



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

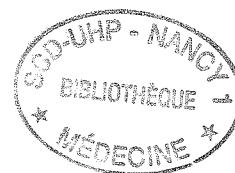
LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

Vincent GENDRIN

Le 3 Octobre 2006

**Efficacité d'une décolonisation digestive par streptomycine *per os*
chez les patients porteurs d'entérocoques résistants à la
vancomycine au niveau digestif**

Examineurs de la thèse :

M. RABAUD	Professeur	Président
M. MAY	Professeur	Juge
M. LOZNIEWSKI	Professeur	Juge
M. PETITFRERE	Docteur en Médecine	Juge

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Patrick NETTER

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Assesseurs

du 1^{er} Cycle :

du 2^{ème} Cycle :

du 3^{ème} Cycle :

de la Vie Facultaire :

Mme le Docteur Chantal KOHLER

Mr le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

Mr le Professeur Hervé VESPIGNANI

Mr le Professeur Bruno LEHEUP

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Georges GRIGNON – Professeur Jacques ROLAND

=====
PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN – Etienne LEGAIT – Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET

Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT – Marcel RIBON

Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE

Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT

Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE – Jean-Pierre GRILLIAT

Pierre LAMY – Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ

Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON – Jacques ROBERT

Gérard DEBRY – Georges GRIGNON – Pierre TRIDON – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI

Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Jean FLOQUET

Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES

Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER

Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY

Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT

Philippe CANTON – Bernard LEGRAS – Pierre MATHIEU – Jean-Marie POLU – Antoine RASPILLER – Gilbert THIBAUT

Michel WEBER – Gérard FIEVE – Daniel SCHMITT – Colette VIDAILHET

=====
**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS -
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Eric LABOUYRIE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Alain BERTRAND – Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre MALLIE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

3^{ème} sous-section : (*Biologie cellulaire*)

Professeur Claude BURLET

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU – Professeur Alain LOZNIEWSKI

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Professeur Bernard FORTIER

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU

2^{ème} sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Guy PETIET – Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS - Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES

2^{ème} sous-section : (*Réanimation médicale*)

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique*)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1^{re} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes)

Professeur Jean-Pierre KAHN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean-Marie ANDRE

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{re} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)

Professeur François DAP

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{re} sous-section : (Pneumologie)

Professeur Yves MARTINET - Professeur Jean-François CHABOT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL –

Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{re} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2^{ème} sous-section : (Chirurgie digestive)

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme) – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Luc CORMIER

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{re} sous-section : (Médecine interne)

Professeur Francis PENIN – Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Abdelouahab BELLOU

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Danièle SOMMELET – Professeur Michel VIDAILHET – Professeur Pierre MONIN
Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER – Professeur François FEILLET

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL – Professeur Pierre JOURNEAU

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie et maladies métaboliques)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction)

Professeur Hubert GERARD

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Michel STRICKER – Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Daniel BURNEL

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT – Docteur Jean-Claude GUEDENET

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteur Xavier HERBEUVAL – Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Bernard NAMOUR – Docteur Marc MERTEN

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Docteur Christian BEYAERT

Docteur Bruno CHENUUEL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Docteur Didier QUILLIOT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteur Francine MORY – Docteur Michèle WEBER – Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur François ALLA

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Docteur Pierre GILLOIS

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteur François SCHOONEMAN

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marie-Nathalie SARDA

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Damien LOEUILLE

**49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET
RÉÉDUCATION**

5^{ème} sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Docteur Jean PAYSANT

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

05^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

32^{ème} section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE

Monsieur Jean-Claude RAFT

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Odile PERRIN – Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY – Madame Anne GERARD
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE

Madame Nadine MUSSE

68^{ème} section : BIOLOGIE DES ORGANISMES

Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Alain AUBREGE

Docteur Francis RAPHAEL

Docteur Jean-Marc BOIVIN

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Georges GRIGNON – Professeur Michel BOULANGE - Professeur Alain LARCAN - Professeur Michel WAYOFF
Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Paul VERT
Professeur Jean PREVOT – Professeur Jean-Pierre GRILLIAT - Professeur Philippe CANTON – Professeur Pierre MATHIEU
Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Daniel SCHMITT – Mme le Professeur Colette VIDAILHET –
Professeur Jean FLOQUET – Professeur Claude CHARDOT – Professeur Michel PIERSON

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)*

**A notre Maître et Président,
Monsieur le Professeur Ch. RABAUD
Professeur de Maladies Infectieuses et Tropicales**

Nous sommes particulièrement sensibles à l'honneur que vous nous faites de présider ce travail.

Merci pour votre aide et votre disponibilité. Merci de nous avoir aiguillés, soutenus et corrigés.

Puissiez-vous trouver ici l'expression de notre reconnaissance et de notre admiration.

**A notre Maître et Juge,
Monsieur le Professeur Th. MAY
Professeur de Maladies Infectieuses et Tropicales**

Nous sommes très honorés que vous ayez accepté d'être juge de notre travail.

Vous nous avez accueillis dans votre service, où nous avons bénéficié d'un excellent enseignement, soyez-en ici remerciés.

**A notre Maître et Juge,
Monsieur le Professeur A. LOZNIEWSKI
Professeur de Bactériologie et Virologie**

Qu'il nous soit permis de vous remercier d'avoir accepté d'être Juge de notre travail. Nous sommes très sensibles à votre disponibilité.

**A notre Maître, Directeur et Juge,
Monsieur le Docteur M. PETITFRERE
Docteur en Santé Publique**

Merci infiniment d'avoir accepté de diriger ce travail.

Merci de votre disponibilité de tous les instants, de vos conseils et de votre aide précieuse.

Puissiez-vous trouver ici l'expression de notre gratitude et de notre amitié.

**A notre Maître,
Madame le Docteur M. PERRIN
Docteur en Bactériologie**

Merci d'avoir accepté avec enthousiasme de nous aider à rédiger puis à corriger une grande partie de cet ouvrage.

**A notre Maître,
Monsieur le Docteur Laurent THOMAS,
Docteur en Maladies Infectieuses et Tropicales**

Qui m'a fait aimer cette discipline.

A mon Père, qui voulait que je sois chercheur,

A ma Mère,

A David, Cathy, Etienne et Bruno,

A mon épouse, Claire-Marie, qui m'a beaucoup aidé dans ce travail,

A nos patients.

Sommaire

INTRODUCTION	2
ENTEROCOQUES : GENERALITES	3
ENTEROCOQUES VANCOMYCINE-RESISTANTS	20
GESTION DES ENTEROCOQUES RESISTANTS A LA VANCOMYCINE	40
LA STREPTOMYCINE (111,112,113,114).....	53
SITUATION AU CHU DE NANCY	59
METHODES	63
RESULTATS	70
DISCUSSION.....	75
CONCLUSION	85
BIBLIOGRAPHIE	87
ANNEXES	96

Introduction

Depuis leur première description en 1986, les entérocoques résistants à la vancomycine (E.R.V.) ont été isolés de plus en plus fréquemment sur tous les continents. Ces bactéries, réputées peu pathogènes, sont pourtant la cause d'un nombre croissant d'infections systémiques, posant de difficiles problèmes thérapeutiques étant donné le peu de molécules auxquelles elles restent sensibles.

Un autre point crucial est la description récente du passage possible du gène de résistance *vanA* des entérocoques aux staphylocoques dorés, germes réputés beaucoup plus virulents.

Après une revue de la littérature reprenant des généralités à propos des entérocoques, puis décrivant l'épidémiologie des entérocoques résistants à la vancomycine (importance, origine, risques...) et les moyens de lutte contre la dissémination de ces germes, nous nous intéresserons à la situation locale, en décrivant l'épidémie de colonisations digestives à ERV au CHU de Nancy d'Octobre 2004 à Octobre 2005.

Enfin, nous nous attacherons à décrire les tentatives de décolonisations digestives entreprises dans notre établissement chez les patients porteurs d'entérocoques vancomycine-résistants, en cherchant à mettre en évidence leur efficacité à court et à moyen terme.

A chaque progrès thérapeutique en terme d'antibiothérapie, le monde bactérien a su développer plus ou moins rapidement des mécanismes de résistances. Les entérocoques et les staphylocoques résistants à la vancomycine en sont un des exemples les plus actuels, devenant ainsi un enjeu important de la recherche et de la pratique médicale de ce début de 21^{ème} siècle.

Entérocoques : généralités

Taxonomie (134, 135, 136)

Les entérocoques sont des cocci à gram positif, dépourvus de catalase, appartenant à la famille des *Streptococcaceae*.

• Les Streptococcaceae

Ce sont des cocci gram positifs, disposés la plupart du temps par paire ou en chaînette. Ils sont presque tous incapables de métaboliser l'oxygène, mais peuvent néanmoins pousser en présence de ce gaz. Ils sont donc plus "anaérobie aéro-tolérants" qu'aéro-anaérobies facultatifs. Enfin, ils sont dits homo-fermentants, car ils produisent essentiellement de l'acide lactique à partir du glucose.

La famille des *Streptococcaceae* regroupe plus de 10 genres, parmi lesquels les genres *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Lactococcus*, *Pediococcus*, *Aerococcus*, *Gemella* et *Leuconostoc* sont les plus connus.

• Le genre Enterococcus

Les entérocoques étaient, à l'origine, rattachés au genre *Streptococcus*, et classés dans le groupe D, car ils présentent très souvent, à leur surface, l'antigène D de la classification de Lancefield (80 % des souches isolées chez l'homme). En 1984, ils ont été individualisés pour former un genre à part, notamment sur des critères génétiques (ARN 16S ribosomal).

Le genre *Enterococcus*, se singularise par ses facultés de croissance en milieu hostile:

- dans des solutions à 6.5 % de NaCl
- à des températures de 10 ou 45° C
- à un pH de 9.6

- en présence de bile dans le milieu (jusqu'à 40 %, volume pour volume)

Ces caractères, ainsi que leur capacité à hydrolyser l'esculine, et à synthétiser deux enzymes, la pyrrolidonyl-arylamidase (PYR) et la leucine aminopeptidase (LAP), permettent une identification grossière des entérocoques. Cette identification est précisée à l'aide de galeries faisant intervenir des réactions enzymatiques et la fermentation de différents sucres (galeries API 32 STREP ou API 20 STREP, bioMérieux, Méréy l'Etoile, France).

Le genre *Enterococcus* regroupe actuellement plus de 20 espèces, classées en 4 groupes.

- *Enterococcus solitarius*, *E. seriolicida*...
- *Enterococcus faecium*, *E. faecalis*, *E. gallinarum*, *E. casseliflavus*, *E. mundtii* ...
- *Enterococcus durans*, *E. hirae* et *E. dispar*...
- *Enterococcus avium*, *E. raffinosus*, *E. pseudoavium*, *E. malodoratus*...

Enterococcus cecorum, *E. columbae* et *E. saccharolyticus* sont rattachés à ce genre par similitude de génome bien qu'ils n'expriment ni l'antigène du groupe D, ni la pyrrolidonyl-arylamidase.

Sensibilité aux antibiotiques

• Pénicillines: (134,136,36,99,137)

Résistance naturelle

Les entérocoques sont moins sensibles aux Pénicillines G et A que les autres streptocoques (leurs CMI habituelles sont comprises entre 1 mg/l et plus de 8 mg/l, contre 0.1 mg/l pour la plupart des Streptocoques du groupe D).

Ceci est dû au fait que les entérocoques expriment des PLP de bas poids moléculaires de plus faible affinité pour les bêta-lactamines. Dans les infections graves à entérocoques, il faudra donc utiliser ces antibiotiques en association avec un antibiotique d'une autre famille.

La pipéracilline, l'imipénème, l'association amoxicilline-acide clavulanique n'apportent pas de gain d'activité sur les entérocoques par rapport aux pénicillines A. Enfin, les entérocoques sont naturellement résistants aux pénicillines M.

Résistances acquises

La résistance de haut niveau aux pénicillines est peu fréquente chez *E. faecalis*, mais plus répandue chez *E. faecium* (jusqu'à 50 % des souches responsables d'infections chez l'homme, dans certaines publications).

Elle est due à une hyperproduction de la PLP 5, de plus faible affinité pour les pénicillines. Cette résistance concerne alors toutes les pénicillines, y compris les carbapénems et les associations avec les inhibiteurs de bêta-lactamases.

Un autre mécanisme d'apparition plus récente, consiste en la production d'une pénicillinase plasmidique, identique à celle codée par le gène *blaZ* chez *Staphylococcus aureus*, mais constitutive et non inductible chez l'entérocoque, en l'absence de répresseur de *blaZ*.

Cette pénicillinase, peu répandue a surtout été retrouvée en Amérique du Nord et en Amérique Latine. Elle entraîne une résistance à l'ampicilline et à la pipéracilline, antibiotiques dont l'activité est restaurée par l'association à un inhibiteur de bêta-lactamase.

• Céphalosporines:

Les entérocoques sont naturellement résistants aux céphalosporines. L'utilisation massive de cette famille antibiotique est probablement un des mécanismes expliquant l'émergence actuelle des entérocoques comme pathogènes hospitaliers.

• Monobactams:

Les entérocoques sont naturellement résistants aux monobactams.

- **Macrolides, Lincosamides, Streptogramins: (134, 136,36,99,137)**

Résistance naturelle

Presque tous les entérocoques (sauf *E. faecium* et *E. durans*), présentent une résistance naturelle aux lincosamides et au composé A des streptogramins. Ceci implique une résistance à la pristinamycine et à la quinupristine-dalfopristine chez tous les entérocoques sauf *E. faecium* et *E. durans*.

Résistances acquises

La résistance acquise aux macrolides, lincosamides et streptogramins chez l'entérocoque est le plus souvent due à une modification de la cible de ces antibiotiques.

En effet, les souches résistantes, produisent une méthylase, responsable d'une diméthylation spécifique d'une adénine au niveau de l'ARN 23S du ribosome bactérien. Ceci entraîne un changement de conformation de cet ARN et une baisse de l'affinité des MLS pour le ribosome.

Cette résistance est sous la dépendance de différents gènes dont le gène *Erm B* commun avec *S. aureus*. Elle concerne les macrolides, les lincosamides et le composé B des Streptogramins (elle épargne le composé A). Selon les séries, on retrouve jusqu'à 52% des souches d'*E. faecium* résistantes à l'érythromycine en pathologie humaine.

La quinupristine-dalfopristine, synergistine d'introduction récente, accuse pourtant des taux de résistances estimés de 1 à 2 % chez *E. faecium*.(139)

- **Aminosides: (134,136,36,99,137)**

Résistance naturelle

Tous les entérocoques sont naturellement résistants à bas niveau aux aminoglycosides. Ceci est dû à un transport peu efficace de ces antibiotiques vers leur cible à travers la membrane bactérienne. Les CMI habituelles des aminosides sont comprises pour les souches de phénotype sauvage, entre 4 et 256 mg/l.

Ce mécanisme de résistance explique bien que l'effet des aminosides soit rétabli lors d'une association synergique avec des antibiotiques inhibant la synthèse de la paroi bactérienne

(pénicillines ou glycopeptides), à la condition que la résistance aux aminosides reste de bas niveau et que la souche d'entérocoque reste sensible aux pénicillines ou aux glycopeptides.

De plus, *Enterococcus faecium* produit naturellement une acétyltransférase chromosomique, AAC (6'), qui inactive la kanamycine, la tobramicine, la nétilmicine et plus faiblement l'amikacine. La résistance est alors de haut niveau pour ces antibiotiques et aucune synergie n'est possible.

Résistances acquises

Il s'agit de résistances de haut niveau, associées à des CMI supérieures à 1000 mg/l, abolissant toute synergie avec les bêta-lactamines et les glycopeptides. Le mécanisme le plus fréquent relève de la production d'enzymes inactivant certains aminosides. Le support de ces résistances est plasmidique et constitutif.

Ces enzymes sont de 3 types, des phosphotransférases, des nucléotidyltransférases et des acétyltransférases. Chaque enzyme est spécifique à un ou plusieurs aminosides, et certaines de ces enzymes peuvent s'associer entre elles, donnant des profils de résistances complexes.

La résistance de haut niveau à la gentamicine, qui est pourtant l'un des aminosides les moins touchés par ce type de résistance, peut atteindre 37 % des souches d'entérocoques en pathologie humaine d'après certains auteurs.

Enfin, la résistance aux aminosides peut être due, beaucoup plus rarement, à une altération de la cible ribosomale de ces antibiotiques (mutations chromosomiques), et, exceptionnellement, à une modification du transport de l'antibiotique à travers la paroi bactérienne.

• Glycopeptides: (134,136,36,99,137)

Résistance naturelle

Elle ne concerne que 3 espèces, rares chez l'homme, qui présentent une résistance de bas niveau à la vancomycine (CMI 4-16 mg/l), avec une sensibilité préservée à la teicoplanine.

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*).

Résistances acquises

Elle découlent d'une modification de la cible des glycopeptides, au niveau du précurseur du peptidoglycane, dont le dipeptide terminal habituel (D-Alanine- D-Alanine), est remplacé par un autre dipeptide dont l'affinité pour ces antibiotiques est moindre.

On a décrit pour l'instant 6 phénotypes de résistance aux glycopeptides:

1. phénotype *VanA*

Il est responsable de CMI allant de 64 à 1000 mg/l pour la vancomycine et de 16 à 512 mg/l pour la teicoplanine (souches résistantes à la vancomycine et à la teicoplanine).

Ce mécanisme est inductible par exposition à la vancomycine et à la teicoplanine. Les gènes impliqués dans ce phénotype sont souvent portés par un transposon (Tn 1546), capable de s'insérer dans des plasmides.

Ainsi, cette résistance est souvent plasmidique et transférable. Elle a été décrite dans les espèces *E. faecium*, *E. faecalis*, *E. avium*, *E. durans*, *E. hirae*, *E. gallinarum* et *E. flavescens*. C'est le phénotype de résistance de loin le plus fréquent chez *E. faecium* et *E. faecalis* (1).

Le transposon 1546 code pour 9 protéines:

- *ORF1* et *ORF2* codent respectivement pour une transposase et une résolvase nécessaires à la transposition.
- *VanR* et *VanS* codent pour des protéines qui activent le promoteur de co-transcription de *VanA* et *VanX*., régulant ainsi l'expression inductible de la résistance.
- *VanA* code pour une D-Ala-D-Ala-ligase à substrat modifié qui produit un depsipeptide D-Ala-D-Lactate, de basse affinité pour les glycopeptides.
- *VanH* code pour une lactate-déshydrogénase qui permet la formation du lactate nécessaire à *VanA*, à partir du pyruvate.
- *VanX* code pour une D, D-dipeptidase, qui permet le clivage du dipeptide D-Ala-D-Ala produit par la ligase naturelle.
- *VanY* code pour une D, D-carboxypeptidase, qui permet de cliver le dipeptide naturel D-Ala-D-Ala, alors qu'il est déjà attaché à l'extrémité du précurseur du peptidoglycane. C'est une enzyme plus accessoire qui supplée à l'action de *VanX*.
- *VanZ* code pour une protéine dont le rôle n'est pas identifié, mais qui n'est pas non plus indispensable à l'expression de la résistance de type *VanA*.

2. phénotype *VanB*

Il est responsable de CMI allant de 4 à 1000 mg/l pour la vancomycine et de 0.5 à 1 mg/l pour la teicoplanine (souches résistantes à la vancomycine, mais sensibles à la teicoplanine).

Ce mécanisme est inductible par exposition à la vancomycine, mais pas à la teicoplanine. Les gènes impliqués dans ce phénotype sont souvent chromosomiques, mais aussi parfois plasmidiques et portés par un transposon.

Cette résistance est parfois transférable par conjugaison, mais à basse fréquence. Les espèces concernées sont *E. faecium* et *E. faecalis*, le phénotype *VanB* est moins répandu que le

phénotype *VanA* (1). Le mécanisme de résistance est similaire à celui de *VanA*. les gènes *VanB* et *VanA* sont structurellement très proches (77% d'identité des protéines).

Des séquences apparentées aux gènes *VanH* et *VanX* ont été retrouvées encadrant *VanB*. On retrouve également la présence de D-Ala-D-Lac dans les souches de phénotype *vanB*. Les différences phénotypiques avec *VanA* sont probablement dues à une régulation différente des gènes de résistance.

3. phénotype *VanC*

Ce phénotype est naturellement exprimé par *E. gallinarum*, *E. casseliflavus* et *E. flavescens* (cf. plus haut, les résistances naturelles des entérocoques aux glycopeptides).

4. phénotype *VanD* (140)

Il est responsable de CMI de 64 à 256 mg/l pour la vancomycine et de 4 à 64mg/l pour la teicoplanine (souches résistantes à la vancomycine, et résistantes à bas niveau à la teicoplanine).

Ce mécanisme est constitutif et non transférable. Son support génétique n'est pas connu, mais le gène *VanD* partage 69 % d'identité avec *VanA* et *VanB*, et on retrouve probablement la production de D-Ala-D-Lac. Il a été décrit chez de très rares souches d'*E. faecium*.

5. phénotype *VanE* (141)

Il est responsable de CMI de 16 mg/l pour la vancomycine et de 0.5 mg/l pour la teicoplanine (souches résistantes à bas niveau à la vancomycine, et sensibles à la teicoplanine).

Ce mécanisme est probablement non transférable. Son support génétique n'est pas connu, mais *VanE* partage 55 % d'identité avec *VanC*, suggérant la production de D-Ala-D-Ser. Il a été décrit chez de très rares souches de *E. faecalis*.

6. phénotype *VanG* (142)

Il est responsable de CMI de 16 mg/l pour la vancomycine (souches résistantes à bas niveau à la vancomycine, et sensibles à la teicoplanine).

VanG partage moins de 50 % d'identité avec les autres mécanismes de résistance connus, suggérant un mécanisme original. Il a été décrit chez de très rares souches de *E. faecalis*.

• Autres antibiotiques:

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.

En tout état de cause, on retrouve dans les différentes parutions des taux de résistance allant jusqu'à 83 % pour le cotrimoxazole, 40 % pour la fosfomycine, et 72 % pour les fluoroquinolones (6,7). Concernant les fluoroquinolones, la résistance est due à des mutations des gènes *GyrA* et *ParC*, codant pour l'ADN gyrase, cible de ces antibiotiques.

Les entérocoques sont naturellement sensibles au chloramphénicol, aux tétracyclines, à la rifampicine, à la nitrofurantoïne et au linézolide, pour les principales classes utilisées en clinique.

Néanmoins, on retrouve des taux de résistance acquise allant jusqu'à 34% pour le chloramphénicol, 94% pour les cyclines, 62% pour la rifampicine et 2.4% pour la nitrofurantoïne (6,7).

Quant au linézolide, pourtant d'introduction récente, des résistances ont été décrites, apparaissant notamment sous traitement.

En 2002, une étude de large envergure (138) retrouvait 0.5 % de souches d'entérocoques intermédiaires au linézolide et une souche d' *E. faecium* résistante, par mutation au niveau de l'ARN 23S (mutation G2576U), mécanisme commun avec les souches résistantes de *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* et *Streptococcus viridans*.

Depuis, d'autres souches résistantes au linézolide ont été décrites, notamment chez *E. faecalis*.

Habitats Naturels des entérocoques

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.

• Les Entérocoques chez l'animal

Il est extrêmement fréquent d'isoler des entérocoques sur des échantillons de selles ou des prélèvements réalisés dans le tube digestif d'animaux très divers (mammifères, oiseaux, reptiles, poissons...).

Par exemple, dans une étude européenne (143), on retrouve, selon les pays, des entérocoques dans 86 à 100% des prélèvements de selles de porcs (n=187). Les taux d'entérocoques sont de 10^4 à 10^5 UFC/ml dans le lisier de porc.

Toujours dans cette étude, la répartition des différentes espèces d'entérocoques est variable selon l'animal considéré, sa nourriture et son pays d'origine: en Espagne, dans les selles de porc, 80% des souches sont des *E. faecium*, 7% des *E. faecalis* et 6% des *E. hirae*, alors qu'en Suède, les proportions sont de 14% d'*E. faecium*, 30% d'*E. faecalis* et 44% d'*E. hirae*.

De même chez les bovins, on retrouve généralement une prédominance d'*E. faecium* et d'*E. hirae*, alors que chez le poulet, *E. faecalis* prédomine.

• Les entérocoques dans les sols et les végétaux (143)

On peut également isoler des entérocoques dans les sols. Ainsi, dans l'étude déjà citée, 30% des prélèvements de terre cultivable, mais aussi des récoltes qui y poussent, montrent la présence d'entérocoques à la culture. Ce taux se porte à 77% des prélèvements lorsque les champs sont fertilisés avec du lisier de porc.

De même, la numération des colonies retrouve 1 à 10 UFC/ml de terre, dans les champs fertilisés avec des engrais chimiques contre 10 à 100 UFC/ml dans les champs fertilisés avec du lisier de porc.

Les espèces les plus représentées dans les sols sont *E. faecium*, *E. hirae*, *E. casseliflavus*, *E. mundtii*, *E. faecalis*, *E. sulfureus*, et, de façon prédominante, des entérocoques appartenant à une espèce non identifiée pour l'instant.

• Les entérocoques dans l'eau (143, 144, 146)

Les entérocoques sont reconnus comme des indicateurs de la qualité bactériologique de l'eau (douce et salée), leur présence, surtout à haut niveau, indique une pollution d'origine fécale humaine ou animale. Les résultats des études sont divergents quant à une relation possible entre le taux d'entérocoques dans l'eau et le risque de survenue d'une gastro-entérite après baignade.

A titre de repère, toujours dans la même étude (143), la nappe phréatique contient entre 1 et 10 UFC/ml d'entérocoques (répartis à peu près également entre *E. faecium*, *E. faecalis*, et *E. hirae* en Suède et en Espagne, mais constitués essentiellement d'*E. faecium* et d'*E. hirae* en Angleterre).

Les eaux usées contiennent 10^3 à 10^4 UFC/ml, dans le tout-à-l'égout urbain comme dans celui des hôpitaux. On y retrouve une prédominance nette d'*E. faecalis* et d'*E. faecium*. Après passage par une station d'épuration, les eaux traitées contiennent encore 10 UFC/ml d'entérocoques en Suède, et 100 à 1000 UFC/ml en Angleterre et en Espagne.

En France, la réglementation pour la qualité des eaux destinées à la consommation humaine, fixe des taux limites de 100 "streptocoques fécaux"/ml dans l' "eau brute", mais ne tolère pas du tout d'entérocoque dans les eaux distribuées.

• Les entérocoques dans les aliments humains (143, 145, 28, 26)

On les retrouve surtout, mais non exclusivement, dans les aliments d'origine animale. Ils sont particulièrement nombreux dans les produits fermentés (saucisses...), et dans les produits laitiers (fromages..., surtout ceux au lait cru).

Ils étaient considérés comme contaminants et marqueurs d'un manque d'hygiène dans la chaîne agro-alimentaire, mais ils sont de plus en plus vus comme faisant partie de la flore normale de la nourriture. On les utilise même comme "starters" dans la préparation de certains aliments fermentés, et on leur prête des vertus de compétition avec le genre *Listeria*.

A titre d'exemple, une étude retrouve des entérocoques dans presque tous les prélèvements de viande hachée, avec des taux moyens de 1.32 log UFC/g (5 à 710 UFC/g), dans une flore viable totale de 4.87 log UFC/g.

Là encore, les différentes espèces varient en fonction de l'aliment, du mode de fabrication et de l'origine des matières premières: on note une prédominance d'*E. faecium* dans les fromages, d'*E. faecalis* dans les poissons, et des 2 espèces dans les viandes, mais on retrouve également, en plus petite proportion, de nombreuses espèces telles que *E. durans*, *E. hirae*, *E. casseliflavus*...

La présence de ces entérocoques dans les aliments s'explique par le fait que ce genre bactérien, particulièrement robuste, est parfois capable de survivre à la pasteurisation, et pourrait même se multiplier à des températures de 6°C dans certains aliments (147).

De plus, il est démontré que des *Enterococcus faecium* supportent de fortes concentrations de sel et de nitrites ainsi qu'un pH acide, au delà même des niveaux appliqués dans la production alimentaire habituelle (125).

Quant aux légumes, ils ne sont pas épargnés, et on retrouve des entérocoques dans 5% des prélèvements de céleri, 17% des prélèvements d'épinards....

Entérocoques et pathologie humaine (136)

Chez l'homme, les entérocoques sont des microorganismes commensaux qui colonisent le tube digestif et parfois le tractus génital féminin. Pour cette raison, l'isolement d'un entérocoque dans un prélèvement clinique doit toujours être interprété avec précaution quant à son caractère pathologique.

