

Tableau 1. – Caractéristiques des 49 cas de méningite tuberculeuse déclarés en 1995 par le réseau des laboratoires du CNRST

	Effectifs	Pourcentage
Âge		
< 5 ans.....	2	4,1
5 à 14 ans.....	1	2,0
15 à 24 ans.....	2	4,1
25 à 34 ans.....	5	10,2
35 à 44 ans.....	7	14,3
45 à 64 ans.....	16	32,5
≥ 65 ans.....	16	32,5
Sexe		
Homme.....	26	53,0
Femme.....	23	47,0
Nationalité		
française.....	33	67,3
étrangère.....	13	26,5
inconnue.....	3	6,2
Anticorps anti-VIH		
présents.....	8	16,3
absents.....	31	63,2
inconnus.....	10	20,5
Vaccination BCG		
vaccinés.....	3	6,1
non vaccinés.....	7	14,3
inconnue.....	39	79,6
Résistance de <i>M. tuberculosis</i> aux antibiotiques		
sensible à tous les antibiotiques.....	47	96,0
résistant à un antibiotique.....	2*	4,0

* Une souche résistante à l'isoniazide et une souche résistante à la streptomycine.

3.3 Incidence de la méningite tuberculeuse chez les enfants de moins de cinq ans

Parmi les 49 cas de méningite déclarés, 2 concernaient des enfants de moins de 5 ans ce qui représente un taux d'incidence de 0,55 (I.C. à 95 %: 0,07-2,0) cas par million dans cette tranche d'âge (INSEE, 1997). Ces deux enfants n'avaient pas été vaccinés par le BCG. Le premier était une fillette de 23 mois, née de parents marocains et qui avait séjourné deux mois au Maroc en 1994 et le second, un garçon de 9 mois, vivant auprès de parents tuberculeux dans un contexte social difficile. La fillette, grâce à un traitement institué précocement et bien conduit pendant plus d'un an, a guéri mais avec des séquelles neurologiques (troubles du comportement et discrète hémiparésie). Le garçon a été traité précocement mais il n'a pas été possible de le suivre régulièrement. Il a été réhospitalisé pour tuberculose miliaire un an plus tard.

4. DISCUSSION

Le taux d'incidence et les caractéristiques des cas de méningite tuberculeuse identifiés en 1995 au cours de cette enquête sont, comme ceux de l'enquête effectuée en 1990 [3], compatibles avec les données actuelles sur l'épidémiologie de la tuberculose en France. La méningite tuberculeuse s'observe en majorité chez des sujets âgés de plus de 45 ans et apparaît par conséquent comme une réactivation endogène tardive d'une infection ancienne restée latente. La fréquence de la co-infection par le VIH qui était de 10 % des cas de méningite tuberculeuse en 1990 est de 16 % en 1995. Cette fréquence est un peu supérieure à celle de l'infection VIH chez les cas de tuberculose toutes formes confondues, déclarés en 1995 [1].

