

Staphylococcus aureus de sensibilité diminuée aux glycopeptides (GISA)

Dans les hôpitaux en France, 2000-2001



RAISIN

Réseau d'alerte,
d'investigations et
de surveillance des
infections nosocomiales



CClin Ouest
CClin Paris-Nord
CClin Est
CClin Sud-Est
CClin Sud-Ouest



INSTITUT DE
VEILLE SANITAIRE

Etablissements de soin et laboratoires hospitaliers participants

CClin Sud-Est : Desgenettes – Lyon, Hôp. Local St Galmier, CLB Lyon, CH Manosque, CH Fleyriat – Bourg en Bresse, Fontfroide – Montpellier, CH Montbrison, CH Sisteron, CH, Crau – Miramas, CH Vignoli – Salon de Provence, CH Ambroise Paré – Marseille, CH St Vallier, CH Bassin de Thau – Sète, CH Henri Mondor – Aurillac, CH Narbonne, CH Firminy, CM Ste Foy L'argentiere – Aveize, CH Ste Marie – Nice, Bon Secours – Le Puy en Velay, SAML – Vaugneray, CHG Aix Les Bains, St François – Desertines, M. Barbat – Beaumont, Clinique Mutualiste – St. Etienne, Massues-Lyon, Chartreuse – Voiron, Alexis Léaud – St Jean d'Aulps, CH Givors, Albigny sur Saone, CH Romans, CH Cannes, CHU Hôp. Nord – St. Etienne, CH Bourgoin Jallieu, CH Cimiez – Nice, CH Beziers, HIA Ste Anne – Toulon Naval.

CClin Paris Nord : CH Ste Camille – Brie s/Marne, CH Percy – Clamart, CH Corbeil-Essonnes, CHG Fontainebleau, CH Lagny, CH Mignot – Le Chesnay, CHC Marie Lannelongne, CHG Longjumeau, CH Vexin, CHF Le Quesnay - Mantes La Jolie, CH Meaux, CH Nemours, Institut National des Invalides, Hôpital La Croix St Simon – Paris, HIA Val de Grâce, CH Poissy, CH Léon Binet – Provins, CH Esquirol – St Maurice, CMC Foch – Suresnes, CH Villeneuve St Georges, CH Armentières, CH Arras, CHU Lille, CH Valenciennes, CHU Amiens, CH Compiègne, CH Laon, CH La Renaissance Sanitaire – Villiers St Denis, CH Elbeuf, CHU Charles Nicolle – Rouen. **RESEAU AP-HP** : Charles Foix / Jean Rostand (E. Cambau), Paul Brousse (D. Mathieu), Beaujon (N. Lambert), Corentin Celton (M.J. Cals), Necker Vaugirard (P. Berche), Bichat (A. Andreumont), René Muret / Bigottini (I. Durand), Saint-Antoine (J.C. Petit), Antoine Béclère, Bicêtre (P. Nordmann), Robert Debré (E. Bingen), Tenon (G. Arlet), Raymond Poincaré (C. Nauciel), Hôtel Dieu (A. Bouvet), Louis Mourier (Y. Boussougant), Jean Verdier (A. Collignon), Trousseau (A. Garbarg-Chenon), Albert Chenevier (G. Leluan), Pitié-Salpêtrière (V. Jarlier), Ambroise Paré, Ste Perrine (M.H. Nicolas-Chanoine), Georges Clémenceau (J.L. Avril), Emile Roux (B. Prieur), Lariboisière, Saint-Lazare, Fernand Widal (M.J. Sanson-Le Pors), Henri Mondor (C.J. Soussy), Rothschild (J.C. Nicolas), Saint-Louis (P. Lagrange), Cochin/Tarnier, Broca/Larochefoucault (A. Philippon), Saint Vincent de Paul (P. Lebon), Villemin-Paul Doumer (C. Cattoire), HEGP (L.Gutmann), Hôp. San Salvador (V. Simha).

CClin Ouest : **RELAIS régional d'hygiène hospitalière du Centre** : CH Chateaudun (N. Adam), CH Chateauroux (M. Cahiez), Clinique des Grainetières, et CH de St Amand (P. Harriau), CH Nogent, CH La Loupe (M. Jacqmin), RECCIN HP-37 (P. Laudat), CHRU Tours (J. Loulergue), Clinique La Boissière (M. Massot), CH Le Blanc (M. Perigois), CH Vendome (Y. Salaum), CH Chartres (A. Secher). **RESEAU Normandie** : CH Alençon Cedex (Dr Berlie), CH Falaise (Dr Gallou), LABM La Ferté-Macé (Dr Moulin), LABM Caen (Dr Gouarin), LABM Vimont (Dr Havard), LABM Equeurdreville – Hainneville (Dr Guerin), CH Valognes (Dr Jehan), CH Lisieux Cedex (Dr Paris), LABM Caen (Dr Chamillard), CH Louis Pasteur – Cherbourg (Dr Bessis), CH Avranches Granville – Avranches (Dr Sep Hieng), CH Bayeux (Dr Carré-Cavellier), CH Flers (Dr Poulain), LABM du Bocage– Vire (Dr Rouffy), CHU Côte de Nacre – Caen (Pr Leclercq).

CClin Est : **RESEAU Franche Comté** : CHU Besançon, CH Belfort, CH Champagnole, CH Dole, CH Gray, CH Pontarlier, CH St Claude, CH Vesoul, CHS Novillars, les centres de moyen et/ou long-séjour de Arguel (privé), CH Avanne, CH Bellevaux, Beaujeu (privé), CH Tilleroyes, clinique privée de la Miotte-Belfort, Polyclinique de Franche-Comté– Besançon, Polyclinique du Parc – Dole, St Vincent – Besançon, St Martin – Vesoul. **RESEAU Champagne-Ardenne** : CH Spécialisé Belair-Charleville – Mezieres, CH Manchester – Charleville-Mezieres, CH Sedan, CH Rethel, CH Vouziers, CH Troyes, Hôpital de Romilly sur Seine – Romilly sur Seine, Institut Jean Godinot – Reims, CHU Robert Debré – Reims, Polyclinique St André – Reims, Polyclinique Courlancy – Reims, Hôpital Local – Fismes, CH Auban Moët – Epernay, Clinique St Vincent – Epernay, CH Vitry Le Francois, CH Chaumont, Centre Médico Chirurgical Chaumont, CH Saint Dizier, CH de la Haute Marne A. Breton – Saint Dizier, CH Langres.

CClin Sud-Ouest : CHU Bordeaux (Pr Bébéar, Pr Ripert), CHU Limoges (Pr Denis), CHU Poitiers (Pr Fauchere), CHU Toulouse (Prs Chabanon et Dabernat), CH Agen (Dr Danjean), CH Albi (Dr Bailly), CH Angoulême (Dr Hermes), CH Bagnères de Bigorre (Dr Baynat), CH Bergerac (Dr Coumenges), CH Brive (Dr Sommabere), CH Dax (Dr Lafargue), CH Foix (Dr Clarac), CH Gourdon (Dr Hustache), CH Langon (Dr Tamarelle), CH Lourdes (Dr Constantin), CH Mont de Marsan (Dr Rougier), CH Rodez (Dr Dubourdiou), CH Royan (Dr Laneelle), CH Saint Gaudens (Dr Maler), CH Ariège Couserans (Dr Courrege), CH Sainte Affrique (Dr Assens), CH Saintes (Dr Aucher), CH Tulle (Dr Pressac), CH Villeneuve sur Lot (Dr Cancet), Clinique Ecot Gaucher – Pau (Dr Couture), Clinique Occitanie – Muret (Dr Bonfils), Clinique Pasteur – Toulouse (Dr Sauer), Polyclinique Médicale – Lagardelle sur Leze (Dr Bonfils).

Coordination, analyse, rédaction

Hélène AUBRY-DAMON (InVS), Anne CARBONNE (CClin Paris Nord), Nicole MARTY (CClin Sud-Ouest) et Vincent JARLIER (Coordinateur Réseau BMR).

Appui méthodologique

Yann LE STRAT (InVS)

Groupe de travail bactéries multirésistantes du RAISIN

CClin Paris Nord : Anne CARBONNE, Vincent JARLIER (Coordinateur),

CClin Est : Odile BAJOLET-LAUDINAT, Daniel TALON,

CClin Ouest : Bernard BRANGER, Roland LECLERCQ, Nathalie VAN DER MEE MARQUET,

CClin Sud-Est : Thierry FOSSE, Anne SAVEY,

CClin Sud-Ouest : Nicole MARTY, Pierre PARNEIX,

InVS : Hélène AUBRY-DAMON, Bruno COIGNARD.

Relecture du rapport

Bruno COIGNARD, Jean-Claude DESENCLOS (InVS).

Remerciements

Aux établissements de soin participants, au Département des études médico-économiques et de l'information scientifique et à l'unité « Contrôle de Qualité » de l'Afssaps, à l'unité des staphylocoques de l'Institut Pasteur - Paris (ex - Centre de référence) et au laboratoire pharmaceutique Aventis Pharma, France.

