

# Caractéristiques bactériologiques et facteurs de risque d'acquisition des entérocoques résistants aux glycopeptides

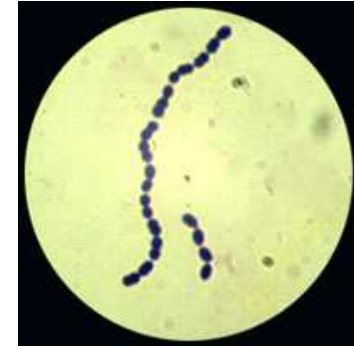


V DUBOIS  
25-26 Mars 2010



# Entérocoques

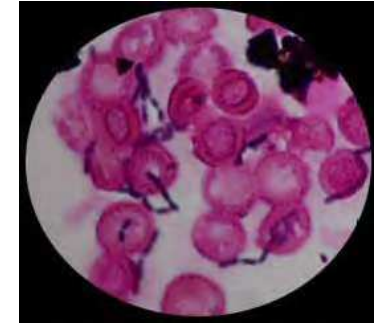
---



- Cocci à Gram +, en diplocoques ou en chainettes
- Commensaux du TD et de la muqueuse génito-urinaire
- 2 principales espèces : *E. faecalis* et *E. faecium* (95%),  
*E. faecalis* prépondérant (80%)
- Résistances naturelles + acquisition de résistances acquises  
→ multirésistance → impasse thérapeutique
- Capable de persister en conditions hostiles

