

Enterococcus spp. : résistance aux antibiotiques

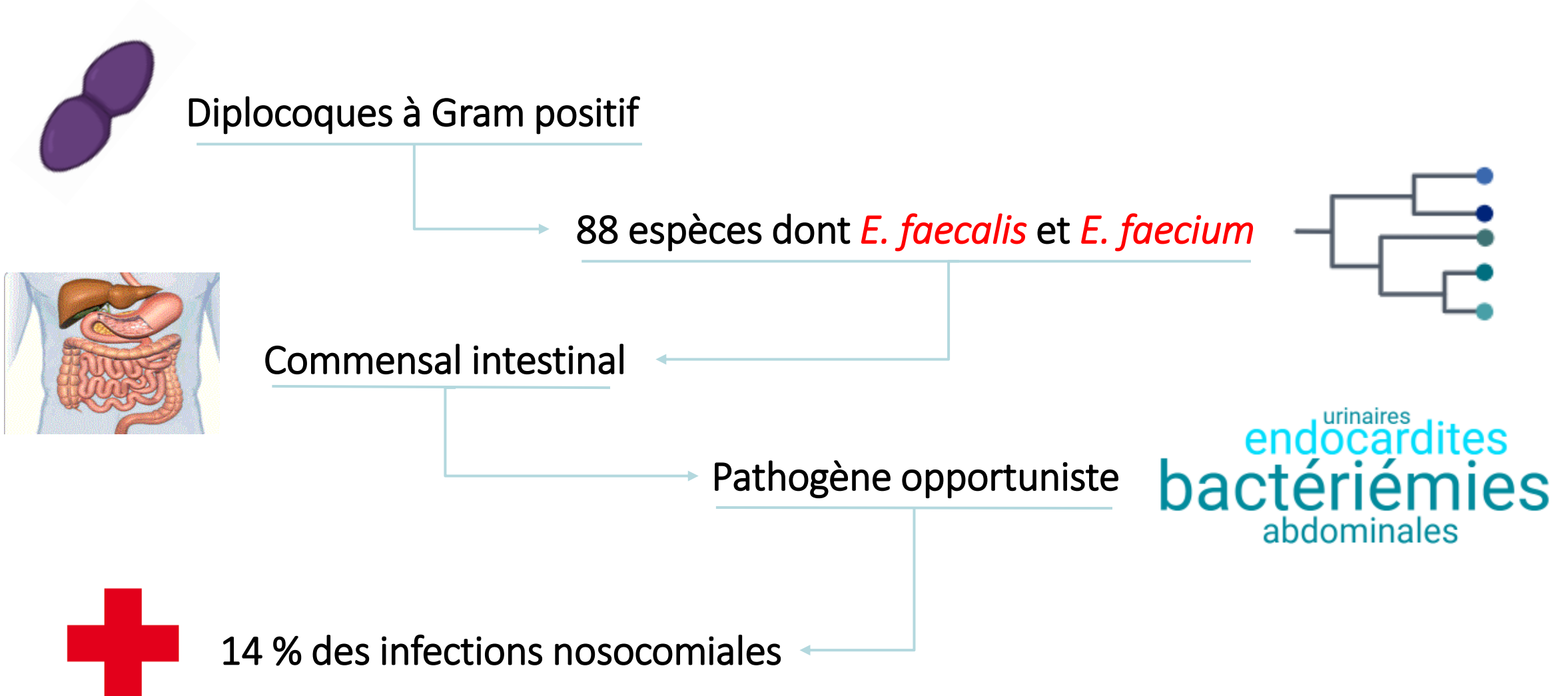
Malo Penven

AHU, Service de bactériologie, CHU de Rennes

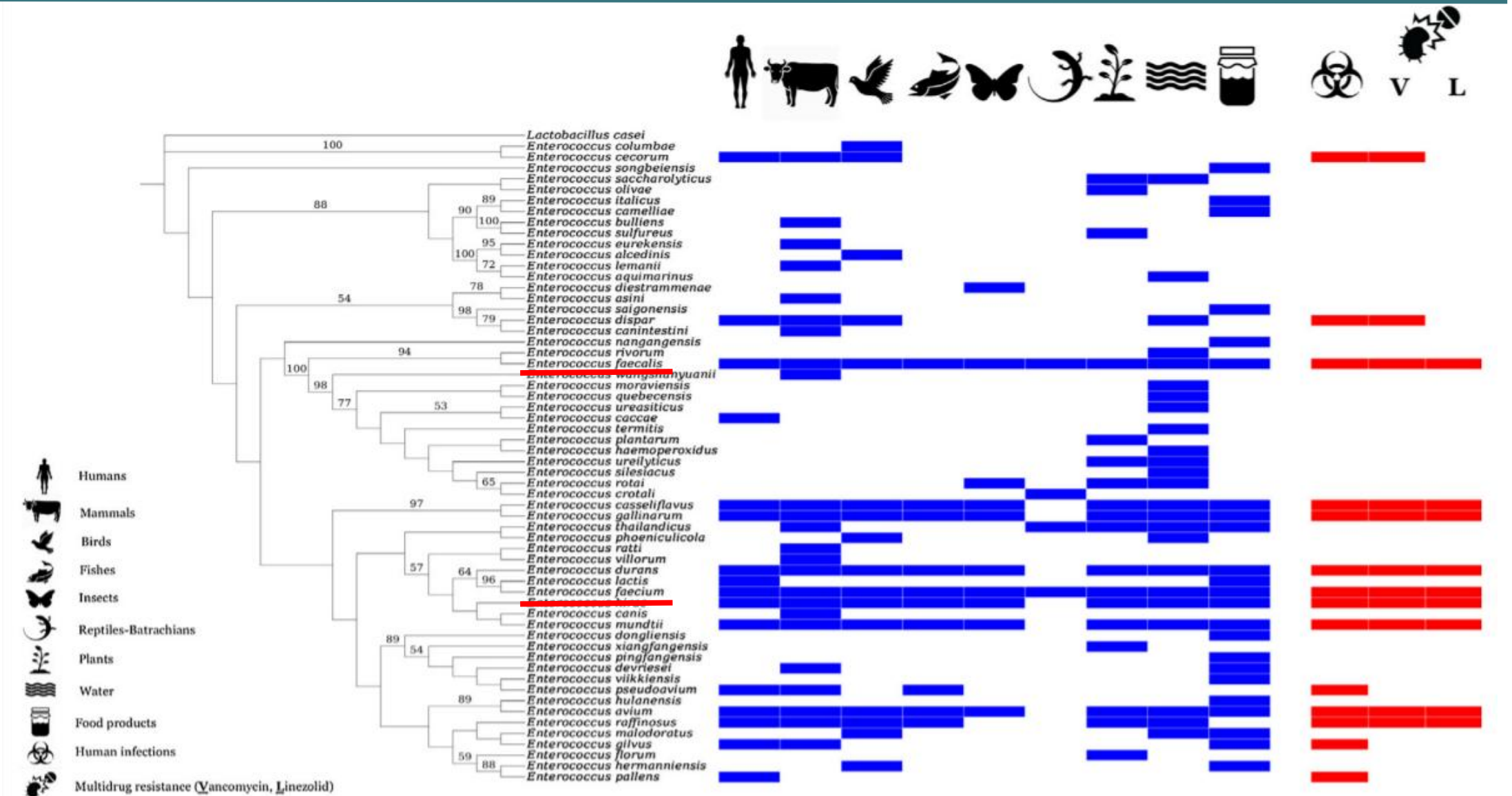
DES de Maladie infectieuse et tropicale

27/03/2024

Enterococcus spp.

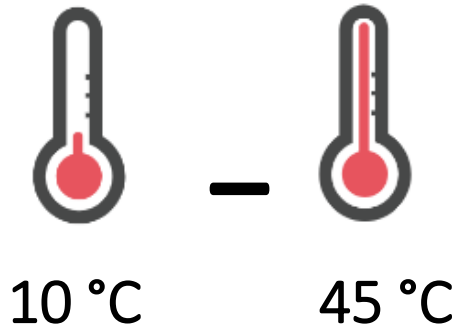


Enterococcus spp. des bactéries cosmopolites

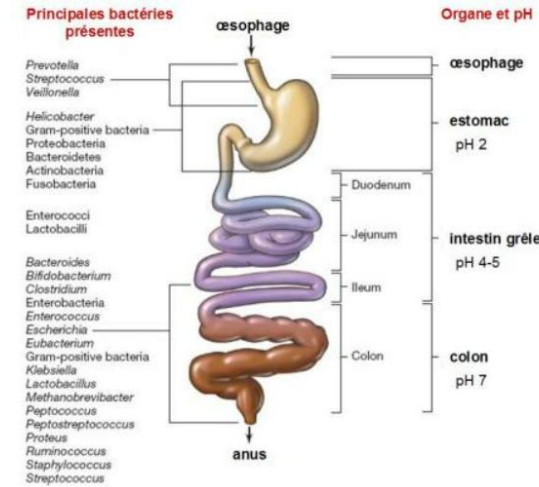


Enterococcus spp. : résistance aux stress

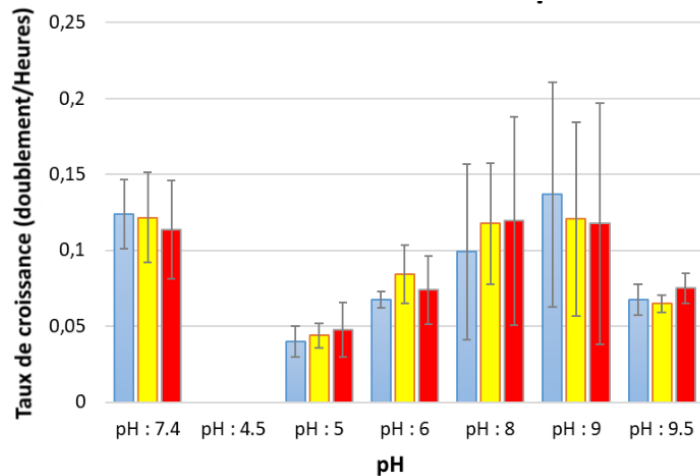
Thermo-tolérante



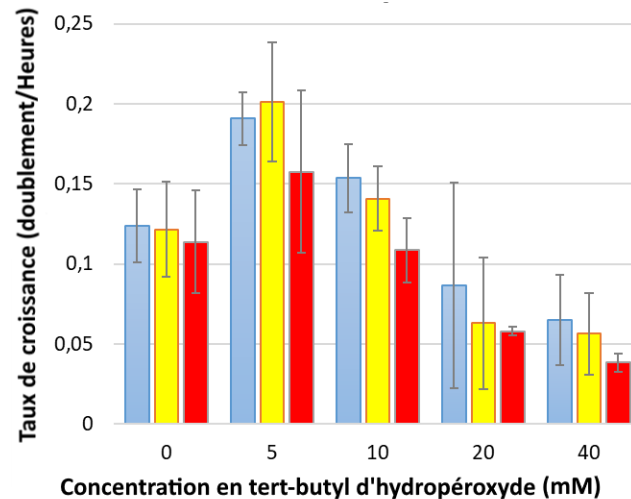
Résistance aux sels biliaries 40 %



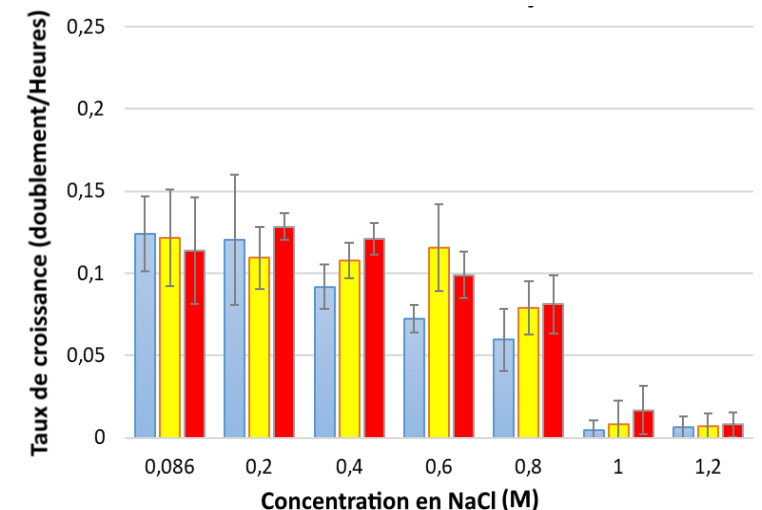
Stress acide et basique



Stress oxydatif



Stress osmotique



Combat de coques

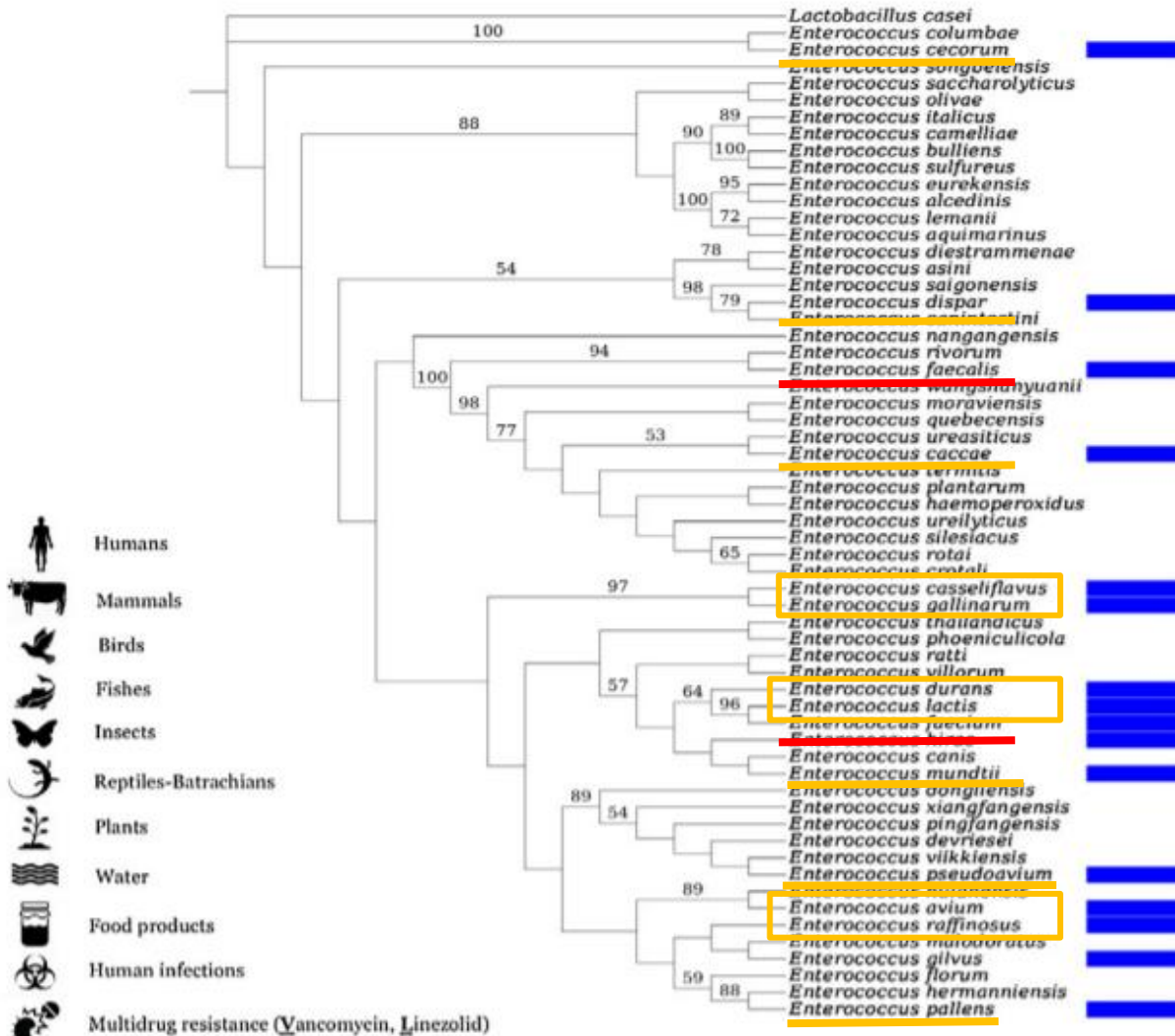
Enterococcus faecalis

- 80 % des infections
- Sensible à l'amoxicilline
- Résistance à la clindamycine par la protéine ABC-F Lsa(A)
- Génome 3Mb
- 25 % génome accessoire
- Ubiquitaire

- 20 % des infections
- 80% de résistance aux β -lactamines
- Sensible à la clindamycine
- Petite génome 2,85 Mb
- 35% de génome accessoire
- CC17

Enterococcus faecium

Autres *Enterococcus* spp.



12 autres espèces parfois retrouvées en médecine :

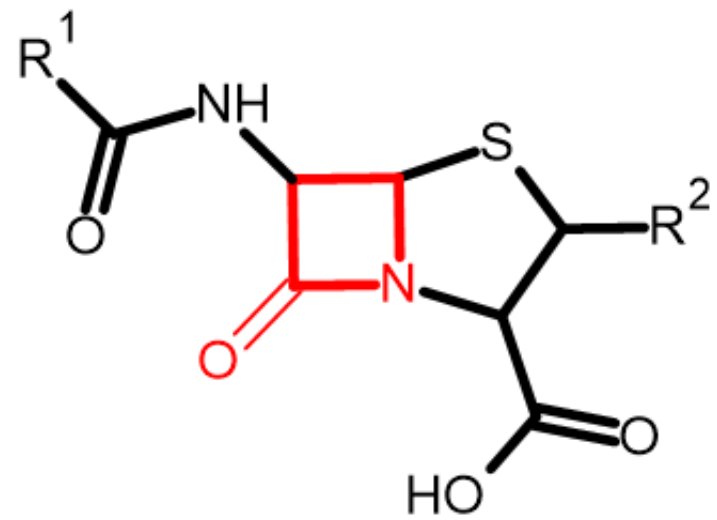
-> *E. gallinarum*

-> *E. casseliflavus*

-> *E. avium*

-> *E. durans*

-> *E. hirae*



Enterococcus spp. et β -lactamines

Enterococcus spp. et β -lactamines

Faible sensibilité aux
pénicillines

(CMI = 10-100 fois celle
streptocoques, 1-4 mgr/L)

Résistance aux
céphalosporines
(et oxacilline)

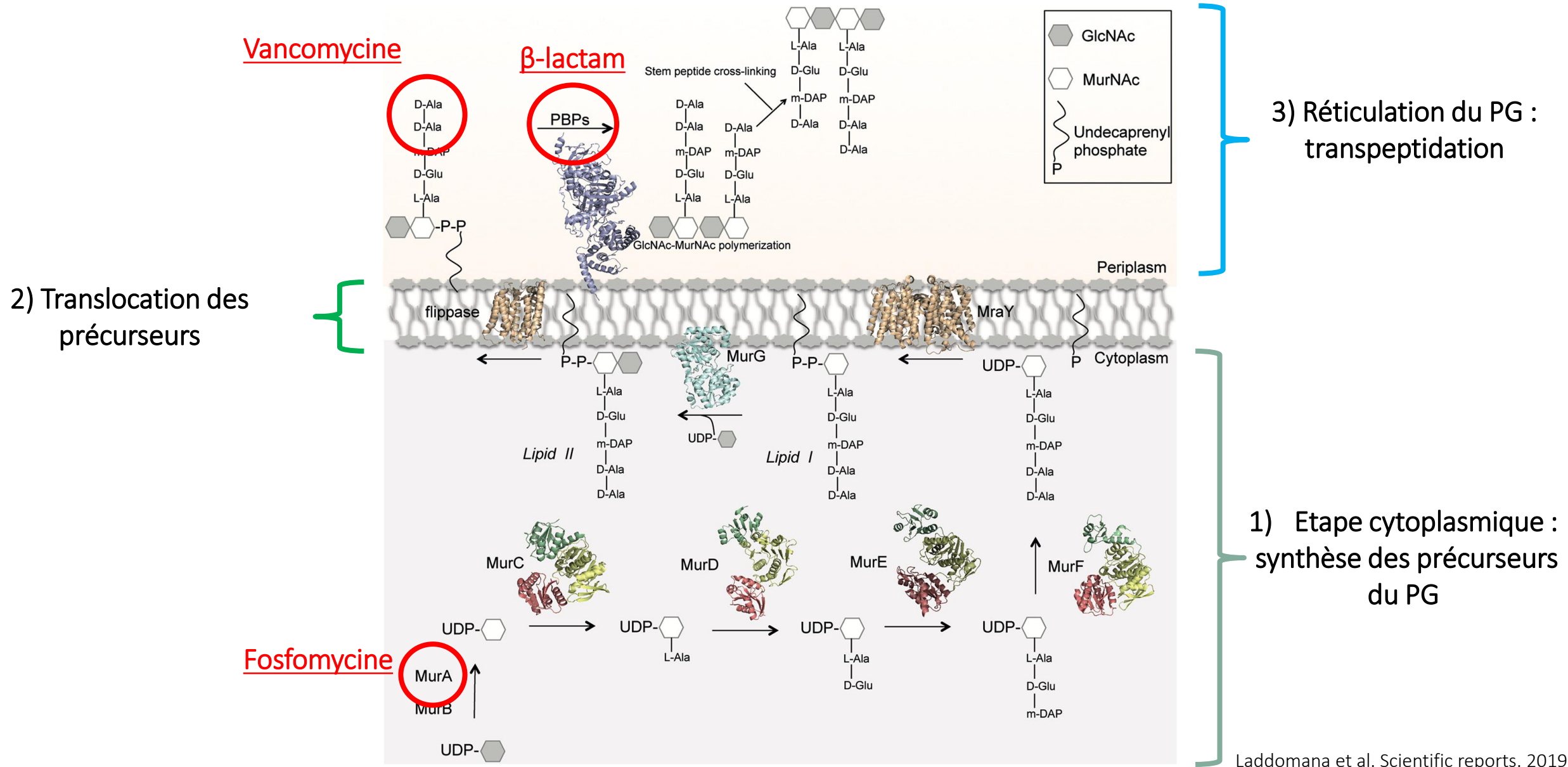
PLPs

Amoxicilline S

=

Bactériostatique

Enterococcus spp. et β -lactamines

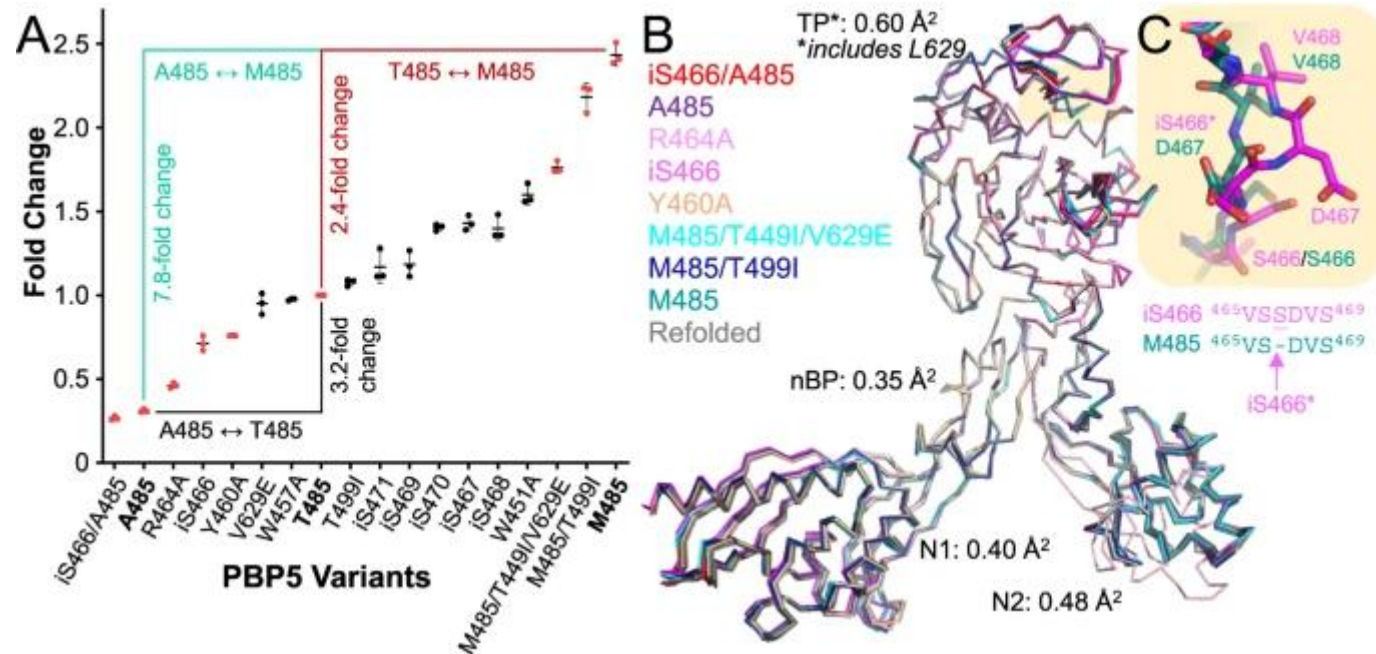


Enterococcus spp. et β -lactamines

- PLPs sont des transpeptidases, carboxypeptidases ou endopeptidases qui synthétisent et remodelent le PG
- Certaines PLPs ont une faible affinité pour les β -lactamines :

