

Emergence des entérocoques résistants aux glycopeptides (ERV) en France, 2001-2005

Bilan et conséquences

Dr Bruno Coignard, InVS/DMI/NOA

Journée PH Hygiène, CClin Paris-Nord, 15/12/2005

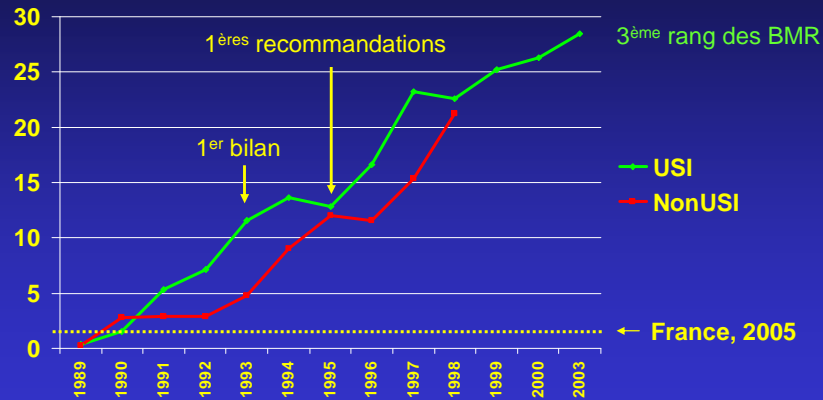


Entérocoques résistants aux glycopeptides

Rappel de la problématique



Proportion de résistance à la vancomycine chez les entérocoques, NNIS System, USA, 1989 - 2003



Enjeux : ERV et mortalité

- Impact de la résistance sur la mortalité

Mortalité (%)	ERV	ESV
MMWR, 1995	36,6	13,6
Edmond et al (CID, 1995) (bactériémies)	70,0	30,0
Shay et al (JID, 1995)	32,6	6,5

- Méta-analyse (Salgado and Farr, ICHE, 2003) :
« Beaucoup d'études inadéquates, mais association des ERV avec plus forts taux de rechutes, de mortalité et coûts. »
- Questions : facteurs de co-morbidité, fréquence des colonisations, mortalité attribuable ?

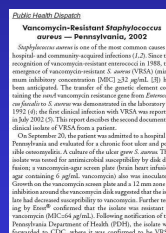


Enjeux : transfert de résistance à *S. aureus*

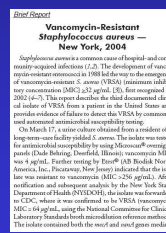
- USA, 2001 – 2004 : 3 souches de *S. aureus* vanA
 - contexte de haute prévalence d'ERV
 - un cas: transfert au site de l'infection entre ERV et *S. aureus* (Whitener CJ et al, 2004 ; Weigel LM et al, 2003)
 - une souche: plasmide hybride staphylocoque / entérocoque (Tenover FC et al, 2004)



05/07/2002



21/10/2002



23/04/2004



ERV : facteurs de risque d'acquisition et transmission

- Services
 - USI, hémato-cancérologie, néphrologie-hémodialyse,
 - transplantation, chirurgies majeures (thorax, abdomen)
- Facteurs de risque:
 - traitement antibiotique (vancomycine, céphalosporines, imipénème, anti-anaérobies)
 - cathéter central
 - insuffisance rénale
 - durée de séjour, hospitalisations multiples, grand âge
- Facteurs de risques communs avec SARM, ESBL, *C. difficile*, *Candida* (Safdar and Maki, Ann Int Med, 2002)
- Transmission
 - mains, environnement, matériel
 - rôle de la diarrhée, de l'incontinence fécale, des suppurations
 - idem BLSE ?



