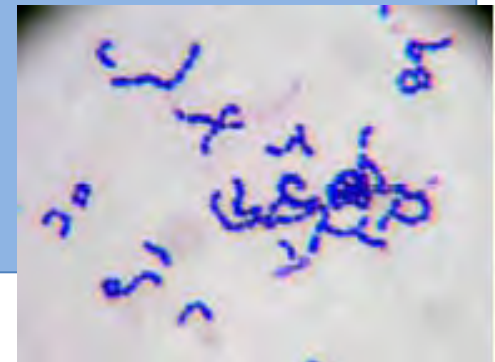


Entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG)

D.Descamps
16/04/2009

Les entérocoques

- Cocci à Gram positif, anaérobies facultatifs
- Réservoir: Homme, et nombreux animaux
- Bactérie commensale du tube digestif et des voies génitales féminines



Les entérocoques

- Responsables d'infections urinaires, de bactériémies, d'endocardites, de surinfections de plaie ,d'infections intra-abdominales (pathogène en association)
- Pathogène nosocomial:
 - 5 ème rang des bactéries isolées des IN en France (ENP2006-INV5)(6.4% des m.o identifiés)

Les entérocoques

- **18** espèces
- Deux principales espèces isolées d'infections cliniques : ***E.faecalis et E.faecium***
- Ratio d'isolement clinique: variable selon présence ou non de R. aux glycopeptides:
 - **Parmi toutes les souches:**
 - **10 *E. faecalis* pour 1 *E. faecium***
 - **Parmi les ERG:**
 - **1 *E. faecalis* pour 10 *E. faecium***

Les entérocoques

- Germes peu virulents, peu de facteurs de pathogénicité
- Naturellement peu sensibles à de nombreux antibiotiques
- Capables de persister en conditions hostiles (supportent dessiccation, chaud, froid, stress...)

Entérocoques et antibiotiques

- Résistance naturelle à de nombreux antibiotiques
 - Pénicillines semi- synthétiques (oxacilline)
 - Céphalosporines
 - Ertapénème
 - Aminoglycosides (bas niveau)
 - Lincosamides ,Streptogramines A (*E.faecalis* et autres sauf *E.faecium* , *E.durans*,*E.hirae*)
 - Fosfomycine (bas niveau)
 - Sulfamides
 - Fluoroquinolones (Péfloxacine)
 - Glycopeptides (*E.gallinarum*, *E.casseliflavus/flavescens*)

Entérocoques et antibiotiques

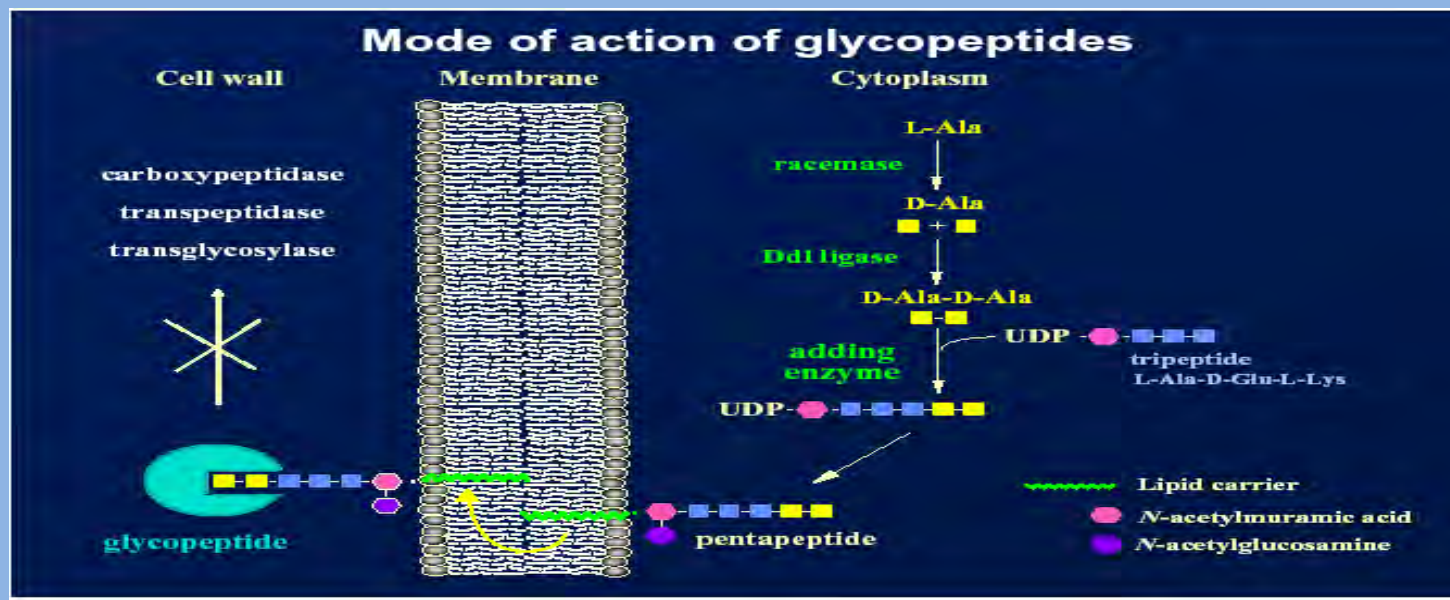
- Peu de molécules utilisables en thérapeutique
 - Pénicillines (amoxicilline+++) mais résistance acquise de *E.faecium*
 - Aminoglycosides (gentamicine bas niveau) en association uniquement
 - Glycopeptides: CMI vanco:1mg/l et CMI teico:0.5 mg/l
(sauf *E.gallinarum*,*E.casseliflavus*,*E.flavescens*)
- De nouvelles molécules
 - Linezolide
 - Quinupristine /Dalfopriline
 - Tigécycline
 - Daptomycine

Les entérocoques résistants aux glycopeptides

- Les acronymes
 - **ERG** : Entérocoque résistant aux glycopeptides
 - **ERV** : Entérocoque résistant à la vancomycine

ERG: mécanismes de résistance aux glycopeptides

- Mode d'action des glycopeptides:
Formation de complexes avec les précurseurs pentapeptidiques du peptidoglycane (PG) (D-Ala-DAla-PP) et blocage de leur incorporation



ERG: mécanismes de résistance aux glycopeptides

- Gènes de résistance: la série « **Van** » (opérons)
- **Modification de la cible :**
 - synthèse de précurseurs de faible affinité (DAla-DLacPP ou DAla-DSerPP)
 - élimination des précurseurs de haute affinité
- **6 types d'entérocoques résistants** : VanA,B,D,G,E,C
- Résistance **acquise** (VanA,B,D,G,E) et **intrinsèque** (VanC)
- Résistance **inductible et transférable par conjugaison (VanA,B,G) , de support plasmidique+++ (VanA,B)**

Résistance aux glycopeptides chez les entérocoques

| Résistance | Acquise | | | | | Intrinsèque |
|----------------|--|--|---|--------------------|----------------------------|---|
| | Haut niveau | Niveau variable | Niveau moyen | Bas niveau | | Bas niveau |
| Type | VanA | VanB | VanD | VanG | VanE | VanC1/C2/C3 |
| CMI (mg/L) | | | | | | |
| Vancomycine | 64 - 1000 | 4 - 1000 | 64 - 128 | 16 | 8-32 | 2 - 32 |
| Teicoplanine | 16 - 512 | 0,5 - 1 | 4 - 64 | 0,5 | 0,5 | 0,5 - 1 |
| Espèce | <i>E. faecium</i> <i>E. faecalis</i> <i>E. gallinarum</i> <i>E. casseliflavus</i> <i>E. avium</i> <i>E. durans</i> <i>E. mundtii</i> <i>E. raffinosus</i> | <i>E. faecium</i> <i>E. faecalis</i> <i>S. bovis</i> | <i>E. faecium</i> <i>E. faecalis</i> | <i>E. faecalis</i> | <i>E. faecalis</i> | <i>E. gallinarum</i> <i>E. casseliflavus</i> <i>E. flavescens</i> |
| Expression | Inductible (Constitutive) | | Constitutive | Inductible | Inductible Constitutive | Constitutive Inductible |
| Cible modifiée | ↓ D-Ala-D-Lac | | | ↓ D-Ala-D-Ser | | |

Entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG)

- Apparition des premières souches en
 - 1986 (UK)
 - 1987 (France)
 - 1989 (USA)
 - Puis diffusion mondiale: Corée (20% des *E. faecium*), Japon, Brésil, Australie, Inde
- Fréquence de *E. faecium* résistant à la vancomycine (VREF) en augmentation en Europe depuis 2002
- Phénotype VanA >VanB

Transmission

- Transmission par manuportage +++ à partir des surfaces

Chavers and al :J. Hosp. Infect. 2003; 159-71

- Survie prolongée sur surface sèche (4 mois)

Wendt and al: J. clin. Microbio. 1998; 3734-36

- Transmission par ingestion (eau et aliment)

Centikaya and al: Clin..Microbio. Rev., 2000, 686-707

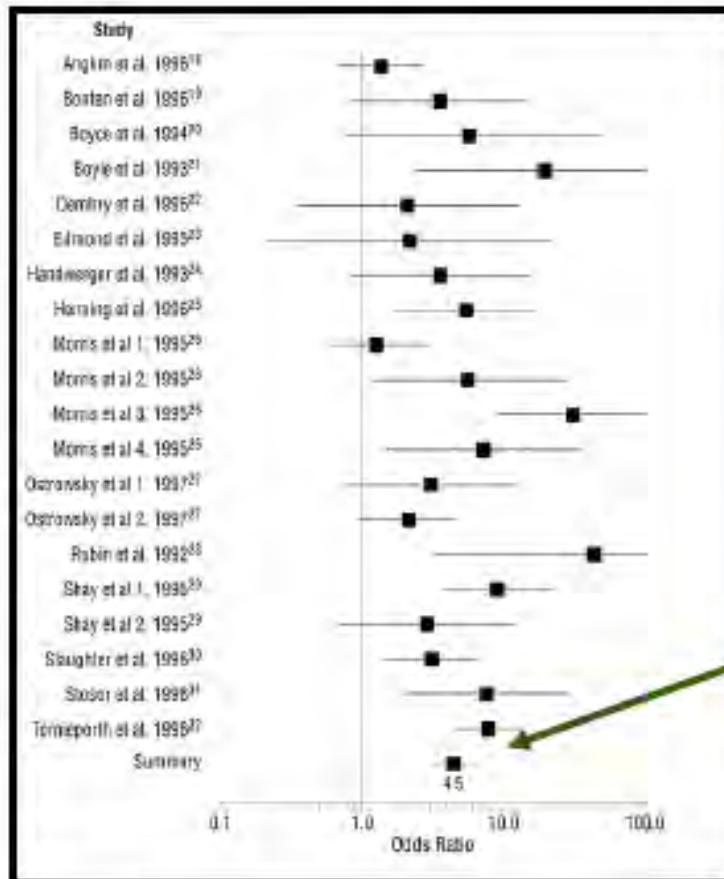
Rôle des antibiotiques dans l'émergence des ERG

- Rôle sur la flore:
 - Métronidazole, imipenème, pénicillines avec inhibiteurs, dalacine
- Sans action sur Enterococcus sp:
 - C3G, FQ, métronidazole
- Inactifs sur ERG:
 - Glycopeptides