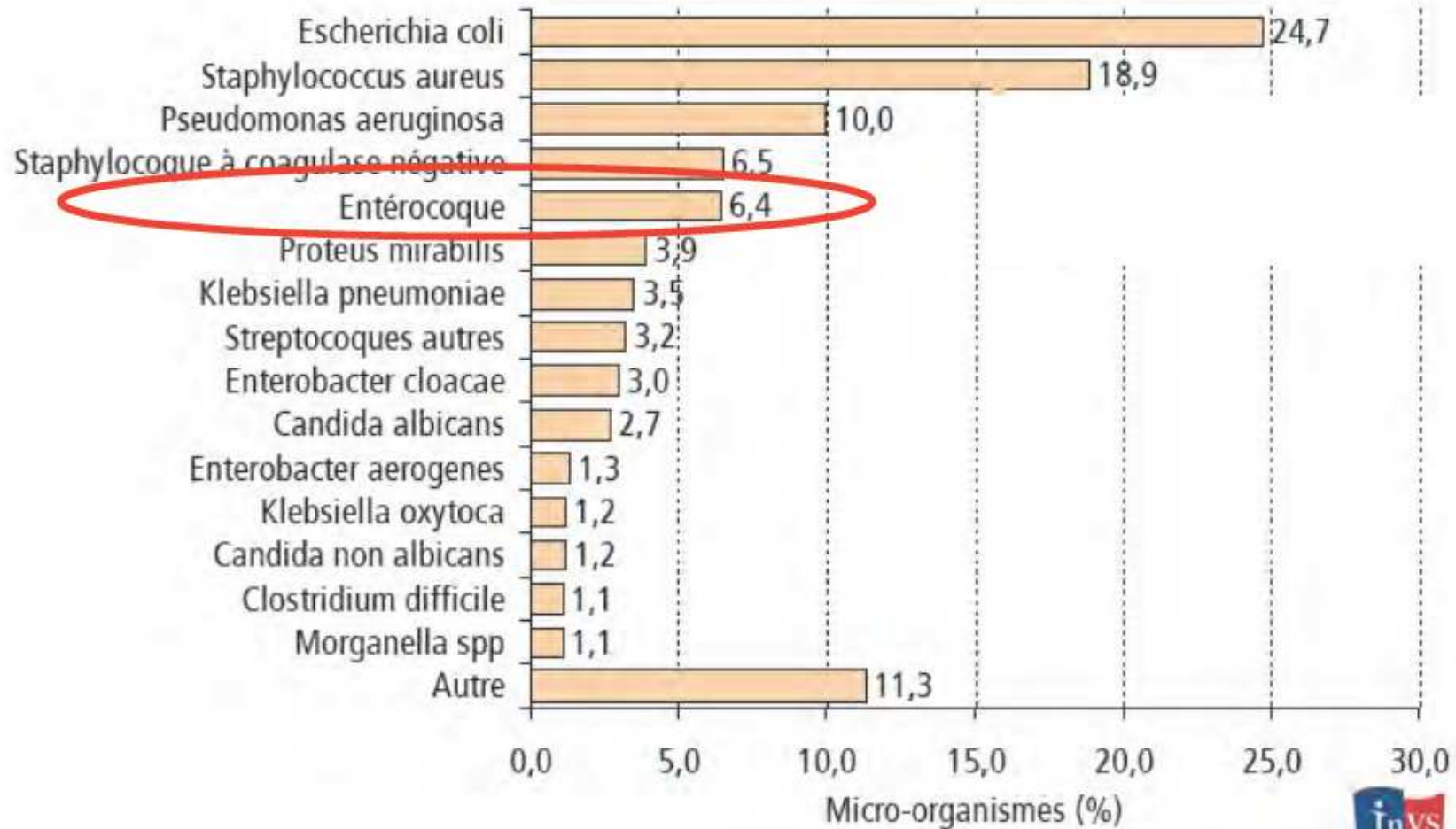
# Entérocoques

---



- Agents pathogènes opportunistes : IU, bactériémies, surinfections de plaie, endocardites, infections intra-abdominales ...
- Responsables d'infections nosocomiales et communautaires
- Majoritairement endogènes
- Association à d'autres bactéries

## ENP 2006 : principaux micro-organismes isolés d'infection nosocomiale (N = 15 803)



# Entérocoques

---

- Résistances naturelles multiples
  - Certaines  $\beta$ -lactamines : Pénicilline M, Céphalosporines, ATM
  - Aminosides (Bas niveau)
  - Quinolones 1G et 2G
  - Fosfomycine (Bas niveau)
  - Acide fusidique, polymyxines
  - Cotrimoxazole ? ?

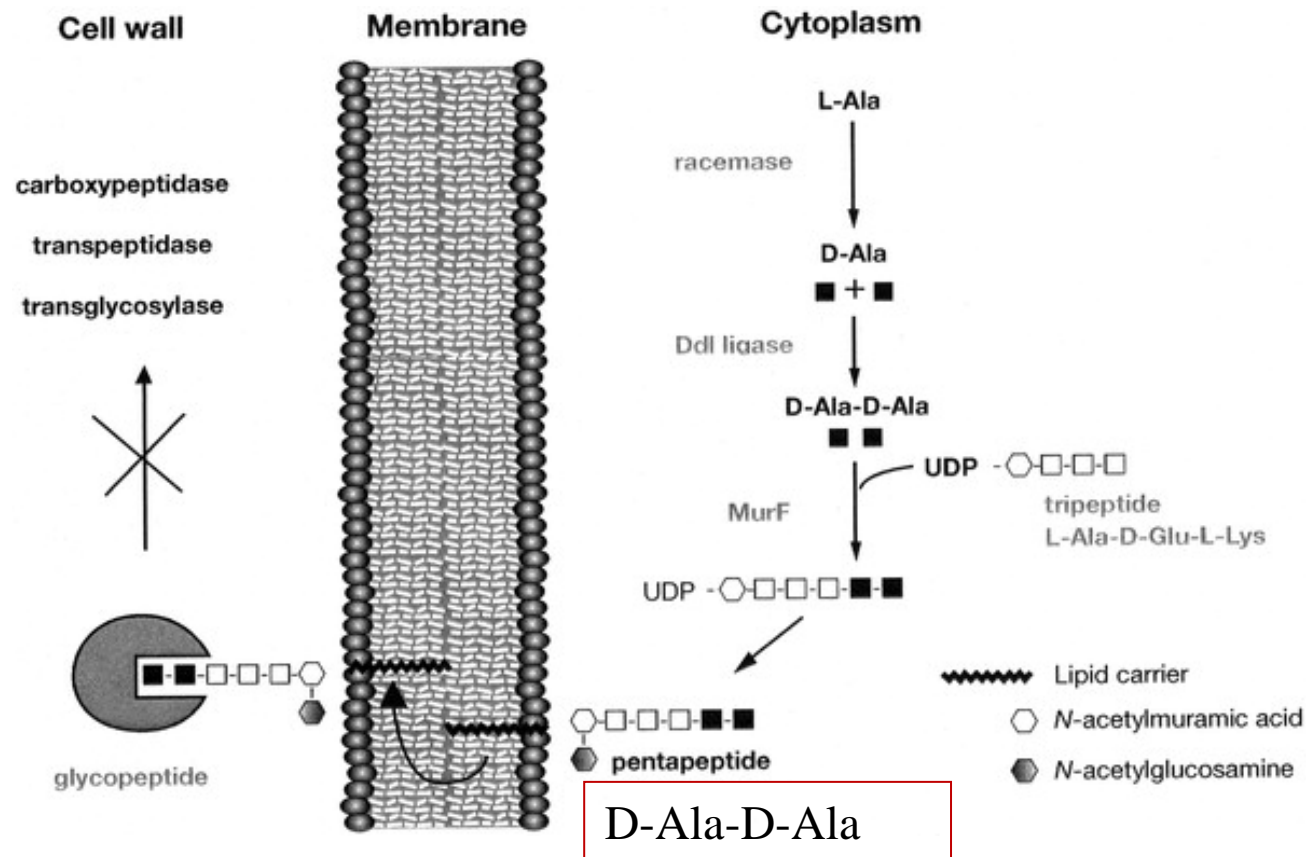
# Antibiotiques actifs

**Certaines  $\beta$ -lactamines**  
**Aminosides (BN + association)**  
**Glycopeptides**  
MLS  
Quinolones 3G  
Tétracyclines  
Rifampicine  
Nitrofuranes  
Chloramphénicol

