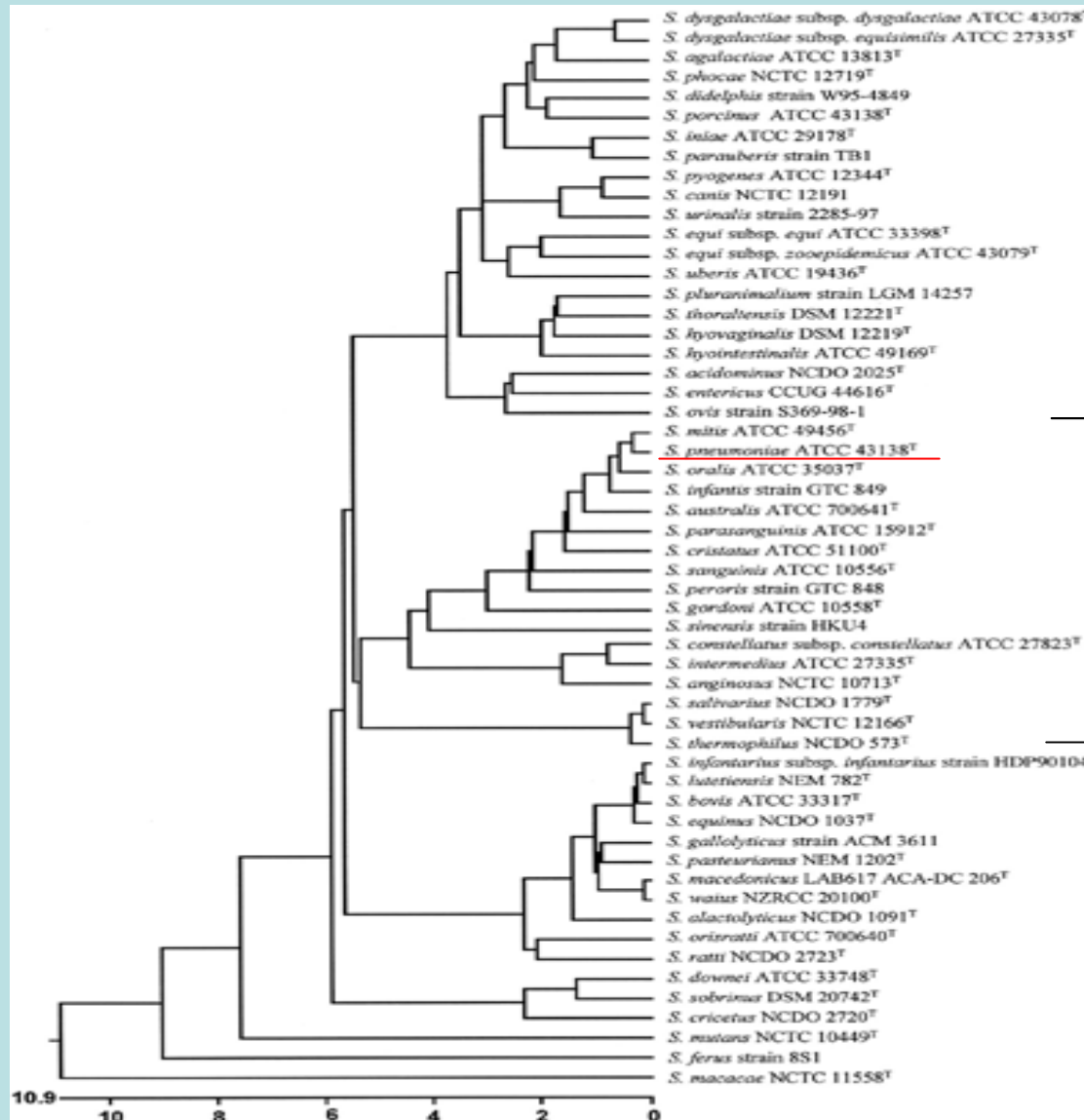


# **Epidémiologie de la résistance des pneumocoques aux antibiotiques**

Dr. F. Wallet  
Institut de Microbiologie  
Centre de Biologie-Pathologie  
CHRU LILLE

# *Streptococcus pneumoniae* (ARN 16S)



Streptocoques  
Oraux

Tableau II. Classification des streptocoques en ensembles et sous-ensembles.

Ensemble	Sous-ensemble	Espèce	Groupe de Lancefield
Streptocoques pyogènes	Py1	<i>S. pyogenes</i>	A
	Py2	<i>S. agalactiae</i> = <i>S. difficilis</i>	B
	Py3	<i>S. dysgalactiae</i>	C ou G (rarement A ou I)
		<i>S. equi</i>	C
		<i>S. canis</i>	G
	Py4	<i>S. parvulus</i>	B <sup>(1)</sup> , E, P, U, V ou ng <sup>(2)</sup>
		<i>S. uberis</i>	E ou ng (rarement C, P ou U)
		<i>S. parauberis</i>	ng
		<i>S. didelphis</i>	
	Py5	<i>S. iniae</i> = <i>S. shiloi</i>	nu <sup>(3)</sup>
		<i>S. phocae</i>	C, F ou ng
		<i>S. hyointestinalis</i>	ng
Streptocoques oraux <sup>(4)</sup>	Or1	<i>S. gordonii</i>	ng
		<i>S. mitis</i>	K, O ou ng
		<i>S. oralis</i>	ng
		<i>S. sanguinis</i>	H ou ng
		<i>S. parasanguinis</i>	F ou ng
		<i>S. australis</i>	
		<i>S. infantis</i>	
		<i>S. peroris</i>	
		<i>S. oligofermentans</i>	
		<i>S. sinensis</i>	
	Or3	<i>S. pneumoniae</i>	nu
	Or4	<i>S. anginosus</i>	A, C, F, G ou ng
		<i>S. constellatus</i>	A, C, F, G ou ng
	Or5	<i>S. intermedius</i>	ng
		<i>S. mutans</i>	E ou ng
		<i>S. sobrinus</i>	ng
<i>S. criceti</i>		ng	
<i>S. downei</i>		ng	
<i>S. ferus</i>		ng	
Or6	<i>S. macacae</i>	ng	
	<i>S. rattii</i>	ng	
	<i>S. orisratti</i>		
	<i>S. salivarius</i>	K ou ng	
	<i>S. thermophilus</i>	ng	
	<i>S. vestibularis</i>	ng	
Streptocoques du groupe D		<i>S. bovis</i> = <i>S. equinus</i>	D
		<i>S. gallolyticus</i>	D, F ou ng
		<i>S. alactolyticus</i> = <i>S. intestinalis</i>	D, G ou ng
		<i>S. infantarius</i>	D ou ng
Autres streptocoques		<i>S. acidominimus</i>	ng
		<i>S. cristatus</i>	ng
		<i>S. hyovaginalis</i>	ng
		<i>S. suis</i>	R, S, RS ou T
		<i>S. thoraltensis</i>	ng
		<i>S. urinalis</i>	

