



## Les entérocoques résistants aux glycopeptides : situation en France en 2005

Roland Leclercq (leclercq-r@chu-caen.fr)<sup>1</sup>, Bruno Coignard<sup>2</sup>,  
pour le groupe d'expertise Entérocoques résistants aux glycopeptides<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Centre national de référence de la résistance aux antibiotiques - Laboratoire associé Entérocoques, CHU de Caen

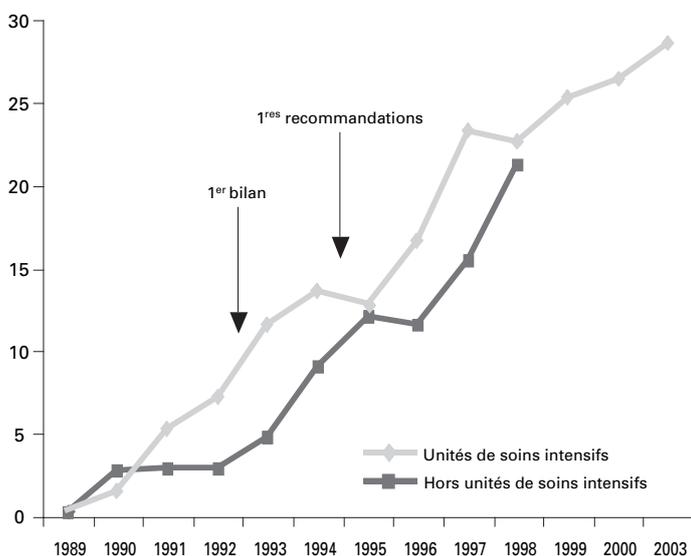
<sup>2</sup>Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice <sup>3</sup>Voir composition en fin d'article

### Situation du problème et leçons de l'expérience nord-américaine

Les premières souches de *Enterococcus faecium* résistants à haut niveau aux glycopeptides, vancomycine et teicoplanine, (ERG) ont été rapportées en France et au Royaume-Uni en 1987-1988, puis aux États-Unis en 1989-1990 où elles sont aujourd'hui endémiques et au 3<sup>e</sup> rang des bactéries multirésistantes dans les unités de soins intensifs. Dans ces unités, la proportion de souches d'entérocoques résistants à la vancomycine est passée de moins de 1 % en 1989 à 28 % en 2003 (figure 1) [1].

Figure 1

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



Source : CDC

Deux phénomènes rendent compte de la dissémination de cette résistance : des épidémies de souches clonales d'ERG dans les hôpitaux et le transfert horizontal de plasmides entre souches de *E. faecium* et de *E. faecium* à d'autres espèces d'entérocoques, dont *E. faecalis*. Les souches de ERG sont résistantes à la plupart des autres antibiotiques.

Plusieurs leçons peuvent être tirées de l'expérience des États-Unis.

En premier lieu, l'augmentation rapide de la résistance des entérocoques à la vancomycine ne s'est pas limitée aux unités

de soins intensifs mais a concerné aussi, avec retard, d'autres types de services, entraînant une généralisation du problème avec un échec du contrôle des épidémies hospitalières. Ceci peut être expliqué par la combinaison de deux difficultés : a) la diffusion trop tardive de recommandations et les difficultés à les appliquer uniformément dans tous les établissements ; b) la capacité des ERG à coloniser rapidement sous la pression de sélection par les antibiotiques le tube digestif et l'environnement, associée à un faible pouvoir pathogène, permettrait la constitution de réservoirs occultes et pérennes alors que la fréquence des infections n'est initialement pas alarmante ; les transferts entre services de ces patients colonisés permettent alors une diffusion large des souches. Les établissements où les souches d'ERG se sont largement implantées sont dans l'impossibilité actuelle de les éradiquer [2].

Ensuite, la co-colonisation massive de nombreux patients par des ERG et des *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) a permis que soient réunies les conditions du transfert de plasmides de résistance à la vancomycine chez *S. aureus* malgré une faible probabilité de survenue. Quatre souches de SARM ayant acquis une résistance plasmidique à la vancomycine ont été rapportées aux USA [3]. Cette émergence d'une résistance de haut niveau à la vancomycine chez une bactérie pathogène donne une dimension supplémentaire au problème dans les pays à haute prévalence de SARM comme la France.

