



HAL
open science

Prise en charge d'une épidémie d'entérocoques résistants aux glycopeptides

Valentin-Viorel Ion

► **To cite this version:**

Valentin-Viorel Ion. Prise en charge d'une épidémie d'entérocoques résistants aux glycopeptides. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-02974836

HAL Id: dumas-02974836

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02974836v1>

Submitted on 22 Oct 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux
U.F.R DES SCIENCES MEDICALES

Année 2020

N°3092

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
le 24/09/2020 par

Valentin-Viorel ION

Née le 10 avril 1989 à Galați

**Prise en charge d'une épidémie d'entérocoques
résistants aux glycopeptides**

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Richard SANCHEZ

Membres du jury

Madame le Professeur CECILE BEBEAR

Président

Madame le Professeur VERONIQUE DUBOIS

Rapporteur

Madame le Professeur SABINE PEREYRE

Membre

Madame le Docteur SOPHIE ZAFFREYA

Membre

Université de Bordeaux
U.F.R DES SCIENCES MEDICALES

Année 2020

N°3092

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
le 24/09/2020 par

Valentin-Viorel ION

Née le 10 avril 1989 à Galați

**Prise en charge d'une épidémie d'entérocoques
résistants aux glycopeptides**

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Richard SANCHEZ

Membres du jury

Madame le Professeur CECILE BEBEAR	Président
Madame le Professeur VERONIQUE DUBOIS	Rapporteur
Madame le Professeur SABINE PEREYRE	Membre
Madame le Docteur SOPHIE ZAFFREYA	Membre

Remerciements

A mon directeur de thèse

Monsieur le Docteur Richard Sanchez

Praticien hospitalier

Laboratoire de Biologie Médicale, CH de Périgueux

Je vous remercie pour votre intérêt et votre soutien au cours de mon stage au laboratoire du CH de Périgueux.

Je vous remercie également pour votre disponibilité, votre patience et vos nombreux conseils durant la rédaction de ma thèse.

Mes remerciements les plus sincères.

A mon Président du Jury

Madame le Professeur Cécile Bébéar

Professeur des Universités, Praticien hospitalier

Service de Bactériologie, CHU de Bordeaux

Vous me faites un grand honneur en acceptant de présider ce jury.

Veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma profonde et respectueuse reconnaissance.

Je vous adresse mes remerciements les plus sincères.

A mon Rapporteur

Madame le Professeur Véronique Dubois

Professeur des Universités, Praticien hospitalier

Laboratoire de Bactériologie, CHU de Bordeaux

Je vous remercie d'avoir accepté d'être le rapporteur de mon travail.

Je vous remercie d'avoir accepté d'apporter des critiques à ce sujet.

Soyez assurée de ma profonde reconnaissance.

Aux membres du Jury

Madame le Docteur Sabine Pereyre-Wassner

Maître de Conférence des Universités, Praticien hospitalier

Service de Bactériologie, CHU de Bordeaux

Je vous remercie de me faire l'honneur de participer au jury de ma soutenance.

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Soyez assurée de ma sincère considération.

Madame le Docteur Sophie Zaffreya

Praticien hospitalier

Laboratoire EXALAB Bordeaux

Je vous remercie de me faire l'honneur de participer au Jury de ma soutenance.

Mes remerciements les plus sincères.

Je tiens à remercier également:

Aux biologistes, techniciens et autres membres du laboratoire de l'Hôpital Haut-Lévêque, où j'ai passé mes deux premières années d'internat. Merci pour votre accueil, gentillesse et compréhension.

Aux biologistes et techniciens du laboratoire de l'Hôpital Pellegrin, qui m'ont appris tellement de choses et parmi lesquels j'ai trouvé des exemples qui m'ont motivé dans ce chemin de Biologie Médicale.

Aux biologistes, techniciens et autres membres du laboratoire du CH de Périgueux. Merci pour votre soutien et pour les beaux moments partagés ensemble.

Aux biologistes, techniciens et autres membres du laboratoire Exalab du Haillan, où j'ai passé mon dernier stage d'internat. Merci pour votre disponibilité et gentillesse.

Mes co-internes:

Tania et Charvind pour leur gentillesse.

Pierre et Rhanou, pour la bonne ambiance avant mes gardes.

Elvina, pour sa bonne humeur.

Anne-Sophie, pour sa générosité.

A mes amis

A Dan, pour sa joie de vivre et sa bonne humeur à chaque soirée.

A Marion, pour son amabilité et sincérité.

A ma famille

A toute ma famille !!! Et en particulier:

A mes parents, pour leur gentillesse, leurs conseils précieux et leur soutien tout au long de ma vie. Merci pour tout ! Je vous aime de tout mon cœur !

A ma belle-famille, toujours accueillante, pour leur tendresse et amabilité. Merci pour tous vos bons conseils et pour vos encouragements.

A mes frères et sœurs, pour tous les moments passés ensemble.

A mes grands-parents, pour votre soin et votre gentillesse.

A Andreea, pour ta joie de vivre et ta bonne humeur, ton amour, ton soutien et pour ces belles années passées ensemble, 11 ans déjà. Ta présence m'a permis d'aller jusqu'au bout.

Confie-toi en l'Eternel de tout ton cœur, Et ne t'appuie pas sur ta sagesse.

Proverbes 3:5

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS.....	2
SOMMAIRE.....	4
TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	6
ABREVIATIONS.....	8
INTRODUCTION.....	10
PARTIE I: Revue bibliographique.....	11
1 Les Glycopeptides.....	11
1.1 Généralités.....	11
1.2 Mécanisme d'action des glycopeptides.....	13
1.3 La paroi bactérienne.....	13
1.4 Synthèse du peptidoglycane.....	14
1.4.1 Etape intracytoplasmique.....	15
1.4.2 Etape membranaire.....	16
1.4.3 Etape extracytoplasmique.....	16
1.5 Action des glycopeptides.....	17
1.6 Recommandations et contre-indications.....	18
2 Les entérocoques.....	20
2.1 Historique et taxonomie.....	20
2.2 Classification phylogénique et espèces des entérocoques.....	21
2.3 Caractères bactériologiques.....	23
2.3.1 Caractères morphologiques et culturels.....	23
2.3.2 Caractères biochimiques et antigéniques.....	24
2.4 Facteurs de virulence.....	28
3 Résistance aux antibiotiques.....	30
3.1 Histoire de l'antibiorésistance.....	30
3.2 Définitions et mécanismes de la résistance.....	31
3.3 Résistance et sensibilité des entérocoques.....	33
3.3.1 Résistance naturelle.....	33
3.3.2 Résistance acquise.....	34
3.4 Phénotypes de la résistance aux Glycopeptides.....	36
4 Epidémiologie.....	37
4.1 Réservoirs.....	37
4.2 Modes de transmission.....	38

4.3	Facteurs de risque.....	39
4.3.1	Facteurs de risque liés à la bactérie.....	39
4.3.2	Facteurs de risque liés l'hôte.....	39
4.3.3	Facteurs liés à l'environnement	39
4.3.4	Persistance de l'état de porteur	39
4.4	Les entérocoques dans le Monde.....	40
4.5	Les entérocoques en France	43
5	Les BHR: Bactéries Hautement Résistantes Emergentes.....	47
5.1	Définition des BHR.....	47
5.2	Consommation d'antibiotique et maîtrise des BHR	47
5.3	Surveillance de la résistance en France et recommandations actuelles	52
5.4	Principe de la prévention et maîtrise de la transmission croisée des BHR.....	54
5.4.1	Précautions Standard.....	55
5.4.2	Précautions Complémentaires « Contact ».....	56
5.4.3	Précautions spécifiques de type « BHR».....	57
	PARTIE II: Notre étude.....	61
1	But de l'étude.....	61
1.1	Type d'étude	61
1.2	Contexte et départ de l'épidémie.....	61
1.3	Stratégie mise en place	62
1.4	Matériels et méthodes utilisées par le laboratoire durant cette épidémie.....	64
1.5	Les étapes de l'épidémie	68
1.5.1	I ^{er} vague Printemps-Eté 2018.....	68
1.5.2	II ^{eme} vague Hiver 2018-2019.....	69
1.5.3	III ^{eme} vague Printemps 2019	70
1.5.4	Résultats dépistage contacts.....	71
1.6	Problématiques rencontrées lors de ces épisodes.....	75
	Discussions.....	76
	Conclusions	80
	Bibliographie	81
	Serment d'Hippocrate	93
	Résumé	94

Table des illustrations

Figures

Figure 1. Structure chimique de la molécule de Vancomycine	12
Figure 2. Structure chimique de la molécule de Téicoplanine	12
Figure 3. Différence de composition entre les bactéries à Gram positif et négatif.....	13
Figure 4. Les étapes majeures de la synthèse de la couche de peptidoglycane	14
Figure 5. Etapes cytoplasmiques de la synthèse du peptidoglycane	15
Figure 6. Etapes membranaires avec formation du lipide II	16
Figure 7. Représentation schématique des dernières étapes de la synthèse du peptidoglycane	16
Figure 8. Action de la vancomycine dans la synthèse du peptidoglycane	17
Figure 9. Stratégie d'utilisation des glycopeptides et lipopeptide	20
Figure 10. Dendrogramme ARNr 16S de la position phylogénétique du genre <i>Enterococcus</i>	21
Figure 11. Arbre phylogénique du genre <i>Enterococcus</i> reposant sur le séquençage du gène codant pour l'ARNr 16S	23
Figure 12. Aspect en microscopie optique (x 100) d' <i>E. faecium</i> après coloration de Gram	23
Figure 13. Variations de la morphologie des colonies d'entérocoque sur gélose Columbia avec 5 % de sang de cheval après 24h (A), 48h (B) et 72h (C) d'incubation à 37 ° C	24
Figure 14. La paroi bactérienne du <i>E. faecalis</i>	25
Figure 15. Galerie Api20 Strepto-Identification d' <i>Enterococcus faecium</i>	26
Figure 16. <i>E. faecalis</i> cytolysine expression	29
Figure 17. Mécanisme d'adhésion chez <i>E. faecalis</i> avec différentes protéines de surface aux substrats hydrophobes	29
Figure 18. Étapes de la formation et de la dispersion d'un biofilm bactérien	30
Figure 19. Chronologie de la découverte des différents antibiotiques et de la première détection d'une souche respectivement résistante à chacun d'entre eux	31
Figure 20. Mécanismes génétiques de dissémination de la résistance aux antibiotiques	32
Figure 21. Mécanismes de résistance bactérienne	33
Figure 22. Mécanismes de résistance chez les bactéries du genre <i>Enterococcus</i>	34
Figure 23. Les opérons de résistance aux glycopeptides	35
Figure 24. Les éléments transposables chez l'entérocoque	36
Figure 25. Les phénotypes de la résistance au glycopeptides chez les entérocoques	37
Figure 26. Principales voies de transmission nosocomiale des ERV	40
Figure 27. Les entérocoques au cours de l'histoire	41
Figure 28. Evolution des ERG aux Etats Unis 2012/2017, CDC's National Healthcare Safety Network 2019.....	41
Figure 29. Evolution de la résistance aux glycopeptides en Europe 2012 à 2018, European Antimicrobial Resistance Surveillance System.....	42

Figure 30. Signalements d'entérocoques résistants aux glycopeptides (N=1 440) et proportion de signalements rapportée à l'ensemble des signalements pour infection associée aux soins reçus via le dispositif de SIN, France, 2001-2015	44
Figure 31. Distribution régionale des signalements pour infection ou colonisation à entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG) reçus dans le dispositif SIN (N=1 440), France, 2003-2015	45
Figure 32. Nombre d'épisodes d'infection ou de colonisation à ERV déclarés via le système de signalement externe (SIN)	46
Figure 33. Origine géographique des souches d' <i>E. faecium vanA</i>	46
Figure 34. Relation entre la consommation de pénicillines et le taux de pneumocoques de sensibilité diminuée aux pénicillines dans différents pays européens	48
Figure 35. Relation entre consommation d'antibiotique et niveau de résistance bactérienne et aide à l'interprétation des données	49
Figure 36. Consommation d'antibiotiques à usage systémique (ATC J01) dans le secteur communautaire 2018.....	49
Figure 37. Consommation d'antibiotiques à usage systémique (J01) dans le secteur hospitalier en Europe, 2015	50
Figure 38. Consommation d'antibiotiques à usage systémique (J01) dans les secteurs communautaire et hospitalier en France 1997-2018	50
Figure 39. Représentation graphique des différents niveaux de mesures à appliquer pour maîtriser la diffusion de la transmission croisée	55
Figure 40. Les 7 axes des précautions standard,.....	56
Figure 41. Nombre d'entérobactéries productrices de carbapénèmases par rapport aux nombres de cas secondaires APHP: Assistance Publique-Hôpitaux de Paris	59
Figure 42. Chronologie de l'épidémie ERG au CH de Périgueux.....	62
Figure 43. Représentation d'ERV isolés à partir de selles sur gélose chrom ID ERV	67
Figure 44. Principe d'une source MALDI	67
Figure 45. Biologie Moléculaire: XpertR vanA/vanB (Cepheid)	68
Figure 46. Répartition porteurs par service pendant Ier vague BHRe	69
Figure 47. Répartition porteurs par service pendant IIeme vague BHRe	70
Figure 48. Répartition porteurs par service pendant IIIeme vague BHRe	70
Figure 49. Dendrogramme des souches d' <i>E. faecium vanB</i> isolées au CH Périgueux.....	71
Figure 50. Répartition en clones de 855 souches d' <i>E. faecium</i> sur la base des profils alléliques obtenus par MLST ; selon l'algorithme de eBURST	73
Figure 51. Profil de résistance de la souche ERG complexe CC17 au CH de Périgueux.....	74
Figure 52. Schéma du dépistage des patients porteurs d'ERV.....	78

Tableaux

Tableau 1. Spectre d'activité des glycopeptides limités aux bactéries à Gram positif	18
Tableau 2. Caractéristiques phénotypiques d' <i>Enterococcus</i>	27
Tableau 3. Caractéristiques des différentes résistances chez les entérocoques	37
Tableau 4. <i>Enterococcus faecium</i> vancomycine résistant 2015-2018	43

Tableau 5. Les principales mesures de maîtrise de la transmission croisée à partir d'un patient détecté porteur de BHRe en fonction des différentes situations	60
Tableau 6. Avantages et inconvénients des deux types de prélèvements envisageables pour le dépistage du portage intestinal d'ERV.....	65
Tableau 7. Nombre de SNPs entre souches.....	72
Tableau 8. Gènes de résistance	74
Tableau 9. Mutations de résistance.....	75

Abréviations

ADN-Acide désoxyribonucléique
APHP-Assistance Publique-Hôpitaux de Paris
ANSES-Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ANSM-Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé
ARNr-Acide ribonucléique ribosomique
ARS-Agence régionale de santé
ASA1-Anthranilate synthase alpha subunit 1
BHRe-Bactéries hautement résistantes aux antibiotiques émergents
BLSE-Bactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi
BMR-Bactérie multirésistante aux antibiotiques
CACL2-Calcium chloride
CA-SFM/EUCAST- Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie/ European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
CCLIN-Centres de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales
CDC-Centers for Disease Control and Prevention
C3G-Céphalosporines de 3ème génération
CMB-Concentration minimale bactéricide
CH-Centre Hospitalier
CHU-Centre Hospitalier Universitaire
CMI-Concentration minimale inhibitrice
CMNIAS-Comité de Missions nationales Infections associées aux soins
CNR-Centre National de référence
CONSOIRES-Consommation des antibiotiques et résistances bactériennes
CPIAS-Centre d'appui pour la Prévention des Infections Associées aux Soins
CTINILS-Comité technique des infections nosocomiales et des infections liées aux soins
Da-Dalton
D-Ala-D-Ala-D-alanyl-D-alanine
DDJ-Dose définie journalière
DGS-Direction Générale de la Santé
DHOS-Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins
EARSS-European Antimicrobial Resistance Surveillance System
ECBU-Examen cyto bactériologique des urines
ECDC-European Centre for Disease Prevention and Control
EHPAD-Etablissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes

ENP-INVS-Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales-par l'Institut de veille sanitaire
EOH-Equipe opérationnelle hygiène
EPC- Entérobactéries productrices de carbapénèmase
EPI-Equipements de protections individuelles
ER-Écouvillon rectal
ERG-Entérocoques résistants aux glycopeptides
ERV-Entérocoque résistant à la vancomycine
ES-Etablissement de santé
ESAC-Net-European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network
FQ-Fluoroquinolones
HCSP-Haut Conseil de Sante publique
HYL-Hyaluronate lyase
HPLC-Chromatographie liquide haute performance
IAS-Infections associées aux soins
KPC-Klebsiella pneumoniae carbapenemase
LPS-Lipopolysaccharides
MALDI-TOF-Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization-Time of Flight
MATIS- Mission s'Appui Transversal à la prévention des Infections associées aux Soins
MM-Millimètre
MUR-Muramyl
NaCl-Chlorure de Sodium
NDM-New Delhi metallo- β -lactamase
OMP-A-Outer Membrane Protéine A
ONERBA-Observatoire Nationale de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne
OXA-Oxacillinase
PCC-Précautions complémentaires contact
PCR-Polymerase chain reaction
PG-Peptidoglycane
PLP-Protéines liant les Pénicillines
PROPIAS-Programme national d'actions de prévention des Infections associées aux soins
PS-Précautions standard
PVP-I-Povidone iodé
PYR-Pyrrolidonylarylamidase
RAISIN-Réseau d'Alerte, d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales
REGIII γ -Regenerating islet-derived protein 3 gamma
SA-Substance d'agrégation
SARM-Staphylococcus aureus résistant à la méticilline
SF2H-Société française d'Hygiène Hospitalière
SIN-Signalement externe des infections nosocomiales
SPARES-Surveillance et Prévention de l'AntibioRésistance en Etablissement de Santé
SPF-Sante Publique France
SPIADI-Surveillance et prévention des infections associées aux dispositifs invasifs
SPICMI- Surveillance et prévention du risque infectieux lié aux actes de chirurgie et de médecine interventionnelle
TN-Transposon
TS-Trypticase-Soja
UDP-Uridine diphosphate
UFC /-Unité formant colonie/gramme
USLD-Unité de soins de longue durée

Introduction

Les entérocoques sont des bactéries ubiquistes, présentes dans différentes niches écologiques telle que l'intestin de l'homme et des animaux à sang chaud (10⁵-10⁸ UFC /g de matière fécale), plus rarement dans le vagin (1) ou dans la cavité buccale (2). On les retrouve également dans les eaux usées, l'eau douce, l'eau de mer, le sol sur les végétaux et chez les insectes (3). Ils appartiennent au genre *Enterococcus*, distincts des streptocoques. Ce genre comprenait initialement deux espèces *Enterococcus faecalis* et *Enterococcus faecium* (4).

Les entérocoques sont le plus souvent considérés comme des bactéries à faible pouvoir pathogène, ces bactéries peuvent agir comme des pathogènes opportunistes responsables de quelques infections extrahospitalières, en particulier infections urinaires, infections biliaires ou intra-abdominales où leur pouvoir pathogène s'exerce en association avec des entérobactéries et des bactéries anaérobies (5). L'utilisation des antibiotiques comme moyen thérapeutique contre les infections bactériennes a permis une avancée considérable de la médecine. Cependant, malgré les efforts continus visant à contrôler les agents pathogènes, les bactéries développent des phénomènes de résistance aux antibiotiques notamment en raison de la pression de sélection exercée par l'utilisation massive et parfois inadéquate des antibiotiques, ce qui conduit à l'échec thérapeutique (6).

La lutte contre la diffusion de bactéries multirésistantes (BMR) est un enjeu majeur de santé publique en France, en Europe et dans le monde. Parmi ces BMR, les bactéries hautement résistantes aux antibiotiques émergentes (BHRe) font partie des bactéries les plus surveillées de nos jours. Cependant, leur rôle dans les infections opportunistes nosocomiales est en augmentation depuis quelques années, et plusieurs épidémies hospitalières à entérocoques multirésistants aux antibiotiques ont été décrites. Dans ce contexte, tous les établissements de santé peuvent être concernés par le risque de cette émergence et touchés par des épidémies, d'où l'importance d'être vigilant et d'agir rapidement dès l'apparition d'un premier cas. La maîtrise de la diffusion des BHRe (*E. faecium* résistants aux glycopeptides et entérobactéries productrices de carbapénèmase), est un véritable enjeu de santé publique en France.

L'objectif de cette thèse était de documenter et d'évaluer les mesures mises en place pendant une épidémie d'entérocoques résistants à la vancomycine (ERV) sur le CH de Périgueux. Nous allons ainsi pouvoir faire un bilan sur les adaptations des recommandations du Haut Conseil de Santé publique (HCSP) faites par le CH de Périgueux tant par l'Equipe Opérationnelle en Hygiène, que le laboratoire de Microbiologie.

PARTIE I : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

1 Les Glycopeptides

1.1 Généralités

Au début des années 1950, plusieurs souches de *Staphylococcus aureus* résistantes à la pénicilline par production de pénicillinase avaient été observées chez des patients hospitalisés (7). Face à l'inefficacité des antibiotiques antistaphylococciques contre les souches résistantes, il apparaissait donc urgent de trouver de nouvelles molécules ayant une activité spécifique sur *S. aureus* (7) (8).

Ce n'est qu'en 1953 que Edmund Carl Kornfeld le chimiste organique américain a isolé la vancomycine à partir d'une bactérie, *Amycolatopsis orientalis* contenue dans un échantillon de sol ramené de Bornéo par le missionnaire Rev. William M. Bouw (9). Cette molécule, permettant de traiter les infections à staphylocoques résistants à la pénicilline, est rapidement introduite en thérapeutique (1956) et commercialisée (1960), mais les impuretés contenues dans sa préparation provoquent des effets indésirables fréquents (10,11).

Ces effets indésirables et l'apparition de nouvelles molécules comme la méticilline la marginalisent. L'augmentation d'incidence de *S. aureus* résistant à la méticilline (SARM) dans les années 1980 et l'amélioration des techniques de purification sous chromatographie liquide haute performance (HPLC) en 1985 sont à l'origine d'un regain d'intérêt pour la vancomycine, qui devient un antibiotique majeur pour les patients infectés par des SARM (10).

La téicoplanine, isolée à partir d'*Actinoplanes teichomycetus* en 1978 est mise sur le marché en 1988 en France avec pour argument une meilleure tolérance (12). La vancomycine et la téicoplanine représentent les principaux glycopeptides utilisés en thérapeutique humaine mais il existe également d'autres glycopeptides comme l'oritavancine ou la telavancine.

Les glycopeptides sont les antibiotiques possédant la plus grosse structure, composés d'une partie glucidique associée à des acides aminés, et ils comportent un noyau central peptidique de sept acides aminés, cette structure tridimensionnelle en forme de poche leur confère une rigidité, dont le rôle est primordial lors de la liaison de l'antibiotique à sa cible sur la paroi cellulaire (dipeptide terminal D-alanyl-D-alanine D-Ala-D-Ala) des précurseurs du peptidoglycane. Cinq acides aminés sur les sept sont conservés dans tous les glycopeptides (13,14). En effet, les différences entre les glycopeptides se situent au niveau des acides aminés 1 et 3 et des substrats attachés aux groupes aromatiques des acides aminés. Les acides aminés 1 et 3 de la vancomycine sont respectivement la leucine et une asparagine alors qu'il s'agit de deux hydroxyphényl-glycines pour la téicoplanine.

La vancomycine a une masse moléculaire de 1449 daltons, ce qui en fait une des plus grosses molécules antibiotiques et la structure de base de la vancomycine est formée d'un noyau central peptidique de sept acides aminés qui sont le N-méthyl-D-leucine, p-hydroxy-m-chlorotyrosine, acide paspartique, p-hydroxyphényl-glycocolle, p-hydroxyphényl-glycocolle, P-hydroxy-mchlorotyrosine et di-m-hydroxyphényl-glycocolle. En effet, les acides

aminés 1 et 3 qui servent à différencier la vancomycine des autres glycopeptides sont respectivement la leucine et l'asparagine (13).

L'unité disaccharide composée du D-glucose et de la L-vancosamine est branchée sur le groupe phénol de l'acide aminé 4. Ainsi, les sucres branchés sur le noyau peptidique sont situés à l'extérieur de la molécule et sont responsables plus des propriétés pharmacocinétiques des produits que de leur activité antibactérienne (13).

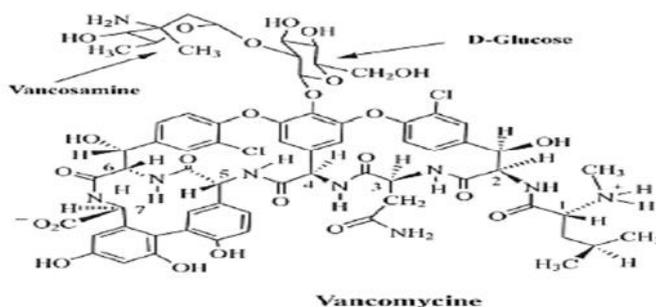


Figure 1. Structure chimique de la molécule de Vancomycine (13)

La téicoplanine est formée d'un mélange de cinq composants du groupe A2 dit « majeurs » (T-A2-1, 2, 3, 4 et 5): teichomycine A2 ,comportant chacun trois résidus osidiques (acyl-P-D-glucosamine, acétyl- α -D-glucosamine et D-mannose) et d'un composant T-A3-1 dérivé du composé A2 dit« mineur » comportant seulement deux résidus osidiques (N-acétyl-D-glucosamine et D-mannose): teichomycine A3 (13).

La téicoplanine présente l'originalité de porter un résidu acyl dont les TA2 portent une chaîne latérale d'acides gras différents pour chacun des 5 constituants, elle est également une grosse molécule ayant un poids moléculaire de 1933 Da (15).

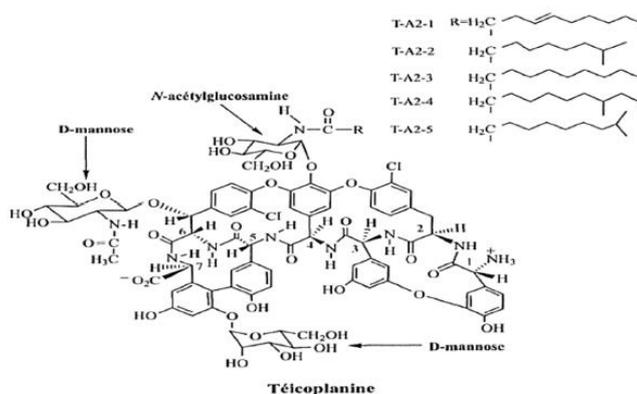


Figure 2. Structure chimique de la molécule de Teicoplanine (13)

1.2 Mécanisme d'action des glycopeptides

Les glycopeptides étant de grosses molécules, elles ne peuvent pas traverser la paroi des Gram négatif (résistance naturelle), ils ont donc une action exclusivement sur les Gram positif aérobies et anaérobies (16). Ils sont utilisés en traitement de seconde intention, lorsque des résistances apparaissent comme celle à la méticilline pour *S. aureus* (17). Ils ont donc un intérêt majeur en thérapeutique, car encore peu de bactéries possèdent des résistances vis à vis de ces antibiotiques. En revanche, nous relevons depuis quelques années l'émergence de souches résistantes notamment parmi les entérocoques (18).

Les glycopeptides possèdent trois mécanismes d'action différents. Ce mode d'action à cibles multiples contribue probablement au faible nombre de résistances acquises observées à ce jour. Le mécanisme d'action principal est une inhibition de la synthèse du peptidoglycane avec pour conséquence la lyse bactérienne (16). En effet, la vancomycine et la téicoplanine agissent en se fixant sur des précurseurs de la paroi. Selon certains auteurs, une inhibition de la synthèse d'ARN et une altération de la perméabilité membranaire sont deux mécanismes d'action supplémentaires décrits (16) (17).

1.3 La paroi bactérienne

La paroi bactérienne est une structure rigide, de nature polymérique, qui protège et maintient la bactérie vis-à-vis de son environnement. Il existe plusieurs types de paroi bactérienne: celle des bactéries à Gram positif et celle des bactéries à Gram négatif (**Figure 3**). Tous les types de paroi sont constitués d'une substance commune: le peptidoglycane (19). La paroi est également responsable de la couleur prise lors de la coloration de Gram et la paroi bactérienne est la cible privilégiée de plusieurs classes d'antibiotique, comme notamment les glycopeptides ou les β -lactamines (20).

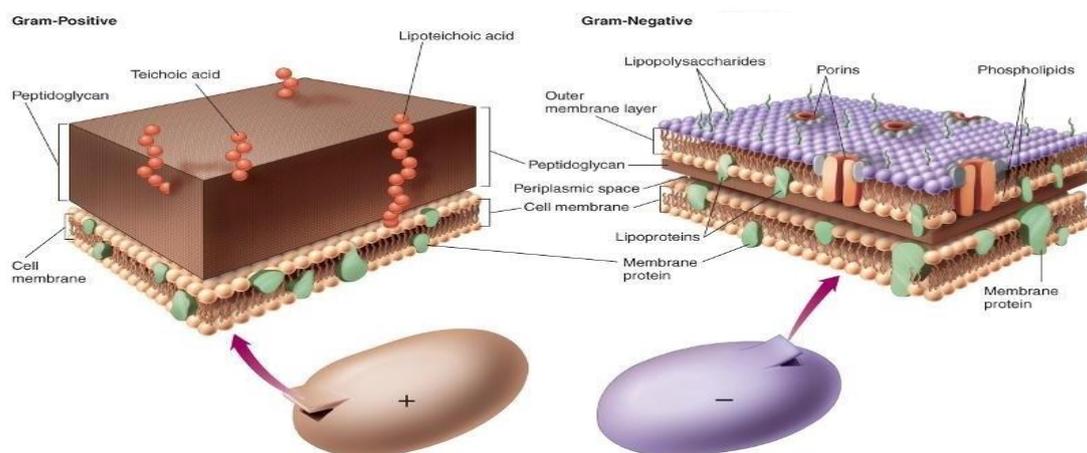


Figure 3. Différence de composition entre les bactéries à Gram positif et négatif

Pour les bactéries à Gram négatif, la couche de peptidoglycane est beaucoup plus fine que pour les Gram positif et la structure de la paroi est plus complexe. Pour ce type de bactéries, il y a en plus la présence d'une membrane externe qui est constituée d'une double

couche de phospholipides (21). Dans la couche externe, les phospholipides peuvent être remplacés par des molécules de lipopolysaccharide (21).

Dans cette membrane, nous pouvons retrouver majoritairement deux types de protéines:

- Des protéines dites de structure, car elles consolident la membrane externe (OMP-A) (22)
- Les porines, qui facilitent le transfert à travers la paroi de divers composés (comme les antibiotiques: β -lactamines, tétracyclines, quinolones) (23).

Il existe une troisième structure, les lipoprotéines, qui font le lien entre le peptidoglycane et la membrane externe (23). Pour les Gram négatif, le peptidoglycane est situé dans l'espace périplasmique. Ce type de paroi ne prend pas la coloration de Gram et donne des bactéries qui apparaissent colorées en rose.

1.4 Synthèse du peptidoglycane

La synthèse du PG est un processus complexe qui nécessite l'activité d'environ trente enzymes différentes et qui comporte trois étapes principales (**Figure 4**) (24):

- Une étape intracytoplasmique aboutissant à la synthèse d'UDP-acétylmuramylpentapeptide.
- Une deuxième étape membranaire qui fixe l'UDP-acétylmuramyl-pentapeptide à la membrane lipidique et qui le fait basculer en dehors du cytoplasme.
- Une troisième étape extracytoplasmique comportant une étape de transglycosylation (liaison entre les saccharides) et une étape de transpeptidation (liaison peptidique entre acides aminés).

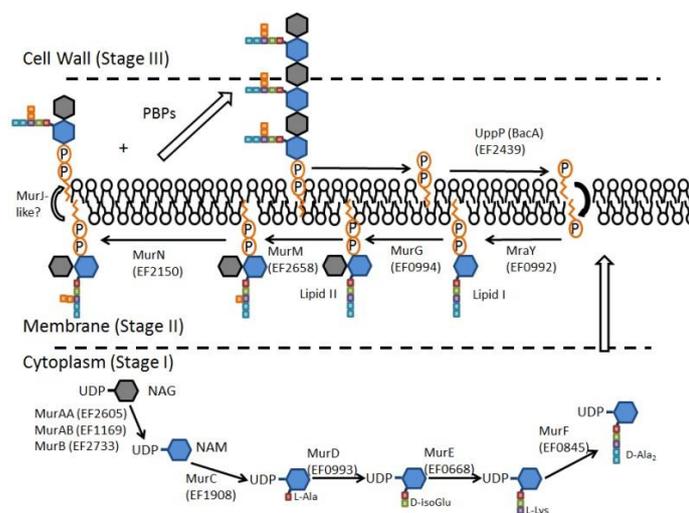


Figure 4. Les étapes majeures de la synthèse de la couche de peptidoglycane (25)

1.4.1 Etape intracytoplasmique

Dans le cytoplasme, un enchainement de 6 étapes sera nécessaire pour aboutir à la formation du monomère UDP-N-acétylmuramate-pentapeptide (MurNAc-pentapeptide) (Figure 5) (25).

Dans un premier temps, il y aura transfert d'un résidu énoypyruvate du phosphoénolpyruvate (PEP) à la position 3 de l'UDP-N-acétylglucosamine (GlcNAc), l'enzyme catalysant cette réaction est MurA.

- MurB, une réductase, réduira le groupement énoypyruvate en D-lactate, avec formation de l'UDP-N-acétylmuramate (MurNAc),
- MurC ajoutera le résidu L-Alanine (L-Ala),
- MurD ajoutera l'acide D-Glutamique (D-Glu),
- MurE ajoutera le résidu L-Lysine (L-Lys),
- MurF ajoutera le résidu D-Alanine-D-Alanine (D-Ala-D-Ala).