# *S. pneumoniae* : pathologies principales

## Infections respiratoires communautaires

1<sup>ère</sup> étiologie des PAC (30-35%)

avec mortalité 4-40% en relation avec l'âge qui augmente (>65 ans)  
mais pas d'influence du caractère PSDP

## Méningites

1<sup>ère</sup> étiologie des méningites : incidence/100.000 = 1,19 (0,68 méningo)

Mortalité = 10%

sans différence entre PSDP et non PSDP

## Otites

25-40 % des otites avec 70% PSDP et relation avec échec thérapeutique

# *S. pneumoniae* : bactériologie

**Cocci à Gram positif**, en diplocoque (flamme de bougie), par paires ou courtes chainettes, non sporulé, **capsulé**, catalase -négative

Aérobic-anaérobic facultatif, anaérobic PRÉFÉRENTIEL

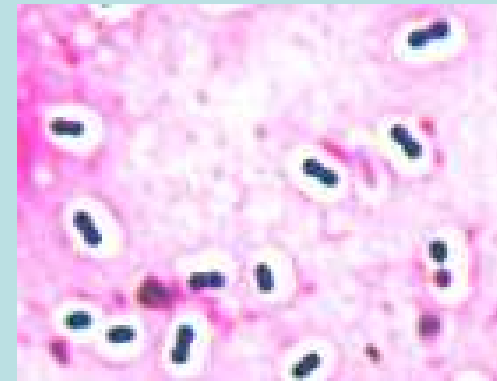
Culture sur gélose sang sous CO<sub>2</sub>

Optochine **sensible**, Lyse par les sels biliaires

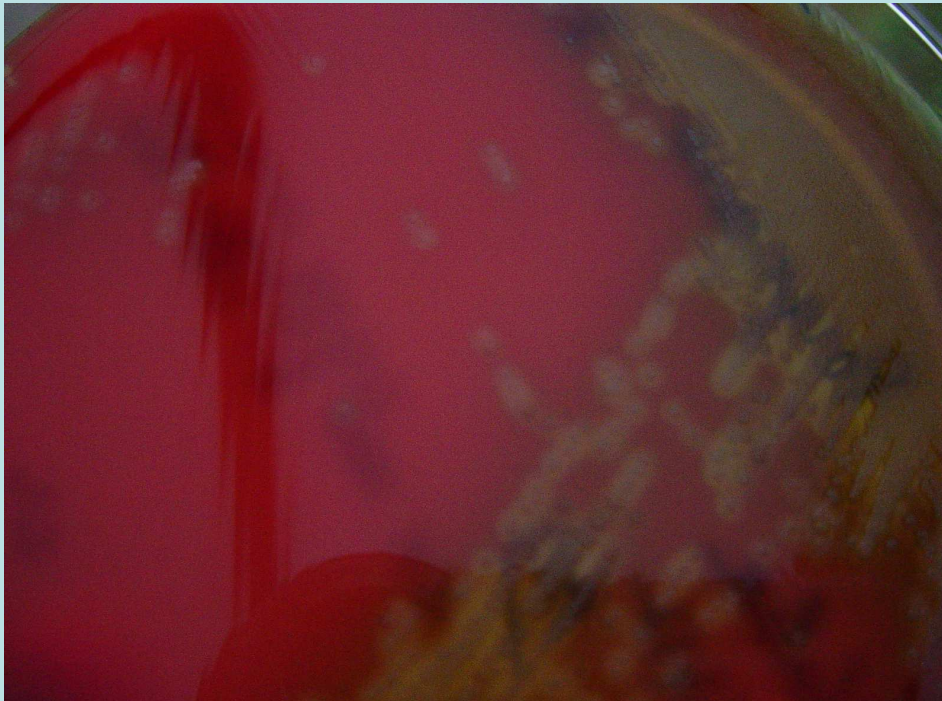
Disque d'oxacilline : détection des PSDP

A partir du prélèvement (LCR, hémoc) : Binax *S. pneumoniae*

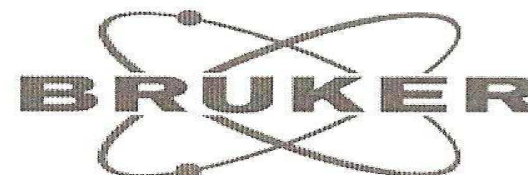
Identification MALDI-TOF : tendance à surestimer