Enfin, les facteurs de risque de colonisation ou d'infection ont été bien étudiés. Les patients les plus à risque sont en

### SOMMAIRE

Les entérocoques résistants aux glycopeptides : situation en France en 2005	p. 85
Avis du Comité technique des infections nosocomiales et des infections liées aux soins relatif à la maîtrise de la diffusion des entérocoques résistants aux glycopeptides dans les établissements de santé français, 6 octobre 2005	p. 88
Recommandations du Comité de l'antibiogramme, Société française de microbiologie, 18 novembre 2005	p. 89
Évaluation de la qualité d'un réseau de surveillance de la tuberculose résistante en Ile-de-France en 2001-2002 (réseau Azay-mycobactéries)	p. 90
Annonce cours IDEA 2006	p. 92

hémodialyse, en unité de soins intensifs, hémato-oncologie, ou ont subi une transplantation ou une autre intervention chirurgicale majeure (thorax, abdomen). La transmission des entérocoques se fait par les mains, le matériel et l'environnement, et est facilitée par la diarrhée, l'incontinence fécale et les suppurations. Les facteurs de risque classiquement identifiés sont l'administration préalable d'un traitement antibiotique (vancomycine, céphalosporines, imipénème, anti-aérobies), la présence d'un cathéter central, d'une insuffisance rénale, la durée de séjour, des hospitalisations multiples ou le grand âge. Beaucoup de ces facteurs de risque sont communs à ceux observés pour d'autres micro-organismes multi-résistants, SARM, bacilles à Gram négatif producteurs de bêta-lactamase à spectre élargi (BLSE), *Clostridium difficile* ou *Candida*.

Ainsi, les recommandations nord-américaines (Canada, États-Unis) sont proches de celles proposées pour le SARM ou les entérobactéries productrices de BLSE et sont basées sur un usage limité de la vancomycine, la formation des personnels, l'amélioration de la détection de la résistance et de l'identification d'espèce dans les laboratoires, l'information des cliniciens, l'identification de groupes à risque, et les mesures de contrôle habituelles autour d'un cas : précautions standards renforcées des précautions contact, isolement en chambre seule, recherche de portage dans les selles chez les patients du voisinage, etc. La décontamination digestive sélective ne fait pas consensus.

En Europe, les données 2003 de surveillance du réseau européen *European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS)* montraient une augmentation de la résistance dans quelques pays, notamment au Portugal, en Italie, en Grèce et en Irlande [4].

## Situation en France avant 2004

En France, la proportion de résistance à la vancomycine chez les entérocoques isolés en milieu hospitalier était stable depuis plusieurs années et estimée à moins de 2 % [5], bien que de petites épidémies aient pu être signalées.

Paradoxalement, des études datant de la fin des années 1990 ont montré qu'en milieu extra-hospitalier, un pourcentage non négligeable de personnes saines héberge des ERG dans les selles, jusqu'à 9 % dans une population de sujets jeunes et en bonne santé [6]. L'utilisation d'avoparcine, glycopeptide apparenté à la vancomycine utilisé comme additif alimentaire chez les animaux, a été mise en cause dans la sélection des ERG chez les animaux de boucherie et le portage humain via la chaîne alimentaire. Son utilisation en Europe a été proscrite en 1997. En 1999, une étude de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa), réalisée sur des échantillons de caeca de poulets français retrouvait 5,4 % d'ERG [7]. Cette étude a été répétée annuellement et la proportion de souches résistantes observée est stable, voire en diminution récemment.

Ainsi, l'épidémiologie des ERG semblait différente de celle des États-Unis avec peu ou pas d'épidémies hospitalières et l'existence d'un portage fécal sain communautaire de ERG probablement transmis par la chaîne alimentaire.

## L'épidémiologie des ERG est-elle en train de changer en France ?

Les données récentes des réseaux de surveillance fédérés au sein de l'Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques (Onerba) ne montrent pas de changement majeur ; cependant la proportion de *E. faecium* résistants à la vancomycine paraît avoir augmenté au-delà de 5 % en 2004, alors que si l'on considère l'ensemble des entérocoques, le pourcentage de cette résistance reste inférieur à 2 % [4, 5].

