



Entérocoque résistant à la vancomycine

La colonisation et ses
conséquences



FMC ERG JNI 2009

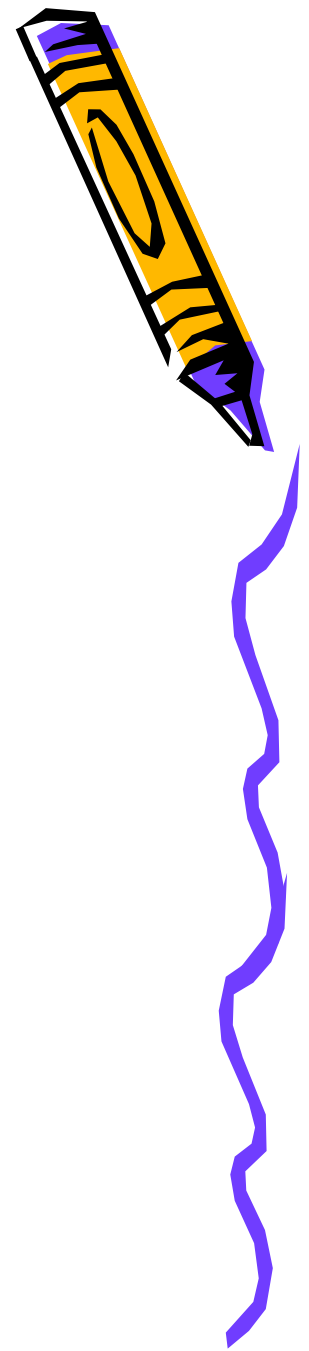
Cas clinique

Homme de 87 ans

- sonde urinaire
- Traité pendant 14 jours par ceftazidime pour une infection à pyocyanique
- Vancomycine orale pour un *C. difficile*



Vous décidez de réaliser un dépistage du portage digestif pour l'ERV



Proposition 1: L'écouvillonnage rectal est à privilégier

Proposition 2: Vous préférez une coproculture car la sensibilité est plus importante



High Rate of False-Negative Results of the Rectal Swab Culture Method in Detection of Gastrointestinal Colonization with Vancomycin-Resistant Enterococci

Erika M. C. D'Agata,^{1*} Shiva Gautam,² William K. Green,¹ and Yi-Wei Tang¹

¹Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, and ²Department of Preventive Medicine, Division of Biostatistics, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee

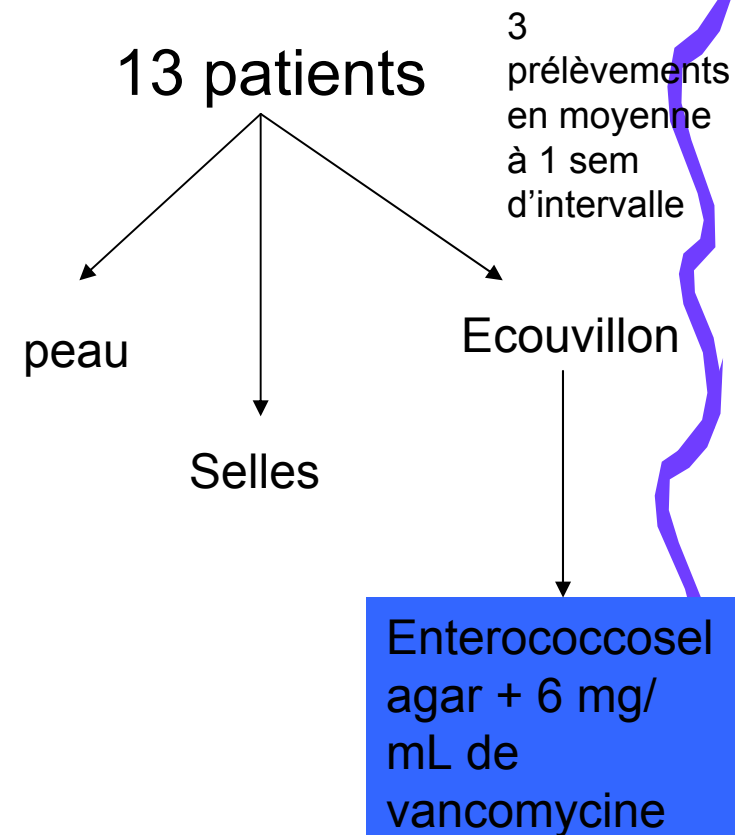
CID 2002



Sensibilité de l'écouvillonnage rectal: 58%

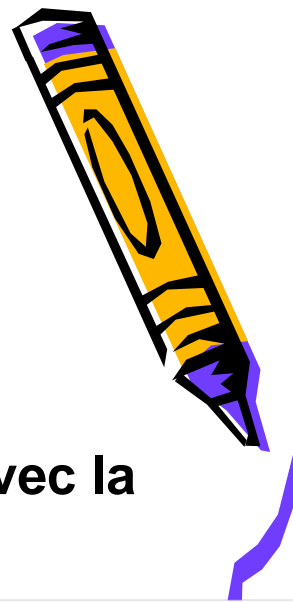
- 0 si densité $< 4,5 \log_{10}$ cfu/g de selles

- 100% si $\geq 7,5 \log_{10}$ cfu/g de selles



High Rate of False-Negative Results of the Rectal Swab Culture Method in Detection of Gastrointestinal Colonization with Vancomycin-Resistant Enterococci

CID 2002



Erika M. C. D'Agata,^{1*} Shiva Gautam,² William K. Green,¹ and Yi-Wei Tang¹

¹Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, and ²Department of Preventive Medicine, Division of Biostatistics, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee

La probabilité d'avoir un prélèvement positif augmente avec la densité des selles en VRE

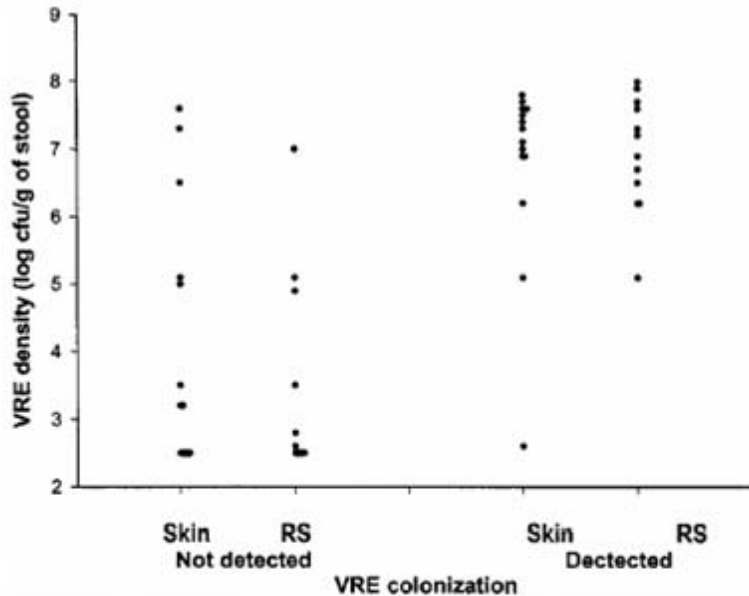


Figure 1. Findings regarding the detection of stool colonization with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* (VRE) by means of the rectal swab (RS) culture method and the presence of skin colonization with VRE at varying VRE stool densities. Skin, skin culture.

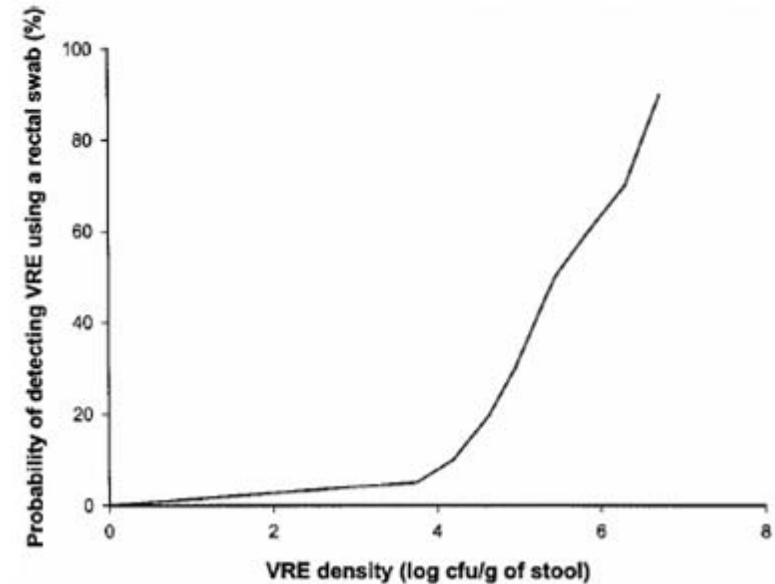
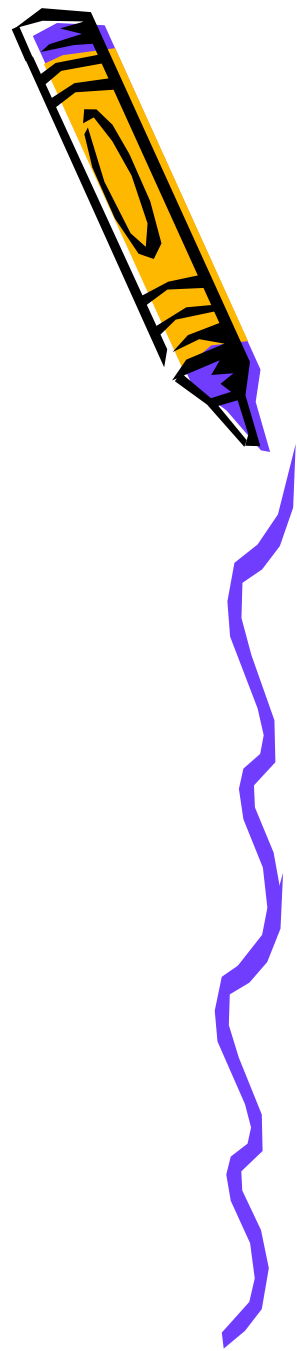


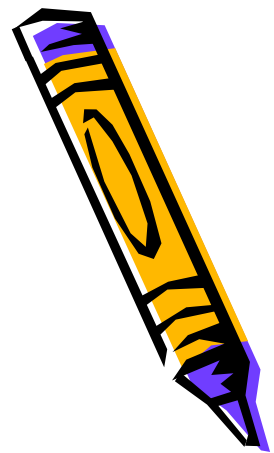
Figure 2. Relationship between the probability of detecting vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* (VRE) by means of the rectal swab culture method and VRE stool density (Hosmer and Lemeshow goodness-of-fit test, $P = .73$).

Cela dit...

- Ne pas saturer le labo de bactérie
- Faisabilité+++



La probabilité d'éliminer l'ERV est de:



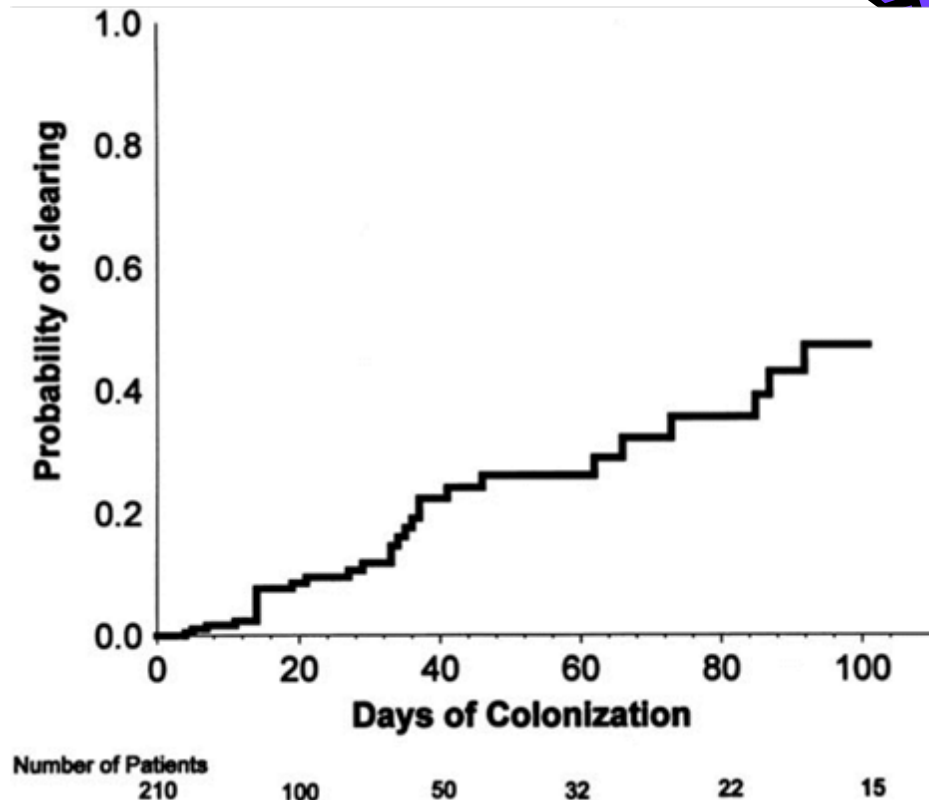
Première proposition: 50% au bout de 3
semaines

Deuxième proposition: 10% au bout de
3 semaines



La durée de colonisation est longue et imprévisible

- 210 patients VRE+
- Définition de la négativité et levée de l'isolement: 2 prélèvements négatifs à 2 semaines d'intervalle.
- La probabilité d'éliminer le VRE à J100 était de 40% (10% à J20)



Goetz AMAm J Infect Control. 1998 Dec;26(6):558-62



Vous expliquez à la famille...



1ère proposition: Que le VRE a été sélectionné par l'antibiothérapie

2ème proposition: Que le VRE vient de la chambre voisine

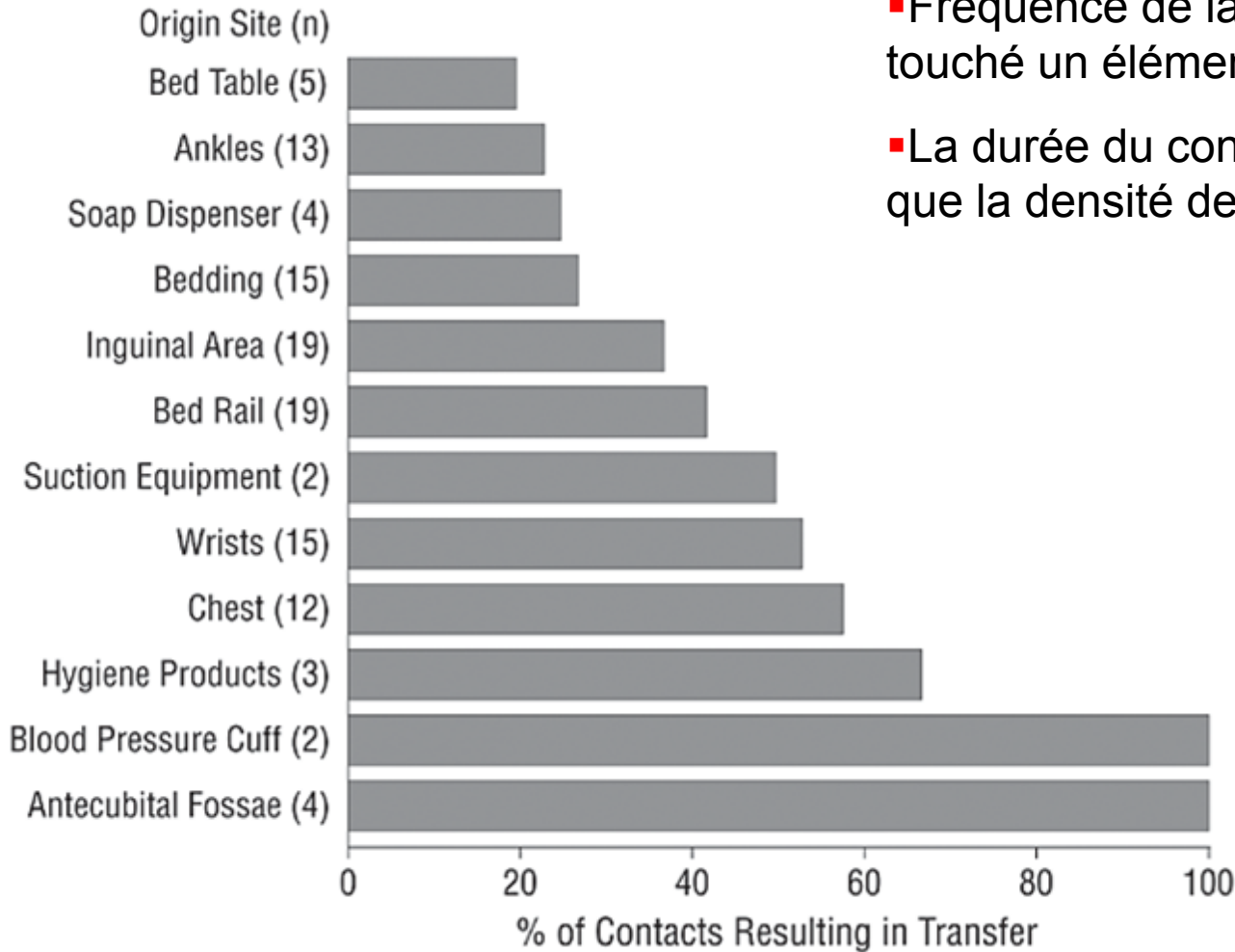


Transmission du VRE



- Manuportage+++
 - Transfer of Vancomycin-Resistant Enterococci via Health Care Worker Hands Amy N. Duckro et al. *Arch Intern Med.* 2005;165:302-307.
- Mais aussi
 - Surfaces contaminées
 - Eau et aliments





- Fréquence de la contamination après avoir touché un élément colonisé: 10,6%
- La durée du contact est plus importante que la densité de la colonisation



Transfer of Vancomycin-Resistant Enterococci via Health Care Worker Hands [Amy N. Duckro](#) et al. *Arch Intern Med.* 2005;165:302-307

Comme la plupart des Cocci Gram+, longue persistance sur les surfaces inertes

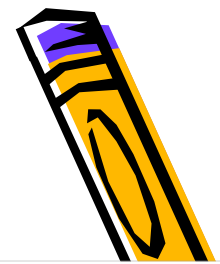
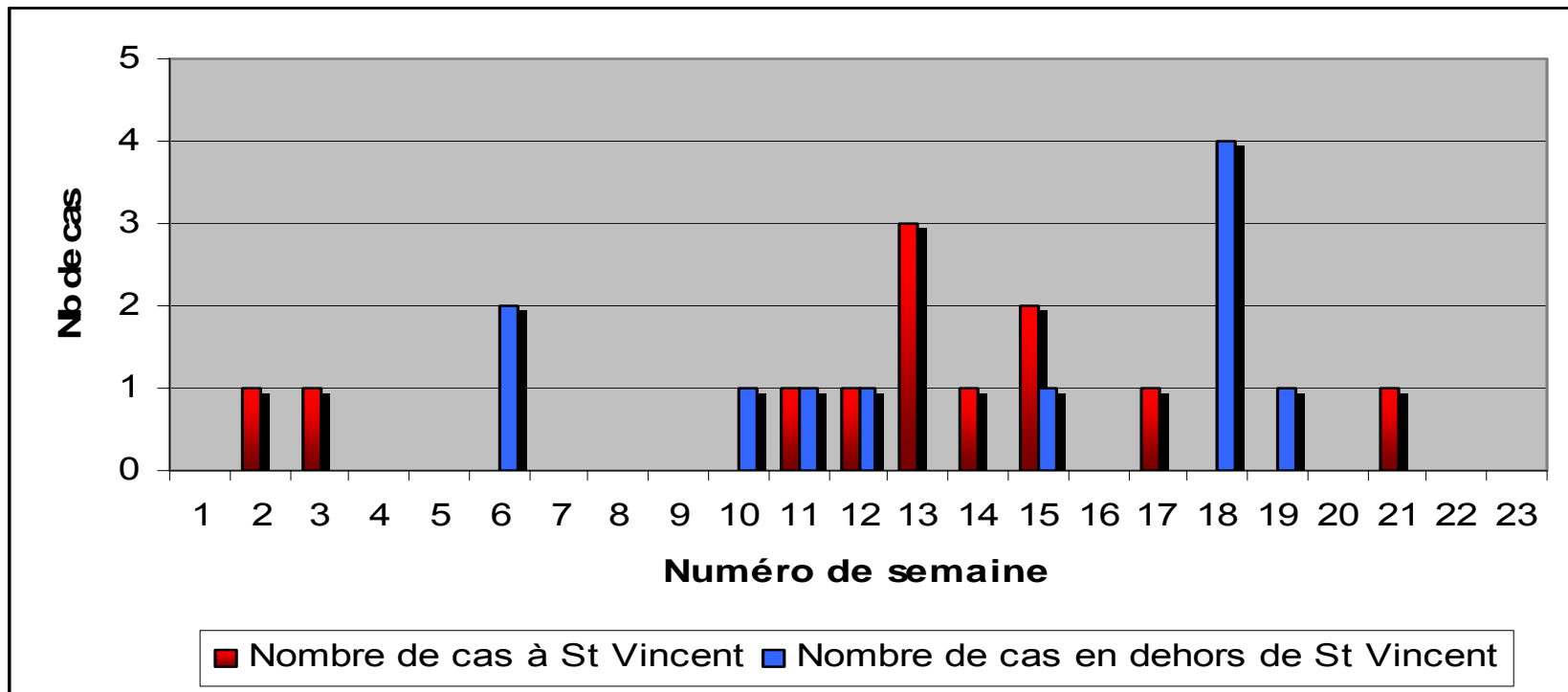


Table 1: Persistence of clinically relevant bacteria on dry inanimate surfaces.

Type of bacterium	Duration of persistence (range)	Reference(s)
<i>Acinetobacter</i> spp.	3 days to 5 months	[18, 25, 28, 29, 87, 88]
<i>Bordetella pertussis</i>	3 – 5 days	[89, 90]
<i>Campylobacter jejuni</i>	up to 6 days	[91]
<i>Clostridium difficile</i> (spores)	5 months	[92–94]
<i>Chlamydia pneumoniae</i> , <i>C. trachomatis</i>	≤ 30 hours	[14, 95]
<i>Chlamydia psittaci</i>	15 days	[90]
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	7 days – 6 months	[90, 96]
<i>Corynebacterium pseudotuberculosis</i>	1–8 days	[21]
<i>Escherichia coli</i>	1.5 hours – 16 months	[12, 16, 17, 22, 28, 52, 90, 97–99]
Enterococcus spp. including VRE and VSE	5 days – 4 months	[9, 26, 28, 100, 101]
<i>Haemophilus influenzae</i>	12 days	[90]
<i>Helicobacter pylori</i>	≤ 90 minutes	[23]
<i>Klebsiella</i> spp.	2 hours to > 30 months	[12, 16, 28, 52, 90]
<i>Listeria</i> spp.	1 day – months	[15, 90, 102]
<i>Mycobacterium bovis</i>	> 2 months	[13, 90]
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	1 day – 4 months	[30, 90]
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1 – 3 days	[24, 27, 90]
<i>Proteus vulgaris</i>	1 – 2 days	[90]
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6 hours – 16 months; on dry floor: 5 weeks	[12, 16, 28, 52, 99, 103, 104]
<i>Salmonella typhi</i>	6 hours – 4 weeks	[90]
<i>Salmonella typhimurium</i>	10 days – 4.2 years	[15, 90, 105]
<i>Salmonella</i> spp.	1 day	[52]
<i>Serratia marcescens</i>	3 days – 2 months; on dry floor: 5 weeks	[12, 90]
<i>Shigella</i> spp.	2 days – 5 months	[90, 106, 107]
<i>Staphylococcus aureus</i> , including MRSA	7 days – 7 months	[9, 10, 16, 52, 99, 108]
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1 – 20 days	[90]
<i>Streptococcus pyogenes</i>	3 days – 6.5 months	[90]
<i>Vibrio cholerae</i>	1 – 7 days	[90]

Courbe épidémique

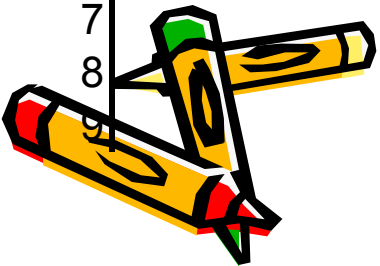
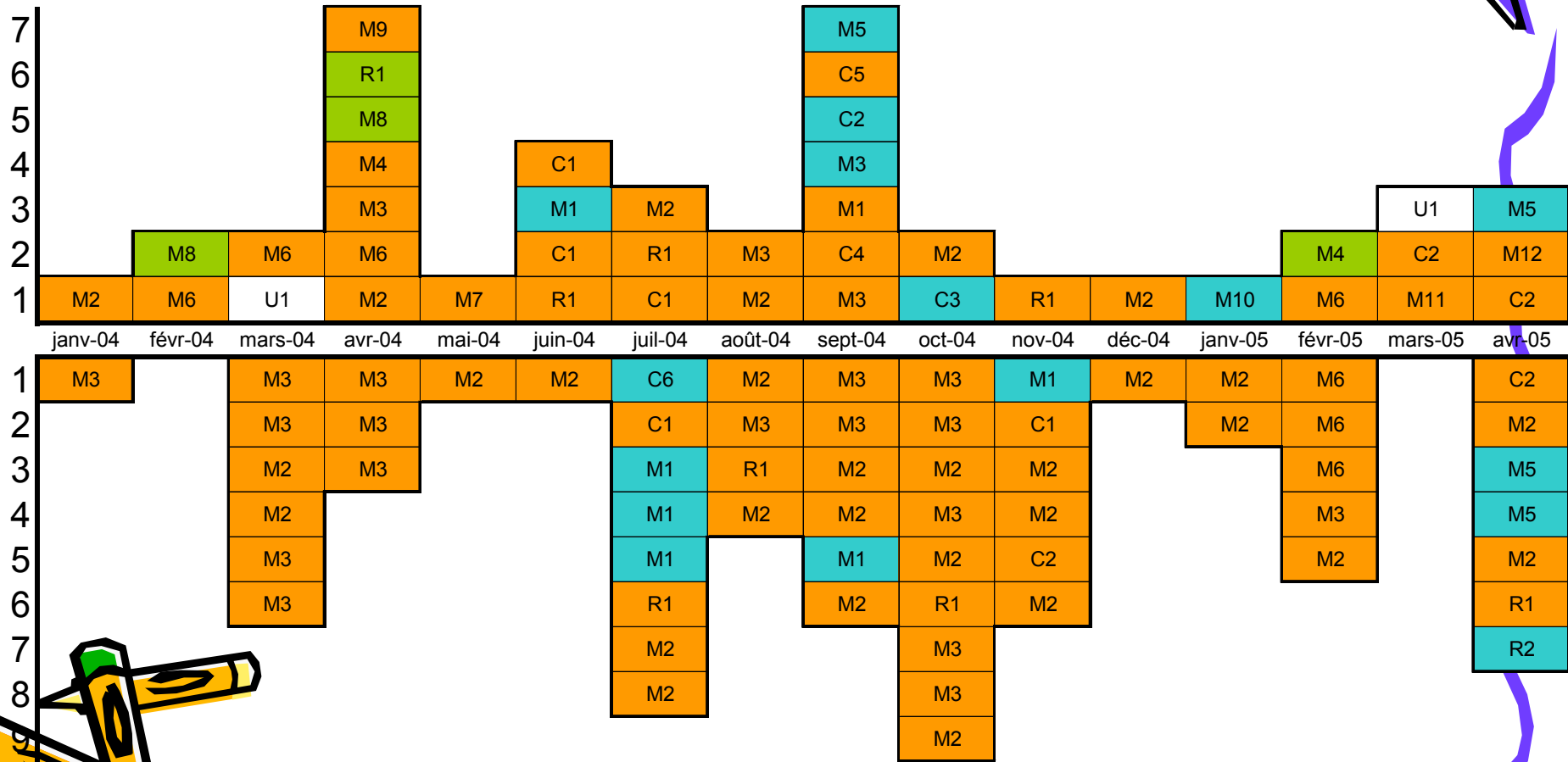


Un cas est défini par :

- la mise en évidence d'un *Enterococcus faecium* résistant à la vancomycine dans un prélèvement clinique

chez un patient hospitalisé dans le service St Vincent du 1.1.2004 au 31.12.2004.

Courbe épidémique



CHU de Clermont-Ferrand, 2004

TABLE. Results of Univariate Analysis of Variables Associated With Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium* Carriage in the St. Vincent Ward of Hôtel-Dieu (Clermont-Ferrand, France), 2004

Variable	Cases (n = 16)	Controls (n = 48)	OR (95% CI)	P
Sex				
Male	56	52	0.8 (0.3-2.7)	NS
Female	44	48	...	
Charlson Comorbidity Index ≥ 3	31	38	0.7 (0.2-2.7)	NS
Leukemia	44	29	5 (0.5-47)	NS
Neutropenia	44	31	4 (0.4-40)	NS
Duration of neutropenia, mean d \pm SD ^a	32 \pm 5	18 \pm 202
Urinary catheter in place	38	4	14 (2.4-78)	.003
Antimicrobial exposure				
Any	94	77	4 (0.5-36.5)	NS
High biliary concentration ^b	44	27	2 (0.7-7)	NS
Antianaerobic activity ^c	81	46	5 (1.3-20)	<.04
β -Lactamase inhibitor ^d	69	46	3 (0.8-9)	NS
Metronidazole	31	6	7 (1.4-32)	<.04
Third-generation cephalosporin	81	31	11 (2.5-46)	.001
Ceftazidime	56	15	12 (2.4-66)	.002
Piperacillin-tazobactam	25	15	2 (0.5-8)	NS
Imipenem	12	6	2 (0.3-17)	NS
Glycopeptides	44	25	3 (0.8-9)	NS
Quinolones	50	31	2 (0.7-7)	NS

NOTE. Data are percentage of study participants, unless otherwise indicated. CI, confidence interval; NS, not significant; OR, odds ratio.

^a For 22 patients with neutropenia (7 cases and 15 controls).

^b Piperacillin-tazobactam, ceftriaxone, and cefotetan.

^c Metronidazole, ampicillin-clavulanic acid, piperacillin-tazobactam, ticarcillin-clavulanic acid, and clindamycin.

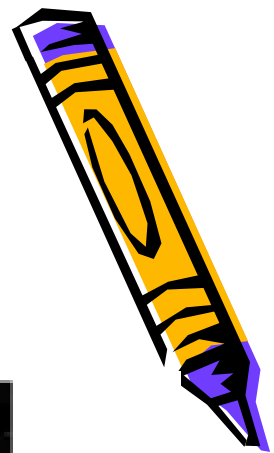
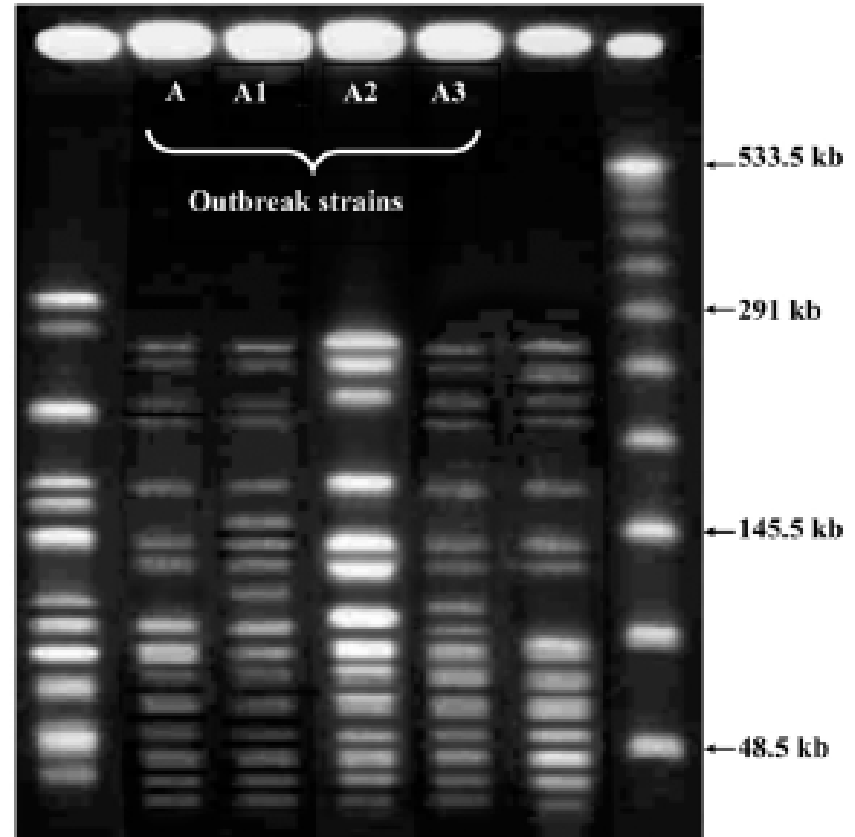
^d Clavulanic acid or tazobactam.

ANALYSE MULTIVARIEE

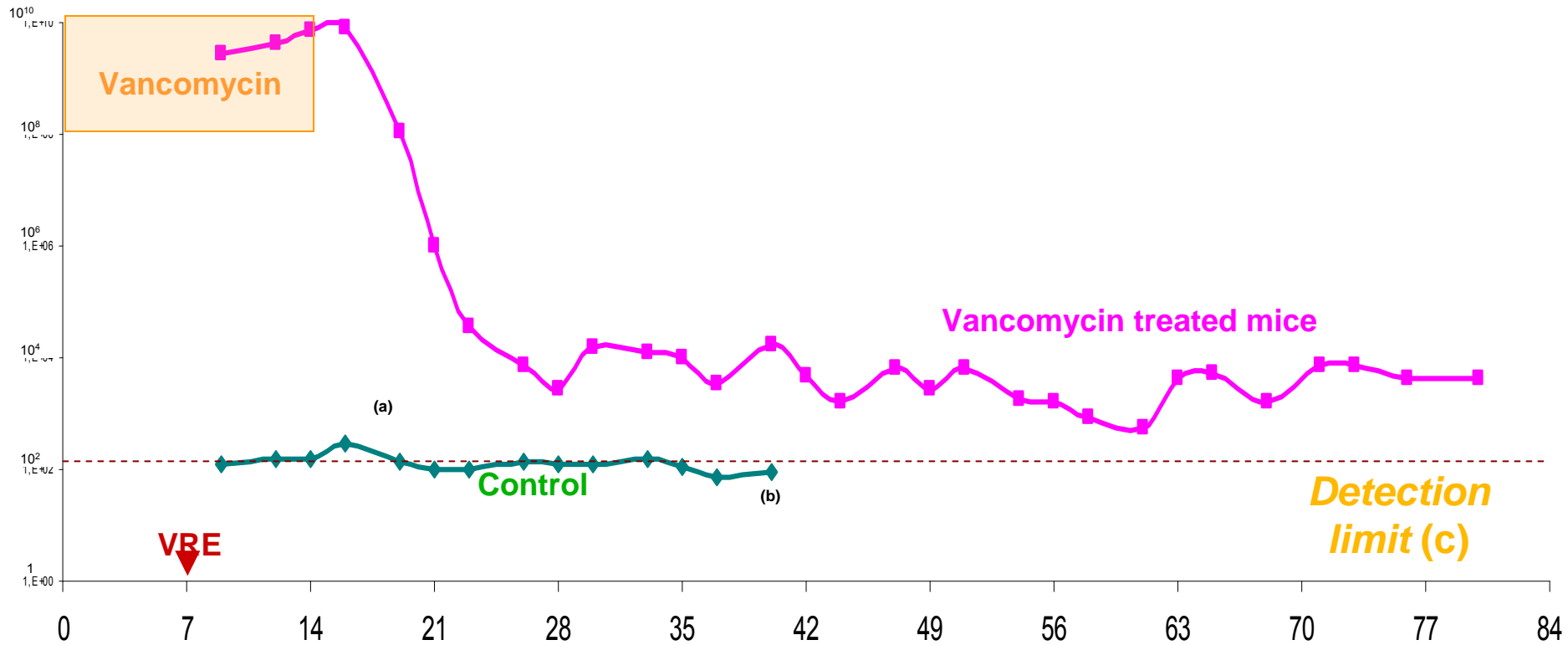
	OR	IC95%	p
C3G	12,4	2-74	0.006
SU	11,7	0,8-166	0.07



- L'antibiothérapie est un facteur de risque régulièrement retrouvé de colonisation
- Mais c'est UNE souche qui dissémine



Exemple de la souris...



Vancomycin-resistant enterococci exploit antibiotic-induced innate immune deficits.

Brandl K et al. Nature oct 2008



- Un traitement antibiotique chez la souris diminue l'expression du gène Reg3g responsable de la sécrétion d'une lectine capable de tuer les cocci gram+ dont le VRE
- La diminution de l'expression de Reg3g entraîne une diminution de l'activité bactéricide de la lectine chez les souris traités par ab
- La stimulation du TLR4 intestinal par l'administration de lipopolysaccharides réaugmente l'expression de Reg3g et rétablit l'immunité innée contre le VRE



Les antibiotiques anti-anaérobies

- augmentent la densité de VRE dans les selles chez le patient colonisé (Donskey C, N Engl J med 2000)

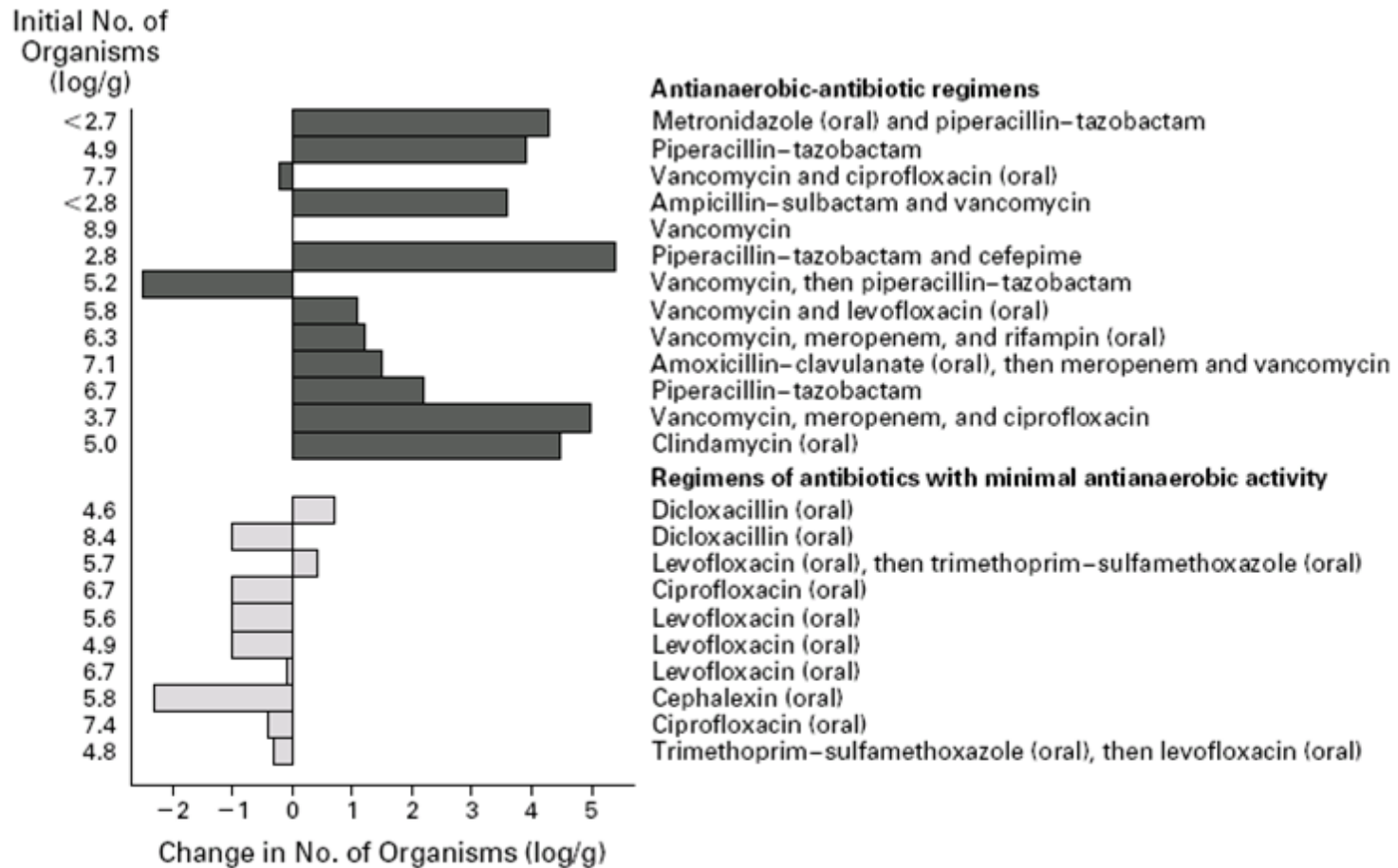
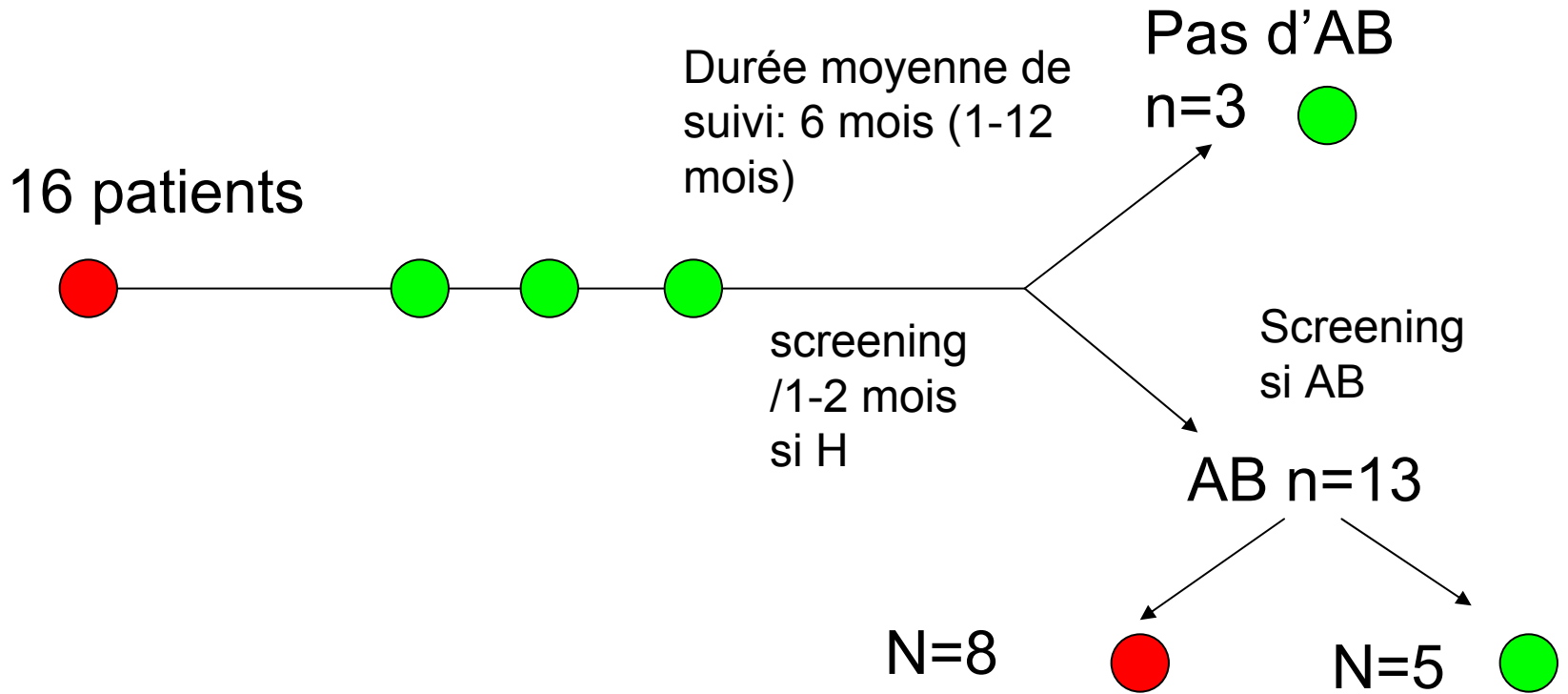
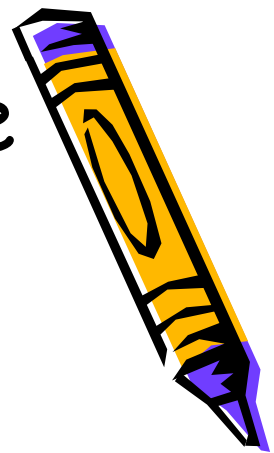


Figure 2. Effect on the Density of Vancomycin-Resistant Enterococci in Stool of Therapy with Antianaerobic-Antibiotic Regimens in 13 Patients and Regimens of Antibiotics with Minimal Antianaerobic Activity in 10 Patients.

Influence de l'antibiothérapie

Donskey CJ. ICHE 2002

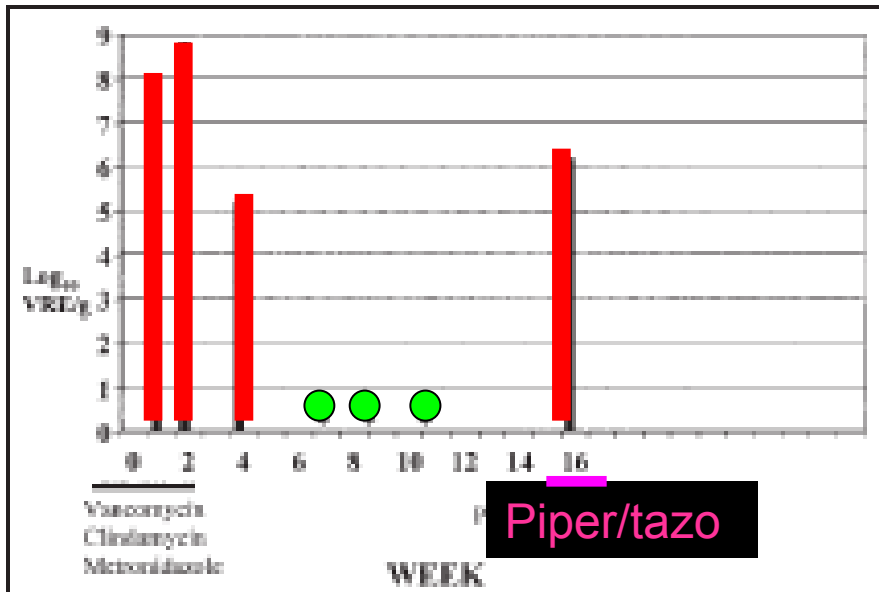
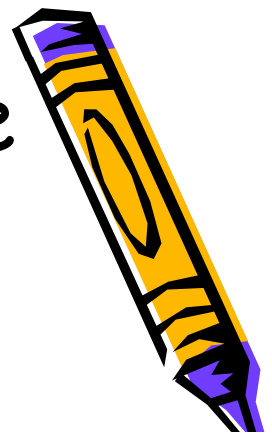


7 avaient eu une coproculture négative dans le mois précédent l'antibiothérapie

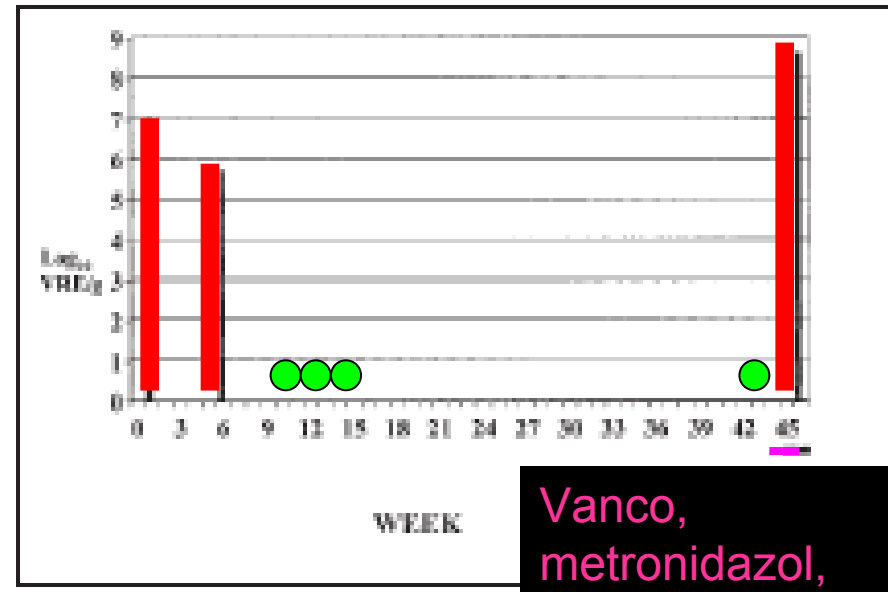


Influence de l'antibiothérapie

Donskey CJ. ICHE 2002



Patient 1

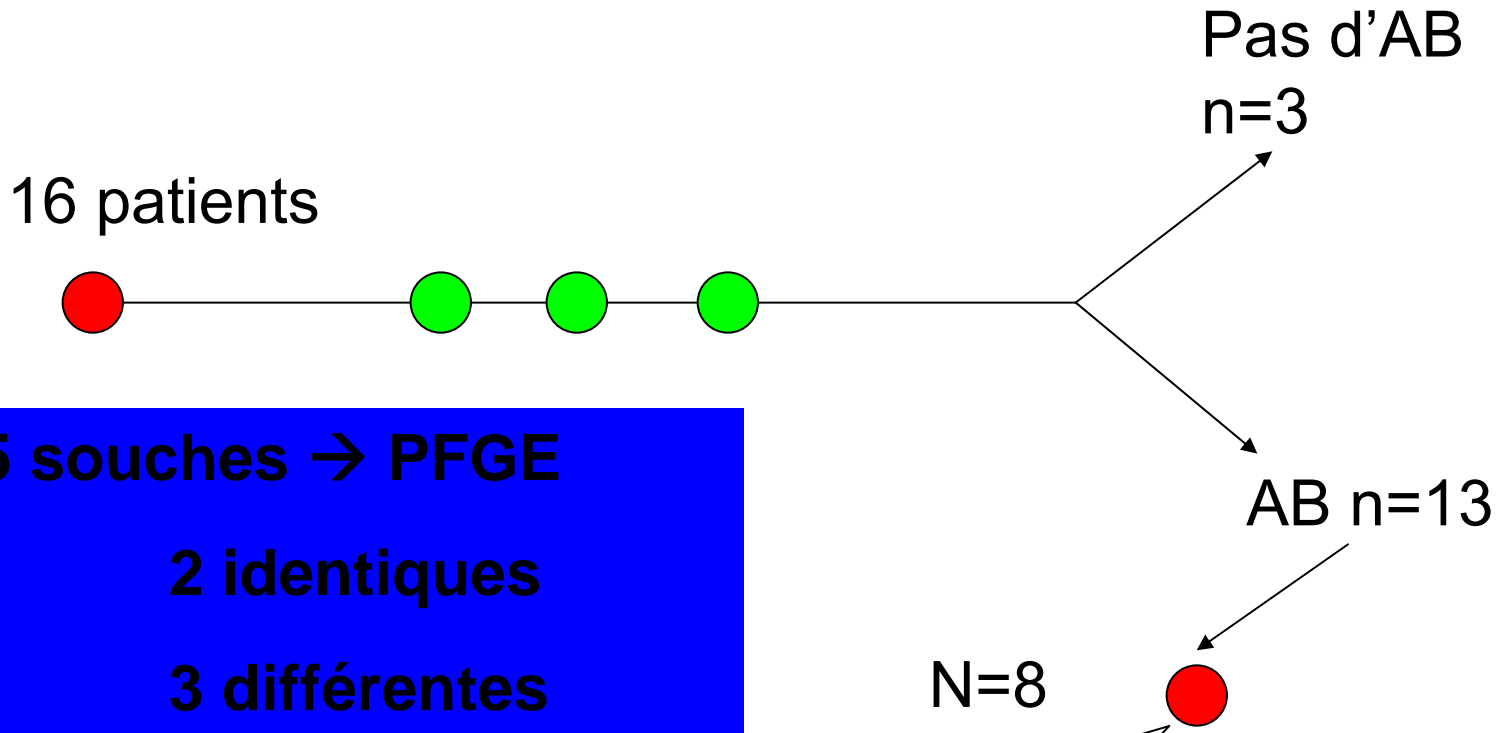
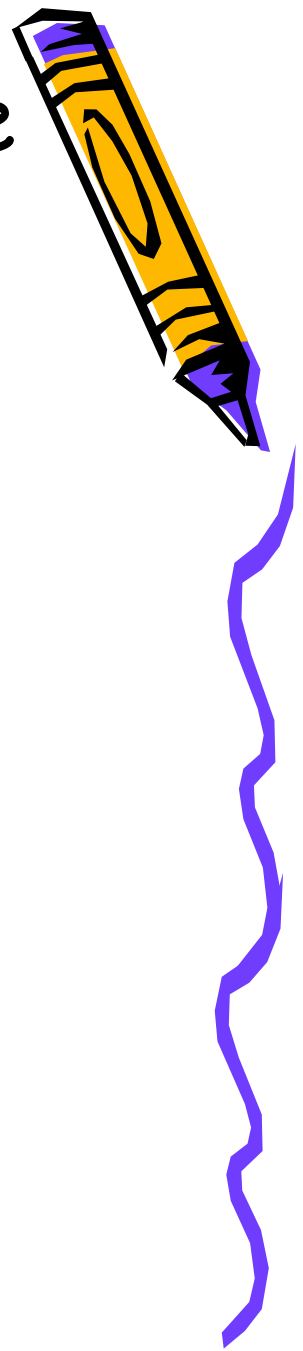


Patient 2



Influence de l'antibiothérapie

Donskey CJ. ICHE 2002



5 souches → PFGE
2 identiques
3 différentes

Acquisition d'une nouvelle souche ou souche identique?



Quelle probabilité a ce patient de développer une bactériémie en étant porteur d'ERV?



1ère proposition: De l'ordre de 30%

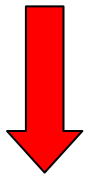
2ème proposition: De l'ordre de 5%



Colonisation → Infection

- La colonisation précède l'infection
- En ECP, les ERV des bactériémies sont apparentés à ceux des colonisations
- Olivier CA et al, ICHE 2008

768 patients colonisés

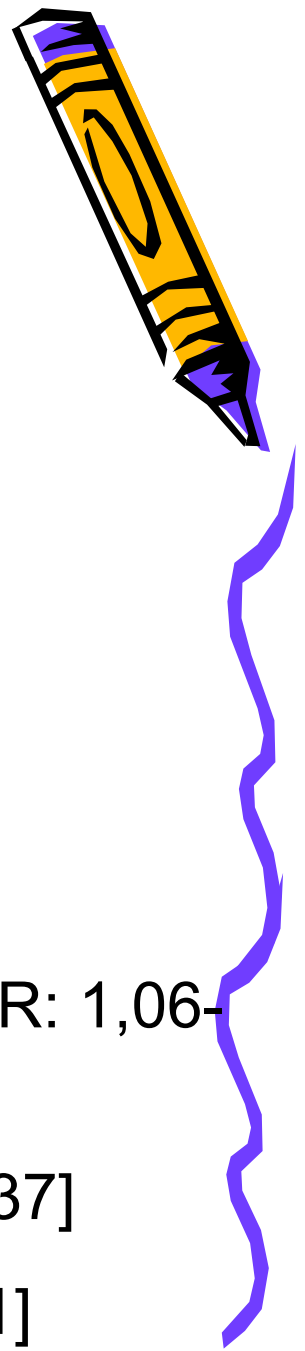


Médiane: 18 jours

4% de bactériémie

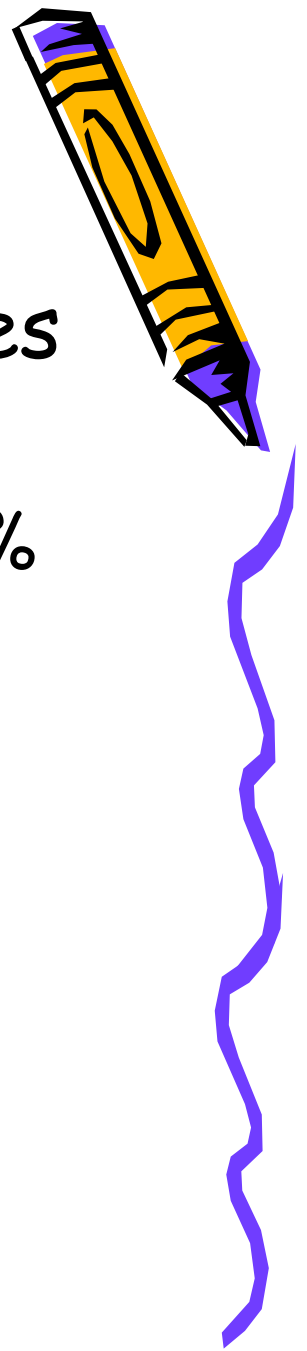
FdR:

- Infection autre [IC OR: 1,06-15]
- Vient d'un LS [1,2-137]
- Ttt par vanco [2,7-41]



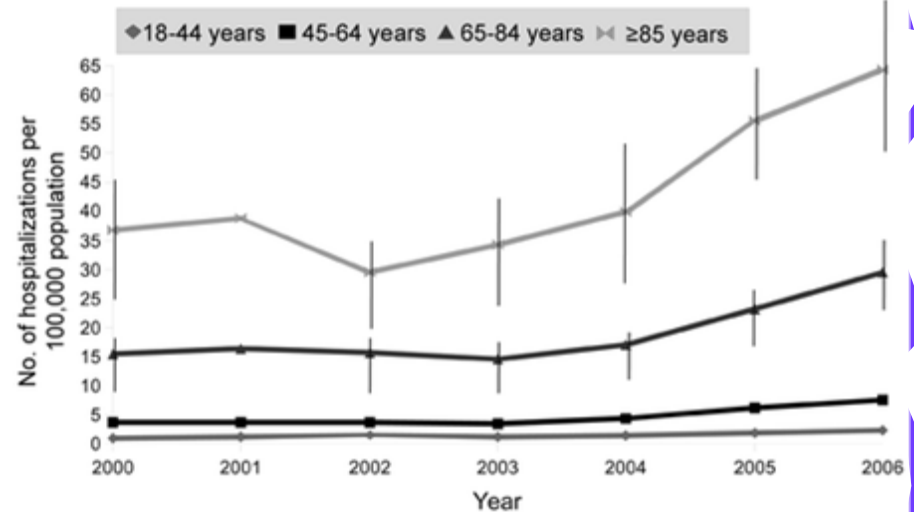
Colonisation → Infection

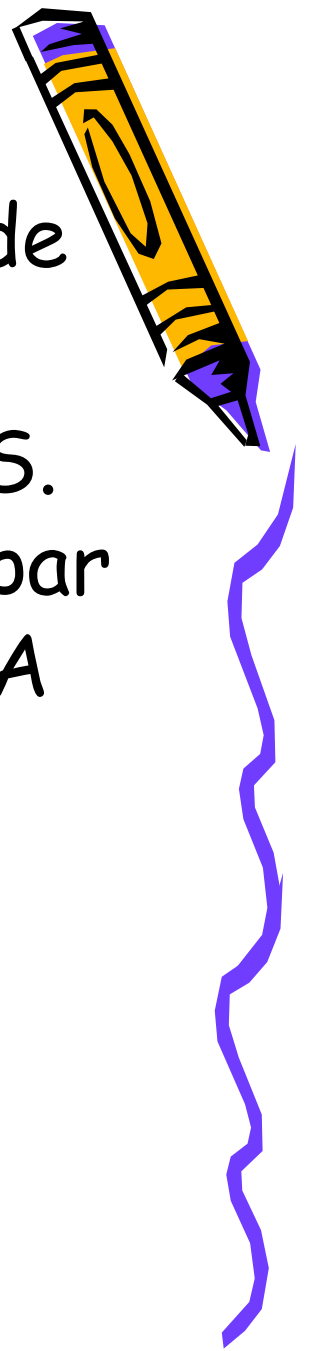
- Fréquence des bactériémies chez les patients ID (neutropénie stt)
 - Matar et al. Am J Infect Control 2006: 29%
 - Kapur et al. Bone Marrow Transplant 2000: 27%
 - Zaas et al CID 2002: 13%
 - Roghmann MC et al. ICHE 1997:
 - Neutropéniques (stt leucémie)
 - 56 patients colonisés → 10 bactériémies
- Analyse multivariée: 1FdR= Infection à *C difficile*



Incidence des hospitalisation pour infection à VRE aux USA

- Stable aux USA 2000-3
- A doublé en 2003-6
- L'incidence des hospitalisation pour infection à *C difficile* a doublé entre 2000 et 2005 (Zilberberg ME et al. Emerg Infect Dis 2008)



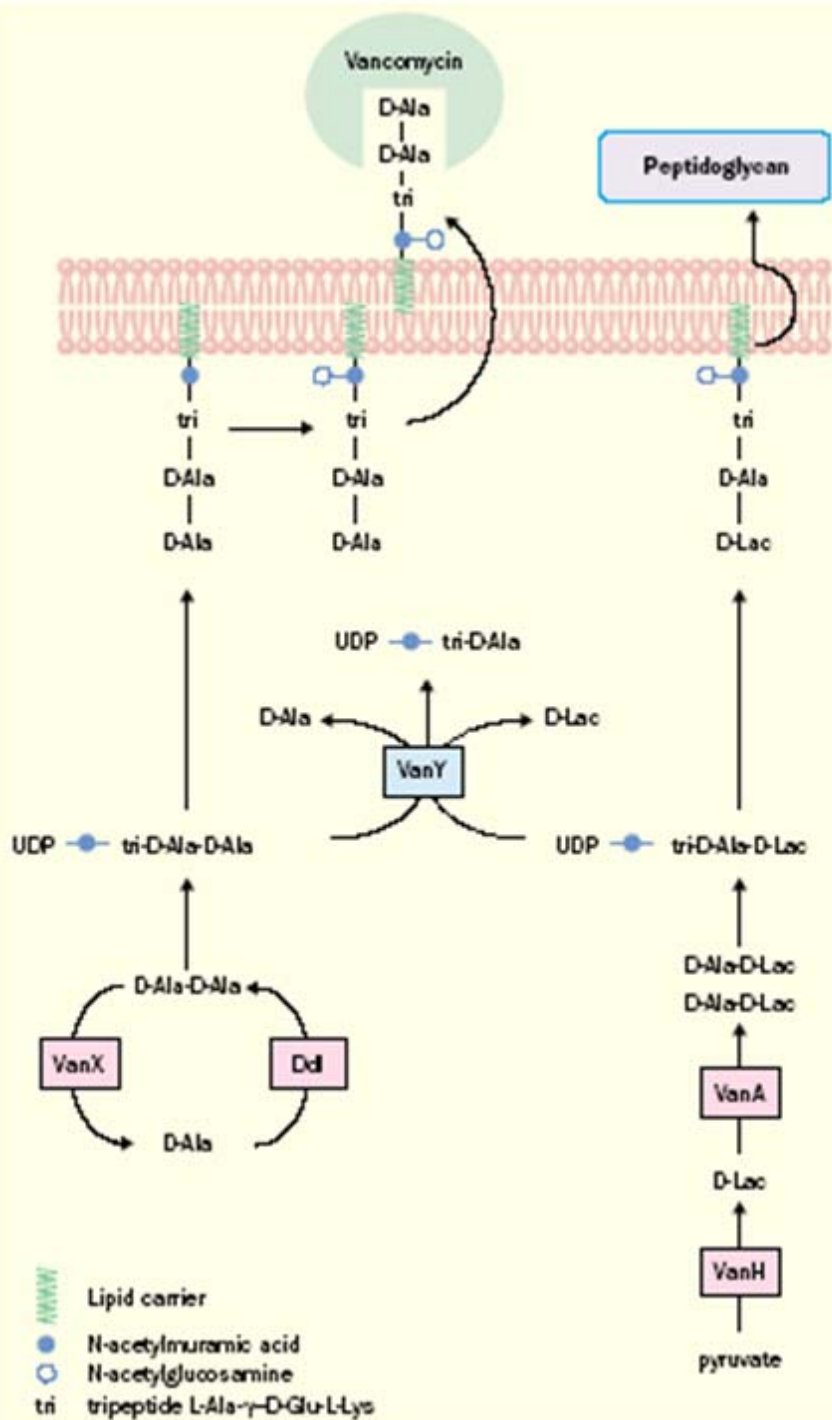


- Le patient est également porteur de SARM.
- La probabilité de voir émerger un *S. aureus* résistant à la vancomycine par transfert plasmidique du gène VanA de l'entérocoque est-elle:

1^{ère} proposition: faible

2^{ème} proposition: élevée





La vancomycine:

- inhibe la polymérisation du peptidoglycane
- agit sur les précurseurs du peptidoglycane lorsqu'ils émergent de la membrane cytoplasmique
- Forme un complexe avec les résidus peptidyl DAla-DAla

ERV

- Gène VanA, transférable
- Modification de la cible → la DAla est remplacée par l'acide D-lactique
- Résistance vanco et téico



Risque d'avoir une co-colonisation VRE/SARM sur le même site



- Hoon Han S et al. ICHE 2009

1536 patients colonisés par le VRE / 4ans



4% (61) de patients co-colonisés

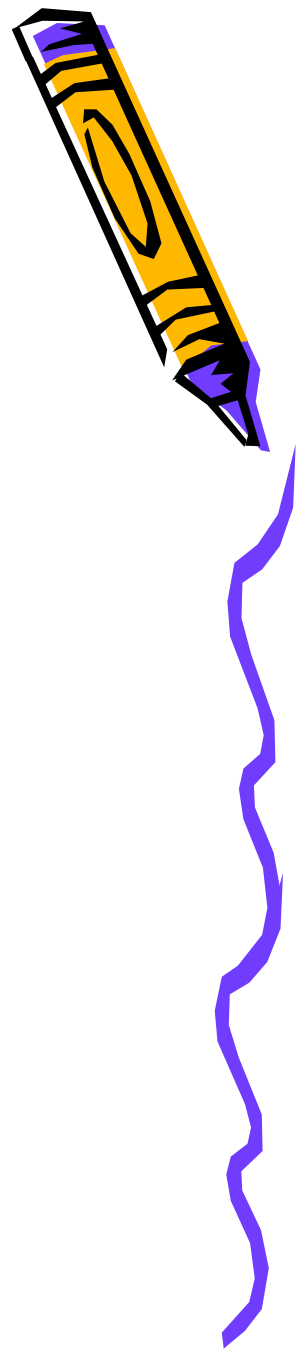
Plaie: 27% Poumon: 18% Urines: 17% KT: 16%

FdR: IRC, SU, durée d'hospitalisation ds l'année

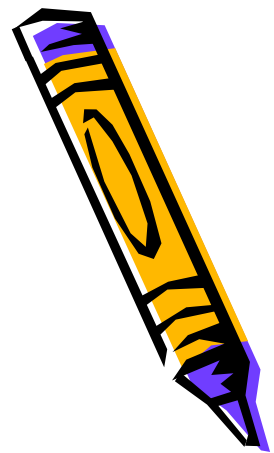


Transfert du gène VanA

- Transfert augmenté ds le biofilm (KT, prothèse)
 - Weigel et al. Antimicrob agents chemother 2009
- Le transfert plasmidique est stt possible pour *E. faecalis*
 - C'est stt les *E faecium* qui sont VanA

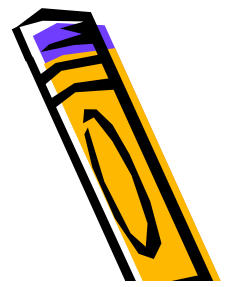


Ce qu'il faut craindre...



- Transfert du gène VanA à un SARM à ht pouvoir de dissémination (eg: SARM communautaire)
- Événement rare mais possible





The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

REVIEW ARTICLE

MECHANISMS OF DISEASE

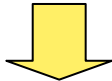
Major depression Disorder Associated with VRE Management

Rabaud C



Outbreak of Colonization and Infection With Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium* in a French University Hospital

Olivier Lesens, MD; L. Mihaila, PhD; F. Robin, PhD;
 O. Baud, MD; J. P. Romaszko, PhD; O Tourniac, MD;
 J. M. Constantin, MD; B. Souweine, MD;
 R. Bonnet, PhD; A. Bouvet, PhD; J. Beytout, MD;
 O. Traore, PhD; H. Laurichesse, MD



Stratégie d'isolement à l'admission des patients à risque de portage pour l'entérocoque résistant aux glycopeptides G dans un contexte endémo-épidémique

Olivier Lesens^{1,2}, Frédéric Robin³, Violaine Corbin¹, Magali Vidal¹, Anne Marie Sanchis¹, Flore Florence Gourdon¹, Jean-Pierre Romaszko³, Louis Cormerais¹, Bertrand Souweine⁴, Ousman Jean Beytout¹, Henri Laurichesse¹



Successful control of a hospital-wide vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* outbreak in France

C. Aumeran • O. Baud • O. Lesens • J. Delmas •
 B. Souweine • O. Traoré

Evaluation of a New Chromogenic Medium, chromID VRE, for Detection of Vancomycin-Resistant Enterococci in Stool Samples and Rectal Swabs¹

Julien Delmas,^{1,2*} Frédéric Robin,^{3,2} Céline Schweizer,^{3,2} Olivier Lesens,¹ and Richard Besser^{1,2}
Laboratoire de Bactériologie Clinique, Centre de Biologie CMU Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France; ²Unité de Bactériologie, CHU de Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France; ³Unité de Bactériologie, CHU de Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France; and ⁴Unité de Bactériologie, CHU de Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France
 Received 27 February 2007; accepted for publication 4 May 2007; accepted 22 May 2007

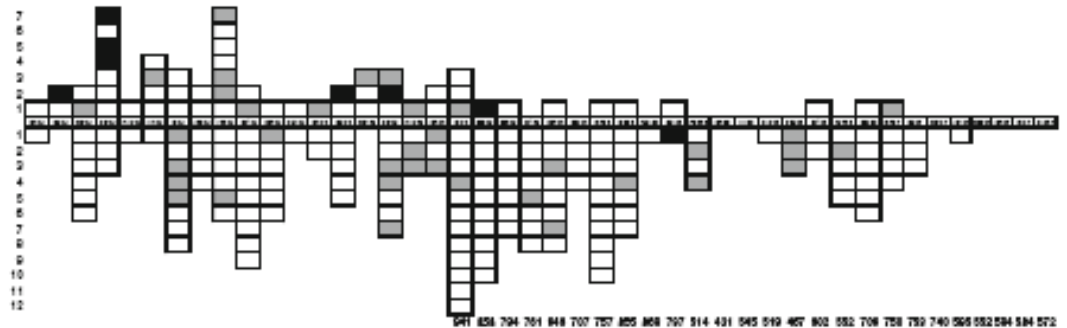


Fig. 1. Patients colonised or infected with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* (VRE) and VRE carriers during the hospital-wide outbreak from January 2004 to August 2007. The white, grey and black boxes correspond to patients acquiring VRE in the three different locations of the hospital. Boxes above the horizontal time

line correspond to patients colonised or infected. Boxes under the horizontal time line correspond to VRE carriers identified by rectal screening. The numbers at the bottom correspond to monthly rectal screening samples