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.

De plus, les entérocoques infectent plus fréquemment les patients hospitalisés sur de longues périodes, porteurs de matériel étranger et/ou ayant bénéficié d'antibiothérapies à large spectre.

L'incidence des infections à entérocoques est en augmentation sur les 10 dernières années, ce qui est à mettre en rapport avec le vieillissement de la population, le développement des thérapeutiques immunosuppressives, les antibiothérapies à larges spectres permettant de réduire l'incidence des autres infections...

• Infections urinaires

Ce sont les infections à entérocoques les plus fréquentes. Ces bactéries sont impliquées dans approximativement 10 % de toutes les infections urinaires et 16 % des infections urinaires nosocomiales. Les entérocoques se placent au second rang par ordre de fréquence dans les infections urinaires nosocomiales.

Les bactériuries à entérocoques sont plus fréquentes chez les patients porteurs de malformations urinaires, ou ayant subi des manoeuvres instrumentales sur le tractus uro-génital.

• Infections intra abdominales et pelviennes

C'est le deuxième site où les entérocoques sont le plus fréquemment isolés. Ceux-ci sont responsables de péritonites, d'abcès abdominaux ou pelviens, d'infections du site opératoire, d'infections des voies biliaires, d'endométrites...

Néanmoins, les prélèvements au niveau abdomino-pelvien sont souvent pluri-microbiens, et à ce titre, la responsabilité des entérocoques isolés est parfois discutable.

- **Endocardites et bactériémies**

Les entérocoques sont considérés comme une cause fréquente d'endocardite: ils seraient responsables de 20 % des endocardites sur valves natives et 6 à 7 % des endocardites sur prothèse valvulaires.

Les bactériémies à entérocoques sont bien plus fréquentes. On estime que ces germes sont la troisième cause de bactériémie nosocomiale aux USA.

- **Autres infections localisées**

Des infections du tractus respiratoire, du système nerveux central, ainsi que des otites, des sinusites, des arthrites septiques et des infections oculaires sont possibles mais rares. Les entérocoques pourraient être impliqués dans certaines infections dentaires.

Espèces pathogènes chez l'homme

L'espèce la plus fréquemment isolée de prélèvements cliniques humains reste *E. faecalis* (80 à 90 % des souches). *E. faecium* vient en seconde position (5 à 10 % des infections humaines), mais la proportion d'infections à *E. faecium* semble en augmentation depuis quelques années, atteignant par endroit 30 % des isolats cliniques.

Cette augmentation est à mettre en rapport avec la faculté de cette espèce à résister aux antibiotiques, et peut-être, à la dissémination planétaire de souches adaptées à l'environnement hospitalier (souches possédant le gène *esp*... voir plus loin, les facteurs de virulence des entérocoques) (122).

D'autres espèces sont moins fréquemment isolées chez l'homme comme *E. durans*, *E. avium*, *E. gallinarum*, *E. casseliflavus*, *E. raffinosus*, *E. hirae*, *E. mundtii*, *E. cecorum*, *E. dispar*, *E. gilvus*, et *E. pallens*.

Enfin, beaucoup d'espèces d'entérocoques n'ont jamais, à ce jour, été isolées chez l'homme (*E. colombae*, *E. pseudo-avium*; *E. sulfureus*...).

Facteurs de virulence des entérocoques

• Hémolysine ou cytolysine

Cette molécule est formée de 2 composants : une lysine ou composant L et un activateur ou composant A. Elle est codée par 5 gènes intégrés dans des plasmides ou dans le chromosome bactérien : *cyl L1*, *cyl L2*, *cyl M* et *cyl B* codent pour le composant L et *cyl A* pour le composant A.(118)

Cette hémolysine, retrouvée chez *E. faecalis*, est responsable, en association avec l' "aggregation substance" (voir plus loin), d'une augmentation de la mortalité d'une endocardite expérimentale à *E. faecalis* chez le lapin.(119)

Une étude de prévalence de l'hémolysine (120) portant sur 192 souches d'*E. faecalis* montre que celle-ci est présente chez :

- 20 % des *E. faecalis* isolés de selles de volontaires sains
- 16 % des *E. faecalis* isolés de patients porteurs d'une endocardite
- 31 % des *E. faecalis* isolés de selles de patients hospitalisés
- 37 % des *E. faecalis* isolés de patients infectés sur un autre site que l'endocarde.

Une autre étude (121) portant sur 97 isolats cliniques d'*E. faecalis* retrouve une production d'hémolysine par 60 % des souches issues de prélèvements sanguins, urinaires, biliaires, vaginaux, de pus ou de crachats, contre 17 % des souches issues de prélèvements de selles de volontaires sains.

Cette même étude retrouve une fréquence plus importante de la multi-résistance aux antibiotiques parmi les souches hémolytiques que parmi les souches non-hémolytiques.

• Aggregation substance

Ce facteur de virulence est retrouvé chez *E. faecalis*. Il est codé par le gène *asaI*, porté par un plasmide.

Il est responsable d'une potentialisation de la transmission de certains plasmides d'un entérocoque à un autre. Il augmente également l'adhérence bactérienne aux cellules tubulaires rénales et aux cellules endocardiques. Il favorise l'endocytose de l'entérocoque par les entérocytes.(118)

Dans un modèle d'endocardite chez le lapin (119), la présence du gène *asal* a été rendue responsable d'une augmentation significative du poids des végétations. De plus, en association avec la présence d'hémolysine, la présence d'"aggregation substance" aggravait la mortalité dans ce modèle animal.

Ce facteur de virulence a été retrouvé chez (120):

- 30 % des *E. faecalis* isolés de selles de volontaires sains
- 52 % des *E. faecalis* isolés de patients porteurs d'une endocardite
- 56 % des *E. faecalis* isolés de selles de patients hospitalisés
- 72 % des *E. faecalis* isolés de patients infectés sur un autre site que l'endocarde

• Gélatinase

C'est le produit du gène *gelE*, spécifique à *E. faecalis*. Il s'agit d'une endopeptidase extracellulaire capable d'hydrolyser le collagène, la gélatine et d'autres peptides plus petits. Elle aussi a été incriminée dans l'aggravation d'endocardites dans des modèles animaux. (118)

La gélatinase a été retrouvée (120) chez :

- 27 % des *E. faecalis* isolés de selles de volontaires sains
- 54 % des *E. faecalis* isolés de patients porteurs d'une endocardite
- 62 % des *E. faecalis* isolés de selles de patients hospitalisés
- 58 % des *E. faecalis* isolés de patients infectés sur un autre site que l'endocarde

• Enterococcal surface protein

Ce facteur de virulence, codé par le gène *esp*, initialement décrit chez *E. faecalis* puis chez *E. faecium*, est une molécule membranaire, impliquée notamment dans la colonisation et la persistance des entérocoques dans l'appareil urinaire. (124)

En étudiant 120 souches d'*E. faecium* résistant à la vancomycine, isolées lors d'épidémies hospitalières, 45 souches non associées à des épidémies (en provenance des USA, de Grande-Bretagne, des Pays-Bas et d'Australie), et 98 souches d'origine animale, on a montré (55) que le gène *esp*, codant pour une protéine membranaire, était souvent présent chez les souches épidémiques (15 clones sur les 16 testés), alors qu'il est toujours absent des souches non épidémiques et animales.

A l'hôpital d'Utrecht (aux Pays-Bas) (52), on a pulstypé 30 souches d'ERV isolées de selles de patients. 19 de ces souches étaient du même clone, alors que les 11 autres relevaient de 8

clones différents. Le gène *esp* a pu être isolé chez les 19 entérocoques de la souche épidémique, mais chez aucun des 11 autres entérocoques.

De plus, après un suivi de 6 mois, 60% des entérocoques exprimant le gène *esp* étaient toujours isolables dans les selles des patients, contre 20% des souches ne possédant pas ce gène. Mais les patients porteurs de la souche épidémique avaient reçu plus d'antibiotiques que les autres, ce qui pourrait être un biais expliquant la persistance prolongée des entérocoques chez ces patients.

En Italie, sur 39 entérocoques résistants à la vancomycine (31 *E. faecium* et 8 *E. faecalis*), isolés lors d'infections bactériémiques, 31 possédaient le gène *esp* (29 *E. faecium* et 2 *E. faecalis*). De plus, sur les 31 *E. faecium*, 28 étaient d'un même clone au pulsotypage, bien que provenant de laboratoires dispersés sur tout le territoire italien. Ces 28 *E. faecium* possédaient le gène *esp*. (98)

Dans une étude (122) portant sur 577 souches d'*E. faecium* issues de 9 pays et isolées de prélèvements cliniques et de selles, de personnes issues de la population générale ou de patients hospitalisés, ainsi que de prélèvements environnementaux (animaux, eaux usées, probiotiques), on montre que 84 % des *Enterococcus faecium* présentant le gène *esp* (n=192) sont issus de prélèvements humains cliniques.

Dans une dernière étude (124), sur 23 souches d'*E. faecium* (résistants ou sensibles à la vancomycine) issues d'animaux, de viande hachée ou de lisier, aucune ne possédait le gène *esp*.

Selon les études (124,122), le gène *esp* est associé, ou non, à la résistance à la vancomycine.

Ce facteur de virulence est retrouvé plus fréquemment chez des entérocoques isolés aux USA (122), mais, de plus en plus, on l'identifie chez des souches responsables d'épidémies européennes (98,118) et australiennes.

En conclusion, le gène *esp* semble être un marqueur de certaines souches d'entérocoques à tropisme humain, responsables d'épidémies hospitalières dans le monde entier. De plus, il est probablement associé à une persistance prolongée des entérocoques dans les selles des patients colonisés.

• Hyaluronidase

Ce facteur de virulence est spécifique à *E. faecium*. Cette enzyme, codée par le gène *hyl* (chromosomique) a des homologies avec les hyaluronidases décrites chez *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, et *Streptococcus pneumoniae*.

Dans une étude (122) portant sur 577 souches d'*E. faecium* issues de 9 pays et isolées de prélèvements cliniques et de selles, de personnes issues de la population générale ou de patients hospitalisés, ainsi que de prélèvements environnementaux (animaux, eaux usées, probiotiques), on montre que :

- 91 % des 102 *Enterococcus faecium* présentant le gène *hyl* sont issus de prélèvements humains cliniques
- 83 % des 102 *Enterococcus faecium* présentant le gène *hyl* expriment une résistance à la vancomycine.
- plus de 90 % des souches d'*E. faecium* présentant le gène *hyl* présentent également le gène *esp* (qui est environ deux fois plus fréquent que *hyl*).
- 100 % des selles positives pour des *E. faecium* porteurs du gène *hyl* viennent de patients hospitalisés depuis plus de 8 jours. *Hyl* n'est jamais retrouvé chez les entérocoques issus de selles de la population générale, ni de selles animales.

Bien que cette étude puisse être biaisée du fait d'éventuelles disséminations clonales d'*E. faecium* sur de larges territoires, il semble que la hyaluronidase soit associée, chez *Enterococcus faecium*, à une virulence importante, à une résistance accrue aux antibiotiques, et à une origine hospitalière.

Une 2e étude (118) vient appuyer ces résultats : sur 271 souches d'*E. faecium* (153 d'origine clinique et 118 d'origine fécale) issues de 13 hôpitaux dans 8 pays européens, *hyl* était plus fréquemment rencontré chez les entérocoques résistant à la vancomycine (71 %) que chez les entérocoques sensibles (29%), pour les isolats issus de Grande-Bretagne, ce qui n'était pas le cas dans les autres pays étudiés.

Cette différence est peut-être due au fait qu'on retrouvait une épidémie clonale d'*E. faecium* vanco-R, présentant le gène *hyl* dans un des hôpitaux anglais concernés par l'étude, ce qui n'était pas le cas de la plupart des autres hôpitaux.

• PurK₁ et lignée MLST C₁

PurK₁ n'est pas un facteur de virulence mais un allèle particulier d'un des gènes ménagers de *E. faecium* utilisé dans la méthode MLST.

La méthode MLST (multi sequence locus typing) a été validée pour aider à la classification de différentes bactéries. Grâce à l'identification des allèles de gènes ménagers, elle permet de dégager des groupes de souches liées génétiquement entre elles.

Cette méthode a été appliquée en 2002 à un panel de 123 isolats d'*E. faecium* provenant de selles animales et humaines, de la population générale ou de patients hospitalisés et de prélèvements cliniques liés ou non à des épidémies hospitalières aux USA, en Grande-Bretagne, aux Pays-bas et en Australie.(127)

Parmi ces souches, celles qui avaient été isolées lors d'épidémies humaines appartenait toutes aux "sequence type" (ST) 16,17,18 et 20; étroitement liés génétiquement, ces ST formaient une lignée, dite C₁, possédant l'allèle purK₁, qui n'était pas retrouvé parmi les autres souches.

De plus, le gène *esp* était présent uniquement dans ces ST 16, 17, 18 et 20.

Les auteurs concluent que les relations génétiques étroites entre les souches d'*E. faecium* responsables d'épidémies hospitalières prouvent une dissémination récente, à l'échelle mondiale de ces souches.

Entérocoques vancomycine-résistants

Epidémiologie

- **Prévalence chez l'homme :**

La prévalence de la résistance des entérocoques à la vancomycine est très diversement appréciée en fonction des pays, des institutions (pratique de ville ou hôpital), des établissements, des services, des pathologies ou des sites de prélèvements.

Prévalence hospitalière:

Infections à entérocoques vanco-R :

Les taux de VRE issus de prélèvements cliniques sont de 0 % à Ankara en 2005 (8), sur 264 prélèvements tout venant; de 2 % à Cuba en 2001, sur 100 prélèvements (6); de 2.9 % en 2001 sur 1314 souches européennes (chiffre variant de 0 à 19.6 % selon l'hôpital étudié)(1); de 15.8 % en 2002 à Sao Paulo dans un grand établissement (2) et de 10 % des entérocoques issus de 494 hôpitaux aux Etats-Unis (9).

Ces chiffres sont encore plus élevés dans les pathologies nosocomiales où 8.7 % des entérocoques résistent à la vancomycine, en 2001 dans 17 pays d'Europe, du Moyen-Orient et en Afrique du Sud (5). En outre, 2 % des *E. faecalis* et 60 % des *E. faecium* sont vanco-R dans les bactériémies nosocomiales aux USA, selon une étude d'envergure nationale (10).

Enfin, on atteint des taux de 4.5 % d'*E. faecalis* et 76.3 % d'*E. faecium* résistants à la vancomycine dans des services de soins intensifs aux Etats-Unis sur 11722 souches étudiées (11).

Colonisation digestive à ERV :

Concernant la prévalence de la colonisation digestive à entérocoque vanco-R, plusieurs auteurs s'accordent à dire qu'elle est probablement 10 fois plus importante que la prévalence des infections à ERV (76,74).

Par exemple, 3.5 % des entérocoques sont Vanco-R, sur 3499 souches européennes issues de services à risque (1). A Olomouc, en république Tchèque, 2.3 % des patients hospitalisés (n=2157) étaient colonisés au niveau rectal par un ERV (77).

D'une manière schématique, on peut dire que la prévalence hospitalière de la résistance des entérocoques à la vancomycine est plus élevée aux USA (environ 10 %) qu'en Europe (environ 2-3 %), avec des exceptions notables comme certains établissements anglais et italiens, qui rejoignent voire dépassent les taux américains.

Ceci amène à dire que l'étude des profils de migration électrophorétiques en champ pulsé (PFGE) des génomes des souches d'entérocoques Vanco-R au sein d'un établissement donné, retrouve souvent la prédominance d'un ou plusieurs clones (1). Ceci évoque une dissémination sous forme d'épidémies locales, expliquant les différences de prévalence des ERV entre les différents centres étudiés.

Prévalence communautaire:

Les données sont plus rares, concernant la prévalence communautaire des ERV: en 2001, 3 % des entérocoques isolés par un laboratoire de ville étaient résistants à la vancomycine, à Nashville aux USA, sur 100 prélèvements (3).

En 2000, aucun enfant sain issu de la population générale n'était porteur d'ERV à Dublin, sur 116 enfants prélevés au niveau rectal (4). Enfin, en 2005, 0.6 % des 4874 sujets testés dans la population générale d'Olomouc, en république Tchèque étaient colonisés par ce germe (77).

D'une manière générale, les différentes publications retrouvent des taux de colonisation à ERV plus élevés à l'hôpital que dans la population générale, ce qui sous-entend une origine fréquemment nosocomiale de ces germes.

• Facteurs de risque de portage et d'infection à VRE:

Ils sont très variés selon les auteurs, mais certains se retrouvent dans de nombreuses études (12, 13, 14, 15,16) :

- un antécédent de traitement par vancomycine, surtout si ce traitement dépassait 7 jours
- un antécédent de traitement par céphalosporine de 3ème génération
- une durée d'hospitalisation longue

D'autres ne sont retrouvés que dans certaines situations particulières (épidémies, services exposés...)

- une hospitalisation dans une chambre à plusieurs lits
- un changement de service au sein de l'hôpital
- la présence d'escarre

- un traitement par hémodialyse
- un traitement par chimiothérapie anti-cancéreuse
- la présence d'une leucose maligne sous-jacente
- un score APACHE II élevé
- ...

Certains de ces facteurs de risques ne sont probablement pas indépendants.

Les services dans lesquels sont régulièrement retrouvés les plus forts taux de résistance à la vancomycine chez l'entérocoque sont (1):

- les services de soins intensifs
- les services de transplantations d'organes et de greffes de moelle osseuse
- les services d'onco-hématologie
- les services de gériatrie.

• Morbidité, mortalité et surcoût: (17)

Les patients qui sont atteints d'infection à entérocoques Vanco-R, souffrent souvent de pathologies sous-jacentes plus lourdes que les patients infectés par des entérocoques sensibles à la vancomycine.

Pour estimer l'impact de la résistance à cet antibiotique, il faut donc apparier les patients selon la gravité de leur situation.

En procédant ainsi, on se rend compte que la mortalité est plus élevée chez les patients infectés par des entérocoques résistants à la vancomycine par rapport aux patients infectés par des entérocoques sensibles à la vancomycine. (48.9 % de mortalité contre 19 % dans les bactériémies).

De même, l'infection à entérocoques résistants à la vancomycine est associée à une plus grande probabilité de persistance, sous traitement, du germe, au niveau du site infecté et à un plus grand risque de récurrence des bactériémies.

Enfin, 3 études randomisées retrouvent une augmentation des coûts et de la durée d'hospitalisation des patients infectés par un entérocoque Vanco-R par rapport à ceux infectés par un entérocoque Vanco-S.

Colonisation digestive

- **Histoire naturelle**

Durée de la colonisation à entérocoque vanco-R

Chez un patient colonisé par un entérocoque résistant à la vancomycine, la probabilité de retrouver un prélèvement positif pour ce germe diminue avec le temps (49), sur une assez longue période.

A titre d'exemple, une étude américaine (51) montre que la majorité d'un groupe de 86 porteurs d' *Enterococcus faecium* résistant à la vancomycine, reste colonisée à ce germe après 7 semaines de suivi.

36 patients de ce groupe rentrent à domicile, puis sont réadmis à l'hôpital après une durée moyenne de 2 semaines et demie. Sur ces 36 patients, 61% sont toujours excréteurs d'ERV au moment de leur réadmission, ce qui démontre que, même dans un environnement présumé sans entérocoque résistant à la vancomycine, la colonisation digestive reste prolongée.

Une autre étude (50) compare les profils électrophorétiques en champ pulsé, de souches d'entérocoques isolées chez 12 patients retrouvés colonisés à 2 reprises, à plus de 12 mois d'intervalle.

Cette comparaison retrouve 58% de souches identiques entre les 2 prélèvements d'un même patient. Ceci prouve une certaine stabilité dans le temps de la colonisation digestive à entérocoque vanco-R.

En résumé, la colonisation à entérocoque résistant à la vancomycine peut se prolonger pendant de longues périodes (atteignant parfois plusieurs années).

Critères de décolonisation

Le Comité américain de Conseil pour les Pratiques de Contrôle des Infections Hospitalières (HICPAC), propose que 3 prélèvements successifs négatifs pour la recherche d'ERV, à au moins une semaine d'intervalle chacun, permettent de lever l'isolement des patients colonisés.

Une étude vient conforter cette suggestion (49): on a démontré, sur 116 patients colonisés, qu'après un prélèvement négatif à la recherche d'ERV, le prélèvement suivant était négatif dans 92 % des cas; qu'après 2 prélèvements négatifs, le prélèvement suivant était négatif dans 95 % des cas, et qu'après 3 prélèvements successifs, 95 % des patients restaient négatifs.

Mais 2 autres études viennent relativiser ces données. La première (50), s'intéresse à 21 patients colonisés à ERV et considérés comme débarrassés de ce germe, après 3 cultures consécutives négatives à plus d'une semaine intervalle

La réalisation d'une recherche d'ERV par semaine dans les selles de ces patients pendant 5 semaines, montre que 24 % de ces patients ont à nouveau des prélèvements positifs. Ceci suggère une mauvaise sensibilité des méthodes d'isolement des entérocoques résistants à la vancomycine, ou une excrétion intermittente de ces germes.

La 2ème étude (52) retrouve plusieurs patients colonisés à entérocoque vanco-R, après de nombreuses cultures négatives (jusqu'à 15) sur de longues périodes (jusqu'à 3 mois).

Ainsi, pour des raisons pratiques et économiques, aux Etats-Unis, on considère comme décolonisé un patient présentant 3 recherches d'entérocoques vanco-R négatives à au moins une semaine d'intervalle l'une de l'autre; mais on sait que certains de ces patients vont malheureusement présenter de façon récurrente des ERV dans les selles.

Facteurs prolongeant la colonisation à entérocoques vanco-R

Selon 2 auteurs (49 et 58), les facteurs de pérennisation de la colonisation sont:

- l'hospitalisation prolongée
- l'hospitalisation dans une unité de soins intensifs
- l'utilisation d'antibiotiques et, en particulier, la prise de vancomycine

Influence des antibiotiques sur la colonisation à entérocoque vanco-R

Dans un autre travail américain (53), sur 13 patients colonisés à ERV et considérés comme débarrassés de ce germe selon les critères de l'HICPAC, une antibiothérapie est suivie par une repositivation de la recherche d'ERV dans les selles de 8 d'entre eux, à des niveaux importants (4.9 à 9.1 log UFC/g de selles).

Cinq de ces souches on pu être comparées au clone d'entérocoque initial par pulsotypage : trois étaient différentes, l'une était proche et la dernière indiscernable de l'entérocoque initial.

Donc, l'utilisation d'antibiotique, est associée à la repositivation de la recherche d'ERV dans les selles, soit par recolonisation digestive, soit par sélection de survivants du clone initial, du fait de la destruction de la flore intestinale normale.

Sur 13 autres patients (54), colonisés à ERV au niveau digestif, le fait de commencer un traitement antibiotique ayant une activité sur les germes anaérobies (céfoxitine, céfotétan, association pénicilline-inhibiteur de bêtalactamase, ceftriaxone, carbapénème, métronidazole, clindamycine, vancomycine) augmente le taux d'entérocoque vanco-R d'au moins un log UFC/g de selles, chez 10 d'entre eux (+2.2 log UFC/g en moyenne). Le taux d'ERV diminue après l'arrêt d'une telle antibiothérapie.

En comparaison, sur 10 patients recevant une antibiothérapie par des molécules ayant une activité anti-anaérobie minime (ciprofloxacine, lévofloxacine, céfépime, aztréonam, gentamycine, cotrimoxazole et dicloxacilline), on assiste à une diminution moyenne des taux

d'ERV de 0.6 log UFC/g de selles (la différence entre ces 2 types de traitement étant significative: $p=0.006$).

Donc, les antibiotiques à activité anti-anaérobie semblent pouvoir être responsables d'une augmentation des taux d'ERV dans les selles des patients colonisés, et peut-être aussi de la repositivation des selles de patients considérés comme décolonisés.

Les auteurs concluent que les antibiothérapies ayant une activité anti-anaérobie significative devraient être évitées chez les patients porteurs d'ERV, ou aux antécédents de portage d'ERV. Cette attitude pourrait limiter la durée de la colonisation, le taux de transmissions croisées, voire le risque d'infections systémiques à entérocoques résistants à la vancomycine.

Les techniques de prélèvement et d'isolement conditionnent les résultats des études

Dans une étude belge (56), on a réalisé une recherche d'entérocoques résistants à la vancomycine sur 335 échantillons (selles et écouvillons rectaux), par culture directe sur gélose *enterococccocel* et après enrichissement dans un bouillon. La culture directe ne retrouve que 53.4 % des ERV isolés après enrichissement.

D'autres auteurs (57) ont cherché à isoler des entérocoques vanco-R chez 13 patients connus comme colonisés à ce germe, à partir d'écouvillons rectaux et d'échantillons de selles. La sensibilité de l'écouvillonnage rectal n'a été dans cette étude que de 58 % en référence à la recherche d'ERV dans les selles.

Surtout, cette sensibilité varie de 0 % pour une densité d'ERV inférieure à 4.5 log UFC/g de selles, à 100 % pour une densité supérieure à 7.5 log UFC/g. Ceci souligne le danger de se fier à l'écouvillonnage rectal comme critère de décolonisation.

Ces 2 études expliquent une partie des différences constatées dans les résultats des travaux épidémiologiques sur les ERV. La méthode la plus sensible semble être la recherche à partir des selles, après enrichissement dans un bouillon de culture. Malheureusement, c'est aussi la méthode la plus longue, la plus contraignante et la plus coûteuse.

• Conséquences de la colonisation digestive à ERV

Risques d'infection à ERV chez les patients colonisés au niveau digestif

Plusieurs études tendent à démontrer que les patients colonisés par entérocoque résistant à la vancomycine au niveau digestif sont plus à risque de développer une infection systémique à ERV que les autres patients.

Ainsi, une étude (42) a suivi 168 patients dans un service d'hémodialyse pendant une moyenne de 422 jours. 16 de ces patients étaient colonisés à entérocoque vanco-R au niveau digestif. On note un taux d'infection bactériémiques à ERV significativement plus élevé chez ces patients que chez ceux qui n'étaient pas colonisés à ce germe (25 % contre 1 %, $p < 0.01$).

Dans une étude assez similaire (46), qui a suivi une cohorte de 724 patients pendant une période de 6 mois, on a détecté 61 patients colonisés à ERV par écouvillonnage rectal.

Dans cette population, les prélèvements cliniques positifs à entérocoques vanco-R étaient plus fréquents chez les patients colonisés à ce germe que chez les autres ($p = 0.01$). Néanmoins, seuls 50 % des patients présentant une infection systémique à ERV étaient connus comme étant colonisés à ce germe.

Dans un autre service, en comparant 11 patients, victimes de bactériémie à entérocoque résistant à la vancomycine et 22 patients témoins appariés, on retrouve que la colonisation intestinale à ERV est un facteur de risque significatif de bactériémie à ce germe ($p = 0.005$) (45).

Une dernière étude (47) a comparé les taux de colonisation rectale et cutanée à entérocoque vanco-R chez des patients présentant des hémocultures positives à ce germe et chez des patients présentant des hémocultures positives à d'autres pathogènes.

Chez les patients bactériémiques à ERV, on retrouvait 100 % de colonisation rectale et 86 % de colonisation cutanée à entérocoques vanco-R, contre 37 % et 23 % respectivement chez les patients présentant une bactériémie à d'autres germes.

Enfin, on a rapporté un cas de patient leucémique ayant développé une bactériémie à ERV, au terme d'une longue période de colonisation digestive à ce même germe (75).

Conclusion : De ces différentes études, on peut déduire que la colonisation digestive à entérocoque vancomycine-résistant est un facteur de risque d'infection à ce germe. Néanmoins, toutes les infections à ERV ne sont pas précédées d'une colonisation digestive.

Facteurs de risque d'infection à ERV chez les patients colonisés

Plusieurs facteurs de risques sont décrits comme pouvant favoriser la survenue d'une infection systémique à entérocoques vanco-R chez les patients colonisés par cette bactérie :

- la survenue d'une neutropénie,
- la survenue d'une mucite importante,
- la survenue d'une colite pseudo-membraneuse,
- la période suivant immédiatement une transplantation hépatique,
- la nécessité d'une hémodialyse,
- la nécessité d'une hospitalisation dans un service de soins intensifs.

Chez les patients traités par chimiothérapie anti-cancéreuse, les infections sont plus fréquentes durant les périodes de neutropénies. Cette affirmation vaut pour les infections à entérocoques résistants à la vancomycine, chez les patients colonisés par ce germe.

