



Hôpital européen Georges-Pompidou

Traitement des infections à entérocoque (hors endocardite)

J.L. Mainardi

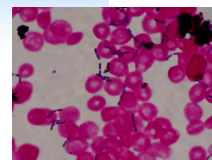
Unité Mobile de Microbiologie Clinique,
Service de Microbiologie,
Hôpital Européen Georges Pompidou,



INSERM UMR S 1138, LRMA, Equipe 12; CRC
Université Paris René Descartes



Les infections à entérocoques chez l'homme



- Rôle pathogène reste débattu
- Infections communautaires et nosocomiales
- *E. faecalis* et *E. faecium* > 95% des souches isolées en clinique; > 90% de *E. faecalis*
- **infections urinaires** : 65% des infections à entérocoques
- **Infections abdomino-pelviennes** : 15-25%
- Bactériémie avec ou sans porte d'entrée
- Endocardite

Résistance aux antibiotiques (I)

- **Résistance aux β -lactamines chez les entérocoques:**
 - « **Résistance naturelle**»: Protéine de Liaison à la Pénicilline (PLP; D,D-transpeptidase) de faible affinité pour la pénicilline: **PLP5**
 - CMI: X 10 ou 100 par rapport aux streptocoques
 - *E. faecalis* : CMI : 2 mg/L pour la pénicilline et 0.5 mg/L pour l'amoxicilline
 - *E. faecium* : CMI: 8 mg/L pour la péni, 2 mg/L pour l'amoxicilline
 - **Résistance naturelle de haut niveau aux céphalosporines**

Délétion du gène *plp5* de *E. faecalis* (CMI μ g/ml)

	Ampicilline	Ceftriaxone
<i>E. faecalis</i>	2	>1000
<i>E. faecalis</i> Δ <i>plp5</i>	0.5	0,25
<i>E. faecalis</i> Δ <i>plp5</i> + <i>plp5</i>	2	>1000

LRMA, UMRS 1138

Résistance aux antibiotiques (II)

- **Résistance acquise aux pénicillines:**
 - 1°) **Pénicillinase: plasmidique**
 - *E. faecalis*
 - USA, Argentine et Liban
 - Identité avec une pénicillinase de *S. aureus* codée par *blaZ*
 - Expression constitutive
 - CMI de la pénicilline: 4 et 8 mg/L, ampicilline entre 2 et 4 mg/L
 - Souvent associée AAC(6′)-APH(2″) responsable de la résistance à la gentamicine
 - Pas depuis cette littérature ancienne !!!

Résistance aux antibiotiques (III)

- 2°) **Modifications quantitatives et qualitatives de la PLP5 chez *E. faecium***
 - **Modifications quantitatives de la PLP5**
 - Modification du *psr*: protéine régulatrice ?
 - **Modifications qualitatives**
 - Mutations ponctuelles proches des motifs conservés définissant le site actif de l'enzyme
 - Mutants de haut niveau de résistance (CMI de l'amoxicilline jusqu'à 512 mg/L)

Distribution des CMI (mg/l) des principales pénicillines et de l'imipénème

Concentrations critiques: $S \leq 4$ mg/L, $R > 8$ mg/L

Espèce	Antibiotique			
	Pénicilline	Amoxicilline	Pipéracilline	Imipénème
<i>E. faecalis</i>	2-8	0.25-1	0.5-4	0.5-4
<i>E. faecium</i>	2-512	0.25-256	4-512	1-512
<i>E. durans</i>	0.25-8	–	ND	ND
<i>E. gallinarum</i>	1-4	–	16-> 16	1-2
<i>E. avium</i>	1-2	–	16-> 16	0.5-1
<i>E. casseliflavus</i>	0.5-4	–	8-> 16	0.5-4
<i>E. hirae</i>	2-8	–	> 16	2
<i>E. raffinosus</i>	32	–	> 16	8

J.L. Mainardi AntibioGramme 2012

Résistance aux antibiotiques (IV)

HEGP 2016:

– *E. faecalis*:

- CMI de l'amoxicilline 0.5-1 mg/l: 100 % de souches sensibles

– *E. faecium*:

- sensible: 26%
- CMI de l'amoxicilline: 0.12-512 mg/l. CMI ≥ 16 mg/L dans 69% des cas (34% des souches CMI =256 mg/L).

