

ERV et antibiotiques : Une liaison dangereuse

Jean-Christophe LUCET

Unité d'hygiène et de lutte contre l'infection nosocomiale

GH Bichat - Claude Bernard, Paris

Université Denis Diderot, Paris VII

Journée régionale d'antibiothérapie

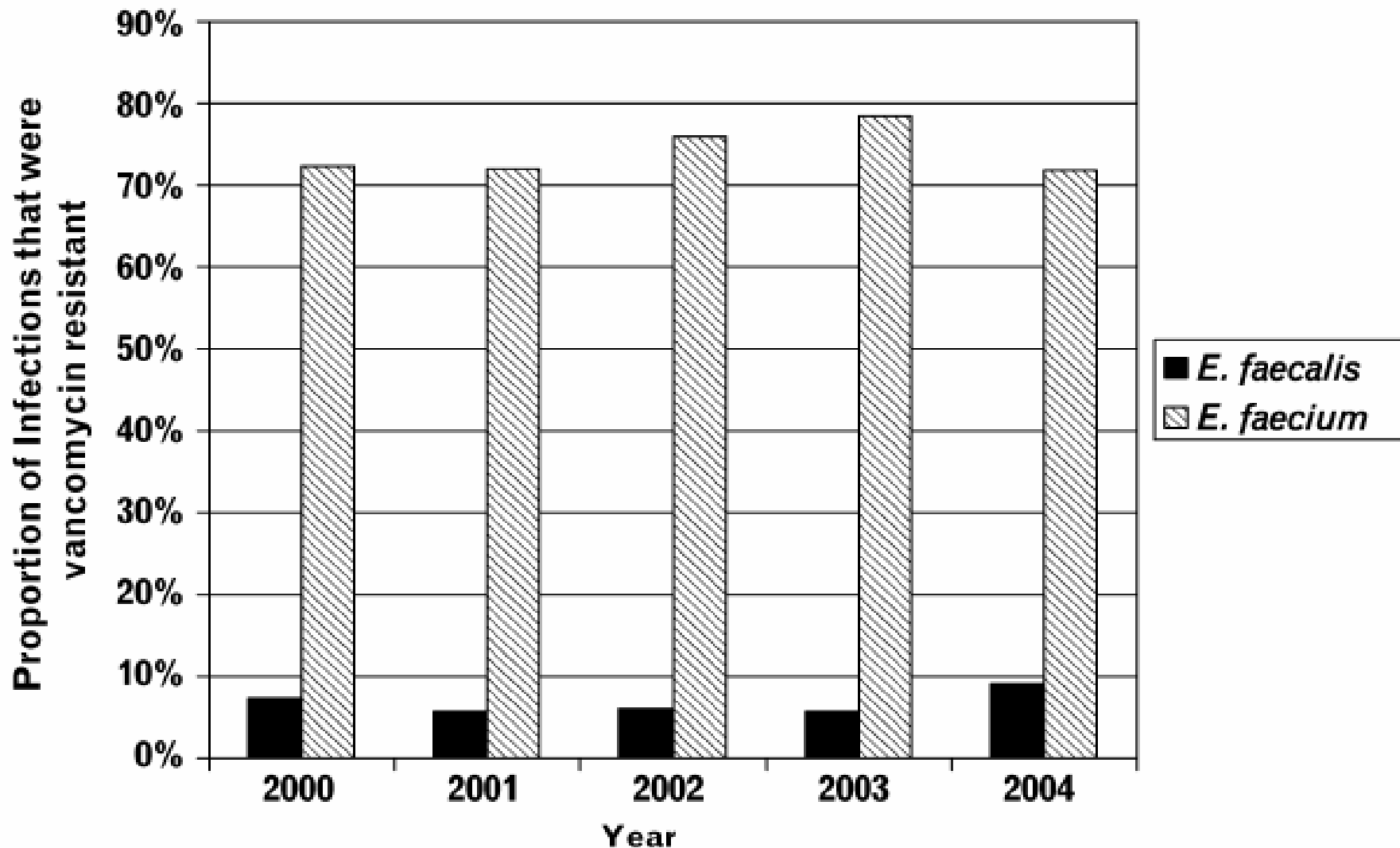
Nancy, 20 octobre 2007

Emergence de résistance (USA)

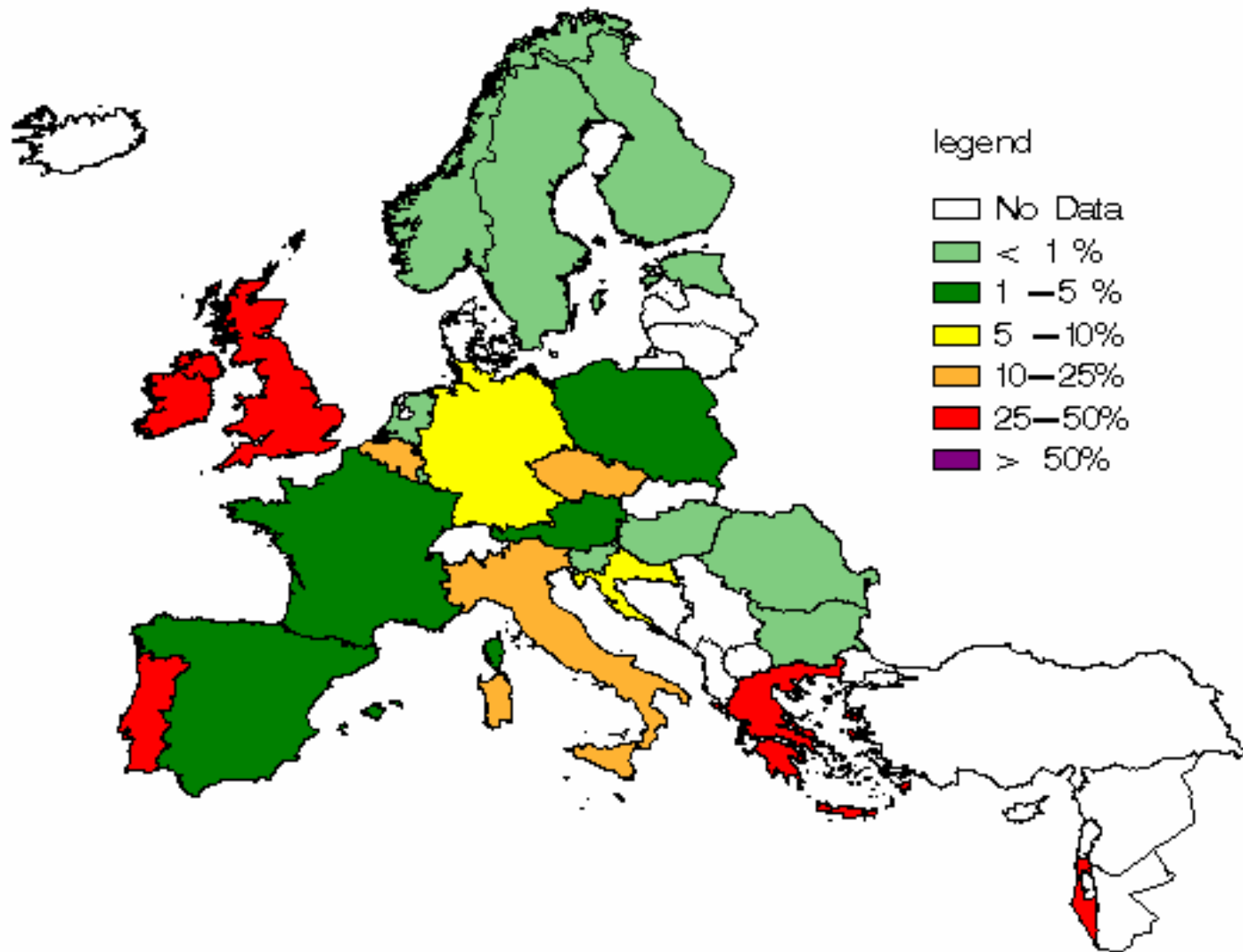
Proportion de résistance à la vancomycine chez les entérocoques, NNIS System, USA, 1989 - 2003



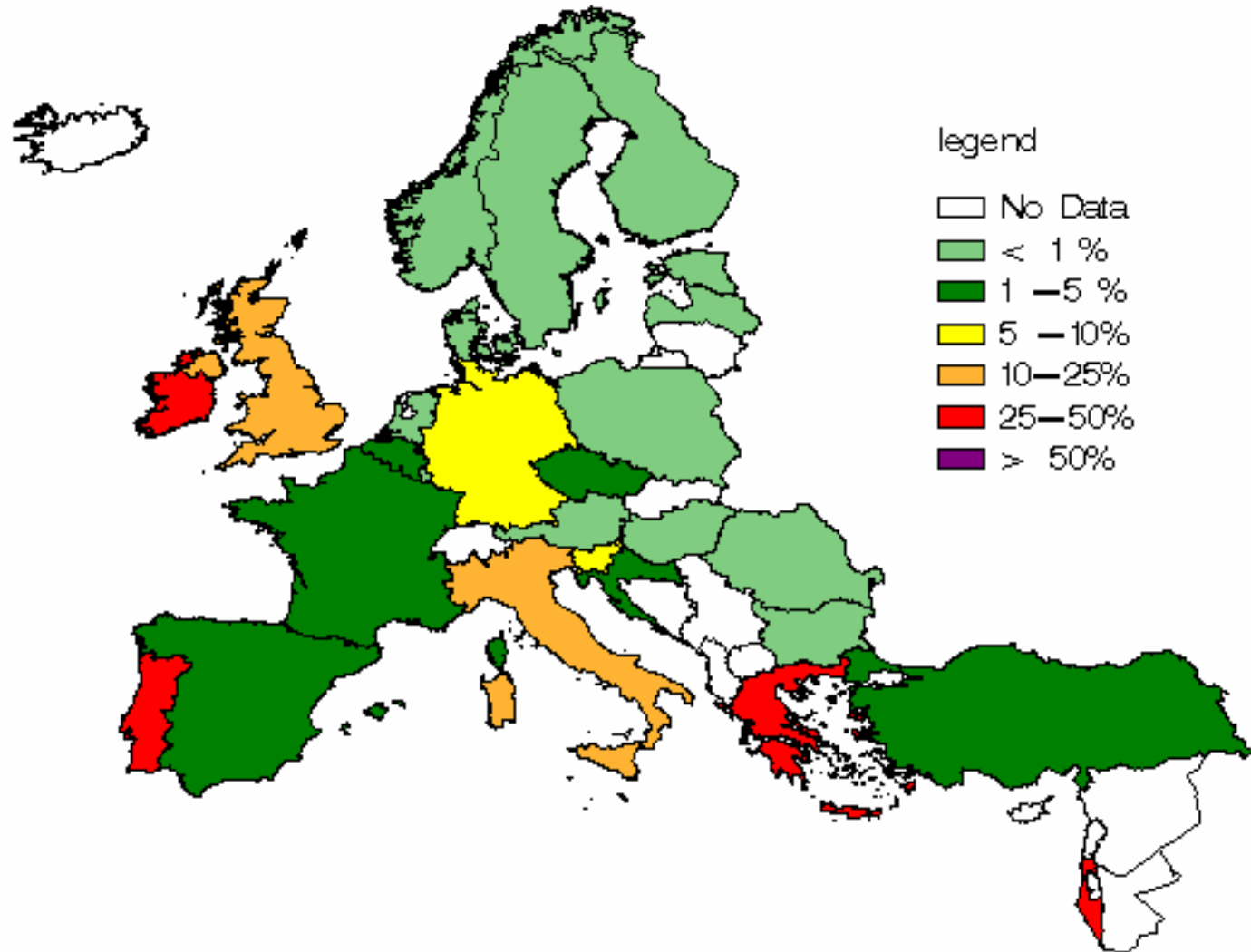
Emergence de résistance (USA)