Y . Cetinkaya et al ,Clin.Microbiol.Rev. 2000 vol13 686-707

LB.Rice et al ,Em.Inf.Dis. 2001 vol7 183-187

Rôle des antibiotiques dans l'émergence des ERG

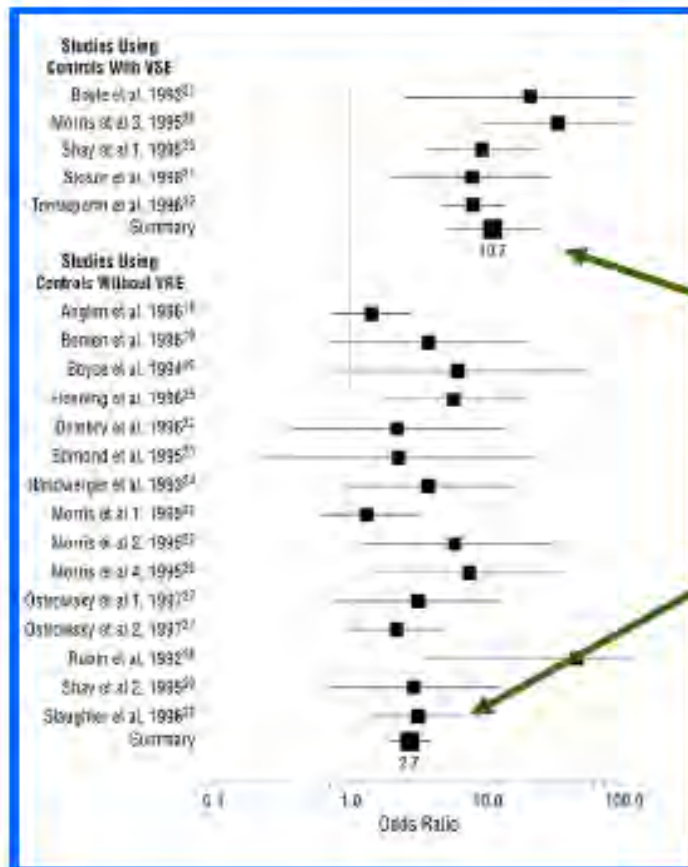


ERV et vancomycine

- 21 études revues par méta-analyse (>10 autres publiées depuis)
- OR (IC95%) brut de la vancomycine pour ERV = 4.5 (3.0 – 6.9)

Carmeli Y, Arch Int Med, 1999

Rôle des antibiotiques dans l'émergence des ERG



ERV et vancomycine

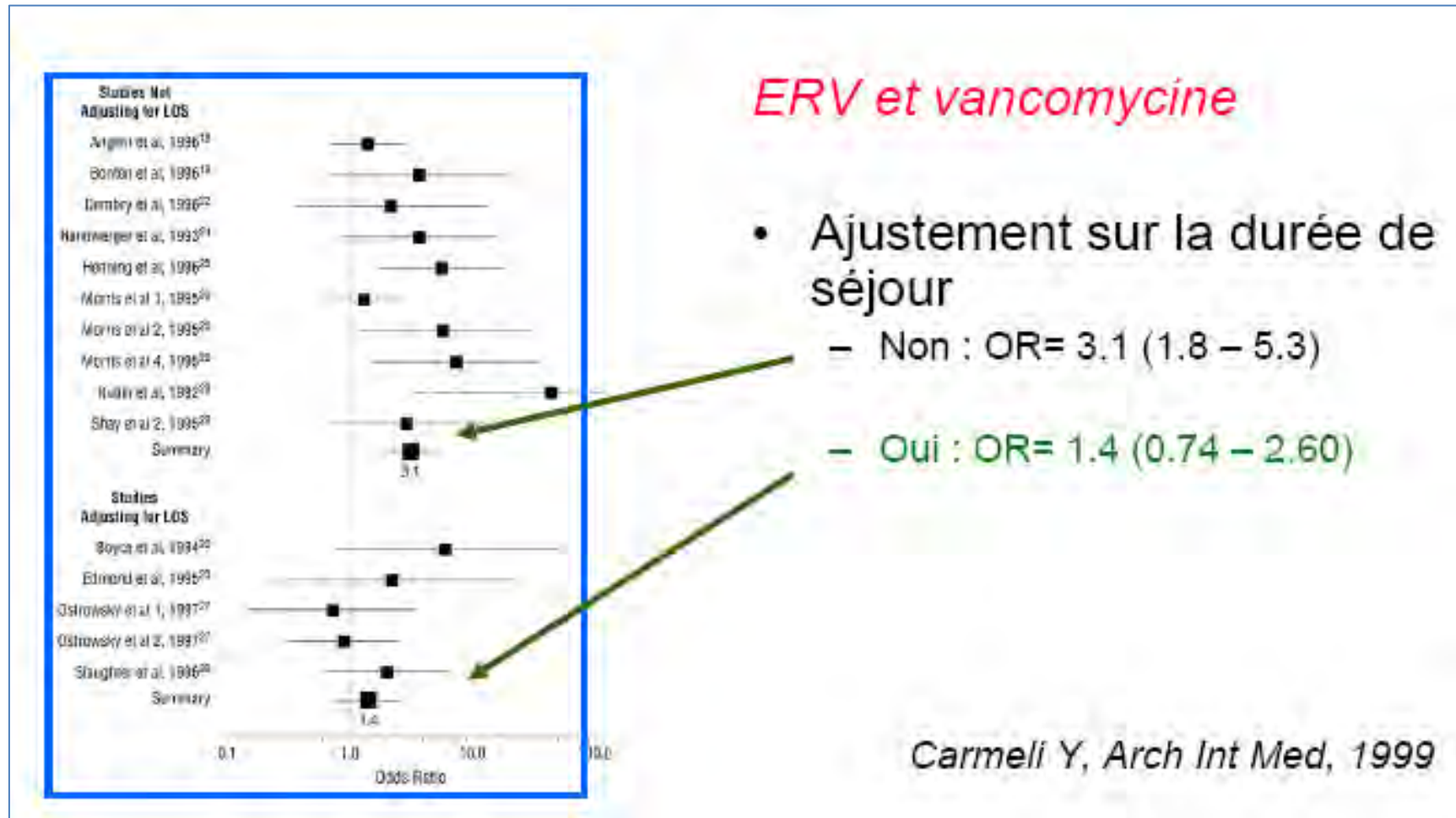
• Ajustement sur le choix des témoins :

- Témoins avec ESV: OR= 10.7 (4.8 – 23.8)

- Témoins non infectés : OR= 2.7 (2.0 – 3.8)

Carmeli Y, Arch Int Med, 1999

Rôle des antibiotiques dans l'émergence des ERG



Attention : biais de publication

Rôle des antibiotiques dans l'émergence des ERG

- 4 ans : 233 et 647 témoins (service, date d'entrée, durée d'exposition) *(Carmeli Y, Emerg Infect Dis, 2002)*

Facteurs de risque :

| | ORa |
|-------------------------|------|
| - Dg cardiaque : | 0.44 |
| - Dg d'infection : | 2.9 |
| - Diabète : | 2.1 |
| - Transplantation : | 2.6 |
| - Path. hépatique : | 2.9 |
| - SARM : | 3.5 |
| - <i>C. difficile</i> : | 2.0 |

Facteurs de risque :

| | ORa |
|-------------------|------|
| - Pénicillines : | 1.0 |
| - C3G : | 2.8 |
| - Vancomycine : | 0.99 |
| - Métronidazole : | 2.1 |
| - Clindamycine : | 1.1 |
| - FQuinolone : | 1.5 |
| - Imipénème : | 1.2 |

Rôle des antibiotiques dans l'émergence des ERG

- Traitement de l'infection à *C. difficile* et sélection d'ERG:

- Vancomycine et métronidazole sélectionnent les ERG
- Aucune preuve qu'une des deux molécules est moins sélectionnante que l'autre

« Both oral metronidazole and oral vancomycin promote persistent overgrowth of vancomycin-resistant enterococci during treatment of Clostridium difficile-associated disease ». Al-Nassir WN et al.

Antimicrob Agents Chemother. 2008 Apr 28. [Epub ahead of print]

FDR d'acquisition d'ERG

- Hémodialyse, oncologie, transplantation, réanimation
- CVC, insuffisance rénale, durée de séjour prolongée, grand âge
 - Cf SARM et BLSE
- Rôle de l'environnement du patient?
 - Prior environmental contamination increases the risk of acquisition of vancomycin-resistant enterococci. Drees M., CID mars 2008

ERG et mortalité

- Probable impact de la résistance sur la mortalité:
 - études hétérogènes, mais données disponibles: surmortalité si infection à ERG
 - “Outcomes associated with vancomycin-resistant enterococci: a meta-analysis”

Salgado et al. Infect Control Hosp Epidemiol. 2003 Sep;24:690-8.

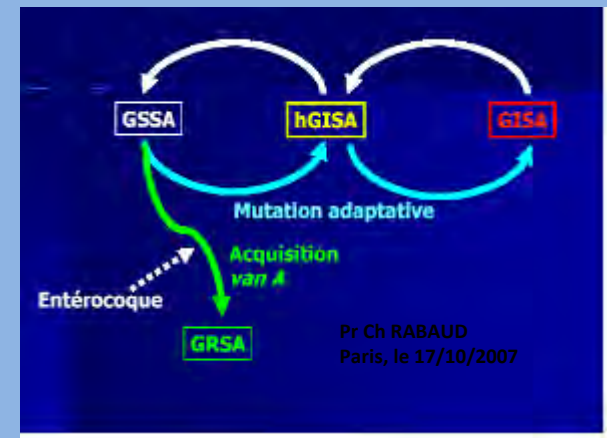
“beaucoup d’études inadéquates mais association des ERG avec plus forts taux de rechutes, de mortalité et coûts”

ERG, la problématique

- Risque de transfert du gène de résistance à la vancomycine à *S. aureus* +++

- ⇒ SARM résistant aux glycopeptides
- ⇒ Gène **vanA** des entérocoques (ERG)
- ⇒ **7 souches cliniques de VRSA**

(D.M Sievert et al CID 2008:46 668-674)