=> *E. faecalis* = PBP4
=> *E. faecium* = PBP5 } Résistance aux céphalosporines

- Chez *E. faecium* : les variants de la PBP5_{M485} => haut niveau de résistance



Diminution de la liaison aux β -lactamines

Sans impacter la structure des PLPs

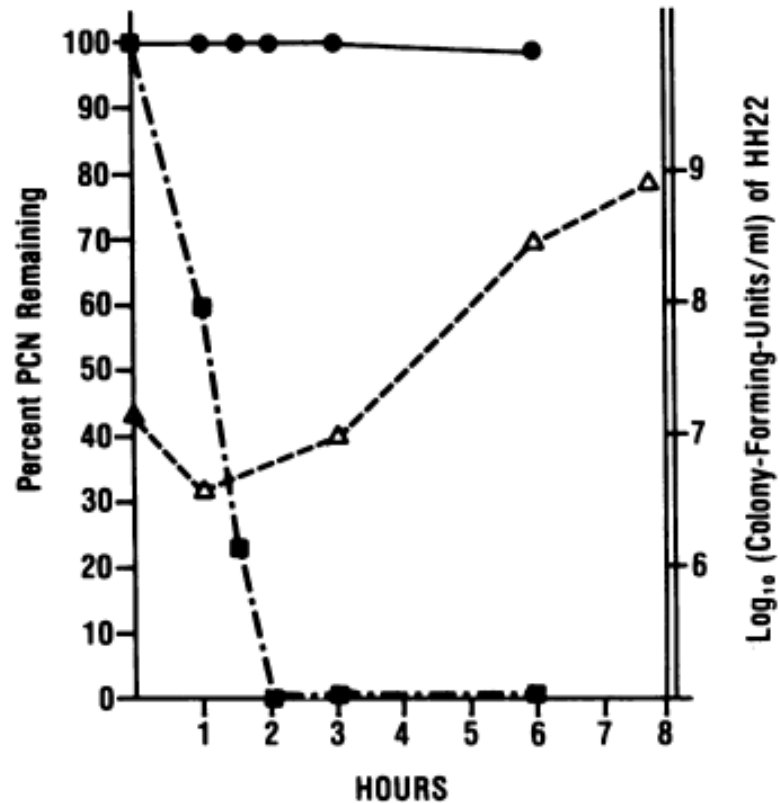
E. faecalis & amox R ?

Transferable β -Lactamase

A NEW MECHANISM FOR IN VITRO PENICILLIN RESISTANCE

IN *STREPTOCOCCUS FAECALIS*

BARBARA E. MURRAY and BARBARA MEDERSKI-SAMARAJ, *Department of Medicine and the Program in Infectious Diseases and Clinical Microbiology, University of Texas Medical School, Houston, Texas 77025*



● *E. faecalis* HH54

■ *E. faecalis* HH22 => inactive la Pénicilline G

△ Courbe de croissance de *E. faecalis* HH22

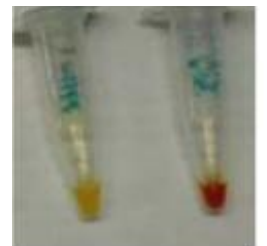
Résistance => Acquisition plasmidique de *blaZ*

Enterococcus faecalis producteur de pénicillinase

Temps

- > 1988 : 1 souche à Yale, Connecticut, USA
- > 1991 : dissémination d'un clone aux USA, au Liban et en Argentine
- > 1992 : 1 souche identifiée à New York, USA
- > 1992 : 1 souche identifié à Toronto, Canada
- > 1992 : dissémination de *E. faecalis* BlaZ => 78 enfant + 8/33 du personnel, Boston, USA
- > 1992 : 1^{ère} de *Enterococcus faecium* productrice de pénicillinase, Virginie, USA
- ...
- > 2010 – 8 souches de *E. faecium* BlaZ en Italie (souches polyclonales, CMI AMX: 8-≥32)
- > 2020 : Ré-identification de la souche *E. faecalis* ST9 blaZ+ en Argentine = réservoir local ?

c) *E. faecium*
Bla + E030



3

4

Enterococcus faecalis producteur de pénicillinase

Temps

- > 1988 : 1 souche à Yale, Connecticut, USA
- > 1991 : dissémination d'un clone aux USA, au Liban et en Argentine
- > 1992 : 1 souche identifiée à New York, USA
- > 1992 : 1 souche identifié à Toronto, Canada
- > 1992 : ***E. faecalis* blaZ+ = pas en Europe**
- > 1992 :
- ...
- > 2010 – 8 souches de *E. faecium* blaZ en Italie (souches polyclonales, CMI AMX: 8-≥32)
- > 2020 : Ré-identification de la souche *E. faecalis* ST9 blaZ+ en Argentine = réservoir local ?

c) *E. faecium*
Bla + E030



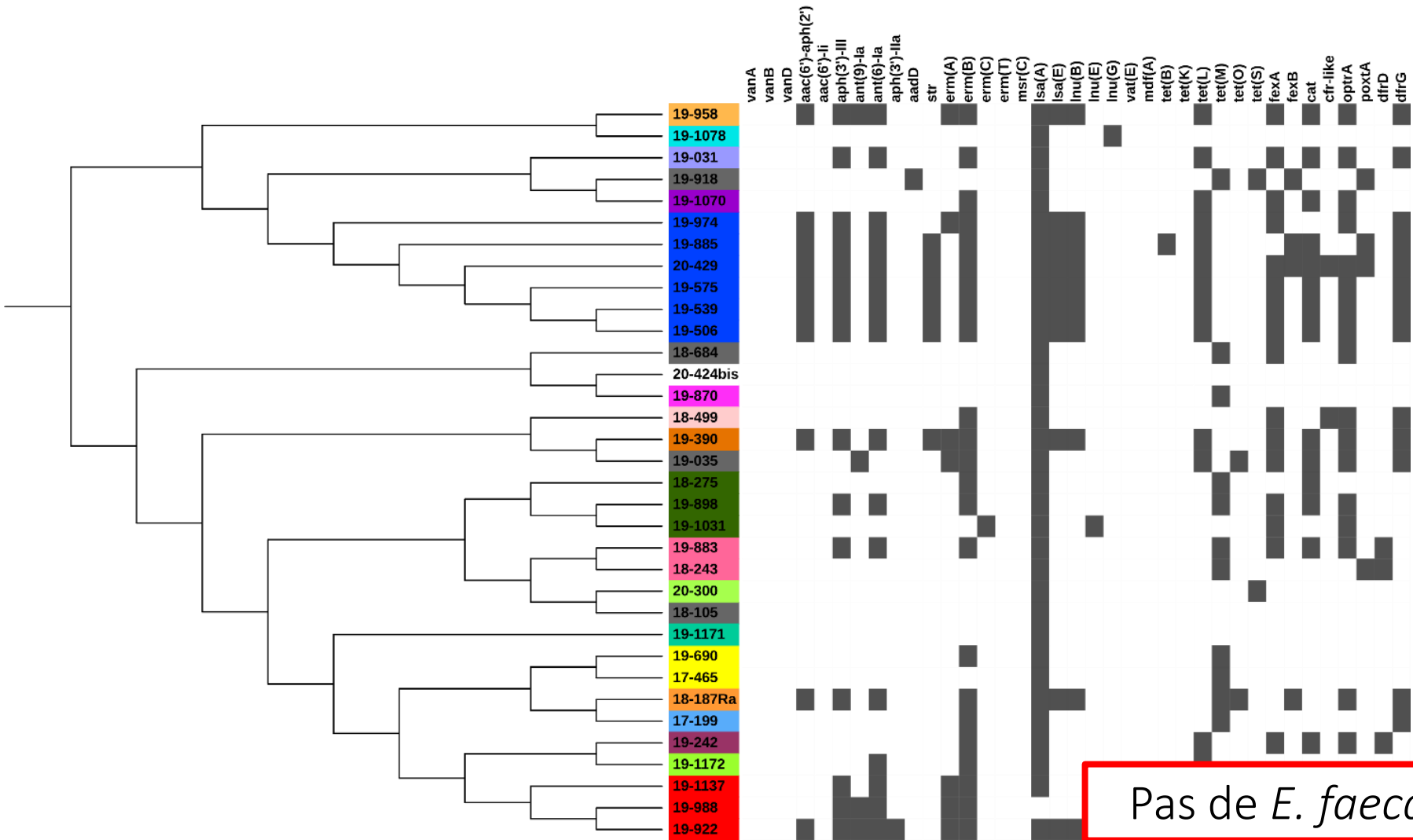
3

4

Souches séquencées au CNR : *E. faecalis* (n=34)

Tree scale: 100

- STs**
- 16
 - 19
 - 25
 - 26
 - 41
 - 59
 - 116
 - 179
 - 216
 - 256
 - 268
 - 314
 - 330
 - 376
 - 444
 - 476
 - 480
 - 585
 - 1062
 - New



Pas de *E. faecalis* blaZ+

Souches séquencées dans le monde

> *blaZ*:

```
AAGCTTACTATGCTCATTATTAATAACTTAGCCATTTCAACACCTTCTTTCAAATATTTATAATAAACTATTGACACC
GATATTACAATTGTAATATTATTGATTTATAAAAATTACAACCTGTAATATCGCAGGGTTTATTTTGAAAAGTTAATATT
TTTAATTGTAATTGCTTTAGTTTTAAGTGCATGTAATTCAAACAGTTCACATGCCAAAGAGTTAAATGATTTAGAA
AAAAAATATAATGCTCATATTGGTGTATTATGCTTTAGATACTAAAAGTGGTAAGGAAGTAAAATTTAATTCAGATAA
GAGATTTGCCTATGCTTCAACTTCAAAGCGATAAATAGTGCTATTTTGTTAGAACAAAGTACCTTATAATAAGTTAA
ATAAAAAAGTACATATTAACAAAGATGATATAGTTGCTTATTCTCCTATTTTAGAAAAATATGTAGGAAAAGATATTC
ACTTTAAAAGCACTTATTGAGGCTTCAATGACATATAGTGATAATACAGCAAACAATAAAAATTATAAAAGAAATCG
GTGGAATCAAAAAAGTTAAACAACGTCTAAAAGAAGTAGGAGATAAAGTAACAAATCCAGTTAGATATGAGATA
GAATTAATTACTATTCACCAAAGAGCAAAAAAGATACTTCAACACCTGCTGCTTTTCGGTAAGACTTTAAATAAA
CTTATCGCAAATGGAAAATTAAGCAAAGAAAACAAAAAATTCTTACTTGATTTAATGTTAAATAATAAAAAGCGGA
GATACTTTAATTAAAGACGGTGTTCCAAAAGACTATAAGGTTGCTGATAAAAGTGGTCAAGCAATAACATATGCT
TCTAGAAATGATGTTGCTTTTGTATTATCCTAAGGGCCAATCTGAACCTATTGTTTTAGTCATTTTACGAATAAAGA
CAATAAAAGTGATAAGCCAAATGATAAGTTGATAAGTGAAACCGCCAAGAGTGTAATGAAGGAATTTTAATATTC
TAAATGCATAATAAATACTGATAACATCTTATATTTTGTATTATATTTTGTATTATCGTTGACATGTATAATTTTGATATC
AAAAACTGATTTTCCCTCTATTATTTTCGAGATTTATTTTCTTAATTCTCTTTAACAACCTAGAATATTGTATATACA
```

Souches séquencées dans le monde

> *blaZ*:

```
AAGCTTACTATGCTCATTATTAATAACTTAGCCATTTCAACACCTTCTTTCAAATATTTATAATAAACTATTGACACC
GATATTACAATTGTAATATTATTGATTTATAAAAATTACAACCTGTAATATCGCAGGGTTTATTTTGAAAAGTTAATATT
TTTAATTGTAATTGCTTTAGTTTTAAGTGCATGTAATTCAAACAGTTCACATGCCAAAGAGTTAAATGATTTAGAA
AAAAAATATAATGCTCATATTGGTGTGTTTATGCTTTAGATACTAAAAGTGGTAAGGAAGTAAAATTTAATTCAGATAA
GAGATTTGCCTATGCTTCAACTTCAAAGCGATAAATAGTGCTATTTTGTTAGAACAAAGTACCTTATAATAAGTTAA
ATAAAAAAGTACATATTAACAAAGATGATATAGTTGCTTATTCTCCTATTTTAGAAAAATATGTAGGAAAAGATATTC
ACTTTAAAAGCACTTATTGAGGCTTCAATGACATATAGTGATAATACAGCAAACAATAAAAATTATAAAAAGAAATCG
GTGGAATCAAAAAAGTTA CCAGTTAGATATGAGATA
GAATTAATTACTATTCAC GGTAAGACTTTAAATAAA
CTTATCGCAAATGGAAAA TTAATAATAAAAAGCGGA
GATACTTTAATTAAAGACGGTGTTCAAAAGACTATAAGGTTGCTGATAAAAGTGGTCAAGCAATAACATATGCT
TCTAGAAATGATGTTGCTTTTGTGTTTATCCTAAGGGCCAATCTGAACCTATTGTTTTAGTCATTTTACGAATAAAGA
CAATAAAAGTGATAAGCCAAATGATAAGTTGATAAGTGAAACCGCCAAGAGTGTAATGAAGGAATTTAATATTC
TAAATGCATAATAAATACTGATAACATCTTATATTTTGTATTATATTTTGTATTATCGTTGACATGTATAATTTTGATATC
AAAACTGATTTTCCCTCTATTATTTTCGAGATTTATTTTCTTAATTCTTTAACAACCTAGAAATATTGTATATACA
```

Pas de *Enterococcus faecalis* *blaZ*+

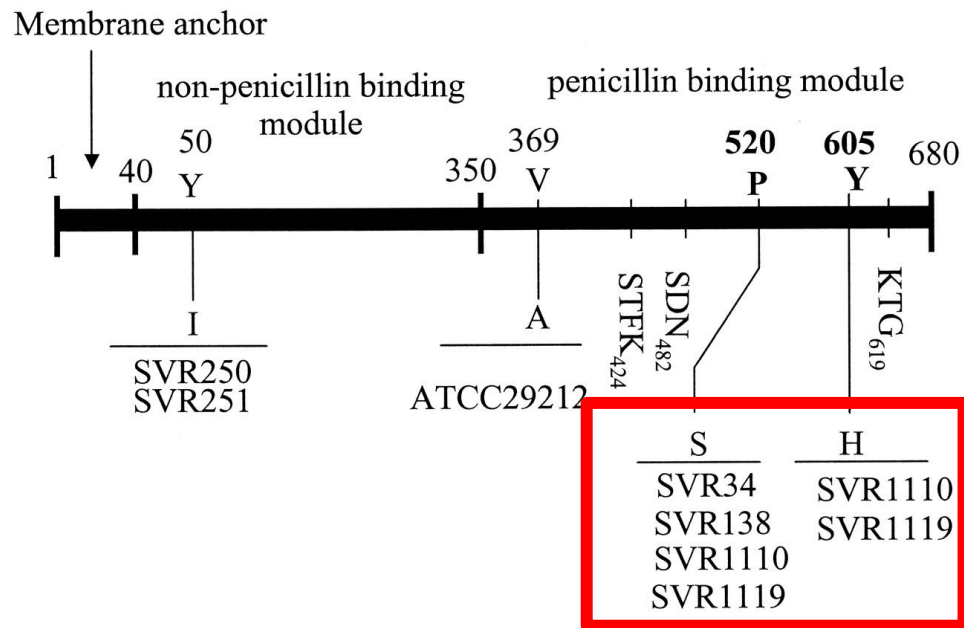
(hormis la publication de 1991)

Enterococcus faecalis résistant à l'amoxicilline

Japon
2005

Strain	Specimen and relevant characteristics	MIC (µg/ml)			β-lactamase
		Ampicillin	Imipénème	Vancomycine	
<i>Enterococcus faecalis</i>					
SEF96	Clinical isolate from urine	1	1	1	-
ATCC 29212	Type strain	1	1	4	-
SVR 34	Clinical isolate with <i>vanB</i> from urine	8	4	32	-
SVR 138	Clinical isolate with <i>vanA</i> from stool	8	8	>512	-
SVR 1110	Clinical isolate with <i>vanA</i> from urine	16	32	>512	-
SVR 1119	Clinical isolate with <i>vanA</i> from urine	16	32	>512	-
SVR 1119S	Δ <i>vanA</i> ; spontaneous mutant derived from SVR 1119	16	32	1	-

Enterococcus faecalis et résistance à l'amoxicilline



- Pas d'hyperproduction de PLPs

- Modification de la PLP4

=> substitutions en position 520 et 605

=> SNP unique (Tyr605His) = bas niveau de résistance

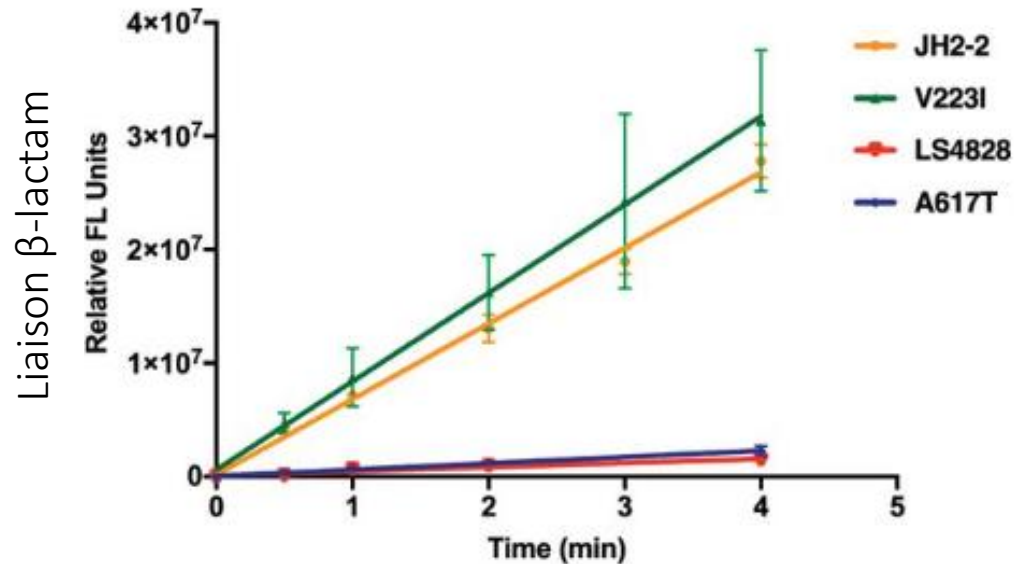
=> proche des motifs SDN et KTG

= domaine de liaison des pénicillines

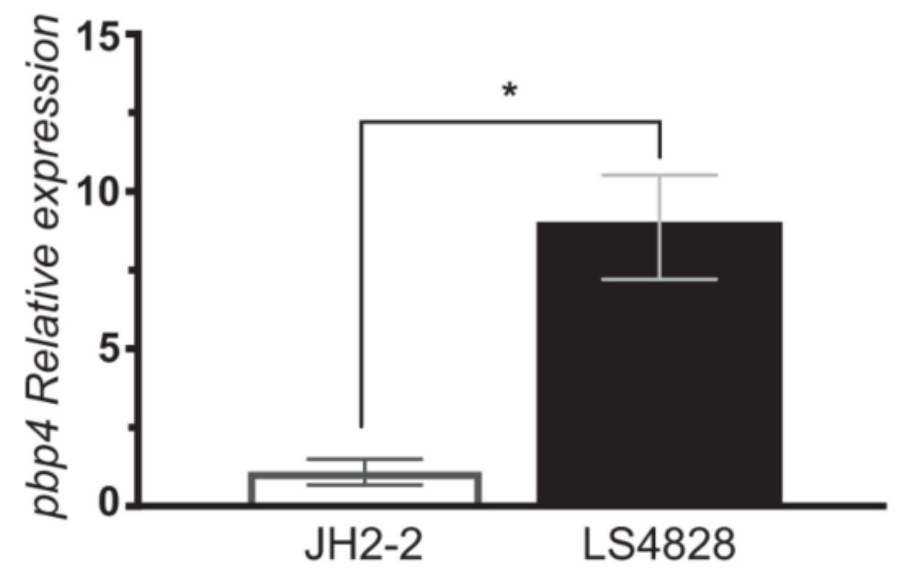
Enterococcus faecalis et résistance à l'amoxicilline