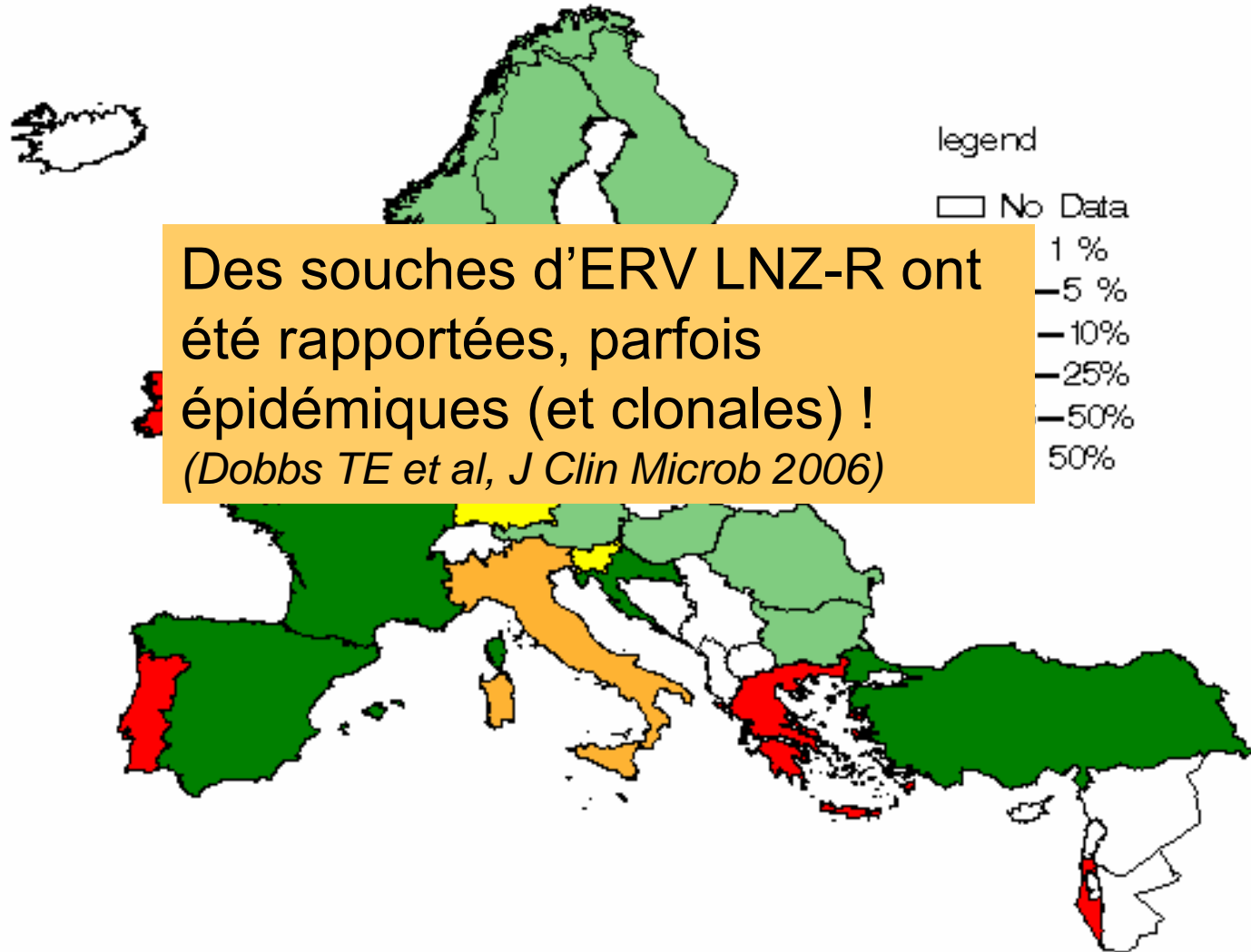
E. faecium vancomycine-R, EARSS 2005



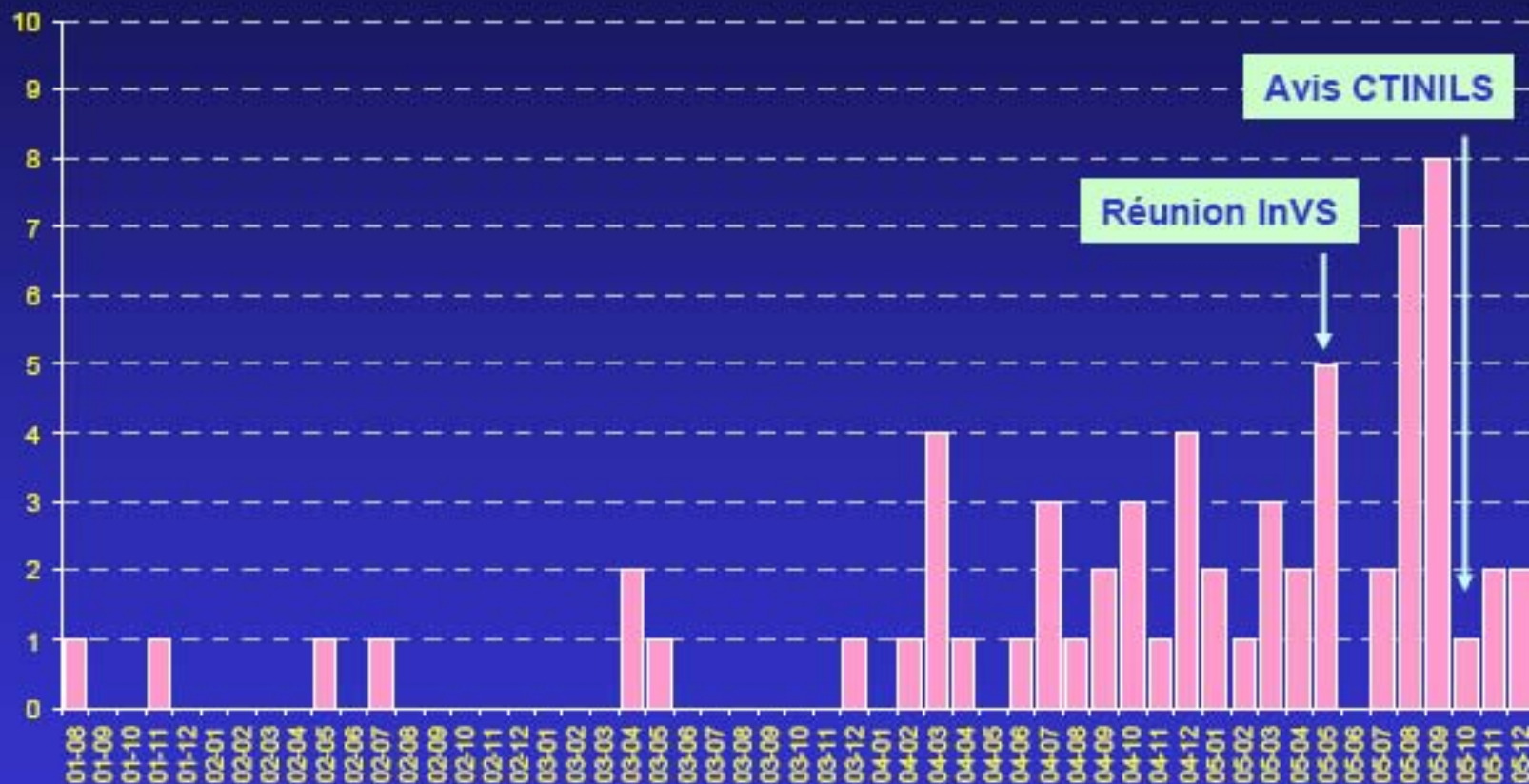
E. faecium vancomycine-R, EARSS 2006



E. faecium vancomycine-R, EARSS 2006

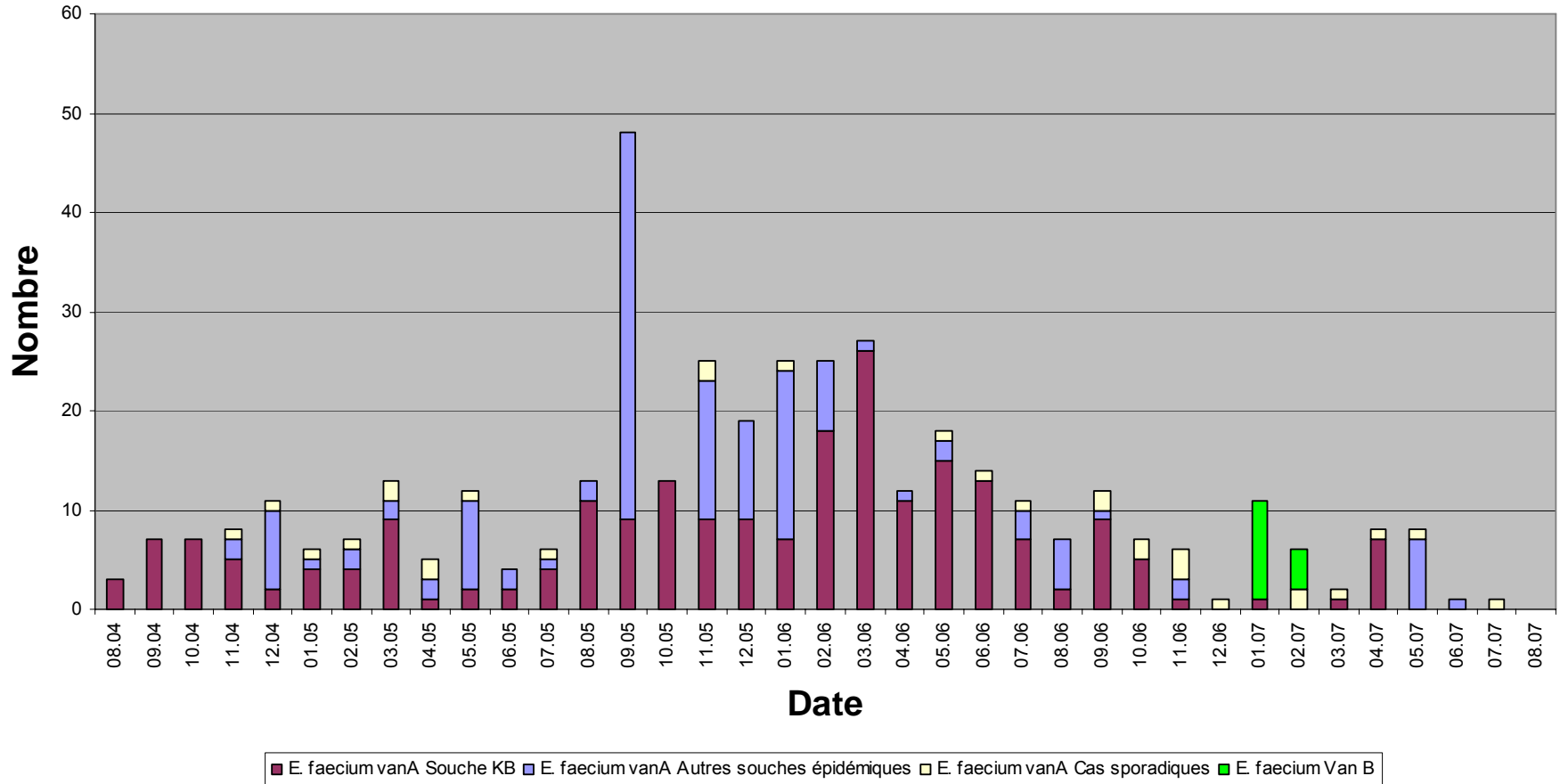


Signalements à ERV, France, par mois, aout 2001 – décembre 2005 (N=64)



ERV à l'APHP

Entérocoques résistants à la vancomycine (*E. faecium* vanA ou vanB): les souches



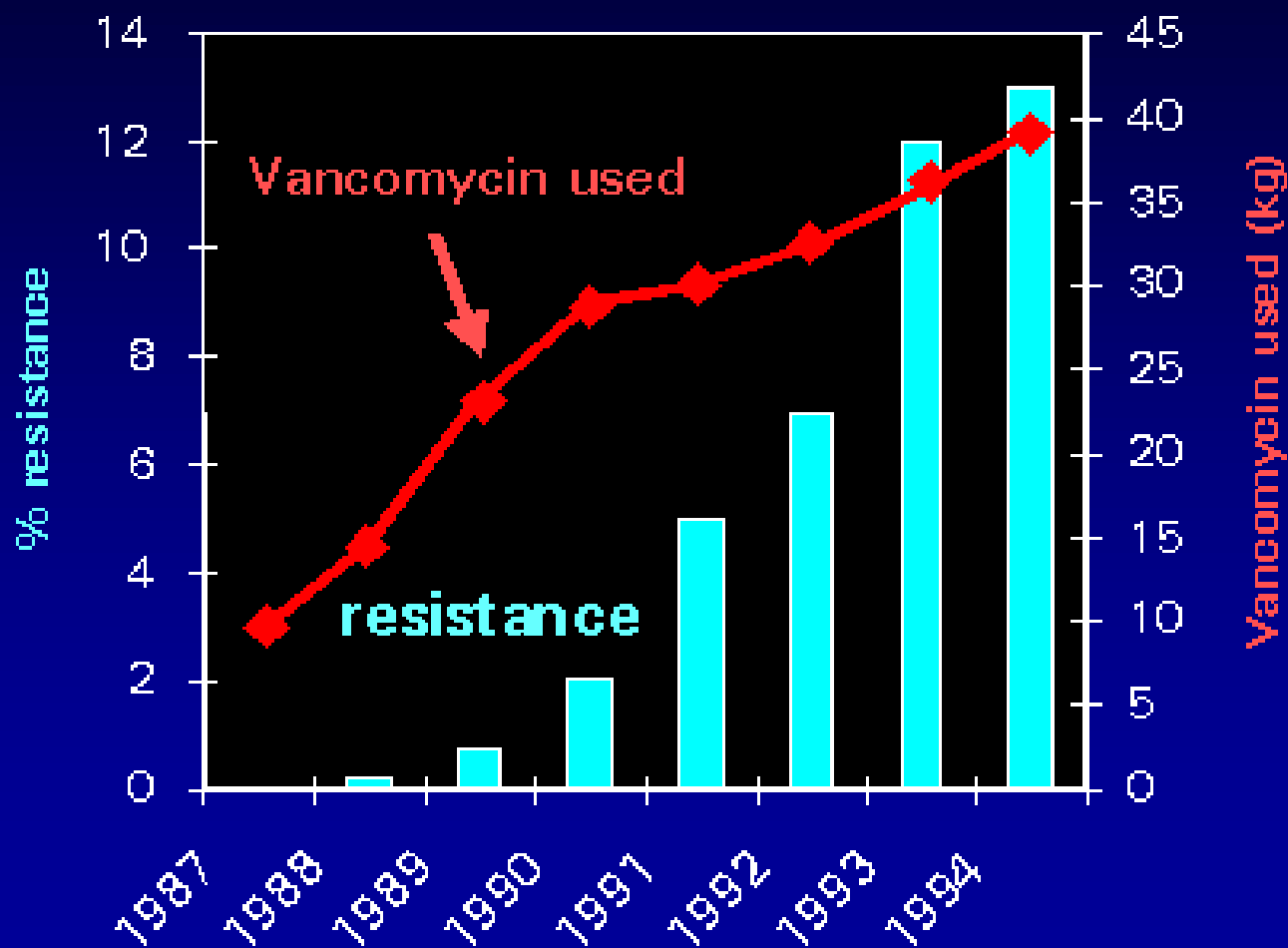
Mécanismes de résistances aux glycopeptides des entérocoques

	Van A <i>Res. acquises</i>	Van B	Van C <i>Res. naturelle</i>
Vancomycine CMI : mg/L	64 - >1000	4-1024	2-32
Teicoplanine CMI :mg/L	16-252	<0.5	0,5-1