!!! taux élevés de SARM en Europe

Taux de MRSA en Europe, 2006

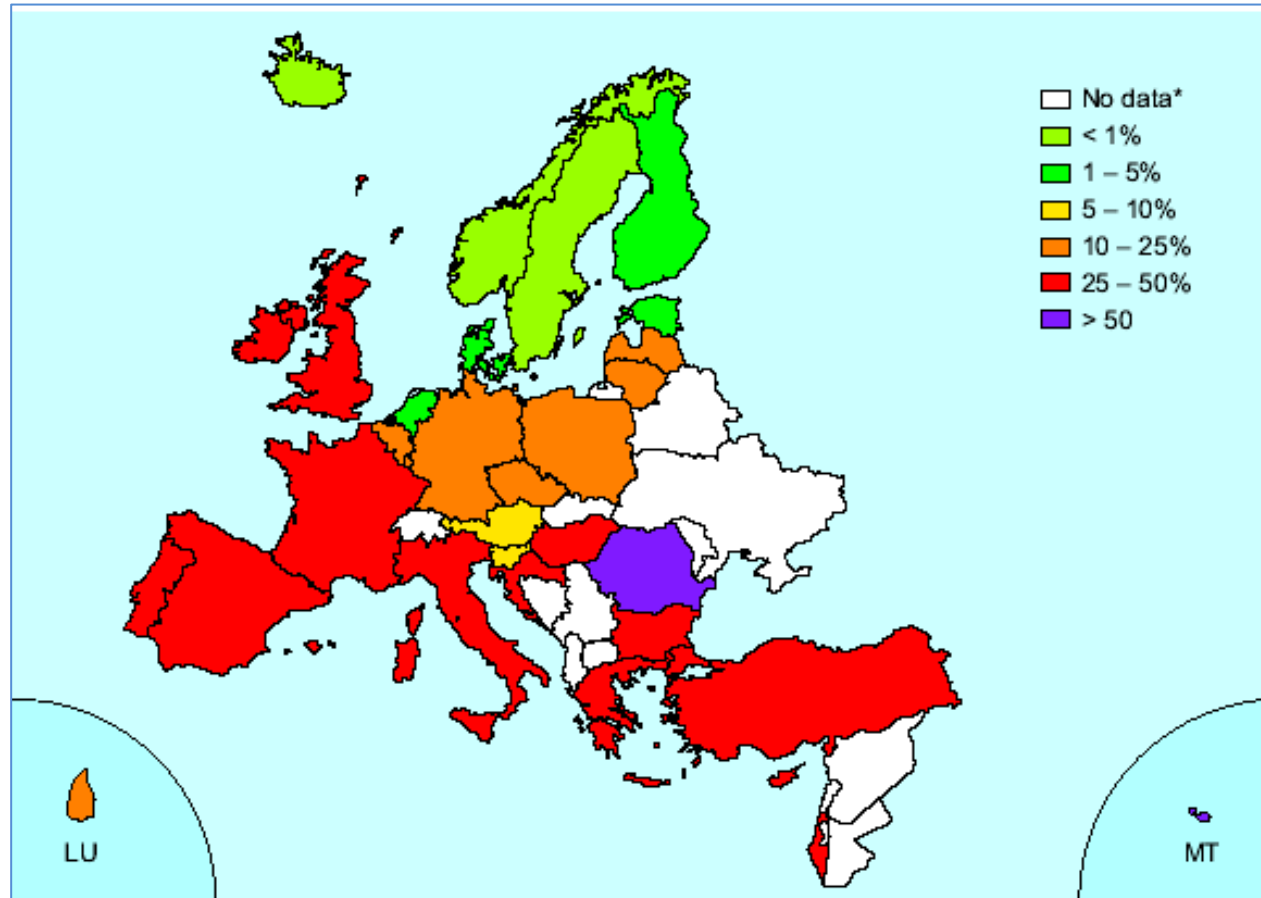


Figure 5.8. *Staphylococcus aureus*: proportion of invasive isolates resistant to oxacillin (MRSA) in 2006.

* These countries did not report any data or reported less than 10 isolates.

Données EARSS

ERG, la problématique

- Parmi les patients ERG +
 - Peu d'infections cliniques
 - **Colonisation +++++**



- Le caractère occulte de la colonisation => **Diffusion+++**
- **Dissémination sur un mode épidémique**

ERG, la problématique

- Résistances associées

E.faecium: résistance associée (%) aux antibiotiques selon la sensibilité à la vancomycine

| | Vancomycine S | Vancomycine I+ R |
|----------------|---------------|------------------|
| Ampicilline | 51% | 82% * |
| Gentamicine HN | 18% | 30% |
| Cotrimoxazole | 63% | 90% |
| Tétracyclines | 49% | 10%* |

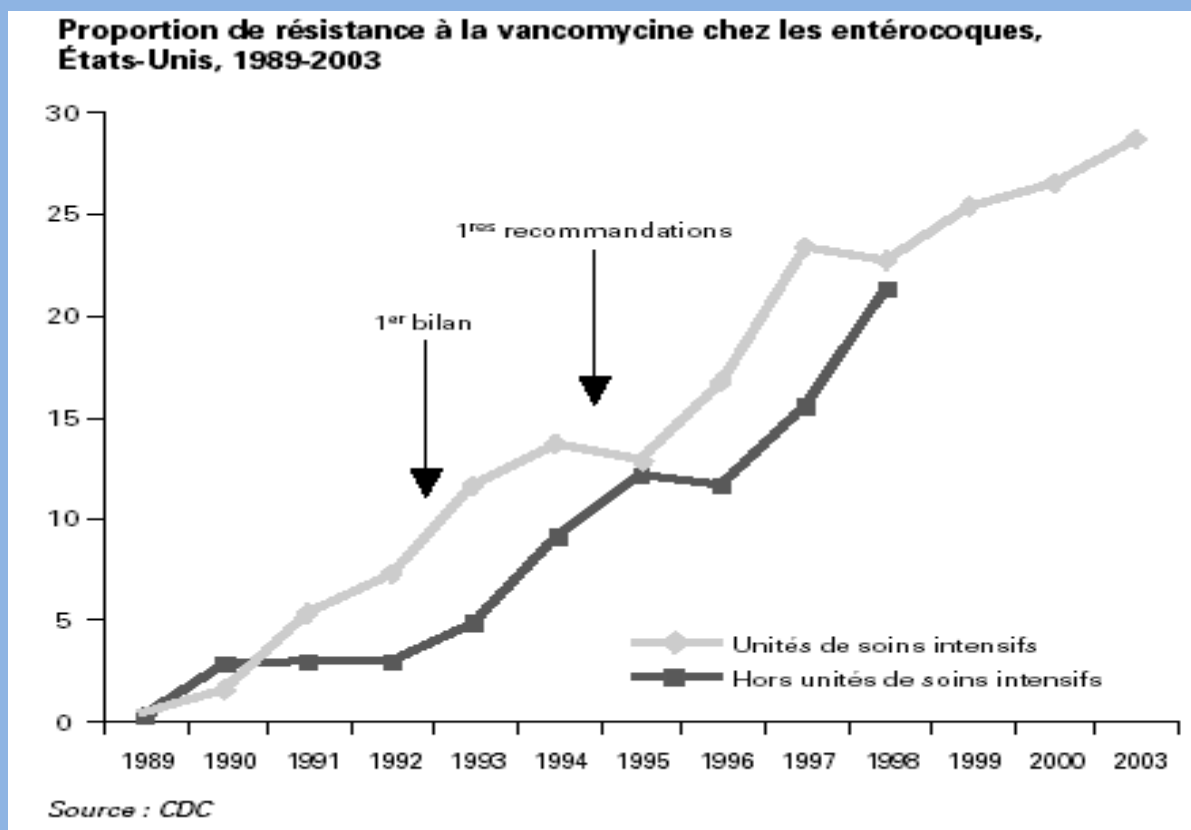
>270 souches de bactériémies

* p<0.05

ONERBA ,JNI 2006

ERG: la situation aux Etats Unis

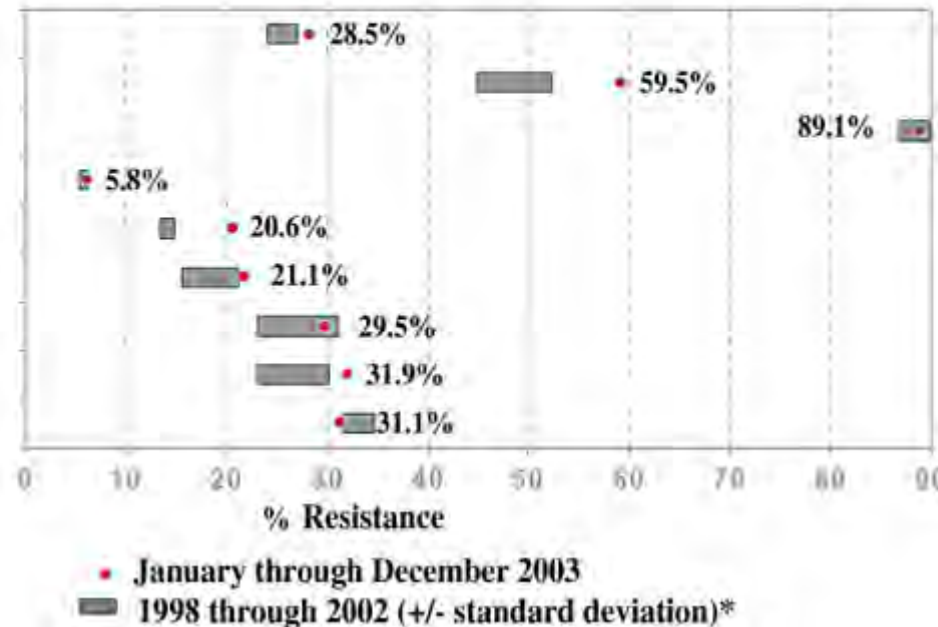
- 25-30% de résistance, liée à la mise en œuvre tardive des mesures de prévention, INVS, BEH, 2006