De plus, il est démontré que, chez les patients présentant une bactériémie à ERV, ceux qui présentent plusieurs hémocultures à ce germe, sont plus souvent neutropéniques que ceux présentant une seule hémoculture à entérocoque Vanco-R (48).

Dans un service de cancérologie, en comparant 19 patients victimes d'infections bactériémiques à entérocoques vanco-R, à 31 patients simplement colonisés à ERV, une analyse multi variée montre que la gravité des mucites est un facteur de risque indépendant d'infection à ce germe chez les patients colonisés (44).

Toujours dans un service de cancérologie, en comparant 10 patients présentant une bactériémie à ERV et 51 patients simplement colonisés par des entérocoques vanco-R, on a démontré que l'infection à *Clostridium difficile* est un facteur de risque indépendant de bactériémie à ERV chez les patients colonisés par ce germe (43).

Dans les services de transplantation hépatique, les infections à entérocoques résistants à la vancomycine sont plus fréquentes dans les 2 mois suivant la greffe.

Enfin, toutes les manoeuvres invasives, comme la pose d'un voie veineuse centrale ou périphérique, la pose d'une sonde urinaire ou l'intubation trachéale, augmentent le risque d'infection.

C'est probablement pour cette raison que l'hémodialyse et l'hospitalisation dans un service de soins intensifs sont considérées comme des facteurs de risque d'infection bactériémique à ERV chez les patients colonisés par ce germe.

Transmission hospitalière

• Origine des ERV hospitaliers

Schématiquement, la colonisation à entérocoque résistant à la vancomycine peut arriver de 2 façons dans un service :

- soit un entérocoque résistant à la vancomycine est introduit dans ce service (*via* un patient colonisé, par exemple), et va coloniser plusieurs patients par contaminations croisées.
- soit un clone d'entérocoque sensible à la vancomycine, déjà endémique dans ledit service va acquérir des gènes de résistance à la vancomycine, et cette résistance va diffuser via la transmission clonale de ce nouvel ERV et/ou le transfert de *vanA* ou *vanB* à d'autres entérocoques.

Première hypothèse

Elle est étayée par des publications où on a décrit des clones d'ERV ayant colonisé des hôpitaux situés à plusieurs centaines de kilomètres les uns des autres (126) voire à l'échelle d'un pays entier (98).

Deuxième hypothèse

Elle est soutenue par deux études:

La première étude décrit une épidémie de 11 cas de patients colonisés à *E. faecium vanB* dans un service d'hématologie de Varsovie (128). Sept de ces souches appartenait au même pulsotype.

L'étude PFGE des souches d'*Enterococcus faecium* vanco-S, collectées dans ce même service durant l'épidémie, a identifié un pulsotype prédominant identique au clone principal des ERV, à l'exception des bandes contenant le gène *vanB*.

Cette étude est donc en faveur d'une acquisition de *vanB* par des souches d'*E. faecium* ampi-R et vanco-S déjà endémiques dans le service.

L'étude de la localisation du gène *vanB* dans le génome des 7 ERV du pulsotype principal, permettait de retrouver celui-ci sur des plasmides ou dans des régions chromosomiques communes ou différentes entre les souches. Cette donnée porte à croire que le transfert de *vanB* vers les entérocoques ampi-R et vanco-S a eu lieu plus d'une fois durant l'épidémie.

La deuxième étude s'intéresse à 155 souches d'*E. faecium* vanco-R responsables d'une épidémie à Helsinki (129). 88 % de ces souches appartenaient à 2 pulsotypes (appelés I et II). Pendant cette épidémie, on a également étudié 21 *E. faecium* sensibles à la vancomycine, mais résistants à l'amoxicilline, 15 d'entre eux (71 %) appartenaient également au pulsotype II, à l'exception des bandes contenant *vanA* ou parfois *vanB*.

De plus, 2 souches d'*E. faecium* sensibles à la vancomycine appartenant au pulsotype II avaient été isolées dans l'hôpital avant l'épidémie.

Là encore, cette étude suggère l'acquisition des gènes de résistance à la vancomycine par une souche endémique d'entérocoques sensibles à cet antibiotique.

Conclusion

Les 2 phénomènes (dissémination sur de larges territoires d'un seul clone d'ERV et passage des gènes *vanA* et *vanB* des souches résistantes aux souches sensibles à la vancomycine) co-existent probablement et se manifestent de façon plus ou moins prépondérante selon les situations locales (écologie des services...).

• Epidémiologie intra hospitalière

Des données récentes tendent à démontrer que le développement des entérocoques vancomycine-résistants à l'hôpital se passe en plusieurs phases.

Ainsi, dans un grand centre hospitalier à Chicago, 183 souches d'ERV ont été isolées de prélèvements cliniques entre 1990 (quand le premier ERV a été isolé) et 1996, où la situation a été jugée endémique (59).

Durant les 3 premières années, 69 % des patients étaient infectés par la même souche d'*E. faecium VanB*, avec le même profil de restriction ADN, ce qui plaide en faveur d'une dissémination horizontale d'un clone d'ERV.

Par la suite, on a noté l'apparition d'*E. faecium VanA*, de 8 pulsotypes différents, démontrant une évolution polyclonale. Parmi ces 8 souches, 4 portaient le gène *VanA* sur un plasmide de 35 ou 40 kb.

Cette évolution polyclonale tient probablement à 2 phénomènes: l'introduction de nouvelles souches d'entérocoques résistants à la vancomycine dans l'établissement et le transfert de gènes de résistance à des entérocoques vanco-S, *via* des plasmides conjugatifs.

Plusieurs études soulignent l'importance de la dissémination horizontale des ERV, et donc la répartition clonale des souches isolées, au moins dans la première période, dite "épidémique" de l'introduction hospitalière de ces germes (1).

D'autres études décrivent des situations "endémiques" multiclonales. C'est le cas d'une étude (72), qui retrouve, sur une période d'un mois et demi, 20 pulsotypes différents parmi 262 souches d'entérocoques vanco-R isolées d'un service de soins intensifs.

Une dernière étude retrouve 45 clones différents parmi 85 souches issues d'un même hôpital (73).

En conclusion, l'établissement des ERV dans un établissement de soin semble se dérouler en deux phases:

- une première phase de diffusion clonale prédominante
- une seconde phase "endémique" où les entérocoques vanco-R évoluent vers la polyclonalité

• Importance de la transmission directe manuportée

Répartition des ERV sur le corps des patients colonisés au niveau digestif :

Un patient colonisé au niveau digestif par un entérocoque vanco-R est très souvent colonisé également au niveau cutané (47).

Ainsi, parmi 17 patients colonisés à ERV au niveau rectal, dans une unité de réanimation (72), la plupart est également colonisés au niveau inguinal, 8 sont colonisés sur des parties du corps situés au-dessus de la ceinture (pharynx, estomac, trachée, bras), dont 6 au niveau des bras.

Néanmoins, les différents prélèvements révèlent que les taux d'ERV sont plus élevés au niveau rectal et inguinal que sur les autres parties du corps.

Les ERV contaminent les mains et les gants des soignants :

Une étude américaine (61) démontre qu'après un soin (examen clinique, relevé de constantes vitales, toilette, transfert...) prodigué à un patient colonisé à ERV, 39 % des 50 soignants étudiés avaient acquis le germe sur leurs gants et que 10 % l'avaient sur les mains après avoir enlevé leurs gants.

De plus, parmi 3 soignants qui n'avaient fait que manipuler des objets dans la chambre des patients colonisés, 100 % avaient acquis l'entérocoque vanco-R sur leurs gants.

Une analyse multi-variée montre que les facteurs associés à l'acquisition de l'entérocoque vanco-R sur les gants sont:

- la durée de contact avec le patient colonisé
- le contact avec un liquide corporel
- la présence de diarrhée chez le patient (100 % d'acquisition d'ERV sur les gants avec les patients diarrhéiques contre 44 % avec les patients non diarrhéiques).
- le nombre moyen de colonies d'ERV sur la peau du patient
- le nombre de sites colonisés à ERV chez le patient

Une autre étude réalisée à Boston (62), montre qu'après un examen clinique de routine chez un patient colonisé à entérocoque résistant à la vancomycine, 63 % des gants, 37 % des surblouses et 31 % des membranes des stéthoscopes sont retrouvés porteurs du germe.

Une seule des membranes de stéthoscope est retrouvée positive après essuyage à l'aide d'isopropanol à 70 %. Dans cette étude, la contamination des soignants est plus probable chez les patients porteurs d'une entérostomie.

Le portage manuel des ERV peut être prolongé :

On a montré (63) qu'une souche d'*E. faecalis* ou d'*E. faecium* vanco-R inoculée sur les mains ou les gants de volontaires sains survivait au moins 60 mn. De même, ces souches survivent 60 mn sur un combiné de téléphone, contre 30 mn sur la membrane d'un stéthoscope, 24 H sur des barrières de lit, et jusqu'à 5 jours sur des plans de travail.

Les mains des soignants peuvent transporter des ERV d'un endroit à l'autre :

Après avoir touché avec des gants, ou à main nue, un site contaminé de l'environnement ou de la peau saine d'un malade colonisé à entérocoque résistant à la vancomycine, les soignants transfèrent l'ERV dans 10,6 % des cas aux sites non colonisés qu'ils touchent ultérieurement (64). Ce taux serait même plus élevé quand ils touchent la fosse antécubitale ou le brassard de tension.

Conséquences cliniques :

Dans un hôpital de 250 lits (60), lors d'une épidémie d'*Enterococcus faecalis* vanB, 37 souches d'un même clone ont été isolées. Les facteurs de risque d'acquisition de ce germe incluaient la proximité avec un patient porteur ($p=0.0005$) et des soins prodigués par une infirmière qui s'occupait d'un patient porteur ($p=0.007$).

La transmission horizontale manuportée joue donc un rôle primordial dans la diffusion des entérocoques résistants à la vancomycine.

• Transmission indirecte via l'environnement hospitalier

Fréquence de la contamination environnementale :

Des prélèvements réalisés sur les barrières de lits, les tables de nuit et les sonnettes de 30 patients porteurs d'ERV, montrent qu'au moins l'un des prélèvements est positif dans 60 à 73 % des cas (68).

Les facteurs favorisant la contamination de l'environnement du patient, sont les mêmes que ceux cités plus hauts pour l'acquisition d'ERV sur les gants des soignants.

Dans une autre étude (72), on démontre que les taux d'ERV présents sur les objets entourant le patient sont moins élevés que ceux retrouvés sur la peau du patient lui-même.

Durée de la contamination environnementale :

Des souches d'entérocoques vanco-R inoculées sur du PVC ont survécu pendant des périodes variant d'une semaine à 4 mois (70).

De même, des ERV inoculés sur différents tissus utilisés en milieu hospitalier (draps, blouses, casques...) survivent plusieurs jours (67).

Sur 40 souches d'entérocoques, seules 2 étaient réduites d'un facteur supérieur à 10^5 par une température supérieure à 65°C pendant 10 mn, ou supérieure à 71°C pendant 3 mn (combinaison température/temps recommandée par le Département de Santé anglais pour la désinfection du linge souillé).

Pourtant, la décontamination de linge artificiellement contaminé était efficace dans 100% des 10 blanchisseries hospitalières testées (71).

En clinique, on a démontré que la contamination des surfaces environnant le patient était plus transitoire que la colonisation du patient lui-même (72).

Rôle joué au niveau épidémiologique par la contamination de l'environnement :

Chez 30 patients ayant acquis une colonisation à entérocoque résistant à la vancomycine dans un service de soins intensif (65), un des facteurs de risque de colonisation retrouvé est l'hospitalisation dans une chambre contaminée à ERV (même après nettoyage extensif).

Dans un hôpital du Pays de Galles, 24 souches d'ERV ont été obtenues de prélèvements cliniques (66). Un pulsotypage retrouvait 11 groupes d'ERV différents. Sur ces 11 groupes, 8 étaient également retrouvés dans l'environnement hospitalier, ce qui pourrait sous-entendre un rôle de l'environnement dans la colonisation des patients.

Mais un des pulsotypes qui représentait 11 souches cliniques n'a pas été retrouvé dans l'environnement, suggérant un mode de transmission non environnemental pour ce clone particulièrement diffusible.

A contrario, une épidémie de colonisation à *E. faecium* vanco-R, dans une unité de réanimation à Philadelphia a été imputée à des sondes thermométriques rectales (69).

Une dernière étude (72) a analysé des prélèvements quotidiens réalisés chez tous les patients ventilés d'une unité de réanimation médicale, au niveau rectal, inguinal, brachial, pharyngé, trachéal et gastrique, ainsi que des prélèvements environnementaux au niveau des surfaces de travail, des brassard à tension, des draps et des barrières de lit.

Cette étude a montré qu'une contamination à ERV s'était produite dans la chambre de 13 patients non colonisés à ERV, dont seulement 3 (23 %) ont été ultérieurement colonisés à ERV. Ces 3 patients avaient tous reçu des céphalosporines.

Ainsi plusieurs auteurs (72,74) s'accordent à dire que la transmission environnementale des entérocoques résistants à la vancomycine semble jouer un rôle (probablement modeste, par rapport à la transmission directe manuportée) dans la dissémination des ERV.

Origines potentielles

• Colonisation à entérocoque vanco-R chez l'animal :

Les entérocoques résistants à la vancomycine sont fréquemment isolés dans les fèces d'animaux, notamment d'élevage, avec des taux variables selon l'espèce animale en cause, le type d'élevage, le pays concerné...

A titre d'exemple, 13 % des entérocoques isolés à partir de 893 selles de poules et de porcs, sont résistants à la vancomycine (Costa Rica, 1999). (22)

Mais des entérocoques vanco-R peuvent également être isolés de selles d'animaux sauvages. Pour preuve cette étude anglaise retrouvant 5.1% de selles positives à entérocoques résistant à la vancomycine chez la souris sylvestre, 1.2% chez les blaireaux, mais 0% chez les campagnols des talus. Les causes de cette colonisation sont mal connues. (23)

Rôle de l'Avoparcine :

L'avoparcine est un glycopeptide proche de la vancomycine qui a été très utilisé sur les 5 continents, dans les années 80 et 90, comme facteur de croissance notamment chez le porc et le poulet.

Or, on a démontré que l'utilisation d'avoparcine chez l'animal est liée au développement de souches d'entérocoques résistantes aux glycopeptides dans les selles de ces animaux.

Par exemple, en Norvège, on retrouvait en 1995, des entérocoques résistants à la vancomycine dans les prélèvements de selles issus de 97% des élevages de poules utilisant de l'avoparcine, contre 18% des élevages qui n'en utilisaient pas (n=142 batteries). (20)

Mieux encore, lorsque les différents états ont interdit l'utilisation d'avoparcine, on a assisté à une baisse importante du taux de résistance des entérocoques aux glycopeptides. C'est ainsi qu'au Danemark, le taux de *E. faecium* résistant à la vancomycine dans les batteries est passé de 72% en 1995, à 5.8% 5 ans plus tard. (19)

Transmission des entérocoques vanco-R de l'animal à l'homme ?

Toujours en Norvège, on a retrouvé des entérocoques vanco-R dans les selles de 6 exploitants agricoles sur 10 travaillant dans des fermes utilisant de l'avoparcine, contre aucun exploitant sur 18 travaillant dans des fermes ne l'ayant jamais utilisée.(20)

L'électrophorèse en champs pulsé des produits de restriction de génomes d'entérocoques résistants à la vancomycine issus de selles animales et humaines, démontre que certains clones sont retrouvés chez l'animal et chez l'homme, suggérant une diffusion d'une espèce à l'autre.(21)

A l'inverse, plusieurs publications font état de différences entre les entérocoques vanco-R isolés chez l'homme et chez l'animal :

Par exemple, la méthode MLST (multi-locus sequence typing), permettant de classer les *E. faecium* à partir de l'identification des allèles de 7 gènes ménagers, a mis en évidence 4 lignées de souches. Les souches d'une même lignée partagent au moins 40 % d'homologie entre elles (8).

Ces lignées ont été désignées par les lettres A à D. A partir de 123 souches d'*E. faecium* de différentes origines, étudiées dans l'étude *princeps*, on a montré :

- que la lignée A était isolée dans les selles de patients non hospitalisés et de cochons (17 isolats sur 25)
- que la lignée B regroupait des souches isolées chez des volailles (15 sur 20)
- que la lignée C était retrouvée chez des patients hospitalisés (37 souches sur 47), mais aussi chez des chiens, des chats et des poulets.
- que la lignée D était principalement isolée à partir de bovidés (16 isolats sur 18)

On voit donc que ces lignées obtenues par la méthode MLST ont une certaine spécificité d'hôte, ce qui va à l'encontre d'une dissémination des entérocoques entre les espèces animales.

Des lignées génétiques superposables et cette spécificité d'espèce avaient déjà été mises en évidence chez *E. faecium* par AFLP (amplified fragment length polymorphism).

Autre exemple, le gène *esp* (enterococcal surface protein), connu pour être associé aux infections humaines et plus spécifiquement aux épidémies hospitalières n'a pas été retrouvé chez 98 *E. faecium* vanco-R isolés à partir d'animaux aux Pays-Bas (55), ni chez 23 *E. faecium* (vanco-R et S), isolés à partir d'animaux, de viande hachée et de lisier en Grande-Bretagne. (7)

Acquisition des gènes de résistance aux glycopeptides par les Entérocoques :

La résistance aux glycopeptides de type *vanA* relève, chez l'entérocoque de l'acquisition d'un ensemble complexe de gènes dont 3 sont indispensables à l'expression de cette résistance (*VanA*, *VanH* et *VanX*).

Or, des gènes très proches de *VanA*, *VanH* et *VanX* ont été retrouvés chez des actinomycètes producteurs de glycopeptides, ces gènes assurant la résistance de ces bactéries à leur propre production d'antibiotique.

On a retrouvé, dans les préparations commerciales d'avoparcine, de l'ADN d'*Amycolatopsis coloradensis*, bactérie utilisée pour la production de l'avoparcine. Par PCR, on a pu amplifier puis séquencer des gènes codant pour 3 protéines partageant plus de 50% d'identité avec VanA, VanH et VanX. (18)

L'organisation du génome ainsi séquencé, montre que les analogues de VanA et VanX ont une expression couplée, ne permettant la transmission du groupe de gènes qu'en bloc. Cette organisation se retrouve chez l'entérocoque résistant à la vancomycine.

D'où l'hypothèse que l'utilisation massive d'avoparcine non purifiée pendant des années chez l'animal, aurait pu, non seulement exercer une pression antibiotique favorable à l'acquisition de résistances, mais encore aurait apporté les gènes de résistances issus des souche productrices d'avoparcine.

On ne sait pas comment de tels gènes auraient pu être incorporés et utilisés par les souches d'entérocoques. Probablement, ces séquences ont du être d'abord incorporées par d'autres bactéries de la flore digestive, plus enclines à "capturer" les séquences d'ADN libres.

Puis, elles auraient évolué par mutations successives, sous pression antibiotique, pour être finalement établies sur un transposon et disséminer à différentes espèces bactériennes, dont les entérocoques. (18)

Conclusion

L'avoparcine a été responsable de la sélection d'entérocoques résistant à la vancomycine chez l'animal, peut-être par transfert de gènes de résistance venant d'espèces produisant naturellement des glycopeptides, et très probablement en exerçant une pression antibiotique favorable à l'émergence des ERV.

Ces souches d'entérocoques sont probablement capables de coloniser l'homme, bien qu'on montre qu'il existe des différences importantes entre les entérocoques isolés chez l'homme et chez l'animal. Quoiqu'il en soit, l'Union Européenne a interdit l'utilisation d'avoparcine depuis 1997.

Si les entérocoques résistants à la vancomycine d'origine animale sont suspects de passer à l'homme, l'inverse est également possible: c'est ainsi que des ERV ont été retrouvés dans les eaux usées issues d'hôpitaux dans la région de Porto (78), entérocoques dont l'analyse clonale, et le typage des facteurs de virulence, indiquaient clairement une origine clinique.

Les auteurs concluent que cette contamination de l'environnement par des ERV de souches "cliniques", peut être responsable d'une colonisation animale, voire de nouvelles colonisations humaines, via le contact des animaux domestiques ou la consommation de produits d'origine animale.

• Les entérocoques Vanco-R dans l'alimentation humaine

Prévalence :

Plusieurs études retrouvent des taux non négligeables d'entérocoques résistants à la vancomycine dans les aliments, en particuliers ceux d'origine animale.

Au Danemark, on retrouve des entérocoques vanco-R dans 1.7% des prélèvements issus de poulets (n=540), mais 0% des prélèvements de viande de porc ou de boeuf (n=252). Mais ces taux augmentent jusqu'à 16% des prélèvements de poulets (n=160) et 15% des prélèvements de porc (n=26), après un enrichissement des prélèvements pendant 24H dans un bouillon de culture (24).

De même, en Allemagne, 0.5% des prélèvements de viande hachée de boeuf et de porc (n=555), se révèlent positifs à entérocoques résistants à la vancomycine, à un taux moyen de 1 UFC/g de viande, contre 8.3% après enrichissement, à un taux estimé à moins de 1 UFC/g de viande (27).

Ainsi, même si des entérocoques vanco-R sont incontestablement présents dans les produits animaux, leur fréquence est variable en fonction de la technique d'isolement et leur taux est globalement faible par rapport à la flore totale.

Quant aux produits d'origine végétale, ils semblent moins concernés par la colonisation à entérocoques résistants à la vancomycine. C'est ainsi que, sur 185 souches d'entérocoques isolées à partir de crudités dans le Sud-Ouest des USA, on n'en retrouve aucune qui résiste aux glycopeptides (26).

Conséquences de l'ingestion de produits colonisés à entérocoques Vanco-R

Un essai randomisé, en double aveugle, chez des volontaires sains, a démontré que la consommation de 250 ml de lait contenant 10^7 *E. faecium* vanco-R, isolé chez un poulet du commerce, était responsable d'une colonisation transitoire des selles de tous les sujets, pouvant durer jusqu'à 14 jours (25).

Ainsi, les entérocoques résistants à la vancomycine, une fois ingérés, survivent au passage gastrique et sont capables de se multiplier dans les selles.

Néanmoins, plusieurs études montrent que les entérocoques vanco-R présents dans l'alimentation n'ont pas le même profil de résistance que ceux isolés en pathologie humaine (les souches alimentaires sont souvent sensibles à l'ampicilline, aux fluoroquinolones et aux aminosides).(28,123)

En outre, d'autres études montrent des différences dans les profils REA (restriction endonuclease analysis) du génome des entérocoques vanco-R d'origine alimentaire et de celui des entérocoques isolés dans les infections humaines (28).

Enfin, une étude montre que les entérocoques contenus dans les aliments présentent moins de facteurs de virulence que ceux responsables d'infection chez l'homme (28).

La colonisation digestive et les infections humaines ne semblent donc pas dues aux souches d'entérocoques résistants à la vancomycine retrouvées dans l'alimentation. On ne peut pourtant pas exclure un transfert de la résistance aux glycopeptides par échanges plasmidiques vers des souches d'entérocoques commensaux du tube digestif humain.

Cette hypothèse ne doit pas occulter la responsabilité démontrée et importante de la dissémination interhumaine des ERV, souvent intra hospitalière.

Transfert du gène *vanA* à *Staphylococcus aureus*

• Profil de sensibilité des staphylocoques dorés

Les staphylocoques dorés sont des agents pathogènes communément responsables d'infections communautaires et nosocomiales. Ils sont considérés comme très pathogènes en comparaison des entérocoques.

90 % des *Staphylococcus aureus* produisent une pénicillinase inductible qui hydrolyse les pénicillines A et G, les carboxypénicillines et les uréidopénicillines, mais qui est inactivée par les inhibiteurs de bêtalactamase. La pénicilline M et les céphalosporines ne sont pas affectées par cette enzyme.

Staphylocoques résistants à la méticilline

Dans les années 1980 est apparue la méticillino-résistance, qui s'est étendue de façon très importante dans le monde entier. Cette résistance, qui touche toutes les bêta-lactamines, est due essentiellement à la production d'une PLP de faible affinité pour ces antibiotiques (la PLP2a), sous la dépendance du gène *mecA* (99).

Ces souches de *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline (MRSA), restaient sensibles à la vancomycine, devenue antibiotique de référence dans les infections à ce type de germe.

Staphylocoques de sensibilité intermédiaire aux glycopeptides

Dans la 2nde moitié des années 90, sont apparues des souches de MRSA de sensibilité intermédiaire à la vancomycine (CMI de 2 à 8 mg/l) et à la teicoplanine, appelées VISA ou GISA.

Le mécanisme de résistance aux glycopeptides passe par un épaissement de la paroi des Staphylocoques, avec production d'une quantité accrue de peptidoglycane.

Celui-ci "piège" les molécules antibiotiques sur des résidus D-Ala D-Ala restés disponibles dans l'épaisseur de la paroi, ce qui empêche les glycopeptides d'atteindre leur cible: le précurseur du peptidoglycane intra-cytoplasmique (100).

Les bases génétiques de cette résistance restent inconnues, quoique certains éléments de régulation génétique tels que *agr II* soient associés à une sensibilité diminuée des *Staphylococcus aureus* aux glycopeptides (110).

On note que la diminution de sensibilité à la vancomycine ne se maintient pas après disparition de la pression sélective exercée par l'antibiotique, peut-être du fait du coût biologique demandé à la bactérie par l'épaississement pariétal..

De plus, dans la plupart des observations cliniques, les souches expriment de façon hétérogène leur diminution de sensibilité (au sein d'une majorité de bactéries sensibles, on trouve quelques bactéries intermédiaires à la vancomycine) (100).

Staphylocoques dorés résistants à la vancomycine

C'est durant l'été 2002 qu'on a décrit pour la première fois des souches cliniques de *Staphylococcus aureus* résistantes à la vancomycine (CMI>32 mg/l), dites VRSA. (101,102,103)

Les 2 premières souches ont été isolées de plaies chroniques des membres inférieurs chez deux patients au terrain débilisé, ayant été exposés à de nombreuses antibiothérapies. Ces 2 souches portaient le gène *vanA*, au sein du transposon Tn 1546, connu de longue date chez l'entérocoque vanco-R.

Chez la première patiente (101), une femme de 40 ans, souffrant d'un diabète avec neuropathie mutilante des membres inférieurs et insuffisance rénale hémodialysée, on a co-isolé le VRSA et un *Enterococcus faecalis* résistant à la vancomycine, au niveau d'ulcères des membres inférieurs et de l'extrémité d'un cathéter de dialyse.

Cette patiente avait été traitée par vancomycine pendant 6 semaines et demie durant les 6 mois précédant l'isolement du VRSA. A plusieurs reprises, des prélèvements avaient retrouvé chez elles la cohabitation d'un ERV et d'un MRSA.

Un écouvillonnage nasal et ombilical a révélé un portage nasal de MRSA, du même pulsotype que le VRSA.

Chez le 2^{ème} patient (102), souffrant d'une obésité maligne et d'une stase veineuse, on retrouve également une longue histoire de prélèvements positifs à ERV et MRSA. Ce patient n'avait pas reçu de vancomycine dans les 5 dernières années (103).

Le pulsotypage de cette souche a montré qu'elle était génétiquement liée à un clone de MRSA commun dans l'établissement où était hospitalisé le patient (107).

• Hypothèse d'un transfert de *vanA* des ERV aux VRSA

A partir de ces 2 cas, on a suspecté un possible transfert de *vanA*, depuis les entérocoques résistants à la vancomycine vers les staphylocoques dorés.

Une comparaison des séquences ADN du Tn 1546 de ces 2 premiers cas a prouvé que ces 2 souches n'étaient pas liées entre elles, et qu'elles étaient le résultat de 2 événements génétiques différents: on retrouve en effet une délétion et deux insertions de fragments d'ADN chez le 2^{ème} VRSA qui sont absentes chez le premier (104).

Chez la première patiente, on a comparé les plasmides portant le Tn 1546 de l'entérocoque et du Staphylocoque vanco-R. Ces plasmides n'étaient pas liés entre eux génétiquement.

D'où l'hypothèse d'un transfert par conjugaison d'un plasmide porteur du Tn 1546 à partir de l'ERV, suivi de l'intégration du transposon dans un plasmide propre au VRSA et de la ségrégation du plasmide "messenger".(105)

Un tel transfert avait déjà été réalisé *in vitro* dès 1992, à partir d'un *Enterococcus faecalis* vers un *Staphylococcus aureus*, mais c'est la première observation permettant d'évoquer un tel transfert *in vivo* (106).