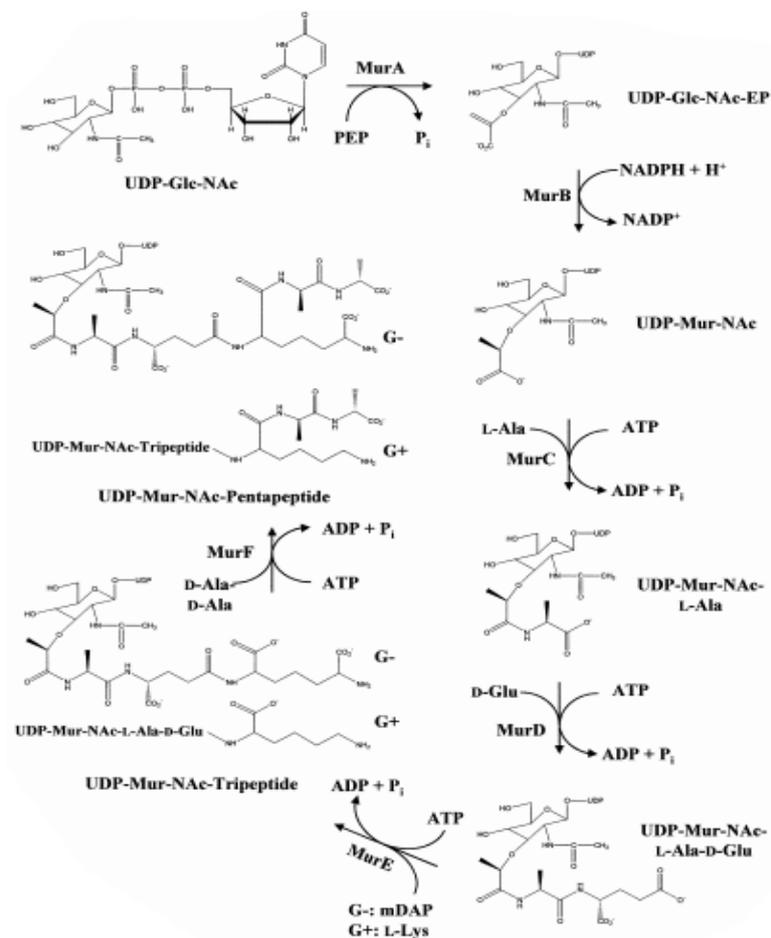


Figure 5. Etapes cytoplasmiques de la synthèse du peptidoglycane (26)

1.4.2 Etape membranaire

Durant l'étape membranaire un transfert du précurseur UDP-N-acétylmuramate-pentapeptide du cytoplasme vers la membrane. Ce transfert sera catalysé par la translocase *MraY*, il y aura transfert du groupement phospho-MurNac-pentapeptide de l'UDP-MurNac-pentapeptide à l'accepteur membranaire: undécaprénol-phosphate. Il y aura formation du MurNac-pentapeptide-pyrophosphoryl-undécaprénol ou lipide I. Puis, la transférase *MurG* ajoutera un résidu GlcNac au lipide I pour former le GlcNac-MurNac-pentapeptide-pyrophosphoryl-undécaprénol ou lipide II (**Figure 6**) (26).

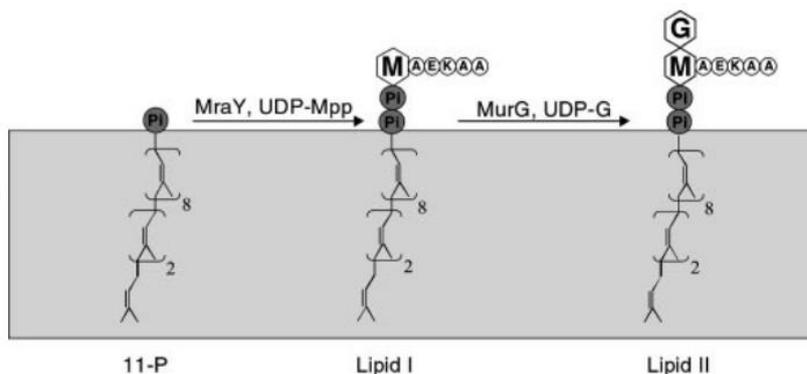


Figure 6. Etapes membranaires avec formation du lipide II

1.4.3 Etape extracytoplasmique

Le lipide II est une unité disaccharide-pentapeptide, il est considéré comme l'unité de base du peptidoglycane. Après le transfert du lipide II dans le périplasm, la biosynthèse sera catalysée par des protéines liant les pénicillines (PLPs) et implique des réactions de transglycosylation et de transpeptidation. Pendant la transglycosylation, il y a élongation de la chaîne, l'extrémité réduite du MurNac lié à la membrane est transférée au résidu GlcNac du peptidoglycane préformé.

Lors de la transpeptidation, il y a formation d'une liaison entre l'extrémité N-terminale du troisième acide aminé (L-Lys) et l'extrémité C-terminale de l'avant dernier résidu D-Ala du pentapeptide. La réaction de transpeptidation est accompagnée du clivage du lien D-Ala-D-Ala pour permettre la formation d'un térapeptide (**Figure 7**) (27).

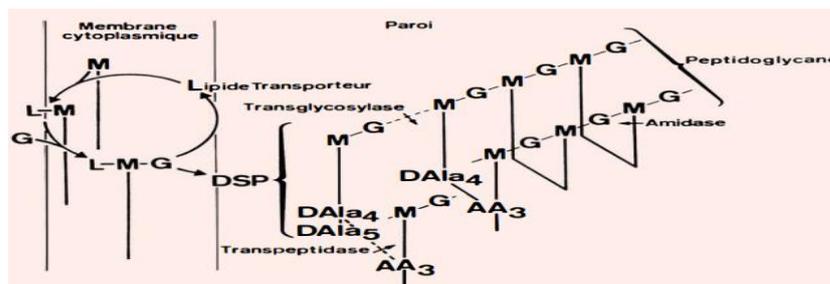


Figure 7. Représentation schématique des dernières étapes de la synthèse du peptidoglycane (29)

1.5 Action des glycopeptides

La plupart des auteurs s'accordent à dire que la dynamique de bactéricidie de ces antibiotiques est plutôt temps-dépendante, ce qui veut dire que son activité est liée au temps pendant lequel sa concentration sérique est supérieure à sa concentration minimale inhibitrice (CMI-concentration d'un produit chimique, généralement un médicament, qui empêche la croissance visible d'une ou de plusieurs bactéries), ce temps est directement proportionnel à sa demi-vie sérique et la concentration sérique efficace de vancomycine est évaluée à quatre fois la CMI. Par ailleurs, ces antibiotiques sont lentement bactéricides, ils sont rarement bactéricides au bout de 24 heures et ne le deviennent qu'après 48 heures de contact avec les bactéries, cette bactéricide lente n'est pas expliquée (28).

Les glycopeptides sont très peu métabolisés au niveau hépatique (moins de 5% de la dose), ils sont éliminés presque exclusivement sous forme inchangée par voie rénale, essentiellement par filtration glomérulaire (clairance rénale de 70-120 ml/min pour la vancomycine et de 9-14 ml/min pour la téicoplanine). L'excrétion extrarénale est minime et représenterait uniquement 5 à 20 % de la clairance totale. En présence d'une fonction rénale normale, 80 et 100% de la dose administrée est retrouvée dans les urines (29).

Le mécanisme d'action principal est une inhibition de la synthèse du peptidoglycane avec pour conséquence la lyse bactérienne. En effet, la vancomycine et la teicoplanine agissent en se fixant sur des précurseurs de la paroi (**Figure 8**).

Il est maintenant bien établi que ces molécules ont de l'affinité pour les précurseurs du peptidoglycane comportant un acyl-D-alanyl-D-alanine terminal. En raison de la grande taille des glycopeptides, leur liaison au D-Ala-D-Ala terminal va d'une part bloquer le positionnement des transglycosylases et d'autre part masquer le site N-acyl-D-Ala-D-Ala qui représente le site de liaison des transpeptidases, cette action s'exprime par un encombrement stérique (5 liaisons hydrogènes selon un modèle clé-serrure) (30-33). Il est à signaler que les glycopeptides n'inhibent pas directement les transglycosylases et les transpeptidases, mais empêchent leur action par une séquestration de leur substrat, en l'occurrence le disaccharide pentapeptide ayant une extrémité D-Ala-D-Ala, cette double action entraîne l'inhibition de la croissance puis la mort bactérienne (16,34).

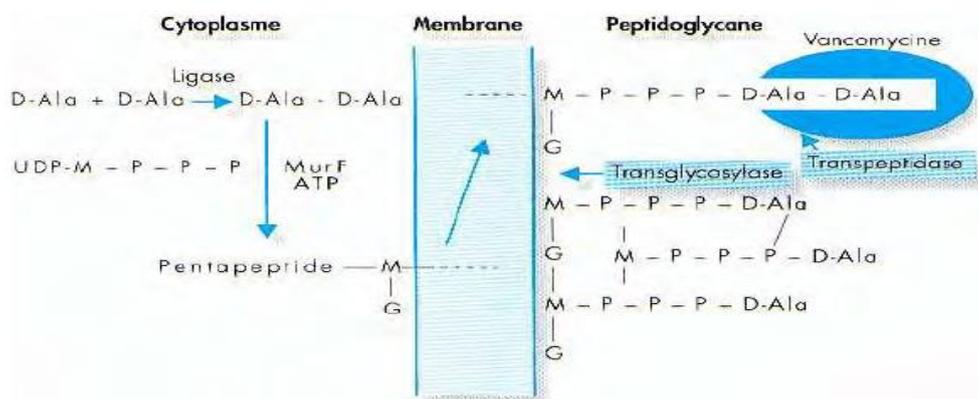


Figure 8. Action de la vancomycine dans la synthèse du peptidoglycane (16)

Les glycopeptides possèdent un spectre antibactérien étroit limité aux cocci et bacilles à Gram positif (aérobies et anaérobies), tandis que les bactéries à Gram négatif sont naturellement résistantes, à cause de l'imperméabilité de leur membrane externe (**Tableau 1**). L'activité antibactérienne *in vitro* des glycopeptides est déterminée selon l'interprétation des valeurs de la concentration minimale inhibitrice (CMI) obtenues suivant les méthodes standards de mesure (35,36).

Bactéries à Gram positif sensibles	Bactéries à gram positif avec résistance intrinsèque	Bactéries Gram positif avec acquisition fréquente de résistance
<i>Streptococcus</i>	<i>Leuconostoc spp</i>	<i>Arcanobacterium</i>
<i>Staphylococcus</i>	<i>Nocardia spp</i>	<i>Enterococcus avium</i>
<i>Enterococcus</i>	<i>Pediococcus</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Bacillus</i>	<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	<i>Enterococcus faecium</i>
<i>Corynebacterium</i>	<i>Lactobacillus spp</i>	<i>Enterococcus durans</i>
<i>Listeria</i>	<i>Enterococcus casseliflavus</i>	<i>Streptococcus bovis</i>
<i>Gardnerella</i>	<i>Enterococcus flavescens</i>	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Clostridia</i>	<i>Enterococcus gallinarum</i>	<i>Oerskovia</i>
		<i>Lactococcus</i>

Tableau 1. Spectre d'activité des glycopeptides limités aux bactéries à Gram positif (12)

1.6 Recommandations et contre-indications

Les glycopeptides doivent être considérés comme des molécules « de réserve », ils ne sont indiqués que chez les patients présentant une infection sévère, suspectée ou prouvée, à coque à Gram-positif résistant aux β -lactamines ou en cas d'allergie aux β -lactamines. L'utilisation des glycopeptides en traitement probabiliste ne se conçoit qu'en présence de facteurs de risque d'infection à coques à Gram-positif résistants aux β -lactamines (en particulier pour *S. aureus*) et doit impérativement être réévaluée sur les résultats microbiologiques entre la 48e et la 72e heure (37).

En effet, la vancomycine reste actuellement la molécule utilisée en première intention lorsqu'un glycopeptide est indiqué, alors que la téicoplanine n'est réservée que dans le cas où l'administration de vancomycine n'est pas possible (**Figure 9**). Les glycopeptides peuvent être utilisés seuls, mais, dans certaines indications, des associations sont conseillées. En effet, les associations avec la fosfomycine, les aminosides et l'imipénème sont synergiques *in vitro* sur les entérocoques et les staphylocoques, ainsi qu'une synergie est obtenue par l'association vancomycine quinupristine/dalfopristine sur les *E.faecium* résistant à la vancomycine (6,8,38).

Il est à noter qu'aucune interaction médicamenteuse majeure n'a été décrite avec les glycopeptides. Il convient néanmoins de rappeler le risque majoré de néphro- et d'ototoxicité lors d'associations d'autres médicaments néphro- et/ou ototoxiques (amphotéricine, aminosides, ciclosporine, cisplatine, diurétiques de l'anse). La grossesse est une contre-indication relative. Le bénéfice thérapeutique des glycopeptides justifie que leur utilisation puisse être envisagée si besoin au cours de la grossesse, quel qu'en soit le terme. Dans ce cas, compte tenu de leur ototoxicité au cours des deux derniers trimestres, une évaluation de la fonction auditive du nouveau-né peut être réalisée et l'allaitement est déconseillé pendant leur utilisation (38,39).

Pour la vancomycine seule l'administration par voie veineuse est possible en raison de douleurs et nécroses tissulaires observées après injection intramusculaire ou injection sous cutanée. Alors que, la voie d'administration orale est réservée pour le traitement des colites pseudomembraneuses à *Clostridium difficile* et pour la décontamination microbienne du tube digestif. Les voies d'administration de la téicoplanine sont similaires à celles de la vancomycine. A la différence de la vancomycine, la téicoplanine peut être administrée en bolus intraveineux ou en courtes perfusions ou par voie intra-musculaire. Il est à signaler que dans tous les cas, une voie veineuse centrale est recommandée pour la vancomycine et téicoplanine (35,36,40).

L'utilisation des glycopeptides doivent être réservés aux situations comme par exemple (35) (**Figure 9**):

- infection documentée à staphylocoque meticillino-résistant et à entérocoque résistant à l'ampicilline (bactériémies, endocardites, péritonites, médiastinites, infections ostéoarticulaires, infections sur cathéter ou chambre implantable, méningite, ventriculite sur valve de dérivation)(41).
- infection à cocci Gram positif (staphylocoque meticillino-sensible, pneumocoque, entérocoque et streptocoque) chez un patient allergique aux β -lactamines (42).
- traitement empirique des épisodes fébriles chez les patients neutropéniques (43).
- traitement oral d'une colite pseudomembraneuse après échec ou intolérance à un traitement par métronidazole, ou en première intention en cas de forme sévère, etc (44).

Les glycopeptides ne doivent pas être utilisés lors des situations suivantes (35):

- en antibioprofylaxie chez les patients non allergiques aux β -lactamines (45)
- en prévention de l'endocardite infectieuse chez des patients non allergiques aux β -lactamines (46)
- dans le cadre de traitement « topique » (traitement de patients colonisés à *S. aureus meticillino-résistant*, décontamination digestive sélective, dialyse péritonéale)(35,47).

Les limites des glycopeptides sont la tolérance et l'activité parfois insuffisante. La principale manifestation d'intolérance est le syndrome de l'homme rouge (red man syndrome), réaction anaphylactoïde liée au relargage d'histamine lors d'injection trop rapide et dans les formes cliniques sévères, ce syndrome peut s'accompagner d'un angioedème, de troubles digestifs et d'un collapsus (48,49). Les glycopeptides entraînent aussi une toxicité rénale et auditive, le risque apparaît surtout en cas de traitement de longue durée ou, de façon logique, en cas d'association avec des aminosides, ainsi qu'en présence de facteurs surajoutés (sujets âgés, coprescription de médicaments néphrotoxiques, insuffisance rénale préexistante, déshydratation, concentrations résiduelles de vancomycine > 10 mg, déshydratation), la néphrotoxicité des glycopeptides utilisés en monothérapie n'apparaît que chez 5 à 10% des patients (39,50). L'activité de la vancomycine est souvent jugée insuffisante du fait de la diffusion médiocre, de la faible pénétration intracellulaire et de la bactéricidie lente. Aussi, son utilisation en monothérapie dans des situations où ils se trouvent confrontée à un inoculum bactérien lourd est à considérer comme un facteur potentiel d'échec (51,52).

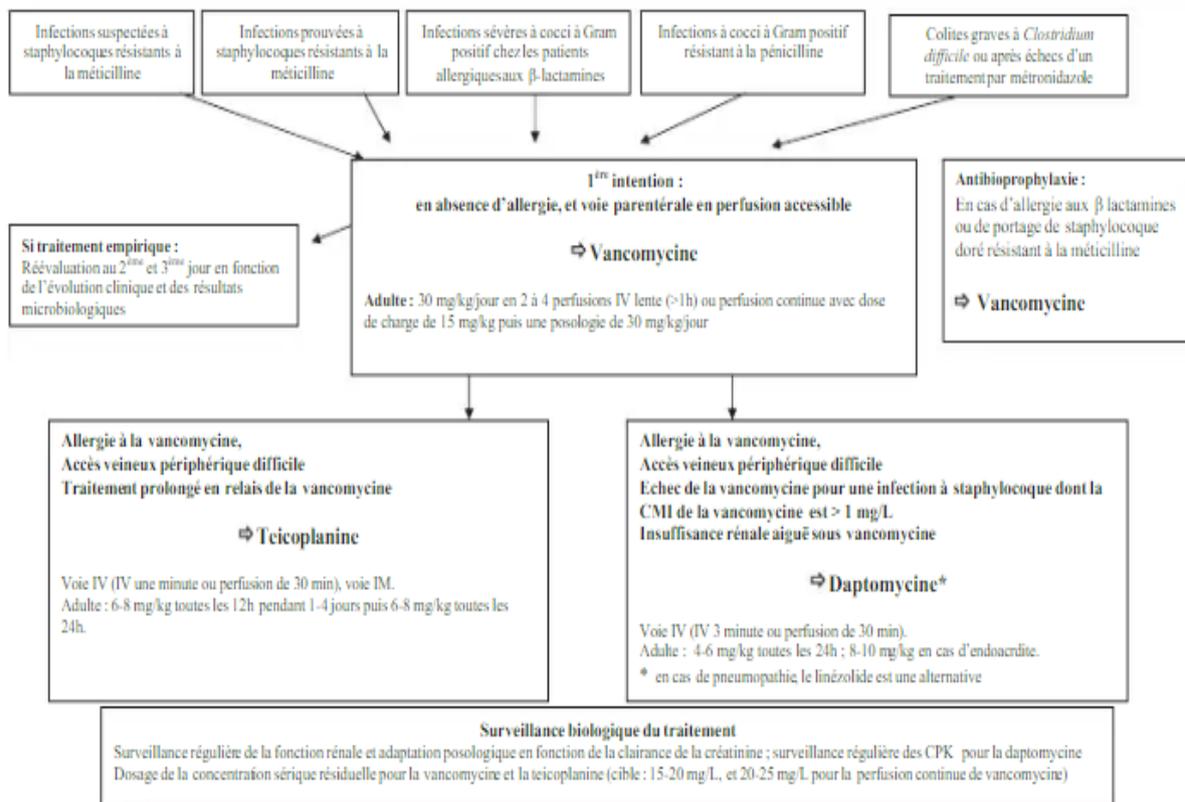


Figure 9. Stratégie d'utilisation des glycopeptides et lipopeptide (37)

2 Les entérocoques

2.1 Historique et taxonomie

Le terme d'entérocoque fut utilisé pour la première fois en 1899 par Thiercelin (53) pour décrire l'observation d'un nouveau diplocoque à Gram positif isolé dans le tube digestif humain, appelée initialement *Streptococcus faecalis* (54). Ce n'est qu'en 1903, que Thiercelin et Jouhaud ont introduit le terme de « genre *Enterococcus* ». Distinguer les espèces des genres *Enterococcus* et *Streptococcus* n'a pas été facile. Sherman, en 1937, a classé les espèces de *Streptococcus* en quatre sous-groupes: les streptocoques fécaux (entérocoques), les streptocoques du lait, le groupe viridans (α-hémolytiques) et les streptocoques pyogènes (β-hémolytiques) (55).

Le terme « streptocoques fécaux (entérocoques) » utilisé par Sherman (1937), servait à décrire les streptocoques pouvant croître à 10°C et 45°C, en bouillon avec un pH de 9.6 et contenant 6.5% de NaCl, et pouvant survivre à une température de 60°C pendant 30 minutes (56). Mais ce n'est qu'en 1984 le genre *Enterococcus* a été séparé du genre *Streptococcus* selon les résultats des techniques de chimio-taxonomie et de génétiques moléculaires: hybridation ADN-ADN ou ADN-rARN, et séquençage des oligonucléotides de la sous unité 16S de ARN des ribosomes (4).

Pendant très longtemps, les entérocoques ont été classés au sein du genre *Streptococcus*, dont ils sont très proches morphologiquement. Leur morphologie ne permet donc pas de les distinguer avec précision d'autres genres de la famille des *Streptococcaceae*, notamment les genres *Leuconostoc*, *Pediococcus* et *Peptostreptococcus*. Les entérocoques font partis des streptocoques du groupe D selon la classification de Lancefield, qui distingue les streptocoques selon leur antigène de paroi (11). Avec l'apparition des techniques de biologie moléculaire, d'importantes différences par rapport aux autres streptocoques ont été découvertes, conduisant à individualiser le genre *Enterococcus* en 1984.

Le genre *Enterococcus* inclut actuellement plus d'une trentaine d'espèces dont *E. faecalis* (85-90% des infections) et *E. faecium* (5-10%) sont les deux espèces les plus isolées (57), (5-10%) les autres espèces, bien que parfois rencontrées, sont marginales en pratique clinique. Il s'agit par exemple d'*Enterococcus gallinarum*, *Enterococcus hirae*, *Enterococcus casseliflavus*, *Enterococcus avium*, *Enterococcus durans*, *Enterococcus raffinosus*, ou encore *Enterococcus flavescens* (4). La distinction entre les espèces *Enterococcus* et les autres coques n'exprimant pas l'antigène du groupe D, tels que les espèces *Pediococcus* ou les *Lactococcus* ou *Tetragenococcus* par exemple, est plus difficile, puisqu'aucune autre différence phénotypique n'a été décrite.

La comparaison de séquence d'ARNr 16s permet de mettre en évidence les différences entre ces espèces. La construction d'un dendrogramme avec ces séquences des ARNr16S permet de visualiser la position du genre *Enterococcus* parmi les autres bactéries Gram positif (**Figure 10**) (58,59). L'évolution des techniques de taxonomie, ainsi que l'intérêt grandissant pour ce groupe de bactéries laissent augurer d'autres réarrangements possibles dans la phylogénie de ce genre.

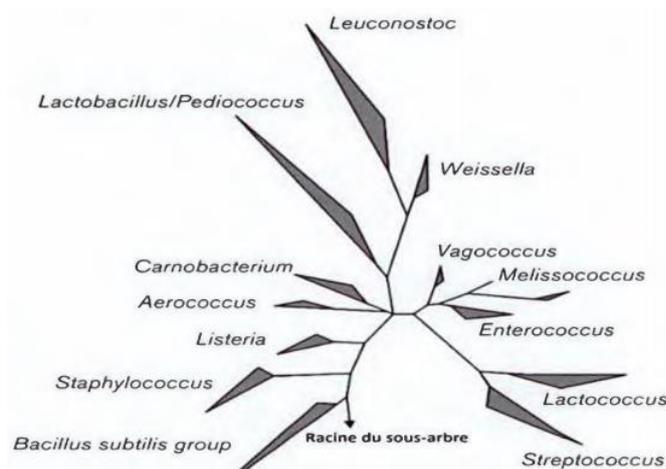


Figure 10. Dendrogramme ARNr 16S de la position phylogénétique du genre *Enterococcus* (53)

2.2 Classification phylogénique et espèces des entérocoques (60)

- Domaine : *Bacteria* ou *Eubacteria*
- Phylum : *Firmicutes*

- Classe : *Bacili*
- Ordre des « *Lactobacillales* »
- Famille des « *Enterococcaceae* »
- Genre : *Enterococcus*

Dans les années 1930, et sur la base du système *Lancefield Serological Typing*, les *Enterococcus* étaient classés dans le genre *Streptococcus* (groupe D), comme d'autres bactéries lactiques du genre *Lactococcus* et *Vagococcus* (4). La classification de ces germes est très complexe et en permanente évolution avec la description de nouvelles espèces des entérocoques. A cet effet, les analyses génétiques (études des ARNr 16S et de l'espace intergénique 16S-23S) montrent que le genre *Enterococcus* est hétérogène et qu'il est possible de reconnaître des groupes d'espèces au sein de ce genre. En 1998 Monstein *et al.* ont proposé de subdiviser le genre *Enterococcus* en groupes d'espèces et 35 espèces différentes ont été recensées sur la base de l'analyse de l'ARNr 16S et les groupes suivants peuvent être distingués (60,61):

- le groupe *Enterococcus avium* : *Enterococcus avium*, *Enterococcus devriesei*, *Enterococcus gilvus*, *Enterococcus hermannienseis*, *Enterococcus malodoratus*, *Enterococcus pallens*, *Enterococcus pseudoavium* et *Enterococcus raffinosus* ;
- le groupe *Enterococcus cecorum* : *Enterococcus cecorum* et *Enterococcus columbae* ;
- le groupe *Enterococcus dispar* : *Enterococcus asini*, *Enterococcus canintestini* et *Enterococcus dispar* ;
- le groupe *Enterococcus faecalis* : *Enterococcus caccae*, *E. faecalis*, *Enterococcus haemoperoxidus*, *Enterococcus moraviensis*, *Enterococcus silesiacus* et *Enterococcus termitis* ;
- le groupe *Enterococcus faecium* : *Enterococcus canis*, *Enterococcus durans*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus hirae*, *Enterococcus mundtii*, *Enterococcus phoeniculicola*, *Enterococcus ratti*, *Enterococcus thailandicus* et *Enterococcus villorum* ;
- le groupe *Enterococcus gallinarum* : *Enterococcus casseliflavus* et *Enterococcus galinarum* ;
- le groupe *Enterococcus saccharolyticus* : *Enterococcus aquimarinus*, *Enterococcus camelliae*, *Enterococcus italicus*, *Enterococcus saccharolyticus* et *Enterococcus sulfureus*.

La phylogénie de ce genre ne cesse d'évoluer du fait de l'avènement de nouvelles technologies permettant une évolution quasi-constante de la taxonomie. En effet, initialement composé des deux espèces précédemment citées, le genre *Enterococcus* comptait 37 espèces en 2011, 48 espèces en 2013 (62), 55 espèces en 2017 et actuellement, 59 espèces forment le genre *Enterococcus* (**Figure 11**) (63).

La morphologie des entérocoques peut varier selon les conditions de culture. En effet, à partir d'une culture en bouillon au thioglycolate, les cellules sont souvent ovales et groupées en courtes chaînes tandis que prélevées sur un milieu solide, les cellules apparaissent parfois comme des cocco-bacilles (65).

La surface cellulaire de quelques souches d'*E. faecalis* examinée par microscopie électronique montre la présence de fimbriae (66). Les bactéries du genre *Enterococcus* sont peu exigeantes en facteurs de croissance et peuvent donc se multiplier aisément sur les géloses ordinaires Trypticase-Soja (TS) après 18 à 24 heures d'incubation. Ces micro-organismes mésophiles se développent dans une gamme de températures allant de 10 à 45 °C, avec une température optimale de 35°C (60).

Les colonies d'entérocoques apparaissent alors translucides (sauf *E. casseliflavus* qui présentent une légère pigmentation jaune) avec un diamètre inférieur à 1 mm. La croissance peut se faire sous toutes les conditions respiratoires (anaérobie, aérobie et aérobie avec adjonction de 5% de CO₂ et à un pH optimal de 7,2 à 7,4). Les entérocoques se distinguent des streptocoques par leur capacité à se multiplier dans des conditions hostiles, en milieu hypersalé de 6,5%, en présence de 40% de bile et à pH de 9,6, c'est ainsi qu'ils survivent à un traitement de 60 °C pendant 30 min (certaines exceptions existent quant à ces capacités) ce qui explique leur persistance dans l'environnement.

Certaines souches d'*E. faecalis* sont β -hémolytiques sur gélose au sang caractère qui est codé par un gène d'origine plasmidique facilement transférable d'une souche à une autre (*E. faecalis* var. *zymogenes*), alors que les autres espèces d'entérocoques sont généralement α -hémolytiques ou non hémolytiques (67) (**Figure 13**).

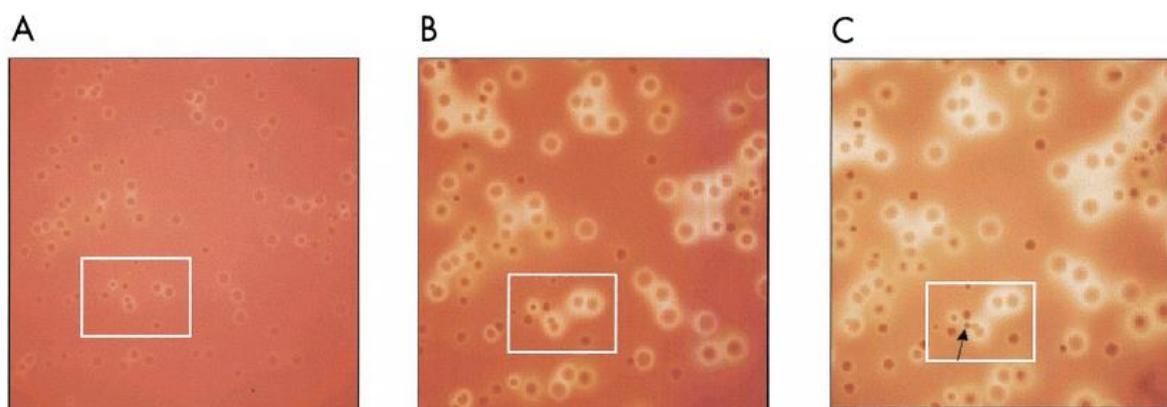


Figure 13. Variations de la morphologie des colonies d'entérocoque sur gélose Columbia avec 5 % de sang de cheval après 24h (A), 48h (B) et 72h (C) d'incubation à 37 °C (64)

2.3.2 Caractères biochimiques et antigéniques

Comme tous les germes à Gram positif, les entérocoques ont une paroi constituée de glycocalyx (structure réticulée) et du peptidoglycane (structure rigide) faits de chaînes polysaccharidiques reliées entre elles par de courts peptides et composées d'une alternance de N-acetyl glucosamide et d'acide N- acetyl muramique. Chez *Enterococcus* les chaînons peptidiques branchés sur l'acide muramique sont terminés par le dipeptide D-alanine-D-alanine. Sur la paroi sont fixés d'autres constituants comme l'acide lipotéichoïque (l'antigène de groupe des entérocoques), les protéines (enzymes en particulier), des polysaccharides, les

acides teichoïques. L'antigène polysidique de la paroi cellulaire est spécifique de certains types d'*Entérocooccus* (*E. faecalis* et *E. avium*).

La présence d'un antigène de paroi chez les entérocoques permet dans 80% des cas de les classer dans le groupe D de la classification de Lancefield (**Figure 14**). Ils ont très rarement un antigène du groupe Q mais cette propriété n'est pas spécifique, l'antigène D existant également chez les streptocoques, par exemple *S. gallolyticus* et *S. equinus* (65). En pratique, pour distinguer les streptocoques du groupe D des entérocoques, le test le plus discriminant est la production de pyrrolidonyl-arylamidase. Cette propriété est en effet partagée par tous les entérocoques, les genres *Aerococcus*, *Gemella*, et quelques streptocoques mais pas par ceux du groupe D (65) (63).

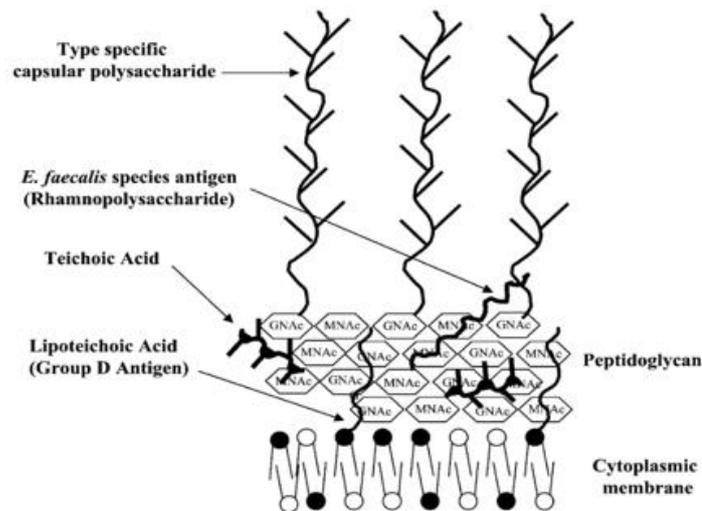


Figure 14. La paroi bactérienne de *E. faecalis* (65)

Les entérocoques possèdent des caractéristiques particulières servant à leur identification comme: présence de l'antigène du groupe D de Lancefield, hydrolyse de l'esculine en esculetine (noircissement caractéristique du milieu bile-esculine) cette propriété étant liée à la présence d'une alpha-glucosidase, enzyme qui est à l'origine de la formation des colonies bleu-vertes d'*E. faecalis* ou d'une β -galactosidase avec formation des colonies violettes d'*E. faecium* sur gélose ChromID™ VRE (bioMérieux), tolérance avec 40% de bile, production d'acétoïne, fermentation du ribose, croissance à 10°C et à 45°C, croissance en présence de 6.5 % de NaCl, croissance à un pH 9.6 et synthèse d'une pyrrolidonyle-arylamidase (réaction dite PYR+) (**Tableau II**) (68).

Les entérocoques sont capables de métaboliser divers types de sucre comme N acétyl glucosamine, le ribose, le glucose, l'arbutine, le cellobiose, le maltose, le β gentiobiose, le D manose, le β -D méthyle glucopyranose, la salicine et le tréhalose (60,69).

L'identification biochimique peut utiliser une galerie de type API 20 Strepto (Biomérieux). La première partie teste des enzymes et la production de butan-diol, la deuxième partie l'utilisation de différents glucides (**Figure 15**).



Figure 15. Galerie Api20 Strepto-Identification d'*Enterococcus faecium*, D'après Biomérieux France

Ces caractéristiques biochimiques et en particulier la dégradation de certains sucres ont permis la mise au point en bactériologie clinique des milieux « sélectifs » pour les entérocoques (milieux dits bile-esculine) mais aussi de dépistage rapide par méthode chromogène (60,69).