ERG: la situation aux Etats Unis

National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004

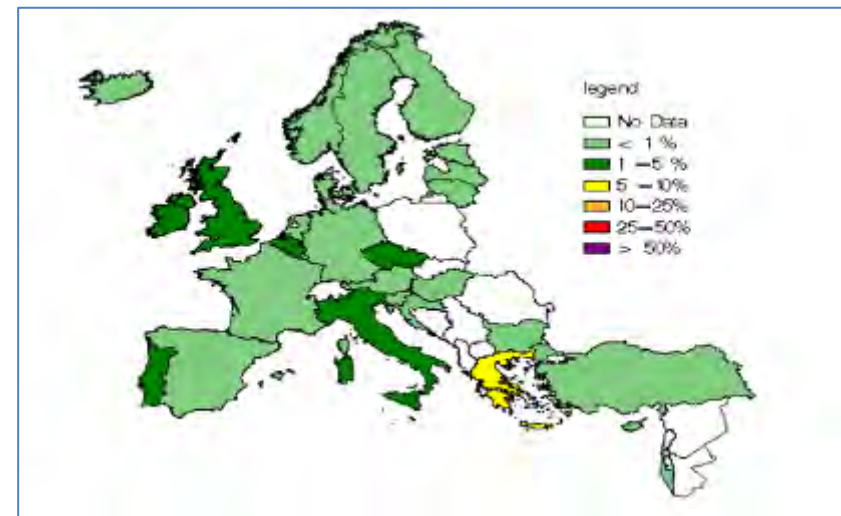
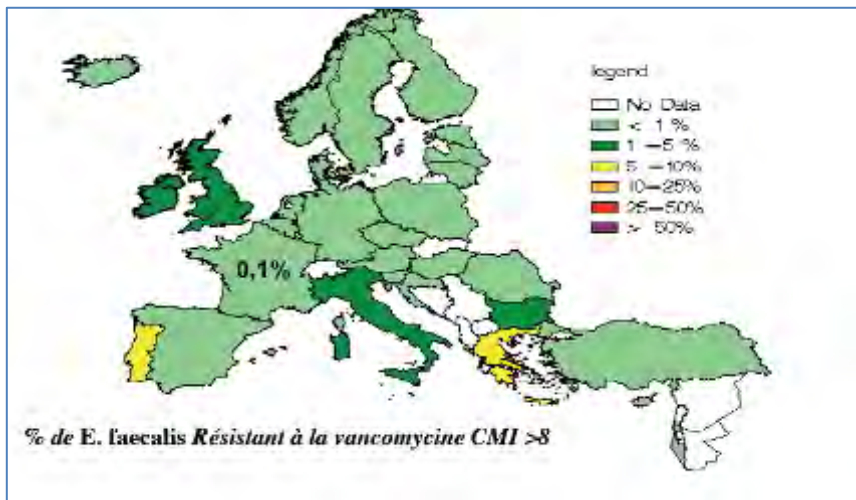
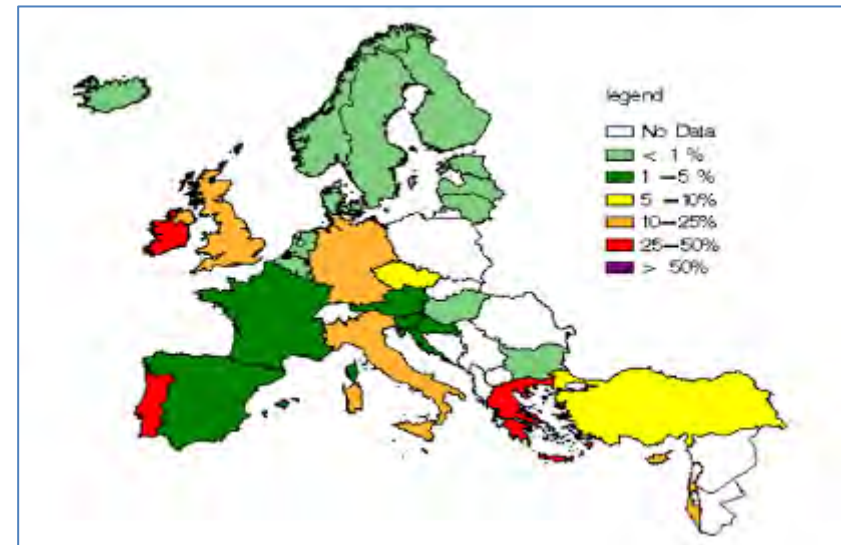
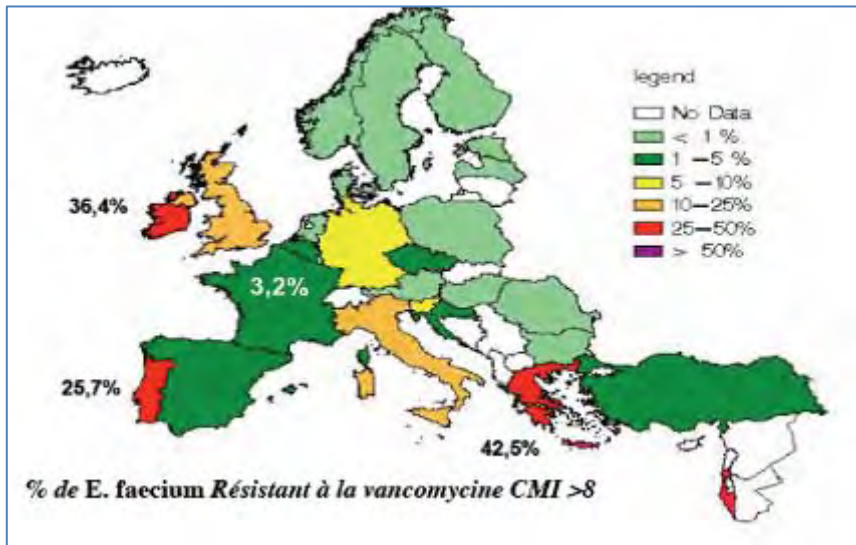
Vancomycin/enterococci
Methicillin/*S. aureus*
Methicillin/CNS
3rd Ceph/*E. coli***
3rd Ceph/*K. pneumoniae***
Imipenem/*P. aeruginosa*
Quinolone/*P. aeruginosa*
3rd Ceph/*P. aeruginosa*
3rd Ceph/*Enterobacter* spp.



| Jan-Dec 2003 No. of Isolates | % increase in resistance (2003 vs 98-02*) |
|------------------------------|---|
| 2048 | 12% |
| 4100 | 11% |
| 3336 | 1% |
| 1355 | 0% |
| 1068 | 47% |
| 1392 | 15% |
| 1825 | 9% |
| 2119 | 20% |
| 1411 | -6% |

Selected antimicrobial-resistant pathogens associated with nosocomial infections in ICU patients, comparison of resistance rates from January through December 2003 with 1998 through 2002, NNIS System

ERG: la situation en Europe



EARSS 2006

Bactériémies à *E. faecium* et *E. faecalis*

EARSS 2007

ERG: la situation en Europe

- Clones hospitaliers européens dont **complexe clonal 17**
: *plusieurs ss- types dont ST-78,ST-117,ST203

(Multilocus Séquence Typing)

*déterminants de virulence (esp,hyl) (adhésine,hyaluronidase)

* résistance à l'ampicilline généralement associée

Leavis HL et al. Emerg Infec Dis. 2003;9:1108-15

Klare I et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis .2005;8:15-25

- Les clones français appartiennent au super clone CC17

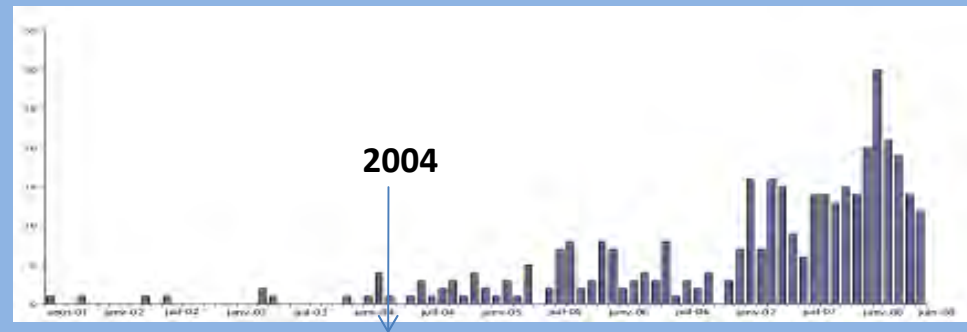
ERG: la situation en France

- Situation stable jusque 2003 (<2%)
- Depuis 2004:
 - Signalement de cas groupés d'ampleur inhabituelle (Nancy, AP-HP, Clermont-Ferrand), souches *E. faecium* van A
 - Détection d'épidémies clonales (transmission croisée)

ERG: la situation en France

Données du signalement (INVS Août 2001- Juin 2008)

- **382 signalements de 157 établissements de santé**
 - 1 969 cas au total
 - ratio infections / colonisations **0,13**
 - impact très faible en termes de morbidité ou mortalité
- **59 épisodes de cas groupés**
 - nombre de cas total par épisode : 2 à 450
- **Répartition par espèce**
 - *E. faecium* 341 (90%)
 - *E. faecalis* 29 (8%)
 - *E. spp* 12 (2%)

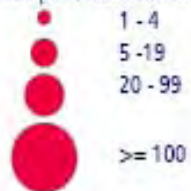


Données du signalement des infections nosocomiales, source : InVS

ERG (*E. faecium*), signalements IN, France 2003 (N=3)

Source : InVS, données nationales signalement

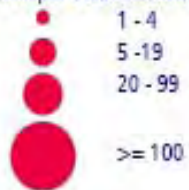
Nombre d'infections / colonisations signalées par établissement de santé



ERG (*E. faecium*), signalements IN, France 2004 (N=13)

Source : InVS, données nationales signalement

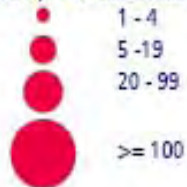
Nombre d'infections / colonisations signalées par établissement de santé



ERG (*E. faecium*), signalements IN, France 2005 (N=34)

Source : InVS, données nationales signalement

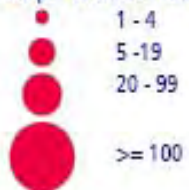
Nombre d'infections / colonisations signalées par établissement de santé



ERG (*E. faecium*), signalements IN, France 2006 (N=34)

Source : InVS, données nationales signalement

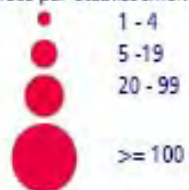
Nombre d'infections / colonisations signalées par établissement de santé



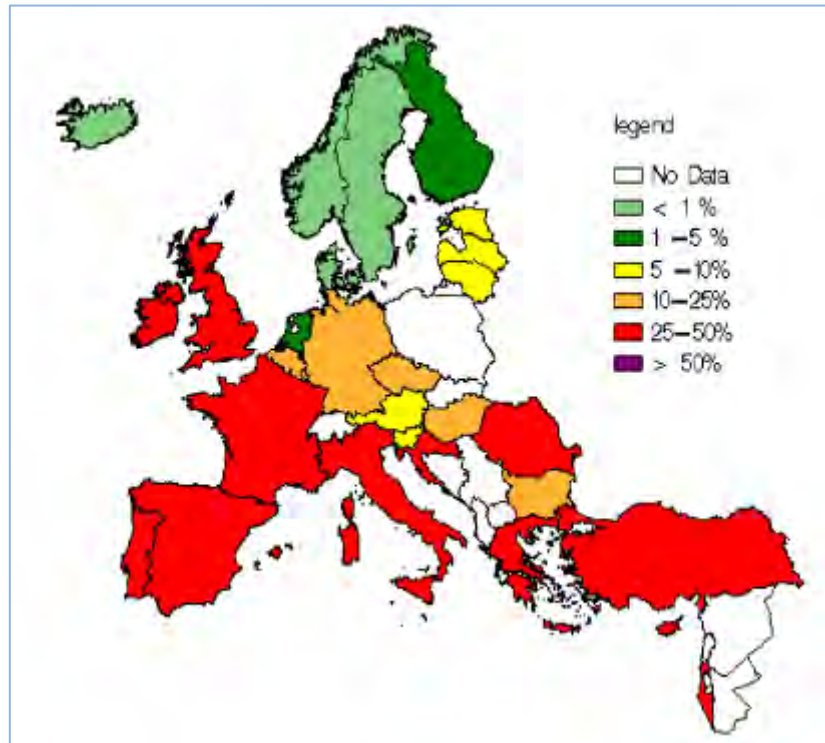
ERG (*E. faecium*), signalements IN, France 2007 (N=130)

