

La résistance aux glycopeptides :
un scénario d'**impact écologique**, une
menace majeure pour
l'antibiothérapie.

Antoine Andremont
Laboratoire de bactériologie, Hôpital
Bichat-Claude Bernard
Faculté de médecine de l'Université Paris7-
Denis Diderot

- En vingt ans des bactéries inconnues, les entérocoques résistants aux glycopeptides, sont devenus un problème majeur de santé publique dans les pays industrialisés
- La résistance aux glycopeptides va-t-elle diffuser aux Staphylocoques pathogènes et épidémiques ?

Les entérocoques

« relations humaines »

- Hôte commensal physiologique du tube digestif de l'homme et de nombreux animaux.
- Faible concentration ($\sim 10^{6-8}$ CFU/g)
- Mais peu de facteurs de virulence
- Pathogénicité en pratique inconnue avant l'essor de méthodes invasives de réanimation.

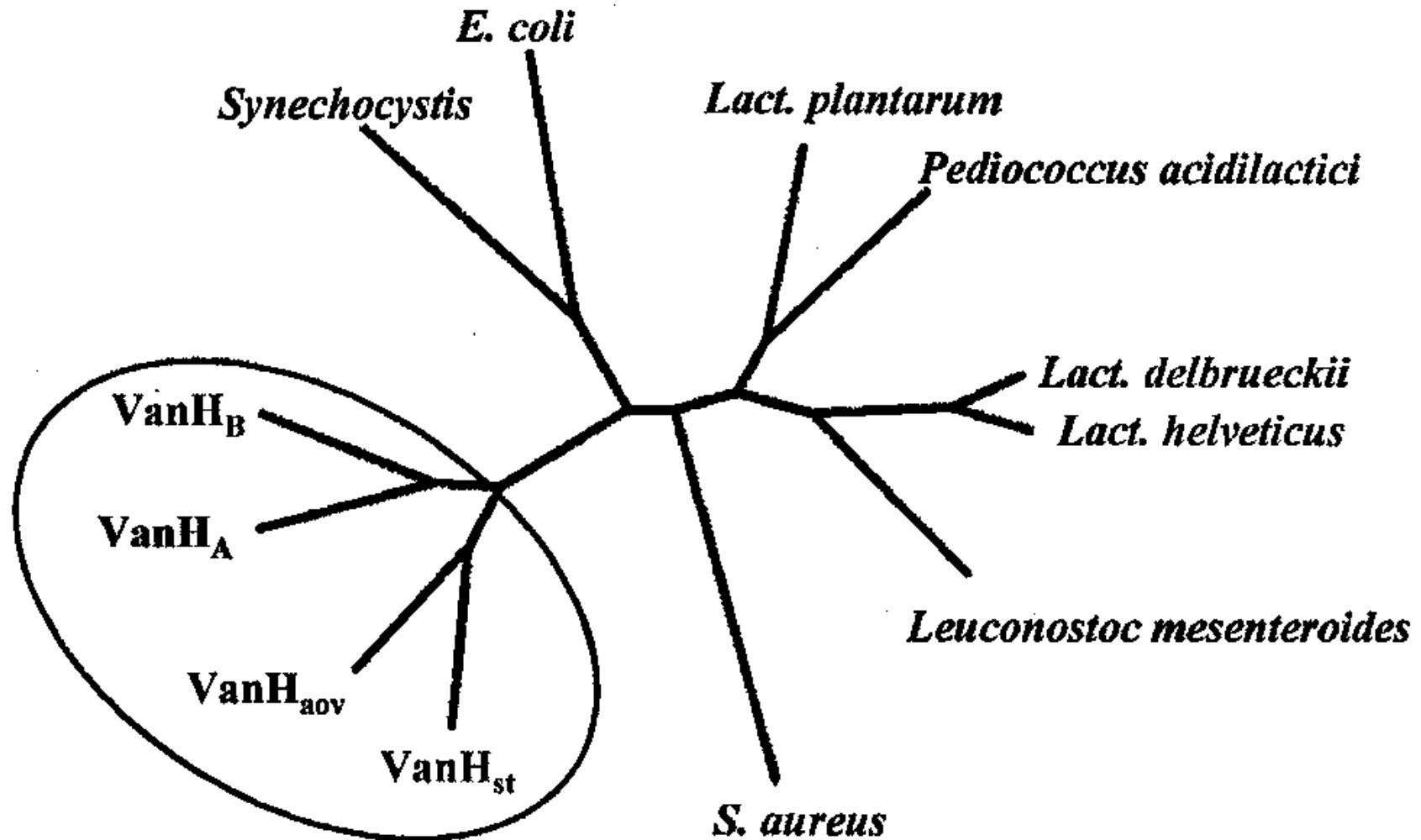
Les espèces d'entérocoques en médecine

- Deux principales *E. faecalis* et *E. faecium*, les autres anecdotiques en médecine
- *E. faecalis* originellement moins rare que *E. faecium* et plus sensible aux beta-lactamines
- Inversion de fréquence à la suite de l'augmentation de la consommation des β -lactamines (~10%/an en France 80-90) ?

Résistance aux glycopeptides : le support génétique

- Un ensemble de gènes de résistance liés physiquement : la série « Van ».
- Découverts et étudiés principalement chez *Enterococcus faecium* puis *faecalis*.
- Dont l'origine se trouve dans d'autres espèces :
 - Microorganismes producteurs
 - Bactéries intestinales
 - Autres ?

Phylogenetic relationship among VanH homologs as calculated by the CLUSTAL W method. The tree was generated with the PHYLIP program Drawtree.



(From Marshall *et al.*, AAC, 1998, 42 : 2215-20)