Species	Phenotypic characteristic ^a												
	MAN	SOR	ARG	ARA	SBL	RAF	TEL	MOT	PIG	SUC	PYU	MGP	
Group I													
<i>E. avium</i>	+	+	-	+	+	-	-	-	-	+	+	V	
<i>E. raffinosus</i>	+	+	-	+	+	+	-	-	-	+	+	V	
<i>E. gilvus</i>	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	+	-	
<i>E. pallens</i>	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	+	
<i>E. saccharolyticus</i> ^b	+	+	-	-	+	+	-	-	-	+	-	+	
<i>E. malodoratus</i>	+	+	-	-	+	+	-	-	-	+	+	V	
<i>E. pseudoavium</i>	+	+	-	-	+	-	-	-	-	+	+	+	
<i>E. devriesei</i> ^b	+	+	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	
<i>E. hawaiiensis</i>	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	
Group II													
<i>E. faecium</i>	+ ^d	-	+	+	V	V	-	-	-	+ ^d	-	-	
<i>E. casseliflavus</i>	+	-	+ ^d	+	V	+	- ^d	+ ^d	+ ^d	+	V	+	
<i>E. gallinarum</i>	+	-	+ ^d	+	-	+	-	+ ^d	-	+	-	+	
<i>E. mundtii</i>	+	-	+	+	V	+	-	-	+	+	-	-	
<i>E. faecalis</i>	+ ^d	-	+ ^d	-	+	-	+	-	-	+ ^d	+	-	
<i>E. haemoperoxidus</i> ^b	+ ^c	-	+ ^c	-	-	-	-	-	-	+	-	+	
<i>E. sanguinicola</i>	+	-	+	-	-	-	+ ^e	-	-	+	-	-	
<i>Lactococcus sp.</i>	+	-	+	-	-	-	-	-	-	V	-	-	
<i>E. silesiacus</i>	+	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	

Group III

<i>E. dispar</i>	-	-	+	-	-	+	-	-	-	+	+	+
<i>E. canintestini</i> ^b	-	-	+	-	-	+	-	-	-	+	+	+
<i>E. hirae</i>	-	-	+	-	-	+	-	-	-	+	-	-
<i>E. durans</i>	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>E. ratti</i>	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>E. villorum</i>	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Group IV

<i>E. cecorum</i> ^b	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	+	-
<i>E. phoeniculicola</i> ^b	-	-	-	+	-	+	-	-	-	+	-	+
<i>E. aquimarinus</i> ^b	-	-	-	+	-	+	-	-	-	+	-	+
<i>E. sulfureus</i>	-	-	-	-	-	+	-	-	+	+	-	+
<i>E. asini</i> ^b	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
<i>E. caccae</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+ ^c
<i>E. termitis</i> ^b	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+

Group V

<i>E. canis</i> ^b	+	-	-	+	-	-	-	-	-	+	+	+
<i>E. columbae</i> ^b	+	-	-	+	+	+	-	-	-	+	+	-
<i>E. moraviensis</i> ^b	+	-	-	+	-	-	-	-	-	+	+	+
<i>E. hermannienseis</i>	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>E. italicus</i>	V	-	-	-	V	-	-	-	-	+	+	+
<i>Vagococcus fluvialis</i>	+	-	-	-	+	-	-	+	-	+	-	+

Additional reactions Group III

Species	Phenotypic characteristic ^a										
	LM	PYU	HIP	TEL	ARA	GYL	RAF	SUC	TRE	XYL	MGP
<i>E. durans</i>	A/C	-/0	+/82	-/0	-/0	-/0	-/0	-/0	+/100	-/	-/0
<i>E. porcinius</i> ^b	A/-	-/0	-/0	-/0	-/0	-/0	-/0	-/0	+/100	+/100	-/0
<i>E. ratti</i>	-/-	-/0	v/60	-/0	-/0	-/0	-/0	-/0	-/20	-/	-/0
<i>E. hirae</i>	A/-	-/6	-/3	-/0	-/0	-/5	+/100	+/100	+/100	-/	-/0
<i>E. dispar</i>	A/-	+/100	+/100	-/0	-/0	+/100	+/100	+/100	+/100	-/	+/100
<i>E. faecalis</i> ^c	A/C	+/76	-/13	+/88	-/0	-/12	-/0	-/12	-/12	-/	-/0
<i>E. faecium</i> ^c	A/v	-/0	v/56	-/6	+/100	-/6	-/13	v/38	+/75	-/	-/0
<i>E. haemoperoxius</i>	A/-	-	+	-	-	+	-	+	+	ND	+

Tableau 2. Caractéristiques phénotypiques d'*Enterococcus*

Enfin l'identification des entérocoques est aisée par la technique de spectrométrie de masse de type de MALDI-TOF ou par certaines techniques moléculaires comme le séquençage du gène *sodA* ou codant pour l'ARNr 16S (70).

2.4 Facteurs de virulence

Les entérocoques ne sont pas des bactéries très virulentes par rapport au *Staphylococcus* et pour devenir pathogènes, ils ont besoin d'exprimer des caractéristiques de virulence associées à l'adhésion, la translocation et la disparition de la réponse immunitaire (71). Les facteurs de virulence permettent la colonisation et l'invasion des tissus ainsi que la perméabilisation des cellules épithéliales contournant ainsi les défenses immunitaires de l'hôte (72). Les facteurs de virulence les plus couramment étudiés chez les entérocoques sont la production de cytolysine (bactériocine), la production de substances d'agrégation et les activités enzymatiques (5).

La cytolysine ou β hémolysine est le facteur de virulence le plus étudié. Cette molécule est formée de 2 composants : une lysine ou composant L et un activateur ou composant A (**Figure 16**). Elle est codée par 5 gènes intégrés dans des plasmides ou dans le chromosome bactérien: *cyl L1*, *cyl L2*, *cyl Met* *cyl B* codent pour le composant L et *cyl A* pour le composant A. Cette toxine peptidique détruit les cellules animales en générant des pores dans la membrane cellulaire (62). La production de cytolysine semble être un facteur de risque important lié aux entérocoques pathogènes, ce mécanisme de lyse étant une stratégie bactérienne pour contourner les réactions immunitaires chez l'hôte (73). Les gènes de cytolysine sont souvent portés par des plasmides et régulés par des phéromones. La fréquence de mortalité causée par une infection à entérocoques β -hémolytiques est cinq fois supérieure à celle observée par une infection à entérocoques non β -hémolytiques (74).

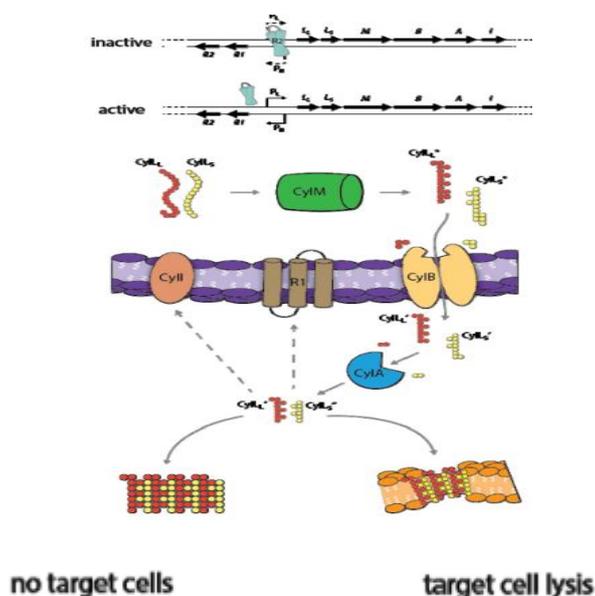


Figure 16. *E. faecalis* cytolysine expression (57)

La substance d'agrégation (SA) est une glycoprotéine codée par le gène plasmidique *asa1* et régulé par des phéromones (75). Ces dernières favorisent le lien à des récepteurs de la

surface des eucaryotes, jouent un rôle essentiel dans la colonisation de l'hôte (5) et facilitent le transfert des plasmides. L'adhérence des bactéries aux tissus de l'hôte étant une étape cruciale dans le processus d'infection, la présence de SA dans les souches peut conduire à l'accroissement de la capacité de colonisation (**Figure 17**) (76). Une étude suggère que la combinaison d'hémolysine et de la substance d'agrégation entraîne une mortalité accrue dans l'endocardite due à *E. faecalis* (77).

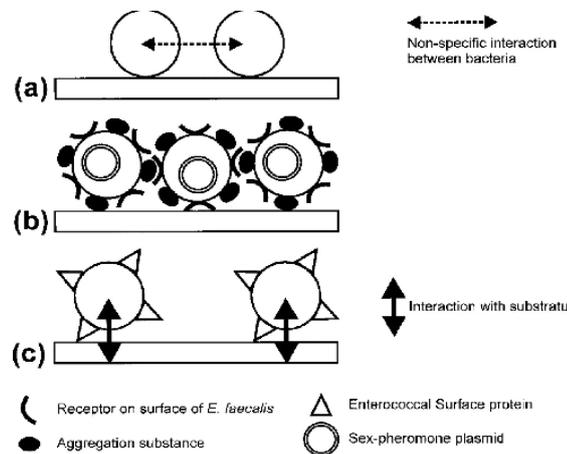


Figure 17. Mécanisme d'adhésion chez *E. faecalis* avec différentes protéines de surface aux substrats hydrophobes (76)

(a) La souche *E. faecalis* OG1X sans protéines de surface montre une faible coopérativité, probablement due à des interactions non spécifiques et adhère en faible nombre.

(b) Les souches d'*E. faecalis* exprimant les plasmides de la sexphéromone (OG1XE: pAD1 et OG1X: pAM373) adhèrent en grand nombre au substrat en raison d'une interaction spécifique entre les bactéries (coopérativité positive).

(c) La souche MMH594 d'*E. faecalis* avec la protéine de surface (Esp) ne montre aucune interaction entre les bactéries, mais adhère en grand nombre au substrat en raison de fortes forces d'interaction avec le substrat en raison de la présence d'Esp à la surface.

Des facteurs de virulence sont élaborés par les entérocoques notamment les enzymes hydrolytiques produites, telles que la hyaluronidase, la gélatinase et la sérine protéase (78). En effet, la hyaluronidase est une enzyme qui dégrade l'acide hyaluronique, constituant majeur de la matrice extracellulaire des cellules animales.

La hyaluronidase est une enzyme codée par le gène *hyl* (chromosomique) qui dégrade l'acide hyaluronique, constituant majeur de la matrice extracellulaire des cellules animales. La gélatinase produite par *gelE* est l'un des facteurs de virulence largement étudié chez *E. faecalis*: il s'agit d'une Zinc-métalloprotéase, capable d'hydrolyser la β -insuline, la gélatine, le collagène, la caséine, l'hémoglobine et d'autres peptides biologiquement actifs (79). La gélatinase contribue au processus de formation de biofilm, ce qui peut accroître la capacité des entérocoques à coloniser les tissus et à persister dans les sites d'infection (80). Dans la formation du biofilm, la gène *esp* a aussi un rôle important, il code pour une protéine associée à la paroi bactérienne qui est impliquée dans l'échappement immunitaire (**Figure 18**) (78).

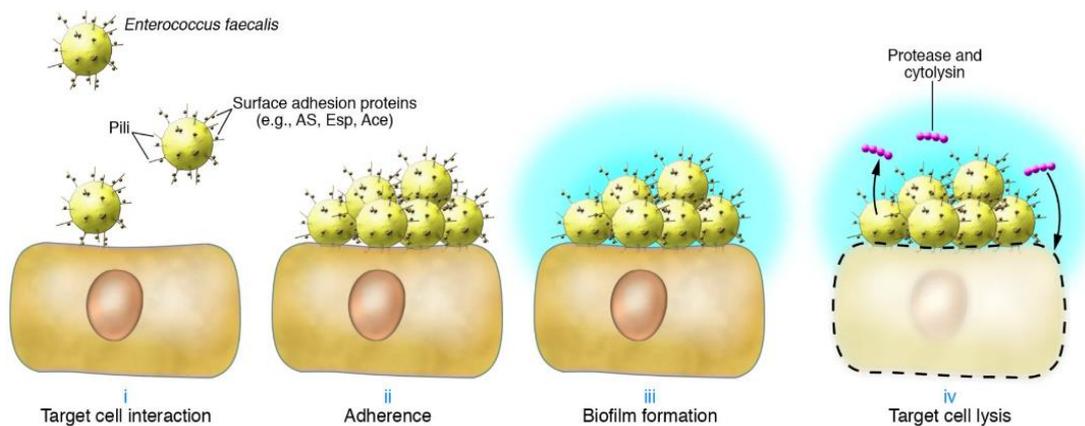


Figure 18. Étapes de la formation et de la dispersion d'un biofilm bactérien (80)

3 Résistance aux antibiotiques

3.1 Histoire de l'antibiorésistance

Les molécules antibiotiques sont des substances naturelles produites par des organismes vivants (champignons microscopiques et bactéries), hémisynthétiques ou entièrement synthétisées, qui vont par fixation sur une cible spécifique de la bactérie soit bloquer sa croissance (antibiotiques bactériostatiques), soit avoir une action létale sur cette dernière (antibiotiques bactéricides) (81).

Première cause de mortalité en 1940, les maladies infectieuses sont aujourd'hui responsables de 2% des décès en France, ce recul étant essentiellement dû à la découverte des antibiotiques qui figure comme la plus grosse avancée thérapeutique de la seconde moitié du XXème siècle (82). La notion d'antibiotique a été mise en lumière par Sir Alexander Fleming en 1929 lorsque ce dernier démontra l'inhibition de la croissance d'une souche de *S. aureus* en présence d'une colonie de *Penicillium* dans le milieu de culture. A partir de cette découverte, la forme chimique, utilisable *in vivo* et produite industriellement de la pénicilline verra le jour en 1942 afin d'être utilisée sur le front de la seconde guerre mondiale (83). Très rapidement après l'introduction de la pénicilline en médecine humaine et son utilisation massive, des souches de *S. aureus* résistantes à cette molécule font leur apparition (84).

Après cette découverte, d'autres antibiotiques ont été commercialisés: les aminosides, les glycopeptides. Pendant les années soixante, les aminopénicillines et les céphalosporines ont fait leur apparition, restaurant l'activité des pénicillines sur le staphylocoque résistant à la pénicilline G par synthèse d'une β -lactamase. Avec la découverte des antibiotiques, beaucoup pensait à la fin des infections bactériennes. Mais les bactéries se sont adaptées. Nous assistons à l'apparition de souches multi et toto résistantes, conduisant, en cas d'infection, à des impasses thérapeutiques (**Figure 19**) (34,85).

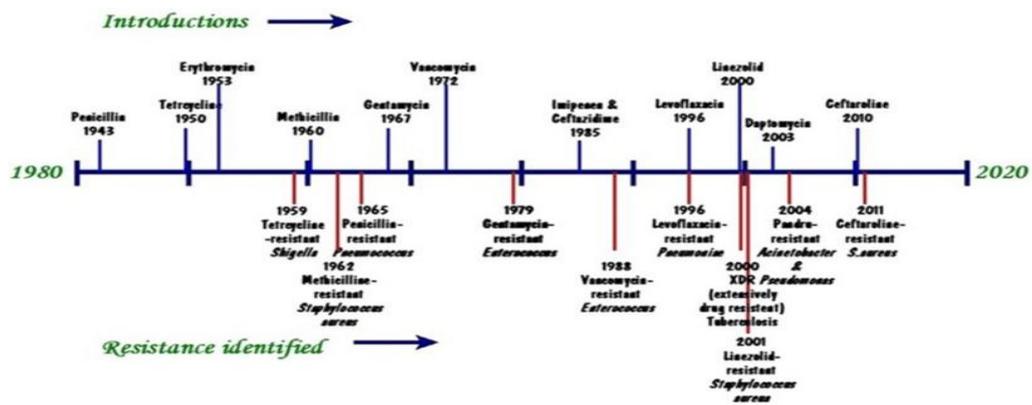


Figure 19. Chronologie de la découverte des différents antibiotiques et de la première détection d'une souche respectivement résistante à chacun d'entre eux, D'après CDC 2013

Dès le début de l'utilisation clinique des antibiotiques, des souches bactériennes résistantes à ces molécules sont apparues. Fleming lançait déjà un avertissement face à une utilisation excessive de la pénicilline dès 1945 lors de son discours d'acceptation du prix Nobel. Pour chaque nouvelle classe d'antibiotiques développée et commercialisée, des souches bactériennes résistantes ont émergé. Ce phénomène a été amplifié par l'utilisation abusive des antibiotiques depuis un demi-siècle. En effet, des consommations élevées et un mésusage de ces molécules sont à l'origine de l'émergence et de la diffusion de résistances (86).

3.2 Définitions et mécanismes de la résistance

Pour échapper à l'action des antibiotiques, les bactéries ont développé de très nombreux mécanismes biochimiques de résistance dont le support génétique est chromosomique ou plasmidique. Une espèce bactérienne est dite résistante à un antibiotique lorsqu'elle est capable de se développer en présence d'une concentration d'antibiotique qui inhibe les espèces de la même souche (87). Aujourd'hui, les nouvelles molécules sont rares et il est parfois difficile, voire impossible de traiter certaines infections (58,86,88).

Les bactéries peuvent posséder deux types de résistance à un antibiotique:

- Résistance naturelle: due à la structure cellulaire ou à son métabolisme. Elle touche toutes les bactéries de l'espèce et dépend des capacités intrinsèques de la cellule bactérienne (ex. colistine et bactéries à Gram positif). Elle est stable et transmissible à la descendance (car portée par le chromosome bactérien). En revanche, elle ne pourra pas être transmise d'une bactérie à l'autre sur un mode horizontal (89,90).
- Résistance acquise: acquisition au cours du temps de nouveaux mécanismes de résistance par une souche. Elle ne concerne que quelques souches de l'espèce, est moins stable, mais se propage souvent de façon importante par transmission de matériel génétique (plasmide, transposon) (40,41).

Cette résistance est généralement due soit à l'apparition d'une mutation génétique ponctuelle se transmettant seulement aux cellules filles soit par l'acquisition horizontale d'un gène de résistance par l'intermédiaire d'un élément génétique mobile (ex. transposons, plasmides). Les résistances plasmidiques sont les plus répandues (80 % des résistances acquises) et peuvent concerner plusieurs antibiotiques, voire plusieurs familles d'antibiotiques. On parle alors de multirésistance.

L'apparition d'un gène de résistance chez une bactérie peut résulter de plusieurs mécanismes:

Mutations sur des gènes chromosomiques, spontanées ou induites :

- Mutations spontanées: c'est un changement spontané, rare et héréditaire, qui va affecter la séquence nucléotidique du génome bactérien.

- Mutations induites: adaptation d'une bactérie à des conditions défavorables à sa croissance (notamment présence d'antibiotiques).

Acquisition de gènes de résistance provenant d'autres souches (**Figure 20**):

- Par conjugaison: un gène est transféré d'une bactérie à une autre via des plasmides ou des transposons (transfert inter-espèce, souvent à partir de bactéries non pathogènes de l'environnement). Il est à noter que la conjugaison est le principal mécanisme de transfert des gènes de résistance chez *Enterococcus spp* (91).

- Par transduction: un gène est transféré d'une bactérie à une autre via un bactériophage (transfert intra-espèce) ;

- Par transformation: transfert d'ADN nu entre deux bactéries (transfert intra- ou inter-espèce).

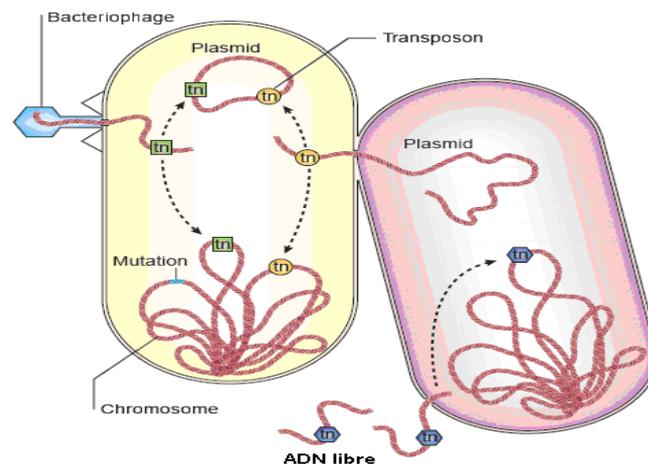


Figure 20. Mécanismes génétiques de dissémination de la résistance aux antibiotiques (36)

L'accumulation de mécanismes de résistance chez une même souche bactérienne, peut conduire à des impasses thérapeutiques. Les modifications génétiques font appel à plusieurs mécanismes: production d'une enzyme inhibant l'antibiotique, imperméabilisation de la membrane de la bactérie, modification de la cible de l'antibiotique (**Figure 21**) (90,92-94).

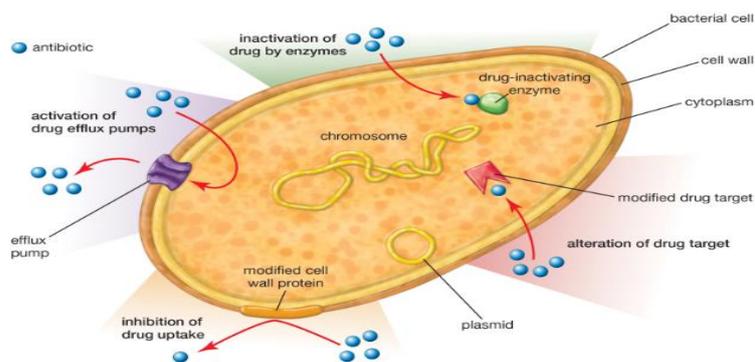


Figure 21. Mécanismes de résistance bactérienne, D'après Encyclopædia Britannica

3.3 Résistance et sensibilité des entérocoques

3.3.1 Résistance naturelle

Les entérocoques sont des bactéries possédant de nombreuses résistances intrinsèques, ces résistances proviennent de leur génome, ils sont beaucoup moins sensibles aux antibiotiques que les autres cocci à Gram positif (**Figure 22**) (58). Ils possèdent une résistances naturelle aux aminosides (à bas niveau), aux fluoroquinolones et aux céphalosporines (95).

Les entérocoques sont moins sensibles aux Pénicillines G et A que les autres streptocoques (leurs CMI habituelles sont comprises entre 4-8 mg/l, contre 0.1 mg/1 pour la plupart des Streptocoques du groupe D). Ceci est dû au fait que les entérocoques expriment des protéines de liaison de la pénicilline (PLP) de bas poids moléculaires modifiée (PLP5) de plus faible affinité pour les β -lactamines. Dans les infections graves à entérocoques, il faudra donc utiliser ces antibiotiques en association avec un antibiotique d'une autre famille (96). La pipéracilline, l'imipénème, l'association amoxicilline-acide clavulanique n'apportent pas de gain d'activité sur les entérocoques par rapport aux pénicillines A et les entérocoques sont naturellement résistants aux pénicillines M. Toutes les espèces d'*Enterococcus* sont naturellement résistants aux céphalosporines, à l'exception du ceftobiprole vis-à-vis de *E. faecalis* (89,90).

Les entérocoques sont naturellement résistants aux monobactams. Presque tous les entérocoques (sauf *E. faecium* et *E. durans*), présentent une résistance naturelle aux lincosamides et au composé A des streptogramines. Ceci implique une résistance à la pristiniamicine et à la quinupristine-dalfopriline chez tous les entérocoques sauf *E. faecium* et *E. durans*. Ces résistances sont dues à la présence du gène *lsa* qui coderait pour une protéine qui aurait le rôle de pompe à efflux (97).

La résistance de bas niveau aux aminosides est le fait d'une inefficacité du transport actif de ces molécules à travers la membrane cytoplasmique et donc un non atteint de leur cible. Les aminosides ne sont donc pas utilisées en monothérapie, mais il existe néanmoins une synergie lors de l'association avec des antibiotiques inhibant la synthèse de la paroi bactérienne, comme les β -lactamines et les glycopeptides (98). Cette synergie s'explique par une déstructuration de la paroi lors de l'utilisation de β -lactamines par exemple, ce qui permet une augmentation de la concentration intracytoplasmique en aminoside. Mais nous voyons

de plus en plus l'émergence de souches avec une résistance de haut niveau aux aminosides notamment chez *E. faecium* (99).

Concernant la famille des glycopeptides les premières souches d'*Enterococcus* résistantes ont été décrites en 1986, soit 30 ans après l'introduction de la vancomycine. Elle ne concerne que 3 espèces, *E. gallinarum*, *E. casseliflavus* et *E. flavescens* rares chez l'homme, qui présentent une résistance de bas niveau à la vancomycine, avec une sensibilité préservée à la téicoplanine. Il s'agit du phénotype VanC, qui correspond à l'expression d'une ligase qui synthétise des dipeptides D-Ala/D-Ser, en lieu et place du dipeptide terminal D-Ala/D-Ala, (cible des glycopeptides) au niveau du précurseur du peptidoglycane. Ce phénotype est naturellement exprimé par *Enterococcus gallinarum* (gène *Van C1*), *E. casseliflavus* (gène *Van C2*) et *E. flavescens* (gène *Van C3*) (100-104).

Les données sont contradictoires selon les auteurs, concernant le caractère naturel ou acquis de la résistance au cotrimoxazole, à la fosfomycine et aux quinolones chez les entérocoques.

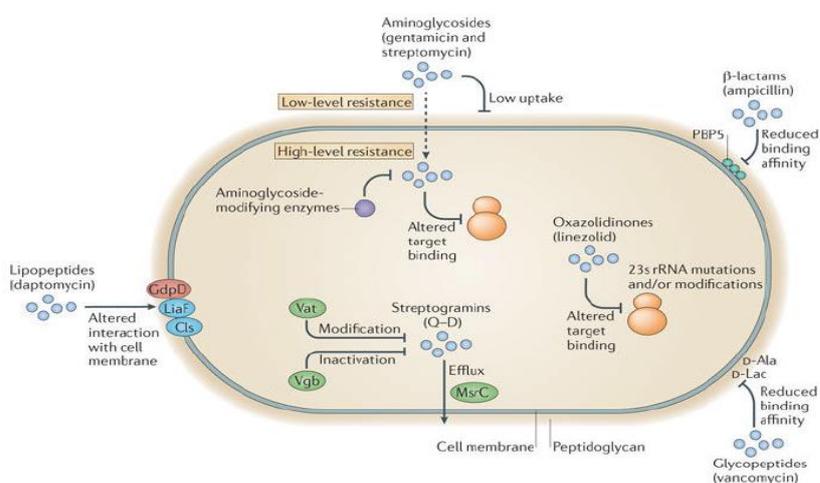


Figure 22. Mécanismes de résistance chez les bactéries du genre *Enterococcus* (113)

3.3.2 Résistance acquise

Avec l'utilisation abusive et intensive des antibiotiques les entérocoques ont évolué de façon à acquérir des résistances aux antibiotiques de façon croisée, soit par l'acquisition de gènes de résistance aux antibiotiques codés par des plasmides ou des transposons provenant d'autres microorganismes, soit par des mutations spontanées leur donnant ainsi un niveau de résistance plus élevée.

La capacité des entérocoques, spécialement *E. faecalis* et *E. faecium*, d'acquérir des éléments génétiques mobiles, codant entre autres pour de la résistance aux antibiotiques, a contribué à leur émergence en tant que pathogène important dans les hôpitaux. Les gènes de résistance aux antibiotiques et de virulence se sont accumulés dans les lignées associées aux épidémies d'infections nosocomiales (105).

Les entérocoques constituent le premier genre bactérien à avoir acquis une résistance transférable de haut niveau aux glycopeptides. En effet, il s'agit de la synthèse de précurseurs du PG dont l'extrémité dipeptidique de la chaîne latérale est substituée, ce qui a pour conséquence une baisse importante de l'affinité de l'antibiotique pour cette dernière. Les précurseurs ainsi formés se terminent soit par un motif dipeptidique D-Ala-D-Lac ou D-Ala-D-Ser (diminution d'affinité de 1000 et 7 fois, respectivement) en lieu et place du motif D-Ala-D-Ala physiologiquement retrouvé (106). La modification de la nature des deux peptides composant l'extrémité de la chaîne latérale des précurseurs du PG néoformés est due à l'expression par la bactérie de gènes composant un opéron de résistance (opéron *van*) qui code pour des enzymes impliquées dans la synthèse directe des précurseurs de faible affinité, mais aussi dans la dégradation du précurseur normal, D-Ala-D-Ala. Cette résistance est dite hétérogène d'un point de vue phénotypique mais aussi génotypique et permet une classification basée sur la séquence des gènes *van*(107).

En clinique, on décrit six phénotypes de résistance aux glycopeptides (**Figure 23**). Les phénotypes VanA, VanB et VanD résultent de la synthèse pariétale de précurseurs du peptidoglycane ayant une extrémité D-Ala-D-Lac, tandis que les phénotypes VanC, VanE et VanG résultent de la synthèse pariétale de précurseurs du peptidoglycane ayant une extrémité D-Ala-D-Ser (100,107,108). En outre, seule la résistance de type VanC est intrinsèque (chromosomique) et non transférable. Les autres types de résistance VanA, VanB, VanD, VanE et VanG sont dites acquises. Pour les types VanA, VanB et VanG, la résistance est inductible et transférable (109,110).

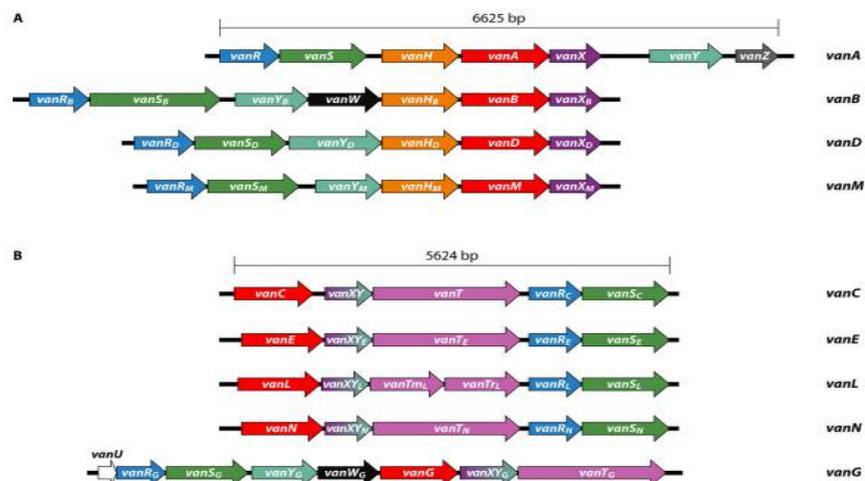


Figure 23. Les opérons de résistance aux glycopeptides (123)

Parmi ces différents opérons décrits, les résistances de type VanA et VanB, portées par les transposons Tn1546 et Tn1547 (situés généralement sur des plasmides conjugatifs), sont les plus souvent décrites comme responsables de la résistance aux glycopeptides dans les souches cliniques d'*E. faecium* résistant la vancomycine (ERV) (**Figure 24**) (110,111).

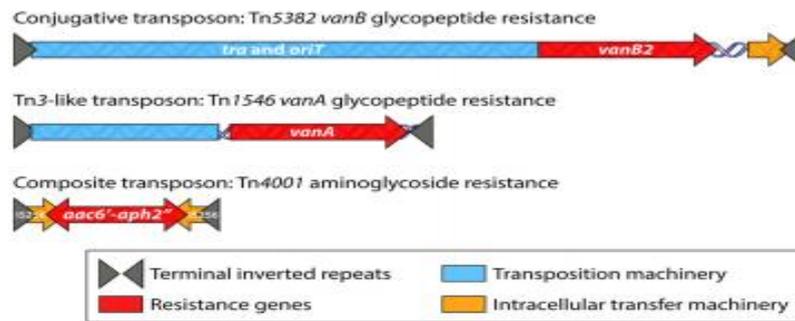


Figure 24. Les éléments transposables chez l'entérocoque (123)

3.4 Phénotypes de la résistance aux Glycopeptides

Phénotype VanA: le gène *vanA* code pour une enzyme (ligase) permettant la naissance d'un dipeptide terminal anormal (D-alanyl-D-lactate) de faible affinité pour les glycopeptides. Le déterminant de cette résistance, inductible par les glycopeptides et de haut niveau (CMI de 64 > 1 000 pg/mL pour la vancomycine et CMI = 16–512 pg/mL pour la téicoplanine) est porté par un plasmide (ou transposon). Ce phénotype de résistance est celui qui est le plus souvent retrouvé chez les entérocoques et plus particulièrement chez *E. faecalis* et *E. faecium*. Les gènes impliqués dans ce mécanisme de résistance sont situés sur le transposon Tn1546, qui est capable de s'insérer dans des plasmides et donc d'être transféré (**Figure 25**) (110,112,113).

Le phénotype VanB est beaucoup moins courant que le phénotype VanA. Il est responsable d'une résistance de haut niveau pour la vancomycine avec des CMI allant de 4 à 1000 mg/l et d'une sensibilité pour la téicoplanine. Il est inductible par l'utilisation de la vancomycine, mais pas par celle de la téicoplanine. Les gènes impliqués dans ce mécanisme sont le plus souvent chromosomiques, mais peuvent aussi être plasmidiques et portés par le transposon 1547. Ce mécanisme de résistance fonctionne à peu près de la même manière que celui de VanA, des précurseurs D-Ala-D-Lac de basse affinité sont aussi présents (110,114).

Le phénotype VanC est présent chez *E.gallinarum* (gène *Van C1*), *E.casseliflavus* (gène *Van C2*) et *E. flavescens* (gène *Van C3*). Cette résistance naturelle procure à la souche une résistance à la vancomycine (CMI entre 2 et 32 g/ml) et une sensibilité conservée à la téicoplanine (18,102,103).

Le phénotype VanD a été décrit et isolé jusqu'à maintenant à partir des souches d'*E. faecium*. En effet, les souches possédant une résistance de type VanD vont présenter une résistance pour la vancomycine (CMI entre 64 et 256 mg/l), et une résistance de bas niveau pour la téicoplanine (CMI entre 4 et 64 mg/l). Ce phénotype est exprimé de manière constitutive. Il s'agit d'un mécanisme non transférable et chromosomique, son modèle génétique est mal connu (115,116).

Le phénotype VanE est responsable de la production de précurseurs de faible activité: D-Ala-D-Ser. Il est non transférable car présent sur un chromosome, et procure aux souches une résistance de bas niveau à la vancomycine (CMI-16 mg/l) et une sensibilité à la téicoplanine (117).

Le phénotype VanG est caractérisé par un faible niveau de résistance à la vancomycine (CMI = 16 mg/l) et une sensibilité à la téicoplanine, il s'agit également d'un phénotype inducible par la présence de vancomycine et a été décrit chez des souches de *E. faecalis* (118,119).