L'incidence de la méningite tuberculeuse chez les enfants de moins de 5 ans en 1995 (0,6 cas par million) est inférieure à celle qui a été observée en 1990 (1,6 cas par million). Du fait de la généralisation de la vaccination BCG, il n'est pas possible en France de mesurer directement le risque annuel d'infection (RAI). Celui-ci se mesure en effet par des enquêtes tuberculologiques répétées dans une population indemne de vaccination BCG préalable. Il peut toutefois être estimé à l'aide d'un modèle construit à partir d'enquêtes antérieures [4] qui prédit pour l'année 1995 un R.A.I. d'environ 0,02 %. Avec un tel risque, il devrait y avoir eu, au cours de cette année, 720 primo-infections chez les 3,6 millions d'enfants de moins de 5 ans. En se basant sur le nombre de 9 méningites pour 1000 primo-infections estimées par Styblo [5], 8 méningites tuberculeuses auraient été observées en l'absence de vaccination. Si l'on tient compte de la couverture vaccinale actuelle qui est d'environ 80 % (SESI, 1997) et si l'on admet une efficacité protectrice vaccinale de 80 % on aurait du observer au maximum 3 cas de méningite, 1 chez les enfants vaccinés et 1 ou 2 chez ceux qui ne l'ont pas été. Les constatations de la présente enquête sont cohérentes avec les prédictions. Les deux cas ont été observés chez de très jeunes enfants (9 et 23 mois) qui n'avaient pas été vaccinés par le BCG. La tendance à retarder l'âge de la vaccination BCG au 24^e mois (SESI, 1997) ne s'est donc pas traduite par une augmentation des cas chez les très jeunes enfants, comme on avait pu le craindre et comme cela s'était produit en République Fédérale Allemande en 1975 lorsque la vaccination systématique par le BCG a été arrêtée [2]. Toutefois, les cas de méningite tuberculeuse déclarés en France en 1995, et tout particulièrement les cas des deux jeunes enfants qui n'avaient pas été vaccinés, plaident en faveur du maintien de la vaccination BCG chez les enfants et de sa mise en œuvre le plus tôt possible après la naissance, surtout dans les milieux à risque.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] DECLUDT, B., VAILLANT V. – **Les cas de tuberculose déclarés en France en 1995.** – *BEH* 1997, n° spécial Février 97 : 16-19.
- [2] WASZ-HOCKERT O., GENZ H., LANDMANN H., OCKDITZ H.W. – **Influence de la vaccination des nouveau-nés par le BCG sur l'incidence des méningites tuberculeuses post-primaires chez l'enfant.** – *Bull Union Int Tuberc* 1988; 63 : 52-54.
- [3] SCHWOEBEL V., GROSSET J. – **Surveillance active de la méningite tuberculeuse en France en 1990.** – *BEH* 1991; n° 48 : 209-210.
- [4] LOTTE A., UZAN J. – **Evolution of the rates of tuberculous infection in France and calculation of the annual risk by means of a mathematical model.** *Int J. Epidemiol.* 1973; 2 : 265-284.
- [5] STYBLO K., SUTHERLAND I. – **Epidemiology of tuberculosis in children.** *Bull Union Int Tuberc.* 1982; 57 : 134-141.

Liste des microbiologistes ayant déclaré un ou plusieurs cas de méningite tuberculeuse (les numéros de département sont, entre parenthèses, après chaque nom) : V. Blanc (06), H. Biessy (15), M. Gavignet (18), D. Pressac (19), Y. Michel-Briand (25), Alès (30), R. Bauriaud (31), G. Marignol (32), J. Texier-Maugein (33), F. Ramanantsoa (37), S. Dubergel (38), C. Rougier (40), M. Boyer (42), M. Dailloux (54), C. Chandelier, P. Fievet, A. Vachée (59), Y. Piemont (67), G. Antonietti, J. Briffod (74), P. Berche, P. Simonet, A. Nouhouay, P. Nordmann, M.J. Sanson-Lepors, J. Raymond, P. Verge, (75), A. Artigou (77), L. Berardi-Grassias (78), G. Laurans (80), Delbecke (83), G. Chambreuil (85), F. Denis (87), C. Boval-Gallet, C. Malbrunot (91), P. Cahen (92), P. Craud, M. Scavizzi (93), L. Desforges, L. Jacques, A. Mangeol (94), A. Michaut, N. Rastogi (97).

C. Truffot-Pernot a été responsable de la collection, de la validation des données et de la rédaction de l'article.

A.-C. de Benoist a été responsable de la collection et de la validation des données.

Dr V. Schwöbel a été responsable de la coordination de l'enquête.

Dr D. Trystram a été responsable de la validation des données.

Pr J. Grosset est le directeur du CNRST et a été responsable de la coordination de l'enquête et de la rédaction de l'article.