# Aspect des colonies

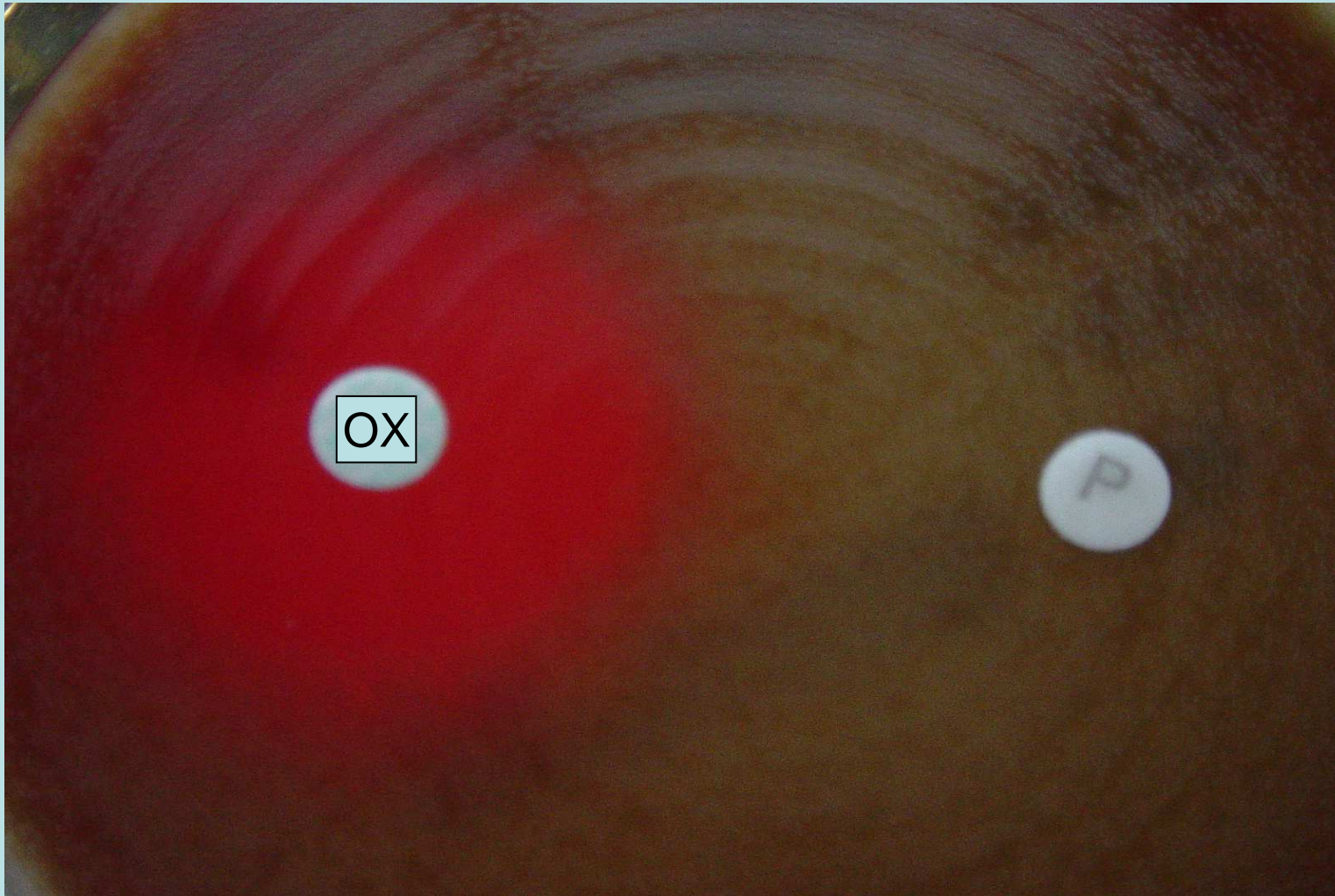


Colonies  
alpha-hémolytiques,  
ombiliquées au centre  
  
catalase négative

**Analyte34**

Analyte Name: G8  
Analyte Description:  
Analyte ID: [REDACTED] valve s1-001  
Analyte Creation Date/Time: 2010-02-26 12:34:05.048  
Applied MSP Library(ies):  
Applied Taxonomy Tree: Bruker Taxonomy

Rank (Quality)	Matched Pattern	Score Value	NCBI Identifier
1 (++)	Streptococcus pneumoniae DSM 14378 DSM	2,021	<a href="#">1313</a>
2 (++)	Streptococcus pneumoniae ATCC 49619 THL	2.013	<a href="#">1313</a>
3 (+)	Streptococcus pneumoniae besSt29 THL	1.894	<a href="#">1313</a>
4 (+)	Streptococcus pneumoniae DSM 11868 DSM	1.809	<a href="#">1313</a>
5 (+)	Streptococcus pneumoniae DSM 11865 DSM	1.752	<a href="#">1313</a>
6 (+)	Streptococcus pneumoniae DSM 11866 DSM	1.748	<a href="#">1313</a>
7 (+)	Streptococcus pneumoniae DSM 14377 DSM	1.746	<a href="#">1313</a>
8 (-)	Streptococcus pseudopneumoniae DSM 18670T DSM	1.661	<a href="#">257758</a>
9 (-)	Streptococcus gordonii DSM 20568 DSM	1.556	<a href="#">1302</a>
10 (-)	Streptococcus peroris DSM 12493T DSM	1.508	<a href="#">68891</a>



Opto R

Identification API 32 Strepto : *S. oralis/mitis* (99%)

# *S. pneumoniae* : antibiotiques

- $\beta$ -lactamines
- Macrolides + apparentés, Cyclines, Triméthoprime-sulfaméthoxazole (Bactrim<sup>®</sup>)
- Fluoroquinolones

## Données épidémiologiques : CNRP/ORP (2001 à 2009)

HC Adultes : 3000-3500 souches/an

HC Enfants : 450 souches/an

LCR Adultes : 300 souches/an

LCR Enfants : 100 souches/an

OMA : 900-1200 souches/an

*S. pneumoniae* :  $\beta$ -lactamines

**Mode d'action** : action au niveau des PLP

**PLP = Protéines de Liaison aux Pénicillines:**

Les PLP sont des enzymes permettant la **synthèse du peptidoglycane**, principal élément de la paroi bactérienne

# Résistance et $\beta$ -lactamines

## ▶▶ **Résistance de bas niveau (I) : PSDP**

Seules certaines  $\beta$ -lactamines peuvent être utilisées

## ▶▶ Résistance de haut niveau (R)

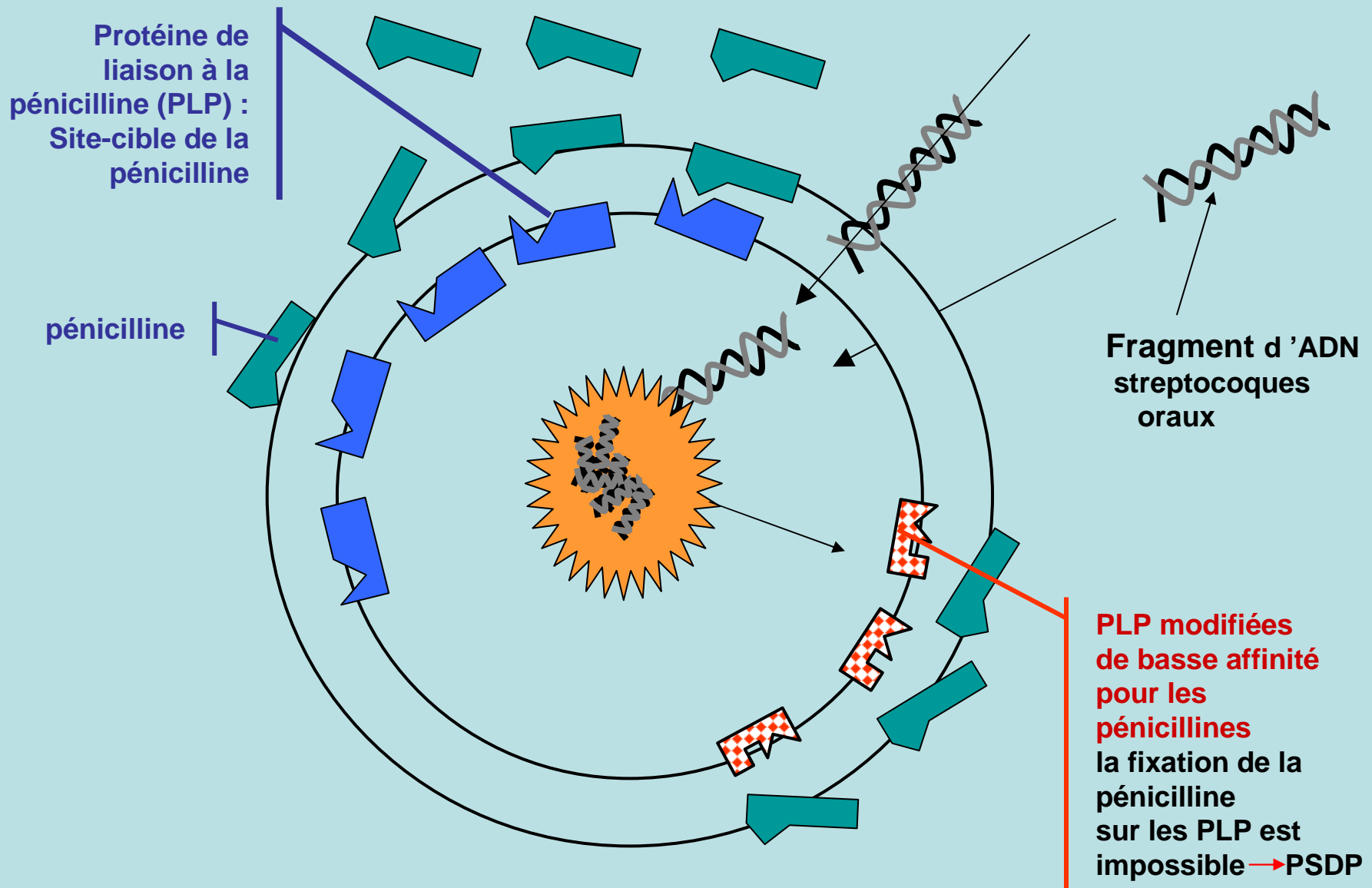
Aucune  $\beta$ -lactamine ne peut être conseillée