Source : InVS, données nationales signalement

Nombre d'infections / colonisations signalées par établissement de santé



SARM: la situation en France



% *S.aureus* résistant à la métilcilline

EARSS 2007, bactériémies à *S.aureus*

Caractéristiques de résistance aux anti-infectieux de certains mo isolés d'IN

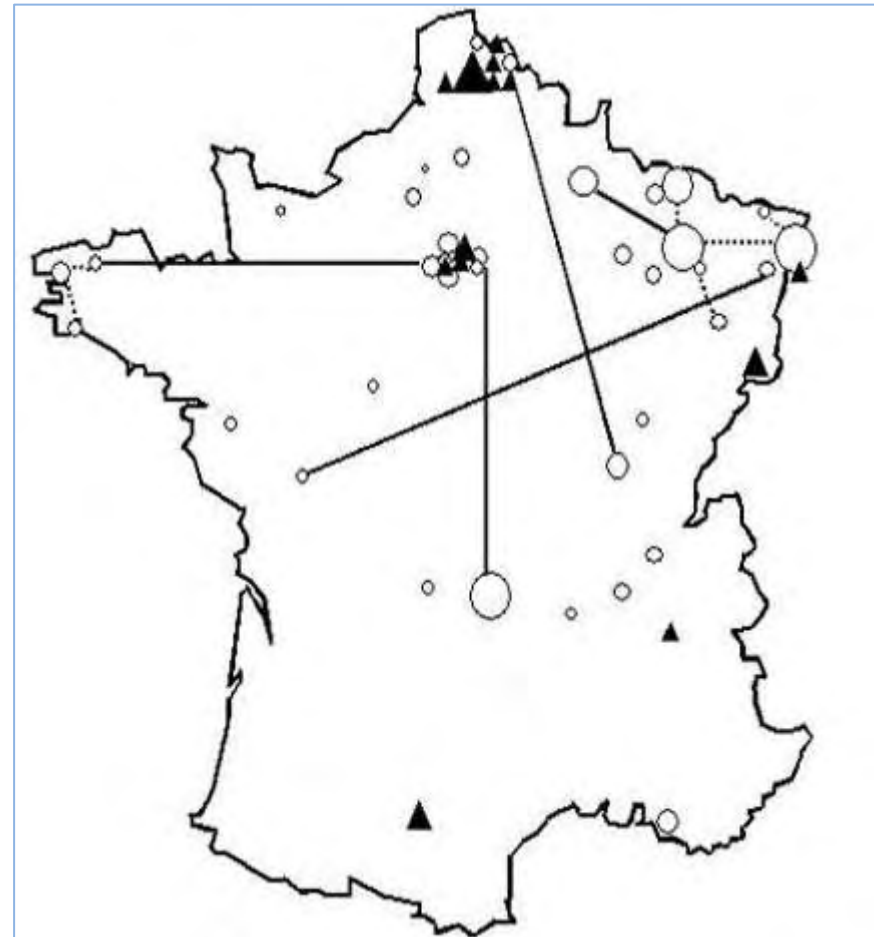
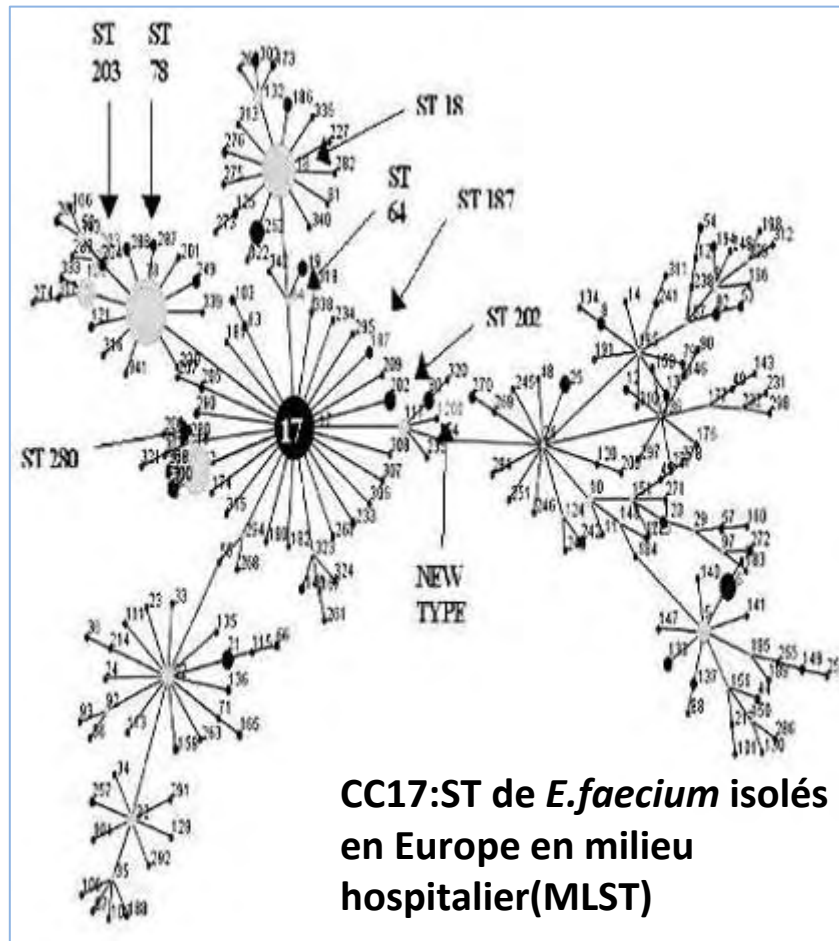
| Micro-organisme | Isolés (N) | Testés | | Prévalence des IN associées (%) |
|-----------------------------------|------------|--------|------|---------------------------------|
| | | N | % R | |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 2 981 | 2 819 | | |
| métilcilline-R | | 1 478 | 52,4 | 0,41 |
| <i>Enterococcus faecalis</i> | 603 | 545 | | |
| vancomycine-R | | 13 | 2,4 | <0,01 |
| <i>Enterococcus faecium</i> | 103 | 96 | | |
| vancomycine-R | | 7 | 7,3 | <0,01 |
| <i>Pseudomonas</i> et apparentés | 1 724 | 1 532 | | |
| ceftazidime-R | | 381 | 24,9 | 0,11 |
| Entérobactéries | 6 855 | 5 641 | | |
| cefotaxime-I/R ou ceftriaxone-I/R | | 843 | 14,9 | 0,24 |
| <i>Acinetobacter</i> | 149 | 120 | | |
| ceftazidime-I/R imipénème-S | | 56 | 46,7 | 0,02 |
| ceftazidime-S imipénème-R | | 2 | 1,7 | <0,01 |
| ceftazidime-I/R imipénème-R | | 12 | 10,0 | <0,01 |

S = sensible, I = intermédiaire, R = résistant

ENP 2006

Souches de *E.faecium* isolées en France(2006-2008)

Au moins 17 clones différents en France, souvent spécifiques d'une région ,un clone majeur dans chaque ES où sévit une épidémie (INVS 2008)



Données issues du CNR R.Leclercq

○ VREF vanA

▲ VREF vanB

Antibiothérapie des patients porteurs d'ERG

Colonisation à ERG

Intérêt de la décontamination digestive?

- Expérience de Nancy

- 28 porteurs d'ERV, résistance bas niveau streptomycine , streptomycine 1gx3/j , 10 jours (Gendrin V, Ricaï 2006)
 - Succès immédiat: 16 (55%)
 - Antibiothérapie concomitante: FDR d'échec
 - Sur 16 succès immédiats:
 - 10 sans recolonisation
 - 6 recolonisations

⇒ PAS RECOMMANDÉE

- Pas d'efficacité prouvée des probiotiques

Colonisation à ERG

NE PAS LA TRAITER

Co- colonisation ERG -SARM

- Décontamination
 - Mupirocine (Bactroban[®])(5 jours) (dans chaque narine)
 - Douche et shampoing à la chlohexidine (5 jours)

Infection prouvée à ERG

Avant de traiter:

- **Ne pas traiter les colonisations à ERG+++**
- ERG impliqué dans l'infection ? (bactériurie +++)
- Mesures associées: retirer cathéter, drainage des abcès (risque échec, résistances)
- Traitement des bactéries associées

Traitement d'une infection à ERG: molécules disponibles

SEMINARS IN RESPIRATORY AND CRITICAL CARE MEDICINE/VOLUME 28, NUMBER 6 2007

Table 6 Therapeutic Antimicrobial Options for VRE Infection

| Antimicrobial(s) | Reported Evidence | Comments |
|--|--|---|
| High-dose ampicillin or ampicillin-sulbactam | Case reports | May be effective with VRE strains with ampicillin MIC 32–64 µg/mL |
| Chloramphenicol | Case series | Resistance reported |
| Tetracycline, doxycycline | Case reports | ± rifampin or ciprofloxacin |
| Novobiocin | Anecdotal | No longer manufactured |
| Nitrofurantoin | Small case series | Only for urinary tract infections |
| Teicoplanin | Case reports | Not active against VanA Resistance in VanB reported |
| Quinupristin/dalfopristin | Large case series but noncomparative | Bacteriostatic Not active against <i>E. faecalis</i> |
| Linezolid | 1. Dose comparative trial 2. Large compassionate use series | Resistance reported Bacteriostatic |
| Daptomycin | 1. Case report + series | Bactericidal Resistance reported |
| Tigecycline | In vitro data only | Bacteriostatic |
| Dalbavancin | In vitro data only | VanA strains resistant |
| Telavancin | In vitro data only | |
| Oritavancin | In vitro data only | |

MIC, minimum inhibitory concentration.

Linden

Traitement d'une infection à ERG: molécules disponibles

- 2 molécules approuvées par FDA:
 - **Quinupristine/Dalfopristine** (SYNERCID[®]) pour *E. faecium*
 - **Linézolide** (ZYVOXID[®])
- 2 autres molécules disponibles:
 - **Tigécycline** (TIGACYL[®])
 - **Daptomycine** (CUBICIN[®])

Traitement d'une infection à ERG: molécules disponibles

- Et la Teicoplanine (TARGOCID[®])?
 - Actif que sur les entérocoques **vanB**
 - **Pas d'étude d'efficacité**
 - 1 seule étude, Européenne, Entérocoques **sensibles** aux glycopeptides
Schmit. Efficacy of teicoplanin for enterococcal infections: 63 cases and review. CID 1992.
Efficacité dans infections urinaires, endocardites (83 et 89,7%), mais moindre dans bactériémies sans endocardites (62,5%)
 - **développement de résistance:**
 - *In vitro* et modèle animal (endocardite lapin):
 - **Aslangul E.** Selection of glycopeptide-resistant mutants of VanB-type *Enterococcus faecalis* BM4281 in vitro and in experimental endocarditis. J Infect Dis. 1997
 - **Lefort A.** Expression of Glycopeptide-resistance gene in response to Vancomycin and Teicoplanin in the cardiac vegetations of rabbits infected with VanB-type *E. faecalis*. JID 2004
 - **Chez l'homme:**
 - **Hayden MK.** In vivo development of teicoplanin resistance in a VanB *Enterococcus faecium* isolate. J Infect Dis. 1993
 - **Kawalec M.** Selection of a Teicoplanin-resistant *E. faecium* mutant during an outbreak caused by VRE with the VanB phenotype. JCM2001

Traitement d'une infection à ERV: molécules disponibles

- Linézolide (Zyvoxid®) (1):
 - Actif sur tous les cocci gram positif aéro ou anaérobies
 - Biodisponibilité orale: 100%
 - Diffusion tissulaire élevée (poumon,os,LCR)

Traitement d'une infection à ERV: molécules disponibles

- Linézolide (Zyvoxid®) (2):

- **Birmingham.** Linezolid for the treatment of multidrug-resistant, gram-positive infections: experience from a compassionate-use program. Clin Infect Dis. 2003;36:159-68
 - Sur 796 patients --> 549 patients avec infection à ERV (490 *E. faecium*, 27 *E. faecalis*, 32 autres espèces)
 - *E. faecium*:
 - Succès clinique 81,4%; échec 5,8%; indéterminé 12,8%.
 - Succès microbiologique 86,4%, échec 12,7%, indéterminé 0,9%
 - En ITT: 10/22 succès clinique dans endocardite (45%), et 7/22 succès microbiologique (31,8%)
- Utilisation discutée dans endocardite car bactériostatique

Traitement d'une infection à ERV: molécules disponibles

- Linézolide (Zyvoxid®) (3):

- Mais :Effets secondaires possibles après 15-30 jours de traitement: *toxicité hématologique (anémie, thrombopénie), neurologique, acidose métabolique, syndrome sérotoninergique, Coût*

- **Risque écologique** (résistances rapidement décrites avec risque de transmission horizontale) +++

- **mutation 23SrRNA (G2576U), 6 allèles**

- **FDR: abcès non drainé, matériel étranger, durée prolongée > 28j**

- Birmingham, CID 2003:10 cas d'apparition de résistance au Linezolid (1,8%)

- Apparition **rapide: Seedat**, AAC 2006, après 12 jours de traitement

- **Transmission horizontale:**

- **Dobbs**. JCM 2006, Nosocomial spread of Enterococcus faecium resistant to vancomycin and linezolid in a tertiary care medical center.

