



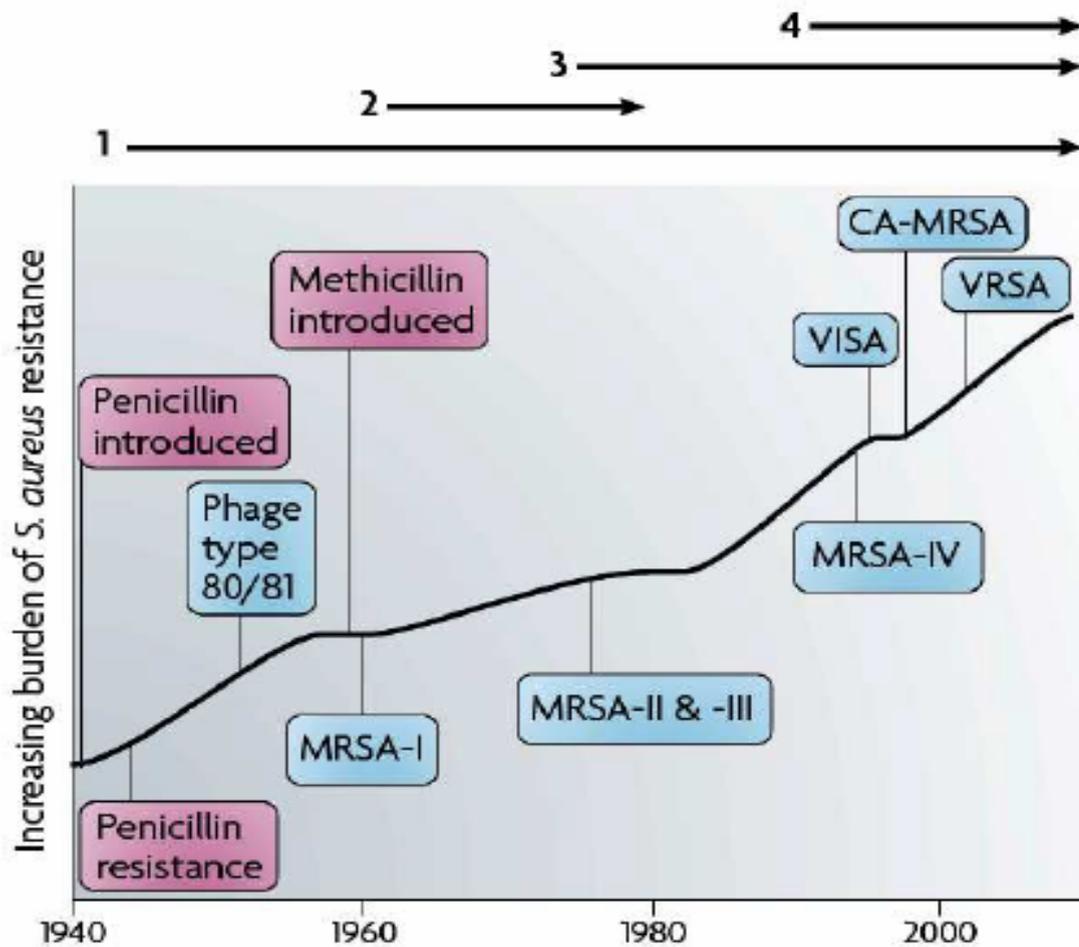
# *Sensibilité des staphylocoques au fil du temps*



*Nejla AISSA*

CSAI - 26/03/2013

# Résistance aux ATB chez *S. aureus*



Ceftaroline

Et le futur ?



# Évolution de la sensibilité aux $\beta$ -lactamines

## Résistance à la pénicilline G

	Pénicilline G Amoxicilline Ticarcilline Pipéracilline	Augmentin Timentin Tazocilline	Pénicilline M : - Oxacilline - Méricilline	Céphalosporines Carbapénèmes
Souche sauvage	S	S	S	S
Pénicillinase* (plasmide)	R	S	S	S

\*Fréquence +++ : 90 à 95% en ville  
95% à l'hôpital

# Évolution de la sensibilité aux $\beta$ -lactamines

## Résistance à la méticilline

	Pénicilline G Amoxicilline Ticarcilline Pipéracilline	Augmentin Timentin Tazocilline	Pénicilline M : - Oxacilline - Méticilline	Céphalosporines Carbapénèmes	Ceftaroline
Gène <i>mecA</i> * (PLP2a)	R	R	R	R	S
Gène <i>mecC</i> * (PLP2c)					

# Évolution de la sensibilité à la méticilline

% MRSA in *Staphylococcus aureus*  
in Europe 1990-1991  
(43 hospitals, 7.354 strains)

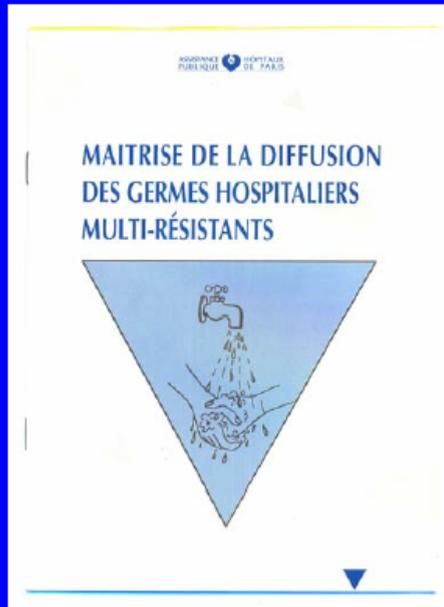
Pays	%	Pays	%
Denmark	0,1	Austria	21,6
Sweden	0,3	Belgium	25,1
Netherlands	1,5	Spain	30,3
Switzerland	1,8	France	33,6
Germany	5,5	Italy	34,3

V. Voss ICAAC anaheim 1992 Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994

## MDR program

Regional  
Univ. hospitals  
Paris area  
(AP-HP)

1993



VJartier 2009

## MDR program

National

1999



## Large and continuous antibiotic policy campaigns in the community 2001-08 (national health insurance system)

**3 notions clés pour bien utiliser les antibiotiques**

- 1 Uniquement pour combattre les infections bactériennes
- 2 Seulement sur prescription du médecin
- 3 À condition de suivre l'ordonnance à la lettre

Parlez-en avec votre médecin

Rhinopharyngites, angines, bronchites : aider son corps à se défendre, ça s'apprend

LES ANTIBIOTIQUES C'EST PAS AUTOMATIQUE

The posters use cartoon illustrations of a doctor and a family to convey the messages.