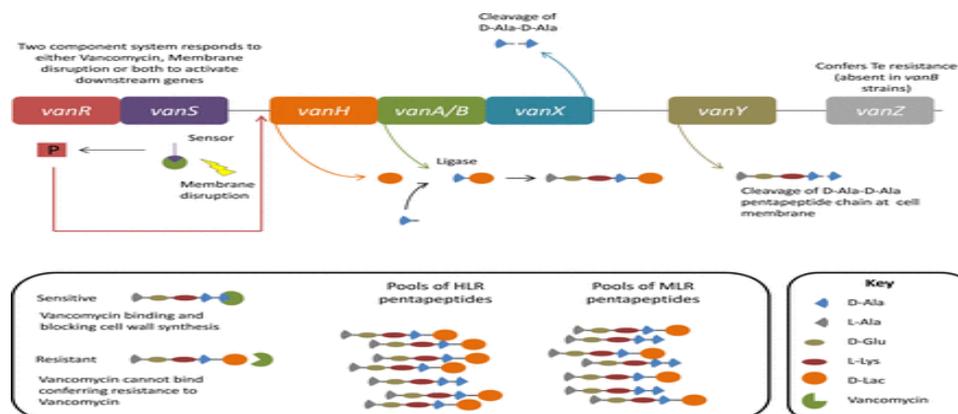


Figure 25. Les phénotypes de la résistance au glycopeptides chez les entérocoques (121)

Les différences entre les types de résistance aux glycopeptides sont résumées dans le (Tableau 3):

Résistance	Acquise					Intrinsèque	
	VanA	VanB	VanD	VanG	VanE	VanC1	VanC2/VanC3
Précurseur	D-Ala-D-Lac	D-Ala-D-Lac	D-Ala-D-Lac	D-Ala-D-Ser	D-Ala-D-Ser	D-Ala-D-Ser	D-Ala-D-Ser
Gène	Plasmide	Plasmide	Chromosome	Chromosome	Chromosome	Chromosome	Chromosome
Expression	Inducible (Constitutive)	Inducible	Constitutive	Inducible	Inducible Constitutive	Constitutive Inducible	Constitutive Inducible
CMI (mg/l)							
Vancomycine	64 - 1000	4 - 1000	64 - 128	16	8 - 32	2 - 32	2 - 32
Téicoplanine	16 - 512	0,5 - 1	4 - 64	0,5	0,5	0,5 - 1	0,5 - 1
Espèce Bactériennes concernées	<i>E. faecium</i> <i>E. faecalis</i> <i>E. gallinarum</i> <i>E. casseliflavus</i> <i>E. avium</i> <i>E. durans</i> <i>E. mundii</i> <i>E. raffinosus</i>	<i>E. faecium</i> <i>E. faecalis</i>	<i>E. faecium</i> <i>E. faecalis</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>E. gallinarum</i>	<i>E. casseliflavus</i> <i>E. flaveszens</i>

Tableau 3. Caractéristiques des différentes résistances chez les entérocoques (130)

4 Epidémiologie

4.1 Réservoirs

Du fait de leur tolérance vis-à-vis d'un large éventail de conditions physiques et chimiques, les entérocoques sont extrêmement répandus dans l'environnement. On peut ainsi isoler ces bactéries dans l'eau (douce ou salée), dans le sol, les plantes, le tube digestif et les selles de la plupart des animaux, ainsi que de l'homme. En outre, il est possible de les trouver aussi dans l'environnement hospitalier (120) (11).

La plupart des espèces du genre *Enterococcus* font partie intégrante de la flore intestinale de nombreux animaux, leur concentration dans les matières fécales peut varier de 10^5 à 10^7 UFC.g⁻¹. Les *Enterococcus* les plus fréquemment isolés dans les fèces de l'homme sont *E. faecalis*, *E. faecium*. Dans la plupart des contenus intestinaux d'animaux (la volaille, les bovins, les porcs, les chiens, les chevaux, les moutons), *E. faecalis*, *E. faecium* et *E. hirae* y sont représentés; par contre, chez les chèvres et les lapins, on ne retrouve que *E. faecalis* et *E. hirae* (121).

Dans les échantillons de sources environnementales (composts, eaux usées, sédiments et eaux de piscine), il a été démontré que les espèces prédominantes sont *E. faecalis* (40%) et *E. faecium* (30%), suivies de *E. durans*/*E. hirae*, *E. casseliflavus*/*E. gallinarum* et *E. raffinosus*, avec des taux variables selon la source (122) (123).

Chez l'homme, les entérocoques sont des microorganismes commensaux qui colonisent le tube digestif. Ils peuvent aussi se retrouver dans d'autres sites corporels que le tractus gastro-intestinal tel que la cavité orale (la gorge) et le tractus génito-urinaire humain (le vagin) (124) (125). Pour cette raison, l'isolement d'un entérocoque dans un prélèvement clinique doit toujours être interprété avec précaution quant à son caractère pathologique. Il est à noter que les entérocoques sont des membres minoritaires de la communauté bactérienne du tractus gastro-intestinal chez l'homme adulte. En effet, les analyses moléculaires ont démontré que ces bactéries ne formaient qu'environ 1% de la microflore intestinale chez un adulte (126) (127,128).

D'une façon générale, ces bactéries se comportent comme des agents opportunistes, se développant de façon préférentielle chez des patients âgés, immunodéficients ou porteurs de pathologies sous-jacentes sévères.

Ce sont donc des bactéries commensales du tube digestif, résistantes à de nombreux antibiotiques, et possédant des mécanismes de résistance transférables à d'autres bactéries. Seul *E. faecium* résistant à la vancomycine (ERV) est considéré comme une BHRe, *E. faecalis* résistant aux glycopeptides ne sera pas considéré comme une BHRe car il est rarement impliqué dans les épidémies.

4.2 Modes de transmission

Le mode de contamination n'est pas toujours bien établi, mais les contacts inter humains et la transmission par le matériel médical ou par le personnel soignant semblent les plus probables. En effet, les entérocoques peuvent se transmettre d'une personne à une autre par contact direct ou par contact indirect avec une surface où se trouve la bactérie. Les progrès des techniques de typage des bactéries ont démontré la possibilité d'une transmission inter humaine (129,130).

La contamination peut survenir par l'intermédiaire de l'eau de douche, ou de bain avec un risque épidémique élevé notamment dans les unités de soin utilisant l'hydrothérapie dans le cas des patients brûlés ou par le matériel insuffisamment nettoyé ou désinfecté (endoscopes ou lave endoscope, matériel de nébulisation, les appareils de mesure de pression) (131). La majorité des infections à entérocoque sont d'origine endogène, à partir de la flore digestive des patients, que ce soit directement par perforation digestive, ou par mécanisme ascendant lors des infections urinaires (132).

4.3 Facteurs de risque

La physiopathologie des infections à *Enterococcus* est multifactorielle faisant intervenir des facteurs liés à l'individu, et des facteurs liés à la virulence bactérienne dont la multiplicité peut expliquer le caractère invasif de ce pathogène. Les facteurs de risque de colonisation ou d'infection ont été analysés dans plusieurs études (**Figure 26**) (101,133–135):

4.3.1 Facteurs de risque liés à la bactérie

Le risque d'infection est moins important dans un milieu où l'*Enterococcus* est observé de façon sporadique, comparativement à un milieu où une prévalence élevée est observée sur une base régulière (136).

4.3.2 Facteurs de risque liés l'hôte

Les patients suivants sont plus à risque de transmettre l'*Enterococcus* lorsqu'ils en sont porteurs (137) (138) (139):

- atteinte du système immunitaire ou atteinte multi-systémique (exemples : chimiothérapie, patients immunosupprimés, maladies chroniques sévères, atteinte métabolique, etc.).
- patients greffés, insuffisance rénale aigue, néoplasie;
- chirurgies digestives, procédures digestives ou chirurgies abdominales
- histoire de colonisation à *Enterococcus*.
- les personnes qui ont une hygiène personnelle déficiente en ce qui concerne l'hygiène des mains et les mesures d'hygiène en général.
- les porteurs qui reçoivent une antibiothérapie surtout par des céphalosporines qui favorisent une augmentation de la concentration d'*Enterococcus* au niveau des selles.

4.3.3 Facteurs liés à l'environnement

- séjour dans la même chambre qu'un porteur d'*Enterococcus* ou dans une chambre préalablement occupée par un porteur d'*Enterococcus* a été identifié comme un facteur de risque (l'*Enterococcus* peut croître et survivre dans la plupart des milieux, pendant des périodes de temps variant de 5 jours à environ 4 mois) (140) (141).

4.3.4 Persistance de l'état de porteur

La persistance de l'état de porteur serait influencée par les facteurs suivants (82) (142,143) :

- courte période de temps entre la première culture positive et la culture de contrôle
- durée de séjour hospitalier prolongée;
- durée de séjour en unité des soins intensifs prolongée;
- durée d'utilisation d'antibiotiques et temps écoulé entre la fin de l'antibiothérapie et le prélèvement de dépistage, le risque d'un résultat positif étant plus élevé lorsqu'une culture de suivi est faite quatre semaines suivant l'antibiothérapie.

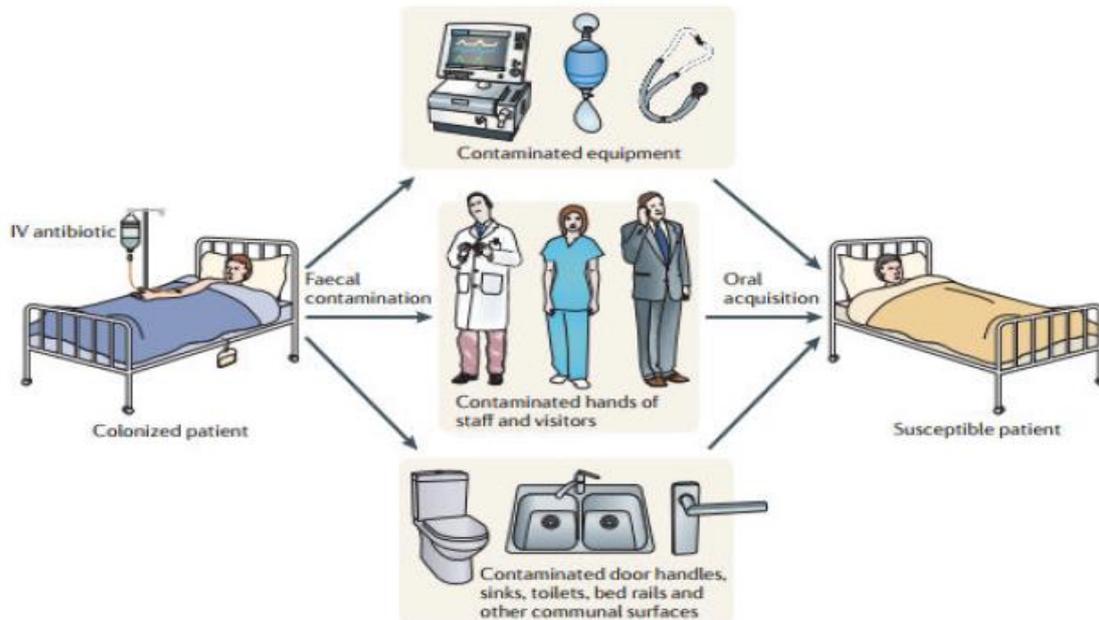


Figure 26. Principales voies de transmission nosocomiale des ERV(113)

4.4 Les entérocoques dans le Monde

Depuis une vingtaine d'années, les entérocoques émergent comme étant des pathogènes nosocomiaux ou liés aux soins (65). Dans les années 1970, les entérocoques sont devenus des pathogènes majeurs responsables de nombreuses infections nosocomiales, l'incidence de ces dernières a augmenté rapidement au cours des dernières années aux États-Unis et dans l'Union Européenne (**Figure 27**) (144).

Les premières infections nosocomiales dues à *E. faecalis* ont été rapportées aux États-Unis et impliquaient des souches résistantes de haut niveau à la gentamicine. Plus tard, les épidémies dues à des souches d'*E. faecium* résistantes aux pénicillines et plus récemment résistantes aux principaux antibiotiques utilisables en clinique (pénicillines, aminosides et glycopeptides) ont été rapportées. Ces souches sont devenues sources de problèmes notamment aux États-Unis alors qu'en Europe, elles restent encore peu fréquentes (89,145,146). Deux espèces sont responsables de la très grande majorité des infections, il s'agit de *E. faecalis* (80 % des infections à entérocoques) et *E. faecium* (environ 10-20 % des infections à entérocoques) (143,148).

Du fait de sa grande résistance aux antibiotiques et de son adaptabilité accrue au milieu hospitalier, *E. faecium* émerge depuis une vingtaine d'années et présente un taux d'infections qui tend vers celui de *E. faecalis*, particulièrement aux États-Unis et son rôle en pathologie humaine est clairement établi désormais puisque une étude prospective menée en 2009 et portant sur la prévalence des infections dans les services de réanimations de 75 pays dans le monde à un jour donné (1265 services de réanimations / soins intensifs inclus) a permis de mettre en évidence que les entérocoques étaient bien représentés avec environ 10% des infections mais aussi que *E. faecium* jouait un rôle prédominant avec environ 4% des infections dues à une souche ERV (149).

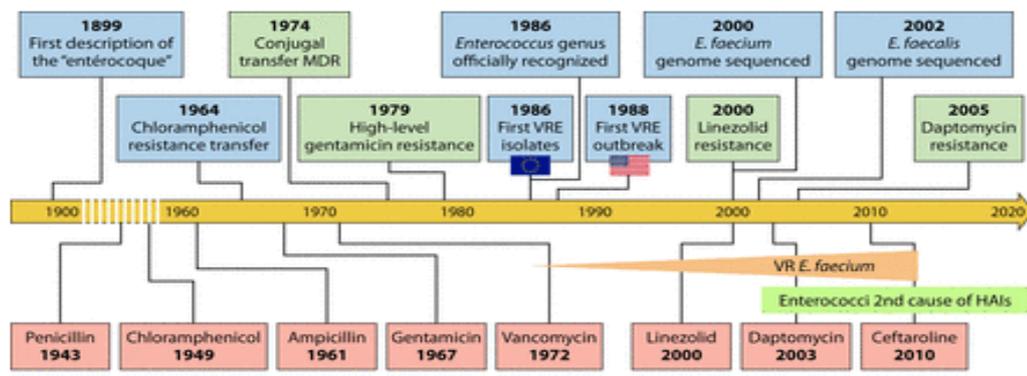


Figure 27. Les entérocoques au cours de l’histoire (123)

Aux Etats Unis, le rapport national «Antibiotic Resistance Threats in the United States» du Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de 2019 fait état de 30% de résistance à la vancomycine pour les entérocoques. Sur 54500 infections nosocomiales à entérocoque, 20000 sont dues à des entérocoques résistants à la vancomycine avec un coût total de 539 millions de dollars. Sur ces 54500 infections nosocomiales à entérocoques 5400 décès, soit un taux de létalité de 9,9% (150). En Amérique du Nord, les entérocoques sont retrouvés dans environ 10 % des hémocultures positives, ce qui les place en quatrième position derrière *S. aureus*, *E. coli* et les *staphylocoques* à *coagulase négative* (4). En Europe, la fréquence de ces isolements invasifs serait plus faible (environ 7 %) ainsi qu’en Amérique du Sud (4 %) (151). Depuis 2013 les Etats Unis ont connu une baisse de 41% de leur taux d’ERG grâce aux mesures d’hygiène et au bon usage des antibiotiques (Figure 28).

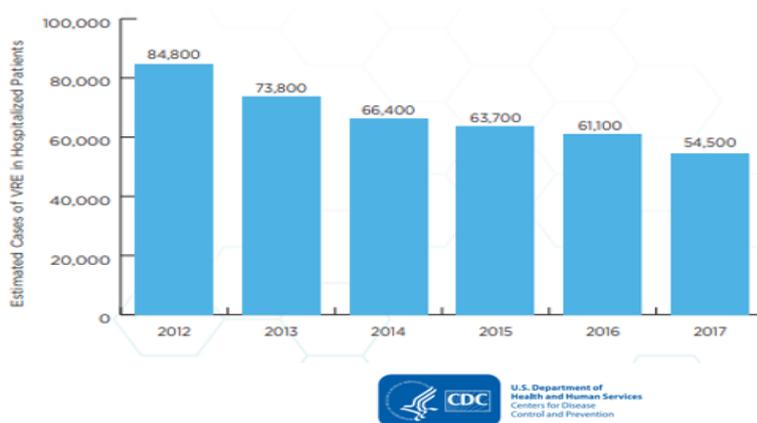


Figure 28. Evolution des ERG aux Etats Unis 2012/2017, D’après CDC’s National Healthcare Safety Network 2019

Au niveau de l’union européenne et notamment en France, une étude datant de 2012 portant sur 15803 cas d’infection nosocomiales, plaçait le *E. faecalis* au cinquième rang (soit 6,4 % des infections) des microorganismes responsables d’infections nosocomiales (ENP 2012- INVS-) et ils font partie des six pathogènes à l’origine des deux tiers des infections

nosocomiales: « ESKAPE » pour *E. faecium*, *S.aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Enterobacter spp* (152,153).

Durant ces dernières années, certains pays ont connu une forte augmentation de leur taux d'ERG, comme l'Irlande qui présente un taux de bactériémie supérieure à 40% en 2013 par rapport à 22% en 2004. En Europe cette augmentation est en lien avec l'augmentation des épidémies hospitalières. L'émergence des ERG en Europe est moins forte qu'aux Etats Unis pour plusieurs raisons comme par exemple l'utilisation hospitalière plus fréquente de la vancomycine (5 à 10 fois plus). En France, le métronidazole est utilisé en 1^{ère} intention dans les Infections gastro-intestinales à *Clostridium difficile*, ce qui explique une plus faible consommation de vancomycine (154-156).

En Europe, les données du réseau EARSS (European Antimicrobial Resistance Surveillance System) montrent une vraie augmentation des ERG passant de 8 % en 2012 à 17.3% en 2018 pour les 29 pays participants avec des proportions contrastées selon les pays. Concernant les bactériémies à ERG, leur proportion est au-delà des 20% pour plusieurs pays comme: Roumanie, Hongrie, Grèce, Grande Bretagne, etc tandis que pour d'autres pays les taux restent < 1% (Tableau 4) (157). La forte disparité entre les pays de l'Europe pour le taux ERG est liée à la différence de consommation d'antibiotique, mais aussi à la prise de mesures préventives trop tardives et peut être pas assez respectées et « strictes » (Figure 29).

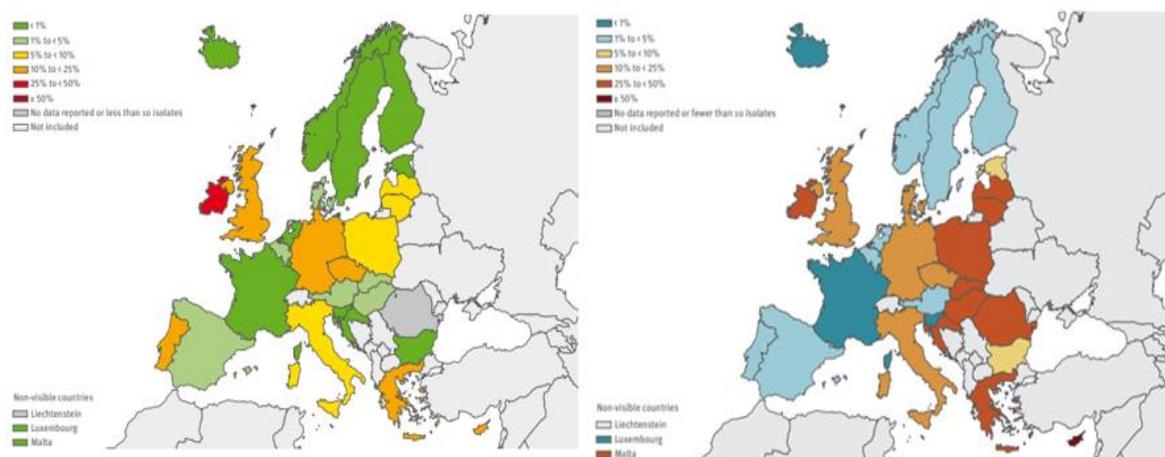


Figure 29. Evolution de la résistance aux glycopeptides en Europe 2012 à 2018, D'après European Antimicrobial Resistance Surveillance System

Country	2015			2016			2017			2018			Trend 2015-2018*
	N	%R	(95%CI)										
Luxembourg	56	14.3	(6-26)	48	12.5	(5-25)	82	22.0	(16-27)	45	6.7	(1-10)	
France	1097	12.2	(10-14)	1037	15.0	(13-17)	795	12.7	(10-15)	1568	9.8	(8-11)	↓ #
Greece	460	13.3	(10-17)	540	15.9	(13-19)	621	12.2	(10-15)	668	12.0	(10-15)	
Belgium	249	13.3	(9-18)	328	19.8	(16-25)	304	16.4	(12-21)	390	12.3	(9-16)	
Denmark	63	25.4	(15-38)	56	19.6	(10-32)	56	7.1	(2-17)	171	12.3	(8-18)	↓
Cyprus	58	8.6	(3-19)	39	20.5	(9-34)	70	8.6	(3-18)	87	12.6	(6-21)	
Sweden	579	12.6	(10-16)	722	13.4	(11-16)	945	13.3	(11-16)	627	12.8	(10-16)	N/A
Norway	163	9.8	(6-15)	221	15.8	(11-21)	216	16.4	(10-20)	216	13.4	(9-19)	
Iceland	21	14.3	(3-36)	24	16.7	(5-37)	33	18.2	(7-35)	30	16.7	(6-35)	
Slovenia	133	32.3	(24-41)	82	43.4	(35-52)	167	33.5	(26-41)	161	20.5	(15-28)	↓
Malta	29	27.6	(13-47)	33	39.4	(23-58)	29	34.5	(18-54)	31	22.6	(10-41)	
Germany	1295	30.7	(28-33)	2341	25.2	(23-27)	2930	25.3	(24-27)	2232	22.8	(21-25)	↓
Netherlands	343	23.0	(19-28)	451	24.4	(20-29)	537	24.4	(21-28)	543	23.2	(20-27)	
Ireland	261	28.0	(23-34)	265	29.4	(24-35)	302	30.8	(26-36)	292	23.6	(19-29)	
Estonia	26	26.9	(12-48)	56	32.1	(20-46)	71	19.7	(11-31)	87	25.3	(17-36)	
Portugal	872	33.3	(30-36)	851	33.8	(31-37)	931	25.8	(23-29)	778	26.6	(24-30)	↓
EU/EEA (population-weighted mean)	10711	31.9	(31-33)	12698	31.8	(31-33)	13759	29.7	(29-31)	15088	27.1	(26-28)	↓
Lithuania	63	44.4	(32-58)	45	35.6	(22-51)	60	36.7	(25-50)	65	27.7	(17-40)	
Austria	501	33.7	(30-38)	447	33.3	(29-38)	474	33.1	(29-38)	417	28.3	(24-33)	
Latvia	58	36.2	(24-50)	87	46.0	(35-57)	72	45.8	(34-58)	86	32.6	(23-44)	
Croatia	203	35.5	(29-42)	179	33.0	(26-40)	171	33.3	(26-41)	143	33.6	(26-42)	
Czech Republic	544	38.8	(35-43)	515	37.1	(33-41)	526	34.0	(30-38)	594	33.7	(30-38)	↓
Spain	936	40.0	(37-43)	950	37.5	(34-41)	873	36.9	(34-40)	1002	34.8	(32-38)	↓ #
Romania	0	-	(-)	87	56.3	(45-67)	89	44.9	(34-56)	568	37.5	(30-45)	N/A
Hungary	730	45.5	(42-49)	786	42.2	(39-46)	769	41.5	(38-45)	750	38.0	(35-42)	↓
Bulgaria	100	42.0	(32-52)	98	46.9	(37-57)	133	43.6	(35-52)	150	39.3	(31-48)	
Italy	1249	47.8	(45-51)	1441	45.3	(43-48)	1630	45.9	(43-48)	2927	39.9	(38-42)	↓
Slovakia	234	49.1	(43-54)	213	45.1	(38-52)	213	25.8	(20-32)	215	40.0	(33-47)	↓
Poland	388	46.4	(41-51)	666	43.1	(39-47)	660	41.2	(37-45)	645	41.6	(38-45)	
Finland	-	-	(-)	-	-	(-)	-	-	(-)	-	-	(-)	N/A
United Kingdom	-	-	(-)	-	-	(-)	-	-	(-)	-	-	(-)	N/A

Tableau 4. *Enterococcus faecium vancomycine résistant* 2015-2018, D'après European Antimicrobial Resistance Surveillance System

4.5 Les entérocoques en France

En France, la prévalence des ERV est restée relativement faible au cours des dernières décennies du fait d'une politique d'utilisation des antibiotiques assez drastique tant en médecine humaine que vétérinaire, Les premières souches d'ERG ont été rapportées en France en 1987-1988 (158), et jusqu'en 2003, la proportion de résistance à la vancomycine parmi les entérocoques isolés de prélèvements cliniques est restée stable à moins de 2% (159). Depuis 2004, la France a connu plusieurs épidémies importantes à ERG dans les établissements de santé. Puis suite à l'augmentation depuis 2004 des signalements d'infections nosocomiales à ERG et à l'augmentation d'épidémies hospitalières, l'institut de veille sanitaire (InVS), a organisé une expertise collective en 2005 pour adapter les recommandations (158).

Le ministère en charge de la Santé a alors sensibilisé les établissements de santé français à la détection, au signalement et aux mesures de prévention des ERG. De nombreuses mesures et avis ont découlé de ces directives: sont ainsi paru une note de la Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins (DHOS) en juillet 2005, un avis du Comité de l'Antibiogramme de la Société française de microbiologie (CASFM), et les recommandations du Comité Technique des Infections Nosocomiales et des Infections Liées aux Soins (CTINILS) en octobre 2005 et en décembre 2006. Depuis, les Centres de Coordination de la Lutte contre les Infections Nosocomiales (CCLIN) se sont associés à l'InVS dans la surveillance et le suivi des signalements à ERV en France.

En 2012, les entérocoques représentaient 6,9% des microorganismes isolés lors d'infections nosocomiales en établissements de santé et se situaient au 4e rang après *Escherichia coli*, *S.aureus* et *Pseudomonas aeruginosa* (160). En France via le dispositif de signalement externe des infections nosocomiales (SIN) mis en place en juillet 2001 comme un dispositif d'alerte réglementaire qui concerne tout établissement de santé, public ou privé on peut suivre l'évolution des signalements d'infection/colonisation à ERV.

Les signalements sont adressés par les établissements de santé au Centre de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales (CClin) et à l'Agence régionale de santé (ARS) dont ils relèvent, cette dernière les transmettant à l'InVS. Un SIN correspond à un événement et peut concerner plusieurs cas d'infection et/ou colonisation. La fiche de signalement précise le nom de l'établissement de santé, le(s) critère(s) de signalement utilisé(s), le nombre et le type des infections nosocomiales (site(s), microorganisme(s) et mécanisme de résistance, le(s) service(s) concerné(s).

Sur les 17743 SIN transmis à l'InVS entre le 26 juillet 2001 et le 30 juin 2015, 1 440 (8,1%) impliquaient des ERV correspondant à 2 968 patients (159) (**Figure 30**).



Figure 30. Signalements d'entérocoques résistants aux glycopeptides (N=1 440) et proportion de signalements rapportée à l'ensemble des signalements pour infection associée aux soins reçus via le dispositif de SIN, France, 2001-2015

On observe que la proportion de SIN à ERV a nettement augmenté entre 2003 et 2008 (passant de 0,7% à 18,6%); la période 2007-2010 a en particulier été marquée par plusieurs épidémies régionales, notamment dans le nord-est du pays. Ce chiffre a diminué en 2009 et s'est stabilisé autour de 8% (entre 110 et 155 SIN) jusqu'en 2014. Depuis, la proportion de SIN semble augmenter: 9,9% (114 SIN) pour les six premiers mois de 2015. Les régions ayant signalé le plus grand nombre d'ERV sur la période de l'étude étaient l'Île-de-France (29,9% de l'ensemble des signalements impliquant des ERV), la Lorraine (17,9%), le Nord-Pas-de-Calais (10,2%), l'Alsace (7,9%) et Rhône-Alpes (6%). Sur la période de l'étude, ces SIN correspondaient respectivement à 10,8%, 25,8%, 9,4%, 13,9%, 5,2% des SIN reçus dans ces régions et ce grand nombre de signalements est à mettre en parallèle avec plusieurs épidémies concomitantes ayant eu lieu dans ces régions (**Figure 31**).

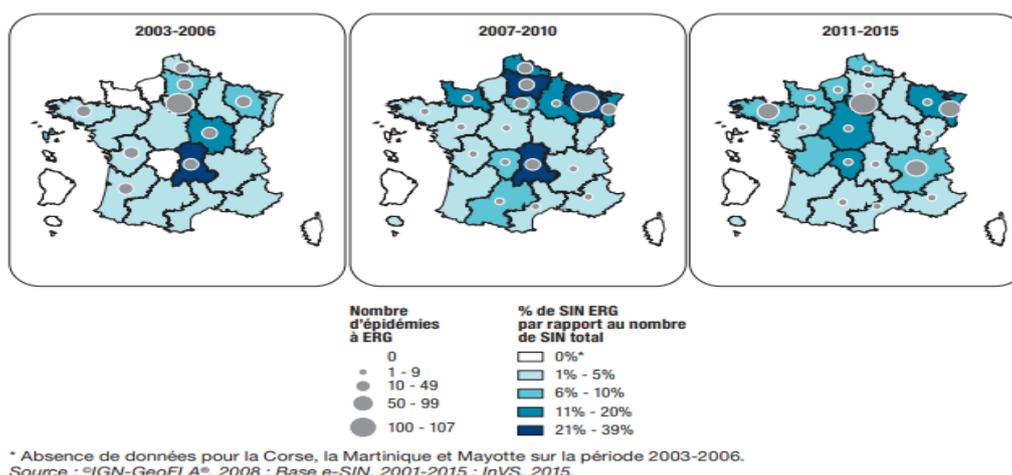


Figure 31. Distribution régionale des signalements pour infection ou colonisation à entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG) reçus dans le dispositif SIN (N=1 440), France, 2003-2015

Les SIN à ERV ont été transmis par 486 établissements de santé (ES) différents. Plus de la moitié (54%) des centres hospitaliers régionaux ou universitaires (CHR/CHU), 41% des centres de lutte contre le cancer (CLCC), 40% des hôpitaux d'instruction des armées (HIA) et 22% des centres hospitaliers (CH/-CHG) ont effectué au moins un SIN à ERV.

Sur les 1 440 SIN à ERG, 1 372 (95,3%) n'impliquaient qu'un seul microorganisme, 48 (3,3%) en impliquaient deux et 20 (1,4%) en impliquaient trois. Sur les SIN pour lesquels les ERV étaient les seuls microorganismes impliqués, un seul site (colonisé ou infecté) était spécifié pour 1 261 SIN (92,5%), deux sites pour 89 SIN (6,5%) et trois sites pour 13 SIN (0,9%). Les SIN à ERG rapportaient l'isolement d'*E. faecium* pour 1 334 d'entre eux et de *E. faecalis* pour 115 d'entre eux (9 SIN impliquaient ces deux microorganismes à la fois). Au total, 196 décès toutes causes confondues ont été rapportés dans les SIN impliquant au moins 1 ERG (sur un total de 4 324 décès rapportés à l'ensemble des SIN reçus). Sur les 1 372 SIN n'impliquant que des ERV (un seul microorganisme renseigné), 186 décès étaient rapportés pour 505 cas au total. Parmi ces 186 décès, 6 ont été rapportés comme liés à l'infection à ERV.

Au total, les 1 440 SIN à ERV du 26 juillet 2001 au 30 juin 2015 représentent une part non négligeable (8,1%) de l'activité globale de signalement des établissements de santé et témoignent de leurs efforts en matière de détection et de contrôle suite aux multiples recommandations émises, notamment à partir de 2005.

Au 31 décembre 2016, 1647 signalements impliquant un ERV ont été reçus à Santé publique France, dont 219 en 2016. Environ 85 % des signalements concernaient des colonisations. La proportion d'épidémies était de 15 % en 2015 et de 21 % en 2016. La proportion de cas secondaires était stable à 44 % du nombre total de cas d'ERG signalés en 2015 et 2016. La part des signalements à ERG reçus en 2016, le nombre élevé d'épidémies et la proportion des cas secondaires invitent à la plus grande vigilance, ainsi qu'à une

sensibilisation accrue des personnels hospitaliers pour poursuivre l'observance des mesures d'hygiène (Figure 32).

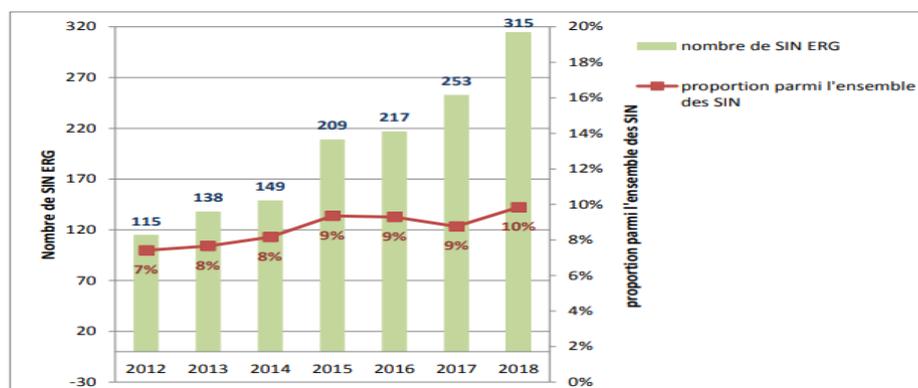


Figure 32. Nombre d'épisodes d'infection ou de colonisation à ERV déclarés via le système de signalement externe (SIN) ; Source SPF : bilan EPC 2018

Ce nombre a continué d'augmenter en 2018, avec 867 souches analysées par le CNR associé du CHU de Rennes (+50 % et +91 % par rapport à 2017 et 2016, respectivement). Les 867 souches (provenant de 76 départements) incluaient 751 *E. faecium* et 103 *E. faecalis*. Parmi elles, 725 (83,6 %) étaient des ERG dont 487 vanA (67 %) et 231 vanB (32 %). Une très large majorité (98,3 %) des souches d'ERG appartenaient à l'espèce *E. faecium*. Le typage moléculaire de 166 souches par électrophorèse en champ pulse réalisé en 2017 mettait en évidence 62 clones différents d'ERG chez *E. faecium* (51 vanA et 11 vanB) dans 64 villes/établissements différents, avec l'identification de 12 clones hyper-épidémiques (isolés chez ≥ 5 patients) (Figure 33).