En revanche, les données nationales du signalement des infections nosocomiales, qui sont centralisées par l'Institut de veille sanitaire, suggèrent un changement récent de l'épidémiologie des ERG en France. Elles ont justifié l'organisation d'une réunion d'expertise en mai 2005 par l'Institut de veille

sanitaire pour évaluer cette hypothèse. Ces éléments, actualisés en octobre 2005, sont les suivants :

- le nombre de signalements d'ERG est en augmentation régulière depuis 2004 (Figure 2). Entre le 1<sup>er</sup> août 2001 et le 19 octobre 2005, l'Institut de veille sanitaire, a reçu 78 signalements d'infection ou colonisation à entérocoque ; 59 (76 %), en provenance de 35 établissements, concernaient des ERG dont 47 des *E. faecium* et 9 des *E. faecalis*. Parmi ces 59 signalements, 32 correspondaient à 13 épisodes de cas groupés dans 12 établissements, le nombre de cas par épisode variant de 2 à 144. Cette tendance à la hausse est observée dans toute la France ;

- des épidémies hospitalières d'ampleur inhabituelle ont été rapportées en 2004-2005 dans trois groupes hospitaliers distants géographiquement :

- dans le premier établissement, au 11 octobre 2005, 131 patients porteurs de ERG (4 infectés et 127 colonisés) avaient été diagnostiqués depuis décembre 2004 dans 15 services de court, moyen ou long séjour, principalement en néphrologie, gériatrie, moyen séjour puis en maladies infectieuses ; la transmission de la souche épidémique était encore active dans un service fin octobre 2005 ;

- dans le deuxième établissement, au 30 septembre 2005, 144 patients porteurs de ERG (50 infectés et 94 colonisés) avaient été diagnostiqués depuis janvier 2004 dans 24 services de court, moyen ou long séjour, principalement en maladies infectieuses, hématologie clinique, hépato-gastro-entérologie et réanimation adulte, sur plusieurs sites ; ces infections ont contribué au décès de 3 patients ; la transmission de la souche épidémique était encore active dans quatre services en octobre 2005 ;

- dans le troisième établissement, au 11 octobre 2005, 62 patients porteurs (12 infectés et 50 colonisés) avaient été diagnostiqués depuis août 2004, dont 43 en néphrologie et 12 en gériatrie ; ces infections ont contribué au décès de 3 patients ; la transmission de la souche épidémique était encore active dans un service en octobre 2005.

Ces épidémies sont dues à la diffusion de souches de *E. faecium* de type VanA, dont la clonalité est différente d'un établissement à l'autre. Elles sont résistantes à la vancomycine et à la teicoplanine, résistantes à l'ampicilline, aux macrolides et, sauf dans un établissement, à la gentamicine à haut niveau ; elles restent sensibles au linézolide et à la quinupristine-dalfopristine.

L'identification de la résistance à la vancomycine n'a pas posé de problèmes quelle que soit la technique d'antibiogramme utilisée (méthode par diffusion en gélose ou automates) sauf pour une des souches clonales qui donne une résistance hétérogène plus difficile à détecter par diffusion en gélose [8]. Dans deux contrôles de qualité nationaux effectués en 1999 et 2002, le pourcentage de bonnes réponses (résultat interprété) était pour la vancomycine de 97,9 % pour une souche de *E. faecium* VanB et de 81 % pour une souche de *E. faecalis* VanB, deux souches a priori plus difficiles à détecter que la résistance VanA actuellement en cause [9].

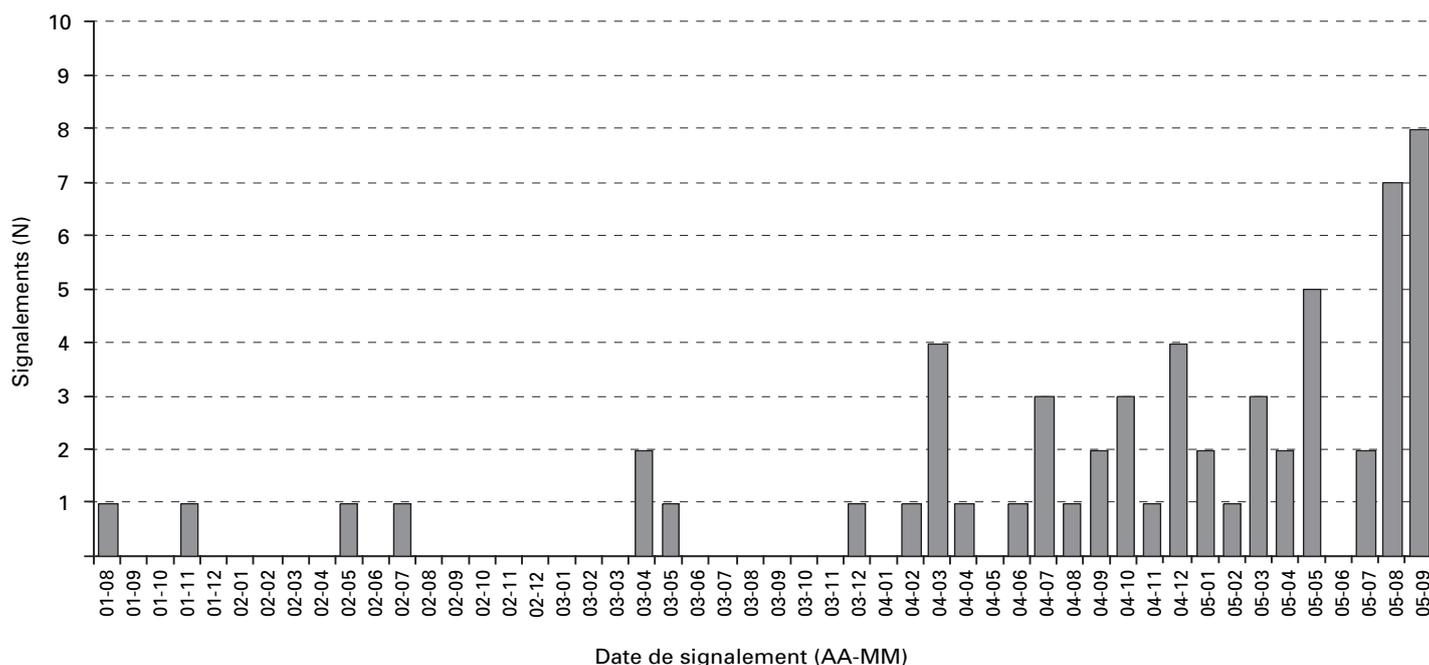
Dans chacun de ces établissements, des mesures de contrôle importantes, essentiellement basées sur les recommandations pour la maîtrise des bactéries multi-résistantes (BMR), ont été mises en œuvre par les équipes opérationnelles d'hygiène avec le soutien des Centres de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales (CClin). La diffusion des souches était rapide à l'intérieur des services et d'un service à l'autre. La prise en compte des filières de soins et de la dimension régionale des épisodes est apparue essentielle : le signalement des patients porteurs était systématique afin de limiter la diffusion du problème dans les établissements d'aval. Dans certains établissements ou services, la situation épidémique a parfois été difficile à maîtriser en raison d'une application initialement lente et hétérogène des recommandations « BMR » et de problèmes organisationnels liés à la mise en œuvre des mesures d'isolement.

## Conclusion

Si, globalement, il ne semble pas exister d'augmentation significative de la proportion de résistance chez les entérocoques dans la plupart des établissements de santé français,

Figure 2

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



l'augmentation du nombre de signalements de ERG, la survenue récente de trois épidémies d'ampleur inhabituelle dans trois régions et la difficulté à les maîtriser constituent des signaux qui nécessitent une attention particulière.

La détection de la résistance ne semble pas poser de problème en pratique aux laboratoires. Cependant, une des souches clonales identifiée récemment peut être moins facile à détecter par la méthode de diffusion. Si les méthodes d'antibiogramme de routine suffisent dans la situation actuelle, la détermination de concentration minimale inhibitrice (CMI) ou l'utilisation de milieux de criblage contenant de la vancomycine restent les meilleures techniques.

Le signalement des infections nosocomiales (et des colonisations dans ce contexte), reste l'outil le plus adapté en termes de vigilance et d'alerte s'il est utilisé de manière réactive par les établissements.