USA
2018

- Souche résistante à l'AMX (CMI = 8mgr/L) isolée dans une rechute IPTH après traitement
- *E. faecalis* LS4828 = 2 mutations au sein de la PLP4 (V223I et A617T) + mutation du promoteur



Diminution de l'affinité de la PLP4/ β -lactamines pour les variants LS4828 et A617T

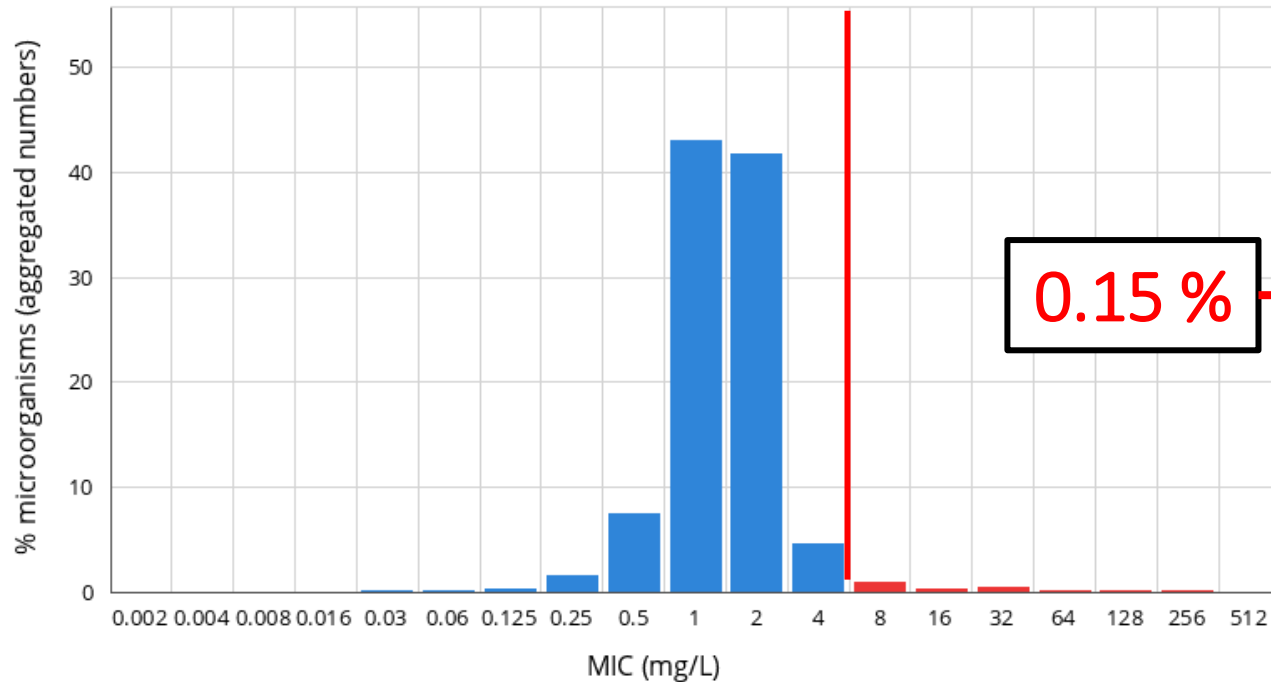


Augmentation de l'expression du gène *plp4* (mutation du promoteur)

Enterococcus faecalis et résistance à l'amoxicilline

Ampicillin / Enterococcus faecalis International MIC distribution - Reference database 2025-02-13 Based on aggregated distributions

MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance



Points clés:

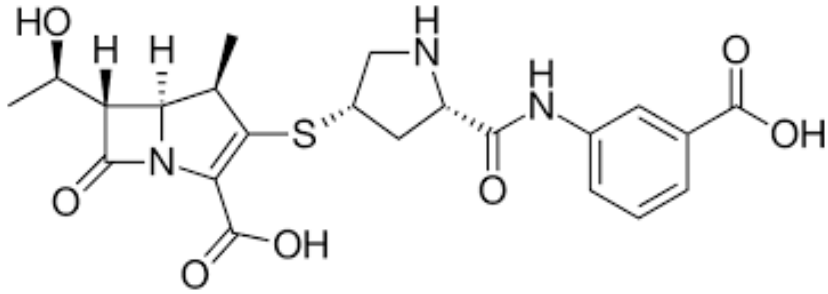
- Résistance exceptionnelle
- Pas de souche publiée en Europe
- *E. faecalis* AMX R = envoie CNR 😊

MIC
Epidemiological cut-off (ECOFF): 4 mg/L
Wildtype (WT) organisms: ≤ 4 mg/L

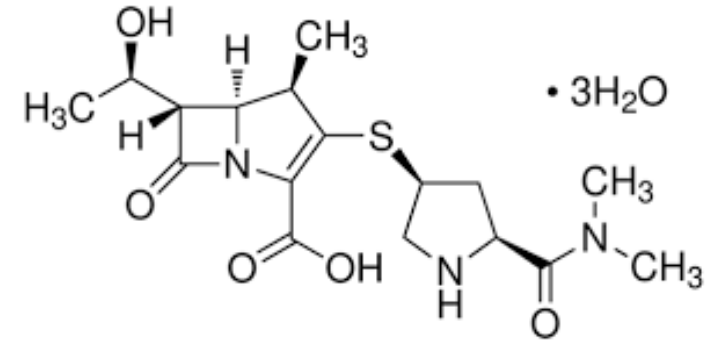
Confidence interval: 1 - 4
13643 observations (26 data sources)

E. faecalis sensible à
l'amoxicilline = sensible
au méropénème ?

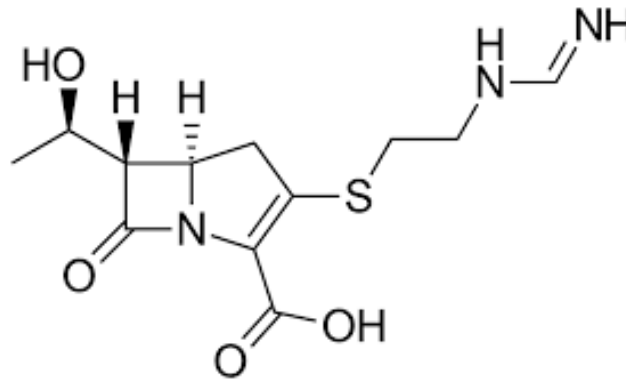
Enterococcus faecalis et carbapénèmes



Ertapénème






Méropénème



Imipénème

(activité sur la L-D transpeptidase chez *E. faecium*)

Enterococcus faecalis et carbapénèmes

Species	Antibiotics	 BSAC (%)		 NCCLS (%)		 SRGA (%)	
		susceptible	resistant	susceptible	resistant	susceptible	resistant
<i>E. faecalis</i> (n = 244)	ampicillin	100	0	100	0	100	0
	imipenem	93.8	6.1	NA	NA	36.9	5.7
	meropenem	68.9	31.3	NA	NA	8.6	18.4
	piperacillin/ tazobactam	NA	NA	NA	NA	100	0
	ciprofloxacin	NA	NA	23.4	29.5	0	29.5
	trovafloxacin	NA	NA	NA	NA	0	23.0
	gentamicin ^a	80.3	19.7	–	19.7	–	19.7
	streptomycin ^a	NA	NA	–	22.5	NA	NA
	vancomycin	100	0	100	0	100	0
	teicoplanin	100	0	100	0	100	0
	quinupristin/ dalfopristin	100	0	100	0	100	0

Enterococcus faecalis et carbapénèmes

Drug/species	MIC (mg/L)														
	0.064	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512	1024
Ampicillin															
<i>E. faecalis</i>		8	27	76	108	25									
<i>E. faecium</i>				2	7	8	1	1	6.1 %	2	10	8	32 ^a		
Imipenem															
<i>E. faecalis</i>				18	72	121	18	1	2	12 ^b					
<i>E. faecium</i>					1	0	1	5	5	64 ^a					
Meropenem															
<i>E. faecalis</i>				4	17	47	100	31	19	26 ^b					
<i>E. faecium</i>															
Piperacillin/tazobactam															
<i>E. faecalis</i>	1	0	0	4	39	152	48								
<i>E. faecium</i>							1	5	8	4	0	1	55 ^a		

93.9 %


81.5 %

18.5 %

Valeurs seuils PK/PD- Casfm 2024

Le ceftobiprole est habituellement efficace sur *E. faecalis* ?

Enterococcus faecalis et ceftobiprole

Phenotype/ <u>Source</u> ^a (No. of isolates)	MIC ₅₀ /MIC ₉₀ in mg/L (% susceptible by CLSI M100 criteria) ^b 				
	BPR	AMP	DAP	LZD	VAN
All (1,834)	0.5/2 (99.3)	1/1 (100)	1/1 (99.2)	1/2 (99.7)	1/2 (97.0)
VAN-S (1,779)	0.5/2 (99.4)	1/1 (100)	1/1 (99.2)	1/2 (99.7)	1/2 (100)
VAN-R (55)	2/4 (96.4)	1/2 (100)	0.5/1 (100)	1/2 (100)	>16/>16 (0.0)
BJI/DFI/END (62)	0.5/1 (100)	1/1 (100)	1/1 (100)	1/2 (100)	1/2 (98.4)

Ceftobiprole (BPR) => valeur seuil à 4 mgr/L (2 mgr/L en europe)

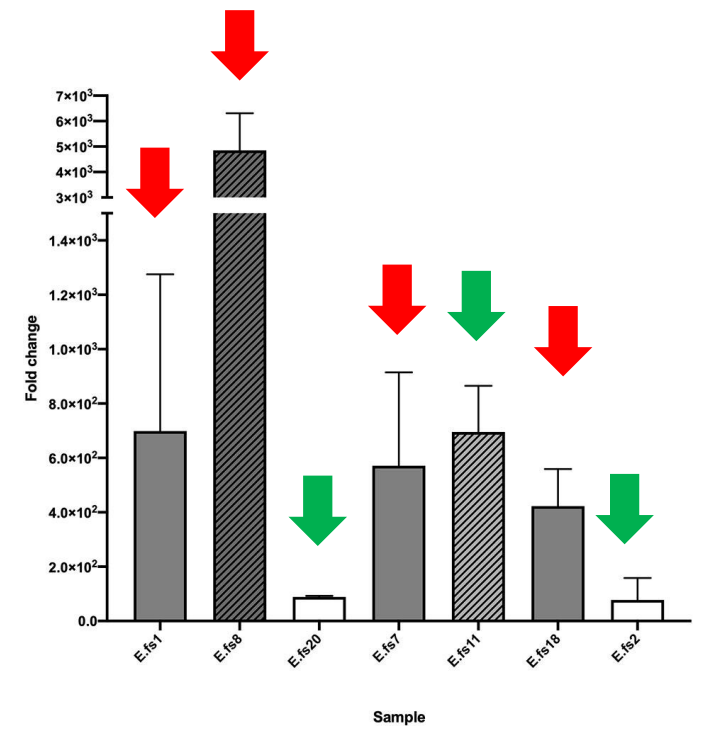
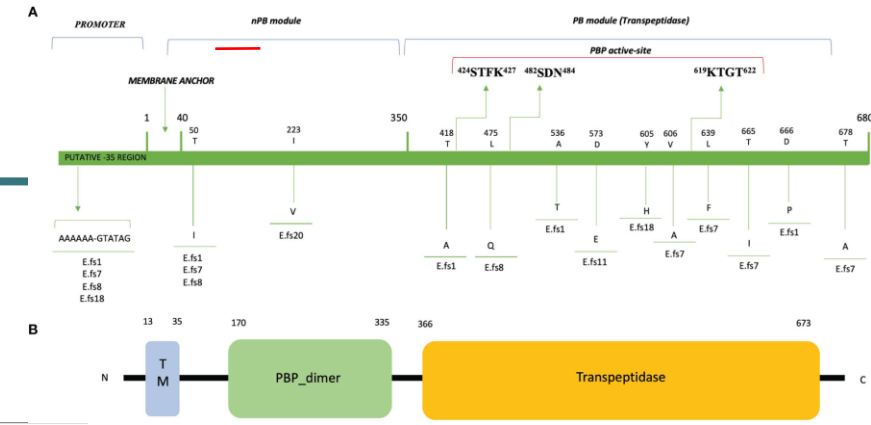
Bonne sensibilité du ceftobiprole sur *E. faecalis* (mais pas toujours sensible)

Enterococcus faecalis et ceftobiprole

-> Souches résistantes au ceftobiprole :

Code	Phenotype characteristics	BPR MIC (mg/L) ^a	§Fold-change mean	Deletion in promoter region ^b	Amino acid substitutions in PBP4 ^d												
					PBP active-sites						Other sites						
					50	223	418	475	536	573	605	606	639	665	666	678	
Efs20	PSAS; BPR-S; HLSR	0.25	88.80	-	-	V	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Efs2	PSAS; BPR-S; fully susceptible	2	77.36	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Efs11	PRAS; BPR-S; VRE/ <i>vanA</i> ; HLAR	2	695.413	-	-	-	-	-	E	-	-	-	-	-	-	-	
Efs8	PRAS; <u>BPR-NS</u> ; VRE/ <i>vanA</i> ; HLGR	4	4851.96	2013028_2013029 <i>delA</i> ^c	I	-	-	Q	-	-	-	-	-	-	-	-	
Efs18	PRAS; <u>BPR-NS</u> ; HLAR	4	422.88	2013028_2013029 <i>delA</i> ^c	-	-	-	-	-	H	-	-	-	-	-	-	
Efs7	PRAS; <u>BPR-NS</u> ; HLAR	8	571.068	2013028_2013029 <i>delA</i> ^c	I	-	-	-	-	-	A	F	I	-	A		
Efs1	PRAS; <u>BPR-NS</u> ; HLAR	16	698.895	2013028_2013029 <i>delA</i> ^c	I	-	A	-	T	-	-	-	-	P	-	-	

^aBPR, Ceftobiprole; ^ba single base pair deletion 8 bases upstream of the putative -35 region; ^cAccession number GenBank: CP025020.1 (ATCC47077); ^dProtein ID GenBank: AEA94594.1 (ATCC47077); [§]Fold-change expression levels relative to that of ATCC47077. Average of three independent experiments. HLSR, High Level Streptomycin Resistance; VRE, Vancomycin Resistant *E. faecalis*; HLAR, High Level Aminoglycosides Resistance; PRAS, Penicillin-Resistant Ampicillin-Susceptible; BPR-NS, Ceftobiprole Non-Susceptible; PSAS, Penicillin-Susceptible Ampicillin-Susceptible; BPR-S, Ceftobiprole Susceptible; HLGR, High Level Gentamicin Resistance. GenBank accession no. from OM032878 to OM032884.



Amoxicilline sensible

=

Pipéracilline/tazobactam sensible ?

Autres espèces :

VOL. 30, 1992

ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY OF *ENTEROCOCCUS* SPP. 2375

TABLE 2. Ranges of MICs of nonaminoglycoside antimicrobial agents for 14 enterococcal isolates (non-*E. faecalis*, non-*E. faecium*) by species

Organism (n)	MIC range (µg/ml)						
	Penicillin	Ampicillin	Piperacillin	Imipenem	Vancomycin	Teicoplanin	Ciprofloxacin
<i>E. gallinarum</i> (5)	1-4	1-2	16->16	1-2	4-8	0.5-2	2->8
<i>E. avium</i> (4)	1-2	0.5-1	16->16	0.5-1	0.5-1	0.5	1-2
<i>E. casseliflavus</i> (3)	0.5-4	0.5-2	8->16	0.5-4	2-8	0.5-1	0.5-4
<i>E. raffinosus</i> (1)	2	16	>16	8	1.0	0.5	1.0
<i>E. hirae</i> (1)	2	2	>16	2	0.5	0.25	0.5

Autres espèces :



Etude multicentrique (43 centres)

190 souches sensibles à l'amox (AMX) isolées en 2022 :

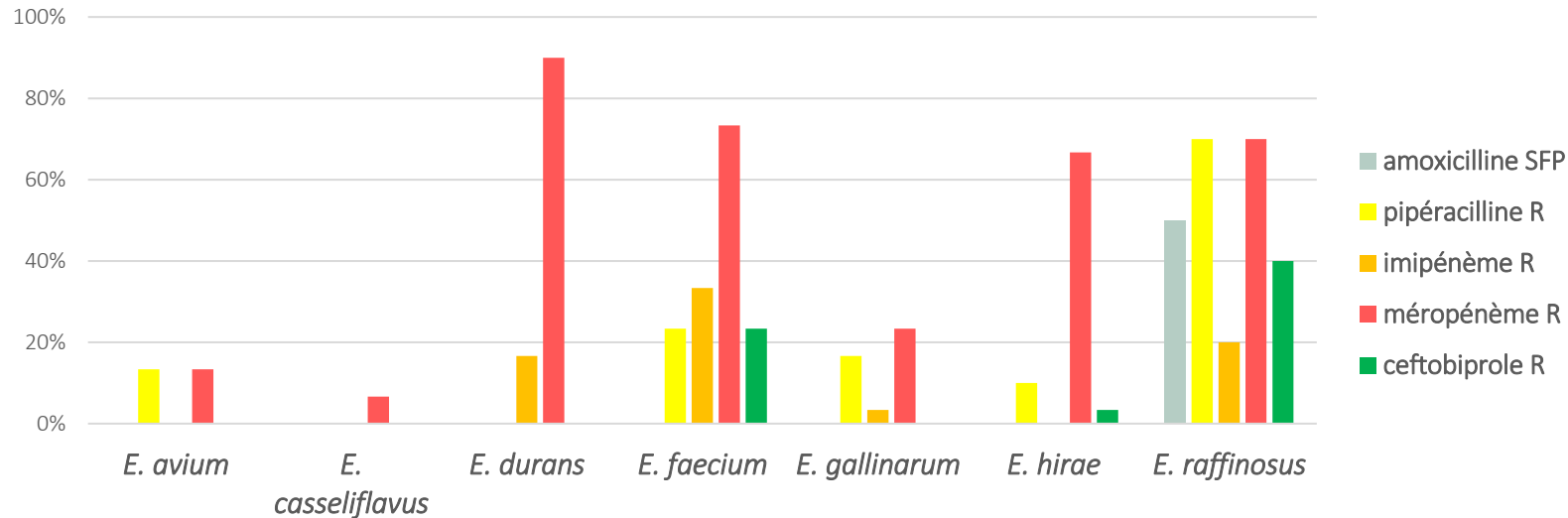
- *E. avium*, *E. casseliflavus*, *E. durans*, *E. faecium*, *E. gallinarum*, *E. hirae* : n=30
- *E. raffinosus* : n=10

Concentrations critiques utilisées

Antibiotiques	S ≤	R ≥	
Amoxicilline	4	8	EUCAST-CA-SFM2024
Pipéracilline	8	16	PK-PD-CA-SFM2024
Imipénème	0.001	4	EUCAST-CA-SFM2024
Méropénème	2	8	PK-PD-CA-SFM2024
Ceftobiprole	2	2	PK-PD-CA-SFM2024

Autres espèces :

Pourcentage de résistance par espèce



Antibiotique	Pourcentage de résistance <i>Enterococcus</i> sp.
Amoxicilline	0 %
Pipéracilline	14 %
Imipénème	9 %
Méropénème	47 %
Ceftobiprole	6 %



23 % des *E. faecium* sensible à l'AMX sont résistants à la pipéracilline

Déduction de la sensibilité à la PIP à partir de celle de l'AMX valable pour *E. casseliflavus* et *E. durans*

La plupart de IUM à *E. faecalis*
sont traitées par
de l'amoxicilline en France ?

Amox + infections urinaires masculines ?

	Choix antibiotique selon la sensibilité
1 ^{er} choix	Ciprofloxacine, lévofloxacine
2 ^{ème} choix	Cotrimoxazole (SMX-TMP)
3 ^{ème} choix	Céfotaxime, ceftriaxone
4 ^{ème} choix	Céfoxitine (<i>E. coli</i>), pipéracilline-tazobactam, témocilline
5 ^{ème} choix	Imipénème, méropénème Ertapénème (si ≥ 80 kg : 1 g x 2)

Recommandations françaises :

Le traitement de l'infection urinaire à entérocoque ne peut être standardisé à la lumière des données de la littérature scientifique disponible.

Amox : 6 gr/j ?