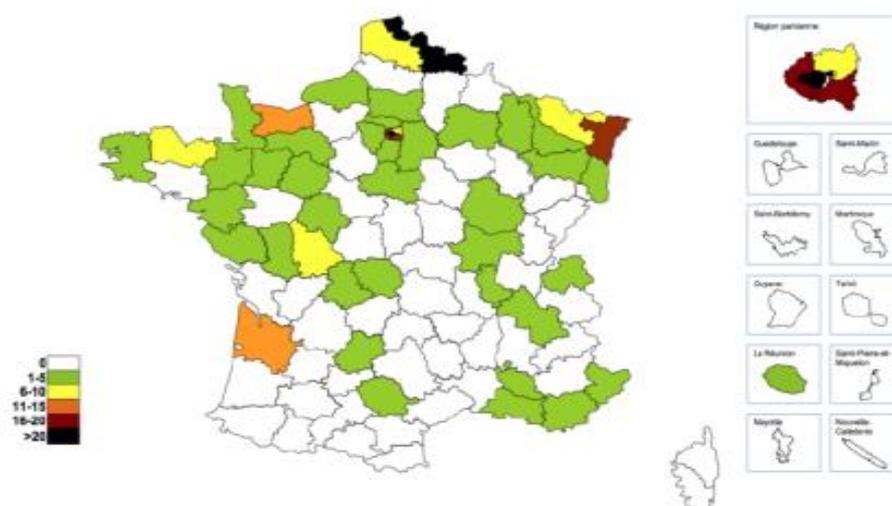


Figure 33. Origine géographique des souches d'*E. faecium* vanA (Source CNR : bilan ERG 2017)

5 Les BHRe: Bactéries Hautement Résistantes Emergentes

5.1 Définition des BHRe

Depuis 2004, plusieurs épidémies importantes à ERV sont survenues dans des établissements français. En réponse à ces épisodes épidémiques, le Comité Technique des Infections Nosocomiales et des Infections Liées aux Soins (CTINILS) a rédigé, en octobre 2005, des recommandations [204] reprises dans une fiche technique de la Direction Générale de la Santé (DGS) et de la Direction de l'Hospitalisation et des Soins (DHOS) datée de décembre 2006 [205]. Une autre note DGS/DHOS du 14 août 2008 relative à « la prévention de l'émergence d'épidémies à ERV dans les établissements de santé » a rappelé l'importance de poursuivre la lutte contre les épisodes épidémiques à ERV en appliquant les recommandations du CTINILS.

En 2013 le rapport du Haut conseil de la santé publique (HCSP) définit ces bactéries et leur politique de prévention. Dans la liste des bactéries hautement résistantes émergentes (BHRe), nous retrouvons deux types de bactéries; les entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) et les entérocoques résistants à la vancomycine (ERV). Parmi les ERG, seuls les *E. faecium* glycopeptides résistants seront considérés comme BHRe par ces recommandations.

Les BHRe sont des bactéries commensales du tube digestif à fort potentiel de diffusion tant à l'hôpital qu'en ville avec une forte émergence en France. Le HCSP a donc décidé de parler de BHRe, avec le «e» pour émergente.

5.2 Consommation d'antibiotique et maîtrise des BHRe

L'émergence de la résistance aux antibiotiques est un enjeu de santé publique. La maîtrise de la diffusion des bactéries hautement résistantes émergentes (BHRe) aux antibiotiques en France repose sur une double stratégie:

- Réduction de la prescription des antibiotiques
- Prévention de la diffusion à partir des patients porteurs= maîtrise de la transmission croisée

La résistance bactérienne étant principalement liée aux niveaux de consommation antibiotique, quelle que soit l'échelle (service d'hospitalisation, établissement de santé, pays), il convient de surveiller cette consommation et de lutter contre un usage excessif, c'est-à-dire réduire les prescriptions inutiles ainsi que les durées de traitement parfois trop longues.

De nombreuses études ont montré le lien entre une consommation antibiotique importante et un niveau de résistance bactérienne plus élevé : Goossens *et al* ont montré la

corrélation entre niveau de résistance et consommation antibiotique, la résistance bactérienne à un antibiotique augmentant avec la consommation de celui-ci (**Figure 34**) (161).

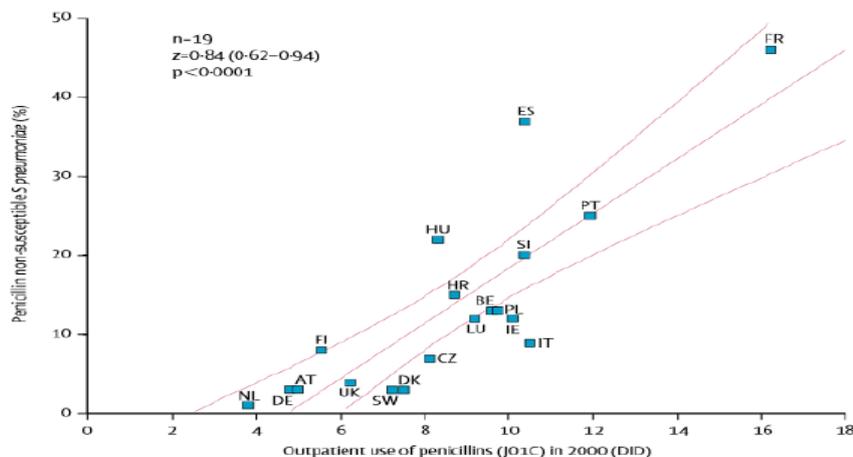


Figure 34. Relation entre la consommation de pénicillines et le taux de pneumocoques de sensibilité diminuée aux pénicillines dans différents pays européens (184)

Ainsi, l'analyse des niveaux de consommation antibiotique et de résistance peut permettre d'identifier la problématique liée à la résistance au niveau local, et de proposer des actions d'amélioration. En effet, si le niveau de résistance est élevé mais que la consommation antibiotique est moyenne, cela laisse supposer qu'il s'agit surtout de résistance importée, et qu'il faut cibler la transmission croisée. En revanche, si la résistance est élevée et que le niveau de consommation antibiotique l'est aussi, il faut plutôt axer sur des mesures de bon usage des antibiotiques (**Figure 35**).

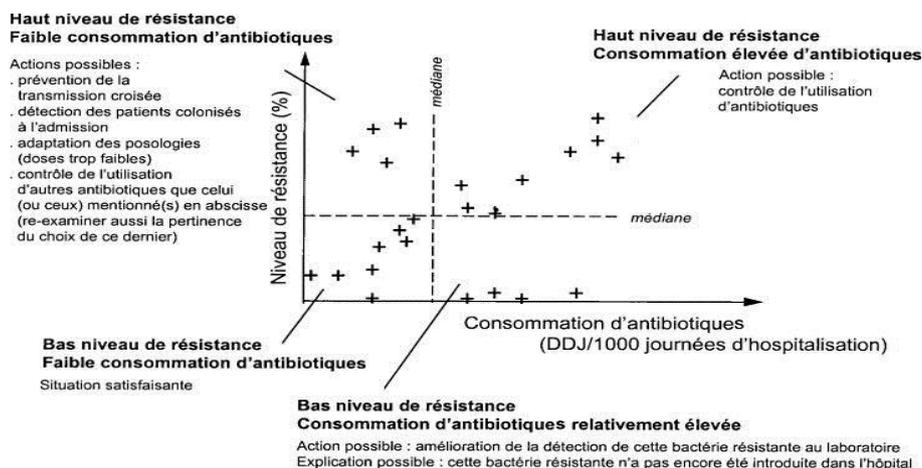


Figure 35. Relation entre consommation d'antibiotique et niveau de résistance bactérienne et aide à l'interprétation des données (185)

En effet, les antibiotiques sont souvent mal prescrits, qu'ils le soient en curatif ou en prophylaxie, malgré de nombreuses recommandations établies.

La consommation d'antibiotique est suivie à l'aide d'une unité de mesure particulière, la dose définie journalière ou DDJ. Elle correspond à la posologie quotidienne de référence d'une molécule définie par des experts internationaux (posologie de référence pour un patient adulte de 70kg dans son indication principale). Elle est exprimée en DDJ pour 1000 habitants par jour (DDJ/1000h/j) pour le secteur communautaire, ou en DDJ pour 1000 journées d'hospitalisation (DDJ/1000JH) pour le secteur hospitalier. Elle permet la comparaison des données de consommation à différentes échelles (comparaison entre plusieurs établissements, entre régions ou entre pays, ou d'années en années...). En revanche, elle est peu adaptée aux données de consommation pédiatrique.

Au niveau européen, la surveillance de la consommation antibiotique est assurée par le réseau ESAC-Net (European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network). Il regroupe 30 pays, appartenant à l'Union Européenne, à l'Espace Economique Européen ou à l'Association Européenne de Libre Echange. Ce réseau collecte les données de consommation antibiotique pour les secteurs communautaire et hospitalier, fournies par le réseau national de chacun des pays participants à la surveillance, puis analyse les données. La base de données ainsi obtenue permet le suivi de l'évolution des consommations d'antibiotiques des pays Européens participants.

Les consommations d'antibiotiques en Europe sont très variables selon les pays. On distingue en effet des pays « bons élèves », ayant des niveaux de consommation modérés, que sont les pays du Nord de l'Europe (Finlande, Suède, Norvège, Danemark, Pays-Bas...), des pays fortement consommateurs, que sont les pays du Sud de l'Europe (Grèce, Chypre,), ainsi que la France, l'Espagne, la Pologne et la Roumanie (**Figure 36**).

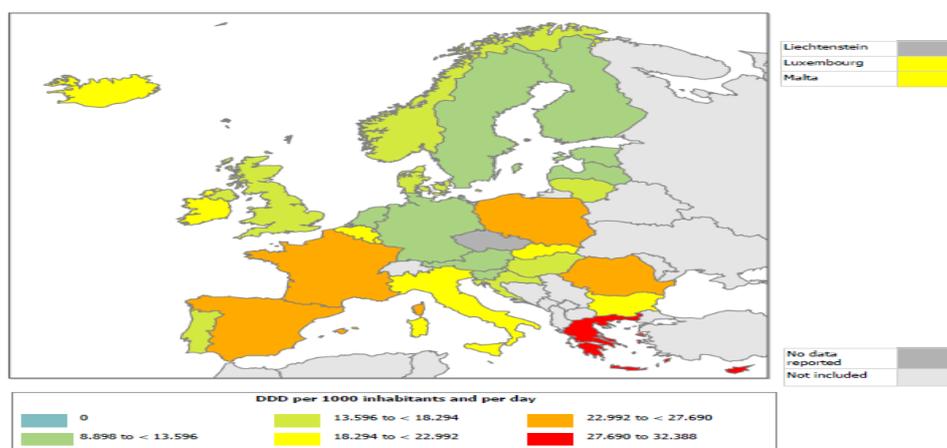


Figure 36. Consommation d'antibiotiques à usage systémique (ATC J01) dans le secteur communautaire 2018

Concernant le secteur hospitalier, il y a moins de disparités : la moyenne européenne était de 1.5 DDJ/1000h/j en 2015, la consommation moyenne française était de 1,76 DDJ/1000h/j, le pays avec le plus faible niveau de consommation antibiotique était les Pays-Bas avec 0,84 DDJ/1000h/j, tandis que le pays le plus consommateur était la Grande Bretagne, avec 2,47 DDJ/1000h/j (données manquantes pour plusieurs pays, dont l'Allemagne, et la Roumanie) (**Figure 37**).

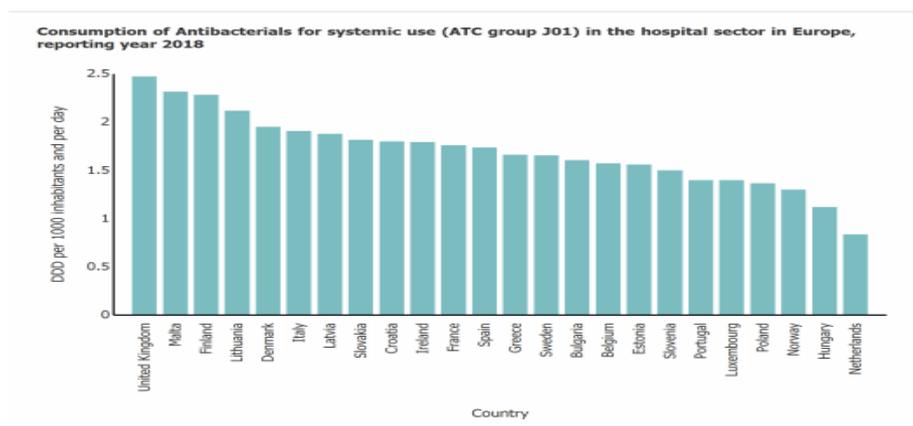


Figure 37. Consommation d’antibiotiques à usage systémique (J01) dans le secteur hospitalier en Europe, 2015 (DONNEES ESAC-NET) (14)

D’après les données collectées par le réseau ESAC-Net (European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network) la consommation d’antibiotiques dans les secteurs communautaire et hospitalier en France a baissé passant de 30.6 DDJ/1000H/J en 1997 à 25.3DDJ/1000H/J en 2018 (**Figure 38**).

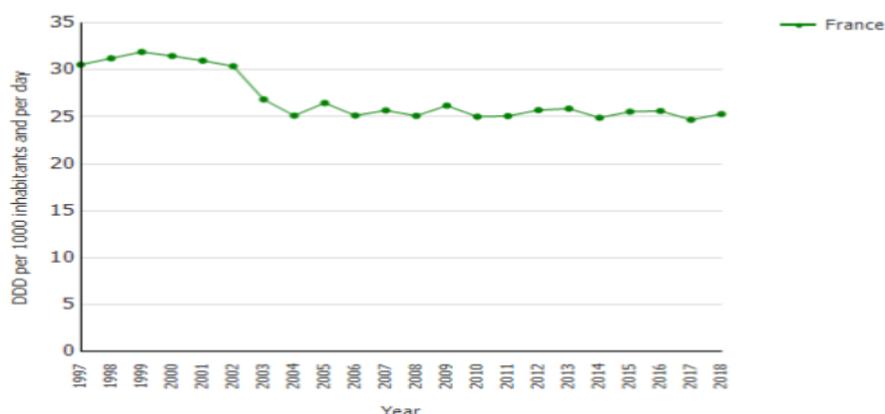


Figure 38. Consommation d’antibiotiques à usage systémique (J01) dans les secteurs communautaire et hospitalier en France 1997-2018, D’après ESAC

Au niveau national, le RAISIN (Réseau d’Alerte, d’Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales) effectuait une surveillance annuelle avec publication d’un rapport de la consommation antibiotique (ATB-RAISIN) et de la résistance bactérienne (BMR-RAISIN), coordonnées respectivement par le Cclin Sud-Ouest et le Cclin Paris-Nord .

Le rapport de l’ANSM << ANTIBIOTIQUES ET RÉSISTANCE BACTÉRIENNE: UNE MENACE MONDIALE, DES CONSÉQUENCES INDIVIDUELLES>> sur l’évolution des consommations d’antibiotiques en France est également publié et mis à jour régulièrement: la dernière édition date de novembre 2019 et présente l’évolution des consommations de 2008 à 2018 et il montre que au cours de ces dix dernières années:

- La consommation globale d'antibiotiques en ville, calculée à partir des déclarations de ventes des laboratoires pharmaceutiques est passée entre 2008 et 2018 de 24,1 à 23,5 doses pour 1 000 habitants et par jour

- En 2018, le nombre de prescriptions d'antibiotiques chez les patients adultes âgés de 16 à 65 ans sans affection de longue durée (ALD) continue de diminuer : -0,3 prescription pour 100 patients par rapport à 2017, soit un total de -3,7 prescriptions pour 100 patients par rapport à 2016.

- Le nombre de prescriptions d'antibiotiques particulièrement générateurs d'antibiorésistance (amoxicilline+acide clavulanique; céphalosporines de 3e ou 4e génération; fluoroquinolones) diminue de façon plus marquée : -2,6 prescriptions pour 100 patients par rapport à 2017, soit un total de -6,3 prescriptions pour 100 patients par rapport à 2016.

- En 2018 le nombre de prescriptions d'antibiotiques ciblant les céphalosporines de 3e ou 4e génération ont été réduites de -2,9 prescriptions pour 100 enfants de moins de 4 ans et -2,1 prescriptions pour 100 enfants de 4 à 15 ans par rapport à 2017, soit respectivement -9,9 et -5,6 prescriptions pour 100 enfants par rapport à 2016.

Ce rapport élaboré sur la base de l'exploitation des déclarations de ventes d'antibiotiques montre aussi que dans les établissements de santé depuis 10 ans:

- La consommation d'antibiotiques reste plutôt stable lorsqu'elle est rapportée à l'ensemble de la population française: autour de 1,7 doses pour 1 000 habitants et par jour sur l'ensemble des établissements de santé français, publics et privés (chiffre qui prend en compte toutes les situations d'utilisation : hospitalisation complète, hospitalisation de jour et rétrocession).

- En 2018, la quantité consommée dans 1 630 hôpitaux volontaires pour surveiller et analyser la consommation des antibiotiques au regard de l'exposition possible des patients (journées d'hospitalisation) est de 288 doses pour 1 000 journées d'hospitalisation.

- La quantité d'antibiotiques consommée dépend du type d'activités cliniques: elle est 2 à 3 fois plus élevée dans les services de maladies infectieuses et en réanimation qu'en médecine ou chirurgie. En effet, les patients hospitalisés dans ces services ont plus souvent besoin d'antibiotiques pour leur traitement.

- Pour la pédiatrie en 2018 le nombre de prescriptions d'antibiotiques ciblant les céphalosporines de 3e ou 4e génération ont été réduites de -2,9 prescriptions pour 100 enfants de moins de 4 ans et -2,1 prescriptions pour 100 enfants de 4 à 15 ans par rapport à 2017, soit respectivement -9,9 et -5,6 prescriptions pour 100 enfants par rapport à 2016.

5.3 Surveillance de la résistance en France et recommandations actuelles pour la prévention

En 2018, la mission nationale de surveillance et prévention de la résistance bactérienne aux antibiotiques en établissement de santé, Mission SPARES, a été confiée par Santé publique France aux CPIas Grand-Est, associé au CPIas Nouvelle Aquitaine, pour une durée de 5 ans, suite à un appel à projet. Cinq missions nationales ont été définies par un comité d'expert « Missions nationales Infections associées aux soins » (CMNIAS), et ont été déléguées pour la période 2018-2023 à 6 CPIas après appel à candidature.

Les missions sont:

- **Mission 1** « Surveillance et prévention de la résistance aux antibiotiques et des infections associées aux soins en soins de ville et en secteur médico-social » PRIMO, portée par le CPIas Pays de la Loire associé au CPIas Grand Est ;

- **Mission 2** « Surveillance et prévention de la résistance aux antibiotiques en établissements de santé » SPARES portée par le CPIas Grand Est associé au CPIas Nouvelle-Aquitaine ;

- **Mission 3** « Surveillance et prévention du risque infectieux lié aux actes de chirurgie et de médecine interventionnelle » SPICMI, portée par le CPIas Ile-de-France ;

- **Mission 4** « Surveillance et prévention des infections associées aux dispositifs invasifs » SPIADI portée par le CPIas Centre-Val de Loire ;

- **Mission 5** « Soutien aux actions de prévention : évaluation, formation, communication, documentation » MATIS portée par le CPIas Nouvelle-Aquitaine associé au CPIas Iles de Guadeloupe.

La réflexion scientifique du CMNIAS a pris en compte les missions des CPIas et de Santé publique France, et s'est appuyée sur un état des lieux de l'existant, et sur les résultats d'une consultation préalable des parties prenantes. Il a aussi intégré les objectifs du Programme national d'actions de prévention des IAS (Propias), de la feuille de route interministérielle « Antibiorésistance » et des programmes européens coordonnés par l'ECDC.

Pour la surveillance de la résistance aux antibiotiques et de la consommation d'antibiotiques en établissements de santé la mission SPARES remplace les réseaux ATB-Raisin et BMR-RAISIN qui fournissaient les données de surveillance de la consommation des antibiotiques et des résistances bactériennes en établissements de santé jusqu'en 2018. Elle a pour mission de surveiller la consommation des antibiotiques et les résistances bactériennes en établissements de santé, en utilisant un outil commun d'enregistrement des données à partir des logiciels métiers, avec un minimum de traitement préalable des données: l'outil ConsoRes. Tous les établissements de santé volontaires peuvent participer.

Aussi en 2018, la mission nationale de surveillance et prévention de la résistance bactérienne aux antibiotiques et des IAS en secteur de ville et établissements médico-sociaux, Mission PRIMO, a été confiée par Santé publique France au CPIas Pays de la Loire, associé au CPIas Grand-Est, pour une durée de 5 ans. La surveillance se base sur l'outil e-Medqual ville, tous les laboratoires de ville volontaires peuvent participer. La surveillance porte sur les données de résistance chez *E. coli*, *S. aureus* ainsi que *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella aerogenes*, *K. pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*.

Ces évolutions sont encourageantes et les efforts pour réduire les prescriptions d'antibiotiques inutiles ou inappropriées doivent être poursuivis.

Pour faire face à l'émergence de bactéries hautement résistantes aux antibiotiques émergentes (BHRe), la France sous l'égide du Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a émis en 2010 puis en 2013 des recommandations relatives à la maîtrise de leur diffusion. Celles-ci étaient complémentaires des recommandations de la Société française d'Hygiène Hospitalière (SF2H) de 2009 concernant la transmission croisée par contact et des plans nationaux traitant du bon usage des antibiotiques.

Les recommandations du HCSP de 2010 répondaient à une situation d'émergence de cas essentiellement sporadiques importés depuis l'étranger chez des patients hospitalisés puis rapatriés sur le territoire. Celles de 2013 marquaient une évolution liée à l'importation de cas en France faisant suite à des antécédents d'hospitalisation dans l'année sans rapatriement sanitaire direct, avec un début de circulation autochtone chez des patients sans notion de voyage à l'étranger dans des zones connues comme endémiques.

Des situations épidémiques plus ou moins bien maîtrisées ont été identifiées sur le territoire, notamment dans des centres hospitaliers universitaires (CHU) ou non et les établissements d'aval régionaux. Les ARS et les CCLin (Centre de Coordination de la lutte contre les infections nosocomiales) ainsi que leurs antennes régionales les Arlin (antennes régionales de lutte contre les infections nosocomiales) puis les CPIAS ont été intégrés aux démarches de maîtrise de la diffusion à une échelle territoriale régionale en tant que tutelles sanitaires et structures d'appui et d'expertise.

Le HCSP a produit entre 2010 et 2017 plusieurs avis et rapports relatifs aux BHRe. Ces recommandations et avis ont permis de répondre à une situation émergente avec principalement la détection et le signalement de cas sporadiques en provenance de l'étranger possiblement à l'origine de situations épidémiques dans quelques hôpitaux français. L'application de ces recommandations a permis de ne pas laisser s'installer en France une situation épidémiologique inquiétante comme dans d'autres pays d'Europe en particulier.

Donc dans un contexte d'évolution de l'épidémiologie et des connaissances sur les BHRe, en 2019 le HCSP actualise ses recommandations au travers de 12 fiches techniques portant notamment sur :

- Une analyse de risque pour adapter les mesures à la situation épidémiologique -
- La place du diagnostic microbiologique par PCR
- L'importance de mettre en place une détection informatisée et automatisée des porteurs de BHRe et de leurs contacts réhospitalisés
- La définition des conditions de suivi des patients contact en fonction de leur risque d'acquisition après exposition à un patient porteur de BHRe.

La prévention de la diffusion à partir de patients porteurs de BHRe se fait principalement par l'application des précautions standard mais aussi par la mise en place de précautions complémentaires contact. Les précautions standard doivent être systématiquement respectées par tous les professionnels de santé et pendant toutes prises en charge de tous patients.

Les précautions complémentaires contact (PCC) viennent s'ajouter aux précautions standard, elles sont à appliquer par les soignants devant tout patient porteur de BMR. Devant l'émergence persistante des BHRe, le constat a été fait que les précautions complémentaires

n'étaient pas suffisantes, et donc que des précautions encore plus ciblées devraient être utilisées pour les patients à risque d'infection ou de colonisation par des BHRe.

Sans remettre en question des recommandations qui ont montré leur efficacité lorsqu'elles sont déployées dans leur intégralité, il s'agit de définir une politique pragmatique de prévention et de surveillance des BHRe pour les établissements, basée sur une évaluation du risque, permettant à l'expertise locale d'opter pour des mesures adaptées à la situation.

Ce que l'on peut retenir de l'ensemble des initiatives mentionnées, est le caractère structurant de ces recommandations et leur efficacité pour limiter la diffusion des BHRe. Leur application permet de prendre en charge les cas sporadiques et de maîtriser les épidémies débutantes en limitant le nombre de cas secondaires et en assurant un suivi étroit des cas et de leurs contacts. La limitation de la survenue de cas secondaires est une mesure importante pour la maîtrise de la diffusion de ces bactéries hautement résistantes aux antibiotiques, et dépend de la mise en œuvre rapide et adaptée des mesures de dépistage et d'isolement des porteurs et des éventuels patients contact.

Les mesures préconisées sont très nombreuses, mais elles sont toutes nécessaires pour éradiquer et limiter l'épidémie, elles ont été mises en place dès l'apparition du premier cas et maintenues jusqu'à la fin de l'épidémie.

5.4 Principe de la prévention et maîtrise de la transmission croisée des BHRe

Il existe trois niveaux de recommandations (ou précautions) dans la maîtrise du risque de diffusion de microorganismes (**Figure 39**) :

- La base, avec l'application systématique et par tous des précautions standard (PS) d'hygiène, quel que soit le statut infectieux du patient pour limiter la transmission croisée

- Le niveau intermédiaire, avec les précautions complémentaires (PC) d'hygiène qui sont mises en place en cas de mise en évidence de BMR ou de pathologies infectieuses, contagieuses ou transmissibles (infections à *C. difficile*, gale, etc.). Pour les BMR, ce sont les PC de type contact (PCC) qui sont appliquées.

- Le niveau le plus élevé, avec les précautions spécifiques de type « BHR » (PSpBHRe), à mettre en place en fonction du type de résistance et des situations épidémiologiques locales.

Les ERG faisant parties des BHRe, dans le cas d'un patient colonisé ou infecté, les trois niveaux de précautions devront donc être respectés.

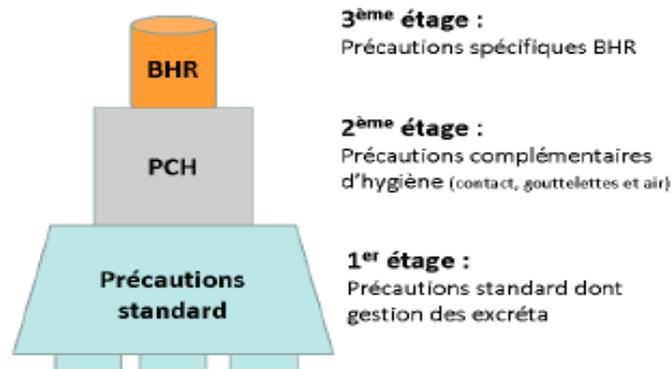


Figure 39. Représentation graphique des différents niveaux de mesures à appliquer pour maîtriser la diffusion de la transmission croisée, D'après Haut Conseil de Santé France 2013

5.4.1 Précautions Standard

Les précautions standard sont basées sur le postulat que le sang, les liquides biologiques, les produits d'origine humaine, la peau lésée et les muqueuses, peuvent être à risque de contamination par des microorganismes.

Les précautions standard (PS) doivent être appliquées par tous les soignants lors de tout soin à tout patient quel que soit son statut infectieux. Elles ont été recommandées officiellement dans la circulaire DGS/DH-n°98/249 du 20 avril 1998.

Les PS sont les précautions de base indispensables pour la réalisation de soins aux patients afin d'éviter la transmission de microorganismes. Le respect de l'hygiène des mains avec l'utilisation des produits hydro-alcooliques demeure la mesure principale, mais d'autres mesures d'hygiène de base sont aussi à mettre en place comme le respect des techniques de soins, l'hygiène du patient, la gestion du matériel, la maîtrise de l'environnement, l'organisation des soins, la tenue vestimentaire du personnel, mais aussi la gestion des excréta. La Société française d'hygiène hospitalière (SF2H) détaille ces principes dans son guide intitulé «Surveiller et prévenir».

Nous pouvons résumer les PS en 3 principes de bases à respecter:

- Environnement sûr: nettoyage et désinfection de l'environnement, gestion du linge, des déchets et des excréta,
- Soins sûr hygiène des mains et utilisation adapté des équipements de protections individuelle (EPI),
- Asepsie: hygiène des mains, antiseptie de la peau et des muqueuses, qualité dans l'introduction des dispositifs médicaux (Usage Unique (UU), stérile ou pas, gestion des dispositifs médicaux réutilisables.

En juin 2017 une actualisation des précautions standard a fourni un référentiel unique, consolidé et actualisé du 32 recommandations réparties en 7 axes pour renforcer toute démarche de prévention du risque infectieux et de l'antibiorésistance et pour tous les secteurs de soins (**Figure 40**).

- Nouveau ■ 1. **Champ d'application & stratégie de mise en œuvre**
- 2. **Hygiène des mains**
- 3. **Equipements de protection individuelle**
- Nouveau ■ 4. **Hygiène respiratoire**
- 5. **Prévention des AES**
- Nouveau ■ 6. **Gestion des excréta**
- 7. **Gestion de l'environnement**



Figure 40. Les 7 axes des précautions standard, D'après Haut Conseil de Santé France 2017

5.4.2 Précautions Complémentaires « Contact »

Dans le contexte de l'émergence de souches de microorganismes résistantes aux antibiotiques ou particulièrement virulentes, développant des épidémies sur le territoire national, le CTINILS, saisi par l'InVS, a mandaté la SFHH pour mettre à jour les recommandations de prévention de la transmission croisée des agents infectieux lors des soins. Ces recommandations ont pour objet d'actualiser d'une part les précautions standard, au vu de la place réservée maintenant aux produits hydro-alcooliques dans l'hygiène des mains et d'autre part les précautions complémentaires de type contact.

L'indication médicale des PCC pour un patient porteur de BMR (SARM, EBLSE) ajoute aux PS la prise en charge dans une chambre individuelle et l'identification sur la porte de la chambre et dans le dossier médical du patient de ce portage. L'utilité d'un dépistage systématique des BMR dans le tube digestif (ex. entérobactéries productrices de BLSE) est limitée à des services à risque en fonction de l'épidémiologie microbienne du secteur ou au cours d'une épidémie. Il n'est, en effet, ni possible ni licite de dépister chaque patient vis-à-vis du risque de portage BMR. Une mauvaise observance des PS met en défaut leur efficacité. A contrario, un haut niveau d'observance minimise le risque de transmission croisée. Il persiste de nombreux mésusages des gants. La nature des PCC a été récemment revue; la modification essentielle pour les BMR est de ne plus recommander le port de gants pour les contacts avec l'environnement et la peau saine, alors que le placement en chambre individuelle, l'identification rapide et la signalisation du portage, le port de tablier pour tous les contacts directs avec le patient et l'utilisation de petit matériel dédié au patient sont conservés.

Il s'agit majoritairement de PC de type contact (PCC), mais elles peuvent être complétées par des mesures de type «gouttelettes» ou «air». La mise en précautions complémentaires est soumise à une prescription médicale, elles viennent s'ajouter aux précautions standard. Les PCC sont mises en place pour tout patient porteur de BMR pour lutter contre le risque de transmission croisée.

Les PCC impliquent une prise en charge des patients dont les principes sont les suivants:

- La mise en chambre individuelle du patient
- signalisation pour tous les intervenants

- soins personnalisés et regroupés par opposition aux soins en série
- petit matériel dédié dans la chambre
- selon les cas, renforcement de la maîtrise de l'environnement

Il est à noter que ces PCC sont susceptibles d'impacter l'organisation des soins.

L'étude de Tenorio en 2001 confirme le bénéfice du port de gant par les soignants, mais que le seul port de gant n'est pas suffisant pour maîtriser la transmission croisée. La recommandation est « une paire de gants pour un soin » et chaque retrait de gants est accompagné d'un geste d'hygiène des mains. En effet, le port de gants en excès peut contribuer à diminuer l'observance des gestes d'hygiène des mains. Le port de gants en excès peut de plus s'avérer source de contamination des surfaces (matériel biomédical, respirateur, clavier informatique, etc.) L'utilisation des solutions hydro-alcoolique par les équipes de soins avant et après les soins est indispensable dans la maîtrise de la transmission croisée. Les solutions hydro-alcoolique présentent une grande efficacité, une action rapide, une bonne tolérance et facilité d'utilisation (162).

Concernant la stratégie de gestion des excréta elle doit être particulièrement définie car le tube digestif représente le principal réservoir de bactéries commensales potentiellement résistantes aux antibiotiques. La maîtrise de l'environnement avec un bionettoyage efficace est également un élément clé pour limiter les risques de contamination des mains des soignants lors de contacts avec l'environnement et la transmission croisée.

5.4.3 Précautions spécifiques de type « BHR »

Les patients concernés par les mesures spécifiques sont en particulier les patients porteurs ou infectés par des BHRe, en raison du risque d'impasse thérapeutique et de leur potentiel de diffusion.

Lors de la prise en charge des patients porteurs de BHRe, sous la responsabilité de la CME et en lien avec la direction de l'établissement de soins, l'expérience et la réactivité de l'EOH sont essentielles à la fois pour investiguer mais aussi pour mettre en place des mesures de contrôle, dans le cadre du plan local ou régional de maîtrise des épidémies.

Pour chaque cas et en fonction du contexte local, le niveau de risque doit être évalué, avec l'appui de l'EOH. Le niveau de risque, faible, moyen ou élevé (rapport HCSP, annexe 1, chapitre 2.2) dépendra du type de germe à l'origine du portage ou de l'infection, de la définition du patient (rapport HCSP, annexe 1, chapitre 2.1.4) et du moment de la détection de la BHRe (dès l'admission, en cours d'hospitalisation), de la filière de soins et de l'organisation du service (unité) concerné. D'autres facteurs liés au contexte local et/ou régional pourront intervenir. Le référent antibiotique, voire l'EOH doivent être consultés pour la mise en route concertée d'un traitement antibiotique chez un patient colonisé ou infecté. Les modalités de prise en charge sont dépendantes de l'évaluation du risque : une même situation pourra être prise en charge différemment selon le contexte.