Depuis ces premières observations, au moins 2 cas de VRSA (108 et 109) ont été rapportés aux USA, mais l'incidence réelle pourrait être plus élevée, étant donné le manque de sensibilité des méthodes automatisées pour la détection de la résistance des staphylocoques dorés aux glycopeptides.

Gestion des entérocoques résistants à la vancomycine

Sensibilité aux antibiotiques (1,95,96,97,98)

Les profils de sensibilité des entérocoques résistants à la vancomycine sont variables selon les études, en fonction des espèces (*E. faecium* ou *E. faecalis*) et des clones rencontrés localement, ainsi que de la pression antibiotique plus ou moins longue et intense imposée à ces bactéries.

On peut néanmoins distinguer cinq catégories d'antibiotiques quant à leur activité sur les ERV:

• Première catégorie :

Elle regroupe les antibiotiques de référence des infections systémiques à entérocoques sensibles à la vancomycine, auxquels les ERV sont généralement résistants :

- ampicilline (86 à 100 % de résistance selon les auteurs)
- gentamycine (81 à 93 % de résistance)
- streptomycine (85 à 96 % de résistance)
- teicoplanine (à laquelle les ERV vanA sont résistants par définition, mais qui reste active sur un nombre non négligeable de souche d'ERV vanB : 29 % de sensibilité sur 87 souches cliniques d'ERV tout venant, dans une étude brésilienne) (95)

• Deuxième catégorie :

Ce sont des antibiotiques d'usage courant généralement inefficaces sur les ERV :

- érythromycine (98 à 100 % de résistance selon les études)

- triméthoprim-sulfaméthoxazole (83 % de résistance)
- rifampicine (jusqu'à 100 % de résistance)
- et à un moindre degré la ciprofloxacine qui est parfois utilisée en association dans des infections à ERV (69 % de résistance)

• Troisième catégorie :

On y retrouve des "vieux" antibiotiques qui peuvent se révéler utiles dans certaines infections à ERV :

- fosfomycine (1.3 % de résistance chez 75 *E. faecium* vanco-R, issus de prélèvements cliniques aux USA) (97)
- chloramphénicol (10 à 18 % de résistance)
- tétracycline (8 à 13 % de résistance)
- nitrofurantoïne (21.3 % de résistance)

La fosfomycine et la nitrofurantoïne sont surtout utilisées dans les infections urinaires basses non compliquées à ERV.(97,36)

• Quatrième catégorie :

Ce sont des antibiotiques récents, traitements de référence des infections systémiques à ERV :

La quinupristine-dalfopristine (36)

Cette molécule, inefficace sur *E. faecalis*, mais bactériostatique sur *E. faecium*, a montré une efficacité dans les infections à ERV, et notamment dans quelques cas d'endocardites. Des cas d'échecs ont également été décrits.

De nombreuses souches résistantes à la quinupristine-dalfopristine ont été isolées chez l'animal, surtout dans les fermes utilisant de la virginiamycine, une streptogramine apparentée (133). On note également l'apparition de clones résistants chez l'homme (1.3 à 8 % de résistance selon les parutions), en particulier en cours de traitement.

Cette synergistine, qui n'est disponible que par voie parentérale, doit être administrée sur cathéter central et provoque, dans 36 à 50 % des cas, des arthralgies et des myalgies qui peuvent être à l'origine de l'arrêt du traitement.

Le linézolide (36)

Cet antibiotique de la famille des oxazolidinones, actif sur *E. faecalis* et *E. faecium*, est l'antibiotique le plus régulièrement actif sur les entérocoques résistant à la vancomycine (0 à 2 % de résistance). Cette molécule, bactériostatique sur les entérocoques, est utilisée dans de nombreux pays dans les infections graves à ERV, y compris les endocardites.

Le linézolide existe sous forme intraveineuse et orale (biodisponibilité de presque 100 %). Son effet indésirable principal est l'hématotoxicité, avec notamment des thrombopénies (atteignant jusqu'à 32 % des patients), limitant son utilisation dans les traitements de longue haleine et chez les patients souffrant de pathologies hématologiques.

• Cinquième catégorie :

On y regroupe les nouvelles molécules qui sont en cours de développement actuellement (36):

Les glycyclines

La tigécycline, molécule dont le développement est le plus avancé actuellement, est un dérivé de la tétracycline qui a une grande activité *in vitro* contre les ERV (par exemple, sur 197 entérocoques résistants à la vancomycine isolés à Taiwan entre 1996 et 2003, tous sont inhibés par 0.5 mg/l de tigécycline(132)). Cette molécule serait également active dans des modèles animaux d'infections à ERV. Des essais cliniques sont en cours.

Les lipopeptides

La daptomycine, une nouvelle molécule de la famille des lipopeptides, a récemment été mise sur le marché aux USA pour le traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous à *Staphylococcus aureus*, à différents streptocoques et à *E. faecalis* vanco-S.

Cette molécule est bactéricide sur les ERV, avec des CMI 50 variant, selon les études, entre 0.5 mg/l (*E. faecalis*) et 4 mg/l (*E. faecium*) (130,131).

Son action serait dose dépendante et synergique (*in vitro*) avec la rifampicine et l'ampicilline. Des études cliniques sont en cours comparant la daptomycine au linézolide dans le traitement de bactériémies à entérocoques résistants à la vancomycine. Malheureusement, on décrit déjà des résistances chez l'ERV, acquises en cours de traitement.

Les nouveaux glycopeptides

Deux molécules, l'oritavancine et la dalbavancine ont démontré, *in vitro*, une activité anti-ERV. L'oritavancine est testée actuellement dans le traitement des infections cutanées et des tissus mous.

Prévention de la dissémination des VRE

• Recommandations de l'HICPAC (93)

En 1995, le "Hospital Infection Control Practices Advisory Committee" publiait une série de recommandations pour la prévention de la dissémination de la résistance à la vancomycine, qui font encore autorité aujourd'hui.

Trois grands types de mesures étaient proposés :

Réduction de l'utilisation de vancomycine:

Le comité donne les situations où il est licite d'employer la vancomycine et les situations où il n'est pas recommandé d'utiliser cet antibiotique.

Par exemple, il est licite d'employer la vancomycine dans les infections sévères causées par des bactéries à gram positif résistantes aux bêta-lactamines.

A contrario, il n'est pas recommandé d'utiliser cet antibiotique pour l'antibioprophylaxie entourant un geste chirurgical de routine, sauf chez des patients allergiques aux bêta-lactamines.

Vigilance des laboratoires de microbiologie:

Elle doit permettre la détection rapide et le signalement immédiat des prélèvements positifs à entérocoque vanco-R par le laboratoire de microbiologie.

Les laboratoires qui ne font pas systématiquement un antibiogramme sur les entérocoques issus des prélèvements urinaires et des prélèvements de plaies peuvent ne pas détecter les cas d'entérocoques résistants à la vancomycine de leur établissement.

Il leur est alors recommandé de réaliser régulièrement un screening de tous les prélèvements positifs à entérocoque, ou d'organiser des campagnes de dépistages systématiques par prélèvements rectaux dans les différents services de l'établissement.

Isolement des patients colonisés à entérocoque vanco-R:

Ceux-ci doivent être placés en chambre seule, en isolement de contact (gants non stériles et surblouses dès l'entrée de la chambre, avec lavage des mains systématique par savon antiseptique ou solution hydro-alcoolique avant de sortir de la chambre).

Le matériel de soin devrait être dédié (stéthoscope, brassard de tension, thermomètre...), et la levée de l'isolement ne devrait se faire qu'après au moins trois séries de prélèvements négatifs (écouvillonnage rectal, inguinal, des plaies, de la sonde urinaire et des stomies éventuelles) à au moins une semaine d'intervalle l'un de l'autre.

De plus, il est recommandé d'évaluer les procédures d'isolement du patient, les délais d'information du service par le laboratoire après isolement d'un ERV, la compliance aux mesures d'isolement. Il faut mettre en place une formation spécifique du personnel et calculer les indices épidémiologiques utiles aux services (prévalence, nombre d'entrants colonisés...).

Enfin, il faut tenir un registre informatique des patients colonisés, accessible 24H/24, pour qu'ils soient isolés dès leur admission.

Des mesures encore plus draconiennes sont proposées aux établissements où les ERV sont "endémiques", ou à transmission continue :

- concentration des moyens sur des services ciblés (soins intensifs...)
- dédier si possible une partie du personnel aux soins des patients colonisés
- dépister éventuellement une colonisation digestive à ERV des soignants et éloigner les personnels colonisés des soins aux patients indemnes d'entérocoque résistant à la vancomycine.
- vérifier les protocoles de décontamination des chambres à la sortie des patients et leurs bonne application par les personnels. Eventuellement faire des prélèvements environnementaux.
- discuter l'envoi de souches aux laboratoires de référence pour pulstypage en vue d'aider à trouver les réservoirs de germes et les modes de transmission au sein de l'établissement.

• Lutte contre la transmission des ERV : ce qui a été prouvé

Le lavage des mains

Les solutions hydro-alcooliques type STERILIUM, HIBISOL, ou SKINSEPT ont démontré leur bactéricidie sur des entérocoques sensibles ou résistants à la vancomycine après 15 et 30 secondes de contact, le gluconate de chlorhexidine à 0.5 et 4% étant moins efficace (79).

L'alcool isopropylique et la chlorhexidine alcoolique ont démontré une réduction de 4 log₁₀ du taux d'ERV inoculé sur les mains de volontaires sains (80). Le gluconate de chlorhexidine et la povidone-iodine démontrent une réduction similaire, mais on retrouve quelques colonies sur les doigts après lavage. Le lavage des mains à l'eau et au savon est la méthode qui donne les moins bons résultats.

Le port de gants

Une étude américaine (61), citée plus haut, démontre qu'après un soin (examen clinique, relevé de constantes vitales, toilette, transfert...) prodigué à un patient colonisé à ERV, 39% des 50 soignants étudiés avaient acquis le germe sur leurs gants et que 10 % l'avaient sur les mains après avoir enlevé leurs gants.

Le port de gants jetables diminue donc le risque de contamination des mains des soignants, mais ne l'annule pas, ce qui démontre l'intérêt du lavage antiseptique des mains après avoir enlevé ses gants.

Le port de surblouses

En 1994, dans un hôpital de 250 lits, une épidémie due à un *E. faecium* vanco-R de type vanB, touchant 37 patients n'a été stoppée qu'après l'introduction de surblouses dans les chambres des patients colonisés, en plus des gants jetables que les soignant utilisaient déjà (90).

A contrario, dans un service de soins intensifs médicaux où les ERV étaient endémiques, une étude (76) démontre qu'il n'y a pas eu de différence dans le taux d'acquisition d'ERV entre le groupe de patients dont les soignants portaient des gants seuls et le groupe de patients dont les soignants portaient gants et surblouses.

D'après une revue de la littérature de 2000 (74), les résultats contradictoires de ces 2 études relèvent peut-être des différences, déjà évoquées plus haut, entre une situation endémique et épidémique.

La restriction à l'utilisation des antibiotiques

Là encore, les études sont contradictoires :

Dans un hôpital New-yorkais, une étude (89) dont la méthodologie a été discutée montre qu'après 6 mois de limitation de l'utilisation des céphalosporines de 3^{ème} génération, de la vancomycine et de la clindamycine, la prévalence de la colonisation à ERV était passée de 47% à 15% ($p < 0.001$). De plus, les entérocoques vanco-R issus de prélèvements cliniques étaient aussi en décroissance.

En 1993-1994, une autre étude américaine (91) démontre que, malgré 7 mois d'une politique efficace de limitation de la prescription de vancomycine (-59% sur les prescriptions intraveineuses et -85% sur les prescriptions orales), le taux de colonisation à ERV reste identique (20% des patients).

On notera que dans cet établissement, la répartition des entérocoques résistants à la vancomycine est polyclonale et que les mesures d'isolement des cas sont déjà en place.

• Effet global des mesures contre la dissémination des ERV

De 1993 à 1995, une étude New-yorkaise (81) a comparé l'efficacité de mesures standards de contrôle des infections (lavage des mains avant et après le contact avec un patient, chambre seule pour les patients porteurs d'entérocoques résistants à la vancomycine, port de gants et de surblouses pour les contacts directs avec ces patients, prélèvements rectaux à la recherche d'entérocoque vanco-R à l'admission puis une fois par semaine) et de mesures renforcées (port de gants et de surblouses dès l'entrée dans une chambre d'un porteur d'ERV, isolement des patients dont le statut ERV n'est pas connu jusqu'au résultat des prélèvements d'admission, séparation spatiale des patients porteurs d'ERV, des patients non porteurs et des patients au statut ERV inconnu, avec personnel attitré, restriction des prescriptions de vancomycine et des autres agents antibiotiques), dans un service d'oncologie de 22 lits, où les ERV étaient considérés comme endémiques.

Ces mesures ont entraîné une réduction du taux d'infections bactériémiques à ERV (0.45 versus 2.1 patients infectés pour 1000 patients-jours, $p = 0.04$) et du taux de colonisation à ERV (10.3 versus 20.7 patients colonisés pour 1000 patients-jours, $p < 0.001$).

Les mêmes auteurs (83) montrent qu'en comparant les coûts engendrés par ces mesures et l'argent économisé du fait de la réduction du nombre de bactériémies à ERV (qui sont à l'origine d'un allongement de la durée d'hospitalisation) et du fait de la réduction de la consommation d'antibiotique, ce renforcement des mesures contre la dissémination des entérocoques vanco-R permettait à leur hôpital des économies non négligeables.

D'autres auteurs américains (82) montrent que dans une unité de soins intensifs, avec des mesures proches (patients porteurs d'ERV mis en chambre seule, isolement de contact, dédicace du matériel, séparation spatiale des patients porteurs et non porteurs d'ERV avec un personnel attitré...), on diminuait le nombre de nouveaux cas de porteurs d'ERV, mais sans parvenir à une éradication de ce germe, malgré une augmentation substantielle des dépenses en gants et surblouses.

En 2004, une étude américaine (87) a montré que des mesures de contrôle agressives, mises en place du fait d'une épidémie due à un clone d'*Acinetobacter baumannii* multi-résistant avaient permis de diminuer les taux d'acquisition d'ERV et de SAMR, dans une unité de soins intensifs médicaux.

En 1999, au Canada (86), on a montré que trois patients colonisés à ERV, admis chacun dans au moins un service de long séjour, durant un total de 234 jours d'exposition, n'avaient été à l'origine d'aucune transmission aux autres patients (6 études de prévalence ont été conduites pendant cette période), grâce à des mesures "modérées" de contrôle épidémique.

En 2000, en Irlande (4), une politique de contrôle épidémique a permis d'éradiquer les cas de colonisation à entérocoque résistant à la vancomycine d'un service d'oncologie pédiatrique.

En 1996, dans une unité de néphrologie de Détroit (USA) (85), des mesures contre la dissémination des germes multirésistants ont permis d'éradiquer les cas de colonisation à ERV (ces mesures d'isolement ont été accompagnées de mesures de décontamination digestive par doxycycline et rifampicine chez 2 patients sur les 7 patients colonisés, décontamination qui s'est révélée efficace).

De 1997 à 1999, une étude (84) menée dans 32 établissements de soins de 3 états américains a montré une réduction du taux de colonisation à entérocoque résistant à la vancomycine de 2.2% en 1997 à 1.4% en 1998 et 0.5% en 1999, par des politiques actives de contrôle épidémique incluant des cultures de surveillance et l'isolement des patients colonisés.

En 2001, dans un grand centre hospitalier australien (94), une épidémie due à un clone d'*E. faecium* vanB colonisant 169 patients dispersés dans 23 services a pu être éradiquée en 3 mois, grâce à une série de mesures incluant:

- une identification rapide des ERV par le laboratoire (30 à 48H)
- un dépistage de masse de tous les patients hospitalisés
- l'isolement des porteurs d'entérocoques résistants à la vancomycine
- le regroupement des personnes contact de ces patients
- le durcissement des mesures de nettoyage des chambres
- la mise en place de cultures environnementales à la recherche d'ERV
- la restriction des prescriptions de céphalosporines de 3^{ème} génération et de vancomycine.

Le coût de l'ensemble de ces mesures a été estimé à 2.7 millions de dollars australiens.

Enfin, une étude (88) publiée en 2004 a comparé, dans un service de long séjour, sur une période de 18 mois, l'incidence d'une politique d'utilisation universelle de gants pour tout contact avec un patient, porteur ou non d'un germe multi-résistant sans aucune autre mesure d'isolement, et la politique habituelle d'isolement des porteurs de germes multi-résistants.

Cette étude ne retrouve pas de différence dans les taux d'acquisition de germes multi-résistants (ERV, SAMR, et entérobactéries productrices de BLSE) entre les 2 bras étudiés.

• Conclusion :

On constate qu'une intervention peut se montrer efficace dans une situation donnée et inefficace dans une autre (74) (épidémie monoclonale *versus* endémie polyclonale, prévalence très différente des entérocoques résistants à la vancomycine selon les établissements...).

La SHEA (Society for Healthcare Epidemiology of America) a proposé, en 2002, après revue de la littérature concernant les ERV et les *Staphylococcus aureus* méticilline-résistants, une surveillance active des patients hospitalisés par des cultures systématiques pour identifier et isoler les patients colonisés à ces germes multi-résistants (92).

Cette méthode permettrait, d'après leurs conclusions, une diminution démontrée, réversible, "dose-dépendante" de la dissémination des ERV et des SAMR.

Décolonisation digestive

Différents médicaments ont été essayés, seuls ou en association pour décontaminer les patients colonisés au niveau digestif par des entérocoques résistants à la vancomycine.

Le médicament idéal pour une telle décolonisation devrait être (36) :

- bien toléré
- administré per os et non absorbé
- bactéricide
- avec un spectre anti-microbien étroit
- différents des antibiotiques utilisés dans les infections systémiques à ERV
- faible inducteur de résistance
- peu propice au développement de résistances croisées avec les agents utilisés dans le traitement des infections systémiques à ERV.

• La novobiocine

La novobiocine a été utilisée chez 10 patients d'un service d'oncologie, colonisés à entérocoques résistants à la vancomycine (37).

Six de ces patients étaient uniquement colonisés au niveau digestif et quatre présentaient une bactériémie à entérocoque vanco-R. De plus, la plupart de ces patients étaient neutropéniques. Dans cet essai, la novobiocine était associée à de la rifampicine, de la doxycycline ou une tétracycline.

Tous les patients bactériémiques ont négativé leurs hémocultures, mais un seul des huit patients analysés a vu la recherche d'entérocoque résistant à la vancomycine se négativer dans ses selles. La novobiocine a été mal tolérée dans cet essai, responsable notamment de symptômes digestifs.

• La bacitracine

Plusieurs études contradictoires ont essayé la bacitracine seule ou en association dans la décontamination digestive des patients colonisés à ERV.

Deux études non contrôlées retrouvent une efficacité de cette molécule, seule ou associée à la doxycycline.

L'une d'elle (38), portant sur huit patients, retrouve qu'après administration de 25 000 U de bacitracine, 4 fois par jour pendant 10 jours, la totalité des patients a des prélèvements de selles négatifs pour la recherche d'entérocoques vanco-R. Mais, par la suite, 2 des patients sont retrouvés positifs (à J8 et J20).

Trois autres études vont à l'encontre des résultats précédents :

- Une étude randomisée, en double-aveugle, contre placebo (40) compare 6 patients traités par 50 000 U de bacitracine, 4 fois par jour, pendant 10 jours, à 6 patients recevant un placebo. Les analyses à trois semaines montrent que seuls 2 patients dans chaque groupe n'excrètent plus d'entérocoque résistant à la vancomycine dans leurs selles.

- Dans un centre d'hémodialyse (41), 15 patients ont été traités par bacitracine 75 000 U, 4 fois par jour, pendant 14 jours, associée à de la doxycycline 100 mg par jour. Ces patients ont été comparés à un groupe de 25 patients non traités. Les prélèvements réalisés en fin de traitement, montrent que les selles de tous les patients traités ne contiennent plus d'ERV détectables, alors que 66% des selles des patients non traités en contiennent encore. Malheureusement, après un suivi moyen de 130 jours, 60% des patients traités et 62,5 % des patients non traités excrètent des entérocoques vanco-R de façon périodique ou continue.

- Dans une unité de cancérologie (39), 45 patients ont été traités par une association de bacitracine 25 000 U et de gentamycine 80 mg, 4 fois par jour pendant 14 jours. 17 patients abandonnent le protocole pour intolérance. Après 3 mois de suivi, seuls 5 des patients traités, et un des patients non traités ont des prélèvements négatifs pour la recherche d'ERV. Malheureusement, on compte 6 bactériémies à entérocoque vanco-R dans chacun des 2 groupes de patients.

De ces trois dernières études, on peut tirer les conclusions suivantes :

- la bacitracine en monothérapie semble peu efficace sur la colonisation digestive à ERV
- la bacitracine associée à la doxycycline permet une négativation transitoire de la recherche d'ERV dans les selles, mais on ne retrouve pas d'efficacité significative à moyen terme
- la bacitracine associée à la gentamycine est mal tolérée, semble peu efficace à moyen terme et ne semble pas réduire le risque de bactériémie à ERV

La ramoplanine

Mécanisme d'action

C'est le premier antibiotique de la famille des glycopeptides. Il inhibe la synthèse de la paroi bactérienne par un mécanisme mal connu pour l'instant, mais son site d'action est différent de celui des glycopeptides (34).

Résistances croisées

Il n'y a pas pour l'instant de résistance croisée décrite, entre la ramoplanine et les glycopeptides. Néanmoins, dans un modèle expérimental, on a montré que la ramoplanine pouvait induire l'expression de VanA chez *E. faecalis* (32).

Mais une autre étude retrouve que seule la vancomycine, la teicoplanine et la moenomycine sont capables d'induire l'expression de VanA, et que seule la vancomycine induit l'expression de VanB (31).

Spectre d'activité

Cet antibiotique est, *in vitro*, rapidement bactéricide sur un large panel de bactéries à gram positif (33, 35). Toutes les souches *d'E. faecalis* et *E. faecium* testées y sont sensibles, y compris les souches vanco-R.

On retrouve également une sensibilité des *S. aureus* et des staphylocoques à coagulase négative, ainsi que des différentes espèces du genre *Clostridium*, y compris *Clostridium difficile*. Néanmoins, cette bactéricidie est inhibée en présence de sérum, empêchant toute utilisation par voie systémique.

Ramoplanine et décolonisation digestive

Une étude multicentrique (30), randomisée, en double-aveugle contre placebo, portant sur 56 patients colonisés au niveau digestif par des entérocoques résistants à la vancomycine (majoritairement *E. faecium* vanA), a montré que l'administration de 400 mg de ramoplanine, 2 fois par jour pendant 7 jours, permettait de négativer la recherche d'entérocoque Vanco-R dans les écouvillons anaux de 90 % des patients à l'issue du traitement (contre 0 % dans le groupe placebo, $p=0.001$) (30)

Malheureusement, une semaine après la fin du traitement, seuls 41 % des patients traités restent négatifs, et à 15 jours, 71 % des prélèvements anaux des patients traités sont à nouveau positifs à ERV, ce qui n'est pas significativement différent du taux observé chez les patients du groupe placebo.

La ramoplanine est donc efficace pour supprimer transitoirement une colonisation digestive à entérocoques résistants à la vancomycine. Malheureusement, cet effet est limité dans le temps.

Remarquons au passage que les souches d'entérocoques restent sensibles à la ramoplanine, même après le traitement, et que les CMI₅₀ sont inchangées en pré- et post-traitement pour la ramoplanine, la vancomycine et l'ampicilline.

Remarquons également que les effets secondaires se sont révélés identiques dans le groupe traité et le groupe placebo, et que par conséquent, la ramoplanine semble relativement bien tolérée.

Etude de la recolonisation

Des investigations complémentaires, portant sur la même cohorte (29), montrent que 47 % des souches d'entérocoques vanco-R retrouvées après traitement par ramoplanine sont d'un clone différent du clone présent avant traitement (contre 26 % de clones différents dans le groupe placebo, $p=0.19$, non significatif).

On peut faire l'hypothèse que, chez les patients qui deviennent positifs à un ERV d'un clone différent, soit le traitement par ramoplanine démasque une colonisation polyclonale à ERV, soit les patients traités sont débarrassés d'un clone d'entérocoque mais se recontaminent rapidement à partir d'un réservoir environnemental, ou d'un autre patient.

Facteurs de risque de recolonisation

Ces mêmes investigations complémentaires retrouvent qu'aucun des 5 patients traités par ramoplanine et restant négatifs à J21 n'a reçu de traitement antibiotique ayant une activité anti-anaérobie, contre 41% des 34 patients traités et retrouvés positifs à J21 (RR=0.16, p=0.02).

Donc, un traitement antibiotique ayant une activité anti-anaérobie (pénicilline, inhibiteur de bêta-lactamase, imipénème, céfotetan, chloramphénicol, clindamycine, métronidazole, rifampicine et trovafloxacin) diminue les chances d'obtenir et de conserver des prélèvements anaux négatifs à ERV après traitement par ramoplanine.

Intérêt clinique

Les auteurs concluent que la ramoplanine pourrait être utile pour décoloniser transitoirement les patients porteurs d'entérocoques vanco-R, lors de périodes à risques comme une neutropénie ou une mucite. Une étude randomisée en double aveugle est actuellement en cours pour démontrer qu'une telle stratégie diminue les risques d'infection à ERV.

En résumé

Aucune des tentatives de décolonisation digestive des patients porteurs d'entérocoques résistants à la vancomycine, ne permet une négativation significative des prélèvements des selles à long terme.

La "re-positivation" de la recherche d'ERV peut être due :

- soit à la persistance, à des concentrations non détectables, d'un entérocoque vanco-R dans le tube digestif du patient (entérocoque de la souche isolée en prétraitement ou d'une autre souche s'il y avait initialement une population polyclonale d'ERV)
- soit à une re-colonisation à partir de l'environnement du patient (due au même clone ou à d'autres clones présents dans le service).

Dans ce contexte, plusieurs auteurs (36) pensent qu'il ne faut entreprendre une décolonisation que chez certains patients, durant des périodes à haut risque d'infection (neutropénie post-chimiothérapie anti-cancéreuse, mucite, colite pseudo-membraneuse, ou dans les 2 mois suivant une greffe hépatique...), la conduite à tenir étant plus difficile à établir quant aux patients hémodialysés ou traités dans des services de soins intensifs.

La streptomycine (111,112,113,114)

Dans notre travail, les tentatives de décolonisations digestives étudiées ont, pour la plupart, utilisé de la streptomycine *per os*.

La streptomycine est un antibiotique de la classe des aminoglycosides ou aminosides. Elle est la première de cette classe à avoir été découverte (Waksman, 1944). Il s'agit d'un antibiotique naturel, produit par un micro-organisme du genre *Streptomyces*.

Les aminosides sont des molécules de petite taille (PM entre 500 et 1000 Daltons), composés de plusieurs cycles (dont certains sont des cycles sucrés), substitués par des fonctions amines et hydroxyles, d'où le nom d'aminoglycosides.

Mode d'action

La streptomycine agit sur les bactéries essentiellement en se fixant sur l'ARN 16 S de la sous-unité 23 S du ribosome bactérien.

Cette fixation inhibe la synthèse protéique bactérienne dans tout son déroulement (initiation, élongation et terminaison), mais est aussi responsable d'erreurs de traduction, ce qui permet la synthèse de protéines anormales qui vont désorganiser la structure bactérienne (au niveau du cytoplasme et surtout de la paroi).

La streptomycine est probablement responsable de phénomènes plus accessoires: altération de la synthèse de l'ADN bactérien, dégradation de l'ARN et interférence avec le système de transport des électrons.(113)

Le transport des aminosides vers le cytoplasme bactérien est complexe et nécessite plusieurs étapes dont l'une est probablement ATP-dépendante. Chez les *Streptococcaceae*, le transport des aminosides est peu efficace, ce qui est responsable d'une résistance à bas niveau à ces antibiotiques (CMI inférieures ou égales à 250 mg/l).

Spectre d'activité antibactérienne

Les aminosides sont actifs sur les bacilles à gram négatif aérobies, les cocci à gram négatif, les staphylocoques et certaines mycobactéries. Les streptocoques, pneumocoques et entérocoques ont une résistance de bas niveau vis-à-vis des aminosides. Ces antibiotiques sont inactifs sur les bactéries anaérobies et intra-cellulaires.