Résistance aux antibiotiques (V)

• Résistance aux aminosides

- Résistance de bas niveau aux aminosides (CMI de la gentamicine: 4-16 mg/L)
- Synergie avec les β -lactamines et glycopeptides
- Résistance de haut niveau (CMI > 1000 mg/l) par des enzymes détoxifiantes : **perte de la synergie.**
- Transposon *Tn5281*: enzyme bi-fonctionnelle AAC6'-APH2''
- Chez *E. faecium*: AAC(6')-II naturelle: perte de synergie tobramycine, amikacine, kanamycine, nétilmicine mais pas gentamicine
- *E. faecalis*: 15% HN à la gentamicine en France, 20 à 30% en Europe

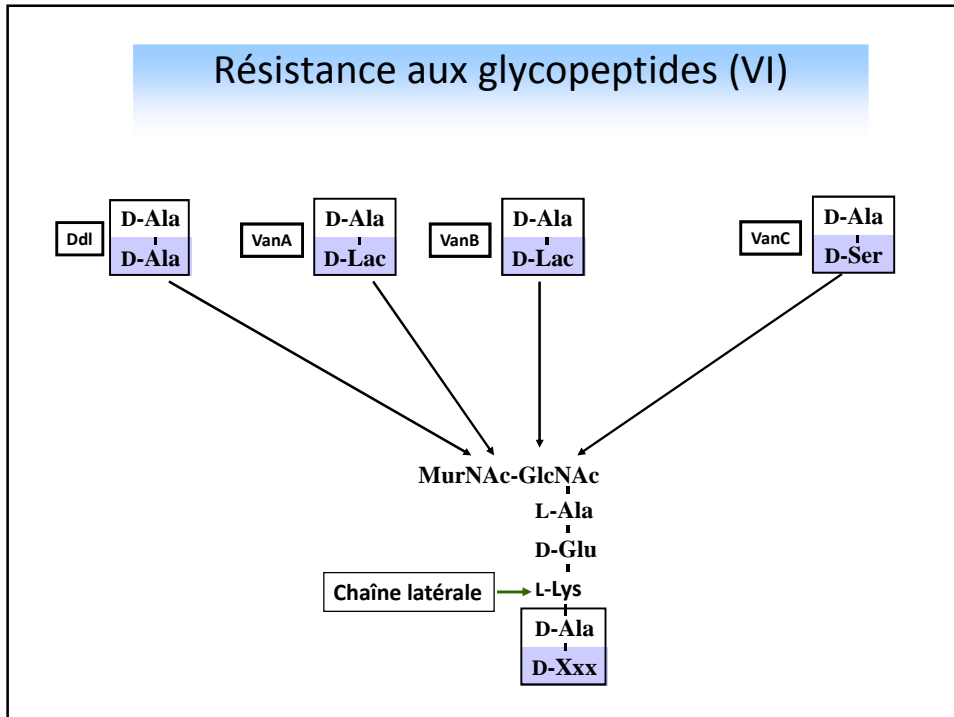
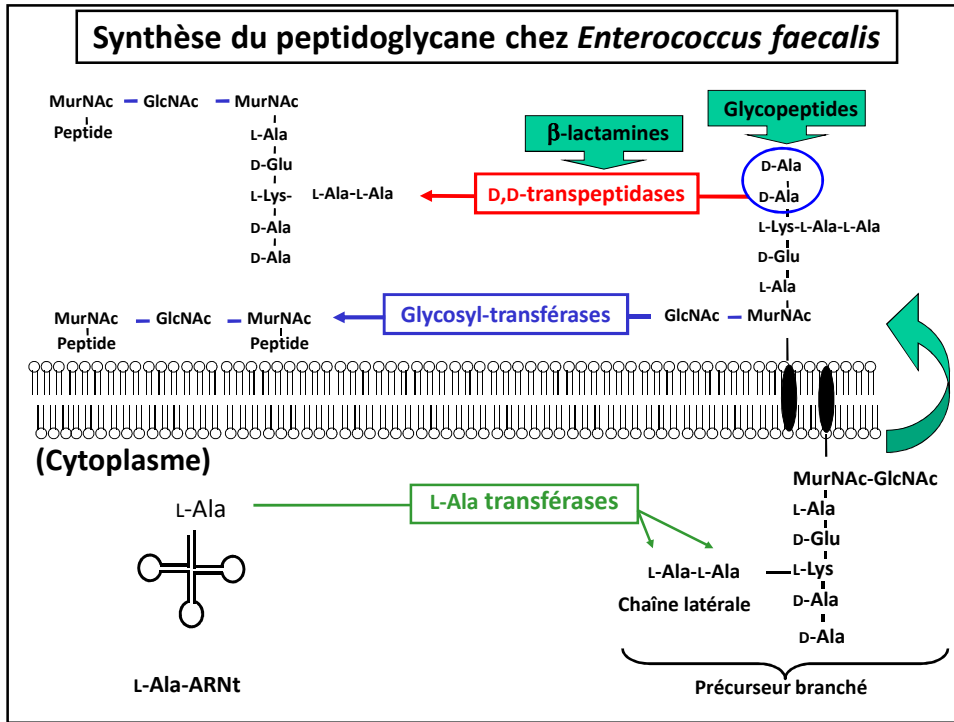
Tableau II. Principaux phénotypes de résistance aux aminosides dus à des enzymes modificatrices chez les entérocoques