Recommandation USA

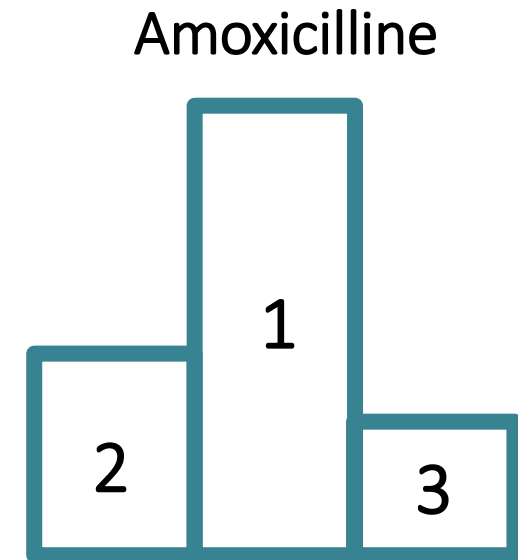
Table 5. Recommended Antibiotic Therapy for Various Types of Bacterial Prostatitis

Type of bacterial prostatitis, usual microbial etiology	Primary empirical regimen	Alternative agents	Other considerations
Acute			
Uncomplicated (with low risk of STD pathogens)			
Enterobacteriaceae (especially <i>Escherichia coli</i>)	Ciprofloxacin 400 mg iv or 500 mg po BID or levofloxacin 500–750 mg iv/po QD	TMP-SMX DS (160 mg TMP) BID	2 weeks duration of therapy of may be sufficient; if patient remains symptomatic, extend to 4 weeks
<i>Enterococcus</i> species ^a	Ampicillin 1–2 g IV every 4 h; vancomycin 15 mg/kg every 12 h	Levofloxacin 750 po QD; linezolid 600 mg every 12 h	Use intravenous therapy if systemically ill; switch to oral therapy when stable

IUM à *E. faecalis* : enquête nationale

Evaluation des pratiques :

- Entre décembre 2023 et janvier 2024
- 203 infectiologues, 59 départements
- **1ère intention = Amoxicilline pour 86%** des infectiologues
 - > Posologie = 80-100mg/kg/j => 6gr/jours
 - > 11% préconisent un traitement IV initial
- Si allergie :
 - > Linézolide pour 51 %
 - > Fluoroquinolone pour 38 %



Dosage de l'amoxicilline ?

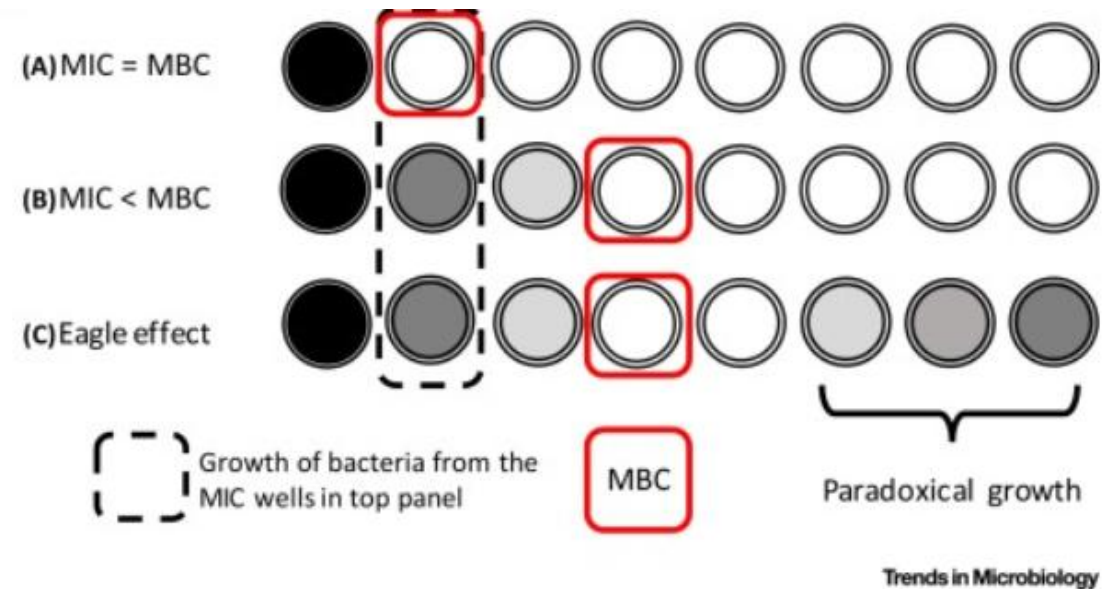
Enterococcus spp. et dosage de β -lactamines ?

-> La cible PK de l'amoxicilline est difficile à déterminer car les entérocoques sont tolérants à l'amoxicilline (CMB/CMI est ≥ 32)

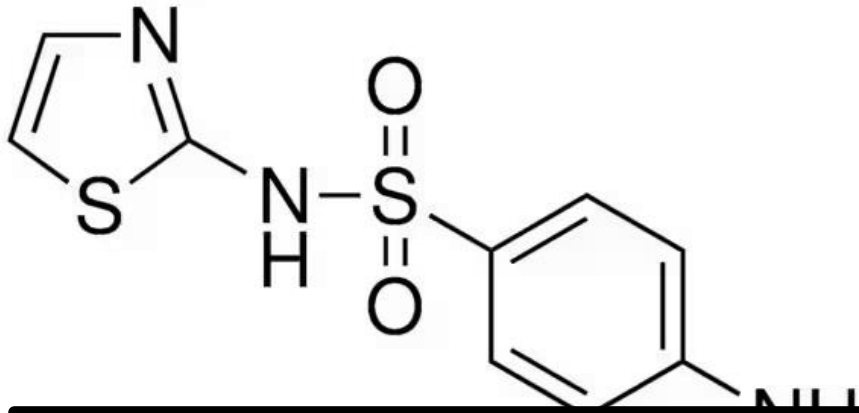
-> Certaines souches ne sont tuées qu'à une concentration spécifique de β -lactamines.

-> Au dessus de cette concentration = **moins d'effet antibiotique => effet Eagle**

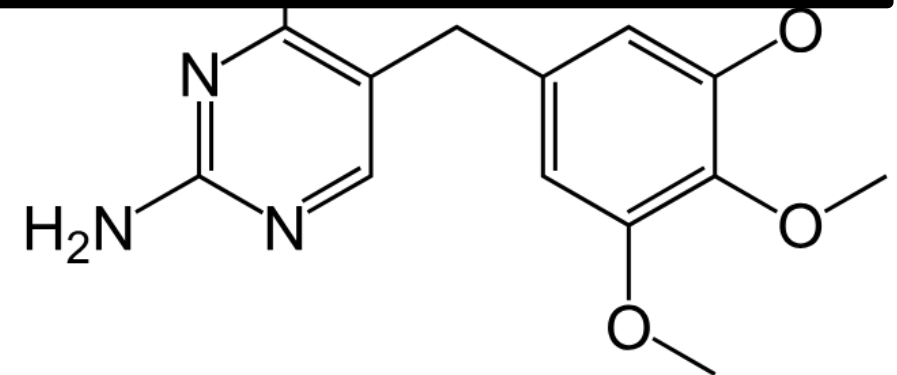
-> + Aminoside / C3G => **bactéricidie**



Dosage : éviter surdosage ou sous-dosage

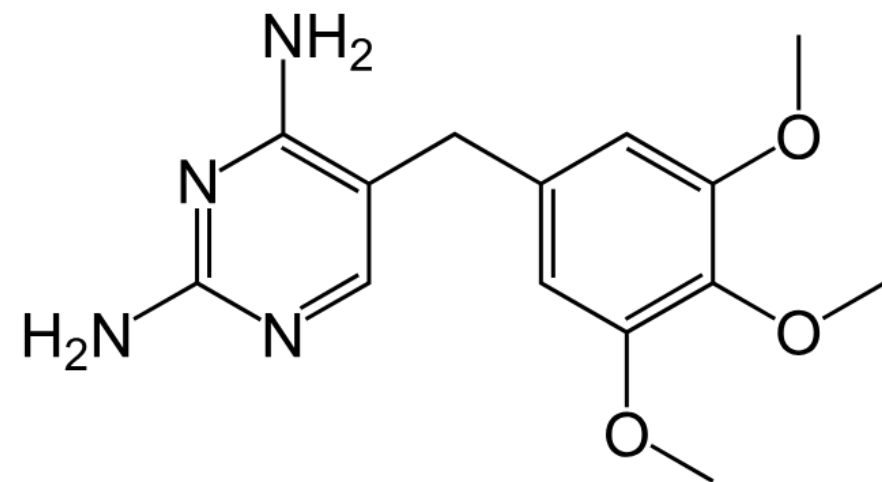


Le Cotrimoxazole peut être utilisé pour le traitement d'une bactériémie à *E. faecalis* en cas d'allergie à l'amoxicilline ?





Enterococcus spp. et Cotrimoxazole



Sulfaméthoxazole / triméthoprim

- Résistance naturelle au sulfaméthoxazole => sensibilité repose sur le triméthoprim
- Résistance acquise = mutation, acquisition/surproduction de DHFR

Triméthoprim-sulfaméthoxazole ¹	0,03	4		1,25-23,75	50	24		2. Le rapport de l'association triméthoprim-sulf de 1:19. Les valeurs critiques sont exprimées en triméthoprim. A noter que toutes les espèces d' naturellement résistantes aux sulfamides: 1. L'efficacité clinique du triméthoprim-sulfaméthoxazole n'est pas prédictible à partir de l'antibiogramme. Un E-COFF à 1 mg/L correspondant à un diamètre d'inhibition de 23 mm permet de séparer les souches sauvages de celles ayant acquis une résistance.
--	------	---	--	------------	----	----	--	--

CASFM

➔ Les entérocoques peuvent acquérir de l'acide folique du milieu extérieur



Mais, éradication dans 82 % (n = 31/38) des IUM



Des bactériémies à point de départ urinaire sous Bactrim

Sulfaméthoxazole / triméthoprim

Modèles animaux :

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Sept. 1990, p. 1800–1802
0066-4804/90/091800-03\$02.00/0
Copyright © 1990, American Society for Microbiology

Vol. 34, No. 9

Efficacy of Ampicillin versus Trimethoprim-Sulfamethoxazole in a Mouse Model of Lethal Enterococcal Peritonitis

CAROL E. CHENOWETH, KRISTEN A. ROBINSON, AND DENNIS R. SCHABERG*

*Department of Internal Medicine, Division of Infectious Diseases,
University of Michigan, Ann Arbor, Michigan 48109*

Received 14 February 1990/Accepted 10 July 1990

Mortalité :

- Amox : 40%
- Bactrim : 95 %
- Placebo : 100 %

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Sept. 1990, p. 1792–1794
0066-4804/90/091792-03\$02.00/0
Copyright © 1990, American Society for Microbiology

Vol. 34, No. 9

Failure of Trimethoprim-Sulfamethoxazole Therapy in Experimental Enterococcal Endocarditis

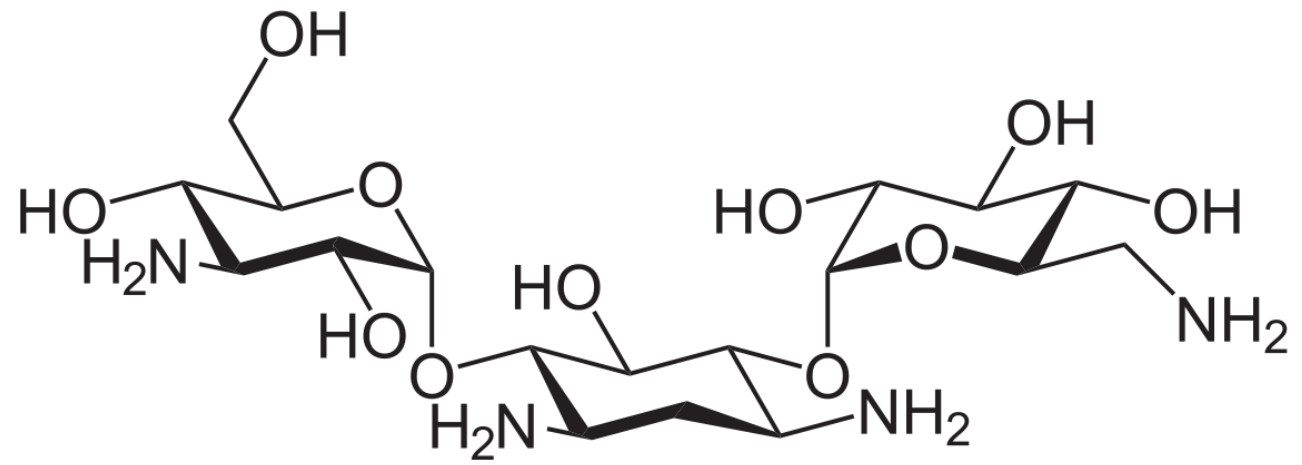
M. LINDSAY GRAYSON,^{1,2} CLAUDIE THAUVIN-ELIOPOULOS,^{1,2*} GEORGE M. ELIOPOULOS,^{1,2}
JOSEPH D. C. YAO,^{1,2} DIANE V. DEANGELIS,³ LESLIE WALTON,³ JOSEPH L. WOOLLEY,³
AND ROBERT C. MOELLERING, JR.^{1,2}

*Department of Medicine, New England Deaconess Hospital,¹ and Harvard Medical School,²
Boston, Massachusetts 02215, and The Wellcome Research Laboratories, Burroughs
Wellcome Co., Research Triangle Park, North Carolina 27709³*

Received 28 February 1990/Accepted 18 June 1990

Végétation :

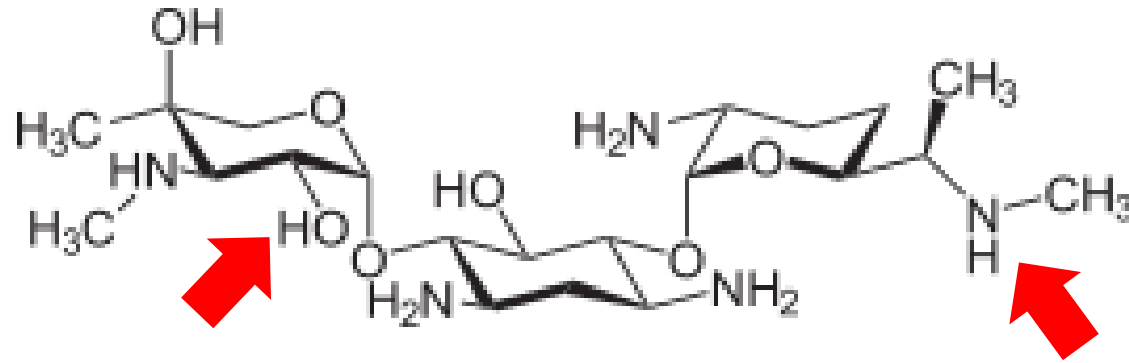
- Amox : diminution +/- 50%
- Bactrim = placebo



Enterococcus spp. et aminoside

Enterococcus spp. et aminosides

- Anaérobies préférentielles => bas niveau de résistance
=> CMI en générale entre **8-64 mg/L** (chez *S. aureus*, **R** > 8mgr/L)
- *E. faecium* : AAC6'li chromosomique => **Amikacine R**
- Aminosite d'intérêt : gentamicine +++ (+/- netilmicine et spectinomycine)

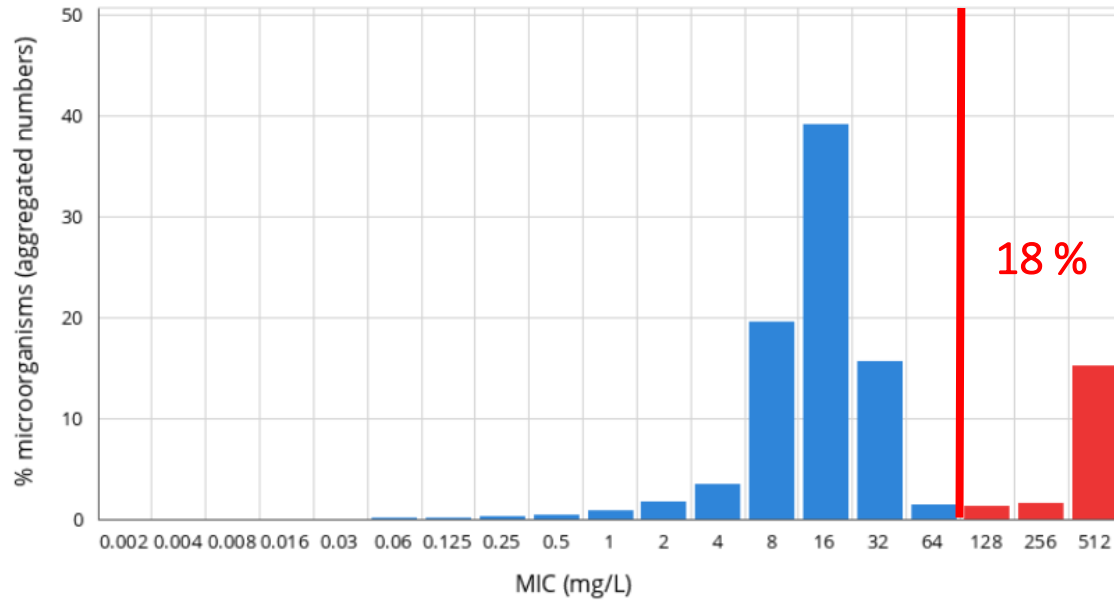


Haute niveau de résistance à la gentamicine:
acquisition plasmidique : AAC6'-aph2 ''

Enterococcus spp. et aminosides

Gentamicin / *Enterococcus faecalis*
International MIC distribution - Reference database 2025-02-24
Based on aggregated distributions

MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance

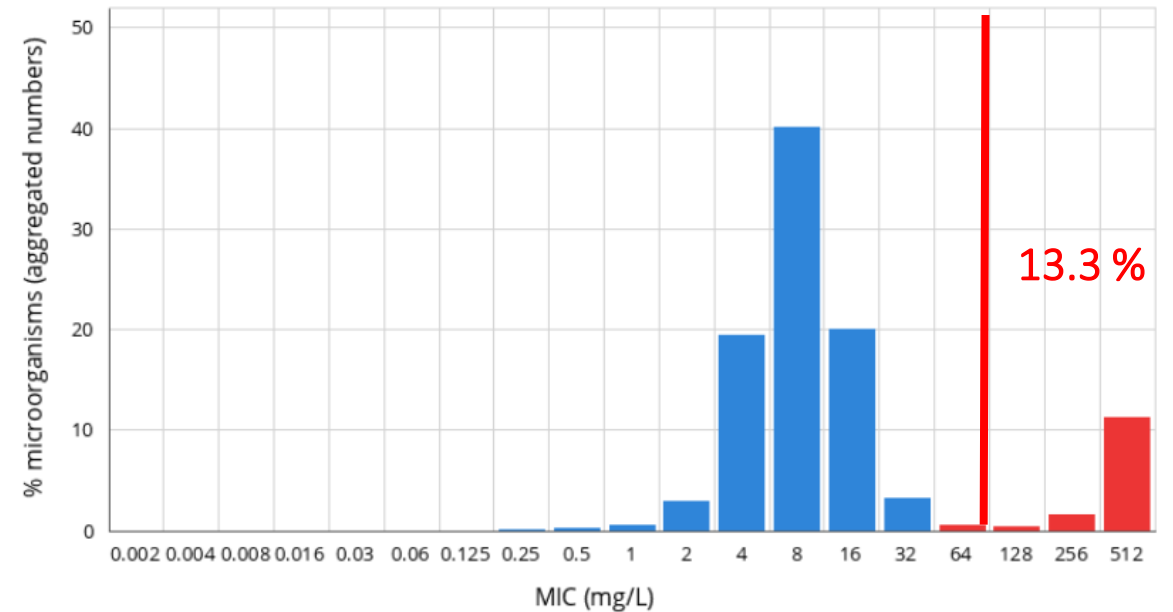


MIC
Epidemiological cut-off (ECOFF): 64 mg/L
Wildtype (WT) organisms: ≤ 64 mg/L

Confidence interval: 32 - 128
4513 observations (25 data sources)

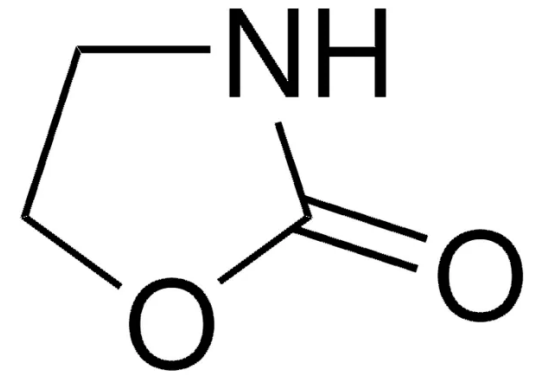
Gentamicin / *Enterococcus faecium*
International MIC distribution - Reference database 2025-02-24
Based on aggregated distributions

MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance



MIC
Epidemiological cut-off (ECOFF): 32 mg/L
Wildtype (WT) organisms: ≤ 32 mg/L

Confidence interval: 16 - 64
2863 observations (24 data sources)



Enterococcus spp. et oxazolidinone

Oxazolidinones : mécanismes de résistance

Modification de la cible par mutation :

> domaine V ARNr 23S : 6 copies du gène

=> faible fréquence de survenue (sélection in vitro = 10^{-9} - 10^{-11})

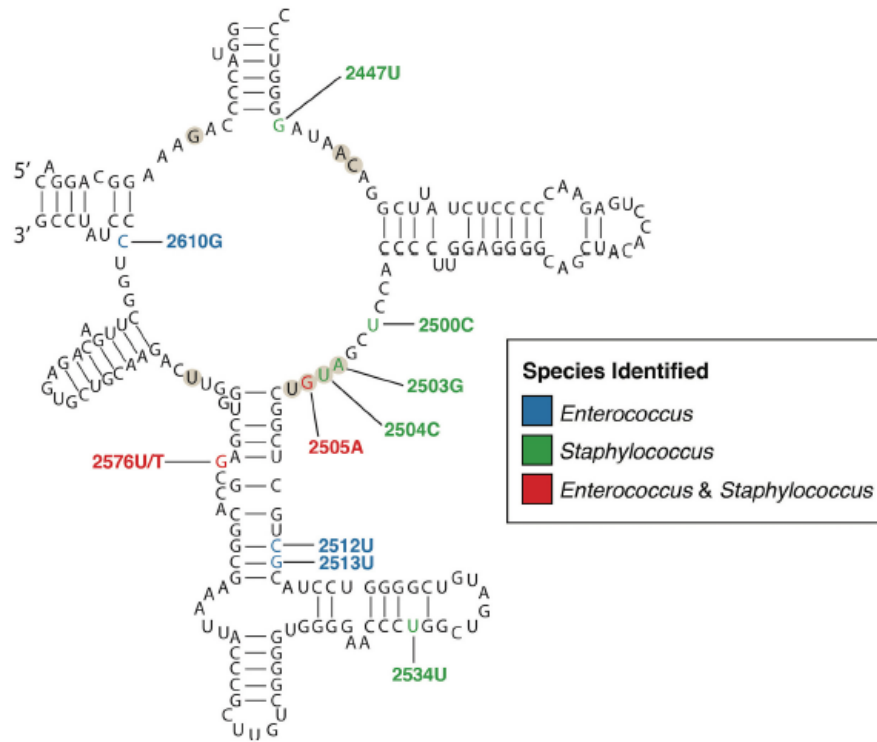
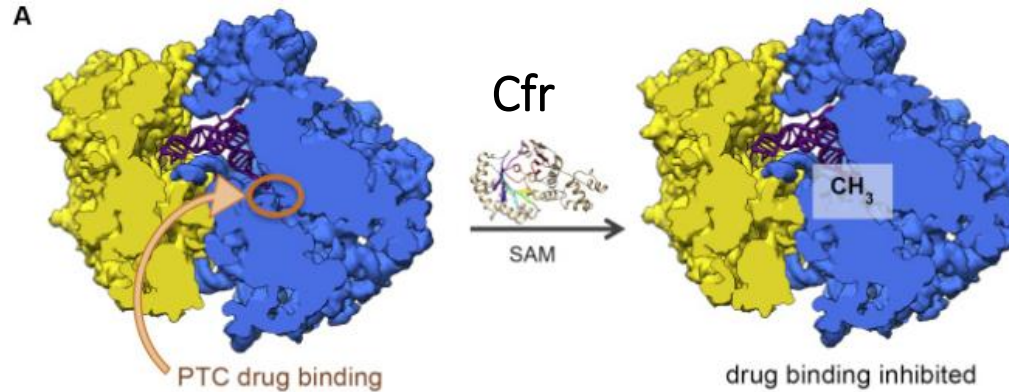


FIGURE 1 | Secondary structure of the peptidyl transferase loop of domain V of 23S rRNA (*E. coli* numbering). The nucleotides that form the linezolid binding pocket are marked with circles. Nucleotide positions where mutations confer linezolid resistance are colored according to the species identified, blue for *Enterococcus*, green for *Staphylococcus*, and red for both. Only mutations with a published relationship in clinical isolates have been included (Wong et al., 2010; Long and Vester, 2012; Mendes et al., 2012; Chen et al., 2018; Wardenburg et al., 2019).

