

4 novembre 2008 / n° 41-42

Numéro thématique - Contrôle des entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG) : état des lieux en France

Special issue - Control of glycopeptide resistant enterococci (GRE): situation in France

p.385 **Éditorial** / *Editorial*

p.386 **Sommaire détaillé** / *Table of contents*

Coordination scientifique du numéro / *Scientific coordination of the issue*: Roland Leclercq, Centre national de référence associé des entérocoques, Caen ; Bruno Coignard, Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France et pour le comité de rédaction du BEH : Hélène Therre, Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France

Éditorial

Pr. Didier Houssin, Directeur général de la santé

Plus de 20 ans depuis l'apparition des premières souches d'entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG), la problématique majeure posée par ces bactéries reste leur capacité à transférer leur gène de résistance aux autres bactéries multirésistantes aux antibiotiques (BMR), tout particulièrement des plasmides de résistance aux staphylocoques dorés résistants à la méticilline (SARM) qui, pour la plupart, restent encore sensibles aux glycopeptides.

Les ERG, qui ont la capacité de coloniser le tube digestif, peuvent se transmettre par les mains, le matériel et l'environnement. La mise en place rapide des mesures préventives de leur diffusion dans les établissements de santé ou médico-sociaux est une priorité lorsqu'une épidémie apparaît. « *La maîtrise des ERG est alors un défi pour les équipes de lutte contre les infections associées aux soins dans les établissements* »¹.

Depuis 2004, la France a connu plusieurs épidémies importantes à ERG dans les établissements de santé. En 2005, trois épidémies ont conduit à l'élaboration de recommandations par le Comité technique des infections nosocomiales et les infections liées aux soins (CTINILS), puis à leur diffusion par la Direction générale de la santé et la Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins en décembre 2006.

Depuis, les signalements sont suivis par l'Institut de veille sanitaire (InVS) et les Centres de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales (CClin). Les données de l'InVS depuis 2007 montrent un meilleur suivi des recommandations de signalement de la part des équipes hospitalières. En France, la prévalence des infections nosocomiales à ERG reste inférieure à 0,01 % et la proportion de la résistance à la vancomycine chez les entérocoques inférieure à 2 %. Cependant, une succession d'épidémies régionales récentes a été signalée dans les inter-régions Est et Paris-Nord. L'expérience de la Lorraine montre que, face à une épidémie d'ERG installée dans une région, les recommandations nationales sont d'autant plus efficaces qu'elles sont mises en place sans délai, adaptées et complétées en fonction des spécificités locales.

L'émergence des souches d'ERG paraît imprévisible et tous les établissements peuvent être concernés par ce risque, d'où l'importance d'être vigilant et d'agir rapidement après l'apparition d'un premier cas en appliquant les recommandations du CTINILS et de la fiche technique opérationnelle.

Ces recommandations exigent plusieurs mesures complémentaires : renforcement des mesures d'hygiène, limitation des admissions, isolement des patients « porteurs » et « contacts » avec locaux et personnels dédiés à chaque groupe, dépistage des patients « contacts », arrêt des transferts de patients, prolongation de certaines hospitalisations et augmentation importante des activités des laboratoires.

La mise en place de l'ensemble de ces mesures engendre des contraintes humaines, financières et organisationnelles pour les établissements de santé et a pour conséquence une charge de travail élevée et un surcoût, avec un impact négatif sur la gestion économique de ces établissements. Ces mesures sont toutefois indispensables : elles seules peuvent permettre d'enrayer au plus tôt l'extension du nombre de cas. Maigre consolation, s'il en fallait une, elles constituent aussi « *une excellente répétition pour la gestion de risques épidémiques éventuellement plus dramatiques auxquels nos hôpitaux pourraient être confrontés* »².

¹ Rapport annuel EARSS (European Antimicrobial Resistance Surveillance System) de 2006 : <http://www.rivm.nl/earss/>

² F. Boiron *et al*, page 407 de ce même numéro.

Sommaire

- p.386 **Les entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG) : situation épidémiologique, mesures de contrôle actuelles et enjeux à venir** / *Glycopeptide-resistant enterococci (GRE): epidemiological situation, current control measures and future challenge*
- p.390 **Encadré 1 : Portage digestif des entérocoques résistants aux glycopeptides dans les établissements de santé français en 2006 : enquête nationale collaborative réseaux de l'Onerba-InVS-CNR** / *Box 1: Digestive carriage of glycopeptide-resistant enterococci in 2006 in French hospitals: ONERBA-NRC-InVS collaborative survey*
- p.391 **Caractéristiques des souches d'entérocoques résistants aux glycopeptides isolées en France, 2006-2008** / *Characteristics of glycopeptide-resistant enterococci strains isolated in France, 2006-2008*
- p.394 **Gestion d'une épidémie de colonisation digestive à entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG) au Centre hospitalier universitaire de Nancy, France** / *Interventions successively implemented to control an outbreak of vancomycin-resistant enterococci (VRE) in the University Hospital of Nancy, France*
- p.397 **Mise en place d'une mission régionale pour coordonner la prise en charge d'une épidémie de colonisation digestive à entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG) en région Lorraine, France** / *Setting up of a regional team to coordinate the management of a digestive vancomycin-resistant enterococci (VRE) outbreak in the Lorraine region, France*
- p.400 **Contrôle des épidémies d'entérocoques résistants aux glycopeptides à l'Assistance publique - Hôpitaux de Paris : trois ans d'expérience, 2004-2007** / *Control of glycopeptide-resistant enterococci outbreaks in University Hospitals of Paris area: three years experience, 2004-2007*
- p.404 **Épidémiologie et contrôle des entérocoques résistants aux glycopeptides au Centre hospitalier universitaire de Clermont-Ferrand, France, 2004-2007** / *Epidemiology and control of glycopeptide-resistant Enterococcus faecium at the University Hospital of Clermont-Ferrand, France, 2004-2007*
- p.407 **Encadré 2 : Impact des mesures de gestion de l'entérocoque résistant aux glycopeptides (ERG) sur l'organisation d'un Centre hospitalier général** / *Box 2: Management and control of glycopeptide-resistant enterococci (GRE): impact on the administration of a general hospital*

Les entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG) : situation épidémiologique, mesures de contrôle actuelles et enjeux à venir

Jean-Christophe Lucet (jean-christophe.lucet@aphp.fr)¹, Antoine Andremont¹, Bruno Coignard²

1 / Hôpital Bichat-Claude Bernard, AP-HP, Université Paris VII Denis-Diderot, Paris, France 2 / Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France

Résumé / Abstract

Les entérocoques (*Enterococcus faecalis* et *E. faecium*) sont des bactéries commensales de la flore digestive responsables d'infections hospitalières rares et peu sévères. Leur résistance aux glycopeptides (ERG) a émergé d'abord aux États-Unis et plus récemment en Europe. La situation en France est marquée par la survenue depuis quatre ans d'épidémies hospitalières locales ou régionales. Les ERG ont d'abord émergé sous la pression de sélection par les glycopeptides. La transmission croisée manuportée a ensuite permis la dissémination des souches les plus adaptées, les antibiotiques favorisant l'implantation et la colonisation chez un patient porteur. À la différence des autres bactéries multirésistantes, productrices de *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline (SARM) et entérobactéries bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE) déjà largement implantées, l'enjeu en France est le contrôle d'un phénomène émergent, où le risque de transfert du gène de la résistance de l'ERG vers le SARM est contrebalancé par une virulence des souches et un risque perçu faibles. Les recommandations pour le contrôle des ERG sont proches d'un point de vue technique de

Glycopeptide-resistant enterococci (GRE): epidemiological situation, current control measures and future challenge

Enterococci (Enterococcus faecalis et E. faecium) are normal inhabitants of the digestive tract. They are responsible for rare and usually non-severe hospital-associated infections. Glycopeptide-resistant enterococci (GRE) first emerged in the United States, and more recently in Europe. In France, hospital or regional GRE outbreaks have occurred during the last four years. GRE first emerged under the selective pressure of glycopeptides, then spread by cross-transmission through hands of healthcare workers, with antibiotics facilitating GRE implantation and colonization in carrier patients. Unlike well-implanted multiply resistant bacteria (MRB), such as Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) and Extended spectrum beta-lactamase (ESBL) enterobacteriaceae, the French challenge is to control an emerging phenomenon. The risk of gene transfer from GRE to MRSA is offset by a low

celles des autres bactéries multi-résistantes (BMR) manuportées, mais s'en distinguent par la rapidité de la réponse, la recherche active de cas secondaires, la sectorisation des cas et des contacts et le signalement aux autorités sanitaires. En cas d'épidémie prolongée, ces mesures peuvent avoir un impact sur l'activité des hôpitaux et la qualité de la prise en charge des patients. La situation épidémiologique rapidement évolutive justifie une adaptation régulière des mesures de maîtrise.

virulence of isolates and perceived risks of GRE. Recommended GRE control measures are technically similar to other hand-transmitted MRBs, but differ by the need of rapid reaction, extensive screening of contact patients, cohorting cases and contact patients, and alert to healthcare authorities. During lengthy outbreaks, these measures may have an impact on hospitals admission flow and the quality of healthcare. Control measures should be adapted to this rapidly-evolving epidemiological situation.

Mots clés / Key words

Entérocoques résistants aux glycopeptides, résistance à la vancomycine, infections nosocomiales, épidémiologie, contrôle épidémie / *Glycopeptide resistant enterococci, vancomycin resistance, epidemiology, cross infections, outbreak control*

Contexte

Les entérocoques sont des bactéries commensales de la flore digestive sous-dominante, où elles sont présentes en concentrations comprises entre 6 et 8 Log₁₀ UFC/g de contenu fécal. Deux espèces sont retrouvées chez l'homme : *Enterococcus faecalis* (de loin la plus fréquente et plus sensible aux antibiotiques) et *E. faecium* (souvent en plus forte concentration que *E. faecalis* après antibiothérapie). Elles sont peu pathogènes, parfois responsables d'infections communautaires, urinaires ou digestives (alors souvent en association avec des entérobactéries), et plus rarement d'endocardites. Elles sont plus souvent responsables d'infections associées aux soins (IAS) à type d'infection urinaire ou digestive et arrivent au cinquième rang des bactéries responsables d'IAS [1].

En raison de leur faible pouvoir invasif, l'intérêt clinique pour ces deux bactéries resterait limité si ce n'était l'émergence progressive de la résistance, d'abord dans les années 1970 à l'amoxicilline et à haut niveau aux aminosides chez *E. faecium*, puis dans les années 1980 aux États-Unis à la vancomycine, dernier antibiotique actif sur ces souches. Ces entérocoques résistants à la vancomycine (ERV, ou ERG pour glycopeptides) concernent surtout *E. faecium* et à un moindre degré *E. faecalis*. Les gènes de résistance (codés de *vanA* à *vanG*) permettent à la bactérie de synthétiser des précurseurs modifiés du peptidoglycane, cible d'action des glycopeptides, entraînant une diminution de leur affinité. Le gène *vanA* est le plus fréquent et confère aux souches une résistance de haut niveau à la vancomycine et la teicoplanine. Le gène *vanB* est moins fréquent et les souches restent sensibles *in vitro* à la teicoplanine. Ces gènes sont localisés sur des transposons, rendant leur transfert possible à d'autres bactéries à Gram positif. Les autres gènes sont beaucoup plus rares. Le gène *vanC* est chromosomique et présent naturellement chez *E. gallinarum* et *E. casseliflavus* : leur présence possible dans la flore digestive impose de distinguer ces souches non pathogènes de *E. faecium* et *E. faecalis* si des ERG sont identifiés dans des prélèvements de dépistage.

Cet article expose les données essentielles sur l'évolution de la situation épidémiologique des ERG en France et à l'étranger, le contexte et les enjeux de l'épidémie à ERG.

Situation épidémiologique

Les premières épidémies ont été décrites en Europe, mais c'est aux États-Unis que les souches d'ERG ont rapidement diffusé dans les hôpitaux. Elles en étaient absentes à la fin des années 1980 et représentaient presque 30 % des souches d'entérocoques responsables d'IAS en soins intensifs en 2003 (trois quart des souches d'*E. faecium* et environ 10 % des souches d'*E. faecalis*). Avec quelques années de décalage, l'évolution a été identique en dehors des secteurs de réanimation [2].

En Europe, les données du réseau EARSS (*European Antimicrobial Resistance Surveillance System* <http://www.rivm.nl/earss/>) montrent une augmentation des ERG, avec néanmoins une évolution contrastée. La proportion d'*E. faecium* isolés de bactériémies résistants aux glycopeptides est supérieure à 20 % dans plusieurs pays (Irlande, Portugal, Grèce, Grande-Bretagne, etc.) et reste faible, inférieure à 1 %, dans d'autres comme les pays scandinaves.

En France, devant l'augmentation régulière du nombre de signalements d'infections nosocomiales à ERG depuis 2004, l'Institut de veille sanitaire (InVS) organisait en mai 2005 une réunion d'expertise. Celle-ci concluait à l'augmentation du nombre de signalements à ERG, et la survenue en 2005 de trois épidémies hospitalières d'ampleur inhabituelle et la difficulté à les maîtriser constituaient des signaux nécessitant un renforcement de la vigilance, des recommandations de contrôle et de leur application [3]. Depuis cette date, les signalements à ERG ont fait l'objet d'un suivi étroit par l'InVS et les Centres de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales (CClin). Ainsi, de 2001 à juin 2008, 382 signalements à ERG ont été effectués par 157 établissements de santé (ES) ; 196 (51,3 %) provenaient de l'inter-région Est, 118 (30,1 %) de l'inter-région Paris-Nord (dont 73 de l'Île-de-France), 40 de l'inter-région Sud-Est, 17 de l'inter-région Ouest et 11 de l'inter-région Sud-Ouest. Il s'agissait de *E. faecium* pour 341 (89,2 %) signalements et de *E. faecalis* pour 29 (7,6 %) ; 59 (15,4 %) concernaient des cas groupés ($n \geq 2$ cas) à la date du signalement. En 2007, le nombre de signalements ($n=141$) a plus que triplé par rapport à 2005 et 2006 (figure 1). Cette augmentation a fortement sollicité certains CClin : elle reflète

l'adhésion croissante des équipes hospitalières aux recommandations de signalement, mais aussi la survenue de plusieurs épidémies, principalement dans l'Est et le Nord de la France (figure 2), dont certaines sont décrites dans ce numéro.

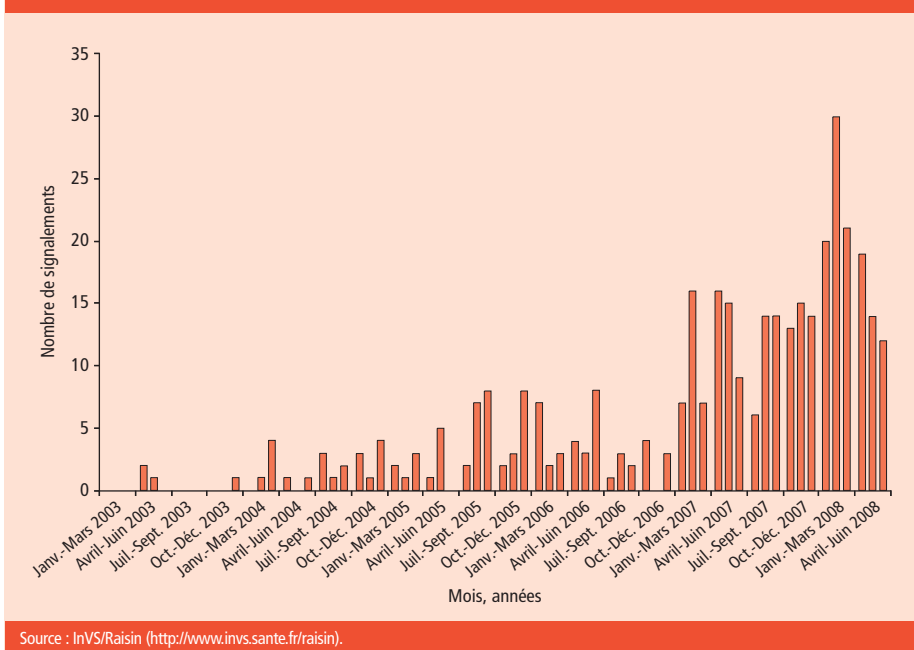
Les données épidémiologiques disponibles suggèrent aujourd'hui qu'il n'y a pas d'épidémie nationale à ERG, mais une succession d'épidémies régionales, plus ou moins bien maîtrisées en fonction de la rapidité et de l'intensité de la mise en place des mesures de maîtrise recommandées. En 2007, la proportion de résistance à la vancomycine dans l'espèce *E. faecium* restait inférieure à 2 % en France (source : EARSS, données préliminaires) et la prévalence des infections nosocomiales (IN) à ERG en 2006 était inférieure à 0,01 % [1].

Émergence et dissémination des ERG

Les raisons d'une situation épidémiologique différente en Europe et aux États-Unis sont assez bien comprises. La situation en Europe avant l'arrivée des souches épidémiques était marquée, au début des années 1990 par une prévalence de portage d'ERG parmi les volontaires sains de l'ordre de 10 % [4], et des cas hospitaliers généralement sporadiques. Contrairement aux États-Unis, l'avoparcine, un antibiotique analogue de la vancomycine, était largement utilisée comme promoteur de croissance des animaux jusqu'à son interdiction en 1997. Depuis cette date, la prévalence de portage d'ERG chez les volontaires sains est en diminution, montrant que la chaîne alimentaire animale en était responsable.

L'émergence des ERG aux États-Unis est probablement due à l'utilisation hospitalière 5 à 10 fois plus fréquente qu'en Europe de la vancomycine, notamment des formes orales non absorbables pour le traitement présomptif ou curatif des infections digestives à *Clostridium difficile* [5]. Une fois cette résistance acquise, la transmission horizontale, manuportée entre patients ou à partir de l'environnement, a permis la diffusion épidémique des souches d'ERG. Les recommandations des *Centers for Disease Control* (CDC) pour la maîtrise des ERG ont été émises en 1995, tardivement après leur introduction, alors que l'épidémie était largement implantée [6].

Figure 1 Nombre de signalements à ERG par mois en France, janvier 2003 à juin 2008 (N=285)
 Figure 1 Number of monthly GRE reports in France from January 2003 to June 2008 (N=285)



Source : InVS/Raisin (<http://www.invs.sante.fr/raisin>).

Le rôle des antibiotiques ne se limite pas à celui de la vancomycine, d'autres antibiotiques sont également impliqués [7]. Des études plus récentes ont montré le rôle majeur des céphalosporines et des molécules à activité anti-anaérobie, alors que l'utilisation de vancomycine n'était pas associée à l'infection à ERG [8].

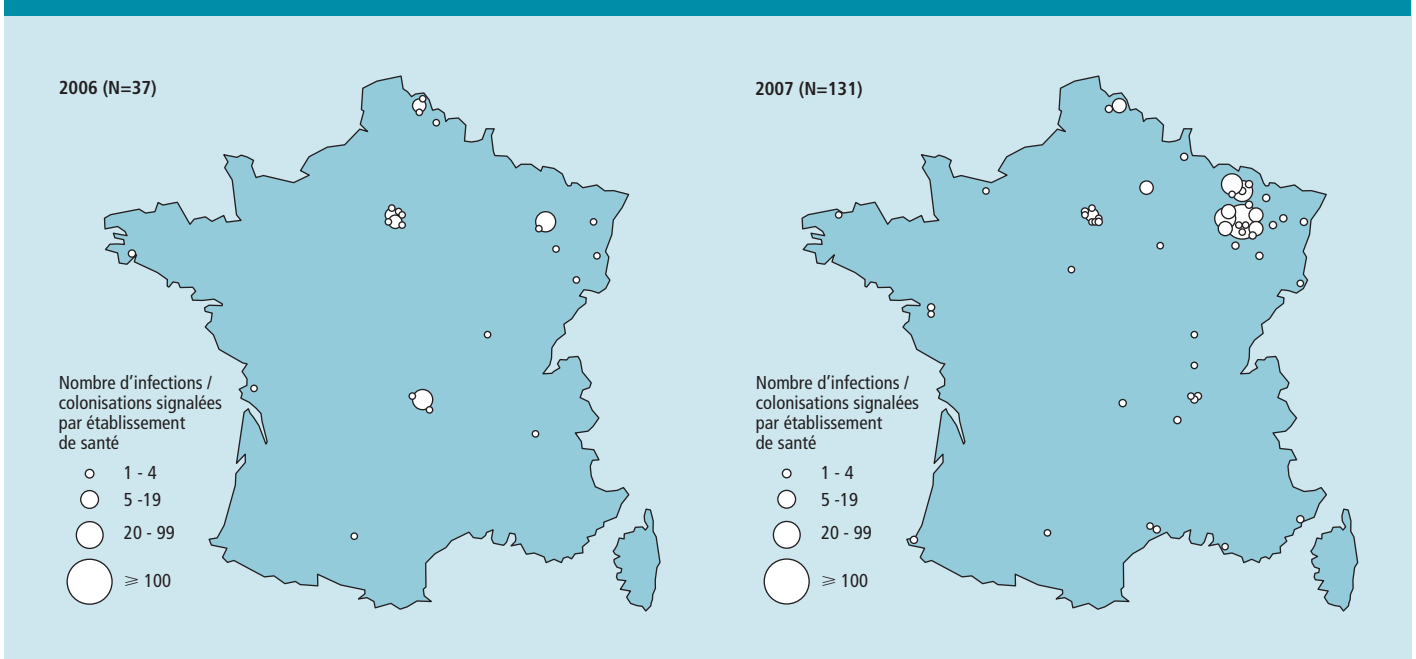
Les souches d'ERG responsables d'épidémies hospitalières appartiennent, par analyse phylogénétique, au complexe clonal 17 (CC17) [9], dans lequel ont d'abord été décrites les souches d'*E. faecium* résistantes à l'amoxicilline. Ces souches possèdent aussi des caractéristiques de virulence et d'« épidémiogénicité » qui favorisent leur diffusion épidémique.