L'expérience des États-Unis et la récente expérience française montrent que les différentes stratégies de contrôle mises en œuvre sont d'autant plus suivies de succès qu'elles sont appliquées de manière stricte et précoce. Une intervention très rapide de type « *search and isolate* » (dépistage et isolement) reste un facteur clef de succès, sur le modèle des enquêtes en cercles concentriques propres aux investigations de cas groupés de bactéries multi résistantes. Ce contrôle passe aussi par la maîtrise de l'utilisation des antibiotiques sélectionnant les ERG en cohérence avec le plan pour la réduction de la consommation des antibiotiques dans les hôpitaux.

Les conclusions de la réunion d'experts organisée par l'Institut de veille sanitaire ont été présentées au Comité technique des infections nosocomiales et des infections liées aux soins (CTINILS) en septembre 2005, conduisant à la rédaction d'un avis sur la maîtrise de la diffusion des entérocoques résistants aux glycopeptides dans les établissements de santé français reproduit dans ce numéro du BEH. Par ailleurs, le Comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie, sur demande du CTINILS, a émis des recommandations pour harmoniser les méthodes de détection des ERG, elles aussi reproduites dans ce numéro.

#### RÉFÉRENCES

- [1] CDC. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control* 2004; 32:470-85.
- [2] McGowan JE. Debate-Guidelines for control of glycopeptide-resistant *Enterococci* (GRE) have not yet worked. *J Hosp Infect* 2004; 57:281-4.

- [3] CDC. Vancomycin-Resistant *Staphylococcus aureus* - New York, 2004. *MMWR* 2004; 53:322-3.
- [4] EARSS. <http://www.rivm.nl/earss/>
- [5] ONERBA. Données de surveillance. <http://www.onerba.org/fr/res-onerba/>
- [6] Guerin F, Perrier-Gros-Claude JD, Foissaud V, Masseron T, Thierry J. [Vancomycin resistant *Enterococcus* in France. High prevalence in a young ambulatory care patient population] *Presse Med.* 1998; 27:1427-9.
- [7] Petsaris O, Mischak F, Gicquel-Bruneau M, Perrin-Guyomard A, Humbert F, Sanders P, Leclercq R. Combined antimicrobial resistance in *Enterococcus faecium* isolated from chickens. *Appl Environ Microbiol.* 2005; 71:2796-9.
- [8] Naas T, Fortineau N, Snanoudj R, Spicq C, Durrbach A, Nordmann P. First nosocomial outbreak of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* expressing a VanD-like phenotype associated with a *vanA* genotype. *J Clin Microbiol.* 2005; 43:3642-9.
- [9] Fromage M, Philippon A. Contrôles de qualité - erreurs. In : *Antibiogramme*, (P. Courvalin, R. Leclercq, E. Bingen). Ed ESKA sous presse.

#### Membres du groupe d'expertise ERG réuni par l'Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, le 3 mai 2005

Jean-Michel Azanowsky, DGS/SD5A, ministère de la Santé, Paris ; Sylvie Bataillon, Cclin Ouest, Rennes ; Claude Bernet, Cclin Sud-Est, Lyon ; Anne Bouvet, CNR Streptocoques, Paris ; Christian Brun-Buisson, Service de réanimation, AP-HP Henri Mondor, Créteil ; Anne Carbonne, Cclin Paris-Nord, Paris ; Bruno Coignard, Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice (secrétaire scientifique) ; Patrice Courvalin, CNR Résistance aux Antibiotiques, Paris ; Jean-Claude Desenclos, Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice ; Anne Dubouix, Service de microbiologie, CHU Rangueil & Cclin Sud-Ouest, Toulouse ; Nicolas Fortineau, Service de microbiologie, CHU de Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre ; Philippe Hartemann, Cclin Est, Nancy ; Vincent Jarlier, Service de microbiologie, AP-HP Pitié-Salpêtrière, Paris ; Thierry Lavigne, Service d'hygiène, CHU, Nancy ; Roland Leclercq, Service de microbiologie, CHU Côte de Nacre, Caen (modérateur) ; Olivier Lesens, CHU Gabriel-Montpied, Clermont-Ferrand ; Patrice Nordmann, Service de microbiologie, CHU de Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre ; Béatrice Pangon, Service de microbiologie, CH, Versailles ; Emilie Poirier, Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice ; Christian Rabaud, Service de maladies infectieuses, CHU, Nancy ; Ousmane Traore, CHU Gabriel-Montpied, Clermont-Ferrand.