VJartier

VJartier 2009

## Alcool based hand rub solution campaigns

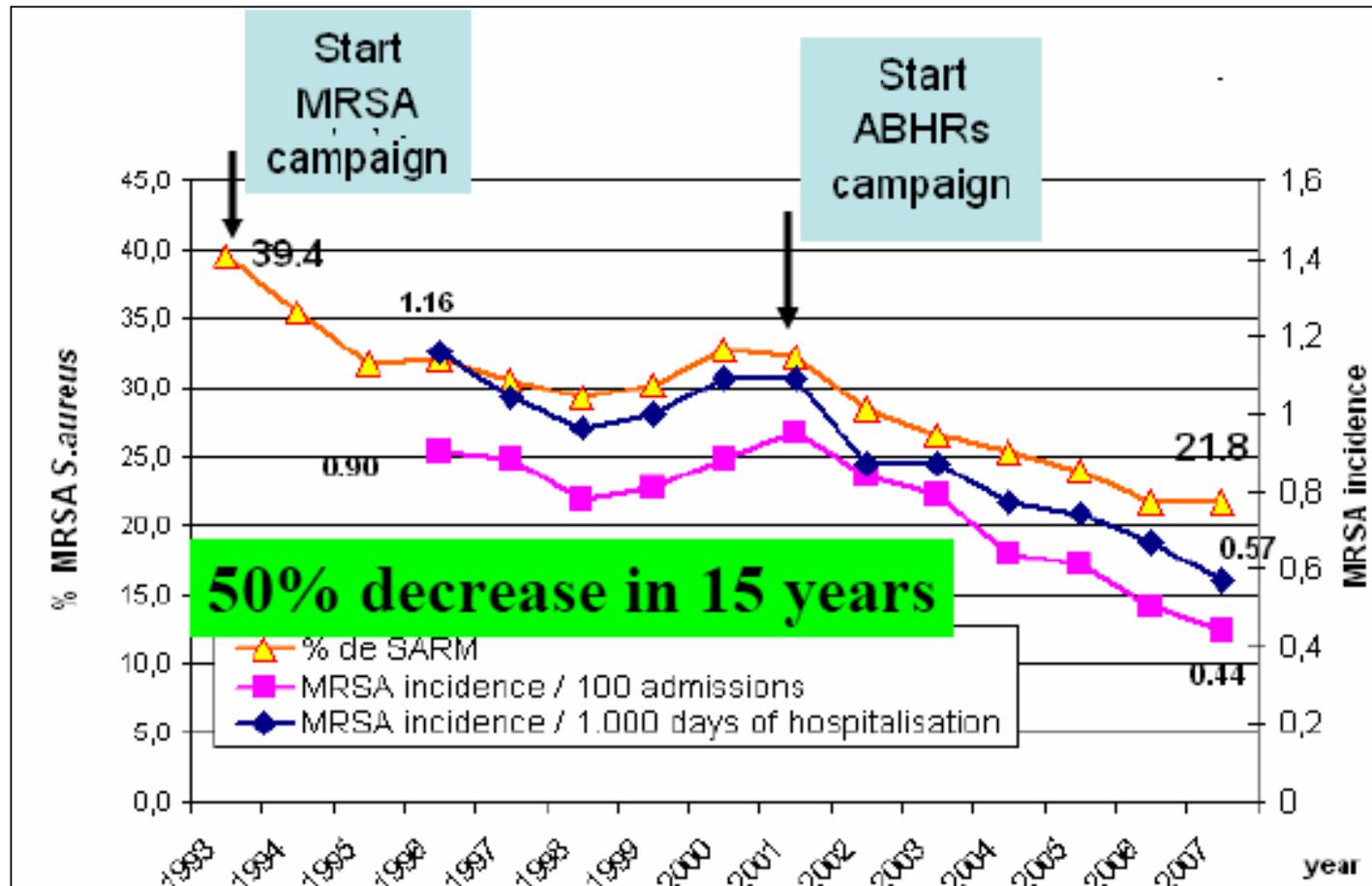
2001-02



VJartier 2009

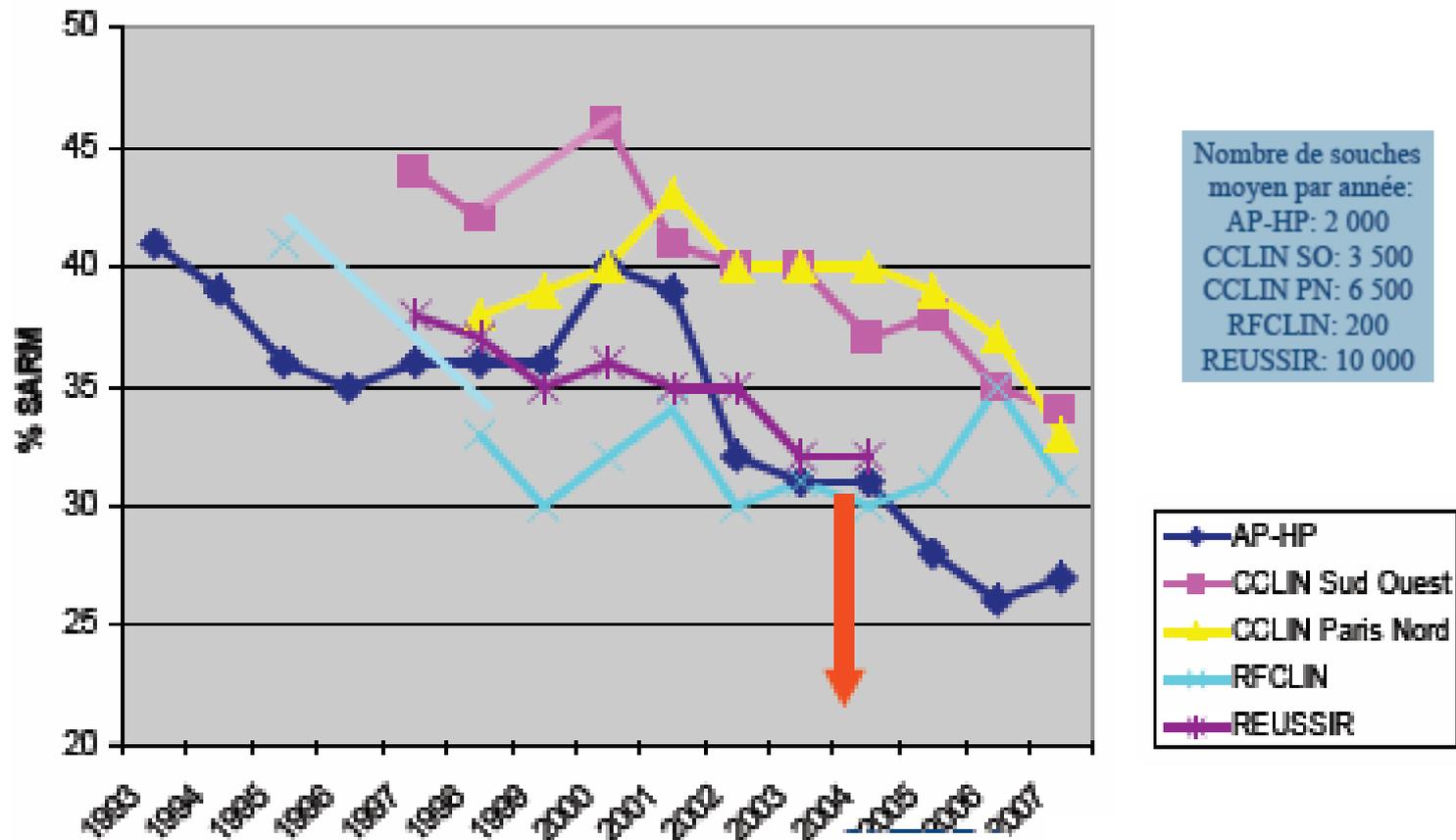
# Évolution de la sensibilité à la méticilline

Évolution du % de SARM et de l'incidence des SARM dans les hôpitaux de court séjour de l'AP-HP



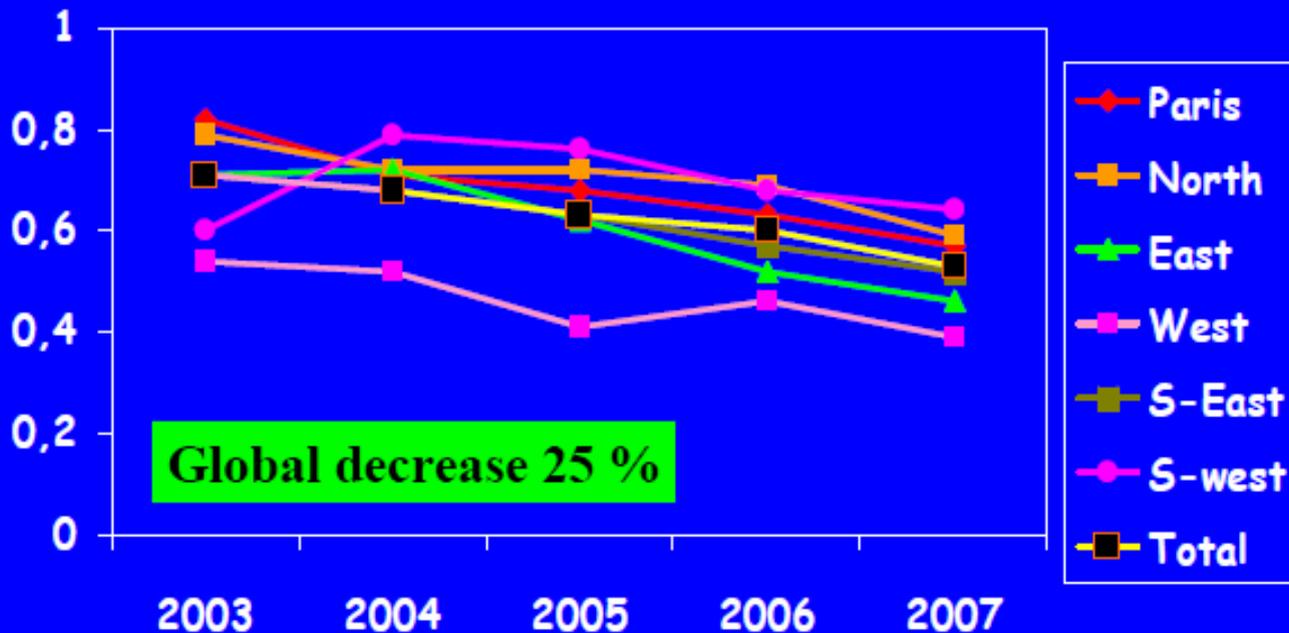
# Évolution de la sensibilité à la méticilline

Évolution du % de SARM chez *S. aureus*  
(tous types d'hospitalisations et tous prélèvements confondus)



# Évolution de la sensibilité à la méticilline

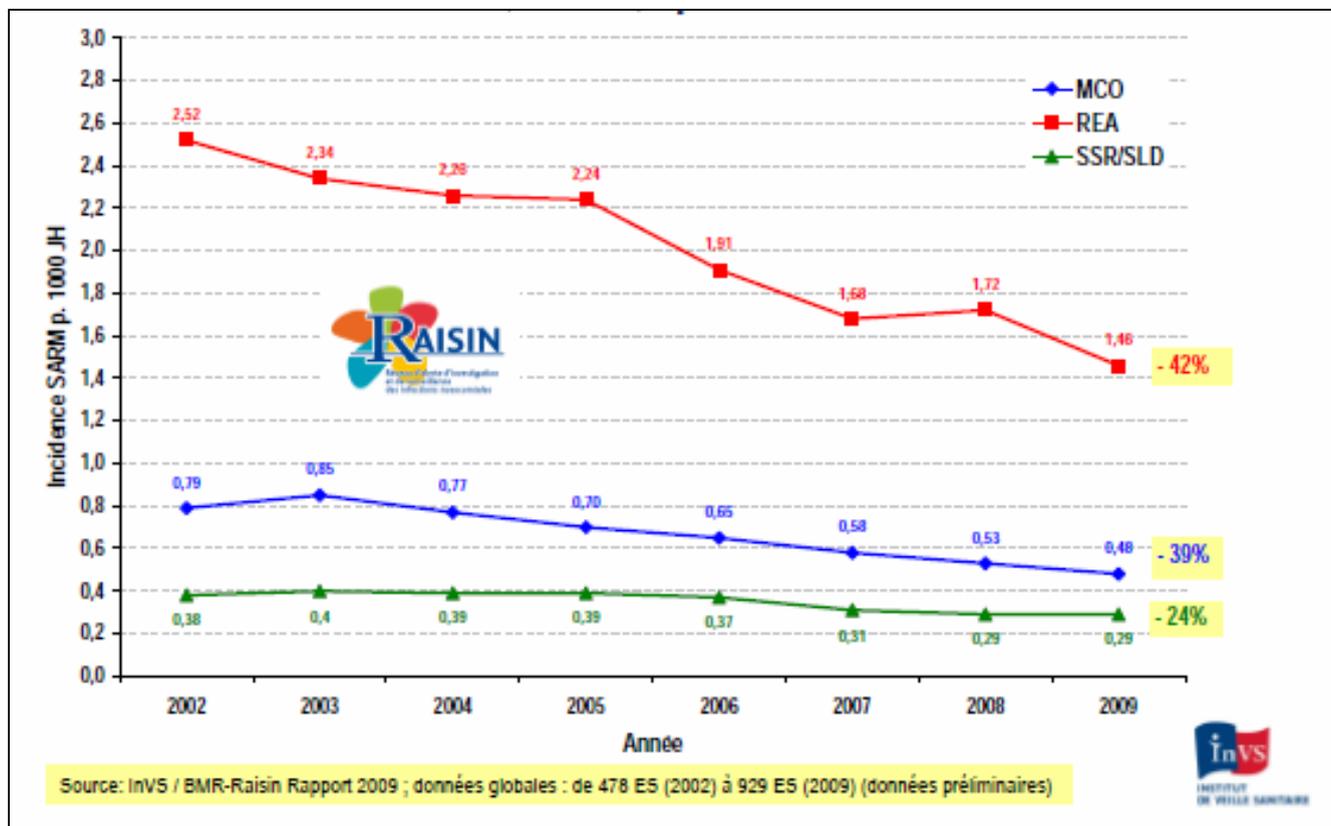
**MRSA rates per 1,000 DHs**  
**227 French hospitals**  
**Networks C-CLIN - RAISIN**  
**2003-2007, Geographic areas**