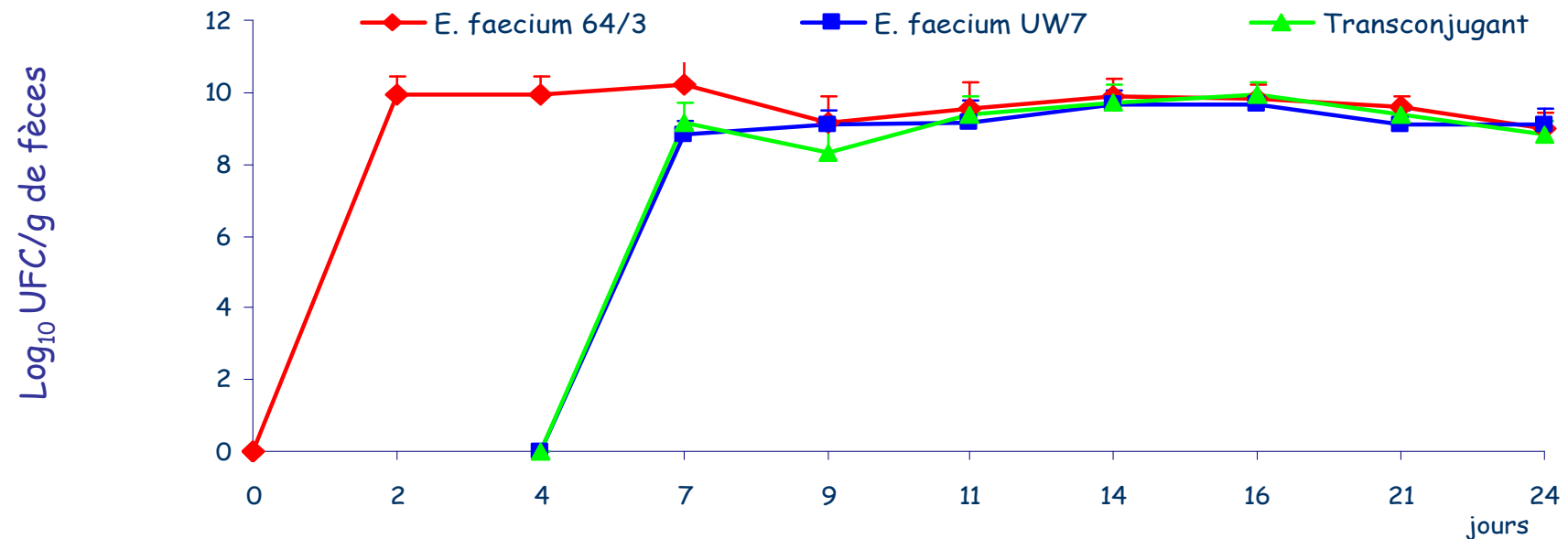
Résistance aux glycopeptides : les conséquences

- Modification de cible « D-ala, D-ala » par « D-ala, D-lac »
- Les sensibles ne synthétisent plus de peptidoglycan et meurent
- Les résistantes synthétisent un peptidoglycan « alternatif » à partir de du « D-ala, D-lac » et vivent...
- Système de résistance est « naturel », normalement à coût biologique modeste...

Persistance des gènes de résistance aux glycopeptides

- Faible coût biologique au moins chez *E. faecium*
- Pas de désavantage des résistantes sur les sensibles après adaptation
- Système de toxine-antitoxine associé aux plasmides et favorisant leur maintien

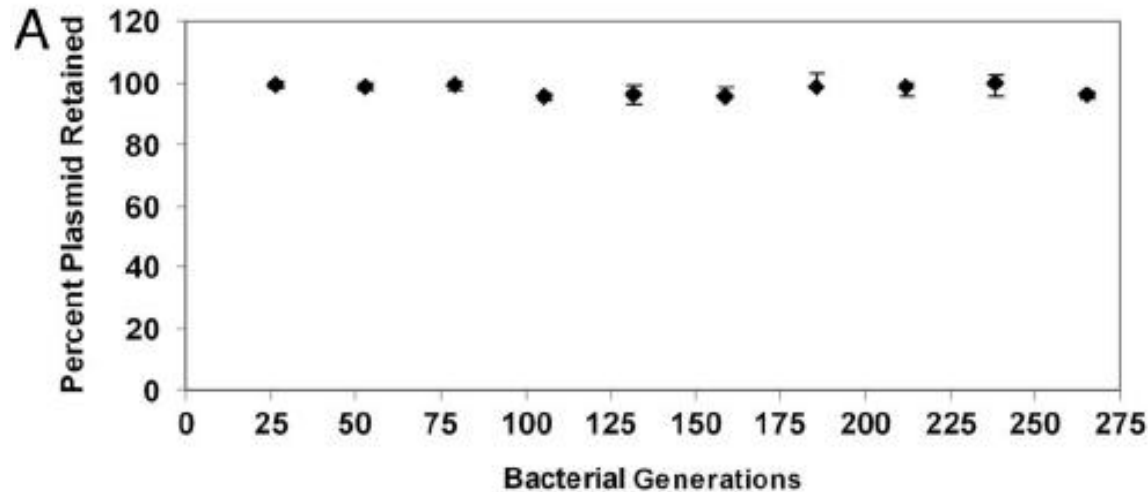
Le portage de vanA ne semble pas désavantager *E. faecium*



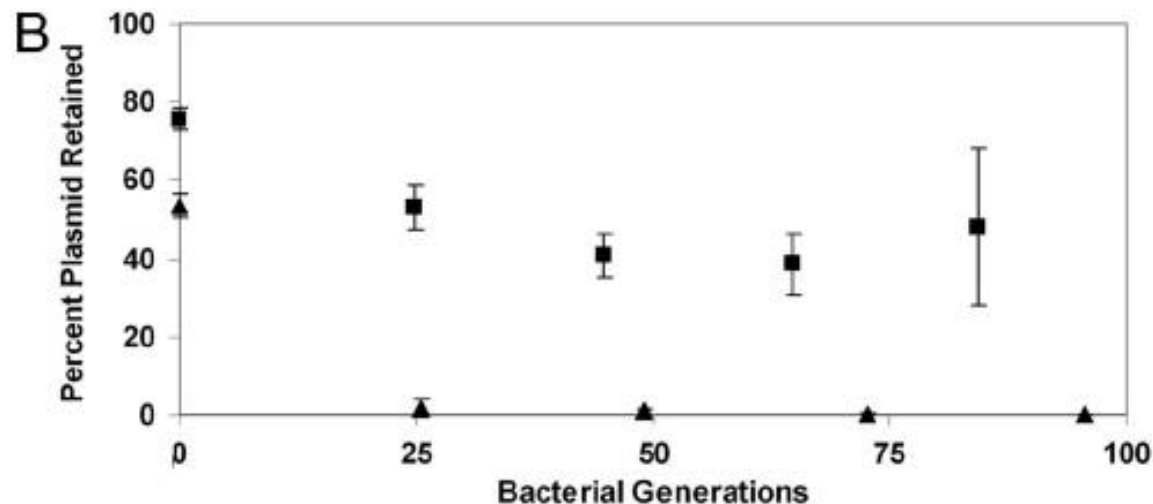
Moubareck et al, Antimicrob. Agents Chemother., 2003

Bourgeois-Nicolaos et al, FEMS Microbiol. Lett., 2006

Role of TA in stability of VRE plasmid in absence antibiotic selection.