Enzyme	Phénotype						
	Strepto	Kana	Néo	Tobra	Amika	Genta	Nétil
ANT (6')	HN	BN	BN	BN	BN	BN	BN
APH(3')	BN	HN	HN	BN	HN	BN	BN
ANT(4')	BN	HN	HN	HN	HN	BN	BN
APH(2'')-AAC(6')	BN	HN	BN	HN	HN	HN	HN

Strepto : streptomycine; Kana : kanamycine; Néo : néomycine; Tobra : tobramycine; Amika : amikacine; Genta : gentamicine; Nétil : nétilmicine.

ANT : aminoside nucléotidyltransférase; APH : aminoside phosphotransférase; AAC : aminoside acétyltransférase.

HN: haut niveau de résistance; BN:bas niveau de résistance



Résistance aux antibiotiques (VII)

- **Autres antibiotiques:** activité modérée et bactériostatique
 - **Macrolides et apparentés:**
 - résistance naturelle aux lincosamides, clindamycine et streptogramine A chez *E. faecalis* (gène *Lsa*).
 - Résistance acquise par méthylation de l'ARN23S du ribosome (MLS_B)
 - **Linézolide**
 - Oxazolidinone: bactériostatique
 - Action sur domaine V de l'ARN23S
 - Résistance peu fréquente (1%): mutations dans la boucle centrale du domaine V, lieu de fixation du linézolide

Résistance aux antibiotiques (VIII)

- **Fluoroquinolones:** peu actives par faible affinité de l'ADN gyrase.
 - CMI de la lévofloxacine (1-4 mg/l)
 - CMI de la Moxifloxacine (0.5-16 mg/L) pour *E. faecalis* et 2 à 4 mg/L pour *E. faecium*
 - Mais que cystite non compliquée en France; valeurs critiques: S ≤ 4 mg/L. Norfloxacine : diamètre ≥ 12 mm
 - Prostatite (récidivante) ?
- **Cotrimoxazole:** activité *in vivo* controversée, considéré comme résistant
- **Tigécycline:** dérivé des tétracyclines (minocycline). Rares souches résistantes décrites
- **Daptomycine:** lipopeptide
 - S ≤ 4 mg/L, R > 4 mg/L
 - Résistance décrite ++ par modifications du contenu membranaires en phospholipides et acides gras