**National extrapolation : still 50,000 MRSA cases / year !!**

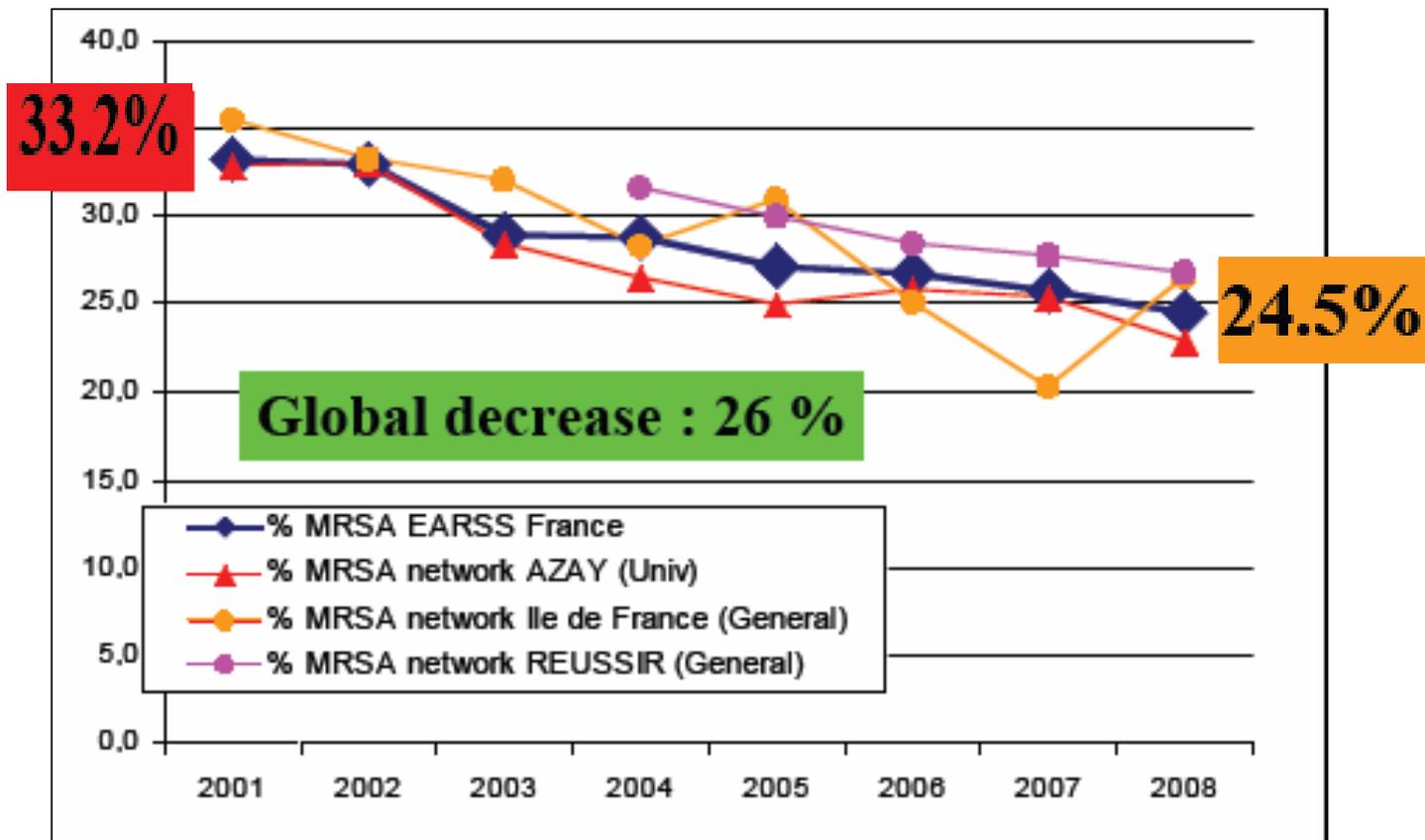
# Évolution de la sensibilité à la méticilline

## Évolution des infections nosocomiales à SARM en fonction du type de séjour (tous prélèvements confondus)

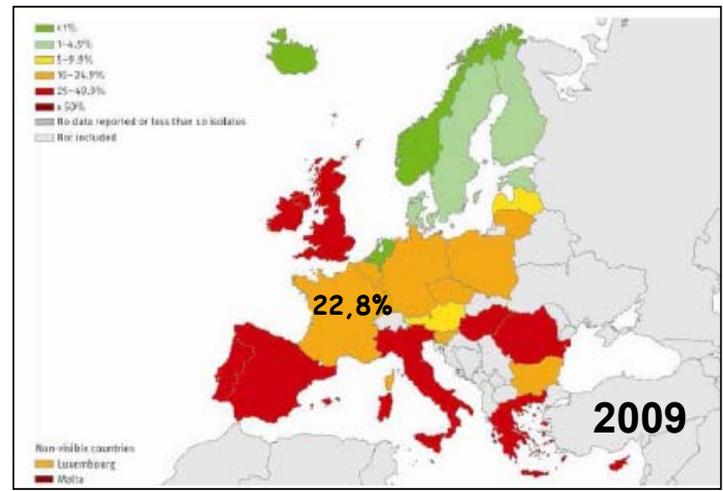
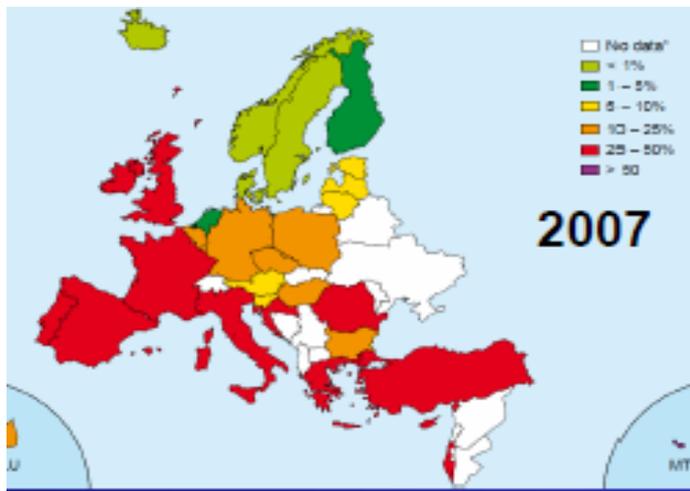
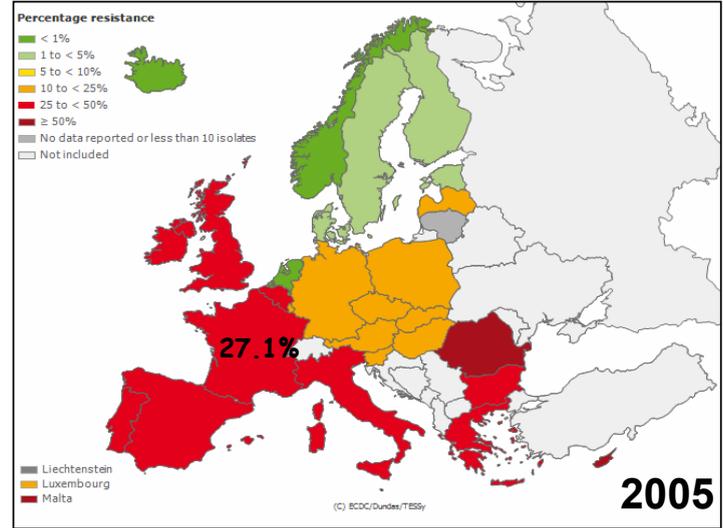
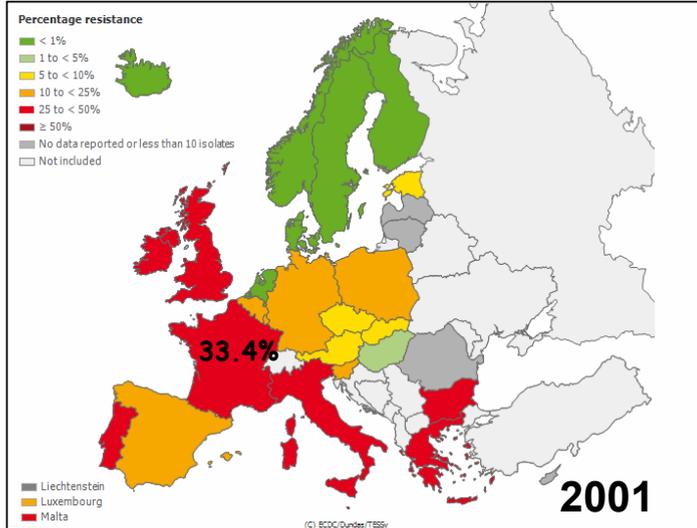


# Évolution de la sensibilité à la méticilline

## Évolution % de SARM en fonction du type de prélèvements Bactériémies



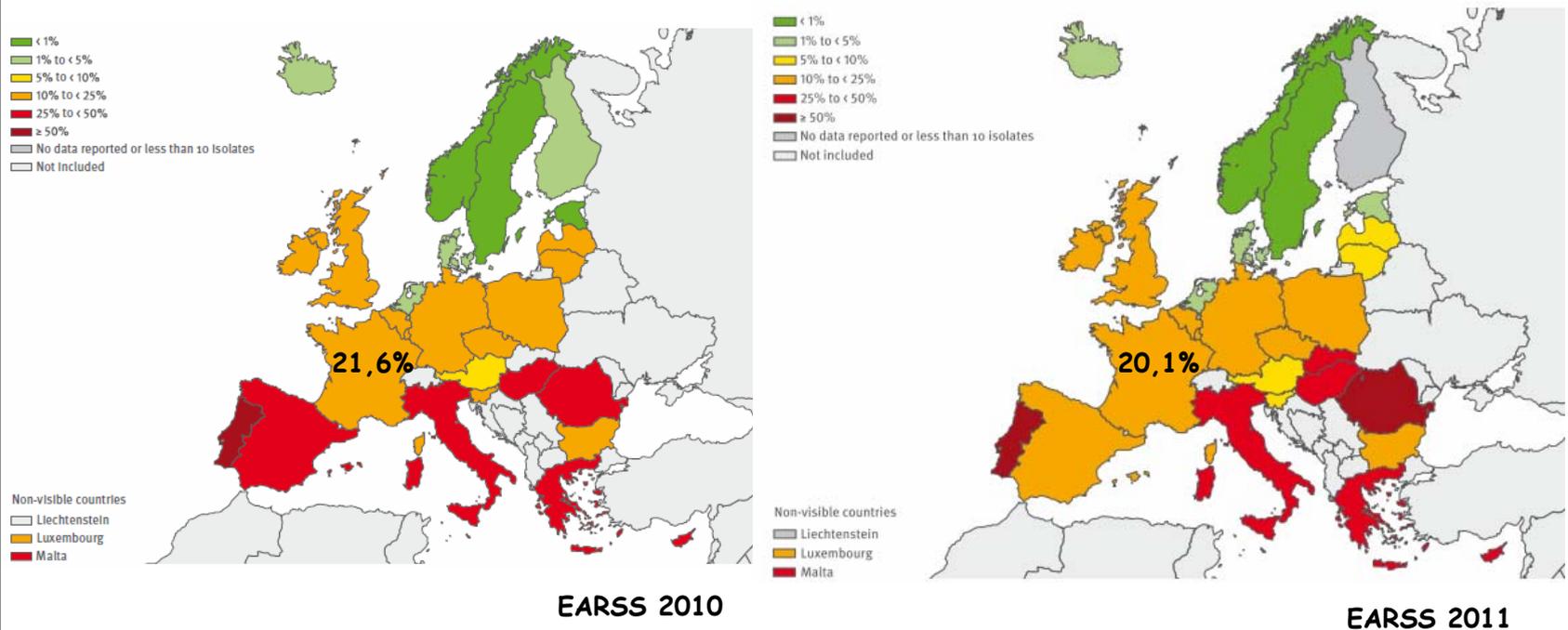
# % de souches invasives de *S. aureus* résistantes à la méticilline (SARM)



