

# Bactéries à Gram positif Résistants à la Vancomycine

\*Espèces du groupe des Bactéries lactiques

*Leuconostoc, Pediococcus, Lactobacillus*

\*Retrouvées dans l'environnement, les végétaux  
commensales oro-digestives et génitales

roarement pathogène matériel, Immunodéprimé,

endocardite, abcès profonds XX germes

souvent = contaminant

\*Résistance naturelle aux glycopeptides par synthèse naturelle d'un  
précurseur du PG à faible affinité pour ces AB (terminaison DAla-DAla)

= R des entérocoques

CMI élevées >256 mg/L

activité de la Daptomycine

# Bactéries à Gram positif Résistants à la Vancomycine

## - Identification

	Lactobacilles	<i>Leuconostoc</i>	<i>Pediococcus</i>	EC
Morphologie	bacilles PM	cocci paires chainettes	cocci tétrades	C
Gaz en MRS + glucose	[-]	+	-	-
LAP*	V	-	+	+
PYR**	-	-	-	+

\*Leucine aminopeptidase

\*\*Pyrrolidonylarylamidase

## Sensibilité aux antibiotiques des BGP Résistants à la Vancomycine

- Leuconostoc* peu sensibles aux BL non bactéricides mais synergie +AG  
Imipénème peu actif, sensible aux AG  
FQ peu actives sauf Moxiflo
- Pediococcus* peu sensibles aux BL sauf Imipenème, ni aux aminosides  
très sensibles aux macrolides lincosamines et kétolides  
R naturelle à  $S_A$  mais sensible à la pristinamycine  
R à Sulfa, Tétracycline, Fosfo, et peu sensibles aux FQ
- Lactobacillus* seules les espèces hétérofermentaires sont GP R  
BL peu actives, non Bcides,  
aminosides peu actifs mais synergie + BL  
Macrolides, lincosamines, kétolides très actifs  
les FQ sont peu actifs sauf la Moxifloxacin  
Fosfo, TMP-Sulfa sont résistants

# Autres Bactéries à Gram positif Résistants à la Vancomycine

- \* *Erysipelothrix rhusiopathiae* BGP polymorphe catalase -  
très sensible aux pPéni, C3G, FQ, Macrolides, Tétracyclines  
résistant aux aminosides, TMP-Sufa et Glycopeptides
- \* *Nocardia* BGP ramifiés, catalase +  
résistance variable aux antibiotiques  
résistance aux Glycopeptides CMI >100 mg/L  
sensibilité au TMP-SU
- \* Certaines bacilles proches des Bacillus
- \* Certains BGP anaérobies stricts *C. innocuum*, *Ruminococcus*
- \* Rares souches de streptocoques (*S. bovis* et *S. mitis*: VanB) pas BH
- \* 1 souche d'*Arcanobacterium haemolyticum*  
Pas de *Listeria* ni Corynebactéries



# Sensibilité aux antibiotiques des Corynébactéries

## Méthodes

CA-SFM: aucune méthode proposée

CLSI/NCCLS (2005)

CMI par microdilution en milieu liquide:

Mueller-Hinton avec 5% de sang lysé de cheval

24 heures d'incubation,

allonger à 48h si  $\beta$ -lactamines S

peu usitée

## Critères d'interprétation

CA-SFM: aucun critère SIR spécifique

CLSI (2005):

CMI critiques SIR pour 19 antibiotiques

Pas de méthode par diffusion

Valables seulement pour *Corynebacterium* spp.

