



RICAI 2018

38ème Réunion Interdisciplinaire  
de Chimiothérapie Anti-Infectieuse



CO-107

# Activité in vitro des lipoglycopeptides sur les entérocoques en fonction du génotype de résistance à la vancomycine

Dr Gabriel AUGER

Bactériologie CHU de Rennes

CNR Résistance aux antibiotiques

Laboratoire associé « Entérocoques »

19 décembre 2018



RICAI 2018

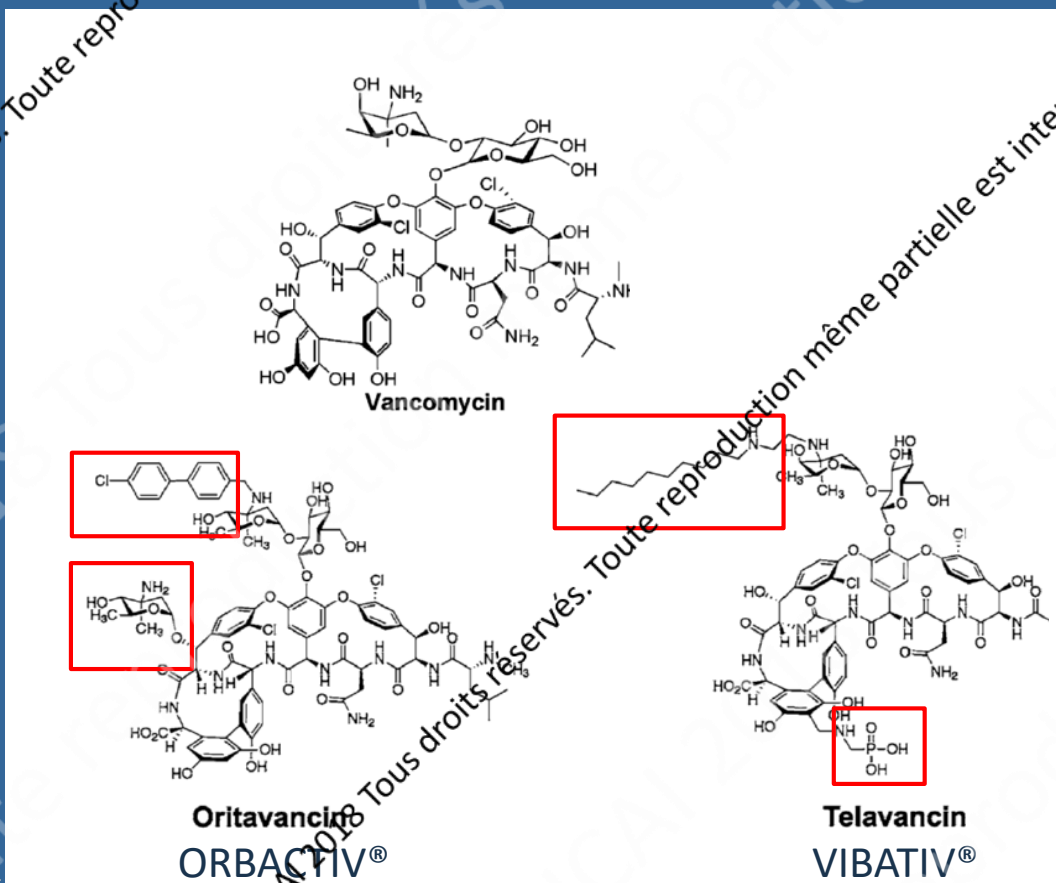
38ème Réunion Interdisciplinaire  
de Chimiothérapie Anti-Infectieuse

## Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation :

- Consultant ou membre d'un conseil scientifique NON
- Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents NON
- Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations OUI
- Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique NON