Source : ECDD EARS-Net

# Évolution de la sensibilité à la méticilline

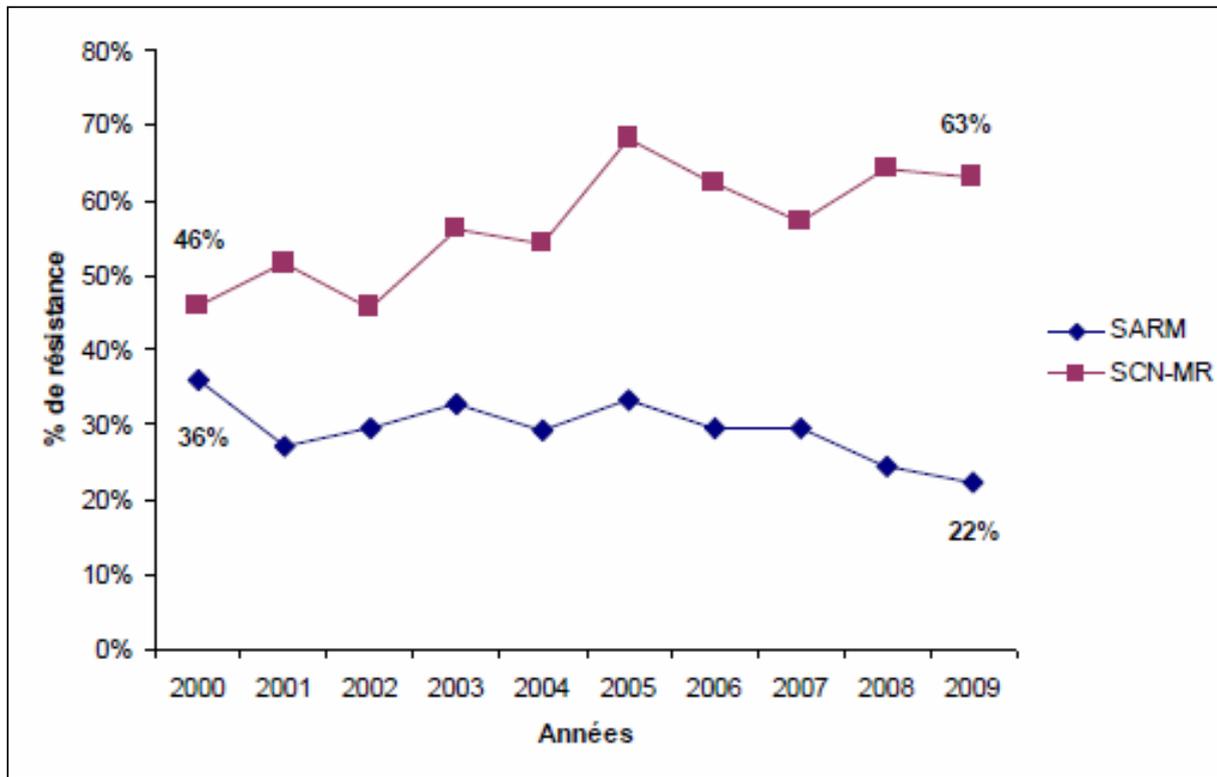
% de souches invasives à *S. aureus* résistantes à la méticilline (SARM)



*SARM « a success story » en France...*

# Évolution de la sensibilité à la méticilline

## Évolution de la résistance à la méticilline chez les SCN dans les bactériémies



# Évolution de la sensibilité aux autres classes d'ATB

## Résistance aux glycopeptides

- 2 mécanismes de résistance distincts +++
  - ✓ souches résistantes de haut niveau à la vancomycine  
= VRSA
  
  - ✓ souches de sensibilité diminuée aux glycopeptides  
= GISA - VISA - hGISA - hVISA

# Évolution de la sensibilité aux autres classes d'ATB

## Souche VRSA

(Vancomycine Resistant *S. aureus*)

- ❑ Patients avec colonisation/infection à SARM et VRE
- ❑ Transfert plasmidique du gène *vanA* des entérocoques (*E. faecium* +++) vers un SARM
- ❑ Souche Vanco-R et Teico-R : CMI vancomycine > 16 mg/L (⇒ 1024 mg/L)
- ❑ Souche multirésistante (sensible chloramphénicol, linézolide, minocycline, triméthoprime-sulfaméthoxazole)
- ❑ ☺ seulement une dizaine de souches cliniques décrites  
↳ manque de stabilité du plasmide chez *S. aureus*

# Évolution de la sensibilité aux autres classes d'ATB

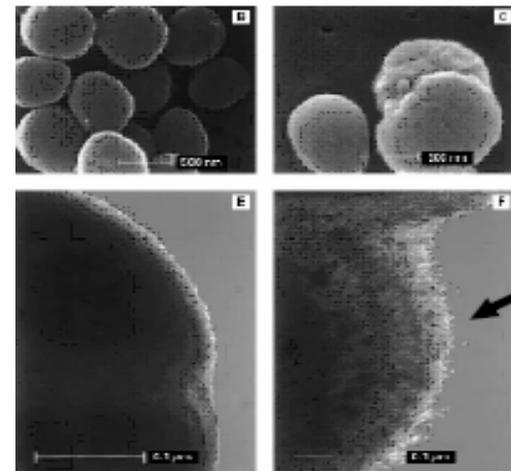
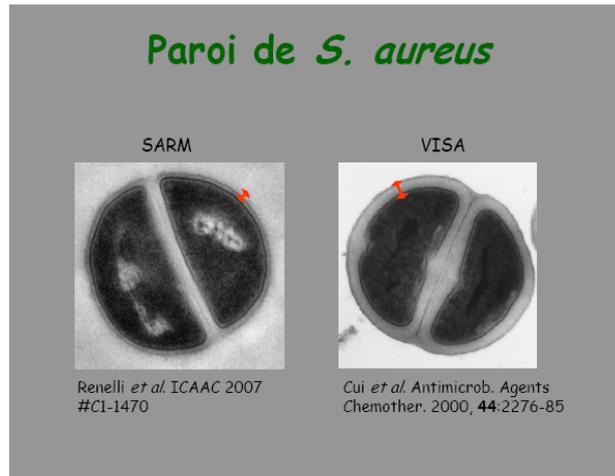
## Souche de sensibilité diminuée aux glycopeptides

= GISA - VISA - hGISA - hVISA

### ❑ Mécanisme de résistance complexe

- ✓ paroi épaisse
- ✓ séquestration de l'ATB

### ❑ Rares souches au Japon, USA ...



# Évolution de la sensibilité aux autres classes d'ATB

## *S. aureus* de sensibilité diminuée aux glycopeptides : peu fréquents

### Etude EUCAST 2011

- CMI vanco. > 2 mg/L
  - ✓ SA : 3‰ (N = 87 764)
  - ✓ SCN : 16‰ (N = 12 108)

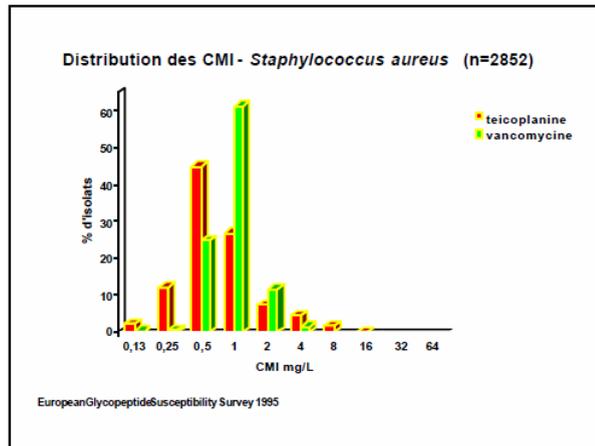
### Données françaises

- CMI vanco. = 3 mg/L
  - ✓ SA : 1/445 souches
  - ✓ SCN : 3/ 53 souches

### Modifications des concentrations critiques CA-SFM (2012)

<i>S. aureus</i>	Concentrations critiques (mg/L)		Diamètres critiques (mm)	
	S	R	S	R
Vancomycine	≤ 2	> 2	≥ 17	-
Teicoplanine	≤ 2	> 2	≥ 17	-

SCN	Concentrations critiques (mg/L)		Diamètres critiques (mm)	
	S	R	S	R
Vancomycine	≤ 2	> 2	≥ 17	-
Teicoplanine	≤ 4	> 4	≥ 17	-



# Évolution de la sensibilité aux autres classes d'ATB

## Souche de sensibilité diminuée aux glycopeptides

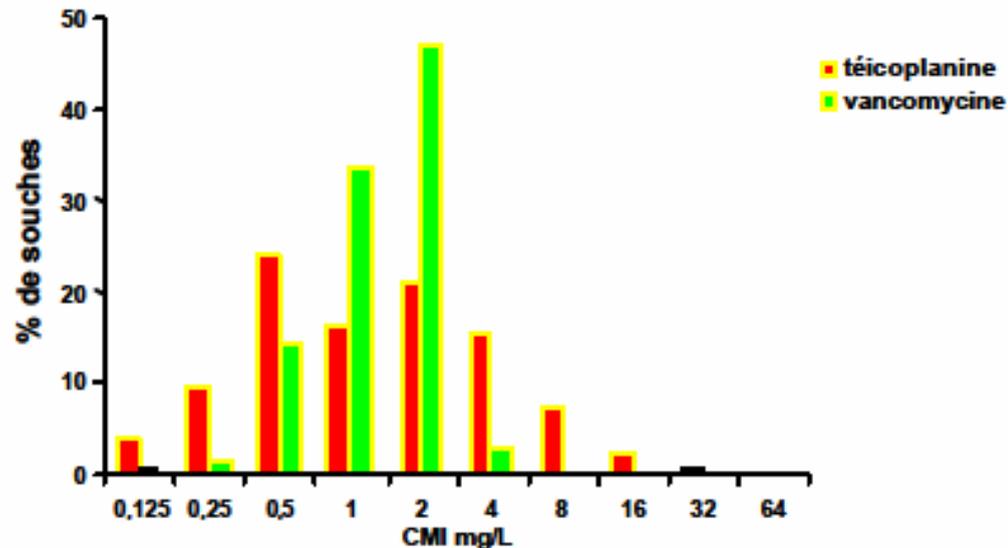
### □ hGISA

- Données InVS/CCLIN (165 établissements) : 2000 - 2001
  - ✓ 2,2% hGISA (N = 2 066)
  - ✓ 0 à 3,8% : hétérogénéité selon les CCLIN
  - ✓ Souches Vanco.-S et Teico.-I/R
  - ✓ 89% des souches sont Genta.-R
- Étude "BMR 2010"
  - ✓ 99,7% des souches Vanco.-S
  - ✓ 99,4% des souches Teico.-S

# Évolution de la sensibilité aux autres classes d'ATB

## Sensibilité aux glycopeptides chez les SCN

Distribution des CMI des glycopeptides pour les staphylocoques à coagulase négative (n=1444)

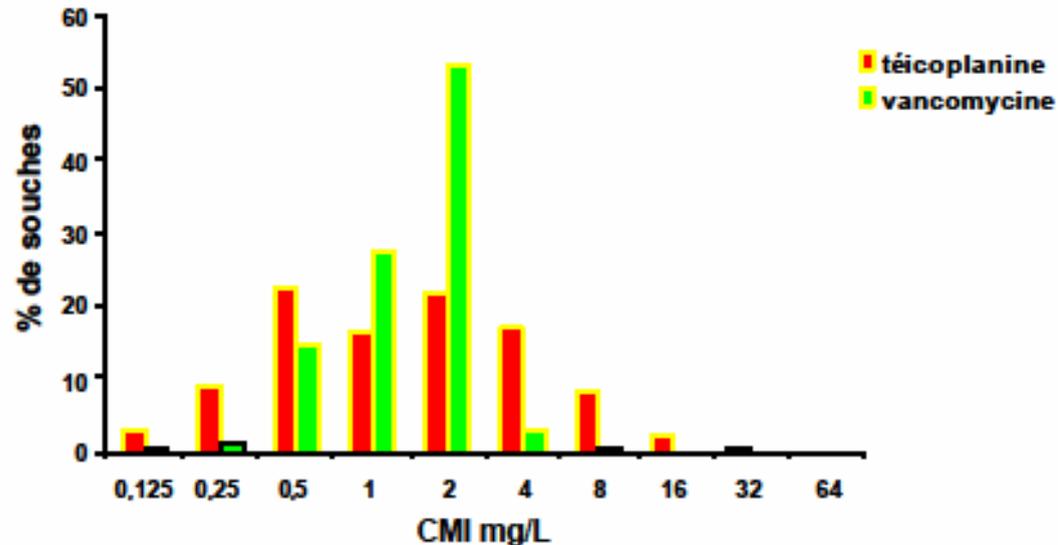


European Glycopeptide Susceptibility Survey 1995

# Évolution de la sensibilité aux autres classes d'ATB

## Sensibilité aux glycopeptides chez les SCN

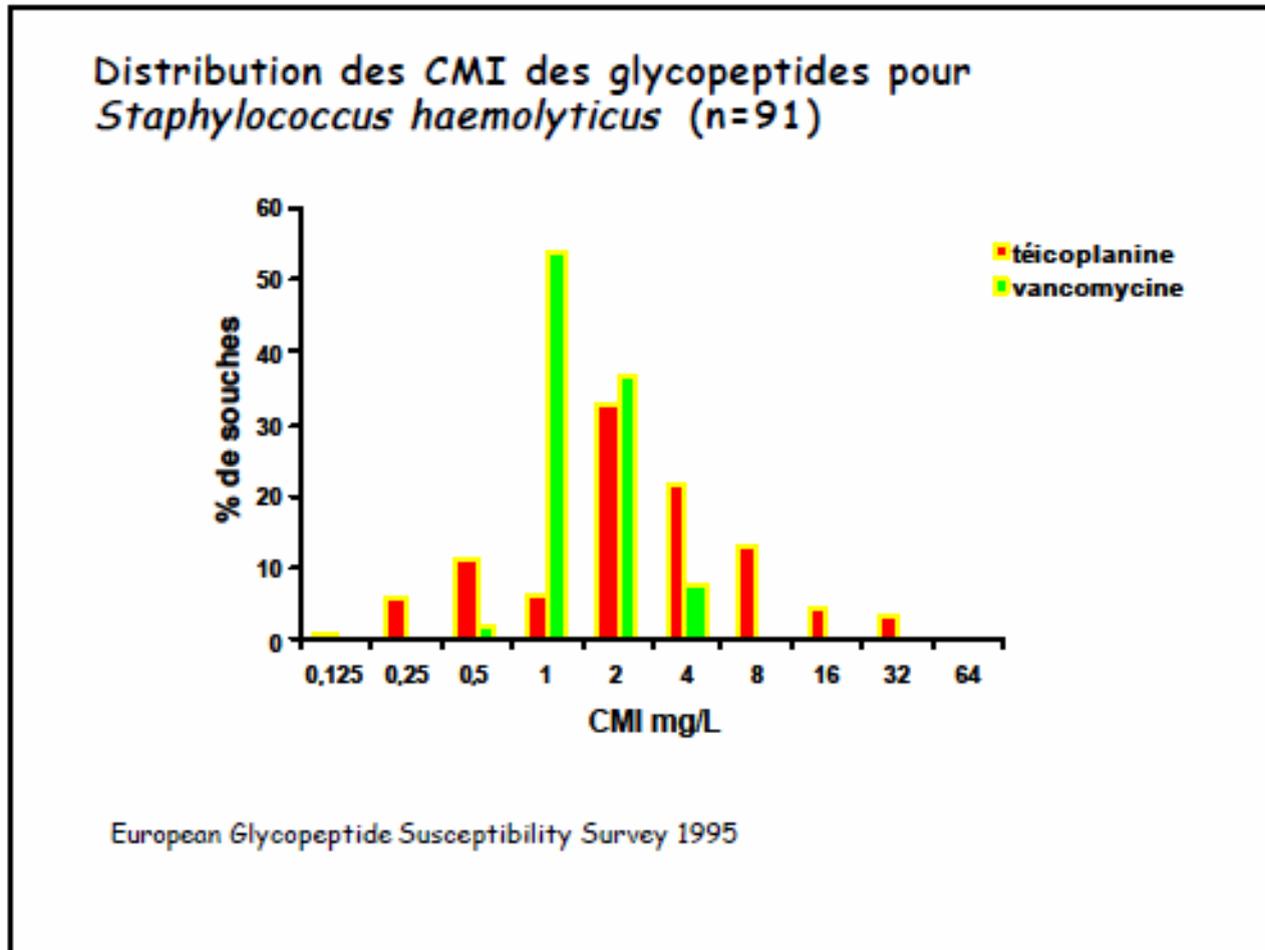
Distribution des CMI des glycopeptides pour *Staphylococcus epidermidis* (n=838)



European Glycopeptide Susceptibility Survey 1995

# Évolution de la sensibilité aux autres classes d'ATB

## Sensibilité aux glycopeptides chez les SCN



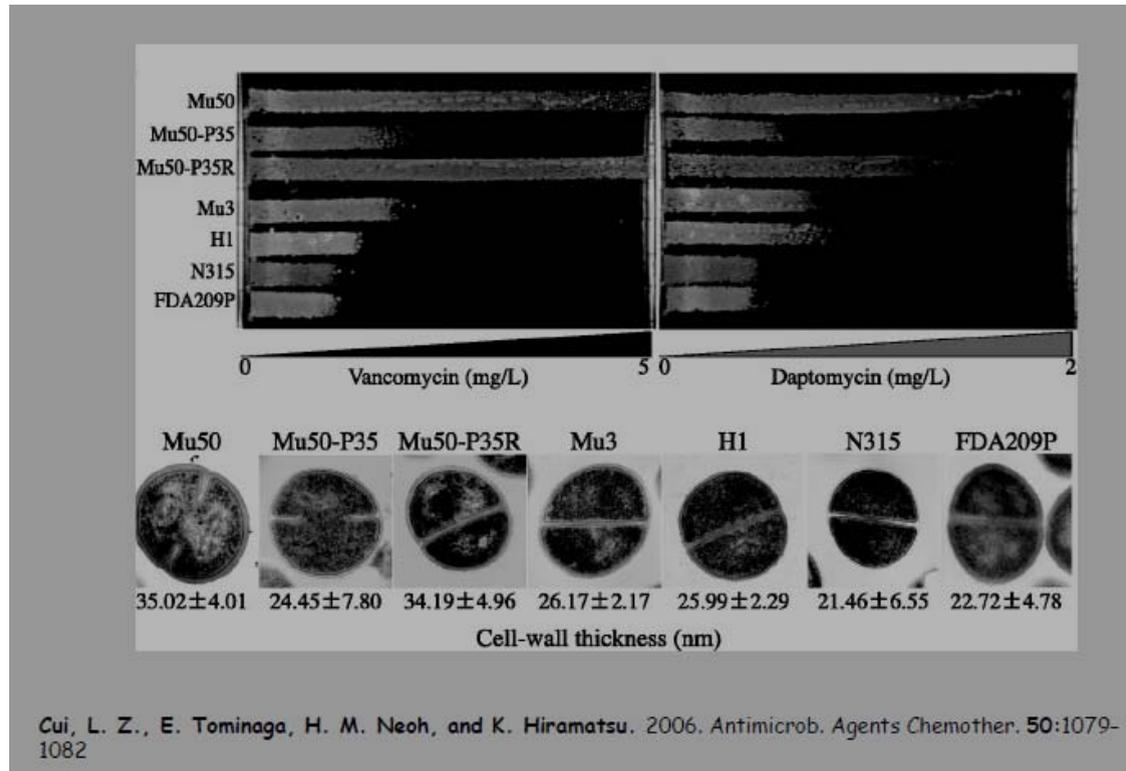
# Évolution de la sensibilité aux autres classes d'ATB

## Résistance à la daptomycine

- ❑ Glycolipopeptide qui agit sur la membrane cytoplasmique
- ❑ Des souches de *S. aureus* résistantes à la daptomycine après traitement prolongé ont été décrites
- ❑ Les souches résistantes demeurent **rare**s, malgré plusieurs années d'utilisation en thérapeutique dans le monde  
(Sader *et al.*, Diagn Microbiol Infect Dis 2013)