Les nouveaux antibiotiques

- Solutions aux problèmes thérapeutiques immédiats mais développement de R sur le plus long terme.
 - Quinupristine-dalfopristine
 - spectre limité à *E. faecium*
 - 5-15% de résistance acquise
 - Linézolide
 - émergence de souches R et deux cas reliés d'isolement d'entérocoques résistants à la vancomycine et au linézolide dans une même unité aux USA (NEJM, 2003).
 - Daptomycine, tigécycline



Prévention des épidémies à ERV

- Pas de recommandations spécifiques en France
- USA (1995), Canada (1997) : les bases sont
 - limitation de l'usage de la vancomycine
 - formation et information
 - amélioration de la détection de la résistance, l'identification d'espèce dans les laboratoires, le rapport au clinicien
 - recherche dans les selles chez les porteurs sains : identification des groupes à risque
 - mesures d'hygiène +++
 - chambre seule
 - précautions contact
 - recherche de portage chez les patients au voisinage
 - etc... (assez proche ESBL, SARM)
 - décontamination digestive sélective: place ? avec quoi ?

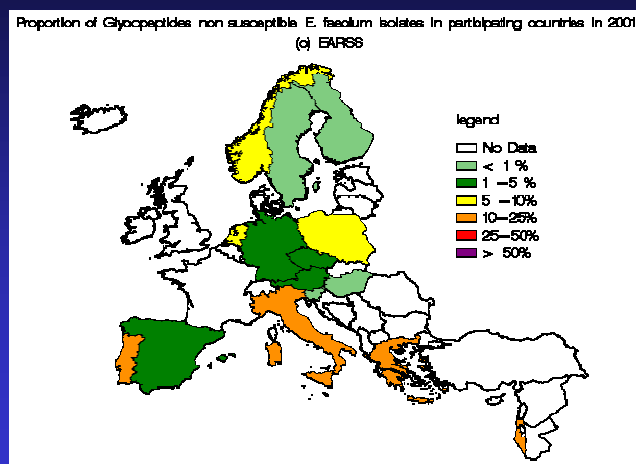


Echec du contrôle des ERV aux USA

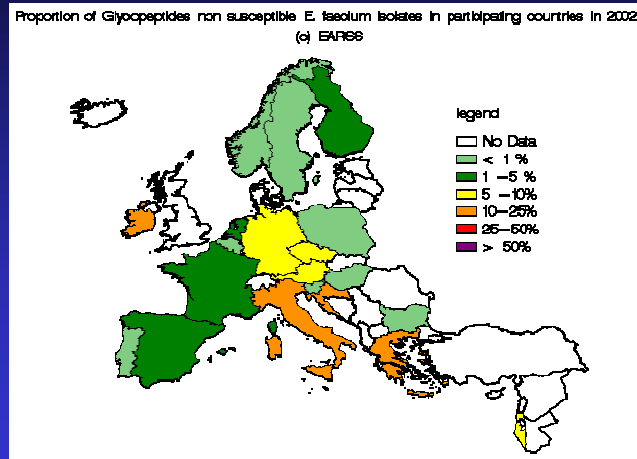
- Attribué à
 - la diffusion tardive de recommandations et leur application hétérogène par les établissements (McGowan JE, JHI 2004)
- Et pourtant ça marche !
 - Control of vancomycin-resistant enterococcus in health care facilities in a region (Ostrowsky et al, NEJM 2001)
 - 32 établissements de santé d'une même région
 - dépistage + mesures d'hygiène + formation
 - étude avant-après : 1997 (2.2 p.100 patients) vs. 1999 (0.5)