Oxazolidinones : mécanismes de résistance

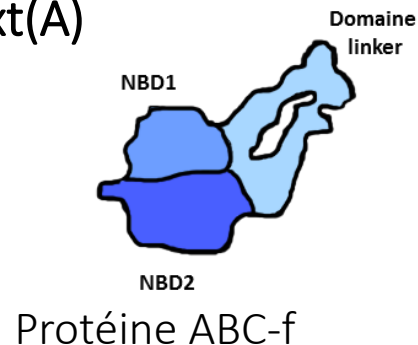
Modification de cible par méthylation :



- Phénotype PhO :
 - > Phénicolés et Oxazolidinone

Protection de cible :

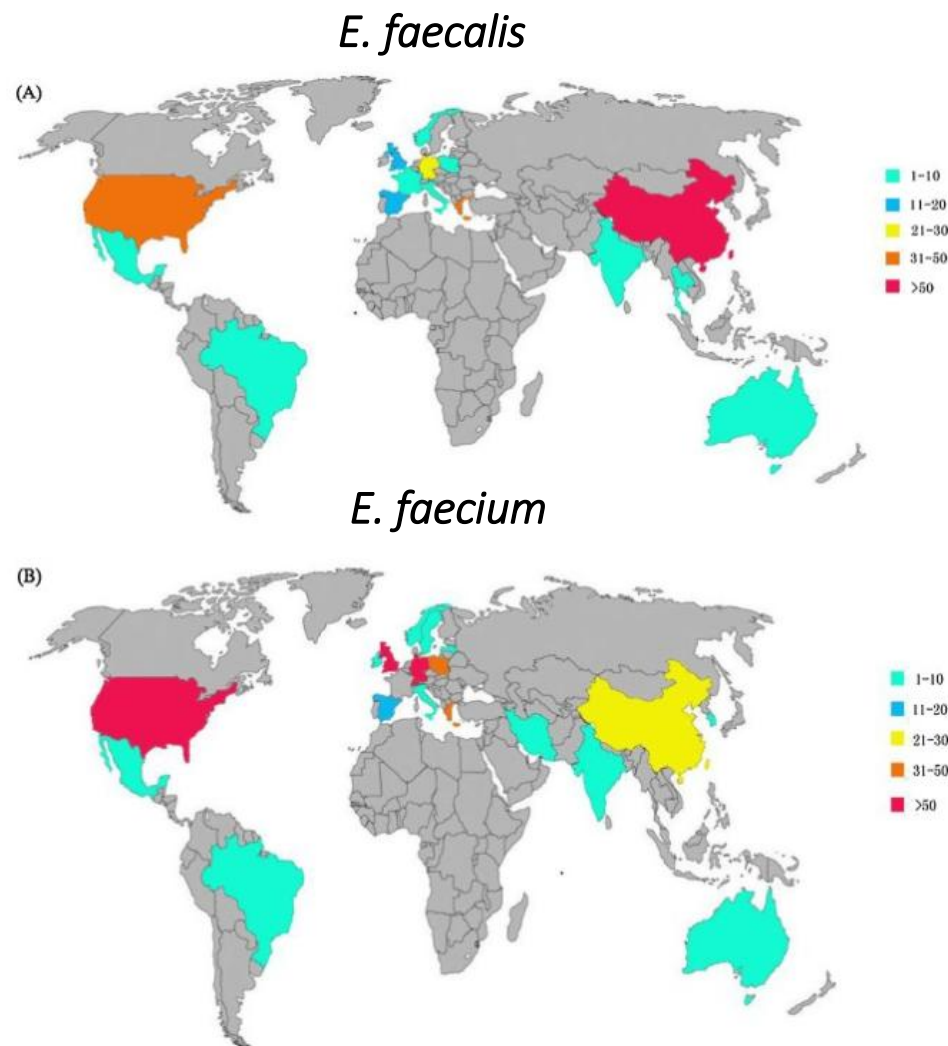
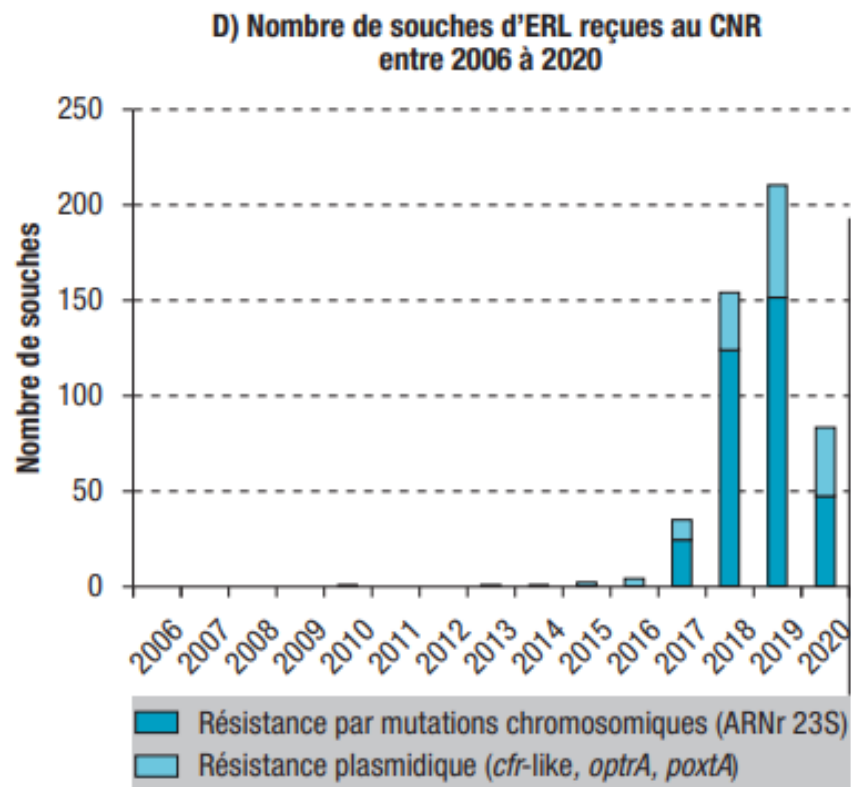
=> Optr(A), Poxt(A)



PhLOPS_a:

- > Phénicolés, Oxazolidinone, Pleuromutiline et Streptogramine A


Oxazolidinones : prévalence de la résistance chez les entérocoques



Linézolide résistant = Tédizolide résistant ?

Enterococcus spp. et oxazolidinones

> Pas de valeurs seuils EUCAST/Ca-SFM pour le Tédizolide :

OXAZOLIDINONES											
	B	Linezolid	30 µg	≥23	21-22 [^]	≤20	≤2	-	4 [^]	≥8	
	B	Tedizolid	-	-	-	-	≤0.5	-	-	-	(23) For reporting against <i>E. faecalis</i> only.

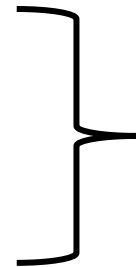
> N=278 ERL (2022-2024) => **Linézolide R = Tédizolide 55.6 % S (159/286)**

=> souche Cfr = 8.8 % (14/159)

=> souche Optra = 46.5 % (74/159)

=> souche Poxta = 15.7 % (25/159)

=> Autre = 32.7 % (52/159)



CMI = 0.5 mgr/L +++

> N=2339 ESL (2022-2024) => **Linézolide S = Tédizolide 99.8 S % (2334/2339)**



The image displays the chemical structure of Daptomycin, a lipopeptide antibiotic. The molecule is composed of a long heptanoyl fatty acid chain at the C-terminus, followed by a heptapeptide backbone. The peptide backbone includes a D-phenylglycine residue, a D-threonine residue with a 2-aminoethyl side chain, a D-valine residue with a hydroxymethyl side chain, and a D-phenylglycine residue with a hydroxymethyl side chain. The N-terminus of the peptide is a primary amide. The text "Enterococcus spp. et daptomycine" is overlaid on the structure in a light blue font.

Enterococcus spp. et daptomycine

Enterococcus spp. et daptomycine

Résumé des caractéristiques produits – base de santé publique du médicament :

Infections à entérocoques

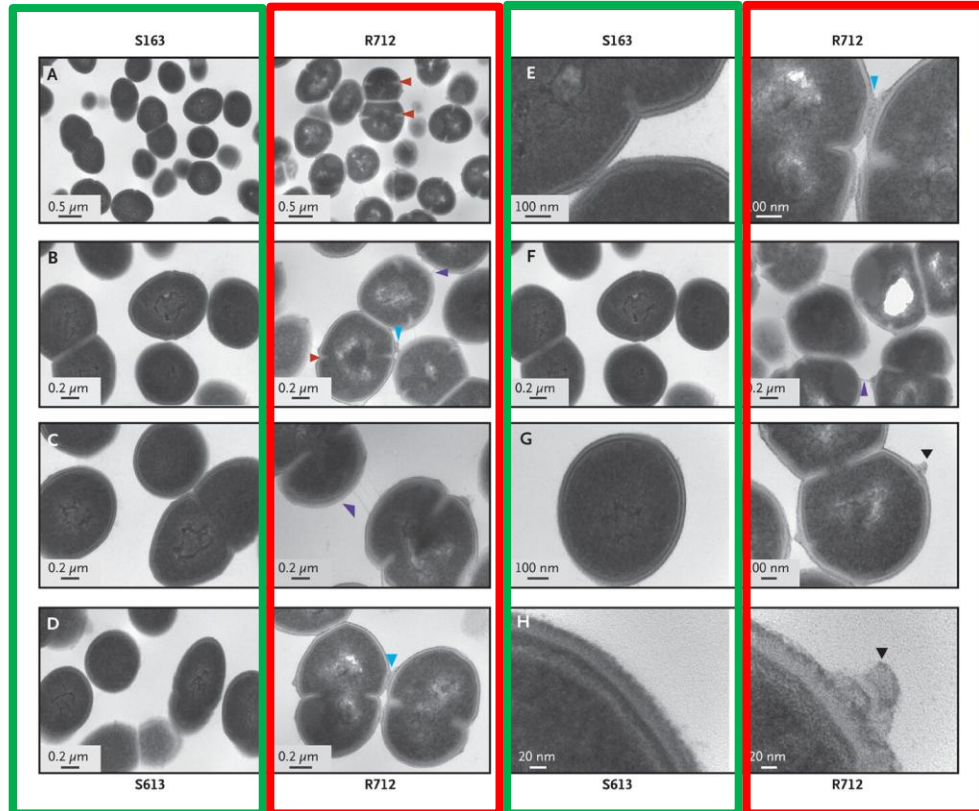
Les preuves pour pouvoir conclure à la possible efficacité clinique de la daptomycine dans les infections à entérocoques incluant *Enterococcus faecalis* et *Enterococcus faecium* sont insuffisantes. De plus, les schémas posologiques de daptomycine qui pourraient être appropriés dans le traitement des infections à entérocoques, associées ou non à une bactériémie, n'ont pas été déterminés. Des échecs au traitement des infections à entérocoques, associés dans la plupart des cas à une bactériémie, ont été rapportés avec la daptomycine. Certains cas d'échec au traitement ont été associés à la sélection de bactéries présentant une sensibilité diminuée ou une résistance franche à la daptomycine (voir rubrique 5.1).

Poso à 4mgr/kg

Puis :

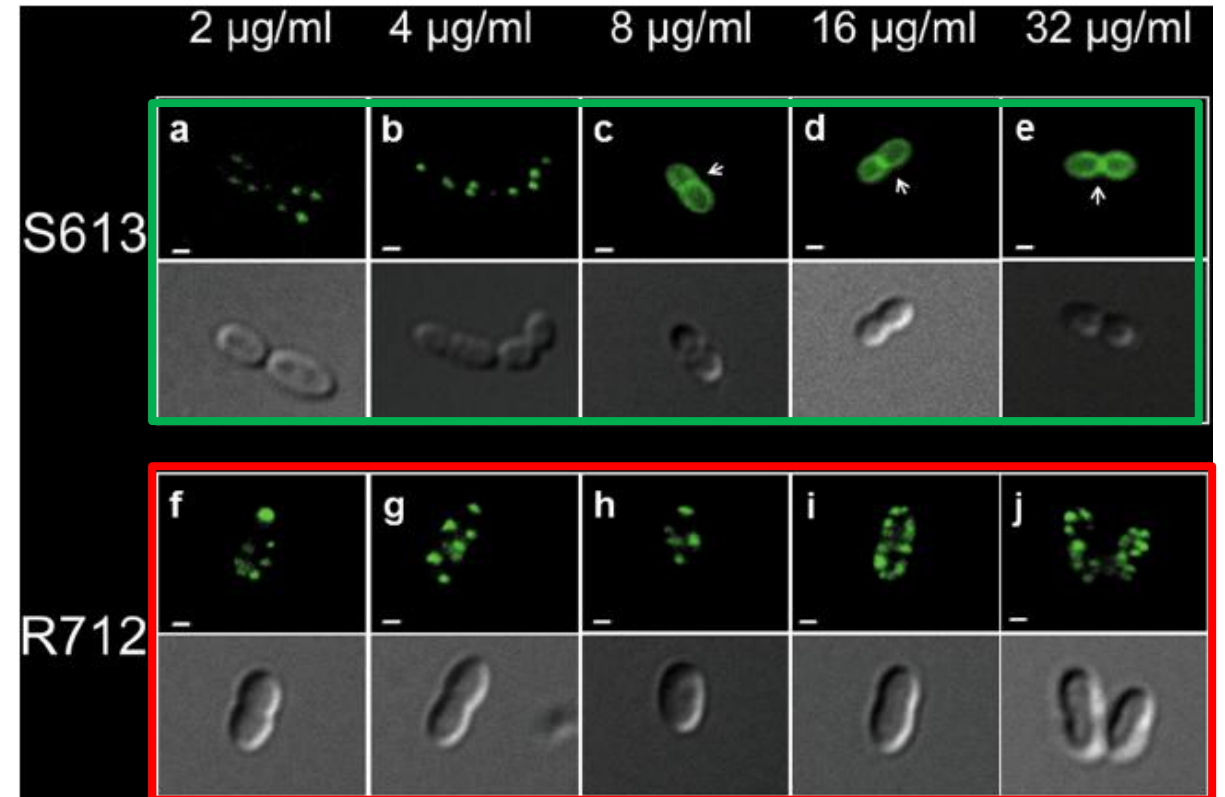
- Validé EI pour de forte dose uniquement **10-12 mgr/kg/24 heures**
- Risque d'émergence de la résistance durant le traitement
quand CMI 3-4 = proche de la valeurs seuil
=> changement de la valeurs seuils en 2023 : **$S \leq 2$**

Enterococcus faecalis et daptomycine



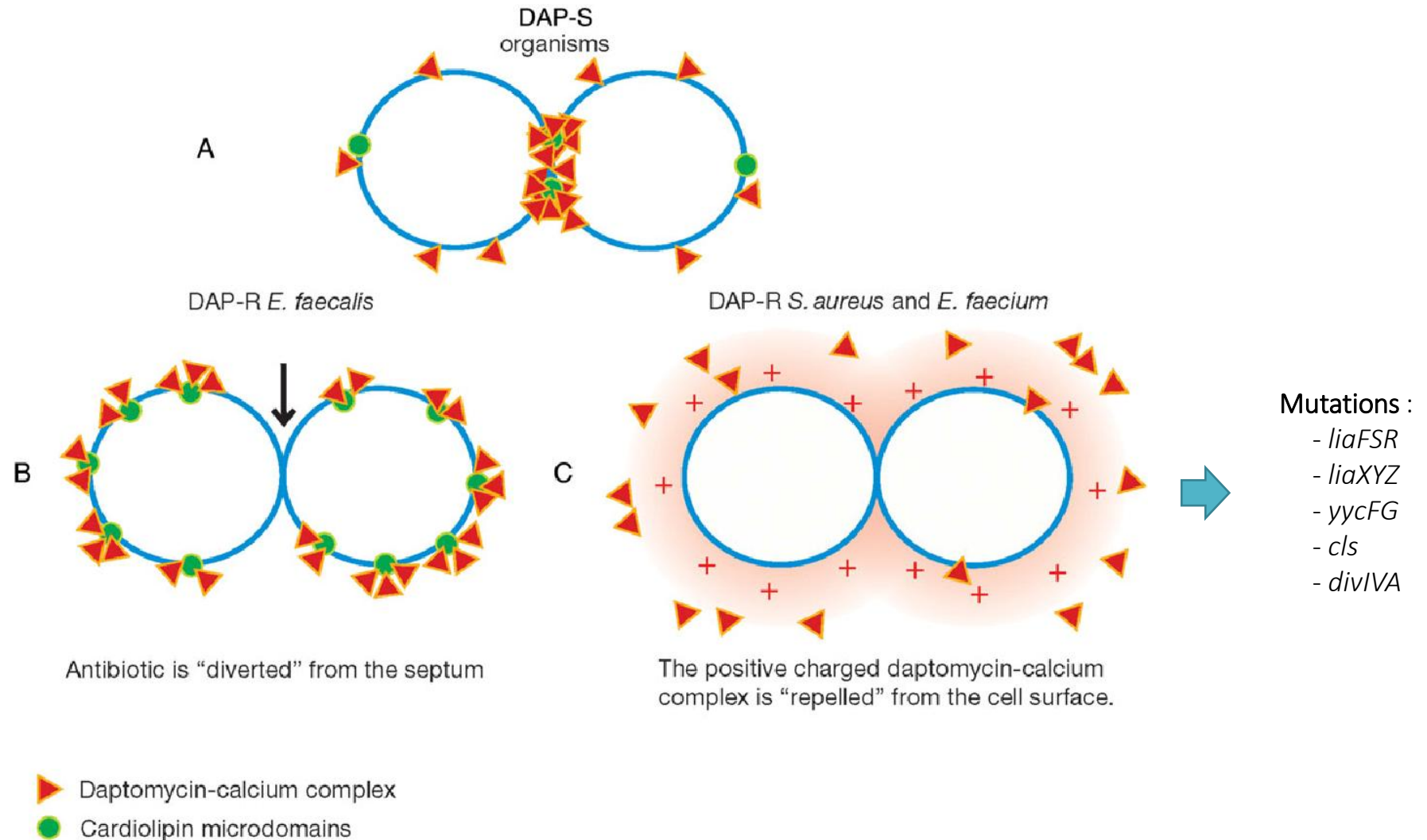
Souche résistante R712 mutation

- > métabolisme des phospholipides (GdpD and CIs)
- > réponse au stress de paroi (LiaFSR)
- => Formation de micro-domaines



Les micro-domaines accumulent la daptomycine marquée et empêche sa fixation au septa de division

Enterocoques et daptomycine

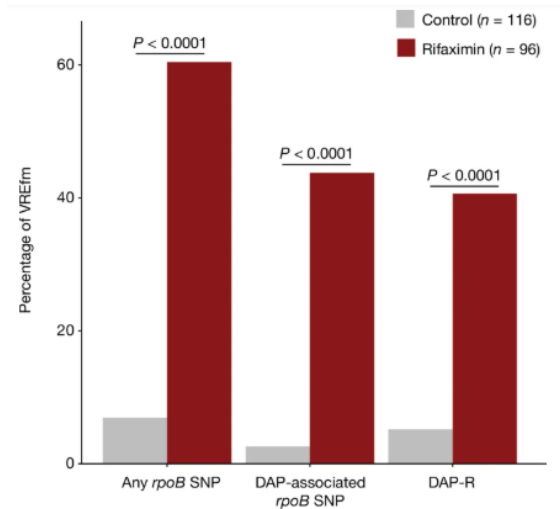


Enterococcus faecium et daptomycine



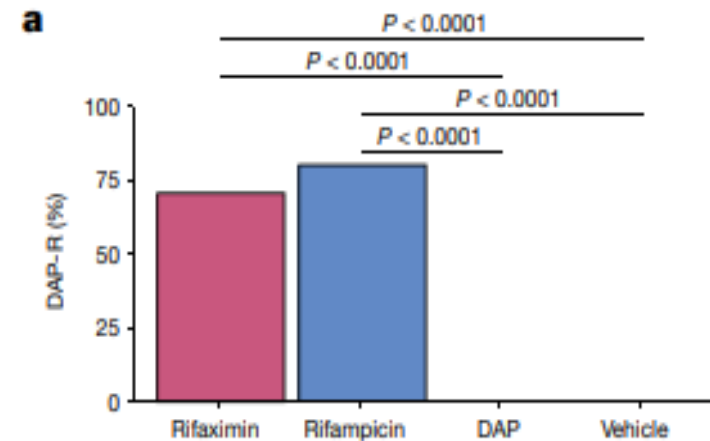
- Collection de souches résistantes à la daptomycine :
-> 41.2% (n=80/194) => absence de mutation dans les gènes de résistance connus (liaFSR, liaXYZ, yycFG, cls et divIVA)
- Mutation dans l'ARN polymérase **RpoB (S491F)** => confère la résistance à la daptomycine
(Introduction de la protéine mutée dans une souche sensible => souche résistante)