Espèces les plus fréquentes	<i>E. faecium</i> <i>E. faecalis</i>	<i>E. faecalis</i> <i>E. faecium</i>	<i>E. gallinarum</i> <i>E. casseliflavus</i>
Expression	Inductible	Inductible	Constitutif
Transférable	Oui	Oui	Non

ERV et antibiotiques : Une liaison dangereuse ?

- Antibiotiques : facteurs de risque d'ERV

Relationship between the use of vancomycin and the development of resistance in enterococci in U.S.A.

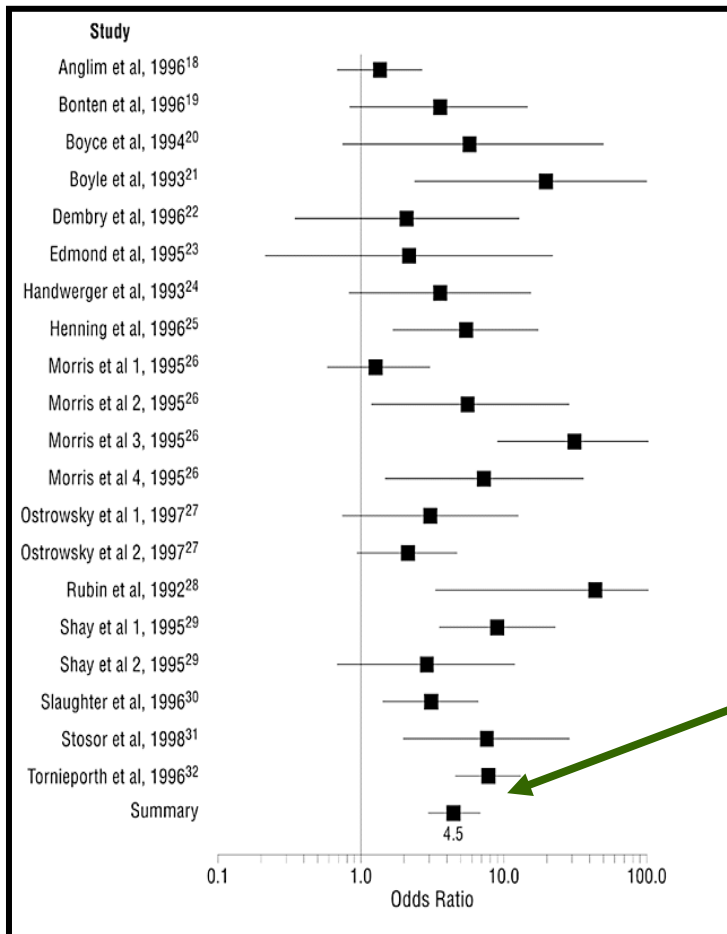


Role des antibiotiques

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)



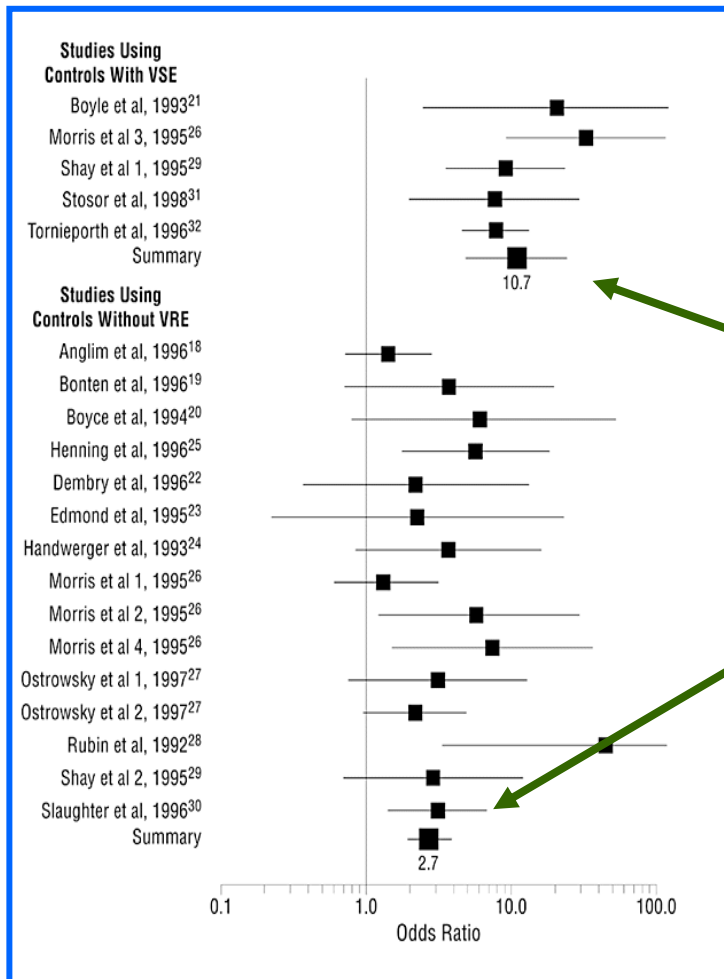
Role des antibiotiques

ERV et vancomycine

- Ajustement sur le choix des témoins :