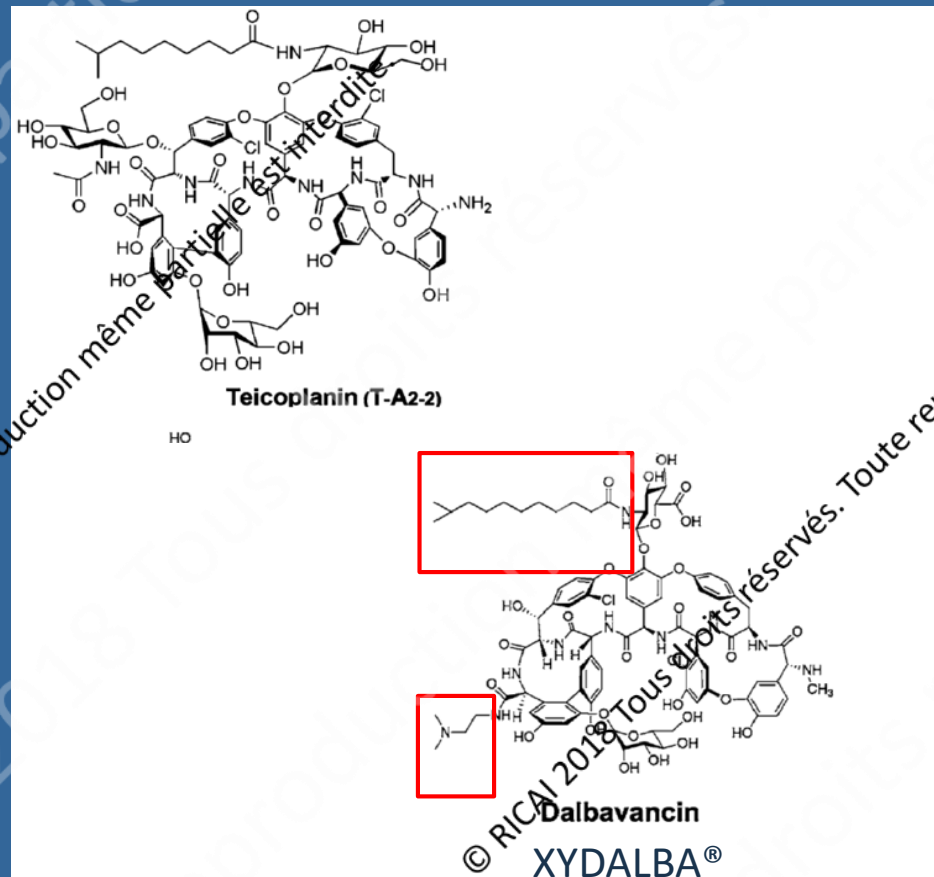
# Introduction

- ▶ Lipoglycopeptides : dalbavancine, télavancine et oritavancine = dérivés des glycopeptides



# Introduction

- ▶ Lipoglycopeptides : dalbavancine, télavancine et oritavancine  
= dérivés des glycopeptides



# Introduction

- ▶ Lipoglycopes  
= dérivés des

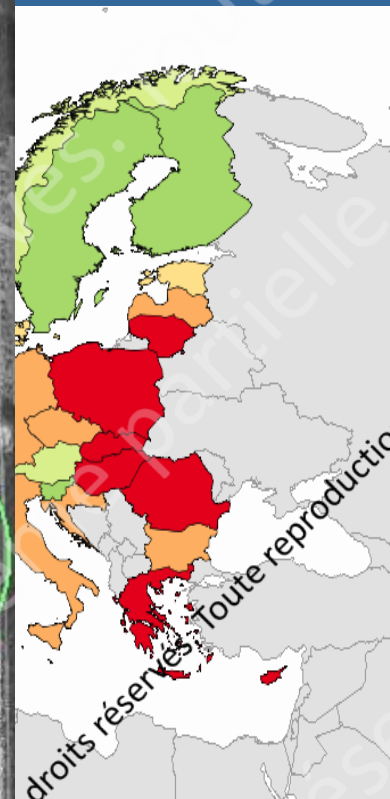
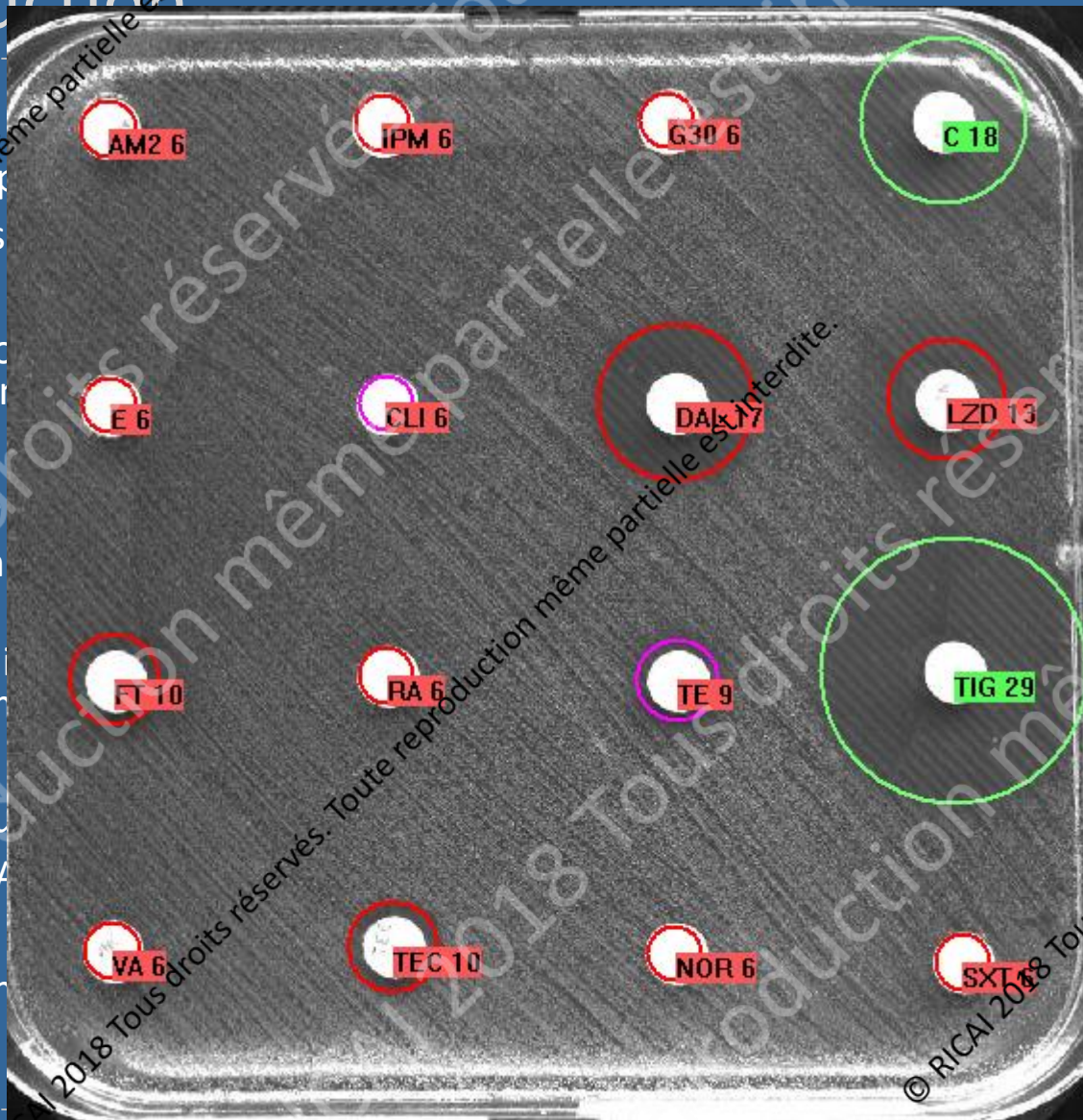
- ▶ Activité co  
bactérien

