

DU thérapeutiques anti-infectieuses

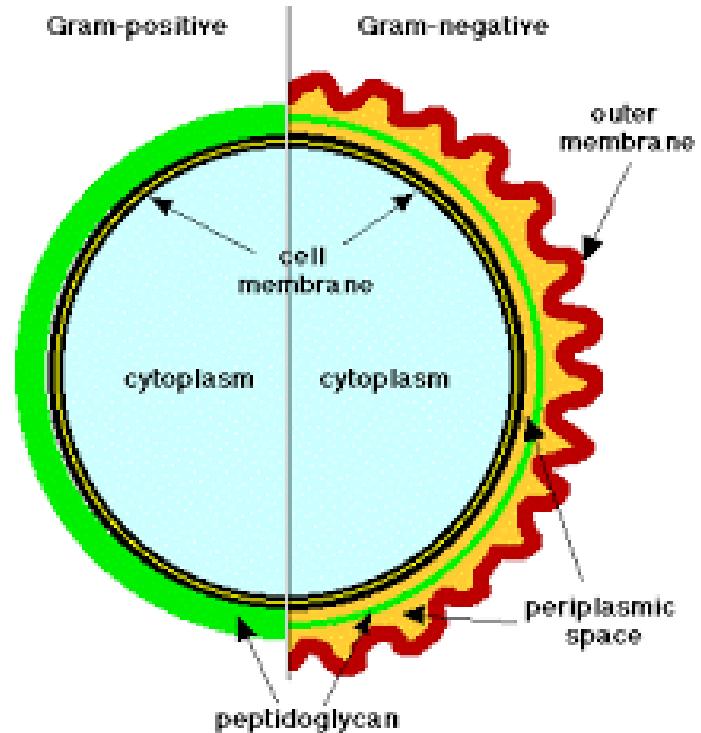
Résistances aux antibiotiques chez les bactéries à Gram positif

Dr Sandrine Boisset

Diplôme Universitaire de Thérapeutiques Anti-Infectieuses
Université Grenoble Alpes
1^{ère} session – Janvier 2026

Bactéries à Gram positif

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pneumoniae*
- *Enterococcus*



STAPHYLOCOCCUS AUREUS

Staphylococcus aureus

- Résistances naturelles :
 - Acide nalidixique
 - Colistine
- *S. saprophyticus* :
= R fosfomycine

S. aureus

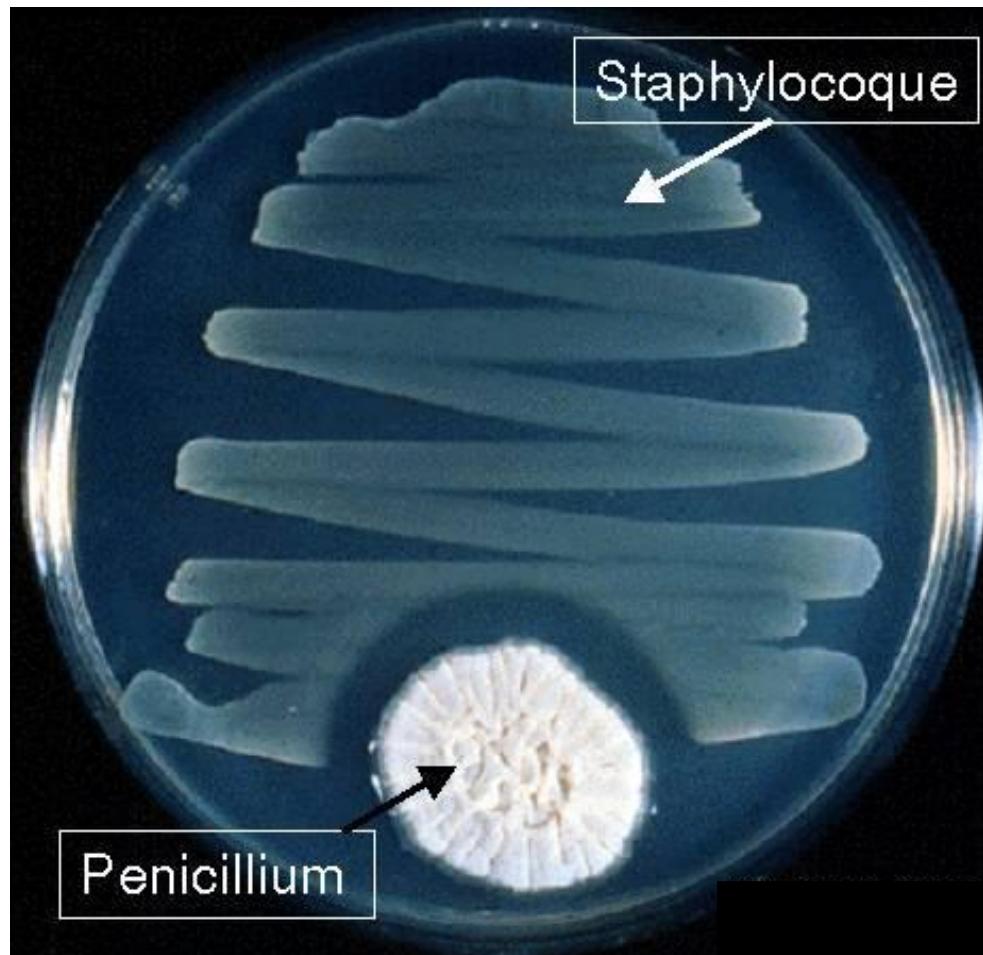
S. epidermidis



***S. aureus* sensible à la pénicilline**



Alexander Fleming (1881 –1955)



3 Septembre 1928

Histoire des *S. aureus* résistants

○ 1944 → pénicillinase (actuellement 75% ville - 90% hôpital)

○ 1961 : commercialisation de la **méticilline**

Pénicilline M (oxacilline / cloxacilline)

○ 1962 : apparition de la **résistance à la méticilline**

- Codée par un gène porté par une cassette chromosomique (SCCmec)
- Résistance à toutes les bêta-lactamines

○ 1962-1993 : SARM confinés aux **structure de soins**

- Emergence progressive, très liée à la consommation d'antibiotiques
- Dissémination mondiale de 5 clones
- Multi-résistance

○ 1993-2000 : premières épidémies de **SARM communautaires**

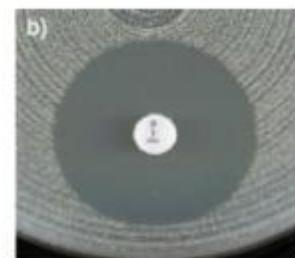
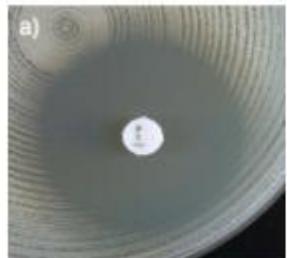
- Australie, Europe, Amérique du Nord
- Clones indépendants entre eux et vis à vis des SARM hospitaliers
- Multi-résistance rare

Résistance aux β -lactamines

Mécanisme	Pénicilline G, Pénicilline A, Carboxipénicilline Uréidopécilline	Antibiotique + Inhibiteur de Béta-Lactamase	Pénicilline M	Céphalosporines Carbapénèmes	Ceftaroline ceftobiprole (C5G)
Sauvage	S	S	S	S	S
Pénicillinase	R	S	S	S	S
Modification des PLP, gène <i>mecA</i>	R	R	R	R	S
BORSA (rare)	R	R/S	R	S	S
MODSA (rare)	S	S	R	S	S

Penicillinase

- > 90% des *S. aureus* et des staphylocoques à coagulase négative (SCoN)
- **gène *blaZ***, transposon sur plasmide,
- plasmide de grande taille : autres gènes de résistance
- inactivation des pénicillines G, A, carboxy- et uréido-pénicillines
- sensibilité aux inhibiteurs de β -lactamases
- détection difficile :
 - Test à la nitrocéfine pendant longtemps, test peu fiable selon les dernières recommandations
 - Méthode de diffusion plus fiable que la détermination de la CMI (*)



a) Diamètre ≥ 26 mm avec une bordure floue. Souche sensible.
b) Diamètre ≥ 26 mm avec une bordure nette. Souche résistante.

BORSA & MODSA

- Mécanismes rares !
- BORSA : borderline oxacillin *S. aureus*
 - Pénicillinase hyper produite capable d'hydrolyser partiellement les pénicillines M
 - Ces souches ne possèdent pas le gène *mecA*
 - Activité restaurée par les inhibiteurs de β -lactamases
- MODSA : (Modified *S. aureus*)
 - Ces souches ne possèdent pas le gène *mecA*
 - Bas niveau de résistance à la méticilline par modifications des PLP ayant une moindre affinité pour la méticilline

Gène *mecA* et cassette **SCCmec**

1962

- **gène *mecA*** = fragment d'ADN de 2,1 kb codant une protéine liant la pénicilline additionnelle (PLP2a)
- Cette transpeptidase **PLP2a** a une **affinité faible** vis-à-vis des β -lactamines
→ **résistance à toute la famille** des β -lactamines, notamment à la méticilline ou à l'oxacilline.
- Exception : nouvelle céphalo anti-staph (ceftaroline, ceftobiprole)
- Le gène *mecA* est inclus dans un **élément génétique mobile** : la cassette staphylococcique (**SCCmec**, *staphylococcal cassette chromosome mec*).

Meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* with a novel *mecA* homologue in human and bovine populations in the UK and Denmark: a descriptive study

2011

Laura García-Álvarez, Matthew T G Holden, Heather Lindsay, Cerian R Webb, Derek F J Brown, Martin D Curran, Enid Walpole, Karen Brooks, Derek J Pickard, Christopher Teale, Julian Parkhill, Stephen D Bentley, Giles F Edwards, E Kirsty Girvan, Angela M Kearns, Bruno Pichon, Robert L R Hill, Anders Rhod Larsen, Robert L Skov, Sharon J Peacock, Duncan J Maskell, Mark A Holmes

- Première souche isolée chez les vaches laitières en Angleterre
- Nouveau gène *mec* : <65% d'homologie avec *mecA*
- Nouvelle cassette SCCmec: type XI
- Résistance isolée à la méticilline
- PCR *mecA* négative

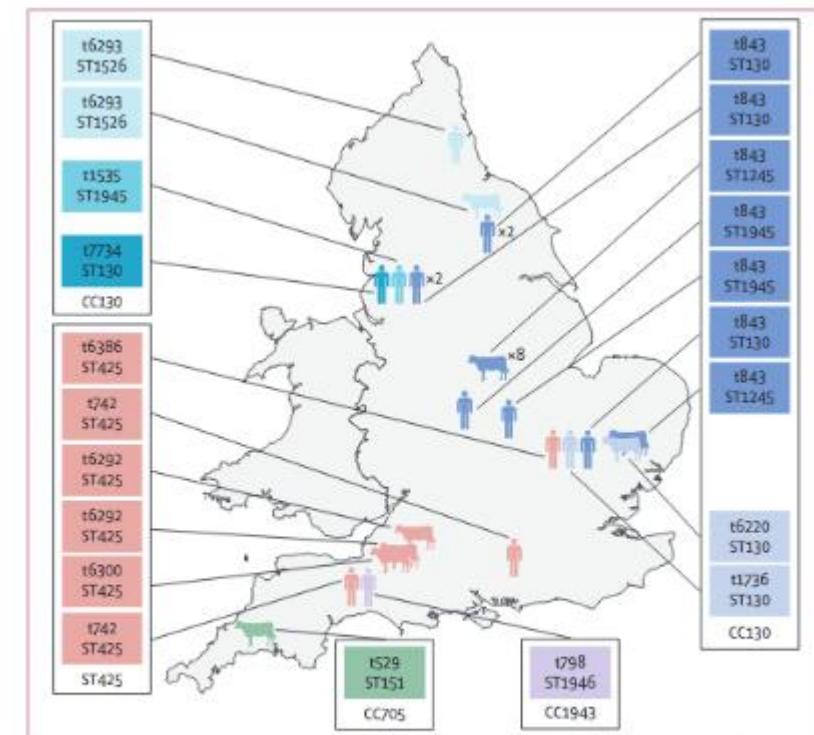


Figure 2: Geographical distribution of the bovine and human methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains carrying the *meca_cox* gene in England. The colouring of the symbols and labels indicates common lineage, defined on the basis of *spa* typing, multilocus sequence typing, or both. *spa* types and multilocus sequence types are indicated in the labels.

mecC en France

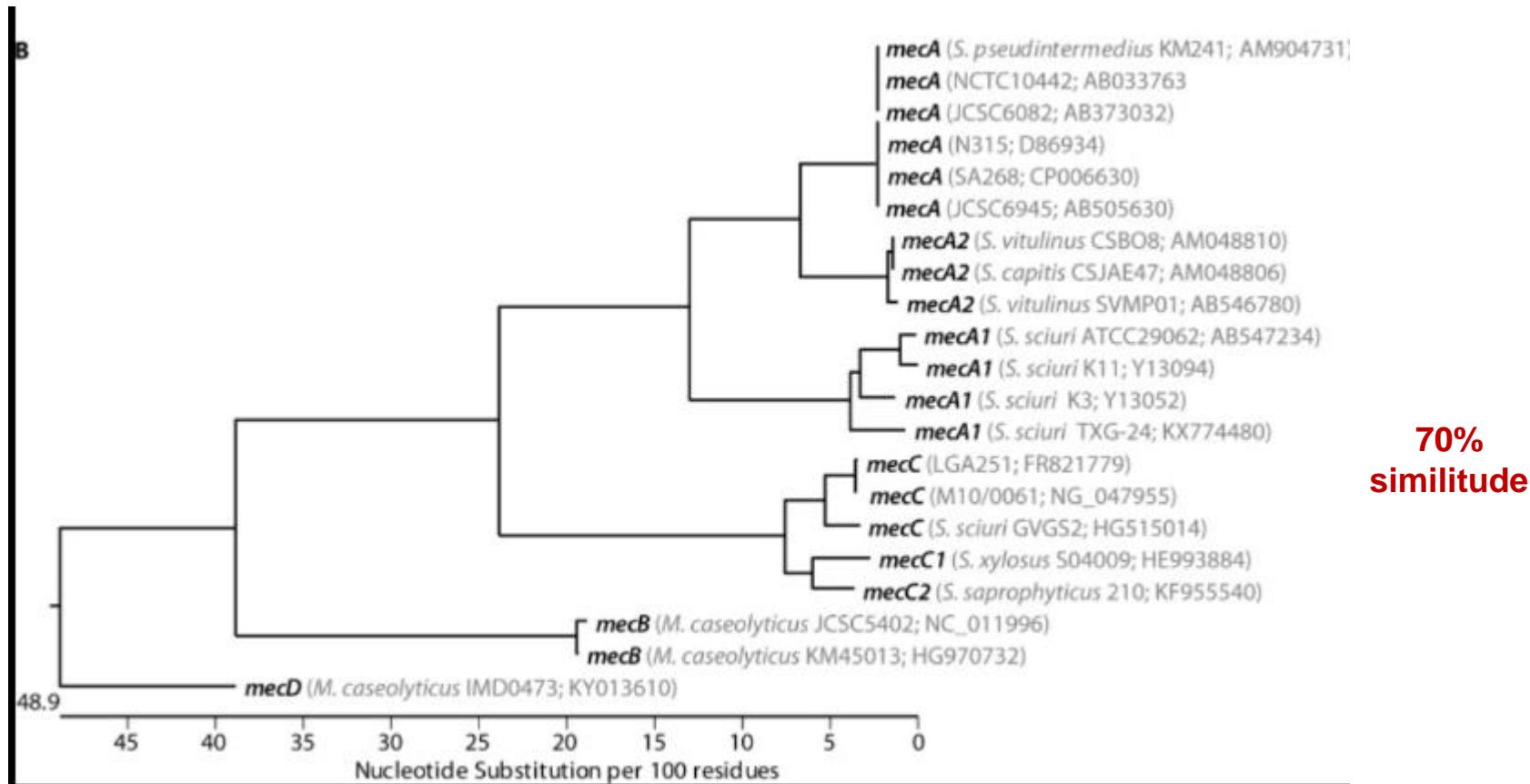
MRSA Harboring mecA Variant Gene mecC, France

**Frederic Laurent, Hubert Chardon,
Marisa Haenni, Michele Bes,
Marie-Elisabeth Reverdy, Jean-Yves Madec,
Evelyne Lagier, François Vandenesch,
and Anne Tristan**

Emerging Infectious Diseases •
www.cdc.gov/eid • Vol. 18, No. 9,
September 2012

- 1^{er} cas détecté : homme de 67 ans, hospitalisé à Aix-en-Provence en Novembre 2007, pour infection sur prothèse de genou gauche.
- 2nd cas chez 2 vaches avec des mammites dans la même ferme en Meurthe et Moselle en décembre 2008.

mecC, pourquoi pas mecB ?

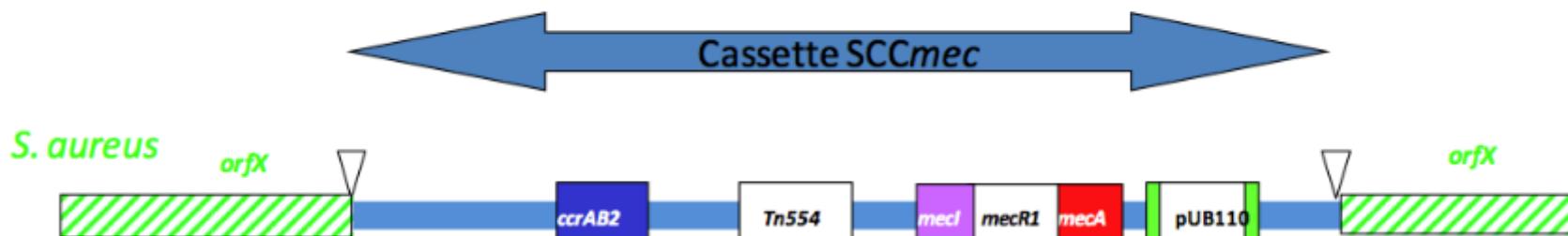


SARM *mecC*

- Faible niveau de résistance à l'oxacilline, pas de résistance associée
- Efficacité probable des traitements par beta-lactamines
- Souches d'origine animale
- Prévalence faible (1% ?)
- 2018-2022 : 38 souches reçues au CNR (données CNR des Staphylocoques, Lyon)

Composition de la cassette SCCmec

- La cassette SCCmec comporte deux éléments essentiels :
 - le complexe du gène *mecA* ou *mecC*
 - gène *mecA* (*mecC*) et gènes régulateurs *mecI* et *mecR1*
 - 4 classes (A, B, C, D) décrites chez *S. aureus*
 - le complexe de gènes codant des recombinases *ccr* (cassette chromosome recombinase) qui assurent les phénomènes d'intégration et d'excision de la cassette
 - gènes *ccrA* et *ccrB* codant 2 recombinases → mobilité SCCmec
 - 5 types (1, 2, 3, 4, 5)
 - + autres éléments mobiles (résistance à d'autres ATB).

