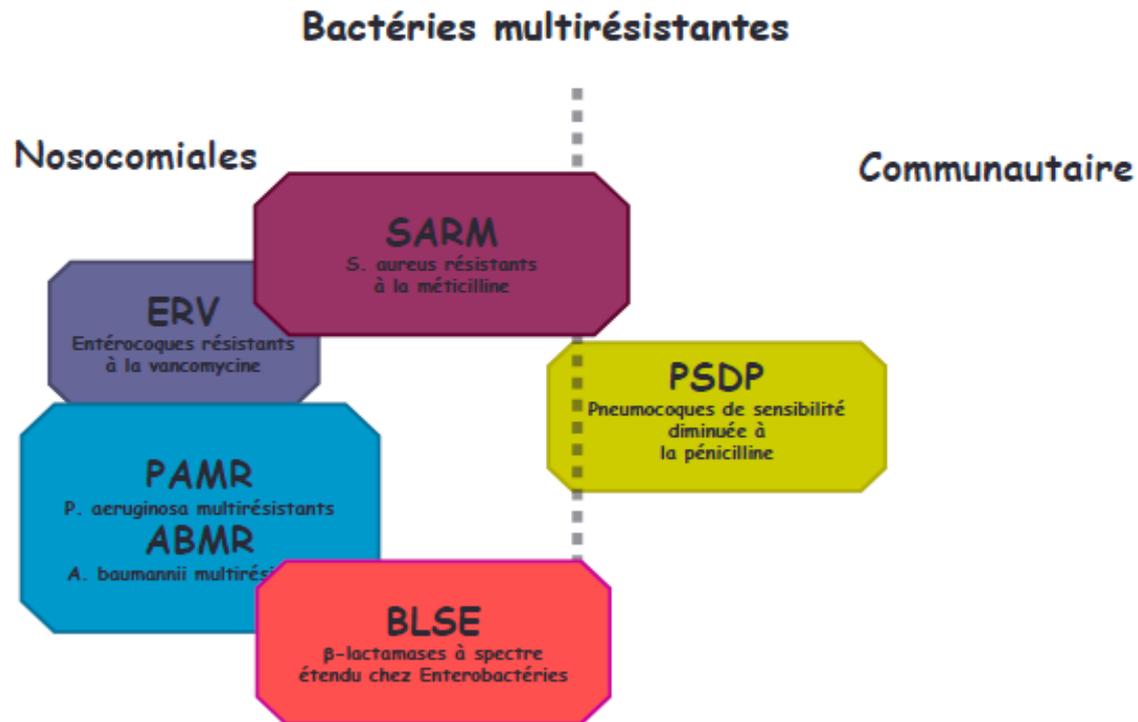
Tigécycline pour et contre

- Spectre XL (Infections polymicrobiennes)
- Pas affecté par certains mécanismes de résistance aux tétracyclines (efflux, protection ribosomale)
- Réduction de la pression de sélection
- Bonne Diffusion Tissulaire
- Sécurité d'emploi
- Bactériostatique
- 2x/j
- CI : grossesse, allaitement, enfants
- Pas de voie orale
- Prix