Linézolide, tigécycline, daptomycine, quinupristine/dalfopristine

# Glycopeptides

Mécanisme d'action: inhibition de la biosynthèse du peptidoglycane



# Glycopeptides

---

Spectre d'activité : **bactéries à Gram positif**

Extrémité différente de D-Ala-D-Ala

- *Lactobacillus spp.*

- *Leuconostoc spp.*

- *Pediococcus spp.*

} D-Ala-D-Lac

- *Enterococcus casseliflavus*

- *Enterococcus flavescens*

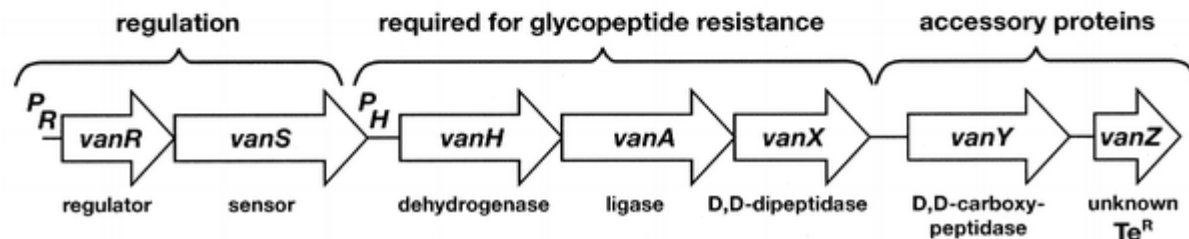
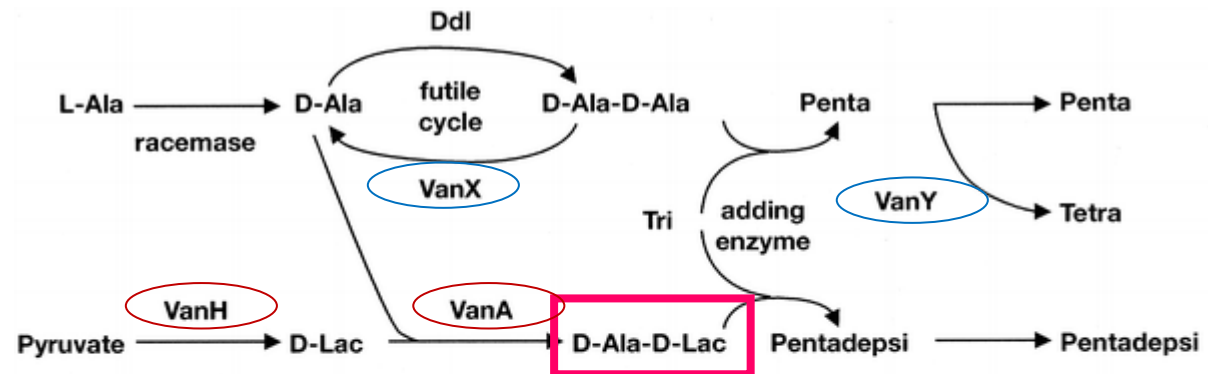
- *Enterococcus gallinarum*

} D-Ala-D-Ser

# Glycopeptides

- **Résistance : synthèse d'une cible additionnelle**
  - Opéron codant pour des enzymes pour
    - La synthèse de précurseurs de faible affinité
    - L'élimination des précurseurs de haute affinité

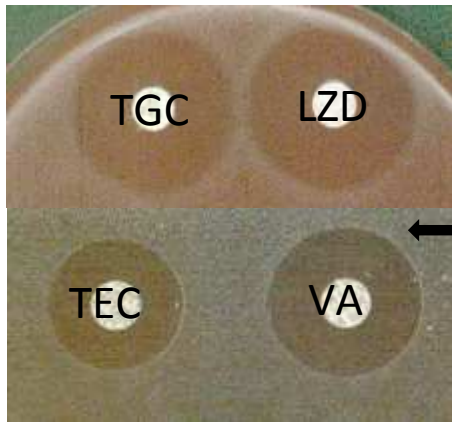
**VanA :**  
résistance de HN  
inductible à VA  
et TEC