Les concentrations critiques définies par le CA-SFM sont de 8 et 16 mg/l pour la plupart des bactéries et de 250 et 500 mg/l pour les *Streptococcaceae*.

Absorption entérale des aminosides

Classiquement, les aminosides ne sont pas absorbés par voie entérale. En fait, 3 études viennent nuancer cette assertion.

• Première étude (117)

On y mesure les taux plasmatiques de gentamycine, chez 14 enfants souffrant de diarrhées prolongées, après administration de 17 mg de gentamycine/kg de poids corporel toutes les huit heures.

Les taux sériques mesurés restent bas et stables (0.31 ± 0.12 mg/l), malgré d'importantes disparités.

Néanmoins, une corrélation positive statistiquement significative est retrouvée entre les taux d'antibiotiques et la durée de la diarrhée avant traitement, probablement en rapport avec des lésions muqueuses due à une diarrhée prolongée.

• Deuxième étude (115)

On y mesure les taux sériques de gentamycine chez 52 prématurés recevant une prophylaxie de l'entérococolite hémorragique par gentamycine orale. Au second jour de vie, les taux sériques mesurés vont de 0.5 à 7.1 mg/l.

Les taux sériques mesurés entre le 7^e et le 10^e jour de vie sont significativement plus bas ($p < 0.001$). Les auteurs concluent que, dans les premiers jours de vie, les prématurés absorbent, au moins en partie, la gentamycine administrée *per os*.

• Troisième étude (116)

Elle s'intéresse à 4 patients greffés médullaires souffrant d'une toxicité intestinale sévère (du fait d'une mucite post chimio- et radiothérapie pour les 2 premiers et d'une réaction aigue du greffon contre l'hôte pour les 2 derniers).

Après administration entérale de gentamycine ou de tobramycine à visée de décontamination digestive, des taux d'aminosides de 2.2, 2.6, 5.8 et 12.0 mg/l ont pu être mesurés dans le sérum de ces patients. Une néphrotoxicité a été observée chez le dernier d'entre eux.

Aucune absorption intestinale de gentamycine n'a été observée chez 4 patients supplémentaires souffrant de mucites modérées post-cytoréduction.

Les auteurs concluent qu'il est nécessaire de mesurer les taux plasmatiques d'aminosides chez les patients bénéficiant d'une décontamination digestive contenant des aminosides et qui souffrent d'une réaction intestinale modérée à sévère en post-greffe.

• Extrapolation à la streptomycine

Peu d'études parlent de l'absorption digestive de la streptomycine, néanmoins, on peut penser qu'elle est minime en dehors, peut-être, de situations particulières comme les lésions sévères de la muqueuse digestive (colite, entérite) et les premiers jours de l'enfant prématuré.

Pharmacocinétique

Les aminoglycosides sont des antibiotiques bactéricides reconnus pour leur grande vitesse de bactéricidie (vitesse encore augmentée par l'association aux bêta-lactamines et aux fluoroquinolones).

Leur activité est concentration dépendante. Ils possèdent un effet post-antibiotique de 30 mn à 1h sur *Staphylococcus aureus* de 1 à 3h sur *Pseudomonas aeruginosa* (112).

Après administration parentérale:

- la concentration sérique maximale est atteinte en 30 mn (injection IV) ou 1h (injection IM)
- la demi-vie d'élimination est de 2 à 3h
- la liaison protéique est faible (20 à 30 %)
- la diffusion est bonne au niveau pulmonaire, rénal, biliaire, pleural, péritonéal et synovial. La diffusion est médiocre dans le liquide céphalo-rachidien, bien qu'améliorée par l'inflammation des méninges. Le passage est important dans le lait et par voie transplacentaire.
- l'élimination est quasi-exclusivement rénale, et ce, majoritairement sous forme inchangée. Cette élimination est nettement ralentie par l'insuffisance rénale (114).

Indications de la streptomycine

Elles sont limitées à:

- la tuberculose très bacillifère, ou en cas de résistance à l'un des autres antituberculeux, et toujours en polychimiothérapie.
- la brucellose
- la peste
- la tularémie

L'association de la streptomycine avec un autre antibiotique pourra être justifiée dans certaines infections à germes sensibles, en particulier dans leurs manifestations septicémiques et endocarditiques, en se basant sur les données bactériologiques. (111)

Les voies d'administration habituelles sont les voies intramusculaires et intraveineuses lentes (perfusion de 30 à 60 mn). Rarement, on utilise la voie intrarachidienne. Aucune allusion n'est faite dans le résumé des caractéristiques du produit à la voie entérale.

Contre-indications, interactions médicamenteuses

Les contre-indications se résument aux allergies aux antibiotiques de la famille des aminosides et à la myasthénie.

La streptomycine peut éventuellement potentialiser l'action des curares, des myorelaxants et de certains anesthésiques (quand elle est utilisée par voie parentérale).

Effets indésirables

Les effets indésirables sont importants et fréquents:

- néphrotoxicité, à type d'insuffisance rénale (10 % des traitements), généralement réversible après arrêt du médicament et le plus souvent en rapport avec des posologies trop élevées, une altération antérieure de la fonction rénale, des troubles hémodynamiques, une association avec d'autres néphrotoxiques...

- ototoxicité (1 à 14 % des traitements), à type d'atteinte vestibulaire et cochléaire (cette dernière étant irréversible et non appareillable), souvent en rapport avec une posologie trop élevée, un traitement d'une durée supérieure à 10 jours, un traitement antérieur par aminoside, une co-administration de médicaments néphrotoxiques, une insuffisance rénale ou une atteinte auditive antérieure...

- rash, urticaires allergiques, réversibles à l'arrêt du traitement.

Ces effets indésirables sont rapportés lors de l'administration parentérale de la streptomycine. Etant donné leurs mécanismes de survenue, seul le dernier d'entre eux semble susceptible de survenir lors de l'administration *per os*.

Précautions d'emploi

Là encore, elles ne concernent que l'administration parentérale.

En cas d'insuffisance rénale, n'utiliser la streptomycine qu'en cas de stricte nécessité, adapter la posologie, surveiller la fonction rénale et auditive ainsi que les taux sériques.

Eviter les traitement itératifs et/ou prolongés par streptomycine, particulièrement chez les sujets âgés. Eviter l'association aux diurétiques très actifs et à tout produit néphro- ou ototoxique. Si un traitement prolongé est nécessaire, surveiller la fonction rénale et auditive.

Informez l'anesthésiste de la prise de streptomycine en cas d'intervention chirurgicale. L'innocuité de la streptomycine pendant la grossesse n'a pas été établie.

Situation au CHU de Nancy

Découverte de l'épidémie

Entre début Octobre 2004 et fin Janvier 2005, des prélèvements cliniques issus de 10 patients différents ont permis d'isoler des *Enterococcus faecium* résistants à la vancomycine. La recherche du gène vanA par Polymérase Chain Reaction (PCR), a été réalisée chez les 8 premiers patients et s'est avérée positive.

Certains de ces patients avaient été hospitalisés en même temps dans les mêmes services, ce qui était en faveur de potentielles contaminations croisées.

Les prélèvements concernés étaient surtout des examens cyto-bactériologiques des urines (pour 7 d'entre eux), mais aussi une culture de drain thoracique, une hémoculture, et un prélèvement pancréatique.

Cinq de ces patients sont décédés. Après étude des dossiers cliniques, l'imputabilité du décès à l'entérocoque résistant à la vancomycine a été considéré comme improbable pour ces 5 personnes.

Les antibiogrammes des différentes souches isolées étaient assez semblables:

- résistance à l'ampicilline (8 souches sur les 9 testées)
- résistance à la vancomycine (10 souches sur les 10 testées)
- résistance à la teicoplanine (10 souches sur les 10 testées)
- résistance à la fosfomycine (5 souches sur les 5 testées)
- résistance aux tétracyclines (10 souches sur les 10 testées)
- résistance aux macrolides (10 souches sur les 10 testées)
- résistance aux fluoroquinolones (9 souches sur les 9 testées)
- résistance au cotrimoxazole (7 souches sur les 10 testées)
- sensibilité au linézolide (6 souches sur les 6 testées)
- sensibilité à la nitrofurantoïne (5 souches sur les 9 testées, plus 4 souches de sensibilité intermédiaire)
- sensibilité au chloramphénicol (5 souches sur les 6 testées)
- sensibilité probable aux synergistines
- résistance de bas niveau à la streptomycine (10 souches sur les 10 testées)
- résistance de haut niveau à la kanamycine (6 souches sur les 6 testées)
- résistance de haut niveau à la gentamycine (5 souches sur les 9 testées)

Les pulsotypes étaient identiques entre les 4 premiers patients, et fortement similaires avec un cinquième patient (hospitalisé dans un service différent).

Ces données ont fait conclure à une épidémie de colonisation et d'infection à *E. faecium* résistant à la vancomycine de génotype vanA dans plusieurs services du CHU de Nancy. Une Cellule Enquête et Action (CEA) a été rapidement créé pour la gestion de cette épidémie.

Evolution de l'épidémie

Par la suite, des politiques de dépistage de la colonisation digestive à ERV par écouvillonnage rectal ont été appliquées dans certains services concernés. En fonction de leur situation dans l'épidémie (notamment de la prévalence des patient ERV +), et des contraintes matérielles, une recherche d'ERV a pu être réalisée:

- à l'entrée du patient dans le service, s'il venait d'un secteur où des entérocoques résistants à la vancomycine avaient été isolés
- à la sortie du patient
- parfois de façon hebdomadaire pour les patients hospitalisés.

C'est ainsi que, du 1er Février au 7 Octobre 2005, 123 patients ont été retrouvés porteurs d'un ERV au niveau digestif et 8 patients ont été retrouvés colonisés (le plus souvent au niveau urinaire).

A chaque fois, il s'agissait d'un *E. faecium*. Les antibiogrammes étaient assez similaires à ceux des premières souches, avec néanmoins parfois des différences isolées touchant certaines molécules (par exemple, souches de haut niveau de résistance à la streptomycine, de bas niveau de résistance à la kanamycine, souches résistantes aux synergistines...).

Les 10 premiers entérocoques résistants à la vancomycine isolés au niveau rectal portaient tous le gène vanA.

Au total, sur un an, des prélèvements issus de 131 patients se sont avérés positifs pour la recherche d'entérocoques résistants à la vancomycine. Parmi ces patients, 18 étaient colonisés et/ou infectés et 113 étaient simplement porteurs au niveau digestif.

Au 7 Octobre 2005, 38 de ces 131 patients étaient recensés comme étant décédés (mais un certain nombre de ces patients ont été perdus de vue du fait d'un retour à domicile, ou d'un transfert vers d'autres hôpitaux ou institutions). Ainsi, le nombre de décès est-il probablement plus important.

Cette proportion élevée de décès est à mettre en rapport avec l'âge et la polypathologie présentée par un grand nombre de ces patients.

Une campagne de dépistage de la colonisation à ERV, par écouvillonnage rectal, "un jour donné", a été réalisée en juin 2005 sur l'ensemble du CHU de Nancy et à retrouvé 10 patients porteurs sur 1076 patients prélevés (77% des patients présents), soit une prévalence de 0.84 %.

Mesures prises pour lutter contre l'épidémie

De nombreuses mesures ont été prises pour lutter contre cette épidémie. Elles ont été appliquées de façon adaptée, selon la situation épidémique et les contraintes de chaque service.

Elles comprennent notamment:

- un renforcement des procédures d'hygiène (lavage des mains, précautions standard...), via des audits et des réunions de sensibilisation
- un isolement technique de type "entérique", ou plus fréquemment de type "bactérie multi-résistante" des patients porteurs d'entérocoques résistants à la vancomycine
- une signalisation des porteurs via un macaron collé sur le dossier, des étiquettes spécifiques sur le tableau mural, des fiches de liaison inter-établissement
- une traçabilité des patients porteurs et un signalement lors des transferts et des retours à domicile.
- un "cohorting" des patients dans des secteurs particuliers (Service de Maladies Infectieuses, de Dialyse Chronique...), quand cela était possible, avec parfois un personnel dédié
- dans certains services, un isolement des nouveaux patients, en attendant les résultats du dépistage rectal réalisé à l'entrée.
- une réflexion autour de la réduction de la pression antibiotique (via notamment des ordonnances particulières aux anti-infectieux, et la référence obligatoire à un ouvrage de bonne pratique antibiotique propre au CHU de Nancy, l'"Antibioguide").

De telles mesures semblent avoir eu une certaine efficacité, puisque la courbe chronologique de découverte des patients porteurs d'ERV montre un maximum en Mai 2005 (30 nouveaux patients en un mois), puis une diminution (27 nouveaux patients en Juin, 19 patients en Juillet, 14 patients en Août, 5 patients en Septembre), sans que la politique de dépistage ne se relâche de façon sensible.

Tentatives de décolonisations digestives

Par ailleurs, des tentatives de décolonisation digestives ont été entreprises par pristiniamicine, puis surtout par streptomycine (après qu'il a été décidé de réserver la pristiniamicine au traitement des infections à entérocoques résistants à la vancomycine et non plus à l'éradication de la colonisation digestive).

Ces décolonisations ont été entreprises initialement dans l'espoir de pouvoir lever l'isolement technique des patients lors d'hospitalisations de longue durée, ou en vue d'un transfert dans une institution ne pouvant pas réaliser d'isolement lourd.

Le 11 mai, la Cellule Enquête et Action déclare que "la décolonisation n'est souvent qu'éphémère (...) [et] doit être considérée comme une méthode à l'effet transitoire, permettant momentanément de réduire le risque de transmission des ERV en réduisant l'inoculum".

Par la suite, les patients qui ont bénéficié d'une décontamination digestive, même considérée comme efficace, ont été laissés en isolement durant tout leur séjour hospitalier.

Ainsi, probablement moins de la moitié des patients porteurs d'ERV se sont vus proposer une décolonisation. Les patients non décolonisés étaient souvent hospitalisés pour de courtes durées avant un retour à domicile, ou en fin de vie, ou bien n'ont été identifiés comme porteurs qu'au moment de leur sortie vers le domicile ou un autre établissement.

Méthodes

Revue de la littérature

• Sources

Les différents articles cités dans ce travail sont disponibles sur les banques de données informatiques "pubmed" et "sciencedirect". Dans une proportion plus modeste, des données ont été extraites d'ouvrages spécialisés de microbiologie, pharmacologie et infectiologie.

• Recherches dans les différentes bases de données

La littérature scientifique concernant les entérocoques résistants à la vancomycine est extrêmement fournie (plus de 1 000 articles disponibles sur la base de donnée "pubmed" en Août 2005). Nous avons donc du recourir à une méthode de choix des articles les plus pertinents pour notre travail.

A partir de l'intitulé de notre thèse: "Efficacité de la décontamination digestive par streptomycine orale chez les patients colonisés par *Enterococcus faecium* résistant à la vancomycine", et après un premier aperçu des questions abordées par les différentes parutions, nous avons imaginé un plan en 4 parties :

- Les entérocoques :
 - . bactériologie fondamentale
 - . profil de sensibilité antibiotique
 - . habitats naturels
 - . signification pathologique
 - . facteurs de virulence
- Les entérocoques résistants à la vancomycine :
 - . épidémiologie, morbidité, mortalité, surcoût engendré
 - . transmission intra hospitalière
 - . origine potentielle des ERV
 - . risques liés à la transmission de gènes de résistance à *Staphylococcus aureus*

- Gestion des entérocoques résistants à la vancomycine :
 - . traitements disponibles et en développement pour les infections à ERV
 - . prévention de la dissémination hospitalière :
 - a) détection, signalement et isolement des patients porteurs d'ERV
 - b) limitation de la prescription de certains antibiotiques
 - c) intérêt éventuel de la décontamination digestive
- La streptomycine :
 - . mode d'action, spectre antibactérien et indications thérapeutiques
 - . pharmacocinétique et notamment absorption entérale de la streptomycine
 - . contre-indications, effets indésirables, interactions médicamenteuses et précautions d'emploi.

Dans chacune de ces 4 parties, chaque sous-chapitre a fait l'objet d'une recherche dans les bases de données informatisées déjà citées, à partir de la combinaison de plusieurs mots-clé (exemple: *Staphylococcus aureus* + vanA, ou aminoglycosides + enteral absorption...).

La lecture de l'intitulé des articles concernés nous a permis de sélectionner ceux qui correspondaient au sous-chapitre développé, et d'en consulter les résumés.

Lorsque le résumé contenait des éléments importants ayant trait au sous-chapitre donné, nous avons consulté le texte complet de l'article, via le réseau Internet et les liens contenus dans les bases de données, où via la bibliothèque de la Faculté de Médecine de Nancy qui est abonnée à de nombreuses revues papier où en ligne.

Outre ce processus de double sélection verticale, un travail de recoupement horizontal, à partir de la bibliographie de différents articles, notamment de revues de la littérature, (exemple: Therapeutic and preventive options for the management of vancomycin-resistant infections, de CA Kauffman *In Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, n°51, suppl. S3, p.23 to 30.), nous a permis de compléter notre recherche.

Enfin, pour les parties plus fondamentales, les données ont été principalement extraites d'ouvrages spécialisés en microbiologie, pharmacologie et infectiologie.

Collecte des données

• Méthode

Rédaction d'un formulaire de recueil des données (annexe 2) regroupant:

- l'identité du patient
- son âge, son sexe
- le service, la date et le type de prélèvement permettant d'affirmer la colonisation à ERV
- l'antibiogramme de l'entérocoque résistant à la vancomycine isolé
- la situation du patient par rapport aux principaux facteurs de risques d'acquisition d'ERV.

A noter qu'une enquête cas / témoin a été menée dans notre établissement (147), comparant 83 patients colonisés ou infectés par un ERV et 83 témoins non porteurs d'ERV, appariés pour l'âge, le sexe et le service hospitalier.

Les facteurs de risque d'ERV retrouvés étaient : le portage de SAMR (OR: 6.13, $p=0.042$), un antécédent de traitement par céphalosporine de 3^{ème} génération (OR: 4.55, $p=0.001$), un antécédent de traitement par glycopeptide (OR: 4.76, $p=0.012$), une toilette à l'aide d'une savonnette (OR: 4.60, $p=0.001$), une kinésithérapie durant le séjour (OR: 5.52, $p=0.001$).

Nous n'avons pas détaillé ces facteurs de risque dans notre travail, nous nous sommes uniquement intéressés aux facteurs « classiques » décrits dans la littérature: pathologies sous-jacentes, antibiothérapies antérieures, hospitalisations antérieures ou vie en institution, hospitalisation en chambre à plusieurs lits.

- les modalités, la durée et les effets indésirables de la décolonisation tentée chez le patient, les événements intercurrents importants survenant au cours de cette décolonisation.
- la date, le type de prélèvement et les résultats de toutes les recherches d'ERV réalisées chez le patient pendant ou après la tentative de décolonisation, avec antibiogramme de l'entérocoque isolé s'il est disponible.
- le cas échéant, les modalités, la durée et les effets indésirables de la 2^e décolonisation, entreprise en cas d'échec de la 1^{ère} tentative, ainsi que les événements intercurrents importants survenant au cours de cette seconde décolonisation.
- la date, le type de prélèvement et les résultats de toutes les recherches d'ERV réalisées chez le patient pendant ou après la 2^e décolonisation, avec antibiogramme de l'entérocoque isolé s'il est disponible.
- l'utilisation éventuelle d'antibiotiques pendant ou après la décolonisation, en précisant la ou les molécule(s) employée(s).
- le devenir du patient

Consultation de la liste des patients colonisés ou infectés à entérocoques vanco-R auprès du service d'Hygiène Hospitalière du CHU de Nancy.

Recueil de l'autorisation des Chefs de Service des départements de Maladies Infectieuses et Tropicales, de Gériatrie, de Gastro-entérologie, de Néphrologie et du Moyen Séjour Gériatrique, pour consulter les dossiers des patients porteurs d'ERV, dans chacun de ces secteurs touchés par l'épidémie Nancéienne.

Prise de contact avec le médecin référent de chaque service concernant l'épidémie d'entérocoques résistants à la vancomycine.

Avec eux, établissement d'une liste des patients ayant bénéficié d'une décontamination digestive vis-à-vis des ERV:

- directement si la décontamination apparaît dans le registre des hospitalisations (TD8)
- indirectement, en dressant la liste des patients porteurs d'entérocoque vanco-R du service, à partir des données du service d'Hygiène Hospitalière et en sélectionnant, par lecture des lettres de sortie, ceux qui ont fait l'objet d'une tentative de décolonisation (Médecine B, Hépatogastroentérologie, Centre Spillmann, Service de Dialyse Chronique).

Recueil des données à l'aide du formulaire détaillé plus haut, des dossiers médicaux et des feuilles de prescription des patients décolonisés. Exclusion des décontaminations ne rentrant pas dans les critères d'inclusion de l'étude.

• Critères d'inclusion dans l'étude

Patient ayant été hospitalisé au CHU de Nancy,

et

Patient porteur d'un *Enterococcus faecium* résistant à la vancomycine et à la teicoplanine au niveau digestif, isolé à partir d'un écouvillonnage rectal par le laboratoire de microbiologie du CHU de Nancy,

et

Patient ayant bénéficié d'une décontamination digestive pendant au moins 6 jours dans un des services suivants: Médecine B, Hépatogastroentérologie, Dialyse Chronique, Maladies Infectieuses et Tropicales, et Centre de Moyen Séjour Spillmann, par:

- Streptomycine per os, à condition que l'antibiogramme de l'entérocoque, s'il est réalisé, montre une résistance de bas niveau à cet antibiotique.
- Et/ou accessoirement, pristiniamicine per os.

et

Patient ayant bénéficié d'une évaluation du succès ou de l'échec de la décontamination entreprise (voir plus loin, les critères d'efficacité de la décontamination).

• Sont exclus de l'étude

Les patients décolonisés dans d'autres services que ceux suscités. Cela représente probablement plusieurs dizaines de tentatives de décontamination.

Les patients n'ayant pu bénéficier d'au moins six jours de décontamination (exemple: patients décédés en cours de traitement). Au moins un patient est concerné par cette clause d'exclusion.

Les patients colonisés par un entérocoque de haut niveau de résistance à la streptomycine si cet antibiotique était utilisé pour la décontamination. Au moins 3 décolonisations sont concernées.

Les patients présentant une infection à entérocoques résistants à la vancomycine, concomitamment à la colonisation digestive (infection urinaire, par exemple). Au moins 3 décolonisations sont concernées.

Les patients n'ayant pu être évalués par rapport à l'efficacité de leur décontamination (décès ou sortie de l'hôpital). Au moins 15 décolonisations sont concernées.

Exploitation des données

• Critères de réussite ou d'échec de la décontamination

Pour affirmer la "réussite" d'une décontamination, il faut:

- avoir réalisé au moins 2 prélèvements rectaux à la recherche d'ERV après la fin de la décontamination
- avoir réalisé au moins un prélèvement rectal à la recherche d'ERV après un délai supérieur ou égal à 96H après la fin de la décontamination
- et que tous ces prélèvements s'avèrent négatifs.

Si l'un de ces prélèvements permet d'isoler un entérocoque résistant à la vancomycine, on conclut à un échec de la décontamination.

S'il manque des prélèvements pour affirmer la réussite de la décontamination, on conclut à un résultat ininterprétable.

NB : Nous ne détaillerons pas les méthodes microbiologiques permettant de rechercher, d'isoler et d'identifier les entérocoques sur les prélèvements, ni sur les méthodes permettant de connaître les profils de sensibilité antibiotique de ces germes, car nous n'avons pas personnellement participé à ces étapes, notre travail étant uniquement rétrospectif.

Pour la compréhension de notre travail, signalons simplement que la recherche d'entérocoque résistant à la vancomycine au niveau digestif est réalisée dans notre établissement par écouvillonnage rectal, puis application sur gélose COCCOCEL BBL à laquelle est incorporée de la vancomycine à la concentration finale de 6 mg/l. Les colonies se développant sur une telle gélose font alors l'objet d'une identification et d'un antibiogramme.

• Suivi des patients

A partir de la date à laquelle on peut affirmer la réussite de la décolonisation, selon les critères cités plus haut, on relève les résultats de tous les prélèvements (rectaux ou autres) réalisés chez le patient, à la recherche d'ERV, jusqu'à ce que:

- le patient quitte l'hôpital ou soit perdu de vue
- le patient décède
- le patient soit à nouveau porteur d'un ERV

Selon les services, ces prélèvements à la recherche d'ERV sont soit **itératifs** (par exemple, à l'occasion d'un transfert, d'une antibiothérapie...), soit systématiques et réguliers (**hebdomadaire** en général, par exemple au Centre Spillmann ou en médecine B, voire **mensuel**, par exemple pour le Service d'Hémodialyse Chronique). Ce caractère itératif ou systématique des prélèvements est précisé pour chaque patient.

On note enfin, pour chaque patient:

- la date à laquelle la décontamination est considérée comme réussie
- la date à laquelle le patient est reconnu comme à nouveau porteur d'un ERV, ou la date du dernier prélèvement réalisé chez ce patient (avant la sortie de l'hôpital, le décès...).

• Exploitation Statistique

Les données de chaque formulaire sont ensuite saisies dans le logiciel statistique EPI-INFO, conçu par le CDC d'Atlanta, traduit en Français par EpiConcept et l'Ecole Nationale de Santé Publique (ENSP) et disponible gratuitement sur Internet.

Pour ce faire, un masque de saisie est programmé, permettant de traduire les données contenues dans les formulaires en terme de chiffres. Par exemple, "résultat de la décontamination = 0", signifie un échec de la décontamination, alors que "résultat de la décontamination = 1", signifie que la décontamination est réussie.

Les données ainsi saisies sont ensuite compilées, afin d'en tirer, pour chacune d'elle les statistiques les plus parlantes (moyennes, écart-types, valeurs extrêmes, proportions...). Ces statistiques sont exposées dans la partie "Résultats".

Discussion

Les données de la partie « résultat » sont ensuite discutées en comparant les statistiques obtenues et les valeurs issues de différents essais résumés dans les quatre premiers chapitres de cette thèse.

De plus, nous discutons la portée et les limites des principales statistiques énoncées dans la partie « résultat ».

Résultats

Nous avons étudié 37 décolonisations, qui ont été réalisés chez 29 patients (1 patient a bénéficié de 3 décolonisations, 6 patients ont bénéficié de 2 décolonisations, 22 patients ont bénéficié d'une seule décolonisation). Les principales données colligées à l'aide du formulaire de recueil sont reprises dans l'**Annexe 3**.

Description de la population étudiée

Ces 29 patients avaient un âge moyen de 77 ans (+/- 11 ans), avec un minimum de 56 ans et un maximum de 95 ans.

Il s'agissait de femmes dans 52 % des cas et d'hommes dans 48 % des cas.

Les Services où les patients ont été dépistés pour la première fois comme porteurs d'un ERV, comprennent le Service de Médecine Gériatrique (8 patients), de Moyen Séjour Gériatrique (8 patients), de Néphrologie (6 patients), de Maladies Infectieuses (5 patients) et d'Hépatogastro-entérologie (2 patients).

Caractéristiques des entérocoques étudiés

Tous les ERV que nous avons étudiés étaient des *Enterococcus faecium*, la résistance à la vancomycine était portée par le gène vanA, retrouvé par PCR.

Les antibiogrammes des ERV isolés, montraient :

- une sensibilité au linézolide dans 25 cas sur 26 (96 %), un caractère intermédiaire dans un cas sur 26 (4%)
- une sensibilité à la quinupristine dans 24 cas sur 27 (89 %), une résistance dans 3 cas sur 27 (11 %)
- une sensibilité à la nitrofurantoïne dans 7 cas sur 27 (26 %), un caractère intermédiaire dans 20 cas sur 27 (74 %)
- une résistance de bas niveau à la streptomycine dans 26 cas sur 28 (93 %), une résistance de haut niveau dans 2 cas sur 27 (7 %)
- une résistance à tous les autres antibiotiques testés dans 100 % des cas.

Facteurs de risque de portage d'ERV

Le délai entre l'entrée de ces patients dans le service concerné et la détection de l'ERV est de 29 jours (avec un écart-type de 28 jours), et des valeurs extrêmes allant de 0 à 136 jours, hors patients suivis en Service de Dialyse Chronique.

69 % de ces patients avaient déjà été hospitalisés dans les 3 mois précédents leur admission dans le service concerné (14 % des patients n'avaient pas été hospitalisés, et dans 17 % des cas, il n'a pas été possible d'obtenir ce renseignement).