Selon les modalités de prise en charge du patient porteur de BHRe depuis son admission, différents niveaux de risque de devenir porteur de BHRe pour un patient contact peuvent être établis :

- risque faible si le patient a été pris en PCC dès son admission ;

- risque moyen si le patient porteur a été identifié au cours d'hospitalisation, le risque devenant faible si aucun cas secondaire n'a été identifié après 3 dépistages ;

- risque élevé si au moins un patient porteur (cas secondaire) a été identifié parmi les patients contact (situation épidémique), ce risque redevenant moyen si la situation épidémique est complètement maîtrisée

Les PSpBHRe sont faites pour accentuer le niveau d'hygiène, et par conséquent essayer de réduire d'autant le risque de transmission croisée.

Les principales actions à mettre en place pour les PSpBHRe:

- Isolement en chambre individuelle ;
- Hygiène des mains par friction hydroalcoolique ;
- Renforcement de la maîtrise de l'environnement y compris du matériel ;
- Port de surblouse et de gants à usage unique ;
- Dépistage rectal.

Le dépistage des éventuels patients porteurs de BHRe sera organisé en fonction de niveaux de risque.

La mise en place d'un dépistage pour la recherche de cas secondaire a deux objectifs:

- permettre un état des lieux de la transmission possiblement déjà avérée en cas de découverte fortuite d'un porteur de BHRe. Dans ce but, la notion de cercles concentriques partant des patients les plus à risque d'avoir été exposés ou les plus facilement accessibles au dépistage (patients encore présents dans l'établissement) peut guider la stratégie de dépistage

- s'assurer de l'efficacité des mesures de contrôle en cas de prise en charge d'un patient déjà connu porteur en l'absence d'équipe dédiée d'emblée.

Plusieurs études ont montré l'efficacité de mesures strictes incluant la prise en charge de patient par du personnel dédié, au niveau d'un établissement, entre plusieurs établissements ou à l'échelle d'un pays.

Par exemple les hôpitaux de Paris (APHP: Assistance Publique-Hôpitaux de Paris) ont essayé d'anticiper la production de recommandations pour limiter la diffusion des EPC en 2009. En 2008, il était déjà question de dépister et d'isoler tous les patients porteurs d'ERG et/ou d'EPC transférés d'un hôpital d'un pays étranger. Les recommandations de 2009 de l'APHP comportaient (figure55):

- L'isolement des porteurs
- L'arrêt du transfert des porteurs et des contacts
- Le dépistage et l'isolement des contacts, y compris ceux déjà transférés au moment de la découverte du premier cas
- Le dépistage des contacts 1 fois/semaine jusqu'à leur sortie
- En cas d'épidémie, le regroupement des patients dans 3 secteurs distincts avec du personnel dédié: patients porteurs («secteur des cas»), patients contact («secteur des contacts»), nouveaux admis («secteur indemne»).
- L'identification des réadmissions des cas et des contacts

Grâce à la mise en place des mesures « BHRé », en 2008 et 2009, ils ont réussi à réduire significativement le nombre de cas par épisode et donc la durée des épisodes (**Figure 41**).

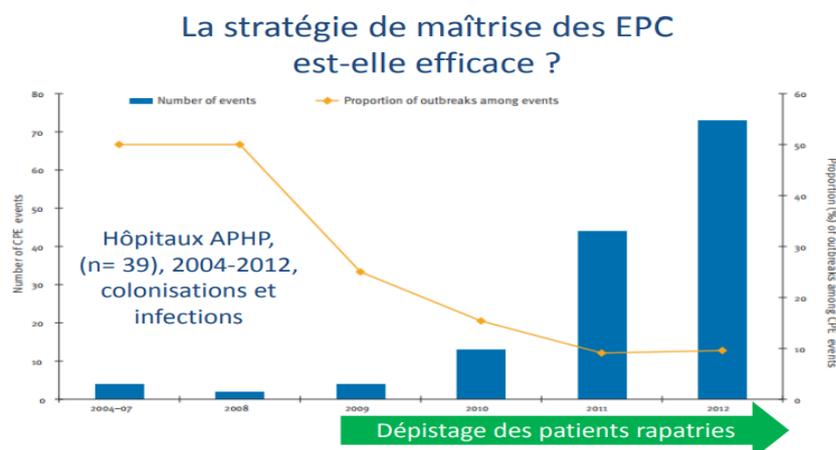


Figure 41. Nombre d'entérobactéries productrices de carbapénèmases par rapport aux nombres de cas secondaires APHP: Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

En résumé, pour un patient porteur de BHRé, les précautions se surajoutent aux précautions standard = PS+PCC+PSpBHRé.

La détection et l'identification précoce des patients porteurs de BHRé ainsi qu'une communication efficace entre les acteurs concernés représentent la clef dans le suivi et la diffusion de ces BHRé. Repérer les patients à risque d'être porteurs est essentiel pour permettre de mettre en place des mesures de prévention qui sont d'autant plus efficaces qu'elles sont appliquées tôt. En effet, le système d'information hospitalier joue ici un rôle essentiel pour identifier ces patients dès leur admission, une fois repérés, les patients à risque seront placés en chambre individuelle, en précautions complémentaires contacts et dépistés (écouvillon rectal-ER ou coproculture).

La politique de recherche de BHRé dans les établissements de santé doit reposer sur le dépistage de patients présentant des facteurs de risque de portage. Pour les patients dont une BHRé sera découverte de manière fortuite, c'est à dire sur un prélèvement à visée diagnostique, les recommandations seront les mêmes que pour les patients positifs à BHRé lors d'un dépistage rectal.

Les patients suspects d'être porteurs sont ceux ayant été hospitalisés dans l'année précédente à l'étranger, ceux étant déjà connu porteur de BHRé dans le passé et réadmis à l'hôpital et ceux ayant été en contact avec un patient porteur de BHRé.

Dans la lutte contre les organismes résistants aux antibiotiques, les professionnels de santé, les vétérinaires et les organismes de santé publique doivent adopter une approche qui s'articule autour de plusieurs axes : prévention, traitement, gestion des épidémies, suivi et formation. Les mesures d'hygiène visant à limiter la transmission croisée des BMR ont fait la preuve de leur efficacité et pour l'instant, grâce à des mesures de contrôle plus exigeantes, la transmission des ERG et des EPC importées de l'étranger est contenue (**Tableau 5**).

	Equipe dédiée des l'admission	PCC dès l'admission sans équipe dédiée	Retard à la mise en place des PCC	Epidémie
Situation épidémiologique	Admission d'un patient connu porteur	Admission d'un patient connu porteur ou patient hospitalisé à l'étranger	Découverte fortuite	Au moins un cas secondaire
Précautions hygiène	<ul style="list-style-type: none"> Chambre individuelle avec WC dès l'admission PCC 	<ul style="list-style-type: none"> Chambre individuelle avec WC dès l'admission PCC 	<ul style="list-style-type: none"> Chambre individuelle avec WC PCC 	<ul style="list-style-type: none"> Chambre individuelle avec WC PCC
Organisation des soins	<ul style="list-style-type: none"> Renforcement en personnel paramédical Personnel dédié 	<ul style="list-style-type: none"> Renforcement en personnel paramédical Personnel dédié. Si impossible, « marche en avant » 	<ul style="list-style-type: none"> Renforcement en personnel paramédical Personnel dédié. Si impossible, « marche en avant » 	<ul style="list-style-type: none"> Renforcement en personnel paramédical 3 secteurs distincts avec personnels dédiés pour les porteurs, les contacts, les indemnes
Transfert porteur	Limité au strict nécessaire	Limité au strict nécessaire	Limité au strict nécessaire	Arrêté
Dépistages contacts	Non obligatoire, selon l'appréciation et l'analyse de risque de l'EOH	Hebdomadaires, tant que le porteur est présent + 1 dépistage hors exposition	Hebdomadaires, 3 fois, puis selon modalités de prise en charge du porteur	Hebdomadaires
Transferts contacts	Possibles	<ul style="list-style-type: none"> Possibles Si transfert, PCC + 1 dépistage hors exposition 	<ul style="list-style-type: none"> Arrêtés jusqu'à 3 dépistages des contacts Possibles après 3 dépistages négatifs : PCC + 1 dépistage hors exposition 	Arrêtés jusqu'au contrôle de l'épidémie (cf. fiche 4)
Admissions	Poursuivies	Poursuivies	Poursuivies	<ul style="list-style-type: none"> Poursuivies dans le secteur « indemnes » Arrêtées dans secteurs « porteurs » et « contacts »
Identification informatique en cas de réadmission	Porteur	Porteur	Porteur et contacts non dépistés	Porteurs et contacts
Antibiotiques	Limités au strict nécessaire Après avis référent	Limités au strict nécessaire Après avis référent	Limités au strict nécessaire Après avis référent	Limités au strict nécessaire Après avis référent

Tableau 5. Les principales mesures de maîtrise de la transmission croisée à partir d'un patient détecté porteur de BHRe en fonction des différentes situations, D'après HCSP 2013

PARTIE II: Notre étude

1 But de l'étude

La diffusion de bactéries hautement résistantes aux antibiotiques (BHR) en France durant les cinq dernières années constitue une urgence sanitaire à l'aube de l'ère post-antibiotique. En effet, ces bactéries ont largement diffusé au niveau mondial et le risque est, à court terme, de ne plus pouvoir traiter efficacement les patients infectés par ces agents infectieux. La maîtrise de la diffusion des bactéries multi- ou hautement résistantes (BMR ou BHR) aux antibiotiques repose sur une double stratégie de réduction de la prescription des antibiotiques et de prévention de la diffusion à partir des patients porteurs. Le challenge important dans la maîtrise de la diffusion de ces BHR pour l'ensemble des professionnels de santé est représenté par la capacité à détecter et identifier précocement les patients porteurs de BHR et à assurer leur suivi, à travers une communication efficace entre tous ces acteurs concernés.

Dans cette partie, nous décrivons la gestion de l'épidémie à ERV à laquelle le CH de Périgueux a dû faire face et toutes les problématiques rencontrées lors de ces épisodes. Nous allons nous attacher à faire le comparatif entre les recommandations du Haut Conseil de Santé Publique (HCSP) (2013) et les recommandations mises en place par l'équipe opérationnelle en hygiène (EOH) du CH de Périgueux.

1.1 Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective à visée descriptive et analytique. L'étude a porté sur les souches bactériennes d'*E. faecium* vancomycine résistante retrouvées au cours de l'épidémie qui a touché le CH de Périgueux pendant la période allant de mars 2018 à juin 2019.

1.2 Contexte et départ de l'épidémie

L'Hôpital du Centre Hospitalier de Périgueux, établissement de santé publique de référence, pour le département de la Dordogne (420 000 habitants) regroupe la plupart des spécialités médicales et chirurgicales. Établissement support du Groupe Hospitalier de Territoire de la Dordogne il est doté de 551 lits court-séjours, 109 lits en psychiatrie, 66 lits en SSR, 547 en EHPAD et USLD. L'étude que nous avons réalisée s'est déroulée au niveau du laboratoire de microbiologie de l'hôpital.

L'épidémie s'est déroulée sous forme de 3 vagues, ayant impacté plusieurs services médicaux (**Figure 42**):

- Printemps-Eté 2018 (Médecine Interne-Maladies Infectieuses, Centre Hospitalière de LANMARY, Réanimation, Court Séjour Gériatrie et Médecine Polyvalente)
- Hiver 2018-2019 (Pneumologie, Médecine Interne-Maladies Infectieuses et Soins de suite et de réadaptation)
- Printemps- été 2019 (Court Séjour Gériatrique Chirurgie digestive et Pneumologie)

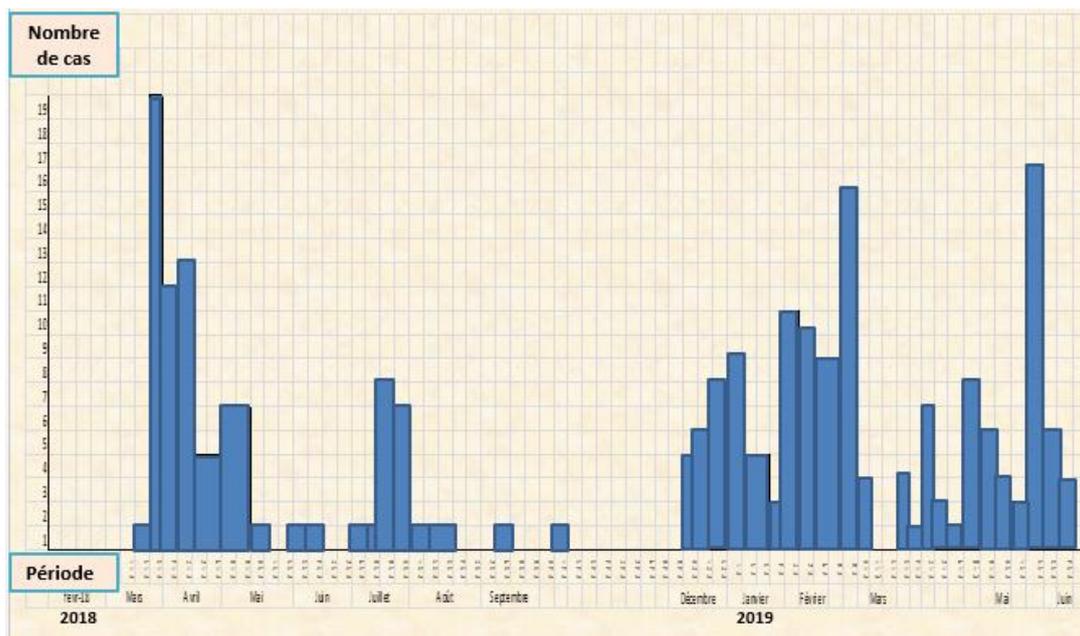


Figure 42. Chronologie de l'épidémie ERG au CH de Périgueux

Dans ce contexte de diffusion de bactéries hautement résistantes aux antibiotiques (BHR) en France, le Haut Conseil de la santé publique a élaboré un guide actualisant et harmonisant l'ensemble des recommandations existantes concernant la prévention de la transmission croisée des BHR émergentes (BHRé) ciblant en 2013 les Entérobactéries productrices de Carbapénèmases (EPC) et *E. faecium* résistant aux glycopeptides (ERG). Ces recommandations rappellent les principes de la maîtrise de la transmission croisée (précautions standard, précautions complémentaires d'hygiène, précautions spécifiques BHRé), les techniques microbiologiques à mettre en œuvre ainsi que l'importance de la gestion des excréta. Ce guide présenté sous forme de fiches opérationnelles a été le pilier de la stratégie adoptée au CH de Périgueux pour la maîtrise de cette épidémie.

Pour le secteur microbiologie du laboratoire du CH de Périgueux l'apparition de cette épidémie a représenté un grand défi en raison de la charge de travail accrue impactant une équipe avec un personnel polyvalent déjà réduit.

1.3 Stratégie mise en place

Le point de départ de l'épidémie est représenté par un patient de 48 ans qui a été hospitalisé le 23 mars 2018 dans le service de Médecine Interne-Maladies Infectieuses sans avoir la notion d'une éventuelle hospitalisation à l'étranger. Le 24 mars un *E. faecium* Vancomycine Résistant et Tétracycline Sensible (Phénotype VanB) a été isolé à partir d'un ECBU et le laboratoire a prévenu le service clinique et l'équipe d'hygiène. Dès le jour du résultat le patient a été mis en chambre individuelle avec des précautions complémentaires << contact >> PCC selon le protocole. Une fois le patient identifié porteur, les mesures de prévention de la transmission croisée reposant sur les PCC complétées par des mesures organisationnelles dans l'unité ont été mise en place.

Dans les jours suivants une stratégie de dépistage de cas secondaire/contact a été mise en place ayant deux objectifs :

- réaliser un état des lieux de la transmission.
- s'assurer de l'efficacité des mesures de contrôle.

Le dépistage répété des patients contact permet ainsi d'identifier les cas secondaires éventuels. De nombreuses études démontrent l'importance du dépistage des contacts dans le contrôle des épidémies à BHRe.

Conformément aux recommandations du HCSP 2013 rubrique „Découverte « fortuite » d'un patient porteur de BHRe en cours d'hospitalisation ” après la découverte de notre cas index dans le service Médecine Interne-Maladies Infectieuses il faut:

- Arrêter les transferts des patients de l'unité (porteur et patients contact) vers d'autres services ou d'autres établissements de santé (ES). Les retours au domicile sont autorisés.

- Identifier les contacts présents, les dépister.

- Identifier les contacts déjà transférés dans d'autres services / ES avant la découverte du porteur

- Placer ces contacts en PCC et débiter leur dépistage

- Programmer au moins 2 dépistages des contacts à une semaine d'intervalle, sauf si sortie à domicile.

- Ne pas transférer les contacts dans d'autres unités ou ES.

L'objectif de ces mesures est de limiter le risque de création de foyers épidémiques secondaires.

Au sein du CH de Périgueux une stratégie de dépistage des cas contacts a été mise en place conformément aux recommandations du Centre de Prévention des Infections Associées aux Soins Nouvelle Aquitaine (CPIAS) avec pour but de faciliter la décision de mise en place ou non d'un cohorting. La recherche des cas contacts a été déclenchée dans tous les services cliniques concernés, sous la coordination de l'équipe opérationnelle d'hygiène. En conséquence chez les patients hospitalisés dans ces services, deux prélèvements par écouvillonnage rectal ont été effectués à 3 jours d'intervalle pour la recherche d'ERV.

Si des patients porteurs ou contacts devaient être transférés dans un établissement de santé ou médico-social, la mention de leur statut (par l'établissement d'amont ou le médecin traitant) devait obligatoirement accompagner leur admission. Le statut de patient contact pouvant être levé à l'issue de la réalisation d'un ou plusieurs dépistages post-exposition par écouvillonnage rectal ou prélèvement de selles en fonction du contexte et du moment de son hospitalisation selon les situations suivantes:

- Contact sortant d'un service : dépistage par technique rapide (PCR) si sortie vers un autre service ou un autre établissement ; Culture si sortie au domicile.

- Contact entrant dans un service: PCR si chirurgie ambulatoire ou intervention au bloc opératoire, psychiatrie; Cultures si hospitalisation complète
- Si sortie du service à risque datant 1 an + 1 jour: aucun dépistage

1.4 Matériels et méthodes utilisées par le laboratoire durant cette épidémie

Le HCSP recommande l'utilisation de milieux gélosés sélectifs pour la recherche d'ERV, ainsi que la détermination de la CMI de la vancomycine et de la téicoplanine vis-vis de ces souches. Le laboratoire doit être en mesure d'identifier les souches, seules les souches d'*Enterococcus faecium* résistantes à la vancomycine et/ou à la téicoplanine sont considérées comme BHRe. Le mécanisme de résistance devra aussi être recherché, pour déterminer si la résistance est liée au gène *vanA* ou *vanB*. La découverte d'un ERV fait l'objet d'un signalement externe aux autorités et référents sanitaires (ARS, CPISA, Santé Publique France) via le portail de déclaration e-sin.

Pour un laboratoire, le choix d'un milieu chromogène est fonction des performances du milieu, de la nature des prélèvements ainsi que de la fréquence d'isolement du pathogène. Dans le cadre du dépistage des ERG, au cœur d'un phénomène épidémique, le milieu de détection utilisé se devait d'être sensible (détection de tous les porteurs), spécifique (en particulier ne générant pas de faux positifs, cela pouvant entraîner une fausse alerte, et surtout en la mise en isolement d'un patient non porteur dans un secteur dédié ERG+), et devait permettre le rendu des résultats en un temps minimum (24-72 h). Fiabilité, facilité de lecture, rapidité mais aussi absence d'interférence avec la technique de PCR mise en place, ont été les principaux critères de notre évaluation.

Le dépistage des ERG se fait essentiellement à partir d'écouvillonnages rectaux (ER), dans le cadre du dépistage hebdomadaire dans les services hébergeant des patients porteurs, mais aussi dans le cadre du dépistage entrée/sortie dans les Services les plus à risque, ou connus comme ayant hébergé des patients porteurs. Après une brève revue de la littérature et une présentation succincte des différents milieux chromogènes étudiés, nous présenterons les résultats de notre évaluation, à la fois sur des isolats cliniques parfaitement identifiés, mais aussi dans le cadre réel d'utilisation de ces milieux, à partir d'écouvillons rectaux.

Peu de milieux spécifiques pour la détection des ERG existaient jusqu'à très récemment. L'émergence et la dissémination de ces pathogènes en milieu hospitalier a conduit les fabricants à la recherche de nouveaux milieux plus spécifiques, plus sensibles, tout en améliorant la facilité de lecture. Les milieux se distinguent par les agents sélectifs contenus (antibiotiques, antifongiques), la présence ou non de substrat chromogène, le délai de lecture, la nécessité de tests complémentaires.

Trois études qui ont comparé le milieu chromID VRE (bioMérieux) à une gélose type bile-esculine-azide contenant 6 mg/L de vancomycine, ont montré des performances variables de ce milieu, cependant supérieures à celles du milieu bile-esculine: sensibilité 86,6-96,8%, spécificité 73,9-100%, valeur prédictive positive (VPP) 75% (pour *E. faecalis*) à 92,7% (pour *E. faecium*). Elles ont toutes conclu à l'avantage de ce milieu par comparaison au milieu classique: identification présomptive *E. faecium* / *E. faecalis*, pas de croissance des entérocoques

naturellement résistants aux glycopeptides, pas de tests complémentaires (hormis une coloration de Gram) et lecture possible dès 24 h d'incubation (163-165).

Les deux types de prélèvement les plus adéquats dans le cadre d'un dépistage de portage intestinal sont les selles et les écouvillons rectaux, chacun ayant leurs avantages et inconvénients (**Tableau 6**) (166). L'étude de Ieven *et al.* a retrouvé une prévalence de 16,9% de portage lorsque l'étude est réalisée sur selles, contre 5,7% sur écouvillons rectaux. Ils ont attribué cette différence à un probable biais de recueil sur ER (167). Il est donc indispensable de bien vérifier que l'ER reçu est « conforme », c'est à dire enduit de selles. Ne pas oublier non plus, que de tels prélèvements peuvent avoir un impact psychologique fort sur le patient (refus) voire sur le personnel soignant, des cas de refus de réalisation ayant déjà été observés.

	Selles	Ecouvillon rectal
Avantages	<ul style="list-style-type: none"> • Densité des ERG plus importante = moins de faux négatifs • Possible recueil chez patients sous chimiothérapie, radiothérapie ou transplantés de moelle osseuse • Possible conservation par congélation • Rares cas d'inhibition de la PCR 	<ul style="list-style-type: none"> • Facile à réaliser • Très utile quand grand nombre d'échantillons à tester • Moins de faux positifs
Inconvénients	<ul style="list-style-type: none"> • Recueil plus contraignant • Traitement fastidieux quand les prélèvements sont répétés et en grand nombre • Nombreux faux positifs (spécificité faible) 	<ul style="list-style-type: none"> • Risque plus élevé de faux négatifs (quantité ERG moindre) • Contre-indiqué chez patients sous chimiothérapie, radiothérapie ou transplantés de moelle osseuse • Inhibition plus fréquente de la PCR, nécessite une double extraction

Tableau 6. Avantages et inconvénients des deux types de prélèvements envisageables pour le dépistage du portage intestinal d'ERV

Le laboratoire du CH de Périgueux reçoit les prélèvements rectaux prélevés sur écouvillons avec milieu de transport de type Sigma Transwab® (milieu amiès liquide). Après vérification visuelle de la présence de matières fécales sur l'écouvillon (signe la bonne réalisation du prélèvement) l'ensemencement est réalisé directement sur gélose sélective chromID VRE (BioMerieux).

La gélose ChromID™ VRE contient deux substrats chromogènes et un mélange d'antibiotiques (dont vancomycine 8 mg/L) permettant :

- la croissance spécifique et sélective des ERV ;

- l'identification présomptive de *E. faecium* et *E. faecalis* par la coloration caractéristique des colonies: *E. faecium* : coloration violette des souches par production de β -galactosidase *E. faecalis* : coloration bleu-vert des souches par production d' α -glucosidase.

Le mélange sélectif permettant d'inhiber :

- les souches d'entérocoques ne présentant pas de résistance acquise à la vancomycine ;

- les espèces d'entérocoques présentant une résistance naturelle à la vancomycine (phénotype VanC : *E. gallinarum*, *E. casseliflavus/flavescens*)
- la plupart des bactéries à Gram -, à Gram +, levures et moisissures.

Les limites du test suggérées par le fabricant sont les suivantes:

- Certaines souches d'entérocoques autres que *E. faecium* et *E. faecalis* et présentant une résistance acquise à la vancomycine de phénotype rare (ex : *E. gallinarum vanA*) peuvent se développer sur le milieu en donnant des colonies violettes ou vertes.
- Certains microorganismes autres que les entérocoques (dont levures et bacilles à Gram -) peuvent se développer sur le milieu en formant des colonies caractéristiques avec un aspect morphologique généralement différent.
- Le développement est fonction des exigences propres à chaque microorganisme. Certaines souches de *E. faecium* ou *E. faecalis* présentant une résistance à la vancomycine (ERV) mais ayant des exigences spécifiques (substrat, température, atmosphère d'incubation) peuvent ne pas se développer ou ne pas donner des colonies caractéristiques.
- Dans le cas d'un ensemencement direct et après 48 h d'incubation, si l'inoculum est particulièrement chargé, il est possible d'observer au point d'inoculation des colonies caractéristiques de *E. faecium* ou *E. faecalis* sensibles à la vancomycine.
- Du fait d'un niveau de résistance à la vancomycine moins élevé, les entérocoques de phénotype VanB peuvent ne présenter des colonies caractéristiques qu'à 48 h d'incubation

Donc le milieu ChromID™ VRE est spécifique et sélectif des ERV, et donne des colorations spécifiques des colonies avec une première lecture après 24h d'incubation et une lecture finale à 48h (**Figure 43**).

Les colonies suspectes sur la gélose sont identifiées par spectrométrie de masse Maldi-Tof (microflex Bruker) fournissant des J1 une forte suspicion d'ERV. La confirmation de la résistance aux glycopeptides est réalisée par l'automate VITEK2 (galerie AST P606) complétée en cas de doute par une CMI (E test Vanco-Teico).

- **bleu-vert** pour *E. faecalis*
- **violet** pour *E. faecium*

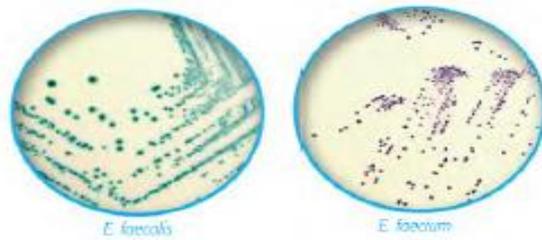


Figure 43. Représentation d'ERV isolés à partir de selles sur gélose chrom ID ERV

Initialement réservée au domaine de la recherche, la spectrométrie de masse de type MALDI-TOF fait, depuis peu de temps, son apparition dans les laboratoires de microbiologie. L'intégration de cette machine dans le système du fonctionnement de notre laboratoire pendant l'épidémie ERV a montré son bénéfice. L'essor de cette technologie est lié à la grande précision et à la rapidité d'identification des bactéries, levures mais aussi champignons, à son utilisation aisée, à la simplicité de son intégration en routine dans les laboratoires et au faible coût des analyses permettant au final d'optimiser la prise en charge des patients (**Figure 44**).

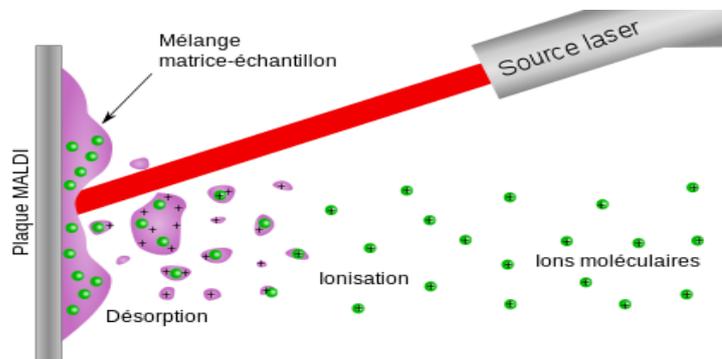


Figure 44. Principe d'une source MALDI

A côté de la culture, un screening rapide (45mn) a été largement utilisé avec la recherche directement sur écouvillons rectaux des gènes *vanA* ou *vanB* avec l'automate GeneXpert.

Le système GeneXpertR de PCR en temps réel intègre et automatise le traitement de l'échantillon (lyse et extraction), l'amplification des acides nucléiques et la détection des

séquences cibles (séquences génétiques associées à la résistance à la vancomycine/téicoplanine *vanA*, *vanB*). Les kits contenant les réactifs nécessaires à l'extraction et à l'amplification sont jetables et à usage unique. Le kit XpertR *vanA/vanB* (Cepheid) comprend les réactifs prêts à l'emploi pour la détection des gènes de type *vanA* et *vanB* (Figure 45).



Figure 45. Biologie Moléculaire: XpertR *vanA/vanB* (Cepheid)

1.5 Les étapes de l'épidémie

1.5.1 1^{er} vague Printemps-Eté 2018

En lien avec le travail du Haut Conseil de la santé publique (HCSP) sur l'actualisation des recommandations pour la maîtrise de la diffusion des bactéries hautement résistantes aux antibiotiques (BHR) et aussi selon les recommandations CPIAS, l'EOH a déclenché l'enquête pour la recherche des cas contacts après la découverte du premier cas le 24 mars 2018. Elle s'est rendue dans le service de Médecine Interne-Maladies Infectieuses afin de former et d'informer le personnel de soin sur la mise en place des précautions spécifiques pour les BHR.

Dès le jour du résultat le patient index est mis en chambre individuelle avec des précautions complémentaires << contact >> PCC selon le protocole.

La découverte d'au moins 3 cas secondaires au sein du service a entraîné la mise en place d'un secteur de cohorting sur une des deux ailes pendant 5 semaines. Ce secteur avec personnel dédié a pu accueillir pendant la période d'ouverture des patients porteurs ERV d'autres services et sans modification de la prise en charge principale.

La stratégie de dépistage des cas contacts pendant la première vague a été la suivante : utilisation dans un premier temps de 2 cultures à 72 heures d'intervalle sur des milieux géloses sélectifs (ChromID™ VRE à partir d'écouvillons rectaux/périanaux ou de la réalisation si suspicion d'*Entérocoque Vanco-R* d'une identification par spectrométrie de masse Maldi-Tof (microflex Bruker) (complété au début de l'épidémie par un antibiogramme avec l'automate

VITEK 2 (carte AST P 606) associé à la mesure de la CMI aux glycopeptides (Etest) pour confirmer la résistance à la Vancomycine).

Pour les 2 autres épisodes de l'épidémie, la PCR, directement sur écouvillon rectal a été utilisée en 1^{ère} intention. En cas de détection du gène VanB (PCR positive) une culture pour confirmer la présence d'*E. faecium* est réalisée directement à partir de l'écouvillon initial mais aussi après enrichissement de 72 H en bouillon sélénite.

L'identification des patients contacts à partir du premier cas en mars 2018 a conduit à constituer une cohorte de 86 porteurs (septembre 2018) principalement concentrée dans les services de Médecine Interne-Maladies Infectieuses, le Centre Hospitalière de LANMARY, la Gériatrie et la Médecine Polyvalente (Figure 46).

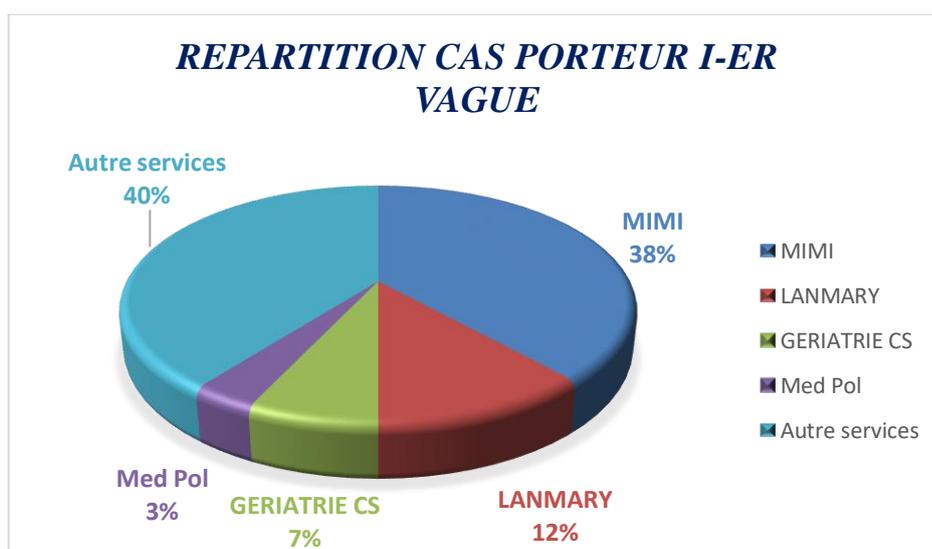


Figure 46. Répartition porteurs par service pendant 1er vague BHRé

1.5.2 II^{ème} vague Hiver 2018-2019

La deuxième vague BHRé sur le CH de Périgueux a eu lieu pendant l'hiver 2018-2019 avec 54 cas porteurs recensés et localisés dans les services de Pneumologie, Médecine Interne-Maladies Infectieuses (MIMI) et Soins de suite et de réadaptation (Figure 47).

Les deux services les plus touchés par la présence des ERV ont été le service de Pneumologie avec la diffusion des ERV à partir d'un patient connu porteur et le service de Soins de Suite et de Réadaptation Fonctionnelle. Il n'y a pas eu de mise en place de stratégies de cohorting au sein du service de Pneumologie car passant par une période de restructuration, il ne disposait seulement que de 4 chambres individuelles. En MIMI, le nombre de patients présents concomitamment n'ayant été jamais supérieur à 3, le cohorting n'a pas été effectué. Concernant le SSR la mise en place du cohorting n'a été faite qu'après demande écrite du Directeur de l'ARS Nouvelle Aquitaine.