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

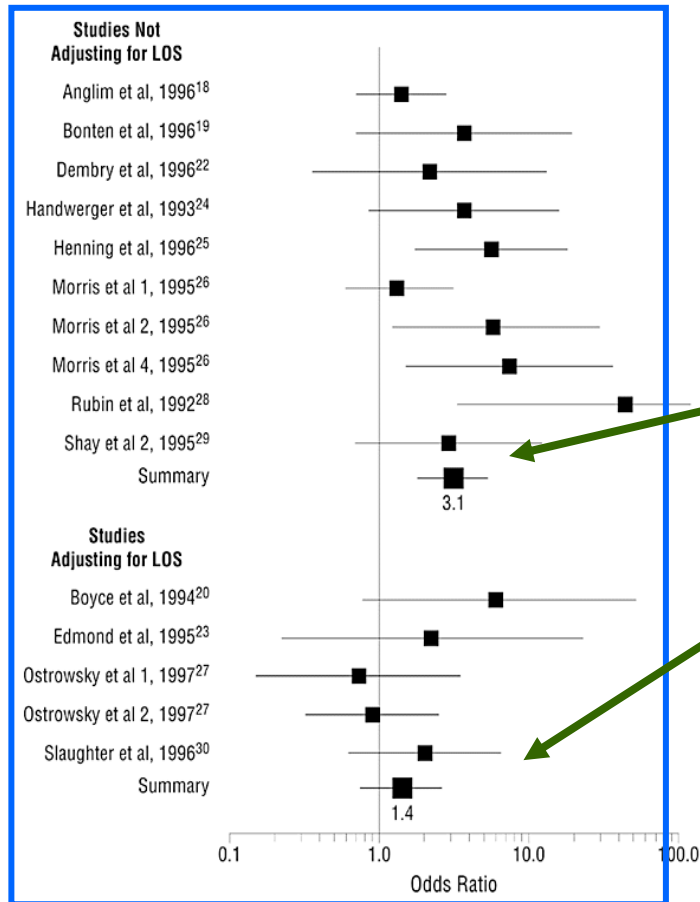
- Témoins non infectés : OR= 2.7 (2.0 – 3.8)



Carmeli Y, Arch Int Med, 1999

Role des antibiotiques

ERV et vancomycine



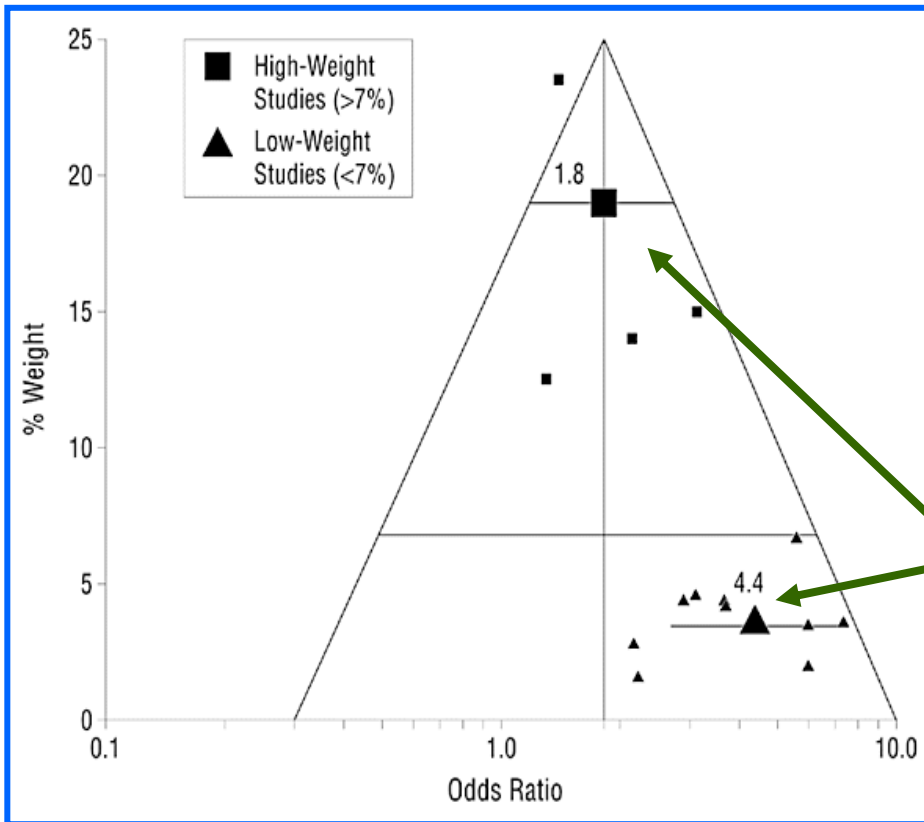
- Ajustement sur la durée de séjour

– Non : OR= 3.1 (1.8 – 5.3)

– Oui : OR= 1.4 (0.74 – 2.60)

Carmeli Y, Arch Int Med, 1999

Role des antibiotiques



ERV et vancomycine

- Biais de publication

- Puissance de l'étude (population, nombre d'évènements)

- Faible (< 7%) : OR= 4.4 (2.7 – 7.1)

- Élevé (> 7%) : OR= 1.8 (1.2 – 2.7)

Carmeli Y, Arch Int Med, 1999

Role des antibiotiques

ERV et vancomycine : non !

- 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

ERV : transmission croisée

ERV : transmission croisée

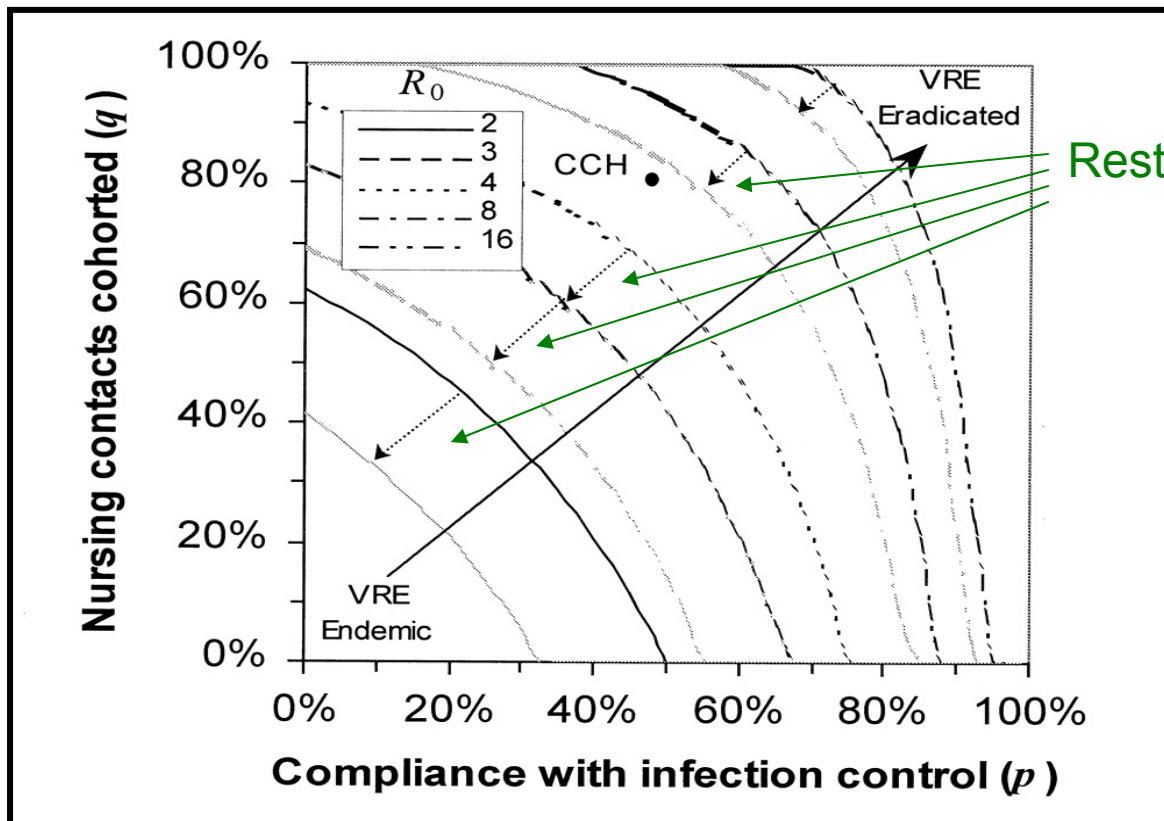
- Réanimation (16 lits) en situation d'épidémie installée,
- Dépistage rectal quotidien
- Facteurs de risque d'ERV (ajustement sur la durée par analyse de survie) :

	HRa	IC95%	P
– Pression de colonisation (% de j. +)	1.03	1.01 – 1.05	0.02
– Nutrition entérale (par j.)	1.01	1.0 – 1.02	0.05
– C3G (par j.)	1.01	1.0 – 1.02	0.11

- Si pression de colonisation > 50% : seule variable d'influence

ERV : les deux mécanismes !

Mais pas avec le même poids : modélisation de l'ERV



Restriction des C3G

Austin DJ, PNAS, 1999

Prévention des épidémies à ERV

- Pas de recommandations spécifiques en France
- USA (1995), Canada (1997) : les bases sont

- limitation de l'usage de la vancomycine

- formation et information

- amélioration de la détection de la résistance, l'identification d'espèce dans les laboratoires, le rapport au clinicien

- recherche dans les selles chez les porteurs sains :
identification des groupes à risque

- mesures d'hygiène +++

- chambre seule

- précautions contact

- recherche de portage chez les patients au voisinage

- etc... (assez proche ESBL, SARM)

- décontamination digestive sélective: place ? avec quoi ?