# • Différents types de résistance

	VanA	VanB	VanC1/C2/C3	VanD	VanE	Van G	Van L
Résistance	Acquise	Acquise	Intrinsèque	Acquise	Acquise	Acquise	Acquise
Expression	Inductible	Inductible	Inductible/ constitutive	Constitutive	Inductible/ constitutive	Inductible	Inductible
Support	PI (Tn1546)	PI (Tn1547)	Ch	Ch	Ch	Ch	Ch
Transférable	Oui	Oui	Non	Non	Non	Oui	Non
Séquence précurseur	D-Ala-D-Lac	D-Ala-D-Lac	D-Ala-D-Ser	D-Ala-D-Lac	D-Ala-D-Ser	D-Ala-D-Ser	D-Ala-D-Ser
CMI Vanco	64-1000	4-1000	2-32	64-128	8-32	16	8
CMI teico	16-512	0,5-1	0,5-1	4-64	0,5	0,5	S
Espèces	<i>E. faecium</i> <i>E. faecalis</i> <i>E. durans</i> <i>E. avium</i> <i>E. gallinarum</i> <i>E. casseliflavus</i> <i>S. gallotyticus</i> corynébactéries...	<i>E. faecium</i> <i>E. faecalis</i> <i>S. bovis</i> <i>S. gallotyticus</i>	<i>E. gallinarum</i> <i>E. casseliflavus</i>	<i>E. faecium</i> <i>E. faecalis</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecalis</i>

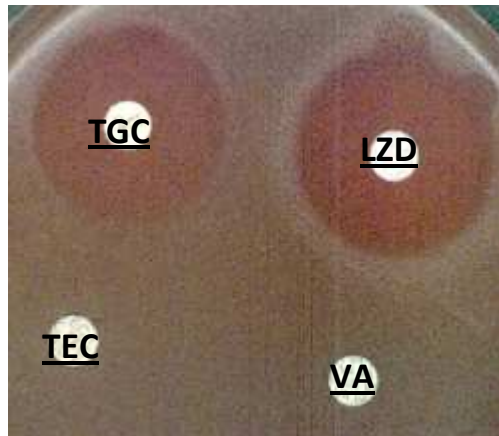
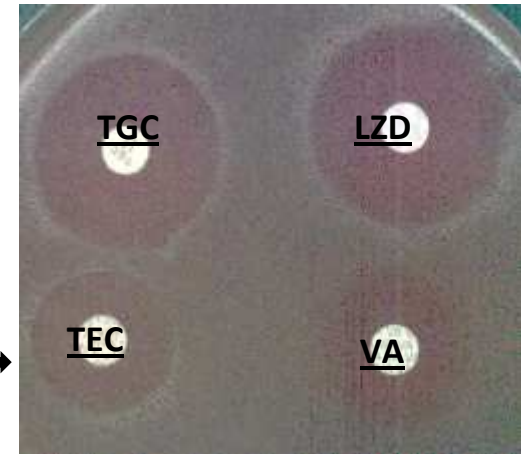
Ch : chromosome, PI : plasmide, Tn : transposon.



Phénotype sauvage

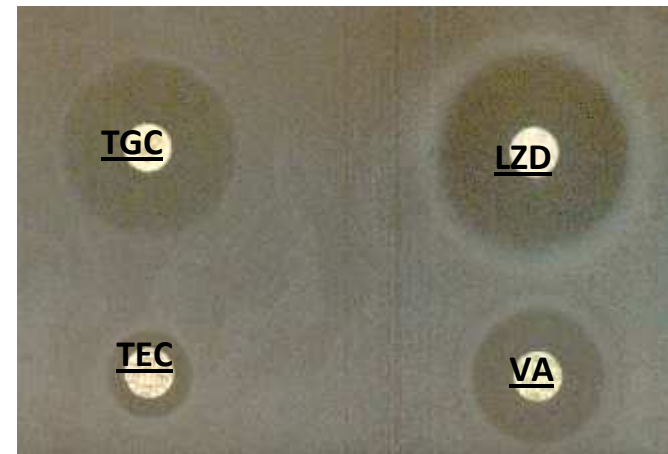
*E. faecium* (45)

*E. casseliflavus* (184)



Phénotype VanA

*E. faecium* (301)



Phénotype VanA (VanD-like)