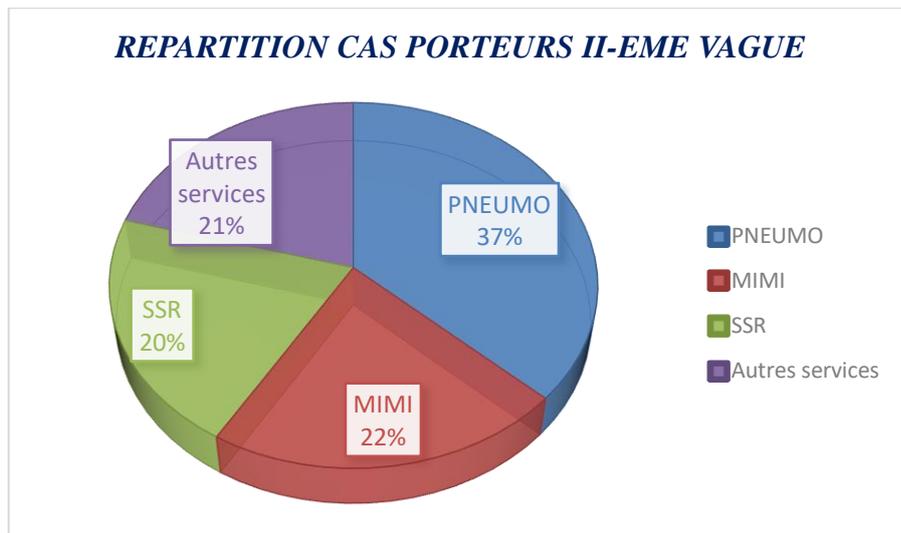


Figure 47. Répartition porteurs par service pendant IIeme vague BHRe

1.5.3 III^{eme} vague Printemps 2019 (Chirurgie digestive et Court Séjour Gériatrique)

La troisième vague BHRe sur le CH de Périgueux a eu lieu au Printemps 2019 avec au 3 juin 2019 54 cas porteurs localisés dans les services de: Court Séjour Gériatrique, Chirurgie digestive et Pneumologie (**Figure 48**).

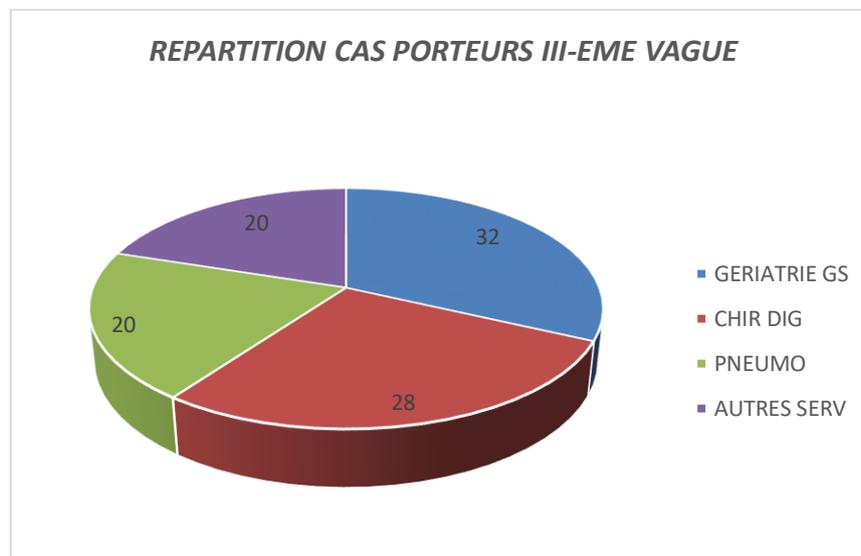


Figure 48. Répartition porteurs par service pendant IIIeme vague BHRe

Malgré un nombre de cas secondaires hospitalisés supérieur à 3 en particulier au Court Séjour Gériatrique, le cohorting n'a pas été mis en place au cours de cette 3^{ème} vague.

1.5.4 Résultats dépistage contacts

Depuis le début de l'épidémie BHRe le laboratoire de Bactériologie du CH de Périgueux a réalisé (données au 01/06/2019) un total de:

- 5687 cultures pour 2692 patients prélevés
- 221 cultures positives (3.9%) pour 206 Patients (7.65 %) avec 41 patients reprélevés alors que portage était connu (soit 18% prélèvements inutiles).
- 1629 PCR ont été réalisées chez 1309 patients
- 429 (26%) PCR positives → 367 Patients (28%) avec 62 patients reprélevés alors que PCR déjà positives donc 14 % PCR inappropriées.

Au total au 14 juin 2019 c'est 227 porteurs qui ont été recensés (tous établissement).

Le nombre total de contacts s'élevant à 3862 dont 2700 avec statut connu et 1162 de statut non connu. Concernant les porteurs, le sex ratio était de 0.97, l'âge moyen de 78 ans (médiane 81) et le délai moyen de découverte de 13 jours d'hospitalisation (médiane 10 j).

Pendant l'épidémie 16 souches d'*Enterococcus faecium VanB* dépistées au CH de Périgueux ont été envoyées au Centre National de Référence pour la Résistance aux Antibiotiques (CHU de Rennes) afin de confirmer le gène *vanB* de résistance par biologie moléculaire (PCR), comparer les souches et analyser les facteurs de virulence éventuellement présents.

Au cours de la première vague 7 souches ont été analysées par le CNR avec étude de clonalité par électrophorèse en champ pulsé (PFGE) à l'aide de l'enzyme Sma I. L'analyse a montré 3 profils différents avec 4 souches appartenant au clone PERB3, 2 souches PERB1 et une souche PERB2. Ces données confirmant la transmission croisée mais aussi la présence de clones différents circulant au sein des unités de soins (**Figure 49**).



Figure 49. Dendrogramme des souches d'*E. faecium vanB* isolées au CH Périgueux

Au cours de la deuxième vague, à la demande de l'EOH, 9 souches ont été transmises au CNR qui a cette fois pratiqué un typage moléculaire avec séquençage génomique complet (NGS) pour détermination du séquence-type (ST) par MLST (Multi-locus sequence typing). Il

ressort que 8 souches sont reliées entre elles (ST117 = adk :1, atpA :9, ddl :1, gdh :1, gyd :1, pstS :1, purK :1), une souche était de type VanA (ST18). L'analyse phylogénétique a été pratiquée par détection des SNPs (single nucleotide polymorphisms). Un nombre de SNPs entre deux souches de 0 à 16 est caractéristique de souches clonalement reliées. Ce qui était le cas pour 8 souches sur les 9 analysées suggérant donc fortement là aussi une transmission croisée (Tableau 7).

	19-145	19-147	19-140	19-141	19-142	19-143	19-144	19-146	19-148	19-149	19-150
19-145		531	532	532	532	532	532	532	532	532	532
19-147	531		7	7	7	7	7	7	7	7	7
19-140	532	7		0	0	0	0	0	0	0	0
19-141	532	7	0		0	0	0	0	0	0	0
19-142	532	7	0	0		0	0	0	0	0	0
19-143	532	7	0	0	0		0	0	0	0	0
19-144	532	7	0	0	0	0		0	0	0	0
19-146	532	7	0	0	0	0	0		0	0	0
19-148	532	7	0	0	0	0	0	0		0	0
19-149	532	7	0	0	0	0	0	0	0		0
19-150	532	7	0	0	0	0	0	0	0	0	

Tableau 7. Nombre de SNPs entre souches

Le résultat obtenu par technique moléculaire a montré que l'épidémie a été provoquée par une souche d'*E. faecium* résistant à la vancomycine porteur du gène *vanB* appartenant au complexe clonal 17. Les gènes IS16 (permettant le dépistage rapide par méthode moléculaire du CC-17) et *ptsD* (gène impliqué dans la colonisation du tube digestif) ont été détectés par PCR pour toutes les souches envoyées. Lors de la deuxième vague le CNR a recherché les gènes de virulence suivants: *acm*, *espfm*, *hylEfm*.

Les gènes *acm*, *hylEfm* ont été retrouvés 7 fois, une souche hébergeant en plus un troisième gène: *espfm*.

Les données épidémiologiques recueillies ces 20 dernières années ont montré l'émergence d'entérocoques, en particulier *E. faecium*, comme pathogènes responsables d'infections nosocomiales, qui semblent être due à l'expansion d'un complexe clonal (CC-17) (168).

L'évolution épidémique mondiale de clones hospitaliers multirésistants d'*E. faecium* couplée au remplacement partiel d'*E. faecalis* par *E. faecium* comme cause d'infections à entérocoques, démontre des changements importants d'un point de vue génétique au sein de cette espèce. Cette notion d'évolution a été récemment mise en évidence par l'utilisation de nouvelles techniques de typage moléculaire comme la Multilocus sequence typing (MLST) la Random Amplification of Polymorphic DNA (RAPD) ou la technique dite amplified fragment-length polymorphism (AFLP).

Par l'utilisation de la MLST, il a été démontré l'existence d'un groupe de clones de *E. faecium* isolés en milieu hospitalier « clonal complex CC17 » (CC17) est particulièrement adapté

au milieu hospitalier et présente des marqueurs phénotypiques et génotypiques particuliers comme la résistance de haut niveau à l'ampicilline et aux fluoroquinolones et la présence de gènes de virulence comme *esp* et *hly* (169). La répartition des *E. faecium* dans différents complexes clonaux est présentée dans la (Figure 50) qui regroupe l'ensemble des souches isolées d'infections cliniques et d'épidémies hospitalières, ainsi que d'autres souches retrouvées soit chez les animaux (volailles, bétail, cochons, animaux domestiques), soit chez l'homme lors de cas sporadiques.

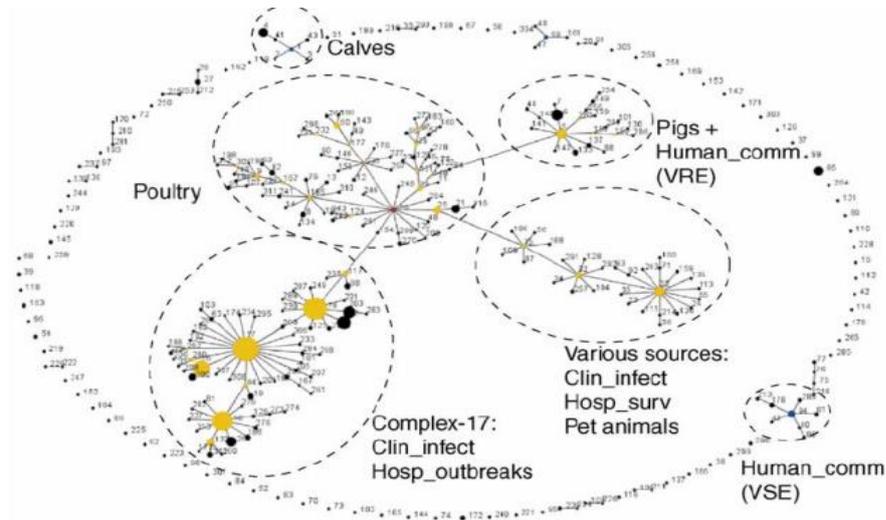


Figure 50. Répartition en clones de 855 souches d'*E. faecium* sur la base des profils alléliques obtenus par MLST ; selon l'algorithme de eBURST (195)

Ce complexe clonal CC-17 est corrélé à la résistance à l'ampicilline et aux fluoroquinolones, ainsi qu'à la présence d'un îlot de pathogénicité, portant les gènes *esp* et *hly* (deux gènes de virulence codant respectivement une « enterococcal surface protein » et une hyaluronidase). Il est toutefois important de noter que toutes les souches appartenant au CC17 ne sont pas forcément résistantes à la vancomycine (148).

Ces souches CC17 incluent des souches appartenant aux « sequence types » (ST) hospitaliers ST17, ST117 et ST118. L'émergence de ces souches CC17 découlerait de l'évolution d'une sous-population de souches particulièrement adaptées aux contraintes environnementales du milieu hospitalier grâce à une propension importante à acquérir des éléments génétiques mobiles comme des séquences d'insertion et donc une grande plasticité génomique. En effet, il a été démontré que ces souches CC17 possèdent la séquence d'insertion IS16 permettant leur dépistage rapide par méthode moléculaire(169).

Dans une étude récente, Werner *et al.* ont réalisé l'étude épidémiologique de souches d'ERV isolées dans divers hôpitaux allemands. Ils ont ainsi montré que (i) toutes les souches appartiennent au CC-17 ; (ii) expriment une résistance à l'ampicilline, à la vancomycine, à la ciprofloxacine ; (iii) seules 4 souches ne possèdent aucun marqueur de virulence (ni *esp*, ni *hly*) ; et (iv) possèdent un cluster *vanA* variable (170). Une étude similaire par Borgmann *et al.* a montré des différences entre les souches nosocomiales et communautaires. Une bonne partie des souches d'ERV responsables d'infections nosocomiales font partie du complexe clonal CC-

17, avec une résistance à l'ampicilline; les souches communautaires font partie d'autres clones, et sont généralement porteuses du gène *esp* (171).

Le CNR a réalisé un antibiogramme en milieu gélosé pour chaque souche reçue avec le profil de résistance suivant pour l'ensemble des souches d'*E. faecium vanB* (Figure 51) :

Antibiogramme par diffusion en milieu gélosé	
Interprétation selon CASFM EUCAST	
Bactérie étudiée	: <i>Enterococcus faecium</i>
Amoxicilline	Résistant
Tigécycline	Sensible
Céfotaxime	Résistant
Erythromycine	Résistant
Pristinamycine	Sensible
Linézolide	Sensible
Gentamicine	Résistant de bas niveau
Cotrimoxazole	Résistant
Vancomycine	Résistant
Teicoplanine	Sensible
Daptomycine	Sensible
Rifampicine	Résistant

Figure 51. Profil de résistance de la souche ERG complexe CC17 au CH de Périgueux

Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) étaient:

Vancomycine: 64-256,000 µg/mL

Téicoplanine: 0,500-1 µg/mL

Daptomycine: 2-4,000 µg/mL

Tigécycline: 0,06-0,250 µg/mL

Linézolide: 1- 2,000 µg/mL

Tédizolide: 0,250-0,500 µg/mL

Sur les 8 souches d'*E. faecium vanB* adressées lors de la deuxième vague, le CNR a recherché les gènes de résistance à 6 familles d'antibiotiques: Aminocyclitol, Glycopeptides, Macrolides, Lincosamide Streptogramines, Tétracyclines, Phénicolés, Triméthoprime (Tableau 8).

Les gènes suivants ont été retrouvés:

Famille	Gènes	Nombre de souches
Aminosides	<i>aac(6)-li</i>	7 souches /7
Macrolides, Lincosamide Streptogramines	<i>erm(B)</i> et <i>msr(C)</i>	7 souches /7
Triméthoprime	<i>dfrE</i> , <i>dfrG</i>	7 souches /7

Tableau 8. Gènes de résistance

De la même façon des mutations de résistance ont été recherchées (Tableau 9):

β-lactamines	Nombreuses mutations PLP-5	7 souches / 7
Fluoroquinolones	GyrA (S83I) ParC (S80I)	7 souches / 7
Oxazolidinones	Absence de mutations ARNr 23S	7 souches / 7

Tableau 9. Mutations de résistance

1.6 Problématiques rencontrées lors de ces épisodes

- Un accroissement important de la charge de travail pour secteur de Bactériologie.

La lecture des cultures et le rendu des résultats notamment durant les week-ends a représenté un grand défi pour le secteur de Bactériologie qui fonctionne alors avec un personnel réduit.

La réalisation d'un grand nombre de PCR (1930 sur la période de mars 2018 à Septembre 2019) a été estimée à environ 0.36 ETP (équivalent temps plein de temps) de technicien.

- Surcoût important pour l'hôpital

Surcoût lié notamment Biologie Moléculaire évalué à 84.393 Euros sur la période précitée.

- Problèmes technique

- En échec (inhibiteur ou autre) : 40 fois soit un taux 2.45%
- VPP faible d'une PCR Positive (19%) correspondant à des PCR + avec présence de Gène VANB sans isolement d'*Enterococcus faecium* lors de la culture sur milieu sélectif (un certain nombre d'autres bactéries présentes dans le tube digestif peuvent héberger le gène VanB notamment certains espèces de clostridium).

Discussions

Les patients colonisés ou infectés par des ERV apparaissent comme les 1ers réservoirs de la transmission des ERV dans les établissements de santé. Le portage étant en règle générale asymptomatique, ces réservoirs peuvent demeurer inconnus et permettre ainsi une dissémination plus aisée de ces souches, capables de subsister pendant de longues périodes dans l'environnement.

Pour l'hôpital du Centre Hospitalier de Périgueux, établissement de santé publique de référence, pour le département de la Dordogne (420 000 habitants) qui regroupe des spécialités médicales et chirurgicales l'apparition de cette épidémie BHRre a représenté un grand défi et une stratégie de dépistage des cas contacts a été mise en place confère aux recommandations du Centre de Prévention des Infections Associées aux Soins Nouvelle Aquitaine (CPIAS) ayant comme but de faciliter la décision de mise en place ou non d'un cohorting

En conséquence chez les patients hospitalisés dans ces services, deux prélèvements par écouvillonnage rectal ont été effectués à 3 jours d'intervalle pour la recherche d'ERV. Le développement de méthodes sensibles et spécifiques pour le dépistage des colonisations ou infections à ERV, chez un nombre important de patients, simple et facile à mettre en oeuvre, est indispensable au contrôle de la dissémination de ces pathogènes hautement résistants aux antibiotiques.

La stratégie de dépistage des cas contacts pendant la première vague a été la suivante: utilisation dans un premier temps de 2 cultures à 72 heures d'intervalle sur des milieux géloses sélectifs (ChromID™ VRE à partir d'écouvillons rectaux/périanaux ou de la réalisation si suspicion d'*Entérocoque Vanco-R* d'une identification par spectrométrie de masse Maldi-Tof (microflex Bruker) (complété au début de l'épidémie par un antibiogramme avec l'automate VITEK 2 (carte AST P 606) associé à la mesure de la CMI aux glycopeptides (Etest) pour confirmer la résistance à la Vancomycine.

Pour les 2 autres épisodes de l'épidémie, la PCR, directement sur ER a été utilisée en 1^{ère} intention. En cas de détection du gène *VanB* (PCR positive) une culture pour confirmer la présence d'*E. faecium* est réalisée directement à partir de l'écouvillon initial mais aussi après enrichissement de 72 H en bouillon sélénite.

Le développement de méthodes sensibles et spécifiques pour le dépistage des colonisations ou infections à ERV, chez un nombre important de patients, simple et facile à mettre en oeuvre, est indispensable au contrôle de la dissémination de ces pathogènes hautement résistants aux antibiotiques.

Devant les progrès récents des substrats chromogéniques spécifiques, possédant une sensibilité suffisante pour détecter les ERV au sein d'une flore intestinale polymorphe et abondante, nous avons opté pour cette option, tout en gardant la PCR comme technique rapide permettant de gérer plus facilement notamment les transferts de patients inter-service et inter-établissement. Le milieu chromID VRE (bioMérieux) nous a particulièrement séduit, puisque l'incorporation de deux substrats chromogènes, cibles de deux enzymes spécifiques de *E. faecalis* (α -glucosidase) et de *E. faecium* (β -galactosidase), permet une identification présomptive de ces deux espèces et une lecture finale à 48h.

Depuis le début (mars 2018) de l'épidémie BHRe le laboratoire de Bactériologie du CH de Périgueux a réalisé (données au 01/06/2019) un total de:

- 5687 cultures pour 2692 patients prélevés
- 221 cultures positives (3.9%) pour 206 Patients (7.65 %) avec 41 patients reprélevés alors que portage était connu (soit 18% prélèvements inutiles).

Les méthodes de PCR temps réel ont fait l'objet d'un développement important ces dernières années, en particulier pour le dépistage de BHRe telles que les ERV, mais ces techniques sont souvent coûteuses et surtout intéressante pour la recherche du gène *vanB* pour éliminer le portage (la valeur prédictive positive est faible).

- 1629 PCR ont été réalisées chez 1309 patients
- 429 (26%) PCR positives → 367 Patients (28%) avec 62 patients reprélevés alors que la PCR était connue positive donc 14 % PCR inappropriées.

Au total au 14 juin 2019 c'est 227 porteurs qui ont été recensés (tous établissement).

Le nombre total de contacts s'élevant à 3862 dont 2700 avec statut connu et 1162 de statut non connu. Concernant les porteurs, le sex ratio était de 0.97, l'âge moyen de 78 ans (médiane 81) et le délai moyen de découverte de 13 jours d'hospitalisation (médiane 10 j).

Au travers des différentes études menées au sein de notre laboratoire, nous avons montré que ce milieu ChromID™ VRE nous permet d'allier sensibilité (avec une lecture après 24-48 h d'incubation), spécificité, facilité d'utilisation et de lecture. En association cette méthode classique de culture à la Biologie Moléculaire (PCR-permettant identification et recherche des gènes de résistance, en confirmation), nous avons mis en place un schéma permettant un dépistage efficient des patients porteurs d'ERV, dans les meilleurs délais (**Figure 52**).

Cependant, concernant les différentes méthodes de dépistage mises en œuvre au cours de cette épidémie, nous avons démontré qu'aucune méthode n'était optimale, que le milieu chromogène sélectif idéal n'existait pas, et que la mise en œuvre d'un dépistage efficace nécessitait une évaluation régulière, avec une grande réactivité d'adaptation aux difficultés rencontrées.

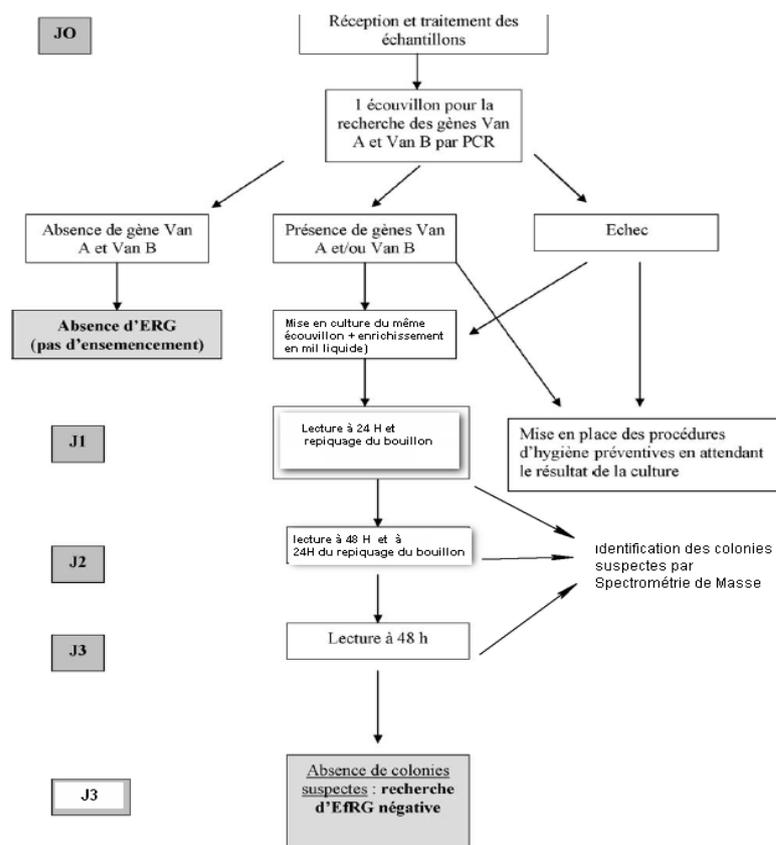


Figure 52. Schéma du dépistage des patients porteurs d'ERV

Durant cette période, la souche d'*Enterococcus faecium* VanB n'a été isolée hors portage digestif que dans 4 prélèvements: 2 ECBU (dont le cas index) et 2 prélèvements intra-abdominaux. 3 patients sur 4 étaient porteurs au niveau rectal, hormis le cas index où 2 recherches de portage n'ont pas permis de retrouver la souche.

Les transferts de patients colonisés (non connus comme porteurs) entre services et entre établissement du Centre Hospitalier de Périgueux, a permis au départ une diffusion large de notre clone épidémique. Le signalement des infections nosocomiales (et des colonisations dans ce contexte), reste l'outil le plus adapté en termes de surveillance et d'alerte s'il est utilisé de manière réactive dans les établissements. Notre expérience a montré que les différentes stratégies de contrôle mises en place sont d'autant plus couronnées de succès qu'elles sont appliquées de manière stricte et précoce. Une intervention rapide de type « search and isolate » (dépister et isoler) reste un élément clef, ainsi que la compliance aux procédures d'hygiène et de lavage des mains, à l'aide de solutés hydro-alcooliques.

Au cours de la deuxième vague, à la demande de l'EOH, 9 souches ont été transmises au CNR qui a cette fois pratiqué un typage moléculaire avec séquençage génomique complet (NGS) pour détermination du sequence-type (ST) par MLST (Multi-locus sequence typing). Il ressort que 8 souches sont reliées entre elles (ST117 = adk :1, atpA :9, ddl :1, gdh :1, gyd :1, pstS :1, purK :1) , une autre souche étant de type VanA (ST18) dont on n'a pas réussi à identifier l'origine. L'analyse phylogénétique a été pratiquée par détection des SNPs (single nucleotide polymorphisms). Un nombre de SNPs entre deux souches de 0 à 16 est caractéristique de souches clonalement reliées. Ce qui était le cas pour 8 souches sur les 9 analysées suggérant donc fortement là aussi une transmission croisée.

Le résultat obtenu par technique moléculaire a montré que l'épidémie a été provoquée par une souche d'*E. faecium* résistant à la vancomycine porteur du gène *vanB* appartenant au complexe clonal 17.

La dissémination rapide des ERV ne s'est pas limitée au service de Maladies infectieuses et Médecine Interne, mais a concerné aussi, assez rapidement, d'autres services, entraînant une généralisation du problème, avec échec de contrôle de l'épidémie initiale et avec extension à de nombreux services de soins du CH de Périgueux. Ceci peut être expliqué par la combinaison de deux difficultés: (i) la diffusion trop tardive de recommandations et les difficultés à les appliquer uniformément dans tous les services; (ii) la capacité des ERV à coloniser rapidement sous la pression de sélection par les antibiotiques le tube digestif et l'environnement hospitalier, associée à un faible pouvoir pathogène, permettant la constitution de réservoirs occultes et pérennes, d'où la naissance de trois vagues épidémiologiques BHRé au sein du CH de Périgueux.

Le contrôle des épidémies passe aussi par la maîtrise de l'utilisation des antibiotiques, en général, et plus particulièrement de ceux sélectionnant les ERV (60% de patients contacts retrouve au CH de Périgueux ont reçu un traitement avec une céphalosporine de troisième génération).

La gestion d'une épidémie de cette ampleur est donc très compliquée à gérer et demande des moyens humains et matériels appropriés, ce qui a représenté un défi pour le CH de Périgueux, le problème restant tout de même actuel et on doit lui porter une attention particulière.

Conclusions

Les épidémies d'ERV représentent actuellement en France un problème émergent, le risque étant de se retrouver rapidement dans une situation épidémique semblable à celle d'autres pays européens géographiquement proche de notre territoire.

Ces bactéries exposent au risque d'impasse thérapeutique, imposant une antibiothérapie probabiliste à large spectre responsable de nouvelles sélections bactériennes.

L'enjeu est d'éviter la diffusion de ces bactéries en France tout en préservant les filières de soins et en garantissant une prise en charge adaptée à chaque patient.

La maîtrise de la diffusion de ces germes (dépistage précoce des patients rapatriés de l'étranger, maintien des précautions complémentaires contact, signalisation, sectorisation, dépistage éventuel des sujets contacts et suivi du portage) ainsi qu'un usage raisonné de l'antibiothérapie afin de limiter la pression de sélection sont les principaux leviers d'action contre les épidémies BHRe.

Les armes dont nous disposons pour lutter contre ces BHRe sont basées sur deux principes. L'un est de prévenir leur dispersion par l'attention portée aux précautions d'hygiène: précautions standard et précautions complémentaires contact avec intensification de l'usage des solutions hydro-alcooliques. Néanmoins, les mesures spécifiques BHRe ont fait la preuve de leur efficacité, en étant tout de même particulièrement difficiles à mettre en œuvre. L'autre principe serait de prévenir l'émergence des bactéries multirésistantes par une utilisation appropriée des antibiotiques.

Le laboratoire de microbiologie, de par sa position centrale et grâce à l'outil informatique et aux moyens de communication actuels, fait partie intégrante du système de surveillance et de prévention de la diffusion des BHRe. Toutefois, une surveillance épidémiologique efficace, c'est-à-dire, permettant une intervention rapide, ne peut venir que d'une étroite collaboration avec les autres partenaires concernés qui sont les services cliniques, avec leurs correspondants médical et infirmier, l'Unité d'Hygiène Hospitalière, le Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales ainsi que l'Administration Hospitalière.

Bibliographie

1. Benachour A, Muller C, Dabrowski-Coton M, Le Breton Y, Giard J-C, Rince A, et al. The Enterococcus faecalis SigV Protein Is an Extracytoplasmic Function Sigma Factor Contributing to Survival following Heat, Acid, and Ethanol Treatments. *Journal of Bacteriology*. 1 févr 2005;187(3):1022-35.
2. Bera A, Biswas R, Herbert S, Kulauzovic E, Weidenmaier C, Peschel A, et al. Influence of Wall Teichoic Acid on Lysozyme Resistance in Staphylococcus aureus. *Journal of Bacteriology*. 1 janv 2007;189(1):280-3.
3. Binks MJ, Fernie-King BA, Seilly DJ, Lachmann PJ, Sriprakash KS. Attribution of the Various Inhibitory Actions of the Streptococcal Inhibitor of Complement (SIC) to Regions within the Molecule. *J Biol Chem*. 20 mai 2005;280(20):20120-5.
4. Schleifer KH, Kilpper-Balz R. Transfer of Streptococcus faecalis and Streptococcus faecium to the Genus Enterococcus norn. rev. as Enterococcus faecalis comb. nov. and Enterococcus faecium comb. nov. :4.
5. Jett BD, Huycke MM, Gilmore MS. Virulence of enterococci. *Clin Microbiol Rev*. oct 1994;7(4):462-78.
6. Wendt C, Krause C, Xander LU, Löffler D, Floss H. Prevalence of colonization with vancomycin-resistant enterococci in various population groups in Berlin, Germany. *Journal of Hospital Infection*. juill 1999;42(3):193-200.
7. Reynolds LA, Tansey EM, éditeurs. Superbugs and superdrugs: a history of MRSA: the transcript of a Witness seminar held by the Wellcome Trust Centre for the History of Medicine at UCL, London, on 11 July 2006. London: Wellcome Trust Centre for the History of Medicine at UCL; 2008. 144 p. (Wellcome witnesses to Twentieth Century medicine).
8. Chambers HF, DeLeo FR. Waves of resistance: Staphylococcus aureus in the antibiotic era. *Nat Rev Microbiol*. sept 2009;7(9):629-41.
9. Shnayerson M, Plotkin MJ. The killers within: the deadly rise of drug-resistant bacteria. Boston: Back Bay; 2003.
10. Levine DP. Vancomycin: a history. *Clin Infect Dis*. 1 janv 2006;42 Suppl 1:S5-12.
11. Moellering RC. Emergence of Enterococcus as a Significant Pathogen. *Clinical Infectious Diseases*. 1 juin 1992;14(6):1173-8.
12. Léone M, Ayem ML, Martin C. Les glycopeptides. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. mars 2000;19(3):177-87.
13. Barna JCJ, Williams DH. The Structure and Mode of Action of Glycopeptide Antibiotics of the Vancomycin Group. *Annu Rev Microbiol*. oct 1984;38(1):339-57.
14. Nagarajan R. Antibacterial activities and modes of action of vancomycin and related glycopeptides. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1 avr 1991;35(4):605-9.

15. Malabarba A, Strazzolini P, Depaoli A, Landi M, Berti M, Cavalleri B. Teicoplanin, antibiotics from *Actinoplanes teichomyceticus* nov. sp. VI. Chemical degradation: physico-chemical and biological properties of acid hydrolysis products. *J Antibiot.* 1984;37(9):988-99.
16. Reynolds PE. Structure, biochemistry and mechanism of action of glycopeptide antibiotics. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* nov 1989;8(11):943-50.
17. Asseray N, Jacqueline C, Le Mabecque V, Batard E, Bugnon D, Potel G, et al. Activity of glycopeptides against *Staphylococcus aureus* infection in a rabbit endocarditis model: MICs do not predict in vivo efficacy. *Antimicrob Agents Chemother.* févr 2005;49(2):857-9.
18. Courvalin P. Resistance of enterococci to glycopeptides. *Antimicrob Agents Chemother.* déc 1990;34(12):2291-6.
19. Vollmer W, Blanot D, De Pedro MA. Peptidoglycan structure and architecture. *FEMS Microbiol Rev.* mars 2008;32(2):149-67.
20. Katayama N, Takano H, Sugiyama M, Takio S, Sakai A, Tanaka K, et al. Effects of Antibiotics that Inhibit the Bacterial Peptidoglycan Synthesis Pathway on Moss Chloroplast Division. *Plant and Cell Physiology.* 15 juill 2003;44(7):776-81.
21. Beveridge TJ. Structures of gram-negative cell walls and their derived membrane vesicles. *J Bacteriol.* août 1999;181(16):4725-33.
22. Park JS, Lee WC, Yeo KJ, Ryu K-S, Kumarasiri M, Hesk D, et al. Mechanism of anchoring of OmpA protein to the cell wall peptidoglycan of the gram-negative bacterial outer membrane. *FASEB J.* janv 2012;26(1):219-28.
23. Galdiero S, Falanga A, Cantisani M, Tarallo R, Della Pepa ME, D'Oriano V, et al. Microbe-host interactions: structure and role of Gram-negative bacterial porins. *Curr Protein Pept Sci.* 2012;13(8):843-54.
24. Nachar VR, Savka FC, McGroty SE, Donovan KA, North RA, Dobson RCJ, et al. Genomic and Biochemical Analysis of the Diaminopimelate and Lysine Biosynthesis Pathway in *Verrucomicrobium spinosum*: Identification and Partial Characterization of L,L-Diaminopimelate Aminotransferase and UDP-N-Acetylmuramoylalanyl-D-glutamyl-2,6-meso-Diaminopimelate Ligase. *Front Microbio* [Internet]. 2012 [cité 2 juill 2020];3. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2012.00183/abstract>
25. El Zoeiby A, Sanschagrin F, Levesque RC. Structure and function of the Mur enzymes: development of novel inhibitors: Structure-function and inhibitors of Mur enzymes. *Molecular Microbiology.* 18 déc 2002;47(1):1-12.
26. Breukink E, van Heusden HE, Vollmerhaus PJ, Swiezewska E, Brunner L, Walker S, et al. Lipid II Is an Intrinsic Component of the Pore Induced by Nisin in Bacterial Membranes. *J Biol Chem.* 30 mai 2003;278(22):19898-903.
27. Zuegg J, Muldoon C, Adamson G, McKeveney D, Le Thanh G, Premraj R, et al. Carbohydrate scaffolds as glycosyltransferase inhibitors with in vivo antibacterial activity. *Nat Commun.* nov 2015;6(1):7719.
28. Bourgeois-Nicolaos N, Guillet-Caruba C. Glycopeptides. *EMC - Maladies infectieuses.* avr 2012;9(2):1-10.