Abréviations

| | |
|----------------|---|
| Afssaps | Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé |
| BMR | Bactérie multirésistante |
| CA-SFM | Comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie |
| CClin | Centre de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales |
| CH-CHG | Centre hospitalier et Centre hospitalier général |
| CHR-CHU | Centre hospitalier régional et Centre hospitalier universitaire |
| CMI | Concentration minimale inhibitrice |
| CS | Court séjour |
| Ctin | Comité technique des infections nosocomiales |
| DEMEIS | Direction des études médico-économiques et scientifiques |
| GISA | Souche de <i>Staphylococcus aureus</i> de sensibilité intermédiaire aux glycopeptides |
| InVS | Institut de veille sanitaire |
| PSPH | Privé participant au Service public hospitalier |
| RAISIN | Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales |
| SARM | <i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méticilline |
| SDS-RD | Soins de suite et réadaptation |
| VRE | Entérocoque résistant à la vancomycine |
| VRSA | Souche de <i>Staphylococcus aureus</i> résistante à la vancomycine |

Sommaire

| | |
|--|-----------|
| Contexte | 7 |
| Objectifs | 7 |
| Matériels et méthodes | 9 |
| 1) Schéma de l'étude | 9 |
| 2) Population d'étude | 9 |
| 3) Analyses microbiologiques | 9 |
| 4) Définitions | 10 |
| 5) Recueil des données | 10 |
| 6) Analyses | 11 |
| Résultats | 13 |
| 1) Analyse descriptive | 13 |
| 2) Analyse des tests de sensibilité aux glycopeptides | 17 |
| 3) Analyse des données de sensibilité aux autres antistaphylococciques | 19 |
| Discussion - Conclusion | 21 |
| Références | 25 |
| Annexes | 29 |
| Annexe 1. Le thésaurus minimum commun de l'enquête BMR | 29 |
| Annexe 2. Protocole microbiologique | 31 |
| Annexe 3. Tableaux pour le recueil des données de l'enquête GISA | 33 |
| Annexe 4. Evolution des ventes de glycopeptides aux hôpitaux, données DEMEIS (Afssaps) | 34 |

Liste des tableaux et figures

| | |
|---|----|
| Tableau I. Caractéristiques des établissements de soin ayant participé à l'étude GISA | 16 |
| Tableau II. Répartition des GISA selon les interrégions | 16 |
| Tableau III. Proportion des GISA parmi les SARM selon les interrégions | 17 |
| Tableau IV. Proportion des GISA parmi les SARM en fonction de la taille des établissements | 17 |
| Tableau V. Incidence des GISA selon les interrégions | 18 |
| Tableau VI. Proportion de souches GISA parmi les SARM criblés | 19 |
| Figure 1. Réseaux BMR participant à l'étude GISA en 2000-2001 | 15 |
| Figure 2. Répartition des souches GISA en fonction de leur site d'isolement | 18 |
| Figure 3. Distribution des CMI de la teicoplanine et de la vancomycine | 20 |
| Figure 4. Répartition des GISA selon les phénotypes de sensibilité aux antibiotiques | 21 |



Contexte

Depuis 1997, plusieurs publications ont rapporté des cas d'infection à *Staphylococcus aureus* échappant au traitement par les glycopeptides, ou des transmissions croisées de souches de *S. aureus* résistantes à la méticilline (SARM) et de sensibilité diminuée aux glycopeptides au Japon, aux Etats-Unis et en Europe (1-4). En France, une publication en 1998 rapportait un cas d'échec thérapeutique à la vancomycine survenu en 1995 chez une patiente immunodéprimée souffrant d'une septicémie à SARM de sensibilité diminuée aux glycopeptides (5). Les facteurs de risque d'échec au traitement par les glycopeptides décrits dans la littérature regroupent des facteurs liés à l'hôte (immunodépression, infections profondes et infections sur matériel étranger) et des facteurs liés à la bactérie (augmentation des concentrations minimales inhibitrices) (4). Des études rétrospectives ont montré que des souches de SARM comprenant des sous-populations capables de croître dans certaines conditions sur des milieux additionnés de 4 mg/L de vancomycine étaient présentes dès 1987 dans les hôpitaux français et étaient sélectionnées sous glycopeptides (6;7). Cependant ce phénomène est probablement sous estimé car la détection des souches de sensibilité intermédiaire aux glycopeptides (GISA) n'est effectuée que dans quelques laboratoires, du fait de l'absence de consensus sur les techniques microbiologiques jusqu'en septembre 2000 (8).

L'émergence et la diffusion de souches de SARM de sensibilité diminuée aux glycopeptides sont un phénomène à surveiller dans les hôpitaux français, car la transmission des SARM n'est pas maîtrisée et la consommation des glycopeptides élevée (4;9). A la demande de l'InVS avec la collaboration des CClin, une étude a été proposée en 2000 aux microbiologistes des réseaux de surveillance des bactéries multirésistantes (BMR), pour évaluer dans les hôpitaux français l'ampleur du phénomène GISA.

Objectifs

L'objectif de cette étude était de mesurer dans les hôpitaux français la proportion de souches GISA au sein des SARM, l'incidence des GISA et définir leurs caractéristiques.

Matériels et méthodes

1) Schéma de l'étude

L'étude a été réalisée comme un module optionnel "GISA" de l'enquête BMR et menée pendant un mois par les CClin à travers les réseaux interrégionaux de surveillance des bactéries multi-résistantes (CClin Sud-Ouest, Sud-Est et Paris Nord) et les réseaux régionaux de surveillance des bactéries multi-résistantes (Champagne-Ardenne et de Franche-Comté pour le CClin Est et les réseaux de Normandie et du Centre pour le CClin Ouest). Cette étude a été réalisée par les microbiologistes et hygiénistes de ces réseaux.

Les CClin Est, Sud-Ouest, et Paris Nord ont participé à cette étude de prévalence des GISA en 2000. Les CClin Ouest et Sud-Est y ont participé l'année suivante car leur enquête annuelle BMR ne coïncidait pas en 2000 avec celle de l'étude GISA. Les réseaux Champagne-Ardenne, Franche Comté, Normandie, Centre ainsi que le CClin Sud-Est ont, selon leur mode habituel de fonctionnement et d'organisation, chargé un de leurs laboratoires de la collecte des souches de SARM : toutes celles isolées pendant l'étude pour les deux premiers réseaux, et seulement des souches de SARM suspectes d'être de sensibilité diminuée aux glycopeptides, pour les autres. Ces laboratoires s'étaient engagés à réaliser les tests de sensibilité aux glycopeptides suivant le protocole bactériologique de l'étude.

2) Population d'étude

Tous les cas SARM définis par les critères suivants :

Critères d'inclusion : cas «SARM» défini comme tout patient hospitalisé plus de 24 heures pour lequel un prélèvement à visée diagnostique était positif à SARM, pendant un mois de la période d'enquête BMR (entre avril et juin), selon le thésaurus minimum commun élaboré pour la surveillance des BMR à partir du laboratoire : données minimales communes aux 5 CClin (annexe 1).

Critères d'exclusion : 1) souches de SARM isolées de prélèvements à visée écologique (nez, peau...) prescrits pour la recherche de souches multirésistantes ; 2) souches de SARM isolées chez des patients externes, consultants, ou hospitalisés moins de 24 heures ; 3) doublons définis comme les souches de SARM de même antibiotype (pas de différence majeur, c'est-à-dire de changement de la catégorie clinique "Sensible" à "Résistant", et au plus une différence mineure de la catégorie "Sensible" à "Intermédiaire" ou d'"Intermédiaire" à "Résistant") déjà incluses dans l'étude, quel que soit le type de prélèvement.

3) Analyses microbiologiques (annexe 2)

Pour chacune des souches incluses, un test de dépistage "criblage" de souches suspectes d'être de sensibilité diminuée aux glycopeptides était effectué selon les recommandations du Comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie (CA-SFM) en utilisant un milieu Mueller Hinton contenant 5 mg/L de teicoplanine et un inoculum de 10 µl à 2 MacFarland [<http://www.sfm.asso.fr>] (10). Pour chaque souche de croissance non inhibée sur ce milieu, les Concentrations Minimales Inhibitrices

(CMI) de la vancomycine et de la teicoplanine étaient déterminées par la technique utilisant les tests E-test®, (AB Biodisk, Solna, Suède). Les mêmes lots de milieu de criblage fabriqué spécifiquement pour l'étude et de bandelettes E-test® ont été fournis aux laboratoires hospitaliers participants. L'unité Contrôle de Qualité de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) avait produit à la demande de l'InVS des sets de souches "contrôle" pour le milieu de criblage (*S. aureus* ATCC 25923 comme témoin négatif et *S. haemolyticus* CIP 107204, témoin positif). Ces souches ont été mises à disposition des laboratoires appliquant le protocole bactériologique. Les souches reçues lyophilisées étaient reconstituées suivant les recommandations de l'unité Contrôle National de Qualité de l'Afssaps.

Les concentrations critiques de vancomycine et de teicoplanine utilisées pour catégoriser les souches de *S. aureus* ont été celles recommandées par le CA-SFM :

souches sensibles : CMI \leq 4 mg/L ;

souches intermédiaires : $4 < \text{CMI} \leq 16$ mg/L ;

souches résistantes : CMI $>$ 16 mg/L.

Les souches de sensibilité intermédiaire et hétérogène aux glycopeptides n'étaient pas étudiées ; elles ne sont d'ailleurs pas repérées par les tests présentés ci-dessus (11). A l'époque, les mécanismes de résistance aux glycopeptides de *S. aureus* étaient partiellement élucidés (12;13).

4) Définitions

- cas GISA probable : sujet hospitalisé plus de 24 heures et pour lequel un prélèvement à visée diagnostique fait durant la période de l'enquête était positif à SARM, lequel était capable de croître sur un milieu de Mueller-Hinton contenant 5 mg/L de teicoplanine¹, c'est-à-dire souche de SARM suspecte d'être GISA ;
- cas GISA certain : sujet hospitalisé plus de 24 heures et pour lequel un prélèvement à visée diagnostique fait durant la période de l'enquête était positif à SARM dont la CMI de la vancomycine ou de la teicoplanine était strictement supérieure à 4 mg/L : souche GISA confirmée.

5) Recueil des données

(tableaux, définitions et codes des variables utilisés, [annexes 1 et 3](#)).

Chaque interrégion participante a fourni les données agrégées recueillies lors de l'enquête BMR. Deux tableaux regroupaient les item suivants :

- dans le premier tableau "établissements" étaient colligées les données concernant les établissements de soin participants : type d'établissements hospitaliers ou privés, nombre de lits, nombre de SARM inclus dans l'étude ; incidence pour 100 admissions directes et incidence pour 1 000 journées d'hospitalisation, nombre d'admissions directes $>$ 24h et nombre de journées d'hospitalisation complètes $>$ 24h en court séjour excepté la réanimation, en soins intensifs et réanimation, en soins de suite et réadaptation et en soins de longue durée.
- dans le deuxième tableau "souches de SARM suspecte d'être GISA" étaient recueillies les données concernant tous les cas de GISA probables : spécialité du service où était hospitalisé le patient au moment du diagnostic, date d'entrée du patient dans le service, site de prélèvement, date de prélèvement, caractère acquis ou importé de la souche, résultat du criblage, CMI de la teicoplanine et de la vancomycine pour les isolats et la souche contrôle sensible aux glycopeptides (*S. aureus* ATCC 25923).

¹ La poudre de teicoplanine qui a servi à la fabrication des milieux de criblage a été fournie par le laboratoire pharmaceutique Aventis Pharma, France.