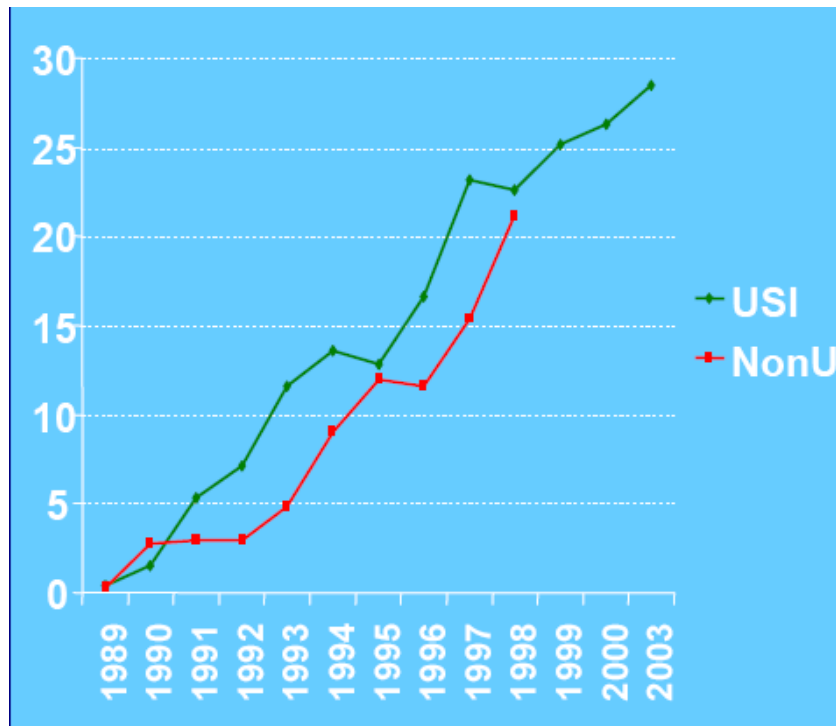
*E. faecium* (4740)

# Entérocoques et glycopeptides

---

- **Etat actuel de la résistance**

- 1986-1987 : premières souches d'*E. faecium* ayant acquis une résistance à la vancomycine (Royaume-Uni, France)
- Portugal, Italie, Grèce, Irlande (>10%), Royaume-Uni (20% d'*E. faecium*, 3% d'*E. faecalis*)
- Autres pays : Corée (20%, VanA) Japon (1999), Brésil (2006), Australie (2001, VanB)
- Taux de résistance plus élevé aux Etats-Unis : 1<sup>ères</sup> souches en 1989