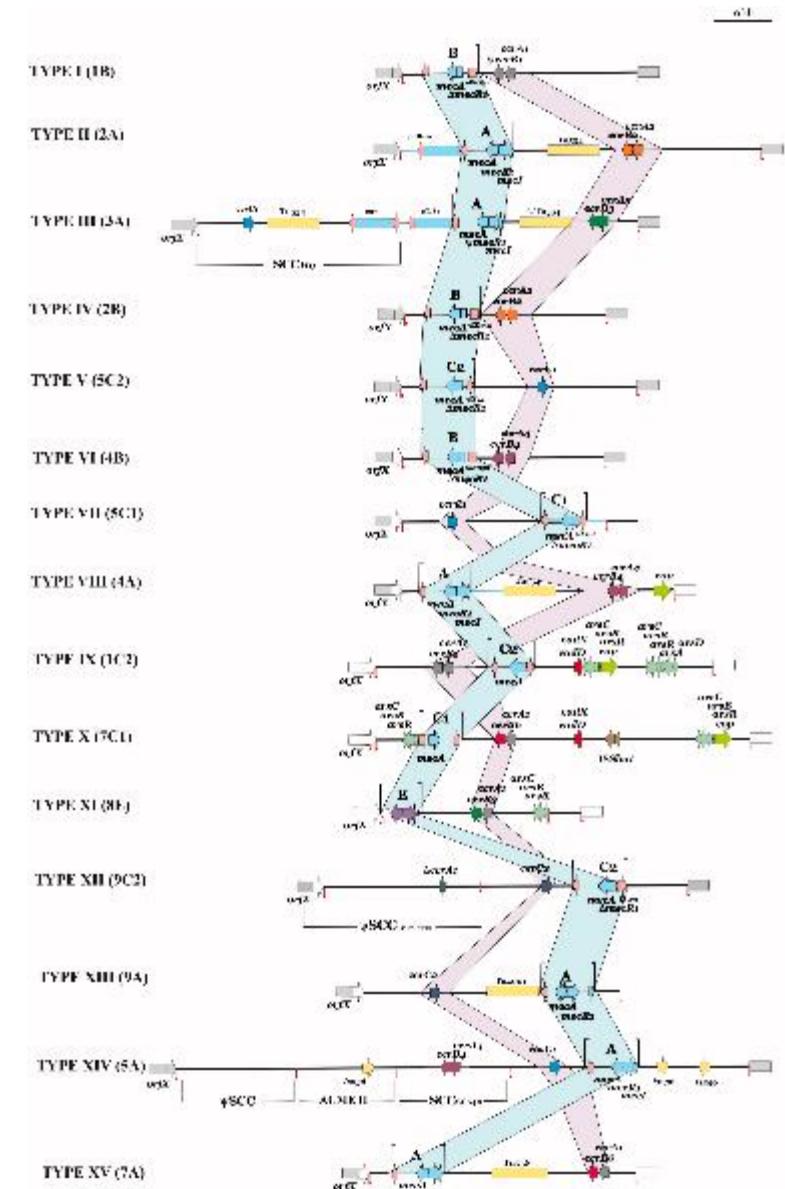


Différents TYPES de cassettes SCCmec

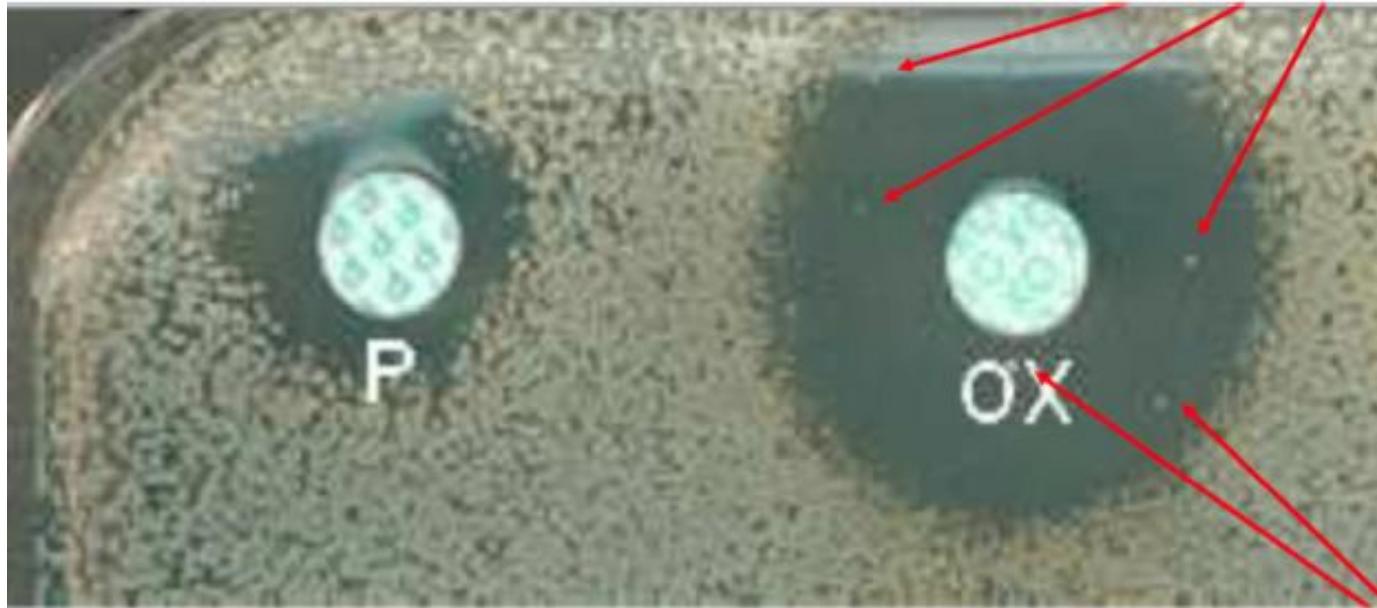
La combinaison des différentes classes de complexe *mec* et des 5 types de recombinases permet de définir **15 types de cassettes (I-XV)**.

Elles diffèrent :

- par leur structure et leur taille (20 à 66 kb)
- par leur répertoire de résistances aux antibiotiques



Détection de la résistance à la méticilline



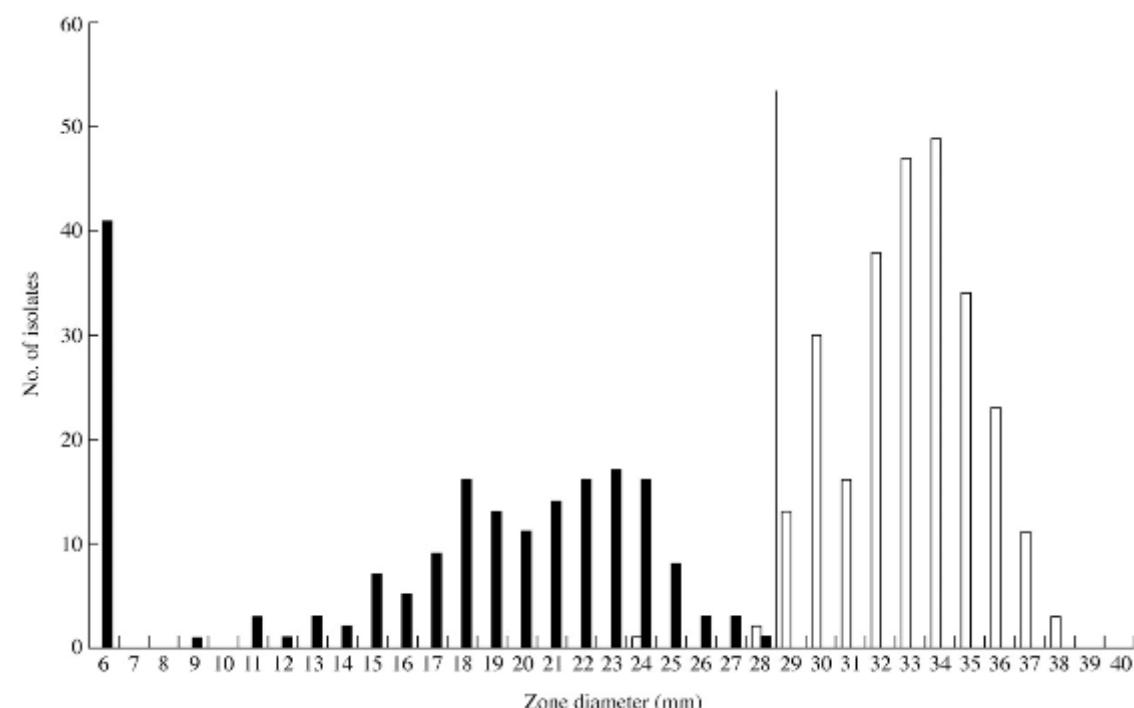
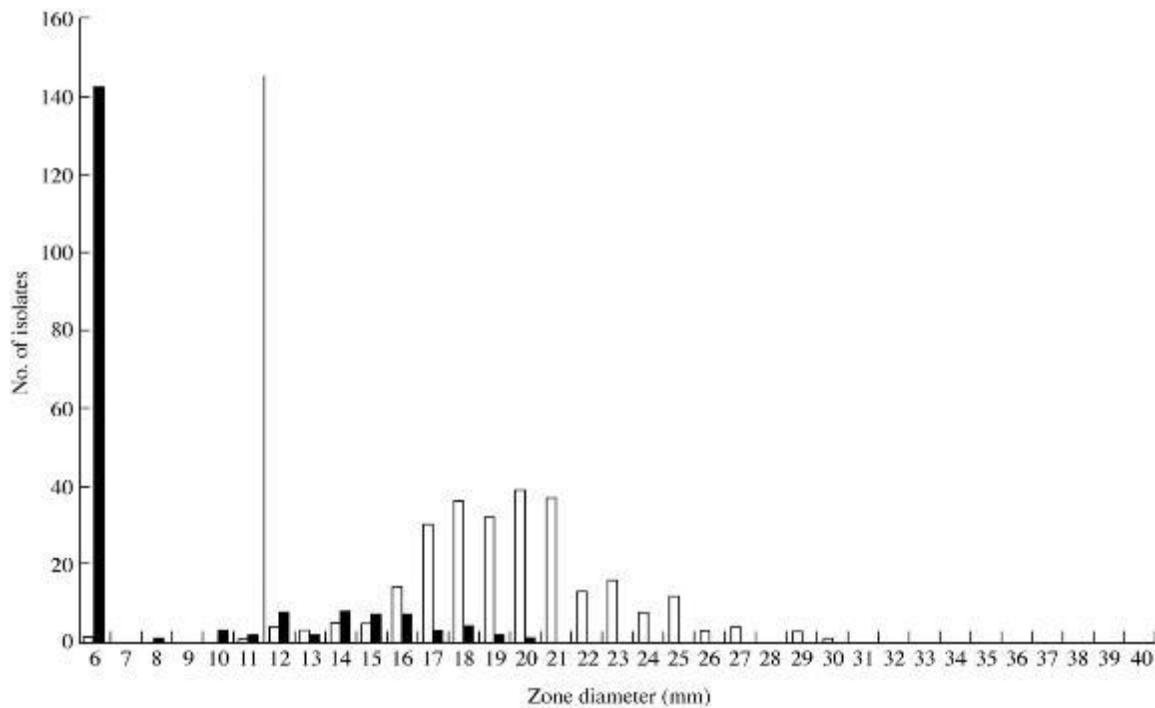
- Détection difficile car les souches peuvent présenter une expression hétérogène de la résistance

Evolution des recommandations

- Améliorer l'expression de la résistance à l'oxacilline *in vitro* :
 - Mueller-Hinton incubé à 30° C
 - Mueller-Hinton hypersalé à 37° C
- La présence du gène *mecA* s'est imposée comme référence pour la méticillino-résistance
- Marqueurs de substitution à l'oxacilline: céphamycines (corrélation avec absence/présence de *mecA* et aujourd-hui *mecC*)

Test cefoxitine

- ≥ 25 mm : S oxacilline
- 22 – 24 mm : ? \rightarrow PLP2a, PLP2C ou *mecA*, *mecC* = ZIT, zone d'incertitude technique
- <22 mm : R oxacilline



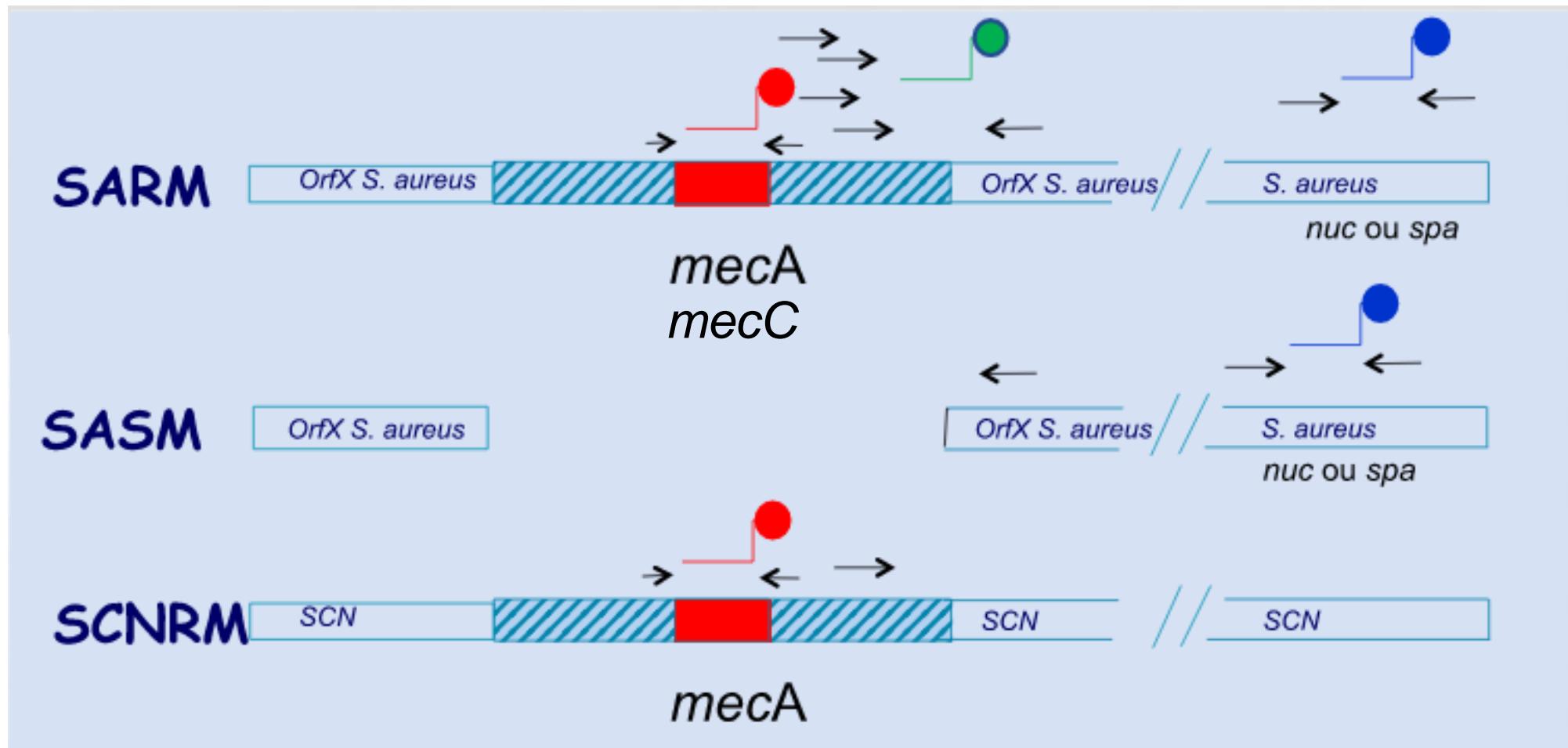
Détection de la PLP2a par immunochromatographie

- Clearview Exact PBP2a (Alere)



- A partir de l'isolement primaire
→ meilleure sensibilité après induction par une beta-lactamine
- La nature du milieu n'influence pas le résultat^[L]
[SEP]

Détection par biologie moléculaire



Règle d'interprétation

- Les souches de staphylocoques résistantes à la céfoxitine
 - ou possédant un gène *mec* additionnel (*mecA*, *mecC*)
 - ou exprimant une PLP2 additionnelle (PLP2a, PLP2c) après induction par une bêta-lactamine,
- doivent être interprétées **résistantes à toutes les bêta-lactamines** (pénicillines associées ou non à un inhibiteur de bêta-lactamase, céphalosporines et carbapénèmes), **sauf à la ceftaroline et au ceftobiprole** qui possèdent une activité sur les staphylocoques résistants à l'oxacilline mais leur activité doit être testée séparément.

Sensibilité aux céphalosporines anti-SARM

Ceftobiprole > Ceftaroline

TABLE 3 Comparison activity of ceftobiprole and ceftaroline against various *S. aureus*-resistant subsets^c (Table view)

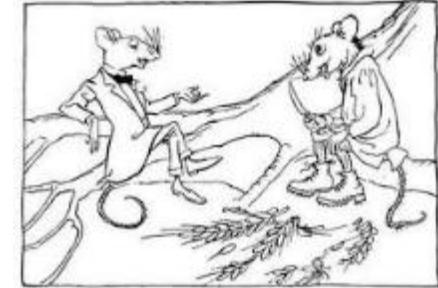
Group	Number of isolates	% Susceptible	
		Ceftobiprole ^a	Ceftaroline ^b
All	19,764	99.7	97.8
MDR	2,789	98.1	86.9
MRSA	8,184	99.3	94.7
MDR MRSA	2,421	97.8	85.0
MDR MSSA	368	100.0	100.0
Ceftaroline-NS (>1 mg/L) ^b	433	87.3	0.0
Ceftobiprole-I (4 mg/L) ^a	59	0.0	6.8
Clindamycin-NS (>0.5 mg/L)	2,618	98.0	86.3
Doxycycline-NS (>4 mg/L)	393	98.2	88.0
Erythromycin-NS (>0.5 mg/L)	10,940	99.5	96.1
Gentamicin-NS (>4 mg/L)	419	98.1	87.1
Levofloxacin-NS (>1 mg/L)	6,477	99.1	93.4
Tetracycline-NS (>4 mg/L)	1,184	99.1	94.6
TMP-SMX-NS (>2 mg/L)	490	99.4	98.4
Vancomycin MIC of 2 mg/L	117	98.3	93.1

^a Applying susceptible breakpoint of ≤ 2 mg/L (US FDA and EUCAST).

^b Applying susceptible breakpoint of ≤ 1 mg/L (US FDA, CLSI, and EUCAST).

^c MDR, multidrug-resistant; MRSA, methicillin-resistant *S. aureus*; NS, nonsusceptible, I, intermediate; TMP-SMX, trimethoprim-sulfamethoxazole.