# $\beta$ -lactamines : notion de sensibilité diminuée

## Modification des Protéines de Liaison à la Pénicilline G (PLP)

<b>Aucune</b>	Pneumocoque sensible aux $\beta$ -lactamines
<b>1 ou plusieurs PLP</b>	Pneumocoque de sensibilité diminuée aux $\beta$ -lactamines

# Résistance de pneumocoque à une $\beta$ -Lactamine : par modification de la cible



# Rôle des différentes PLPs dans la résistance aux $\beta$ -lactamines

Les PLPs sont codées par des “ gènes mosaïques ”  
(Echanges de matériel génétique avec les streptocoques oraux)

- Résistance à la pénicilline G et aux pénèmes :
  - Altération de PLP-1a et PLP-2b : PSDP
- Résistance aux céphalosporines :
  - Altération de PLP-2x : résistance intermédiaire
  - Altération de PLP- 2x + PLP-1a : haut niveau
- Résistance de haut niveau à la pénicilline G :
  - Altération de PLP-1a et PLP-2b + PLP- 2x

# Les $\beta$ -lactamines sont affectées à des niveaux variables

## Activité comparée des $\beta$ -lactamines sur *S. pneumoniae*

**+ actives**

**Amoxicilline**  
**Imipénème**  
**Céfotaxime**  
**Ceftriaxone**  
**Céfuroxime**

**Pénicilline G**

**Ampicilline**  
**Cefpodoxime**

**- actives**

**Pipéracilline**  
**Céfotétan**  
**Céfopérazone**  
**Cefixime**  
**Céfaclor**

# Au laboratoire (CA-SFM)

## **Evaluer la sensibilité des $\beta$ -lactamines :**

Méthode de diffusion en gélose; Disque d'oxacilline (5 $\mu$ g)

- Diamètre OXA-5  $\geq$  26 mm: souche sensible à la pénicilline et aux autres  $\beta$ -lactamines
- Diamètre OXA-5  $<$  26mm: **souche de sensibilité diminuée = PSDP**

## **Réaliser la CMI des $\beta$ -lactamines :**

Pénicilline G + celles dont les propriétés pharmacologiques sont compatibles avec une efficacité clinique