Cohorte :



L'émergence de **RpoB_S491F** est liée à la prophylaxie par rifaximine

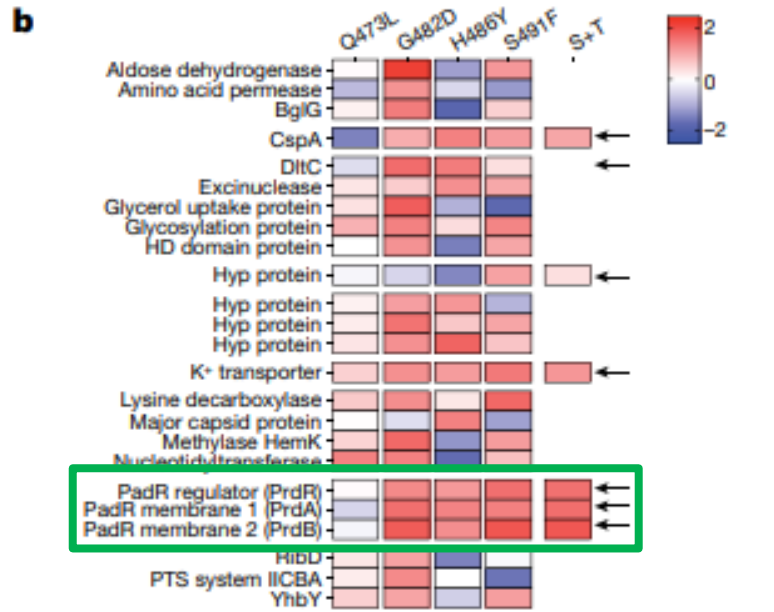
Modèle murin :



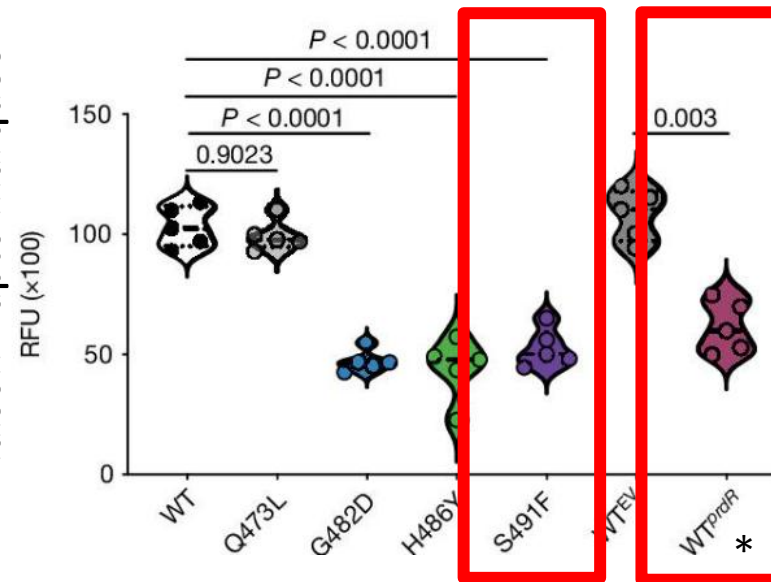
Un traitement par rifaximin/rifampicin conduit à l'émergence de souche de *E. faecium* Dapto-R

Co-résistance Rifaximin/daptomycine

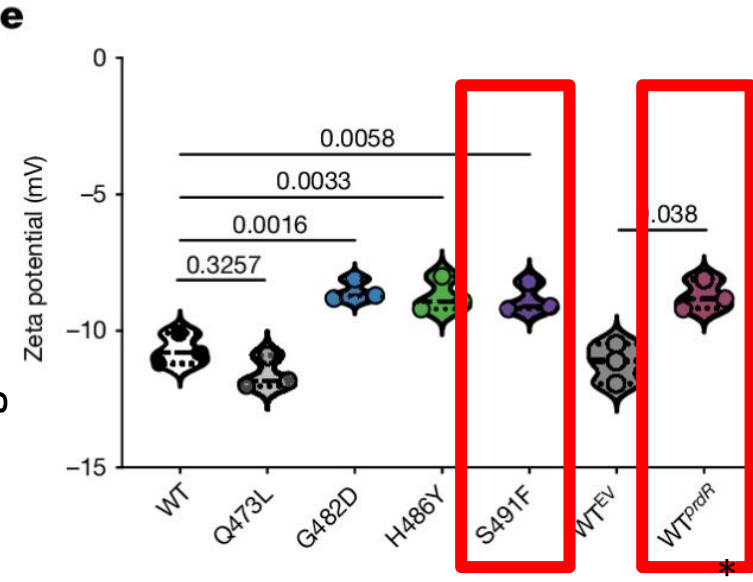
Enterococcus faecium et daptomycine



Liaison Dapto marquée



Charge de la membrane



* *prdR* surexprimé

-> Surexpression de l'opéron *PrdRAB*

-> Fonction inconnu

-> Diminution de la liaison dapto / *E. faecium*

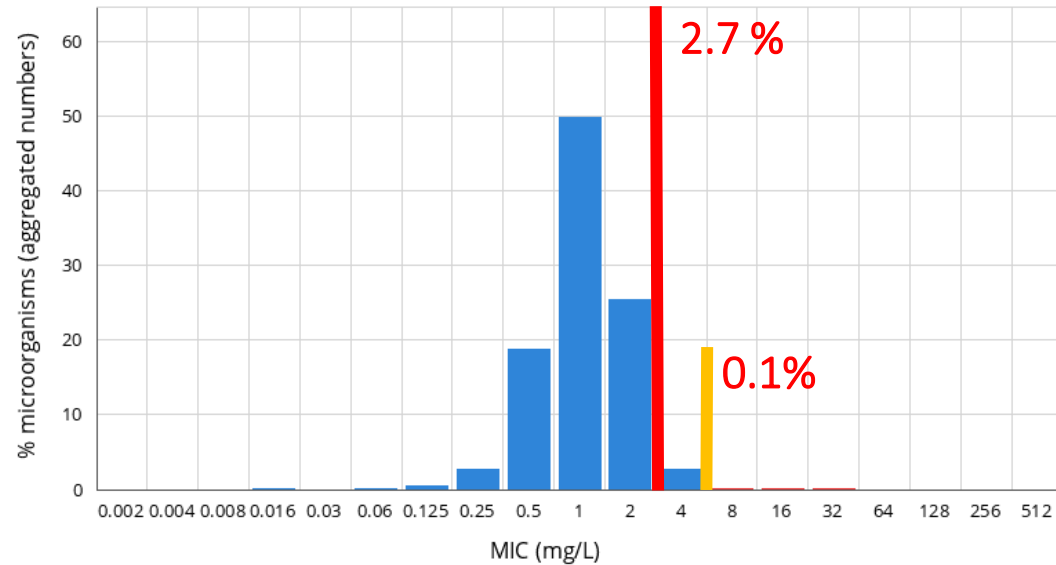
-> Diminution de la charge négative de la membrane

= reliée à l'hyperproduction de *prdR*

Daptomycine : épidémiologie de la résistance

Daptomycin / Enterococcus faecalis
International MIC distribution - Reference database 2024-07-18
Based on aggregated distributions

MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance

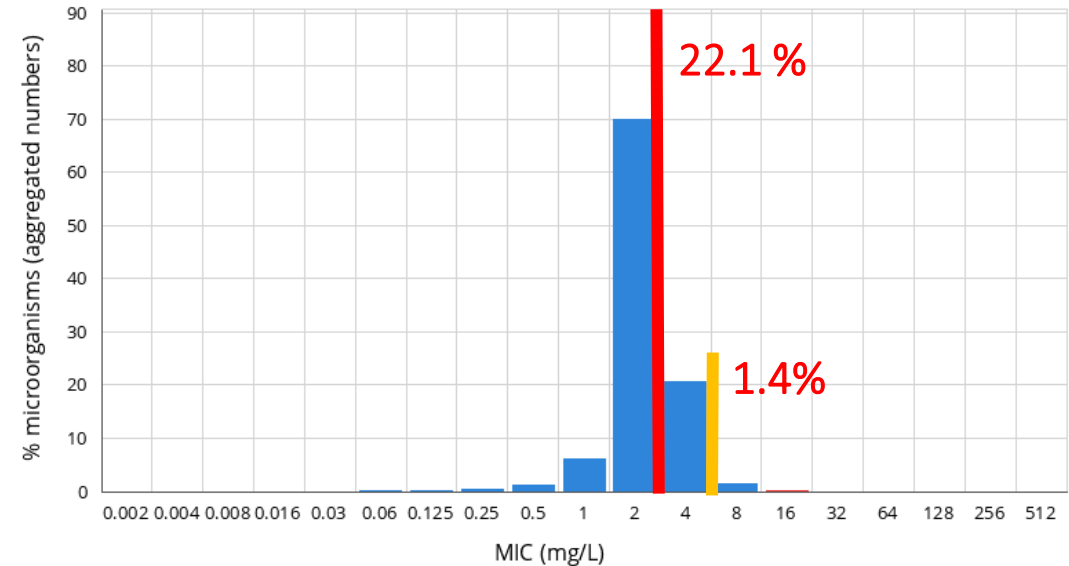


MIC
Epidemiological cut-off (ECOFF): 4 mg/L
Wildtype (WT) organisms: ≤ 4 mg/L

Confidence interval: 1 - 8
20193 observations (16 data sources)

Daptomycin / Enterococcus faecium
International MIC distribution - Reference database 2024-07-18
Based on aggregated distributions

MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance

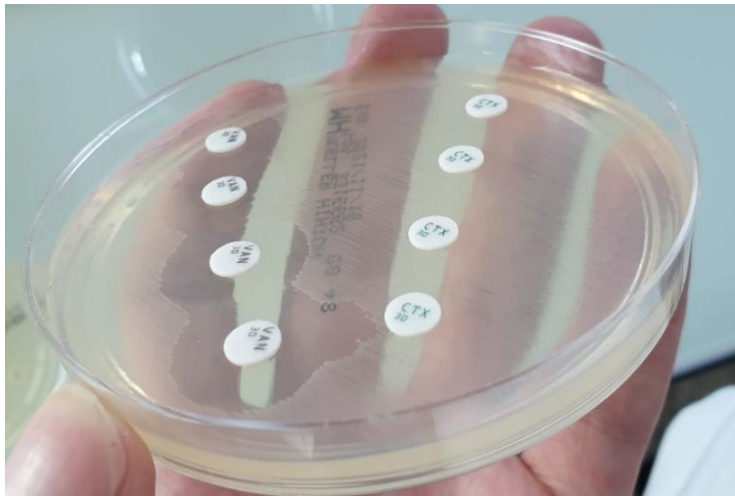


MIC
Epidemiological cut-off (ECOFF): 8 mg/L
Wildtype (WT) organisms: ≤ 8 mg/L

Confidence interval: 4 - 8
16069 observations (16 data sources)

— Ancienne valeur seuil

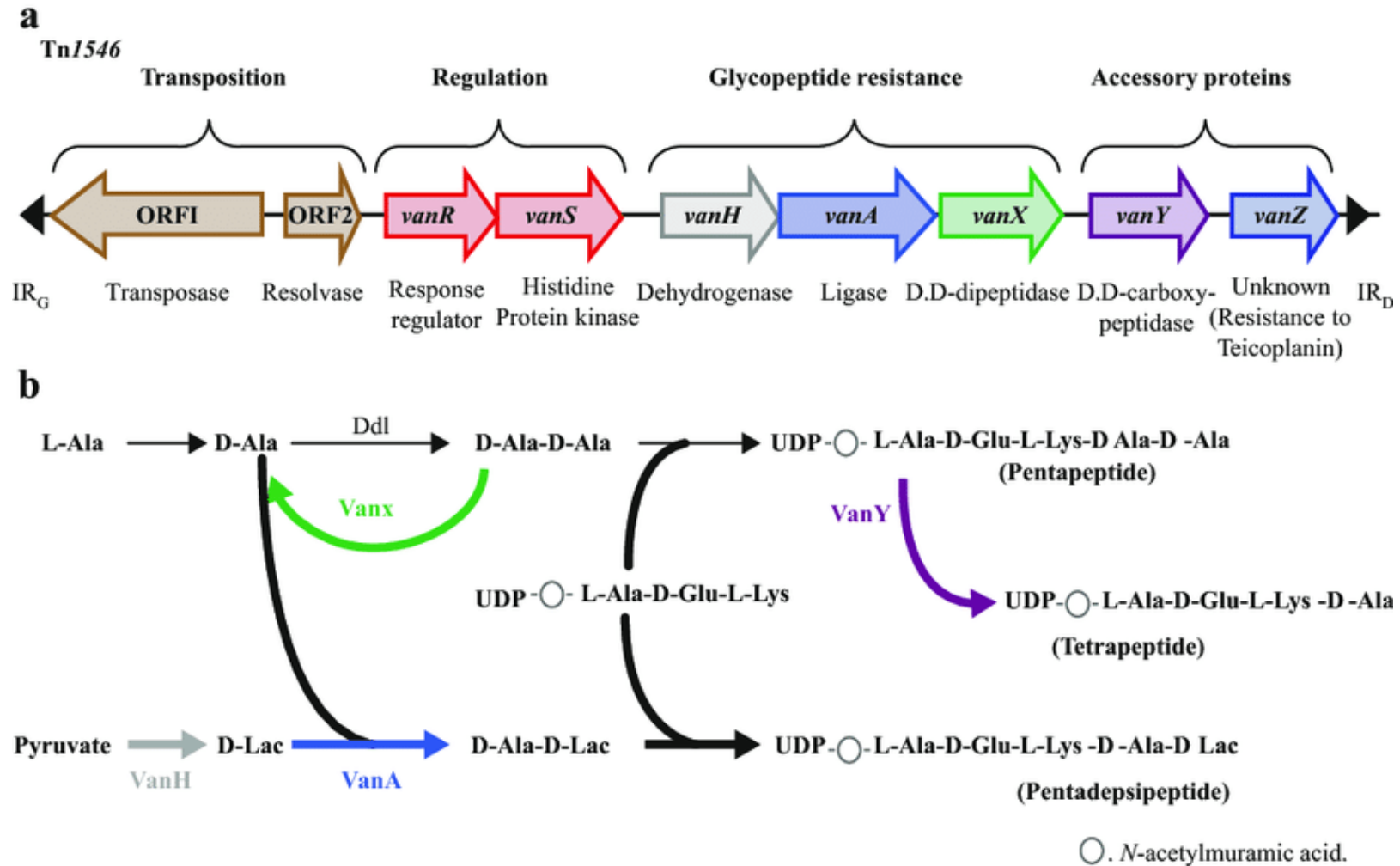
Enterococcus spp. et glycopeptides



Alphabet Van

Résistance	Acquise								Naturelle
	Haut		Variable	Modéré	Bas				
	VanA	VanM	VanB	VanD	VanE	VanG	VanL	VanN	VanC1/C2/C3
Sensibilité									
Vancomycine	R	R	r-R	R	r	r	r	r	r
Teicoplanine	R	R	S	r-R	S	S	S	S	S
Transférabilité	+	+	+	-	-	+	-	+	-
Principales espèces bactériennes	<i>E. faecium</i> <i>E. faecalis</i> Diverses espèces d'entérocoques	<i>E. faecium</i>	<i>E. faecium</i> <i>E. faecalis</i>	<i>E. faecium</i> <i>E. faecalis</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecium</i>	<i>E. gallinarum</i> <i>E. casseliflavus</i>
Expression	Inductible	?	Inductible	Constitutive	Inductible Constitutive	Inductible	Inductible	Constitutive	Constitutive Inductible
Support du gène de résistance		Plasmide (Chromosome)		Chromosome (Plasmide)	Chromosome	Chromosome	?	Chromosome	Chromosome
Terminaison des précurseurs			D-Ala-D-Lac			D-Ala-D-Ser			

Résistance à la vancomycine



Enterococcus spp. et lipoglycopeptide

Entérocoques et Dalbavancine

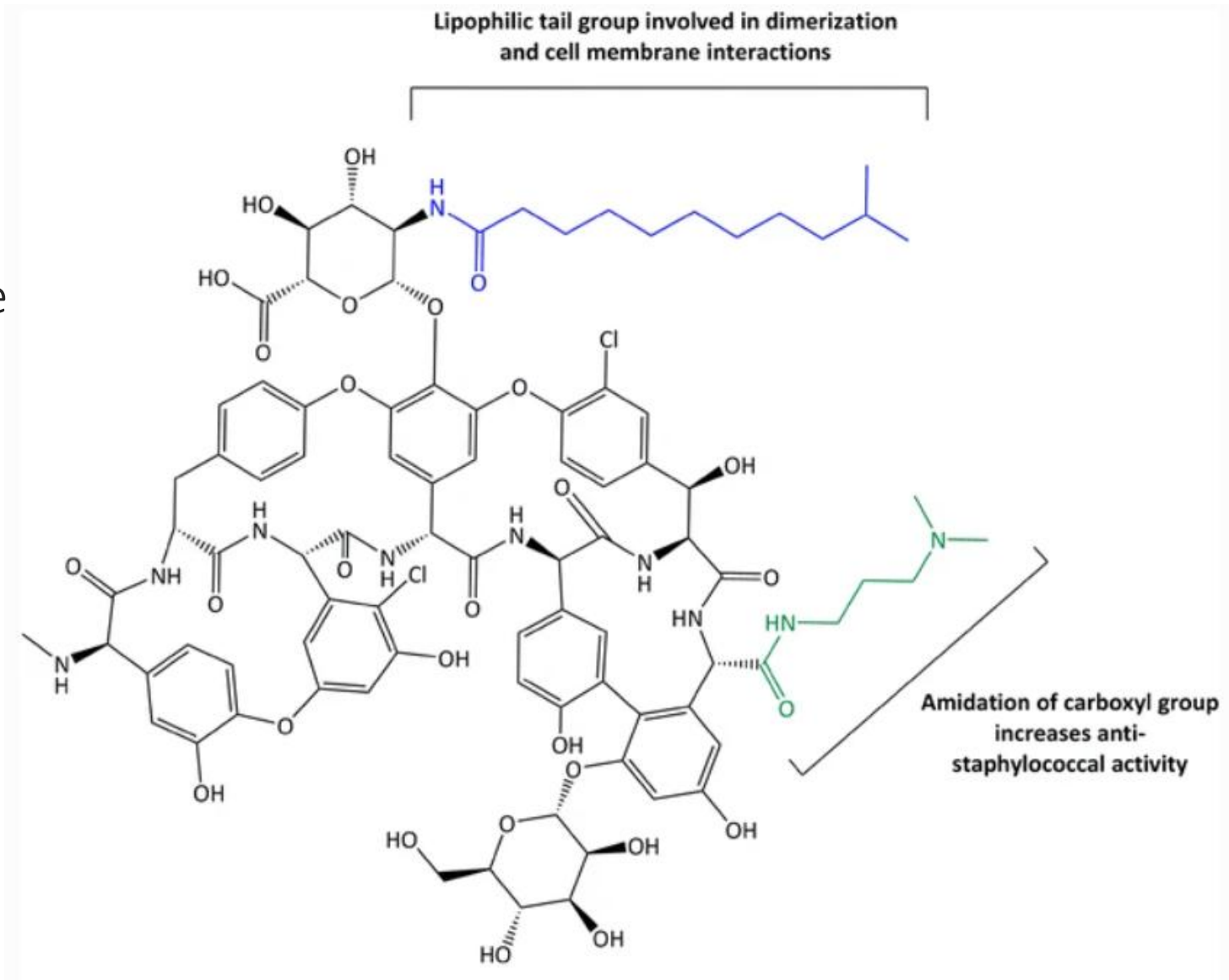
➤ Lipoglycopeptide dérivé d'une molécule proche de la teicoplanine

➤ Cible :

➤ Motif D-ala D-ala terminal

➤ **Lipide II**

➤ $\frac{1}{2}$ vie 14,5 jours



Entérocoques et Dalbavancine

Table 1. Antimicrobial activity of dalbavancin tested against the main organisms and organism groups of isolates