Dr J. Robert a été responsable de l'analyse des données et de la rédaction de l'article.

LE POINT SUR...

ENTÉROCOQUES RÉSISTANTS AUX GLYCOPEPTIDES DANS LES VIANDES

JD. PERRIER-GROS-CLAUDE¹, P.-L. COURRIER¹, J.-M. BRÉARD³, J.-L. VIGNOT²

T. MASSERONT¹, D. GARIN², J. THIERRY¹, E. GARRABÉ⁴

INTRODUCTION

Malgré la faible incidence actuelle dans les hôpitaux français des entérocoques résistants aux glycopeptides (ERV), une évolution vers une diffusion épidémique des souches, semblable à la situation observée dans les pays anglo-saxons, constitue un risque majeur de santé publique (1). Ce problème est augmenté par la résistance de ces bactéries aux antibiotiques (pénicillines et aminosides) classiquement utilisés dans le traitement des infections dues aux entérocoques. En dehors des phénomènes de diffusion épidémique d'une souche dans un service ou une structure hospitalière, la chaîne épidémi-

ologique des entérocoques résistants aux glycopeptides, et en particulier le réservoir de virus dans l'environnement extra-hospitalier, demeurent mal définis (1). Il existe un portage de ces bactéries dans la population générale humaine, variable en fonction des pays, qui pourrait être à l'origine de

1. Laboratoire de biologie médicale, HLX Desgenettes, Lyon.
2. Laboratoire de biologie médicale, HIA Legouest, Metz.
3. Laboratoire du Commissariat de l'armée de Terre, Angers.
4. Laboratoire de biologie médicale, HIA Begin, Saint-Mandé.

l'introduction des souches en milieu hospitalier (1). L'isolement d'ERV chez les animaux d'élevage et dans les viandes crues constituent des arguments forts en faveur de l'hypothèse d'un réservoir animal et d'une transmission alimentaire des souches (2, 3, 4). L'utilisation de dérivés vétérinaires des glycopeptides (avoparcine) apparaît comme un élément possible de sélection des ERV et a conduit récemment les instances européennes à supprimer cet antibiotique de l'alimentation animale (5). En France, quelques études ont montré l'existence d'un portage des ERV dans la population générale ou dans les services de soins intensifs (6). Cependant aucune étude n'a recherché ces souches dans les viandes crues livrées à la consommation et en particulier celles livrées à l'hôpital.

Le but de cette étude a été de rechercher les souches d'ERV dans les viandes crues d'origines animales diverses provenant de divers fournisseurs pour argumenter la possibilité d'une transmission des souches par l'intermédiaire d'une contamination des viandes.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Cette étude a été menée durant la période de mai à juillet 1997 de façon conjointe dans 2 sites : à l'Hôpital d'instruction des armées (HIA) Desgenettes (site 1) sur les viandes livrées dans les unités militaires de la région Rhône-Alpes, à l'HIA Legouest (site 2) sur les viandes livrées à l'hôpital même. Avant leur analyse microbiologique, les viandes sont stockées dans leur emballage d'origine à la température recommandée par le fabricant (4 °C ou -20 °C) pour une durée inférieure à la date limite de consommation. Les protocoles de recherche d'ERV sont quasiment identiques dans les 2 centres. Une portion de viande est diluée dans de l'eau peptonée tamponnée à des dilutions au 1/10 (site 1), ou au 1/5 (site 2). L'homogénéat est incubé à 45 °C (site 1) ou 42 °C (site 2) pendant 48 heures, puis la suspension est ensemencée sur une gélose sélective contenant de la vancomycine (6 à 8 mg/l), incubée 48 heures à 37 °C en atmosphère ordinaire. L'identification des colonies suspectes est réalisée par les techniques classiques utilisées en routine sur chaque site. Une confirmation de l'identification et une caractérisation du gène de résistance sont réalisées par une amplification génique multiplex. Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) sont déterminées pour la vancomycine et la teicoplanine soit par la technique de dilution en milieu gélosé (site 1), soit par la bandelette Estest® (BMD, site 2).