45 % de ces patients avaient reçu des céphalosporines de troisième génération dans les 3 mois précédents leur admission dans le service concerné. (34 % n'en avaient pas reçu, et dans 21 % des cas, il n'a pas été possible d'obtenir ce renseignement).

24 % de ces patients avaient reçu des glycopeptides dans les 3 mois précédents leur admission dans le service concerné. (41 % n'en avaient pas reçu, et dans 35 % des cas, il n'a pas été possible d'obtenir ce renseignement).

5 de ces patients étaient hémodialysés (17 %), 8 étaient atteints de néoplasie (28 %), 16 n'avaient aucun de ces 2 facteurs de risque (55 %). Aucun des patients n'avait bénéficié d'une transplantation.

24 % de ces patients étaient hospitalisés dans une chambre à plusieurs lits au moment de la découverte de l'ERV. (14 % étaient en chambre seule, et dans 62 % des cas, il n'a pas été possible d'obtenir ce renseignement).

Description des tentatives de décolonisation

22 patients ont bénéficié d'une tentative de décolonisation digestive par administration de streptomycine seule, 3 patients ont bénéficié d'une décolonisation par pristiniamicine seule, 2 patients ont bénéficié d'une décolonisation par streptomycine et pristiniamicine et 2 patients ont bénéficié d'une décolonisation par pristiniamicine, puis d'une autre décolonisation par streptomycine.

La streptomycine était administrée à la dose d'un gramme matin midi et soir. De même pour la pristiniamicine.

La durée moyenne de traitement à visée de décolonisation digestive a été de 10 jours (+/- 3 jours), avec des extrêmes allant de 7 à 17 jours.

Effets des tentatives de décolonisation digestive

D'une façon globale, les tentatives de décolonisation digestives (n=37), ont été couronnées de succès dans 62 % des cas, et ont échoué dans 38 % des cas (un prélèvement de contrôle s'avérant positif à ERV dans les 96 heures suivant la fin de la décolonisation, ou un des 2 premiers prélèvements de contrôle s'avérant positif à ERV, quelque soit leur délai de réalisation).

Ce chiffre est ramené à 55 % de succès si l'on considère seulement les décontaminations digestives par streptomycine (n=29). Quant aux décontaminations par pristiniamycine seule, elles réussissent dans 2 cas sur 3, les décontaminations par streptomycine associée à la pristiniamycine réussissant dans 3 cas sur 3.

Le taux de succès passe à 62 % si l'on ne considère que les premières tentatives de décontaminations (n=29) [55 % de succès pour les premières tentatives de décolonisation par streptomycine seule (n=22)].

Le taux de succès de la deuxième tentative de décolonisation est de 71 % (n=7), mais passe à 0 % en cas d'échec antérieur (n=1), et 83 % en cas de succès antérieur (n=6).

Le taux de succès de la troisième tentative de décolonisation est de 0 % (n=1).

Analyse des échecs des décolonisations

Si l'on s'intéresse aux détails des échecs, on se rend compte que 60 % des patients étaient déjà en échec à 48 heures, alors que 40 % des patients ne redeviennent positifs qu'au deuxième prélèvement.

De plus, 17 patients (bénéficiant de 21 procédures) ont eu des prélèvements en cours de décolonisation.

Les prélèvements réalisés moins de 48h après le début de la décolonisation sont rares et non corrélés à la réussite de celle-ci.

Par contre, un prélèvement rectal positif pour la recherche d'ERV au-delà de 48h après le début de la décolonisation, est corrélé dans 100 % des cas (n=5) avec l'échec de la procédure. Ceci reste vrai pour des prélèvements très précoces (100 % d'échec en cas de prélèvement positif à 72h du début de la décolonisation ; n= 3).

Malheureusement, l'inverse n'est pas vrai (les prélèvements négatifs en cours de procédure ne garantissent pas le succès de la décolonisation).

Suivi après une décolonisation réussie

• Qualité du suivi :

Les tentatives de décolonisation couronnées de succès (n=23) ont pu être suivies pendant une durée moyenne de 86 jours (avec un écart type de 92 jours), et des valeurs échelonnées entre 6 et 301 jours.

Ce suivi a consisté en des écouvillonnages rectaux de contrôle à la recherche d'ERV, à un rythme hebdomadaire (52 % des cas), mensuel (13 % des cas), ou itératif (35 % des cas).

Les patients dont les selles sont restées négatives pour la recherche d'ERV ont été suivis pendant 126 jours en moyenne (+/- 99 jours), avec des valeurs allant de 11 à 301 jours (suivi hebdomadaire dans 57 % des cas, mensuel dans 21 % des cas et itératif dans 21 % des cas).

Ce suivi est comparable, voire meilleur que celui des patients dont les selles se repositivent.

• Résultats (annexe 1) :

Ce suivi a permis de savoir que 39 % des patients voyaient un ERV réapparaître dans leurs selles, alors que 61 % ne voyaient pas réapparaître d'ERV durant toute la durée du suivi.

Les repositivations des prélèvements ont eu lieu en moyenne 23 jours (+/- 15 jours) après la date à laquelle la décontamination est considérée comme réussie avec des valeurs allant de 6 à 46 jours.

Après une décontamination réussie par streptomycine seule (n=16), 37.5 % des patients voient un ERV réapparaître dans leurs selles, contre 0 % pour les décontaminations réussies par pristiniamicine (n=2), et 66 % pour les décontaminations réussies par association de streptomycine et pristiniamicine (n= 3).

Si on considère uniquement les premières tentatives de décolonisation réussies, le taux de repositivité des selles baisse à 28 % (n=19), et à 25 % pour les premières décolonisations réussies à l'aide de Streptomycine seule (n=12).

Si on considère uniquement les deuxièmes tentatives de décolonisation réussies, le taux de repositivité des selles s'élève à 80 % (n=5) et même 100 % pour les deuxièmes tentatives de décolonisation réussies à l'aide de streptomycine (n=3).

Importance des autres antibiotiques administrés

Sur les 37 tentatives de décolonisation étudiées, 12 tentatives avaient été accompagnées d'une autre antibiothérapie. Sur les 12 patients ayant reçu des antibiotiques pendant leur décolonisation, 9 (77 %) ont vu leur décolonisation se solder par un échec, alors que sur les 25 patients qui n'ont pas reçu d'antibiotiques, seuls 5 (20 %) ont vu leur décolonisation se solder par un échec.

L'administration concomitante d'antibiotique constitue donc un facteur de risque d'échec de la décolonisation digestive ($p < 0.003$)

Sur les 23 tentatives de décolonisation réussies, 14 tentatives avaient été accompagnées ou suivies d'une antibiothérapie donnée pour une autre raison que la colonisation à ERV. Sur les 14 patients ayant reçu des antibiotiques pendant ou après leur décolonisation, 6 (43 %) ont vu leurs prélèvements redevenir positifs à ERV, alors que sur les 9 patients qui n'ont pas reçu d'antibiotiques, 3 (33 %) ont vu leurs prélèvements redevenir positifs à ERV.

L'administration d'antibiotique pendant ou après la décolonisation ne constitue donc pas un facteur de risque significatif de voir les prélèvements du patient se repositiver ($p = 0.49$).

Devenir des patients

Sur les 29 patients étudiés, 7 (24 %) sont décédés en cours de suivi, 9 (31 %) sont rentrés à domicile, 4 (14 %) sont restés hospitalisés toute la durée du suivi et 9 (31 %) ont été perdus de vue.

Sur les 13 patients qui restent négatifs tout au long de l'étude, 3 (23 %) vont décéder, contre 0 (0%) pour ceux dont les prélèvements se repositivent ($n=3$), et 4 (31 %) de ceux dont la décolonisation échoue d'emblée ($n=13$). L'évolution est donc discordante, et la mortalité ne semble pas être liée au fait d'être toujours porteur d'ERV ou non.

Acquisition de résistance aux antibiotiques utilisés

Rares sont les cas où un antibiogramme a été réalisé sur les ERV isolés à l'issue d'une tentative de décolonisation. Néanmoins, nous avons constaté l'apparition d'une résistance de haut niveau à la streptomycine chez 2 patients décolonisés à l'aide de cet antibiotique (sur 6 antibiogrammes disponibles après décolonisation), et l'apparition d'une résistance à la pristinamycine chez 1 patient décolonisé à l'aide de cet antibiotique (sur 3 antibiogrammes disponibles après décolonisation).

Discussion

Effectifs

Le nombre relativement faible de patients décrits dans notre étude (n=29) est dû au fait que nous avons dû exclure de nombreux patients (au moins le double des patients inclus), du fait essentiellement d'un suivi insuffisant des patients ne permettant de conclure ni à la réussite ni à l'échec des décontaminations entreprises, ni surtout à la permanence des décolonisations obtenues.

Les autres causes d'exclusion de patients sont très diverses : interruption de la décolonisation, colonisation concomitante d'autres sites que le tube digestif (essentiellement tractus urinaire), tentative de décolonisation avec un antibiotique auquel l'ERV concerné était résistant (par exemple, haut niveau de résistance à la streptomycine), décolonisation entreprise alors que les prélèvements rectaux récents ne retrouvaient plus d'ERV.

Surtout, un grand nombre de patients colonisés par des ERV au niveau du tube digestif n'ont pas été décontaminés, pour des raisons diverses (doutes sur l'efficacité de la décolonisation, patients en soins palliatifs, retour à domicile prévu, pathologie intercurrente...).

Description de la population étudiée

- **Age :**

L'âge moyen des patients inclus dans l'étude (77 ans) reflète celui des patients colonisés par des ERV.

Il s'agit donc essentiellement de personnes âgées, ce qui est en rapport avec la poly-pathologie dont souffrent ces patients motivant des hospitalisations longues, parfois dans plusieurs services, un mauvais état général et des antibiothérapies fréquentes, tous facteurs de risques de portage à ERV (12-16).

• Répartition par service :

Nous avons étudiés les patients des Services hospitaliers dans lesquels une politique de décolonisation d'envergure significative avait été mise en place.

Ainsi, la répartition des patients étudiés dans les différents services souffre d'un gros biais de sélection et ne doit pas être considérée comme un reflet fidèle de la répartition des colonisations à ERV dans l'établissement.

Néanmoins, les principaux services concernés font partie des services décrits comme « à risque » dans la littérature (1) (i.e. les services de Gériatrie et de Néphrologie).

Le service des Maladies Infectieuses et Tropicales est à placer un peu à part car une politique de regroupement des patients colonisés à ERV a augmenté artificiellement le nombre de décolonisations entreprises dans ce service.

On peut être surpris, à l'inverse, par la sous-représentation des services d'onco-hématologie, dans notre étude.

Ceci est peut-être dû au caractère clonal de l'épidémie dans l'établissement, et à la dissémination par transmission croisée épargnant certains services du fait du peu de transfert de patients à partir des services où la prévalence des ERV était importante.

De plus, les disparités de prévalence entre les différents services s'expliquent parfois simplement par des politiques de dépistage différentes.

Caractéristiques des entérocoques étudiés

• Epidémiologie :

Nous n'avons pris en compte dans notre étude que des *Enterococcus faecium*, résistants à la vancomycine par un mécanisme de type vanA.

Ce germe représente l'immense majorité des ERV retrouvés au niveau digestif chez les patients de notre établissement, ce qui est en rapport avec une dissémination clonale, comme cela a été démontré initialement par pulstypage des premières souches isolées.

Ce caractère clonal est décrit dans la littérature (1,59,72,73), et considéré comme la phase initiale « épidémique » de la dissémination des ERV dans un établissement, suivie assez généralement par une phase secondaire, où l'on retrouve un caractère multi clonal des entérocoques isolés.

• Profil de résistance antibiotique :

Les souches d'entérocoques testées étaient bien entendu résistantes à la vancomycine, et à la teicoplanine (mécanisme vanA) dans 100 % des cas. De même, ils étaient tous résistants à l'ampicilline.

Par contre, on retrouvait une résistance de bas niveau à la streptomycine dans 93 % des cas ce qui est tout à fait inhabituel si l'on compare ces données à celle des grandes séries de la littérature (1,36,95-98), qui retrouvent une résistance de haut niveau dans 85 à 96% des cas.

L'épidémie de colonisations digestives touchant notre établissement est donc due à un clone généralement résistant à bas niveau à la streptomycine.

Les entérocoques étudiés sont sensibles au linézolide dans 96% des cas, ce qui correspond tout à fait aux données de la littérature. De même pour la quinupristine avec 89% de sensibilité.

Quant à la nitrofurantoïne, les ERV étudiés y sont sensibles dans 26% des cas, ce qui est inférieur aux taux de sensibilité décrits dans la littérature (79%), probablement là aussi en rapport avec le caractère clonal des portages digestifs étudiés.

Facteurs de risque de portage d'ERV

Notre travail n'est pas destiné à étudier les facteurs de risque de portage d'un ERV au niveau digestif (nous n'avons pas comparé la population porteuse d'ERV aux autres patients de l'établissement, et nos données sont donc uniquement descriptives).

Néanmoins, nous avons recherché chez les patients étudiés la présence des facteurs de risque de portage d'ERV classiquement décrits (12-16). Ainsi, on voit que les patients sont hospitalisés depuis longtemps (29 jours) au moment de la découverte du portage digestif.

De plus, une proportion importante d'entre eux (69%) avait été hospitalisée dans un autre service dans les 3 derniers mois. En outre, une part non négligeable de ces patients avait récemment reçu un traitement par des céphalosporines de troisième génération (45%) et/ou par des glycopeptides (24%).

Enfin, 17% des patients étudiés étaient hémodialysés et 28% étaient porteurs d'une néoplasie. On ne retrouvait, par contre, de façon étonnante, aucun patient transplanté dans cette population.

Enfin, 2/3 des patients colonisés occupaient une chambre à plusieurs lits au moment de la découverte de l'ERV, parmi ceux pour lesquels ce renseignement était disponible.

Description des tentatives de décolonisation

- **Type d'antibiotique :**

Les antibiotiques utilisés pour les tentatives de décolonisation digestive ont d'abord été choisis directement par les médecins ayant la charge des patients colonisés, sur la foi de l'antibiogramme.

Ainsi, les premières tentatives ont été réalisées avec de la pristiniamycine, de la streptomycine ou une association de ces 2 antibiotiques, pendant des durées variables.

Par la suite, des recommandations venant du Comité d'Etude et d'Action ont demandé de réserver les antibiotiques tels que la pristiniamycine et le linézolide au traitement des infections à ERV, et de ne pas utiliser ces antibiotiques pour les tentatives de décolonisation digestive, de peur de voir apparaître des résistances.

A partir de ce moment-là, les tentatives de décolonisation ont surtout utilisé de la streptomycine, médicament d'utilisation exceptionnelle par voie systémique.

- **Doses utilisées :**

Elles correspondent aux doses usuelles utilisées en traitement des infections systémiques pour la pristiniamycine.

Pour la streptomycine, les doses utilisées sont élevées par rapport aux doses recommandées en utilisation parentérales (1 à 1.5 gramme par jour en une prise chez l'adulte), car la streptomycine est peu absorbée (des doses élevées per os ont donc très peu de risque de donner des complications systémiques), et que les entérocoques ont une résistance naturelle de bas niveau aux aminosides.

- **Durée des décolonisations :**

Pour la durée de la décolonisation, elle a été fixée à 10 jours, de façon empirique, et est à peu près comparable aux durées de décolonisation digestive décrites pour les ERV dans la littérature.

Effets des tentatives de décolonisation digestive

- **Taux de succès :**

Les tentatives de décolonisation par streptomycine seule (n=29) ont été couronnées de succès dans 55 % des cas.

Ces résultats peuvent être comparés avec ceux retrouvés dans la littérature : 100 % de succès avec la bacitracine (n=8) (38), 12.5 % avec la novobiocine, dans des associations antibiotiques diverses (n=10) (37), mais certains de ces patients étaient bactériémiques et la plupart étaient neutropéniques.

Enfin, la ramoplanine permet de négativer la recherche d'ERV dans les selles de 90 % des patients traités (n=56) (30).

- **Facteurs de confusion entre les études :**

Les différences notées dans les résultats des divers protocoles de décolonisation doivent être interprétées avec prudence, car ces résultats sont très dépendants du délai après la dernière prise d'antibiotique, de la nature du prélèvement (selles ou écouvillon rectal), et de la méthode d'isolement utilisée (avec ou sans enrichissement préalable).

A titre d'exemple, dans l'étude utilisant la ramoplanine (30), l'isolement était réalisé à partir d'un écouvillonnage rectal, en passant par un enrichissement pendant 48h dans un bouillon de culture contenant de la vancomycine, avant un ré-isolement sur gélose à la vancomycine. Dans le cas de notre hôpital, les écouvillons rectaux étaient directement appliqués sur gélose à la vancomycine, ce qui implique une sensibilité moins bonne (56).

Par contre, dans l'étude utilisant la ramoplanine, les prélèvements étaient réalisés dès la fin du traitement, alors que dans notre établissement, les prélèvements étaient réalisés 48 et 96 heures après la fin de la décolonisation, et un certain nombre d'échec de la streptomycine correspondent donc à une repositivité précoce.

- **Intérêt des décolonisations « de deuxième ligne » :**

Quand on analyse les résultats des secondes tentatives de décontamination, on se rend compte que, en général, quand la première tentative avait réussi, la seconde réussit aussi, ce qui n'est pas le cas quand la première tentative avait échoué (attention, les effectifs sont très faibles concernant ces secondes tentatives de décolonisation).

Analyse des échecs des décolonisations

- **Intérêt des prélèvements en cours de décolonisation :**

Un résultat intéressant ressortant de l'analyse en cours de décolonisation est qu'un prélèvement positif à ERV à 72h du début du protocole est prédictif dans 100 % des cas d'un échec de cette tentative (n=3).

En pratique, malheureusement, la recherche d'ERV sur un écouvillon rectal prend quelques jours ce qui ne permettrait pas de réduire de façon significative la durée du traitement de ces patients en très probable échec.

- **Pertinence des critères de succès et d'échec :**

Nos critères de réussite impliquent 2 prélèvements négatifs à 48 et 72h de la fin du traitement antibiotique. Si l'on s'intéresse aux détails des échecs, on se rend compte que 60 % de ces patients étaient déjà en échec à 48 heures, alors que 40 % d'entre eux ne redeviennent positifs qu'au deuxième prélèvement.

Ces critères sont également empiriques, établis par analogie avec les critères de réussite des décolonisations digestives des entérobactéries multi résistantes et des décolonisations cutanées des *Staphylococcus aureus* méti-R, tels qu'ils sont appliqués dans notre établissement..

Par contre, contrairement à ces 2 derniers types de bactéries, la réussite de la décolonisation à ERV, telle que définie par nos critères ne constitue pas une garantie quant à la persistance de la négativité des selles (cf ci-dessous), et ne doit pas faire lever l'isolement septique imposé au malade.

A titre de comparaison, aux USA, l'HICPAC préconise que l'on considère comme décolonisé un patient ayant au moins 3 prélèvements successifs négatifs pour la recherche d'ERV, à au moins une semaine d'intervalle chacun, ce qui permet de lever l'isolement de ces patients, avec les réserves exprimées dans la première partie de cet ouvrage.

Suivi après une décolonisation réussie

• Durée et rythme de suivi :

Dans notre étude, les patients ont pu être suivis pendant 86 jours en moyenne, ce qui est honorable en comparaison des autres études s'intéressant à la décontamination digestive des patients porteurs d'ERV (30,37-41).

Néanmoins, notre travail est rétrospectif et, à ce titre, les patients ont été suivis pendant des périodes variables, et à des rythmes variables, selon la situation clinique de chaque malade et la situation épidémiologique de chaque service.

Cette variabilité diminue un peu la fiabilité des résultats retrouvés. Néanmoins, la majorité des patients a été suivie de façon régulière (à un rythme hebdomadaire dans 52 % des cas et à un rythme mensuel dans 13 % des cas).

• Résultats des décolonisations dans la durée :

De façon globale, les décolonisations réussies se maintiennent dans le temps dans 61 % des cas, sur une durée moyenne de 3 mois.

Pour résumer, on peut dire que sur 37 tentatives de décolonisation, 23 réussissent (62 %), selon nos critères, dont 14 (46 %) se maintiennent sur un suivi moyen de près de 3 mois.

Si on considère maintenant les tentatives de décolonisation par streptomycine seule, sur 29 tentatives, 16 réussissent (55 %), dont 10 (34 %) se maintiennent tout au long de l'étude.

La rentabilité à long terme des décontaminations par streptomycine seule n'est donc que d'un tiers de décontaminations durables.

• Comparaison aux décolonisations décrites dans la littérature

Si on tente de comparer ces résultats à ceux de la littérature, on s'aperçoit que la novobiocine est beaucoup moins efficace, et moins bien tolérée (37) et que la bacitracine permet d'obtenir des décolonisations au long cours dans 11 à 40 % des cas, en association avec la doxycycline (41), ou la gentamycine (39), ce qui n'est pas significativement différent des résultats obtenus avec un placebo (41).

Quant à la ramoplanine, à 15 jours de la fin de la décolonisation, seuls 29 % des patients gardent des prélèvements négatifs, ce qui ne diffère pas significativement du groupe placebo (30). Attention, encore une fois, les méthodes utilisées dans cette étude (30), pour rechercher les ERV dans les prélèvements rectaux, étaient plus sensibles que dans notre travail.

Notre étude est rétrospective et à ce titre, nous n'avons pas pu nous comparer à un groupe placebo, ce qui aurait pu répondre de façon formelle à la question de savoir si la décontamination digestive par streptomycine permet d'obtenir des résultats significativement meilleurs que la simple « clairance » spontanée des ERV.

• Intérêt des décolonisations « de deuxième ligne » :

Si on considère maintenant uniquement les premières tentatives de décolonisation par streptomycine seule, sur 22 tentatives, 12 réussissent (55 %), dont 9 (41 %) se maintiennent tout au long de l'étude.

Si une deuxième tentative de décolonisation est tentée après un échec de la première tentative, elle échoue dans 100 % des cas (n=1).

Si une deuxième tentative de décolonisation est tentée après un succès d'une première tentative suivi d'une repositivation, elle est couronnée de succès dans 4 cas sur 5, mais les selles se repositivent à nouveau dans 3 cas sur 4.

Donc, une deuxième tentative de décolonisation a peu de chance d'être suivie d'un succès durable, a fortiori si la première tentative a échoué.

• Intérêt des décolonisations par pristiniamicine :

Le nombre de décolonisation par pristiniamicine et par association de streptomycine et de pristiniamicine sont trop peu nombreuses pour pouvoir en tirer des conclusions statistiques.

• Délai de repositivation :

On ne retrouve aucune repositivation de prélèvement rectal après le 46^{ème} jours de suivi. Ce résultat est très intéressant et pourrait servir de base pour une éventuelle décision de lever d'isolement pour les patients décolonisés, bien que l'on ait, dans la littérature scientifique, des exemples de repositivation des selles après de longues périodes de suivi (50,52).

• Limites des méthodes microbiologiques utilisées :

On peut se poser la question de la pertinence de notre étude étant donné la sensibilité toute relative des méthodes utilisées pour la détection des ERV dans notre établissement (56,57). En effet, même si un prélèvement rectal s'avère négatif après culture directe sur gélose à la vancomycine, en aurait-il été de même avec un échantillon de selles et/ou après enrichissement dans un bouillon de culture à la vancomycine pendant 48 heures ?

Les résultats de notre travail auraient probablement été moins positifs. Néanmoins, on sait que la négativité de l'écouvillonnage rectal est corrélée à une charge en ERV basse dans les selles des patients (57) d'une part et que d'autre part le taux de transmissions croisées des ERV à partir d'un patient est d'autant plus bas que celui-ci a moins d'ERV dans les selles (61,68).

Ainsi, un patient dont les prélèvements rectaux sont négatifs, avec les méthodes utilisées dans notre établissement, est moins à risque d'être à l'origine d'une contamination d'autres patients, qu'un patient dont les prélèvements sont positifs.

Importance des autres antibiotiques

Dans notre étude, l'administration concomitante à la décontamination d'antibiotiques donnés pour d'autres raisons constitue un facteur de risque significatif d'échec de la tentative de décolonisation.

Par contre, l'administration d'antibiotiques pendant ou après la décolonisation ne constitue pas un facteur de risque significatif de voir les prélèvements du patient se repositiver après une réussite initiale de la décolonisation.

Ces résultats sont à peu près comparables à ceux retrouvés dans le suivi de la cohorte de patients décontaminés par ramoplanine (29).

Devenir des patients :

Dans notre étude, la mortalité ne semble pas être liée au fait de rester porteur d'ERV ou non. Pourtant, certains auteurs (17) notent une surmortalité des patients ERV positifs. Ceci tient probablement au fait que les patients inclus dans notre étude sont uniquement porteurs d'ERV sur le plan digestif (l'infection à ERV étant un critère d'exclusion).

Acquisition de résistance aux antibiotiques utilisés

Malgré la rareté des antibiogrammes disponibles après échec d'une décolonisation ou repositivation des selles après un succès initial, l'acquisition d'une résistance à la pristiniamicine ou à la streptomycine dans un tiers des cas est une donnée alarmante, surtout pour la pristiniamicine qui est un antibiotique d'usage courant.

A titre de comparaison, les tentatives de décolonisation par ramoplanine n'ont donné lieu à aucune apparition de résistance à cet antibiotique.

Conclusion

Au long de ce travail, nous avons détaillé l'émergence actuelle dans le monde entier des entérocoques résistants à la vancomycine, leurs origines potentielles dans le monde animal et agroalimentaire, leur développement hospitalier du fait des pressions antibiotiques actuelles, leurs conséquences dramatiques en pathologie humaine, en termes de morbidité, de mortalité et de coût, le risque représenté par le passage de la résistance à la vancomycine à *Staphylococcus aureus*, et les moyens mis en place pour lutter contre cette véritable pandémie,

Nous avons aussi évoqué, sur un plan local, le problème posé par les ERV dans notre établissement et les mesures prises pour limiter le nombre des portages digestifs, et le risque d'infection dus à ces germes,

Nous avons enfin étudié l'efficacité et la permanence des tentatives de décontamination digestive réalisées dans notre établissement en vue de débarrasser les patients des entérocoques vancomycine-résistants dont ils étaient porteurs,

Voici, pour conclure quelques propositions concernant la décontamination digestive des patients porteurs d'*Enterococcus faecium* résistant à la vancomycine par un mécanisme de type vanA :

- l'utilisation de la pristiniamicine ne devrait pas être privilégiée, étant donné le risque d'acquisition de résistance, et l'utilisation courante de cet antibiotique dans le traitement d'infections systémiques.
- L'utilisation de streptomycine devrait être réservée à la décontamination de patients colonisés par des entérocoques de bas niveau de résistance à cet antibiotique (risque important d'échec en cas de haut niveau de résistance).
- Si possible, réaliser la tentative de décolonisation digestive en dehors de toute autre antibiothérapie (au besoin, reporter la décontamination jusqu'à la fin d'une antibiothérapie en cours).
- En cas d'échec d'une tentative de décolonisation, ou de repositivation des selles après un succès initial, un nouvel antibiogramme devrait être demandé, à visée de surveillance épidémiologique et pour éviter de tenter une nouvelle décolonisation sur un entérocoque devenu résistant à l'antibiotique utilisé.
- En cas d'échec d'une tentative de décolonisation, la réussite d'une deuxième tentative est peu probable et devrait être discutée avec un médecin référent.
- En cas de repositivation des selles après un succès initial, l'obtention d'une décolonisation durable par une deuxième tentative de décolonisation est peu probable et devrait être discutée avec un médecin référent.

- En cas de succès d'une tentative de décolonisation, l'isolement ne doit pas être levé d'emblée. Pour les patients restant hospitalisés pour de longues périodes, nous proposons de garder l'isolement pendant 50 jours (période au-delà de laquelle, dans notre étude, il n'y a plus eu aucune repositivation des prélèvements rectaux), en réalisant, pendant cette période au moins trois prélèvements, à au moins une semaine d'intervalle chacun (pour être en accord avec les critères internationaux de levée d'isolement).

Enfin, nous avons vu que la rentabilité à moyen terme des décolonisations digestives par streptomycine (et des autres tentatives de décolonisation décrites dans la littérature) est relativement faible.

Nous savons également que les antibiotiques (notamment ceux dotés d'une activité anti-anaérobie) sont des facteurs de risque significatifs d'échec de ces décontaminations.

Dans ces conditions, il pourrait être intéressant, dans le cadre d'essais comparatifs, d'essayer de coupler l'antibiotique utilisé avec un probiotique (par exemple du lactobacille), afin de reconstituer rapidement, après la décolonisation, une flore digestive équilibrée, moins propice au développement d'un nouvel ERV.