Les ERV en Europe – EARSS 2001



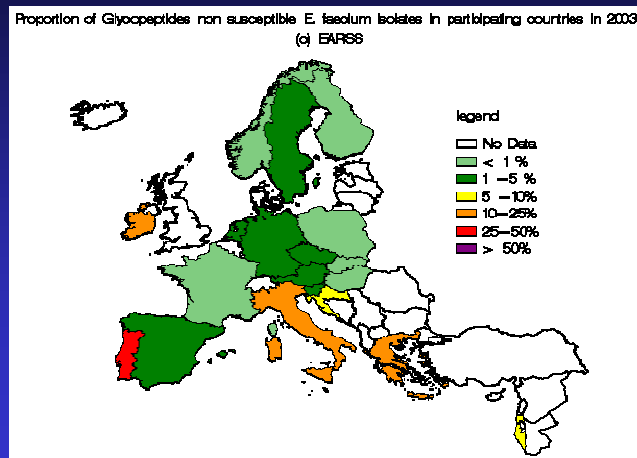
Les ERV en Europe – EARSS 2002



Source : <http://www.earss.rivm.nl/>



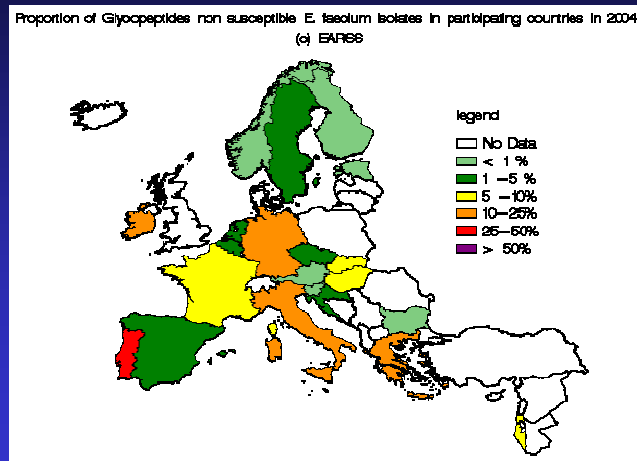
Les ERV en Europe – EARSS 2003



Source : <http://www.earss.rivm.nl/>



Les ERV en Europe – EARSS 2004



Source : <http://www.earss.rivm.nl/>



Entérocoques résistants aux glycopeptides

En France



Les ERV en France (avant 2005)

- Fréquence à l'hôpital estimée à 1-2% (6-8% chez *E. faecium*)
 - ONERBA 1999-2002
 - EARSS 2003
 - Pangon et al., 1999 ; Bertrand et al., 2000
 - Thouverez et al., 2004 ; Jones et al., 2004
- Mais petites épidémies ...
 - Garnier et al., 2004 (*E. faecalis*)
 - plus récemment Robien et al., 2004
- Situation connue par publications, études de surveillance longitudinales, mais avec retard inhérent à la méthode de suivi
- Alerte: signalements externes de cas ou d'épidémies (>2001)
- Portage fécal communautaire : 9% (?)
 - Guérin F et al, 1998

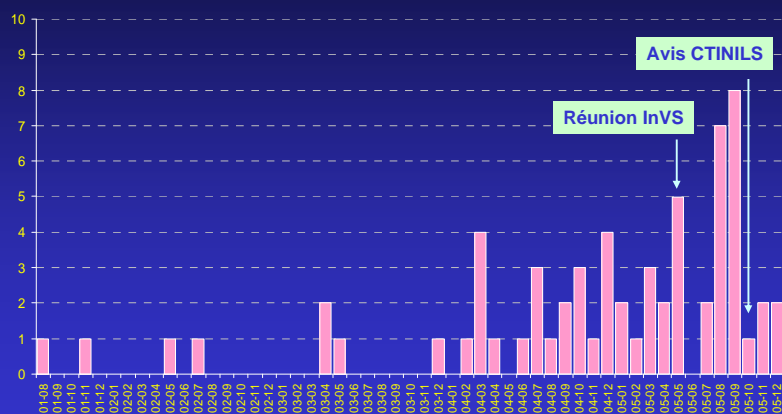


ERV : comparaison France vs. USA

	France	USA
Prévalence	Faible (<1%)	Forte (>25%)
Epidémies	Peu fréquentes	Fréquentes
Type de souches	<i>E. faecium vanA</i>	Mixité (<i>vanA</i> , <i>vanB</i> , <i>E. faecium</i> , <i>E. faecalis</i>)
Multirésistance	Résistance péni	<i>E. Faecium</i> co-R ampi, genta, vanco
Additifs antibiotiques (élevages)	Avoparcine (≤1997) + autres	Pas d'avoparcine (autres)
Réservoirs	Intestinal (communauté)	Intestinal (hôpitaux)



Signalements à ERV, France, par mois, août 2001 – décembre 2005 (N=64)