RÉSULTATS

L'échantillonnage des prélèvements ($n = 155$) représente la grande majorité des viandes livrées à la consommation : viande bovine (veau et boeuf, $n = 48$), aviaire (poulet et dinde, $n = 27$), porcine ($n = 60$), ovine (agneau et mouton, $n = 15$), de lapin ($n = 5$). Au total, l'analyse bactériologique des prélèvements examinés a permis d'isoler 70 souches d'ERV sur 63 prélèvements (cf. tableau). Le taux de contamination sur l'ensemble des prélèvements s'élève à 40 % et est identique d'un centre à l'autre. Toutes les viandes testées contaminées le sont avec des taux élevés : viande bovine (47 %), ovine (40 %), porcine (25 %), aviaire (51 %) et de lapin (80 %). Il existe quelques différences de niveau de contamination entre les 2 sites, en particulier sur les viandes d'origine bovine et de lapin, mais sans variation significative. Les souches d'*E. faecium* sont largement prédominantes ($n = 54$), devant les souches d'*E. faecalis* ($n = 10$), *E. durans* ($n = 4$) et *E. avium* ($n = 2$). Sur le site 1, des associations d'ERV sont retrouvées dans 6 prélèvements dont 4 d'origine aviaire.

Pour l'ensemble des souches, la résistance aux glycopeptides est de type van-A avec des CMI élevées pour la vancomycine (> 256 mg/l) et la teicoplanine (16 mg/l).

Tableau. - Répartition des ERV dans l'ensemble des prélèvements

Origine	Nombre total	Nombre prélèvements positifs (%)	<i>E. faecium</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>E. avium</i> <i>E. durans</i>
Bœuf	48	23 (47)	21	2	1
Volaille	27	14 (51)	13	4	2
Porc	60	15 (25)	12	4	1
Mouton	15	6 (40)	5		1
Lapin	5	4 (80)	3		1
Total	155	63 (40)	54	10	6

DISCUSSION

La recherche d'ERV dans l'environnement a fait l'objet de nombreux travaux dans les pays de la Communauté européenne [2, 3, 4] et a abouti à la suppression de l'avoparcine dans l'alimentation animale [5]. Aucun travail n'a évalué jusqu'à maintenant la prévalence des ERV dans les produits carnés en France avant la suppression de l'avoparcine de l'alimentation animale.

La technique utilisée (enrichissement et milieu sélectif) ne permet d'apprécier que l'aspect qualitatif de la présence des ERV dans les viandes, sans quantification de la charge bactérienne. Mais dans cette étude, il s'agit uniquement

de définir les risques potentiels de contamination humaine et d'introduction de ces souches à l'hôpital où la pression de sélection exercée par les antibiotiques peut permettre leur émergence.

L'ensemble des résultats rapportés est pratiquement identique à ceux rapportés par Chadwick qui utilise un protocole de recherche identique. Les pourcentages globaux de contamination sont de 40 % en France contre 51 % en Angleterre (pas de différence significative) [4]. Les pourcentages de contamination de chaque type de viande ne sont pas non plus significativement différents, sauf pour les viandes aviaires qui semblent moins contaminées en France qu'en Angleterre (51 % contre 90 %, Yates : $p < 0,005$). Il en est de même pour la répartition des espèces d'ERV isolées avec une très nette prédominance des souches d'*E. faecium* (75 % des isolats) devant *E. faecalis* (20 % des isolats). Par contre, bien que les techniques soient identiques, des souches d'*E. durans* et *E. avium* sont isolées uniquement en France, mais restent relativement rares (5 % des souches). Ces 2 études se distinguent des études précédentes portant sur la recherche d'ERV chez les animaux par un niveau de contamination très élevé [2, 3].