- ▶ En France  
- indication  
mous

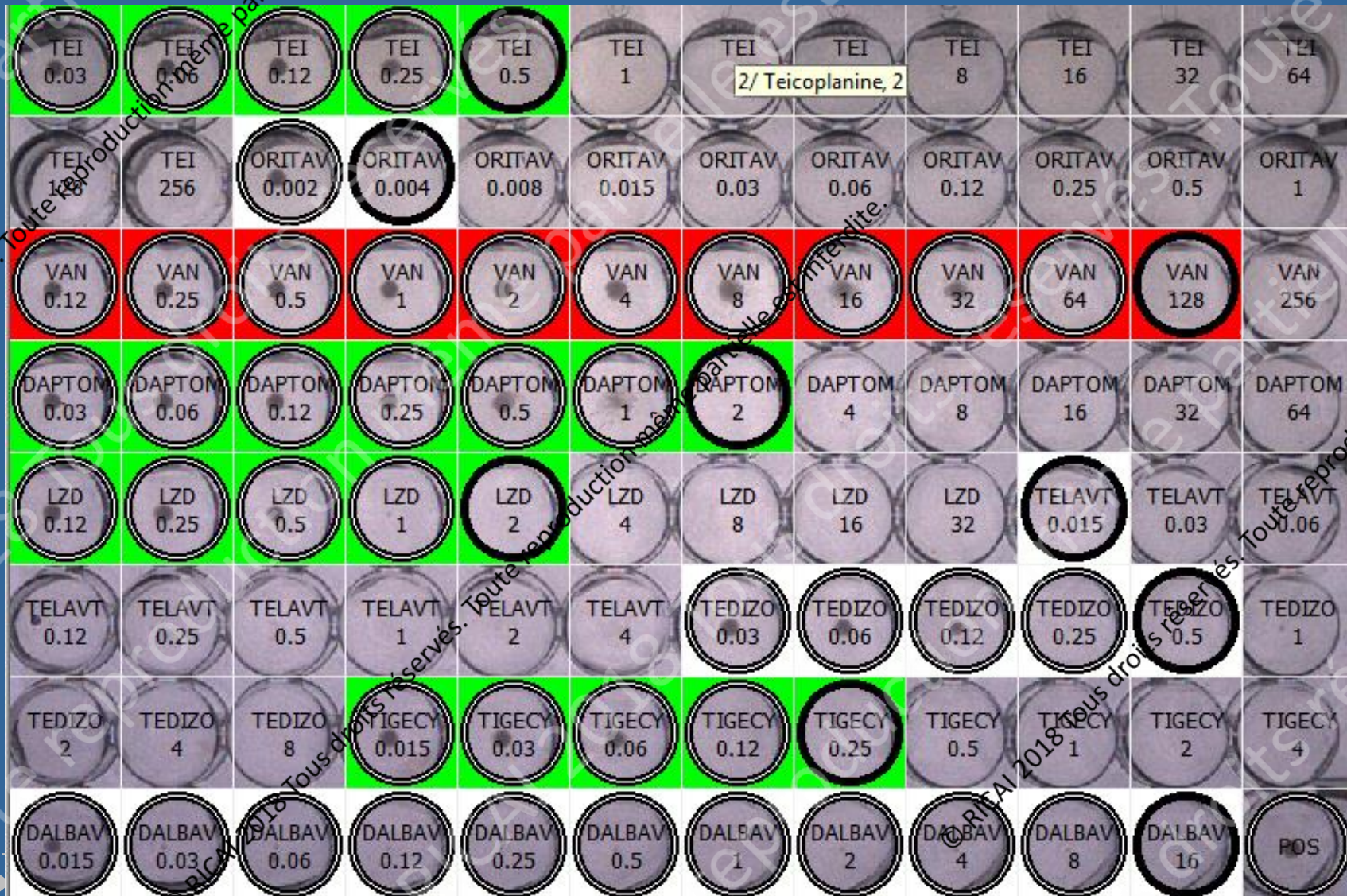
- $t_{1/2}$  d'élimi  
d'une sem

- ▶ Activité su  
activité de DA

- ▶ Evaluation



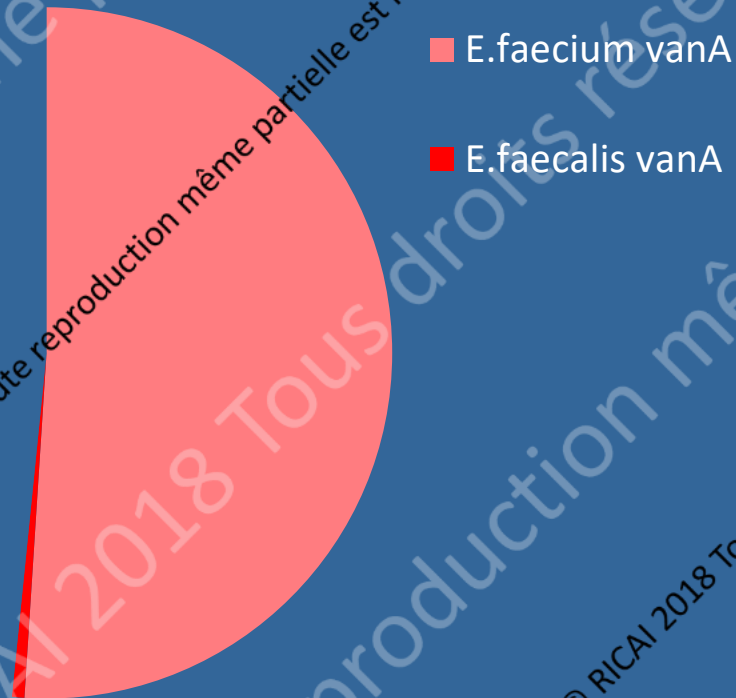
# Matériels et méthodes



# Résultats

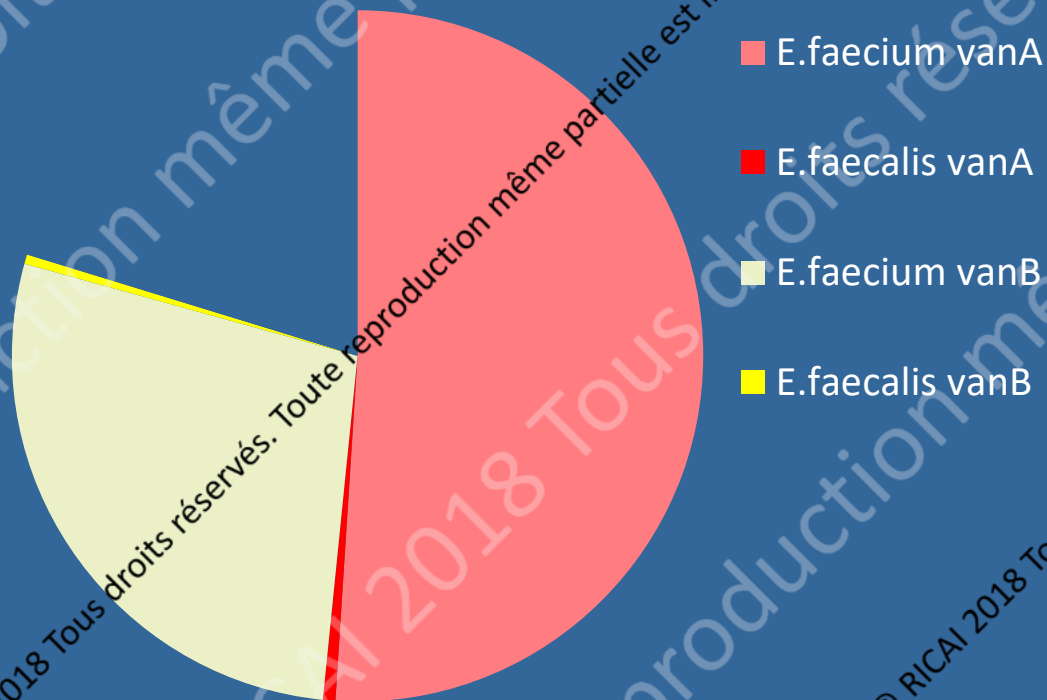
---

- ▶ 686 souches : 569 *E. faecium*, 117 *E. faecalis*
- ▶ 52% *vanA*,



# Résultats

- ▶ 569 *E. faecium*, 117 *E. faecalis*
- ▶ 52 % *vanA*, 28 % *vanB*,

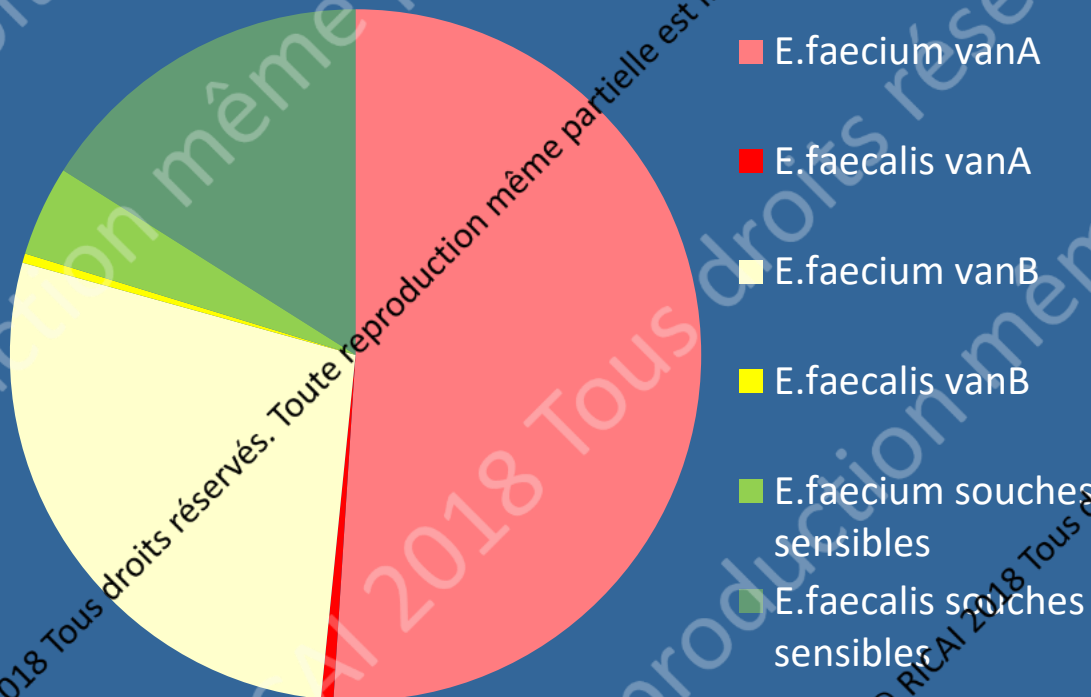




# Résultats

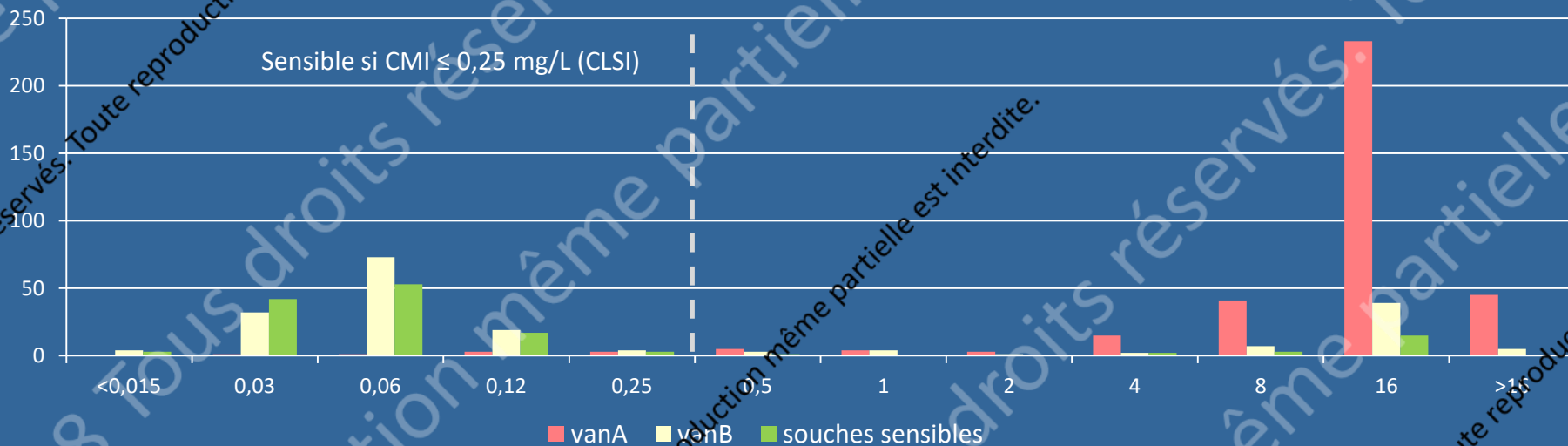
▶ 569 *E. faecium*, 117 *E. faecalis*

▶ 52 % *vanA*, 28 % *vanB*, 20 % *van(-)*



# Résultats

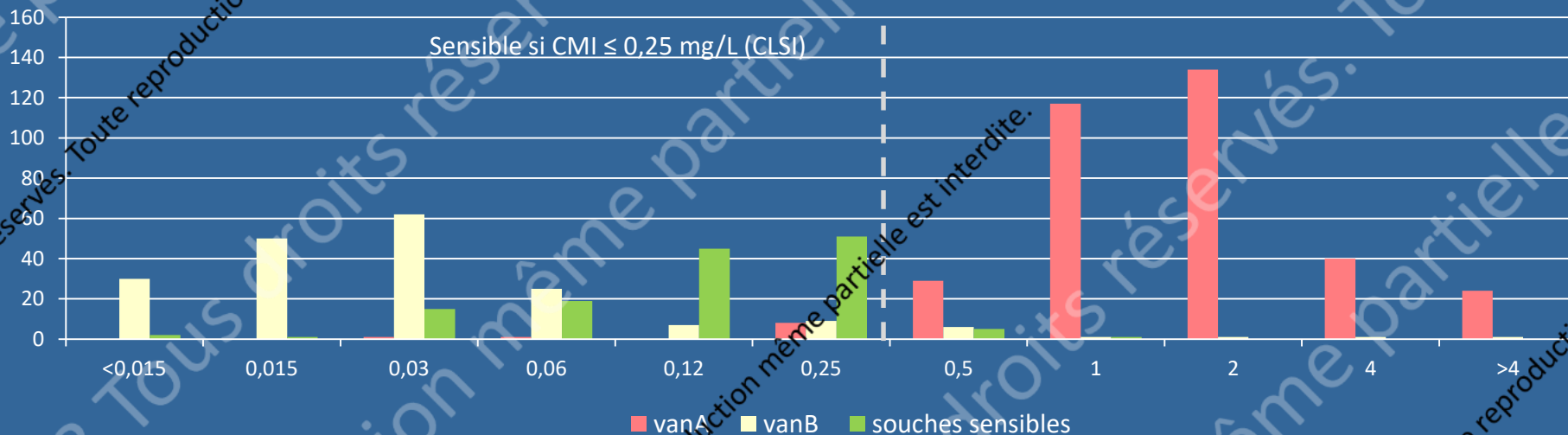
## Distribution des CMI (mg/L) de la dalbavancine selon le génotype de résistance à la vancomycine



Génotype (nombre de souches)	VAN		TEC		DAL		% S
	CMI <sub>50</sub>	CMI <sub>90</sub>	CMI <sub>50</sub>	CMI <sub>90</sub>	CMI <sub>50</sub>	CMI <sub>90</sub>	
vanA (354)	>256	>256	64	256	16	>16	2,3
vanB (193)	128	>256	0,5	0,5	0,06	16	68,4
van(-) (139)		2	0,25	0,5	0,06	16	84,9

# Résultats

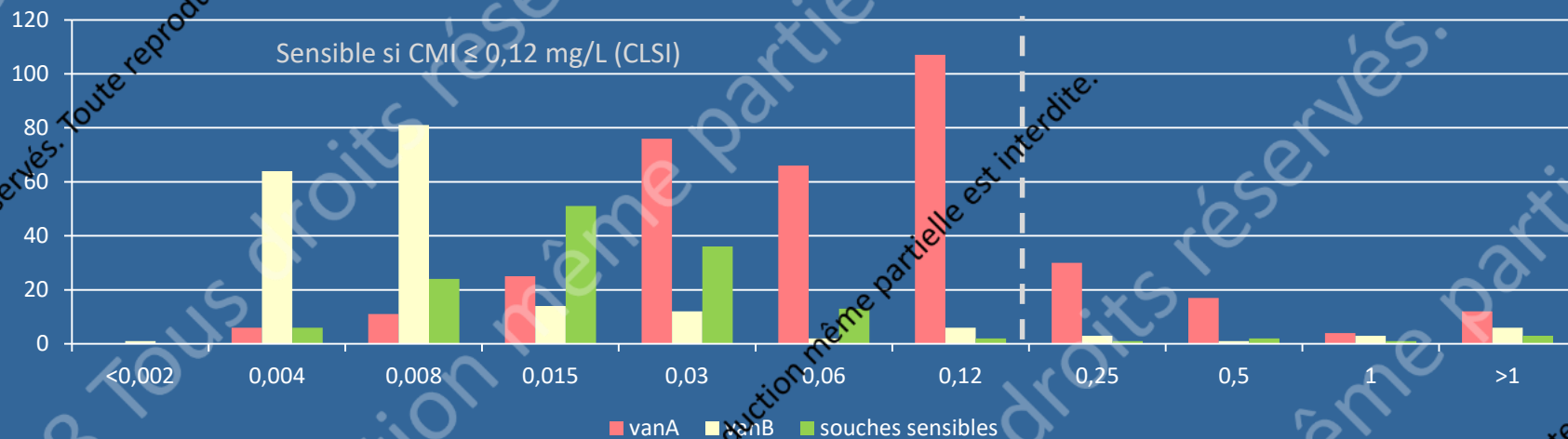
## Distribution des CMI (mg/L) de la télavancine selon le génotype de résistance à la vancomycine



Génotype (nombre de souches)	VAN		TEC		DAL			TEL		
	CMI <sub>50</sub>	CMI <sub>90</sub>	CMI <sub>50</sub>	CMI <sub>90</sub>	CMI <sub>50</sub>	CMI <sub>90</sub>	% S	CMI <sub>50</sub>	CMI <sub>90</sub>	% S
vanA (354)	>256	>256	64	256	16	>16	2,3	2	4	2,8
vanB (193)	128	256	0,5	0,5	0,06	16	68,4	0,03	0,12	94,8
van(-) (139)		2	0,25	0,5	0,06	16	84,9	0,12	0,25	95,7

# Résultats

## Distribution des CMI de l'oritavancine selon le génotype de résistance à la vancomycine



Génotype (nombre de souches)	VAN		TEC		DAL			TEL			ORI		
	CMI <sub>50</sub>	CMI <sub>90</sub>	CMI <sub>50</sub>	CMI <sub>90</sub>	CMI <sub>50</sub>	CMI <sub>90</sub>	% S	CMI <sub>50</sub>	CMI <sub>90</sub>	% S	CMI <sub>50</sub>	CMI <sub>90</sub>	% S
vanA (354)	>256	>256	64	256	16	>16	2,3	2	4	2,8	0,06	0,25	82,2
vanB (193)	128	256	0,5	0,5	0,06	16	68,4	0,03	0,12	94,8	0,008	0,06	93,3
van(-) (139)		2	0,25	0,5	0,06	16	84,9	0,12	0,25	95,7	0,015	0,06	95

# Résultats

- La quasi-totalité des souches *vanA* étaient résistantes à DAL et TEL tandis que la majorité restait sensible à ORI.
- Plus de 90 % des souches *vanB* étaient sensibles à TEL et ORI contre seulement 2/3 pour DAL.
- Alors que toutes les souches *van(-)* étaient sensibles aux GP, 5 à 15 % d'entre elles étaient catégorisées résistantes aux lipopeptides.

Génotype (nombre de souches)	VAN		TEC		DAL			TEL			ORI		
	CMI <sub>50</sub>	CMI <sub>90</sub>	CMI <sub>50</sub>	CMI <sub>90</sub>	CMI <sub>50</sub>	CMI <sub>90</sub>	% S	CMI <sub>50</sub>	CMI <sub>90</sub>	% S	CMI <sub>50</sub>	CMI <sub>90</sub>	% S
<i>vanA</i> (354)	>256	>256	64	256	16	>16	2,3	2	4	2,8	0,06	0,25	82,2
<i>vanB</i> (193)	128	>256	0,5	0,5	0,06	16	68,4	0,03	0,12	94,8	0,008	0,06	93,3
<i>van(-)</i> (139)		2	0,25	0,5	0,06	16	84,9	0,12	0,25	95,7	0,015	0,06	95

# Discussion

- ▶ Lien entre résistance aux glycopeptides et activité des lipoglycopeptides sur les entérocoques connu

## Dalbavancine

Pfaller et al. 2018 collection 2015-2016											
				<i>E. faecalis</i>			<i>E. faecium</i>				
Génotype (nombre de souches)	DAL		% S	Génotype (nombre de souches)	DAL		% S	Génotype (nombre de souches)	DAL		% S
	CMI <sub>50</sub>	CMI <sub>90</sub>			CMI <sub>50</sub>	CMI <sub>90</sub>			CMI <sub>50</sub>	CMI <sub>90</sub>	
<i>vanA</i> (354)	16	>16	2,3	<i>vanA</i> (43)	>2	>2	0	<i>vanA</i> (386)	>2	>2	2,1
<i>vanB</i> (193)	0,06	16	68,4	<i>vanB</i> (6)	0,06	NR	66,7	<i>vanB</i> (19)	0,06	>2	73,7
<i>van(-)</i> (139)	0,06	16	84,8	<i>van(-)</i> (2022)	0,03	0,06	100	<i>van(-)</i> (531)	0,06	0,12	100

# Discussion

- ▶ Lien entre résistance aux glycopeptides et activité des lipoglycopeptides sur les entérocoques connu

## Télavancine

Génotype (nombre de souches)	TEL		% S
	CMI <sub>50</sub>	CMI <sub>90</sub>	
vanA (354)	2	4	2,8
vanB (193)	0,03	0,12	94,8
van(-) (139)	0,12	0,25	95,7

Duncan et al. 2017 collection 2014

<i>E. faecalis</i>				<i>E. faecium</i>			
Génotype (nombre de souches)	TEL		% S	Génotype (nombre de souches)	TEL		% S
	CMI <sub>50</sub>	CMI <sub>90</sub>			CMI <sub>50</sub>	CMI <sub>90</sub>	
vanA (11)	2	>2	0	vanA (207)	1	2	10,1
vanB	-	-	-	vanB (17)	0,03	0,25	100
van(-) (711)	0,12	0,12	99,9	van(-) (289)	≤ 0,015	0,03	100

## Oritavancine

Génotype (nombre de souches)	ORI		% S
	CMI <sub>50</sub>	CMI <sub>90</sub>	
vanA (354)	0,06	0,25	82,2
vanB (193)	0,008	0,06	93,3
van(-) (139)	0,015	0,06	95

Biedenbach <i>et al.</i> 2015 collection 2011-2014								
<i>E. faecalis</i>				<i>E. faecium</i>				
Génotype (nombre de souches)	ORI		% S	Génotype (nombre de souches)	ORI		% S	
	CMI <sub>50</sub>	CMI <sub>90</sub>			CMI <sub>50</sub>	CMI <sub>90</sub>		
vanco R (41)	0,12	0,25	75,6	vanco R (210)	0,06	0,12	93,8	
vanco S (982)	0,015	0,03	99,4	vanco S (177)	0,008	0,015	100	



# Oritavancine

Génotype (nombre de souches)	ORI		% S
	CMI <sub>50</sub>	CMI <sub>90</sub>	
vanA (354)	0,06	0,25	82,2
vanB (193)	0,008	0,06	93,3
van(-) (139)	0,015	0,06	95

Biedenbach <i>et al.</i> 2015 collection 2011-2014							
<i>E. faecalis</i>				<i>E. faecium</i>			
Génotype (nombre de souches)	ORI		% S	Génotype (nombre de souches)	ORI		% S
	CMI <sub>50</sub>	CMI <sub>90</sub>			CMI <sub>50</sub>	CMI <sub>90</sub>	
vanco R (41)	0,12	0,25	75,6	vanco R (210)	0,06	0,12	93,8
vanco S (982)	0,015	0,03	99,4	vanco S (177)	0,008	0,015	100

Pfaller <i>et al.</i> 2018 collection 2010-2014 Europe							
<i>E. faecalis</i>				<i>E. faecium</i>			
Génotype (nombre de souches)	ORI		% S	Génotype (nombre de souches)	ORI		% S
	CMI <sub>50</sub>	CMI <sub>90</sub>			CMI <sub>50</sub>	CMI <sub>90</sub>	
vanco R (25)	0,25	0,5	44	vanA (394)	0,015	0,06	99,6
vanco S (2512)	0,015	0,03	99,8	vanB (61)	≤ 0,008	≤ 0,008	100
				van(-) (954)	≤ 0,008	≤ 0,008	100

Pfaller <i>et al.</i> 2018 collection 2010-2014 US							
<i>E. faecalis</i>				<i>E. faecium</i>			
Génotype (nombre de souches)	ORI		% S	Génotype (nombre de souches)	ORI		% S
	CMI <sub>50</sub>	CMI <sub>90</sub>			CMI <sub>50</sub>	CMI <sub>90</sub>	
vanco R (65)	0,25	0,5	33,8	vanA (766)	0,03	0,12	96,6
vanco S (1797)	0,015	0,03	99,6	vanB (30)	≤ 0,008	0,015	100
				van(-) (241)	≤ 0,008	≤ 0,008	100

# Discussion

---

- ▶ Lien entre résistance aux glycopeptides et activité des lipoglycopeptides sur les entérocoques connu
  - ▶ Mais différence plus marquée de résultats avec les autres études :
    - 0,4 % des 394 souches européennes d'*E. faecium vanA* sont R oritavancine (Pfaller *et al.*) contre 17,4 % de nos 350 souches d'*E. faecium vanA*
    - 99,4 à 100 % des souches sensibles à la vancomycine l'étaient également au lipoglycopeptide testé contre seulement 85 à 95 % des souches de notre travail
- => Existence d'un autre mécanisme de R ?

# Conclusion

---

- ▶ Bonne activité des LPG sur les souches *vanB* et *van(-)*  
Seule ORI est souvent active sur les souches *vanA*
- ▶ Contrairement à *Staphylococcus aureus* pour lequel la sensibilité aux LPG peut être déduite de celle à la VAN, certaines souches d'entérocoques S aux GP sont R aux LPG (mécanismes à explorer).
  - ⇒ CMI du LPG envisagé à déterminer pour une infection à entérocoque



RICAI 2018

38ème Réunion Interdisciplinaire  
de Chimiothérapie Anti-Infectieuse

Merci pour votre attention

... et à Anaïs, Asma et Sophie !!

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.