

Prévalence du nouveau gène de résistance au linézolide *poxtA* chez les entérocoques en France

Dejoies L¹, Boukthir S¹, Zouari A^{1,2}, Potrel S^{1,2}, Collet^{1,2}, Auger G^{1,2}, Cattoir V^{1,2}

¹CHU de Rennes, Service de Bactériologie et Hygiène Hospitalière, Rennes, France

²CNR de la Résistance aux Antibiotiques (laboratoire associé Entérocoques), Rennes, France

Introduction – Infections à entérocoques

- En 2017 en France
 - *E. faecalis* : 3^è position
 - *E. faecium* : 11^è position



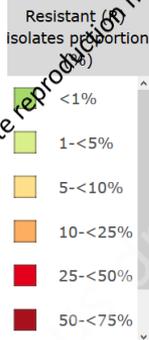
Micro-organisme	PART RELATIVE		
	n	%	IC95 %
<i>Escherichia coli</i>	904	23,59	[21,89-25,37]
<i>Staphylococcus aureus</i>	601	13,83	[12,37-15,41]
<i>Enterococcus faecalis</i>	288	6,50	[5,61-7,52]
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	285	6,28	[5,24-7,51]
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	266	5,80	[4,80-6,52]
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	251	5,39	[4,48-6,47]
<i>Enterobacter cloacae</i>	185	3,78	[3,02-4,72]
<i>Proteus mirabilis</i>	130	2,92	[2,37-3,58]
<i>Clostridium difficile</i>	83	2,31	[1,77-3,00]
<i>Candida albicans</i>	67	1,53	[1,13-2,07]
<i>Enterococcus faecium</i>	66	1,51	[1,15-2,00]

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Introduction – Infections à ERV en 2017

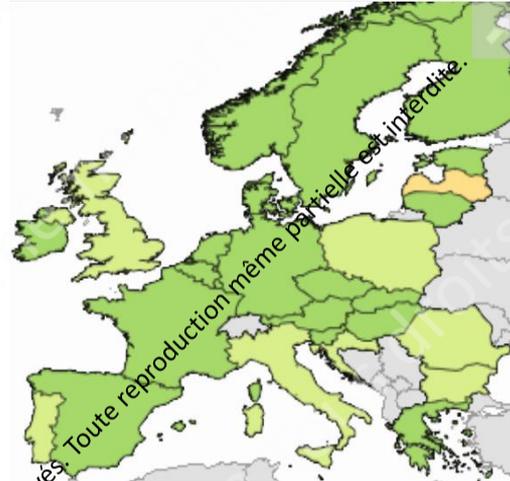


Souches invasives

Stratégies thérapeutiques

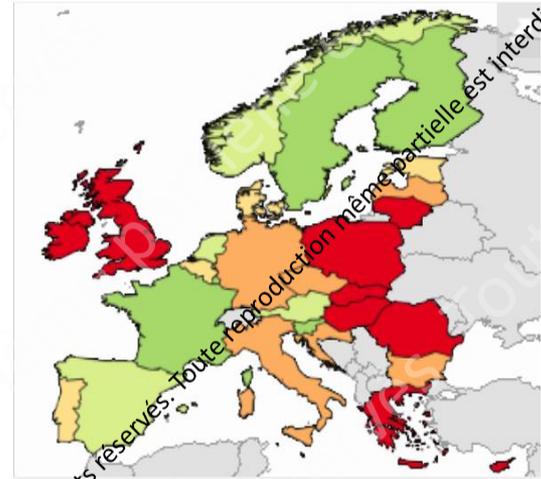
- Linézolide (LZD)
- Daptomycine
- Tigécycline