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 CClin 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)



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



Contrôle de l'ERV par celui des antibiotiques

First author (reference)	Publication yr	Setting	Intervention ^a	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
Manzella (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

Contrôle de l'ERV par celui des antibiotiques

First author (reference)	Publication yr	Setting	Intervention ^a	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
Manzella (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

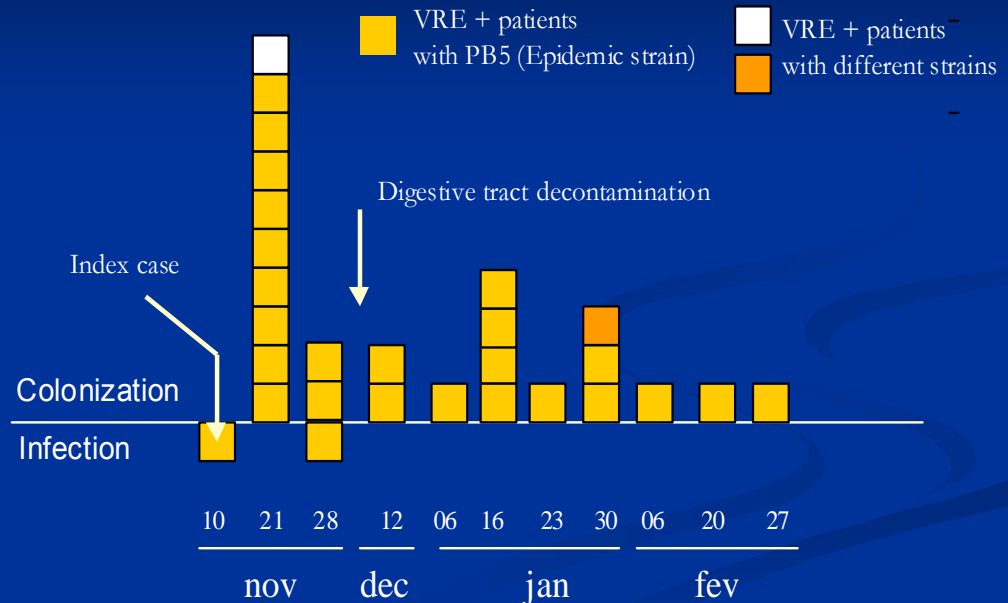
ERV et antibiotiques : Une liaison dangereuse ?

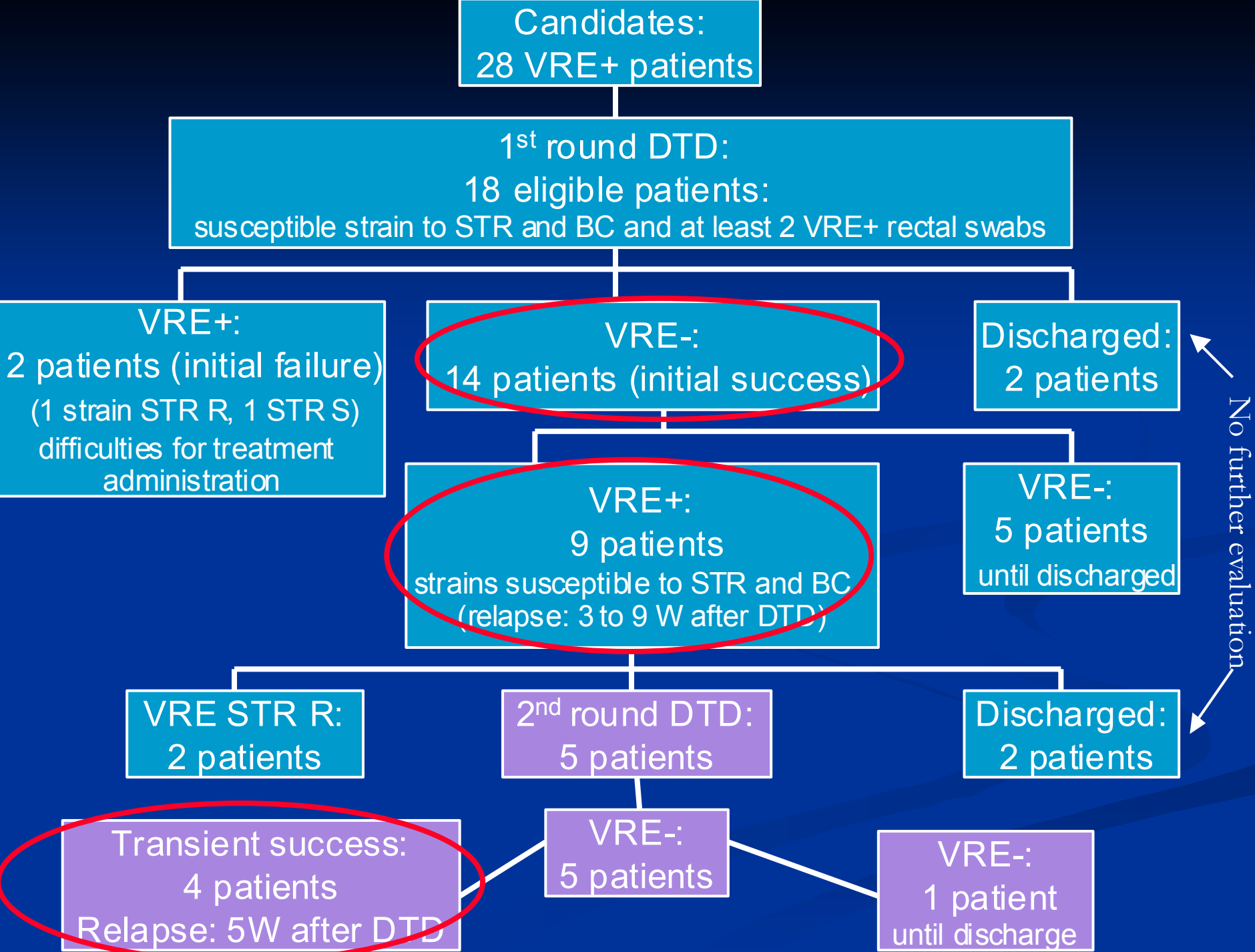
- Antibiotiques : facteurs de risque d'ERV
- Traiter la colonisation digestive ?

Décolonisation ?

- SLD, hôpital Paul Brousse
- 28 cas, dont 18 inclus
- Streptomycine + bacitracine, 15 j. (portage chronique, souche S)

Epidemic curve (05.11.10 to 06.02.27)





Décolonisation ?

CHU de Nancy

- 28 porteurs d'ERV, R BN à la streptomycine
- Streptomycine : 1 g. x 3/j., 10 j.
- Succès :
 - immédiat : 16 (55%)
 - antibiothérapie concomitante : FdR d'échec
 - Sur 16 succès immédiats :
 - » 10 sans recolonisation
 - » 6 recolonisations

ERV et antibiotiques : Une liaison dangereuse ?

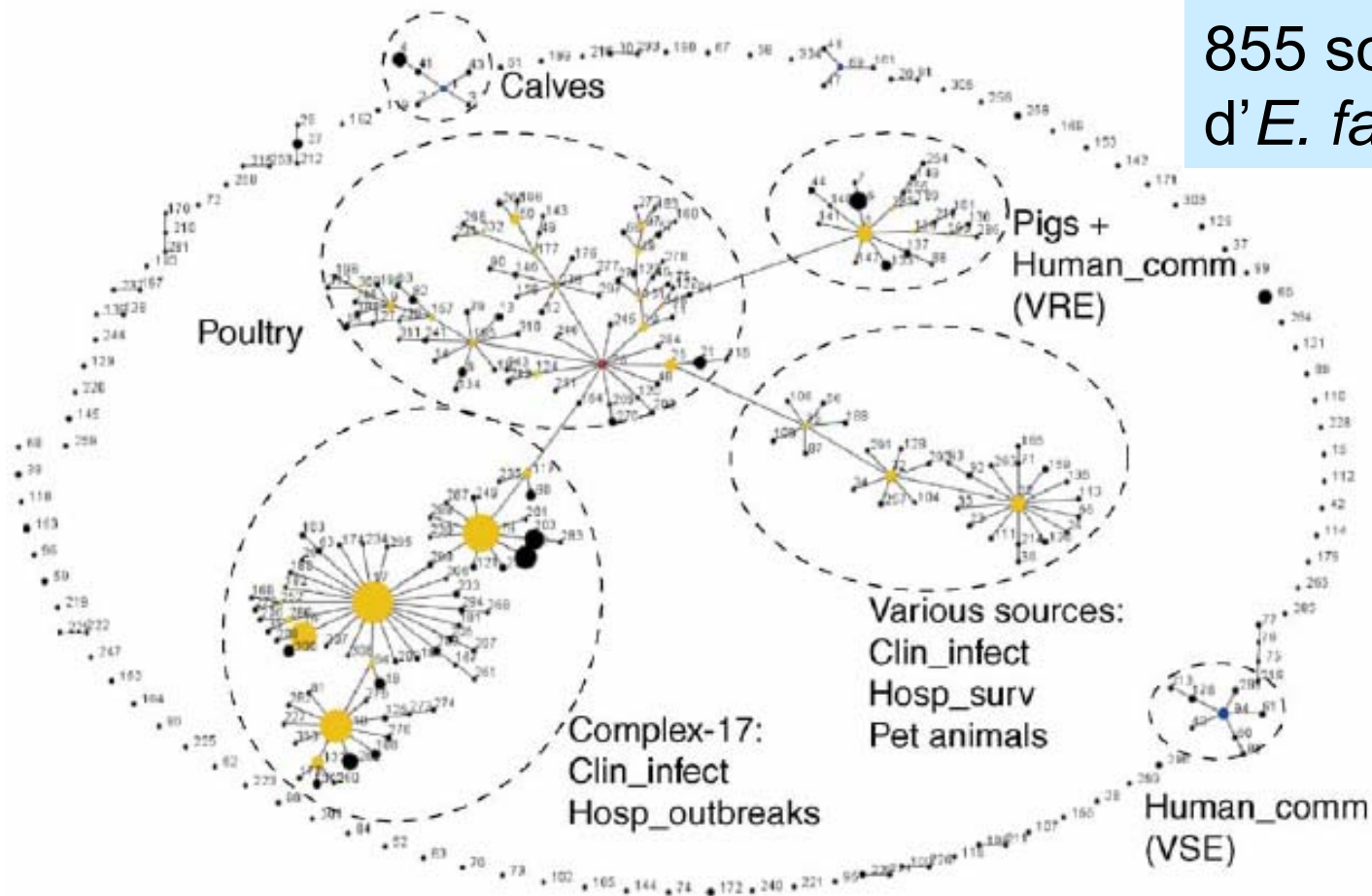
- Antibiotiques : facteurs de risque d'ERV
- Traiter la colonisation digestive ?
- Traitement des infections à ERV