Le scénario suivant peut expliquer l'apparition d'épidémies à ERG : l'émergence initiale de souches résistantes aux glycopeptides sous l'utilisation large de la vancomycine *per os*, puis leur transmission manportée de patient à patient, facilitée par les antibiotiques. Chez un patient porteur, les concentrations fécales d'ERG augmentent, parfois de plus de 3 ou 4 Log_{10} , sous l'effet d'antibiotiques sélectionnant les entérocoques (céphalosporines) ou détruisant les flores de barrière s'opposant à la colonisation par des bactéries exogènes (antibiotiques à activité anti-anaérobie) [10]. Chez le patient hôte, l'implantation de l'ERG sera facilitée si ses flores de barrière ont été modifiées par une antibiothérapie [11].

Ce schéma ne diffère pas des mécanismes de diffusion des autres BMR hospitalières (SARM ou EBLSE), mais l'ERG présente certaines particularités :

- une virulence faible, expliquant un ratio infections/colonisations faible, de l'ordre de 10 à 15 % : une épidémie peut ainsi rapidement s'amplifier, et toucher plusieurs services ou hôpitaux à l'occasion de transferts des patients porteurs méconnus. Leur recherche par dépistage doit donc compléter le diagnostic des patients infectés ;
- un caractère commensal, les concentrations de base de la bactérie dans le tube digestif pouvant augmenter de façon très importante après antibiothérapie. Le portage d'ERG est généralement prolongé et il est difficile d'affirmer la négativation d'un portage, sauf peut-être à retrouver plusieurs prélèvements de selles négatifs chez un patient recevant des antibiotiques ;
- chez un patient porteur d'ERG, une contamination fréquente au niveau cutané et de son environnement immédiat, avec la persistance de l'ERG sur des surfaces inertes ;
- une transmission plus facile à partir de patients porteurs présentant une diarrhée ou avec une incontinence fécale ;
- un mécanisme de dissémination de la résistance plutôt sous la dépendance de la transmission croisée que de la pression de colonisation. Ainsi, la majorité des épidémies a été contrôlée par des mesures visant à interrompre cette transmission croisée. D'autres travaux ont cependant suggéré que la modification des choix et la réduction du volume des antibiotiques pouvaient être efficaces. Les modélisations mathématiques concluent à la coexistence des deux mécanismes, avec une prédominance de la transmission croisée [12].

Figure 2 Nombre de cas d'infections ou colonisations à ERG (*E. faecium*) signalés en France, par origine géographique, en 2006 et 2007 (N=168).
 Source : InVS/Raisin / Figure 2 Number of cases of GRE infections or colonizations (*E. faecium*) reported in France, by geographic area, 2006-2007 (N=168),
 Source: InVS/Raisin



Note : ces données renseignent les cas documentés à la date du signalement ; elles n'intègrent pas les données de suivi concernant les cas diagnostiqués ultérieurement (l'information pouvant varier d'un ES à l'autre).
 Se reporter au dossier thématique ERG du site Raisin (<http://www.invs.sante.fr/raisin>) pour des données actualisées.

Mesures de contrôle des épidémies à ERG

Après les recommandations des CDC en 1996 [13], d'autres sont venues avec l'extension de l'épidémie, dont les recommandations françaises d'octobre 2005 [14]. Celles-ci s'appuient sur la maîtrise de la transmission des BMR par :

- un système de surveillance et d'alerte à partir des prélèvements cliniques et un signalement précoce des premiers patients porteurs (infectés ou colonisés) ;
- le dépistage des contacts des patients porteurs et la mise en place en situation d'épidémie d'un dépistage à l'admission, puis hebdomadaire dans les structures (services ou établissements) à risque ;
- la mise en place de précautions contact, avec placement en chambre individuelle ou regroupement et sectorisation des patients et des personnels, voire réduction des admissions dans les services touchés ;
- un entretien de l'environnement des patients porteurs ;
- la transmission de l'information du portage aux structures d'aval et en cas de réadmission ;
- dans les structures de soins touchées par l'ERG, le renforcement de l'hygiène des mains et une politique raisonnée de restriction des antibiotiques qui impactent sur l'épidémiologie des ERG ;
- la prise en compte de la dimension régionale de l'épidémie et de sa gestion.

Si ces mesures avaient été préconisées dans l'avis du Comité technique des infections nosocomiales et des infections liées aux soins (CTINILS) de 2005, les conditions de leur mise en œuvre n'étaient pas clairement décrites, notamment la réponse rapide et graduée à la survenue d'un premier cas. Une fiche technique opérationnelle a été diffusée en décembre 2006 (http://nosobase.chu-lyon.fr/Actualites/ficheERV_CAT_112006.pdf), proposant une démarche pas à pas. Les points suivants y sont indiqués :

- l'importance d'une réaction immédiate comportant l'alerte de la direction de l'ES, l'arrêt des transferts du patient porteur et de ses contacts et la limitation des admissions dans le secteur touché, pour empêcher la dissémination de la souche à d'autres services ou structures ;
- l'identification et le dépistage de tous les contacts, y compris ceux déjà transférés ou sortis ;
- le regroupement des patients porteurs d'ERG, de leurs contacts et des patients indemnes dans trois secteurs de soins distincts, pris en charge par des personnels dédiés ;
- une grande prudence pour décider qu'un patient contact n'est pas porteur d'ERG.

Quelles leçons tirer des autres expériences ?

Si la situation de l'ERG n'a pas été contrôlée aux États-Unis, d'autres expériences sont plus concluantes. On peut les classer schématiquement en deux groupes : celles dont l'objectif a été d'éradiquer l'ERG lors d'une épidémie débutante, ou à l'inverse celles dont l'objectif a été de diminuer la prévalence et la transmission de l'ERG une fois l'épidémie installée. Plusieurs travaux ont montré qu'une stratégie agressive pouvait permettre de supprimer l'ERG d'un hôpital ou d'un réseau d'hôpitaux. Le succès le plus marquant est celui des hôpitaux de la région

de Perth en Australie, où une épidémie de plus de 150 cas a été contrôlée avec une stratégie coordonnée [15,16]. Plusieurs interventions françaises récentes vont dans le même sens [17,18], voir également les articles de C Rabaud et coll. et de S Fournier et coll., respectivement pages 394 et 400 de ce même numéro. Une fois l'épidémie installée, il semble illusoire de vouloir éradiquer l'ERG, mais l'application stricte des mesures, impliquant tous les hôpitaux partageant des patients, peut permettre d'en diminuer considérablement la prévalence [19] (voir aussi l'article de S Hénard page 397 de ce même numéro). Enfin, d'autres travaux ont appliqué des mesures universelles pour tous les patients en réanimation, par exemple une toilette quotidienne à la chlorhexidine, ou un contrôle attentif de la contamination de l'environnement, permettant là aussi de réduire l'incidence de l'ERG [20,21].

De ces deux types d'interventions opposées, on peut tirer trois enseignements.

Le premier est qu'une épidémie aura d'autant plus de mal à s'installer que les mesures d'hygiène standard seront mieux respectées et les antibiotiques utilisés de façon raisonnée. Les exemples français récents suggèrent par exemple que le contrôle est plus facile dans des hôpitaux où les produits hydro-alcooliques sont déjà largement utilisés.

Le second est la nécessité de distinguer une situation d'épidémie « émergente », justifiant des efforts maximaux, d'une épidémie « installée ». La politique actuelle en France est de considérer que tous les efforts devaient être faits pour empêcher l'implantation de l'ERG dans nos hôpitaux, y compris quand elle touchait plusieurs dizaines ou centaines de patients porteurs, avec des mesures de maîtrise coûteuses. Cependant, celles-ci pourraient, si l'on y prête pas garde, constituer une perte de chance pour les patients (réduction d'admissions pourtant justifiées, moindre attention à la qualité de la prise en charge médicale et des soins dans des secteurs de regroupement des patients), voire mettre en péril l'équilibre financier des établissements compte tenu de la réduction d'activité qu'elles impliquent. Il est donc nécessaire que des travaux mesurent les coûts de ces interventions, tant humains que financiers, au regard des résultats obtenus.

Le troisième est la nécessité, quelle que soit l'extension de l'épidémie, d'une politique régionale, soutenue par une volonté nationale claire concernant les mesures à mettre en œuvre, et prenant en compte les enjeux précédemment rappelés.

Enjeux à venir

Les premières études pronostiques [22] avaient conclu à une morbidité et une mortalité élevée d'une infection à ERG ; ces travaux ne permettent pas toutefois de distinguer la part qui revient à l'infection elle-même de celle liée aux conditions dans lesquelles elle survient. Les facteurs de risque d'infection à ERG ne sont pas spécifiques : hospitalisation prolongée, séjour dans des secteurs à haut risque (soins intensifs, transplantation, hématologie, oncologie...) où sont aussi hospitalisés des patients porteurs (pression de colonisation), présence de

comorbidités, de procédures invasives (cathéters, cicatrice opératoire...), exposition aux antibiotiques. Quand l'ajustement est précis sur ces facteurs, les conséquences de l'infection à ERG sont plus modestes que les études anciennes ne le suggéraient, mais restent importantes [22].

L'enjeu de l'évolution de la résistance est plus préoccupant. Elle concerne l'apparition puis la dissémination de la résistance de l'ERG aux antibiotiques de dernier recours mis récemment sur le marché (linézolide, synergistines injectables). Il peut s'agir aussi du transfert du gène *vanA* des ERG vers le SARM chez des patients co-colonisés par SARM et ERG. Cette co-colonisation est fréquente et les concentrations des deux BMR peuvent être élevées aux sites cutané ou digestif. Sept souches de SARM ont acquis à ce jour une résistance plasmidique à haut niveau à la vancomycine aux États-Unis. Ces souches n'étaient heureusement pas épidémiologiquement reliées et n'ont entraîné aucun cas secondaire [23].

Au-delà des aspects pronostiques et microbiologiques, les enjeux du contrôle des ERG sont aussi de santé publique. Alors que les ERG ont rapidement diffusé aux États-Unis et dans certains pays européens, la question est posée de notre capacité à maîtriser un phénomène épidémique émergent, mais potentiellement de grande ampleur. Par analogie, certains pays, scandinaves et les Pays-Bas notamment, ont conservé des taux de SARM très faibles, grâce à une politique volontariste de type « *search and isolate* », associant une utilisation raisonnée des antibiotiques et des précautions drastiques autour des porteurs de SARM pour éviter sa dissémination. À l'inverse, la majorité des autres pays (dont la France) connaît une endémie de SARM dont les conséquences financières et humaines sont importantes. L'expérience du SARM et celle de plusieurs épidémies à ERG montrent que leur contrôle est d'autant plus facile que les mesures sont prises très rapidement [17] (voir également l'article de S Fournier et coll. page 400 dans ce même numéro). Lors d'une épidémie débutante, le clinicien peut avoir la perception d'une situation apparemment limitée à un ou quelques cas isolés, avec une infection habituellement peu grave. Mais une fois l'épidémie installée, les moyens à engager seront alors nettement plus importants [15].

Les établissements de santé français disposent maintenant de personnels spécialisés dans la prévention de l'infection et de Comités de lutte contre les infections nosocomiales (Clin). Il existe des coordinations régionales, interrégionales et nationales de lutte contre les IAS. Ce maillage doit permettre de répondre à ce défi. De plus, l'expérience montre que le contrôle de ces épidémies doit associer les hôpitaux partageant les patients [19], que la coordination assurée par les structures régionales permet d'organiser.

Conclusions

Les ERG sont en phase d'implantation en France, avec des phénomènes épidémiques de faible ou moyenne ampleur, et des résultats favorables ont été obtenus dans plusieurs hôpitaux où l'épidémie a pu être rapidement maîtrisée. La situation va évoluer dans l'un ou l'autre sens, en fonction des

efforts consentis par les établissements de santé et les autorités sanitaires. Il importera alors d'ajuster rapidement la politique de lutte contre cette émergence en fonction de son évolution. Les recommandations à venir indiqueront dans quelles conditions d'épidémie prolongée il peut être proposé d'alléger ce protocole strict, et proposeront des critères de négativité du portage d'ERG.

Enfin, le contrôle d'une épidémie de ce type prépare les établissements de santé à d'autres situations épidémiques émergentes, qui ne manqueront pas de survenir dans les prochaines années.

Références

[1] Thiolet JM, Lacavé L, Jarno P, et al. Prévalence des infections nosocomiales, France, 2006. Bull Epidemiol Hebd. 2007;429-32.

[2] National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. Am J Infect Control. 2004; 32:470-85.

[3] Leclercq R, Coignard B. Les entérocoques résistants aux glycopeptides: situation en France en 2005. Bull Epidemiol Hebd. 2006; 13:85-7.

[4] Guerin F, Perrier-Gros-Claude JD, Foissaud V, Masseron T, Thierry J. Entérocoques résistants à la vancomycine en France. Haute prévalence dans une population ambulatoire de sujets jeunes. Presse Med. 1998; 27:1427-9.

[5] Kirst HA, Thompson DG, Nicas TI. Historical yearly usage of vancomycin. Antimicrob Agents Chemother. 1998; 42:1303-4.

[6] McGowan JE. Debate-guidelines for control of glycopeptide-resistant enterococci (GRE) have not yet worked. J Hosp Infect. 2004; 57:281-4.

[7] Carmeli Y, Samore MH, Huskins C. The association between antecedent vancomycin treatment and hospital-acquired vancomycin-resistant enterococci: a meta-analysis. Arch Intern Med. 1999; 159:2461-8.

[8] Carmeli Y, Eliopoulos GM, Samore MH. Antecedent treatment with different antibiotic agents as a risk factor for vancomycin-resistant enterococcus. Emerg Infect Dis. 2002; 8:802-7.

[9] Willems RJ, Top J, van Santen M, et al. Global spread of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* from distinct nosocomial genetic complex. Emerg Infect Dis. 2005; 11:821-8.

[10] Donskey CJ, Chowdry TK, Hecker MT, et al. Effect of antibiotic therapy on the density of vancomycin-resistant enterococci in the stool of colonized patient. N Engl J Med. 2000; 343:1925-32.

[11] Harbarth S, Cosgrove S, Carmeli Y. Effects of antibiotics on nosocomial epidemiology of vancomycin-resistant enterococci. Antimicrob Agents Chemother. 2002; 46:1619-28.

[12] Austin DJ, Bonten MJ, Weinstein RA, Slaughter S, Anderson RM. Vancomycin-resistant enterococci in intensive-care hospital settings: transmission dynamics, persistence, and the impact of infection control programs. Proc Natl Acad Sci USA. 1999; 96:6908-13.

[13] Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). Infect Control Hosp Epidemiol. 1995; 16:105-13.

[14] Avis du Comité technique des infections nosocomiales et des infections liées aux soins relatif à la maîtrise de la diffusion des entérocoques résistants aux glycopeptides

dans les établissements de santé français, 6 octobre 2005. Bull Epidemiol Hebd. 2006; 13:88-9.

[15] Pearman JW. 2004 Lowbury Lecture: the Western Australian experience with vancomycin-resistant enterococci - from disaster to ongoing control. J Hosp Infect. 2006; 63:14-26.

[16] Christiansen KJ, Tibbitt PA, Beresford W, et al. Eradication of a large outbreak of a single strain of *vanB* vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* at a major Australian teaching hospital. Infect Control Hosp Epidemiol. 2004; 25:384-90.

[17] Lucet JC, Armand-Lefevre L, Laurichesse JJ, et al. Rapid control of an outbreak of vancomycin-resistant enterococci in a French university hospital. J Hosp Infect. 2007; 67:42-8.

[18] Aumeran C, Baud O, Lesens O, Delmas J, Souweine B, Traore O. Successful control of a hospital-wide vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* outbreak in France. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2008; Jul 9 (Epub ahead of print).

[19] Ostrowsky BE, Trick WE, Sohn AH, et al. Control of vancomycin-resistant enterococcus in health care facilities in a region. N Engl J Med. 2001; 344:1427-33.

[20] Hayden MK, Bonten MJ, Blom DW, Lyle EA, van de Vijver DA, Weinstein RA. Reduction in acquisition of vancomycin-resistant enterococcus after enforcement of routine environmental cleaning measures. Clin Infect Dis. 2006; 42:1552-60.

[21] Vernon MO, Hayden MK, Trick WE, Hayes RA, Blom DW, Weinstein RA. Chlorhexidine gluconate to cleanse patients in a medical intensive care unit: the effectiveness of source control to reduce the bioburden of vancomycin-resistant enterococci. Arch Intern Med. 2006; 166:306-12.

[22] Salgado CD, Farr BM. Outcomes associated with vancomycin-resistant enterococci: a meta-analysis. Infect Control Hosp Epidemiol. 2003; 24:690-8.

[23] Tenover FC. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*: a perfect but geographically limited storm? Clin Infect Dis. 2008; 46:675-7.

Encadré 1

Portage digestif des entérocoques résistants aux glycopeptides dans les établissements de santé français en 2006 : enquête nationale collaborative réseaux de l'Onerba-InVS-CNR / Digestive carriage of glycopeptide-resistant enterococci in 2006 in French hospitals: ONERBA-NRC-InVS collaborative survey

Nicolas Fortineau (nicolas.fortineau@bct.aphp.fr)¹, Roland Leclercq², Jean-Marie Delarbre¹, Anne Vachée¹, Sylvie Maugat³, Jérôme Robert¹

1 / Conseil scientifique de l'Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques (Onerba) 2 / Laboratoire associé entérocoque du Centre national de référence de la résistance aux antibiotiques (CNR), Caen, France 3 / Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France

Les entérocoques sont des hôtes naturels du tube digestif de l'homme et des animaux. Les deux principales espèces responsables d'infections sont *Enterococcus faecalis* et *Enterococcus faecium* et l'importance de *E. faecium* dans des épidémies hospitalières est croissante. La résistance acquise aux glycopeptides (*vanA* ou *vanB*) est principalement observée chez cette dernière espèce. Depuis 2004, une augmentation du nombre de signalement d'infections nosocomiales à entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG) a été constatée par l'Institut de veille sanitaire (InVS) : 40 épisodes de cas groupés incluant de 2 à 405 patients ont fait l'objet d'un signalement entre 2001 et 2007. Dans 84 % des cas, il s'agissait de l'espèce *E. faecium*. Dans ces épidémies, il existait plus de patients colonisés dans le tube digestif que de patients infectés [1]. Les patients colonisés représentent un réservoir

important qui contribue à la dissémination des souches. Les données anciennes concernant le portage digestif d'ERG chez les patients d'hématologie ou cancérologie objectivaient des taux de portage d'environ 2 %, mais il n'existe pas de données françaises récentes sur ce portage en dehors des situations épidémiques. L'Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques (Onerba) a proposé d'évaluer, en collaboration avec le « laboratoire associé entérocoque » du Centre national de référence de la résistance aux antibiotiques, et avec le soutien de l'InVS, l'importance du portage digestif d'ERG dans les hôpitaux français. Trois enquêtes indépendantes ciblant des populations à risque ont été proposées en juin 2006 aux laboratoires hospitaliers des réseaux fédérés par l'Onerba, afin d'évaluer le portage digestif d'ERG chez les patients :

- pour lesquels une recherche de *Clostridium difficile* ou de ses toxines (selles) est réalisée ;
- d'onco-hématologie pour lesquels une coproculture quantitative est réalisée ;
- de réanimation pour lesquels une recherche de bactéries multi-résistantes (BMR) sur écouvillon rectal est demandée.

La recherche d'ERG a été faite après enrichissement des échantillons par incubation 18-24 h à 37 °C dans un bouillon bilié contenant 3 mg/l de vancomycine puis par étalement sur une gélose chromogène contenant 6 mg/l de vancomycine [2]. Les colonies suspectes ont été identifiées selon les techniques disponibles dans chaque laboratoire. Un antibiogramme standard et une détermination des CMI (concentration minimum inhibitrice) des glycopeptides ont été réalisés. Les souches résistantes à la vancomycine ont été adressées au CNR, en excluant les espèces

naturellement résistantes à la vancomycine (*Enterococcus gallinarum* et *Enterococcus casseliflavus*). Au total, 73 laboratoires volontaires (dans 44 centres hospitaliers, 23 centres hospitalo-universitaires, 4 hôpitaux privés participant au service public, et 2 hôpitaux d'instruction des armées) répartis dans 39 départements et couvrant 56 025 lits (18 % des lits d'hospitalisation publics) ont participé à au moins l'une des 3 enquêtes. Ils ont analysé 5 900 échantillons réalisés chez 3 939 patients (60 % dans le cadre de l'enquête BMR réanimation, 30 % pour l'enquête *C. difficile* et 10 % pour l'enquête en onco-hématologie). Parmi les 86 isolats adressés au CNR par 21 laboratoires, 19 seulement (14 *E. faecium*, 4 *E. faecalis* et 1 *Enterococcus hirae*) correspondaient aux critères d'identification d'espèce requis. Les 67 autres isolats (55 *E. gallinarum* et 9 *E. casseliflavus*) ont été identifiés à tort comme appartenant à l'espèce *E. faecium* et exclus de l'analyse. La résistance à la vancomycine a été confirmée pour 12 des 19 isolats :

8 résistances *vanA* (dans 8 souches de *E. faecium*) et 4 résistances *vanB* (dans 3 souches de *E. faecium* et 1 *E. hirae*). Ces 12 isolats provenaient de 8 établissements (4 *E. faecium vanA* d'un seul établissement). Pour les 8 *E. faecium vanA*, les valeurs moyennes des CMI de la vancomycine et de la teicoplanine étaient respectivement de 256 mg/l (16-512) et 38 mg/l (12-128). Seulement 30 % des isolats étaient sensibles à l'amoxicilline.

Au total, seulement 0,3 % de l'ensemble des 3 939 patients dépistés au cours de l'enquête était porteur d'ERG (0,51 % dans l'enquête *C. difficile*, 0,09 % dans l'enquête BMR en réanimation, 0,00 % dans l'enquête en onco-hématologie). Les 12 patients porteurs avaient un âge moyen de 67 ans (28-93) ; la moitié d'entre eux avaient reçu des antibiotiques dans les 30 jours, et 10/12 avaient un antécédent d'hospitalisation dans les six mois précédents.