Organism/organism group (no. of isolates)	No. of isolates (cumulative %) at MIC (mg/L)												MIC ₅₀	MIC ₉₀	
	≤0.002	0.004	0.008	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	>2			
<i>S. aureus</i> (14 319)	3 (<0.1)	16 (0.1)	72 (0.6)	1620 (11.9)	11 293 (90.8)	1286 (99.8)	27 (>99.9)	2 (100.0)						0.03	0.03
MSSA (9111)	2 (<0.1)	9 (0.1)	52 (0.7)	1039 (12.1)	7214 (91.3)	782 (99.9)	11 (>99.9)	2 (100.0)						0.03	0.03
MRSA (5208)	1 (<0.1)	7 (0.2)	20 (0.5)	581 (11.7)	4079 (90.0)	504 (99.7)	16 (100.0)							0.03	0.03
<i>S. aureus</i> with vancomycin MIC ≥2 mg/L (44 ^a)			0 (0.0)	1 (2.3)	13 (31.8)	22 (81.8)	6 (95.5)	2 (100.0)						0.06	0.12
CoNS (1992)	1 (0.1)	13 (0.7)	78 (4.6)	504 (29.9)	953 (77.8)	323 (94.0)	113 (99.6)	5 (99.9)				2 (100.0)		0.03	0.06
<i>E. faecalis</i> (2071)				266 (12.8)	1362 (78.6)	376 (96.8)	20 (97.7)	2 (97.8)	0 (97.8)	0 (97.8)	1 (97.9)	44 (100.0)		0.03	0.06
vancomycin-susceptible				266 (13.2)	1361 (80.5)	374 (99.0)	20 (>99.9)	1 (100.0)						0.03	0.06
<i>E. faecalis</i> (2022) vancomycin-resistant (VanA) <i>E. faecalis</i> (43)									0 (0.0)	1 (2.3)	42 (100.0)	>2	>2		
vancomycin-resistant (VanB) <i>E. faecalis</i> (6)				0 (0.0)	1 (16.7)	2 (50.0)	0 (50.0)	1 (66.7)	0 (66.7)	0 (66.7)	0 (66.7)	2 (100.0)	0.06		
<i>E. faecium</i> (936)				72 (7.7)	166 (25.4)	190 (45.7)	100 (56.4)	25 (59.1)	5 (59.6)	7 (60.4)	17 (62.2)	354 (100.0)	0.12	>2	
vancomycin-susceptible				70 (13.2)	160 (43.3)	184 (78.0)	98 (96.4)	19 (100.0)					0.06	0.12	
<i>E. faecium</i> (531) vancomycin-resistant (VanA) <i>E. faecium</i> (386)					0 (0.0)	2 (0.5)	1 (0.8)	5 (2.1)	5 (3.4)	7 (5.2)	15 (9.1)	351 (100.0)	>2	>2	
vancomycin-resistant (VanB) <i>E. faecium</i> (19)				2 (10.5)	6 (42.1)	4 (63.2)	1 (68.4)	1 (73.7)	0 (73.7)	0 (73.7)	2 (84.2)	3 (100.0)	0.06	>2	
<i>E. gallinarum</i> / <i>casseliflavus</i> (VanC) (41)				3 (7.3)	6 (22.0)	10 (46.3)	18 (90.2)	4 (100.0)					0.12	0.12	
Other Enterococcus spp. (30)				10 (33.3)	15 (83.3)	3 (93.3)	2 (100.0)						0.03	0.06	
<i>S. pneumoniae</i> (3487)	4 (0.1)	29 (0.9)	933 (27.7)	2193 (90.6)	319 (99.7)	9 (100.0)							0.015	0.015	
BHS (3269)	42 (1.3)	448 (15.0)	1100 (48.6)	1149 (83.8)	408 (96.3)	101 (99.4)	21 (100.0)						0.015	0.03	
<i>S. pyogenes</i> (1553)	40 (2.6)	396 (28.1)	718 (74.3)	277 (92.1)	104 (98.8)	17 (99.9)	1 (100.0)						0.008	0.015	
<i>S. agalactiae</i> (1232)	1 (0.1)	8 (0.7)	202 (17.1)	723 (75.8)	217 (93.4)	67 (98.9)	14 (100.0)						0.015	0.03	
<i>S. dysgalactiae</i> (484)	1 (0.2)	44 (9.3)	180 (46.5)	149 (77.3)	87 (95.2)	17 (98.8)	6 (100.0)						0.015	0.03	
VGS (1063)	179 (16.8)	191 (34.8)	196 (53.2)	214 (73.4)	208 (92.9)	56 (98.2)	16 (99.7)	3 (100.0)					0.008	0.03	
<i>S. anginosus</i> group (382)	176 (46.1)	152 (85.9)	42 (96.9)	7 (98.7)	3 (99.5)	2 (100.0)							0.004	0.008	
<i>S. bovis</i> group (75)	0 (0.0)	9 (12.0)	13 (29.3)	25 (62.7)	28 (100.0)								0.015	0.03	
<i>S. mitis</i> group (526)	2 (0.4)	28 (5.7)	127 (29.8)	157 (59.7)	159 (89.9)	41 (97.7)	10 (99.6)	2 (100.0)					0.015	0.06	
<i>S. salivarius</i> group (80)	1 (1.2)	2 (3.8)	14 (21.2)	25 (52.5)	18 (75.0)	13 (91.2)	6 (98.8)	1 (100.0)					0.015	0.06	

S. aureus : S ≤ 0,125
Streptocoques : S ≤ 0,125
PK/PD : S ≤ 0,25

Entérocoques et Dalbavancine

Table 1. Antimicrobial activity of dalbavancin tested against the main organisms and organism groups of isolates

Organism/organism group (no. of isolates)	No. of isolates (cumulative %) at MIC (mg/L)												MIC ₅₀	MIC ₉₀	
	≤0.002	0.004	0.008	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	>2			
<i>S. aureus</i> (14 319)	3 (<0.1)	16 (0.1)	72 (0.6)	1620 (11.9)	11 293 (90.8)	1286 (99.8)	27 (>99.9)	2 (100.0)						0.03	0.03
MSSA (9111)	2 (<0.1)	9 (0.1)	52 (0.7)	1039 (12.1)	7214 (91.3)	782 (99.9)	11 (>99.9)	2 (100.0)						0.03	0.03
MRSA (5208)	1 (<0.1)	7 (0.2)	20 (0.5)	581 (11.7)	4079 (90.0)	504 (99.7)	16 (100.0)							0.03	0.03
<i>S. aureus</i> with vancomycin MIC ≥2 mg/L (44 ^a)			0 (0.0)	1 (2.3)	13 (31.8)	22 (81.8)	6 (95.5)	2 (100.0)						0.06	0.12
CoNS (1992)	1 (0.1)	13 (0.7)	78 (4.6)	504 (29.9)	953 (77.8)	323 (94.0)	113 (99.6)	5 (99.9)				2 (100.0)		0.03	0.06
<i>E. faecalis</i> (2071)				266 (12.8)	1362 (78.6)	376 (96.8)	20 (97.7)	2 (97.8)	0 (97.8)	0 (97.8)	1 (97.9)	44 (100.0)		0.03	0.06
vancomycin-susceptible <i>E. faecalis</i> (2022)				266 (13.2)	1361 (80.5)	374 (99.0)	20 (>99.9)	1 (100.0)						0.03	0.06
vancomycin-resistant (VanA) <i>E. faecalis</i> (43)															
vancomycin-resistant (VanB) <i>E. faecalis</i> (6)															
<i>E. faecium</i> (936)															
vancomycin-susceptible <i>E. faecium</i> (531)															
vancomycin-resistant (VanA) <i>E. faecium</i> (386)					0 (0.0)	2 (0.5)	1 (0.8)	5 (2.1)	5 (3.4)	7 (5.2)	15 (9.1)	351 (100.0)	>2	>2	
vancomycin-resistant (VanB) <i>E. faecium</i> (19)				2 (10.5)	6 (42.1)	4 (63.2)	1 (68.4)	1 (73.7)	0 (73.7)	0 (73.7)	2 (84.2)	3 (100.0)	0.06	>2	
<i>E. gallinarum/</i> <i>casseliflavus</i> (VanC) (41)				3 (7.3)	6 (22.0)	10 (46.3)	18 (90.2)	4 (100.0)						0.12	0.12
Other <i>Enterococcus</i> spp. (30)				10 (33.3)	15 (83.3)	3 (93.3)	2 (100.0)							0.03	0.06
<i>S. pneumoniae</i> (3487)	4 (0.1)	29 (0.9)	933 (27.7)	2193 (90.6)	319 (99.7)	9 (100.0)								0.015	0.015
BHS (3269)	42 (1.3)	448 (15.0)	1100 (48.6)	1149 (83.8)	408 (96.3)	101 (99.4)	21 (100.0)							0.015	0.03
<i>S. pyogenes</i> (1553)	40 (2.6)	396 (28.1)	718 (74.3)	277 (92.1)	104 (98.8)	17 (99.9)	1 (100.0)							0.008	0.015
<i>S. agalactiae</i> (1232)	1 (0.1)	8 (0.7)	202 (17.1)	723 (75.8)	217 (93.4)	67 (98.9)	14 (100.0)							0.015	0.03
<i>S. dysgalactiae</i> (484)	1 (0.2)	44 (9.3)	180 (46.5)	149 (77.3)	87 (95.2)	17 (98.8)	6 (100.0)							0.015	0.03
VGS (1063)	179 (16.8)	191 (34.8)	196 (53.2)	214 (73.4)	208 (92.9)	56 (98.2)	16 (99.7)	3 (100.0)						0.008	0.03
<i>S. anginosus</i> group (382)	176 (46.1)	152 (85.9)	42 (96.9)	7 (98.7)	3 (99.5)	2 (100.0)								0.004	0.008
<i>S. bovis</i> group (75)	0 (0.0)	9 (12.0)	13 (29.3)	25 (62.7)	28 (100.0)									0.015	0.03
<i>S. mitis</i> group (526)	2 (0.4)	28 (5.7)	127 (29.8)	157 (59.7)	159 (89.9)	41 (97.7)	10 (99.6)	2 (100.0)						0.015	0.06
<i>S. salivarius</i> group (80)	1 (1.2)	2 (3.8)	14 (21.2)	25 (52.5)	18 (75.0)	13 (91.2)	6 (98.8)	1 (100.0)						0.015	0.06

Peu de données cliniques sur les entérocoques :

-> EI *E. faecalis* : succès clinique 75 % (n=4) (Tobudic et al. CMI 2018)

-> EI à *E. faecalis* : succès clinique 100 % (n=4) (Galeri et al. JAC AR 2021)

Entérocoques et Oritavancine

TABLE 1 Oritavancin activity and occurrence of resistance phenotypes among Gram-positive isolates that cause BSI in US medical centers (2010 to 2019)^a

Organism or organism group (no. of isolates)	Oritavancin MIC ₅₀ /MIC ₉₀ (mg/L) and % susceptible (CLSI ^b) per yr group												MIC range (mg/L)
	2010–2011		2012–2013		2014–2015		2016–2017		2018–2019		All yrs		
	MIC ₅₀ /MIC ₉₀	%S	MIC ₅₀ /MIC ₉₀	%S	MIC ₅₀ /MIC ₉₀	%S	MIC ₅₀ /MIC ₉₀	%S	MIC ₅₀ /MIC ₉₀	%S	MIC ₅₀ /MIC ₉₀	%S	
<i>S. aureus</i> (7,498)	0.03/0.06	99.5	0.03/0.06	100.0	0.015/0.06	99.9	0.015/0.06	99.9	0.03/0.06	99.9	0.03/0.06	99.8	≤0.008–0.25
MRSA (3,226)	0.03/0.06	99.8	0.03/0.06	100.0	0.015/0.06	99.8	0.015/0.06	99.7	0.03/0.06	100.0	0.03/0.06	99.8	≤0.008–0.25
MSSA (4,272)	0.03/0.06	99.2	0.03/0.06	100.0	0.015/0.06	100.0	0.015/0.06	100.0	0.03/0.06	99.9	0.03/0.06	99.8	≤0.008–0.25
CoNS ^c (1,872)	0.03/0.06	99.4	0.03/0.06	100.0	0.03/0.06	99.8	0.03/0.12	98.5	0.06/0.12	95.3	0.03/0.12	98.4	≤0.008–1
MRCoNS (1,163)	0.03/0.06	99.5	0.03/0.06	100.0	0.03/0.06	99.6	0.03/0.12	97.5	0.06/0.12	94.0	0.03/0.12	97.9	≤0.008–0.5
MSCoNS (709)	0.015/0.06	99.2	0.015/0.06	100.0	0.03/0.06	100.0	0.03/0.06	100.0	0.03/0.06	97.0	0.03/0.06	99.2	≤0.008–1
VGS ^d (921)	0.015/0.12	100.0	≤0.008/0.06	100.0	0.015/0.06	100.0	0.015/0.25	99.3	0.015/0.25	93.8	0.015/0.12	98.7	≤0.008–0.5
BHS ^e (1,394)	0.03/0.12	100.0	0.03/0.12	99.1	0.03/0.12	98.6	0.06/0.25	97.1	0.06/0.25	98.2	0.03/0.25	98.5	≤0.008–1
<i>Enterococcus</i> spp. (2,895)	0.015/0.06	97.0	0.015/0.03	98.0	0.015/0.06	98.1	0.015/0.03	99.4	0.015/0.06	98.1	0.015/0.06	97.9	≤0.008–0.5
<i>E. faecalis</i> (1,709)	0.015/0.06	96.2	0.015/0.03	97.4	0.015/0.03	98.3	0.015/0.03	99.1	0.015/0.03	97.8	0.015/0.06	97.5	≤0.008–0.5
Vancomycin-NS (≥8 mg/L) (62)	0.25/0.5	33.3	0.25/-	28.6	0.12/-	50.0	0.12/0.25	75.0	0.25/-	12.5	0.25/0.5	40.3	0.008–0.5
VanA phenotype (53)	0.25/0.5	25.0	0.25/-	16.7	0.25/-	20.0	0.12/0.25	75.0	0.25/-	12.5	0.25/0.5	32.7	0.015–0.5
VanB phenotype (9)	0.015/-	100.0	0.015	100.0	0.015/-	100.0	-	-	-	-	0.015/-	100.0	0.008–0.25
Daptomycin-NS (≥4 mg/L) (8)	0.03/-	100.0	0.03/-	100.0	0.015/-	100.0	0.03	100.0	-	-	0.03/-	100.0	0.008–0.06
Linezolid-NS (≥4 mg/L) (2)	≤0.008	100.0	-	-	-	-	-	-	0.008	100.0	≤0.008/-	100.0	≤0.008
<i>E. faecium</i> (1,082)	0.03/0.12	98.0	0.03/0.12	98.6	0.015/0.12	97.6	0.015/0.06	100.0	0.015/0.06	98.4	0.03/0.06	98.4	≤0.008–0.5
Vancomycin-NS (≥8 mg/L) (784)	0.03/0.12	97.5	0.03/0.12	98.2	0.03/0.12	96.5	0.03/0.06	100.0	0.03/0.06	97.4	0.03/0.12	97.8	≤0.008–0.5
VanA phenotype (755)	0.03/0.12	97.5	0.03/0.12	98.2	0.03/0.12	96.3	0.03/0.06	100.0	0.03/0.06	97.4	0.03/0.12	97.0	≤0.008–0.5
VanB phenotype (29)	≤0.008/≤0.008	100.0	≤0.008/-	100.0	≤0.008/-	100.0	-	-	≤0.008/-	100.0	≤0.008/0.03	100.0	≤0.008–0.06
Daptomycin-R (≥8 mg/L) (9)	≤0.008/-	100.0	-	-	≤0.008/-	100.0	0.015/-	100.0	0.06/-	66.7	0.015/-	88.9	≤0.008–0.25
Daptomycin MIC, 2–4 mg/L (540)	0.03/0.12	97.2	0.03/0.12	98.9	0.03/0.12	97.5	0.015/0.06	100.0	0.015/0.06	96.6	0.03/0.12	97.8	≤0.008–0.5
Linezolid-NS (≥4 mg/L) (13)	≤0.008/-	100.0	0.03	100.0	0.12	100.0	0.015/-	100.0	≤0.008/-	100.0	0.015/0.06	100.0	≤0.008–0.12
Ampicillin-R (≥16 mg/L) (945)	0.03/0.12	97.9	0.03/0.12	98.5	0.03/0.12	97.2	0.015/0.06	100.0	0.03/0.06	97.9	0.03/0.12	98.2	≤0.008–0.5
Other <i>Enterococcus</i> spp. ^f (104)	≤0.008/0.015	100.0	≤0.008	100.0	≤0.008/0.03	100.0	≤0.008/0.015	100.0	≤0.008/0.015	100.0	≤0.008/0.015	100.0	≤0.008–0.06

Entérocoques et Oritavancine

TABLE 1 Oritavancin activity and occurrence of resistance phenotypes among Gram-positive isolates that cause BSI in US medical centers (2010 to 2019)^a

	Oritavancin MIC ₅₀ /MIC ₉₀ (mg/L) and % susceptible (CLSI ^b) per yr group					MIC range (mg/L)
	2018–2019		All yrs			
	%S	MIC ₅₀ /MIC ₉₀	%S	MIC ₅₀ /MIC ₉₀	%S	
<i>S. aureus</i> (7,498)						≤0.008–0.25
MRSA (3,226)						≤0.008–0.25
MSSA (4,272)						≤0.008–0.25
CoNS ^c (1,872)						≤0.008–1
MRCoNS (1,163)						≤0.008–0.5
MSCoNS (709)						≤0.008–1
VGS ^d (921)						≤0.008–0.5
BHS ^e (1,394)						≤0.008–1
<i>Enterococcus</i> spp. (2,895)						≤0.008–0.5
<i>E. faecalis</i> (1,709)						≤0.008–0.5
Vancomycin-NS (≥8 mg/L)						0.008–0.5
VanA phenotype (53)						0.015–0.5
VanB phenotype (9)						0.008–0.25
Daptomycin-NS (≥4 mg/L)						0.008–0.06
Linezolid-NS (≥4 mg/L) (2)	≤0.008	100.0	-	-	-	≤0.008

Mais encore peu de données cliniques sur les entérocoques :

Covariate	Clinical Failure	No Clinical Failure	Bactériémie
Received oritavancin therapy	2	25	.227
Received >1 dose of oritavancin	2	6	.392
MRSA isolated from the blood	7	16	.019
<i>Enterococcus</i> isolated from the blood	0	7	.976

LETTER TO THE EDITOR · Volume 30, Issue 4, P556-557, April 2024

[Download Full Issue](#)

Successful treatment of complicated infective endocarditis due to *Enterococcus faecium* in a patient with substance use disorder using oritavancin as sequential maintenance therapy

[Gabriele Giuliano](#)^{1),2)} · [Sara Benedetti](#)²⁾ · [Margherita Sambo](#)¹⁾ · [Fabio Pierguidi](#)²⁾ · [Mario Tumbarello](#)^{1),2)}

[Affiliations & Notes](#) ▾ [Article Info](#) ▾



Et alors ?



Le risque : les ERV américains

Mai 2024

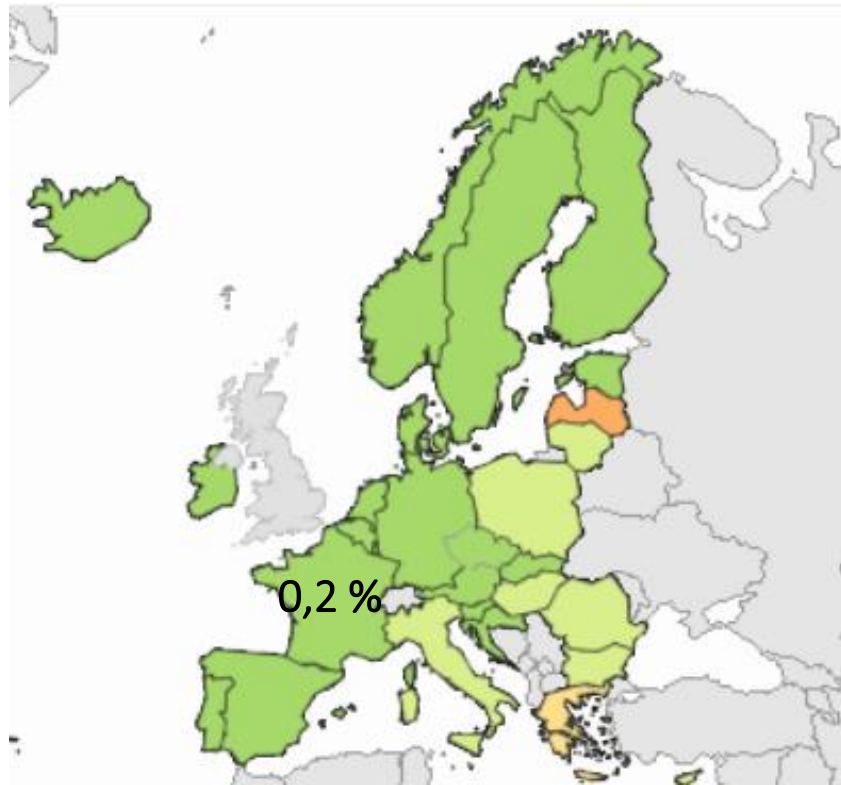
Priorité critique :

- *Acinetobacter baumannii* résistant aux carbapénèmes
- *Enterobacterales* résistant aux céphalosporines de troisième génération
- *Enterobacterales* résistant aux carbapénèmes
- *Mycobacterium tuberculosis* résistant à la rifampicine

Priorité élevée :

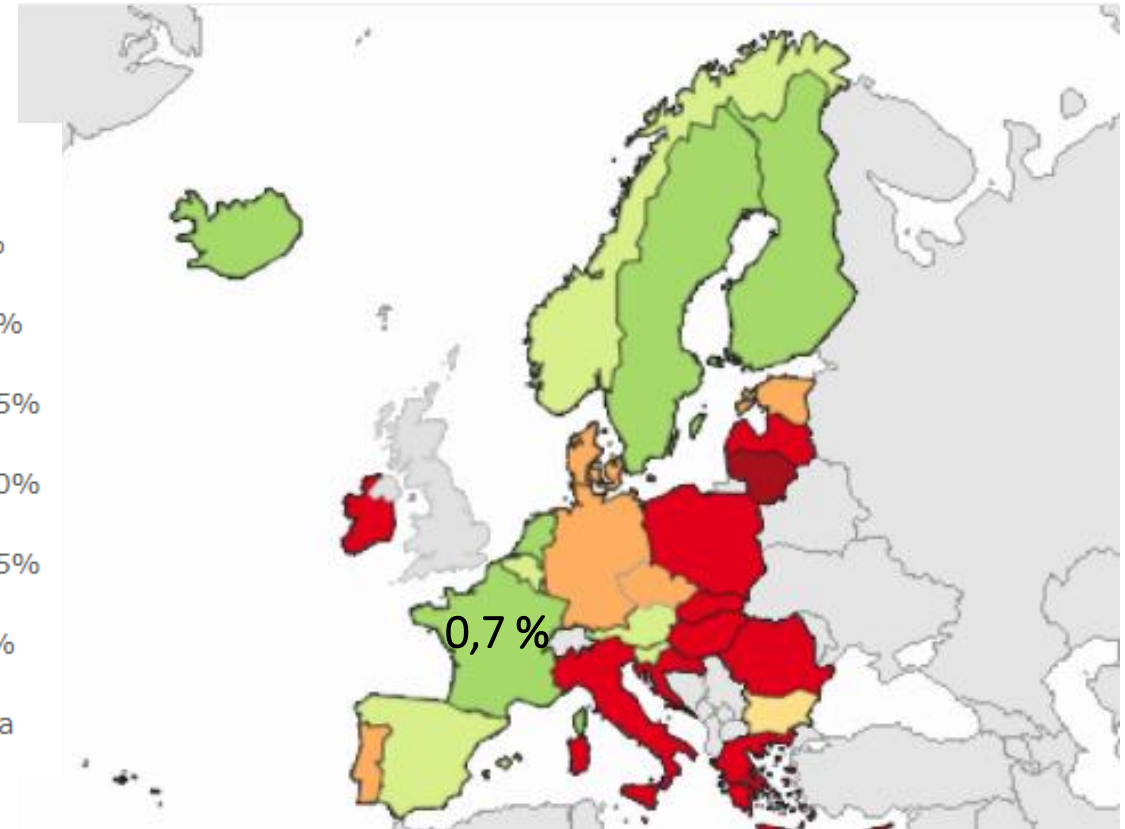
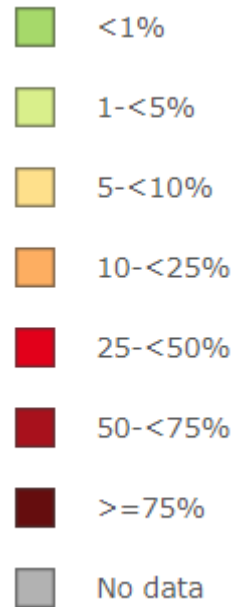
- *Salmonella Typhi* résistant aux fluoroquinolones
- *Shigella spp.*, résistant aux fluoroquinolones
- ***Enterococcus faecium* résistant à la vancomycine**
- *Pseudomonas aeruginosa* résistant aux carbapénèmes
- *Salmonella* non typhoïdique résistant aux fluoroquinolones
- *Neisseria gonorrhoeae*, résistance aux C3G et/ou aux fluoroquinolones
- *Staphylococcus aureus*, résistance à la méticilline