- **Herrero**, NEJM 2002: transmission à 6 patients d'une même unité, sans ATCD de VRE ni de ttt linezolid.

- **Corrélée à consommation du linezolid: Sheetz**, AAC 2008; **Raad**, AAC 2004.

Traitement d'une infection à ERG: molécules disponibles

- Quinupristine/dalfopristine(Synercid®) (1):
 - inactif sur *E. faecalis* ++++ (CMI 14 µg/ml)
 - **Moellering, JAC 1999:** 396 patients (156 évaluables C+B). Essai ouvert multicentrique (infections intra-abdominales, bactériémies, infections urinaires, infection de peau et tissus mous)
 - Efficacité:
 - **Patients évaluables:** Succès clinique: **73,6%** (142/193), succès bactériologique: **70,5%** (110/156), succès clinique + bactériologique **65,8%** (102/156)
 - **Patients traités:** Succès clinique: **55,3%** (219/396), succès bactériologique: **60,9%** (241/396), succès clinique + bactériologique **51,5%** (204/396)
 - 6 cas de résistance (4 échecs)
 - **Linden, CID 2001:**
 - Efficacité: 396 patients
 - **Patients évaluables:** Succès clinique: **68,8%**, succès bactériologique: **68%**, succès clinique + bactériologique **65,6%**
 - **Patients traités:** Succès clinique: **51%**, succès bactériologique: **59,8%**, succès clinique + bactériologique **48,2%**
 - 5 cas de résistance (4 échecs)

Traitement d'une infection à ERG: molécules disponibles

- Quinupristine/Dalfopristine(Synercid®) (2):
 - Q/D versus linezolid?
 - **Raad, JAC 2004.** Prospective randomized study comparing Q/D with linezolid in the treatment of VREf infections. 40 patients hospitalisés en oncologie
 - Q/D (n=21 dont 3 neutropénies) versus Linezolid (n=19 dont 5 neutropénie)
 - Réponse clinique: 43% versus 58% (ns)- réponse microbiologique: 71% versus 90% (ns)
 - **Erlanson, CID 2008.** Impact of the more-potent antibiotics Q/D and linezolid on outcome measure of patients with VRE bacteremia
 - Étude retrospective
 - 113 patients (71 linezolid, 20 Q/D, et 22 autre combinaison)
 - Analyse univariée: Q/D risque de décès + élevé que linezolid (OR 5,45)
 - Mais ajustement avec sévérité maladie, pas de différence significative des ttt

Traitement d'une infection à ERG: molécules disponibles

- Quinupristine/dalfopristine(Synercid®) (3):
 - Place des associations?
 - **Raad, AAC 2001**, Treatment of VRE infections in the immunocompromised host: Quinupristin/Dalfopristin in combination with **minocycline**
 - 56 patients oncologie dont 40 neutropénies, bactériémie (n=40), infections urinaires (n=8), pneumonies, infections de plaie
 - Succès clinique+microbio: 68% (38/56)
 - Myalgies arthralgies 36%
 - Association Q/D et **amoxicilline**: endocardite, bactériémie (Thompson, South Med J 2003; Bethea, Ann Pharmacother 2004)

Traitement d'une infection à ERG: molécules disponibles

- Quinupristine/dalfopristine(Synercid®) (4):
 - Veinotoxicité => **VVC**
 - myalgies, arthralgies (7 à 10%, voire 30% oncologie)++
 - **résistances acquises**, sous traitement, avec risque de transmission horizontale
 - **Werner.** Intra-hospital dissemination of quinupristin/dalfopristin- and vancomycin-resistant Enterococcus faecium in a paediatric ward of a German hospital. JAC 2003;52:113-5

Traitement d'une infection à ERG: molécules disponibles

- Tigécycline (Tigacyl®):
 - Dérivé de la minocycline, Bactériostatique
 - Expérience clinique limitée
 - Swoboda. Septic shock due to vancomycin-resistant enterococci infection. Tigecycline monotherapy. *Anaesthetist*. 2007;56:169-74.
 - Jenkins. Linezolid- and vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* endocarditis: successful treatment with tigecycline and daptomycin. *J Hosp Med*. 2007;2:343-4.
 - Résistance décrite:
 - Werner, JAC 2008: Tigecycline-resistant *E. faecalis* strain isolated from a German ICU patient

Traitement d'une infection à ERG: molécules disponibles

- Daptomycine (Cubicin®) (1):
 - Lipopeptide
 - Pharmacocinétique:
 - voie IV, une injection par jour
 - Faible diffusion dans le LCR
 - inactivée par le surfactant pulmonaire
 - Bactéricidie > vancomycine , synergie daptomycine-rifampicine

Traitement d'une infection à ERG: molécules disponibles

- Daptomycine (Cubicin[®]) (1):
 - Expérience clinique limitée sur infection sévère à ERV
 - 9 patients neutropéniques, avec bactériémie à ERV (8 *E. faecium*), dapto 4 ou 6 mg/kg/j: réponse clinique et/ou microbiologique dans 4/9 cas (44%) (open label, emergency-use trial). *Poutsika, J Infect 2007;54:567–571*
 - Étude rétrospective sur 11 patients avec bactériémie et/ou endocardite à ERV, dapto 4-6mg/kg toutes les 24-48h. Succès 5/11 (45%) *Segreti, Pharmacotherapy, 2006;26:347-52*

Traitement d'une infection à ERG: molécules disponibles

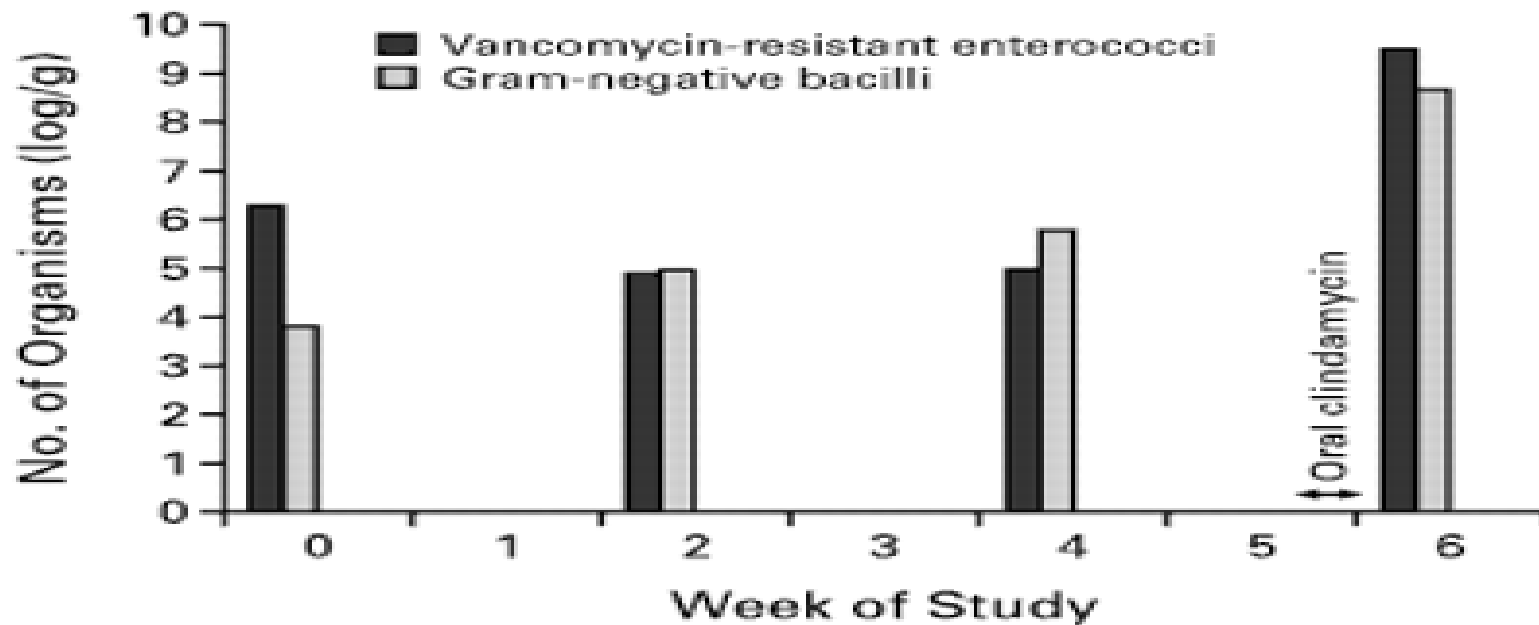
- Daptomycine (Cubicin®) (2):
 - Dosage optimal pour infection à entérocoque pas établi (6 mg/kg/j?)
 - Résistance décrite:
 - Sabol, AAC 2005: Emergence of Daptomycin resistance in *E. faecium* during daptomycin therapy.
 - Munoz-Price, CID 2005: Emergence of resistance to Daptomycin during treatment of Vancomycin-resistant *E. faecalis* infection.

Autres antibiotiques anti gram+

- Oritavancine : glycopeptide ,actif sur ERV et VRSA études en cours
- Dalvabancine: lipoglycopeptide, inactif sur ERV van A, administration une fois par semaine, infection PTM (55% SARM):dalva>vanco
- Télavancine,Ramoplanine
- Molécules plus bactéricides que la vancomycine

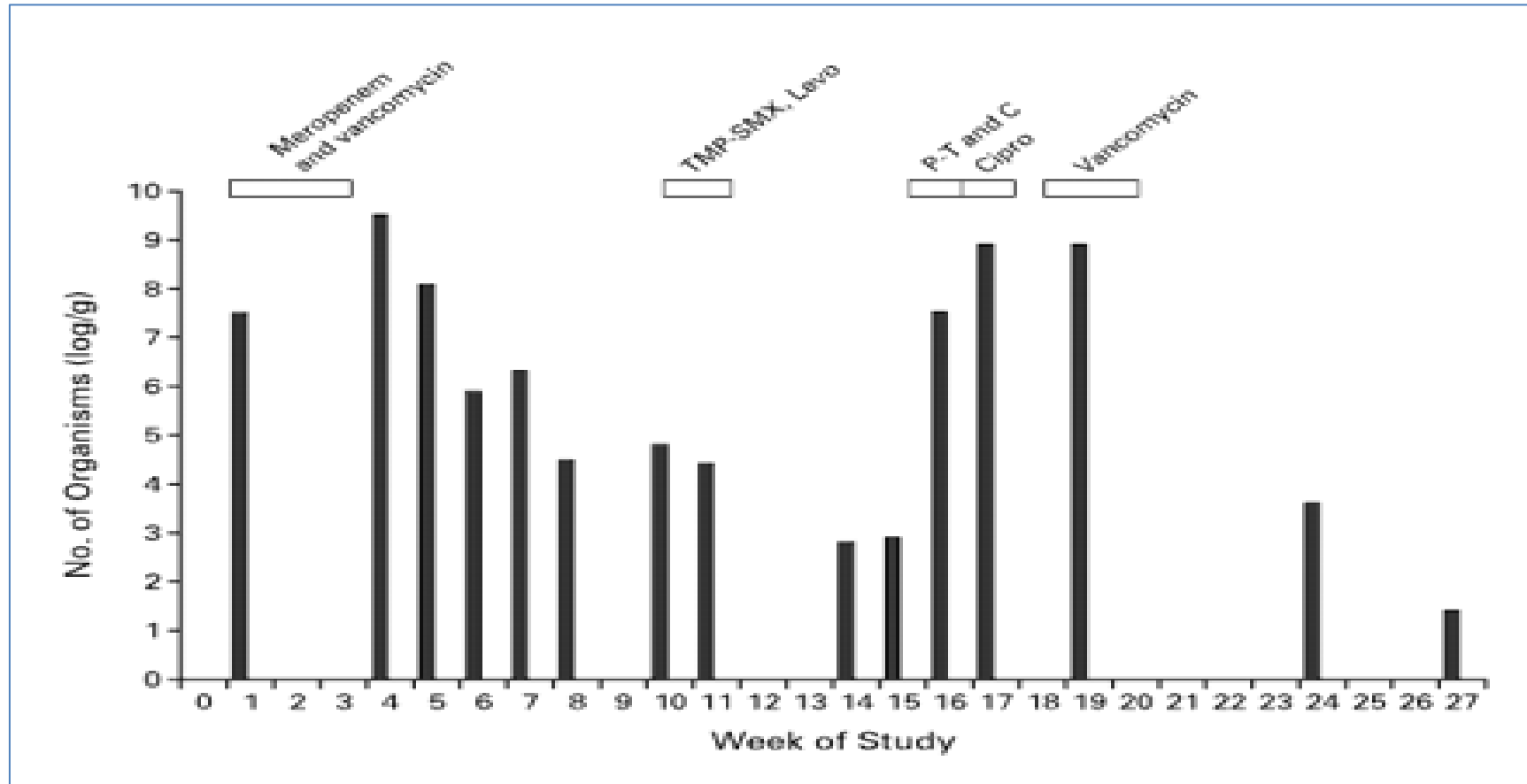
Traitement d'une infection
bactérienne chez un patient
porteur d'ERG