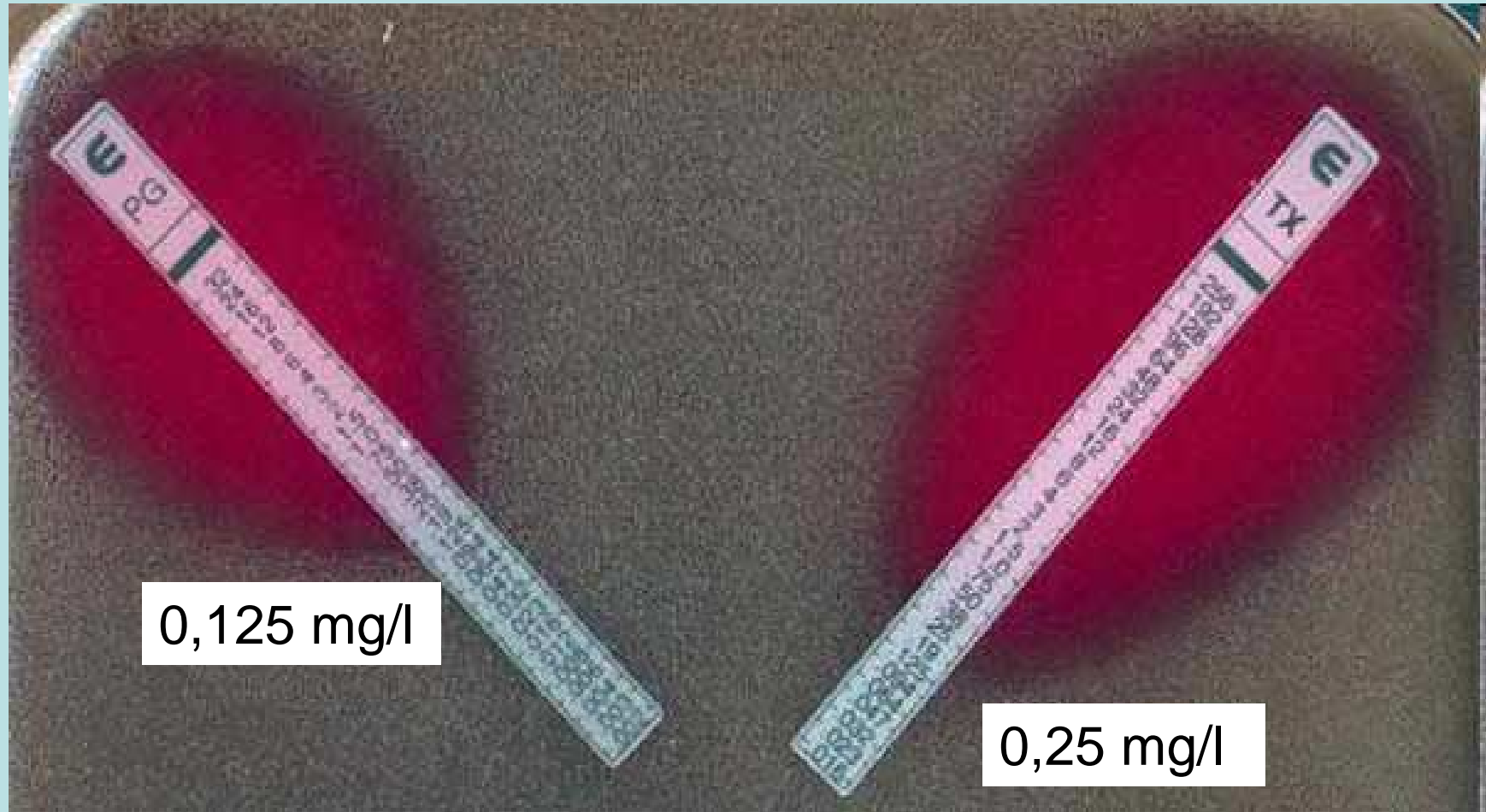
amoxicilline

céfotaxime

ceftriaxone

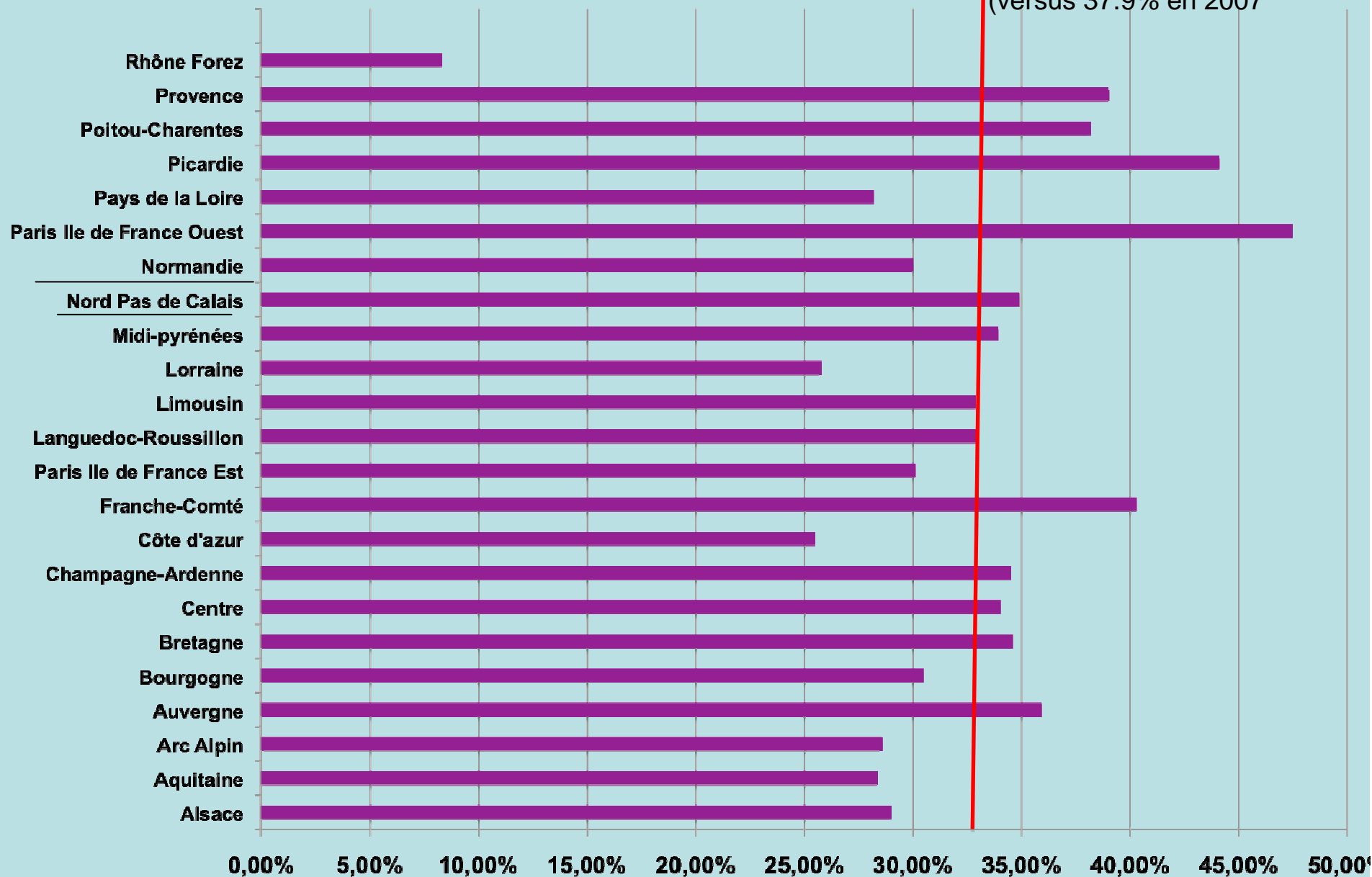
+/- imipénème

# E-Test<sup>®</sup>

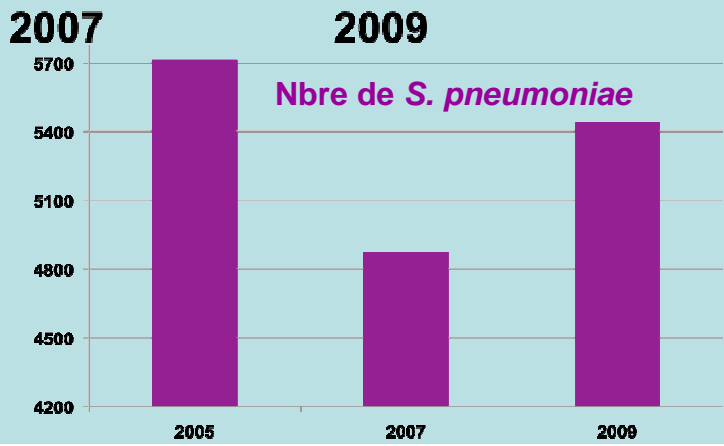
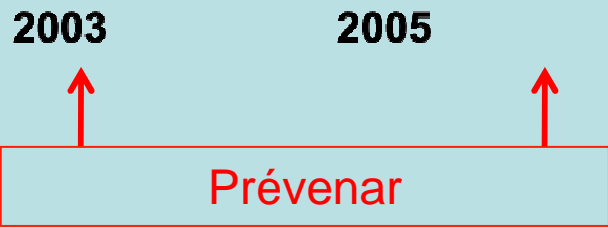
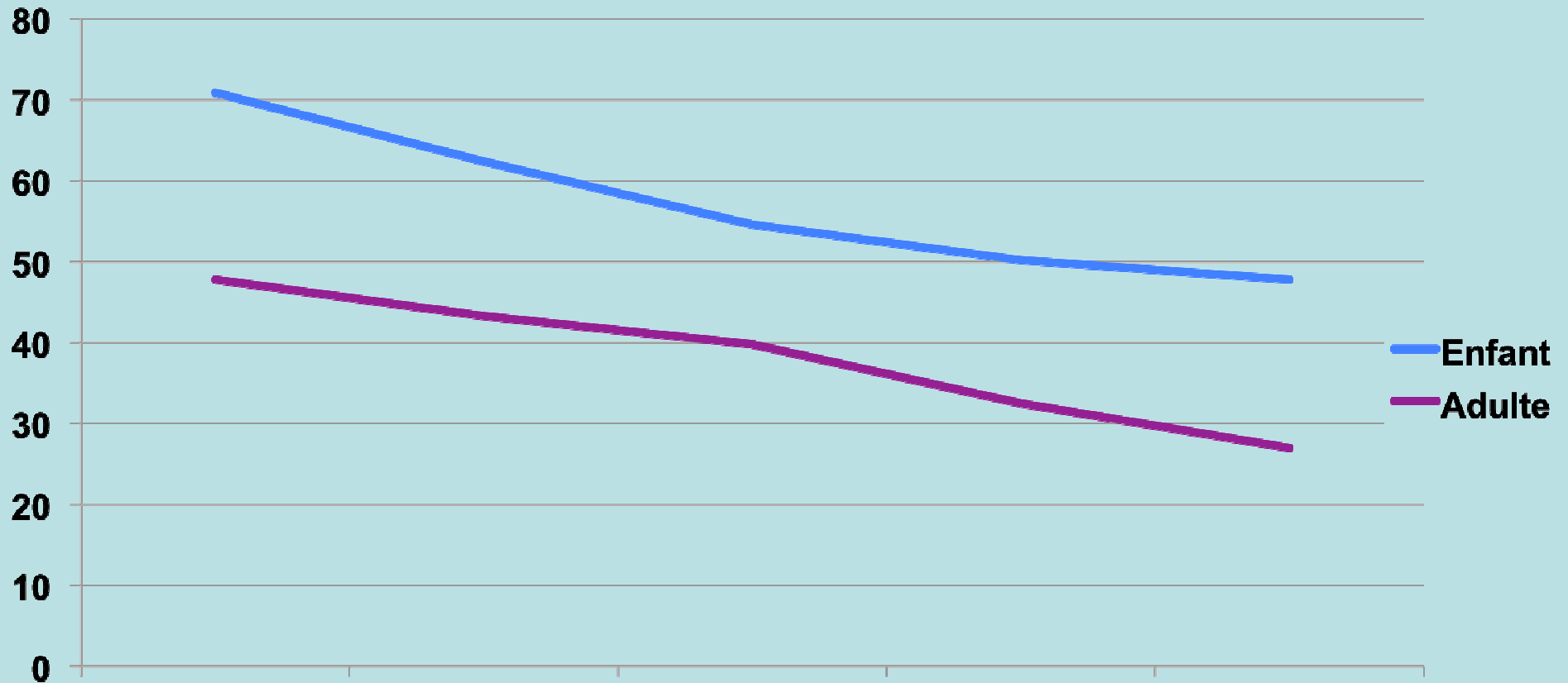