Signalements de VRE, par semestre, France, août 2001 – décembre 2005

Date de signalement	Signalements					Cas signalés (N)
	Total	VRE		VRE (nouveaux cas groupés)		
	N	n	%	n	%	
2 ^{ème} semestre 2001	117	2	1,7	0	0,0	2
1 ^{er} semestre 2002	310	1	0,3	0	0,0	1
2 ^{ème} semestre 2002	260	1	0,4	0	0,0	1
1 ^{er} semestre 2003	285	3	1,1	0	0,0	3
2 ^{ème} semestre 2003	407	1	0,2	1	0,2	2
1 ^{er} semestre 2004	492	7	1,4	2	0,4	9
2 ^{ème} semestre 2004	362	14	3,9	4	1,1	54
1 ^{er} semestre 2005	440	13	3,0	0	0,0	44
2 ^{ème} semestre 2005 *	314	22	7,0	8	2,5	88
Total	2 987	64	2,1	15	0,5	204

* : données incomplètes (au 13/12/05) pour ce semestre.



Signalements à ERV, France, août 2001 – décembre 2005, par interrégion (13/12/2005)



Signalements à ERV, France (13/12/05)

- 64 signalements, de 40 établissements de santé
- 204 cas signalés
- 496 cas au total (bilan actualisé) ← **Importance du suivi !**
- 469 cas documentés
 - infections : 102 (22%)
 - Colonisations : 367 (78%)
 - ratio infections / colonisations = 0,28
 - mais politiques de dépistage variables selon les épisodes
- 15 épisodes de cas groupés
 - nombre médian de cas par épisode : 7 [min=2 ; max=244]
- par espèce
 - *E. faecium* : 50 (78%)
 - *E. faecalis* : 11 (17%)
 - *E. spp ou autres* : 3 (5%)
- (19 signalements à entérocoques vanco-S ou non précisé)

ERV : vigilance depuis 2005

- **Bilan (mai 2005) : 3 cas groupés, ampleur inhabituelle**
 - Hôpital A, mars 2004 – :
133 cas (49 infections) dans 24 services sur 4 sites
 - Hôpital B, décembre 2004 – :
126 cas (3 infections) dans 15 services sur 4 sites
 - Hôpital C, octobre 2004 – : 57 cas (dont 11 infections) en néphrologie, contrôle initial et reprise récente en gériatrie (souche *vanA* de résistance hétérogène aux GP)
- **3 épidémies clonales : transmission croisée**
 - pulsotypes différents d'un établissement à l'autre
- **Cas groupés inhabituels par leur ampleur, de contrôle difficile, ce d'autant que mesures tardives**