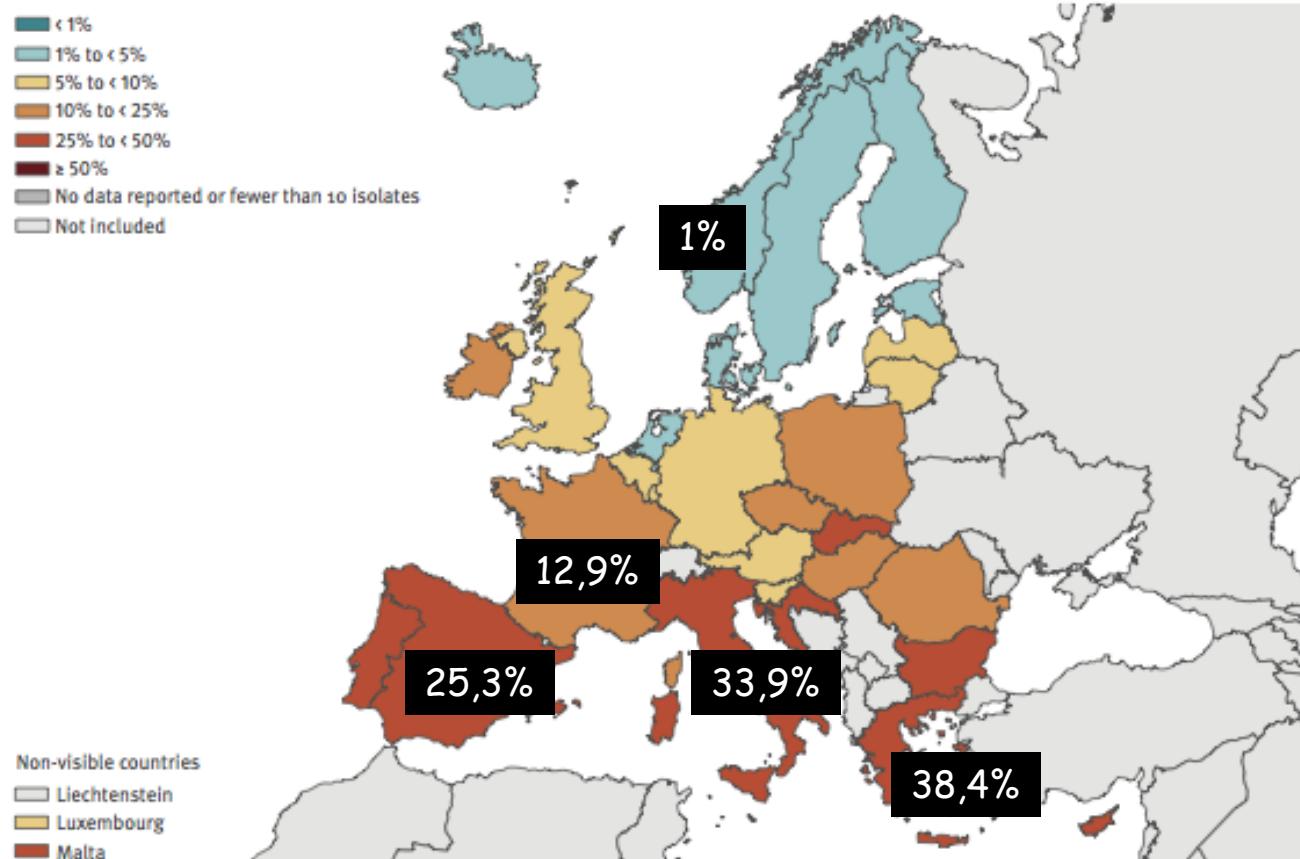
SARM de l'hôpital et SARM des villes



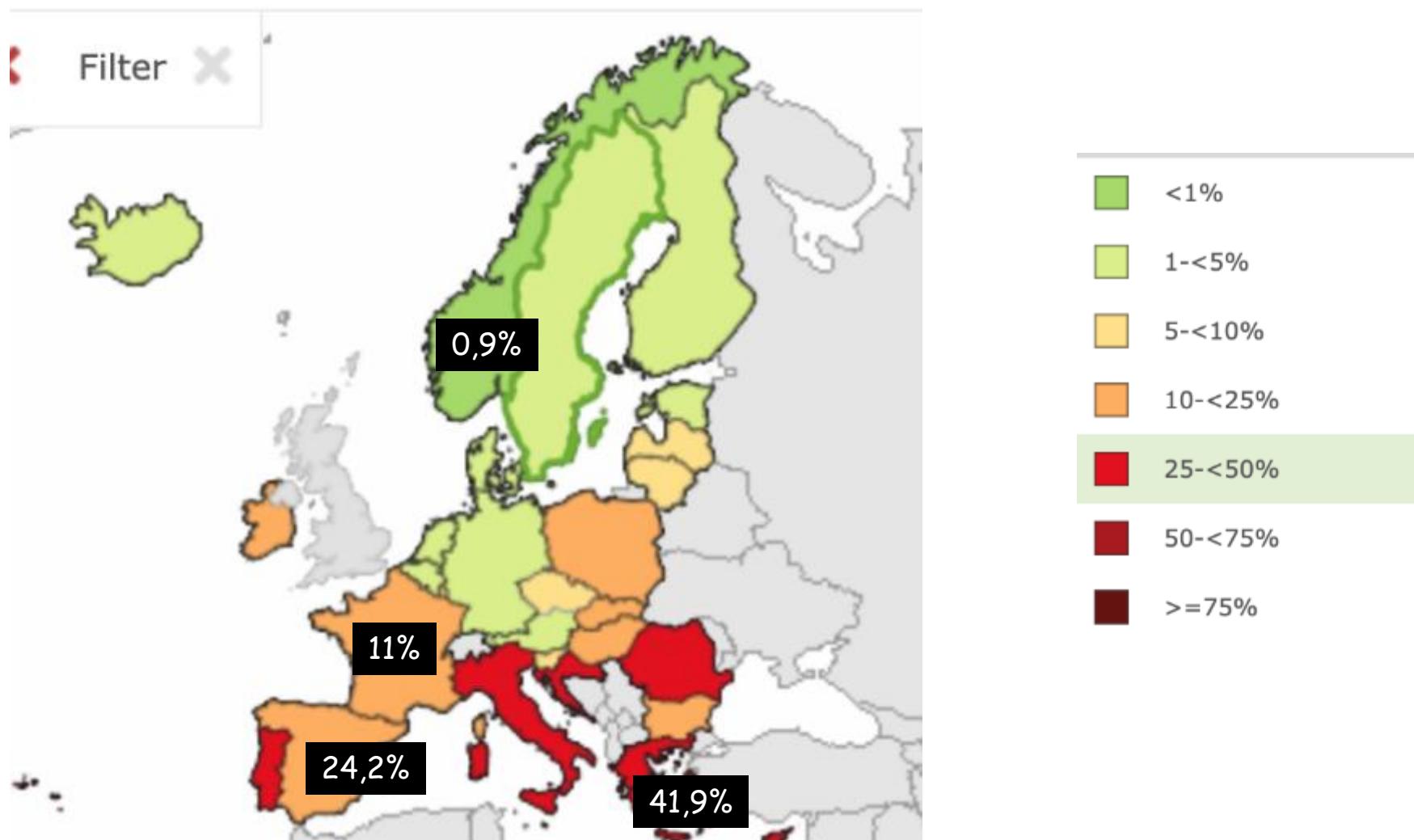
- SARM hospitaliers = HA-MRSA (Healthcare associated MRSA)
 - très résistant +++
 - aminosides, cyclines, quinolones, macrolides
 - Grosse cassette SCCmec → manque de fitness
 - Patients à risque : long séjour
- SARM communautaires = CA-MRSA (community-acquired MRSA)
 - Peu de résistance : Acide Fusidique ± Kanamycine/Tobramycine
 - Cassette SCCmec plus petite, pas de perte de fitness, diffusion rapide

Prevalence des SARM en Europe EARS-NeT 2017

Figure 3.25. *Staphylococcus aureus*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to meticillin (MRSA), by country, EU/EEA countries, 2017



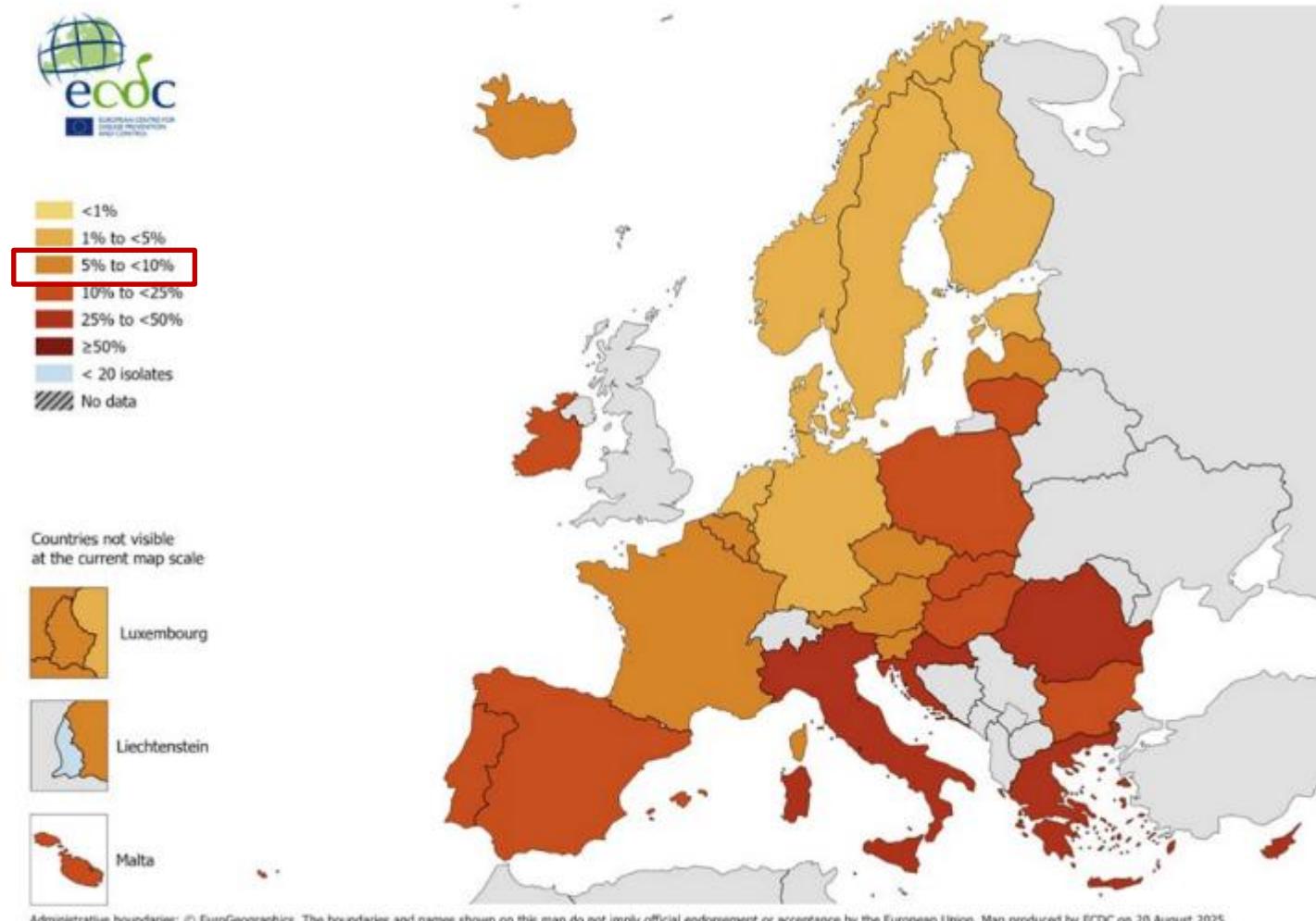
Prevalence des SARM en Europe EARS-NeT 2021



Prevalence des SARM en Europe

EARS-NeT 2024

Figure 8. *Staphylococcus aureus*. Percentage of invasive isolates resistant to meticillin (MRSA)^a, by country, EU/EEA, 2024



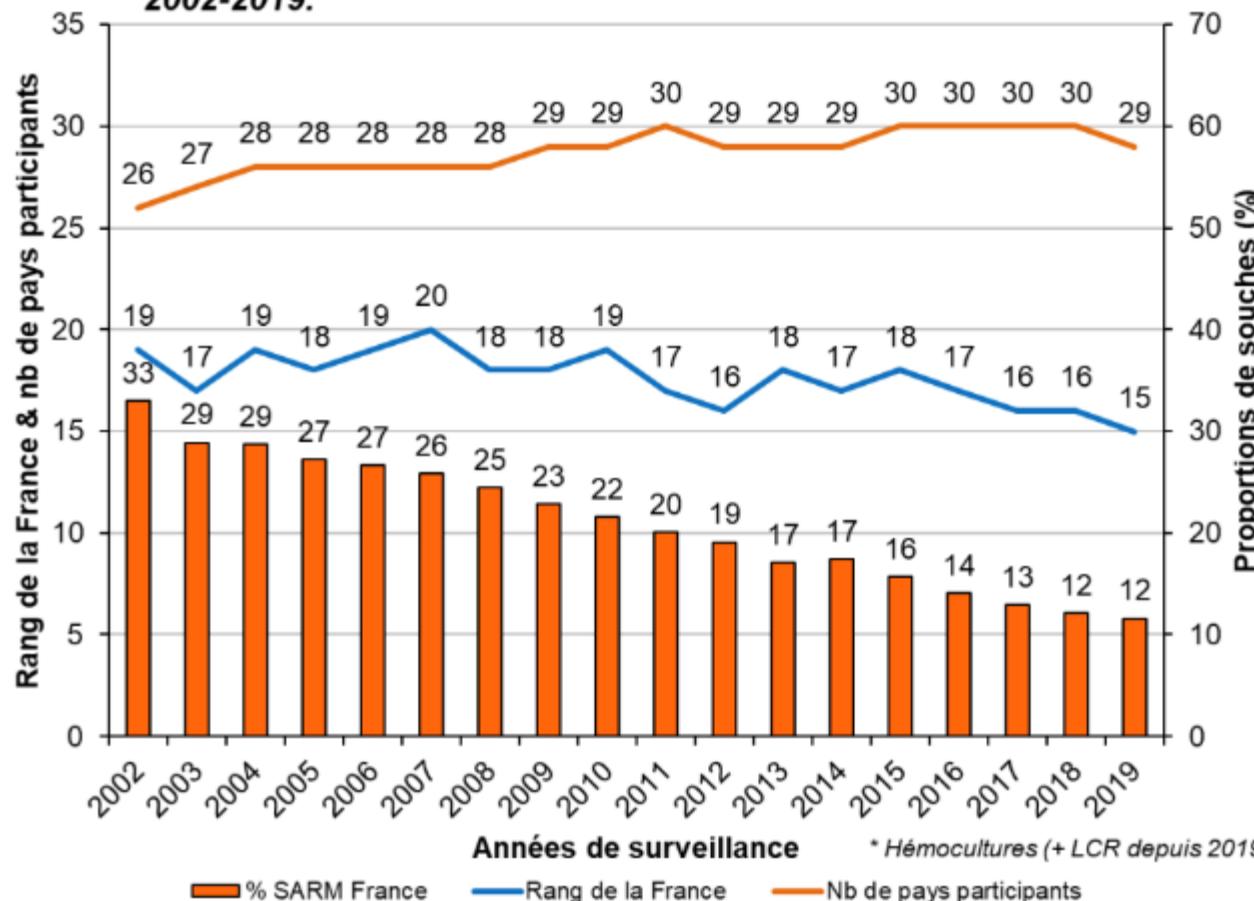
EARs-Net France, 2002-2019

Staphylococcus aureus

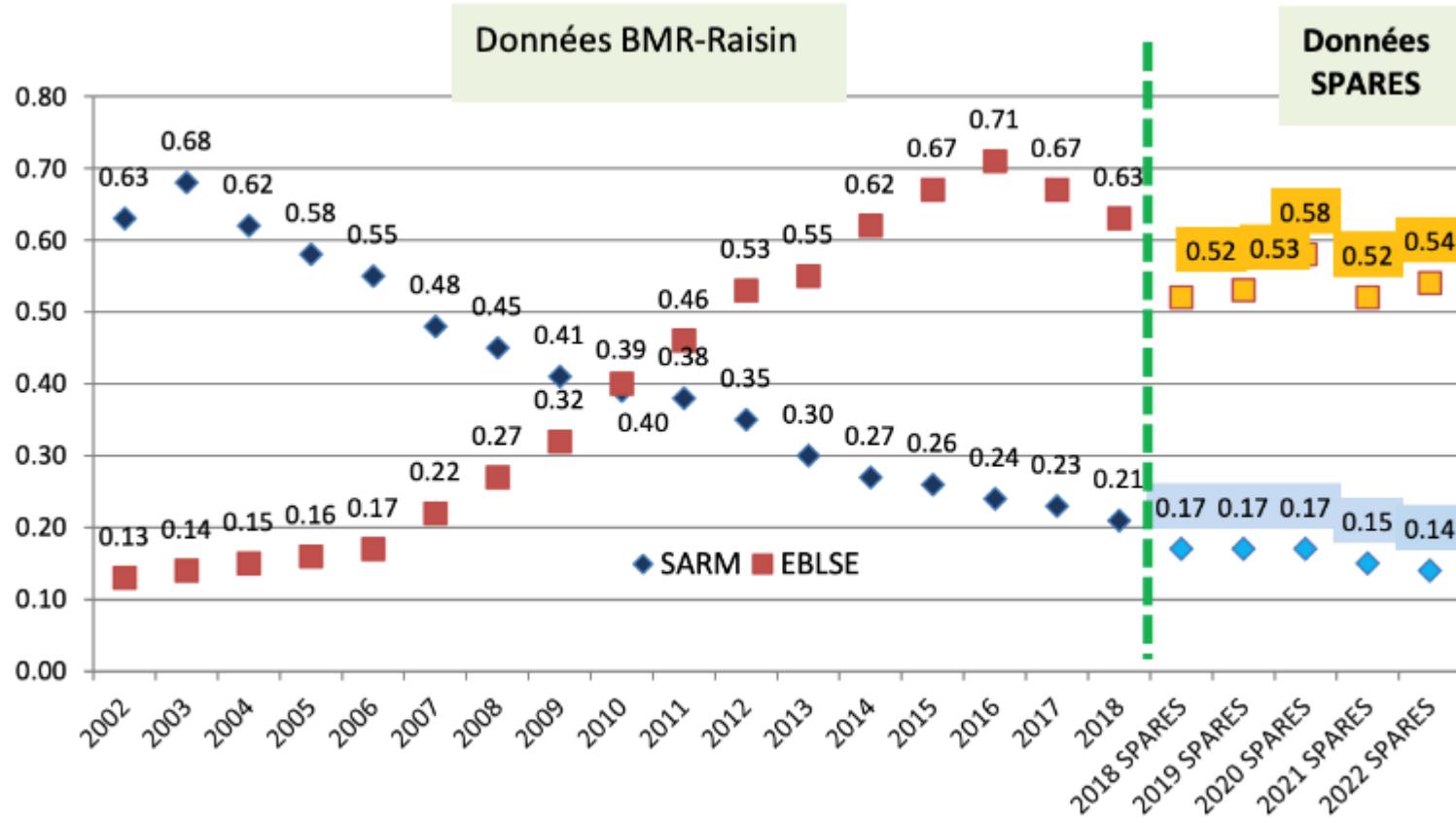
4 890 souches par an en moyenne, 6 723 souches en 2019

Staphylococcus aureus

Prélèvements d'infections invasives*, EARS-Net France
2002-2019.

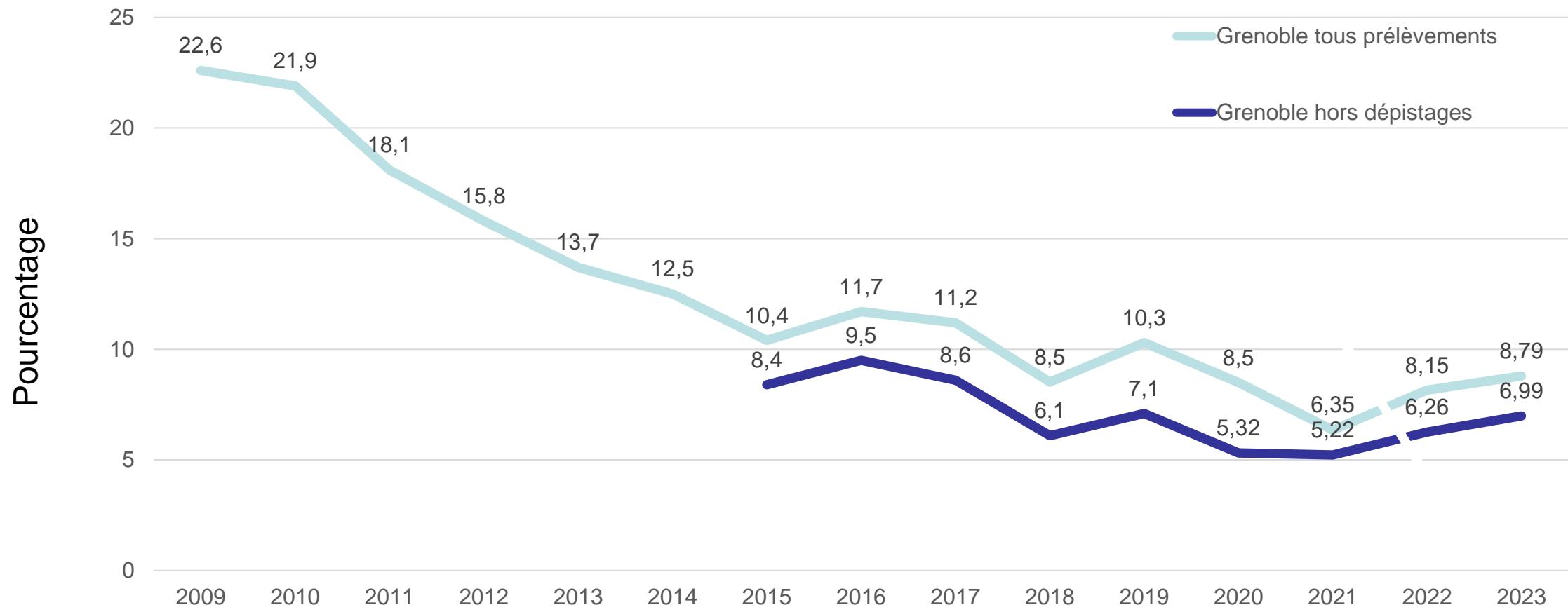


Évolution entre 2002 et 2022 de l'incidence (nombre de souches pour 1 000 J H) des SARM



En 2022, parmi les souches de *Staphylococcus aureus*, le pourcentage de résistance à la méticilline était de 12,0%

Epidémiologie CHU Grenoble



Prévalence des SARM communautaires

- Bien que la diffusion des souches CA-MRSA soit mondiale, leur distribution n'est pas géographiquement uniforme.
 - Etats-Unis : 59% des *S. aureus* isolés des infections de la peau et de tissus mous d'origine communautaire. Situation alarmante !
 - Afrique du Nord, prévalence des CA-MRSA est de 48,8 %.
 - En Europe, la distribution n'est pas uniforme :
 - pays à faible diffusion : Royaume-Uni avec moins de 2 % de CA-MRSA
 - pays à forte diffusion telle la Grèce avec 75 % de souches CA-MRSA
 - En France, prévalence des CA-MRSA faible : 3,6 %

Staphylocoque et aminosides

- inactivation enzymatique :
 - ANT = aminosides nucléotidyltransférase
 - AAC = aminosides acétyltransférase
 - APH = aminosides phosphotransférase
- souvent plusieurs enzymes par souche
- gentamicine R \Rightarrow R à tous les aminosides

Phénotypes	Enzymes	Kanamycine Amikacine	Tobramycine	Gentamicine Netilmicine
Sauvage		S	S	S
K	APH(3') - III	R	S	S
KT	ANT-(4')-(4'')	R	R	S
KTG	AAC(6')-APH(2'')	R	R	R

Staphylocoque et macrolides

- Mécanisme le plus fréquent = Modification de la cible ARNr 23S par méthylation
- méthylation de l'adénine de l'ARNr 23S (A2058, A2059)
- gène *erm* (A, B ou C): erythromycin ribosome methylase
- phénotype **MLS_B** : macrolides, lincosamides, synergistine B
 - **inductible** : R érythromycine, clarithromycine, azithromycine (macrolides en C14 et C15)
 - **constitutif** : R à tous les macrolides, tétracycline, lincosamides, synergistine B

Génotype	Phénotype	M14 M15	M16	LIN	CLIN	PRI	KET
erm	MLS _B inductible	R	S	S	S	S	S
erm	MLS _B constitutif	R	R	R	R	S	R

M16 : Spiramycine, LIN : lincosamide, CLIN : clindamycine, PRI : pristinamycine, KET : kétolides

Staphylocoques et macrolides

- Devant une souche résistante à l'érythromycine et sensible à la clindamycine, rechercher le caractère inductible de cette résistance
 - Absence d'induction → sensible à la clindamycine, spiramycine et lincomycine.
 - Présence d'induction, → sensible à spiramycine, lincomycine et clindamycine avec le message suivant : **de rares échecs cliniques ont été rapportés par selection de mutants constitutifs résistants.**
- En France, résistance de type MLS_B constitutive
 - dans 2/3 des cas chez les SARM
 - 1/3 chez les SASM
- Résistance par efflux peu fréquente chez *S. aureus* alors que 10% pour les SCN
- Actuellement, en France environ 30% de résistance chez les SASM (8% en 2008) et les SARM

Données antibiogramme *S. aureus* France

Antibiotique	Tous prélèvements confondus	
	Nb total de souches	% (R+)
Kanamycine	38 408	1,9
Gentamicine	55 478	1,8
Tobramycine	46 945	2,6
Fluoroquinolones	56 098	6,1
Tétracycline	38 897	3,1
Erythromycine	51 847	28,3
Pristinamycine	43 476	0,7
Cotrimoxazole	52 025	1,7
Rifampicine	51 622	2,2
Fosfomycine	47 719	0,7
Acide fusidique	49 059	3,5
Vancomycine	38 583	<0,1
Linézolide	42 462	0,1
Daptomycine	4 672	0,6

Tableau 1. Résistance aux antibiotiques des SASM, réseau SPARES 2021.

Antibiotique	Tous prélèvements confondus	
	Nb total de souches	% (R+)
Kanamycine	5 658	24,7
Gentamicine	7 674	8,2
Tobramycine	6 835	23,5
Fluoroquinolones	7 913	73,5
Tétracycline	5 831	10,1
Erythromycine	7 373	27,6
Pristinamycine	6 231	5,2
Cotrimoxazole	7 217	5,1
Rifampicine	7 163	4,8
Fosfomycine	6 807	6,1
Acide fusidique	7 066	16,2
Vancomycine	6 218	0,1
Linézolide	6 287	0,4
Daptomycine	864	1,0

Tableau 2. Résistance aux antibiotiques des SARM, réseau SPARES 2021.

Staphylocoque et autres ATB

- Fluoroquinolones :
 - résistances par mutation des cibles et/ou efflux
 - topoisomérases : ADN gyrase (*gyrA* et *gyrB*) et topoisomérase IV (*parC*, *parE*)
 - résistance croisée : R à toutes les FQ
- Tétracyclines :
 - efflux (tet K, tet L) et modification du ribosome (tet M)
- Rifampicine :
 - résistances par mutation de la cible ARN polymérase : *rpoB*
- Fosfomycine :
 - mutants du système de transport de la fosfomycine
- Acide fusidique :
 - mutants *fusA* codant pour EF-G (facteur d'elongation / ribosome)

Rifampicine, fosfomycine, acide fucidique → PAS de monothérapie

Staphylococcus et glycopeptides

3 catégories

- **GISA**
 - Sensibilité diminuée, population homogène
 - La majorité de la population est de sensibilité diminuée
- **hVISA**
 - Sensibilité diminuée, population hétérogène
 - Une fraction de la population (10^{-6} à 10^{-9}) exprime la résistance
- **VRSA**
 - Résistance vraie
 - Haut niveau de résistance, mécanisme différent



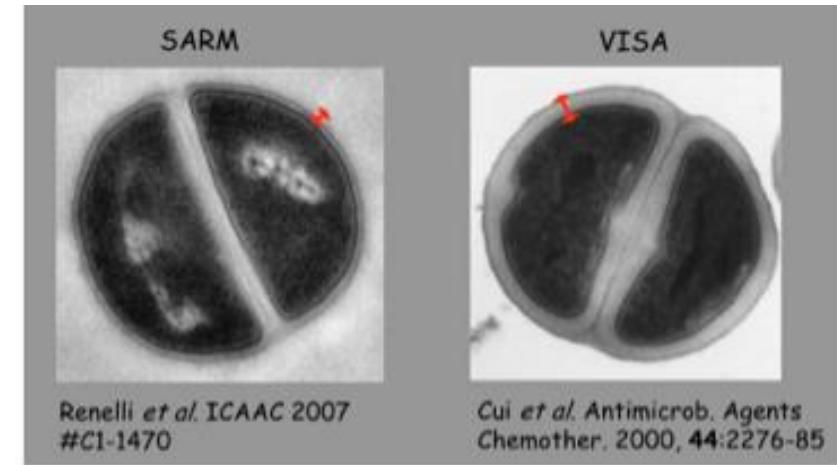
Souche de sensibilité diminuée aux glycopeptides
--> suppression de la catégorie intermédiaire

RECOMMANDATION du CA-SFM pour la détection

- Modification des concentrations critiques des glycopeptides pour les staphylocoques avec différence entre *S. aureus* et SCN en 2011
- CA-SFM 2025
 - *S. aureus* et vancomycine/ teicoplanine : une seule concentration critique (2mg/L)
 - SCN : une seule concentration critique différente pour vancomycine (2mg/L) et teicoplanine (4mg/L)
- La détermination de la sensibilité aux glycopeptides (vancomycine et téicoplanine) doit obligatoirement être réalisée par microdilution en milieu liquide.

Mécanisme de résistance des GISA et hGISA

- **Epaississement de la paroi**
 - Biosynthèse du Peptidoglycane accrue
 - Augmentation des couches polysaccharidiques
- => Augmentation du nombre de cibles des Glycopeptides

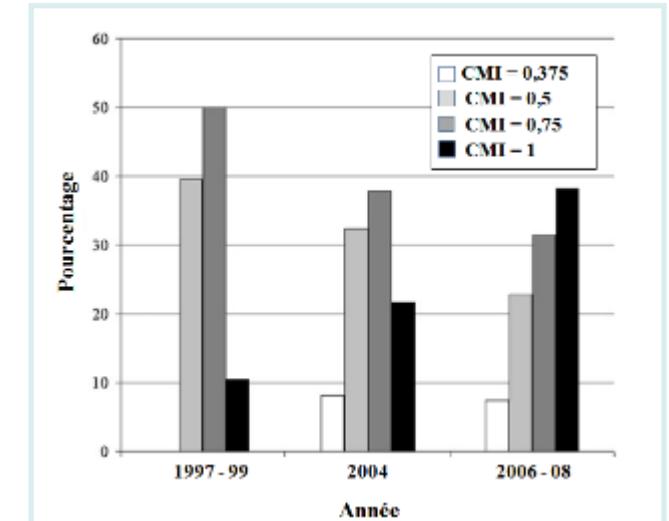


- **Inductible par les Glycopeptides**
- **Pas de support génétique connue**
- **Résistance non transférable**

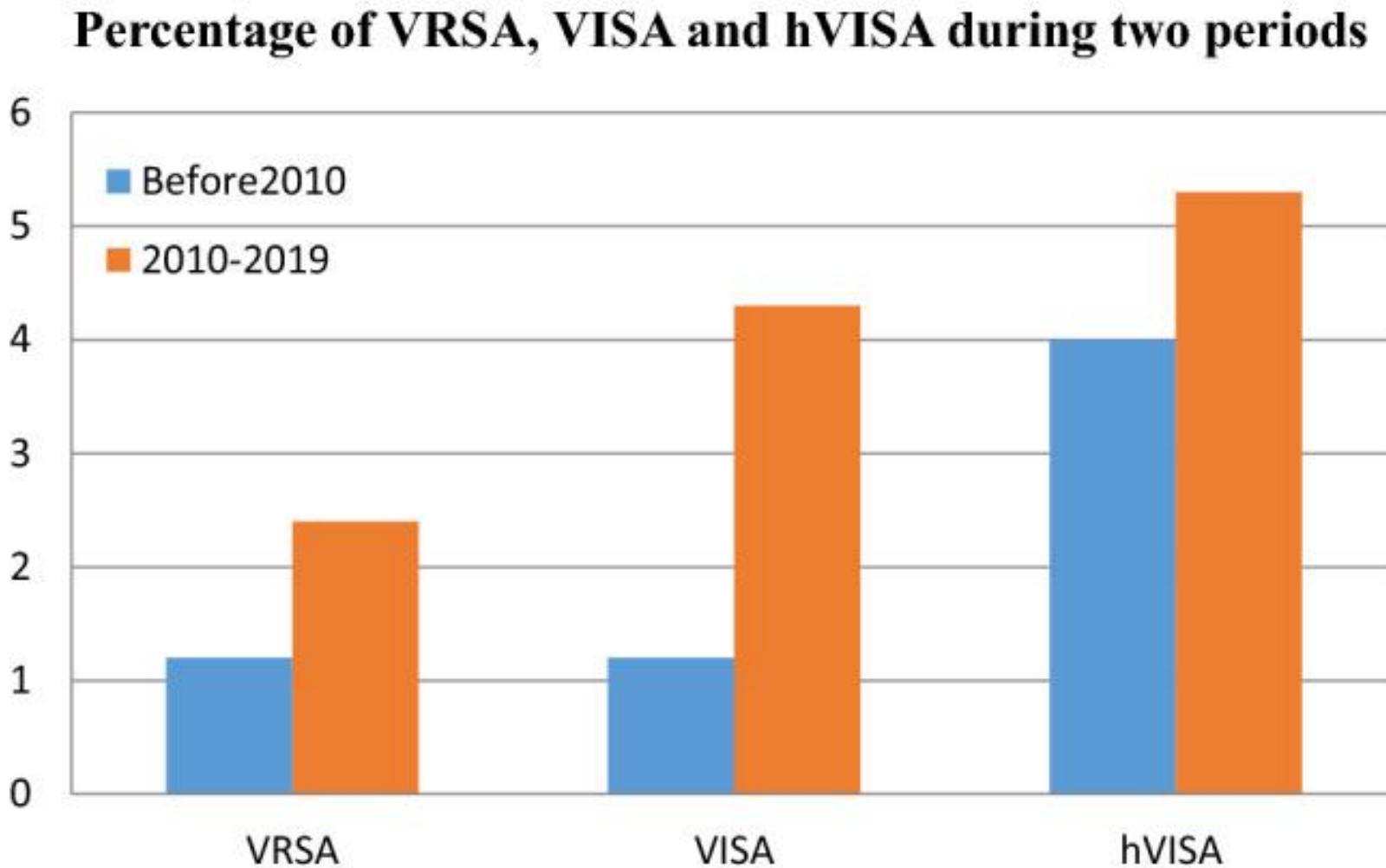
K Sieradzki and A Tomasz. J Bacteriol 1997

Epidémiologie des GISA

- Les souches GISA (homogènes) sont rares
 - Après exposition prolongée à la vancomycine +++
- Les souches hétérogènes (hGISA) sont plus fréquentes
 - 1 à 25 % des SARM selon les études
 - Exceptionnellement SASM
 - Peuvent diffuser en l'absence de sélection par un GP
 - En augmentation = « **Vancomycin creep** »
 - 2000 à 2005 : ↑ de 1 mg/L des CMI vanco vis-à-vis des *S. aureus* catégorisés sensibles

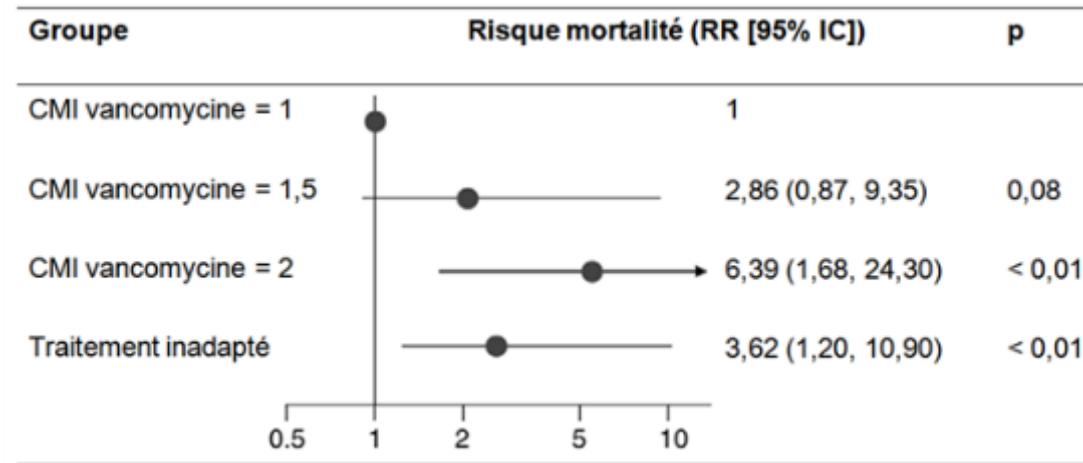


Distribution of VRSA, VISA and hVISA isolates among different continents based on published original and case report studies.



Importance clinique des GISA

- Apparition inquiétante car impasse thérapeutique
- Augmentation des CMI corrélée à une mauvaise évolution clinique



Source : Soriano A., CID, 2008

Commentaire laboratoire : Pour *S. aureus* avec CMI vanco > 1 mg/L, des échecs thérapeutiques ont été rapportés.

=> Nécessaire de les détecter mais difficile

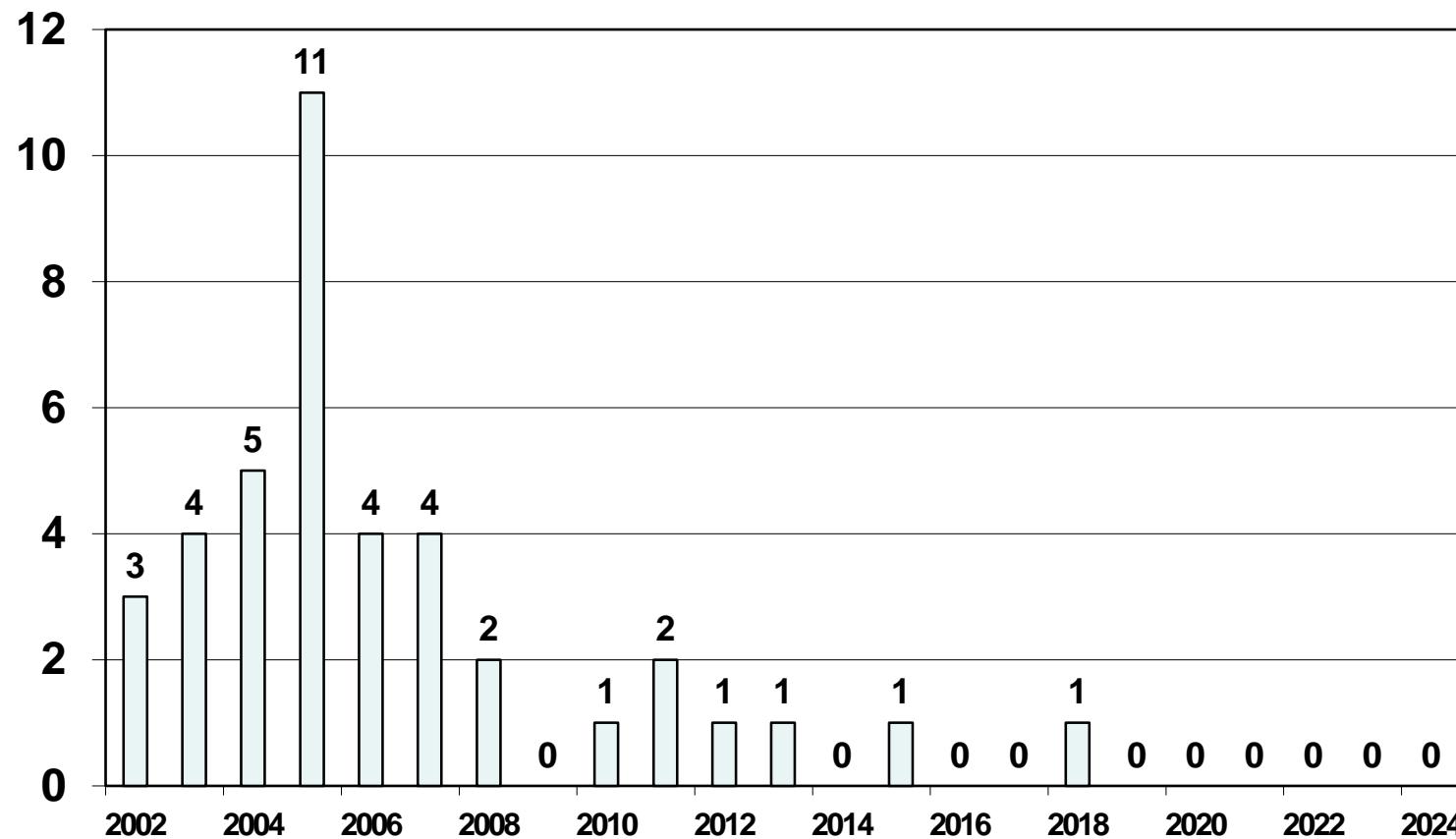
Analyse de populations



Analyse de population : inoculum 2 McF, 50 µl , cœur cervelle



Epidémiologie GISA Grenoble 2002-2024 Nombre de patients



VRSA

- 1ère description en 2002 (Michigan, EU)
- Nombre limité de souches cliniques (n = 52) :

Continent	Country	No.
North America	US	14
South America	Brazil	1
Asia	India	16
	Iran	11
	Pakistan	9
Europe	Portugal	1

- Acquisition de l'opéron *VanA* décrit chez les entérocoques : haut niveau de résistance
- Pas de problèmes de détection

Cong Y, et al. Vancomycin resistant *Staphylococcus aureus* infections: A review of case updating and clinical features. J Adv Res. 2019.

Oxazolidinones

- Linezolide / Tedizolide : famille importante pour les Gram positifs multirésistants
- **Diversité** des mécanismes de résistances
 - Le plus fréquent : mutations de l'ARNr 23S, résistance de haut niveau, R croisée linezolide / tedizolide
 - Acquisition de gènes transférables :
 - Méthylase : gène *cfr*, résistance croisée phénicolés, lincosamides, oxazolidinone (LZD seulement), *pleuromutilines*, *Streptogramines A*
 - ABC transporteur : gène *optrA*, résistance exceptionnelle, R croisée phénicolés, LZD et TZD
 - Gène *poxtA*, résistance exceptionnelle, R croisée phénicolés, LZD et TZD
- Inquiétant :
 - **émergence** de clones résistants (notamment SCN)
 - **maintien** endémique de clones résistants
 - **diffusion** de clones résistants (échelle locale/nationale/internationale)
- Pression de sélection : rôle majeur = **surveillance des consommation**

Résistance aux oxazolidinones - CHUGA

	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
Patients porteurs S. aureus R linezolide	3 (dont 1 muco et 2 connus)	2 (dont 1 connu)	0	0	0	2 (1 muco et 1 guinéen)	0	0	0	0	0	0	0
Patients porteurs SCN R linezolide	20	14	38	28	16	27	14	11	18 (dont 9 contrôlés en CMI)	9 (dont 4 contrôlés en CMI)	3 (1 contrôlé en CMI)	8 (dont 4 contrôlés en CMI)	10 (dont 7 contrôlés en CMI)

Daptomycine

- **Lipopeptide cyclique** produit par *Streptomyces roseosporus*.
- Actif contre les bactéries Gram positives y compris le SARM et *S. aureus* de sensibilité diminuée à la vancomycine
- Mécanisme d'action : liaison à la membrane cytoplasmique bactérienne en présence de concentrations physiologiques d'ions calcium (50 µg/ml) → dépolarisation due à la perte d'ions du cytoplasme. L'altération de l'homéostasie cellulaire conduit à la mort cellulaire.
- Isolement de *S. aureus* non sensibles à la daptomycine chez des patients traités à la daptomycine, des patients ayant reçu d'autres antibiotiques et même de patients non traités
- **Résistance inhabituelle en milieu clinique.**
- Différents mécanismes ont été proposés

Table 1

Mutations associated to daptomycin-resistance in *S. aureus*.

Genes	Origin of daptomycin-resistant isolates				
	<i>In vitro</i> *	Clinical isolates	<i>In vitro</i> *	<i>In vitro</i> *	Clinical isolates
<i>mpf</i>	P314L	S295L		L826F	G61V
	T345I	L826F			S295L
	T345A				S337L
					I420N
<i>ycg</i> (<i>walK</i>)					T345I
	S221P	Adenine 26121	L9F		I471T
<i>rpoB</i>	R263C	insertion			
	I953S				L468Q
<i>rpoC</i>	A1086V				A477D
	F632S				
<i>cls2</i>	Q961K				
			T33N		A23V
					L52F
<i>pgsA</i>					F60S
			V59N		
			A64V		
<i>agrA</i>			K65R S177F		
				Y100Stop	
					Adenine 712 deletion
<i>prs</i>			A234V		
<i>pnpA</i>			L346P		
Reference	22	22	19	27	27

*Resistant mutants obtained in vitro from type strains.

Résistance à la daptomycine au CHU de Grenoble

- En 2019 : 1 souche SARM résistante daptomycine
- En 2020 : 2 souches R daptomycine dont un GISA et un SARM
- En 2021 : 1 souche SASM R daptomycine confirmée par le CNR
- En 2022 : 2 souches de SARM R daptomycine, confirmées en CMI et par le CNR
- En 2023 : 1 souche de SASM R daptomycine, confirmée en CMI et par le CNR

Résistance à la daptomycine au CHU de Grenoble

- En 2019 : 1 souche SARM résistante daptomycine
- En 2020 : 2 souches R daptomycine dont un GISA et un SARM
- En 2021 : 1 souche SASM R daptomycine confirmée par le CNR
- En 2022 : 2 souches de SARM R daptomycine, confirmées en CMI et par le CNR
- En 2023 : 1 souche de SASM R daptomycine, confirmée en CMI et par le CNR
- En 2024 : 3 souches R daptomycine : 1 SARM et 2 SASM, confirmation CMI et CNR (dont 2 patients du CHV)

Dalbavancine

- **Lipoglycopeptide** à longue demi-vie → espacer les administrations et diminuer leur nombre (une par semaine ou tous les 15 jours)
- AMM : infection de la peau et des tissus mous
- IOA, endocardites



International Journal of Antimicrobial Agents
Volume 54, Issue 5, November 2019, Pages 668-672



Short Communication

French national cohort of first use of dalbavancin: A high proportion of off-label use

Dinh A, et al. Int J Antimicrob Agents. 2019 Nov;54(5):668-672.

Dalbavancine

Nouveauté depuis
CA-SFM 2024

Glycopeptides et lipoglycopeptides	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)			Notes Chiffres : commentaires généraux ou portant sur les concentrations critiques Lettres : commentaires portant sur les diamètres critiques		
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT			
La méthode de référence pour la détermination des CMI des glycopeptides est la microdilution en milieu liquide (norme ISO 20776-1). La détermination de la sensibilité aux glycopeptides ne doit pas être réalisée par diffusion en milieu gélosé.										
Pour les utilisateurs d'automates, les souches pour lesquelles la CMI de la téicoplanine ET la CMI de la vancomycine sont ≤ 1 mg/L peuvent être catégorisées « sensibles » aux glycopeptides. Il est recommandé de déterminer la CMI par microdilution en milieu liquide des souches pour lesquelles la CMI déterminée par un automate est > 1 mg/L pour la téicoplanine ou pour la vancomycine.										
Les souches de <i>S. aureus</i> ayant une CMI vancomycine et/ou téicoplanine > 1 mg/L par microdilution en milieu liquide peuvent être envoyées à un laboratoire référent pour confirmation du caractère GISA ou hétéroGISA (la méthode de référence permettant de confirmer ce phénotype étant l'analyse de population).										
Dalbavancine ¹	0,25 ²	0,25 ²			Note ^A	Note ^A		<p>1. [...] Des souches sensibles aux glycopeptides (vancomycine, téicoplanine) peuvent être résistantes à la dalbavancine ; la dalbavancine (et par extension les autres lipoglycopeptides – oritavancine et télavancine) doivent être testés séparément, même si les glycopeptides apparaissent sensibles.</p> <p>2. Les CMI de la dalbavancine, de l'oritavancine ou de la télavancine doivent être déterminées par microdilution en milieu liquide, et le milieu doit être supplémenté avec du polysorbate-80 à la concentration finale de 0,002 %. Suivre les recommandations du fabricant pour les méthodes commercialisées. Les autres méthodes de détermination de la CMI (bandelettes à gradient de concentration) ne doivent pas être utilisées.</p> <p>3. Pour <i>S. aureus</i> et la vancomycine, des échecs thérapeutiques ont été rapportés avec des souches de CMI > 1 mg/L. Le compte rendu peut faire l'objet d'un commentaire précisant ce risque.</p> <p>A. Pour les glycopeptides et les lipoglycopeptides, déterminer la CMI (microdilution en milieu liquide uniquement). La méthode des disques ne doit pas être utilisée, car elle ne permet pas de différencier les souches sensibles des souches de sensibilité diminuée.</p>		
Oritavancine ¹ , <i>S. aureus</i>	0,125 ²	0,125 ²			Note ^A	Note ^A				
Téicoplanine, <i>S. aureus</i>	2	2			Note ^A	Note ^A				
Téicoplanine, SCN	4	4			Note ^A	Note ^A				
Télavancine ¹ , SARM	0,125 ²	0,125 ²			Note ^A	Note ^A				
Vancomycine ³ , <i>S. aureus</i>	2	2			Note ^A	Note ^A				
Vancomycine, SCN	2	2			Note ^A	Note ^A				

Dalbavancine et résistance

- Littérature : quelques cas rapportés (*S. epidermidis*)
 - Al Janabi J et al. J Antimicrob Chemother. 2023 Mar 2;78(3):669-677
 - Ruffier d'Epenoux L, et al. JAC Antimicrob Resist. 2024 Oct 18;6(5):dlae163
 - Données CNR 2024 :
 - 7 souches résistantes à la dalbavancine (5 *S. epidermidis* et 2 *S. haemolyticus*)
 - Toutes résistantes à la méticilline et à la teicoplanine
 - 6/7 résistantes à la vancomycine
 - 4/7 résistantes à la daptomycine,
- diminution de sensibilité croisée entre glycopeptides classiques (vancomycine, teicoplanine), lipoglycopeptides (dalbavancine) et lipopeptides (daptomycine).

STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE

Résistances naturelles

- Pénicillines M
- Aminosides (bas niveau)
- Acide nalidixique
- Fluoroquinolones (sauf lévofloxacine et moxifloxacine)
- Colistine

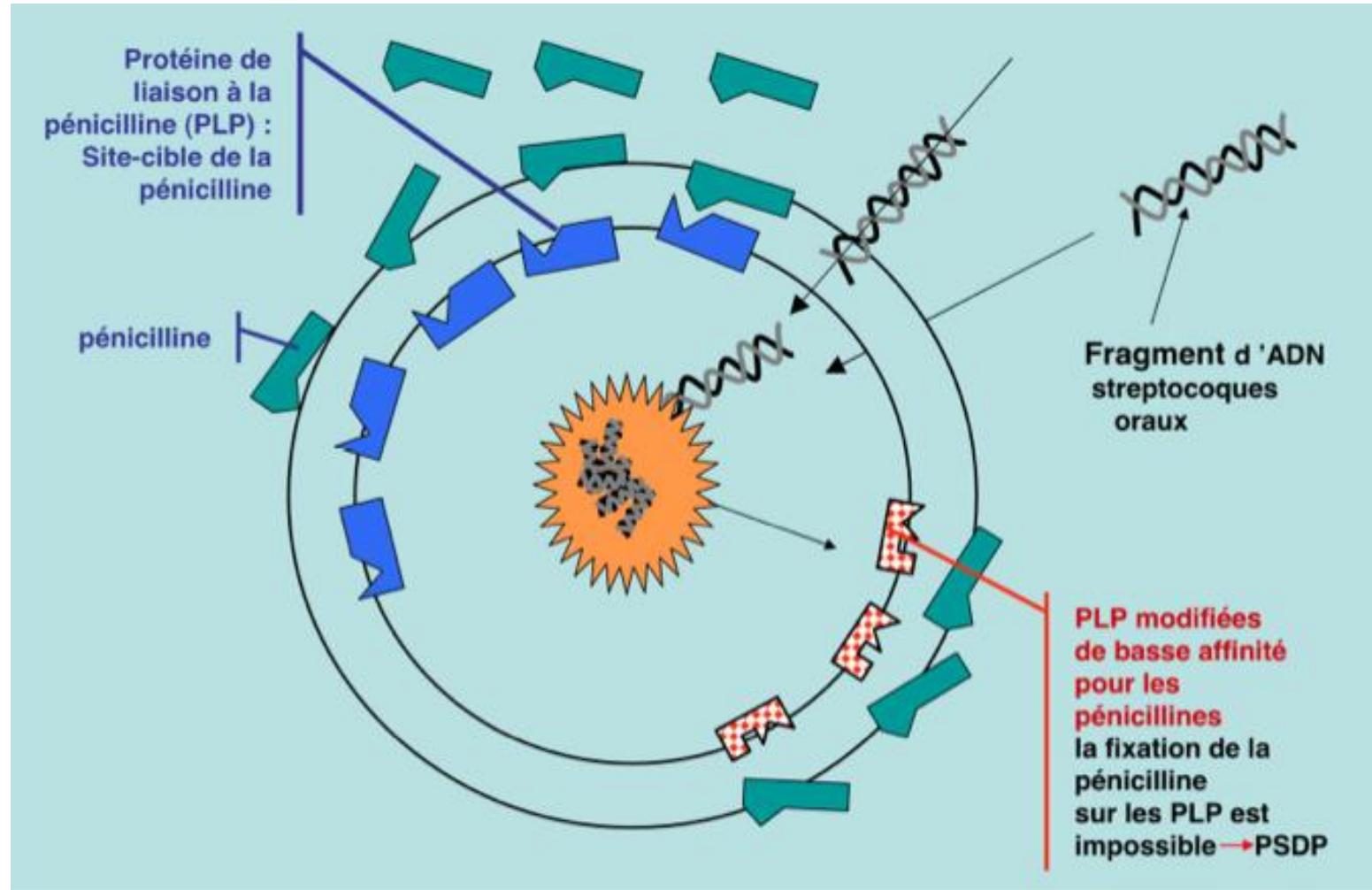
β-lactamines

- cibles = protéines de liaison à la pénicilline (PLP)
- Chez *S. pneumoniae*, six PLP :
 - 3 de classe A (transpeptidase et glycosyltransférase): PLP 1a, PLP1b, PLP2a
 - 2 de classe B PLP2x et PLP2b
 - et une PLP3 (carboxypeptidase)
- Résistance = résulte de modifications qualitatives et quantitatives des PLP

Résistance aux β -lactamines

- Résistance chromosomique → **gènes mosaïques**
 - recombinaison de séquences « résistantes » qui proviennent de gènes homologues d'espèces voisines (*S. mitis*, *S. sanguis*, *S. oralis*),
 - transferts entre pneumocoques sensibles et résistants
- Touche essentiellement : PLP1a, 2x, 2a, 2b
- Chaque β -lactamine semble agir par l'intermédiaire de plusieurs PLP préférentielles :
 - R variable et dissociée aux pénicillines G, A et dérivés, céphalosporines 3ème génération
 - **La CMI de chaque molécule ne peut être déduite de celle de la pénicilline G**
- Pas de test moléculaire prédictif de la résistance

Résistance par modification de la cible

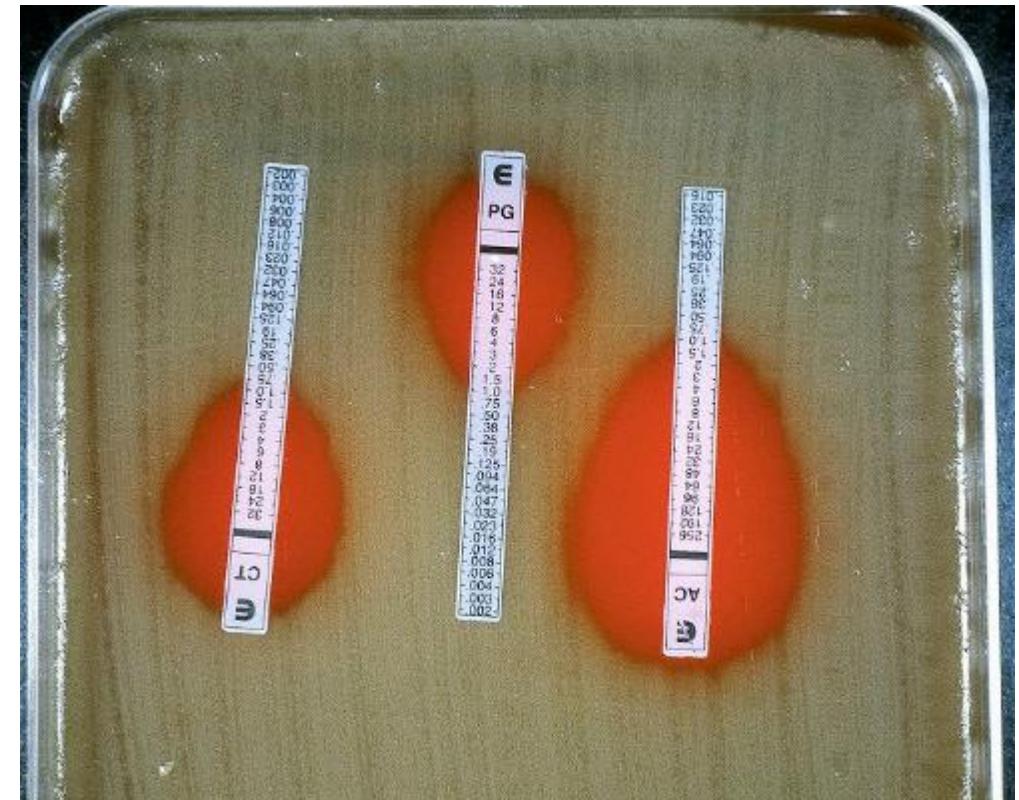


Détection des PSDP : Pneumocoque de Sensibilité Diminué aux Pénicillines

- CASFM :
- Méthode de diffusion en gélose; Disque d'oxacilline (μg)
 - Diamètre OXA-1
 - ≥ 20 mm: souche sensible à la pénicilline et aux autres β -lactamines
 - Diamètre OXA-1 $< 20\text{mm} \rightarrow$ **souche de sensibilité diminuée = PSDP** \rightarrow *mais n'apprécie pas le niveau de résistance*
 - **En cas de méningite : Peni G et Peni V rendues R**
 - **En dehors de méningite : Peni G et autres beta-lactamines** Déterminer la CMI de l'antibiotique et interpréter en fonction des concentrations critiques.
- Mesure la **CMI** par **E-test** à la pénicilline et autres β -lactamines utilisées en clinique

CMI β -lactamines

- CMI déterminées par E-test



Interprétation CA-SFM 2025

Pénicillines ¹	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)			Notes Chiffres : commentaires généraux ou portant sur les concentrations critiques Lettres : commentaires portant sur les diamètres critiques
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
Oxacilline (dépistage) ¹	NA	NA		1 unité	20 ^A	20 ^A		<p>1/A. Le disque d'oxacilline chargé à 1 µg peut être utilisé pour exclure tout mécanisme de résistance aux β-lactamines (voir tableau complémentaire en page précédente). Si le test de dépistage est négatif (diamètre autour du disque d'oxacilline ≥ 20 mm), les souches peuvent être catégorisées « sensibles » aux β-lactamines listées dans les tableaux. Le test de dépistage avec le disque d'oxacilline ne peut pas apprécier le niveau de résistance à la pénicilline G ou aux autres β-lactamines et (à l'exception du disque de pénicilline G, voir note B) l'utilisation d'autres disques de β-lactamines ne permet pas de déterminer le niveau de résistance à ces β-lactamines. En conséquence, notamment en cas d'infection grave, d'échec clinique ou si le test de dépistage est positif (souche de sensibilité diminuée : diamètre autour du disque d'oxacilline < 20 mm), il y a lieu de déterminer la CMI d'au moins une des β-lactamines dont les propriétés pharmacodynamiques sont compatibles avec une efficacité thérapeutique (amoxicilline, céfotaxime, ceftriaxone).</p> <p>2. Les bandelettes à gradient de concentration sous-estiment la CMI de la pénicilline G pour <i>S. pneumoniae</i> (se référer au warning du site de l'EUCAST) [...].</p> <p>3. Ne pas rendre l'ampicilline sur le compte rendu, rendre à la place la catégorisation de l'amoxicilline : les souches catégorisées « sensibles à posologie standard » à l'ampicilline (CMI ≤ 0,5 mg/L) peuvent être catégorisées « sensibles à posologie standard » à l'amoxicilline ; pour les souches catégorisées « sensibles à forte posologie » ou « résistantes » à l'ampicilline (CMI > 0,5 mg/L), il est nécessaire de déterminer la CMI de l'amoxicilline.</p> <p>4. Sensibilité de la pipéracilline déduite de la sensibilité de l'ampicilline dans les indications autres que les méningites et les endocardites.</p> <p>B. Le diamètre d'inhibition du disque de pénicilline G ne doit être lu et interprété que pour les souches dont le diamètre autour du disque d'oxacilline est < 20 mm (voir tableau complémentaire à la page précédente).</p>
Pénicilline G	0,06 ²	1 ²		1 unité	Note ^{A,B}	Note ^{A,B}		
Pénicilline G (méningites et endocardites)	0,06 ²	0,06 ²			Note ^A	Note ^A		
[...]								
Ampicilline (dépistage) ³	0,5	1			Note ^A	Note ^A		
Ampicilline (dépistage - méningites et endocardites) ³	0,5	0,5			Note ^A	Note ^A		
Amoxicilline iv	1	2			Note ^A	Note ^A		
Amoxicilline iv (méningites et endocardites)	0,5	0,5			Note ^A	Note ^A		
Amoxicilline per os	0,5	1			Note ^A	Note ^A		
Pipéracilline ⁴	Note ¹	Note ¹			Note ^A	Note ^A		

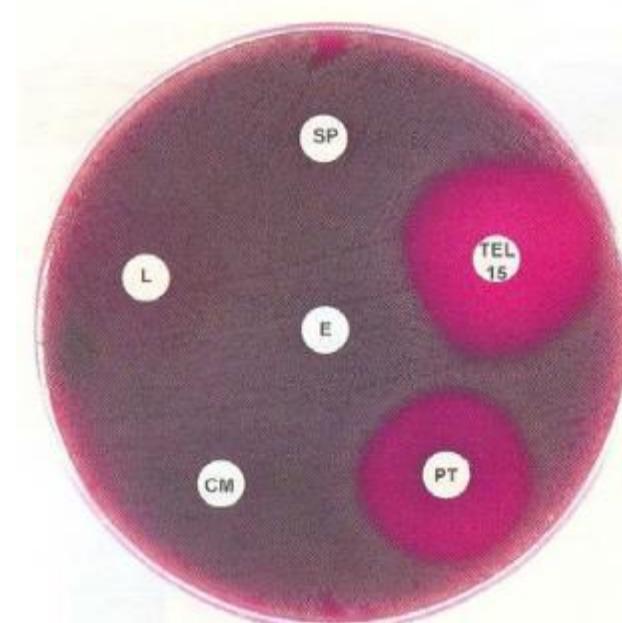
Résistances associées

- La résistance aux β -lactamines est associée dans plus de 50 % des cas à la résistance à une ou plusieurs familles d'antibiotiques : cyclines, macrolides, chloramphénicol ou triméthoprime-sulfaméthoxazole.

Résistance aux Macrolides

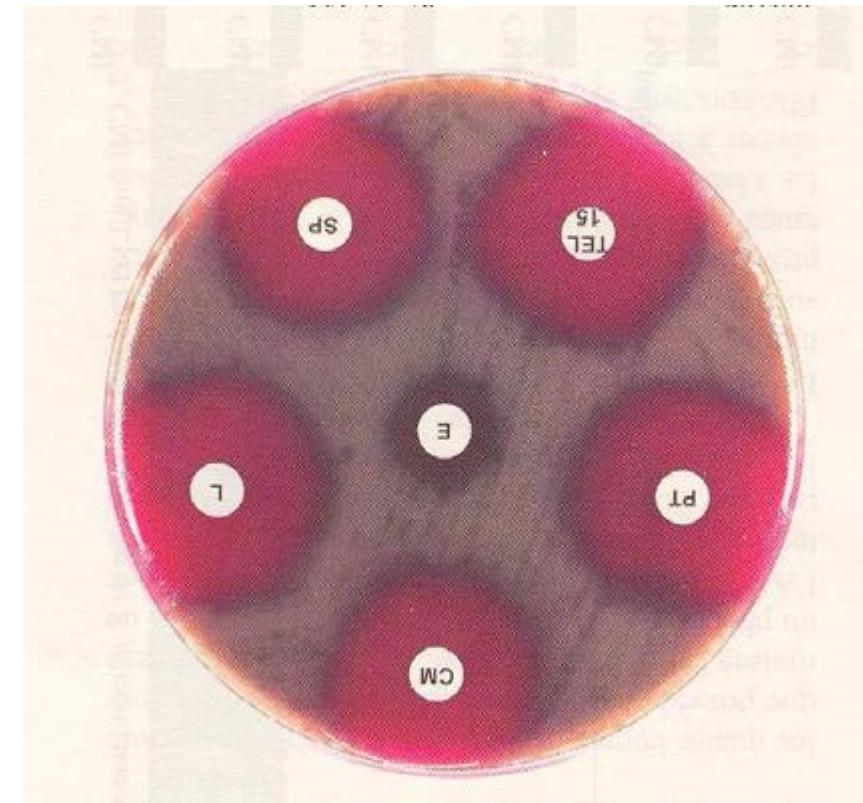
1. Modification de la cible ARNr 23S: méthylation

- méthylation de l'ARNr 23S (A 2058)
- gène *erm* (B): erythromycin ribosome methylase
- phénotype MLSb: résistance croisée aux macrolides, lincosamides, synergistine B
 - inductible : R à tous les macrolides, lincosamides, synergistine B, S télihromycine
 - constitutive : idem + télihromycine
- Pristinamycine reste S



Résistance aux Macrolides

- Efflux : phénotype M
 - gène *mef* (A), système d'efflux MFS
 - R inducible aux macrolides en C14 (érythromycine) et C15 (azithromycine)
 - Spiramycine et téliithromycine : Sensible

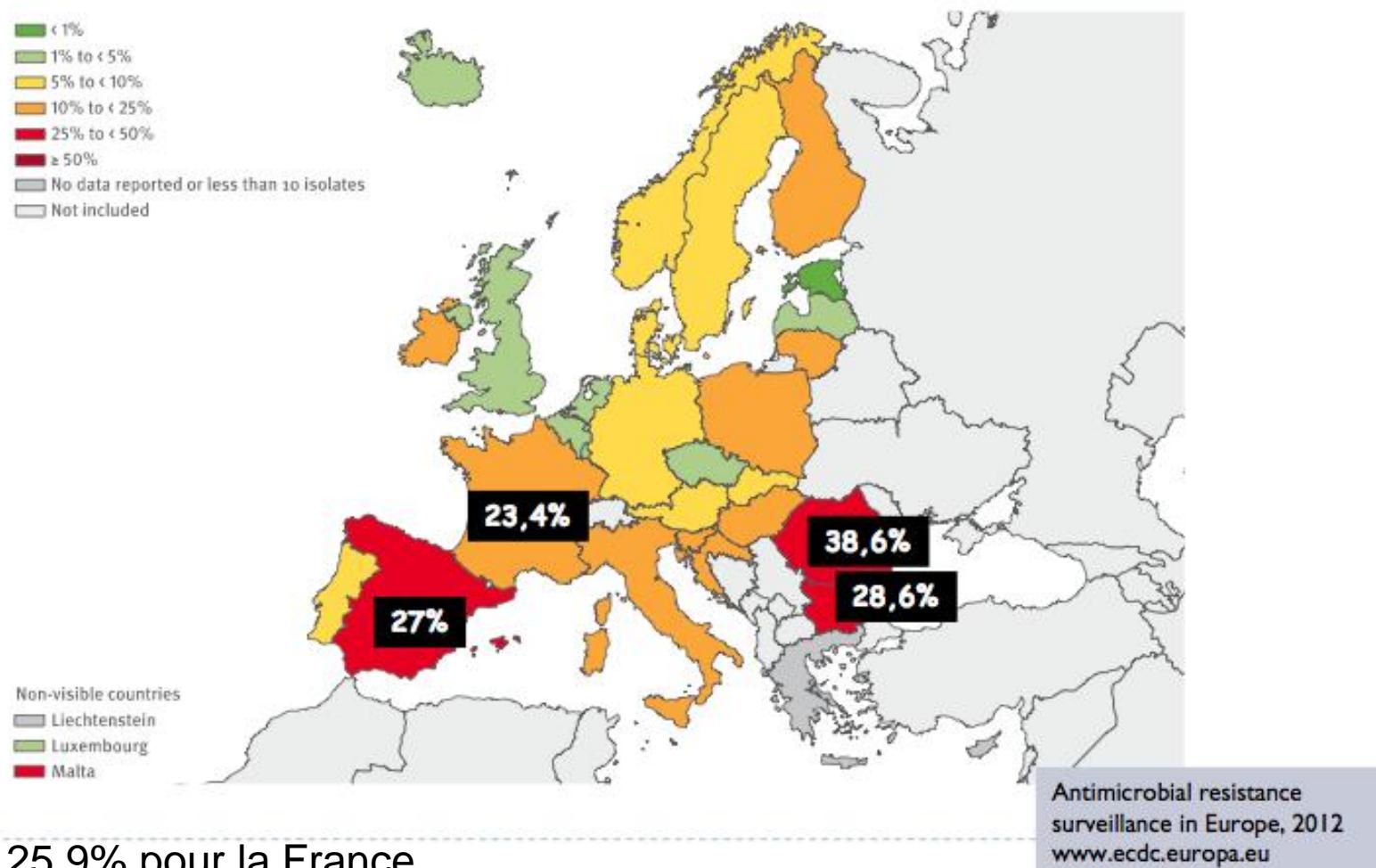


Fluoroquinolones

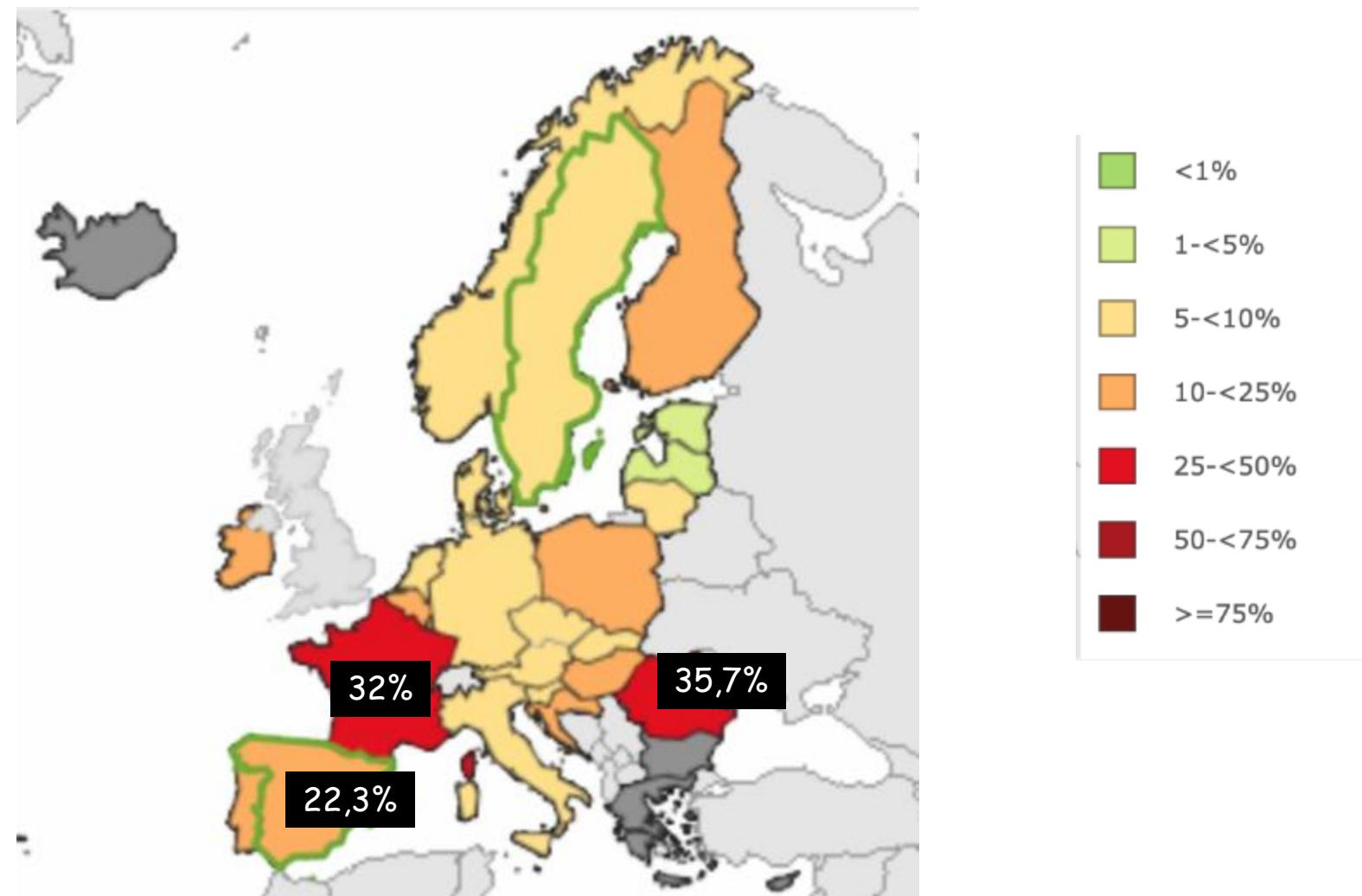
- Résistance naturelle aux quinolones de première génération
- Faible sensibilité à la péfloxacine, l'ofloxacine et la ciprofloxacine.
- Fluoroquinolones les plus actives :
 - **levofloxacine, moxifloxacine**
 - niveau de résistance observé est encore faible en France (< 2 %)
 - deux mécanismes de résistance majeurs :
 - la modification de leurs cibles naturelles, l'ADN gyrase et/ou la topo-isomérase IV,
 - l'augmentation de l'expression du mécanisme d'efflux actif qui empêche l'accumulation intrabactérienne des fluoroquinolones en les éjectant dès leur pénétration dans la bactérie.

PSDP en Europe - 2012

Figure 3.36. *Streptococcus pneumoniae*. Percentage (%) of invasive isolates non-susceptible to penicillin (PNSP), by country, EU/EEA countries, 2012

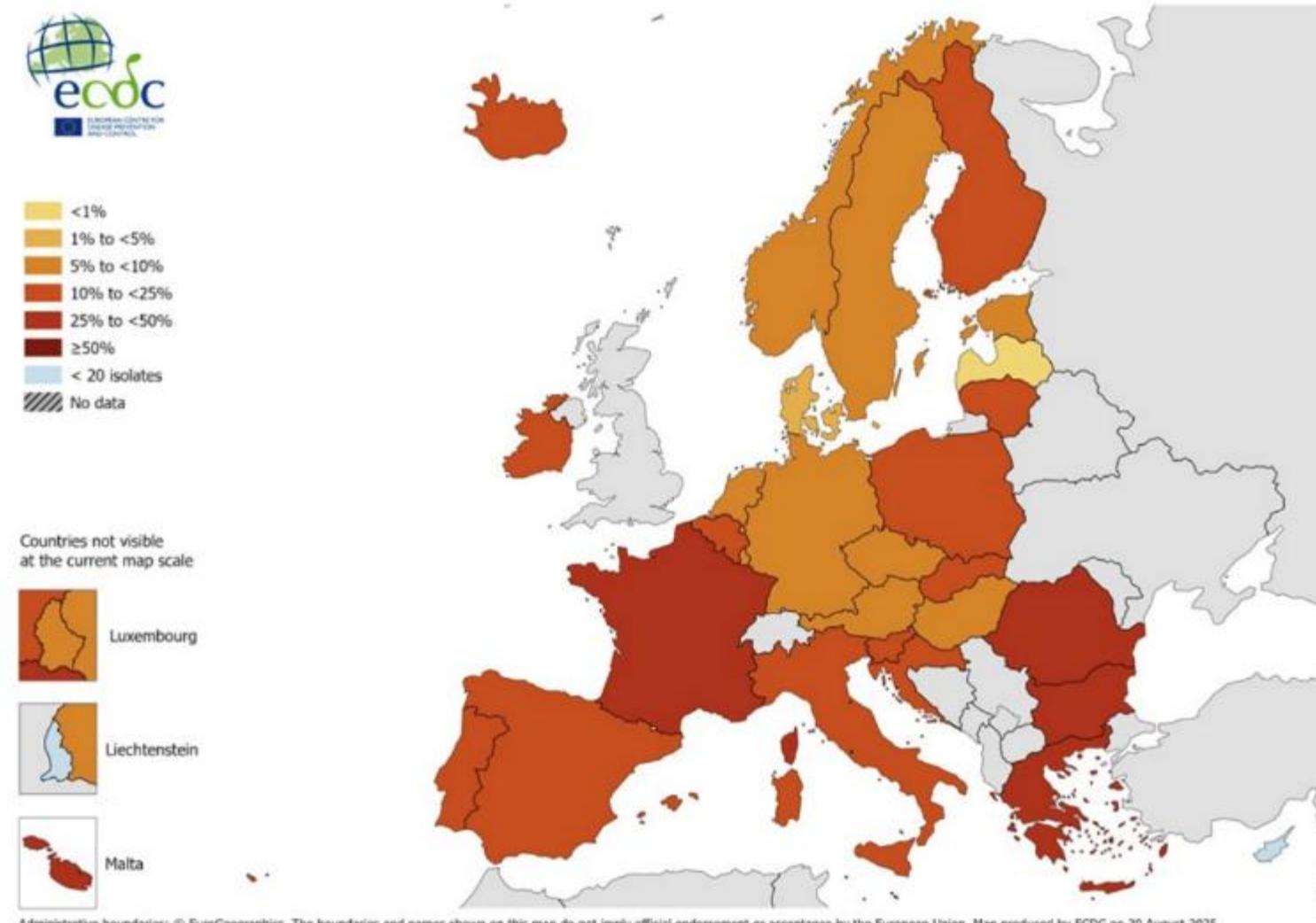


PSDP en Europe - 2021



PSDP en Europe - 2024

Figure 9. *Streptococcus pneumoniae*. Percentage of penicillin^a non-wild type^b invasive isolates, by country, EU/EEA, 2024



Souches de sensibilité diminuée à la pénicilline en France d'après données du CNR

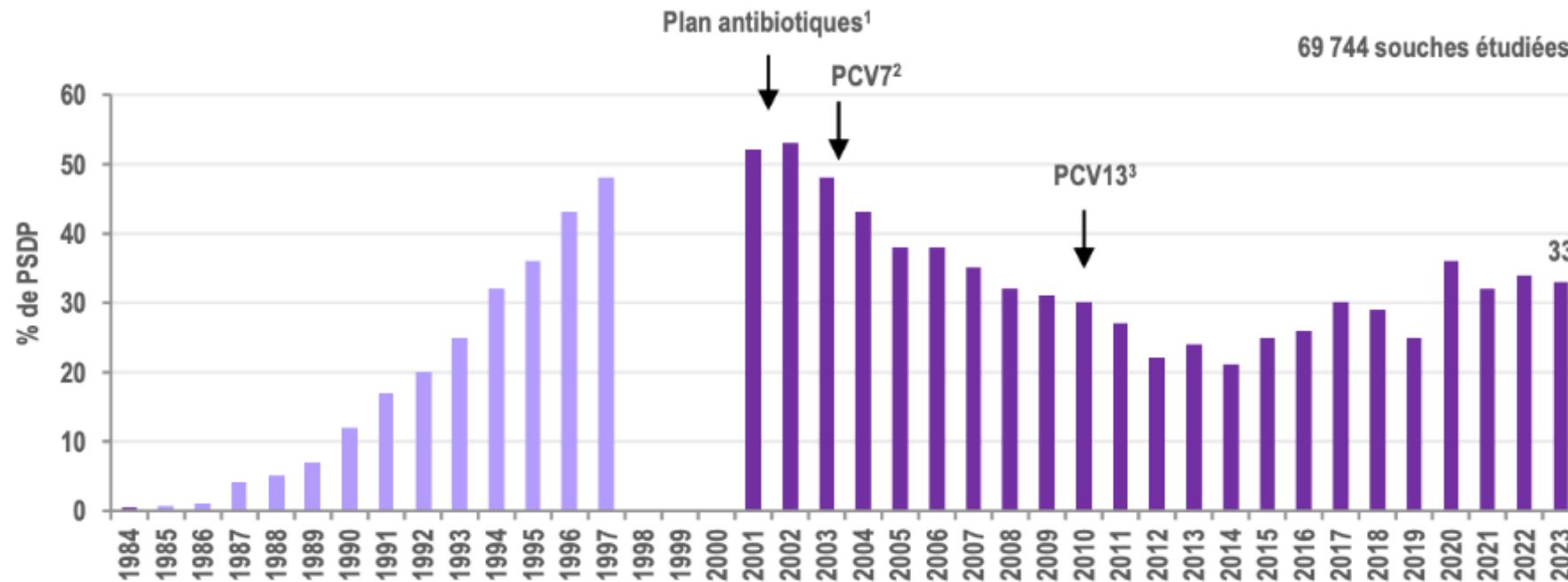
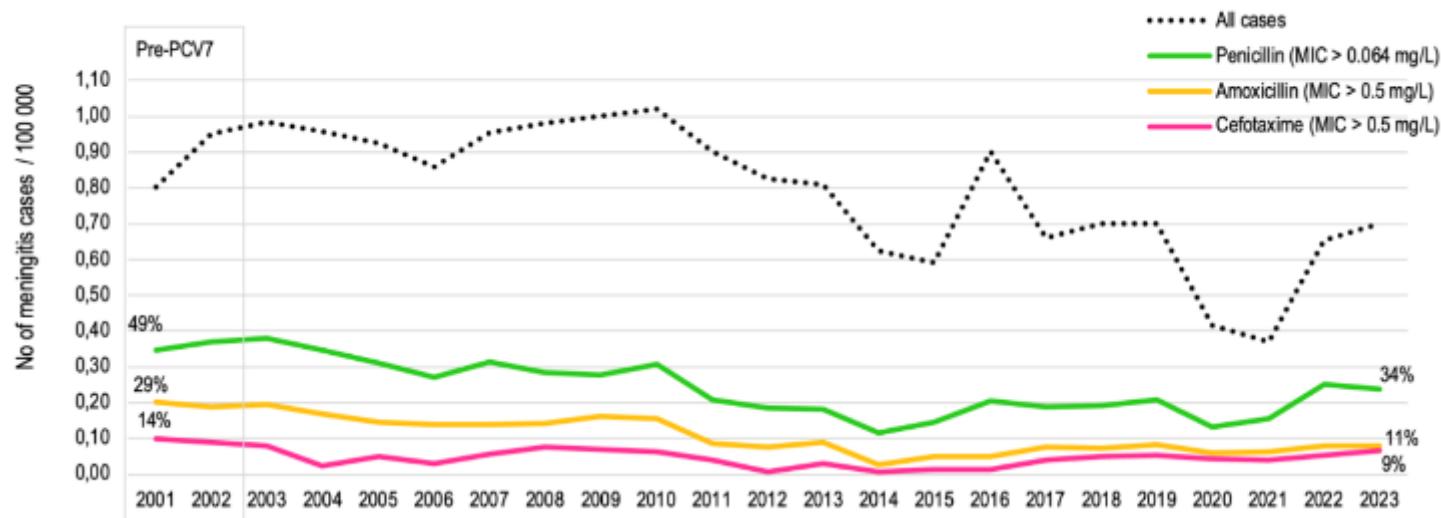


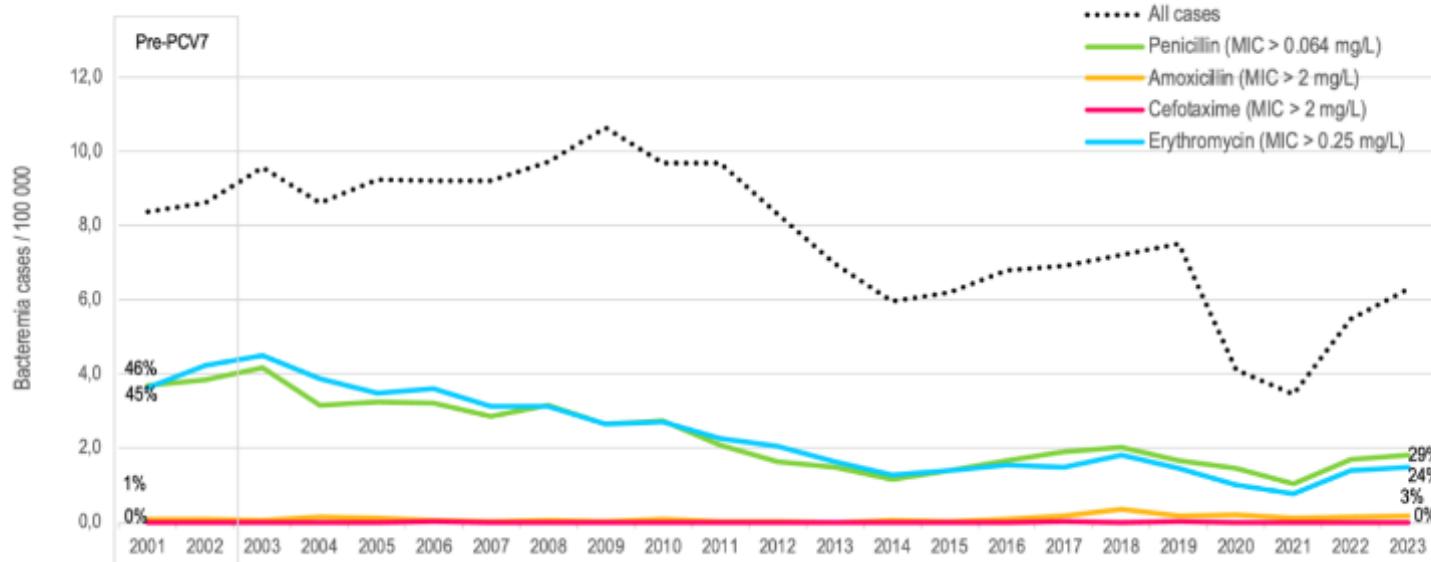
Figure 63 - *S. pneumoniae* de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) en France d'après les données du CNRP. (1984-1997 : P. Geslin). ¹Plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques, nov. 2001 https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_National.pdf ; ²Introduction du vaccin anti-pneumococcique conjugué heptavalent (PCV7) ; ³Remplacement du PCV7 par le vaccin conjugué 13-valent (PCV13).

Evolution de l'incidence des PSDP, données CNR

Méningites



Bactériémies



Résistance du pneumocoque % I+R

Grenoble + Voiron 2012-2023

	Pénicilline	Amoxicilline	Céfotaxime	Erythro	Cyclines	Moxiflo	Linezolide	Cotrimoxazole
2012	22,9	11,7	6,8	32,4	20,3			16,6
2013	27,3	13,7	6,9	35,8	21,7			17,1
2014	21	9,9	5,1	33,8	19,9			11,2
2015	22,2	10,7	2,3	40,6	20,4			13,7
2016	20,4	3,8	0	29,7	48,9			8,4
2017	21	8	1,5	26,8	20,4	0	0	9,3
2018	33,7	8,8	2,7	32,5	20,8	1,2	0	9,6
2019	37,7	13,1	3,7	35,4	24,4	1,8	0	18,7
2020	43,5	17,2	2,4	37,5	28,7	0,8	0	10,7
2021	35,2	9,4	2,4	35,2	28,1	2,4	0	4,2
2022	35,7	15,3	0,72	27,7	21,3	1,45	0	0,7
2023	36,8	14,8	7,4	37,4	33,0	1,1	0	3,9

Résistance du pneumocoque % I+R

Grenoble + Voiron 2012-2024

	Pénicilline	Amoxicilline	Céfotaxime	Erythro	Cyclines	Moxiflo	Linezolide	Cotrimoxazole
2013	27,3	13,7	6,9	35,8	21,7			17,1
2014	21	9,9	5,1	33,8	19,9			11,2
2015	22,2	10,7	2,3	40,6	20,4			13,7
2016	20,4	3,8	0	29,7	48,9			8,4
2017	21	8	1,5	26,8	20,4	0	0	9,3
2018	33,7	8,8	2,7	32,5	20,8	1,2	0	9,6
2019	37,7	13,1	3,7	35,4	24,4	1,8	0	18,7
2020	43,5	17,2	2,4	37,5	28,7	0,8	0	10,7
2021	35,2	9,4	2,4	35,2	28,1	2,4	0	4,2
2022	35,7	15,3	0,72	27,7	21,3	1,45	0	0,7
2023	36,8	14,8	7,4	37,4	33,0	1,1	0	3,9
2024	35	13,5	5,2	30,3	22,0	0	0	3,8

ENTEROCOCCUS

Résistances naturelles

- Pénicillines (G), M, céphalosporines (C3G)
- Aminosides (bas niveau)
- Acide nalidixique
- Fluoroquinolones
- Phénicolés
- Macrolides
- Cotrimoxazole
- Colistine

Entérocoque et beta-lactamines

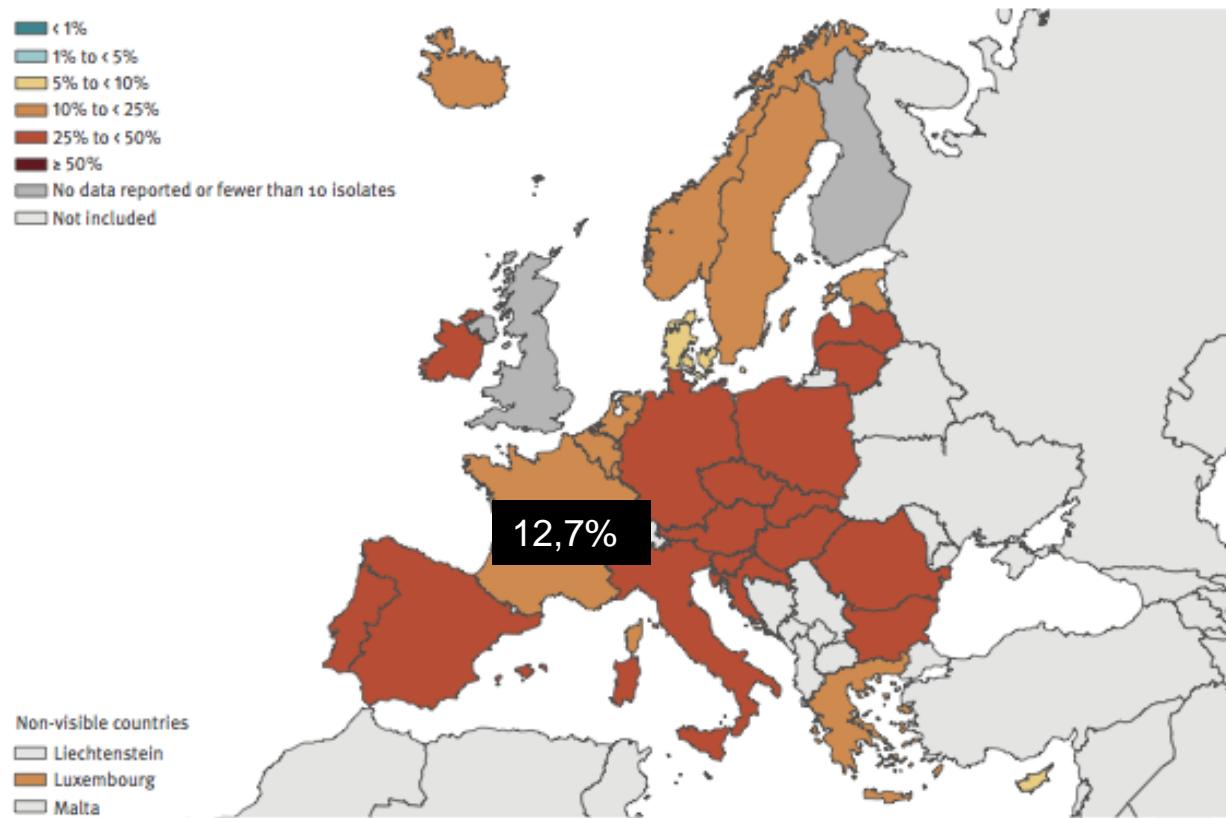
- Production d'une **PLP5** naturelle de **faible affinité pour les β -lactamines** → R naturelle de bas niveau
- Chez *E. faecalis*,
 - l'ampicilline a une relative affinité
 - Résistance par augmentation de la production de PLP5
 - <5% des souches
- Chez *E. faecium*
 - Résistance modérée par hyperproduction de PLP5 (CMI entre 4 et 16 mg/l)
 - R haut niveau : mutations au niveau du gène codant pour la PLP5 (CMI entre 16 et 256 mg/l)

Entérocoques et aminosides

- Résistance naturelle de bas niveau
 - CMI=4-256 mg/L
 - β -lactamine + aminoside : synergie bactéricide
- R de haut niveau
 - par acquisition d'un gène codant une enzyme modificatrice (CMI > 500mg/l)
 - perte de la synergie β -lactamine + aminoside
- EARSS 2017 → 30% des souches de *E. faecalis* présentait un haut niveau de résistance à la gentamicine (France, 12,7%)

EARSS 2017 : *E. faecalis* et aminosides

Figure 3.26. *Enterococcus faecalis*. Percentage (%) of invasive isolates with high-level resistance to gentamicin, by country, EU/EEA countries, 2017



Données Europe :

En 2024, le pourcentage moyen de résistance à haut niveau à la gentamicine chez *E. faecalis* était de 22,6 %.
Diminution depuis 2020, où le pourcentage était de 29,0 %.

Entérocoques et glycopeptides

- **Naturellement sensibles aux glycopeptides**

CMI modale à la vancomycine : 1 mg/L

CMI modale de la teicoplanine : 0,5 mg/L

- **Sauf *E. gallinarum*, *E. casseliflavus*, *E. flavesiens*** (< 3% des entérocoques isolés)

→ Résistance naturelle de bas niveau à la vancomycine (CMI 2-32 mg/L) avec une sensibilité conservée à la teicoplanine

- 1^{ers} à avoir acquis une résistance plasmidique acquise aux GP

Apparition des VRE

- 1986 : premiers entérocoques résistants à la vancomycine
- Etats-Unis
 - Sélection par **surconsommation de vancomycine par voie orale**
 - **Epidémies liées à la diffusion de souches clonales** au sein d'un hôpital ou entre hôpitaux. **Portage extra-hospitalier faible.**
- Europe
 - **Rôle de la chaîne alimentaire ?**
 - Isolement de *E. faecium* VanA chez le bétail au Royaume-Uni, en Allemagne et au Danemark
 - Rôle de l'avoparcine utilisé comme facteur de croissance chez les animaux en Europe (interdit depuis 1997) ?
 - **Portage dans la population communautaire** (discuté)

Mécanisme de résistance

- Support génétique
 - Plusieurs gènes « Van » groupés en opérons
- Modification de la cible
 - **Acquisition de nouvelles enzymes synthétisant des précurseurs de faible affinité pour les GP**
 - Remplacement du résidu D-Ala-D-Ala terminal par un **D-Ala-D-Ser ou un D-Ala-D-Lac**
 - Elimination des précurseurs normaux de haute affinité (synthétisés par les enzymes normales)

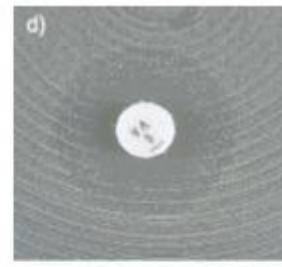
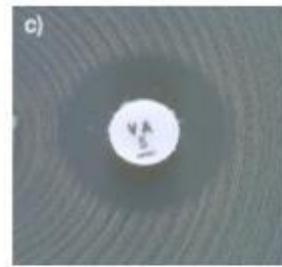
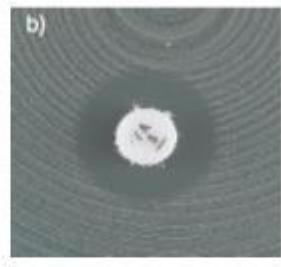
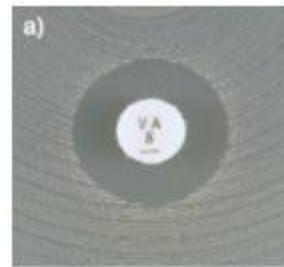
Phénotypes de résistance

Résistance acquise						Résistance naturelle
Type	VanA	VanB	VanD	VanG	VanE	
Niveau	Haut	Variable	Modéré		Faible	VanC1/C2/C3
						Bas niveau
CMI-Van	64->1024	4-1024	64-128	16	8-32	2-32
CMI-Tei	16-512	0,5-1	4-64	0,5	0,5	0,5-1
Expression	Inductible	Inductible	Constitutive	Inductible	Inductible	Constitutive inductible
Localisation	Plasmide	Chromosome plasmide	Chromosome	Chromosome	Chromosome	Chromosome
Transférable	Tn1546	Tn1547 ou Tn1549
Cible modifiée	D-Ala-D-Lac	D-Ala-D-Lac	D-Ala-D-Lac	D-Ala-D-Ser	D-Ala-D-Ser	D-Ala-D-Ser
<hr/>						
Espèces	E. faecium	E. faecium	E. faecium	E. faecium	E. faecalis	E. gallinarum
	E. faecalis	E. faecalis				E. casseliflavus
	E. avium					E. flavesiens
	E. durans					
	...					

Détection des souches ERV

- Détermination des CMI

- Lorsque par la méthode de diffusion en gélose, après 24h d'incubation :
 - Diamètre de la zone d'inhibition autour d'un disque < 16 ou 12 mm
 - Contour flou ou présence de colonies dans la zone d'inhibition de l'un des deux glycopeptides
 - Lorsque les souches sont catégorisés I ou R à l'un des deux GP par les méthodes automatisées



Exemples de zones d'inhibition de souches d'*Enterococcus* spp. avec la vancomycine (disque chargé à 5 µg).
a) Bord à contours nets et diamètre d'inhibition ≥ 12 mm. Rendre sensible.
b-d) Bord à contours flous ou présence de colonies dans la zone d'inhibition. Rendre résistant même si la zone d'inhibition est ≥ 12 mm.

ATB	Charge du disque	Concentrations critiques (mg/L)		Diamètres critiques (mm)	
		S	R	S	R
Vancomycine	5 µg	≤ 4	> 4	≥ 12	-
Teicoplanine	30 µg	≤ 2	> 2	≥ 16	-

Détection par biologie moléculaire

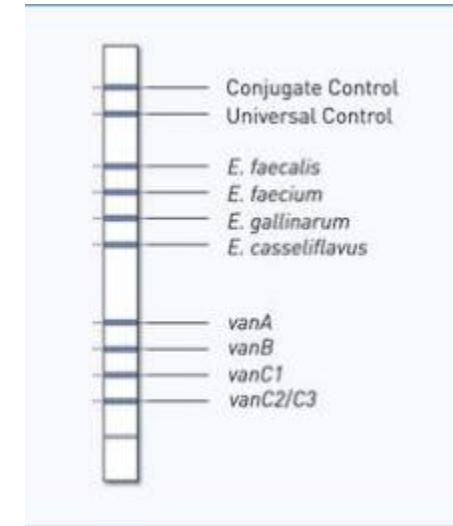
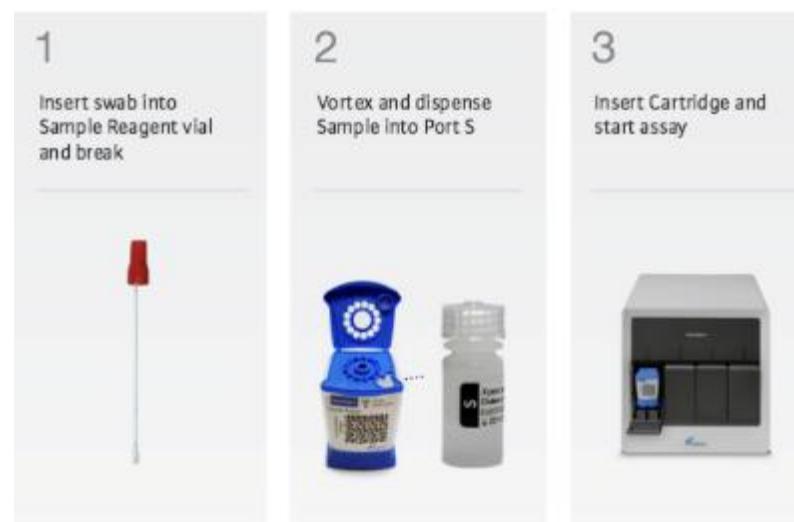
- PCR + Hybridation GénoType® Enterococcus (Hain – Lifescience)

- **Principe**

- Extraction de l'ADN à partir de la culture
- Amplification de l'ADN par PCR (amorces biotinylées) + Hybridation des amplicons sur bandelettes (sondes) + Révélation chromogénique (streptavidine-PAL + substrat)

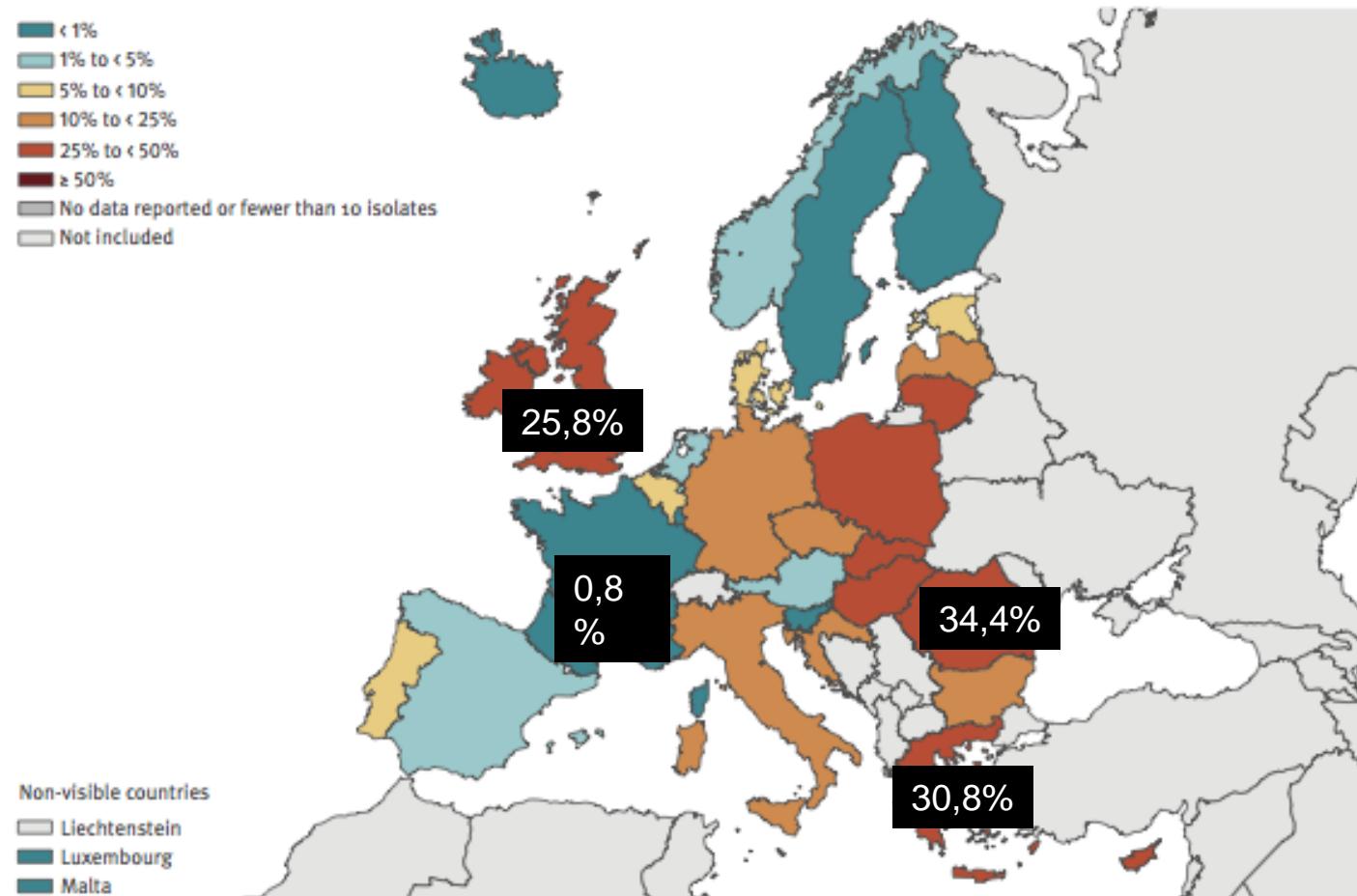
- Délai < 5h

- GenXpert (Cepheid)
 - VanA/VanB
 - Pas d'identification



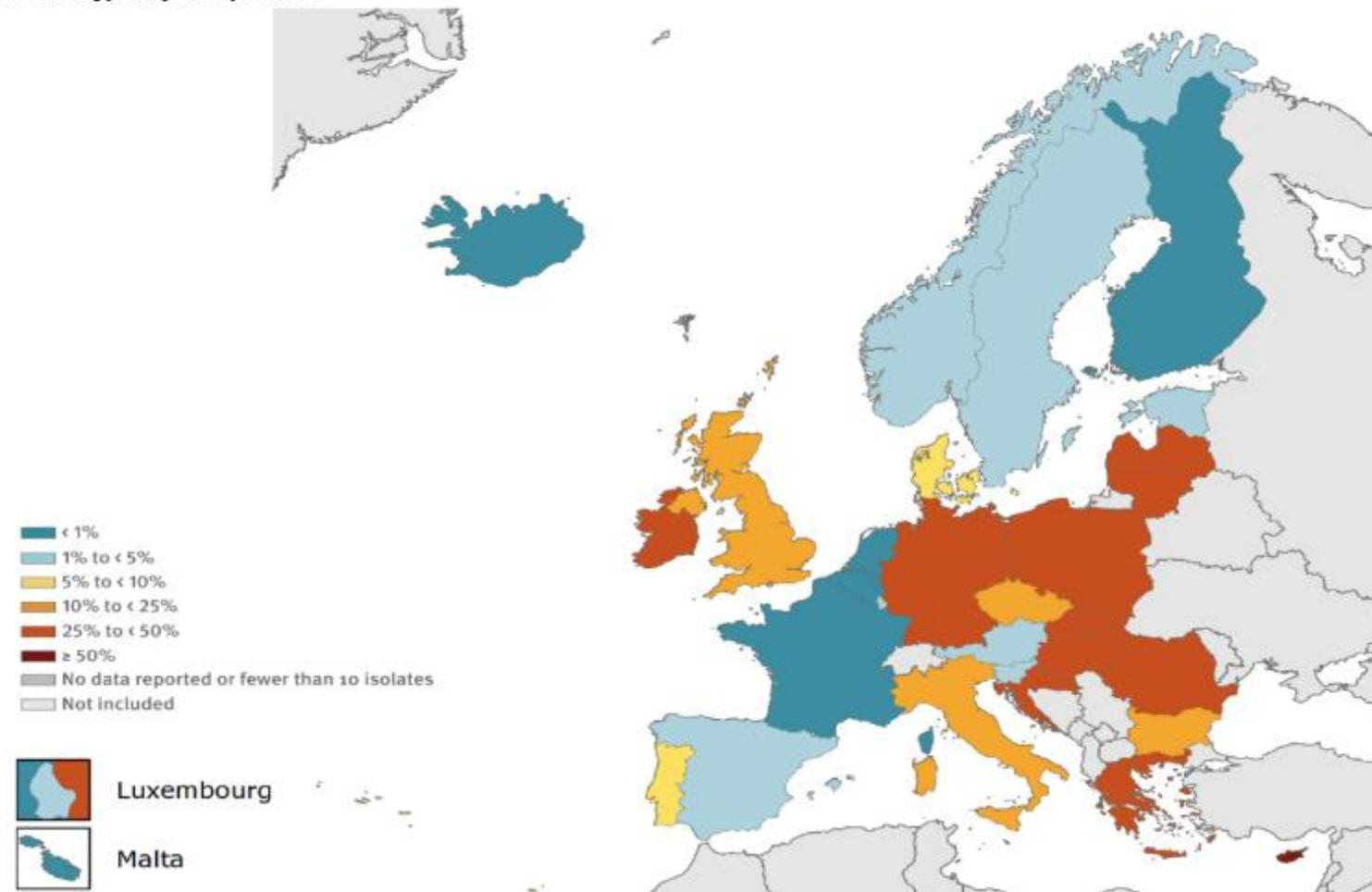
EARSS 2017 : *E. faecium* et vancomycine

Figure 3.27. *Enterococcus faecium*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to vancomycin, by country, EU/EEA countries, 2017



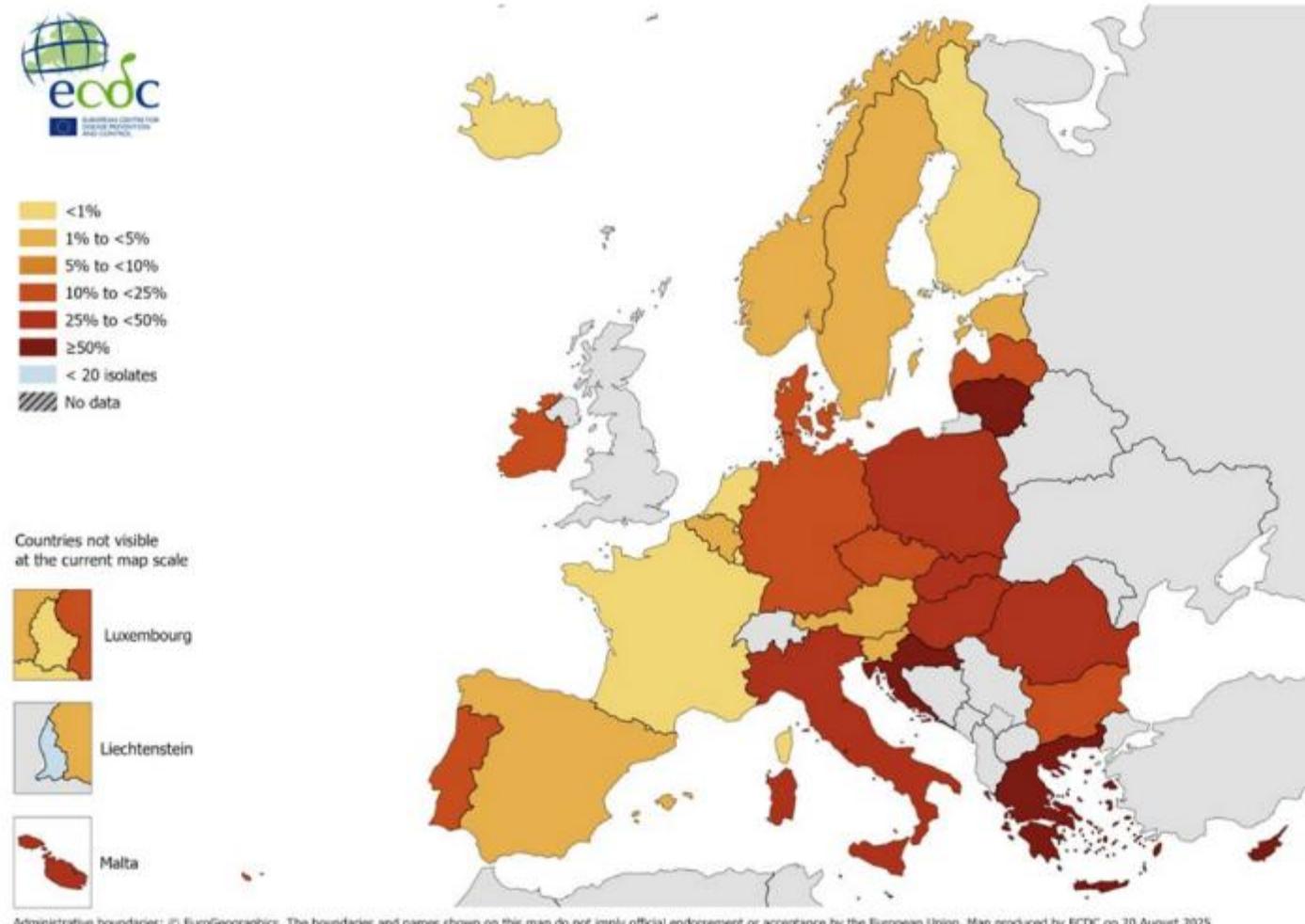
E. faecium et vancomycine

Figure 10. *Enterococcus faecium*. Percentage of invasive isolates resistant to vancomycin, by country, EU/EEA, 2019



E. faecium et vancomycine - EARS-NeT 2024

Figure 10. *Enterococcus faecium*. Percentage of invasive isolates resistant to vancomycin, by country, EU/EEA, 2024



EPIDEMIOLOGIE France

- Jusqu'en 2003 : proportion de VRE stable (< 2%) avec de rares épidémies de diffusion limitée
- Emergence en 2004 : ↑ signalements d'infections nosocomiales à ERG et survenue d'épidémies hospitalières d'ampleur inhabituelle

- Enjeu :
 - Evolution vers un état endémique comme aux Etats-Unis*
 - Risque de transfert des plasmides de résistance aux SARM !

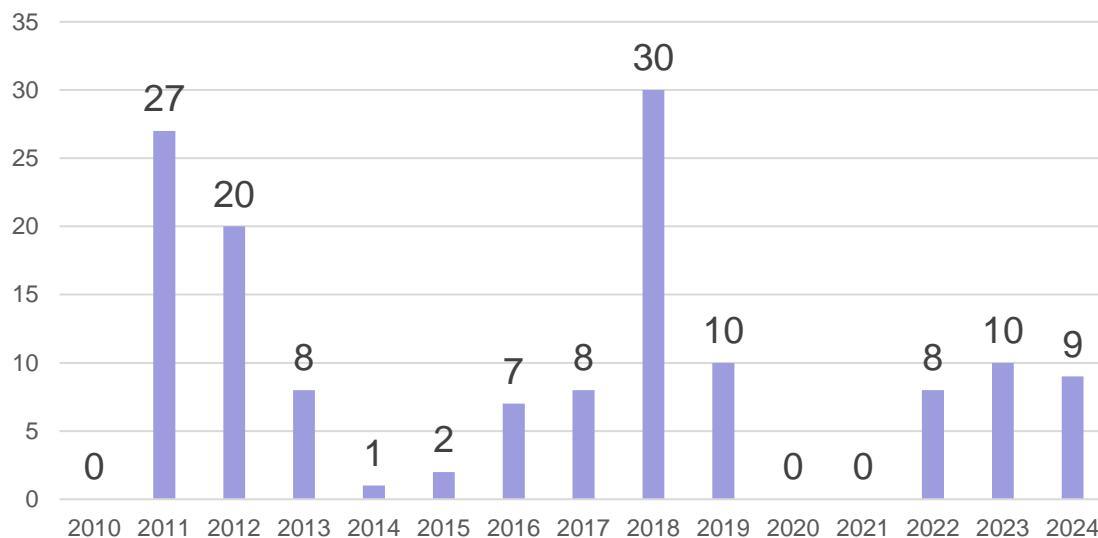
Figure 1
Signalements d'entérocoques résistants aux glycopeptides (N=1 440) et proportion de signalements rapportée à l'ensemble des signalements pour infection associée aux soins reçus via le dispositif de SIN, France, 2001-2015



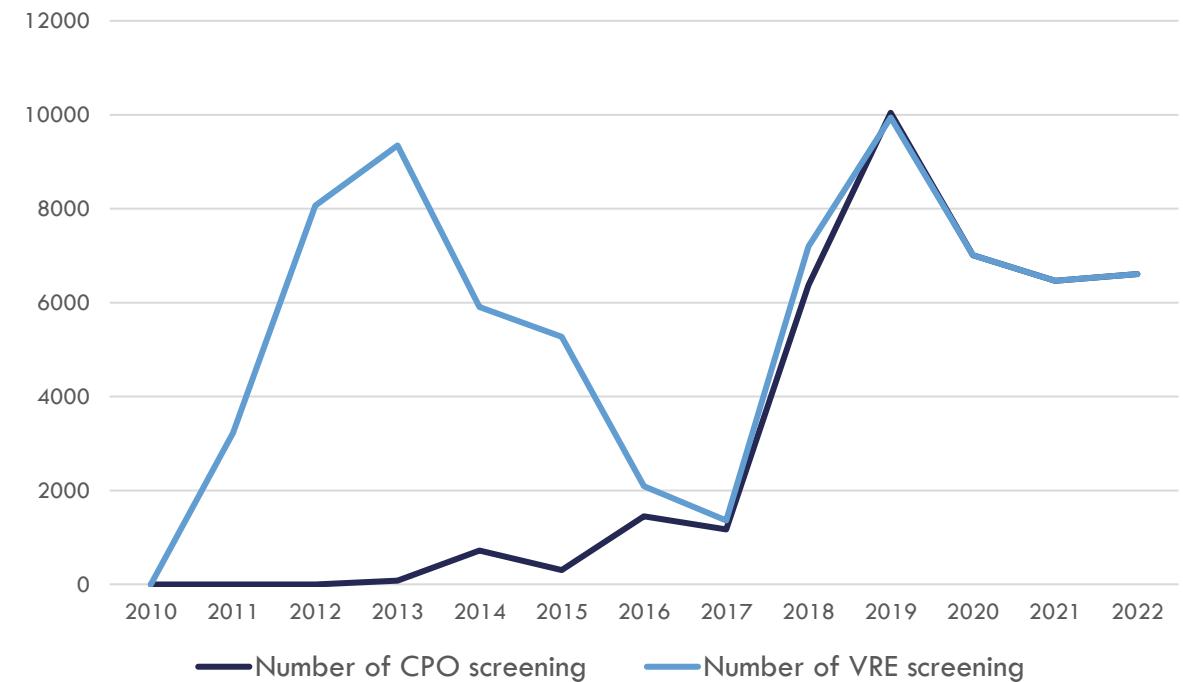
*35.5% of enterococcal hospital-associated infections were resistant to vancomycin

VRE au CHU de Grenoble

Nombre de patients ERG 2010-2024

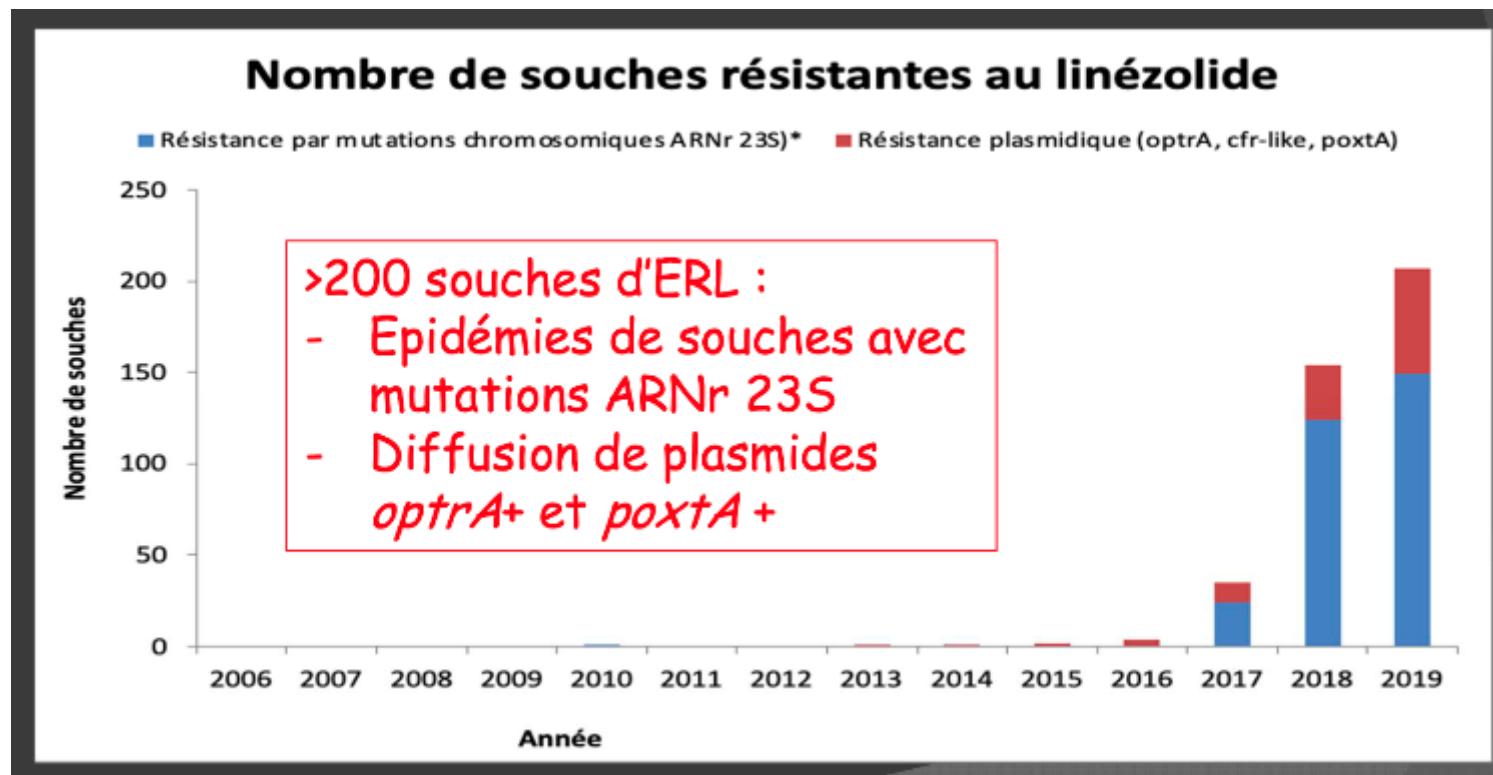


Nombre de dépistages BHRe par an



Oxazolidinones

- Augmentation de la prévalence des Entérocoques Résistants au Linézolide (ERL), notamment depuis 2017



Résistance au Linezolide - CNR

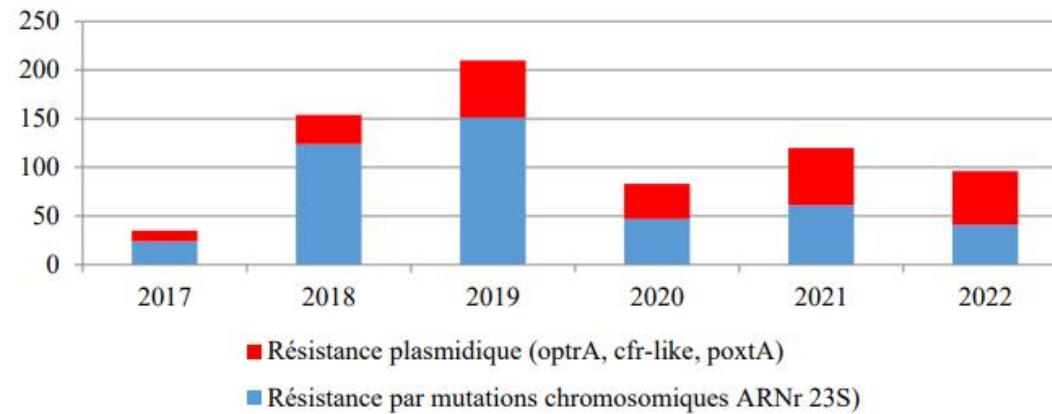


Figure 52 : Nombre de souches résistantes au linézolide reçues entre 2017 et 2022.

Tableau 8 : Liste des souches d'ERL isolées en France en 2022.

Espèce et génotype année 2022	Mécanismes de résistance au linézolide						Nombre
	cfr	cfr + optrA	optrA	optrA + poxtA	poxtA	Mutations ARNr 23S	
<i>E. faecalis</i>							
vanA						4	4
van(-)			33	1	3		37
<i>E. faecium</i>							
vanA		1	7		1	9	18
van(-)				3	5	28	37
TOTAL	1	1	40	4	9	41	96

Messages essentiels du cours

- SARM : décroissance
- PSDP : tendance à ré-augmenter, point de vigilance !
- Entérocoques :
 - ERV peut fréquent en France mais épidémies nosocomiales
 - Augmentation de la prévalence des Entérocoques Résistants au Linézolide
- Faible prévalence de la résistance aux nouveaux ATB anti-Gram + (ceftaroline, delafloxacine, dalbavancine, eravacylcine)

Mentions légales

L'ensemble de ce document relève des législations française et internationale sur le droit d'auteur et la propriété intellectuelle. Tous les droits de reproduction de tout ou partie sont réservés pour les textes ainsi que pour l'ensemble des documents iconographiques, photographiques, vidéos et sonores.

Ce document est interdit à la vente ou à la location. Sa diffusion, duplication, mise à disposition du public (sous quelque forme ou support que ce soit), mise en réseau, partielles ou totales, sont strictement réservées à l'Université Grenoble Alpes (UGA).

L'utilisation de ce document est strictement réservée à l'usage privé des étudiants inscrits à l'Université Grenoble Alpes (UGA), et non destinée à une utilisation collective, gratuite ou payante.