# % PSDP (souches A+E) 2009

33.3% en 2009  
(versus 37.9% en 2007)

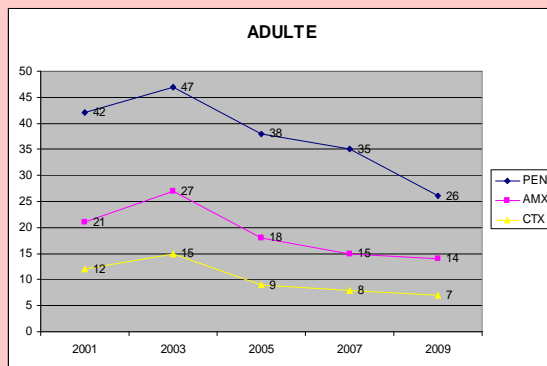
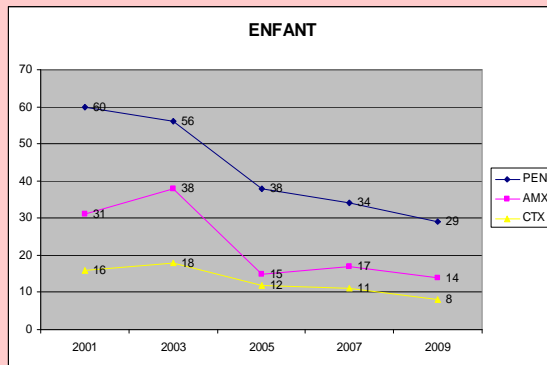


# Evolution du % de PSDP

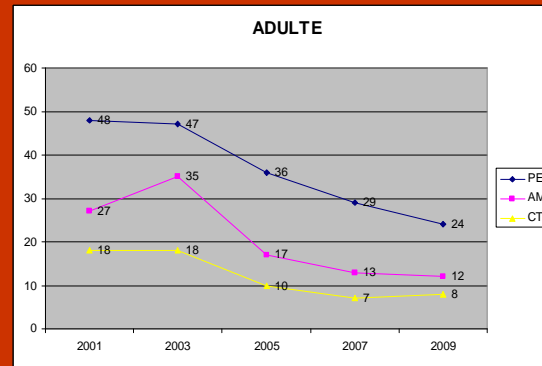
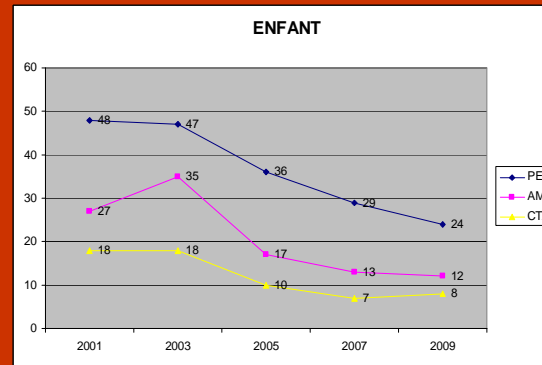