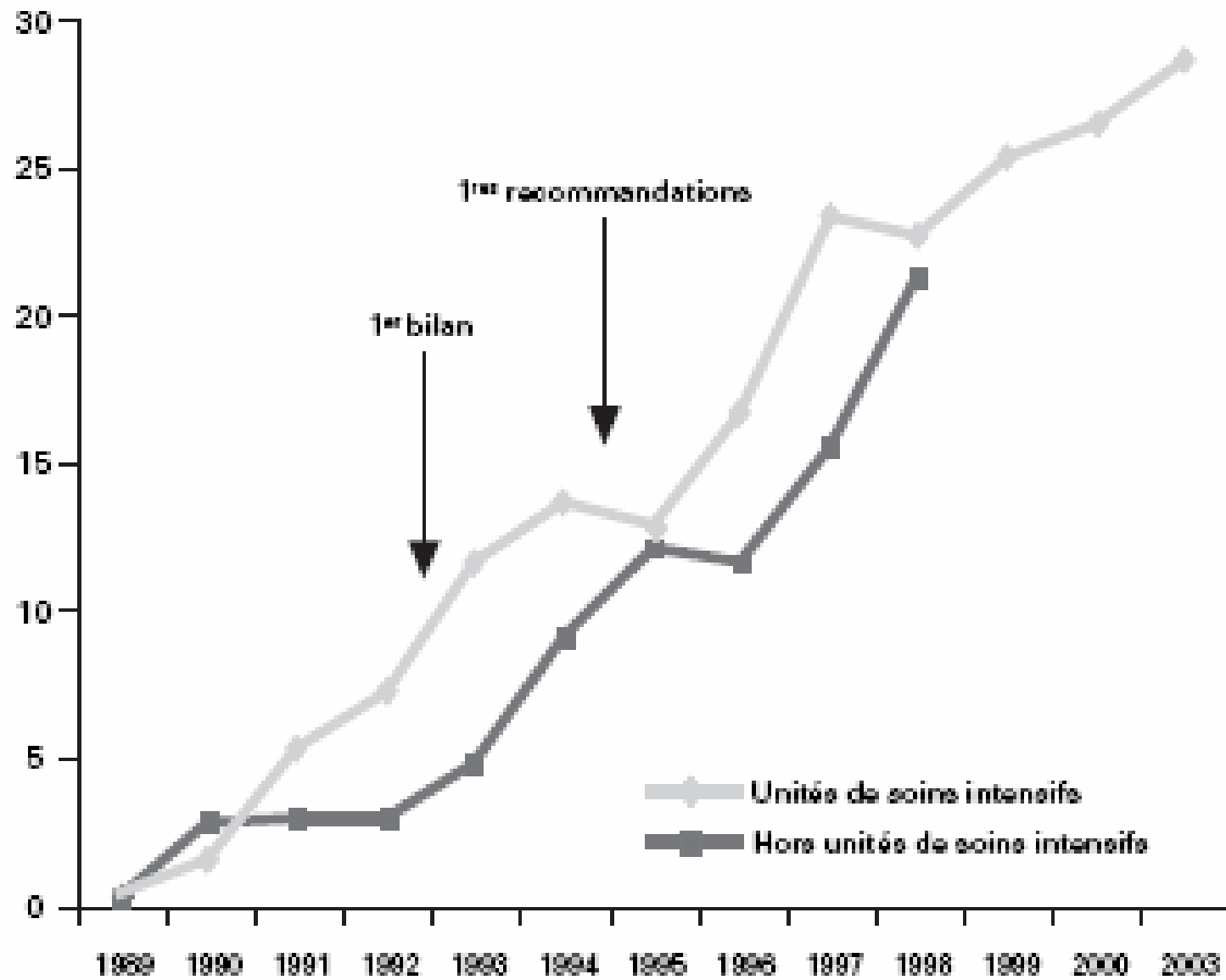


(A) Plasmid pS345RF(mazEF) stable for 265 generations



(B) Plasmid pAM401 highly unstable in the enterococcal strain OG1X (\blacktriangle). When mazEF is cloned into pAM401, the stability of the plasmid is increased (\blacksquare).

Proportion de résistance à la vancomycine chez les entérocoques, États-Unis, 1989-2003



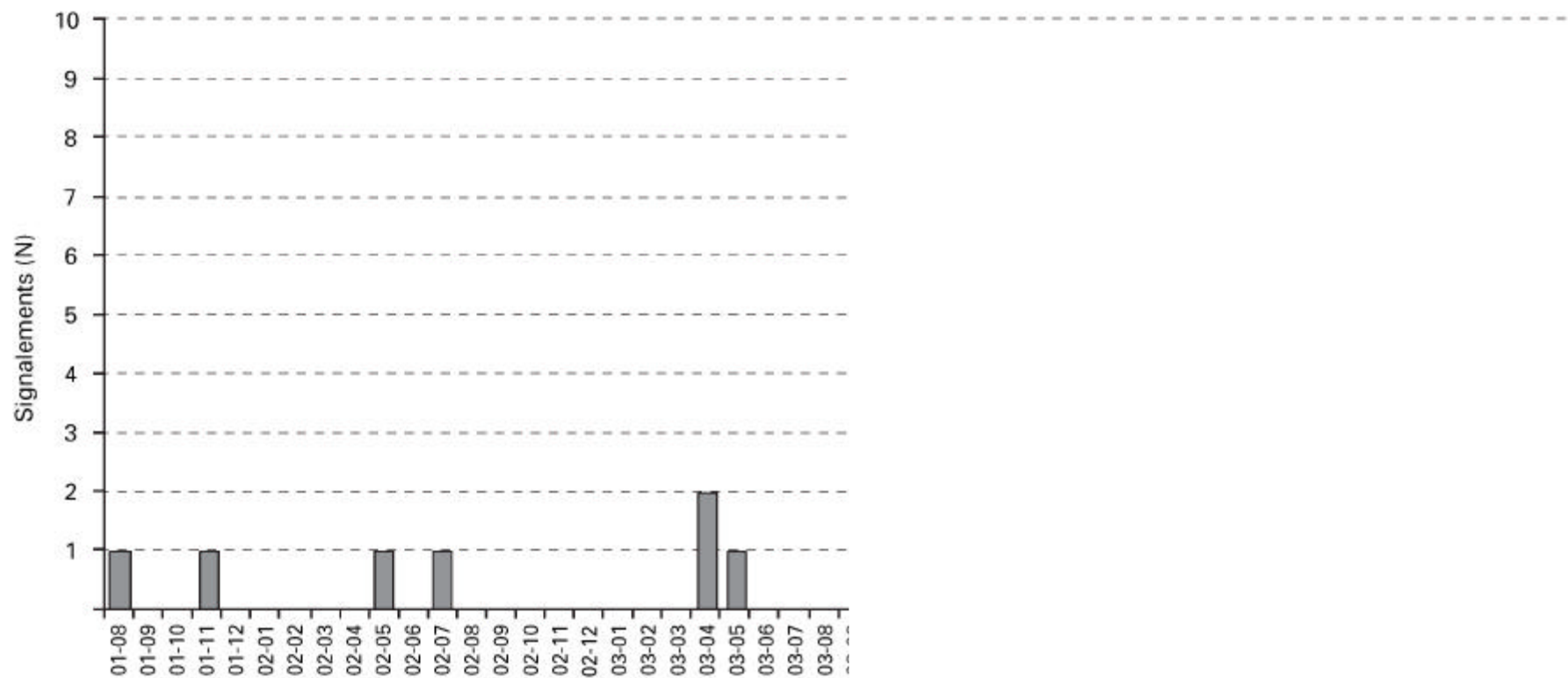
Source : CDC

VRE risque écologique plus que risque infectieux

- Risque infectieux faible
 - Majorité des patients seulement colonisés
 - Le pronostic des rares infections à VRE dépend plus de la pathologie sous-jacente que de la résistance
- Risque écologique majeur
 - Transfert à *S. aureus* déjà effectué !!!
 - Transfert à *Listeria* possible in vitro.

Les entérocoques résistants aux glycopeptides en France

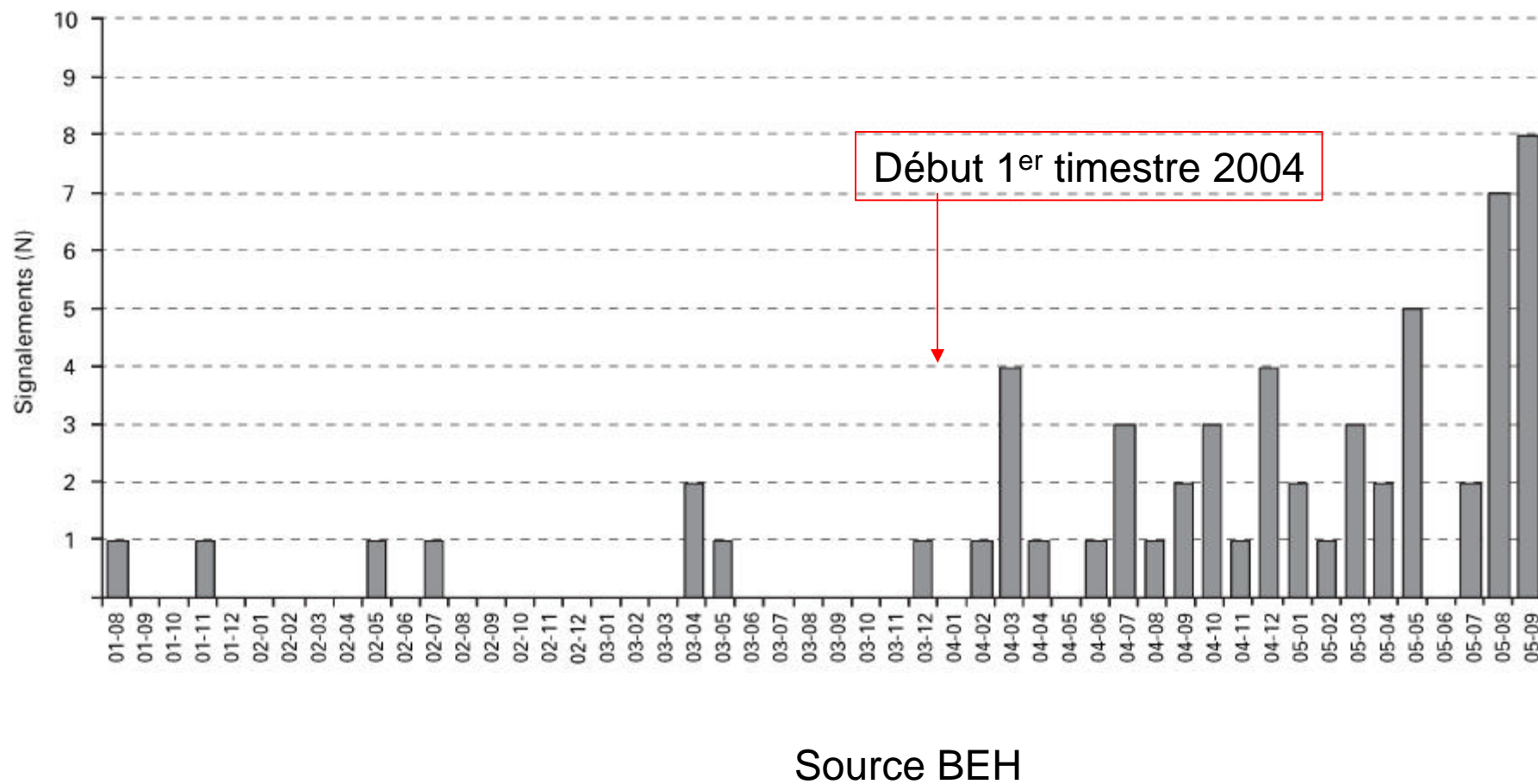
Signalements des entérocoques résistants aux glycopeptides, par mois, France, août 2001-septembre 2005 (N=59)



Source BEH

Les entérocoques résistants aux glycopeptides en France

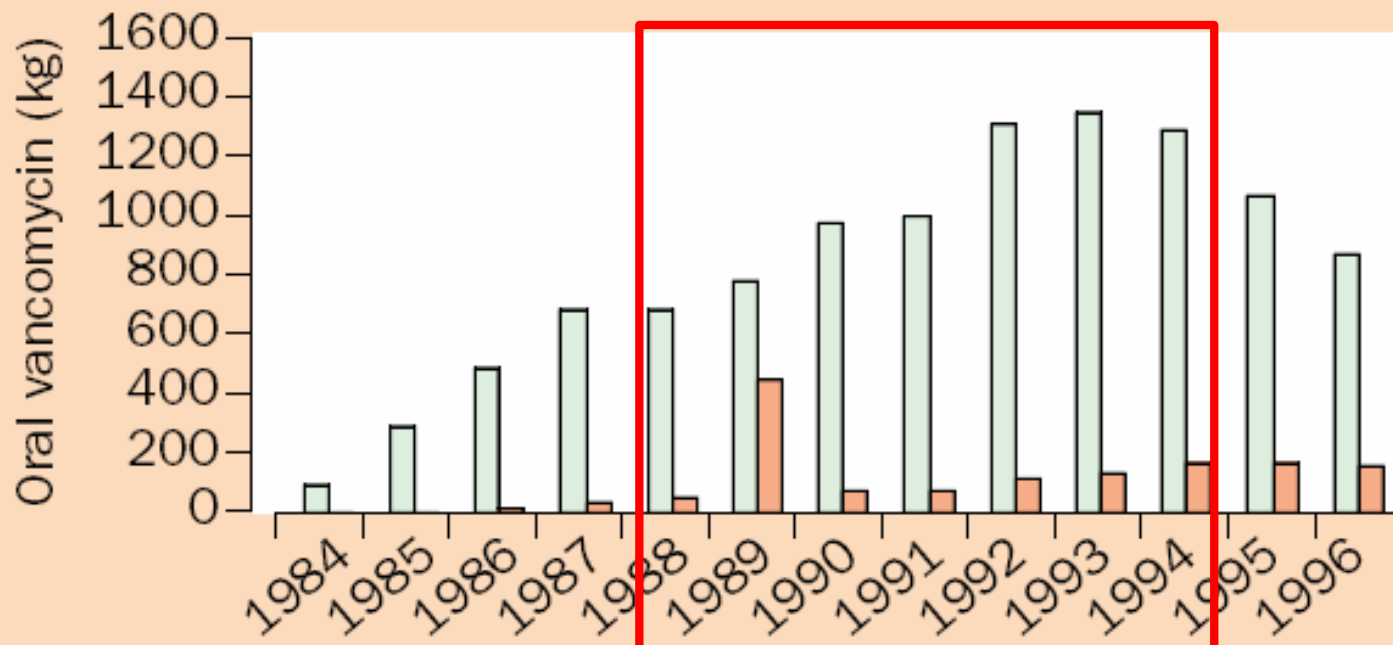
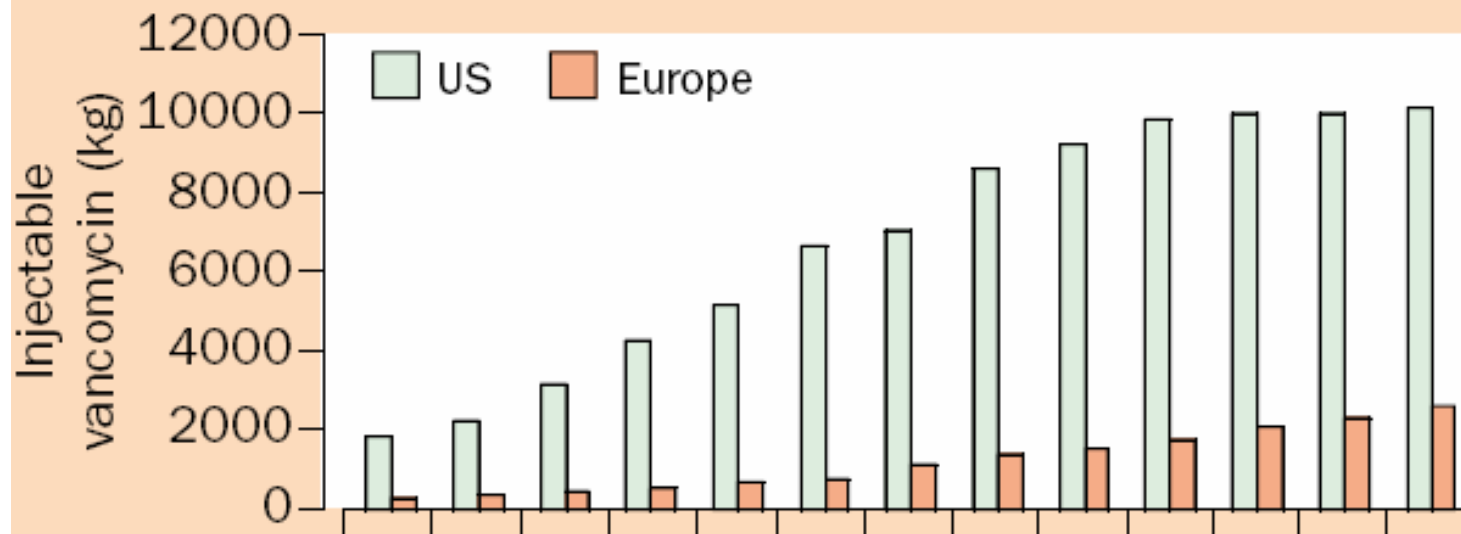
Signalements des entérocoques résistants aux glycopeptides, par mois, France, août 2001-septembre 2005 (N=59)



L'absence de VRE en Europe pendant 10 ans

1. Faible consommation humaine de glycopeptides en Europe / USA
2. Différence surtout marquée pour la voie orale
3. Vancomycine est peu excrétée par voie biliaire

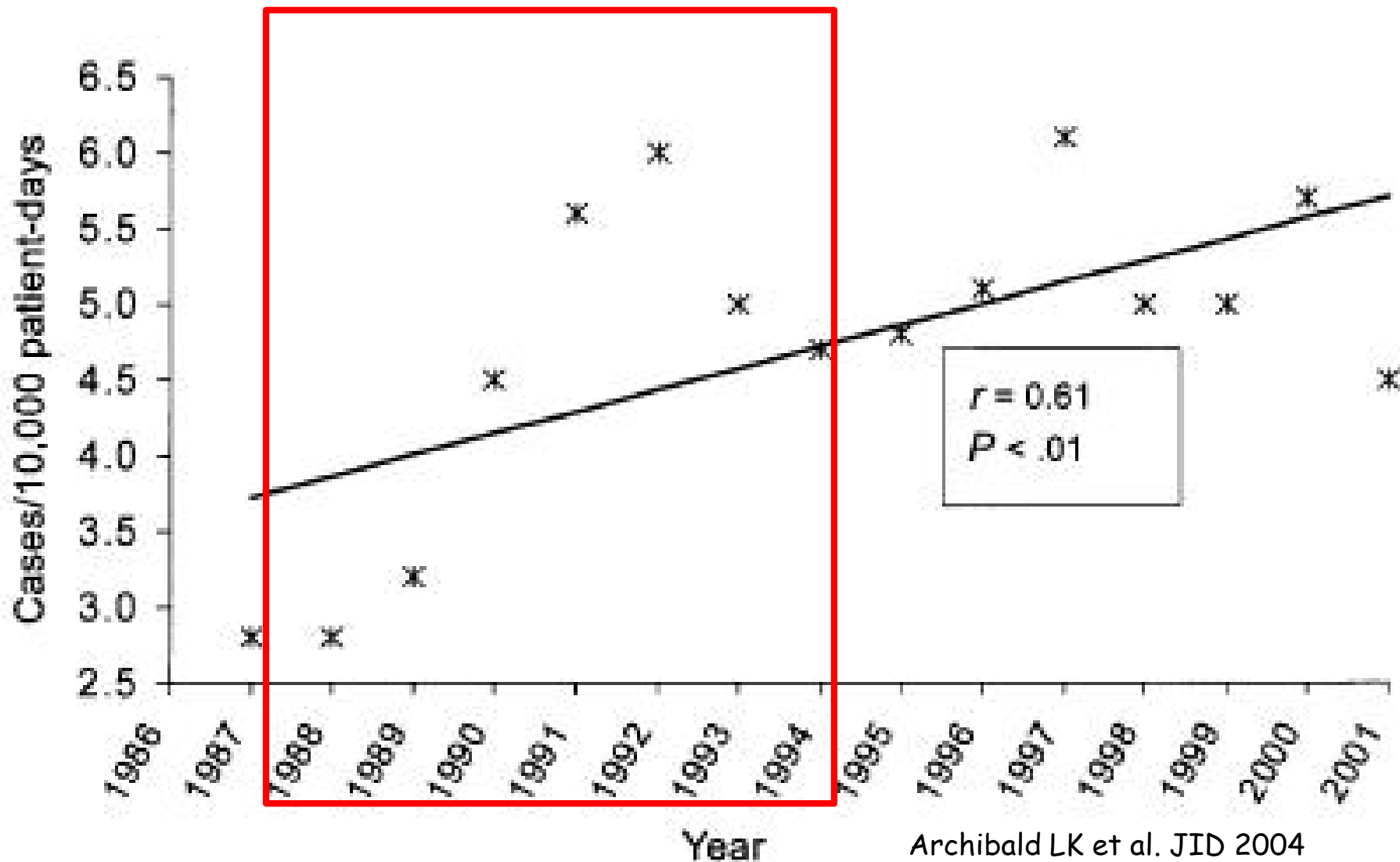
C'est donc essentiellement la voie
orale qui risque de sélectionner les
VRE



Pourquoi la consommation de Vancomycine orale est-elle plus élevée aux USA qu'en EU ?

- Quasi seule indication : traitement des infections associées à *Clostridium difficile*
- Logique : la surconsommation doit être associée à cette indication

C. difficile-associated disease rates for hospitals with >500 beds in ICU , NNISS



L'usage inapproprié de la vancomycine aux USA

L'usage **inapproprié** de la vancomycine aux USA

• Environ **60%** de l'usage **empirique**

• Environ **20%** de l'usage **documenté**

Johson SV et al Pharmacotherapy. 1995

Les CDAD sont-elles plus fréquentes aux USA qu'en EU ?

- Rien ne l'indique
- Mais

Les CDAD sont-elles plus fréquentes aux USA qu'en EU ?

- Rien ne l'indique
- Mais
 - L'usage de la clindamycine pour les infections à anérobies
 - La crainte de malpractice est y est plus élevée....

Les CDAD sont-elles plus fréquentes aux USA qu'en EU ?

- Rien ne l'indique
- Mais
 - L'usage de la clindamycine pour les infections à anérobies
 - La crainte de malpractice est y est plus élevée....

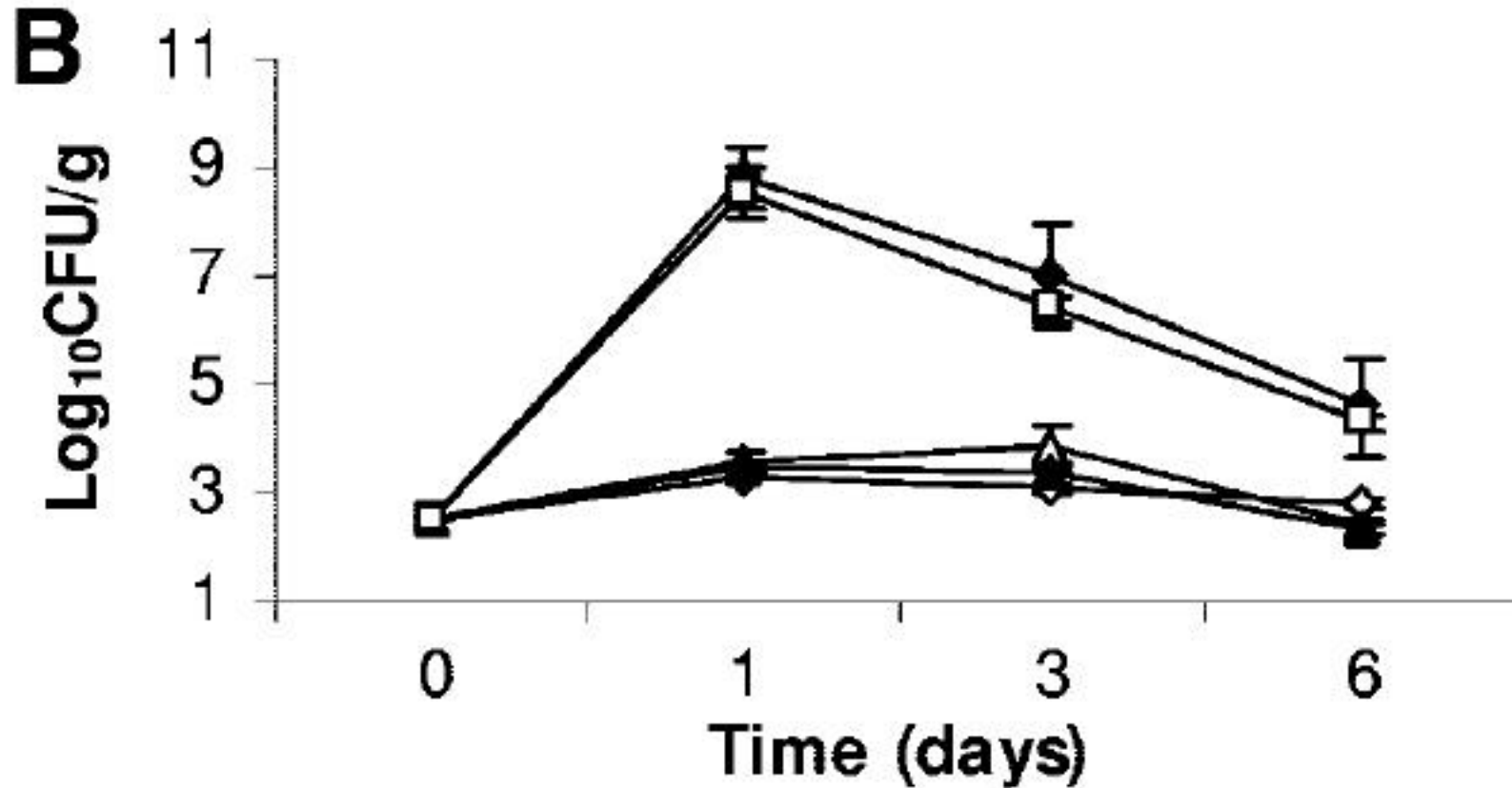
Hypothèse :

« La surconsommation de vancomycine orale aux USA en serait (au moins pour une large part) la conséquence et aurait aboutit à l'émergence de l'épidémie hospitalière de VRE »

Les antibiotiques comme facteurs de risque de colonisation par VRE

- Les études de Y. Carmeli:
 - Rôle majeur des β -lactamines : C3G
 - Rôle NS des glycopeptides, y compris par voie orale....
- Mais :
 - Limite des études rétrospectives
 - Faible nb de patients (Glycopeptides VO)
 - Role significatif des ATCD de *C. difficile*...

β -lactams and Intestinal colonization by VRE in Mice



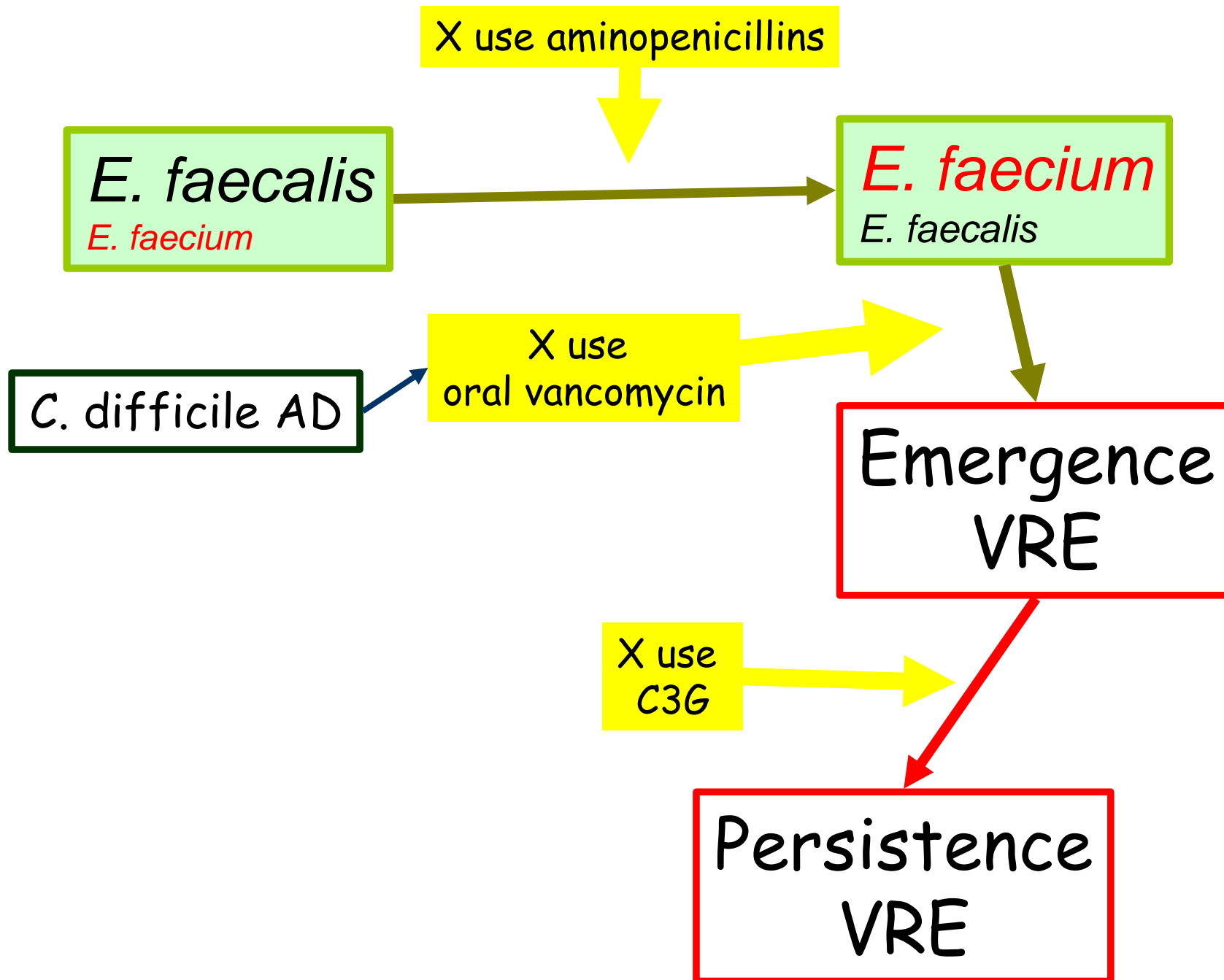
—△— Saline

—▲— Ertapenem

—□— Ceftriaxone

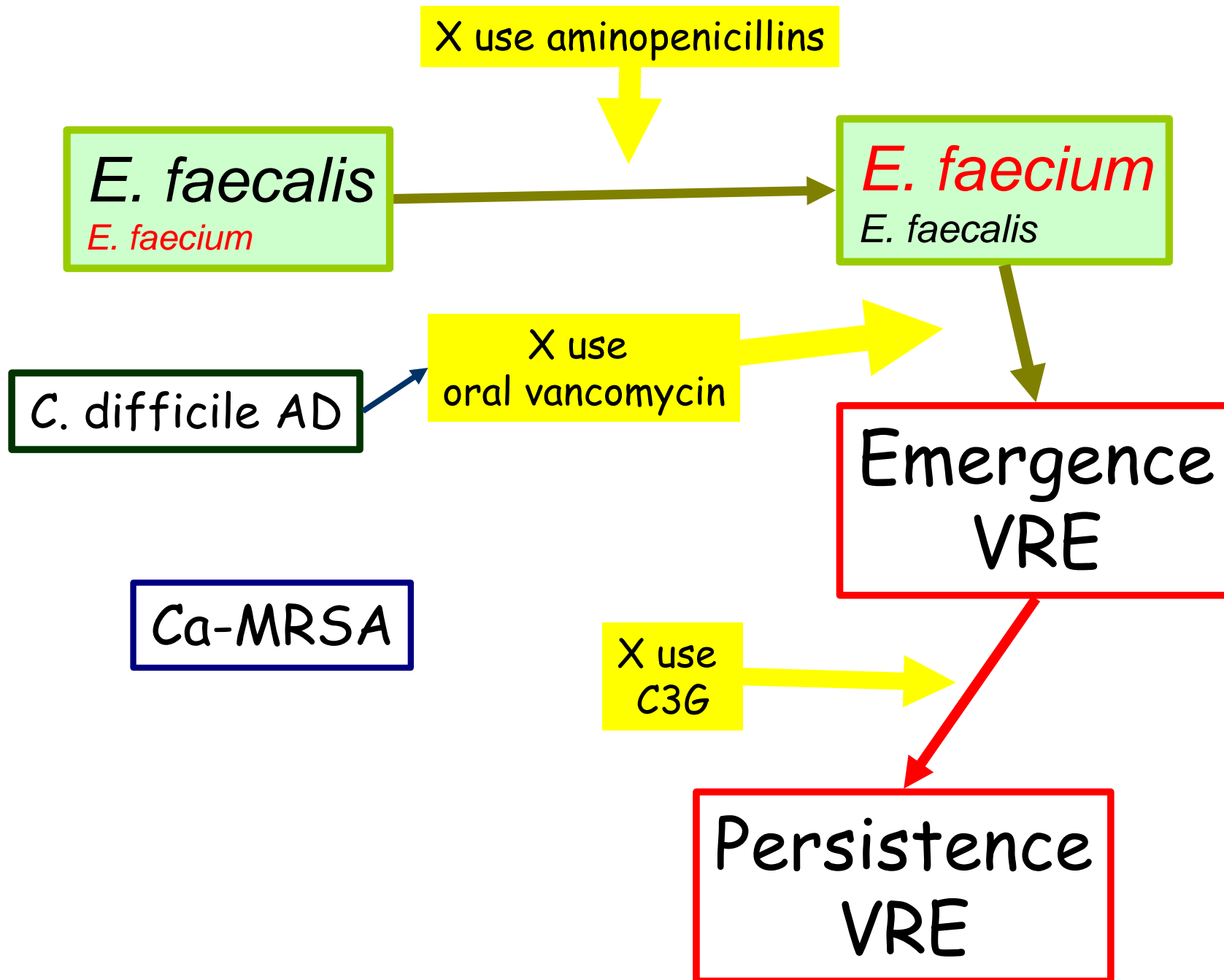
—◇— Imipenem/cilastatin

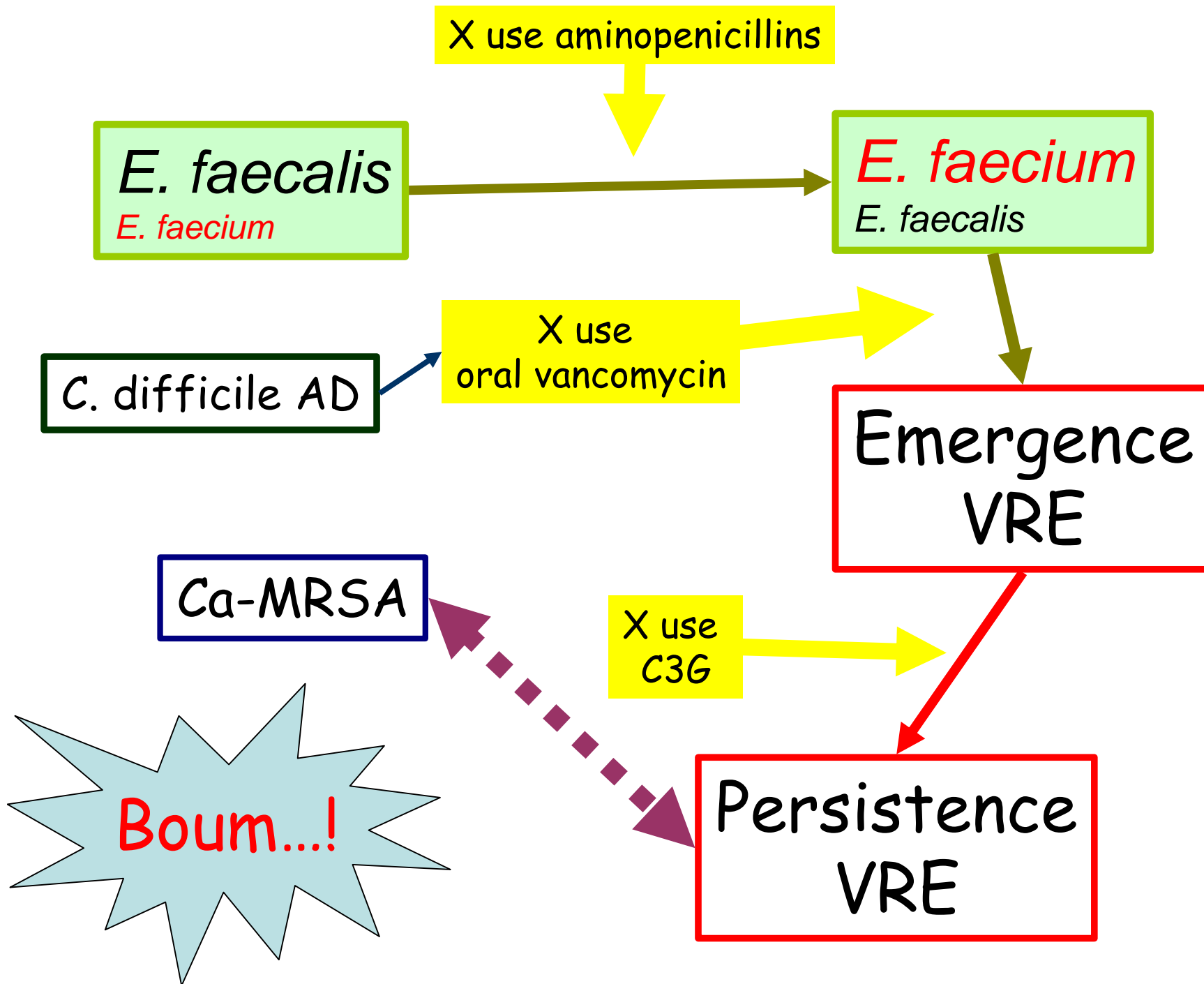
—◆— Piperacillin/tazobactam



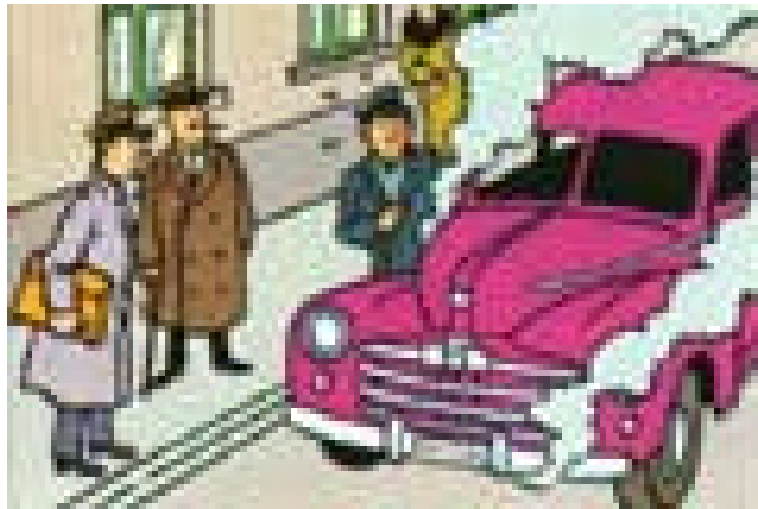
Pourquoi pas (encore ?) d'épidémie à SARM VR ?

- Transfert à *S. aureus* observé chez 6 souches seulement
- Pas de cas secondaires
- Raisons de la rareté du transfert
 - Sites écologiques différents ?
 - *S. aureus* : fosses nasales
 - Entérocoques : colon
- Conditions favorables ?
 - Plaies cutanées : danger CA-MRSA





AU PAYS DE
L'OR NOIR



Notre voiture antibiotique
risque bien de faire Boum...



La dépanneuse
Simoun
arrivera-t-elle
à temps ?