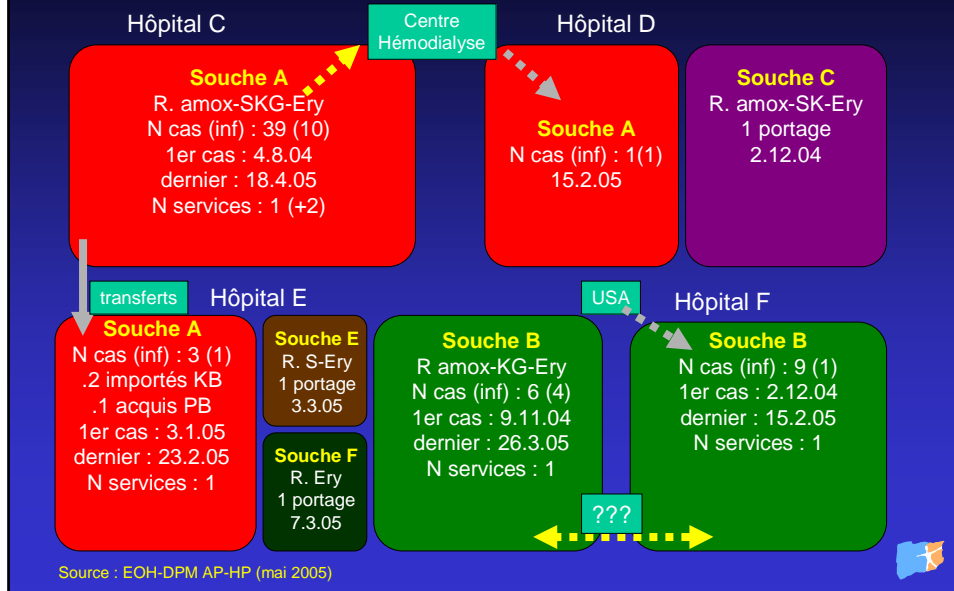


Depuis mai 2005

- **Accumulation de données**
 - signalements plus précoces
 - mesures de contrôle plus systématiques
 - investigations plus fréquentes, plus rapides
 - échanges de souches accru : comparaisons
- **Retours d'expérience**
 - exemple 1 : données AP-HP (EOH-DPM)
 - exemple 2 : enquête cas-témoins (Nancy)
 - exemple 3 : signalement d'un porteur transféré



① *E. faecium* vanA, AP-HP 2004-2005



② CHU de Nancy (enquête cas-témoins)

- Epidémie à *E. faecium* vanA (octobre 2004 à ce jour)
- Mesures instituées
 - surveillance, dépistage, enquête de prévalence (tous services)
 - formation des personnels soignants, suivi des porteurs, etc.
- Etude cas-témoins : facteurs de risque d'acquisition au CHU ?
 - 83 cas = patients colonisés ou infectés
 - 83 témoins = patients ERV(-) pendant le séjour et à leur sortie
 - appariement sur âge, sexe, service

Facteur	OR _a	IC _{95%}	p
Portage de SAMR	6,13	[1,06 – 35,26]	0,042
Traitement par C3G	4,55	[1,80 – 11,49]	0,001
Traitement par glycopeptides	4,76	[1,40 – 16,17]	0,012
Toilette avec savonnette	4,60	[1,90 – 11,10]	0,001
Kinésithérapie pendant le séjour	5,52	[1,99 – 15,30]	0,001

Lavigne T, Diguio N, Tronel H, Moulin V, Kammerer L, Hartemann P. Epidémie de colonisation à *E. faecium* dans un CHU : étude cas-témoïn. 25^{ème} RICA 2005, Paris, 1-2 décembre 2005 (abstract 133/330).

③ Patient porteur ERV transférée (été 2005)

- **Patiente de 52 ans**
 - habitant dans l'Est de la France
 - maison secondaire dans les Landes
- **Hospitalisée dans un CHU de l'Est**
 - sortie pendant l'été, porteuse ERV connue
- **Réhospitalisée dans le Sud-Ouest une semaine après**
 - dans un CH périphérique
 - puis transférée dans un CHU du Sud-Ouest
- **Signalement aux équipes soignantes du Sud-Ouest du statut porteur de la patiente**
 - courrier de sortie
 - contacts téléphoniques direct avec le CHU de l'Est
- **Isolement contact précoce et limitations des cas secondaires**
 - 1 seul cas secondaire dans le CHU du Sud-Ouest
 - colonisation digestive, signalée



Entérocoques résistants aux glycopeptides

Les questions... et certaines réponses



Les questions posées au groupe InVS

A-t-on un reflet exact de la situation en France ?	Oui
Efficacité de la vigilance, de l'alerte ?	Oui
Les laboratoires savent-ils dépister les souches R ?	Oui
Assiste-t-on à un changement d'épidémiologie ?	Oui
Epidémies : facteurs de risques nouveaux ?	Non
Mise à jour des recommandations françaises de prévention BMR ? Recommandations spécifiques VRE ?	CTINILS
Est-on prêt pour affronter une situation épidémique ?	?
Le niveau de formation/information est-il suffisant ?	?