Ces données rassurantes montrent qu'en 2006, en dehors des établissements en situation épidé-

mique, les porteurs digestifs d'ERG sont rares dans la population étudiée. Ces résultats plaident en faveur des recommandations nationales de la prise en charge volontariste des épidémies hospitalières d'ERG dès les premiers cas.

Remerciements

Nous remercions tout particulièrement tous les membres des réseaux suivants fédérés par l'Onerba pour leur participation aux enquêtes ; réseau (représentant à l'Onerba) : Aquitaine (F. Grobost), Aforcopi-Bio (R. Fabre), collégiale de bactériologie de l'AP-HP (N. Fortineau), Col-BVH (P. Pina), AZAY-Résistance (D. Trystram), groupe des microbiologistes d'Île-de-France (Y. Costa), hôpitaux des armées (E. Garrabé), microbiologistes du Cclin Paris-Nord (A. Vachée), microbiologistes du Cclin Sud-Ouest (A. Dubouix), Franche-Comté-RFclin (X. Bertrand), hygiène du centre (P. Laudat), Réussir (JM. Delarbre).

Références

- [1] Lucet JC, Armand-Lefevre L, Laurichesse JJ, Macrez A, Papy E, Ruimy R, *et al.* Rapid control of an outbreak of vancomycin-resistant enterococci in a French university hospital. *J Hosp Infect.* 2007; 1: 42-8.
- [2] Cuzon G, Naas T, Fortineau N, Nordmann P. Novel chromogenic medium for detection of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis*. *J Clin Microbiol.* 2008; 46: 2442-4.

Caractéristiques des souches d'entérocoques résistants aux glycopeptides isolées en France, 2006-2008

Nancy Bourdon, Marguerite Fines, Roland Leclercq (leclercq-r@chu-caen.fr)

Centre national de référence de la résistance aux antibiotiques, Centre hospitalier universitaire, Caen, France

Résumé / Abstract

Depuis 2006, le laboratoire associé entérocoques au Centre national de référence de la résistance aux antibiotiques reçoit, sur la base du volontariat, les souches d'entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG) isolées en France. Ces souches proviennent essentiellement d'épidémies, évoluant de manière limitée dans le temps grâce aux mesures d'hygiène strictes mises en place dans les établissements de santé concernés. Plusieurs régions ont été successivement touchées : ouest, centre, Paris en 2006 ; est, Paris en 2007 ; est, nord en 2008. Le plus souvent il s'agit de l'espèce *E. faecium* portant le gène de résistance *vanA*, même si l'apparition récente d'épidémies à *E. faecium vanB* est observée. L'électrophorèse en champ pulsé a montré une diversité des clones entre établissements hospitaliers et parfois au sein d'un même établissement. L'analyse par *multilocus sequence typing* (MLST) d'un représentant de chaque clone a permis de confirmer leur appartenance au Complexe Clonal 17, qui regroupe des souches d'ERG adaptées au milieu hospitalier. Les souches françaises en partagent en outre les caractéristiques : résistance à l'ampicilline et aux fluoroquinolones, association accrue à une résistance de haut niveau à la gentamicine (59,6 % des souches) et présence plus fréquente des gènes de virulence (*esp* et *hyl*).

Characteristics of glycopeptide-resistant enterococci strains isolated in France, 2006-2008

Since 2006 glycopeptide-resistant enterococci (GRE) isolated in France are sent to the National Reference Center for antimicrobial resistance (associated laboratory for enterococci), on a voluntary basis. The isolates were mostly obtained from outbreaks generally limited by the strict infection control measures implemented in the concerned healthcare centers. Several regions of France were successively affected, the West, the Center and Paris in 2006, the East and Paris in 2007, and then the East and the North in 2008. *E. faecium* carrying the *vanA* resistance gene was most frequently involved, although recent emergence of *E. faecium vanB* outbreaks could be observed. Pulsed field gel electrophoresis demonstrated clonal diversity between isolates from different healthcare facilities, and sometimes within the same facility. The analysis by multilocus sequence typing (MLST) of a representative of each clone confirmed that they belonged to Clonal Complex 17, which clusters hospital-adapted strains. The French strains shared similar characteristics including: resistance to ampicillin and fluoroquinolone, frequent association with high level resistance to gentamicin (59.6% of isolates) and frequent presence of virulence genes (*esp* and *hyl*).

Mots clés / Key words

Enterococcus faecium, résistance à la vancomycine, *multilocus sequence typing*, électrophorèse en champ pulsé, facteurs de virulence / *Enterococcus faecium*, vancomycin resistance, Multilocus Sequence Typing, Pulsed Field Gel Electrophoresis, virulence factor

Introduction

Le Centre national de référence (CNR) pour la résistance aux antibiotiques est organisé en réseau depuis mi-2006. Le laboratoire associé du CHU de Caen étudie les entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG) adressés par les hôpitaux confrontés à l'émergence de ces bactéries, conformément aux recommandations de la DGS/DHOS (note du 6 décembre 2006 associée à la fiche technique opérationnelle). Ce recueil basé sur le volontariat n'est pas exhaustif, puisque le croisement des données avec celles du signalement, communiquées par l'Institut de veille sanitaire (InVS), montre qu'en 2006, 26 des 28 sites ayant signalé ont envoyé leurs souches, alors qu'en 2007 seulement 50 % des sites l'ont fait. Pour les premiers mois de 2008, presque tous les sites ayant signalé nous ont adressé les souches isolées. On peut considérer que le CNR a pu analyser les souches isolées lors des épidémies majeures survenues en France depuis 2006.

Dès réception des souches au CNR, leur identification et le type de gène *van* sont confirmés par biologie moléculaire. Les souches sont typées et leur contenu en facteurs de virulence analysé. Les entérocoques sont considérés classiquement comme peu virulents, ce dont témoigne le fort ratio nombre de porteurs/nombre d'infectés.

Cet article présente les principales caractéristiques des souches d'ERG en France.

Origine des souches

Le CNR a analysé 507 souches : 27 isolées d'hémocultures (dont une endocardite), 30 de suppurations diverses (notamment intra-abdominales), 10 de drains et cathéters, 68 d'urines et 372 de dépistages dans les selles au cours d'épidémies. Les souches de dépistage ont été obtenues lors des enquêtes menées à la suite de l'isolement d'ERG dans des prélèvements à visée clinique. Bien que les centres hospitaliers ne nous aient pas adressés l'ensemble des souches isolées de dépistage, leur nombre atteste de l'importance du portage fécal des ERG dans l'entourage des cas index. Parmi ces 507 souches, 380 appartenaient aux espèces *Enterococcus faecium* et *Enterococcus faecalis* et contenaient les gènes *vanA* ou *vanB*. Leur répartition est donnée dans le tableau 1.

Les envois de ces souches correspondaient souvent à des cas groupés. La situation a évolué entre fin 2005 et début 2008 en termes d'établissements atteints et de type de souches. En effet, de fin 2005

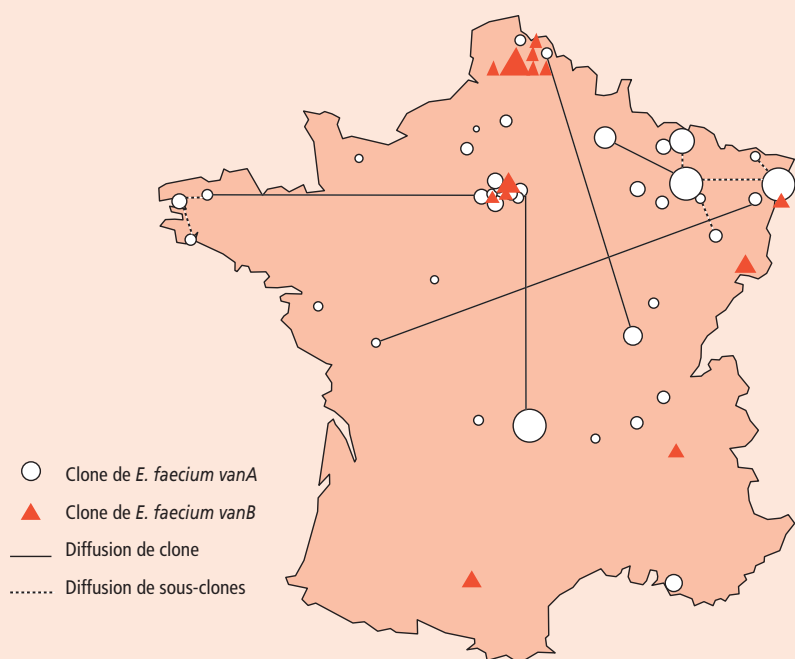
à début 2006, une grande majorité des souches appartenaient à l'espèce *E. faecium* et contenaient le gène *vanA*. Elles ont été isolées lors d'épidémies dans divers hôpitaux de Paris et sa banlieue, aux CHU de Clermont-Ferrand (voir l'article de O. Lesens et coll. dans ce même numéro, page 404), Lille et Brest, et aux CH de Morlaix et Chalon-sur-Saône. En 2007, le nombre de souches adressées par ces hôpitaux a fortement diminué, correspondant à un contrôle plus ou moins complet des épidémies. En revanche, de nouveaux hôpitaux ont été touchés par des épidémies dans l'est de la France, en particulier le CHU de Nancy, confronté à une épidémie majeure dès la fin 2006 (voir l'article de C. Rabaud et coll. dans ce même numéro, page 394) ainsi que les CH de Remiremont et Frouard et le CHU de Reims. Au début de l'année 2008, une épidémie importante d'*E. faecium vanA* a eu lieu à Strasbourg, et plusieurs autres hôpitaux ont subi des épidémies de moindre ampleur, comme le CH de Beauvais. L'autre événement de cette année 2008 a été la diffusion de souches de *E. faecium* contenant le gène *vanB* dans plusieurs centres hospitaliers du nord de la France (Béthune, Saint-Omer, Lens, Lille). Des souches d'*E. faecium vanB* avaient été isolées les années précédentes en France mais de façon sporadique. Il est à signaler que plusieurs souches de *E. faecium vanB*, responsables de colonisations, nous ont été adressées de Nouvelle-Calédonie en 2007. Quelques souches sporadiques de *E. faecalis* contenant le gène *vanA* nous ont été adressées. Parmi les autres gènes de résistance à la vancomycine, seul le gène *vanD* a été décelé chez deux souches non épidémiques de *E. faecium* et une de *Enterococcus avium*.

Analyse des clones par électrophorèse en champ pulsé

Les souches d'ERG ont été comparées par électrophorèse en champ pulsé. Les ADN totaux des souches sont restreints par l'enzyme *SmaI*. Cette enzyme coupe le chromosome en peu d'endroits et génère un petit nombre de fragments de restriction de grande taille pouvant être séparés en fonction de leur taille par migration électrophorétique en gel d'agarose, selon une technique dite en champ pulsé. Suivant les critères établis par Tenover [1], les souches sont reliées épidémiologiquement si leurs profils sont strictement identiques ; elles sont dites très proches si les profils diffèrent par un maximum de 2 à 3 bandes ; potentiellement reliées en présence de 4 à 6 bandes de différence ; et non reliées s'il apparaît plus de 7 bandes de différence. Les profils sont analysés et conservés en mémoire à l'aide du logiciel FingerprintingII® Bio-Rad.

La comparaison des souches de *E. faecium vanA* entre établissements révèle une diversité de clones. Pour chaque établissement confronté à une épidémie, il existe un petit nombre de clones majoritaires (en général 2 ou 3) et plusieurs clones minoritaires. Ainsi, ont été mis en évidence, à Strasbourg, 2 clones majoritaires et 12 clones minoritaires, à Lille, 2 clones majoritaires et 3 clones minoritaires et à Béthune 1 majoritaire et 2 minoritaires. En général, chaque hôpital possède son ou ses clones distincts de ceux des autres hôpitaux. Cependant, comme on pouvait s'y attendre, on observe une diffusion des souches entre établissements impliqués dans la même filière de soins, par exemple en région Lorraine (figure 1). Il peut rarement exister une dissémination des souches entre établissements

Figure 1 Clones de *E. faecium* résistants à la vancomycine *vanA* et *vanB* (identifiés par électrophorèse en champ pulsé) circulant en France de 2006 à 2008 / Figure 1 Clones of vancomycin-resistant *E. faecium vanA* and *vanB* (identified by pulsed field gel electrophoresis) spreading in France from 2006 to 2008



Les clones sont différents entre eux, sauf ceux reliés par un trait qui sont non distinguables (—) ou apparentés (---). La taille des symboles est approximativement représentative du nombre de souches isolées / Clones are distinct, at the exception of those linked by a solid line that are indistinguishable or linked by a dotted line that are related. The symbol size approximates the number of isolates.

Tableau 1 Répartition des 380 souches de *E. faecium* et *E. faecalis* reçues au Centre national de référence de la résistance aux antibiotiques selon le gène *van* (2006-2008)

Table 1 Distribution of 380 *E. faecium* and *E. faecalis* received by the National Reference Centre according to the *van* gene type, (2006-2008)

Espèce bactérienne	Gène <i>van</i>	Nb de souches (%)
<i>E. faecium</i>	<i>vanA</i>	297 (78,2)
	<i>vanB</i>	69 (18)
<i>E. faecalis</i>	<i>vanA</i>	11 (3)
	<i>vanB</i>	3 (0,8)

éloignés. Ainsi, une des souches de Morlaix dont le profil génomique est similaire à celui d'une souche isolée à Paris, de même pour les profils de 2 souches isolées à Lille et Chalon-sur-Saône et de 2 souches de Nancy et Reims. Plus récemment, le profil des souches isolées à Loudun est apparu très proche de celui des souches isolées à Haguenau. Le lien épidémiologique n'a pas encore été retrouvé, sauf dans le cas de Nancy et Reims où une possible transmission croisée dans un centre d'hémodialyse a été évoquée.

Adaptation des ERG à l'environnement hospitalier

Une technique de typage particulière, le *multilocus sequence typing* (MLST), a été utilisée par Willems *et al.* [2] pour différencier les clones de *E. faecium*. Cette technique est basée sur le séquençage de 7 loci (gènes) indépendants qui présentent des variations intra-spécifiques et sont dits « domestiques » (« *housekeeping genes* »). La comparaison des séquences permet de classer les souches dans divers groupes. Cette technique est moins apte que l'électrophorèse en champ pulsé à distinguer de façon fine les différents clones circulant au cours d'une épidémie locale. En revanche, elle permet de mieux

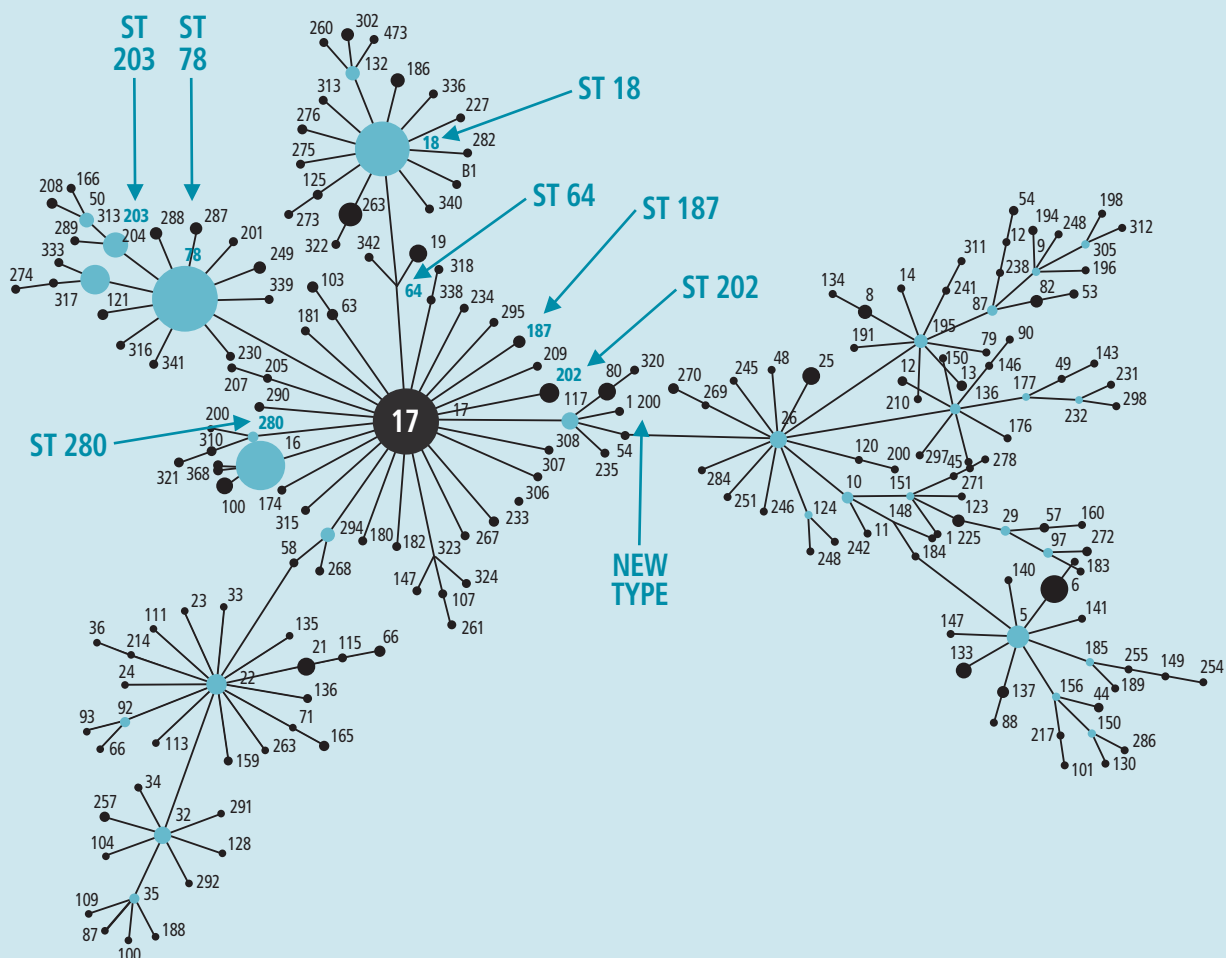
apprécier l'évolution des populations bactériennes sur une échelle de temps plus longue et permet l'échange des données produites dans différents laboratoires.

Un certain nombre de variants adaptés à des niches écologiques ont été identifiés par MLST au sein de l'espèce *E. faecium*, permettant de distinguer des types caractéristiques des animaux, de portage humain communautaire ou hospitalier et d'infections humaines en milieu hospitalier [2]. Il a été ainsi caractérisé une sous-population de *E. faecium* adaptée à l'hôpital, constituée de souches responsables d'épidémies. Les souches de cette population particulière appartiennent à certains types, dénommés ST (pour *Sequence Type*) qui sont tous proches d'un type parental ST17 et groupés dans un même complexe clonal dénommé CC17. Les isolats de ce complexe sont caractérisés par la présence de certains marqueurs de virulence (gènes *esp* et *hyl*), par la résistance de haut niveau à l'ampicilline et aux fluoroquinolones, mais pas nécessairement par la résistance à la vancomycine [2,3]. L'hypothèse sous-tendue par ces travaux est la dissémination épidémique de souches adaptées à l'hôpital qui ont acquis récemment les déterminants de résistance à la vancomycine par transfert

horizontal de gènes. Ces déterminants pourraient provenir de souches de portage communautaire humain ou animal qui n'ont pas pu s'établir de façon stable dans l'environnement hospitalier.

Les principaux clones français font tous partie du CC17, confirmant ainsi les observations faites dans d'autres pays (figure 2, tableau 2). Les types principaux sont ST78 et ST18. Nous avons aussi recherché la présence de gènes de virulence ou d'épidémicité, *esp* et *hyl*. Le gène *esp* (*enterococcal surface protein*) a été d'abord décrit chez *E. faecalis* où il est associé à une virulence accrue, la colonisation des voies urinaires et la formation de biofilm [4]. Un variant du gène *esp* a été identifié comme marqueur de clones de *E. faecium* appartenant au complexe CC17 [5]. Ce marqueur a été aussi détecté chez des souches de *E. faecium* sensibles à la vancomycine. Le gène *hyl* code pour une hyaluronidase homologue aux hyaluronidases de *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus pneumoniae* qui contribueraient à la colonisation du nasopharynx et à la pneumonie à pneumocoque. Comme on peut le voir dans le tableau 2, la présence de ces gènes n'est pas constante dans nos clones, ce qui avait déjà été observé dans des études allemandes [6].

Figure 2 Complexe clonal CC17 formé par les *sequence-types* (ST) de *E. faecium* isolés en Europe en milieu hospitalier (d'après Willems *et al.* [2])
Figure 2 Clonal Complex CC17 formed by *sequence-types* (ST) of *E. faecium* isolated in European hospitals (from Willems *et al.* [2])



Chaque cercle représente un ST dont le numéro est indiqué. Les lignes pleines relient les variants pour un seul locus parmi les 7 analysés en MLST. Les clones sont reliés au clone ancestral ST17 indiqué dans le cercle central. Les clones isolés en France sont indiqués par une flèche / Each circle represents a ST, and the type number is indicated in the circle. Solid lines connect single-locus variants (7 loci are analysed by MLST). Clones are linked to the ancestral clone ST17 indicated in the central circle. Clones detected in France are shown by an arrow.

Tableau 2 Principales caractéristiques de clones de *E. faecium vanA* circulant en France (2006-2008) / Table 2 Main characteristics of *E. faecium vanA* clones spreading in France (2006-2008)

Pulsotype ¹	Sequence-Type (MLST)	Facteurs de virulence ²		Résistance à gentamicine ³
		esp	hyl	
A	ST18	-	-	BN
B	ST18	-	-	BN
B1	ST18	-	-	BN
C	Nouveau type	-	-	HN
D	ST18	-	-	BN
E	ST78	+	-	HN
F	ST280	+	+	HN
G	ST78	+	-	HN
G1	ST78	-	-	HN
H	ST203	-	-	HN
I	ST280	-	+	HN
J	ST18	-	+	HN
K	ST18	-	-	BN
L	ST203	+	-	HN
M	ST64	+	+	HN
N	ST78	-	-	HN
N1	ST78	-	-	HN
O	ST18	-	-	BN
P	ST78	+	+	HN
Q	ST17	+	-	BN
R	ST78	+	-	HN
S	ST187	+	+	HN
T	ST202	+	+	BN
U	Nouveau type	+	-	HN
V	ST203	-	-	HN
V1	ST203	-	-	HN

¹ Les différents clones déterminés en champ pulsé sont désignés par une lettre. Les sous-clones apparentés sont désignés par une lettre et un numéro.