Impact des antibiotiques



The Effect of Antibiotic Therapy on the Numbers of Vancomycin-Resistant Enterococci and the Total Number of Aerobic and Facultative Gram-Negative Bacilli in Stool Samples from a 57-Year-Old Man with Cirrhosis Resulting from Hepatitis C.

Impact des antibiotiques



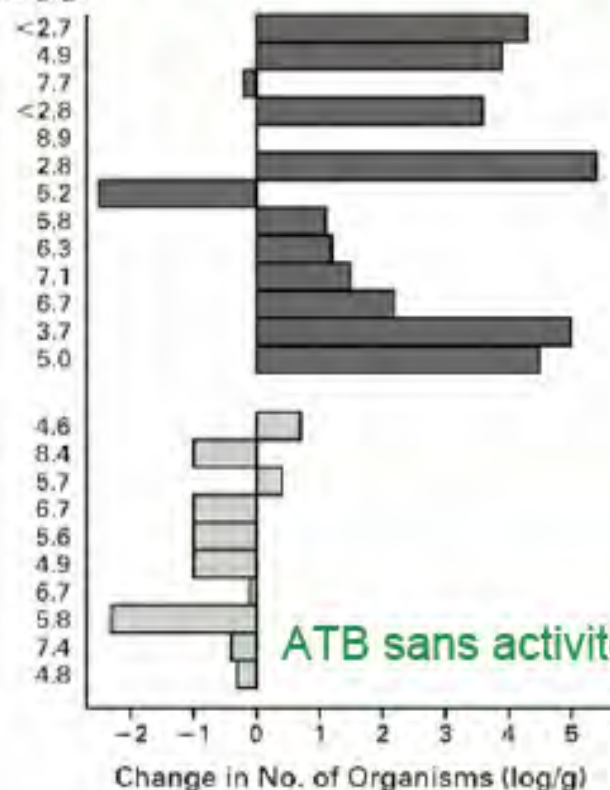
Effect of Therapy with Antianaerobic-Antibiotic Regimens and Regimens of Antibiotics with Minimal Antianaerobic Activity on the Density of Vancomycin-Resistant Enterococci in Stool Samples from a 69-Year-Old Male Nursing Home Resident with a History of Cerebrovascular Accidents.

Impact des antibiotiques

Antibiotiques : survie des populations R

Initial No. of Organisms (log/g)

ATB avec activité anti-anaérobie (dont vanco)



ATB sans activité anti-anaérobie

Autres observations :

- Sous traitement comportant un anti-anaérobie, 40/42 maintiennent une concentration élevée d'ERV (7.8 ± 1.5 log/g.)
- A l'arrêt de ces antibiotiques (n= 19), la concentration décroît toujours, en 6 - 16 semaines
- Contamination de l'environnement :

-> 4 log/g. : 83%
-< 4 log/g. : 11%

Donskey CJ, NEJM, 2000

Impact des antibiotiques

TABLE 2. STUDIES OF THE EFFECT OF ANTIBIOTICS ON THE STOOL FLORA OF HEALTHY SUBJECTS AND PATIENTS.

| TYPE OF ANTIBIOTIC | TYPE OF SUBJECTS | CHANGE IN DENSITY OF STOOL FLORA* | | | REFERENCE |
|---------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------|-----------------|---|
| | | ENTEROCOCCI | ENTEROBAC- TERIACEAE | ANAEROBES | |
| Minimal antianaerobic activity | | | | | |
| Cefepime | Healthy subjects | NC | Decreased | Increased | Bacher et al. ²⁵ |
| Levofloxacin | Healthy subjects | Decreased | Decreased | NC | Edlund et al. ²⁴ |
| Ciprofloxacin | Healthy subjects and patients | NC or decreased | Decreased | NC | Nord ²² |
| Cefaclor | Patients | NC | Decreased | NC | Sakata et al. ²¹ |
| Methicillin | Patients | NC | NC | NC or decreased | Sakata et al. ²¹ |
| Trimethoprim-sulfamethoxazole | Healthy subjects | NC | Decreased | ND | Vollaard et al. ²⁰ |
| Potent antianaerobic activity | | | | | |
| Ceftriaxone | Patients | Increased | Decreased | Decreased | Arvidsson et al., ¹³ Bodey et al. ¹⁴ |
| Cefoxitin | Healthy subjects | Increased | Decreased | Decreased | Nord et al. ²³ |
| Clindamycin | Healthy subjects | Increased | NC or increased | Decreased | Nord et al. ²³ |

*NC denotes no significant change, and ND no data.

Antibiothérapie d'un patient colonisé à ERG

- Eviter:
 - Glycopeptides
 - C3G
 - Fluoroquinolones
 - Anti-anaérobie (Métronidazole+++)
 - Imipénème
- Préférer:
 - Amoxicilline, ticarcilline, pipéracilline
 - +/- inhibiteur
- Traitement le + court possible
- Surveiller le portage d'ERG

Antibiothérapie d'un patient colonisé à ERG

- Si prescription d'une C3G nécessaire: préférer **céfotaxime** à ceftriaxone (cf + faible élimination digestive)
- Posologies du céfotaxime
 - Pyélonéphrite: 1gx3/j IV
 - Pneumonie 1gx3/j IV
 - Méningite 200 à 300mg/kg/j en 4 injections IV

ERG et antibiotiques

- De nombreux antibiotiques favorisent un portage d'ERV à forte concentration et jouent un rôle majeur dans l'épidémie
- La décontamination du portage d'ERV est peu efficace et faussement rassurante (fausse négativation)
- Bien peser les indications de toute antibiothérapie chez un patient porteur d'ERV

RECOMMANDATIONS REGIONALES POUR L'USAGE DES
ANTIBIOTIQUES EN PRESENCE D' ENTEROCOQUES RESISTANTS AUX
GLYCOPEPTIDES (ERG)

Services des Maladies Infectieuses du CHRU de Lille et du CH de Tourcoing
Version 2 – 20-05-08

**SERVICES AYANT UN OU PLUSIEURS PATIENTS ERG ET/OU PATIENT
CONTACT**

1- NE PAS TRAITER LES COLONISATIONS À ERG

Pas de traitement par voie générale

Pas de décontamination digestive

2- En cas d'infection prouvée et documentée à ERG (éventualité rare)

- Ne pas traiter par vancomycine ou teicoplanine (Targocid®)
- Traitement par Linézolide (Zyvoxid®) en monothérapie 600 mg x 2/j indifféremment IV ou PO, sauf endocardite (appel infectiologue).
- En cas de contre-indication au Linézolide : Tigécycline (Tygacil®), uniquement sur prescription d'un infectiologue.

3-Traitement des infections bactériennes

a- Limiter strictement les indications de glycopeptides

- ↳ Rares antibioprophylaxies par Vancomycine (allergie documentée aux bêta-lactamines, colonisation par du SARM : réintervention chez un malade hospitalisé dans une unité avec une écologie à SARM).
- ↳ Pour le traitement des infections à SARM : demander un avis en infectiologie.
 - Les molécules utilisables dépendent de la situation clinique, du site infecté et du niveau de résistance local des SARM aux autres molécules.

b- Limiter les prescriptions de céphalosporine de 3ème génération (cefotaxime-claforan®, ceftriaxone-rocéphine®, cefepime-axepim®, cefpirome-cefrom®, ceftazidime-fortum®)

- ↳ Les C3G ne doivent être utilisées qu'en l'absence d'alternative.
- ↳ Si une C3G doit être utilisée, éviter la prescription de ceftriaxone-ROCEPHINE®.

4- Prise en charge du SARM chez les patients infectés ou colonisés à ERG

Écouvillonnage nasal à la recherche de SARM

En cas de positivité

Application de mupirocine (bactroban®) dans les narines 5j.

Douche et shampoing à la chlorexidine 5j

RECOMMANDATIONS REGIONALES POUR L'USAGE DES
ANTIBIOTIQUES EN PRESENCE D' ENTEROCOQUES RESISTANTS AUX
GLYCOPEPTIDES (ERG)

Services des Maladies Infectieuses du CHRU de Lille et du CH de Tourcoing
Version 2 – 20-05-08

SERVICES N'AYANT PAS D'ERG OU DE PATIENT CONTACT

Traitement des infections bactériennes dans les services n'ayant pas d'ERG ou de patient contact

a- Limiter les indications des glycopeptides

- ↳ Infection documentée à staphylocoque résistant à la pénicilline.
- ↳ Méningite documentée à pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline
- ↳ Allergie documentée aux bêta-lactamines et cocci à Gram positif suspecté
- ↳ Antécédent de portage de SARM
- ↳ Prévalence élevée de SARM dans le service/la région

b- limiter les durées de prescription des glycopeptides

14 jours pour une bactériémie à SARM

10 à 14 jours pour la plupart des autres infections

Demander un avis infectiologique pour endocardites/infections osseuses ou sur matériel

En cas de traitement probabiliste (= empirique) : arrêter le glycopeptide à J5 si la bactériologie est négative.

c- Limiter les prescriptions de céphalosporine de 3ème génération (cefotaxime-claforan®, ceftriaxone- rocéphine®, cefepime-axepim®, cefpirome-cefrom®, ceftazidime-fortum®)

- ↳ Le traitement de première ligne des pneumonies (hors réanimation) repose de préférence sur l'amoxicilline (clamoxyt®) ou l'amoxicilline/ac. clavulanique (augmentin®) +/- molécule anti intracellulaires

RECOMMANDATIONS REGIONALES POUR L'USAGE DES
ANTIBIOTIQUES EN PRESENCE D' ENTEROCOQUES RESISTANTS AUX
GLYCOPEPTIDES (ERG)

Services des Maladies Infectieuses du CHRU de Lille et du CH de Tourcoing
Version 2 – 20-05-08

MESSAGES PRINCIPAUX:

- Le risque des ERG est la diffusion de leur résistance aux SARM.
 - Un patient colonisé ou infecté par de l'ERG doit être considéré comme tel sans limite de durée, même si les prélèvements se négativent.
- Les céphalosporines de 3ème génération, totalement inactives sur les entérocoques, sélectionnent des entérocoques.
 - Une infection à entérocoque Sensible à l'Ampicilline se traite avec une aminopénicilline.
- Les glycopeptides, en particulier s'ils sont mal utilisés (mauvaise indication, posologie trop basse, durée prolongée, traitements itératifs) sélectionnent des ERG.
 - Une infection à Staphylocoque Sensible à la Méricilline se traite avec de l'Oxacilline (BRISTOPEN®).
- Limiter l'antibiothérapie aux infections dont l'origine bactérienne est documentée ou probable et pour lesquelles d'autres mesures ne suffisent pas.
 - Une CRP augmentée isolée n'est pas une indication d'antibiothérapie.
- Toute antibiothérapie prescrite doit faire l'objet d'une réévaluation clinico-bactériologique systématique à la 48 – 72^{ème} heure.
- Limiter les durées de traitement: un traitement de 7 à 10j est habituellement suffisant (hors endocardite et infections osseuses ou sur matériel).