Recommandations du groupe InVS pour la surveillance et l'alerte (juin 2005)

Renforcer le signalement des ERV : tout cas groupé d'infection ou colonisation doit être signalé au CClin et à la Ddass	InVS DHOS
Sensibiliser les services les plus à risque (néphrologie-hémodialyse, transplantation, réanimation)	
Pour les infections à entérocoques méritant un traitement par vancomycine, mesurer les CMI par E-test	CA-SFM (2006)
Lors de cas groupés, transmettre un échantillon de souches représentatives au CNR Streptocoques (+CNR Antibiotiques)	InVS DHOS
Etudier la faisabilité d'une étude hospitalière ponctuelle, multicentrique, pour compléter les données actuelles ; portage de ERV dans certains services à risque ?	ONERBA CNR InVS
Promouvoir de nouvelles études sur le portage communautaire de ERV chez l'homme	CNR InVS
Réactiver une surveillance bactérienne sentinelle chez l'animal	AFSSA



Avis CTINILS du 06/10/05 (1/3)

En l'absence de cas groupés d'infection ou colonisation

1. mettre en place un système de **surveillance** et d'**alerte** des EOHH et CLIN à partir du laboratoire, pour tous les prélèvements ERV(+)
2. **signalement sans délai** à la Ddass et au CClin de tout cas identifié
3. mise en place des **précautions contact**
4. **bionettoyage** quotidien
5. **recherche** systématique de **portage** dans les selles chez les patients contacts d'un cas identifié (patients pris en charge dans la même unité)
6. **information** des structures d'aval (établissement de santé et autres) **si transfert**
7. renforcement de l'**hygiène des mains** : PHA +++
8. mise en place d'une **politique de restriction** raisonnée et efficace de l'usage des **glycopeptides**, mais aussi **C3G, imipénème, anti-anaérobies** (suivi des consommations en DDJ / 1000 JH)



Avis CTINILS du 06/10/05 (2/3)

D'autre part, en présence de cas groupés d'infection ou colonisation

9. **signalement systématique sans délai** à la Ddass et au CClin
10. **transmission** des souches au CNR « mécanismes de résistance aux antibiotiques »
11. **identification** des patients et services à risque pour **dépistage systématique**
12. **identification des réadmissions** des porteurs connus et **isolement** ;
dépistage des patients réadmis au statut ERV inconnu, et isolement jusqu'au résultat
13. **mise en place ou renforcement des mesures de contrôle** (cf. recommandations BMR)
 14. précautions standard + contact
 15. SHA
 16. isolement ou sectorisation
 17. réorganisation des soins
 18. bionettoyage
 19. dépistage des patients contact
 20. signalisation si transfert (plateaux techniques)
 21. formation des personnels
 22. réduction des admissions
 23. évaluation de ces mesures
24. **dimension régionale** (suivi coordonné CClin, antennes, Ddass, Drass et ARH)
25. **limitation des transferts** de patients ERV(+) à haut risque de dissémination, **information des structures d'aval**, s'assurer de leur connaissance des procédures de prévention
26. **restriction** au maximum de l'usage des **glycopeptides, C3G, imipénème, anti-anaérobies**



Avis CTINILS du 06/10/05 (3/3)

Dans tous les cas

27. de débiter un traitement antibiotique uniquement sur des arguments objectifs d'infection clinique à ERV



Recommandations du CA-SFM (18/11/05)

Concernant la détection de la résistance acquise des entérocoques aux glycopeptides :

- Du fait d'une expression parfois faible ou tardive de la résistance aux glycopeptides des entérocoques, il est recommandé de déterminer les CMI de la vancomycine et de la teicoplanine par la méthode de dilution en gélose ou par toute technique ayant démontré, pour ces antibiotiques, son équivalence avec la technique de référence lorsque, après 24 heures d'incubation :
 - le diamètre de la zone d'inhibition des disques de l'un des deux glycopeptides est ≤ 17 mm
 - le diamètre de la zone d'inhibition du disque de vancomycine est inférieur d'au moins 3mm à celui du disque de teicoplanine
 - quelques colonies sont présentes dans la zone d'inhibition de l'un des deux glycopeptides
 - les souches sont catégorisées I ou R à au moins l'un des deux glycopeptides par les méthodes automatisées.
- Il convient aussi de vérifier l'identification, notamment en cas d'infection sévère, *Enterococcus casseliflavus* et *Enterococcus gallinarum* étant naturellement résistants aux glycopeptides.