² - : absence ; + : présence.

³ LBN : résistance de bas-niveau à la gentamicine ; HN : résistance de haut-niveau à la gentamicine.

Résistance aux antibiotiques

Comme il est rapporté pour les souches appartenant au complexe CC17, les souches de *E. faecium* étudiées sont toutes résistantes à l'ampicilline et aux fluoroquinolones. L'expression de la résistance à la vancomycine se fait habituellement à haut niveau pour les souches contenant le gène *vanA*. Cependant, il a été rapporté une expression de plus bas niveau et hétérogène de la résistance à la vancomycine chez des souches clonales de *E. faecium vanA* isolées à Paris [7]. Ces souches ne sont pas confinées à Paris, puisque des *E. faecium vanA* présentant le même mode d'expression nous ont été adressés de villes de province. Elles étaient cependant distinctes génotypiquement du clone parisien. Ces souches, ainsi que les souches *vanB*, peuvent poser un problème de détection de la résistance.

Par ailleurs, la résistance de haut niveau à la gentamicine est fréquente, atteignant 59,6 % de 230 souches que nous avons testées. En fait, cette résistance est variable selon le clone considéré (tableau 2). Plus de 90 % des souches sont sensibles au chloramphénicol et 36 % aux tétracyclines. Toutes les souches que nous avons testées sont sensibles au linézolide, à la tigécycline et à la daptomycine.

Conclusions

Les souches de *E. faecium vanA* restent très prédominantes bien que des épidémies à *E. faecium vanB* soient survenues récemment dans le nord de la France. L'émergence des souches d'ERG apparaît difficilement prévisible et des hôpitaux qui n'avaient que rarement isolé des souches d'ERG se sont vus confrontés à des situations épidémiques difficiles à contrôler. Tous les hôpitaux sont concernés par le risque d'émergence et de diffusion d'ERG et il convient d'être prêt à réagir rapidement après

l'isolement d'une première souche clinique en suivant les recommandations du Comité technique des infections nosocomiales et des infections liées aux soins (CTINILS) et de la fiche opérationnelle. La dissémination des ERG dans les établissements participant à la même filière de soins a été aussi montrée dans plusieurs cas, ce qui indique l'importance de la prise en compte de ces filières dans la gestion des épidémies.

Remerciements

Nous remercions les nombreux collègues qui ont adressé leurs souches et ont ainsi permis de dresser la situation des ERG en France.

Références

- [1] Tenover FC, Arbeit RD, Goering RV, Mickelsen PA, Murray BE, Persing DH, Swaminathan B. Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed-field gel electrophoresis: criteria for bacterial strain typing. *J Clin Microbiol.* 1995; 33:2233-9.
- [2] Willems RJ, Top J, van Santen M, Robinson DA, Coque TM, Baquero F, et al. Global spread of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* from distinct nosocomial genetic complex. *Emerg Infect Dis.* 2005; 11:821-8.
- [3] Leavis H, Top J, Shankar N, Borgen K, Bonten M, van Embden J, Willems RJ. A novel putative enterococcal pathogenicity island linked to the *esp* virulence gene of *Enterococcus faecium* and associated with epidemicity. *J Bacteriol.* 2004; 186:672-82.
- [4] Shankar V, Baghdayan AS, Huycke MM, Lindahl G, Gilmore MS. Infection-derived *Enterococcus faecalis* strains are enriched in *esp*, a gene encoding a novel surface protein. *Infect Immun.* 1999; 67:193-200.
- [5] Willems RJ, Homan W, Top J, van Santen-Verheul M, Tribe D, Manziros X, et al. Variant *esp* gene as a marker of a distinct genetic lineage of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* spreading in hospitals. *Lancet* 2001; 357:853-5.
- [6] Abele-Horn M, Vogel U, Klare I, Konstabel C, Trabold R, Kurihara R, et al. Molecular epidemiology of hospital-acquired vancomycin-resistant enterococci. *J Clin Microbiol.* 2006; 44:4009-13.
- [7] Naas T, Fortineau N, Snanoudj R, Spicq C, Durrbach A, Nordmann P. First nosocomial outbreak of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* expressing a VanD-like phenotype associated with a *vanA* genotype. *J Clin Microbiol.* 2005; 43:3642-9.

Gestion d'une épidémie de colonisation digestive à entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG) au Centre hospitalier universitaire de Nancy, France

Christian Rabaud (christian.rabaud@wanadoo.fr)^{1,2}, Émilie Frentiu¹, Sandrine Hénard², Nejla Aissa¹, Nathalie Diguio¹, Alexis Hautemanière¹, Thierry Lavigne³, Alain Lozniewski¹, Thierry May¹

1 / Centre hospitalier universitaire de Nancy, France 2 / Mission régionale Lorraine pour la maîtrise de l'épidémie ERG, CClin-Est, Nancy, France 3 / Hôpitaux universitaires de Strasbourg, France

Résumé / Abstract

Le Centre hospitalier universitaire de Nancy a été confronté à une épidémie de colonisation digestive à ERG (entérocoques résistants aux glycopeptides). En 2005, une première bouffée épidémique a été contenue par un renforcement de l'hygiène des mains, un accompagnement des équipes confrontées à l'épidémie par l'équipe opérationnelle d'hygiène, la réalisation d'audits de pratique et des rappels sur l'absolue nécessité d'appliquer des précautions particulières de type « contact » face à tout patient ERG+ et face à tout patient « contact », puis par la réalisation d'un regroupement des patients ERG+. Après un an d'accalmie, l'épidémie a repris fin 2006, mais cette fois, seule la promotion exclusive de la désinfection des mains par friction avec

Interventions successively implemented to control an outbreak of vancomycin-resistant enterococci (VRE) in the University Hospital of Nancy, France

A vancomycin-resistant enterococci (VRE) outbreak occurred in the Nancy University Hospital at the end of 2004. At the beginning of 2005, an initial epidemic burst was controlled through the following measures: promotion of hand washing; information for, and education of, all hospital staff concerning required respect of reinforced « contact » precautions for VRE patients and « contact » patients; practice evaluation in units where VRE+ patients had

des produits hydro-alcooliques associée à la mise en place de secteurs de *cohorting* dédiés à la prise en charge des patients ERG+ (regroupement des patients dans une unité ne prenant en charge que des patients ERG+ avec un personnel soignant ne s'occupant que de ces seuls patients) a permis de maîtriser le phénomène. Reste aujourd'hui à l'établissement à gérer une importante file active de patient ERG+ ou anciennement ERG+, ce qui nécessite de maintenir un secteur de *cohorting* en activité.

stayed; concentration of these patients in the same part of the units where they had stayed. After a one-year lull, new colonisations increased again at the end of 2006. This time, the strategy consisted in only promoting exclusive hand disinfection with an alcohol-based hand-rub solution associated with set up of a cohorting area to accommodate all VRE-carriers identified in the hospital (dedicated ward with its own set of healthcare workers), and it was effective to control the outbreak. The numerous patients known to be or have been colonized by VRE+ need to be cared for by our hospital, it is therefore necessary to maintain an active VRE cohorting area.

Mots clés / Key words

Enterococcus faecium, résistance aux glycopeptides, épidémie / *Enterococcus faecium*, Vancomycin resistance, outbreak

Introduction

Depuis la fin de l'année 2004, le Centre hospitalier universitaire (CHU) de Nancy a été confronté à une épidémie de colonisation digestive à entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG). Cette épidémie a évolué en deux bouffées successives : la première a été prise en charge avec des mesures de contrôle « classiques », mais la seconde a nécessité la mise en place de secteurs de *cohorting*.

Description de l'épidémie

En octobre-novembre 2004, *E. faecium vanA* a été isolé dans les urines de deux patients greffés rénaux suivis au CHU de Nancy. En décembre 2004, 2 nouveaux cas ont été mis en évidence dans le même service. Un signalement externe a été réalisé sans délai. Il s'est rapidement avéré que d'autres services étaient concernés, en particulier le service de gériatrie. Au total, lors de cette première bouffée épidémique, 127 patients ont été découverts colonisés par l'ERG. En septembre 2005, le phénomène a semblé être stabilisé bien qu'il ne

soit pas totalement éteint ; ainsi, la poursuite d'une politique de dépistage systématique permettait-elle de mettre en évidence 2 à 5 nouveaux cas chaque mois.

L'éclosion d'une seconde bouffée épidémique a d'abord été repérée en néphrologie, en novembre 2006, et son évolution s'est révélée plus rapide et plus importante que l'année précédente. Elle s'est étendue et développée au sein du CHU mais aussi dans plusieurs autres établissements d'aval en Lorraine (la dimension régionale de la prise en charge de cette épidémie est traitée par ailleurs [1]). Ces épidémies externalisées seront à l'origine de nouveaux cas importés au CHU.

Au total, 454 cas de colonisations ou d'infections à ERG ont été identifiés au CHU de Nancy entre octobre 2004 et fin juillet 2008 (figure). Seuls 12 cas ont été découverts sur des prélèvements à visée clinique, tous les autres cas ayant été découverts par le dépistage systématique. Sur l'ensemble de l'établissement, la moitié des services a été

concernés, avec un nombre de cas découverts variant de 2 à 82 (service de gériatrie).

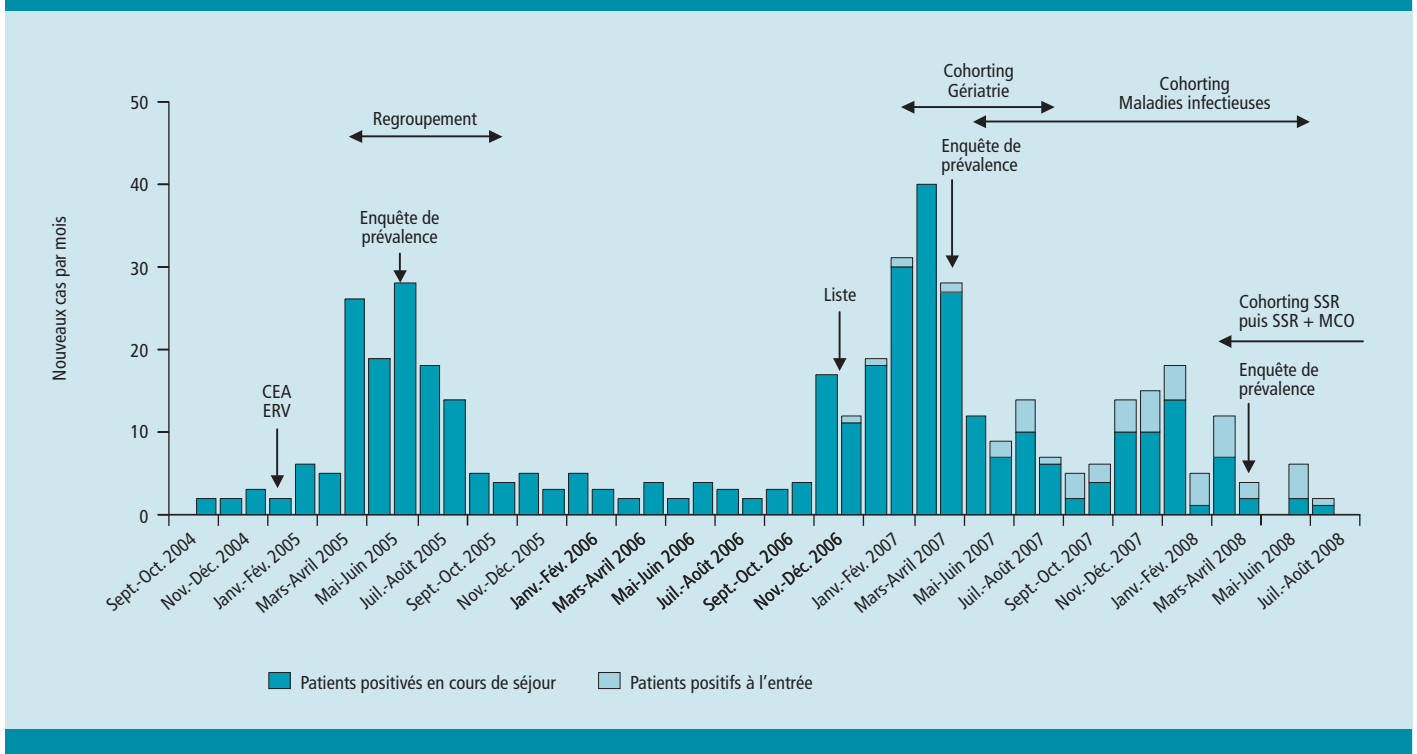
Les différents pulsotypages qui ont pu être réalisés ont permis de conclure que plus de 90 % de ces cas étaient dus à un même clone [2].

Mesures mises en place au CHU de Nancy

La cellule « enquête et action »

Dès le début de l'année 2005, une cellule « enquête et action » (CEA – ERG) dédiée spécifiquement à la prise en charge de cette problématique ERG a été instaurée ; elle reste active encore aujourd'hui. Coordinée par le président du Comité de lutte contre les infections nosocomiales (Clin), elle est composée de représentants médicaux et paramédicaux des services concernés par l'épidémie, de membres de l'équipe opérationnelle d'hygiène, du laboratoire de bactériologie, de la direction de l'établissement... Cette cellule se réunit au minimum une fois par mois. Elle permet la prise de

Figure Nombre de nouveaux cas de colonisations/infections à ERG découverts chaque mois au CHU de Nancy d'octobre 2004 à juillet 2008, France
 Figure Number of new cases of GRE colonisations/infections reported each month at the Nancy University Hospital from October 2004 to July 2008, France



décisions collégiales et immédiatement applicables. Un compte-rendu de chaque réunion est diffusé systématiquement à tous les acteurs concernés, accompagné d'une liste de patients porteurs d'ERG.

Le dépistage

Un dépistage systématique de colonisation digestive à ERG (par écouvillonnage rectal) a été mis en place dès la fin de l'année 2004 chez les patients qui étaient hébergés dans les services au sein desquels les premiers patients ERG+ avaient séjourné (patients dits « contact »). Dès qu'un service est apparu concerné par la problématique ERG, un dépistage systématique de tous les patients entrants et sortants a été instauré, ainsi qu'un dépistage hebdomadaire pour les patients y séjournant plus d'une semaine ; ce dispositif étant maintenu pendant les six mois qui suivent la mise en évidence du dernier cas de colonisation ERG au sein de ce service (1 000 écouvillons sont traités chaque semaine par le laboratoire de bactériologie de l'établissement).

Par ailleurs, des enquêtes de prévalence de la colonisation digestive à ERG sur l'ensemble de l'établissement ont été réalisées. La première en juin 2005 a concerné 1 076 patients dont 10 se sont révélés colonisés. Ces derniers étaient en fait présents dans des services qui avaient déjà été identifiés comme concernés par l'ERG. La dernière enquête a été réalisée en avril 2008 et n'a mis en évidence que 2 nouveaux cas, là encore dans des services déjà sous surveillance. Ainsi ces enquêtes n'ont pas permis d'identifier de nouveaux foyers, confirmant que la politique de dépistage « de proche en proche » mise en place précédemment était efficace.

Les mesures de lutte contre la diffusion de l'épidémie

Dès la fin 2004, l'équipe opérationnelle d'hygiène s'est rendue d'abord dans tous les services concernés par l'ERG puis dans tous les services de l'établissement, afin :

- de faire la promotion de l'hygiène des mains (mais à cette époque, le recours à la désinfection des mains par friction avec des produits hydro-alcooliques était encore trop rare) ;
- de rappeler l'absolue nécessité de respecter en tout temps les précautions « standard » et les précautions particulières de type « contact » face à tout patient ERG+ et face à tout patient « contact » d'un patient ERG+, et de prendre en charge ces patients en chambre seule (en situation de cas unique) ou de les regrouper ;
- de réaliser des audits de pratique et de proposer, si nécessaire, des mesures correctives.

Lors de la première bouffée épidémique de 2005, un secteur de regroupement de huit lits de patients ERG+ a été créé au sein d'une unité de 22 lits du service de maladies infectieuses ; un même personnel soignant a pris en charge ces patients ERG+ regroupés à une extrémité de l'unité ainsi que les patients non colonisés qui étaient présents dans le reste de l'unité.

Lors de la reprise du phénomène épidémique en novembre 2006, les mesures prises en 2005 ont été réactivées. La promotion de l'usage des produits hydro-alcooliques pour la désinfection des mains a été intensifiée. Une mesure nouvelle a été rapidement ajoutée : la liste des patients connus colonisés ou anciennement colonisés par l'ERG a été rendue accessible à tout soignant 24h/24 (accès intranet protégé par un mot de passe) ; cette liste nominative, remise à jour quotidiennement, devait permettre à tout soignant confronté à une admission de savoir si le patient nécessitait ou non une prise en charge particulière.

Mais cette fois, le regroupement des cas s'est avéré inefficace. Plusieurs services touchés ont alors chacun mis en place une *cohorting* : un des secteurs du service et son personnel soignant était alors dédié à la prise en charge exclusive des patients ERG+ (cf. les recommandations édictées par le Comité technique des infections nosocomiales et des infections liées aux soins (CTINILS) [3] et relayées par la Direction générale de la santé (DGS) et la Direction de l'hospitalisation et des soins (DHOS) [4]). Mais le nombre de spécialités touchées étant important, cette politique s'est avérée très coûteuse et intenable à moyen terme : les capacités d'accueil de chacun de ces services s'en trouvaient fortement réduites et le CHU ne pouvait plus jouer son rôle d'établissement de recours. De plus, cette politique, efficace pour endiguer l'épidémie au sein des spécialités qui avaient accepté de la mettre en place (néphrologie, pneumologie, médecine interne...), n'avait pas d'impact majeur sur l'évolution de l'épidémie à l'échelle de l'établissement. En effet, certaines autres spécialités, en particulier chirurgicales ou ayant une spécificité et un taux d'occupation des lits totalement incompatibles avec toute réduction même partielle d'activité (hématologie), n'adhéraient pas à ces recommandations. C'est dans ce contexte que l'établissement a évolué vers la création d'un secteur de *cohorting* unique pour l'ensemble des patients ERG+ ; un premier secteur de 22 lits du service de gériatrie a été dédié à la prise en charge des patients ERG+ en décembre 2007. Mais ses capacités d'accueil ont rapidement été dépassées et un second secteur de 22 lits, situé dans le service de maladies infectieuses, a été ouvert à partir de mars 2007. Ces unités étaient non seulement dédiées à l'hébergement des patients ERG+ mais aussi à la prise en charge des patients ERG+ relevant d'une hospitalisation de jour (HDJ). Dans les deux cas, il ne s'agissait pas de création d'unités nouvelles mais de la réaffectation d'une unité existante à la prise en charge des patients ERG+, unité qui devait donc abandonner transitoirement ses missions habituelles. La responsabilité médicale des patients hébergés dans ces secteurs était confiée au praticien de ces secteurs (gériatres, infectiologues), alors que les patients pris en charge en HDJ restaient sous la responsabilité médicale des praticiens des services « sources ».

Réflexion quant au bon usage des antibiotiques

Par ailleurs, lors de cette épidémie, la commission des anti-infectieux de l'établissement a rédigé et diffusé une information aux prescripteurs rappelant les principes du bon usage des antibiotiques et en particulier la nécessité de leur utilisation raisonnée et documentée (en particulier en ce qui concerne les glycopeptides). La commission a également précisé les conduites à tenir face à une colonisation à ERG (abstention antibiotique), à une infection à ERG (antibiothérapie pouvant être utilisée selon la situation clinique) et la conduite à tenir face à une infection intercurrente chez un patient ERG+ [5].

Discussion

Lors de la seconde bouffée épidémique, et comme cela a été rapporté lors d'autres épidémies en France [6], seule la mise en place de secteurs de *cohorting* des patients ERG+ semble avoir permis de faire régresser le phénomène épidémique. Le *cohorting* s'est avéré efficace dès lors qu'il a été correctement dimensionné, c'est-à-dire disposant en permanence d'un minimum de deux lits libres, à même d'accueillir, sans délai, tout nouveau patient découvert colonisé par l'ERG. À noter qu'il existe encore au sein du CHU de Nancy un secteur de *cohorting* de 14 lits, qui regroupe désormais des patients ERG+ nécessitant un hébergement en court séjour (quatre à six lits) ou en Soins de suite et de réadaptation (SSR) (six à huit lits). Mais la mise en place d'un tel secteur n'a pas été sans générer de nombreuses difficultés :

- du fait des contraintes budgétaires existantes et d'une pénurie en personnel, créer *ex nihilo* un secteur de *cohorting* est une gageure : s'il est habituellement possible de trouver dans nos établissements des secteurs inoccupés pouvant être dédiés à la prise en charge de ces patients, il est le plus souvent impossible de détacher du personnel d'autres unités. Mettre en place un secteur de *cohorting* nécessite donc de réorienter totalement l'activité d'un secteur et de son personnel dédié, de jour comme de nuit. Par conséquent, les mutualisations de personnel qui ont souvent cours la nuit dans nos établissements (une infirmière pour plusieurs secteurs ou services...) ne peuvent plus se faire. Il faut donc trouver du personnel supplémentaire (d'où un nécessaire soutien de la direction générale voire des autorités tutélaires locales ou nationales pour dégager les moyens financiers nécessaires) et/ou réaffecter transitoirement certaines personnes, entraînant ainsi des modifications de planning relativement brutales, de gestion délicate pour les cadres de santé et la direction des soins ;
- prise en charge des patients : le *cohorting* en un lieu unique de patients relevant de nombreuses disciplines (hématologie, pneumologie, néphrologie...) engendre des difficultés de suivi par le praticien en charge du patient (manque de disponibilité, difficulté à se déplacer dans un autre

bâtiment...) et une gestion délicate des examens complémentaires souvent repoussés en fin de journée, parfois annulés ;

- prise en charge par les soignants : le *cohorting* pose la question de l'isolement géographique de l'équipe et implique des relations difficiles voire conflictuelles avec le patient et son entourage qui ne comprennent pas toujours les motifs du transfert et le bénéfice pour la collectivité. De plus, le fait de devoir accueillir des patients relevant d'autres spécialités nécessite une formation accélérée des soignants à des procédures spécifiques, telles que la chimiothérapie ;

- prise en charge par un service qui a initialement une autre vocation ; exemple du service de maladies infectieuses : la moitié du service ayant été transformée en unité de *cohorting*, soit 22 lits sur 44, cette réduction de capacité a entraîné, faute de place, des refus d'hospitalisation pour des pathologies relevant spécifiquement de la discipline (paludisme, méningite, tuberculose...). Le bouleversement du profil médical des patients relevant du *cohorting* a également suscité des tensions avec les équipes médicales (assistants, internes, externes) ou soignantes (cadres, infirmières) qui avaient choisi ce service pour sa spécialité en médecine infectieuse et se retrouvaient confrontés à des patients ne relevant plus de celle-ci ;

- préjudice médico-économique : de mars 2007 à mai 2008, dans le service de maladies infectieuses, 327 entrées concernant 186 patients ont été réalisées dans l'unité dédiée au *cohorting*, soit 22 entrées par mois contre 54 dans l'autre étage du service, la durée moyenne de séjour des patients étant de 17 jours *versus* 11 jours. La perte de recettes T2A a été évaluée à 1 065 € par patient, soit environ 280 000 € pour une année de *cohorting* dans cette unité dédiée, perte à laquelle se sont ajoutés l'achat des tenues d'isolement, le coût des prélèvements pour écouvillonnage rectal et leur prise en charge au laboratoire de microbiologie.