# Évolution de la sensibilité aux autres classes d'ATB

Corrélation entre sensibilité diminuée à la daptomycine et résistance à la vancomycine chez *S. aureus*



VISA : épaissement de paroi ⇒ génèrait l'accès de la daptomycine à la mb plasmique

# Évolution de la sensibilité aux autres classes d'ATB

## Résistance au linézolide

### □ 2 mécanismes de résistance

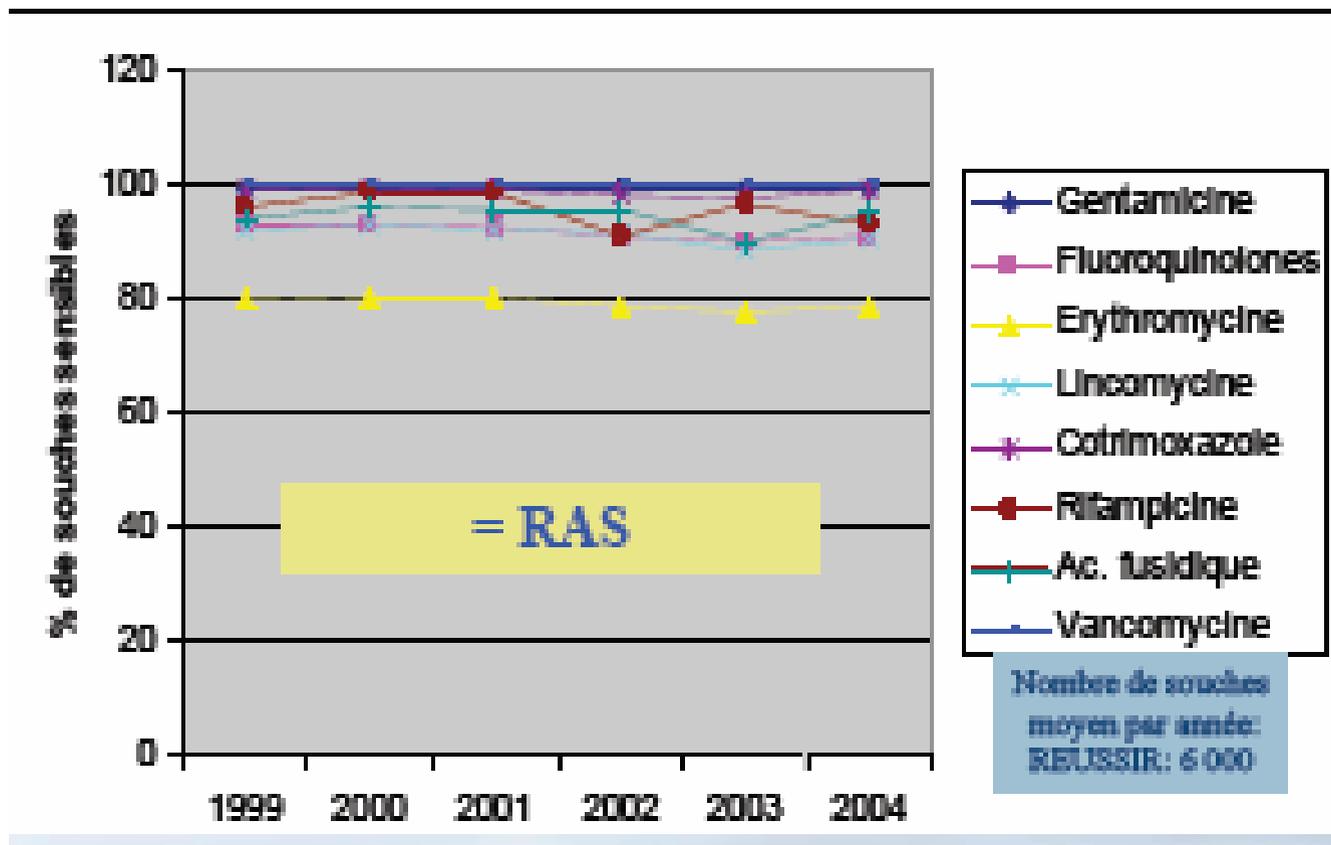
- méthylation de l'ARNr (gène *cfr*): transférable
- mutation de l'ARNr (gène *rrl*) : non transférable

### □ Résistance au Linézolide : rare

La nécessité de muter au moins la moitié des 5 ou 6 copies de l'ARN ribosomal pour obtenir une résistance franche peut expliquer la rareté des mutants en clinique

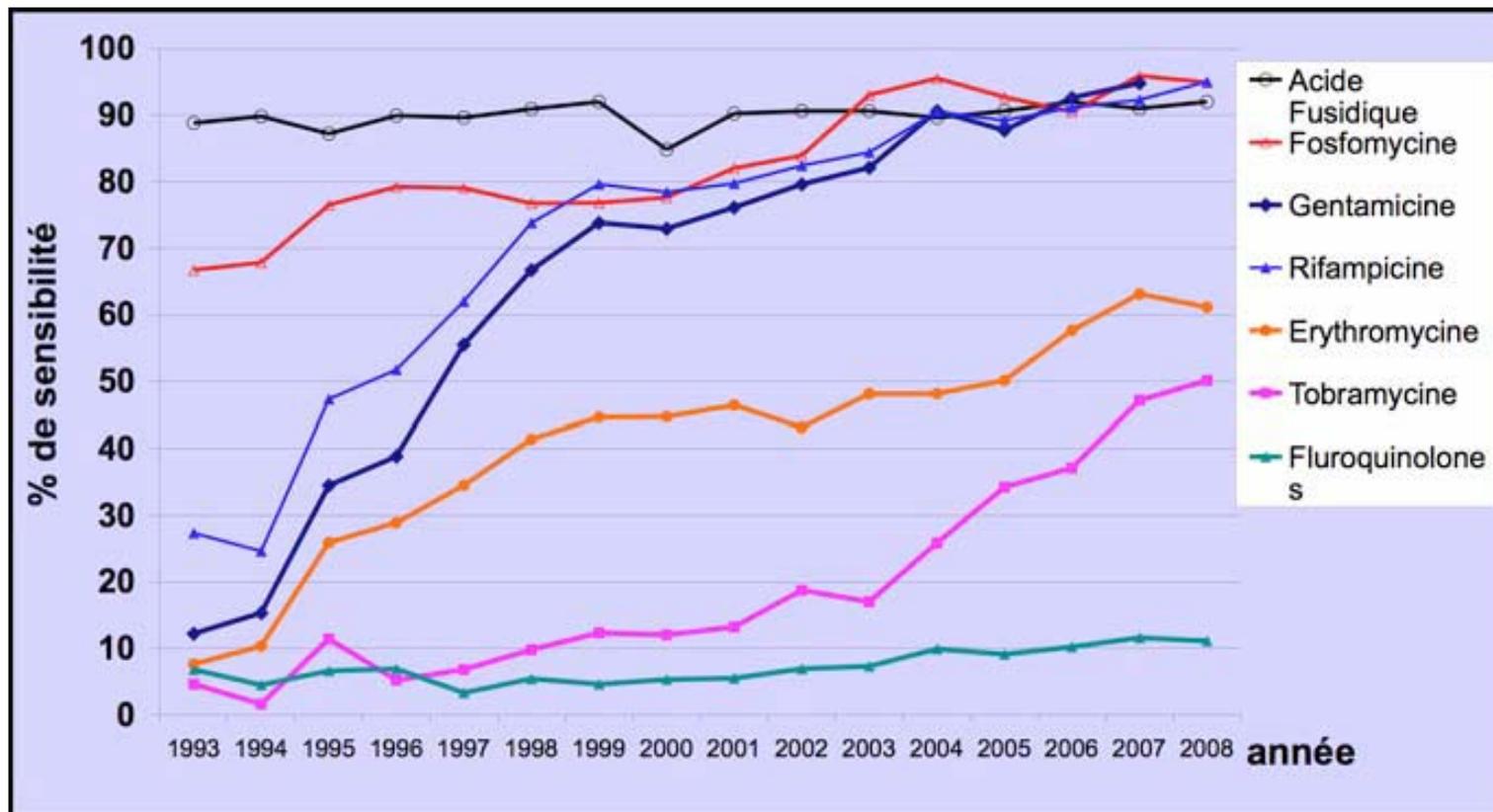
# Évolution de la sensibilité aux autres classes d'ATB

## SASM et autres familles d'ATB



# Évolution de la sensibilité aux autres classes d'ATB

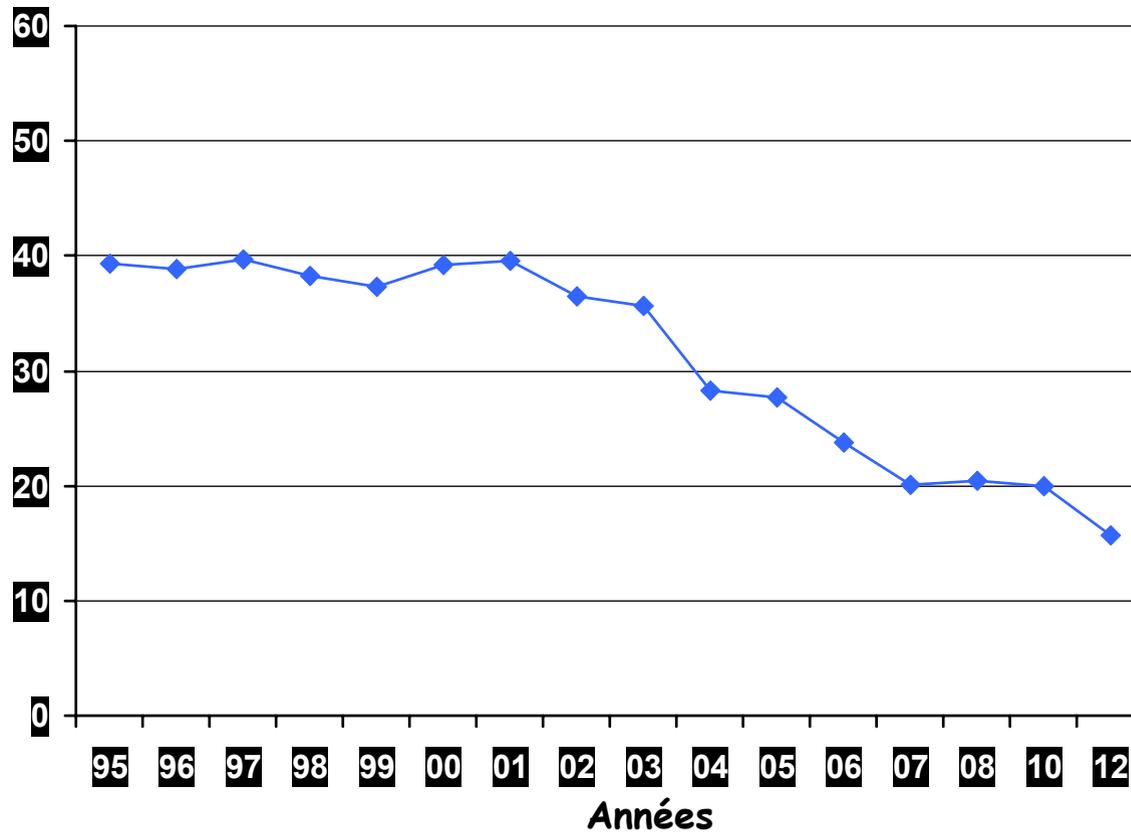
## SARM et autres familles d'ATB



# Quelques données du CHU de Nancy

## Évolution de la sensibilité à l'oxacilline

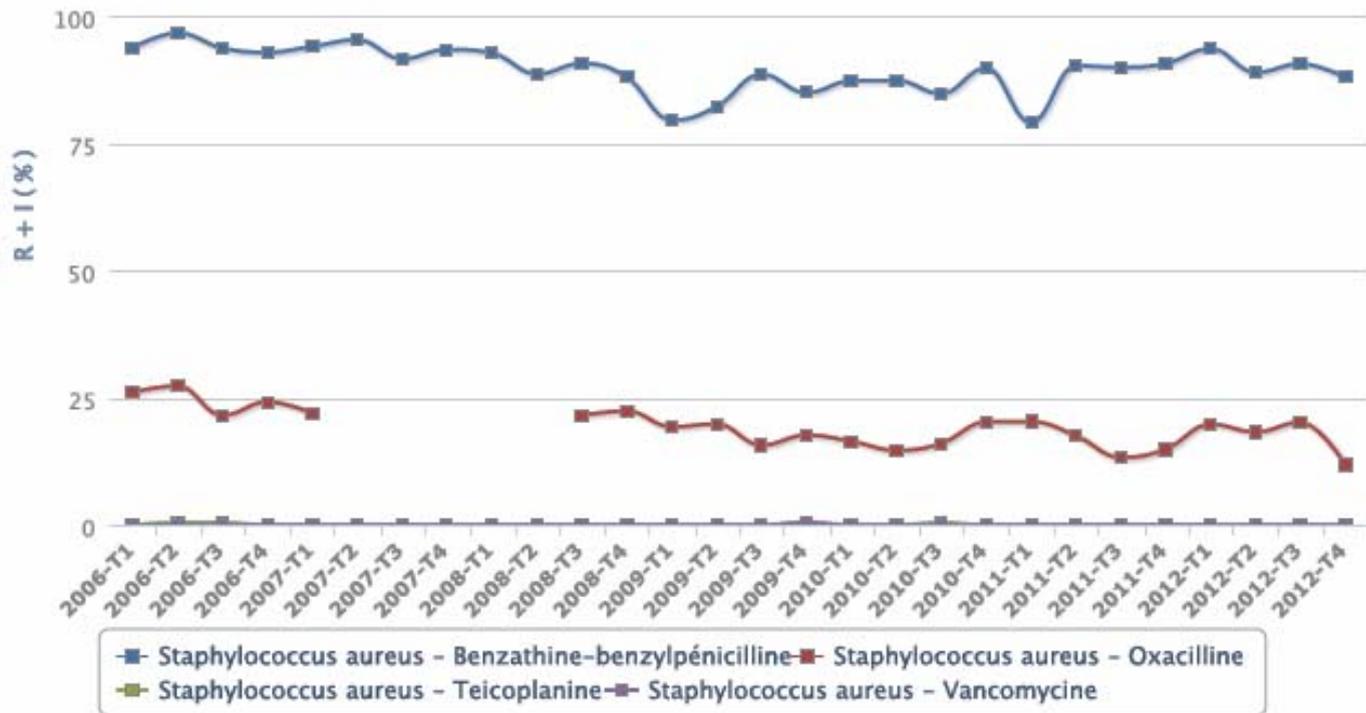
% de SAMR / SA



# Quelques données du CHU de Nancy

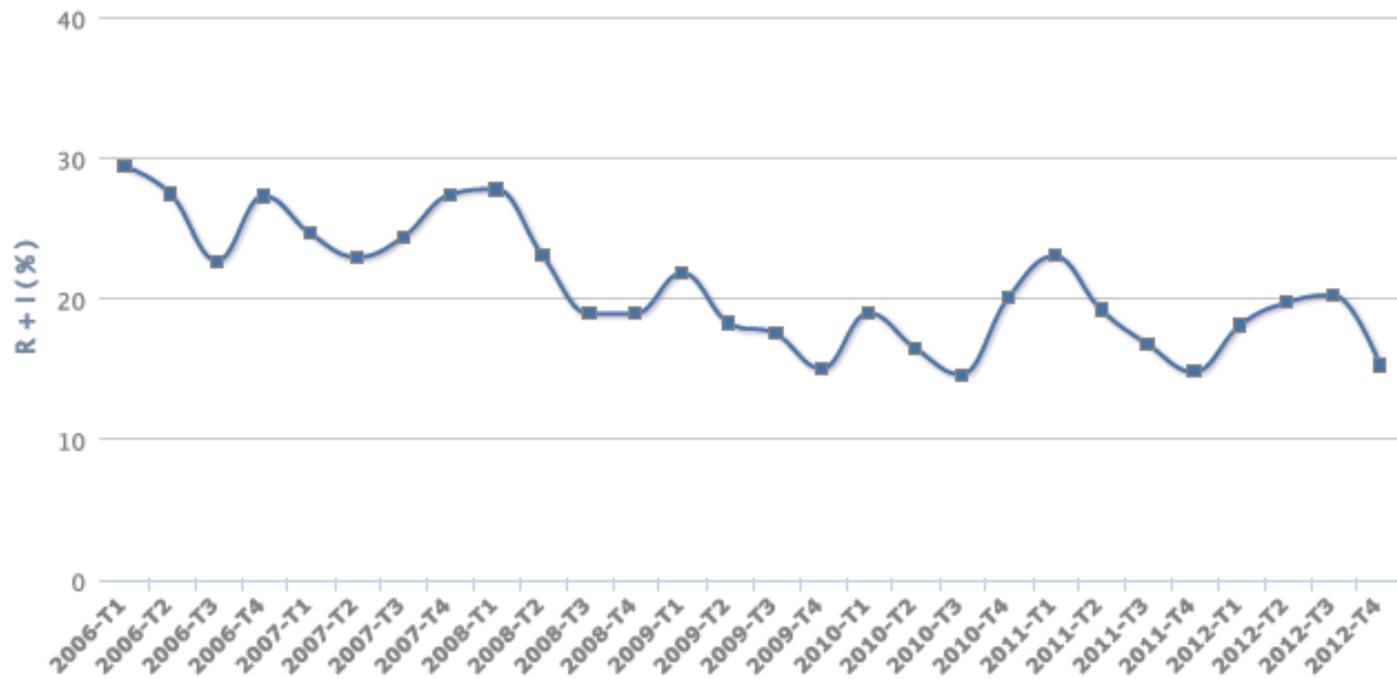


## Évolution de la sensibilité aux pénicillineG, glycopeptides et fluoroquinolones



# Quelques données du CHU de Nancy

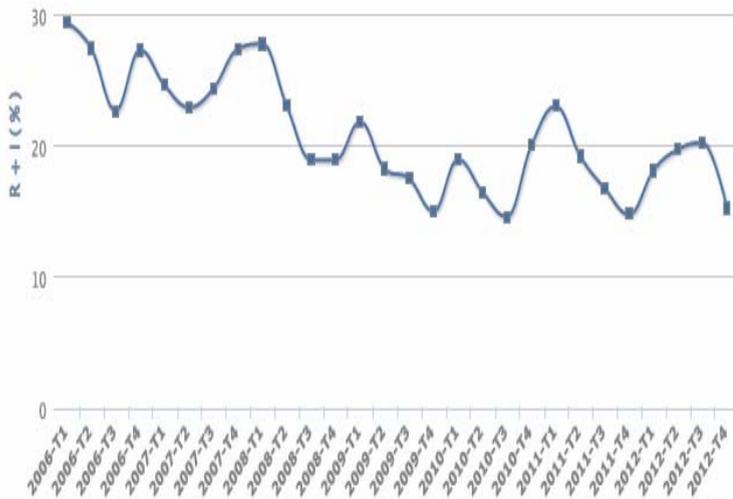
## Évolution de la sensibilité aux fluoroquinolones