Avis CTINILS du 06/10/05 (1/3)

En l'absence de cas groupés d'infection ou colonisation

1. mettre en place un système de **surveillance** et d'**alerte** des EOHH et CLIN à partir du laboratoire, pour tous les prélèvements ERV(+)
2. **signalement sans délai** à la Ddass et au GClin de tout cas identifié
3. mise en place des **précautions contact**
4. **bionettoyage** quotidien
5. **recherche** systématique de **portage** dans les selles chez les patients contacts d'un cas identifié (patients pris en charge dans la même unité)
6. **information** des structures d'aval (établissement de santé et autres) **si transfert**
7. renforcement de l'**hygiène des mains** : PHA +++
8. mise en place d'une **politique de restriction** raisonnée et efficace de l'usage des **glycopeptides**, mais aussi **C3G, imipénème, anti-anaérobies** (suivi des consommations en DDJ / 1000 JH)



Contrôle des ERG par celui des ATB

| First author (reference) | Publication yr | Setting | Intervention* | Outcome |
|--------------------------|----------------|-------------------------|---|--|
| Rubin (89) | 1992 | Pediatric oncology ward | Restriction of i.v. vancomycin | Decrease of colonization with VRE |
| Lam (52) | 1995 | Hospital | Restriction of oral vancomycin | Decrease of clinical isolates with VRE |
| Morris (68) | 1995 | Hospital | Restriction of vancomycin, no restriction of cephalosporins | No significant changes in VRE colonization or infection rates |
| Belliveau (5) | 1996 | Hospital | Restriction of vancomycin | No new VRE outbreaks but no decline in endemic VRE |
| Quale (85) | 1996 | Hospital | Restriction of vancomycin, clindamycin, and broad-spectrum cephalosporins | Decrease in fecal colonization and infections with VRE |
| Anglim (1) | 1997 | Hospital | Restriction of vancomycin; enhanced infection control measures; surveillance cultures from high-risk patients | Significant decrease in the incidence of VRE acquisition |
| Lai (51) | 1998 | Hospital | Restriction of vancomycin | No significant changes; failure of eradication |
| Bradley (13) | 1999 | Oncology unit | Restriction of ceftazidime and replacement with PIP-TZB | Significant decrease in VRE acquisition with increase after restart of ceftazidime use |
| Montecalvo (65) | 1999 | Oncology unit | Reduction in several classes of antibiotics | Decreased VRE infection and colonization rate |
| Smith (93) | 1999 | Hospital | Restriction of cephalosporins and replacement with PIP-TZB | Decline in VRE prevalence |
| Marzella (59) | 2000 | Hospital | Ceftriaxone-erythromycin versus levofloxacin treatment | Decreased VRE colonization rate |
| May (60) | 2000 | ICU | Restriction of cephalosporins and replacement with PIP-TZB | Eradication of all VRE infections |
| Nourse (74) | 2000 | Oncology unit | Restriction of cephalosporins and glycopeptides | Complete eradication of VRE infection and transmission |

Harbarth S, AAC 2002

Avis CTINILS du 06/10/05 (2/3)

D'autre part, en présence de cas groupés d'infection ou colonisation

9. signalement systématique sans délai à la Ddass et au CClin
10. transmission des souches au CNR « mécanismes de résistance aux antibiotiques »
11. identification des patients et services à risque pour dépistage systématique
12. identification des réadmissions des porteurs connus et isolement ;
dépistage des patients réadmis au statut ERV inconnu, et isolement jusqu'au résultat
13. mise en place ou renforcement des mesures de contrôle (cf. recommandations BMR)
 14. précautions standard + contact
 15. SHA
 16. isolement ou sectorisation
 17. réorganisation des soins
 18. bionettoyage
 19. dépistage des patients contact
 20. signalisation si transfert (plateaux techniques)
 21. formation des personnels
 22. réduction des admissions
 23. évaluation de ces mesures
24. dimension régionale (suivi coordonné CClin, antennes, Ddass, Drass et ARH)
25. limitation des transferts de patients ERV(+) à haut risque de dissémination, information des structures d'aval, s'assurer de leur connaissance des procédures de prévention
26. restriction au maximum de l'usage des glycopeptides, C3G, imipénème, anti-anaérobies



Points majeurs

- Mesures renforcées
 - Hygiène des mains
 - Cohorting personnel
 - Bionettoyage
 - +/- dépistage
- Limiter usage ATB
 - Vancomycine
 - Cephalosporines (ceftazidime++)
 - Anti-anaerobies
 - Fluoroquinolones
 - Imipénème

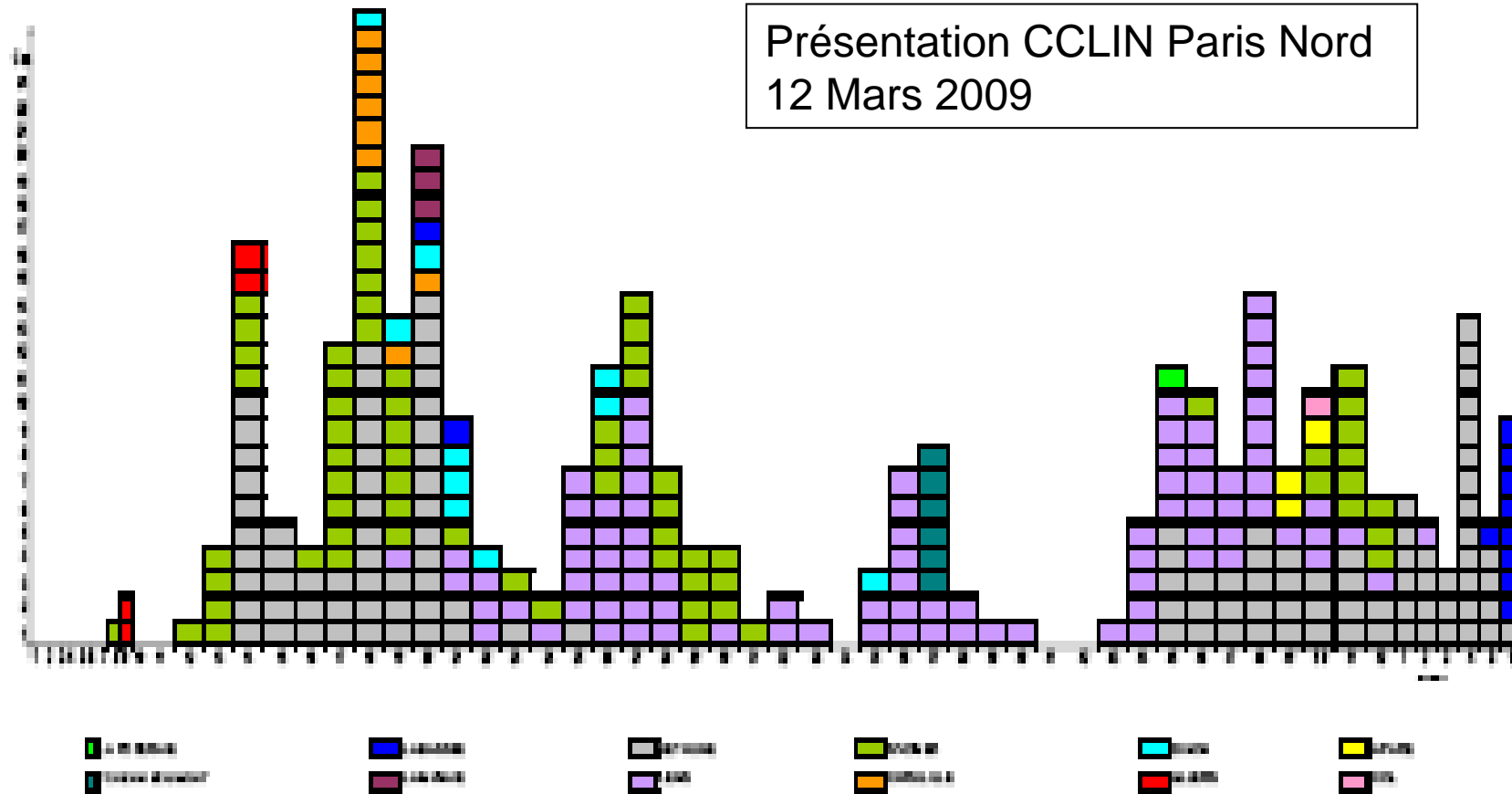
Mini revue:

Tacconelli E. Int J AntiMicrob Agents 2008

COURBE GLOBALE ERG 2008

Nord Pas de Calais

Présentation CCLIN Paris Nord
12 Mars 2009



DESCRIPTION DETAILLEE DES CAS D'ERV NORD-PAS-DE-CALAIS 2008

| Caractéristiques | n | (%) |
|---------------------------------|--------|------|
| Données générales | | |
| Nombre d'ES touchés | 13 | |
| Nombre total de cas | 288 | |
| Département Nord | 11 | 3,8 |
| Département Pas-de-Calais | 277 | 96,2 |
| Age médian | 74,9 | |
| Age minimum et maximum | 36-105 | |
| Sex-ratio | 0,95 | |
| Données microbiologiques | | |
| Van A | 73 | 25,3 |
| Van B | 215 | 74,7 |
| Patients décédés | 66 | 22,9 |
| Patients sortis | 118 | 41 |
| Patients restant hospitalisés | 47 | 16,3 |
| Non renseignés | 57 | 19,8 |

Les entérocoques résistants aux glycopeptides

Conclusion

- **Risque infectieux faible**
 - * majorité de colonisations
 - * le pronostic des rares infections à ERG dépend plus de la pathologie sous jacente que de la résistance
- **Risque écologique majeur:**
 - * Très épidémiogène et situation endémique en France de la résistance à la méticilline des SA
 - * Transfert possible de la résistance à la vancomycine de haut niveau au SARM

Les enjeux

- **Maîtriser la diffusion des ERG : contrôler les épidémies**

- *Avis du CTINILS relatif à la maîtrise de la diffusion des ERG dans les ES français (06/10/2005)

- *Fiche Technique opérationnelle (note du 06/12/2006, DHOS,DGS) Prévention de l'émergence des épidémies d'entérocoques résistants à la vancomycine dans les établissements de santé.

- **Maîtriser l'émergence des ERG**

- *Plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques (2 ème phase:plan antibiotiques 2007-2010) (27/11/2007)