Entérocoques et antibiotiques

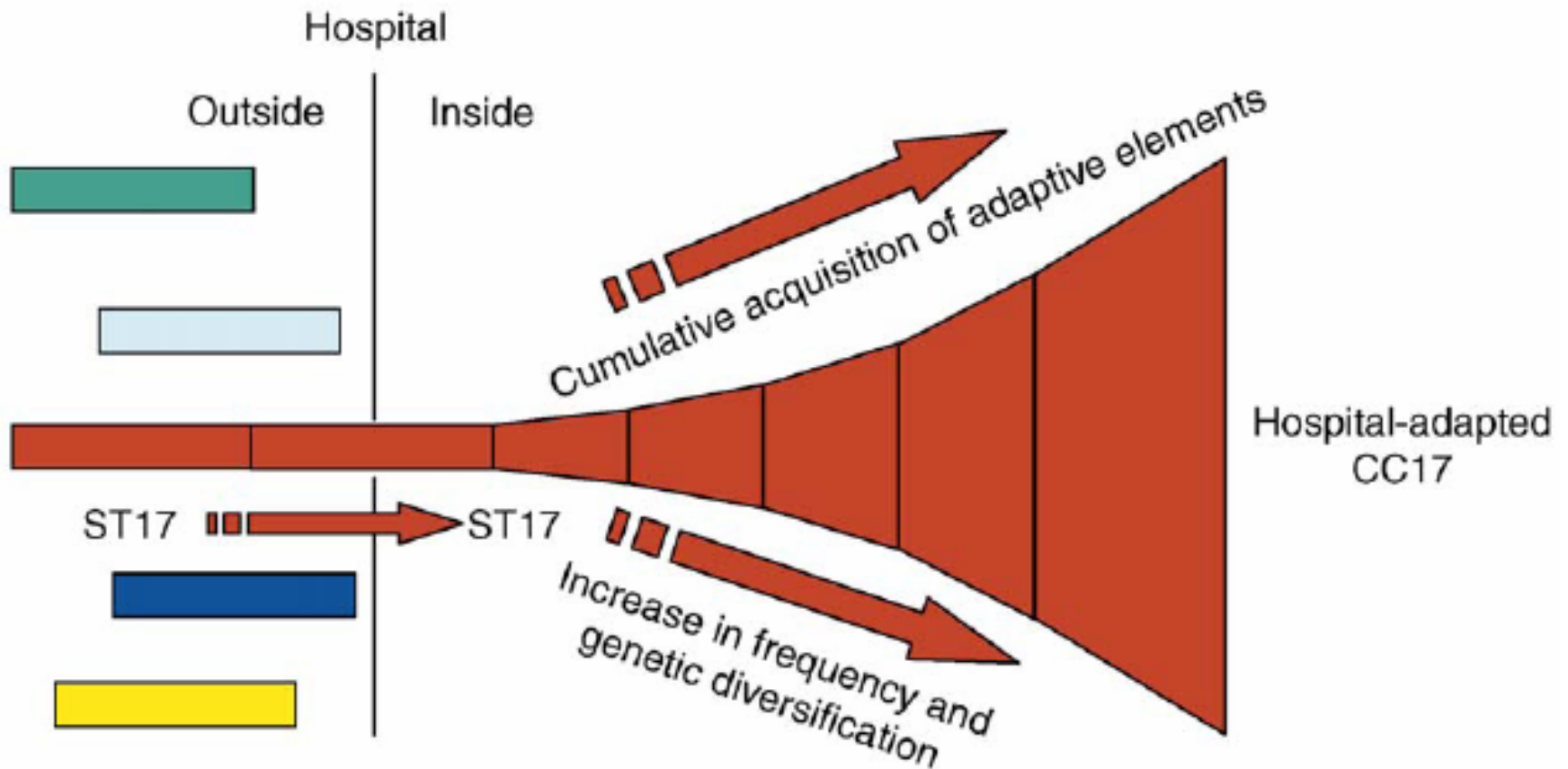
- Résistance naturelle à de nombreux antibiotiques :
 - Pénicillines semi-synthétiques (oxacilline), céphalosporines
 - Aminosides (bas niveau)
 - Clindamycine, cotrimoxazole
 - Fluoroquinolones
- Peu de molécules utilisables en thérapeutique :
 - Pénicillines (amoxicilline +++), mais résistance acquise de *E. faecium*
 - Aminosides (gentamicine bN) en association uniquement
 - Glycopeptides :
 - » CMI vanco 1mg/l et CMI teicoplanine 0,5 mg/l
 - » sauf *E. gallinarum*, *E. casseliflavus* et *E. flavescens*
 - » Résistance par modification de la cible des glycopeptides

Phylogénie des entérocoques

855 souches
d'*E. faecium*



Phylogénie des entérocoques



Current Opinion in Microbiology

Traitement des infections à ERV

- Les ERV sont pour la plupart résistants à de nombreux antibiotiques classiques
- Avant de traiter :
 - ERV impliqué dans l'infection ? (bactériurie +++)
 - retirer cathéter, drainage des abcès,
 - Traitement des germes associés
- Anciennes et nouvelles molécules :
 - Furanes (urines), teicoplanine (souches van B)
 - Quinupristine/dalfopristine (Synercid®)
 - » inactif sur *E. faecalis*, non bactéricide
 - » 5-10% de résistances acquises, sous traitement
 - Linézolide (Zyvoxid®)
 - Daptomycine (Cubicine®), tigecycline (Tigacyl®)
 - Nouveaux lipo- et glycopeptides

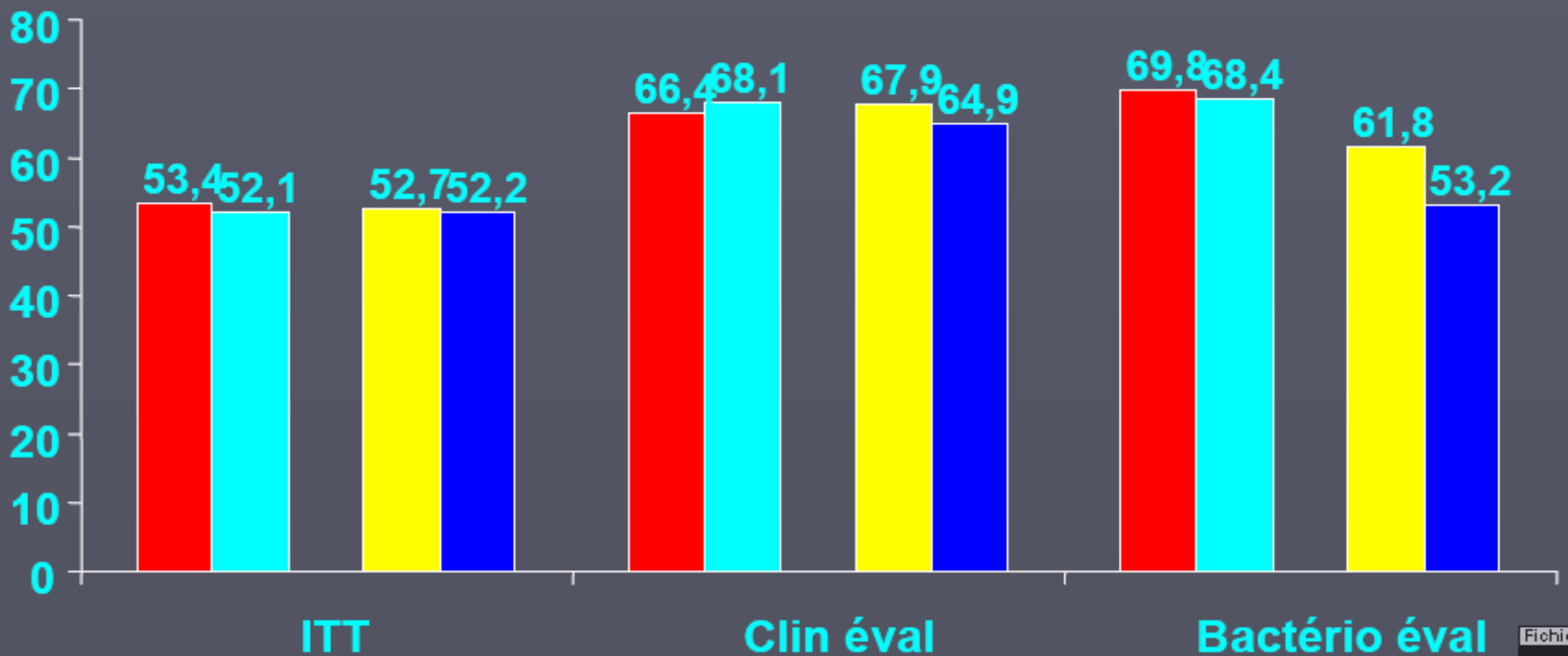
Linézolide

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

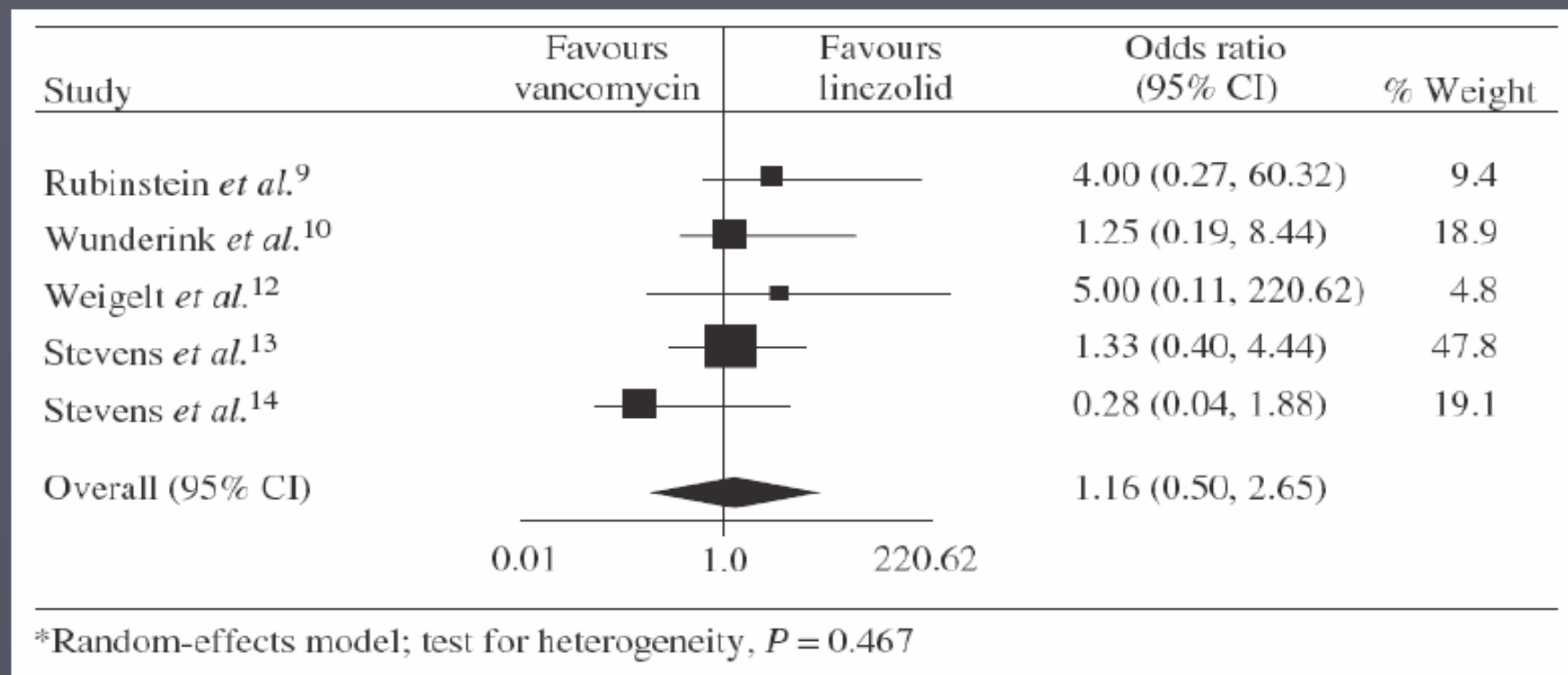
Comparaison linézolide vs. vancomycine: % guérison clinique