Aujourd'hui, si l'épidémie semble sous contrôle au CHU de Nancy, une question reste non résolue : comment affirmer qu'un patient anciennement colonisé par l'ERG ne l'est réellement plus et pourra à l'avenir être pris en charge sans précaution particulière ? A Nancy et dans l'inter-région Est, nous considérons comme « négatifs » les seuls patients qui présentent un dépistage rectal de l'ERG négatif au décours d'une antibiothérapie réputée sélectionnant les ERG [7]. Pour les patients qui ne répondent pas à ce critère mais pour lesquels aucun prélevement positif n'a été observé au cours des six derniers mois (« non excréteur »), nous autorisons toutefois une prise en charge hors secteur de *cohorting*, en chambre seule et avec des précautions renforcées type « contact » ; ces patients continuant

bien évidemment à être surveillés et dépistés, la vigilance étant encore renforcée s'ils doivent recevoir une antibiothérapie.

Références

- [1] Henard S, Betala JF, Jouzeau N, Lapique B, Raclot I, Barthelemy Ch, Rabaud C. Mise en place d'une mission régionale pour coordonner la prise en charge d'une épidémie de colonisation digestive à entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG) en région Lorraine. Bull Epidemiol Hebd. 2008; 41-42:397-400.
- [2] Bourdon N, Fines M, Leclercq R. Caractéristiques des souches d'entérocoques résistants aux glycopeptides isolées en France, 2006-2008. Bull Epidemiol Hebd. 2008; 41-42:391-4.
- [3] Ministère de la Santé et des Solidarités. Direction générale de la santé. Avis du Comité technique des infections nosocomiales et des infections liées aux soins relatif à la maîtrise de la diffusion des entérocoques résistants aux glycopeptides dans les établissements de santé français. Octobre 2005. Bull Epidemiol Hebd. 2006; 13: 88-9.
- [4] Ministère de la Santé et des Solidarités. Prévention de l'émergence des épidémies d'entérocoques résistants à la vancomycine dans les établissements de santé. Fiche technique opérationnelle. Note DGS-DHOS du 06/12/06. <http://cclin-sudest.chu-lyon.fr/alertes/erv.pdf>
- [5] Avis de la Commission spécialisée des anti-infectieux relatif à la prescription des antibiotiques en situation d'épidémie d'ERV (novembre 2007). http://www.antibiolog.org/site/medias/_documents_partages/ERG/Avis_CSAI_ERG.pdf
- [6] Lucet JC, Armand-Lefevre L, Laurichesse JJ *et al.* Rapid control of an outbreak of vancomycin-resistant enterococci in a French university hospital. J Hosp Infect. 2007; 67(1):42-8.
- [7] Cclin-Est. Synthèse des procédures de prise en charge des patients ERG et/ou contacts (septembre 2008). http://www.fc-sante.fr/cclin-est/Alertes/Enterocoques/Revision_synthese_des_procedures_ERG_version_definitive.pdf

Mise en place d'une mission régionale pour coordonner la prise en charge d'une épidémie de colonisation digestive à entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG) en région Lorraine, France

Sandrine Hénard^{1,2}, Jean-François Betala¹, Nathalie Jouzeau^{1,2}, Bernadette Lapique¹, Isabelle Raclot^{1,2}, Christine Barthélémy¹, Christian Rabaud (christian.rabaud@wanadoo.fr)^{1,2,3}

1 / Mission régionale Lorraine pour la maîtrise de l'épidémie ERG, Nancy, France 2 / Centre de coordination et de lutte contre les infections nosocomiales - Cclin-Est, Nancy, France
3 / Centre hospitalier universitaire de Nancy, France

Résumé / Abstract

Contexte – Une épidémie de colonisation à entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG) a débuté au Centre hospitalier universitaire de Nancy fin 2004. Malgré la mise en place de mesures adaptées, elle a diffusé à d'autres établissements de la région Lorraine au début de l'année 2007. Une mission spécifique a été diligentée par l'Agence régionale d'hospitalisation afin de contrôler l'épidémie au niveau régional.

Phases d'action – En quatre mois, deux phases successives se sont enchaînées au cours desquelles la mission a tout d'abord visité les établissements concernés et réalisé un état des lieux. Elle a ensuite accompagné les établissements au quotidien, diffusé une liste des établissements concernés par l'ERG afin d'optimiser la politique de dépistage et d'isolement probabiliste entourant les transferts (sans bloquer l'ensemble du système sanitaire lorrain), et élaboré un document de synthèse des procédures de prise en charge d'une épidémie à ERG. Ce phénomène épidémique, qui a concerné plus de 900 patients, a progressé jusqu'au premier trimestre 2008, avant qu'une baisse franche du nombre de nouveaux cas soit observée.

Setting up of a regional team to coordinate the management of a digestive vancomycin-resistant enterococci (VRE) outbreak in the Lorraine region, France

Context – At the end of 2004, an outbreak of vancomycin-resistant enterococci (VRE) started in the University Hospital of Nancy, in the East of the France. Despite the immediate implementation of adapted measures, the outbreak expanded to several other healthcare facilities in the Lorraine area at the beginning of 2007. A specific regional team was then set up by the Regional Hospitalisation Agency to control the outbreak.

Action phase – Within four months, there were two successive phases during which the regional team visited each hospital concerned by the outbreak to collect epidemiological data. On a daily basis, the team worked with the health facilities, established a weekly list of all healthcare centres accommodating patients colonized with VRE, to optimise screening strategies and probabilities of isolation as regards transfers (without obstructing the

Conclusion – L'application des recommandations nationales, adaptées, complétées et harmonisées en fonction des spécificités locales, semble avoir permis le contrôle d'une épidémie à ERG déjà bien installée dans une région française.

whole health system of the region), and elaborated an executive summary based on national recommendations for VRE management. This epidemic event involving more than 900 patients was performed until the first term of 2008, until a marked decrease of VRE cases was observed.

Conclusion – The enforcement of adapted, complete, standardised, and national recommendations on local particularities, seems to have been efficient to control a VRE outbreak, even if many cases are still recorded.

Mots clés / Key words

Enterococcus faecium, résistance aux glycopeptides, épidémie / Enterococcus faecium, Vancomycin resistance, outbreak

Contexte

Dès 2005, alors que le Centre hospitalier universitaire (CHU) de Nancy était confronté à une première épidémie de colonisation digestive à entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG) [1], des mesures destinées à accompagner les transferts de ces patients vers d'autres établissements hospitaliers lorrains (fiche de liaison, livrets explicatifs) ont été mises en place. À compter de décembre 2006, ces transferts vers des secteurs de court séjour (MCO) ou de soins de suite et réadaptation (SSR) ont été proscrits, en accord avec les recommandations de la DGS/DHOS d'octobre 2006 [2] (la seule possibilité de transfert de tels patients était le secteur de réanimation si leur état de santé le nécessitait ou le retour à domicile, en établissement hébergeant des personnes dépendantes (EHPAD) ou en unité de soins de long séjour (SLD)). Malgré ces mesures, l'épidémie s'est étendue à d'autres structures de la région.

Pour préciser ce phénomène, une enquête régionale de prévalence a été réalisée en juin 2007 [3] dans les 25 établissements de santé de Lorraine connus pour avoir accueilli au moins un patient ERG+ en provenance du CHU de Nancy ; 2 718 prélèvements ont été réalisés, dont 48 se sont avérés positifs : 17 cas déjà connus (patients ayant été découverts ERG+ au CHU de Nancy) et 31 nouveaux cas, chez des patients n'ayant jamais fréquenté le CHU de Nancy et correspondant à des cas acquis dans ces établissements d'aval. Ces 48 souches appartenaient au même clone. Dans trois établissements, la prévalence de la colonisation digestive à ERG dépassait les 5 %.

Dès lors, l'Agence régionale d'hospitalisation (ARH) de Lorraine a demandé à ce que soit mise en place une mission spécifique pour coordonner la prise en charge de la problématique ERG dans la région.

La mission régionale ERG

L'organisation et la coordination de cette mission ont été confiées au Professeur Christian Rabaud. Elle était composée d'un équivalent temps plein (ETP) d'interne (deux internes étaient initialement présents en cette période estivale pour assurer la présence en continu d'au moins l'un d'eux), d'un ETP d'infirmière placée sous l'autorité d'un cadre de santé (pour un 1/4 temps) et d'un 1/4 ETP de secrétaire. Elle s'est mise en place le 2 juillet 2007

pour une durée de quatre mois. Son action s'est déroulée en deux phases successives.

Première phase

Au cours de la première semaine de juillet 2007, quatre réunions d'une demi-journée chacune ont été organisées en partenariat avec l'ARH et les Direction départementale des affaires sanitaires et sociales (Ddass), sur quatre jours successifs, auxquelles ont été conviés les hygiénistes, les présidents de Comité de lutte contre les infections nosocomiales (Clin), les référents ARH et les directions des établissements concernés par l'ERG (cf. résultats de l'enquête régionale de prévalence [3]). La mission s'est présentée, a expliqué la problématique ERG en Lorraine, a rappelé les recommandations du Comité technique de lutte contre les infections nosocomiales et des infections liées aux soins (CTINILS) et le contenu de la fiche opérationnelle de la Direction générale de la santé/ Direction de l'hospitalisation (DGS/DHOS) [2], et a exposé son plan d'action.

Au cours des mois de juillet et août 2007, tous les établissements de santé accueillant ou ayant accueilli des patients porteurs d'ERG ont été visités par la mission. Les besoins et les difficultés ont été recensés et signalés à l'ARH et/ou à la Ddass. Les pratiques de chaque établissement en matière de prise en charge des patients ERG et de dépistages des contacts ont été évaluées. Un état des lieux de l'épidémie hors CHU a été établi et tenu à jour (au terme de ces deux mois, 120 patients, se répartissant dans une quinzaine d'établissements différents, étaient connus colonisés ou infectés à ERG hors CHU).

À l'issue de ces visites, une prise en charge « personnalisée » des patients porteurs d'ERG a pu être proposée, en tenant compte des moyens humains, techniques et financiers de chaque établissement, et en s'appuyant sur une aide financière allouée, quand cela apparaissait nécessaire, par l'ARH de Lorraine.

Ces nombreuses visites sur site ont été l'occasion de rencontrer les acteurs de terrain impliqués dans la maîtrise du phénomène, permettant de répondre à leurs interrogations en réaffirmant le bien fondé de l'action engagée pour endiguer l'épidémie et les confortant dans l'idée que ces efforts ne seraient pas vains.

C'est durant cette première phase qu'il a été acté de créer un secteur de *cohorting* de SSR pour accueillir les patients ERG+. Ce secteur de 13 lits a été ouvert grâce à des moyens spécifiques alloués par l'ARH de Lorraine, dans un établissement extérieur au CHU de Nancy, lui-même touché par l'épidémie. Il a permis de désengorger le secteur de *cohorting* de MCO du CHU de Nancy, dans lequel nombre de patients étaient sortants mais en attente d'une convalescence qui leur était systématiquement refusée. Il a fonctionné d'octobre 2007 à mars 2008 avant de devoir fermer pour des raisons techniques sans rapport avec l'épidémie et d'être transféré sur le CHU de Nancy.

Cette première phase s'est achevée par une rétro-information vers les établissements de soins impliqués : état des lieux, évolution de l'épidémie, partage d'expérience, et élaboration d'une première synthèse des procédures mises en place dans les différents établissements de court, moyen ou long séjour. Si la mission a été amenée à faire connaître les recommandations existantes en France ou ayant fait preuve de leur efficacité dans d'autres établissements [4,5], voire dans d'autres pays [6,7], elle a dû aussi, en tenant compte de l'ampleur du phénomène et des spécificités des différents établissements concernés, en édicter de nouvelles.

Deuxième phase

La seconde phase de la mission s'est déroulée en septembre et octobre 2007. Elle a consisté à pérenniser la procédure de suivi de l'épidémie : au sein de chaque établissement ont été identifiées une ou deux personnes ressources qui ont été relancées par téléphone de façon hebdomadaire. La liste des établissements concernés par l'ERG a ainsi pu être tenue à jour et diffusée de façon hebdomadaire aux hygiénistes et/ou présidents de Clin de tous les établissements de la région. Y figurent les établissements de soins ou les EHPAD hébergeant ou ayant hébergé des patients ERG+ au cours des trois derniers mois (les établissements à risque de transférer des patients ERG+ ou « contacts » justifiant d'une prise en charge particulière par les éventuels établissements d'accueil). Sa diffusion a permis d'optimiser la politique de dépistage et d'isolement probabiliste, sans pour autant bloquer l'ensemble du système sanitaire lorrain. Et si les établissements apparaissant sur cette liste ont pu se sentir stigma-

tisés au début, ils sont devenus très rapidement demandeurs de voir circuler une telle information. La synthèse des procédures a continué à évoluer en fonction des expériences et des différentes situations rencontrées. Certaines difficultés ou questions récurrentes ont fait l'objet de chapitres spécifiques. Ainsi, une procédure de prise en charge spécifique des patients hémodialysés, a été élaborée en concertation avec tous les néphrologues dialyseurs de la région sous l'égide du réseau Néphrolor (*cohorting* et dialyse ; gestion des « contacts » ;...).

De même, une réflexion sur antibiothérapie et patients ERG+ ou anciennement ERG+ a été confiée à la « Commission spécialisée des anti-infectieux », sous-commission régionale de l'Observatoire des médicaments, des dispositifs médicaux et des innovations thérapeutiques (Omedit). Un avis a été rendu en novembre 2007, consultable sur le site du réseau Antibiolor [8] : plaider pour un usage raisonné des antibiotiques en toute circonstance, conduite à tenir face à une colonisation (abstention antibiotique) ou une infection à ERG, conduite à tenir face à une infection intercurrente chez un patient ERG+.

L'intérêt éventuel de recourir à des probiotiques (ex : *Lactobacillus acidophilus*, Lactéol®) a également été discuté. Aucune étude ne permet aujourd'hui d'affirmer l'intérêt d'une telle prise en charge. La mission a mis en garde les établissements concernés sur l'inefficacité potentielle de ce type de traitement et sur le risque de faux sentiment de sécurité qu'il pourrait induire en cas de négativation du portage, avec comme conséquence la levée prématurée des précautions complémentaires. Tout

patient, traité ou non par probiotique, peut devenir pauci-excréteur dès lors qu'il n'est plus soumis à une pression de sélection antibiotique. Si un tel patient considéré abusivement comme « négativé » redevient excréteur au décours d'une antibiothérapie, le risque est grand de reprise de l'épidémie à son contact.

La seconde phase s'est achevée par une réunion régionale au cours de laquelle les représentants des différents établissements impliqués ont été invités à débattre autour de ces procédures, en présence de représentants de l'ARH de Lorraine et des Ddass, avant validation finale. La synthèse de ces procédures, accessible sur le site du Cclin-Est [9] détaille les modalités de prise en charge des patients infectés ou colonisés et des patients contacts selon le type de structure qui les héberge, précise la conduite à tenir lors de transports sanitaires, explicite les modes de prise en charge dans les services d'hémodialyse,...

L'après mission

Depuis novembre 2007, le système de veille épidémiologique perdure, désormais géré par le Cclin-Est, avec retour hebdomadaire d'informations vers l'Institut de veille sanitaire. Une permanence téléphonique est toujours opérationnelle et guide les établissements concernés par l'ERG. Des nouveaux chapitres ont été apportés au document de synthèse en fonction des remarques exprimées par les uns ou les autres et de l'évolution de l'épidémie (négativation du portage, modalités de prise en charge de patients anciennement reconnus ERG+ et non excréteurs...).

Évolution de l'épidémie

Au total, au 31 juillet 2008, 909 cas de colonisations ou d'infections à ERG ont été recensés en Lorraine (les infections à ERG ne représentant que 5,4 % de l'ensemble des cas). Trois cent vingt-huit de ces patients sont décédés (36,1 %) dont 2 pour lesquels le décès est possiblement imputable à une infection à ERG. Quatre-vingt-sept patients (9,6 %) sont toujours hospitalisés en court, moyen ou long séjour, 68 patients (7,5 %) sont en EHPAD, 347 (38,2 %) sont sortis à domicile et 79 sont perdus de vue. Il existe toujours au CHU de Nancy un secteur de *cohorting* de 14 lits qui regroupe désormais des patients de court séjour et de SSR.

Trente-six établissements lorrains sont ou ont été concernés par l'ERG (figure 1) avec un nombre de cas découvert par établissement qui varie de 1 à 72, sans compter le CHU au sein duquel 454 cas ont été découverts (soit 49,9 %). En juillet 2008, l'épidémie semble stabilisée bien qu'elle ne soit pas totalement éteinte (figure 2).

Discussion

L'assistance et la présence sur le terrain apportées par la mission, ainsi que la création d'un réseau de correspondants, ont été une étape indispensable à la lutte contre l'épidémie et à la diffusion de l'information. Les premiers établissements concernés par l'ERG et identifiés comme tels étaient initialement réticents à appliquer des recommandations qu'ils jugeaient « inapplicables ». Mais au vu des résultats positifs rapidement observés, les autres établissements confrontés plus tardivement au problème

Figure 1 Nombre de nouveaux cas par mois de colonisations/infections à ERG en Lorraine entre septembre 2004 et juillet 2008 au CHU de Nancy et dans les 36 autres établissements concernés par l'ERG, France | Figure 1 Number of new monthly cases of GRE colonisations/infections in Lorraine between September 2004 and July 2008 at the Nancy University Hospital, and in 36 other facilities affected by VRE, France