E. faecalis



Region	Resistant (R) isolates proportion (%)
France	0.0

E. faecium



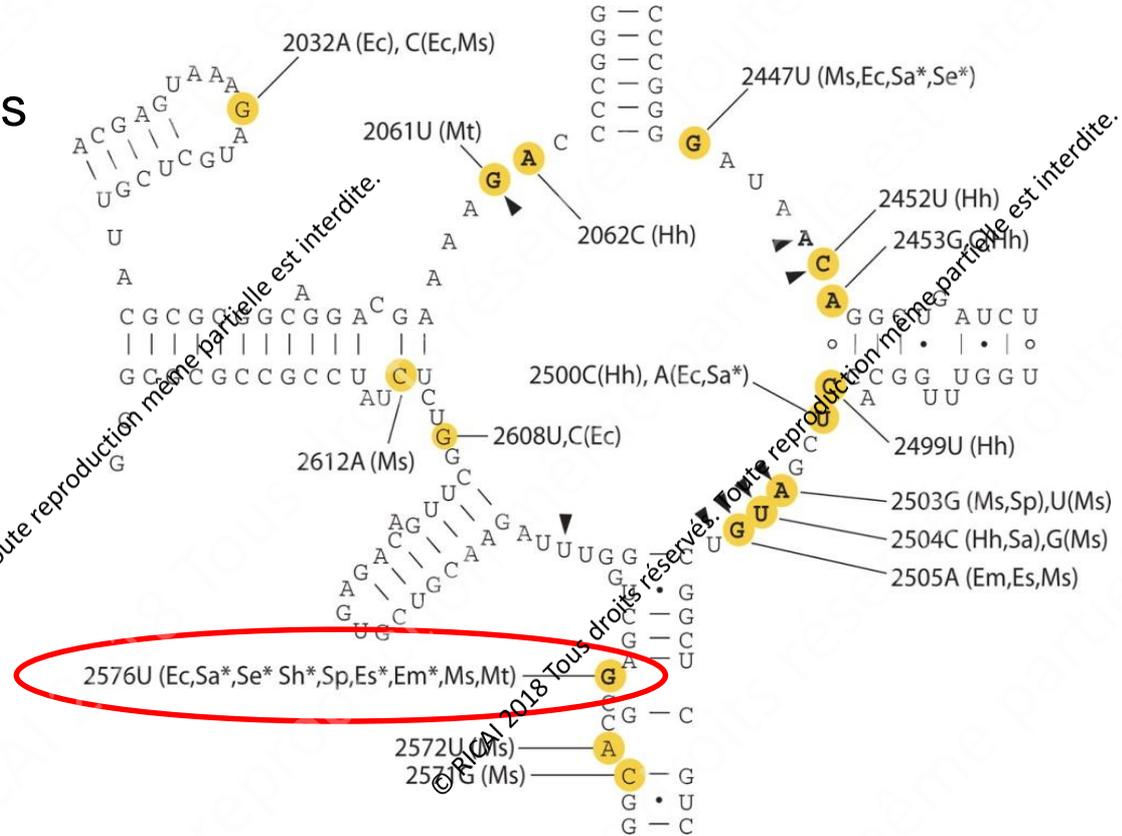
Region	Resistant (R) isolates proportion (%)
France	0.8

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Introduction – Résistance au LZD

- Mutations chromosomiques
 - ARNr 23S
 - Protéines L3/L4



© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Introduction – Résistance au LZD

- Mutations chromosomiques
- Acquisition de plasmides

cfr et *cfr(B)*

Méthylation de cible

optrA

poxtA

Protection ribosomale

Association de
mécanismes

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Déterminant *poxtA*

- Décrit en 2018 chez *S. aureus*¹
 - Souche clinique de SARM porteuse de *cfr* et d'une mutation de *L3*
 - *optrA* et *poxtA* : 32% d'identité
 - Protection ribosomale (famille ABC-F)
 - IS1216-like de part et d'autre : transférabilité
 - Gènes homologues retrouvé chez d'autres Gram +
 - Souches vétérinaires +++

¹Antonelli A et al., JAC. 2018

Déterminant *poxA*

- Expression chez d'autres souches

Table 1. Antimicrobial susceptibilities of *S. aureus*, *E. faecalis* and *E. coli* strains carrying a cloned copy of the *poxA* gene

Antibiotic	MIC (mg/L)					
	<i>S. aureus</i> ^a		<i>E. faecalis</i> ^b		<i>E. coli</i> ^c	
	RN4220 (pMU- <i>poxA</i>)	RN4220 (pMU-E)	JH2-2 (pMU- <i>poxA</i>)	JH2-2 (pMU-E)	Mach1™ T1 ^R (pMU- <i>poxA</i>)	Mach1™ T1 ^R (pMU-E)
Linezolid	2	1	4	1	1024	256
Tedizolid	0.5	0.25	0	0.25	—	—
Chloramphenicol	8	4	4	4	32	8
Florfenicol	16	2	16	2	128	8
Tigecycline	0.25	0.25	0.25	0.25	1	0.5
Tetracycline	0.25	0.125	0.25	0.125	2	0.5
Doxycycline	0.25	0.125	0.125	≤0.06	8	2

Susceptibilities of the same strains carrying the empty plasmid vector are also reported for comparison. The MIC measurements were performed in triplicate and results were fully reproducible, with no discrepancies.