Bibliographie

1. Goossens H, Jabes D, Rossi R, Lammens C, Privitera G, Courvalin P (2003) European survey of vancomycin-resistant enterococci in at-risk hospital wards and *in vitro* susceptibility testing of ramoplanin against these isolates. In *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, n°51, suppl. S3, p.5 à 12.
2. Furtado GH, Martins ST, Coutinho AP, Soares GM, Wey SB, Medeiros EA (2005) Incidence of vancomycin-resistant *Enterococcus* at a university hospital in Brazil. In *Rev. Saude Publica*. 2005 Jan;39(1):41-6
3. D'Agata EM, Jirjis J, Gouldin C, Tang YW (2001) community dissemination of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. In *Am. J. Infect. control* 2001 Oct;29(5):316-20
4. Nourse C, Byrne C, Murphy H, Kaufmann ME, Clarck A, Butler K (2000) Eradication of vancomycin-resistant *E. faecium* from a pediatric oncology unit and prevalence of colonization in hospitalized and community-based children. In *Epidemiol. Infect.* 2000 Feb;124(1):53-9
5. Bouchillon SK, Johnson BM, Hoban DJ, Johnson JL, Dowzycky MJ, Wu DH, Visalli MA, Bradford PA. (2004) Determining incidence of extended spectrum beta-lactamase producing *Enterobacteriaceae*, vancomycin-resistant *E. faecium* and methicillin-resistant *S. aureus* in 38 centers from 17 countries: the PEARLS study 2001-2002. In *Int. J. Antimicrob Agents*. 2004 Aug;24(2):119-24
6. Quinones D, Goni P, Rubio MC, Duran E, Gomes-Lus R (2005) Enterococci spp. isolated from Cuba: species frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility profile. In *Diagn microbiol Infect Dis*. 2005 Jan;51(1):63-7
7. Kapoor L, Randhawa VS, Deb M (2005) Antimicrobial resistance of enterococcal blood isolates at a pediatric care hospital in India. In *Jpn J Infect Dis*. 2005 Apr;58(2):101-3
8. Kacmaz B, Aksoy A (2005) Antimicrobial resistance of enterococci in Turkey. In *Int J Antimicrob Agents*. 2005 May 18;
9. Diekema DJ, BootsMiller BJ, Vaughn TE, Woolson RF, Yankey JW, Ernst EJ, Flach SD, Ward MM, Francis CL, Pfaller MA, doebbeling BN (2004) Antimicrobial resistance trends and outbreak frequency in United States Hospitals. In *Clin Infect Dis*. 2004 Jan 1;38(1):78-85
10. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB (2004) Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. In *Clin Infect Dis*. 2004 Aug 1;39(3):309-17
11. Jones ME, Draghi DC, Thornsberry C, Karlowsky JA, Sahm DF, Wenzel RP (2004) Emerging resistance among bacterial pathogens in the intensive care unit – a European and North American Surveillance study (2000-2002) In *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2004 Jul 29;3(1):14
12. Tornieporth NG, Roberts RB, John J, Hafner A, Riley LW (1996) Risk factors associated with vancomycin-resistant *E. faecium* infection or colonization in 145 matched case patients and control patients. In *Clin Infect Dis* 1996 Oct;23(4):767-72
13. Singh-Naz N, Sleemi A, Patel KM, Campos JM (1999) Vancomycin-resistant *E. faecium* colonization in children. In *J Clin Microbiol*. 1999 Feb;37(2):413-6
14. Opera SF, Saudi N, Donabedian SM, Balasubramaniam M, Hershberger E, Zervos MJ (2004) Molecular and clinical epidemiology of vancomycin resistant *E. faecalis*. In *J Antimicrob Chemother*. 2004 Apr;53(4):626-30
15. Oh HS, Kim EC, Oh MD, Choe KW (2004) Outbreak of vancomycin-resistant *Enterococcus* in a hematology/oncology unit in a Korean University Hospital, and risk factors related to patients, staff, hospital care and facilities. In *Scand J Infect Dis*. 2004;36(11-12):790-4

16. Shay DK, Maloney SA, Montecalvo M, Banerjee S, Wormser GP, Arduino MJ, Bland LA, Jarvis WR (1995) Epidemiology and mortality risk of vancomycin-resistant enterococcal bloodstream infections. *In J Infect Dis* 1995;172:993-1000
17. Salgado CD, Farr BM (2003) Outcomes associated with vancomycin-resistant enterococci: a meta-analysis. *In Infect Control Hosp Epidemiol.* 2003 Sep;24(9):690-8
18. Lu K, Asano R, Davies J (2004) Antimicrobial resistance gene delivery in animal feeds. *In Emerging Infectious Diseases.* Vol 10, n°4, April 2004
19. Aarestrup FM, Seyfarth AM, Emborg HD, Pedersen K, Endriksen RS, Bager F. (2001) Effect of abolishment of the use of antimicrobial agents for growth promotion on occurrence of antimicrobial resistance in fecal enterococci from food animals in Denmark. *In Antimicrob Agents chemother.* 2001 Jul;45(7):2054-9
20. Kruse H, Johansen BK, Rorvik LM, Schaller G. (1999) The use of avoparcin as a growth promoter and the occurrence of vancomycin-resistant *Enterococcus* species in Norwegian poultry and swine production. *In Microb Drug Resist.* 1999 Summer;5(2):135-9.
21. Stobberingh E, Van den Bogaard A, London N, Driessen C, Top J, Willems R. (1999) Enterococci with glycopeptide resistance in turkey, turkey farmers, turkey slaughterers, and (sub)urban residents in the south of the Netherlands: evidence for transmission of vancomycin resistance from animals to humans? *In Antimicrob Agents Chemother.* 1999 Sep;43(9):2215-21
22. Bustamante W, Alpizar A, Hernandez S, Pacheco A, Vargas N, Herrera ML, Vargas A, Caballero M, Garcia F. (2003) Predominance of VanA genotype among vancomycin-resistant *Enterococcus* isolates from poultry and swine in Costa Rica. *In Appl Environ Microbiol.* 2003 Dec;69(12):7414-9
23. Mallon DJP, Corkill JE, Hazel SM, Wilson JS, French NP, Bennett M, Hart CA (2002) Excretion of vancomycin-resistant *Enterococci* by wild mammals. *In Emerging Infectious diseases, vol 8, No.6, June 2002*
24. Wegener HC, Madsen M, Nielsen N, Aarestrup FM (1997) Isolation of vancomycin-resistant enterococcus faecium from food. *In Int J Food Microb.* 1997 Mar 18;35(1):57-66
25. Sorensen TL, Blom M, Monnet DL, Frimodt-Moller N, Poulsen RL, Espersen F. (2001) Transient intestinal carriage after ingestion of antibiotic-resistant *Enterococcus faecium* from chicken and pork. *In N England J Med.* 2001 Oct 18;345(16):1161-6
26. Johnston LM, Jaykus LA (2004) Antimicrobial resistance of *Enterococcus* species isolated from produce. *In Applied and Environmental Microbiology, May 2004, P. 3133-7*
27. Klein G, Pack A, Reuter G (1998) Antibiotic resistance patterns of enterococci and occurrence of vancomycin-resistant enterococci in raw minced beef and pork in Germany. *In Appl Environ Microbiol.* 1998 May; 64(5):1825-30
28. Klein G. (2003) Taxonomy, ecology and antibiotic resistance of enterococci from food and the gastro-intestinal tract. *Review. In Int J Food Microbiol.* 2003 Dec 1;88(2-3):123-31
29. Baden LR, Critchley IA, Sahm DF, So W, Gedde M, Porter S, Moellering RC, Eliopoulos G (2002) Molecular characterization of vancomycin-resistant *Enterococci* repopulating the gastrointestinal tract following treatment with a novel glycolipodepsipeptide, ramoplanin. *In J Clin Microbiol.* 2002 Apr, vol 40, No 4, P.1160-3
30. Wong MT, Kauffman CA, Standiford HC, Linden P, Fort G, Fuchs HJ, Porter SB, Wenzel RP (2001) Effective suppression of vancomycin resistant *Enterococcus* species in asymptomatic gastrointestinal carriers by a novel glycolipodepsipeptide, ramoplanin. *In Clin Infect Dis.* 2001 Nov 1;33(9):1476-82
31. Baptista M, Depardieu F, Courvalin P, Arthur M. (1996) Specificity of induction of glycopeptide resistance in *Enterococcus faecalis*. *In Antimicrob Agents Chemother.* 1996 Oct;40(10):2291-5

32. Grissom-Arnold J, Alborn WE Jr, Nicas TI, Jaskunas SR (1997) Induction of VanA vancomycin resistance genes in *E. faecalis* : use of a promoter fusion to evaluate glycopeptide and non glycopeptide induction signals. *In Microb Drug Resist.* 1997 Spring;3(1):53-64
33. Johnson CC, Taylor S, Pitsakis P, May P, Levison ME (1992) bactericidal activity of ramoplanin against antibiotic-resistant *Enterococci*. *In Antimicrob Agents Chemother.* 1992 Oct;36(10):2342-45
34. Reynolds PE, Somner EA (1990) Comparison of the target sites and mechanisms of action of glycopeptide and lipoglycopeptide antibiotics. *In Drugs Exp Clin Res.* 1990;16(8)385-9
35. Rolston KV, Dholakia N, Ho DH, LeBlanc B, Dvorak T, Streeter H (1996) In vitro activity of ramoplanin (a novel lipoglycopeptide), vancomycin and teicoplanin against gram-positive clinical isolates from cancer patients. *In J Antimicrob Chemother.* 1996 Aug;38(2):265-9
36. Kauffman CA (2003) Therapeutic and preventive options for the management of vancomycin-resistant infections. *In Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, n°51, suppl. S3, p.23 to 30.
37. Montecalvo MA, Horowitz H, Wormser GP, Seiter K, Carbonaro CA (1995) Effect of novobiocin-containing antimicrobial regimens on infection and colonization with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *In Antimicrob Agents Chemoth.* 39,794
38. O'Donovan CA, Fan-Havard P, Tecson-Tumang FT, Smith SM, Eng RHK (1994) Enteric eradication of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* with oral bacitracin. *In Diagn Microbiol Infect Dis* 18,105-9
39. Hachem R, Raad I (2002) Failure of oral antimicrobial agents in eradicating gastrointestinal colonization with vancomycin-resistant *Enterococci*. *In Infect Control Hospit Epidem* 23,43-4
40. Mondy KE, Shannon W, Mundi LM (2001) Evaluation of zinc bacitracin capsules versus placebo for enteric eradication of vancomycin-resistant *E. faecium*. *In Clin Infect Diseases* 33,473-6
41. Weinstein MR, Dedier H, Brunton J, Campbell I, Conly JM (1999) Lack of efficacy of oral bacitracin plus doxycycline for the eradication of stool colonization with vancomycin-resistant *E. faecium*. *In Clin Infect Diseases* 29, 361-6
42. Roghmann MC, Fink JC, Polish L, Maker T, Brewrink J, Morris JG (1998) Colonisation with vancomycin-resistant enterococci in chronic haemodialysis patients. *In Am J Kidney Dis* 32, 254-7
43. Roghmann MC, McCarter RJ, Brewrink J, Cross AS, Morris JG (1997) *Clostridium difficile* is a risk factor for bacteremia due to vancomycin-resistant enterococci in ERV-colonized patients with acute leukemia. *In Clin Infect Dis* 25,1056-9
44. Kuehnert MJ, Jernigan JA, Pullen AL, Rimland D, Jarvis WR (1999) Association between mucositis severity and vancomycin-resistant enterococcal bloodstream infection in hospitalized cancer patients. *In Infect control Hospit Epidem* 20, 660-3
45. Edmond MB, Ober JF, Weinbaum DL, Pfaller MA, Hwang T, Sanford MD, Wenzel RP (1995) Vancomycin resistant enterococcus faecium bacteremia: risk factor for infection. *In Clin Infect Dis* 1995 May, 20(5):1134-6
46. Wells CL, Juni BA, Cameron SB, Mason KR, Dunn DL, Ferrieri P, Rhame FS (1995) Stool carriage, clinical isolation, and mortality during an outbreak of vancomycin-resistant enterococci in hospitalized medical and/or surgical patients. *In Clin Infect Dis.* 1995 Jul;21(1):45-50
47. Beezhold DW, Slaughter S, Hayden MK, Matushek M, Nathan C, Trenholme JM, Weinstein MA (1997) Skin colonization with vancomycin-resistant enterococci among hospitalized patients with bacteremia. *In Clin Infect Dis* 1997 Apr;24(4):704-6
48. Montecalvo MA, Shay DK, Patel P, Tacsá L, Maloney SA, Jarvis WR, Wormser GP (1996) Bloodstream infection with vancomycin-resistant enterococci. *In Arch Intern Med* 1996 Jul 8;156(13):1458-62

49. Byers KE, Anglim AM, Anneski CJ, Farr BM (2002) Duration of colonization with vancomycin-resistant *Enterococcus*. In *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2002 Apr;23(4):207-11
50. Baden LR, Thiemke W, Skolnik A, Chambers R, Strymish J, Gold HS, Moellering RC Jr, Eliopoulos GM (2001) Prolonged colonization with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in long-term care patients and the significance of "clearance"; In *Clin Inf Dis* 2001 Nov;33(10):1654-1660
51. Montecalvo MA, de Lancastre H, Carraher M, Gedris C, Chung M, VanHorn K, Wormser GP (1995) Natural history of colonization with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. In *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1995 Dec;16(12):680-5
52. Mascini EM, Jalink KP, Kamp-Hopmans TEM, Blok HEM, Verhoef J, Bonten MJM, Troelstra A (2003) Acquisition and duration of vancomycin-resistant enterococcal carriage in relation to strain type. In *J Clin Microbiol*. 2003 Dec, p.5377-83
53. Donskey CJ, Huyen CK, Das SM, Helfand MS, Hecker MT (2002) Recurrence of vancomycin-resistant *Enterococcus* stool colonization during antibiotic therapy. In *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2002 Aug;23(8):436-40
54. Donskey CJ, Chowdhry TK, Hecker MT, Huyen CK, Hanrahan JA, Hujer AM, Hutton-Thomas RA, Whalen CC, Bonomo RA, Rice LB (2000) Effect of antibiotic therapy on the density of vancomycin-resistant *Enterococci* in the stool of colonized patients. In *N England J Med*. 2000 Dec 28;314(26):1925-32
55. Willems RJ, Homan W, Top J, van Santen-Verheuvél M, Tribe D, Manzioros X, Gaillard C, Vandenbroucke-Grauls CM, Mascini EM, van Kretgen E, van Embden JD, Bonten MJ (2001) Variant esp gene as a marker of a distinct genetic lineage of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* spreading in hospital. In *Lancet*. 2001 Mar 17;357(9259):853-5
56. Ieven M, Vercauteren E, Descheemaeker P, van Laer F, Goossens H (1999) Comparison of direct plating and broth enrichment culture for the detection of intestinal colonization by glycopeptide-resistant *Enterococci* among hospitalized patients. In *J Clin Microbiol*. 1999 May;37(5):1436-40
57. D'Agata EMC, Gautam S, Green WK, Tang YW (2002) High rates of false-negative results of the rectal swab culture method in detection of gastrointestinal colonization with vancomycin-resistant *Enterococci*. In *Clin Infect. Dis*. 2002;34:167-172
58. Roghman MC, Qaiyumi S, Schwalbe R, Morris JG (1997) Natural history of colonization with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. In *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1997 18: 679-680
59. Kim WJ, Weinstein RA, Hayden MK (1999) The changing molecular epidemiology and establishment of endemicity of vancomycin resistance in *Enterococci* at one hospital over a 6-year period. In *J Infect Dis*. 1999 Jan;179(1):163-71
60. Boyce JM, Opal SM, Chow JW, Zervoz MJ, Potter-Bynoe G, Sherman CB, Romulo RL, Fortna S, Modeiros AA (1994) Outbreak of multidrug-resistant *E. faecium* with transferable vanB class vancomycin resistance. In *J Clin Microbiol*. 1994 May;32(5):1148-53
61. Tenorio AR, Badri SM, Sahgal NB, Hota B, Matushek M, Hayden MK, Trenholme GM, Weinstein RA (2001) Effectiveness of gloves in the prevention of hand carriage of vancomycin-resistant *Enterococcus* species by health care workers after patient care. In *Clin Infect Dis* 2001;32:826-9
62. Zachary KC, Bayne PS, Morrisson VJ, Ford DS, Silver LC, Hooper DC (2001) Contamination of gowns, gloves, and stethoscopes with vancomycin-resistant *Enterococci*. In *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2001 Sept;22(9):560-4
63. Noskin GA, Stosor V, Cooper I, Peterson LR (1995) Recovery of vancomycin-resistant *Enterococci* on fingertips and environmental surfaces. In *Infect Control Hosp Epidem*. 1995 Oct;16(10):577-81

64. Dukro AN, Blom DW, Lyle EA, Weinstein RA, Hayden MK (2005) Transfer of vancomycin-resistant *Enterococci* via health care worker hands. *In Arch Intern Med* 2005 Feb 14;165(3):302-7
65. Martinez JA, Ruthazer R, Hansjosten K, Barefoot L, Snyderman DR (2003) Role of environmental contamination as a risk factor for acquisition of vancomycin-resistant *Enterococci* in patients treated in a medical intensive care unit. *In Arch Intern Med.* 2003 Sept 8;163(16):1905-12
66. Kuriyama T, Williams DW, Patel M, Lewis MA, Jenkins LE, Hill DW, Hosein IK (2003) Molecular characterization of clinical and environmental vancomycin-resistant *E. faecium* and *E. faecalis* from a teaching hospital in Wales. *In J Med Microbiol.* 2003 Sept;52(Pt9):821-7
67. Neely AN, Maley MP (2000) Survival of *Enterococci* and *Staphylococci* on hospital fabrics and plastic. *In J Clin Microbiol.* 2000 Feb;38(2):724-6
68. Mayer RA, Geha RC, Helfand MS, Høyen CK, Salata RA, Donskey CJ (2003) Role of fecal incontinence in contamination of the environment with vancomycin resistant *Enterococci*. *In Am J Infect Control.* 2003 Jun; 31(4):221-5
69. Livornese LL Jr, Dias S, Samel C, Romanowski B, Taylor S, May P, Pitsakis P, Woods G, Kaye D, Levison ME et al. (1992) Hospital-acquired infection with vancomycin-resistant *E. faecium* transmitted by electronic thermometers. *In Ann Intern Med.* 1992 Jul 15;117(2):112-6
70. Wendt C, Wiesenthal B, Dietz E, Rüden H (1998) Survival of vancomycin-resistant and vancomycin-susceptible *Enterococci* on dry surfaces. *In J Clin Microbiol.* 1998 Dec: 3734-6
71. Orr KE, Holliday MG, Jones AL, Robson I, Perry JD (2002) Survival of *Enterococci* during hospital laundry processing. *In J Hosp Infect.* 2002 50:133-9
72. Bonten MJ, Hayden MK, Nathan C, Van Voorhis J, Matushek M, Slaughter S, Rice T, Weinstein RA (1996) Epidemiology of colonization of patients and environment with vancomycin-resistant *Enterococci*. *In Lancet* 1996 Dec 14;348(9042):1615-9
73. Morris JG Jr, Shay DK, Hebden JN, et al. (1995) *Enterococci* resistant to multiple antimicrobial agents, including vancomycin: establishment of endemicity in a university medical center. *In Ann Intern Med.* 1995; 123:250-9
74. Hayden MK (2000) Insight into the epidemiology and control of infection with vancomycin-resistant *Enterococci*. *In Clin Inf Dis.* 2000;31:1058-65
75. Noskin GA, Cooper I, Peterson LR (1995) Vancomycin-resistant *E. faecium* sepsis following persistent colonization. *In Arch Intern Med.* 1995 Jul 10;155(13):1445-7
76. Slaughter S, Hayden MK, Nathan C, et al. (1996) A comparison of the effect of universal glove and gown use with glove use alone in the acquisition of vancomycin-resistant *Enterococci* in a medical intensive care unit. *Ann Intern Med.* 1996;125:448-56
77. Kolar M, Pantucek R, Vagnerova I, Cekanova L, Kesselova M, Sauer P, Koukalova D, Kolar V, Ruzikova M, Dosar J (2005) [Prevalence of vancomycin-resistant *Enterococci* in hospital and community environment]. *In Klin Mikrobiol Infekc Lek.* 2005 Apr, 11(2):47-50
78. Novais C, Coque TM, Ferreira H, Sousa JC, Peise L (2005) Environmental contamination with vancomycin-resistant *Enterococci* from hospital sewage in Portugal. *In Appl Environ Microbiol.* 2005 Jun;71(6):3364-8
79. Kampf G, Hofer M, Wendt C (1999) Efficacy of hand disinfectants against vancomycin-resistant enterococci in vitro. *In J Hosp Infect.* 1999 Jun; 42(2):143-50
80. Wade JJ, Desai N, Casewell MW (1991) Hygienic hand disinfection for the removal of epidemic vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* and gentamycin-resistant *Enterobacter cloacae*. *In J Hosp Infect.* 1991 Jul; 18(3): 211-8
81. Montecalvo MA, Jarvis WR, Uman J, Shay DK, Petrullo C, Rodney K, Gedris C, Horowitz HW, Wormser GP (1999) Infection-control measures reduce transmission of vancomycin-resistant enterococci in an endemic setting. *In Ann Intern Med.* 1999; 131:269-72

82. Lai KK, Kelley AL, Melvin ZS, Belliveau PP, Fontecchio SA (1998) Failure to eradicate vancomycin-resistant enterococci in a university hospital and the cost of barrier precaution. *In Infect Control Hosp Epidemiol.* 1998 Sept; 19(9): 647-52
83. Montecalvo MA, Jarvis WR, Uman J, Shay DK, Petrullo C, Rodney K, Gedris C, Horowitz HW, Wormser GP (2001) Costs and savings associated with infection control measures that reduced transmission of vancomycin-resistant enterococci in an endemic setting. *In Infect Control Hosp Epidemiol.* 2001 Jul; 22(7): 437-42
84. Ostrowsky BE, Trick WE, Sohn AH, Quirk SB, Holt S, Carson LA, Hill BC, Arduino MJ, Kuehnert MJ, Jarvis WR (2001) Control of vancomycin-resistant enterococcus in healthcare facilities in a region. *In N Engl J Med.* 2001 May 10; 344(19): 1427-33
85. Dembry LM, Uzokwe K, Zervos MJ (1996) Control of endemic glycopeptide-resistant enterococci. *In Infect Control Hosp Epidemiol.* 1996 May; 17(5):286-92
86. Greenaway CA, Miller MA (1999) Lack of transmission of vancomycin-resistant enterococci in three long-term-care facilities. *In Infect Control Hosp Epidemiol.* 1999 May; 20(5):341-3
87. Wright MO, Hebden JN, Harris AD, Shanholtz CB, Standiford HC, Furuno JP, Perencevich EN (2004) Aggressive control measures for resistant *Acinetobacter baumannii* and the impact on acquisition of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant *Enterococcus* in a medical intensive care unit. *In Infect Control Hosp Epidemiol.* 2004 Feb; 25(2):167-8
88. Trick WE, Weinstein RA, DeMarais PL, Tomaska W, Nathan C, McAllister SK, Hageman JC, Rice TW, Westbrook G, Jarvis WR (2004) Comparison of routine glove use and contact-isolation precautions to prevent transmission of multi-drug-resistant bacteria in a long-term-care facility. *In J Am Geriatr Soc.* 2004 Dec; 52(12):2003-9
89. Quale J, Landman D, Saurina G, Atwood E, DiTore V, Patel K (1996) Manipulation of a hospital antimicrobial formulary to control an outbreak of vancomycin-resistant enterococci. *In Clin Infect Dis.* 1996 Nov; 23(5):1020-5
90. Boyce JM, Opal SM, Chow JW, Zervos MJ, Potter-Bynoe G, Sherman CB, Romulo RL, Fortna S, Medeiros AA (1994) Outbreak of multidrug-resistant *Enterococcus faecium* with transferable vanB class vancomycin resistance. *In J Clin Microbiol.* 1994 May; 32(5):1148-53
91. Morris JG Jr, Shay DK, Hebden JN, McCarter RJ Jr, Perdue BE, Jarvis W, Johnson JA, Dowling TC, Polish LB, Schwalbe RS (1995) Enterococci resistant to multiple antimicrobial agents, including vancomycin. Establishment of endemicity in a university medical center. *In Ann Intern Med.* 1995 Aug 15; 123(4):250-9
92. Muto CA, Jernigan JA, Ostrowsky BE, Richet HM, Jarvis WR, Boyce JM, Farr BM; SHEA (2003) SHEA guideline for preventing nosocomial transmission of multidrug-resistant strains of *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus*. *In Infect Control Hosp Epidemiol.* 2003 May; 24(5):362-86
93. [No author] (1995) Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance. Recommendations of the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *In MMWR Recomm Rep.* 1995 Sep 22; 44(RR-12):1-13
94. Christiansen KJ, Tibbet PA, Beresford W, Pearman JW, Lee RC, Coombs JW, Kay ID, O'Brian FG, Palladino S, Douglas CR, Montgomery PD, Orrel T, Peterson AM, Kosaras FP, Flexman JP, Heath CH, McCullough CA (2004) Eradication of a large outbreak of a single strain of vanB vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* at a major Australian teaching hospital. *In Infect Control Hosp Epidemiol.* 25:384-90
95. Saraiva IH, Johns RN, Erwin M, Sader HS (1997) Evaluation of antimicrobial sensitivity of 87 clinical isolates of vancomycin-resistant enterococci. *In Rev Assoc Med Bras.* 1997 Jul-Sep; 43(3):217-22