Le contraste entre le faible niveau de contamination des selles d'animaux [2, 3] et le grand nombre de souches d'ERV isolées dans la présente étude et celle de Chadwick [4] ne peut se justifier par la seule utilisation de techniques d'isolement différentes. En conséquence, l'hypothèse la plus probable est une contamination des viandes livrées à la consommation durant une des phases de leur préparation, ce qui correspondrait épidémiologiquement à ce qui est observé pour la contamination des produits alimentaires par les souches de salmonelles ou d'*Escherichia coli* O157-H7. Comme toutes ces viandes sont prélevées juste avant leur cuisson, l'amplification du portage d'ERV pourrait être le résultat d'une contamination fécale secondaire des viandes au cours d'une de leur étape de préparation (abattage, découpage...).

Les résultats de cette étude confirment également, comme cela avait été relevé précédemment [4], la présence de nombreuses souches d'entérocoques pour lesquelles la résistance aux glycopeptides est médiée par le gène van A. L'absence d'isolement de souches présentant les gènes van B ou van C est également un fait fréquemment observé dans la littérature. Cette étude a permis d'une part d'isoler des souches d'*E. faecalis* possédant le gène van A dans les viandes d'origine bovine et de lapin et, d'autre part, de montrer la contamination des viandes ovines par *E. faecalis* possédant le gène van A.

CONCLUSION

Cette étude permet de confirmer qu'en France également les viandes crues de toutes origines (bovine, aviaire, de lapin, ovine) peuvent représenter un vecteur potentiel de diffusion des ERV et des gènes de résistance dans la population humaine.

L'utilisation massive des analogues des glycopeptides dans l'alimentation animale est considérée comme un facteur favorisant de la sélection puis de la diffusion soit des gènes de résistance, soit des souches résistantes dans la flore bactérienne animale. Le contraste entre le niveau de contamination par les ERV dans les selles d'animaux et celui retrouvé dans les viandes livrées à la consommation fait probablement apparaître les techniques de préparation comme un amplificateur du portage. Il n'en demeure pas moins que le risque de contamination humaine semble majeur et que la limitation de la dissémination des ERV en milieu hospitalier est un objectif prioritaire. Les mesures générales d'hygiène, leur dépistage dans la flore fécale, l'utilisation raisonnée des glycopeptides doivent permettre de limiter à la fois l'émergence des souches et leur diffusion épidémique intra-hospitalière.

RÉFÉRENCES

- [1] LECLERCQ R. - Résistance bactérienne aux glycopeptides. - *Méd. thérap.*, 1997; 3, hors-série n° 1 : 77-85.
- [2] BATES J., ZOE JORDENS J., GRIFFITHS D. - Farm animal as putative reservoir for vancomycin-resistant enterococcal infection in man. - *J. Antimicrob. Agents Chemother.*, 1994; 34 : 507-516.
- [3] DEVRIESE L., IEVEN M., GOOSSENS H., VANDAMME P., POT B., HOMMEZ J., HAESBROUCK F. - Presence of vancomycin-resistant enterococci in farm and pet animals. - *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1996; 40 : 2285-2287.
- [4] CHADWICK P., WOODFORD N., KARCZMARSKI E., GRAY S., BARRELL R., OPPENHEIM B. - Glycopeptide-resistant enterococci isolated from uncooked meat. - *J. Antimicrob. Agents Chemother.*, 1996; 38 : 908-909.
- [5] Arrêté du 4 mars 1997 modifiant l'arrêté du 13 février 1992 fixant la liste et les conditions d'incorporation des additifs aux aliments des animaux. - *Journal officiel*, 1997; 91 : 5884-5887.
- [6] CAVALLO J.-D., HERNANDEZ E., BOUCHARD P., DEBUYSÈRE H., BUISSON Y. - Portage asymptomatique d'entérocoques résistant à la vancomycine en France. - *Pres. méd.*, 1997; 26 : 807.