Wunderink
■ Linézolide
■ Vanco

Rubinstein E
■ Linézolide
■ Vanco



Linézolide: quels avantages; infections à SARM. Etudes complémentaires



Linézolide vs Vancomycine méta-analyse

Shorr JAC 2005;56:923-9

JP Bru, Journée CI Bernard 2006

Linézolide

- Actif sur tous les cocci Gram positif, aéro ou anaérobies
- Biodisponibilité orale : 100%
- Diffusion tissulaire élevée (poumon, os, LCR)
- Efficacité identique à celle de la vancomycine pour le traitement des infections à SARM
- Mais :
 - Effets secondaires possibles après 15-30 jours de traitement : hématologiques, neuropathies
 - Coût,
 - Risque écologique (résistances rapidement décrites)

Activité antimicrobienne

- Activité sur les bactéries à Gram positif: SARM, SAMS, VISA, Entérocoques (ERV), streptocoques et staphylocoques à coagulase négative, *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus*
- **Espèces habituellement sensibles:** Staphylocoques, streptocoques, *Clostridium perfringens*, et *Peptostreptococcus*
- Concentrations cliniques (EUCAST) pour staphylocoques et streptocoque (sauf pneumocoque): Sensible si ≤ 1 mg/L, résistant si > 1 mg/L

Daptomycine

- Lipopeptide,
- Pharmacocinétique :
 - voie iv, une injection par jour
 - Faible diffusion dans le LCR
 - Inactivée par le surfactant pulmonaire
- Bactéricidie > vanco, synergie dapto – rifampicine
- Comparé à la vancomycine (*Fowler V, NEJM 2006*) :
 - Efficacité clinique identique, y compris infections graves
 - Mais plus d'échec microbiologiques
 - Émergence de résistance
- Effets secondaires : élévation des CPK
- AMM : endocardite du coeur droit, infection PTM, bactériémie *S. aureus*
- Mais activité modeste sur entérocoque (*E. faecalis*)

Autres anti-Gram positifs

- Oritavancine (Lilly) :
 - Glycopeptide
 - Actif sur ERV (et VRSA)
 - Etudes en cours
- Dalvabancine (lipoglycopeptide)
 - Inactif sur ERV vanA
 - Administration une fois par semaine
 - Infection PTM (55% de SARM) : dalva = linézolide
 - Bactériémie sur cathéter : dalva > vanco
- Télavancine, Ramoplanine
- Molécules plus bactéricides que la vanco

ERV et antibiotiques : Une liaison dangereuse ?

- Antibiotiques : facteurs de risque d'ERV
- Traiter la colonisation digestive ?
- Traitement des infections à ERV
- Traitement des infections autres chez les porteurs

Role des antibiotiques

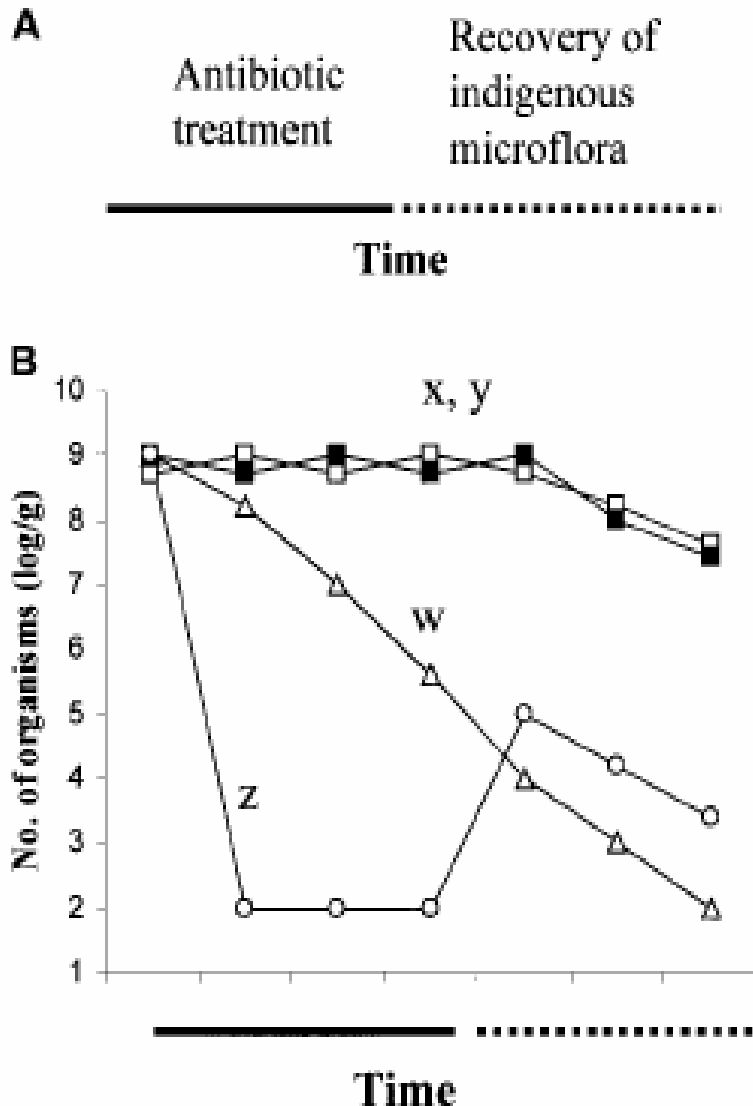


Schéma général pour ERV établi :

- w : ATB sans impact sur les flore anaérobies (ex : aztréonam)
- x : impact sur les flores anaérobies et activité minime sur ERV (ex : clindamycine)
- y : impact sur les flores anaérobies et activité modérée sur ERV (ex : Pip-taz)
- z : impact sur les flores anaérobies et activité nette sur ERV (ex : bacitracin)

Role des antibiotiques

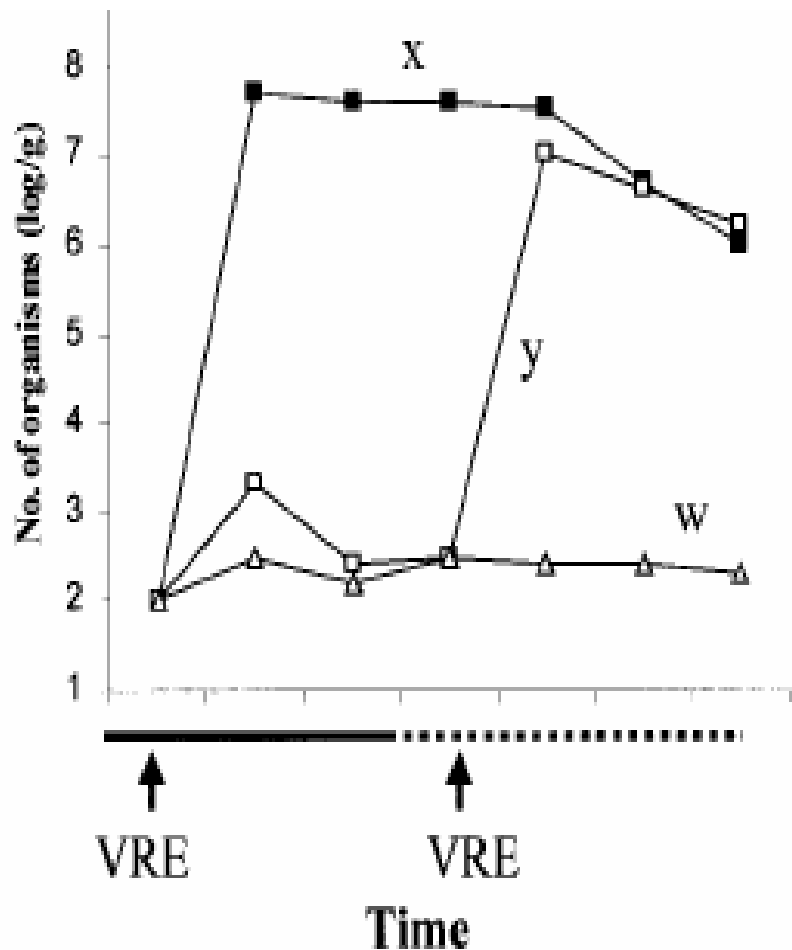


Schéma général pour ERV nouvellement acquis :

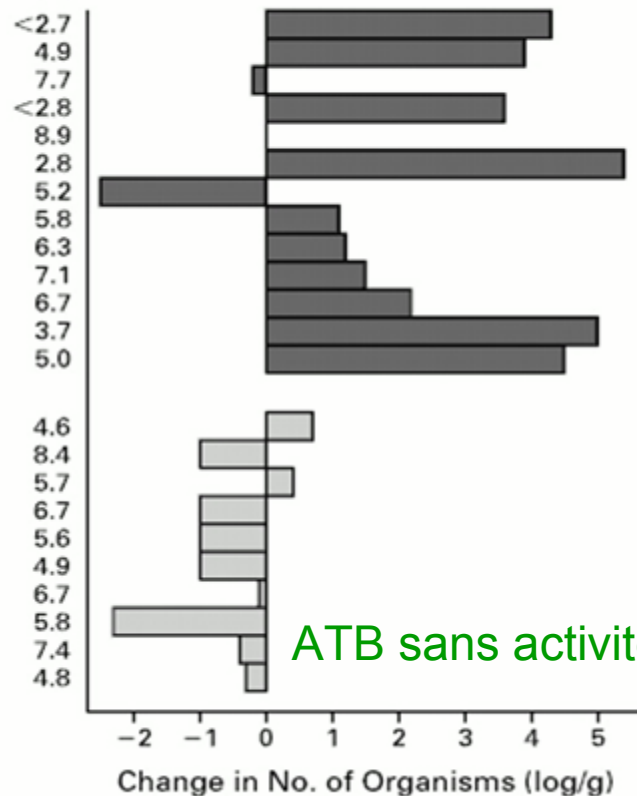
- w : ATB sans impact sur les flore anaérobies (ex : aztréonam)
- x : impact sur les flores anaérobies et activité minime sur ERV (ex : clindamycine)
- y : impact sur les flores anaérobies et activité modérée sur ERV (ex : Pip-taz)
- z : impact sur les flores anaérobies et activité nette sur ERV (ex : bacitracin)