Thérapeutique (I)

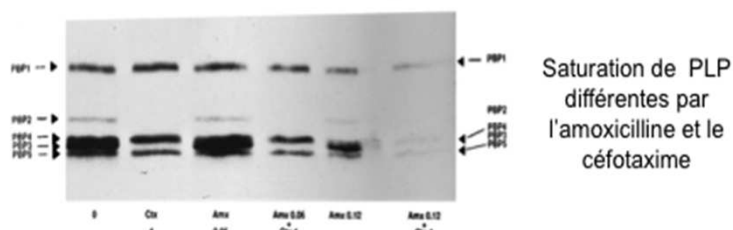
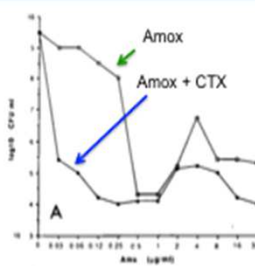
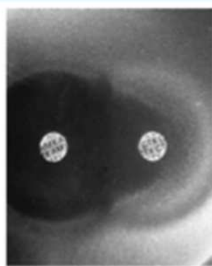
- **Amoxicilline** : antibiotiques de références sur *E. faecalis* et *E. faecium* « sensible » (3 à 12 g/J)- Monothérapie
- Glycopeptides: si allergie ou résistance à l'amoxicilline (*E. faecium*)
- Forme sévère: association β -lactamines (ou glycopeptides) plus gentamicine: bactéricide
- Problème thérapeutique en cas de résistance multiple

Thérapeutique (II)

- **Résistance aux aminosides**
 - Amoxicilline (à forte dose pour les infections sévères)
 - Amoxicilline + céfotaxime ou ceftriaxone chez *E. faecalis*; pas pour *E. faecium*
 - Mainardi *et al*; AAC 1995.
- **Résistance aux β -lactamines chez *E. faecium***
 - CMI < 16 mg/L, amoxicilline à forte dose (200 à 300 m/kg/J) (+ gentamicine) ou glycopeptides
 - CMI \geq 16 mg/L, glycopeptides (+ gentamicine)
- **Résistance aux glycopeptides**
 - Amoxicilline + gentamicine si sensible
 - Alternatives

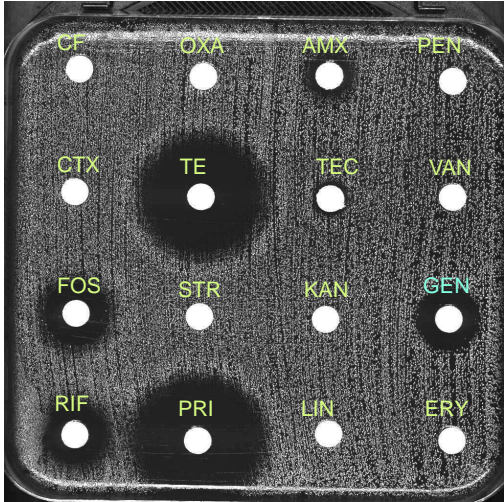
Synergistic effect of Amoxicillin and cefotaxime against *Enterococcus faecalis*

Mainardi *et al.* Antimicrob. Agents Chemother 1995



Thérapeutique (III)

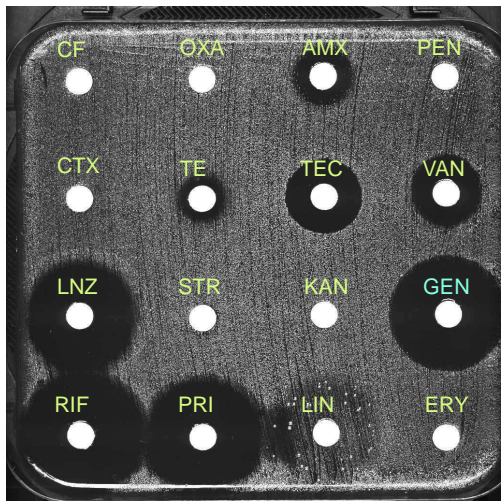
- **Résistance aux aminosides**
 - Amoxicilline (à forte dose pour les infections sévères)
 - Amoxicilline + céfotaxime ou ceftriaxone chez *E. faecalis*; pas pour *E. faecium*
 - Mainardi *et al.*; AAC 1995.
- **Résistance aux β-lactamines chez *E. faecium***
 - CMI < 16 mg/L, amoxicilline à forte dose (200 à 300 mg/kg/J) (+ gentamicine) ou glycopeptides
 - CMI ≥ 16 mg/L, glycopeptides (+ gentamicine)
- **Résistance aux glycopeptides**
 - Amoxicilline + gentamicine si sensible
 - Alternatives