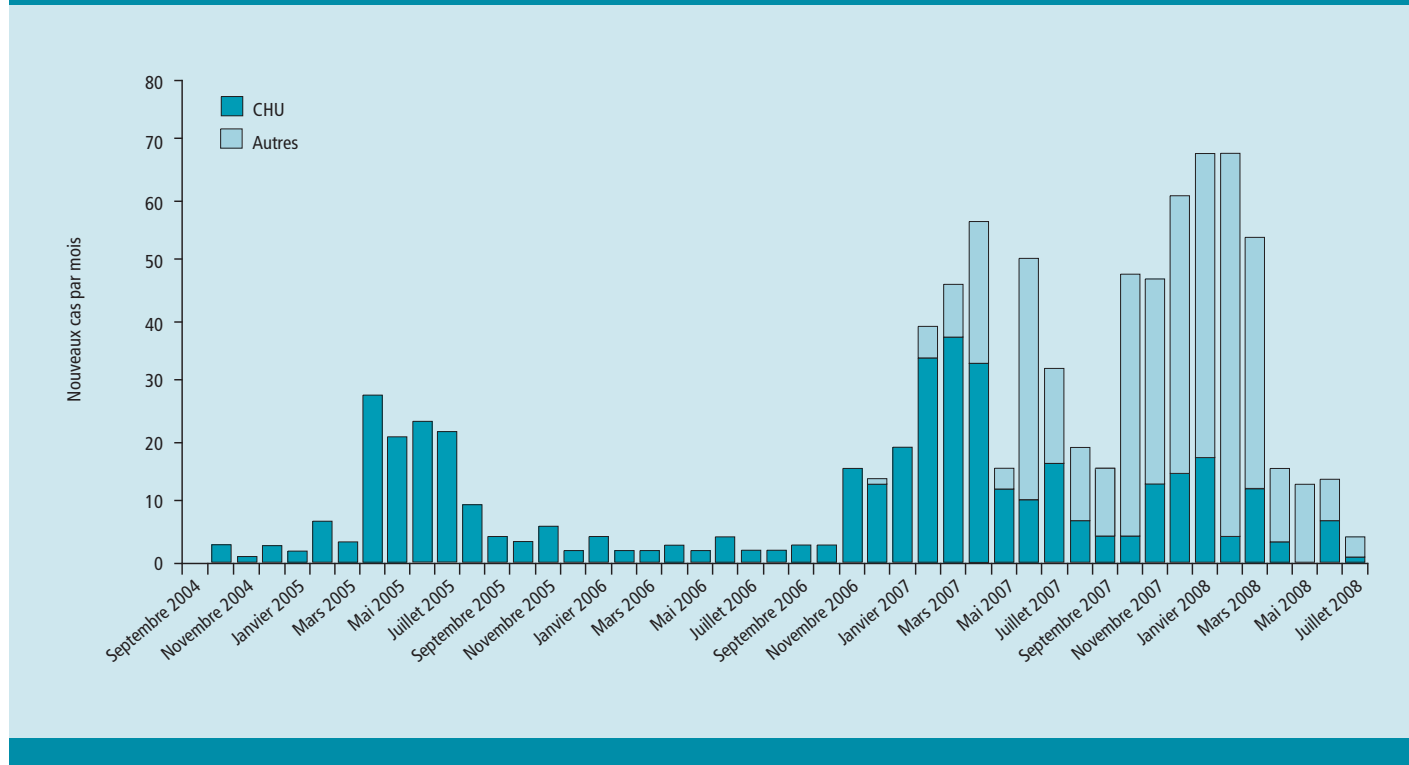
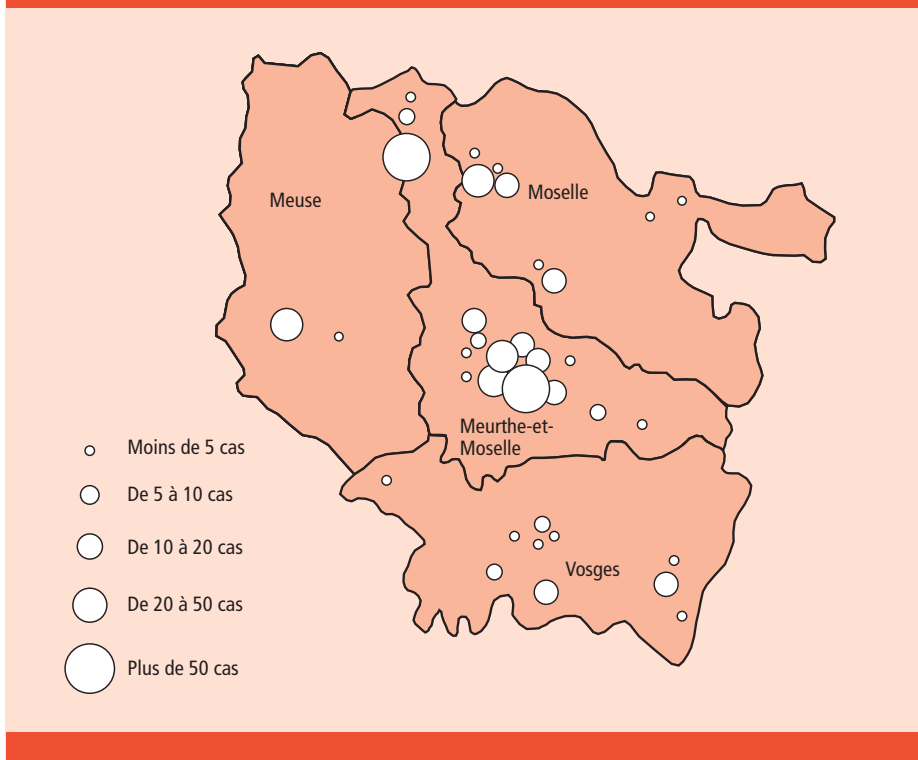


Figure 2 Cartographie des 36 établissements lorrains concernés par l'ERG, hors CHU de Nancy, France, au 31 juillet 2008 / Figure 2 Mapping of the 36 Lorraine facilities affected by VRE, at the exception of the Nancy University Hospital, France, by 31 July 2008



(ou identifiés plus tardivement) ont adhéré facilement, ce qui a alors permis de lutter rapidement et efficacement contre la diffusion des ERG. Finalement, l'application des recommandations nationa-

les, adaptées, complétées et harmonisées par une mission régionale, en fonction des spécificités locales, semble avoir permis le contrôle d'une épidémie à ERG déjà bien installée.

Références

- [1] Rabaud C, Frentiu E, Henard S, Aissa N, Diguio N, A Hautemanière A, et al. Gestion d'une épidémie de colonisation digestive à entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG) au Centre hospitalier universitaire de Nancy, France. Bull Epidemiol Hebd. 2008; 41-42:394-7.
- [2] Ministère de la Santé et des Solidarités. Prévention de l'émergence des épidémies d'entérocoques résistants à la vancomycine dans les établissements de santé. Fiche technique opérationnelle. Note DGS-DHOS du 06/12/06. <http://cclin-sudest.chu-lyon.fr/alertes/erv.pdf>
- [3] Viller F, Tronel H. Prévalence du portage digestif des entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG) dans les établissements de santé de la région Lorraine, juin 2007. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire, Septembre 2008; 32p. <http://www.invs.sante.fr/surveillance/erg/default.htm>
- [4] Lesens O, Mihaila L, Robin F, Baud O, Romaszko JP, Tourniac O et al. Outbreak of colonization and infection with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in a French university hospital. Infect Control Hosp Epidemiol. 2006; 27(9):984-6.
- [5] Lucet JC, Armand-Lefevre L, Laurichesse JJ, Macrez A, Papy E, Ruimy R et al. Rapid control of an outbreak of vancomycin-resistant enterococci in a French university hospital. J Hosp Infect. 2007; 67(1):42-8.
- [6] Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance. Recommendations of the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). MMWR Recomm Rep. 1995; 44(RR-12):1-13.
- [7] Cookson BD, Macrae MB, Barrett SP, Brown DF, Chadwick C, French GL et al. Guidelines for the control of glycopeptide-resistant enterococci in hospitals. J Hosp Infect. 2006; 62(1):6-21.
- [8] Avis de la Commission spécialisée des anti-infectieux relatif à la prescription des antibiotiques en situation d'épidémie d'ERV (novembre 2007). http://www.antibiolor.org/site/medias/_documents_partages/ERG/Avis_CSAI_ERG.pdf
- [9] CCLin-Est. Synthèse des procédures de prise en charge des patients ERG et/ou contacts (septembre 2008). http://www.fc-sante.fr/cclin-est/Alertes/Enterocoques/Revision_synthese_des_procedures_ERG_version_definitive.pdf

Contrôle des épidémies d'entérocoques résistants aux glycopeptides à l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris : trois ans d'expérience, 2004-2007

Sandra Fournier (sandra.fournier@sap.aphp.fr)¹, Florence Brossier², Nicolas Fortineau³, Anani Akpabie⁴, Alexandra Aubry⁵, Frédéric Barbut⁶, François-Xavier Chedhomme⁷, Najiby Kassis-Chikhani⁸, Jean-Christophe Lucet⁹, Jérôme Robert², Delphine Seytre¹⁰, Isabelle Simon¹¹, Dominique Vanjak¹², Jean-Ralph Zahar¹³, Vincent Jarlier^{1,2}

1 / Équipe opérationnelle d'hygiène, Direction de la politique médicale, AP-HP, Paris, France 2 / Hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Paris, France 3 / Hôpital Bicêtre, AP-HP, Paris, France
4 / Hôpital Émile Roux, AP-HP, Paris, France 5 / Hôpital Charles Foix, AP-HP, Paris, France 6 / Hôpital Saint Antoine, AP-HP, Paris, France 7 / Hôpital La Collégiale, AP-HP, Paris, France
8 / Hôpital Paul Brousse, AP-HP, Paris, France 9 / Hôpital Bichat-Claude Bernard, AP-HP, Paris, France 10 / Hôpital Avicenne, AP-HP, Paris, France 11 / Hôpital Sainte Périne, AP-HP, Paris, France
12 / Hôpital Beaujon, AP-HP, Paris, France 13 / Hôpital Necker, AP-HP, Paris, France

Résumé / Abstract

Introduction – À partir d'août 2004, les hôpitaux de l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP) ont été confrontés à des épidémies répétées d'*Enterococcus faecium* résistants aux glycopeptides (ERG).

Objectif – Décrire l'impact de mesures de contrôle renforcées sur les épidémies d'ERG dans les hôpitaux de l'AP-HP.

Matériel et Méthodes – Un recueil prospectif de chaque nouveau cas d'ERG a été mis en place dans les hôpitaux de l'AP-HP. Devant une augmentation du nombre mensuel de nouveaux cas, des mesures de contrôle renforcées ont été appliquées à chaque nouvelle épidémie survenant à partir de janvier 2006. Ces mesures prévoient notamment la mobilisation rapide des équipes hospitalières concernées, l'arrêt des transferts des cas et des contacts vers d'autres services de l'hôpital, le dépistage répété des

Control of glycopeptide-resistant *Enterococcus* outbreaks in University Hospitals of Paris area: three years experience, 2004-2007

Introduction – Repeated outbreaks of glycopeptide-resistant *Enterococcus faecium* (GRE) occurred in hospitals of Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP) since August 2004.

Objective – Describe the impact of reinforced infection control measures on GRE outbreaks in AP-HP hospitals.

Material and methods – A prospective data collection was conducted for each new GRE case in AP-HP hospitals. In January 2006, because of an increased number of monthly cases, specific infection control measures (including rapid mobilisation of hospital teams, control of transfers of cases

patients contacts, le regroupement des cas, des contacts et des nouveaux admis en trois secteurs distincts. L'impact a été mesuré par l'évolution du nombre de cas, le nombre moyen de cas par épidémie et la durée moyenne des épidémies.

Résultats – Entre août 2004 et décembre 2007, 23 épidémies d'ERG sont survenues dans 12 hôpitaux de l'AP-HP, pour un total de 379 patients recensés (61 infections et 318 colonisations). Avant et après janvier 2006, le nombre médian de cas par épidémie a été respectivement de 9 (extrêmes 3 à 112) et de 5 (extrêmes 2 à 16) ; et la durée médiane des épidémies respectivement de 2,1 mois (extrêmes 0,2 à 29,8) et de 1,4 mois (extrêmes 0,4 à 3,9).

Conclusion – Il est possible de contrôler les épidémies d'ERG sous réserve d'assurer une mobilisation très rapide au sein des établissements et de limiter les transferts des patients pour éviter la diffusion des ERG.

and contact patients, repeated screening of contact patients, cohorting cases, contact cases and new patients in three distinct sectors) were implemented for each new outbreak. The impact has been evaluated based on the evolution of the number of cases, the mean number of cases per outbreak, and the mean duration of outbreaks.

Results – Between August 2004 and December 2007, 23 GRE outbreaks occurred in 12 AP-HP hospitals, amounting to 379 recorded cases (61 infections and 318 colonizations). Before and after January 2006, the median number of cases were respectively 9 (extremes 3 to 112) and 5 (extremes 2 to 16) and the median duration of outbreaks were respectively 2.1 months (0.2 to 29.8) and 1.4 months (0.4 to 3.9).

Conclusion – It is possible to control GRE outbreaks provided early mobilisation and limitation of internal transfers of patients within hospitals to limit GRE spreading are ensured.

Mots clés / Key words

Entérocoque résistant aux glycopeptides, épidémies, antibiotiques / *Glycopeptide resistant Enterococcus, outbreak, antibiotics*

Introduction

Entre août 2004 et mai 2007, les hôpitaux de l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP) ont été confrontés à des épidémies répétées d'entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG) [1,2]. Nous décrivons l'impact de la mise en place de mesures de contrôle renforcées sur les épidémies d'ERG dans les hôpitaux de l'AP-HP.

Matériel et méthodes

L'AP-HP regroupe 39 hôpitaux dont 35 sont situés en Île-de-France : 23 hôpitaux de court séjour et 12 de moyen et long séjour.

À la suite de la première épidémie d'ERG en août 2004, tous les hôpitaux de l'AP-HP ont été invités à signaler rapidement à l'équipe opérationnelle d'hygiène du siège de l'AP-HP tout nouveau patient identifié porteur d'ERG. Un patient a été considéré comme « infecté » si l'ERG était isolé d'un prélèvement à visée diagnostique et « colonisé » si l'ERG était isolé d'un prélèvement rectal ou d'une coproculture réalisée dans le cadre d'un dépistage. Une épidémie a été définie par la survenue d'au moins 2 cas d'infection ou de colonisation à ERG dans un même hôpital avec des ERG de même profil, défini sur la base du phénotype de résistance aux antibiotiques, du type de gène de résistance aux glycopeptides (*vanA* ou *vanB*) et de l'électrophorétype (électrophorèse en champ pulsé). Les souches d'ERG non rattachées à la souche épidémique et isolées une seule fois dans un hôpital ont été considérées comme « sporadiques ». La durée des épidémies (délai entre le premier et le dernier cas) et le nombre de cas par épidémie ont été analysés. Au cours des premières épidémies, les mesures de prévention « Bactéries multi-résistantes », définies en 1999 par le ministère chargé de la Santé ont été appliquées à chaque nouveau patient porteur et un dépistage des patients contacts a été organisé. À la fin de l'année 2005, malgré l'application de ces mesures, une augmentation du nombre

mensuel de nouveaux cas a conduit à élaborer des mesures de contrôle plus strictes basées sur l'expérience acquise au cours des premières épidémies (tableau 1). Ces mesures incluaient

notamment la limitation du transfert des patients porteurs et de leurs contacts, un contact étant défini comme tout patient partageant régulièrement le même personnel soignant et médical qu'un patient

Tableau 1 Mesures de contrôle des épidémies à ERG, appliquées dans les hôpitaux de l'AP-HP à partir de janvier 2006, France / **Table 1** GRE infection control measures implemented since January 2006 in AP-HP hospitals, France

Étape 1 : Évaluation de la situation, dès le premier jour

1. Isoler le patient porteur.
2. Alerter la Direction de l'hôpital dont l'appui est indispensable pour l'organisation des mesures à prendre, et la prise en compte de leurs conséquences en termes d'activité.
3. Arrêter les transferts du patient porteur et de ses contacts (patients du même secteur) depuis le secteur où il est hospitalisé vers d'autres secteurs, services ou établissements afin de limiter la diffusion. Un secteur est défini comme l'ensemble des patients qui partagent le même personnel soignant et médical. Si le patient porteur a déjà été transféré dans un autre secteur entre le moment du prélèvement qui a permis le diagnostic et le moment où le cas a été confirmé, cette mesure s'applique au secteur d'origine et au secteur d'accueil.
4. Limiter aux seules urgences les admissions dans le secteur en attendant l'évaluation de la situation.
5. Organiser une enquête de portage « transversale » parmi les patients du secteur.

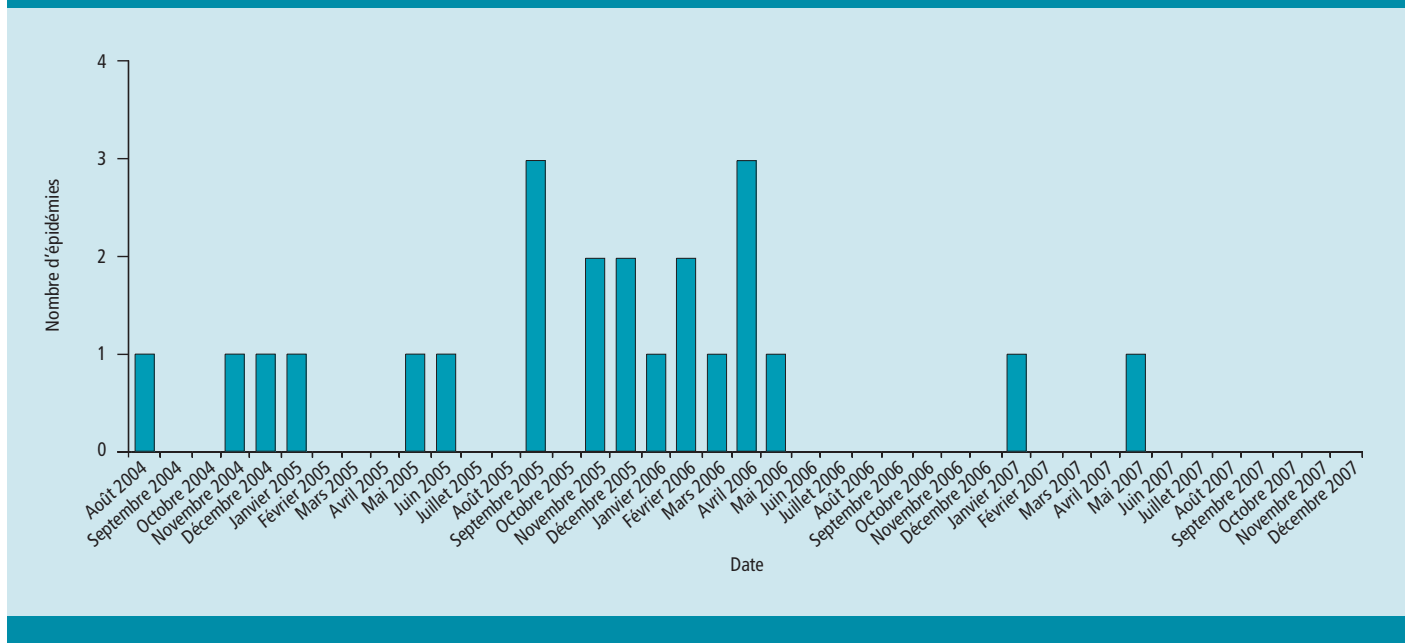
Étape 2 : Dans les deux jours suivants

6. Établir la liste des patients contacts déjà transférés et du lieu de leur transfert.
7. Organiser une enquête de portage autour de chacun des patients contacts déjà transférés au moment de la découverte du cas initial.
8. Renforcer l'hygiène des mains, promouvoir l'utilisation des SHA.
9. Mettre en place un bio-nettoyage quotidien de l'environnement des cas.
10. Définir quel devrait être le traitement antibiotique le plus adapté au profil de résistance de la souche impliquée, en cas de survenue d'infection.
11. Signaler au CCLin, Ddass, DPM siège.

Mesures à appliquer tout au long de l'épidémie

- Regrouper les cas au fur et à mesure de leur détection et leur affecter un personnel particulier dit « dédié » (« secteur des porteurs »).
- Regrouper les patients contacts des cas et leur affecter un personnel « dédié » (« secteur des contacts »).
- La reprise des admissions peut se faire dans un 3^e secteur (« secteur indemne »), distinct des 2 autres secteurs et ne partageant pas le même personnel avec ceux-ci.
- Organiser le dépistage transversal hebdomadaire des patients contacts.
- Après 3 prélèvements négatifs, les patients contacts peuvent être transférés mais isolés dans leur service d'accueil et leur dépistage poursuivi tout au long de leur hospitalisation. En cas d'hospitalisation très prolongée (SLD) les patients contacts peuvent faire l'objet d'un dépistage plus espacé mais régulier. Dans ce cas, il faut veiller à renouveler le dépistage dès qu'ils sont soumis à un traitement antibiotique.
- Limiter l'utilisation des antibiotiques afin de diminuer la pression de sélection.
- Rechercher un portage de Sarm chez les patients porteurs d'ERV. Ces patients seront décontaminés par mupirocine nasale et chlorhexidine cutanée (à discuter).
- Informer les patients de leur statut de porteur d'ERV.
- Envoyer les souches au CNR de la résistance aux antibiotiques (Pr Roland Leclercq, Caen).

Figure 1 Évolution du nombre de nouvelles épidémies d'ERG survenues dans les hôpitaux de l'AP-HP entre août 2004 et décembre 2007, France
 Figure 1 Number of GRE outbreaks occurring in AP-HP hospitals from August 2004 to December 2007, France



porteur, l'identification et le dépistage des patients contacts, le regroupement des patients porteurs, des patients contacts, et des nouveaux patients admis dans trois secteur(s) distincts ayant un personnel dédié jour et nuit. Ces mesures renforcées ont été appliquées à chaque nouvelle épidémie ayant débuté après janvier 2006.

Résultats

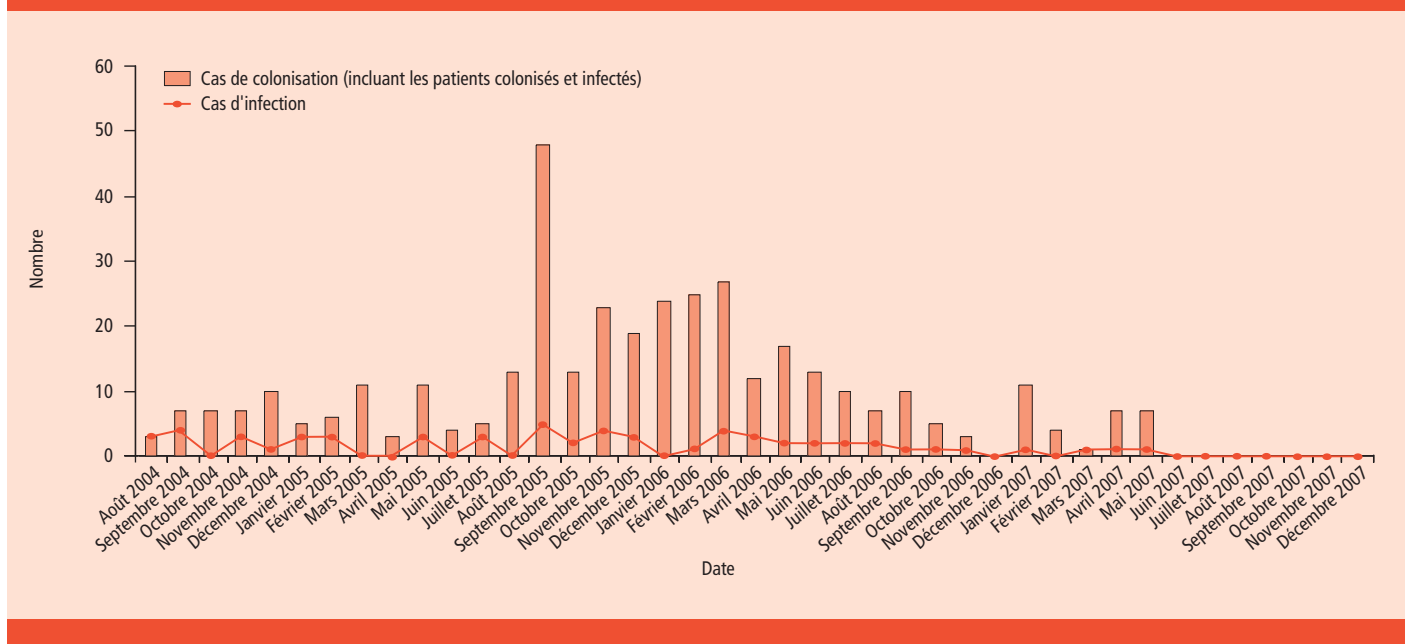
Entre août 2004 et décembre 2007, 23 épidémies d'ERG sont survenues dans 12 des 39 hôpitaux de l'AP-HP : huit hôpitaux de court séjour et quatre de moyen et long séjour. Sept hôpitaux n'ont connu qu'une épidémie, trois en ont connu deux, et deux hôpitaux ont connu respectivement quatre et six

épidémies. Les spécialités les plus touchées ont été la gériatrie, la chirurgie digestive et la réanimation. La chronologie de l'apparition des épidémies est décrite dans la figure 1. Le nombre d'épidémies a augmenté entre septembre 2005 et mai 2006 alors que seulement deux épidémies sont survenues dans les 17 mois suivants. Au total, 379 cas ont été recensés : 61 infections et 318 colonisations, soit un ratio infections/colonisations de 1/5. Les infections les plus fréquentes ont été les infections urinaires (52 %), les bactériémies (15 %) et les infections péritonéales (13 %). Aucun décès n'a été directement rapporté à l'infection à ERG. L'espèce responsable était *Enterococcus faecium* dans toutes les épidémies. Le gène de résistance

aux glycopeptides était *vanA* dans 22 épidémies (365 cas) et *vanB* dans une épidémie (14 cas). L'analyse génomique (électrophorèse en champ pulsé) des souches d'ERG *vanA* issues des 22 épidémies a permis de distinguer 11 clones différents. Un même clone a été responsable de 10 épidémies dans huit hôpitaux, totalisant 224 cas soit 59 % de l'ensemble des cas. Chacun des autres clones a été responsable d'une ou deux épidémies. Au cours des dépistages des patients contacts, 31 cas sporadiques ont été identifiés.

Pendant la première année, entre août 2004 et juillet 2005, le nombre médian de nouveaux cas était de 7 par mois (extrêmes 3 à 11) (figure 2).

Figure 2 Courbe épidémique générale du nombre mensuel de nouveaux cas d'infection et de colonisation à ERG dans les hôpitaux de l'AP-HP entre août 2004 et décembre 2007, France | Figure 2 General epidemic curve of GRE infection and colonization cases in AP-HP hospitals from August 2004 to December 2007, France



Entre août et décembre 2005, le nombre médian de nouveaux cas a atteint 19 par mois (extrême 13 à 48). Après la mise en place des mesures de contrôle renforcées en janvier 2006, le nombre de nouveaux cas a diminué progressivement, passant de 24 en janvier 2006 à zéro après juillet 2007.

Pendant la période précédant l'application des mesures renforcées, soit août 2004 à décembre 2005, le nombre médian de cas par épidémie était de 9 (extrêmes 3 à 112 ; 25-75 percentiles [4-36], moyenne 24) (figure 3A). Le nombre médian de cas était de 5 (extrêmes 2 à 16 ; 25-75 percentiles [3-8], moyenne 6) pour les épidémies survenues après janvier 2006 (P=0,14, test de Mann-Whitney). La durée médiane des épidémies (délai entre le premier et le dernier cas) était de 2,1 mois (extrêmes de 0,2 à 29,8 ; 25-75 percentiles [1-10,3], moyenne 6,7 mois) durant la première période. La durée médiane pendant la deuxième période était de 1,4 mois (extrêmes de 0,4 à 3,9 ; 25-75 percentiles [1-3,1], moyenne 2 mois) (P=0,46, test Mann-Whitney) (figure 3B).

Discussion

Contrairement à des pays comme les États-Unis où ils sont maintenant endémiques, les ERG sont toujours considérés comme émergents en France [3,4]. En 2006, le taux de portage asymptomatique d'ERG à l'entrée de l'hôpital était inférieur à 1 % (résultats de l'étude de l'Onerba dans le même numéro, page 390). Deux facteurs jouent un rôle clé dans l'apparition et le développement des épidémies à ERG : la transmission croisée entre patients (manuportage) et la pression de sélection par les antibiotiques (article de JC Lucet et coll. dans le même numéro, page 386). L'expérience de la gestion des épidémies d'ERG dans les hôpitaux de l'AP-HP montre que le contrôle de ces épidémies est possible lorsqu'on met en place rapidement des mesures de contrôle renforcées. Les mesures appliquées dans les hôpitaux de l'AP-HP à partir de janvier 2006 ont été adoptées par le Comité technique des infections nosocomiales et des infections liées aux soins (CTINILS) en novembre 2006 [5].

L'application de ces mesures implique souvent une modification importante du fonctionnement des services concernés et retentit sur d'autres secteurs de l'hôpital. C'est pourquoi il est indispensable que l'ensemble des acteurs hospitaliers soit impliqué dès le début de l'épidémie : cliniciens, soignants, microbiologistes, membres de l'équipe opérationnelle d'hygiène, mais aussi la direction de l'hôpital.

Les microbiologistes sont impliqués à plusieurs titres lors d'une épidémie. Ce sont souvent eux qui donnent l'alerte lors de la découverte du premier cas. L'identification de l'espèce est indispensable pour différencier les souches qui exposent à un risque d'épidémie (*E. faecium* portant les gènes *vanA* ou *vanB*) de celles qui n'exposent pas à ce risque (espèces naturellement résistantes à la vancomycine : *E. gallinarum*, *E. casseliflavus*...). De plus, le laboratoire de microbiologie doit être à même de confirmer rapidement la résistance à la vancomycine de toute souche d'entérocoque de comportement anormal vis-à-vis des glycopeptides (voir les Recommandations 2007 du Comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie :

Figure 3 Comparaison des épidémies d'ERG survenues dans les hôpitaux de l'AP-HP avant et après l'application des mesures de contrôle renforcées en janvier 2006. Figure 3A : nombre de cas par épidémie - Figure 3B : durée en mois des épidémies
Figure 3 Comparison of GRE outbreaks occurring in AP-HP hospitals before and after the enforcement of strict infection control measures in January 2006. Number of cases per outbreak: figure 3A - Duration in months of outbreaks: figure 3B

Figure 3A

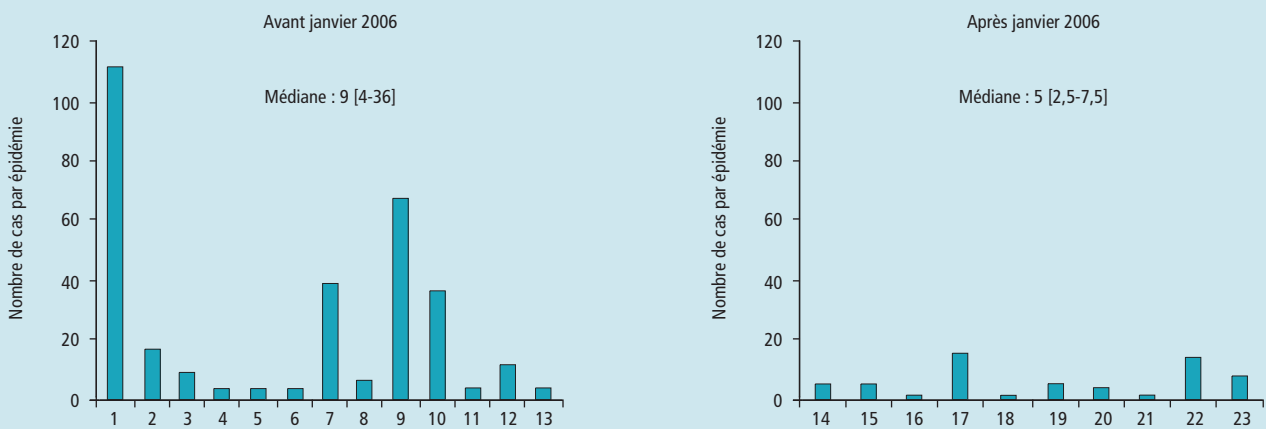
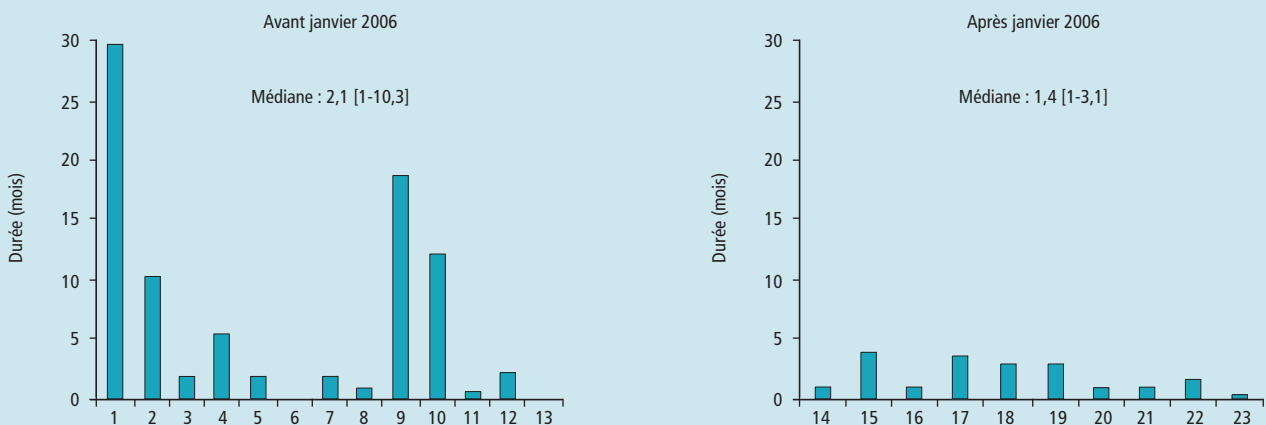


Figure 3B



<http://www.sfm.asso.fr/publi/general.php?pa=5>. Ceci peut être facilité par l'utilisation de trousses prêtes à l'emploi basées sur des tests génétiques. Le dépistage des contacts organisé régulièrement tout au long de l'épidémie représente un surcroît d'activité qui doit être pris en compte par la direction de l'hôpital. A titre d'exemple, lors d'une épidémie d'ERG dans un hôpital de moyen et long séjour de l'AP-HP, pendant les 11 premières semaines 712 patients ont été prélevés dans le cadre du dépistage transversal organisé autour des cas, soit un total de 1 834 prélèvements.

Le regroupement des patients en trois secteurs bénéficiant d'un personnel dédié (un pour les « cas », un pour les « contacts » et un pour les patients « indemnes », nouveaux admis) est un des facteurs clés permettant de contrôler l'épidémie [6]. Maintenir ces secteurs à long terme, notamment dans les hôpitaux de long séjour dans lesquels les patients porteurs d'ERG sont susceptibles de rester plusieurs mois, est une des difficultés qui doit être anticipée avec l'aide de la direction de l'hôpital.

La pression de sélection par les antibiotiques joue un rôle majeur dans l'apparition des ERG [7]. Au cours des épidémies dans les hôpitaux de l'AP-HP, des prélèvements de dépistage systématique sont devenus positifs à ERG après traitement antibio-

tique chez plusieurs contacts dont les dépistages successifs étaient jusque là restés négatifs, et ce parfois plusieurs mois après leur contact avec un cas. Ceci justifie que les patients contacts soient placés en isolement et que les dépistages systématiques hebdomadaires soient repris lorsqu'ils reçoivent un traitement antibiotique. D'une façon plus générale, une politique visant à restreindre l'utilisation des antibiotiques dans l'hôpital doit être mise en place en cas d'épidémie à ERG.

Lorsque les cas et les patients contacts sont sortis de l'hôpital, il est important de pouvoir les identifier s'ils sont réadmis dans le même hôpital, de façon à pouvoir les placer en isolement et les dépister rapidement. La gestion de la liste de ces patients contacts et des alertes en cas de réadmission est complexe et devrait être facilitée par les outils informatiques permettant de l'automatiser (par exemple croisement systématique des listes de patients admis et des listes des cas et des contacts).

Conclusion

L'application de mesures de contrôle renforcées, bien que complexe et source de perturbation dans le fonctionnement de l'hôpital, a montré son efficacité dans le contrôle des épidémies à ERG. Une mobilisation très rapide des établissements dès la détection du premier cas est justifiée afin d'éviter

que les ERG deviennent endémiques dans les hôpitaux français.

Remerciements

Nous remercions Michèle Huang, Ségolène Neuville, Catherine Monteil et Roland Gonin, du siège de l'AP-HP, pour leur contribution active au contrôle des épidémies.

Références

- [1] Naas T, Fortineau N, Snanoudj R, Spicq C, Durrbach A, Nordmann P. First nosocomial outbreak of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* expressing a VanD-like phenotype associated with a vanA genotype. *J Clin Microbiol*. 2005; 43:3642-9.
- [2] Lucet JC, Armand-Lefevre L, Laurichesse JJ, Macrez A, Pappy E, Ruimy R *et al*. Rapid control of an outbreak of vancomycin-resistant enterococci in a French university hospital. *J Hosp Infect*. 2007; 67:42-8.
- [3] McGowan JE. Debate-guidelines for control of glycopeptide-resistant enterococci (GRE) have not yet worked. *J Hosp Infect*. 2004; 57:281-4.
- [4] Leclercq R, Coignard B. Les entérocoques résistants aux glycopeptides: situation en France en 2005. *Bull Epidemiol Hebd*. 2006; 13:85-7.
- [5] DHOS/DGS. Prévention de l'émergence des épidémies d'entérocoques résistants à la vancomycine dans les établissements de santé. 2006-12-08; Note DGS627.
- [6] Christiansen KJ, Tibbett PA, Beresford W, Pearman JW, Lee RC, Coombs GW *et al*. Eradication of a large outbreak of a single strain of vanB vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* at a major Australian teaching hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2004; 25:384-90.
- [7] Donskey CJ, Chowdhry TK, Hecker MT, Hoeny CK, Hanrahan JA, Hujer AM *et al*. Effect of antibiotic therapy on the density of vancomycin-resistant enterococci in the stool of colonized patients. *N Engl J Med*. 2000; 343:1925-32.

Épidémiologie et contrôle des entérocoques résistants aux glycopeptides au Centre hospitalier universitaire de Clermont-Ferrand, France, 2004-2007

Olivier Lesens¹, Olivier Baud², Claire Aumeran², Richard Bonnet³, Bertrand Souweine⁴, Ousmane Traoré (otraore@chu-clermontferrand.fr)²

1 / Service des maladies infectieuses et tropicales, Centre hospitalier universitaire de Clermont-Ferrand, France 2 / Service d'hygiène hospitalière, Centre hospitalier universitaire de Clermont-Ferrand, France 3 / Laboratoire de Bactériologie, Centre hospitalier universitaire de Clermont-Ferrand, France 4 / Comité de lutte contre les infections nosocomiales (Clin), Centre hospitalier universitaire de Clermont-Ferrand, France

Résumé / Abstract

Introduction – Nous décrivons les caractéristiques d'une épidémie d'*Enterococcus faecium* résistants aux glycopeptides (ERG) dans un hôpital universitaire de 2 000 lits et les moyens mis en œuvre pour la contrôler.

Méthodes – Les cas sont les patients avec une colonisation ou un portage d'ERG. Il s'agit d'une étude descriptive associée à une enquête cas-témoin pour les 16 premiers cas. Les mesures de contrôle ont reposé sur une stratégie de dépistage par écouvillonnage rectal, un dispositif d'alerte, un renforcement des pratiques d'hygiène des mains, des précautions contact et une limitation de l'utilisation de certains antibiotiques.

Résultats – De janvier 2004 à août 2007, 228 patients ont été identifiés dans 28 services, 170 patients par un écouvillonnage de dépistage et 58 par un prélèvement à visée diagnostique. Tous les patients avaient des antécédents d'hospitalisations multiples et récentes. Un traitement par céphalosporine de 3^e génération ou par les inhibiteurs de bêta-lactamase et la présence d'une sonde urinaire ont été identifiés comme facteurs de risque. L'analyse génotypique des souches a confirmé la diffusion clonale d'une souche épidémique. L'application rigoureuse des précautions contact a conduit à la fermeture temporaire de lits dans les chambres doubles. Des recommandations pour une prescription raisonnée des antibiotiques ont été faites à l'ensemble des prescripteurs.

Epidemiology and control of glycopeptide-resistant Enterococcus faecium at the University Hospital of Clermont-Ferrand, France, 2004-2007

Introduction – We describe the characteristics of a hospital-wide vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* (VRE) outbreak in a 2000 bed University Hospital, and the control measures implemented.

Methods – All patients with VRE colonisation or carriage were included. This is a descriptive study associated to a case-control study on the 16 first cases. Control measures consisted of implementing a strategy of VRE screening by rectal swab, an alert system, reinforcement of hand hygiene practices, contact precautions, and reduction of certain antibiotics.

Results – From January 2004 to April 2007, 228 VRE cases were identified in 28 services, 170 by rectal swab screening and 58 by positive clinical samples. All the patients had been hospitalized several times during the previous three months. Previous treatment with third generation cephalosporin or beta-lactamase inhibitor and urinary catheters were identified as risk factors. Pulsed-field gel electrophoresis analysis of the strains revealed that most were clonally related. The strict compliance with contact precautions led to a temporary closure of beds in double rooms. Recommendations for a restricted use of antibiotics were made.

Conclusion – Le contrôle de l'épidémie a été effectif au cours du 1^{er} semestre 2007. Une politique de recherche active des porteurs est maintenue de façon à repérer et à maîtriser au plus tôt toute réapparition de l'ERG.

Conclusion – This hospital-wide VRE outbreak was controlled at the beginning of 2007. A long term screening policy is mandated for the early detection and swift prevention of any new VRE outbreak in our hospital.

Mots clés / Key words

Entérocoques résistants aux glycopeptides, épidémie, dépistage, contrôle de l'infection / Glycopeptide-resistant *Enterococcus faecium*, outbreak, screening policy, infection control

Introduction

Au cours des années 1980, la résistance aux glycopeptides des entérocoques a fait son apparition [1] et elle est depuis devenue endémique dans plusieurs pays, notamment aux États-Unis [2]. En Europe, plusieurs épidémies d'ampleur limitée ont été décrites [3] mais aucune en France jusqu'à une date récente. Au-delà de leur pathogénicité potentielle, c'est surtout le risque de transfert de la résistance aux glycopeptides de l'entérocoque vers le staphylocoque doré qui est redouté.

Entre 2004 et 2007, notre établissement a été confronté à une épidémie d'*E. faecium* résistants aux glycopeptides (ERG). Nous décrivons ici les caractéristiques de cette épidémie et les moyens mis en œuvre pour la contrôler.

Méthodes

Le Centre hospitalier universitaire (CHU) de Clermont-Ferrand est composé de trois sites totalisant environ 2 000 lits et 542 000 journées d'hospitalisation en 2007. L'alerte est déclenchée en mars 2004 par l'identification de cinq ERG en trois mois dans des prélèvements à visée diagnostique dans trois services cliniques distincts.

Définition des cas

Un patient colonisé est défini comme tout patient chez lequel un ERG est isolé dans un écouvillonnage rectal réalisé à visée de dépistage. Un patient porteur d'ERG est défini comme tout patient pour lequel un ERG est isolé dans au moins un prélèvement effectué à visée diagnostique, qu'il y ait ou non des signes cliniques d'infection.

Stratégie de dépistage

Plusieurs stratégies de dépistage de la colonisation intestinale des ERG par écouvillonnage rectal ont été mises en œuvre pendant l'épidémie. Un dépistage systématique à l'entrée, hebdomadaire et à la sortie était organisé dans les services où l'épidémie était active, un dépistage mensuel ou bimestriel dans les services considérés comme à risque. En septembre 2007, une enquête de prévalence de la colonisation intestinale de l'ERG a été organisée dans tout l'établissement en court, moyen et long séjour sauf en psychiatrie, obstétrique, pédiatrie générale. Le choix des différentes stratégies de

dépistage a été défini par le Comité de lutte contre les infections nosocomiales (Clin). Les patients contacts d'un patient avec un prélèvement clinique positif à ERG étaient systématiquement prélevés. Le dépistage d'un patient avec un antécédent d'ERG était systématique en cas de réadmission.

Examens microbiologiques

Les souches étaient isolées sur des géloses Columbia (Oxoid) et à partir d'octobre 2006, les écouvillons de dépistage étaient directement ensemencés sur un milieu chromogène spécifique (ChromID VRE, bioMérieux) [4]. L'analyse génotypique des souches d'ERG a été réalisée par le Centre national de références des streptocoques.

Enquête et surveillance

L'identification d'un cas d'ERG dans une unité entraînait une intervention immédiate de l'Équipe opérationnelle d'hygiène (EOH) qui s'assurait du respect des bonnes pratiques d'hygiène des mains, de la mise en place des précautions contact du patient, et d'organiser le dépistage des patients contacts.

Résultats

De janvier 2004 à avril 2007, 228 cas ont été identifiés (figure), dont 170 cas lors d'un dépistage systématique et 58 dans des prélèvements à visée diagnostique (tableau). La majorité des prélèvements à visée diagnostique positifs correspondait à des patients chez lesquels les signes cliniques étaient pauvres voire inexistantes. La majorité des cas s'est concentrée sur un site de l'établissement mais l'épidémie a diffusé sur les deux autres sites et 28 services différents ont recensé au moins un cas. Les spécialités les plus touchées ont été l'hépatogastroentérologie (n=49), les maladies infectieuses (n=43), la chirurgie digestive (n=37), l'hématologie clinique (n=25), la réanimation (n=18) et l'endocrinologie (n=11). Une enquête cas-témoin conduite sur les 16 premiers cas a identifié des facteurs de risque classiques, à savoir un traitement antibiotique par céphalosporine de 3^e génération ou par les inhibiteurs de bêta-lactamase et la présence d'une sonde urinaire [5,6]. Par ailleurs, on constate que tous les cas recensés dans cette épidémie ont des antécédents d'hospitalisation,

souvent multiples, dans les trois mois. Toutes les souches exprimaient une résistance de haut niveau à la vancomycine (CMI >256 mg/l) et à la teicoplanine (CMI >32 mg/l) portée par un gène de type *vanA*. L'analyse en champ pulsé des souches isolées au cours de l'épidémie a révélé un pulsotype identique, suggérant fortement une diffusion de nature clonale.

Stratégie de dépistage

Le nombre moyen d'écouvillons pour dépistage de l'ERG a été d'environ 700 par mois entre juillet 2005 et mars 2007. Le dépistage de type entrée, hebdomadaire, sortie a été effectué dans 12 services simultanément pendant l'été 2005. À partir de début 2006, ce dépistage systématique a été transformé en enquête de prévalence mensuelle ou bimestrielle quand aucune nouvelle acquisition n'était détectée dans le service pendant une période de deux mois. Le dépistage du personnel effectué dans trois services au sein desquels une transmission croisée avait été objectivée n'a identifié aucun cas.

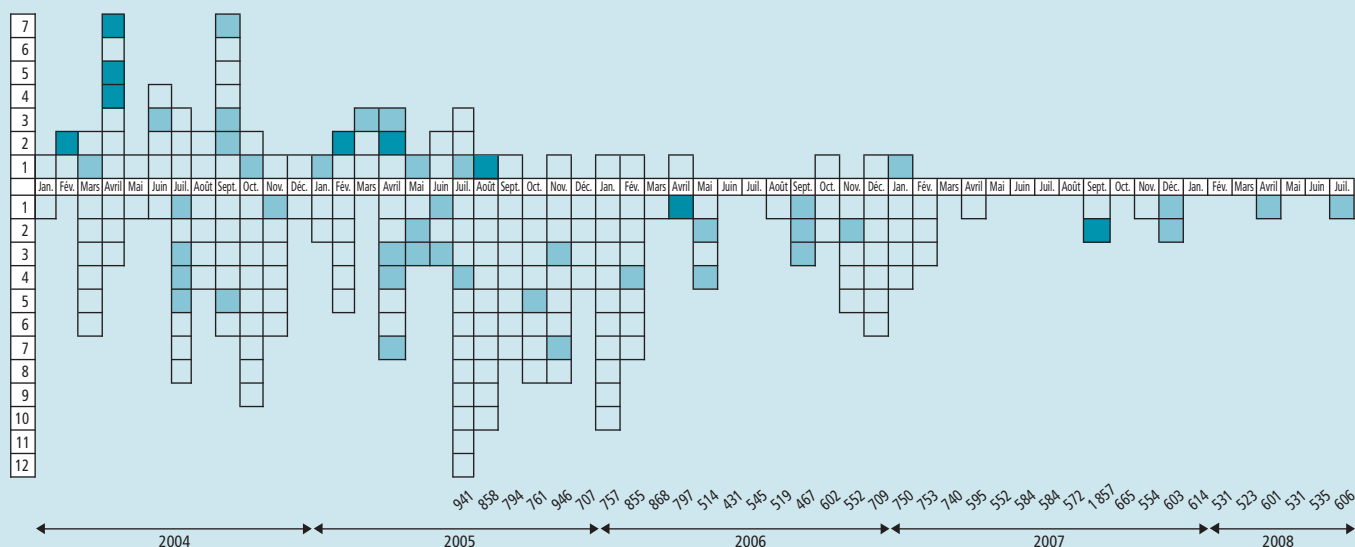
Dispositif d'alerte interne

L'alerte des équipes soignantes lors de l'identification d'un nouveau cas d'ERG reposait sur le système d'alerte quotidien du laboratoire pour les bactéries multi-résistantes et sur le déplacement ou l'appel téléphonique sans délai d'un membre de l'EOH dans le service concerné. La confrontation quotidienne de la liste des admissions et de

Tableau Prélèvements à visée diagnostique positif à entérocoques résistants aux glycopeptides, Clermont-Ferrand, France / **Table** Clinical samples diagnosed positive for glycopeptides-resistant enterococci, Clermont-Ferrand, France

Urines (avec ou sans sonde)	30
Hémoculture	9
Redon	9
Ascite	3
Escarre/Plaie	2
Liquide péritonéal	2
Cathéter	1
Pus profond	1
Biopsie	1
Total	58

Figure Patients colonisés par *Enterococcus faecium* résistant aux glycopeptides (ERG) et patients porteurs d'ERG de janvier 2004 à août 2007, France
 Figure Patients colonised by glycopeptides-resistant *Enterococcus faecium* (GRE) and patients carriers of GRE from January 2004 to August 2007, France



Les couleurs blanche, bleu clair et bleu foncé correspondent aux trois sites géographiquement distincts de l'hôpital. Les carrés situés au dessus de la ligne horizontale correspondent aux patients porteurs (prélèvements à visée diagnostique). Les carrés situés au dessous de la ligne horizontale correspondent aux patients colonisés identifiés par écouvillonnage rectal. Les chiffres en dessous de la figure indiquent le nombre mensuel d'écouvillonnages rectaux.

celle des cas connus d'ERG permettait de repérer les réadmissions.

Mesures de contrôle

Les mesures d'hygiène des mains ont été renforcées, avec notamment la mise à disposition de solutés hydro-alcooliques (SHA). L'utilisation des SHA était quasi-nulle dans notre établissement en 2004. Tous les services impliqués dans l'épidémie ont été équipés et formés en urgence et en priorité. La consommation des SHA pour 1 000 jours d'hospitalisation était de 8,5 litres en 2005, 13,2 litres en 2006 et 17,8 litres en 2007. L'application rigoureuse des précautions contact a été favorisée par l'utilisation de surblouses à usage unique à la place de surblouses réutilisables en tissu, et d'une signalétique permettant d'informer l'ensemble des soignants et des intervenants extérieurs au service. Le recours à l'hospitalisation en chambre seule pour les patients porteurs d'ERG était systématique, ce qui a obligé à de très fréquentes fermetures de lits dans les secteurs où les chambres à deux lits étaient majoritaires. Ainsi, dans quatre services, la transformation de toutes les chambres doubles en chambres simples pendant trois mois en période d'épidémie active a entraîné une réduction importante de l'activité. Les pratiques de bio-nettoyage, notamment au départ du patient, ont également été renforcées.

Pratiques d'antibiothérapie

Des recommandations pour un usage raisonné des céphalosporines de 3^e génération, des inhibiteurs de bêta-lactamases, des anti-anaérobies et des glycopeptides ont été faites en juillet 2004. Ces recommandations ont conduit à une modification

des protocoles d'antibiothérapie. Une diminution de 20 % de la consommation des céphalosporines de 3^e génération a été observée entre le 1^{er} semestre 2004 et le 1^{er} semestre 2005 dans l'établissement, mais la consommation globale en antibiotiques est restée stable. Ces recommandations ont été accompagnées dans certains services d'une revue systématique des prescriptions par un infectiologue référent.

Communication interne et externe à l'établissement

Au sein de l'établissement, tous les professionnels ont été informés régulièrement de l'épidémie soit lors de réunions spécifiques à l'ERG (juillet et août 2004, juin 2005), soit lors de réunions institutionnelles. Il a été rappelé aux médecins en charge des patients porteurs d'ERG l'importance de signaler ce germe aux établissements d'aval et aux médecins traitants, y compris lorsque la présence d'ERG n'était identifiée qu'après la sortie ou le transfert du patient. Des consignes de dépistage étaient également données par téléphone aux médecins traitants, services ou établissements d'aval des patients contacts déjà sortis.

Au niveau régional, les biologistes privés et hospitaliers ont été alertés par des courriers du Centre de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales (CClin) et de la Directions régionale des affaires sanitaires et sociales (Drass). Durant la période épidémique, neuf épisodes limités impliquant chacun un ou deux patients sont survenus dans quatre autres structures de soins de la région en contact étroit avec notre établissement. Le lien avec notre souche épidémique a pu être prouvé dans la majorité de ces épisodes.

Évolution de l'épidémie

À partir de juin 2005, l'information sur l'ampleur de l'épidémie a été très large dans l'établissement et, surtout, la politique de dépistage des patients a été intensifiée. L'épidémie a semblé maîtrisée à partir de juin 2006. Une recrudescence de portage a été observée dans un service entre novembre 2006 et février 2007.

Les 24, 25 et 26 septembre 2007, une enquête de prévalence du portage intestinal a concerné 1 316 patients. Les prélèvements n'ont pas pu être effectués chez 11 % des 1 316 patients, dans 7 % des cas du fait du refus du patient et dans 4 % des cas pour une autre raison. La recherche de l'ERG a donc été effectuée chez 1 171 patients. Deux ERG ont été identifiés (réanimation n=1 et soins de suite n=1). La prévalence de l'ERG dans cette enquête était de 0,17 % (2/1 171).

En juillet 2008, aucun prélèvement à visée diagnostique n'a été positif depuis 19 mois. Avec plus de 10 300 prélèvements de dépistages entre mars 2007 et juillet 2008, 9 ERG ont été détectés soit moins de 1 pour mille prélèvements.

Au total, cette épidémie aura conduit à 13 signalements (le premier en mars 2004) à la Direction départementale des affaires sanitaires et sociales (Ddass) et au CClin-Sud Est, et à trois expertises sur sites du CClin-Sud Est en 2004, 2005 et 2007.

Discussion

Cette épidémie est la première épidémie d'ERG à l'échelle d'un hôpital en France [7]. D'autres établissements hospitaliers français ont été confrontés récemment à des épidémies [8], ce qui a conduit le Comité technique des infections nosocomiales et des infections liées aux soins (CTINILS) à publier

un avis sur la prévention de l'émergence des entérocoques résistants en octobre 2005 complété en décembre 2006 [9].

L'analyse génotypique des souches de notre épidémie et les facteurs de risque identifiés ont démontré le rôle de l'antibiothérapie préalable et de la transmission croisée, comme dans la plupart des épidémies liées à l'ERG [10]. L'étude des facteurs de virulence de la souche épidémique n'a pas été faite mais la faible diffusion hors de notre établissement et le peu d'infections cliniques avérées suggèrent une virulence modérée.

Le contrôle efficace de cette épidémie a nécessité une application rigoureuse des pratiques d'hygiène des mains reposant sur les solutions hydro-alcooliques. Une politique très active de dépistage des porteurs asymptomatiques, le renforcement des précautions contact (dont le recours aux chambres simples) et une limitation temporaire de l'utilisation de certains antibiotiques constituent les autres mesures clés.

Certaines situations (taux d'occupation des lits très élevé, majorité de chambres à deux lits) rendant difficiles l'application sans faille des précautions contact et le respect des pratiques optimales de bio-nettoyage permettent d'expliquer la diffusion de l'ERG dans certains services. Le contrôle de l'épidémie passe donc inévitablement par la réorganisation temporaire des services, voire de l'établissement. L'implication forte de la direction de l'établissement est indispensable. Dans notre hôpital, la fermeture temporaire de lits (transformation de chambres à deux lits en chambres à un lit) avec une restriction des admissions s'est avérée très efficace pour interrompre la transmission croisée au sein des unités. En revanche, du fait de l'offre de soins de la région, l'arrêt complet des admis-

sions dans certains services hautement spécialisés à vocation régionale n'était pas envisageable. Le *cohorting* en trois secteurs, secteur des porteurs, des contacts et des patients indemnes n'a pu à aucun moment être instauré du fait de l'exigence de ces mesures en termes d'effectifs et de locaux et du faible nombre de cas simultanés dans cette épidémie (un ou deux cas dans plusieurs services de spécialités très différentes et sur des sites éloignés). La majorité des cas d'ERG se limitant à un portage intestinal asymptomatique, la mise en place rapide et efficace des mesures de prévention est directement tributaire de la politique de dépistage. Ainsi, la réduction du délai de rendu des résultats par l'optimisation des techniques de culture bactériologiques (≤ 48 h) a permis d'améliorer la gestion de l'épidémie et a probablement joué un rôle majeur dans son contrôle. Le coût de cette épidémie a été considérable même s'il n'a pas été spécifiquement chiffré. Il est principalement imputable au temps consacré au contrôle de l'épidémie (EOH, Clin, laboratoire de bactériologie, service de maladies infectieuses), au coût des examens bactériologiques et aux journées d'hospitalisations perdues à cause des fermetures de lit.

Conclusion

La gestion d'une épidémie d'ERG demande un engagement fort et une grande réactivité. Un équilibre doit être trouvé entre des recommandations officielles pas toujours réalistes et les contraintes de fonctionnement de l'hôpital. Cette mobilisation a finalement permis de totalement maîtriser l'épidémie dans notre établissement, mais une politique de recherche active des porteurs est maintenue dans les services à risque de façon à repérer et à maîtriser au plus tôt toute réapparition de l'ERG.

Remerciements

A Christiane Mompied et Chantal Pobeau, infirmières hygiénistes, et à l'ensemble des équipes médicales et soignantes qui ont été impliquées dans cette épidémie.

Références

- [1] Ledercq R, Derlot E, Duval J, Courvalin P. Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium*. *N Engl J Med*. 1988; 319:157-61.
- [2] Willems RJ, Top J, van Santen M, Robinson DA, Coque TM, Baquero F, *et al*. Global spread of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* from distinct nosocomial genetic complex. *Emerg Infect Dis*. 2005; 11:821-8.
- [3] Mascini EM, Troelstra A, Beitsma M, Blok HE, Jalink KP, Hopmans TE, *et al*. Genotyping and preemptive isolation to control an outbreak of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *Clin Infect Dis*. 2006; 42:739-46.
- [4] Delmas J, Robin F, Schweitzer C, Lesens O, Bonnet R. Evaluation of a new chromogenic medium, chromID VRE, for detection of vancomycin-resistant enterococci in stool samples and rectal swabs. *J Clin Microbiol*. 2007; 45:2731-3.
- [5] Lesens O, Mihaila L, Robin F, Baud O, Romaszko JP, Tournilhac O, *et al*. Outbreak of colonization and infection with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in a French university hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2006; 27:984-6.
- [6] Lesens O, Robin F, Corbin V, Vidal M, Sanchis AM, Julien F, *et al*. Vancomycin-resistant *Enterococcus* in an epidemic situation: screening at admission for patients at risk of carriage. *Presse Med*. 2006; 35:1167-73.
- [7] Aumeran C, Baud O, Lesens O, Delmas J, Souweine B, Traoré O. Successful control of a hospital-wide vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* outbreak in France. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008 in press.
- [8] Lucet JC, Armand-Lefevre L, Laurichesse JJ, Macrez A, Papy E, Ruimy R, *et al*. Rapid control of an outbreak of vancomycin-resistant enterococci in a French university hospital. *J Hosp Infect*. 2007; 67:42-8.
- [9] Ministère de la Santé et des Solidarités. Comité Technique des Infections Nosocomiales et des Infections Liées aux Soins. Fiche technique: Prévention de l'émergence des épidémies d'entérocoques résistants à la vancomycine dans les établissements de santé, 2006.
- [10] Rice LB. Emergence of vancomycin-resistant enterococci. *Emerg Infect Dis*. 2001; 7:183-8.

Encadré 2

Impact des mesures de gestion de l'entérocoque résistant aux glycopeptides (ERG) sur l'organisation d'un Centre hospitalier général / *Management and control of glycopeptide-resistant enterococci (GRE): impact on the administration of a general hospital*

Frédéric Boiron (f.boiron@ch-beauvais.fr), Daniel Valet, Joëlle Heurté, Frédéric Belot, Nathalie Delamarre

Centre hospitalier de Beauvais, France

Tant qu'il n'y a pas été confronté, un hôpital ne peut imaginer l'onde de choc que produit la découverte d'un entérocoque résistant aux glycopeptides (ERG) chez un patient hospitalisé. Le Centre hospitalier de Beauvais (CHB), avec

ses quelque 900 lits, a fait face cette année à un épisode épidémique à ERG et à l'impact des mesures recommandées.

Le premier patient porteur a été identifié en février 2008. Pour lui comme pour les 30 sui-

vants, ce portage restait sans rapport avec le motif de son admission. Nous avons décidé aussitôt de mettre en œuvre les recommandations nationales applicables. Un comité *ad hoc* associant direction, Commission médicale d'éta-

blissement (CME), Comité de lutte contre les infections nosocomiales (Clin), service d'hygiène, laboratoires, responsables médicaux et soignants a été installé pour piloter la crise.

On peut parler de crise, car le niveau d'exigence des recommandations ERG dépasse tous les protocoles de lutte contre les bactéries multi-résistantes (BMR) auxquels nos hôpitaux sont habitués : blocage des admissions dans le service concerné ; isolement des patients « porteurs » en cohorte avec locaux et personnels dédiés ; dépistage des patients « contacts » et isolement de ceux-ci avec une autre équipe dédiée ; arrêt des transferts de patients hors risque vital ; prolongation de certaines hospitalisations ; sollicitation accrue des laboratoires.

Des conséquences financières immédiates

Au CHB, l'épidémie a concerné surtout un service pendant six mois, et trois autres à moindre titre, sur les 30 que comprend l'établissement. L'unité de *cohorting* a fonctionné du 1^{er} mars au 1^{er} août, nécessitant 1 400 heures de personnel paramédical (40 000 € de dépenses supplémentaires). Les frais directs (laboratoire, consommables divers) étaient de l'ordre de 20 000 €. Les suspensions d'admission ont entraîné une perte évaluée à 374 000 €. L'impact financier global dépasserait donc 430 000 € (chaque patient porteur aurait coûté 14 000 €) alors qu'aucun financement pour ces mesures n'était prévu. Ces chiffres sont une estimation qui ne tient pas compte de la surcharge de travail médical, des coûts de gestion, ni de ceux induits par une fuite de malades suite aux admissions annulées ou à l'impact des informations diffusées sur la réputation du CHB.

Mais les conséquences pèsent aussi sur l'offre de soins. Dans le contexte de la tarification à l'activité (T2A), un établissement n'entretient aucun sureffectif ni locaux inoccupés. Il doit dès lors, pour créer des unités dédiées, reporter des hospitalisations programmées, prélever des personnels sur les services actifs, rappeler des agents en congé ou solliciter des « jeunes retraités¹ ». Cela pose la question de prévoir avant la crise des moyens pour ces unités dédiées (moyens qui ne peuvent être mobilisés qu'au niveau national

ou régional) et plus encore de la légitimité d'étendre ces recommandations aux autres BMR, qui nécessiterait des moyens de grande ampleur. Trois difficultés principales ont été notées au CHB :

- les soignants discutaient le principe de bloquer des services pour cette épidémie à ERG, alors qu'on ne le fait pas systématiquement pour d'autres BMR fréquentes à caractère plus pathogène ;
- les soignants vivaient mal le prélèvement d'effectifs sur les unités de soins, alors que les patients porteurs d'ERG ne sont pas nécessairement les plus lourds sur le plan médical ;
- les patients porteurs d'ERG étaient regroupés dans une unité « poly-spécialisée » dont le fonctionnement médical et soignant était difficile à stabiliser.

Des interrogations humaines nombreuses

Des inquiétudes humaines plus ou moins rationnelles, dans et hors de l'hôpital, découlent de cet épisode. Nous avons établi une communication régulière avec un axe simple : « *le risque sanitaire est faible ; l'impératif de prévention s'impose cependant* ». Une lettre du directeur et du président de la CME a été adressée aux établissements partenaires du CHB. Une politique d'information directe des patients par le praticien référent et par le cadre a été engagée, suscitant leur confiance et adhésion aux mesures.

Avec le temps, il n'était toutefois guère aisé de justifier auprès des patients un écouvillonnage rectal systématique sans lien avec leur motif d'hospitalisation. D'autre part, certains personnels concevaient des inquiétudes de « contagion » pour leurs familles malgré les explications fournies. Enfin, des établissements tiers étaient tentés de refuser tout transfert venant d'un « hôpital ERG », craignant d'importer l'épidémie et ses contraintes. Nous voyons au moins trois explications à ces inquiétudes :

- l'angoisse générale devant le risque épidémique, particulièrement médiatisé notamment chez les professionnels ;
- les messages contradictoires entre l'absence de risque pathogène spécifique et l'ampleur des mesures de précaution exigées ;
- les coûts induits par les mesures de contrôle des ERG.

Des pistes de réflexion pour l'avenir

Les règles de gestion au long cours d'une telle épidémie suscitent des interrogations éthiques de la part des acteurs de terrain, même pleinement convaincus de l'intérêt des mesures de prévention.

Pendant la crise, du fait de moyens non extensibles, les précautions ERG ont un impact sur la qualité globale de prise en charge des autres patients (reports de soins). Après la crise, l'établissement doit tenir à jour des listes de patients ayant été en contact avec des porteurs ERG (mais non porteurs eux-mêmes), auxquels il faut imposer, en cas de nouvelle admission, un isolement BMR préemptif, des prélèvements de dépistage, de nouveaux délais éventuels. Ce marquage durable peut générer une certaine anxiété, des réactions irrationnelles, ou des comportements de défense.

Enfin, toute gestion de crise nécessite un pilotage fort, une chaîne de décision courte, et une adaptation constante des mesures. A ce titre, la cohésion interne qui prévaut entre responsables (direction et CME, conseil exécutif, médecins, cadres de santé, soignants, experts) et le lien direct entre acteurs (service d'hygiène, Clin, laboratoire et correspondant du CClin) sont de puissants facteurs d'efficacité. *A contrario*, dans une société qui refuse les risques et entretient la peur des responsabilités, toute épidémie focalise l'attention et fait partiellement échapper la gestion de crise aux responsabilités locales. Rester efficace nécessite alors que l'établissement préserve avec soin les espaces de gestion opérationnelle et d'analyse bénéfiques-risques.

L'ERG est un risque potentiel à terme. Cet épisode aura toutefois eu un impact positif sur le renforcement de la sensibilisation au respect des précautions standard au CHB. Il est une excellente « répétition » pour la gestion de risques épidémiques éventuellement plus dramatiques auxquels nos hôpitaux pourraient être confrontés.

¹ En l'absence de tout financement, le CHB n'a pas retenu l'hypothèse de faire appel à l'intérim, qui n'est d'ailleurs pas une solution opérationnelle dans cette partie de l'Oise.