Role 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 :

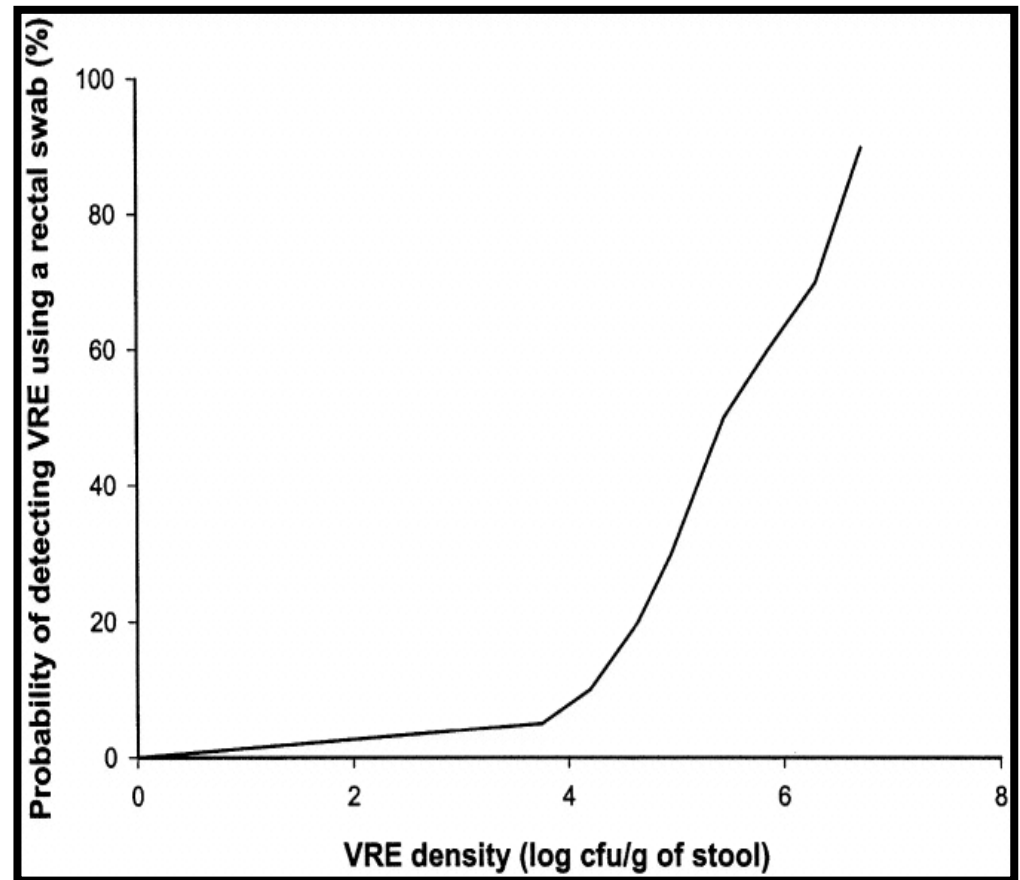
- Sous traitement comportant un anti-anaérobie, 40/42 maintiennent une concentration élevée d'ERV (7.8 ± 1.5 log/g.)
- A l'arrêt de ces antibiotiques (n= 19), la concentration décroît toujours, en 6 - 16 semaines
- Contamination de l'environnement :
 - > 4 log/g. : 83%
 - < 4 log/g. : 11%

Donskey CJ, NEJM, 2000

Role des antibiotiques

Détection du portage

- 13 patients, 35 cultures
- cultures quantitatives des selles et écouvillon rectal
- Sensibilité globale : 58%
- Se = 100%, si ≥ 7.5 log UFC/g.
- Se = 0% si ≤ 4.5 log UFC/g.



Traitement d'un porteur d'ERV

- Y a-t-il vraiment une indication ? (avis infectiologue)
- Choix des molécules :
 - Toutes semblent capables d'induire une élévation des concentrations
 - Pénicilline + inhibiteurs ? Fluoroquinolones ?
 - Eviter C3G, anti-anaérobies, imipénème
- Surveiller le portage d'ERV
- Traiter court

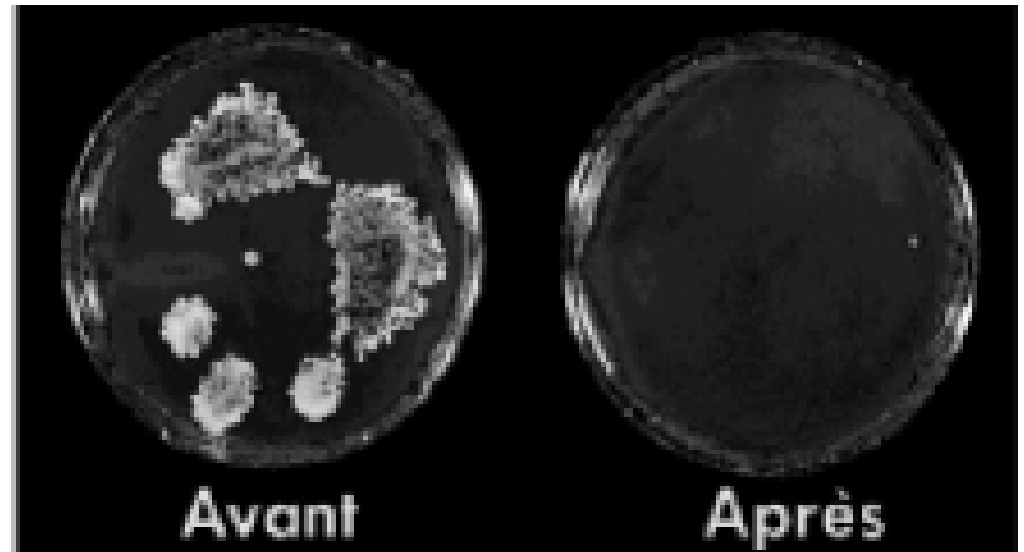
ERV et antibiotiques

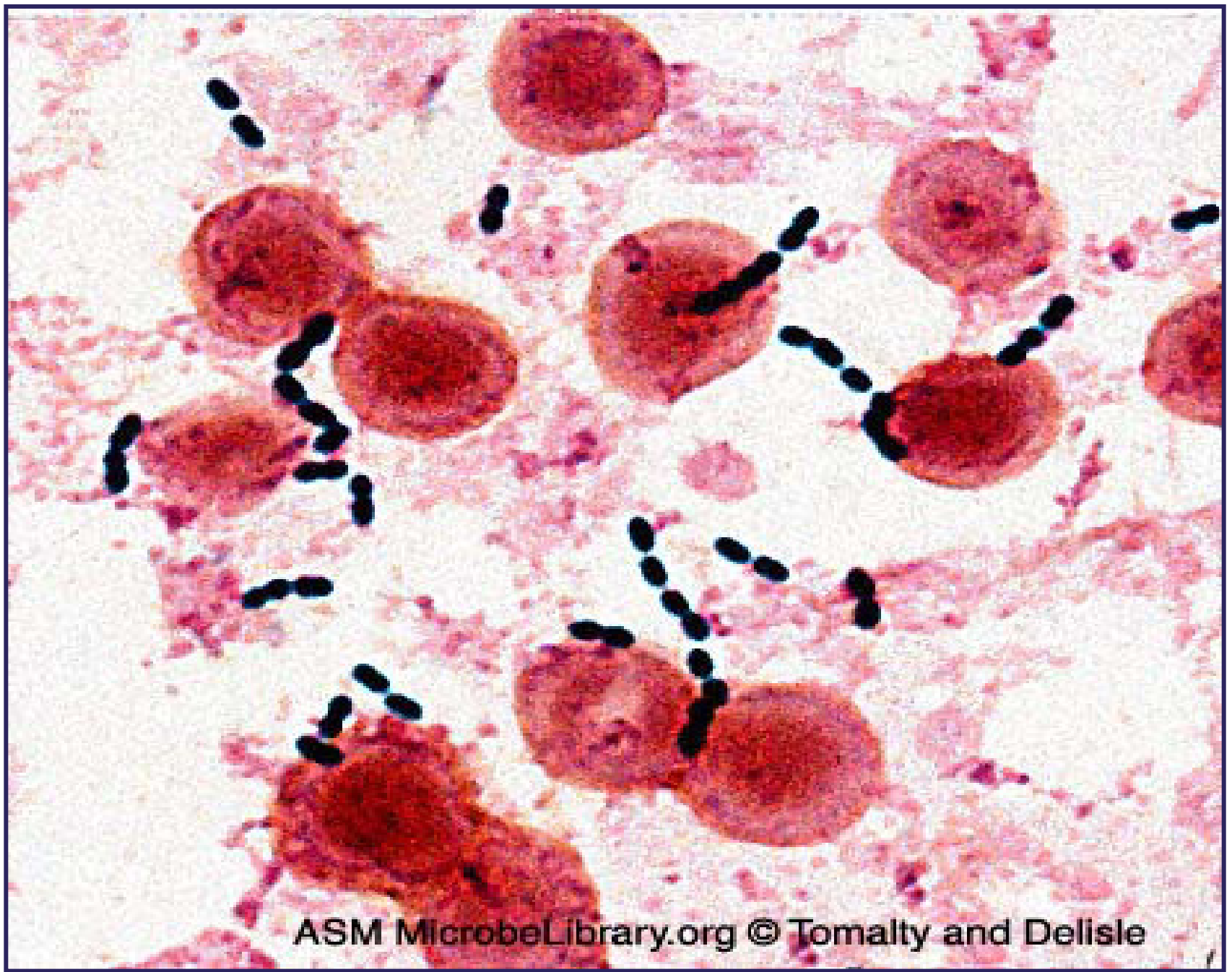
- De nombreux antibiotiques favorisent un portage d'ERV à forte concentration, et jouent probablement un rôle majeur dans l'épidémie
- La décontamination du portage d'ERV est peu efficace et faussement rassurante (fausse négativation)
- Bien peser les indications de toutes les antibiothérapies chez un porteur d'ERV (éviter les anti-anaérobies)
- Le traitement des infections à ERV est autant symptomatique qu'antibiotique (linézolide, à réserver au seul ERV ?)

Stop à l'usage irraisonné des antibiotiques



Hygiène des mains





ASM MicrobeLibrary.org © Tomalty and Delisle