Enterococcus faecium

Résistant à l'amoxicilline et sensible à la pristinamycine.

Résistant aux glycopeptides: phénotype VanA très probable



Enterococcus faecium

Résistant à l'amoxicilline
Haut niveau de résistance à la kanamycine (amikacine)

Résistance macrolides, lincosamines (MLSB)

Résistance aux cyclines

Résistance aux glycopeptides (VanB probable)

Entérocoques multi-résistants (I)

⇒ **Teicoplanine (+ gentamicine) si VanB**

⇒ **Linézolide:** CMI: 1 à 2 mg/l +++

- Entérocoques résistants à la vancomycine: 66% (60% de *E. faecium*).
- Taux de succès clinique : 75-81%.
- Expérience clinique limitée dans les endocardites
- Description de souches cliniques résistantes

Birmingham et al, Clin. Infect. Dis. 2003;36:159-168

⇒ **Tigécycline:**

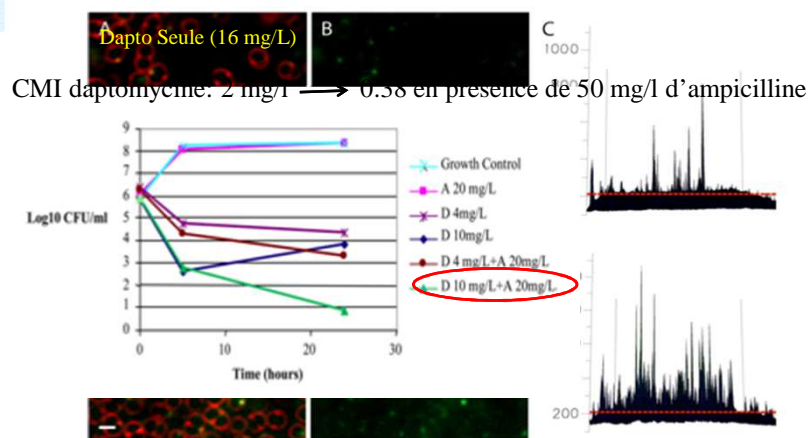
- CMI: 0.25 mg/l. Non affectée par les mécanismes de résistance aux tétracyclines (efflux et protection ribosomale)
- Plutôt à utiliser en association
- Data cliniques peu nombreux

Entérocoques multi-résistants (II)

- **Nitrofurantoïne:** IU basses (en particulier les entérocoques résistants à la vancomycine)
- **Fosfomycine orale:** IU basses (en particulier les entérocoques résistants à la vancomycine)
- **Rifampicine:** en association: spondylodiscite, prostatite à répétition ?
- **Daptomycine:** lipopeptide
 - CMI 1-2 mg/l pour *E. faecalis*, 2-4 mg/l pour *E. faecium*
 - En association avec la gentamicine ou la rifampicine
 - > linezolid dans les bactériémies à VRE (Britt, CID 2015)

Ampicillin enhances daptomycin-and cationic host defense peptide mediated killing of ampicillin-and vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*

Sakoulas *et al.* Antimicrob. Agents Chemother. 2012



Durée

- Prostatite: 14 J (21 jours)
- Péritonite: 4-5 J
- Infection de chambre implantable: 7 jours
- Bactériémie sans porte d'entrée: 7 jours