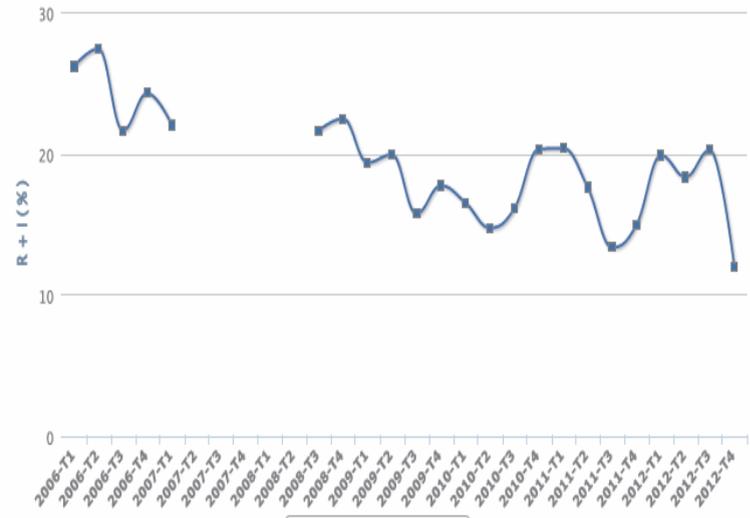
# Quelques données du CHU de Nancy

## Évolution de la sensibilité

### Fluoroquinolones



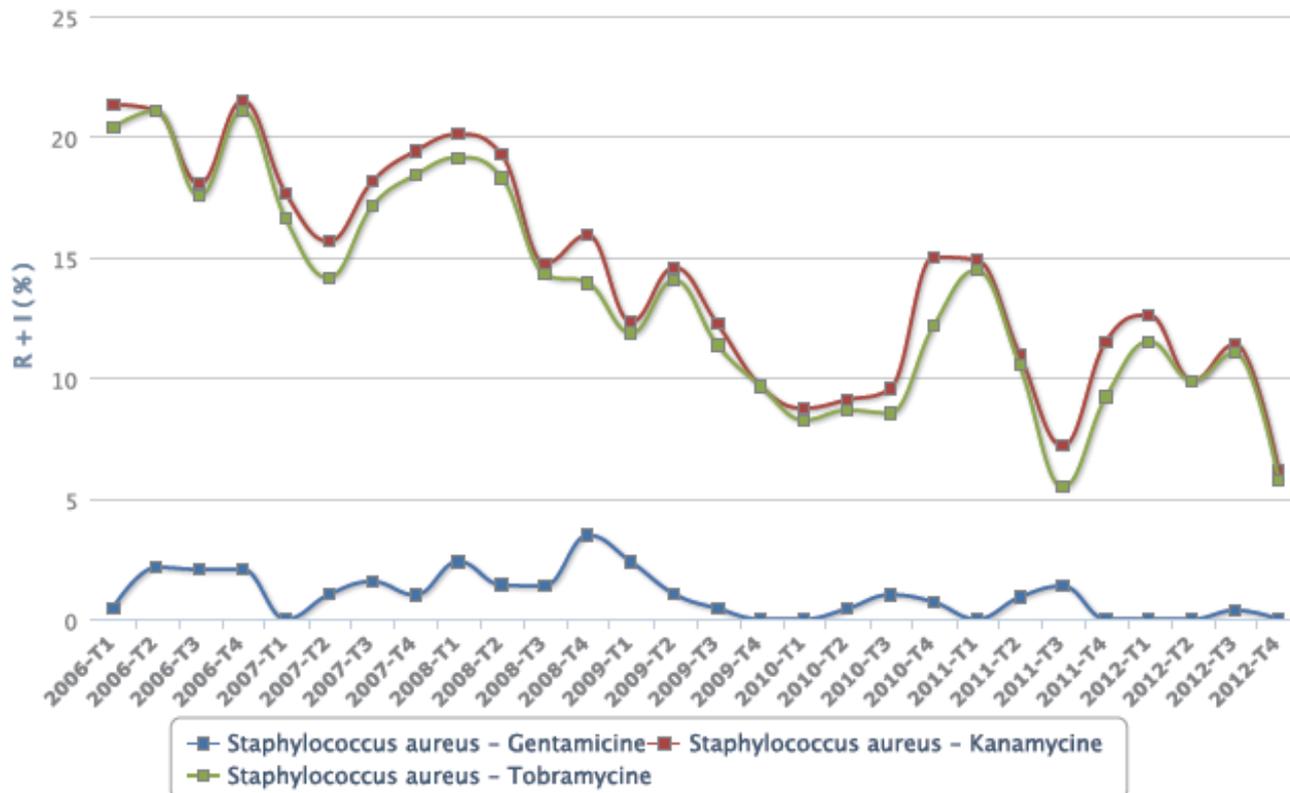
### Oxacilline



# Quelques données du CHU de Nancy



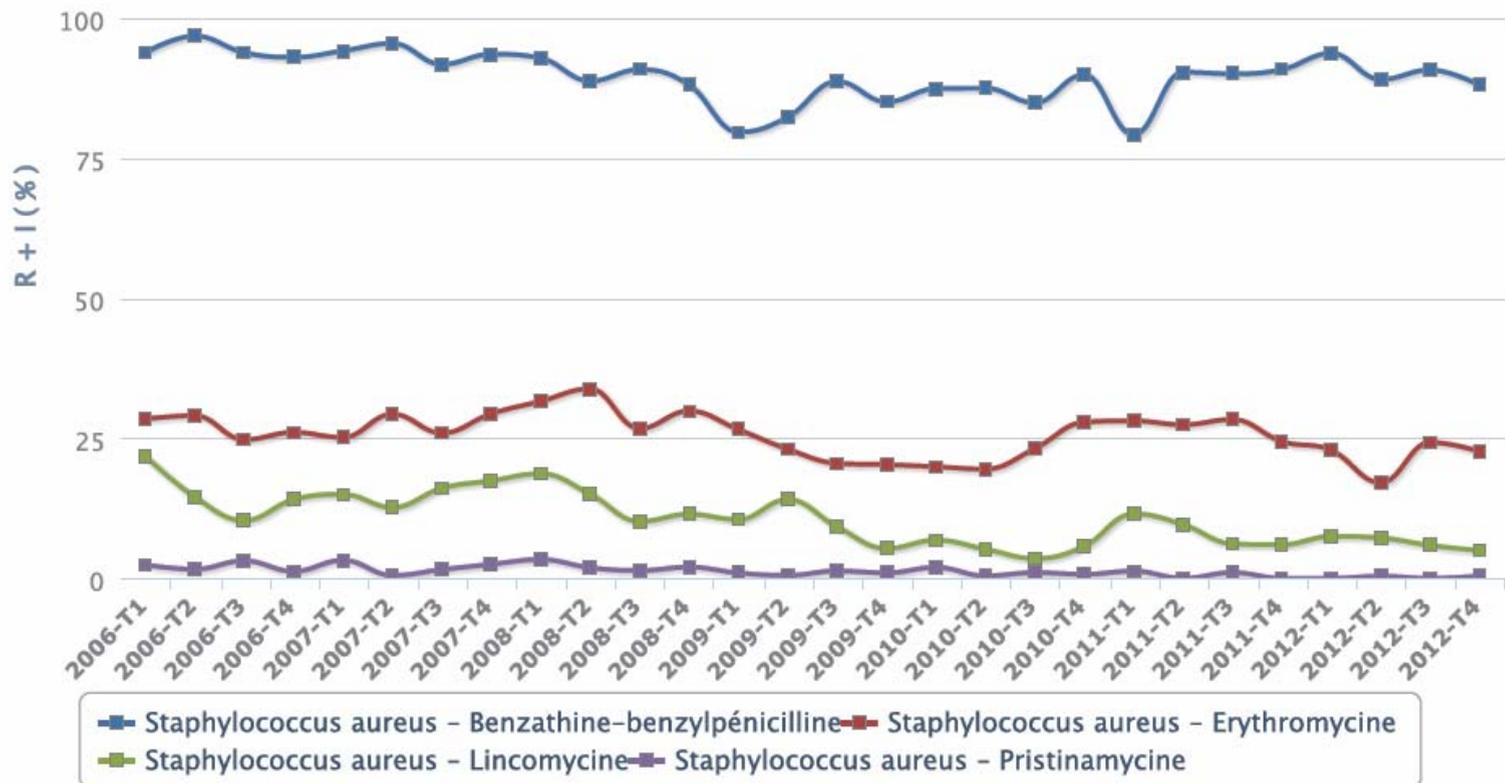
## Évolution de la sensibilité aux aminosides



# Quelques données du CHU de Nancy



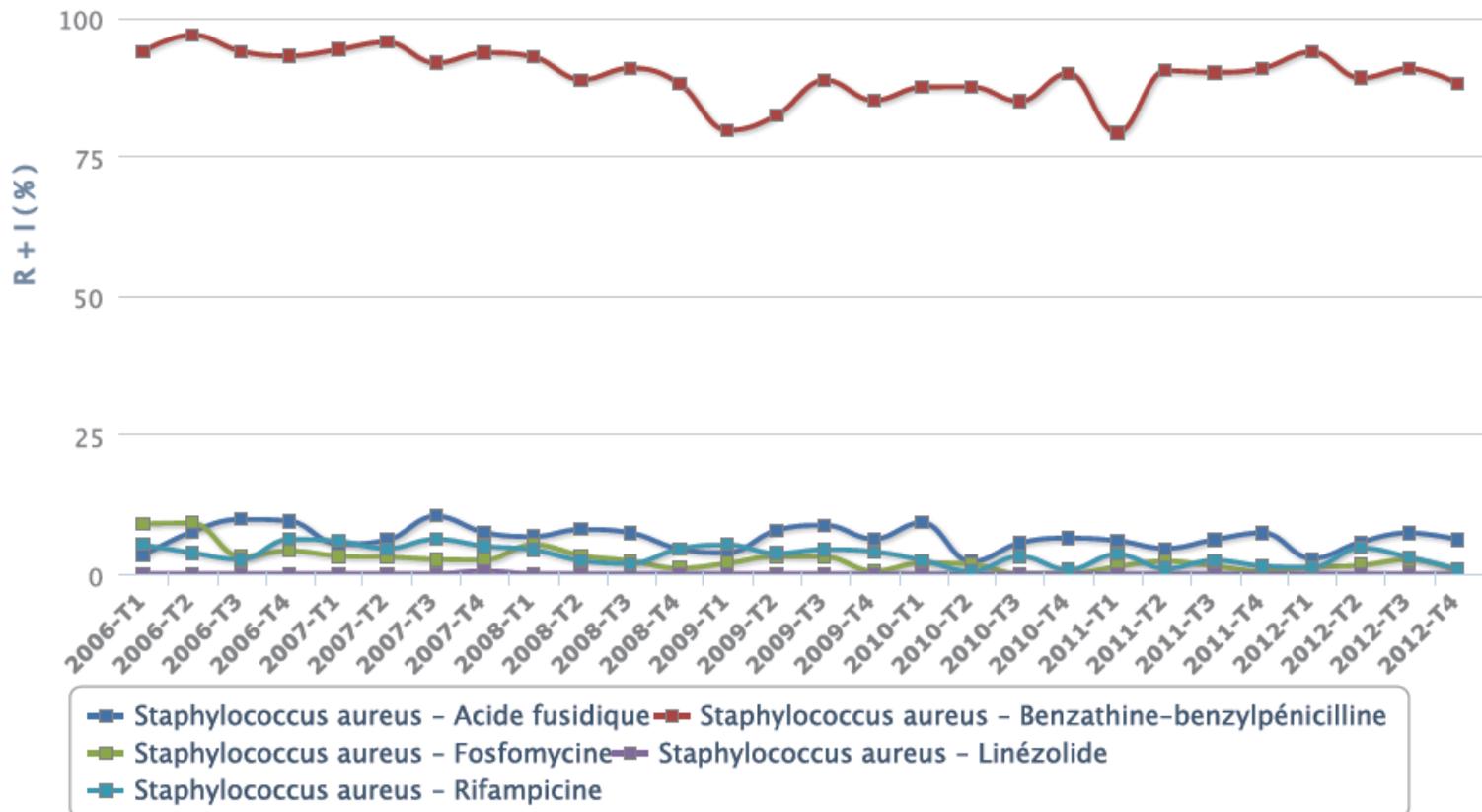
## Évolution de la sensibilité aux macrolides et apparentés



# Quelques données du CHU de Nancy



## Évolution de la sensibilité aux autres familles d'ATB





Merci de votre  
attention