^aThe MICs were evaluated in medium supplemented with 50 mg/L erythromycin for plasmid maintenance.

^bThe MICs were evaluated in medium supplemented with 2 mg/L erythromycin for plasmid maintenance.

^cThe MICs were evaluated in medium supplemented with 100 mg/L erythromycin for plasmid maintenance.

Objectifs

Etablir les premières données de prévalence de *poxtA* au sein de souches cliniques d'entérocoques en France

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Matériels & Méthodes

- Collection CNR de 338 de souches cliniques d'entérocoques (2016-18)
 - 67 souches d'*E. faecalis* (20 %)
 - 271 souches d'*E. faecium* (80 %)
- Recherche des gènes de résistance associés
- Test de sensibilité aux antibiotiques
 - Disques en milieu gélosé
 - Système Sensitre (Thermo Fisher)
 - CMI au LZD par microdilution en milieu liquide (BMD)

Résultats – Prévalence de *poxA*

- **5,9 %** des souches

- 1 *E. faecalis* (1,5%)
- 19 *E. faecium* (7%)

→ Absence de *opT*, *optrA* ; sensible aux glycopeptides

→ 9 ERV (78% *vanA*, 22% *vanB*)

10 souches sensibles aux glycopeptides dont 1 associant *poxA* et *optrA*

20 souches, 20 établissements

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

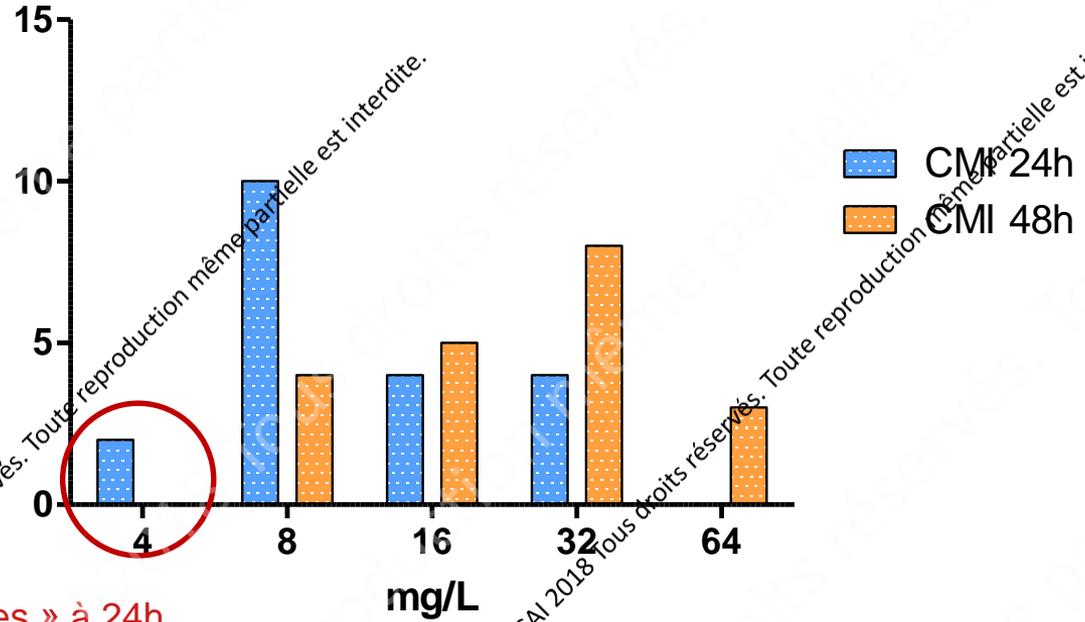
© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Résultats – Distribution des CMI au LZD des souches *poxtA(+)*

Méthode BMD

EUCAST

résistance au LZD si CMI > 4 mg/L



2 souches « sensibles » à 24h

Conclusion / Perspectives

- Diffusion de *poxtA* chez *E. faecium* en France : liée à l'utilisation plus importante du LZD depuis sa génériqueation ?
- Diffusion chez des bactéries à Gram positif d'origine humaine et animal
 - *E. faecium poxtA(+)* d'origine porcine²
 - Pression de sélection : florfenicol
 - Gène *poxtA* à 100% identique à la souche de SARM humaine

²Brenciani et al., JAC. 2018

Conclusion / Perspectives

- Performances de détection des techniques conventionnelles ?
- Intérêt d'une incubation à 48 h ?
- Support, environnement génétique et transférabilité en cours d'étude

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Merci de votre attention

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.