# Evolution des PSDP (I + R) à la pénicilline (PEN), à l'amoxicilline (AMX) et au céfotaxime (CTX)

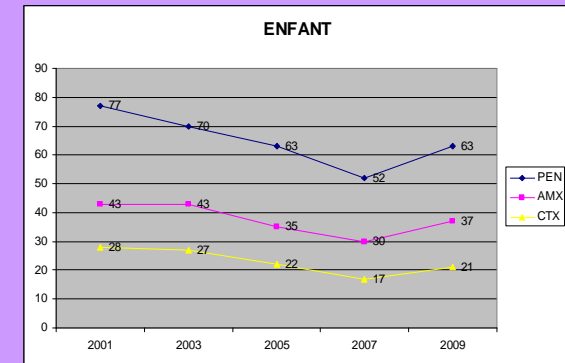
## LCR



## HEMOCULTURE



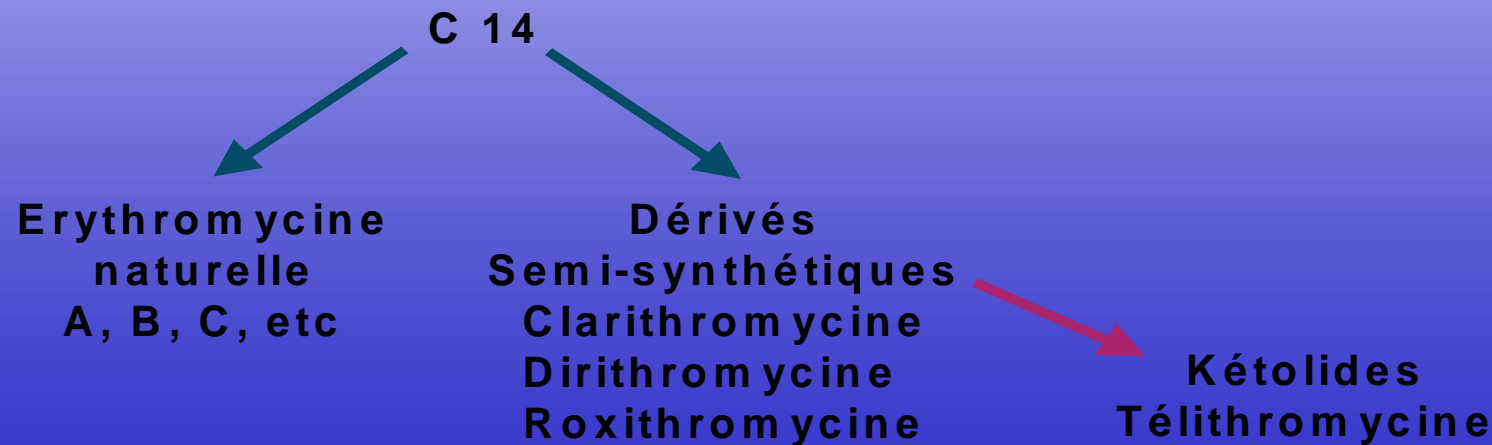
## OMA



# *Streptococcus pneumoniae* : macrolides

**Mode d'action : sur la synthèse des protéines ribosomales**

MACROLIDES			LINCOSAMIDES	STREPTOGRAMINES	KETOLIDES
C 14 Erythro. Roxithro. Clarithro. Dirithro	C 15 Azithro.	C 16 Josa. Spira.	Clindamycine Lincomycine	Pristinamycine Quinupristine/ Dalfopristine	Télithromycine



# *Streptococcus pneumoniae* : macrolides

## Résistance aux macrolides

### □ Résistance à **haut niveau** :

acquisition d'une **méthylase** d'origine plasmidique ou transposable qui en déméthylant le ribosome diminue l'affinité de celui-ci pour l'antibiotique (*ermB*)

→ ATB est inefficace

→ mécanisme de type  $MLS_B$  qui inactivera donc Erythromycine et macrolides apparentés, lincomycine, streptogramine B, mais préserve la synergie Streptogramine A et B

**Les pneumocoques sont Erythromycine R (CMI > 128 mg/L), Pristinamycine S**

### □ Résistance à **bas niveau** :

mécanisme par **efflux** (*mefE*) (CMI 4-16 mg/L)

# Résistance aux MLS chez *S. pneumoniae*

## Modification de la cible par méthylase MLS<sub>B</sub>

Dans la grande majorité des cas, la résistance est inducible, mais ce phénomène est difficile à caractériser chez *S. pneumoniae*



Son phénotype a tout à fait l'air d'être constitutif, mais en fait c'est une bactérie génétiquement inducible

Cette distinction est surtout importante pour les kétolides qui n'induisent pas la résistance

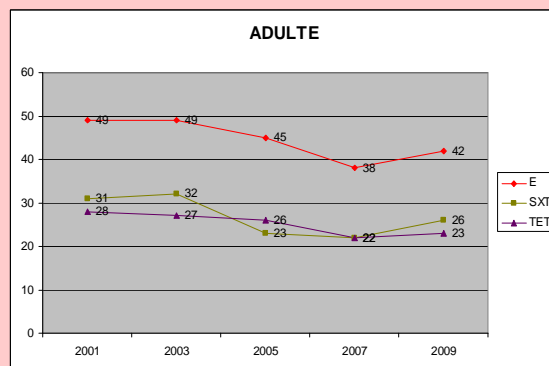
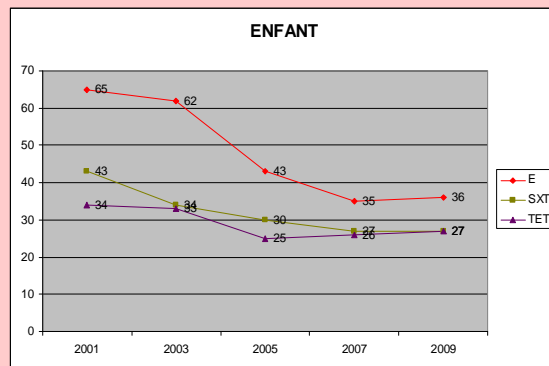
# Kétolides

## la télithromycine (Ketek<sup>®</sup>)

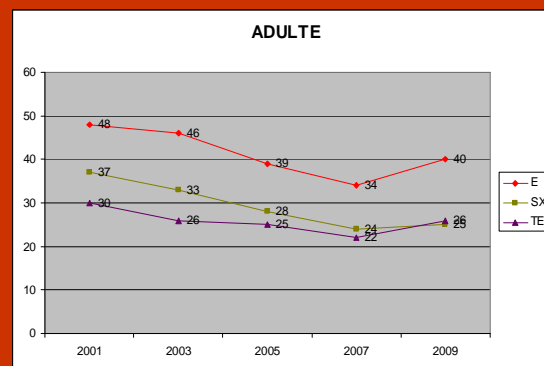
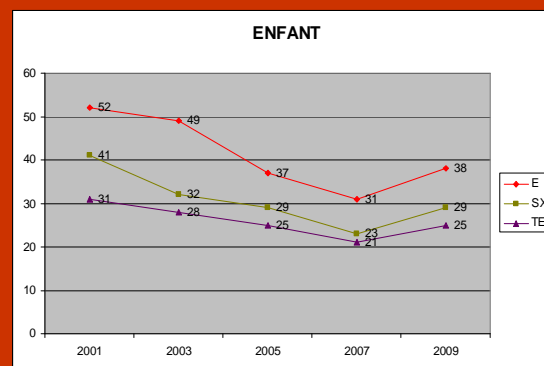
- Apparentés aux macrolides
- Action au niveau de la synthèse des protéines  
MAIS
- Pas d'induction de la méthylase
- Pas de résistance croisée avec les macrolides
- Action bactéricide (à 2 X CMI) concentration dépendante sur le pneumocoque
- Administration per os
- Inconvénients : **TOXICITE** +++ Myasthénie, atteinte hépatique sévère .....