ERV : épidémiologie Européenne



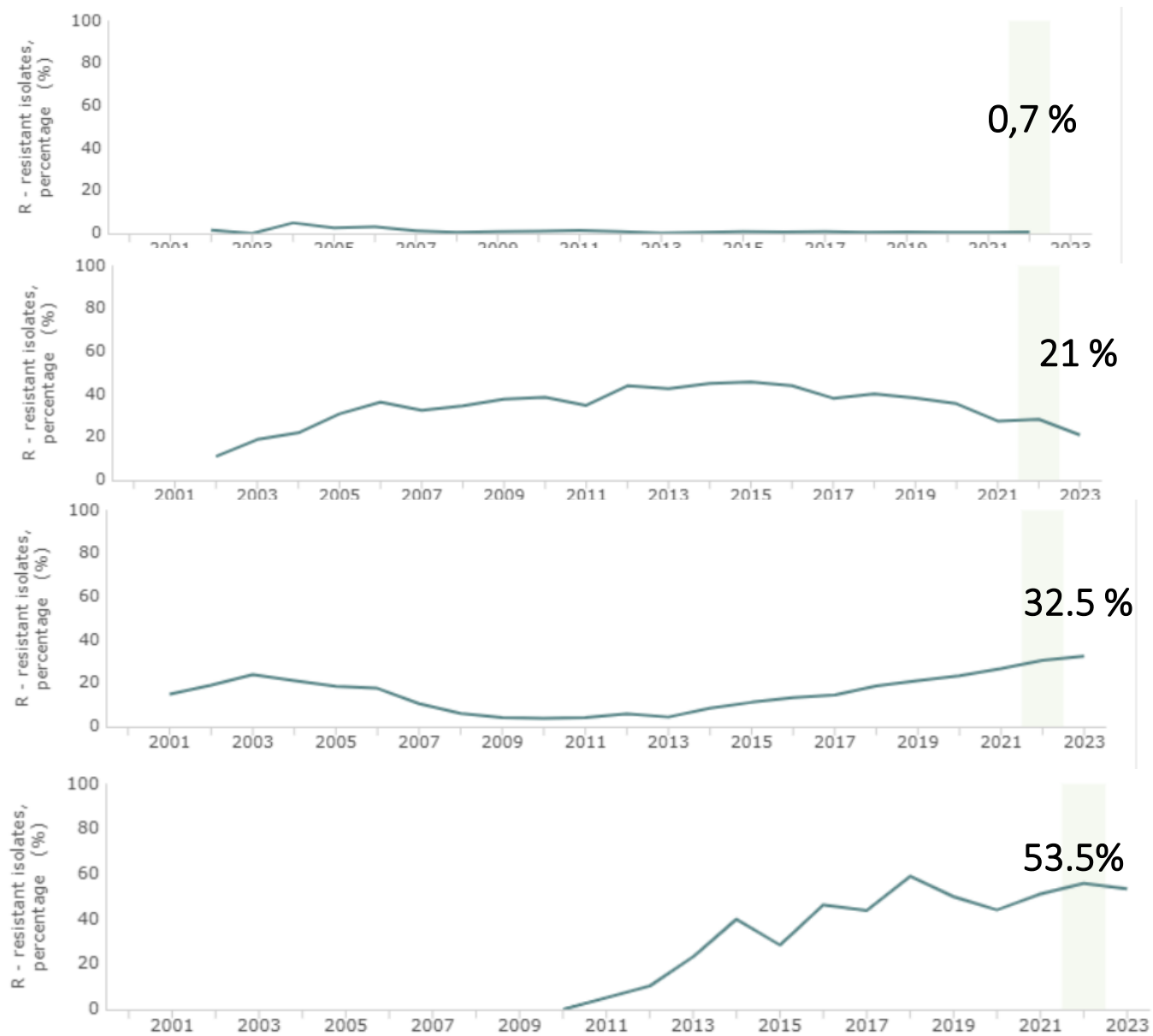
E. faecalis

2022



E. faecium

ERV : *E. faecium* - épidémiologie Européenne



ERV : épidémiologie mondiale

Table 3. Main Organisms and Organism Groups Stratified by Geography and Vancomycin Resistance Phenotype

Organism/Organism Group	Asia-Pacific	Europe	Latin America	North America	Total
<i>Enterococcus</i> spp., No. (%)	3476	16 054	4755	25 206	49 491
Vancomycin-susceptible (≤ 4 mg/L)	3135 (90.2)	14 626 (91.1)	4249 (89.4)	19 544 (77.5)	41 554 (84.0)
Vancomycin-resistant (VanA)	232 (6.7)	1095 (6.8)	426 (9.0)	5035 (20.0)	6788 (13.7)
Vancomycin-resistant (VanB)	89 (2.6)	279 (1.7)	44 (0.9)	415 (1.6)	827 (1.7)
<i>Enterococcus faecium</i> , No. (%)	1089	5229	876	7166	14 360
Vancomycin-susceptible (≤ 4 mg/L)	780 (71.6)	3990 (76.3)	517 (59.1)	2268 (31.6)	7555 (52.6)
Vancomycin-resistant (VanA)	227 (20.8)	992 (19.0)	323 (36.8)	4637 (64.7)	6179 (43.0)
Vancomycin-resistant (VanB)	82 (7.5)	246 (4.7)	36 (4.1)	259 (3.6)	623 (4.3)
<i>Enterococcus faecalis</i> , No. (%)	2225	10 078	3524	16 188	32 015
Vancomycin-susceptible (≤ 4 mg/L)	2213 (99.5)	9942 (98.6)	3413 (96.8)	15 631 (96.6)	31 199 (97.5)
Vancomycin-resistant (VanA)	5 (0.2)	103 (1.0)	103 (3.0)	398 (2.5)	609 (1.9)
Vancomycin-resistant (VanB)	7 (0.3)	33 (0.3)	8 (0.2)	156 (1.0)	204 (0.6)

ERV : épidémiologie mondiale

Table

Organ

Enter

Van

Van

Van

Enter

Van

Van

Van

Enter

Van

Van

Van

Total

49 491

554 (84.0)

788 (13.7)

827 (1.7)

14 360

655 (52.6)

79 (43.0)

623 (4.3)

32 015

199 (97.5)

609 (1.9)

204 (0.6)

VANCOMYCIN-RESISTANT **ENTEROCOCCI** (VRE)

THREAT LEVEL **SERIOUS**



54,500
Estimated cases
in hospitalized
patients in 2017



5,400
Estimated
deaths in 2017

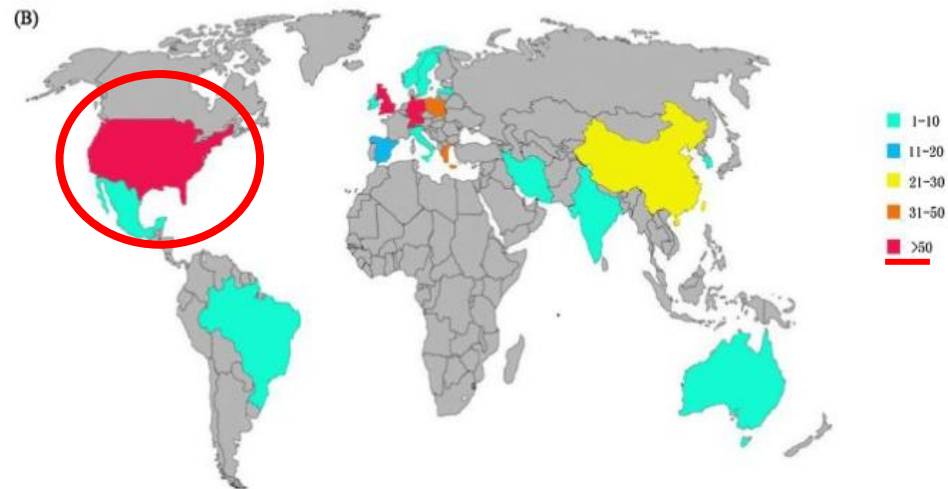
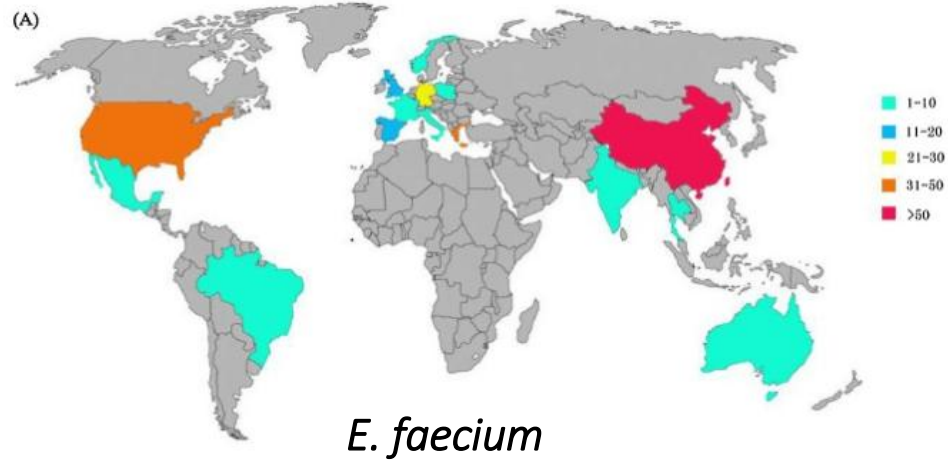


\$539M
Estimated attributable
healthcare costs in 2017

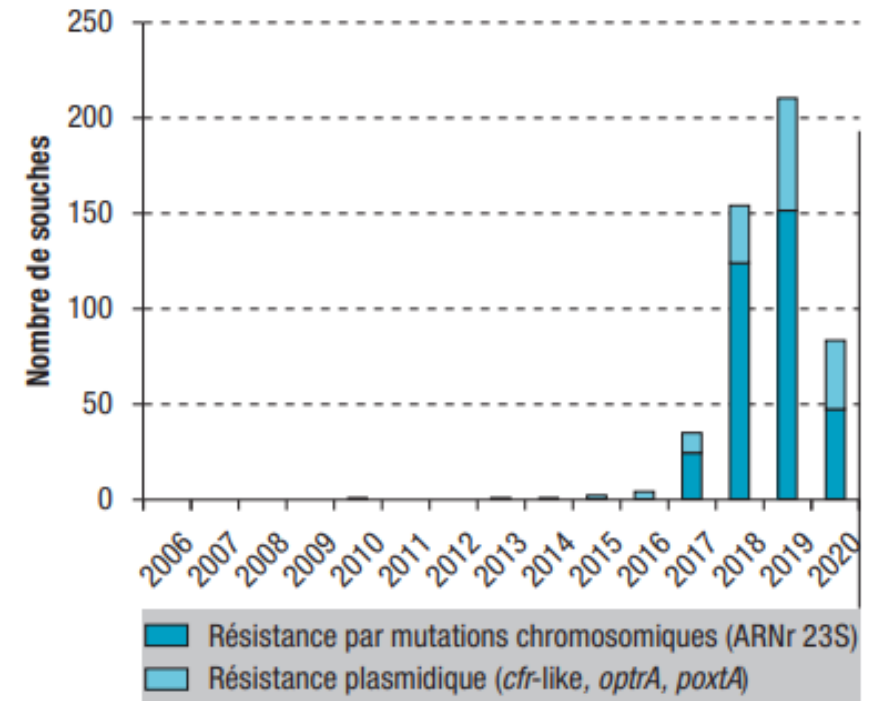
Enterococci, a type of bacteria, can cause serious infections for patients in healthcare settings, including bloodstream, surgical site, and urinary tract infections.

ERL : épidémiologie américaine

E. faecalis



D) Nombre de souches d'ERL reçues au CNR entre 2006 à 2020



ERD : épidémiologie américaine

Table 5. Potency and Spectrum of 9 Selected Antimicrobial Agents Tested Against 7615 Vancomycin-Resistant (VanA and VanB Phenotypes) Enterococcal Isolates in the SENTRY Program, 1997–2016

Antimicrobial Agent	MIC _{50/90} (% of Tested Isolates Susceptible), mg/L ^a			
	NA (n = 5450)	EUR (n = 1374)	LATAM (n = 470)	APAC (n = 321)
Ampicillin ^b	>8/>8 (10.5)	>8/>8 (10.0)	>8/>8 (22.8)	>8/>8 (3.4)
Tetracycline ^c	>8/>8 (35.6)	≤4/>8 (57.5)	≤4/>8 (64.7)	≤4/>8 (62.3)
Tigecycline	≤0.12/≤0.12 (99.2)	≤0.12/≤0.12 (99.5)	≤0.12/≤0.12 (99.3)	0.12/0.25 (99.4)
Daptomycin	2/2 (99.6)	2/2 (100.0)	1/2 (100.0)	2/4 (99.7)
Oritavancin ^d	0.03/0.12 (92.3)	0.015/0.06 (95.7)	0.03/0.12 (92.2)	≤0.008/0.06 (98.3)
Linezolid	1/2 (98.0)	1/2 (99.2)	1/2 (99.6)	1/2 (99.4)
Tedizolid ^e	0.12/0.25 (99.5)	0.12/0.25 (99.5)	0.12/0.25 (100.0)	0.12/0.25 (100.0)
Quinupristin-dalfopristin ^f	≤0.5/>2 (95.9)	1/>2 (83.5)	1/>2 (84.9)	1/2 (92.4)

Abbreviations: APAC, Asia-Pacific region; EUR, Europe; LATAM, Latin America; MIC, minimum inhibitory concentration; NA, North America.

^aCriteria as published by Clinical and Laboratory Standards Institute 2018 [44] and European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing 2018 (tigecycline only) [45].

^bThe results of ampicillin susceptibility tests may be used to predict susceptibility to amoxicillin-clavulanate, ampicillin-sulbactam, and piperacillin-tazobactam among non-β-lactamase-producing enterococci and imipenem for *E. faecalis* [44].

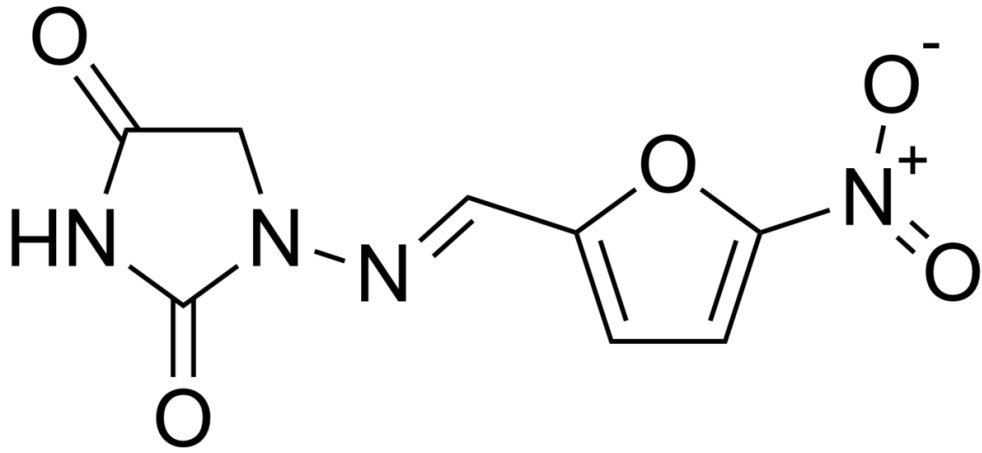
^cOrganisms that are susceptible to tetracycline are also considered susceptible to doxycycline and minocycline. However, some organisms that are intermediate or resistant to tetracycline may be susceptible to doxycycline, minocycline, or both [44].

^dSusceptible breakpoint (MIC, ≤0.12 mg/L) for vancomycin-susceptible *E. faecalis* was applied to all vancomycin-resistant enterococci [44]. Enterococci that are susceptible to oritavancin (VanA) may be resistant to dalbavancin and/or telavancin.

^eSusceptible breakpoint (MIC, ≤0.5 mg/L) for *E. faecalis* was applied to all vancomycin-resistant enterococci [44].

^fData for vancomycin-resistant *E. faecium* only.

Merci de votre attention



Enterococcus spp. et nitrofurantoin

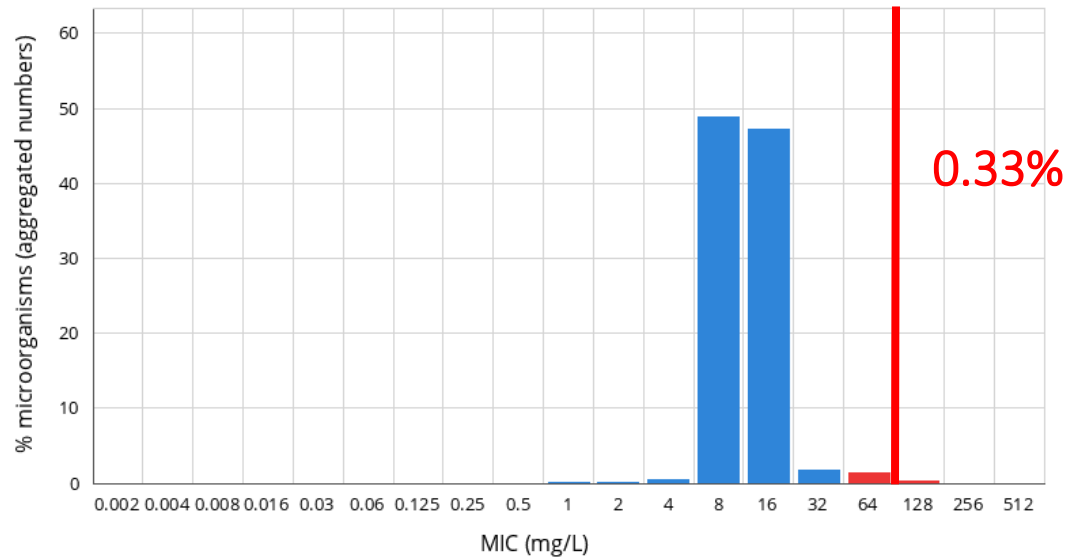
Enterococcus spp. et nitrofurantoine

=> concentration dans les voies urinaires tout en gardant un taux faible dans le sang

=> Pas de donnée dans la prostate

Nitrofurantoin / Enterococcus faecalis
International MIC distribution - Reference database 2025-02-25
Based on aggregated distributions

MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance

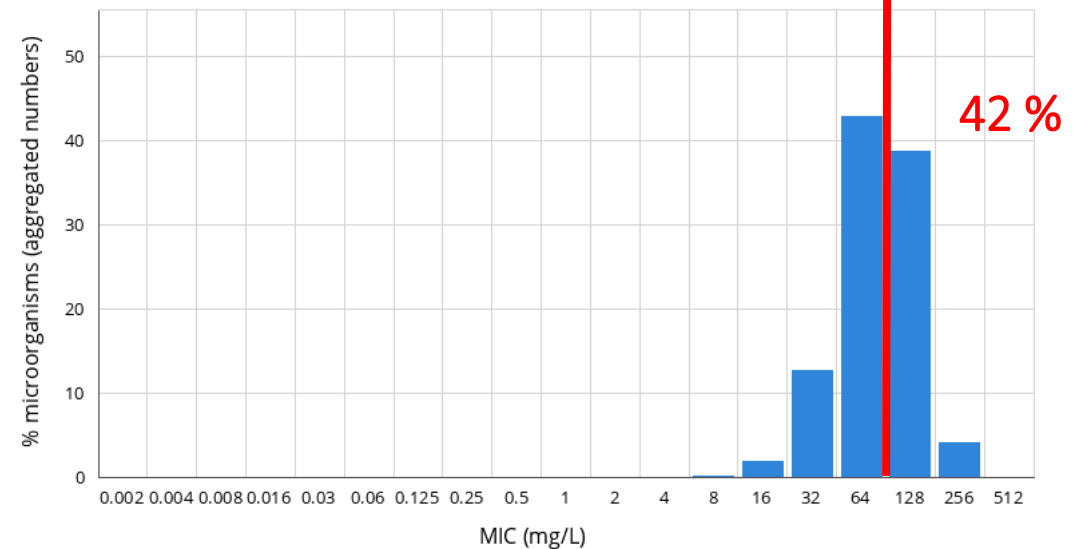


MIC
Epidemiological cut-off (ECOFF): 32 mg/L
Wildtype (WT) organisms: ≤ 32 mg/L

Confidence interval: 8 - 32
16296 observations (6 data sources)

Nitrofurantoin / Enterococcus faecium
International MIC distribution - Reference database 2025-02-25
Based on aggregated distributions

MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance



MIC
Epidemiological cut-off (ECOFF): 256 mg/L
Wildtype (WT) organisms: ≤ 256 mg/L

Confidence interval: 64 - 512
1583 observations (9 data sources)