29. Thompson S, Townsend R. Pharmacological agents for soft tissue and bone infected with MRSA: Which agent and for how long? *Injury*. déc 2011;42:S7-10.
30. Kang H-K, Park Y. Glycopeptide Antibiotics: Structure and Mechanisms of Action. *J Bacteriol Virol*. 2015;45(2):67.
31. Judice JK, Pace JL. Semi-synthetic glycopeptide antibacterials. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. déc 2003;13(23):4165-8.
32. Hiramatsu K, Hanaki H. Glycopeptide resistance in staphylococci: Current Opinion in Infectious Diseases. déc 1998;11(6):653-8.
33. Gold HS. Vancomycin-Resistant Enterococci: Mechanisms and Clinical Observations. *CLIN INFECT DIS*. 15 juill 2001;33(2):210-9.
34. Levy SB, Marshall B. Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses. *Nat Med*. déc 2004;10(S12):S122-9.
35. Jaureguy F, Wolff M, Montravers P, Salmon D, Cordonnier C, Brun-Buisson C, et al. Recommandations de bon usage des glycopeptides et lipoglycopeptides. *Journal des Anti-infectieux*. mars 2012;14(1):11-9.
36. Lafaurie M, Jaureguy F, Lefort A, Lesprit P, Mainardi J-L. Prescriptions de glycopeptides dans dix centres hospitaliers d'île-de-France : enquête un jour donné. *La Revue de Médecine Interne*. mars 2011;32(3):149-53.
37. Sarkar P, Haldar J. Glycopeptide Antibiotics: Mechanism of Action and Recent Developments. In: Capelo-Martínez J, Igrejas G, éditeurs. *Antibiotic Drug Resistance* [Internet]. 1^{re} éd. Wiley; 2019 [cité 4 juill 2020]. p. 73-95. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781119282549.ch4>
38. Wade KC, Benjamin DK. Clinical Pharmacology of Anti-Infective Drugs. In: *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn* [Internet]. Elsevier; 2011 [cité 4 juill 2020]. p. 1160-211. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9781416064008000377>
39. Zaza KJ, Hopf HW. Infection, Antimicrobial Drugs, and Anesthesia. In: *Pharmacology and Physiology for Anesthesia* [Internet]. Elsevier; 2019 [cité 4 juill 2020]. p. 769-80. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780323481106000399>
40. Van Bambeke F, Van Laethem Y, Courvalin P, Tulkens PM. Glycopeptide Antibiotics: from Conventional Molecules to New Derivatives. *Drugs*. 2004;64(9):913-36.
41. Webster A, Wilson AP, Treasure T, Grüneberg RN. Use of a glycopeptide antibiotic, teicoplanin, in the treatment of septicaemia caused by gram-positive bacteria. *Int J Clin Pharmacol Res*. 1988;8(2):95-8.
42. Solensky R. Allergy to β -lactam antibiotics. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. déc 2012;130(6):1442-1442.e5.
43. Vardakas KZ, Samonis G, Chrysanthopoulou SA, Bliziotis IA, Falagas ME. Role of glycopeptides as part of initial empirical treatment of febrile neutropenic patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. *The Lancet Infectious Diseases*. juill 2005;5(7):431-9.

44. Van Bambeke F, Van Laethem Y, Courvalin P, Tulkens PM. Glycopeptide Antibiotics: from Conventional Molecules to New Derivatives. *Drugs*. 2004;64(9):913-36.
45. Chambers D, Worthy G, Myers L, Weatherly H, Elliott R, Hawkins N, et al. Glycopeptide vs. Non-Glycopeptide Antibiotics for Prophylaxis of Surgical Site Infections: A Systematic Review. *Surgical Infections*. oct 2010;11(5):455-62.
46. Wilson APR, Gaya H. Treatment of endocarditis with teicoplanin: a retrospective analysis of 104 cases. *J Antimicrob Chemother*. 1996;38(3):507-21.
47. Bonten MJ, Willems R, Weinstein RA. Vancomycin-resistant enterococci: why are they here, and where do they come from? *The Lancet Infectious Diseases*. déc 2001;1(5):314-25.
48. Kuriyama T, Karasawa T, Williams DW. Antimicrobial Chemotherapy. In: *Biofilms in Infection Prevention and Control* [Internet]. Elsevier; 2014 [cité 4 juill 2020]. p. 209-44. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B978012397043500013X>
49. Nagahama Y, VanBeek MJ, Greenlee JDW. Red man syndrome caused by vancomycin powder. *Journal of Clinical Neuroscience*. avr 2018;50:149-50.
50. Ronco C, Bellomo R, Kellum JA, Ricci Z. Critical care nephrology [Internet]. 2019 [cité 4 juill 2020]. Disponible sur: <http://ezproxy.usherbrooke.ca/login?url=https://www.clinicalkey.com/#!/browse/book/3-s2.0-C20150004129>
51. Ziglam HM, Finch RG. Limitations of presently available glycopeptides in the treatment of Gram-positive infection. *Clinical Microbiology and Infection*. 2001;7:53-65.
52. Gould IM. Clinical relevance of increasing glycopeptide MICs against *Staphylococcus aureus*. *International Journal of Antimicrobial Agents*. avr 2008;31:1-9.
53. Flahaut S, Auffray Y, Boutibonnes P. Les entérocoques dans l'environnement proche de l'homme. *Can J Microbiol*. 1 août 1997;43(8):699-708.
54. Leclerc H, Devriese LA, Mossel DAA. Taxonomical changes in intestinal (faecal) enterococci and streptococci: consequences on their use as indicators of faecal contamination in drinking water. *Journal of Applied Bacteriology*. nov 1996;81(5):459-66.
55. Sherman JM. THE STREPTOCOCCI. *Bacteriological Reviews*. 1937;1(1):3-97.
56. Stiles ME, Holzapfel WH. Lactic acid bacteria of foods and their current taxonomy. *International Journal of Food Microbiology*. avr 1997;36(1):1-29.
57. Kosecka-Strojek M, Sabat AJ, Akkerboom V, Kooistra-Smid AMD, Miedzobrodzki J, Friedrich AW. Development of a reference data set for assigning *Streptococcus* and *Enterococcus* species based on next generation sequencing of the 16S–23S rRNA region. *Antimicrob Resist Infect Control*. déc 2019;8(1):178.
58. Klein G. Taxonomy, ecology and antibiotic resistance of enterococci from food and the gastrointestinal tract. *International Journal of Food Microbiology*. 1 déc 2003;88(2-3):123-31.
59. Lebreton F, Willems RJL, Gilmore MS. *Enterococcus* Diversity, Origins in Nature, and Gut Colonization. :59.

60. Aguilar-Galvez A, Dubois-Dauphin R, Destain J, Campos D, Thonart P. Les entérocoques : avantages et inconvénients en biotechnologie (synthèse bibliographique). *Biotechnol Agron Soc Environ.* 2012;10.
61. Monstein H-J, Quednau M, Samuelsson A, Ahrne S, Isaksson B, Jonasson J. Division of the genus *Enterococcus* into species groups using PCR-based molecular typing methods. *Microbiology.* 1 mai 1998;144(5):1171-9.
62. Van Tyne D, Gilmore MS. Friend Turned Foe: Evolution of Enterococcal Virulence and Antibiotic Resistance. *Annu Rev Microbiol.* 8 sept 2014;68(1):337-56.
63. Murray BE. The Life and Times of the *Enterococcus*. *CLIN MICROBIOL REV.* :20.
64. Gillespie SH. *Principles and Practice of Clinical Bacteriology* Second Edition. :617.
65. Arias CA, Murray BE. *Enterococcus* Species, *Streptococcus* 202 *gallolyticus* Group, and *Leuconostoc* Species. :16.
66. Pinkston KL, Singh KV, Gao P, Wilganowski N, Robinson H, Ghosh S, et al. Targeting Pili in Enterococcal Pathogenesis. Pirofski L, éditeur. *Infect Immun.* avr 2014;82(4):1540-7.
67. Vancanneyt M, Haesebrouck F, De Graef EM, Lefebvre K, Baele M, Devriese LA, et al. Description of *Enterococcus canis* sp. nov. from dogs and reclassification of *Enterococcus porcinus* Teixeira et al. 2001 as a junior synonym of *Enterococcus villorum* Vancanneyt et al. 2001. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology.* 1 juill 2004;54(4):1423-1423.
68. Facklam RR. Recognition of Group D Streptococcal Species of Human Origin by Biochemical and Physiological Tests. *Applied Microbiology.* 1972;23(6):1131-9.
69. Carvalho M d. GS, Steigerwalt AG, Morey RE, Shewmaker PL, Teixeira LM, Facklam RR. Characterization of Three New Enterococcal Species, *Enterococcus* sp. nov. CDC PNS-E1, *Enterococcus* sp. nov. CDC PNS-E2, and *Enterococcus* sp. nov. CDC PNS-E3, Isolated from Human Clinical Specimens. *Journal of Clinical Microbiology.* 1 mars 2004;42(3):1192-8.
70. Suarez S. *Microbiologie clinique et spectrométrie de masse.* :124.
71. Valenzuela AS, Omar NB, Abriouel H, López RL, Ortega E, Cañamero MM, et al. Risk factors in enterococci isolated from foods in Morocco: Determination of antimicrobial resistance and incidence of virulence traits. *Food and Chemical Toxicology.* août 2008;46(8):2648-52.
72. Franz CMAP, Holzapfel WH, Stiles ME. Enterococci at the crossroads of food safety? *International Journal of Food Microbiology.* mars 1999;47(1-2):1-24.
73. Comité sur les infections nosocomiales du Québec. Mesures de prévention et contrôle de l'entérocoque résistant à la vancomycine dans les milieux de soins aigus du Québec: avis et recommandations [Internet]. Québec: Institut national de santé publique; 2013 [cité 4 mars 2020]. Disponible sur: <http://www.deslibris.ca/ID/237169>
74. Huycke MM, Spiegel CA, Gilmore MS. Bacteremia caused by hemolytic, high-level gentamicin-resistant *Enterococcus faecalis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 1 août 1991;35(8):1626-34.
75. Wirth R. The sex pheromone system of *Enterococcus faecalis*. More than just a plasmid-collection mechanism? *Eur J Biochem.* juin 1994;222(2):235-46.

76. Eaton TJ, Gasson MJ. Molecular Screening of Enterococcus Virulence Determinants and Potential for Genetic Exchange between Food and Medical Isolates. *Applied and Environmental Microbiology*. 1 avr 2001;67(4):1628-35.
77. Chow JW, Thal LA, Perri MB, Vazquez JA, Donabedian SM, Clewell DB, et al. Plasmid-associated hemolysin and aggregation substance production contribute to virulence in experimental enterococcal endocarditis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1 nov 1993;37(11):2474-7.
78. Fisher K, Phillips C. The ecology, epidemiology and virulence of Enterococcus. *Microbiology*. 1 juin 2009;155(6):1749-57.
79. Kayser FH. Safety aspects of enterococci from the medical point of view. *International Journal of Food Microbiology*. déc 2003;88(2-3):255-62.
80. Del Papa MF, Hancock LE, Thomas VC, Perego M. Full Activation of Enterococcus faecalis Gelatinase by a C-Terminal Proteolytic Cleavage. *Journal of Bacteriology*. 15 déc 2007;189(24):8835-43.
81. Etebu E, Ariekpar I. Antibiotics: Classification and mechanisms of action with emphasis on molecular perspectives. :13.
82. Fridkin SK, Edwards JR, Courval JM, Hill H, Tenover FC, Lawton R, et al. The Effect of Vancomycin and Third-Generation Cephalosporins on Prevalence of Vancomycin-Resistant Enterococci in 126 U.S. Adult Intensive Care Units. *Ann Intern Med*. 7 août 2001;135(3):175.
83. Gaynes R. The Discovery of Penicillin—New Insights After More Than 75 Years of Clinical Use. *Emerg Infect Dis*. mai 2017;23(5):849-53.
84. Demerec M. Production of Staphylococcus Strains Resistant to Various Concentrations of Penicillin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1 janv 1945;31(1):16-24.
85. Acharya KP, Wilson RT. Antimicrobial Resistance in Nepal. *Front Med*. 24 mai 2019;6:105.
86. Henriët L, Guillemot D. Pharmaco-épidémiologie des résistances, consommation des antibiotiques. *Médecine et Maladies Infectieuses*. mai 2000;30:s160-3.
87. Philippon A. Résistance bactérienne : définitions, mécanismes, évolution. *EMC - Maladies infectieuses*. janv 2008;5(3):1-13.
88. Bbosa GS, Mwebaza N, Odda J, Kyegombe DB, Ntale M. Antibiotics/antibacterial drug use, their marketing and promotion during the post-antibiotic golden age and their role in emergence of bacterial resistance. *Health*. 2014;06(05):410-25.
89. Miller WR, Munita JM, Arias CA. Mechanisms of antibiotic resistance in enterococci. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. oct 2014;12(10):1221-36.
90. Munita JM, Arias CA. Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiology Spectrum* [Internet]. 1 avr 2016 [cité 5 juin 2020];4(2). Disponible sur: <http://www.asmscience.org/content/journal/microbiolspec/10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015>
91. Clewell DB, Dunny GM. Conjugation and Genetic Exchange in Enterococci. In: Gilmore, Clewell, Courvalin, Dunny, Murray, Rice, éditeurs. *The Enterococci* [Internet]. American Society of

- Microbiology; 2002 [cité 30 juin 2020]. p. 265-300. Disponible sur: <http://www.asmscience.org/content/book/10.1128/9781555817923.chap7>
92. Reygaert WC. An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria. *AIMS Microbiol.* 2018;4(3):482-501.
 93. Hasdemir U. [The role of cell wall organization and active efflux pump systems in multidrug resistance of bacteria]. *Mikrobiyol Bul.* avr 2007;41(2):309-27.
 94. Medina E, Pieper DH. Tackling Threats and Future Problems of Multidrug-Resistant Bacteria. In: Stadler M, Dersch P, éditeurs. *How to Overcome the Antibiotic Crisis* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2016 [cité 4 juill 2020]. p. 3-33. (Current Topics in Microbiology and Immunology; vol. 398). Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/82_2016_492
 95. Conwell M, Daniels V, Naughton PJ, Dooley JSG. Interspecies transfer of vancomycin, erythromycin and tetracycline resistance among *Enterococcus* species recovered from agrarian sources. *BMC Microbiol.* déc 2017;17(1):19.
 96. Kristich CJ, Rice LB, Arias CA. Enterococcal Infection—Treatment and Antibiotic Resistance. In: Gilmore MS, Clewell DB, Ike Y, Shankar N, éditeurs. *Enterococci: From Commensals to Leading Causes of Drug Resistant Infection* [Internet]. Boston: Massachusetts Eye and Ear Infirmary; 2014 [cité 10 juin 2020]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK190420/>
 97. Singh KV, Weinstock GM, Murray BE. An *Enterococcus faecalis* ABC Homologue (Lsa) Is Required for the Resistance of This Species to Clindamycin and Quinupristin-Dalfopristin. *AAC.* juin 2002;46(6):1845-50.
 98. Dressel DC, Tornatore-Reuscher MA, Boschman CR, Stosor V, Zembower T, Postelnick MJ, et al. Synergistic effect of gentamicin plus ampicillin on enterococci with differing sensitivity to gentamicin: *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease.* nov 1999;35(3):219-25.
 99. Butcu M, Akcay SS, Aksaray S, Calisici G, Inan AS, Engin DO. In vitro susceptibility of enterococci strains isolated from urine samples to fosfomycin and other antibiotics. *Journal of Infection and Chemotherapy.* 2011;17(4):575-8.
 100. Arthur M, Reynolds P, Courvalin P. Glycopeptide resistance in enterococci. *Trends in Microbiology.* oct 1996;4(10):401-7.
 101. Morrison AJ. Nosocomial Urinary Tract Infections due to *Enterococcus*: Ten Years' Experience at a University Hospital. *Arch Intern Med.* 1 août 1986;146(8):1549.
 102. Dutka-Malen S, Blaimont B, Wauters G, Courvalin P. Emergence of high-level resistance to glycopeptides in *Enterococcus gallinarum* and *Enterococcus casseliflavus*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 1 juill 1994;38(7):1675-7.
 103. Clark NC, Teixeira LM, Facklam RR, Tenover FC. Detection and Differentiation of vanC-1, vanC-2, and vanC-3 Glycopeptide Resistance Genes in Enterococci. *Journal of Clinical Microbiology.* 1998;36(8):2294-7.
 104. Navarro F, Courvalin P. Analysis of genes encoding D-alanine-D-alanine ligase-related enzymes in *Enterococcus casseliflavus* and *Enterococcus flavescens*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 1 août 1994;38(8):1788-93.

105. Olawale K, Fadiora S, Taiwo S. Prevalence of hospital acquired enterococci infections in two primary-care hospitals in Osogbo, Southwestern Nigeria. *African Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 24 mai 2011 [cité 30 juin 2020];5(2). Disponible sur: <http://www.ajol.info/index.php/ajid/article/view/66513>
106. Ohno A, Ishii Y, Yamaguchi K. [Regulation mechanism of glycopeptide resistance expression]. *Nippon Rinsho*. mai 1997;55(5):1206-12.
107. Walsh CT, Fisher SL, Park I-S, Prahalad M, Wu Z. Bacterial resistance to vancomycin: five genes and one missing hydrogen bond tell the story. *Chemistry & Biology*. janv 1996;3(1):21-8.
108. Trenin AS, Olsuf'eva EN. [Glycopeptide antibiotics resistance mechanism as the basis for novel derivatives development capable to overcome resistance]. *Bioorg Khim*. nov 1997;23(11):851-67.
109. Faron ML, Ledebner NA, Buchan BW. Resistance Mechanisms, Epidemiology, and Approaches to Screening for Vancomycin-Resistant Enterococcus in the Health Care Setting. Kraft CS, éditeur. *J Clin Microbiol*. oct 2016;54(10):2436-47.
110. Crank C, O'Driscoll T. Vancomycin-resistant enterococcal infections: epidemiology, clinical manifestations, and optimal management. *IDR*. juill 2015;217.
111. Evers S, Quintiliani R, Courvalin P. Genetics of Glycopeptide Resistance in Enterococci. *Microbial Drug Resistance*. janv 1996;2(2):219-23.
112. Al-Obeid S. Replacement of the essential penicillin-binding protein 5 by high-molecular mass PBPs may explain vancomycin- β -lactam synergy in low-level vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* D366. *FEMS Microbiology Letters*. 1 févr 1992;91(1):79-84.
113. Arthur M, Depardieu F, Molinas C, Reynolds P, Courvalin P. The vanZ gene of Tn1546 from *enterococcus faecium* BM4147 confers resistance to teicoplanin. *Gene*. févr 1995;154(1):87-92.
114. Arthur M, Depardieu F, Reynolds P, Courvalin P. Quantitative analysis of the metabolism of soluble cytoplasmic peptidoglycan precursors of glycopeptide-resistant enterococci. *Molecular Microbiology*. juill 1996;21(1):33-44.
115. Song JY, Cheong HJ, Seo YB, Kim IS, Heo JY, Noh JY, et al. Clinical and Microbiological Characteristics of Vancomycin-Resistant Enterococci with the VanD Phenotype and vanA Genotype. *Jpn J Infect Dis*. 2013;66(1):1-5.
116. 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. *Journal of Clinical Microbiology*. 1 août 2005;43(8):3642-9.
117. Fong IW, Drlica K, éditeurs. Antimicrobial resistance and implications for the twenty-first century. New York, NY: Springer; 2008. 407 p. (Emerging infectious diseases of the 21st century).
118. Teo JWP, Krishnan P, Jureen R, Lin RTP. Detection of an Unusual van Genotype in a Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium* Hospital Isolate. *Journal of Clinical Microbiology*. 1 déc 2011;49(12):4297-8.
119. Sassi M, Guérin F, Leseq L, Isnard C, Fines-Guyon M, Cattoir V, et al. Genetic characterization of a VanG-type vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* clinical isolate. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1 avr 2018;73(4):852-5.

120. Leclercq R. La résistance des entérocoques aux glycopeptides. *Médecine et Maladies Infectieuses*. nov 1997;27:943-5.
121. Hammerum AM, Lester CH, Heuer OE. Antimicrobial-Resistant Enterococci in Animals and Meat: A Human Health Hazard? *Foodborne Pathogens and Disease*. oct 2010;7(10):1137-46.
122. Boehm AB, Sassoubre LM. Enterococci as Indicators of Environmental Fecal Contamination. :21.
123. Byappanahalli MN, Nevers MB, Korajkic A, Staley ZR, Harwood VJ. Enterococci in the Environment. *Microbiol Mol Biol Rev*. déc 2012;76(4):685-706.
124. Goel V, Kumar D, Kumar R, Mathur P, Singh S. Community acquired enterococcal urinary tract infections and antibiotic resistance profile in North India. *J Lab Physicians*. 2016;8(1):50.
125. Komiyama EY, Lepesqueur LSS, Yassuda CG, Samaranayake LP, Parahitiyawa NB, Balducci I, et al. Enterococcus Species in the Oral Cavity: Prevalence, Virulence Factors and Antimicrobial Susceptibility. Hozbor DF, éditeur. *PLoS ONE*. 15 sept 2016;11(9):e0163001.
126. Dubin K, Pamer EG. Enterococci and Their Interactions with the Intestinal Microbiome. *Microbiol Spectr*. nov 2014;5(6).
127. Sghir A, Gramet G, Suau A, Rochet V, Pochart P, Dore J. Quantification of Bacterial Groups within Human Fecal Flora by Oligonucleotide Probe Hybridization. *Applied and Environmental Microbiology*. 1 mai 2000;66(5):2263-6.
128. Eckburg PB. Diversity of the Human Intestinal Microbial Flora. *Science*. 10 juin 2005;308(5728):1635-8.
129. Leclercq R. Epidémiologie des infections nosocomiales à entérocoques. *Médecine et Maladies Infectieuses*. févr 1994;24:199-206.
130. Korten V, Murray BE. The nosocomial transmission of enterococci: Current Opinion in *Infectious Diseases*. août 1993;6(4):498-505.
131. Novais C, Coque TM, Ferreira H, Sousa JC, Peixe L. Environmental Contamination with Vancomycin-Resistant Enterococci from Hospital Sewage in Portugal. *Applied and Environmental Microbiology*. 1 juin 2005;71(6):3364-8.
132. Higueta NIA, Huycke MM. Enterococcal Disease, Epidemiology, and Implications for Treatment. :35.
133. Talon D, Bertrand X, Thouverez M. Facteurs de risque et prévention de l'acquisition et de la transmission des entérocoques résistants aux glycopeptides. *Pathologie Biologie*. janv 2001;49(8):641-8.
134. Kajihara T, Nakamura S, Iwanaga N, Oshima K, Takazono T, Miyazaki T, et al. Clinical characteristics and risk factors of enterococcal infections in Nagasaki, Japan: a retrospective study. *BMC Infect Dis*. déc 2015;15(1):426.
135. Goh HMS, Yong MHA, Chong KKL, Kline KA. Model systems for the study of Enterococcal colonization and infection. *Virulence*. 17 nov 2017;8(8):1525-62.

136. Briggs S, Upton A, Bilkey M, Taylor S, Roberts S. Vancomycin-resistant enterococcal colonisation of hospitalised patients in Auckland. :1.
137. Akhtar N, Sultan F, Nizamuddin S, Zafar W. Risk factors and clinical outcomes for vancomycin-resistant enterococcus bacteraemia in hospitalised cancer patients in Pakistan: A case-control study. *J Pak Med Assoc.* 2016;66(7):8.
138. Sakka V, Tsiodras S, Galani L, Antoniadou A, Souli M, Galani I, et al. Risk-factors and predictors of mortality in patients colonised with vancomycin-resistant enterococci. *Clinical Microbiology and Infection.* janv 2008;14(1):14-21.
139. Lieberman MT, Van Tyne D, Dzink-Fox J, Ma EJ, Gilmore MS, Fox JG. Long-Term Colonization Dynamics of *Enterococcus faecalis* in Implanted Devices in Research Macaques. Drake HL, éditeur. *Appl Environ Microbiol.* 13 juill 2018;84(18):e01336-18, /aem/84/18/e01336-18.atom.
140. Neely AN, Maley MP. Survival of Enterococci and Staphylococci on Hospital Fabrics and Plastic. :3.
141. Noskin GA, Stosor V, Cooper I, Peterson LR. Recovery of Vancomycin-Resistant Enterococci on Fingertips and Environmental Surfaces. *Infect Control Hosp Epidemiol.* oct 1995;16(10):577-81.
142. Pallares R. Cephalosporins as Risk Factor for Nosocomial *Enterococcus faecalis* Bacteremia: A Matched Case-Control Study. *Arch Intern Med.* 12 juill 1993;153(13):1581.
143. Freitas AR, Novais C, Duarte B, Pereira AP, Coque TM, Peixe L. High rates of colonisation by ampicillin-resistant enterococci in residents of long-term care facilities in Porto, Portugal. *International Journal of Antimicrobial Agents.* mars 2018;51(3):503-7.
144. Cetinkaya Y, Falk P, Mayhall CG. Vancomycin-Resistant Enterococci. *Clin Microbiol Rev.* 1 oct 2000;13(4):686-707.
145. Hollenbeck BL, Rice LB. Intrinsic and acquired resistance mechanisms in enterococcus. *Virulence.* 15 août 2012;3(5):421-569.
146. Edmond MB, Ober JF, Dawson JD, Weinbaum DL, Wenzel RP. Vancomycin-Resistant Enterococcal Bacteremia: Natural History and Attributable Mortality. *Clinical Infectious Diseases.* 1 déc 1996;23(6):1234-9.
147. Van Tyne D, Gilmore MS. Friend Turned Foe: Evolution of Enterococcal Virulence and Antibiotic Resistance. *Annu Rev Microbiol.* 8 sept 2014;68(1):337-56.
148. Top J, Willems R, van der Velden S, Asbroek M, Bonten M. Emergence of Clonal Complex 17 *Enterococcus faecium* in The Netherlands. *Journal of Clinical Microbiology.* 1 janv 2008;46(1):214-9.
149. Vincent J-L. International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. *JAMA.* 2 déc 2009;302(21):2323.
150. Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019. 2019;148.
151. Biedenbach DJ, Moet GJ, Jones RN. Occurrence and antimicrobial resistance pattern comparisons among bloodstream infection isolates from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997–2002). *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease.* sept 2004;50(1):59-69.

152. Rice LB. Federal Funding for the Study of Antimicrobial Resistance in Nosocomial Pathogens: No ESKAPE. *J INFECT DIS.* 15 avr 2008;197(8):1079-81.
153. Colomb-Cotinat M, Lacoste J, Brun-Buisson C, Jarlier V, Coignard B, Vaux S. Estimating the morbidity and mortality associated with infections due to multidrug-resistant bacteria (MDRB), France, 2012. *Antimicrob Resist Infect Control.* déc 2016;5(1):56.
154. Li R, Lu L, Lin Y, Wang M, Liu X. Efficacy and Safety of Metronidazole Monotherapy versus Vancomycin Monotherapy or Combination Therapy in Patients with *Clostridium difficile* Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. Deshpande A, éditeur. *PLoS ONE.* 7 oct 2015;10(10):e0137252.
155. Appaneal HJ, Caffrey AR, LaPlante KL. What Is the Role for Metronidazole in the Treatment of *Clostridium difficile* Infection? Results From a National Cohort Study of Veterans With Initial Mild Disease. *Clinical Infectious Diseases.* 27 sept 2019;69(8):1288-95.
156. Ng KE. Updates in the Management of *Clostridium difficile* for Adults. :9.
157. SURVEILLANCE REPORT. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2016. :108.
158. Subiros M. Entérocoques résistants aux glycopeptides dans les établissements de santé en France : données épidémiologiques du signalement des infections nosocomiales, juillet 2001-juin 2015. :9.
159. Jarlier V, Bajolet-Laudinat O, Talon D, Branger B, Leclercq R, Sénéchal H, et al. Réseau BMR-Raisin Surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé en France Résultats 2003. :28.
160. Pd A, Kd K, Ka K, Ss S, Amy T, Sce A, et al. Écologie Microbienne des Surfaces et Dispositifs Médicaux au Service de Réanimation du Centre Hospitalier et Universitaire (CHU) de Treichville. 2020;21:5.
161. Goossens H, Ferech M, Vanderstichele R, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *The Lancet.* 18 févr 2005;365(9459):579-87.
162. World Health Organization, éditeur. WHO guidelines on hand hygiene in health care: first global patient safety challenge: clean care is safer care. Geneva, Switzerland: World Health Organization, Patient Safety; 2009. 262 p.
163. Delmas J, Robin F, Schweitzer C, Lesens O, Bonnet R. Evaluation of a New Chromogenic Medium, chromID VRE, for Detection of Vancomycin-Resistant Enterococci in Stool Samples and Rectal Swabs. *Journal of Clinical Microbiology.* 1 août 2007;45(8):2731-3.
164. Kallstrom G, Doern CD, Dunne WM. Evaluation of a Chromogenic Agar under Development To Screen for VRE Colonization. *J Clin Microbiol.* mars 2010;48(3):999-1001.
165. Peterson JF, Doern CD, Kallstrom G, Riebe KM, Sander T, Dunne WM, et al. Evaluation of Spectra VRE, a New Chromogenic Agar Medium Designed To Screen for Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium*. *J Clin Microbiol.* déc 2010;48(12):4627-9.
166. Stamper PD, Cai M, Lema C, Eskey K, Carroll KC. Comparison of the BD GeneOhm VanR assay to culture for identification of vancomycin-resistant enterococci in rectal and stool specimens. *J Clin Microbiol.* oct 2007;45(10):3360-5.

167. Ieven M, Vercauteren E, Descheemaeker P, van Laer F, Goossens H. Comparison of direct plating and broth enrichment culture for the detection of intestinal colonization by glycopeptide-resistant enterococci among hospitalized patients. *J Clin Microbiol.* mai 1999;37(5):1436-40.
168. Santagati M, Campanile F, Stefani S. Genomic diversification of enterococci in hosts: the role of the mobilome. *Front Microbiol.* 2012;3:95.
169. Leavis HL, Bonten MJ, Willems RJ. Identification of high-risk enterococcal clonal complexes: global dispersion and antibiotic resistance. *Current Opinion in Microbiology.* oct 2006;9(5):454-60.
170. Werner G, Klare I, Fleige C, Witte W. Increasing rates of vancomycin resistance among *Enterococcus faecium* isolated from German hospitals between 2004 and 2006 are due to wide clonal dissemination of vancomycin-resistant enterococci and horizontal spread of vanA clusters. *International Journal of Medical Microbiology.* juill 2008;298(5-6):515-27.
171. Borgmann S, Schulte B, Wolz C, Gruber H, Werner G, Goerke C, et al. Discrimination between epidemic and non-epidemic glycopeptide-resistant *E. faecium* in a post-outbreak situation. *Journal of Hospital Infection.* sept 2007;67(1):49-55.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

Prise en charge d'une épidémie d'entérocoques résistants aux glycopeptides

La diffusion de bactéries multirésistantes (BMR) est un enjeu majeur de santé publique en France, en Europe et dans le monde entier. Parmi ces BMR, les bactéries hautement résistantes aux antibiotiques émergentes (BHRe) font partie des bactéries les plus surveillées de nos jours. Cependant, leur rôle dans les infections opportunistes nosocomiales est en augmentation depuis quelques années, et plusieurs épidémies hospitalières à entérocoques multirésistants aux antibiotiques ont été décrites. Dans ce contexte, tous les établissements de santé peuvent être concernés par le risque de cette émergence et touchés par des épidémies, d'où l'importance d'être vigilant et d'agir rapidement dès l'apparition d'un premier cas, pour la bonne maîtrise de la diffusion des BHRe telle que les entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG) ou les entérobactéries productrices de carbapénèmase (EPC).

Le but de ce travail vise à établir un état des lieux sur l'émergence actuelle dans le monde entier des entérocoques résistants aux glycopeptides et d'évaluer les mesures mises en place pendant une épidémie d'ERG au CH de Périgueux entre mars 2018 et juin 2019. Le laboratoire de microbiologie du CH de Périgueux détecte en moyenne 3-4 souches d'Entérobactéries productrices de carbapénèmase OXA 48 par an, l'apparition de cette épidémie représentant un grand défi pour le laboratoire. Le pilier de la stratégie adopté au CH de Périgueux pour la maîtrise de la diffusion des BHRe a été le guide élaboré par le Haut Conseil de la santé publique en 2013, qui actualise et harmonise l'ensemble des recommandations existantes concernant la prévention de la transmission croisée des BHRe.

Mots-clés: bactéries multirésistantes, enterocoques, glycopeptides, antibiotiques, infection, épidémie ; BHRe.

Management of an epidemic glycopeptide resistant *Enterococcus*

The spread of multi-resistant bacteria (BMR) is a major public health issue in France, Europe and the world. Among these multidrug-resistant bacteriae, the emerging Highly-Resistant Bacteria (eHRB) are among the most surveilled bacteria today. So as their role in nosocomial opportunistic infections has been increasing in recent years, several hospital epidemics involving multiresistant enterococci to antibiotics have been described. In this context, all health establishments can be affected by the emergence of this kind of epidemics, hence the importance of being vigilant and acting quickly as soon as a first case appears for the good control of the diffusion of emerging Highly-Resistant Bacteria (eHRB) such as enterococci resistant to glycopeptides (ERG) or enterobacteria producing carbapenemase (EPC).

The aim of this study is to establish an inventory of the current worldwide emergence of enterococci resistant to glycopeptides and to assess the measures implemented during an enterococci resistant to glycopeptides epidemic at the Hospital Center Périgueux, France, which happened from March 2018 to June 2019. The microbiology laboratory of the Hospital Center Périgueux detects on average 3-4 strains of Enterobacteriaceae producing carbapenemase OXA 48 per year, so the appearance of this epidemic was a great challenge for the laboratory. The pillar of the strategy adopted at the Hospital Center Périgueux for controlling the diffusion of enterococci resistant to glycopeptides was the guide developed by the High Council for Public Health in 2013, which updates and harmonizes all the existing recommendations in France concerning the prevention and transmission of emerging Highly-Resistant Bacteria (eHRB)

Keywords: multidrug-resistant bacteriae, enterococci, glycopeptides, antibiotics, infection, epidemics; EHRB.