Les souches étaient identifiées par le n° interne au laboratoire (code d'anonymat pour l'établissement garantissant la confidentialité) et le n° du cas probable identique au numéro d'identification informatique attribué par le logiciel de saisie au moment de la saisie de la fiche BMR (*en accord avec la demande d'autorisation de constitution de fichier par traitement automatisé des informations recueillies par questionnaire soumise à la Commission nationale de l'informatique et des libertés par les CClin dans le cadre de l'étude des BMR*).

6) Analyses

La proportion de souches GISA parmi les SARM, l'incidence des souches GISA pour 10 000 admissions, pour 100 000 Journées d'Hospitalisation (JH) ont été calculées pour chaque interrégion et pour la France entière. Les proportions de GISA parmi les SARM et les incidences des GISA obtenues dans chaque interrégion ont été comparées en utilisant le test du Chi 2. Les intervalles de confiance à 95 % ont été calculés en utilisant la méthode quadratique de Fleiss (14). La proportion de souches GISA parmi les SARM a été également calculée par type d'établissement, type de service et par site de prélèvement. Le caractère acquis ou importé dans l'établissement a été recherché.

Des regroupements ont été faits pour certaines variables pour atteindre un effectif suffisant : la région Normandie et la région Centre au sein du CClin Ouest, l'activité onco-hématologie et les soins intensifs regroupant des patients immunodéprimés et porteurs de dispositifs invasifs, la médecine et les urgences et enfin les dispositifs intravasculaires et les hémocultures.

Résultats

1) Analyse descriptive

Au total, 165 établissements de soin des 5 interrégions CClin ont participé à l'étude GISA (figure 1). Ces établissements représentaient 31 % des lits d'hospitalisation publics français² et 40 % des admissions de Court Séjour (CS)³.

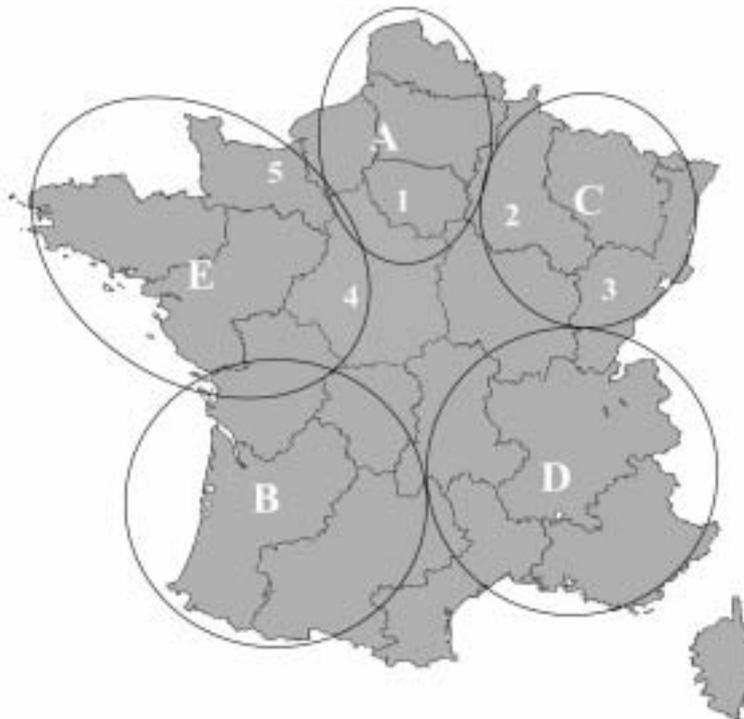
Figure 1. Réseaux participant à l'étude GISA

En 2000

- | | |
|----------------------|-----------------------|
| A : CClin Paris Nord | 1 : réseau AP-HP |
| B : CClin Sud-Ouest | 2 : Champagne-Ardenne |
| C : CClin Est | 3 : Franche Comté |

En 2001

- | | |
|-------------------|---------------|
| D : CClin Sud-Est | 4 : Centre |
| E : CClin Ouest | 5 : Normandie |



² 85 734 / 274 056 lits de courts séjours (CS) et Soins de Suite Réadaptation-Soins de Longue Durée (SDR-SLD) existant en 1997, données du ministère de la Santé.

³ 241 863 / 604 100 enregistrées chaque mois en 1997.

Ils différaient par leur taille (98 établissements de soin de moins de 500 lits, 49 de 500 à 1 000 lits et 18 de plus de 1 000 lits) ([tableau I](#)) et par l'incidence de SARM calculée lors de l'enquête BMR concomitante (médiane 0,68/1000 JH; extrêmes [0,06-3,66], données des CClin).

Tableau I. Caractéristiques des établissements de soin ayant participé à l'étude GISA (N=165) en France, 2000-2001

| CClin | Etablissements | | | | N lits totaux | N admissions en court séjour* |
|--------------------------|----------------|----------------|--------------|------------|---------------|-------------------------------|
| | < 500 lits | 500-1 000 lits | > 1 000 lits | total | | |
| Est¹ | 21 | 4 | 2 | 27 | 10 894 | 21 667 |
| Sud-Ouest | 16 | 8 | 6 | 30 | 18 339 | 50 731 |
| Sud-Est | 26 | 9 | 1 | 36 | 12 792 | 27 789 |
| Paris Nord | 16 | 21 | 8 | 45 | 32 878 | 73 999 |
| Ouest² | 19 | 7* | 1 | 27 | 10 831 | 22 625 |
| Total | 98 | 49 | 18 | 165 | 85 734 | 241 863 |

¹ Franche Comté et Champagne-Ardenne

² Normandie et Centre , *un groupement de 9 établissements privés

* N admissions en court séjour pendant le mois de l'enquête

Deux mille soixante six (2 066) sujets avec un prélèvement clinique positif à SARM ont été inclus dans l'étude. Parmi ces sujets, 254 cas probables GISA (12 %) ont été identifiés et 45 cas certains. Ces cas GISA étaient répartis dans 24 des 165 établissements de soin volontaires de 4 interrégions. Aucun cas n'a été diagnostiqué dans les établissements du CClin Est ([tableau II](#)).

Tableau II. Répartition des cas GISA selon les CClin France, 2000-2001

| CClin | N. cas GISA | N. établissement ayant X. cas GISA | | | |
|--------------------------|-------------|------------------------------------|-----------|----------|----------|
| | | X=0 | X=1 | X=2 | X≥3 |
| Est¹ | 0 | 27 | 0 | 0 | 0 |
| Sud-Ouest | 6 | 26 | 3 | 0 | 1 |
| Sud-Est | 4 | 34 | 1 | 0 | 1 |
| Paris Nord | 28 | 32 | 5 | 4 | 4 |
| Ouest² | 7 | 22 | 4 | 0 | 1 |
| Total | 45 | 165 | 13 | 4 | 7 |

La proportion d'établissements ayant diagnostiqué au moins 1 cas GISA était d'1 sur 20 pour les établissements de moins de 499 lits (5/98), d'1 sur 4 pour ceux de 500 à 1 000 lits (11/49) et d'1 sur 2 pour ceux de plus de 1 000 lits (8/18). Un Centre hospitalier régional ou universitaire (CHR-CHU) sur trois (13/31) était concerné versus un Centre hospitalier général (CH-CHG) sur dix (7/87) et un établissement autre⁴ sur dix (4/47).

⁴ Deux établissements privés participant au service public hospitalier, un hôpital des Armées et une clinique.

La proportion de GISA parmi les SARM était de 2,18 %-IC95 % [1,61 %-2,93 %]. Elle était significativement différente en fonction des interrégions ([tableau III](#)).

Tableau III. Proportion des souches GISA parmi les SARM selon les interrégions, France 2000-2001

| Cclin | N. GISA/SARM | Proportion % [IC95 %] | p* |
|--------------------|-----------------|--------------------------|------------------|
| Est ¹ | 0/200 | - | - |
| Sud-Ouest | 6/611 | 0,98 [0,40-2,24] | 0,02 |
| Sud-Est | 4/283 | 1,41 [0,45-3,82] | NS |
| Paris Nord | 28/705 | 3,97 [2,70-5,76] | 10 ⁻⁴ |
| Ouest ² | 7/267 | 2,62 [1,15-5,56] | NS |
| Total | 45/2 066 | 2,18 [1,61-2,93] | |

¹ Franche Comté et Champagne-Ardenne

² Normandie et Centre

* Chi2 = 13,17 à 3ddl ; p=0,004 par la méthode quadratique de Fleiss, (15)

Elle était significativement plus élevée dans les établissements de 500 à 1 000 lits comparés aux autres établissements ([tableau IV](#)), mais aussi plus élevée en CHR-CHU 2,6 %-IC95 % [1,8 %-3,9 %] qu'en CH-CHG 1,6 %-IC95 % [0,9 %-2,8 %] (p<0,005).

Tableau IV. Proportion des souches GISA parmi les SARM en fonction de la taille des établissements

| | Taille des établissements | | |
|-------------------|---------------------------|----------------|--------------|
| | < 100 à 499 lits | 500 à 999 lits | > 1 000 lits |
| N. Etablissements | 98 | 49 | 18 |
| N. GISA / SARM | 6/566 | 25/680 | 14/820 |
| % | 1,06 | 3,68 | 1,71 |
| IC95 % | [0,43-2,41] | [2,44-5,46] | [0,97-2,92] |

L'incidence des cas GISA confirmés était de 2,3/100 000 JH (IC95 % [1,7-3,0]) et de 1,9/10 000 admissions en CS (IC95 % [1,4-2,5]). Elle variait d'une région à l'autre (p=0,004). Elle était plus faible dans l'interrégion Sud-Est 0,9/100 000 JH (IC95 % [0,3-2,4]) et plus élevée dans l'interrégion Paris Nord 4,3/100 000 JH (IC95 % [2,9-6,4]) comparée aux autres interrégions ([tableau V](#)).