	<b>CA-SFM (mg/l)</b>		<b>CLSI (mg/l)</b>	
	<b>S</b>	<b>R</b>	<b>S</b>	<b>R</b>
<b>Pénicilline G</b>	$\leq 0,25$	$> 1$	$\leq 1$	$> 2$
<b>Céfotaxime</b>	$\leq 4$	$> 32$	$\leq 1$	$> 2$
<b>Erythromycine</b>	$\leq 1$	$> 4$	$\leq 0,50$	$> 1$
<b>Tétracycline</b>	$\leq 4$	$> 8$	$\leq 4$	$> 8$
<b>Ciprofloxacin e</b>	$\leq 0,50$	$> 1$	$\leq 1$	$> 2$
<b>Gentamicine</b>	$\leq 2$	$> 4$	$\leq 4$	$> 8$
<b>Rifampicine</b>	$\leq 4$	$> 16$	$\leq 1$	$> 4$

## Etude des CMI

Dilution en milieu gélosé

MH avec 5% de sang de mouton

Dilution en milieu liquide MH

0,1 % de Tween 80 pour les espèces lipophiles

5 % de sang lysé de cheval (CLSI)

Bonne corrélation avec la diffusion sur MH+sang  
(disque et E-test)

# Méthode par diffusion

Corynébactéries de culture normale

Gélose MH + 5% de sang de mouton

incubation aérobie 24 h puis 48h?

valeurs critiques CLSI ?

Cas des corynébactéries lipophiles:

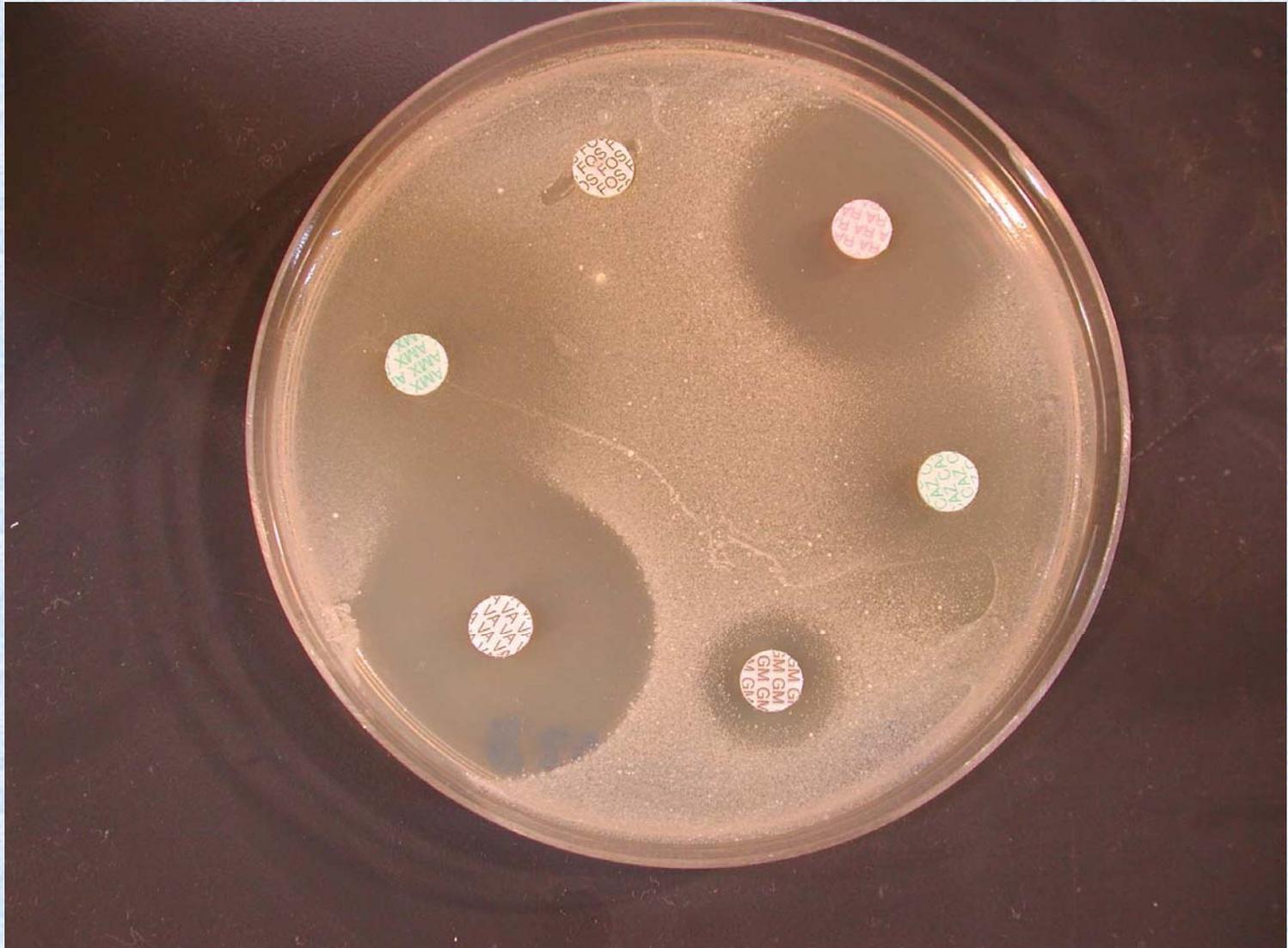
Espèces peu sensibles: même conditions

Espèces très sensibles:

3 disques par boîte, incubation de 48h

Utiliser 0,1 % de Tween 80

*C. amycolatum*,



Résistance imidazolés,  
aztreonam,  
quinolones 1G  
fosfomycine

Fréquence de résistance très variable selon l'origine des  
souches étudiées (patients, pays...)  
Absence actuelle de règles d'interprétation

# Sensibilité aux $\beta$ -lactamines

Résistance globalement croisée entre les molécules

Amoxicilline > cefotaxime > ceftazidime

Trois groupes de sensibilité aux  $\beta$ -lactamines

	CMI 50 amoxicilline	CMI amoxicilline(mg/l)
Groupe III (résistant)	0,03 - 128	4 - 64
Groupe II (peu sensible)	0,03 - 32	0,25 - 8
Groupe I (sensible)	0,001 - 0,50	0,06

## Groupe I:

phénotype sensible aux  $\beta$ -lactamines

Pas de souches résistantes

*C. accolens* et *C. pseudodiphtheriticum*

*C. glucuronolyticum*

*A. haemolyticum*

*T. otitidis*

CMI amoxicilline 0,06 mg/l

CMI amoxicilline 0,01 - 0,50 mg/l

## Groupe II:

phénotype peu sensible aux  $\beta$ -lactamines

- *C. diphtheriae*:

- ✓ CMI amoxicilline de 0,25 à 1 mg/l

- ✓ Problèmes thérapeutiques (souches tolérantes?)

- *C. striatum*, *C. minutissimum*:

- CMI amoxicilline jusqu'à 32 mg/l

## Groupe III:

- Phénotype résistant aux  $\beta$ -lactamines
- *C. urealyticum* et *C. jeikeium*
  - ✓ Existence de souches sensibles (fréquence faible)
  - ✓ selon la population étudiée (souches cliniques 95 % R)
- *C. amycolatum*
  - ✓ Discordance selon les études (5 à 30 % R)
  - ✓ CMI amoxicilline 4 - 64 mg/l
  - ✓ CMI amoxicilline 0,03 - > 128 mg/l

## Mécanismes de résistance

- Pas de  $\beta$ -lactamases
- Perméabilité de la paroi ?
- Sensibilité moindre aux molécules de hauts PM (C3G)
- Résistance concerne toutes les molécules
- Absence de corrélation plasmides/résistance
- Mutants déficients en porines deviennent R
- Corrélation entre épaisseur de la paroi et sensibilité  
(*C. jeikeium*)

## Conclusions

Sensibilité croisée entre les  $\beta$ -lactamines  
(exceptions quelques C3G)

tester pénicilline (NCCLS), amoxicilline?