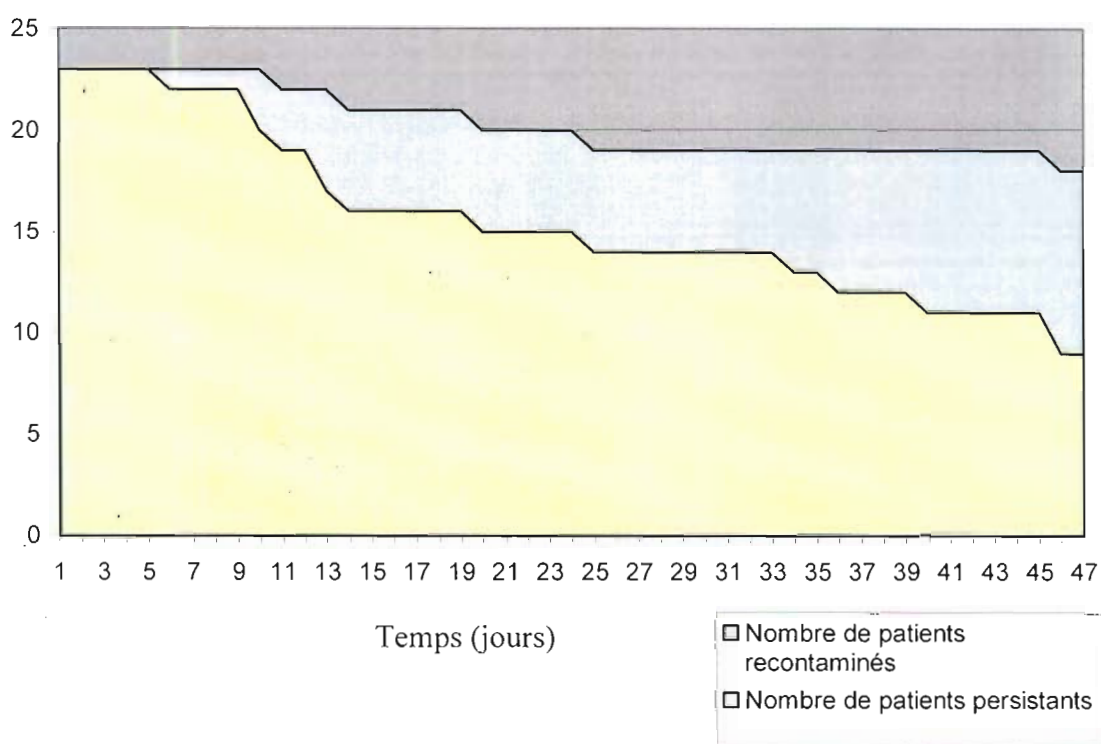
96. Hsueh PR, Chen WH, Teng LJ, Luh KT (2005) Nosocomial infections due to méticillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococci at a university hospital in Taiwan from 1991 to 2003: resistance trends, antibiotic usage and in vitro activities of newer antimicrobial agents. *In Int J Antimicrob Agents*. 2005 Jul;26(1):43-9
97. Shrestah NK, Chua JD, Tuohy MJ, wilson DA, Procop JW, Longworth DL, Isada CM, Hall GS (2003) antimicrobial susceptibility of vancomycin-resistant *E. faecium*: potential utility of fosfomycin. *In Scand J Infect Dis*. 2003;35(1):12-4
98. Stampone L, Del Grosso M, Boccia D, Pantosti A (2005) Clonal spread of a vancomycin-resistant *E. faecium* strain among bloodstream-infecting isolates in Italy. *In J Clin Microbiol*. 2005 Apr;1575-80
99. Jehl F, Chomar M, Weber M, Gérard A (2000) De l'antibiogramme à la prescription, *ed. bioMérieux*
100. [no author] (2002) Diminution de la sensibilité des souches de staphylocoque doré à la vancomycine. *In La Lettre de l'Infectiologue - Tome XVII - n° 3 – mars 2002*
101. Soju C, Sievert DM, Hageman JC, Boulton ML, Tenover FC, Downs FP, Sandip Shah PH, Rudrik JT, Pupp GR, Brown WJ, Cardo D, Fridkin SK (2003) Infection with vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* containing the vanA resistance gene. *In New Engl J Med*. 2003 Apr 3; vol 348:1342-47
102. Tenover FC, Weigel LM, Appelbaum PC, McDougal LK, Chaitram J, McAllister S, Clark N, Killgore G, O'Hara CM, Jevitt L, Patel JB, Bozdogan B (2004) Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* isolate from a patient in Pennsylvania. *In Antimicrob Agents Chemother*. 2004 Jan;48(1):275-80
103. Whitener CJ, Park SY, Browne FA, Parent LJ, Julian K, Bozgodan B, Appelbaum PC, Chaitram J, Weigel LM, Jernigan J, Mcdougal LK, Tenover FC, Frindkin SK (2004) Vancomycin resistant *Staphylococcus aureus* in the absence of vancomycin exposure. *In Clin Infect Dis*. 2004 Apr 15;38(8):1049-55
104. Clark NC, Weigel LM, Patel JB, Tenover FC (2005) Comparison of Tn1546-like elements in vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* from Michigan and Pennsylvania. *In Antimicrob Agents Chemother*. 2005 Jan;49(1):470-2
105. Flannagan SE, Chow JW, Donabedian SM, Brown WJ, Perri MB, Zervos MJ, Ozawa Y, Clewell DB (2003) Plasmid content of a vancomycin resistant *E. faecalis* isolate from a patient also colonized by *Staphylococcus aureus* with a vanA phenotype. *In Antimicrob Agents Chemother*. 2003 Dec;47(12):3954-9
106. Noble WC, Virani Z, Cree RG (1992) Co-transfert of vancomycin and other resistance genes from *E. faecalis* NCTC 12201 to *Staphylococcus aureus*. *In FEMS Microbiol Lett*. 1992 Jun 1;72(2):195-8
107. Bozdogan B, Ednie L, Credito K, Kosowska K, Appelbaum PC (2004) Derivatives of a vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* strain isolated at Hershey Medical Center. *In Antimicrob Agents Chemother*. 2004 Dec;48(12):4762-5
108. [no author] (2004) Brief report: vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* --- New York, 2004. *In MMWR 2004 April 23*;53(15):322-3
109. Tenover FC, McDonald LC (2005) Vancomycin-resistant staphylococci and enterococci: epidemiology and control. *In Curr Opin Infect Dis*. 005 Aug;18(4):300-5
110. Ruef C (2004) Epidemiology and clinical impact of glycopeptide resistance in *Staphylococcus aureus*. *In Infection*. 2004 Dec;32(6):315-27
111. [no author] (2005) STREPTOMYCINE PANPHARMA Résumé des caractéristiques du produit. *In dictionnaire VIDAL 2005*
112. Mouton Y, Debascker Y, Dubreuil L, Thabant A (1997) Aminocyclitol. *In Antibiotiques, Antiviraux et Anti-infectieux*, *ed. John Libbey Eurotext, Jan 1997*

113. Courvalin P, Drugeon H, Flandrois JP, Goldstein F (1990) Aminoglycosides. In *Bactéricidie, aspect théoriques et thérapeutiques*, ed. Maloine 1990
114. Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales (2005) Aminoglycosides. In *E. Coli. Maladies Infectieuses et Tropicales*, ed. 2M2 Edition et Communication, 19e édition, 2004
115. Bhat AM, Meny RG (1984) Alimentary absorption of gentamicin in preterm infants. In *clin Pediatr (Phila)*. 1984 Dec;23(12):683-5
116. Rohrbaugh TM, Anolik R, August CS, Serota FT, Koch PA (1984) Absorption of oral aminoglycosides following bone marrow transplantation. In *Cancer*. 1984 Apr 1;53(7):1502-6
117. Gemer O, Zaltztein E, Gorodischer R (1983) Absorption of orally administered gentamicin in infants with diarrhea. In *Pediatr Pharmacol (New York)*. 1983;3(2):119-23
118. Vankerckhoven V, Van Autgaerden T, Vael C, Lammens C, Chapelle C, Rossi R, Jabes D, Goossens H (2004) Development of a multiplex PCR for the detection of *asaI*, *gelE*, *CylA*, *esp*, and *hyl* genes in enterococci and survey for virulence determinants among european hospital isolates of *Enterococcus faecium*. In *J Clin Microbiol*. 2004 Oct;42(10):4473-19
119. Chow JW, Thal LA, Perri MB, Vazquez JA, Donabedian SM, Clewel DB, Zervos MJ (1993) Plasmid-associated hemolysin and aggregation substance production contribute to virulence in experimental enterococcal endocarditis. In *Antimicrob Agents Chemother*. 1993 Nov;37(11):2474-7
120. Coque TM, Patterson JE, Steckelberg JM, Murray BE (1995) Incidence of hemolysin, gelatinase, and aggregation substance among enterococci isolated from patients with endocarditis and other infections and from feces of hospitalized and community-based persons. In *J Infect Dis*. 1995 May;17(5):1223-9
121. Ike Y, Hashimoto H, Clewel DB (1987) High incidence of hemolysin production by *E. faecalis* strains associated with human parenteral infections. In *J Clin Microbiol*. 1987 Aug;27(8):1524-8
122. Rice LB, Carias L, Rudin S, Vael C, Goossens H, Konstabel C, Klare I, Nallapareddy SR, Huang W, Murray BE (2003) A potential virulence gene, *hyl_{Efm}*, predominates in *E. faecium* of clinical origin. In *J Infect Dis*. 2003;187:508-12
123. Busani L, Del Grosso M, Paladini C, Graziani C, Pantosti A, Biavasco F, Caprioli A (2004) Antimicrobial susceptibility of vancomycin-susceptible and -resistant enterococci isolated in Italy from raw meat product, farm animals and human infections. In *Int J Food Microbiol*. 97:17-22
124. Woodford N, Soltani M, Hardy KJ (2001) Frequency of *esp* in *E. faecium* isolates. In *Lancet* 2001 Aug 18;358:584
125. Houben JH (2003) The potential of vancomycin-resistant enterococci to persist in fermented and pasteurised meat product. In *Int J Food Microbiol*. 88 (2003) 11-18
126. Moretti ML, Bratfich OJ, Stucchi RB, Levi C, Levin AS, Duboc GM, Vormittag E, Blum-Menezes D (2004) Clonal dissemination of VanA-type glycopeptide-resistant *E. faecalis* between hospitals of two cities located 100 km apart. In *Braz J Med Biol Research* 2004 37:1339-43
127. Homan WL, Tribe D, Poznanski S, Li M, Hogg G, Spalburg E, van Embden JDA, Willems RJL (2002) Multilocus sequence typing scheme for *E. faecium*. In *J Clin Microbiol*. 2002 Jun;40(6):1963-71
128. Kawalec M, Gniadkowski M, Zaleska M, Ozorowski T, Konopka L, Hryniewicz W (2001) Outbreak of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* of the phenotype *vanB* in a hospital in Warsaw, Poland: probable transmission of the resistance determinants into an endemic vancomycin-susceptible strain. In *J Clin Microbiol*. 2001 May;39(5):1781-7
129. Suppola JP, Kolho E, Salmenlinna S, Tarkka E, Vuopio-Varkila J, Vaara M (1999) *VanA* and *vanB* incorporate into an endemic ampicillin-resistant vancomycin-sensitive *E. faecium* strain: effect on interpretation of clonality. In *J Clin Microbiol*. 1999 Dec;37(12):3934-9

130. Fluit AC, Schmitz FJ, Verhoef J, Milatovic D (2004) In vitro activity of daptomycin against gram-positive European clinical isolates with defined resistance determinants. *In Antimicrob Agents Chemother.* 2004 Mar;48(3):1007-11
131. Piper KE, Steckelberg JM, Patel R (2005) In vitro activity of daptomycin against clinical isolates of gram-positive bacteria. *In J Infect Chemother.* 2005 Aug;11(4):207-9
132. Hsueh PR, Chen WH, Teng LJ, Luh KT (2005) Nosocomial infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococci at a university hospital in Taiwan from 1991 to 2003: resistance trends, antibiotic usage and in vitro activities of newer antimicrobial agents. *In Int J Antimicrob Agents.* 2005 Jul;26(1):43-9
133. Herschberger E, Oprea SF, Donabedian SM, Perri M, Bozigar P, Bartlett P, Zervos MJ (2005) Epidemiology of antimicrobial resistance in enterococci of animal origin. *In J Antimicrob Chemother.* 2005 Jan;55(1):127-30
134. Frency J, Renaud F, Hansen W & Ballet C (1994). Manuel de bactériologie clinique (2ème édition)
135. Bouvet A (1994).Taxonomie des streptocoques et entérocoques. *In Bull. Soc. Fr. Microbiol., n°9*
136. Facklam RR, Sahm DF, Texeira LM (2003) Enterococcus. *In Murray and al. "Manual of clinical bactériology" (8th edition)*
137. Dutka-Malen S, Courvalin P (1994) Résistance aux glycopeptides et aux aminosides chez les entérocoques. *In Méd. mal. Inf. n° 24 spécial p.158 à 164*
138. Ross JE, Anderegg TR, Sader HS, Fritsche TR, Jones RN (2005) Trends in linezolid susceptibility patterns in 2002. *In Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2005 May; 52(1):53-8.
139. Hershberger E, Donabedian, Konstantinou K, Zervos MJ (2004) Quinupristin-Dalfopristin resistance in Gram-positive bacteria: mechanism of resistance and epidemiology. *In Clinical Infectious Disaeses* 2004; 38:92-98
140. Ostrowsky BE, Clark NC, Thauvin-Eliopoulos C, Venkataraman L, samore MH, Tenover FC, Eliopoulos GM, Moelering RC, Gold HS (1999) A cluster of VanD vancomycin-resistant *E. faecium*: molecular characterization and clinical epidemiology. *In J. Infect. Dis.* 180:1177-1185
141. Fines M, périchon B, Reynolds P, Sahm DF, Courvalin P (1999) Van E, a new type of acquired glycopeptide resistance in *E. faecalis* BM4405. *In Antimicrob. Agents Chémother.*43:2161-2164.
142. McKessar SJ, Berry AM, Bell JM, Turnidge JD, Paton JC (2000) Genetic characterization of VanG, a novel vancomycin-resistance locus of *E. faecalis*. *In Antimicrob. Agents Chémother.*44:3224-3228
143. Kühn I and al. (2000) Comparison of enterococcal populations in animals, humans, and the environment – a European study. *In Int J Antimicrob Agents, Vol 14, issue 4, p. 337-42*
144. Décret du 3.01.89 modifié: Limites de qualité des eaux destinées à la consommation humaine. *In Bulletin Officiel de la République Française*
145. Peters J, Mac K, Wichmann-Schauer H, Klein G, Ellerbroek L (2003) Species distribution and antibiotic resistance patterns of enterococci isolated from food of animal origin in Germany. *In Int J Food Microbiol* 2003 Dec 1; 88(2-3):311-14
146. Harwood VJ, Delahoya NC, Ulrich RM, Kramer MF, Whitlock JE, Garey JR, Lim DV (2004) Molecular confirmation of *E. faecalis* and *E. faecium* from clinical, faecal and environmental sources. *In Letters in Applied Microbiology* 2004, 38, 476-82
147. Lavigne T, Diguio N, Tronel H, Moulin V, Kammerer L, Hartemann P (2005) Epidémie de colonisation à *E. faecium* dans un CHU: étude cas-témoin. *In 25ème RICAI 2005, Paris, 1-2 Déc 2005, Abstract 133/330*

Annexes

Nombre de patients



Annexe 1 : suivi des patients porteurs d'ERV après décontamination

Annexe 2 : Formulaire de recueil des données

1. Nom :
2. Prénom :
3. Sexe :
4. Age :
5. Service dans lequel le patient a été reconnu colonisé à entérocoque vanco-R :
6. Date d'admission dans ce service :
7. Date et type du prélèvement révélant la colonisation à entérocoque vanco-R :

8. Origine du patient :
 - ☐ domicile
 - ☐ institution (maison de retraite, MDR médicalisée, long séjour, moyen séjour, rééducation, convalescence) *entourer la bonne réponse*
 - ☐ service hospitalier classique
 - ☐ soins intensifs ou réanimation

9. Antécédents d'hospitalisation dans les 3 mois avant l'admission OUI / NON

10. Traitement par céphalosporine de 3ème génération (CLAFORAN, ROCEPHINE, OROKEN, ORELOX, FORTUM, AXEPIM) dans les 3 mois avant l'admission OUI / NON

11. Traitement par vancomycine (VANCOCINE) ou par téicoplanine (TARGOCID) dans les 3 mois avant l'admission OUI / NON

12. Tare sous-jacente
 - ☐ néoplasie, si oui chimiothérapie en cours ?
 - ☐ transplantation ou greffe, si oui date de la greffe :
 - ☐ dialyse, si oui, hémodialyse ou dialyse péritonéale ?

13. Patient hospitalisé dans une chambre à plusieurs lits OUI / NON

14. Avez-vous entrepris une décolonisation du patient ? OUI / NON
Si oui, nom de l'antibiotique :
nombre de prises par jour :
durée du traitement :
effets secondaires observés :
événements intercurrents importants :

15. La décolonisation a-t-elle été couronnée de succès ? OUI / NON
 - ☐ recherche d'entérocoques vancomycine-résistants 48 h après la fin de la décolonisation :
Positive / Négative
 - ☐ recherche d'entérocoques vancomycine-résistants 96 h après la fin de la décolonisation :
Positive / Négative
 - ☐ recherche d'entérocoques vancomycine-résistants à un autre terme après la fin de la décolonisation :
Positive / Négative préciser le délai :

16. Si la décolonisation n'a pas permis la négativation de la recherche d'entérocoques vanco-R, y a-t-il eu une deuxième tentative d'éradication ? OUI / NON

Si oui, nom de l'antibiotique :

nombre de prises par jour :

durée du traitement :

effets secondaires observés :

événements intercurrents importants :

17. La deuxième décolonisation a-t-elle été couronnée de succès ? OUI / NON

- ☐ recherche d'entérocoques vancomycine-résistants 48 h après la fin de la décolonisation : Positive / Négative
- ☐ recherche d'entérocoques vancomycine-résistants 96 h après la fin de la décolonisation : Positive / Négative
- ☐ recherche d'entérocoques vancomycine-résistants à un autre terme après la fin de la décolonisation : Positive / Négative préciser le délai :

18. Date à laquelle le patient a été jugé décolonisé de son entérocoque Vanco R :

19. Donnez la date et le résultat de tous les prélèvements à la recherche d'entérocoque Vanco-R, réalisés après la décolonisation :

20. Y a-t-il eu une antibiothérapie entreprise après la décolonisation ? Précisez la molécule, sa voie et sa durée d'administration :

21. Devenir du patient

☐ Décès dans le service; date :

☐ Patient adressé dans un autre service; date :

Quel service, précisez au maximum :

☐ Patient adressé à une institution ; date :

Quelle institution, précisez au maximum :

☐ Sortie à domicile ; date :

Adresse du patient ou de la personne référente

Tel :

Médecin traitant :

Annexe 3 : tableau récapitulatif des principales données collectées lors des décontaminations

Numéro patient	Antibiotique utilisé	résultat à H48	résultat à H96	Résultat immédiat	Suivi	Repositionnement	Durée de suivi en jour
1	Streptomycine	négatif	négatif	réussite	mensuel	non	224
2	Streptomycine	négatif	négatif	réussite	mensuel	non	236
3	Streptomycine	négatif	négatif	réussite	mensuel	non	154
4	Streptomycine	Non fait	positif	échec			
5	Streptomycine	positif	positif	échec			
6	Streptomycine	négatif	négatif	réussite	hebdomadaire	oui	26
6	Streptomycine	négatif	négatif	réussite	hebdomadaire	oui	13
6	Streptomycine	négatif	positif	échec			
7	Streptomycine	négatif	négatif	réussite	hebdomadaire	non	68
8	Streptomycine	positif	positif	échec			
8	Streptomycine	positif	positif	échec			
9	Streptomycine	négatif	négatif	réussite	hebdomadaire	non	250
10	Streptomycine	négatif	négatif	réussite	hebdomadaire	non	301
11	Streptomycine	négatif	négatif	réussite	hebdomadaire	oui	6
11	Streptomycine	négatif	négatif	réussite	hebdomadaire	non	141
12	Streptomycine	négatif	négatif	réussite	hebdomadaire	non	59
13	Streptomycine	négatif	négatif	réussite	hebdomadaire	non	20
14	Streptomycine	positif	positif	échec			
15	Streptomycine	positif	positif	échec			
16	Streptomycine	Non fait	positif	échec			
17	Streptomycine	négatif	négatif	réussite	itératif	non	14
18	Streptomycine	Non fait	positif	échec			
19	Streptomycine	Non fait	positif	échec			
20	Streptomycine	négatif	négatif	réussite	hebdomadaire	oui	10
20	Streptomycine	négatif	négatif	réussite	hebdomadaire	oui	40
21	Streptomycine	positif	positif	échec			
22	Streptomycine	négatif	positif	échec			
23	Pyostacine	négatif	négatif	réussite	hebdomadaire	non	11
23	Streptomycine	négatif	négatif	réussite	hebdomadaire	oui	36
24	Pyostacine	négatif	négatif	réussite	itératif	oui	13
24	Streptomycine	négatif	positif	échec			
25	Streptomycine et Pyostacine	négatif	négatif	réussite	itératif	non	178
26	Streptomycine et Pyostacine	négatif	négatif	réussite	itératif	oui	46
26	Streptomycine et Pyostacine	négatif	négatif	réussite	itératif	oui	34
27	Streptomycine et Pyostacine	négatif	positif	échec			
28	Pyostacine	négatif	négatif	réussite	hebdomadaire	non	46
29	Pyostacine	négatif	négatif	réussite	hebdomadaire	non	62

Table des matières

INTRODUCTION	2
ENTEROCOQUES : GENERALITES.....	3
TAXONOMIE (134, 135, 136).....	3
• Les Streptococcaceae.....	3
• Le genre Enterococcus.....	3
SENSIBILITE AUX ANTIBIOTIQUES	4
• Pénicillines: (134,136,36,99,137).....	4
• Céphalosporines:	5
• Monobactams:	5
• Macrolides, Lincosamides, Streptogramines: (134, 136,36,99,137)	6
• Aminocyclitolides: (134,136,36,99,137)	6
• Glycopeptides: (134,136,36,99,137).....	7
• Autres antibiotiques:	9
HABITATS NATURELS DES ENTEROCOQUES	10
• Les Entérocoques chez l'animal.....	10
• Les entérocoques dans les sols et les végétaux (143).....	11
• Les entérocoques dans l'eau (143, 144, 146).....	11
• Les entérocoques dans les aliments humains (143, 145, 28, 26)	12
ENTEROCOQUES ET PATHOLOGIE HUMAINE (136).....	13
• Infections urinaires	13
• Infections intra abdominales et pelviennes	13
• Endocardites et bactériémies	14
• Autres infections localisées.....	14
ESPECES PATHOGENES CHEZ L'HOMME	14
FACTEURS DE VIRULENCE DES ENTEROCOQUES.....	15
• Hémolysine ou cytolysine.....	15
• Aggregation substance.....	15
• Gélatinase.....	16
• Enterococcal surface protein.....	16
• Hyaluronidase.....	17
• PurK ₁ et lignée MLST C ₁	18
ENTEROCOQUES VANCOMYCINE-RESISTANTS	20
EPIDEMIOLOGIE	20
• Prévalence chez l'homme :.....	20
• Facteurs de risque de portage et d'infection à VRE:	21
• Morbidité, mortalité et surcoût: (17)	22
COLONISATION DIGESTIVE.....	23
• Histoire naturelle.....	23
• Conséquences de la colonisation digestive à ERV.....	25
TRANSMISSION HOSPITALIERE	27
• Origine des ERV hospitaliers.....	27
• Epidémiologie intra hospitalière	29
• Importance de la transmission directe manuportée.....	30
• Transmission indirecte via l'environnement hospitalier	31
ORIGINES POTENTIELLES	33
• Colonisation à entérocoque vanco-R chez l'animal :.....	33
• Les entérocoques Vanco-R dans l'alimentation humaine.....	36
TRANSFERT DU GENE <i>vanA</i> A STAPHYLOCOCCUS AUREUS.....	37
• Profil de sensibilité des staphylocoques dorés.....	37
• Hypothèse d'un transfert de <i>vanA</i> des ERV aux VRSA.....	39

GESTION DES ENTEROCOQUES RESISTANTS A LA VANCOMYCINE.....	40
SENSIBILITE AUX ANTIBIOTIQUES (1,95,96,97,98).....	40
• <i>Première catégorie :</i>	40
• <i>Deuxième catégorie :</i>	40
• <i>Troisième catégorie :</i>	41
• <i>Quatrième catégorie :</i>	41
• <i>Cinquième catégorie :</i>	42
PREVENTION DE LA DISSEMINATION DES VRE.....	43
• <i>Recommandations de l'HICPAC (93)</i>	43
• <i>Lutte contre la transmission des ERV : ce qui a été prouvé.</i>	45
• <i>Effet global des mesures contre la dissémination des ERV.</i>	46
• <i>Conclusion :</i>	48
DECOLONISATION DIGESTIVE	48
• <i>La novobiocine.</i>	49
• <i>La bacitracine.</i>	49
<i>La ramoplanine.</i>	50
LA STREPTOMYCINE (111,112,113,114).....	53
MODE D'ACTION	53
SPECTRE D'ACTIVITE ANTIBACTERIENNE	54
ABSORPTION ENTERALE DES AMINOSIDES	54
• <i>Première étude (117)</i>	54
• <i>Deuxième étude (115)</i>	55
• <i>Troisième étude (116)</i>	55
• <i>Extrapolation à la streptomycine</i>	55
PHARMACOCINETIQUE	56
INDICATIONS DE LA STREPTOMYCINE	56
CONTRE-INDICATIONS, INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES	57
EFFETS INDESIRABLES	57
PRECAUTIONS D'EMPLOI	57
SITUATION AU CHU DE NANCY	59
DECOUVERTE DE L'EPIDEMIE	59
EVOLUTION DE L'EPIDEMIE	60
MESURES PRISES POUR LUTTER CONTRE L'EPIDEMIE.....	61
TENTATIVES DE DECOLONISATIONS DIGESTIVES.....	62
METHODES	63
REVUE DE LA LITTERATURE.....	63
• <i>Sources</i>	63
• <i>Recherches dans les différentes bases de données</i>	63
COLLECTE DES DONNEES	65
• <i>Méthode</i>	65
• <i>Critères d'inclusion dans l'étude.</i>	66
• <i>Sont exclus de l'étude.</i>	67
EXPLOITATION DES DONNEES	67
• <i>Critères de réussite ou d'échec de la décontamination</i>	67
• <i>Suivi des patients</i>	68
• <i>Exploitation Statistique</i>	68
DISCUSSION	69
RESULTATS	70
DESCRIPTION DE LA POPULATION ETUDIEE	70
CARACTERISTIQUES DES ENTEROCOQUES ETUDIES	70
FACTEURS DE RISQUE DE PORTAGE D'ERV	71
DESCRIPTION DES TENTATIVES DE DECOLONISATION	71
EFFETS DES TENTATIVES DE DECOLONISATION DIGESTIVE.....	72
ANALYSE DES ECHECS DES DECOLONISATIONS.....	72
SUIVI APRES UNE DECOLONISATION REUSSIE	73

• <i>Qualité du suivi :</i>	73
• <i>Résultats (annexe 1) :</i>	73
IMPORTANCE DES AUTRES ANTIBIOTIQUES ADMINISTRES	74
DEVENIR DES PATIENTS	74
ACQUISITION DE RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES UTILISES	74
DISCUSSION	75
EFFECTIFS	75
DESCRIPTION DE LA POPULATION ETUDIEE	75
• <i>Age :</i>	75
• <i>Répartition par service :</i>	76
CARACTERISTIQUES DES ENTEROCOQUES ETUDIES	76
• <i>Epidémiologie :</i>	76
• <i>Profil de résistance antibiotique :</i>	77
FACTEURS DE RISQUE DE PORTAGE D'ERV	77
DESCRIPTION DES TENTATIVES DE DECOLONISATION	78
• <i>Type d'antibiotique :</i>	78
• <i>Doses utilisées :</i>	78
• <i>Durée des décolonisations :</i>	78
EFFETS DES TENTATIVES DE DECOLONISATION DIGESTIVE	79
• <i>Taux de succès :</i>	79
• <i>Facteurs de confusion entre les études :</i>	79
• <i>Intérêt des décolonisations « de deuxième ligne » :</i>	79
ANALYSE DES ECHECS DES DECOLONISATIONS	80
• <i>Intérêt des prélèvements en cours de décolonisation :</i>	80
• <i>Pertinence des critères de succès et d'échec :</i>	80
SUIVI APRES UNE DECOLONISATION REUSSIE	81
• <i>Durée et rythme de suivi :</i>	81
• <i>Résultats des décolonisations dans la durée :</i>	81
• <i>Comparaison aux décolonisations décrites dans la littérature</i>	81
• <i>Intérêt des décolonisations « de deuxième ligne » :</i>	82
• <i>Intérêt des décolonisations par pristiniamicine :</i>	82
• <i>Délai de repositivation :</i>	82
• <i>Limites des méthodes microbiologiques utilisées :</i>	83
IMPORTANCE DES AUTRES ANTIBIOTIQUES	83
DEVENIR DES PATIENTS :	83
ACQUISITION DE RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES UTILISES	84
CONCLUSION	85
BIBLIOGRAPHIE	87
ANNEXES	96

VU

NANCY, le 11 septembre 2006
Le Président de Thèse

Professeur Ch. RABAUD

NANCY, le 11 septembre 2006
Le Doyen de la Faculté de Médecine
Par délégation

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le 18 septembre 2006

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur J.P. FINANCE



Résumé :

Ce travail rétrospectif est destiné à mesurer l'efficacité de décolonisations par streptomycine orale chez des patients porteurs, au niveau du tractus digestif, d'entérocoques résistants à la vancomycine (ERV) présentant un bas niveau de résistance à la streptomycine.

Méthode : administration orale de 1000 mg de streptomycine, 3 fois par jour pendant 10 jours. Ecouvillonnage rectal 48 et 96 heures après la fin de la procédure. Evaluation de la rémanence des décolonisations obtenues par écouvillonnage rectal hebdomadaire, mensuel ou itératif, selon les services, jusqu'à re-positivation des selles ou jusqu'à ce que le patient soit perdu de vue.

Résultat : les tentatives de décolonisation digestives (n=29), ont échoué dans 45 % des cas, et ont été couronnées d'un succès immédiat dans 55 % des cas, dont 62 % restent indemnes d'une recolonisation digestive ultérieure par l'ERV (durée moyenne de suivi : 3 mois).

Conclusion : cette méthode a une efficacité à moyen terme inférieure à 35%.

Efficiency of *per os* streptomycin in decolonization among patients carrying vancomycin-resistant enterococci in their digestive tract

Thèse en médecine spécialisée : Année 2006

MOTS-CLEFS :

Entérocoque résistant à la vancomycine (ERV)
Décolonisation digestive
Hygiène hospitalière
Infection nosocomiale
Multi résistance

Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex