

Pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline : mythe ou réalité?

Emmanuelle Varon

CNR des Pneumocoques

Hôpital Européen Georges-Pompidou, Paris

Liens d'intérêt 2014-2016

- **Liens durables ou permanents : Néant**
- **Intérêts financiers : Pfizer**
- **Interventions ponctuelles : Pfizer, GSK**
- **Intérêts indirects : Pfizer-Vaccins, Quidel**

Sensibilité aux bêta-lactamines : définitions



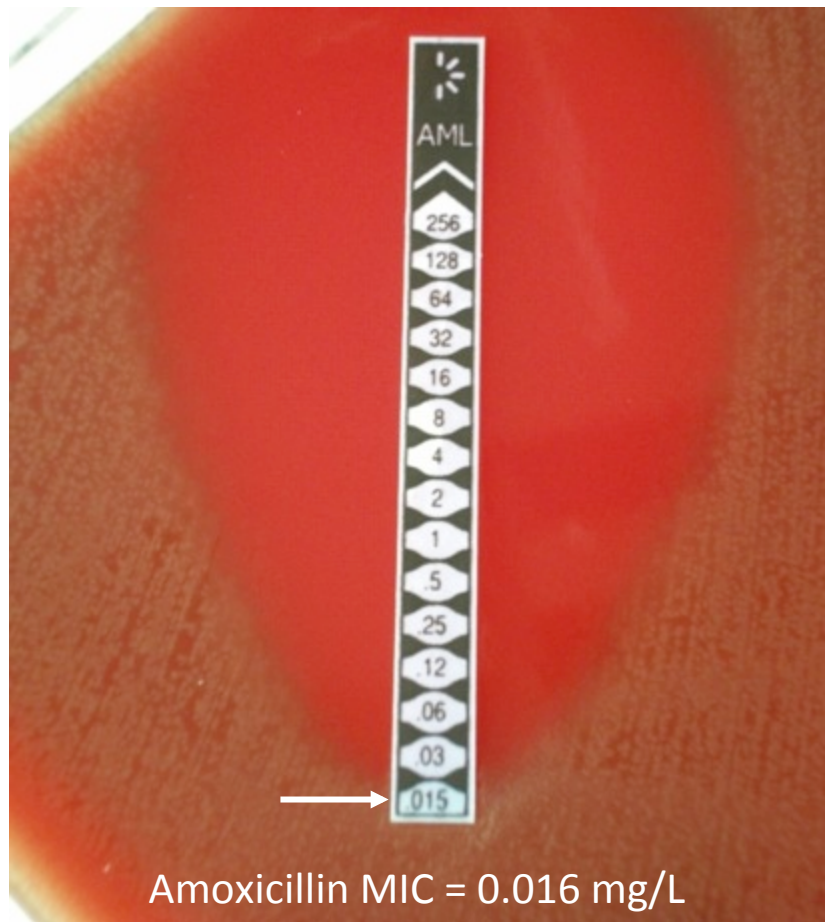
2015



	Concentrations critiques (mg/L)	
	S ≤	R >
Pénicilline G	0,06	2
Amoxicilline	0,5	2
Amoxicilline (pneumonies)	2	2
Céfotaxime/Ceftriaxone	0,5	2
Céfotaxime (pneumonies)	2	2
Erythromycine	0,25	0,5
Lévofoxacine	2	2
Moxifloxacine	0,5	0,5

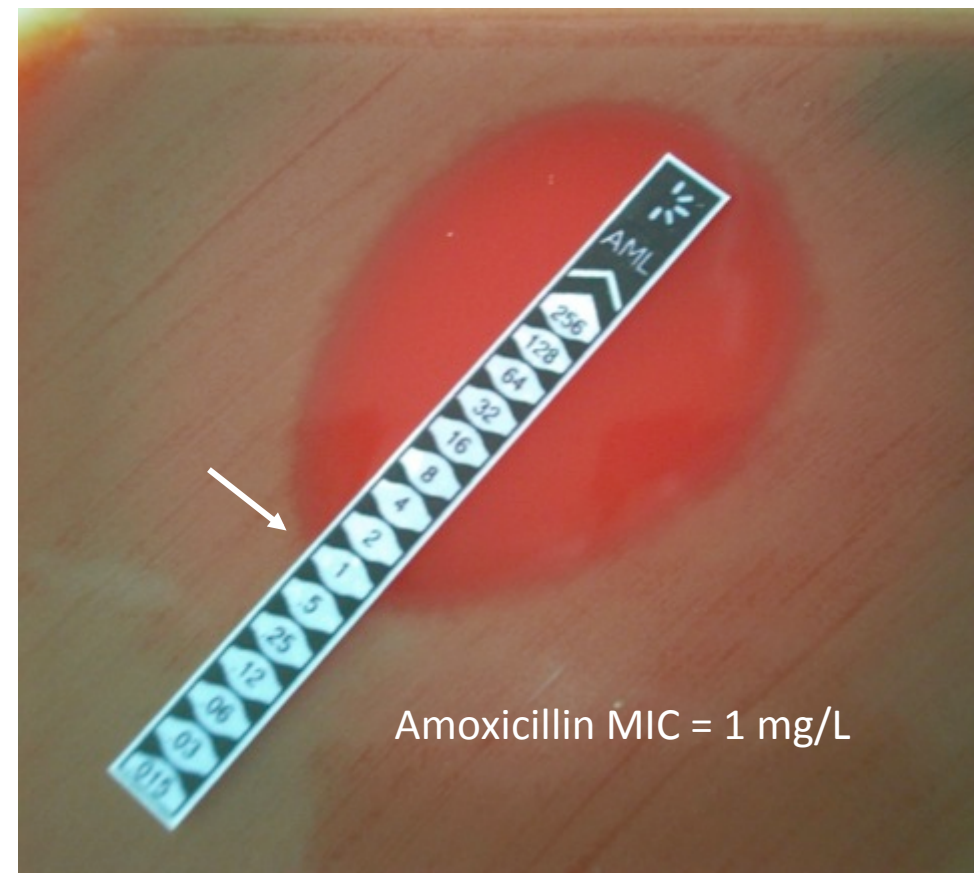
Streptococcus pneumoniae

Souche sauvage



Amoxicillin MIC = 0.016 mg/L

Souche de sensibilité diminuée



Amoxicillin MIC = 1 mg/L

Emergence and spread of antibiotic resistance in *S. pneumoniae*

- Natural competence → horizontal transfer of genes

Streptococci = gene reservoir

- Mosaic *pbp2x*, *pbp2b* and *pbp1a* ± mosaic *murMN*
→ beta-lactam resistance
 - Mosaic *parC*, *gyrA* → Resistance to fluoroquinolones
 - Capsular switches: capsular locus is flanked with *pbp2x* and *pbp1a*
- Ability to colonize the naso-pharynx (< 2 years++)

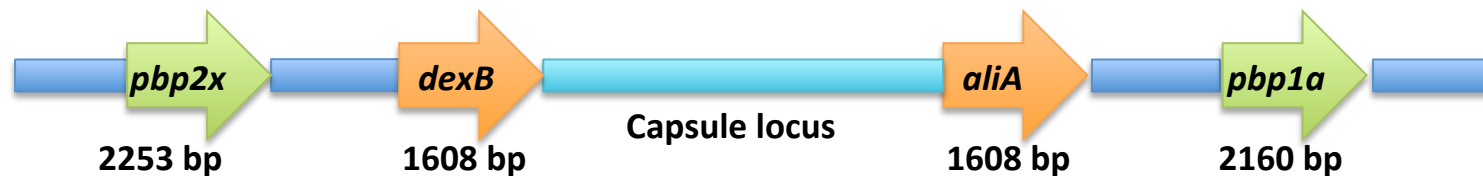
Dowson *et al*, Mol Microbiol 1993 - Sibold *et al*, Mol Microbiol 1994
Hakenbeck *et al*. MDR 1999 – Filipe *et al*, PNAS 2000
Ferrandiz *et al*, AAC 2000

Capsular switch

- Capsule exchange between pneumococci by recombination
- Capsule locus organization (10 to 30 kb)



- Syntenic
 - Regulatory genes highly conserved
 - Many highly divergent forms of the key enzymes
- Conserved flanking genes → →



Bentley *et al.* PLoS Genetics 2006, 2(3) e31
 Pillai *et al.* BMC Genomics 2009, 10:642

Capsular switches at the pre-PCV era

- The nasopharynx of children < 2 years represents the reservoir of *S. pneumoniae*
 - Type 6 > 23>19>15>14>9 (mean value 43 days)
 - → exposed +++ to antibiotic pressure

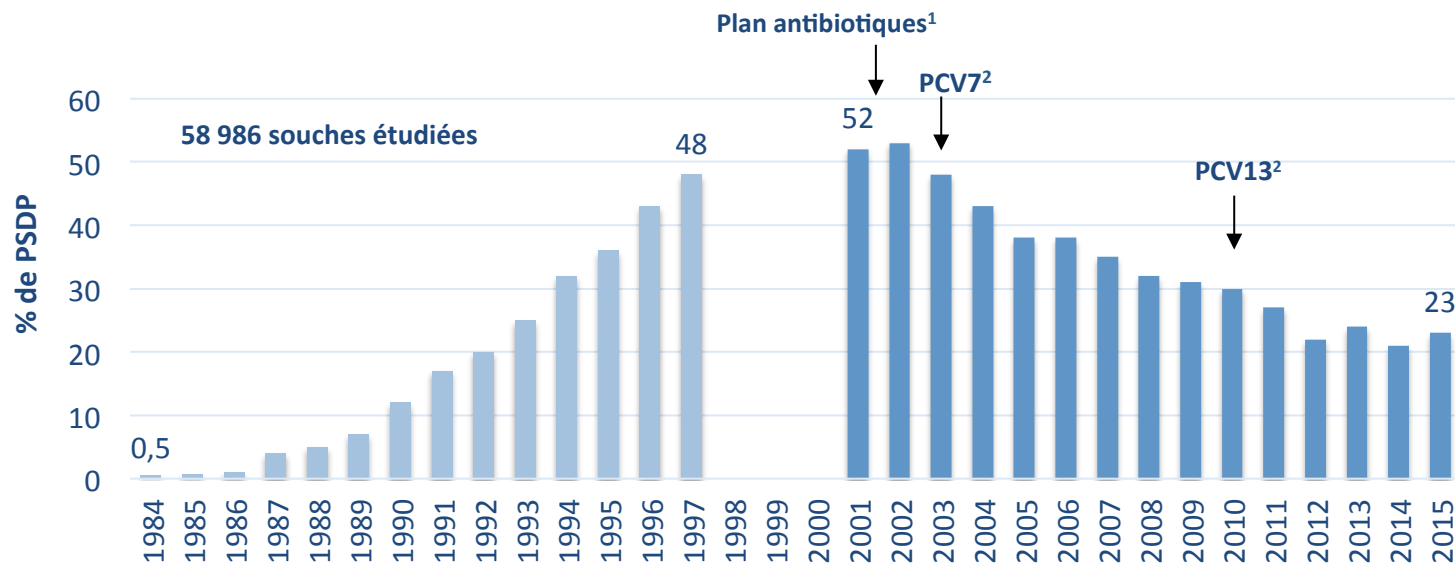
Hogberg et al. JCM 2007
Brueggemann et al. J Infect Dis 2004
- A few clones are responsible for a large fraction of the resistant pneumococci (MDR++)
 - Spain^{23F}-1 (ST81) → 19F, 19A, 14, 9V
 - Spain^{9V}-3 (ST156) → 14 →

Coffey et al. Mol Microbiol 1998
Coffey et al. Microbiol 1999

Streptococcus pneumoniae

EPIDÉMIOLOGIE ACTUELLE

Pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline G (PSDP)



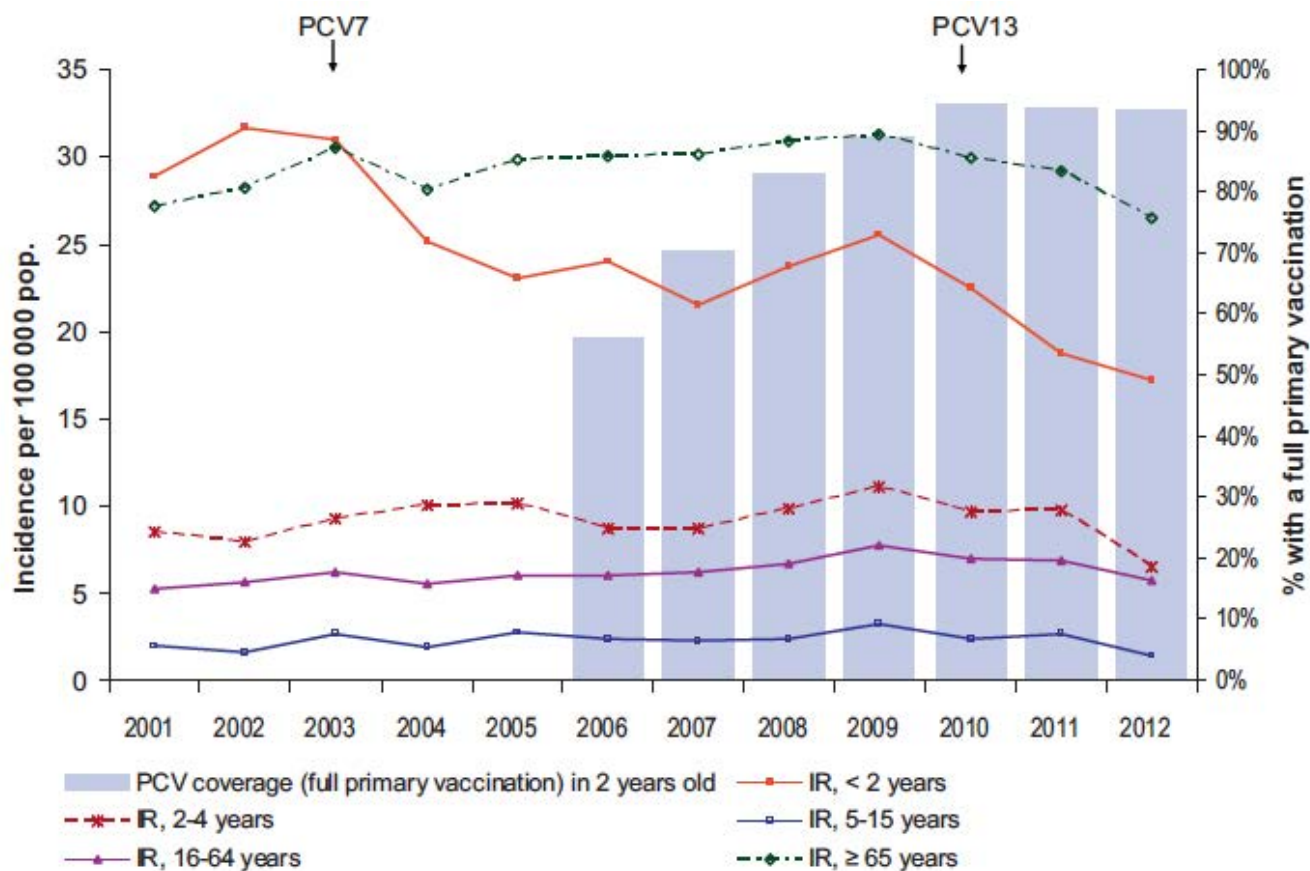
1984-1997 : P. Geslin; 2001-2014 : CNRP-ORP, E. Varon, L. Gutmann

¹http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/34_01.htm

²Vaccin conjugué pneumococcique (PCV)

Impact of the pneumococcal conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in France, 2001–2012

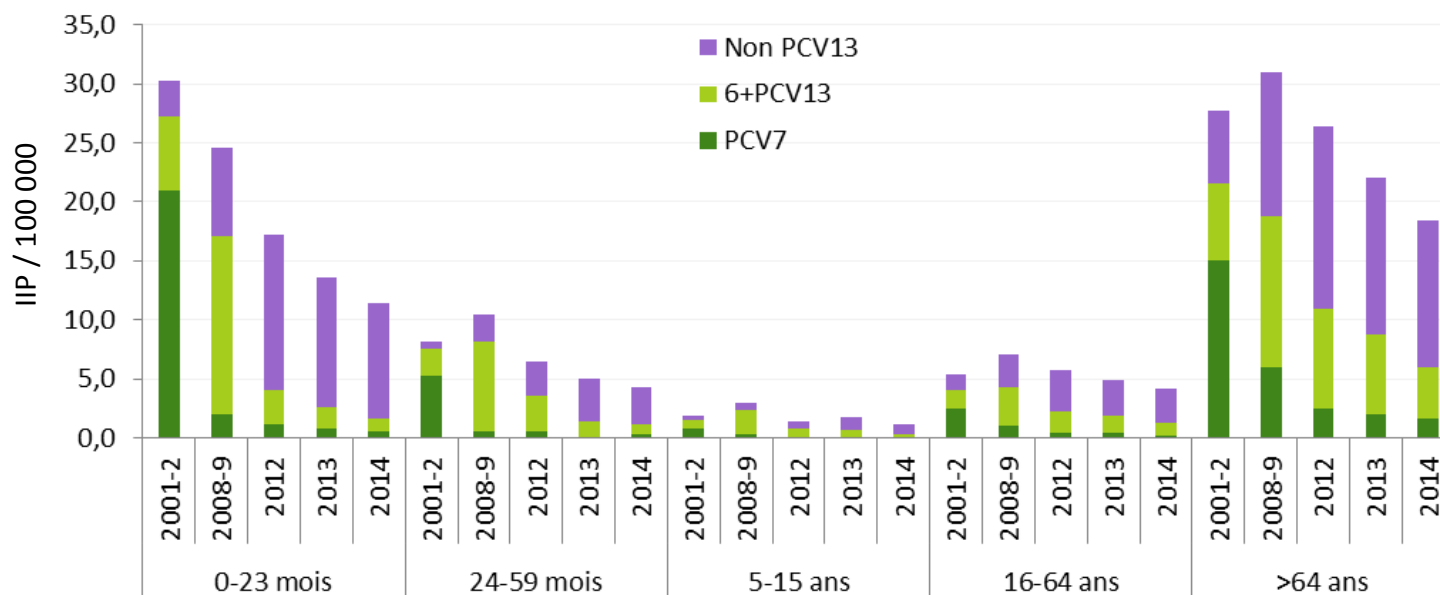
A. Lepoutre^{a,*}, E. Varon^b, S. Georges^a, F. Dorléans^a, C. Janoir^{b,c}, L. Gutmann^b, D. Lévy-Bruhl^a, the Microbiologists of the Epibac¹ and the ORP Networks²,



Incidence des infections invasives à pneumocoque (IIP)

PCV7 : 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F

6+PCV13 : 1, 3, 5, 6A, 7F, 19A

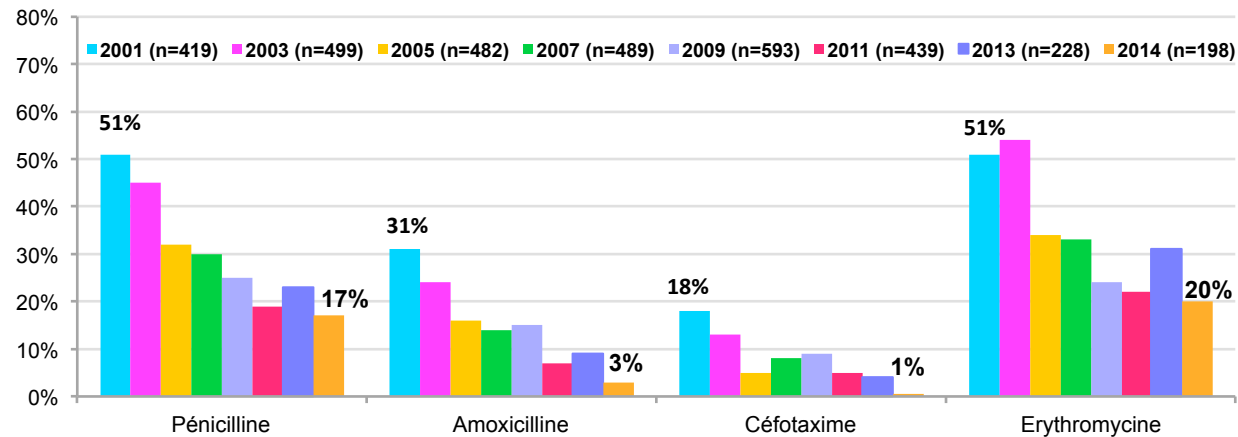


→ Diminution de l'incidence des infections invasives à pneumocoque dans toutes les tranches d'âge

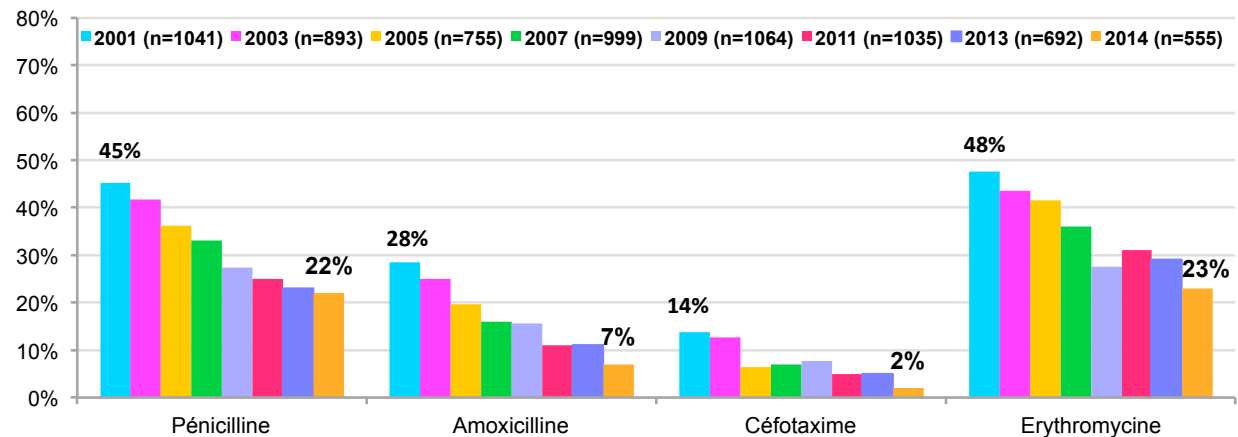
Taux d'incidence : Données EPIBAC-INVS, 2015
 CNRP-ORP, Rapport d'activité 2015, <http://cnr-pneumo.fr>

Souches invasives : sensibilité aux antibiotiques

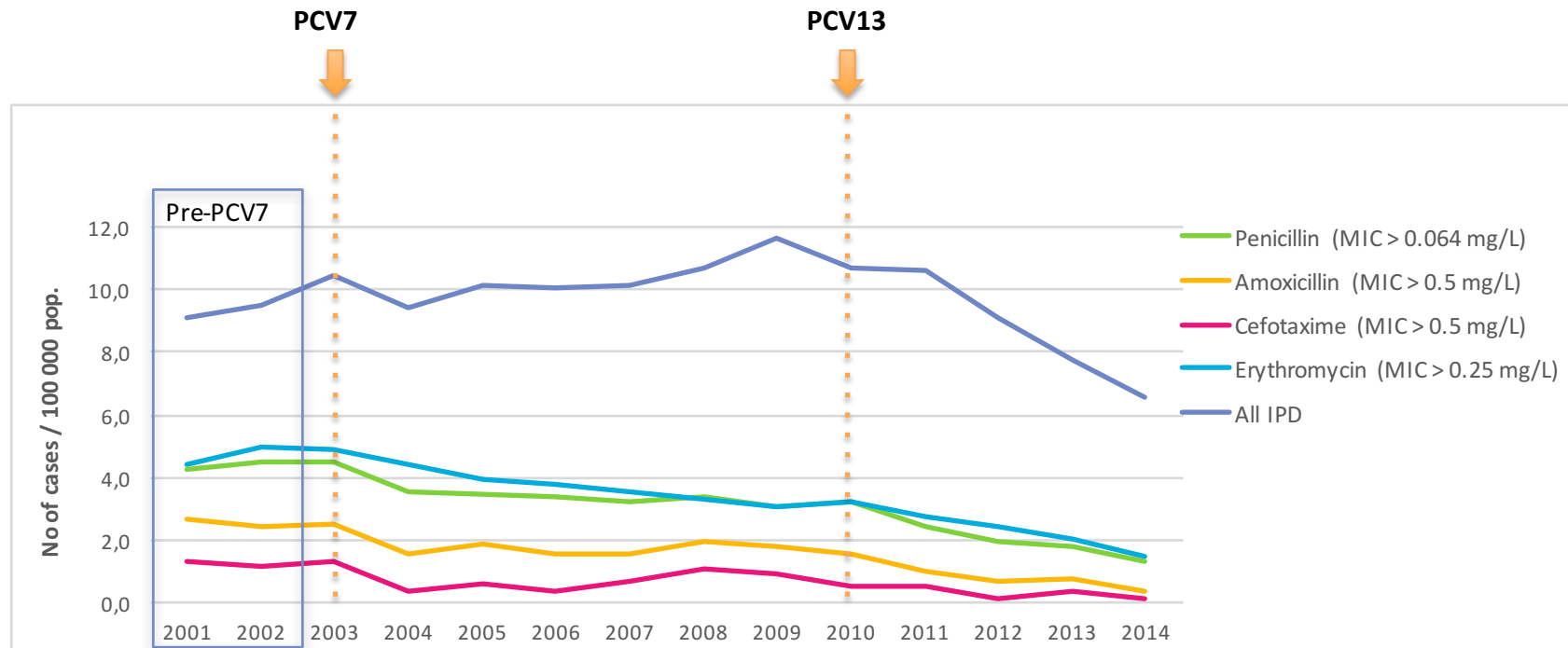
< 15 ans



Adultes



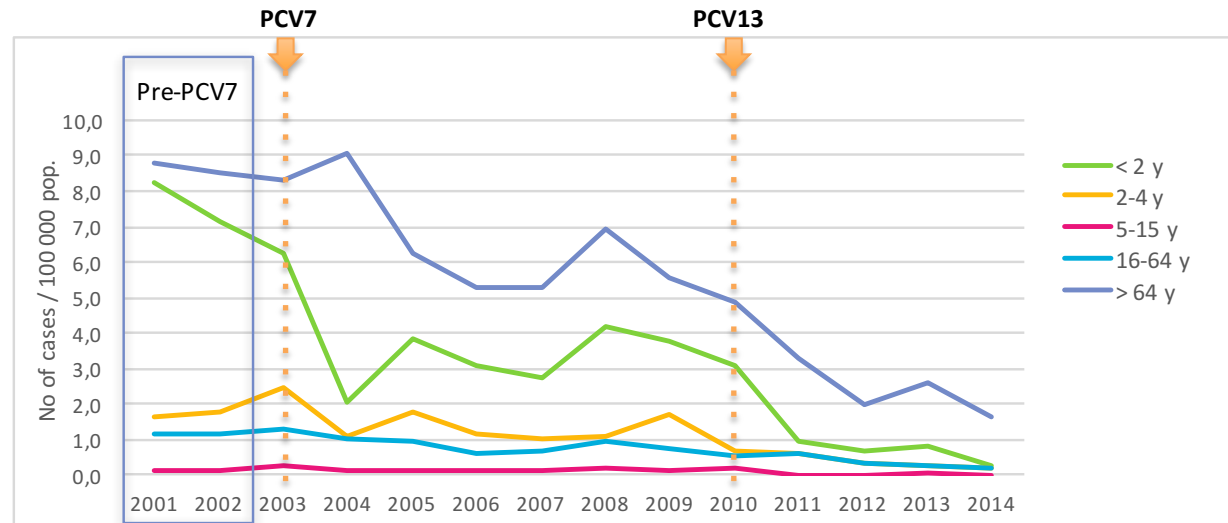
Incidence des IIP en fonction de la sensibilité aux ATB



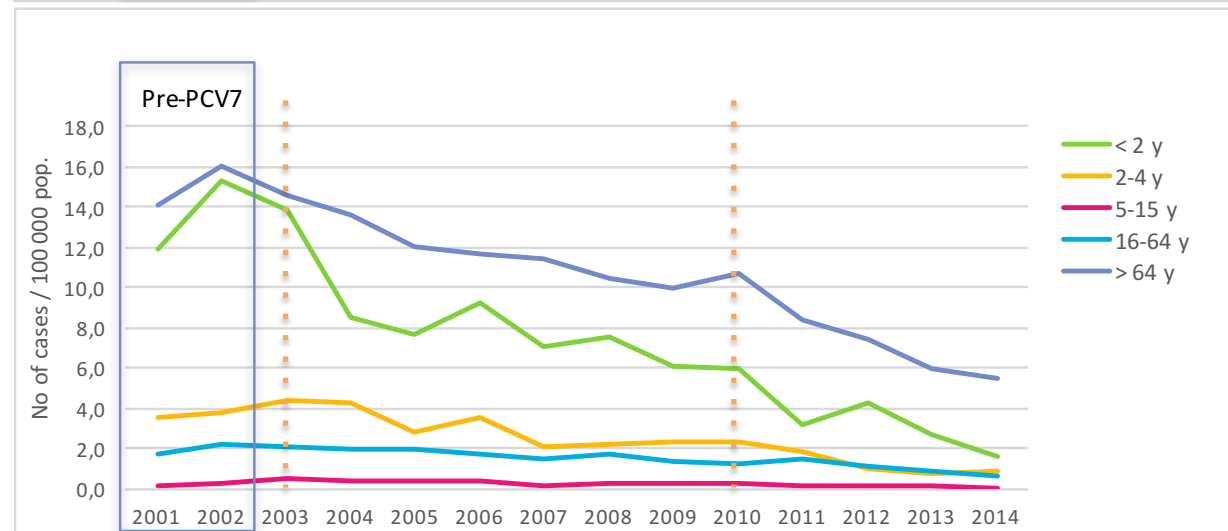
Taux d'incidence : Données EPIBAC-INVS, 2015
CNRP-ORP, Rapport d'activité 2015, <http://cnr-pneumo.fr>

Incidence des bactériémies à Spn non sensibles, par groupe d'âges

Amoxicilline I&R
CMI > 0,5 mg/L



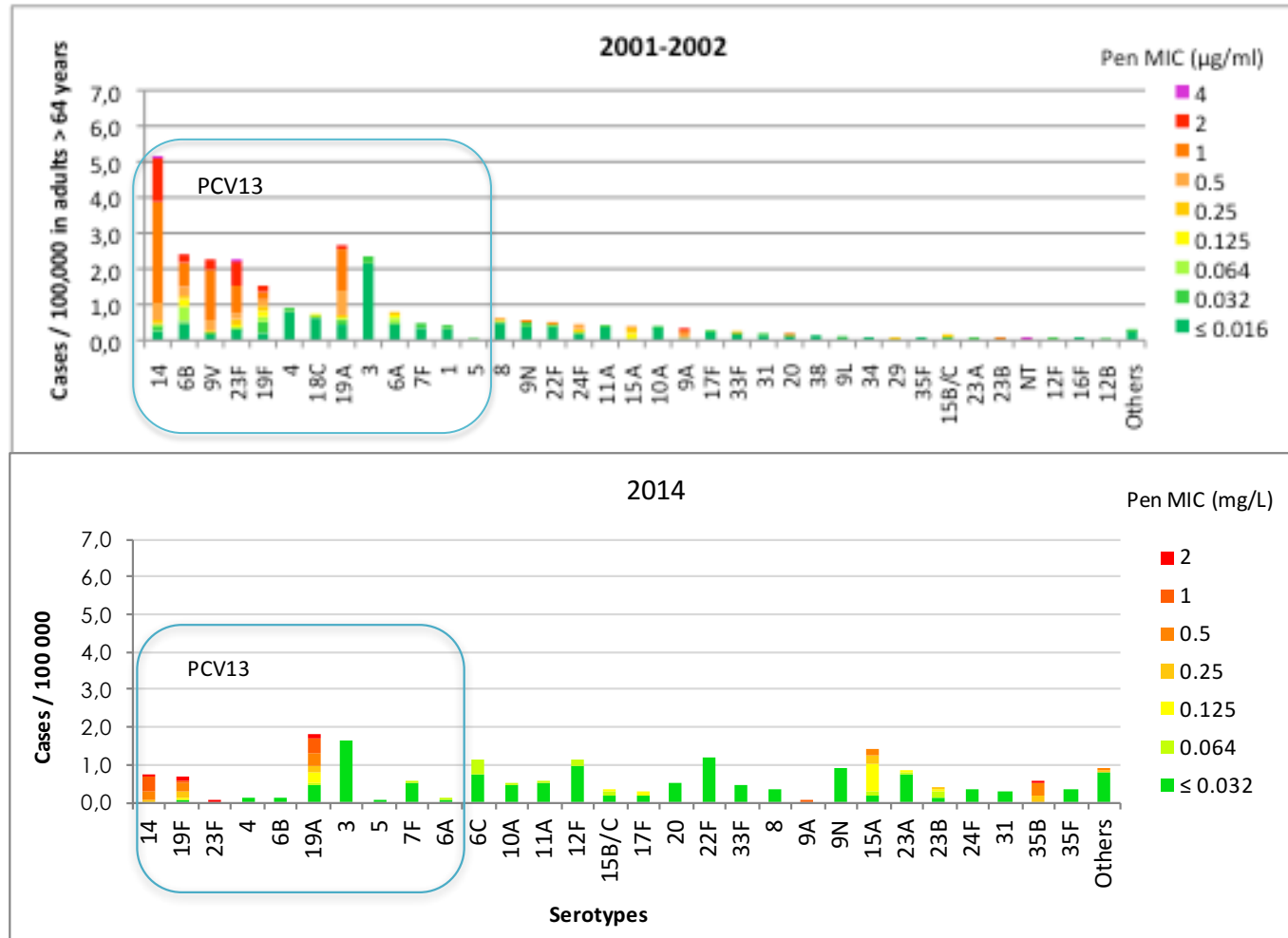
Erythromycine I&R
CMI > 0,25 mg/L



Taux d'incidence : Données EPIBAC-INVS, 2015
CNRP-ORP, Rapport d'activité 2015, <http://cnr-pneumo.fr>

Incidence des IIP de l'adulte > 64 ans, par sérotype

PCV7 54%
PCV13 78%



Taux d'incidence : Données EPIBAC-INVS, 2015
CNRP-ORP, Rapport d'activité 2015, <http://cnr-pneumo.fr>

Infections invasives à pneumocoque de l'adulte – Etude SIIPA



Financements : SPF, Pfizer, SPILF, ORP

- 599 malades inclus d'oct 2012 à déc 2015
- 568 souches étudiées
- Age : $68,2 \pm 18,3$ ans
- Ratio H/F : 1,1
- 80% pneumonie isolée ou associée à une pleurésie
- Mortalité : 16,3% (âge moyen 74 ans) et 24,9% en USI

Vaccinés contre le pneumocoque

Haut risque : 12%

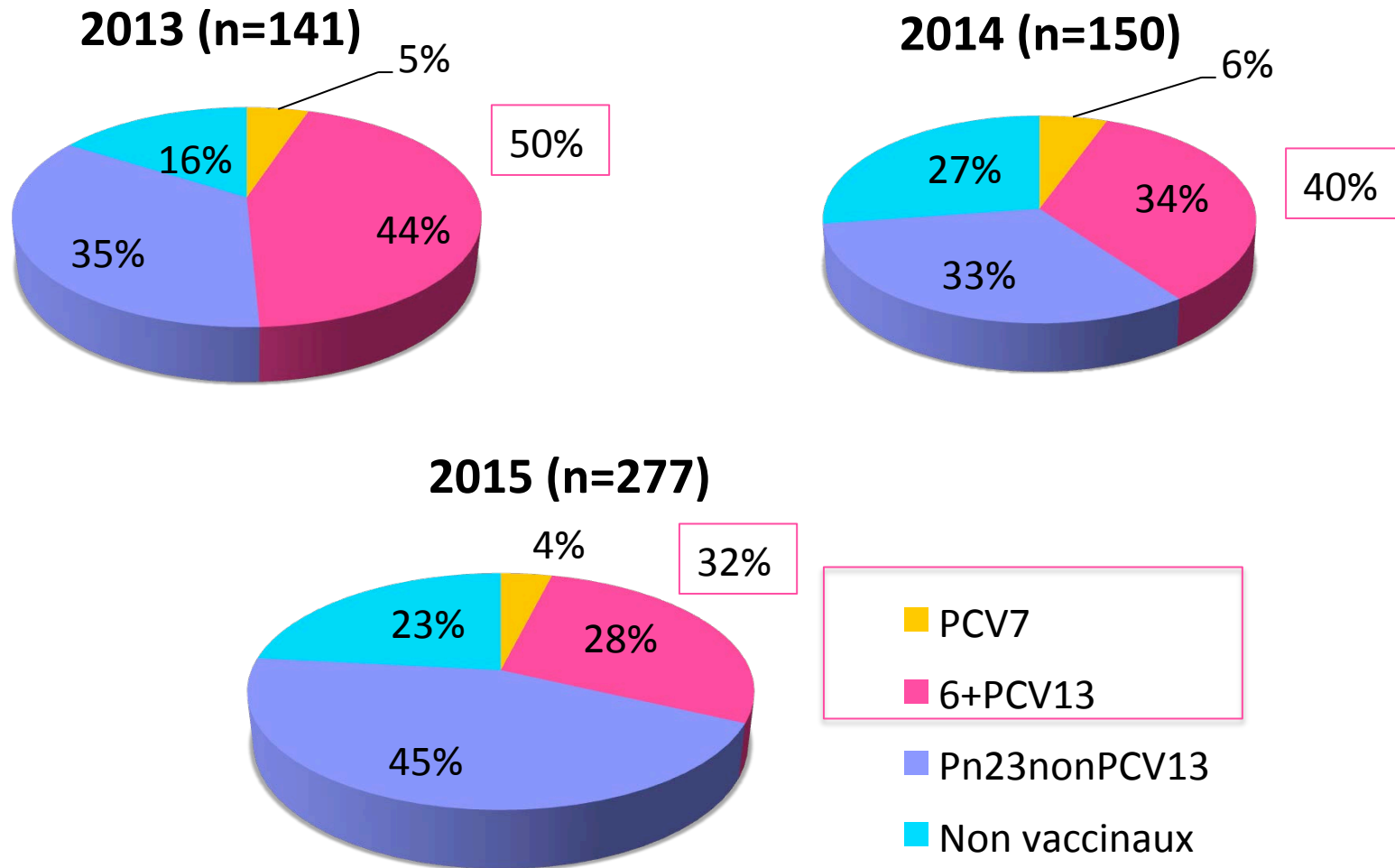
À risque : 3,5%

Niveau de risque	Cohorte		Décès (%)
	N	%	
Pas de risque	112	20,37	9,1*
A risque	273	45,58	19,3*
Haut risque	204	34,06	16,7

Gaillat *et al.* JNI 2016, ISPPD 2016
Lepoutre *et al.* JNI 2016,

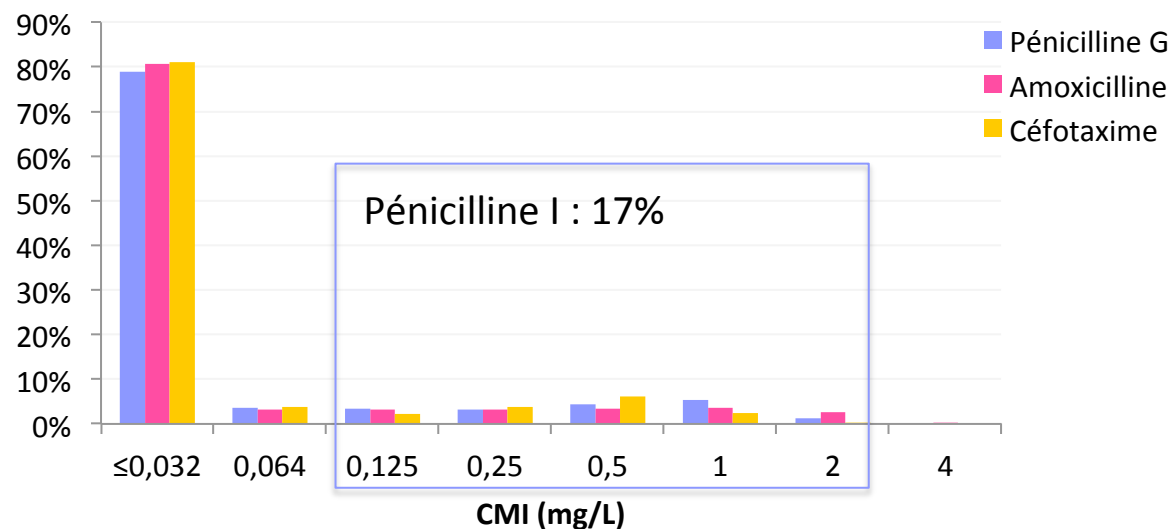
SIIPA : couverture sérotypique

568 souches invasives étudiées



Gaillat *et al.* JNI 2016
Lepoutre *et al.* JNI 2016

SIIPA : distribution des CMI de bêta-lactamines



568 souches invasives étudiées

- Amoxicilline I/R : 6% (1 souche R)
- Céfotaxime I : 3%

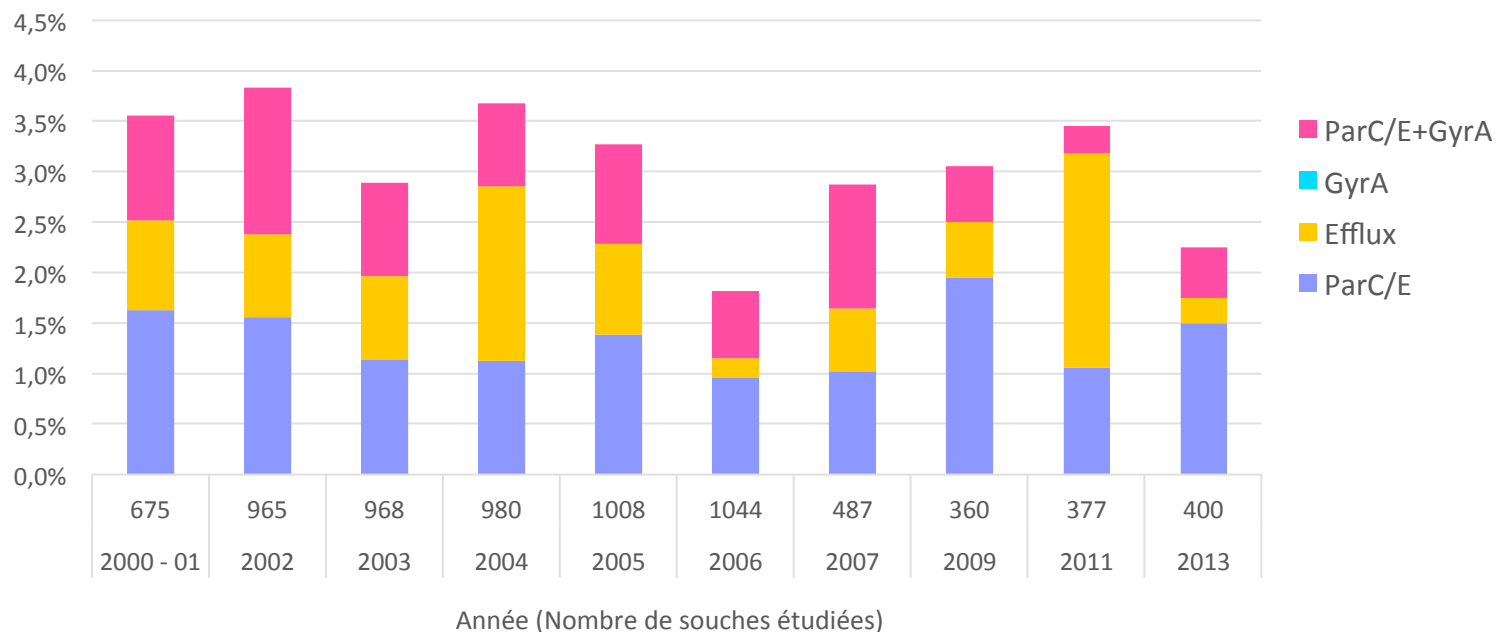
SIIPA : sensibilité aux macrolides et aux fluoroquinolones

- Macrolides
 - Erythromycine R : 20%
 - Phénotype MLS_B
- Fluoroquinolones

Résistance	CMI FQ_{resp} (mg/L)	Génotype	Total (n=568)
Bas niveau	Lévoﬂoxacine < 2 Moxifloxacine < 0,5	ParC/E	0,8% (5)
Haut niveau	Lévoﬂoxacine ≥ 2 Moxifloxacine ≥ 0,5	ParC/E + GyrA	-

Mécanismes de résistance aux fluoroquinolones

Prélèvements respiratoires de l'adulte

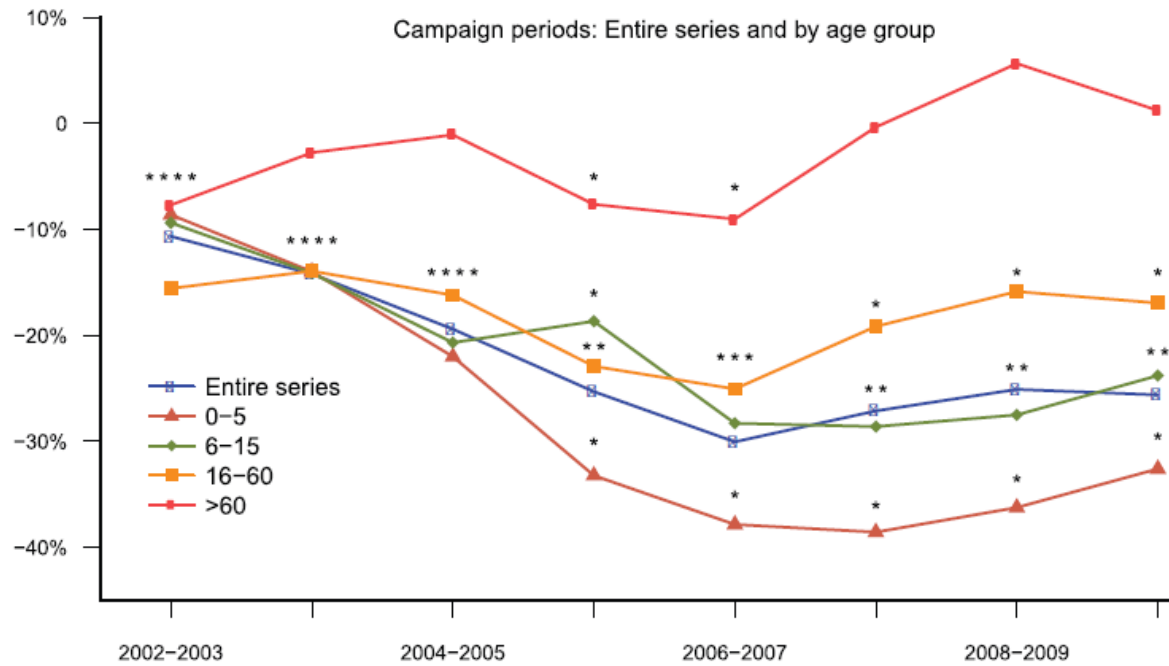


CMI extrêmes, mg/L	ParC/E (ou Efflux)	ParC/E+GyrA
Lévofoxacine	1 – 2	4 – 32
Moxifloxacine	0,12 - 0,25	2 - ≥8

2000-2006 : E. Varon, HB. Drugeon - Réseau du suivi des résistances du pneumocoque
 Depuis 2007 : Données ORP-CNRP

Outpatient Antibiotic Use in France between 2000 and 2010: after the Nationwide Campaign, It Is Time To Focus on the Elderly

Adeline Bernier,^{a,b,c} Elisabeth Delarocque-Astagneau,^{a,b,c} Caroline Ligier,^{a,b,c} Marie-Anne Vibet,^{a,b,c} Didier Guillemot,^{a,b,c,d} Laurence Watier^{a,b,c}

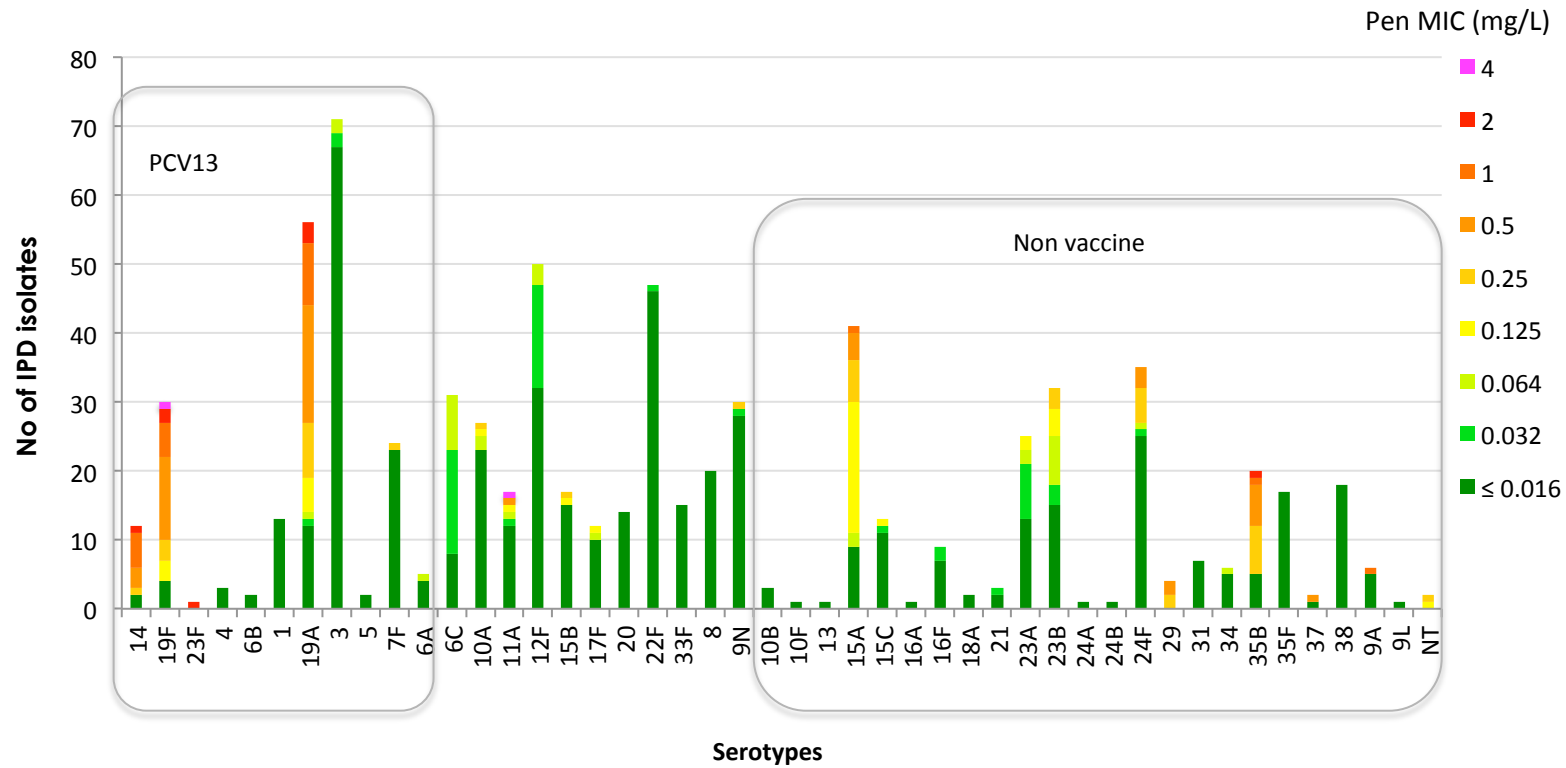


Consommation d'antibiotiques en ville, France, 2004-2014



Avec une DDJ de 29,0 pour 1000 hab. en 2014, la France reste un des pays les plus consommateurs d'antibiotiques dans la communauté (30 % de plus que la moyenne européenne).

Distribution des sérotypes des souches invasives en 2014



(753 souches étudiées)

Conclusion

- Depuis l'introduction des PCV dans le calendrier vaccinal pour les enfants < 2 ans, l'épidémiologie des pneumocoques a changé radicalement
 - Pneumocoques de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines
 - Infections invasives
 - Dans la population ciblée par le vaccin
 - Dans les autres groupes d'âge
 - Modification de la distribution des sérotypes
 - ➤ ➤ PCV sauf 19F, 19A et 3
 - sérotypes non vaccinaux divers
 - Péni-S : 12F, 22F, 10A, 8, 38
 - PSDP : 15A, 23A, 23B, 24F, 35B
- Forte consommation des ATB en médecine ambulatoire

Conclusion

- Bon usage des antibiotiques pour limiter l'émergence de clones résistants de sérotypes non vaccinaux



18 novembre 2016 | Communiqué de presse

Mieux prescrire les antibiotiques pour les infections respiratoires hautes et les infections urinaires

<http://www.has-sante.fr>

- Intérêt d'une surveillance microbio-clinique
 - Suivre l'évolution des résistances, l'impact de la vaccination
 - Comprendre la pathogénicité des sérotypes émergents
 - Adapter la formule des futurs vaccins

Le service de microbiologie
répond aux demandes de prescriptions
de 9h à 18h, du lundi au vendredi
Tél : 01 56 28 88 87
Fax : 01 56 28 88 86
<http://www.pneumo.fr>



<http://cnr-pneumo.fr>

Emmanuelle VARON
Claire JANOR
Laurent GUIMANN