Tableau V. Incidence des GISA selon l'interrégion, France en 2000-2001

| Cclin | Incidence GISA/ 10 000 admissions en court séjour | [IC95 %] p* | Incidence GISA/100 000 JH | [IC95 %] p* |
|--------------------|---|-----------------------------|------------------------------|----------------------------|
| Est ¹ | 0 | - | - | - |
| Sud-Ouest | 1,2 | [0,5-2,7] NS | 1,5 | [0,6-3,3] NS |
| Sud-Est | 1,5 | [0,5-4,0] NS | 0,9 | [0,3-2,4] 0,03 |
| Paris Nord | 3,8 | [2,6-5,5] <10 ⁻⁵ | 4,3 | [2,9-6,4] 10 ⁻⁴ |
| Ouest ² | 1,0 | [0,5-2,2] NS | 2,5 | [1,1-5,4] NS |
| Total | 1,9 | [1,4-2,5] | 2,3 | [1,7-3,0] |

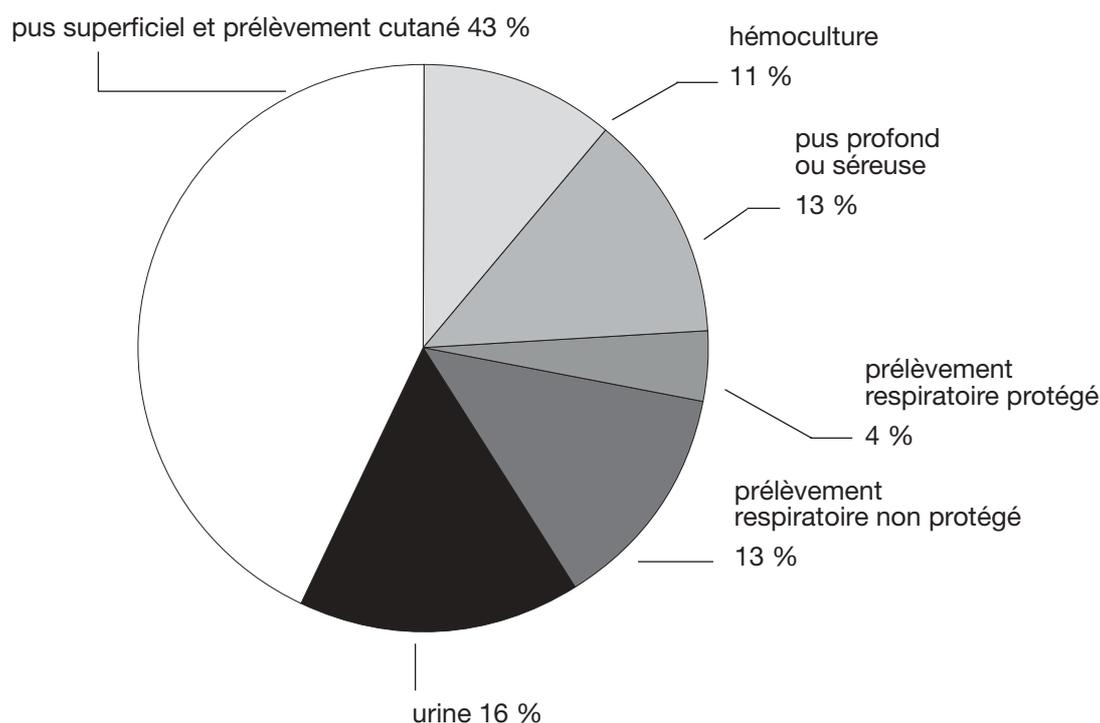
¹ Franche Comté et Champagne-Ardenne

² Normandie et Centre

* méthode quadratique de Fleiss (15)

Trente deux des 45 cas GISA (71 %) étaient déclarés comme acquis dans l'établissement : dans 13 cas le patient était hospitalisé en unités de soins intensifs, dans 11 cas en médecine et dans 6 cas en chirurgie (2 cas dans les autres services). Onze établissements sur 24 ont déclaré au moins deux cas GISA dans le mois (tableau II). Le délai moyen d'acquisition des GISA en hospitalisation de CS est estimé à 31 jours (médiane : 22 jours, extrêmes : 2-139 jours). Vingt-huit pour cent des souches GISA étaient isolées de prélèvements cliniques à haute valeur diagnostique (hémocultures, pus profonds et séreux, prélèvements bronchiques protégés), 16 % dans les urines et 43 % dans les prélèvements cutanés superficiels (figure 2).

Figure 2. Répartition des souches GISA en fonction de leur site d'isolement (N=45)



2) Analyse des tests de sensibilité aux glycopeptides

Les résultats des tests de criblage et de confirmation ont été rapportés en fonction de la région, la catégorie, et de la taille des établissements (tableau VI). La proportion de souches de SARM suspectes d'être GISA parmi les SARM variait de 3,9 % à 19,4 % de l'interrégion Sud-Est à celle de Paris Nord, dépassait 19 % pour les CHU et les hôpitaux des Armées et passait de 1,8 % à 22,2 % pour les établissements de moins de 100 lits à ceux de plus de 500 lits. La valeur prédictive positive du test de dépistage-criblage ou la probabilité de dépister correctement les cas certains était très différente d'une interrégion à l'autre : élevée pour le Sud-Est (36,4 %) et l'Ouest (53,8 %) ayant eu recours à un laboratoire central pour leur réseau et faible pour l'interrégion Paris Nord 20,4 % et le Sud-Ouest 7,8 %.

Tableau VI. Proportion des souches GISA confirmées parmi les souches suspectes* et la probabilité de correctement identifier les cas certains (Valeur Prédictive Positive) en fonction des caractéristiques des établissements

| | N. SARM inclus | N. SARM suspectes* | % | N. GISA confirmés | GISA confirmés parmi souches suspectes % ou VPP |
|---|----------------|--------------------|------|-------------------|---|
| Région | | | | | |
| Paris Nord | 705 | 137 | 19,4 | 28 | 20,4 |
| Sud-Est | 283 | 11 | 3,9 | 4 | 36,4 |
| Sud-Ouest | 611 | 77 | 12,6 | 6 | 7,8 |
| Ouest Centre et Ouest Normandie | 267 | 13 | 4,9 | 7 | 53,8 |
| Champagne-Ardenne | 200 | 16 | 8,0 | 0 | - |
| Total | 2 066 | 254 | 13,3 | 45 | 17,7 |
| Catégorie de l'établissement | | | | | |
| CHR-CHU | 1 022 | 171 | 16,7 | 27 | 15,8 |
| CH-CHG | 820 | 68 | 8,3 | 13 | 19,1 |
| PSPH | 91 | 8 | 8,8 | 3 | 37,5 |
| Hôpitaux des armées | 21 | 4 | 19,0 | 1 | 25,0 |
| Autres | 112 | 3 | 2,7 | 1 | 33,3 |
| Taille de l'établissement (nombre de lits) | | | | | |
| <= 250 | 484 | 9 | 1,8 | 1 | 11,1 |
| [251 ; 500] | 546 | 35 | 6,4 | 5 | 14,3 |
| [501 ; 1 000] | 419 | 93 | 22,2 | 25 | 26,9 |
| > 1 000 | 617 | 117 | 19,0 | 14 | 12,0 |

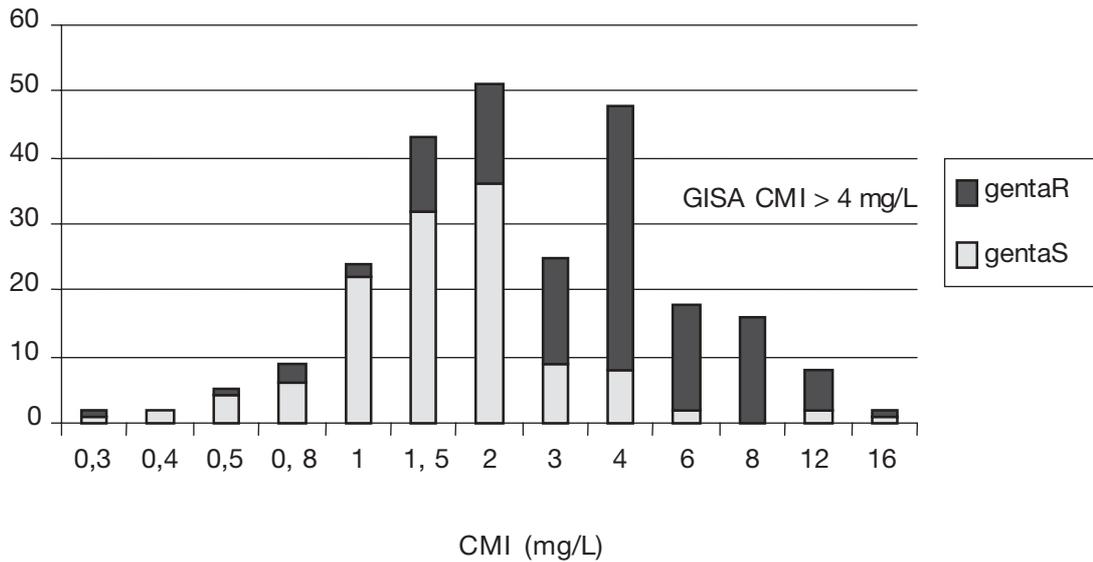
* SARM capable de croître sur un milieu de Mueller-Hinton contenant 5 mg/L de teicoplanine

Les CMI par la technique E-test® des 45 souches GISA confirmées étaient comprises entre 4 et 16 mg/L à la teicoplanine et entre 4 et 6 mg/L à la vancomycine (figure 3).

Figure 3. Distribution des CMI de la teicoplanine et de la vancomycine déterminées par Etest® dans les conditions standard vis-à-vis des souches de SARM suspectes d'être GISA (N=254)

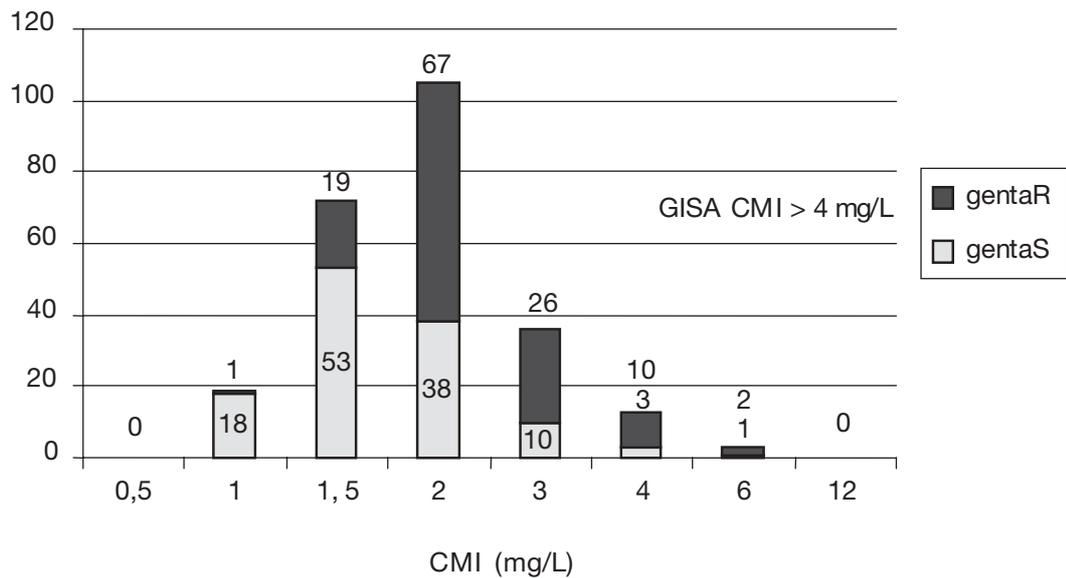
CMI de la teicoplanine

Nombre de SARM suspectes d'être GISA



CMI de la vancomycine

Nombre de SARM suspectes d'être GISA

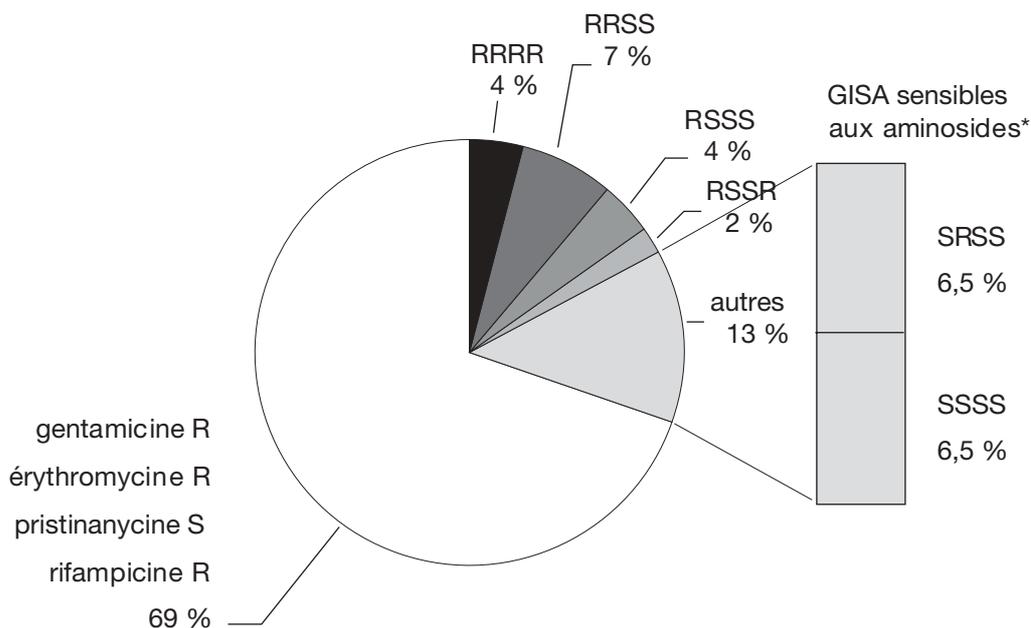


Au total, 45 souches étaient confirmées GISA, souches de sensibilité intermédiaire à la teicoplanine (CMI comprises entre 6 et 16 mg/L, modale 6 mg/L et médiane 8 mg/L) et sensibles à la vancomycine (CMI comprises entre 2 et 4 mg/L, modale 3 mg/L et médiane 3 mg/L).

3) Analyse des données de sensibilité aux autres antistaphylococciques

Les souches GISA étaient en majorité résistantes à la gentamicine : 89 % (40/45) ; le caractère GISA des 5 souches de SARM sensibles à la gentamicine n'a pas pu être confirmé. Plus de 70 % des souches GISA étaient résistantes aux macrolides et à la rifampicine (figure 4).

Figure 4. Répartition des GISA selon les phénotypes de sensibilité à la Gentamicine-Erythromycine-Pristinamycine-Rifampicine (N=45), France 2000-2001



* le caractère GISA des 5 souches de SARM suspectes et sensibles à la gentamicine n'a pas pu être confirmé.

Discussion - Conclusion

Discussion

L'étude sur les GISA dans les hôpitaux français a été menée dans 165 établissements de soin en grande majorité publics représentant près d'un tiers des lits d'hospitalisation publics du pays et répartis sur toute la France. C'est la première étude prospective en Europe qui mesure l'incidence des souches GISA à un niveau national. Deux études nationales, l'une menée au Japon en 1997 et l'autre en Corée en 2000, n'avaient pas mis en évidence de souches GISA à l'hôpital (15;16). Des études rétrospectives sur des collections de souches de *S. aureus* en Belgique et en Ecosse en 1999 retrouvaient entre 0,1 % et 6 % de souches de sensibilité intermédiaires aux glycopeptides (17;18). Ces résultats confirment la présence dans les hôpitaux français de souches de SARM de sensibilité intermédiaire à la teicoplanine et sensibles à la vancomycine (5;6;7;19;20). Ces souches GISA ont été isolées dans 24 des 165 (14,5 %) établissements de soin participants et dans toutes les interrégions, sauf une (Est) où le nombre de sujets porteurs de SARM inclus dans l'étude était toutefois le plus faible. En 2000-2001, l'incidence des patients infectés ou colonisés par une souche intermédiaire aux glycopeptides était de 2,3/100 000 JH. Les cas étaient en majorité acquis dans les établissements, et un deuxième cas était détecté dans le mois, dans près de la moitié de ces établissements.

L'analyse descriptive stratifiée sur les variables telles que la région, la catégorie, la taille et l'activité des établissements, révèle des différences entre les interrégions et les établissements. L'incidence des cas GISA était plus élevée dans les catégories d'établissement où le recrutement était important (hôpitaux de 500 à 999 lits et les CHR-CHU). L'importance des activités de soin mesurées indirectement par le nombre de lits est sans doute un des facteurs favorisant la transmission interhumaine des GISA comme cela a été montré pour le SARM. L'interrégion Paris Nord semblait plus concernée par l'émergence de souches GISA que les autres interrégions, avec un nombre de cas GISA et de cas groupés plus important et une incidence rapportée au nombre de journées d'hospitalisation ou au nombre d'admissions en court séjour plus élevée. Cependant la participation des établissements de l'interrégion Paris Nord était aussi la plus importante : la moitié des hôpitaux de 500 à 999 lits et plus de la moitié des CHR-CHU, recensés dans l'étude. Les différences observées entre les interrégions, dans cette étude, basée sur le volontariat et hors procédure de recrutement, devront être confirmées en prenant en compte les interactions possibles, notamment entre la région, la catégorie d'établissement, la taille d'établissement, le nombre d'admissions directes en court-séjour (de plus de 24h) et le nombre de lits totaux.

La probabilité de dépister les cas GISA certains à l'aide du test de criblage était faible dans les établissements participant à la surveillance des bactéries multirésistantes et à l'étude GISA. Dans deux interrégions, Sud-Est et Ouest, où les réseaux ont eu recours à un laboratoire central pour la réalisation du protocole bactériologique, la probabilité était plus élevée, respectivement 36,4 % et 53,8 %. Les disparités observées entre les interrégions et les laboratoires étaient peut-être liées au fait que l'ensemble des laboratoires ne s'étaient pas encore appropriés la technique de criblage recommandée en 2000 par le CA-SFM (10). Les meilleurs résultats étaient issus des laboratoires centraux du fait de leur utilisation répétée du test. Les contraintes imposées par le protocole étaient, par ailleurs, difficiles à respecter. Les milieux de criblage fabriqués pour l'enquête avaient une durée de conservation limitée que l'expédition des boîtes aux laboratoires via l'InVS et les CCLin n'a peut-être pas toujours permis de respecter. Enfin, le choix motivé sur un critère d'inocuité de la souche de *S. haemolyticus* HEGP46063 comme contrôle positif pour la détermination des CMI de glycopeptides s'est révélé médiocre, car l'expression de la sensibilité diminuée aux glycopeptides des staphylocoques à coagulase négative peut varier en fonction des milieux de culture (R Leclercq, communication personnelle 2002). La difficulté pour les laboratoires de microbiologie à diagnostiquer les souches de sensibilité anormale aux glycopeptides

est le fait des mécanismes de résistance impliqués. Les souches GISA ne possèdent pas les gènes codant la résistance aux glycopeptides des entérocoques (*vanA*, *vanB*, *vanC*, ni *vanD*). Des auteurs ont fait état de modifications de la structure de la paroi cellulaire de la bactérie en microscopie électronique empêchant les glycopeptides d'atteindre leur cible (21;22;23). Ainsi, aux Etats-Unis, il est recommandé aux laboratoires hospitaliers d'envoyer toute souche suspecte d'être de sensibilité diminuée aux glycopeptides à un laboratoire de référence (24).

Des souches de *S. aureus* résistantes aux traitements par la vancomycine récemment décrites (5-7;19;20) se répartissent en deux catégories : celles qui sont inhibées, *in vitro*, par 8 mg/L de vancomycine et celles qui apparaissent sensibles *in vitro* (CMI vancomycine \leq 4 mg/L) mais dont les cultures comportent des populations bactériennes plus résistantes (CMI vancomycine =5-7 mg/L). L'unité des staphylocoques de l'Institut Pasteur Paris (ex-centre de référence) qui a mis au point une technique de détection de la résistance hétérogène⁵, a étudié les souches criblées positives (n=89) de 24 établissements de soin participant à l'étude GISA (25). Elle a ainsi montré que la méthode de criblage utilisée dans l'étude permettait uniquement de déceler les souches portant une résistance intermédiaire et hétérogène à la teicoplanine. Toutefois, les souches de sensibilité diminuée à la vancomycine et / ou à la teicoplanine pouvaient être distinguées des autres souches sensibles aux deux glycopeptides par une prévalence plus élevée de la résistance à plusieurs antibiotiques : gentamicine, streptomycine, tétracycline, minocycline, et rifampicine ($p < 0,001$, χ^2 test) ; acide fucidique ($p=0,01$) ; fosfomycine ($p=0,04$). L'étude des profils de macrorestriction *SmaI* des souches GISA montrait que la majorité d'entre elles étaient issues des clones responsables de l'endémo-épidémie hospitalière depuis les années 1980 (25). L'origine même du clone de *S. aureus* multirésistant qui serait devenu intermédiaire à la teicoplanine a été documentée depuis, par l'étude des séquences nucléotidiques de sept gènes de ménage (Multilocus Sequence Typing) ; il s'agit un clone d'origine ibérique HPV107 (26). En Angleterre, un clone SARM (EMRSA-17) multirésistant aux antibiotiques, décrit récemment pourrait ressembler aux souches GISA isolées en France ; elles ont acquis un niveau de résistance élevé à la teicoplanine tout en restant sensibles à la vancomycine (27). Aux Etats-Unis, au Japon, dans certains pays d'Asie et en Europe, plusieurs cas d'infections causées par des souches de GISA ayant une résistance intermédiaire à la vancomycine ont été signalés depuis 1997 (1;2;3;4;5;28). A l'inverse, aucun cas n'a été détecté au Québec ou dans une autre province canadienne en 2000 (29).

Dans l'étude GISA en 2000, un quart des souches GISA était isolé soit d'hémocultures, de pus profonds ou de séreuses, soit de prélèvements bronchiques protégés ; cependant, les infections invasives ont été surévaluées du fait de la définition des doublons privilégiant le prélèvement à haute valeur diagnostique. Une surmortalité liée aux SARM et GISA n'est pas démontrée à ce jour (30). En décembre 2002, une patiente écossaise sans antécédents médicaux est décédée à la suite d'une endocardite nosocomiale malgré un traitement prolongé associant glycopeptides et autres antistaphylococciques : la souche responsable de l'infection était une souche GISA (CMI de la vancomycine =8 mg/L) (31). Les infections sévères ou profondes à SARM nécessitent de mettre en route rapidement un traitement bactéricide, de contrôler le traitement associant un glycopeptide (dose de charge, fortes doses, administration en continue, surveillance de taux sériques) (32), mais aussi de déterminer les CMI vis-à-vis des glycopeptides. Les sociétés savantes en France comme dans d'autres pays recommandent de déterminer les CMI de vancomycine et de teicoplanine devant toute souche de *S. aureus* suspecte d'être de sensibilité diminuée aux glycopeptides (33;34). En effet, sous la sélection progressive des glycopeptides, des souches de sensibilité diminuée peuvent devenir intermédiaires aux glycopeptides (35). Des études de cas cliniques l'ont montré pour des infections de sites profonds ou de séreuses pour lesquelles des concentrations élevées et constantes de glycopeptides sont difficiles à obtenir (5;7;31;36). La progression vers des souches de plus haut niveau de résistance est d'autant plus rapide que les posologies sont inadéquates (32;36).

Les cas groupés de GISA documentés depuis 1998 dans quelques hôpitaux de la région parisienne (19;37) et retrouvés entre 2000 et 2001 dans d'autres régions montrent que la diffusion des SARM à l'hôpital n'est pas maîtrisée et nécessite d'être renforcée. Les souches GISA isolées en 2000 sont liées au clone de SARM résistant à la gentamicine qui est remplacé progressivement par les clones de SARM de résistance hétérogène à la méticilline et sensibles à la gentamicine (38). Les actions de prévention de la diffusion des SARM contenus dans le programme national de lutte contre les BMR doivent être

⁵ Méthode basée sur le dénombrement des colonies qui poussent en 48 h, dans un milieu gélosé BHIA contenant 4 mg/L de vancomycine et ensemencé avec 10^6 bactéries.

renforcées (38;39). Les CDC américains, par exemple, recommandent la réalisation d'une investigation épidémiologique et microbienne et le contrôle de l'observance du personnel de soins aux précautions de contact face à un patient porteur d'une souche intermédiaire aux glycopeptides (38;40;41).

Il est également important de surveiller les prescriptions de glycopeptides car les échanges intra et inter espèces de gènes codant la résistance à un antibiotique augmentent sous la pression de l'antibiotique. Or, les volumes des ventes aux hôpitaux de glycopeptides progressent : le nombre de boîtes de teicoplanine a doublé entre 1989 et 2000 et les ventes de vancomycine ont évolué parallèlement pour représenter un total de 1,8 millions de boîtes vendues par an aux hôpitaux (Annexe 4). Deux souches cliniques de SARM résistantes à la vancomycine (VRSA, CMI de vancomycine ≥ 32 mg/L) ont déjà été décrites aux Etats-Unis (38;42;43). Elles ont été isolées de prélèvements plurimicrobiens d'ulcère cutané également colonisés par des entérocoques résistants à la vancomycine (VRE). Ces souches VRSA étaient porteuses du gène codant la résistance à la méticilline (*mecA*) et des gènes codant la résistance à la vancomycine chez les entérocoques (38;44). En France, la prévalence des VRE à l'hôpital est très faible, comparée aux Etats-Unis, rendant peu probable le transfert de gènes entre VRE et SARM. Cependant, l'importation de souches de SARM résistantes aux glycopeptides serait redoutable étant donné la capacité des staphylocoques à disséminer à l'hôpital.

Conclusion

Le phénomène GISA est limité en comparaison de l'endémo-épidémie de SARM. Les souches GISA isolées actuellement sont liées au clone de SARM de résistance homogène aux bêta-lactamines qui tend à disparaître. L'identification de cas groupés de GISA depuis 1999 souligne l'importance de soutenir les efforts de lutte contre la transmission manuportée des BMR, quelque soit le service et principalement dans les hôpitaux de plus de 500 lits et les CHR-CHU. Afin d'estimer l'évolution entre 2000 et 2003, une étude de prévalence des GISA est conduite en 2003 avec les hôpitaux volontaires des réseaux des CClin participants au RAISIN, qui inclut la détermination systématique des CMI aux glycopeptides.

Sans attendre, la vigilance de tous les soignants doit être renforcée vis-à-vis des staphylocoques dorés multirésistants aux antibiotiques en général pour éviter les épidémies de GISA. Les infections à GISA doivent être signalées pour faciliter la mise en place de mesure d'isolement septique et la prévention de transmission croisée. Il conviendra de suivre l'évolution de la situation GISA dans nos hôpitaux grâce aux enquêtes BMR et de développer la prescription nominative et contrôlée des glycopeptides. Les efforts de tous permettront de préserver l'efficacité de ces antibiotiques vis-à-vis des souches de *S. aureus*.

Références

- (1) Geisel R, Schmitz FJ, Thomas L, Berns G, Zetsche O, Ulrich B *et al.* Emergence of heterogeneous intermediate vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus* isolates in the Dusseldorf area. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43(6):846-848.
- (2) Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, Yabuta K, Oguri T, Tenover FC. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40(1):135-136.
- (3) Marchese A, Balistreri G, Tonoli E, Debbia EA, Schito GC. Heterogeneous vancomycin resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated in a large Italian hospital. *J Clin Microbiol* 2000; 38(2):866-869.
- (4) Smith TL, Pearson ML, Wilcox KR, Cruz C, Lancaster MV, Robinson-Dunn B *et al.* Emergence of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. Glycopeptide-Intermediate *Staphylococcus aureus* Working Group. *N Engl J Med* 1999; 340(7):493-501.
- (5) Ploy MC, Grelaud C, Martin C, de Lumley L, Denis F. First clinical isolate of vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* in a French hospital. *Lancet* 1998; 351(9110):1212.
- (6) Mainardi JL, Shlaes DM, Goering RV, Shlaes JH, Acar JF, Goldstein FW. Decreased teicoplanin susceptibility of methicillin-resistant strains of *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis* 1995; 171(6):1646-1650.
- (7) Chesneau O, Morvan A, Solh NE. Retrospective screening for heterogeneous vancomycin resistance in diverse *Staphylococcus aureus* clones disseminated in French hospitals. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45(6):887-890.
- (8) Groupe de travail réuni à l'instigation de l'InVS. Le point sur la situation épidémiologique actuelle de *Staphylococcus aureus* de sensibilité diminuée aux glycopeptides en France. *Bull Epidemiol Hebdo* 2000; 23:97-99.
- (9) Waldvogel FA. New resistance in *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 1999; 340(7):556-557.
- (10) Comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie. GISA recommandations SFM 26/09/2000.pdf. Septembre 2000.
- (11) Wootton M, Howe RA, Hillman R, Walsh TR, Bennett PM, MacGowan AP. A modified population analysis profile (PAP) method to detect hetero- resistance to vancomycin in *Staphylococcus aureus* in a UK hospital. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47(4):399-403.
- (12) Boyle-Vavra S, Hahn J, Sibener SJ, Daum RS. Structural and topological differences between a glycopeptide-intermediate clinical strain and glycopeptide-susceptible strains of *Staphylococcus aureus* revealed by atomic force microscopy. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44(12):3456-3460.
- (13) Tenover FC, Lancaster MV, Hill BC, Steward CD, Stocker SA, Hancock GA *et al.* Characterization of staphylococci with reduced susceptibilities to vancomycin and other glycopeptides. *J Clin Microbiol* 1998; 36(4):1020-1027.
- (14) Fleiss J. *Statistical methods for rates and proportions*. 2nd ed. New York: 1981.
- (15) Kim MN, Pai CH, Woo JH, Ryu JS, Hiramatsu K. Vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* in Korea. *J Clin Microbiol* 2000; 38(10):3879-3881.
- (16) Ike Y, Arakawa Y, Ma X, Tatewaki K, Nagasawa M, Tomita H *et al.* Nationwide survey shows that methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains heterogeneously and intermediately resistant to vancomycin are not disseminated throughout Japanese hospitals. *J Clin Microbiol* 2001; 39(12):4445-4451.

- (17) Denis O, Nonhoff C, Byl B, Knoop C, Bobin-Dubreux S, Struelens MJ. Emergence of vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* in a Belgian hospital: microbiological and clinical features. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50(3):383-391.
- (18) MacKenzie FM, Greig P, Morrison D, Edwards G, Gould IM. Identification and characterization of teicoplanin-intermediate *Staphylococcus aureus* blood culture isolates in NE Scotland. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50(5):689-697.
- (19) Guerin F, Buu-Hoi A, Mainardi JL, Kac G, Colardelle N, Vaupre S *et al.* Outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to glycopeptides in a Parisian hospital. *J Clin Microbiol* 2000; 38(8):2985-2988.
- (20) Reverdy ME, Jarraud S, Bobin-Dubreux S, Burel E, Girardo P, Lina G *et al.* Incidence of *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to glycopeptides in two French hospitals. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7(5):267-272.
- (21) Cui L, Murakami H, Kuwahara-Arai K, Hanaki H, Hiramatsu K. Contribution of a thickened cell wall and its glutamine nonamidated component to the vancomycin resistance expressed by *Staphylococcus aureus* Mu50. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44(9):2276-2285.
- (22) Hiramatsu K. The emergence of *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin in Japan. *Am J Med* 1998; 104(5A):7S-10S.
- (23) Sieradzki K, Tomasz A. Gradual alterations in cell wall structure and metabolism in vancomycin-resistant mutants of *Staphylococcus aureus*. *J Bacteriol* 1999; 181(24):7566-7570.
- (24) Laboratory capacity to detect antimicrobial resistance, 1998. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2000; 48(51-52):1167-1171.
- (25) El Solh N, Davi M, Morvan A, Aubry-Damon H, Marty N, The Other Members Of The GISA Group RAISIN Subgroup. Characteristics of French methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates with decreased susceptibility or resistance to glycopeptides. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52(4):691-694.
- (26) Heym B, Le Moal M, Armand-Lefevre L, Nicolas-Chanoine MH. Multilocus sequence typing (MLST) shows that the 'Iberian' clone of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* has spread to France and acquired reduced susceptibility to teicoplanin. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50(3):323-329.
- (27) Aucken HM, Ganner M, Murchan S, Cookson BD, Johnson AP. A new UK strain of epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (EMRSA-17) resistant to multiple antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50(2):171-175.
- (28) *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin-Illinois, 1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2000; 48(51-52):1165-1167.
- (29) Mesures de contrôle et de prévention des infections à *Staphylococcus aureus* ayant une sensibilité réduite à la vancomycine au Québec. 2002.
Ref Type: Internet Communication
- (30) Garrouste-Org, Timsit JF, Kallel H, Ben Ali A, Dumay MF, Paoli B *et al.* Colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in ICU patients: morbidity, mortality, and glycopeptide use. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001; 22(11):687-692.
- (31) SCIEH. Glycopeptide-Intermediate *Staphylococcus aureus* (GISA). SCIEH Weekly Report, editor. 36, 321. 2002.
Ref Type: Report
- (32) Kitzis MDCPh, Golstein FW. Are current vancomycin dosage regimens adapted for the treatment of *S. aureus* with decreased glycopeptide susceptibility (GISA)? 21^{ème} Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-infectieuse. 2001. Paris.
Ref Type: Abstract
- (33) Linares J. The VISA/GISA problem: therapeutic implications. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7 Suppl 4:8-15.
- (34) Marlowe EM, Cohen MD, Hindler JF, Ward KW, Bruckner DA. Practical strategies for detecting and confirming vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*: a tertiary-care hospital laboratory's experience. *J Clin Microbiol* 2001; 39(7):2637-2639.

- (35) Tenover FC, Biddle JW, Lancaster MV. Increasing resistance to vancomycin and other glycopeptides in *Staphylococcus aureus*. *Emerg Infect Dis* 2001; 7(2):327-332.
- (36) Fridkin SK. Vancomycin-intermediate and -resistant *Staphylococcus aureus*: what the infectious disease specialist needs to know? *Clin Infect Dis* 2001; 32(1):108-115.
- (37) Pina P, Marliere C, Vandenesch F, Bedos JP, Etienne J, Allouch PY. An outbreak of *Staphylococcus aureus* strains with reduced susceptibility to glycopeptides in a French general hospital. *Clin Infect Dis* 2000; 31(5):1306-1308.
- (38) Lelievre H, Lina G, Jones ME, Olive C, Forey F, Roussel-Delvallez M *et al.* Emergence and spread in French hospitals of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with increasing susceptibility to gentamicin and other antibiotics. *J Clin Microbiol* 1999; 37(11):3452-3457.
- (39) Comité technique national des infections nosocomiales. 100 recommandations pour la surveillance et le contrôle des infections nosocomiales. 2^{ème} Ed. ed. Paris : 1999.
- (40) From the Centers for Disease Control and Prevention. Interim guidelines for prevention and control of staphylococcal infection associated with reduced susceptibility to vancomycin. *JAMA* 1997; 278(6):461-462.
- (41) Interim guidelines for prevention and control of Staphylococcal infection associated with reduced susceptibility to vancomycin. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1997; 46(27):626-8, 635.
- (42) Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*--Pennsylvania, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002; 51(40):902.
- (43) *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin--United States, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002; 51(26):565-567.
- (44) Gonzalez-Zorn B, Courvalin P. VanA-mediated high level glycopeptide resistance in MRSA. *Lancet Infect Dis* 2003; 3(2):67-68.

Annexes

Annexe 1. Le thésaurus minimum commun de l'enquête BMR

Extraits de la version avril 2001 (A. Carbonne, S. Maugat, V. Jarlier, CCLin Paris-Nord).

Le thésaurus minimum commun élaboré pour « **Surveillance des bactéries multirésistantes à partir du laboratoire : données minimales communes aux 5 CCLin - RAISIN** » est proposé pour l'étude GISA dans les hôpitaux en 2000-2001 afin de permettre un transcodage aisé et fiable.

I. Codes catégorie de l'établissement

| | |
|---|-----|
| Public | 1-* |
| CHR-CHU | 1-1 |
| CH, CHG | 1-2 |
| CHS | 1-3 |
| Hôpital local | 1-4 |
| Autre établissement public | 1-5 |
| Privé | 2-* |
| Etablissement de soin de courte durée (cliniques) | 2-6 |
| Etablissement de soin de Suite et Réadaptation, de soin de Longue Durée | 2-7 |
| Etablissements psychiatriques | 2-8 |
| Autre établissement privé | 2-9 |
| PSPH : Privé participant au service public hospitalier | 3 |
| Centres de lutte contre le cancer (ex CAC) | 4 |
| Hôpitaux des armées | 5 |

II. Codes de l'activité du service

| | |
|--|-----|
| Urgences - Service Porte | 1 |
| Maternité-Gynécologie-Obstétrique | 2 |
| Pédiatrie (<i>hors chirurgie et Soins Intensifs-Réanimation ; y compris unités de mucoviscidose</i>) | 3 |
| Médecine (<i>y compris gériatrie aigue, psychiatrie</i>) | 4 |
| Chirurgie (<i>y compris pédiatrique</i>) | 5 |
| Soins Intensifs (ou Réa) adultes | 6 |
| - Réa. ou USI de chirurgie (optionnel) | 6.1 |
| - Réa. ou USI de médecine ou polyvalente (optionnel) | 6.2 |
| Soins Intensifs (ou Réa) pédiatriques (dont Réa néonatale) | 7 |
| Onco-Hématologie | 8 |
| Soins de suite, réadaptation et soins de longue durée | 9 |

III. Codes des prélèvements

Si le premier isolement a lieu simultanément dans plusieurs types de prélèvements, n'en prendre qu'un en compte, en choisissant par ordre de priorité décroissante : hémoculture, pus profond ou séreuse, prélèvement respiratoire protégé, dispositif intravasculaire, urine, prélèvement respiratoire non protégé, autre.

| | |
|--|---|
| Hémoculture | 1 |
| Pus profond ou séreuse (en tube, écouvillon exclu) | 2 |
| Prélèvement respiratoire protégé | 3 |
| Prélèvement respiratoire non protégé | 4 |
| Dispositif intravasculaire | 5 |
| Urine | 6 |
| Autre (y compris pus superficiel/écouvillon) | 7 |

IV. Définition : souche acquise dans l'établissement

AE

Souche isolée d'un prélèvement effectué dans un délai \geq 48 heures après l'admission du malade dans l'établissement **sans** notion de portage ou d'infection antérieure à l'admission dans l'établissement (dans les 6 mois précédents).

Si le patient effectue plusieurs séjours à l'hôpital pendant la période de l'enquête on ne renseignera l'acquisition que pour le premier séjour.

NB : Pour les réseaux qui distinguent les souches acquises dans le service où le patient est hospitalisé lors du prélèvement et les souches acquises dans un autre service de l'hôpital, cette définition regroupe ces deux catégories.

Autre origine :

- Potentiellement importée (optionnel) : PI
- Importée confirmée (optionnel) : IC

Annexe 2. Analyses microbiologiques de l'étude GISA

I. Reconstitution des souches de *S. haemolyticus* HEGP46063 SCN contrôle positif et *S. aureus* ATCC 25923 contrôle négatif

Les souches reçues lyophilisées sont reconstituées suivant les recommandations de l'unité Contrôle National de Qualité (Afssaps) pour la reconstitution des échantillons bactériens :

« Ouvrir le flacon devant la flamme et reprendre aseptiquement le lyophilisat par environ 0,5 ml de bouillon nutritif. Ensemencer sans délai les milieux appropriés, gélose BHI ou TS à défaut. Une fois l'ensemencement des milieux réalisés, le lyophilisat reconstitué ne doit plus être réutilisé ».

Après avoir vérifié la pureté des souches, quelques colonies sont prélevées et émulsionnées dans 1 ml de bouillon cœur-cerveau additionné de 100 ml de glycérol ou dans 1 ml de sang de cheval ou de mouton, de façon à obtenir une suspension épaisse. Transférer la préparation dans un tube cryogénique contenant des perles de verre stériles. Eliminer l'excès de liquide et après étiquetage, congeler à -70°C (à défaut à -30°C). A défaut utiliser des tubes sans perle. La conservation est infinie à -70°C.

Pour obtenir une subculture, on prélève à la pince une perle (ou bien à la surface avec un écouvillon pour un tube sans perle) sans décongeler le tube et l'on ensemence une gélose BHI ou TS. Les souches peuvent être repiquées quelques fois mais il convient d'éviter un trop grand nombre de repiquages qui peuvent conduire à des dérives de sensibilité et à des contaminations. Il est préférable de repartir du tube de congélation.

II. Test de criblage

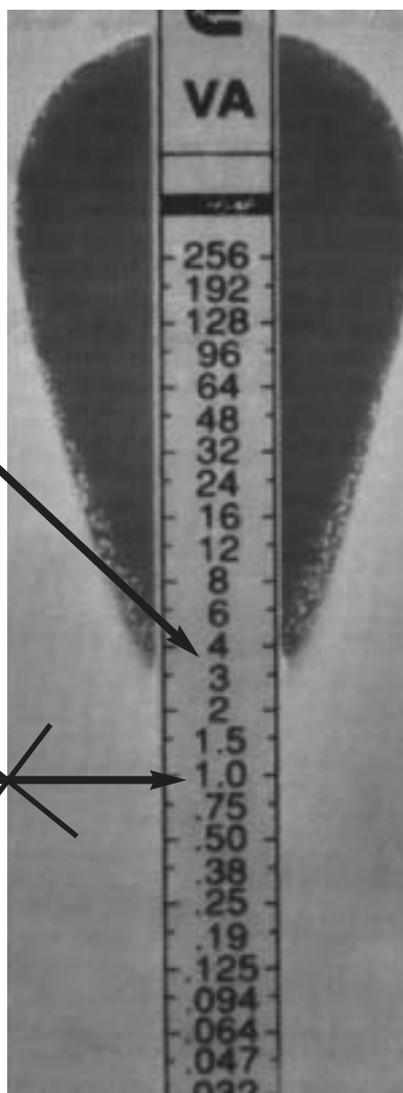
- Utiliser les milieux de criblage prêts à l'emploi (géloses de Mueller-Hinton additionnées de 5 mg/L de teicoplanine). Ces milieux se conservent à +4°C un mois.
- Réisoler les souches de l'étude sur milieu BHI (à défaut TS). Incuber à 37°C pendant 18h. Sauf doute sur la pureté de la souche, ne pas refaire de subculture (risque de perte de la résistance à la vancomycine).
- Préparer une suspension en eau physiologique ajustée à une turbidité de 2 McFarland (environ $5-6 \cdot 10^8$ UFC/ml).
- Ensemencer la gélose par un dépôt (spot) de 10 µl de la suspension. Ensemencer de la même manière une gélose MH sans antibiotique, servant de contrôle.
- Au moins 5 à 7 souches peuvent être testées par gélose. Sur chaque gélose, tester une souche contrôle positif et une souche contrôle négatif. Inclure dans chaque série, une souche de SAMS isolée dans l'hôpital en mai 2000.
- Incuber à 35-37°C. Lecture à partir de la 24^{ème} heure et à 48 h. La présence d'au moins une colonie fait considérer le test comme positif.

EN CAS DE TEST DE CRIBLAGE POSITIF, IL Y A LIEU DE DETERMINER LES CMI DE LA VANCOMYCINE ET DE LA TEICOPLANINE DANS LES CONDITIONS STANDARD PAR E-TEST.

III. Confirmation de la sensibilité diminuée aux glycopeptides

- Prendre deux géloses MH (utiliser impérativement les géloses de MH fournies d'un même lot) bien sèches ou sinon faire sécher 15 minutes à l'étuve.
- Pendant ce temps, préparer une suspension de turbidité 0,5 McFarland, à partir de l'isolement de *S. aureus* et non du spot de la boîte de criblage en eau physiologique.
- Tremper un écouvillon dans la suspension, essorer le liquide en excès contre les parois du tubes et étaler dans trois directions à la surface d'une gélose. Ensemencer l'autre boîte de la même manière (avec un autre écouvillon).
- Faire sécher les boîtes à l'étuve 15 minutes.
- Appliquer les E-tests (vancomycine, teicoplanine) avec un applicateur ou une pince (1 bandelette par boîte de 90 mm, sinon 2 bandelettes tête-bêche), l'échelle de CMI du côté visible. Ne pas déplacer une fois en place.
- Incuber 24 heures pleines. Lire les CMI suivant les recommandations du fabricant (figure ci-dessous).
- Par série de E-test, faire les CMI de la souche sensible *S. aureus* ATCC 25923 (CMI vancomycine et teicoplanine 0,5-1,5) et de la souche *S. haemolyticus* HEGP 46063 de sensibilité diminuée aux glycopeptides (CMI vancomycine=1-2 mg/L, CMI teicoplanine=6-8 mg/L).

ex : E-test vancomycine



Lire la CMI à 100 %
de l'inhibition
Présence de
microcolonies
dans la zone

Annexe 3. Recueil des données de l'étude GISA

• Tableau "Etablissements"

| Etablissement | Catégorie* | Nbre de lits CS | Nbre de lits SSR-SLD | Nbre Admissions CS directes > 24 h | Nbre de journées hosp > 24 h. | Incidence SARM | | Nbre de SARM inclus étude GISA |
|---------------|------------|-----------------|----------------------|------------------------------------|-------------------------------|----------------|---------------|--------------------------------|
| | | | | | | /1000 JH | /100 admis.CS | |
| | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |

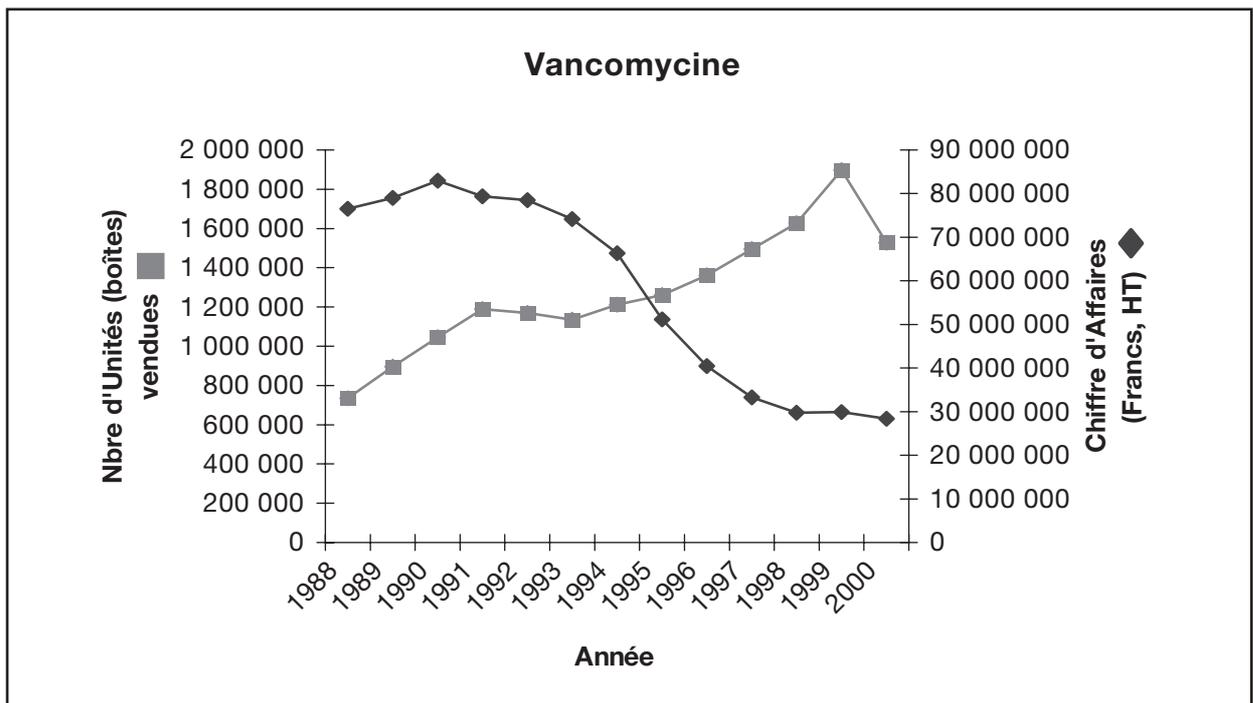
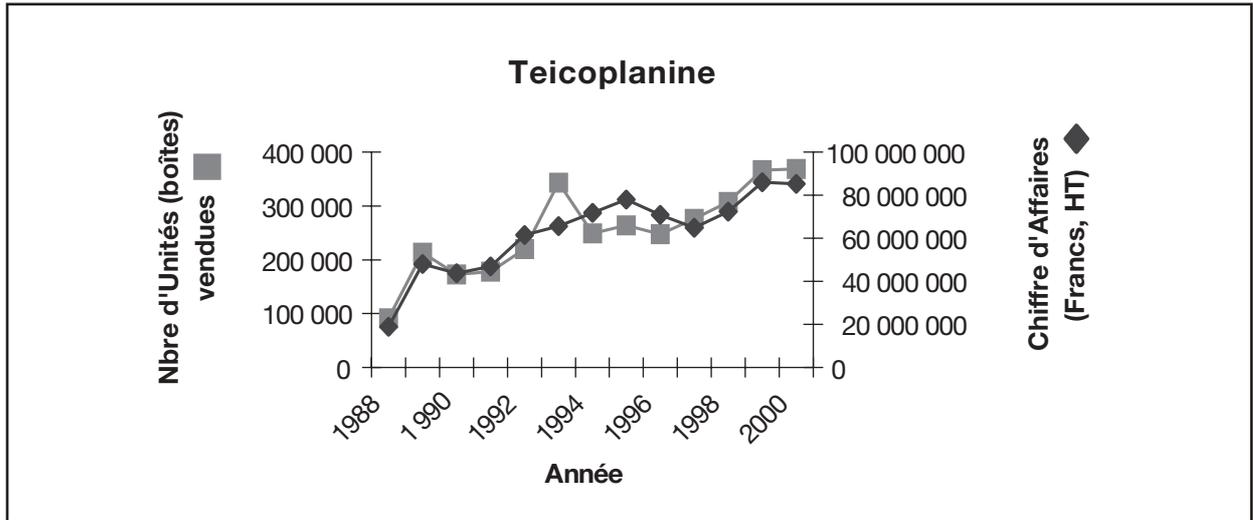
*estimation à partir des données de l'enquête BMR sur 3 mois

• Tableau "Souches SARM criblées+"

| Etablissement | n° fiche BMR | Activité service | Date entrée | 1er SARM isolé | Site | Origine souche | Criblage 48 h. | CMI teico. | CMI vanco. |
|---------------|--------------|------------------|-------------|----------------|------|----------------|----------------|------------|------------|
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |

*date d'entrée dans l'établissement (E) ou dans le service (S)

Annexe 4. Evolution des ventes de glycopeptides aux hôpitaux de 1988 à 2000, France données DEMEIS (Afssaps)



Notes