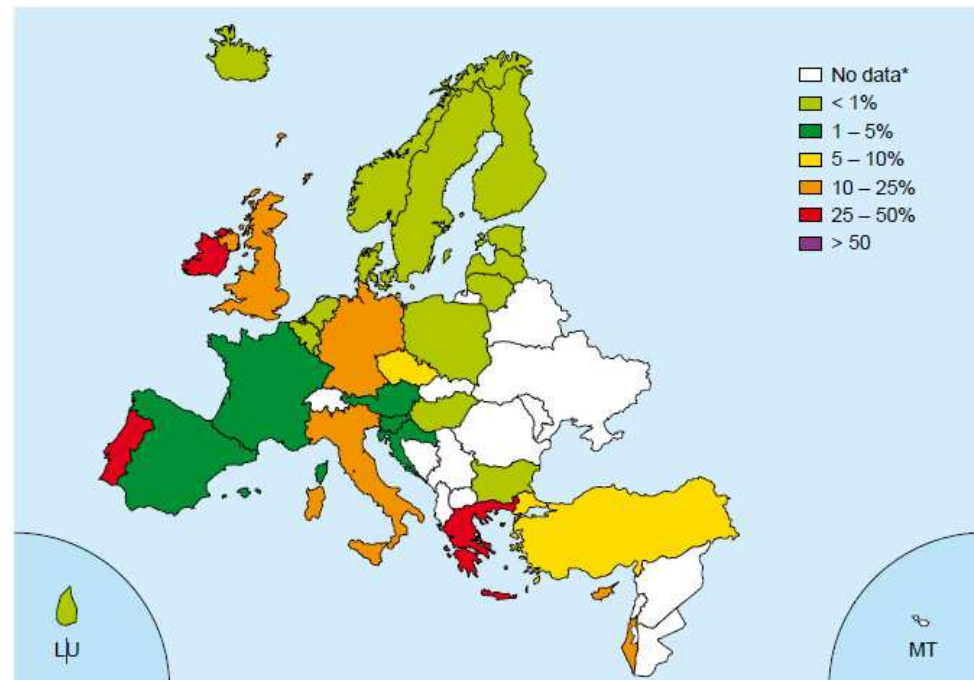


## Evolution des ERG aux USA

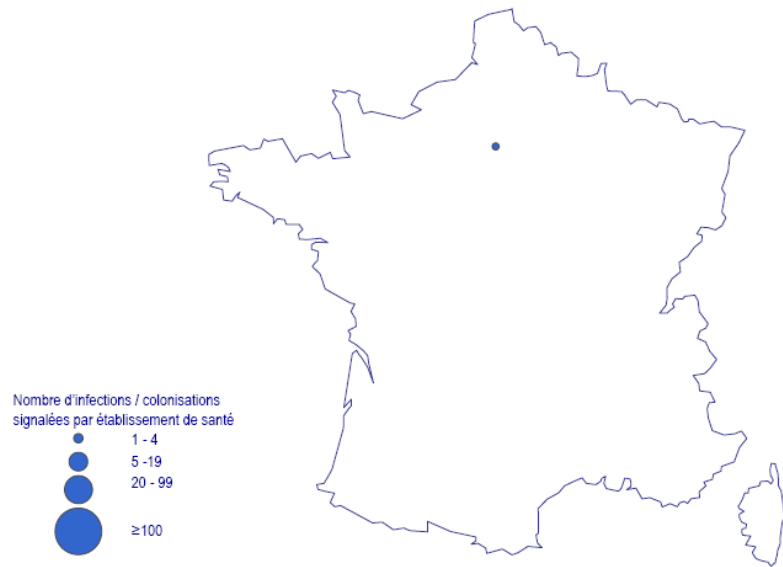
- de <1% à 28% entre 1989 et 2003
- endémo-épidémique
- *E. faecium* > *E. faecalis*
- VanA > VanB > VanD

## *E. faecium* résistants aux glycopeptides : EARSS 2007

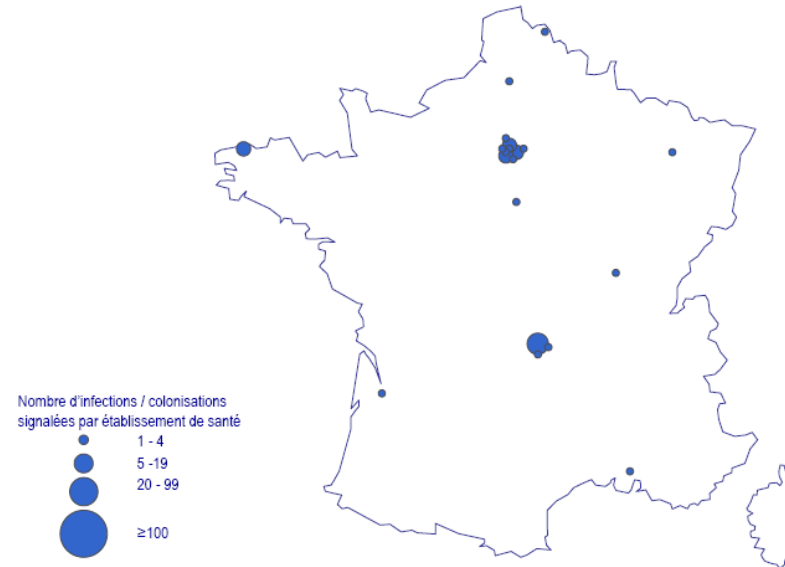
(European Antimicrobial Resistance Surveillance System)



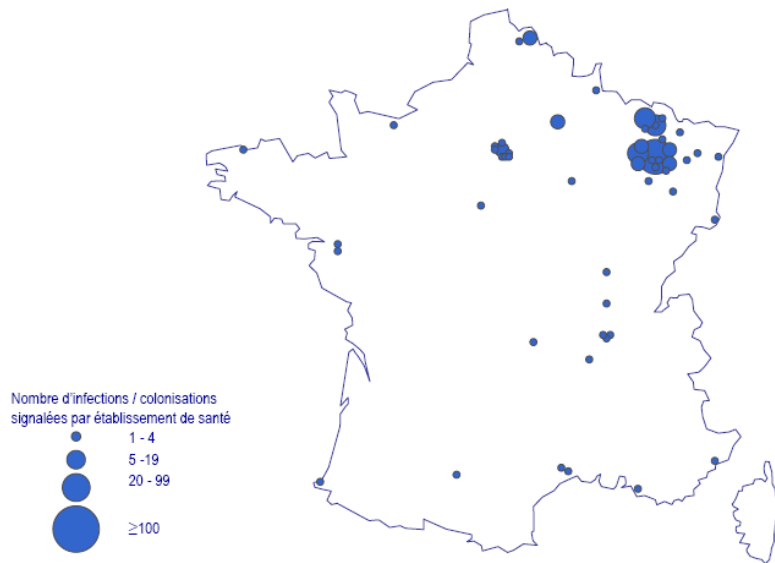
ERG (*E. faecium*), France, 2002 (N=1)