tester cefotaxime si justifié

Pas d'espèces résistantes naturellement

Problèmes thérapeutiques importants

Endocardites à *C. diphtheriae*

ITU à *C. urealyticum*

## Autres antibiotiques

La résistance peut concerner:

toutes les espèces (R à l'érythromycine)

tous les antibiotiques (sauf glycopeptides)

Corrélation relative avec la sensibilité aux b-lactamines

## Activité des macrolides

**(30 à 90 % de R)**

Souches sensibles:

Erythromycine et clarithromycine activité similaire

Souches résistantes:

98 % ont un phénotype de résistance MLSb

Possibilité érythromycine R et josamycine S (efflux)

## Macrolides, mécanismes de résistance

### Méthylation de l'ARN ribosomal 23S

ermCd plasmidique (*C. diphtheriae*), inductible

ermCx plasmidique (*C. striatum*)

ermCj chromosomique (*C. jeikeium*), inductible

### Mécanisme d'efflux

mef (1 souche de *C. jeikeium*)

ImrB: résistance isolée aux lincosamines

(*C. glutamicum*)

## Macrolides

tester l'érythromycine

Si S, tout S, mais possibilité de discordance mineure

Si R:

résistance très probable à tous les autres macrolides  
possibilité de mécanisme d'efflux:  
tester josamycine si UTILE

## Résistance aux tétracyclines

( 5 à 60 % de R)

Activité de la doxycycline est similaire à celle de la tétracycline

tester la tétracycline ou doxycycline (NCCLS)

Mécanismes de résistance:

Gènes des ABC transporteurs tetA et tetB (plasmide)  
(*C. striatum*)

Mécanisme d'efflux (*C. glutamicum*)

Déficit de porines (*C. glutamicum*)

## Résistances aux fluoroquinolones

(5 à 95 % de R)

Activité de la sparfloxacin, la lévofloxacin, la trovafloxacin et la gemifloxacin est similaire à la ciprofloxacin

La norfloxacin, l'ofloxacin et la péfloxacin est > de 2 ou 3 dilutions à la ciprofloxacin

tester la ciprofloxacin (NCCLS)

## Résistance aux aminosides

(1 à 95 % de R)

Activité semblable entre les molécules  
tester la gentamicine

Mécanismes de résistance peu étudiés:

plasmidique (*C. striatum*): enzyme inactivatrice  
+/-efflux transmembranaire

perméabilité (*C. glutamicum*): mutant déficient en  
porine est résistant aux aminosides  
(et à d'autres antibiotiques)

## Résistances aux autres antibiotiques

### \* Télithromycine:

CMI inférieure à celle de l'érythromycine

Résistance moins fréquente que les macrolides  
(50 % v 80 % pour *C. urealyticum*)

### \* Pristinamycine et quinupristine-dalfopristine

Activité similaire des 2 molécules

Résistance rare (*C. jeikeium*)

### \* Rifampicine:

Résistance assez fréquente, haut niveau possible

## Cotrimoxazole:

Nombreuses espèces souvent résistante

Acide fusidique:

Peu de résistances (*C. jeikeium*, *Brevibacterium*)

Linézolide:

espèces testées ont des CMI entre 0,12 et 1 mg/l

## Glycopeptides

Pas de résistance

Souches de l'environnement peuvent présenter des CMI vancomycine de 8 mg/l

## Conclusions

### \*Bêta-lactamines:

Pas de bases moléculaires connues de la résistance  
Niveau et fréquence de résistance différents selon les espèces

### \*Autres antibiotiques:

Certains mécanismes de résistance mis en évidence  
Résistance touchant toutes les espèces  
Corrélation relative avec la sensibilité aux b-lac

## Molécules à tester

Sensibilité globalement croisée pour une même famille  
1 seule molécule à tester

NCCLS:

penicilline,  
vancomycine,  
erythromycine,  
gentamicine

A ajouter si besoin:  
ciprofloxacine, rifampicine, cotrimoxazole, linézolide,  
télithromycine