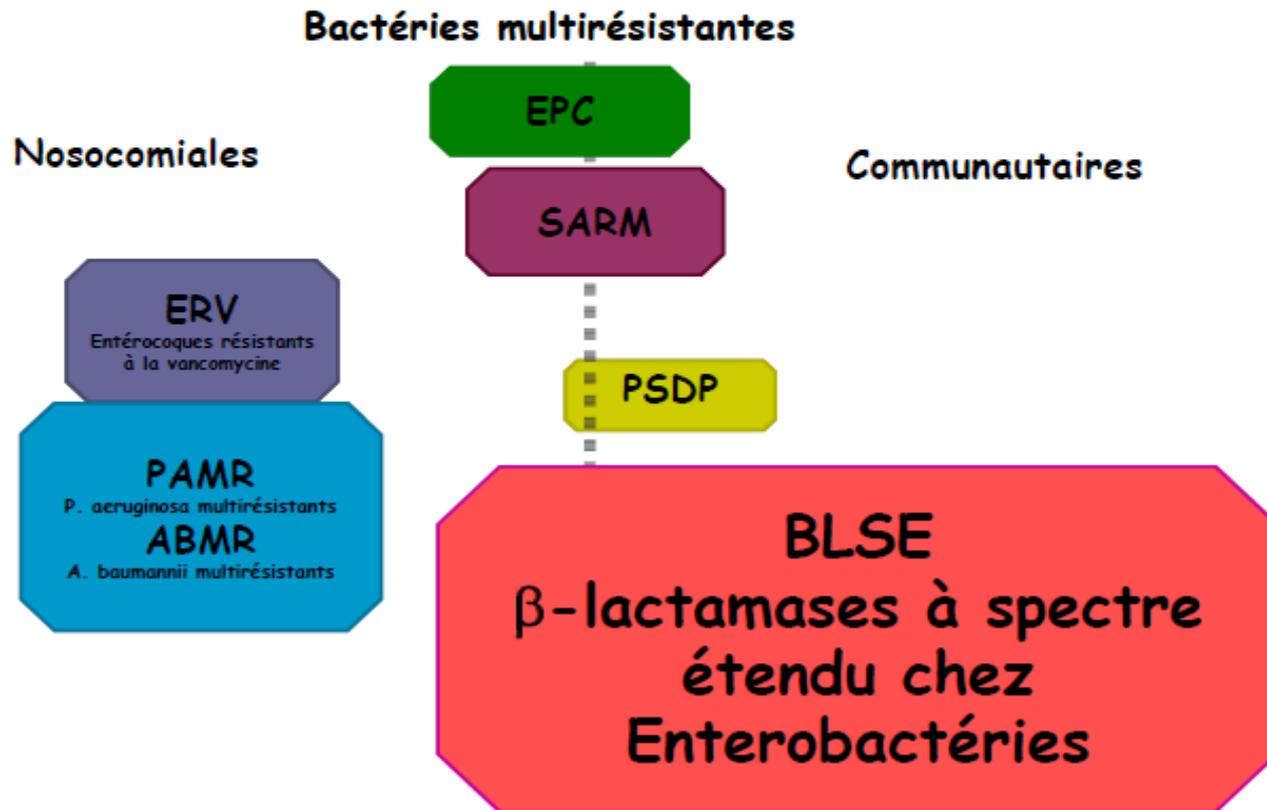
Conclusion

HIER

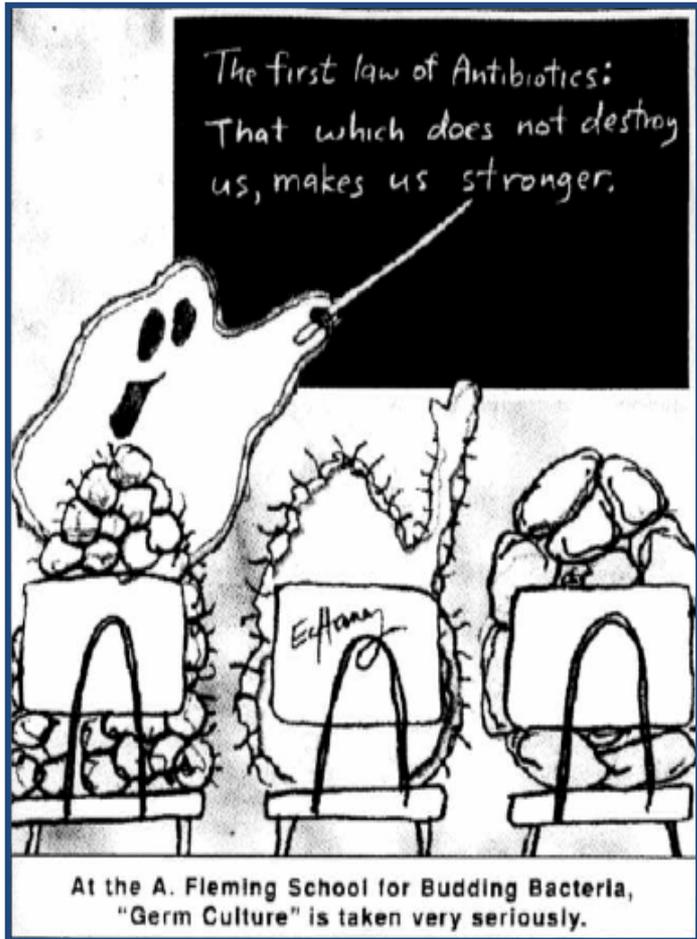


Conclusion

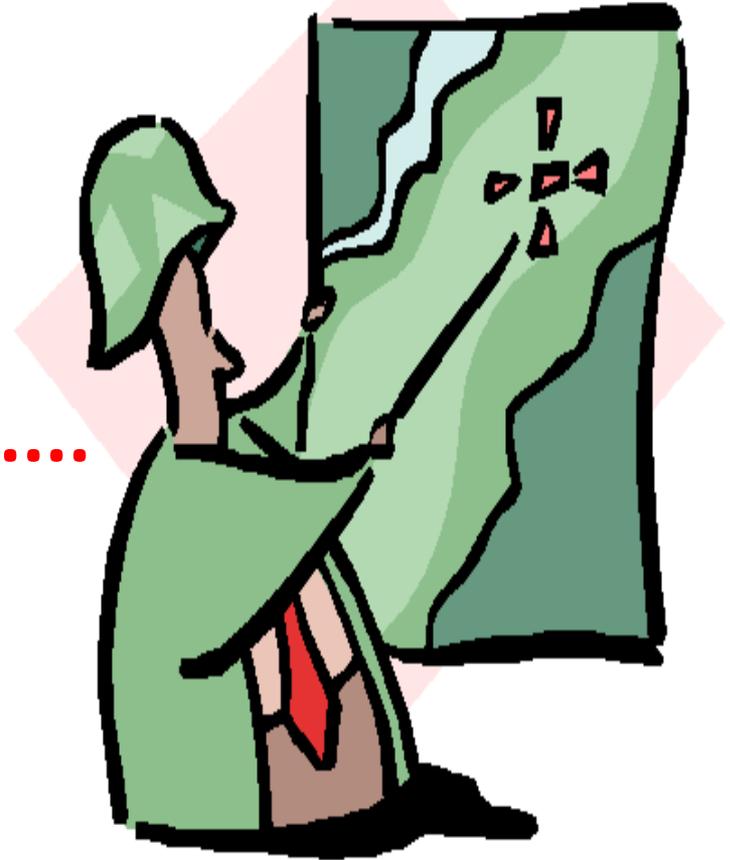
AUJOURD'HUI



Conclusion

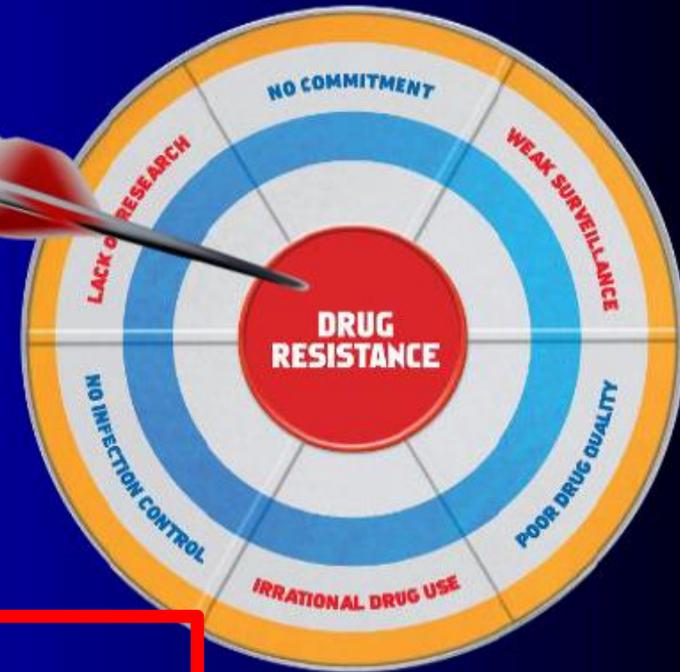