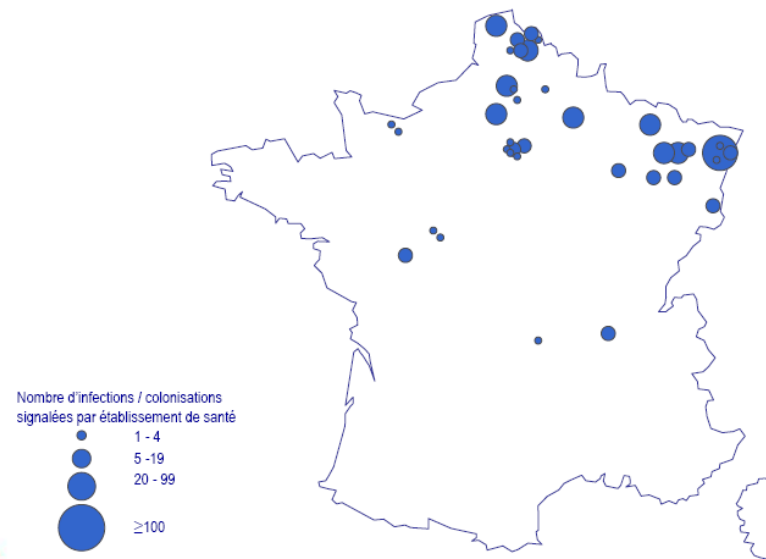
ERG (*E. faecium*), France, 2005 (N=36)



ERG (*E. faecium*), France, 2007 (N=131)

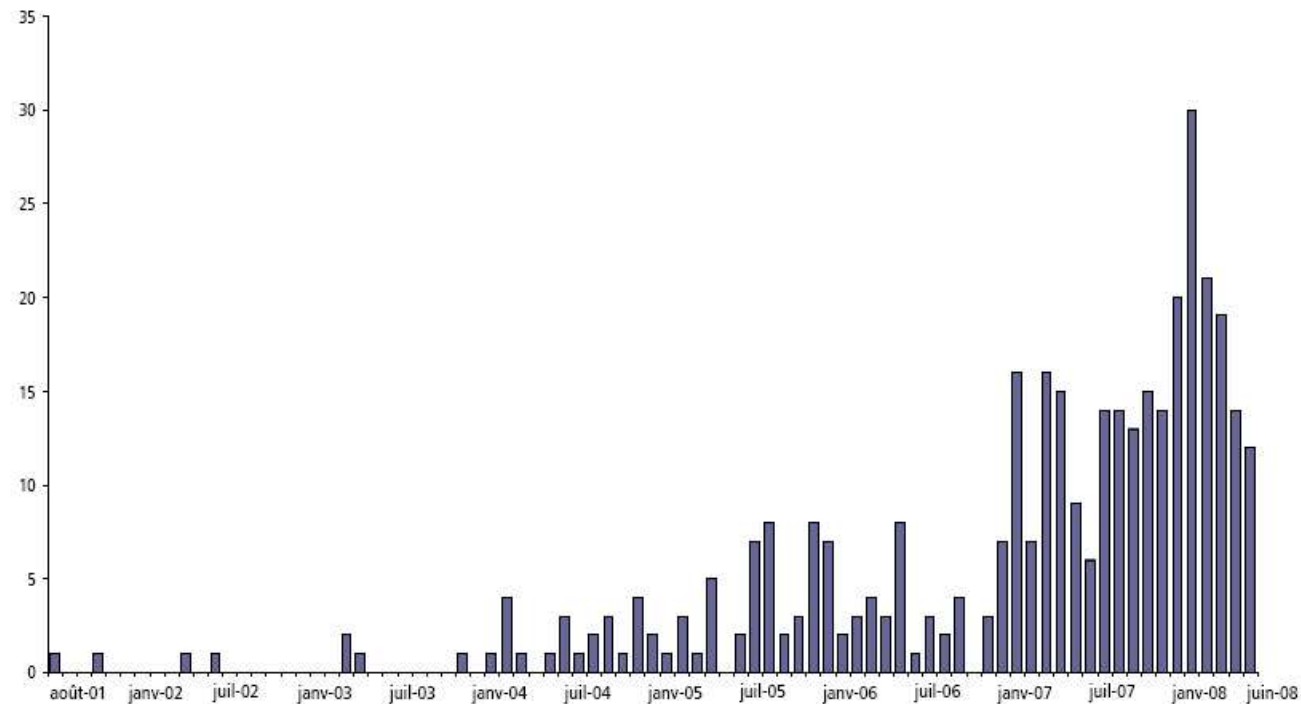


ERG (*E. faecium*), France, 1er semestre 2008 (N=115)



Données du signalement des infections nosocomiales, source : InVS

## ERG : signalement InVs 2001-2008



Données du signalement des infections nosocomiales, source : InVS



- ↑ du nombre de signalements (les 2/3 en 2007-2008)
- R infections/colonisations = 0,13
- *E. faecium* (90%),  
*E. faecalis* (8%)
- sensibilisation des hôpitaux



# Entérocoques et glycopeptides

---

## Mode de transmission

**Manuportage** ++++

(Chavers et *al.*, 2003)

Surfaces contaminées

(Wendt et *al.*, 1998)