# Evolution des PSDP en fonction des prélèvements vis-à-vis l'érythromycine (E), du triméthopri- sulfaméthoxazole (SXT), et de la tétracycline (TET)

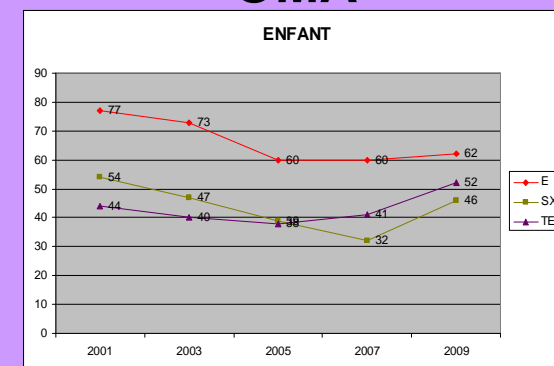
## LCR



## HEMOCULTURE



## OMA

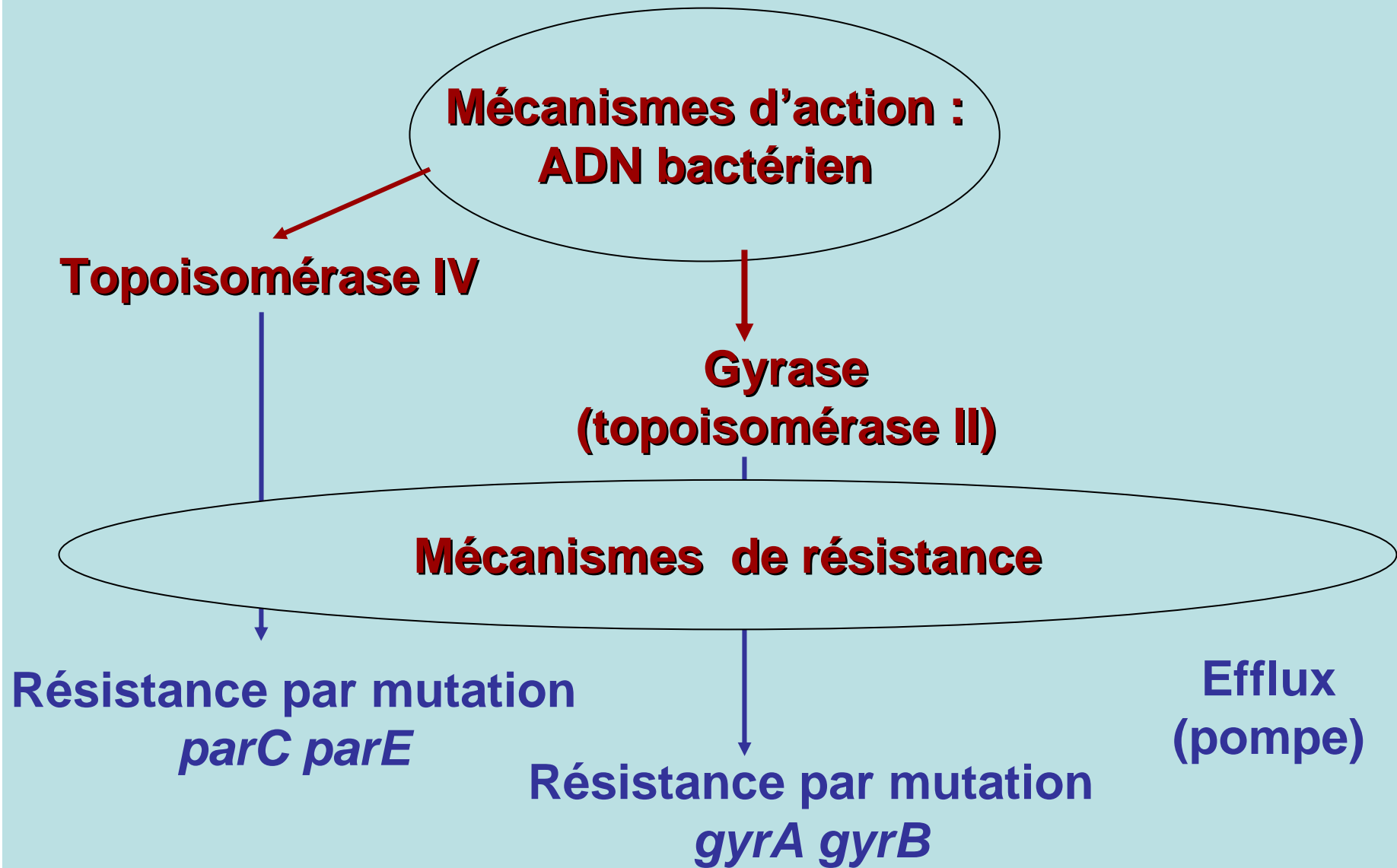


*S. pneumoniae* : Fluoroquinolones  
Lévofloxacinine - Moxifloxacinine

## Mode d'action

ATB, agissant au niveau des **topo-isomérases**, bloquent ainsi le déroulement de la double hélice d'ADN bactérien et inhibent la réplication, transcription et réparation de l'ADN bactérien

# *S. pneumoniae* et Fluoroquinolones



## Au laboratoire (CA-SFM)

En routine au laboratoire : décision du CA-SFM 2010  
Détection de la sensibilité diminuée aux  
fluoroquinolones par la **Norfloxacin**e

Si diamètre < 10 mm

### **Réponse :**

présence d'un pneumocoque de sensibilité anormale  
aux fluoroquinolones : risque accru de sélection de  
mutants résistants *in vivo*

Lévofoxacine : si CMI  $\leq$  2 mg/l alors souche Sensible

Moxifloxacine : si CMI  $\leq$  0,5 mg/l alors souche Sensible

Pneumocoque	CMI	Cmax/CMI poumon	AUIC sérum
<b>Lévofoxacine</b>			
Souche sauvage	1 (S)	11.3	50
<i>parC</i>	2 (S)	5.65	25
<i>parC-gyrA</i>	16 (R)	0.7	3
<b>Moxifloxacine</b>			
Souche sauvage	0.125 (S)	448	280
<i>parC</i>	0.25 (S)	224	140
<i>parC-gyrA</i>	2-4 (R)	28/14	18/9

# *S. pneumoniae* et Fluoroquinolones

2006 (1400 souches)

**1,5 %** souches de pneumocoques  
porteurs d'un mécanismes de résistances  
aux FQ

avec 99,5 % souches S LVX et 99,6 %  
S MFX

Souches Infections Respiratoires = **1,8**  
%

2007

# En pratique : Pneumocoque sensible & PSDP

## □ **Traitement** (Conférence de consensus)

### 1<sup>ère</sup> intention :

- ❖ Amoxicilline (Resp + OMA)
- ❖ C3G (Méningite)

### 2<sup>ème</sup> intention :

- ❖ macrolides /pristinamycin (ORL/Resp)
- ❖ FQ

## □ **Vaccin**

Place préoccupante des sérotypes non présents dans le vaccin heptavalent

19A = PSDP, 7F = sensible

# *Streptococcus pneumoniae* : conclusion

**Souches de sensibilité diminuée** (I + R) à PEN, AMX et CTX  
diminution dans HC, LCR  
mais ré-augmentation dans les OMA

	PEN	AMX	CTX	E	SXT	TET
2007/2009	37,9/33,3	18,7/19	10,2/10,7	40,7/45,5	25,5/31,5	27,7/31,5

**Taux de résistance** semblable enfant – adulte pour les souches invasives

**Pas** ou rares souches **résistantes** à CTX et AMX

**Prudence** avec l'utilisation des **fluoroquinolones**