War Plan.....



Conclusion

COMBAT DRUG RESISTANCE



**No action today,
no cure tomorrow**

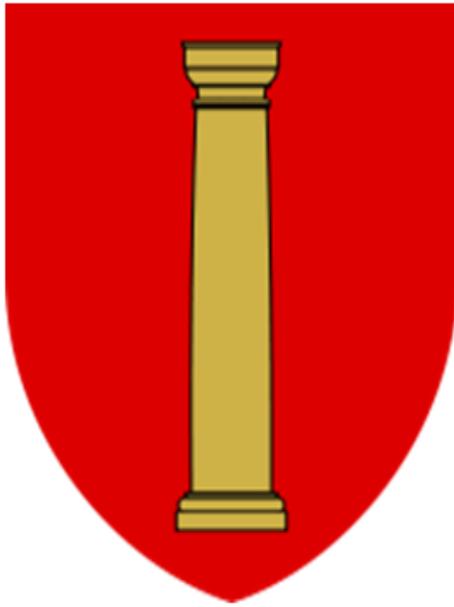


World Health
Organization

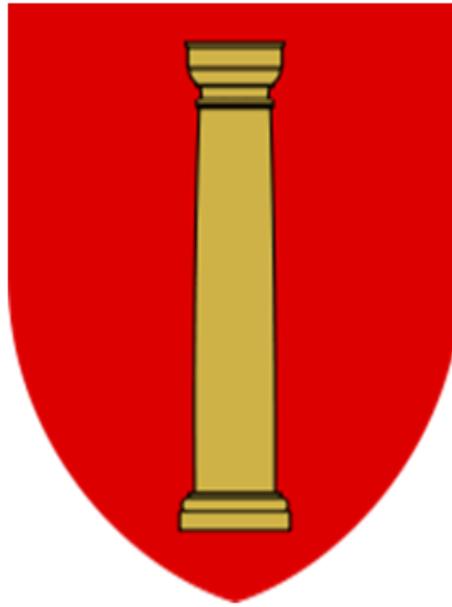
World Health Day 2011

Conclusion

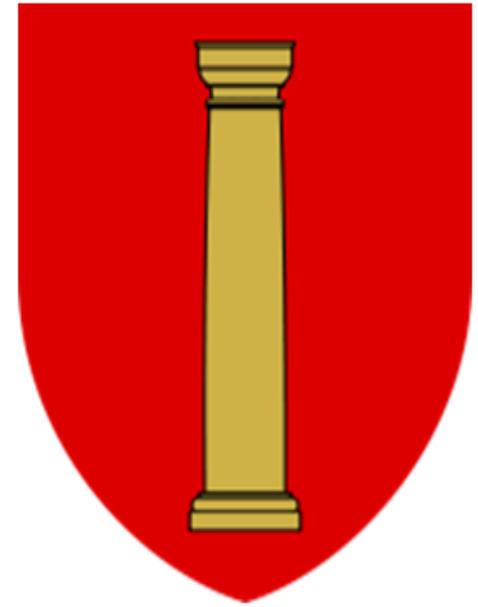
Continous
education



Infection
Control



ATB
Stewardship



Conclusion



Saving antibiotics



THANKS