Eau et aliments

(Cetinkaya et *al.*, 2000)

Diffusion facilitée par la colonisation

## Enquête ONERBA 2006 de portage digestif d'ERV

- Ecouvillons rectaux (réa), recherche CD, coproculture quantitative
- Concerne 0,3% des patients dépistés (12/3939)
- *E. faecium* (11/12), VanA (8/12)
- Pas d'infection

# Entérocoques et glycopeptides

---

## **Facteurs de risque d'acquisition**

Séjour hospitalier prolongé, séjours multiples,  
Insuffisance rénale, CVC

Rôle des antibiotiques ++++ (vancomycine, céphalosporines,  
imipénème, anti-anaérobies)

## **Patients à risque**

Patients âgés ou atteints de pathologies lourdes (hémodialysés,  
transplantés, intervention chirurgicale majeure ...)

## **Filières de soins à risque**

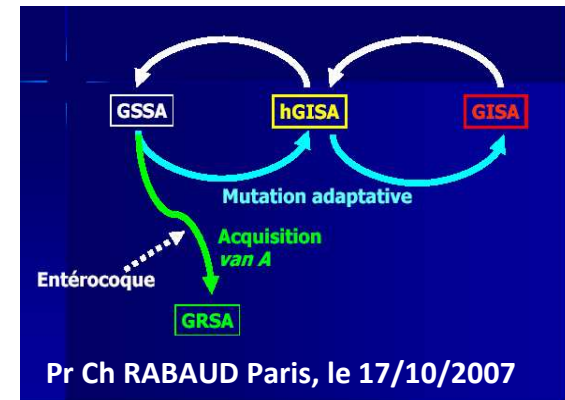
Hématologie, hémodialyse, oncologie, réanimation,  
transplantation

# Entérocoques et glycopeptides

## Risque d'impasse thérapeutique

## Risque de transfert du gène de résistance aux glycopeptides à *S. aureus*

7 souches de SARM aux USA, *vanA* +  
(Sievert et al., 2008)



**Table 3. Laboratory aspects of vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in patients in the United States, 2002–2006.**

Patient	PFT	SCCmec	MIC, $\mu\text{g/mL}$ (interpretation)													
			CC	DAP	ERY	GM	OXA	LEV	LNZ	PEN	Q-D	RIF	TMP-SMX	TEC	TET	VAN
1	USA100	II	>8 (R)	0.5 (S)	>8 (R)	64 (R)	>16 (R)	16 (R)	2 (S)	>2 (R)	$\leq 1$ (S)	>8 (R)	0.25 (S)	32 (R)	1(S)	1024 (R)
2	USA100	II	>8 (R)	0.5 (S)	>8 (R)	64 (R)	>16 (R)	16 (R)	2 (S)	>2 (R)	$\leq 1$ (S)	$\leq 0.25$ (S)	0.25 (S)	8 (S)	>16 (R)	32 (R)
3	USA800	IV	>8 (R)	0.5 (S)	>8 (R)	32 (R)	>16 (R)	16 (R)	2 (S)	>2 (R)	$\leq 1$ (S)	$\leq 0.25$ (S)	0.25 (S)	16 (I)	>16 (R)	64 (R)
4	USA100	II	>16 (R)	$\leq 0.5$ (S)	>8 (R)	$\leq 2$ (S)	>16 (R)	>16 (R)	2 (S)	$\geq 2$ (R)	0.5 (S)	$\leq 0.5$ (S)	0.25 (S)	16 (I)	$\leq 1$ (S)	256 (R)
5	USA100	II	>16 (R)	$\leq 0.5$ (S)	>8 (R)	$\leq 2$ (S)	>16 (R)	>16 (R)	4 (S)	>2 (R)	2 (I)	$\leq 0.5$ (S)	0.25 (S)	8 (S)	$\leq 1$ (S)	512 (R)
6	Not defined	Nontypable	>16 (R)	1 (S)	>8 (R)	$\leq 2$ (S)	>16 (R)	>16 (R)	2 (S)	>2 (R)	1 (S)	$\leq 0.5$ (S)	0.25 (S)	16 (I)	$\leq 1$ (S)	1024 (R)
7	USA100	II	>16 (R)	2 (NS)	>8 (R)	$\leq 2$ (S)	>16 (R)	8 (R)	2 (S)	>2 (R)	0.5 (S)	$\leq 0.5$ (S)	0.25 (S)	16 (I)	$\leq 1$ (S)	512 (R)

# Entérocoques et glycopeptides

---



## **Risque infectieux limité**

colonisation prédominante

importance de la pathologie sous-jacente

## **Risque écologique important**

pouvoir de diffusion élevé

risque de transmission de la résistance aux SARM



**VanC : résistance de BN naturelle à VA uniquement**  
*E. casseliflavus, E. gallinarum*

